(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-542178
(P2024-542178A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

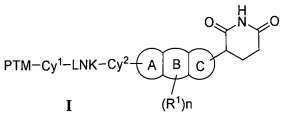
| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 413/14* | *(2006.01)* | C07D | 413/14 | CSP　4C086 |
| *A61K 31/497* | *(2006.01)* | A61K | 31/497 | |
| *A61P 37/00* | *(2006.01)* | A61P | 37/00 | |
| *A61P 37/08* | *(2006.01)* | A61P | 37/08 | |
| *A61P 29/00* | *(2006.01)* | A61P | 29/00 | |

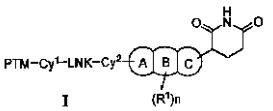
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全328頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-527695(P2024-527695)
(86)(22)出願日　令和4年11月18日(2022.11.18)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月8日(2024.7.8)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/132769
(87)国際公開番号　WO2023/088406
(87)国際公開日　令和5年5月25日(2023.5.25)
(31)優先権主張番号　202111371514.4
(32)優先日　令和3年11月18日(2021.11.18)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202210824373.5
(32)優先日　令和4年7月13日(2022.7.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211378992.2
最終頁に続く

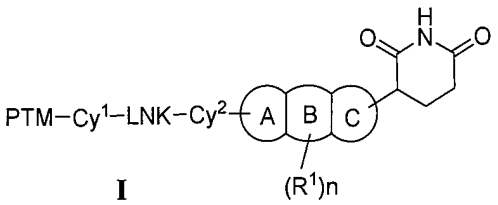
(71)出願人　516089784
チア タイ ティエンチン ファーマシューティカル グループ カンパニー リミテッド
Ｃｈｉａ Ｔａｉ Ｔｉａｎｑｉｎｇ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｇｒｏｕｐ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．
中華人民共和国２２２０６２江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
Ｎｏ．３６９ Ｙｕｚｈｏｕ Ｓｏｕｔｈ Ｒｄ．，Ｌｉａｎｙｕｎｇａｎｇ，Ｊｉａｎｇｓｕ ２２２０６２ Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　110001999
弁理士法人はなぶさ特許商標事務所
(72)発明者　張 寅生
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　縮合イミド誘導体

(57)【要約】
式Ｉで示される縮合イミド誘導体、その製造方法、当該化合物を含有する医薬組成物、及び関連疾患（例えば、がん）の治療におけるその用途を提供する。
【化１】




【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩であって、
【化１】




Ｉ

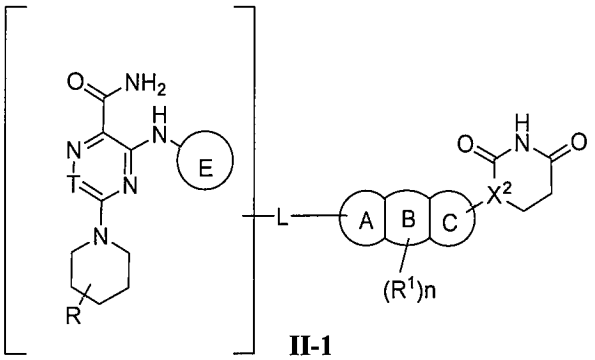
式中、
環Ａは、存在せず、又は、Ｃ５～１０シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、
環Ｂは、ベンゼン環基から選ばれ、
環Ｃは、イソオキサゾリル基又はフリル基から選ばれ、
各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ基、又はハロＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基から独立的に選ばれ、
ｎは、０、１、２又は３から選ばれ、
Ｃｙ$^{1}$は、単結合、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換され、
ＬＮＫは、単結合、Ｃ$_{1}$～$_{12}$アルキレン基又はＣ$_{1}$～$_{12}$ヘテロアルキレン基から選ばれ、
Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、Ｃ$_{3}$～$_{12}$シクロアルキル基若しくは４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換され、
各Ｒ$^{a}$及びＲ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル基、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ基、ハロＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキルアミノ基、又はジＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルアミノ基から独立的に選ばれ、
ＰＴＭは、標的タンパク質と結合する薬物又はその誘導体から選ばれる、化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項２】
前記ＰＴＭは、ＡＲ、ＥＲ、キナーゼ、ホスファターゼ、ＭＤＭ２、ヒトＢＥＴブロモドメインタンパク質、Ｈｓｐ９０、ＨＤＡＣ、ヒトリシンメチル基転移酵素、ＲＡＦ受容体、ＦＫＢＰ、血管内皮細胞増殖因子、免疫抑制に関連する受容体若しくはタンパク質、芳香族炭化水素受容体、甲状腺ホルモン受容体、ＨＩＶプロテアーゼ、ＨＩＶインテグラーゼ、ＨＣＶプロテアーゼ、ＨＢＶプロテアーゼ又はアシルプロテインチオエステラーゼ１及び／若しくは２に作用する薬物又はその誘導体から選ばれ、
任意に、前記ＰＴＭは、ＡＬＫ、ＢＥＴ、ＣＤＫ、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥ１、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＲＡＳ、ＢＴＫ、ＶＥＧＦＲ、ＪＡＫ、ＨＥＲ２、ＨＤＡＣ、Ａｋｔ、ＰＩ３Ｋ、ｍＴＯＲ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＳＲＣ、ＭＤＭ２、ＲＡＦ、ＩＲＡＫ４、ＳＴＡＴ３及びｃ－Ｍｙｃに作用する薬物若しくはその誘導体から選ばれ、
又は、前記ＰＴＭは、ＡＬＫ、ＢＲＤ４、ＣＤＫ４／６、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥｌ、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＫＲＡＳ、ＥＧＦＲ、ＢＴＫ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＪＡＫ、ＭＤＭ２若しくはＲＡＦに作用する薬物若しくはその誘導体から選ばれ、
又は、前記ＰＴＭは、ＢＴＫ若しくはＷＥＥ１に作用する薬物若しくはその誘導体から選ばれ、

又は、前記ＰＴＭは、ＢＴＫに作用する薬物若しくはその誘導体から選ばれる、請求項１に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３】

式ＩＩ－１化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩であって、

【化２】




II-1

式中、

Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、

Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、

環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、

Ｌは、接続基から選ばれ、

ただし、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$又はｎは、請求項１に記載のとおりである、化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

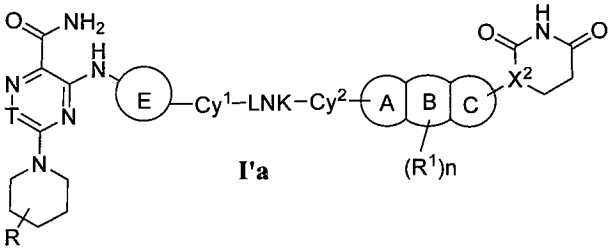
【請求項４】

Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－から選ばれ、ただしＣｙ$^{1}$、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{2}$は、請求項１に記載のとおりである、請求項３に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項５】

式Ｉ’ａ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩から選ばれ、

【化３】




I'a

式中、

Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、

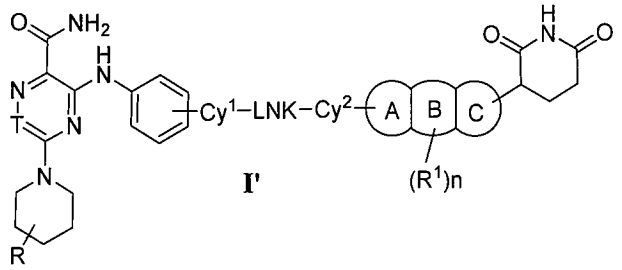
Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、

環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、

環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$、ｎ、Ｃｙ$^{1}$、ＬＮＫ及びＣｙ$^{2}$の定義は、請求項１又は３に

記載のとおりである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項６】
$X^2$は、ＣＨから選ばれ、又は、$X^2$は、Ｎから選ばれる、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項７】
環Ｅは、フェニル基、ベンゾ$Ｃ_{5～12}$シクロアルケニル基若しくはベンゾ５～１２員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
又は、環Ｅは、フェニル基、ベンゾ$Ｃ_{5～6}$シクロアルケニル基若しくはベンゾ５～１１員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
又は、環Ｅは、フェニル基、ベンゾ５員ヘテロシクロアルケニル基、ベンゾ６員ヘテロシクロアルケニル基、ベンゾ１０員ヘテロシクロアルケニル基若しくはベンゾ１１員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項８】
式Ｉ’化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩から選ばれ、
【化４】




I'

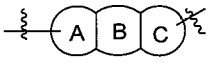
式中、
Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又は$Ｃ_{1～6}$アルキル基によって置換される、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項９】
環Ａは、存在せず、又は、$Ｃ_{5～8}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５員ヘテロアリール基から選ばれ、環Ａは、存在せず、又は、$Ｃ_{5～7}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５員ヘテロアリール基から選ばれ、環Ａは、存在せず、又は、$Ｃ_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５員ヘテロアリール基から選ばれ、
又は、環Ａは、存在せず、又は、$Ｃ_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、若しくはオキサゾリル基から選ばれ、
又は、環Ａは、存在せず、又は、$Ｃ_5$シクロアルケニル基、$Ｃ_6$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員若しくは９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基若しくはオキサゾリル基から選ばれ、
又は、環Ａは、存在せず、又は、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基、アザスピロノネニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基若しくはオキサゾリル基から選ばれ、
又は、環Ａは、$Ｃ_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基若しくはアザスピロノネニル基から選ばれる、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１０】

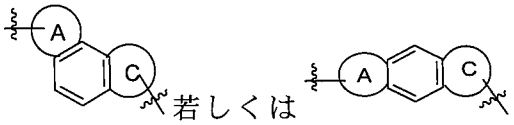
構造部分

【化５】



は、

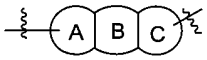
【化６】




から選ばれ、

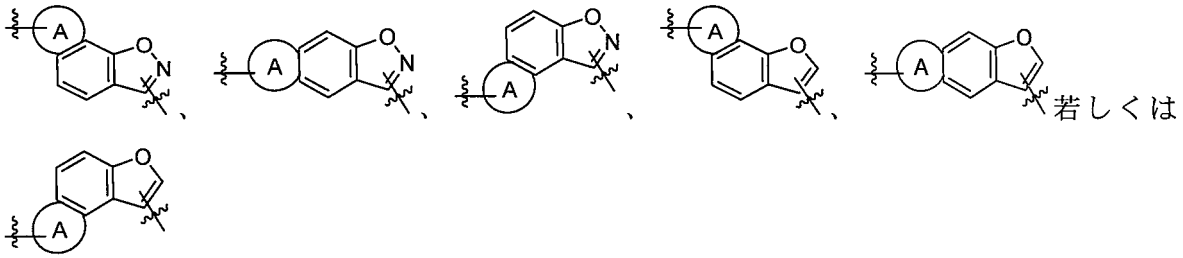
又は、構造部分

【化７】



は、

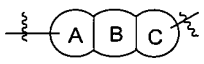
【化８】




から選ばれ、

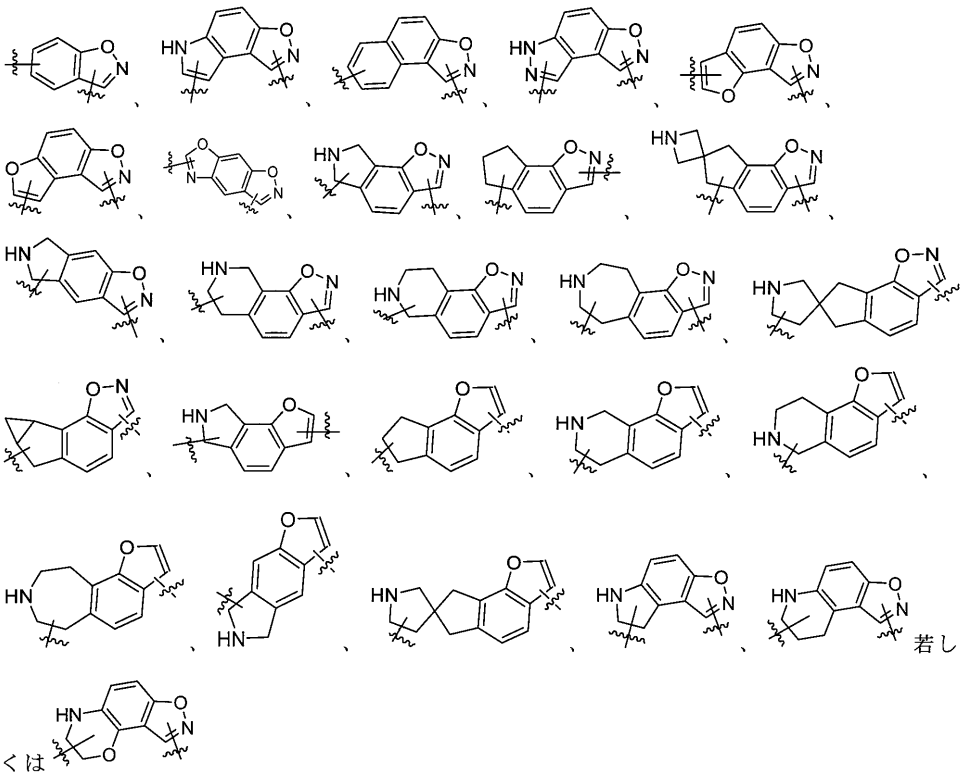
又は、構造部分

【化９】



は、

【化１０】



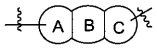
若しくは



から選ばれ、

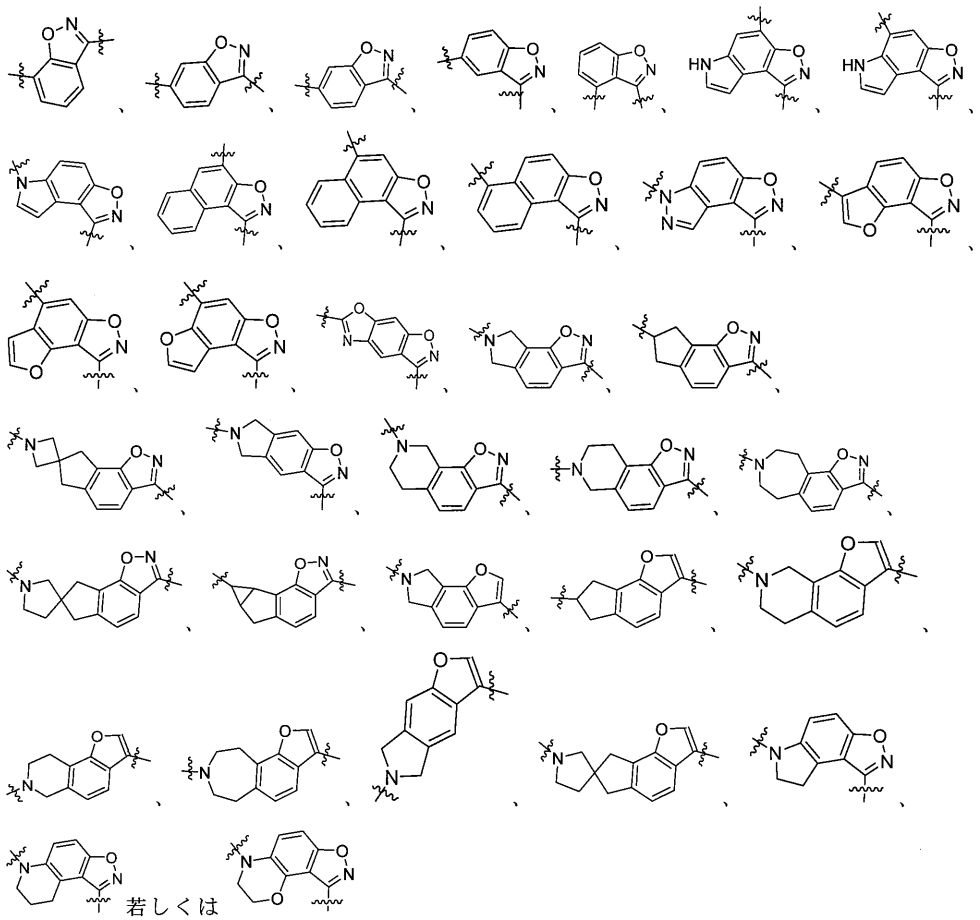
又は、構造部分

【化１１】



は、

【化１２】



から選ばれる、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１１】

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、若しくはハロＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれ、

又は、各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素、臭素、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくは－ＣＮから独立的に選ばれ、

又は、各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素若しくは臭素から独立的に選ばれ、

又は、各Ｒ$^{1}$は、フッ素から独立的に選ばれる、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

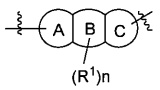
【請求項１２】

ｎは、０、１若しくは２から選ばれ、又は、ｎは、０若しくは１から選ばれる、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１３】

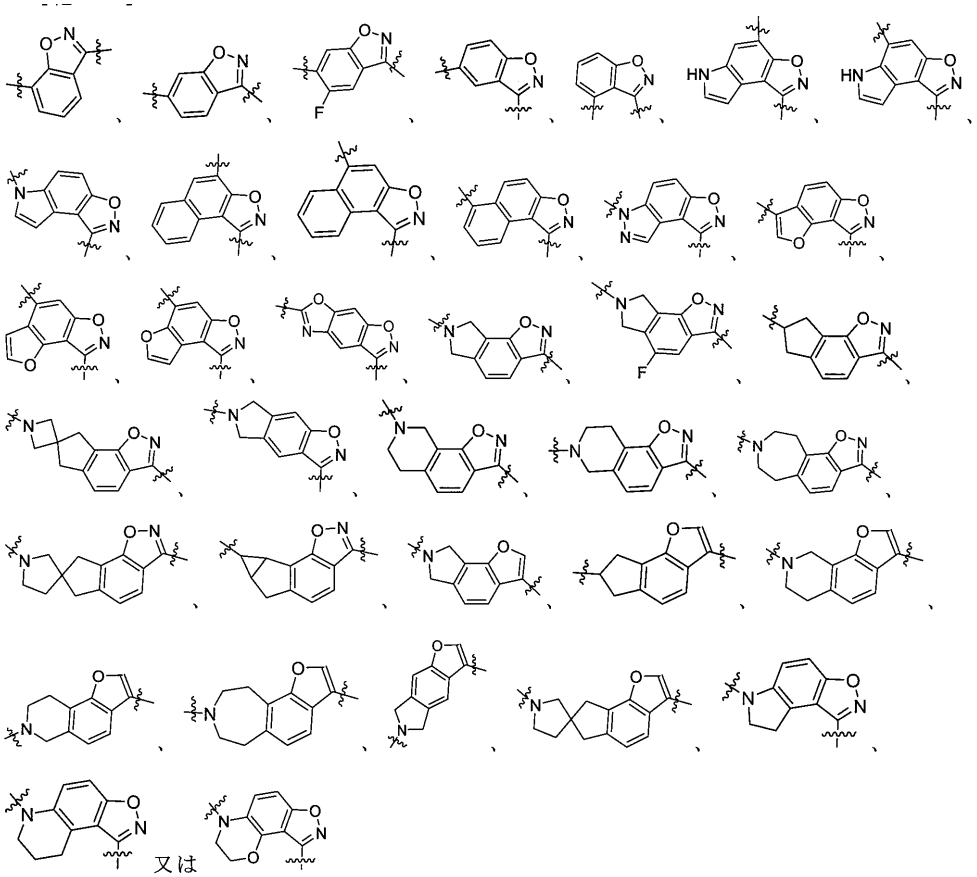
構造部分

【化１３】




は、

【化１４】



から選ばれる、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１４】

構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{2}$－若しくは－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれ、

又は、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－若しくは－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１５】

Ｃｙ$^{1}$は、単結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の基、即ち、Ｃ$_{4～11}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

又は、Ｃｙ$^{1}$は、単結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の基、即ち、Ｃ$_{6～9}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

又は、Ｃｙ$^{1}$は、単結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の基、即ち、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{9}$シクロアルキル基、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員若しくは１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

又は、Ｃｙ$^{1}$は、単結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の基、即ち、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{9}$シクロアルキル基、４員、６員、若しくは８～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

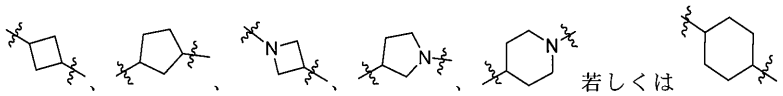
又は、Ｃｙ$^{1}$は、単結合から選ばれ、

又は、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{9}$シクロアルキル基から選ばれ、

又は、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、４員、６員、若しくは８～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、
又は、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、８員、９員、１０員若しくは１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、
又は、Ｃｙ$^{1}$は、単結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、シクロヘキシル基、スピロノニル基、アゼチジニル基、オクタヒドロシクロペンタピロリル基、ピペリジニル基、モノアザスピロノニル基、ジアザスピロノニル基、アザビシクロノニル基、モノアザスピロウンデシル基若しくはジアザスピロウンデシル基から選ばれる、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１６】
ＬＮＫは、単結合、Ｃ$_{1～6}$アルキレン基若しくはＣ$_{1～6}$ヘテロアルキレン基から選ばれ、
又は、ＬＮＫは、単結合若しくはＣ$_{1～4}$アルキレン基から選ばれ、
又は、ＬＮＫは、単結合若しくはＣ$_{1～3}$アルキレン基から選ばれ、
又は、ＬＮＫは、単結合若しくは－ＣＨ$_{2}$－から選ばれる、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１７】
Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、Ｃ$_{4～11}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換され、
又は、Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、Ｃ$_{4～6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基若しくはヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{b}$によって置換され、
又は、Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基若しくはピペリジニル基から選ばれ、前記シクロブチル基、シクロペンチル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基若しくはピペリジニル基は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{b}$によって置換され、
又は、Ｃｙ$^{2}$は、
【化１５】




から選ばれる、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１８】
Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、ハロＣ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルキルアミノ基、若しくはジＣ$_{1～3}$アルキルアミノ基から独立的に選ばれ、
又は、Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ若しくはＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれ、
又は、Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくは－ＣＮから独立的に選ばれる、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項１９】
前記Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～3}$アルキル基によって置換され、
又は、前記Ｒは、水素若しくは５員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ若しくはＣ$_{1～3}$アルキル基によって置換され、

又は、前記Ｒは、水素若しくはイミダゾリニル基から選ばれ、前記イミダゾリニル基は、任意に＝Ｏ若しくはメチル基によって置換され、

又は、前記Ｒは、水素若しくは

【化１６】

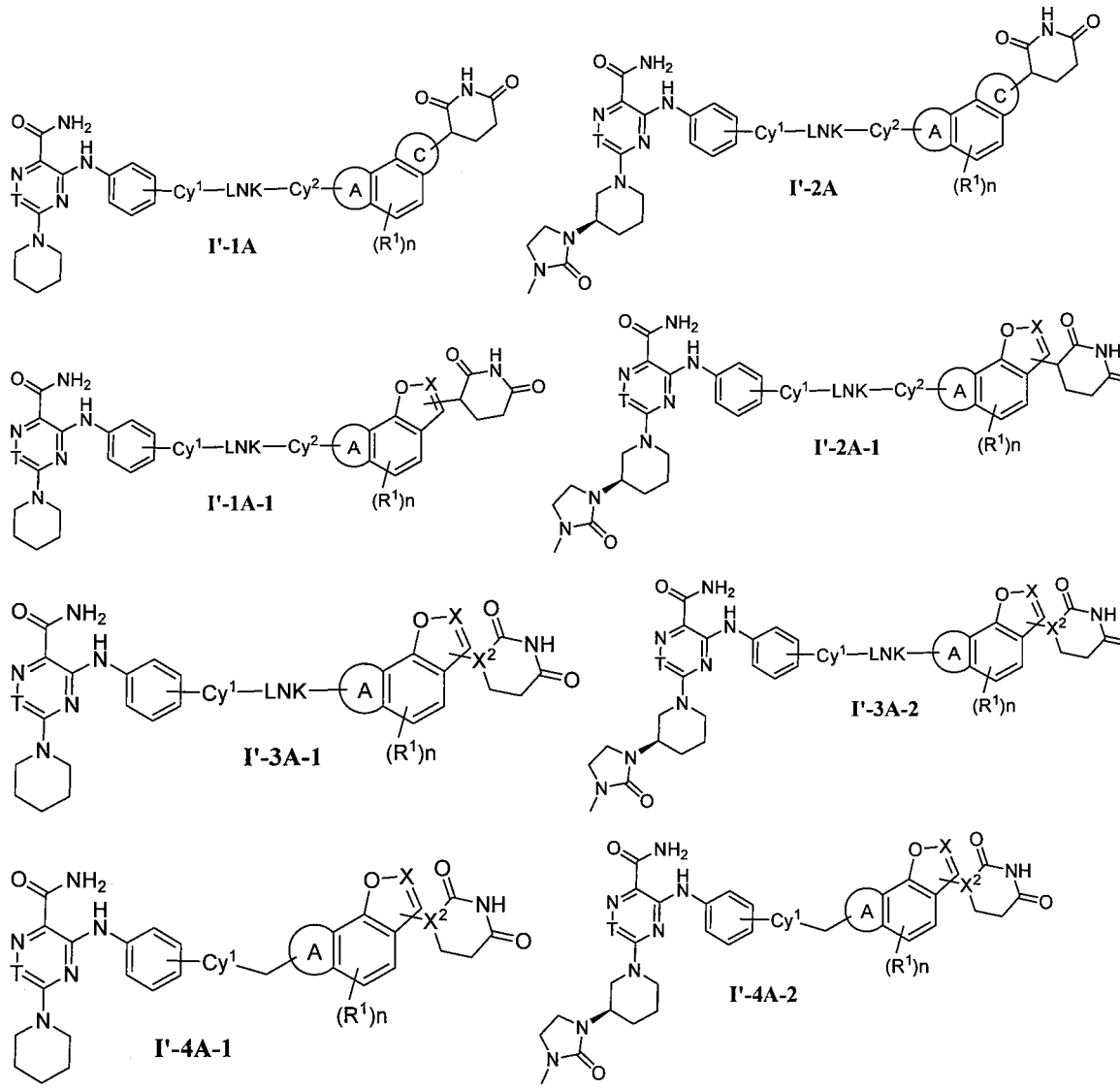


から選ばれる、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２０】

式Ｉ、式ＩＩ、式Ｉ’ａ又は式Ｉ’化合物は、式Ｉ’－１Ａ、式Ｉ’－２Ａ、式Ｉ’－１Ａ－１、式Ｉ’－２Ａ－１、式Ｉ’－３Ａ－１、式Ｉ’－３Ａ－２、式Ｉ’－４Ａ－１、式Ｉ’－４Ａ－２化合物から選ばれ、

【化１７】

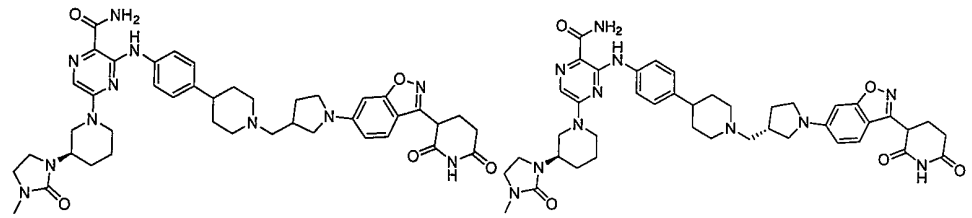


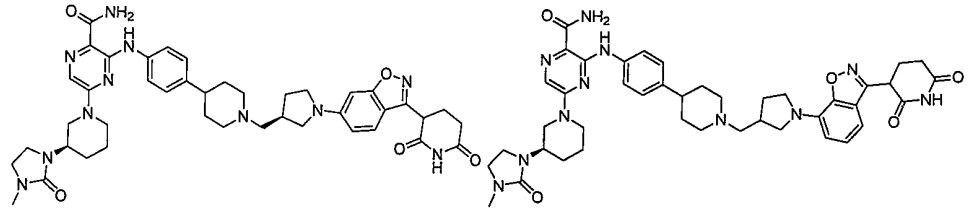

Ｘは、ＣＨ又はＮから選ばれる、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

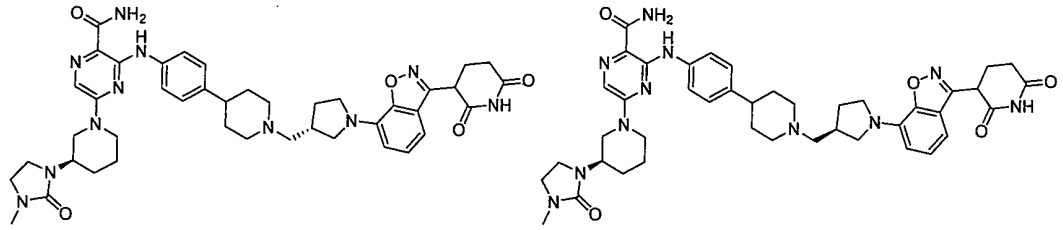
【請求項２１】

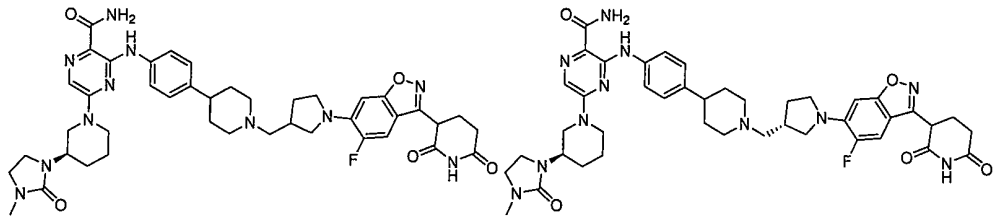
以下の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

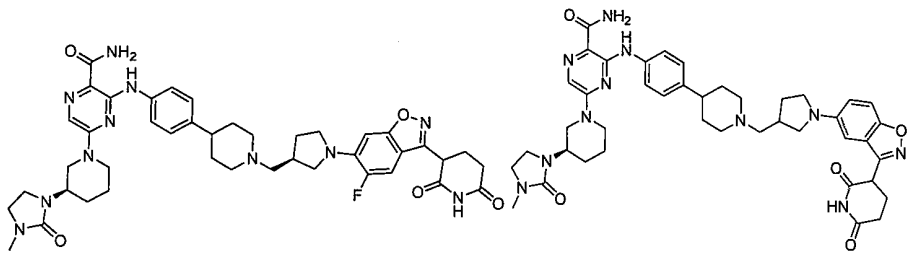
【化１８】

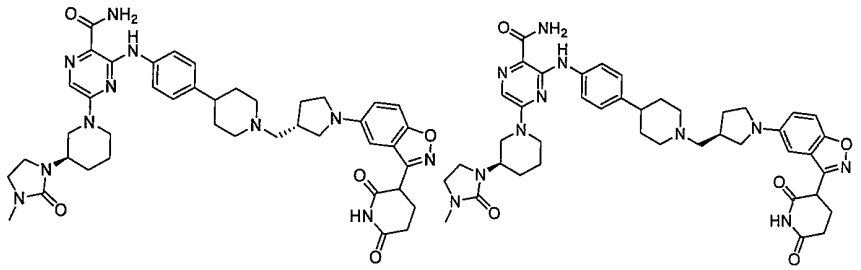


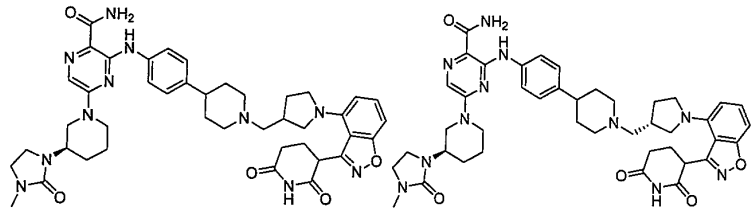


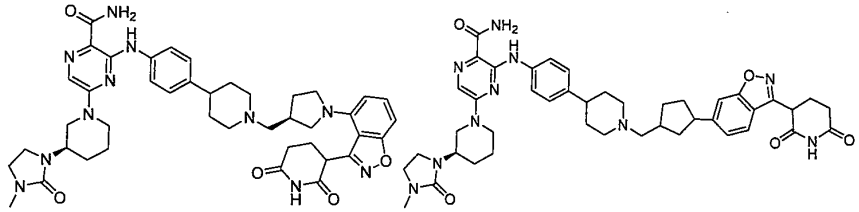


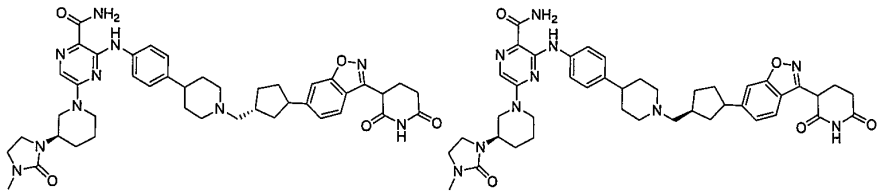


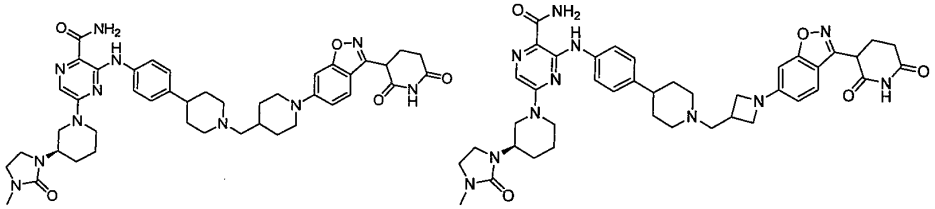


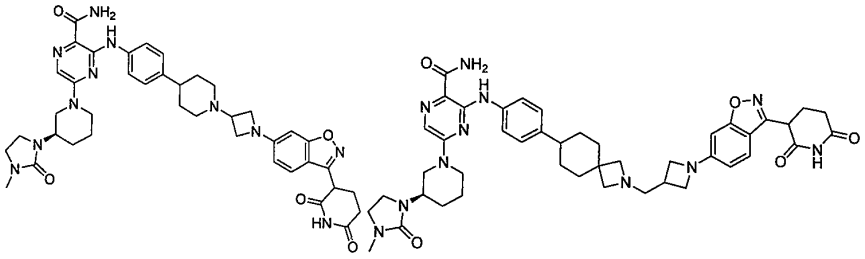


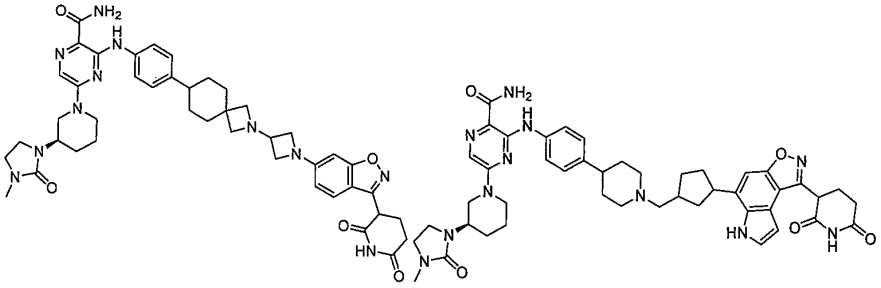


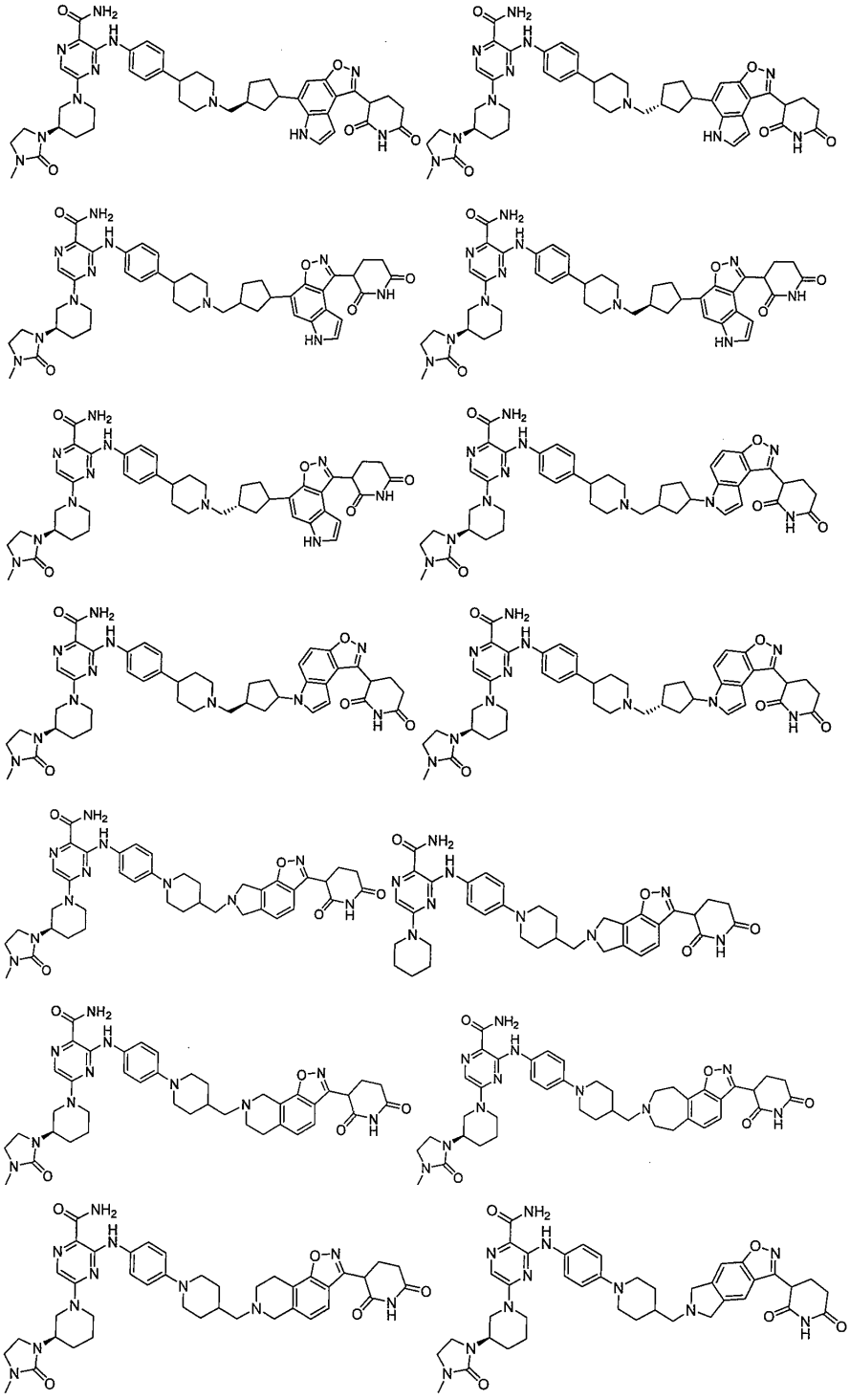


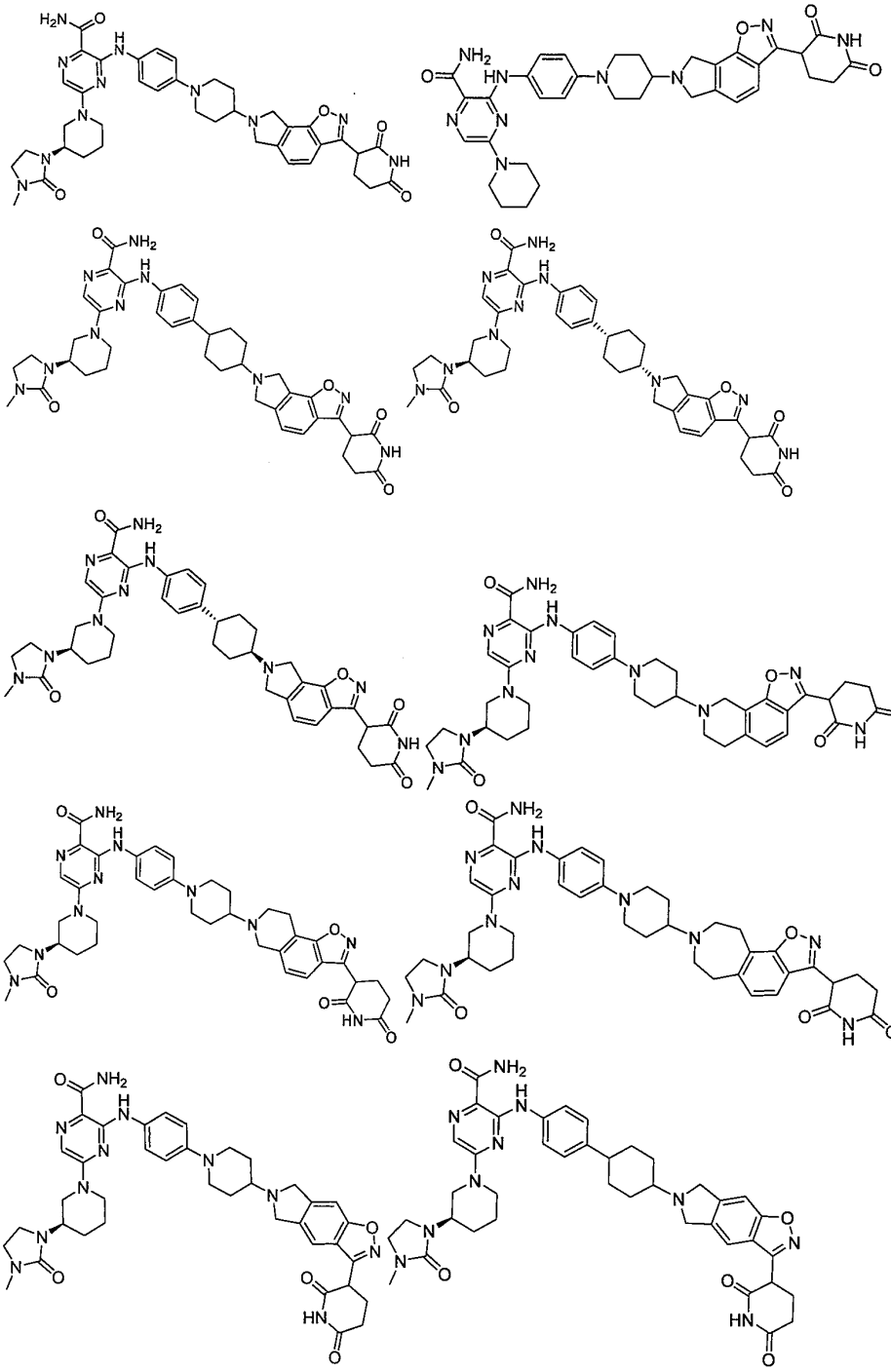


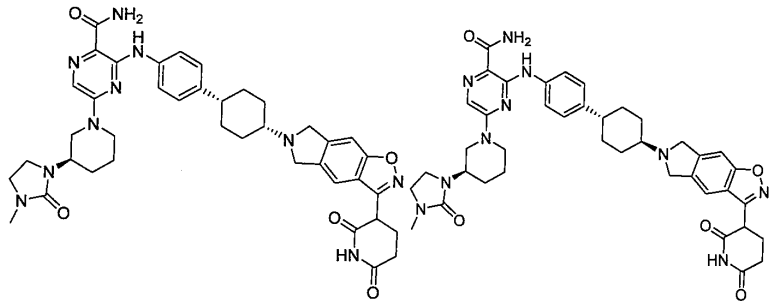


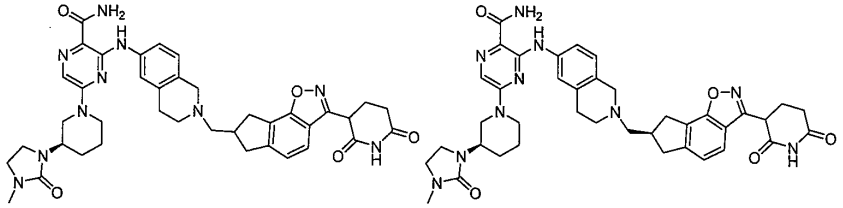


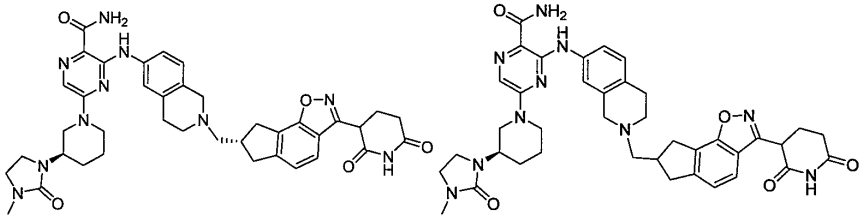


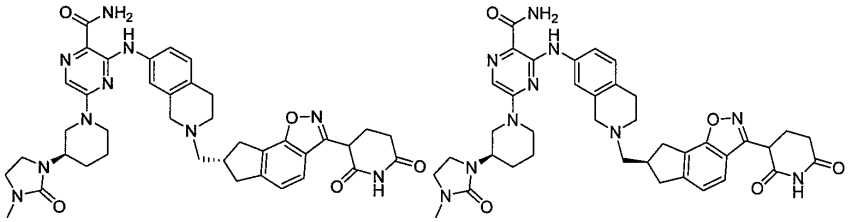


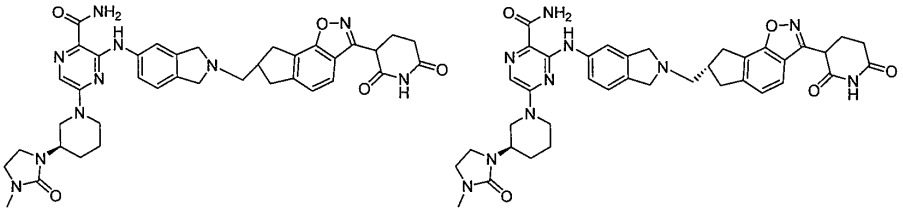


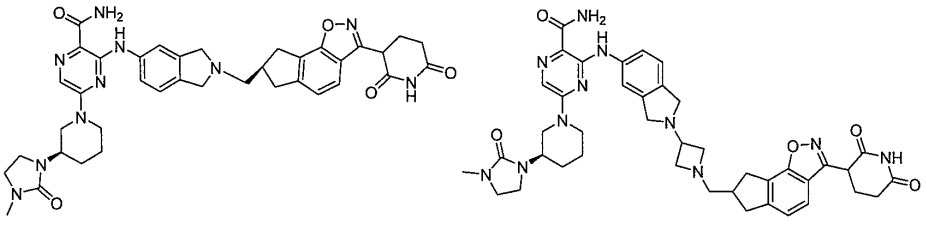


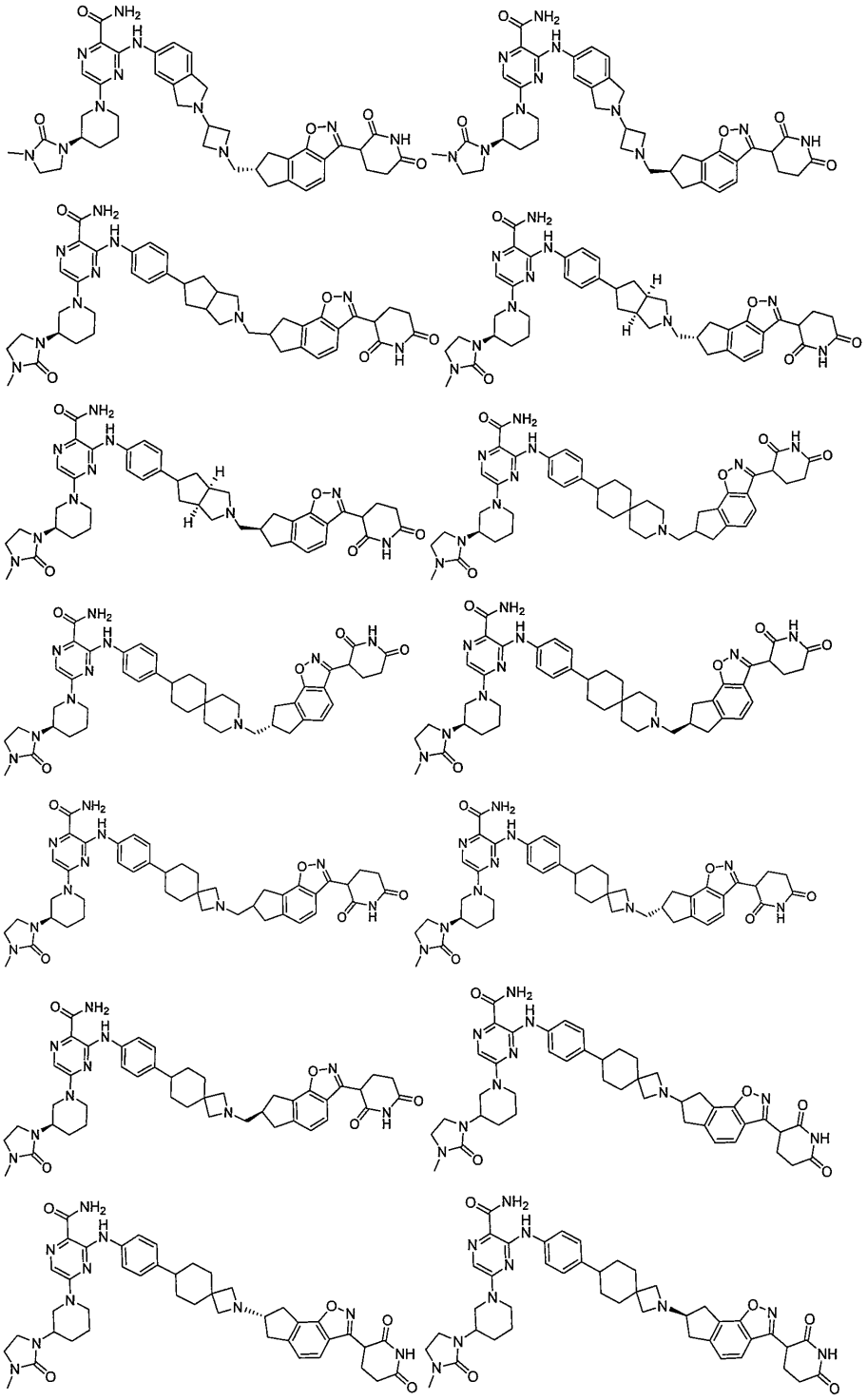


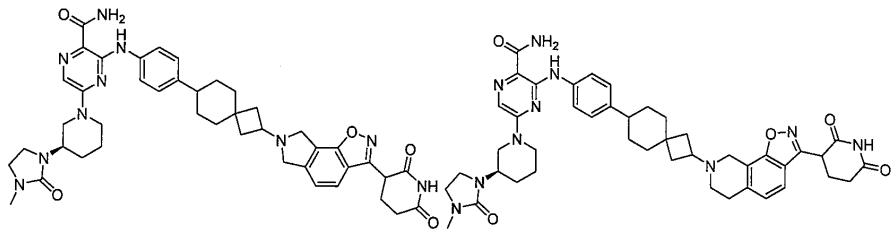


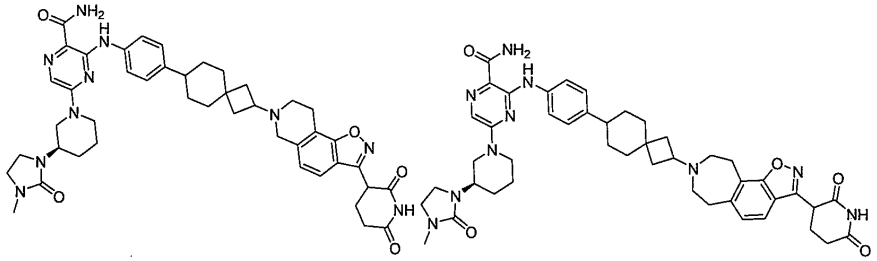


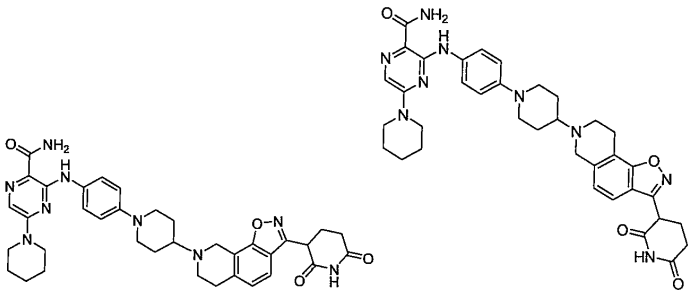


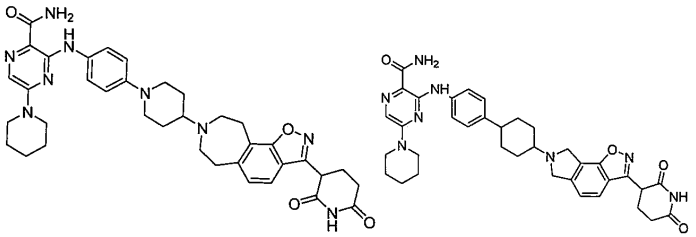






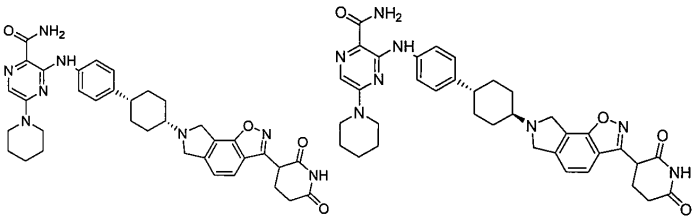


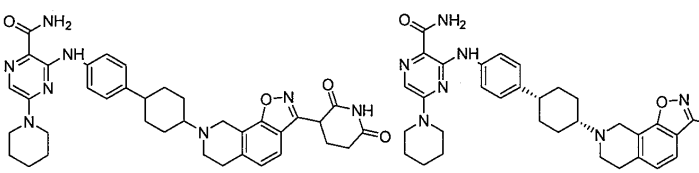


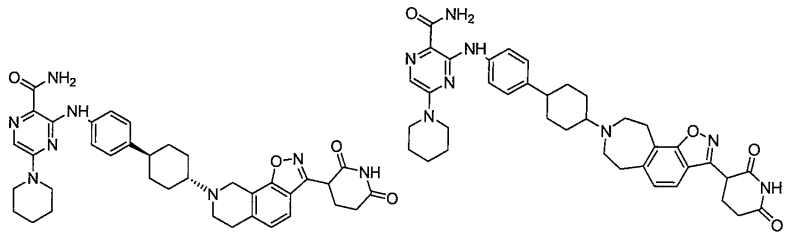


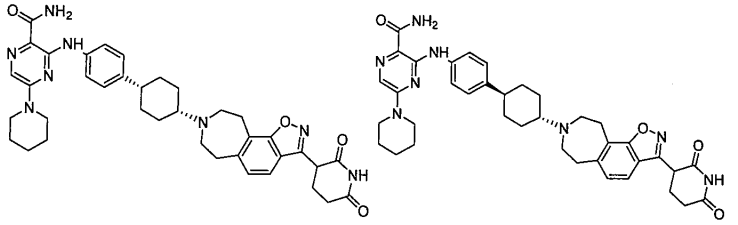


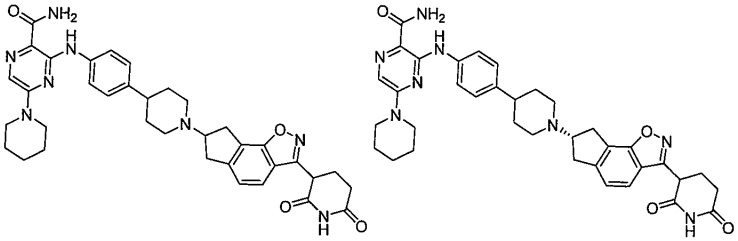


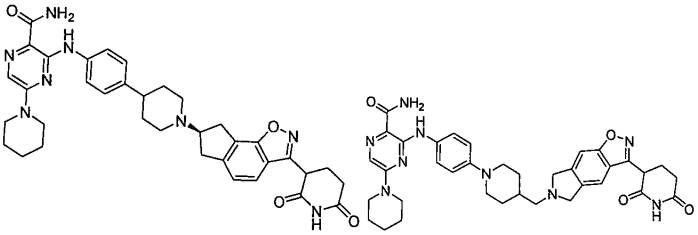


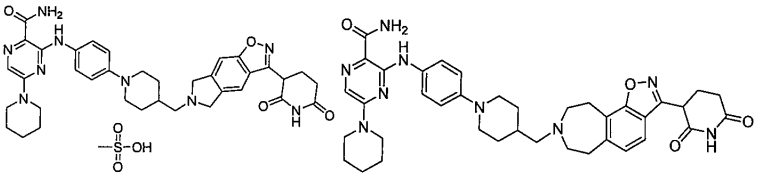


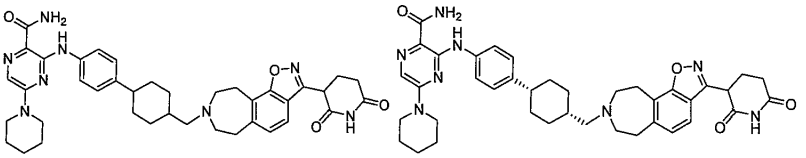




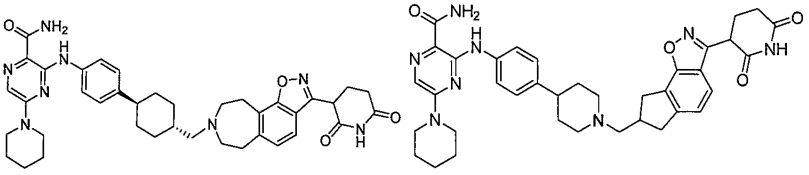


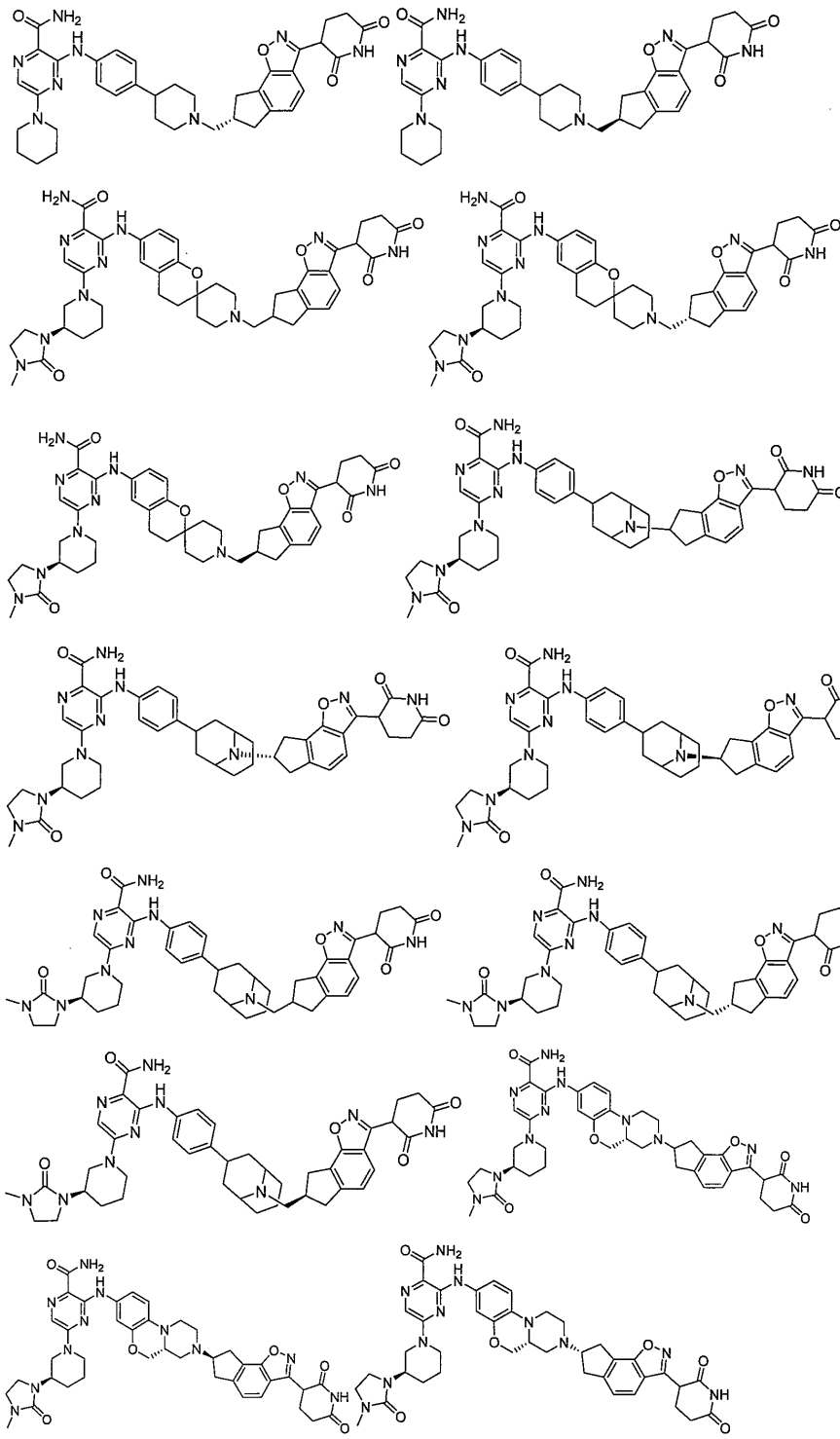


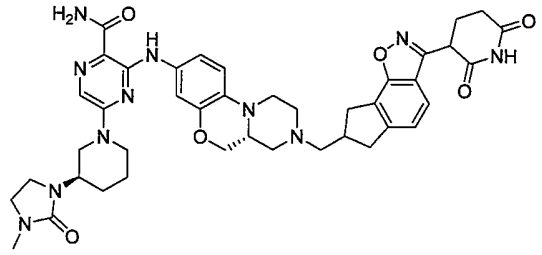


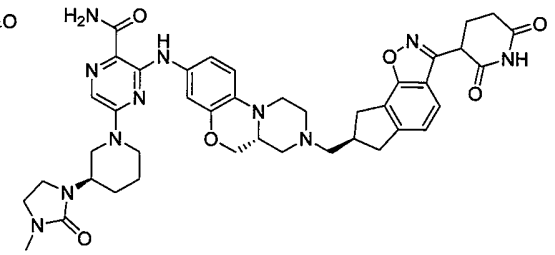


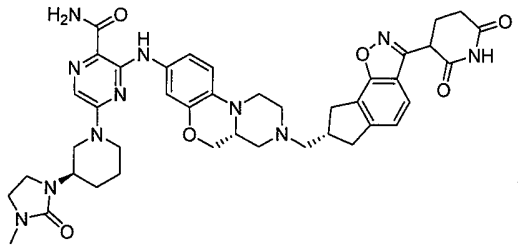


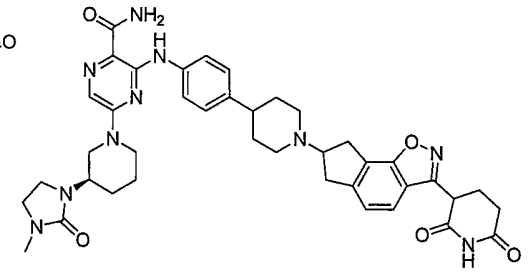


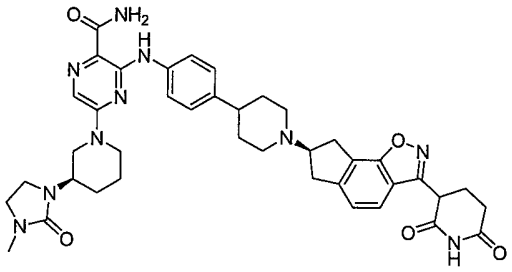


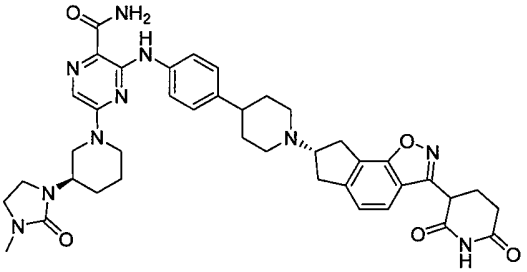


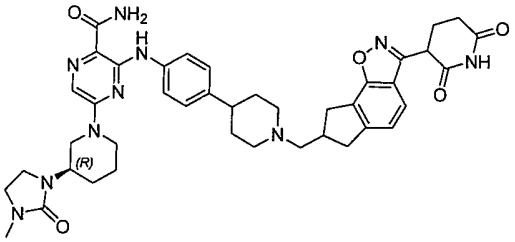


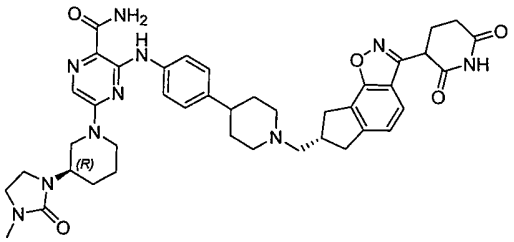


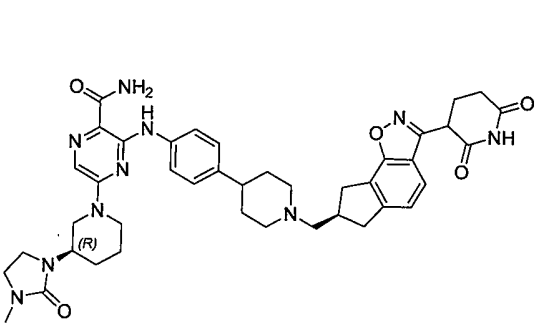


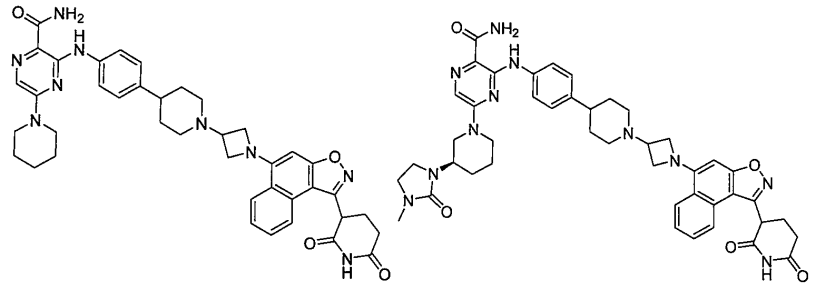


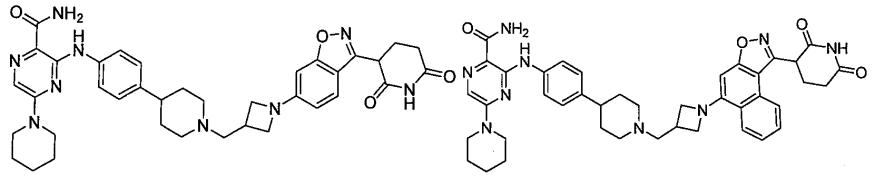


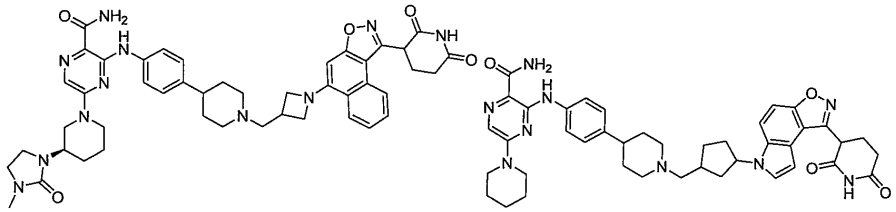


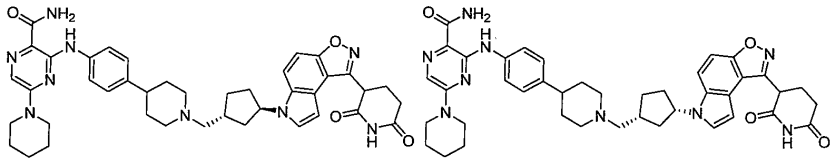


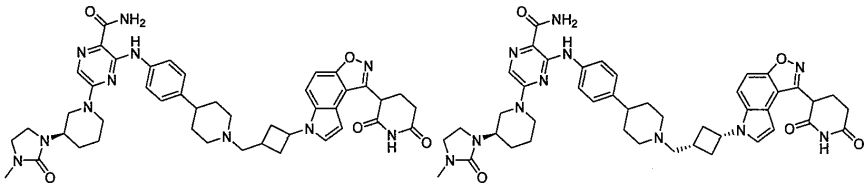


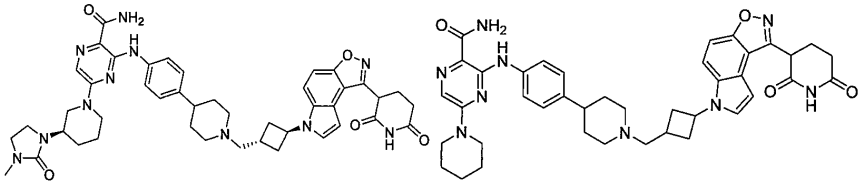


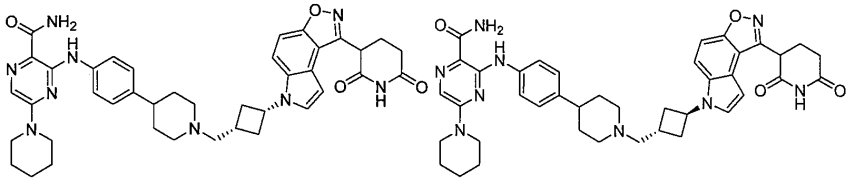


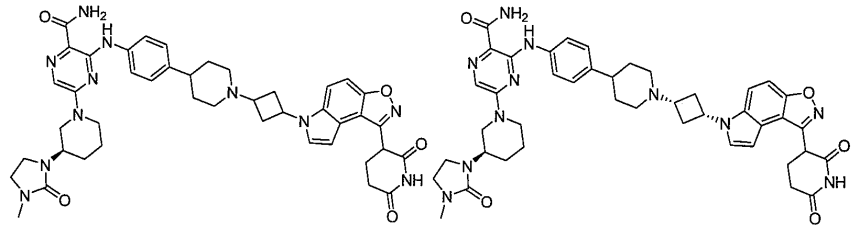


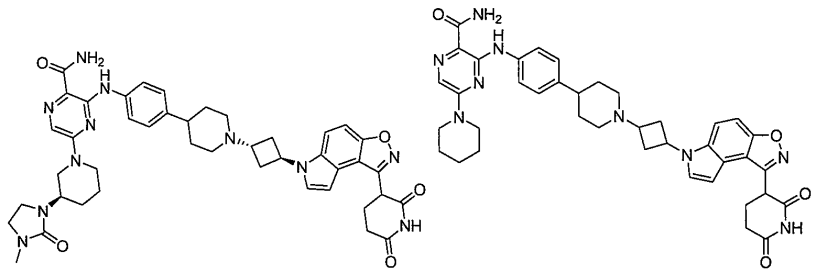


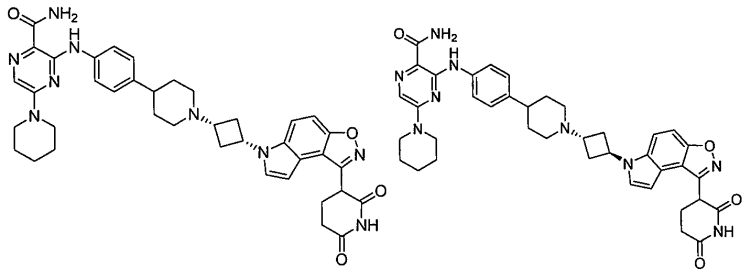


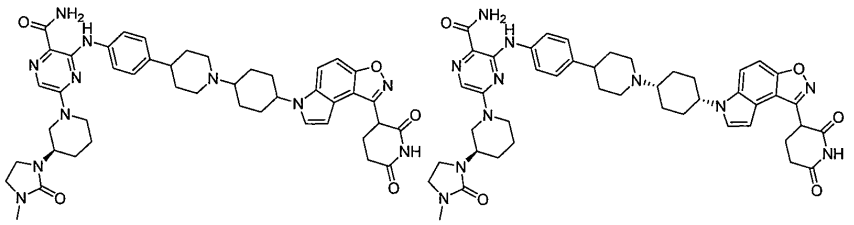


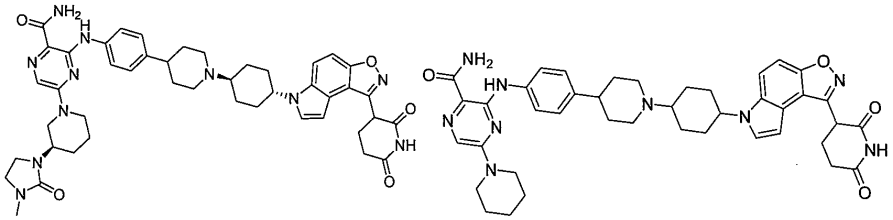


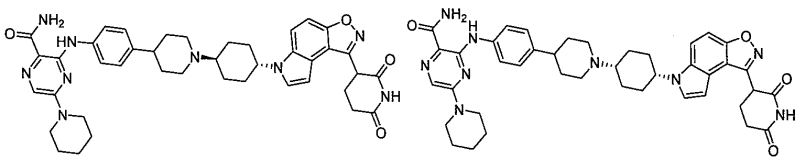


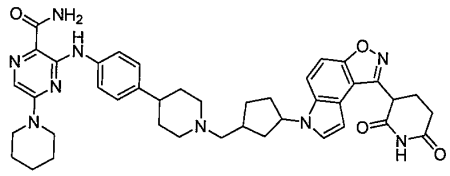
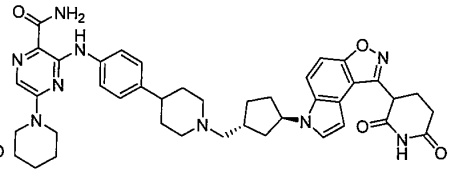
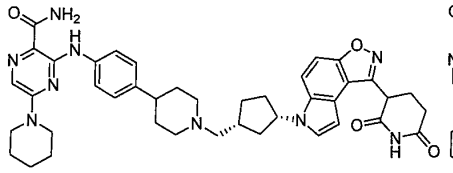
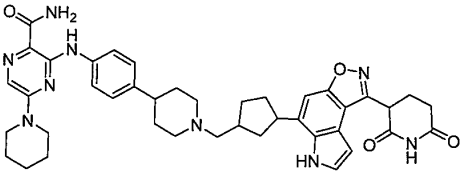
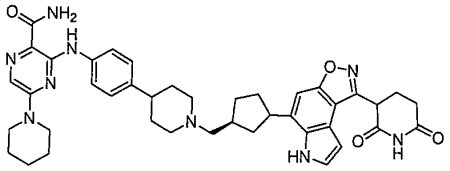
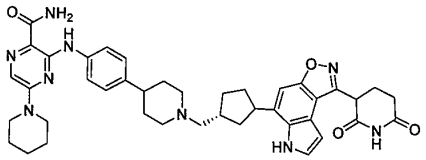
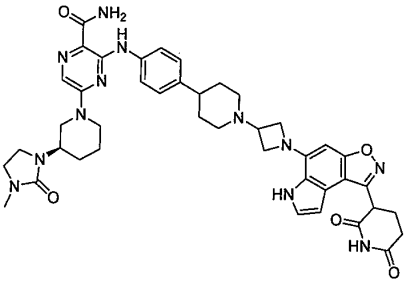
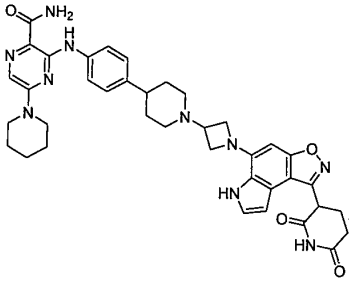
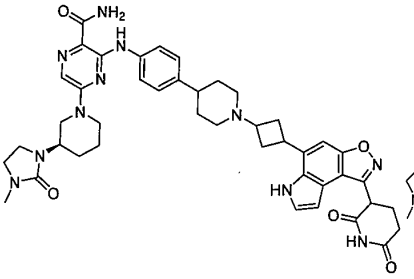
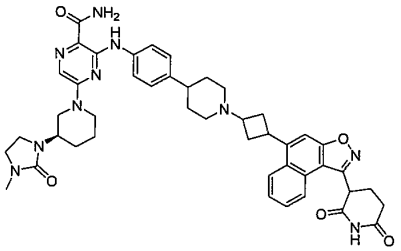
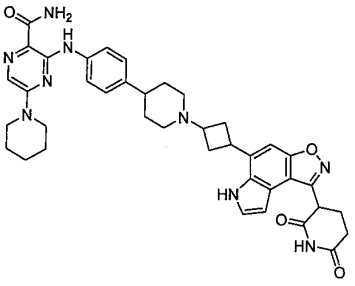
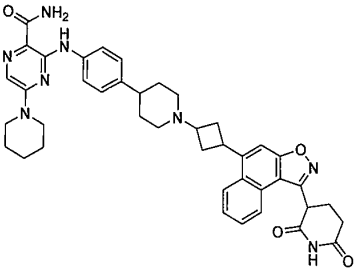










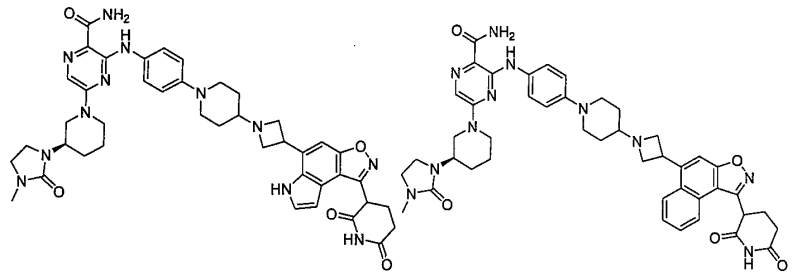
10

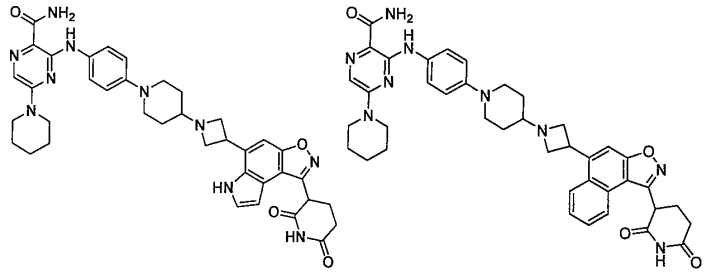
20

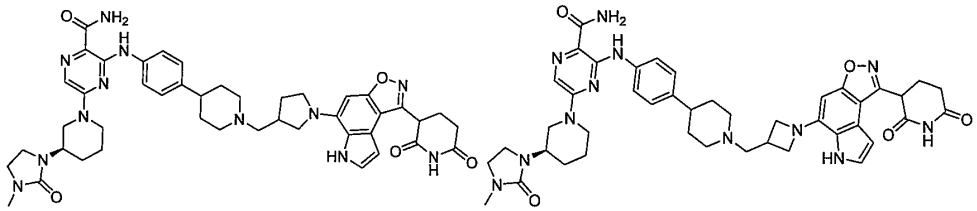
30

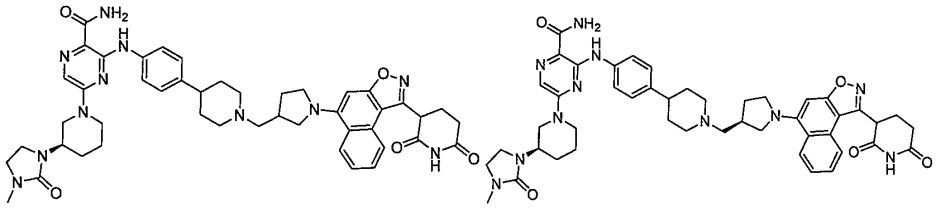
40

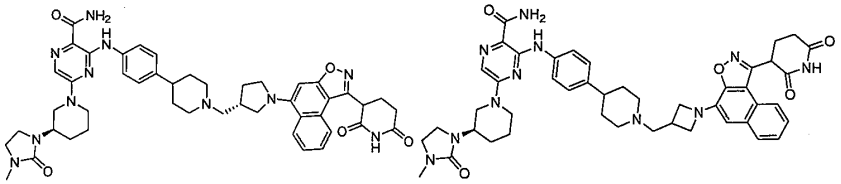
50

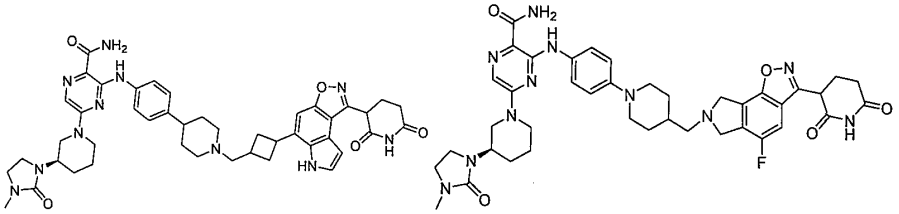


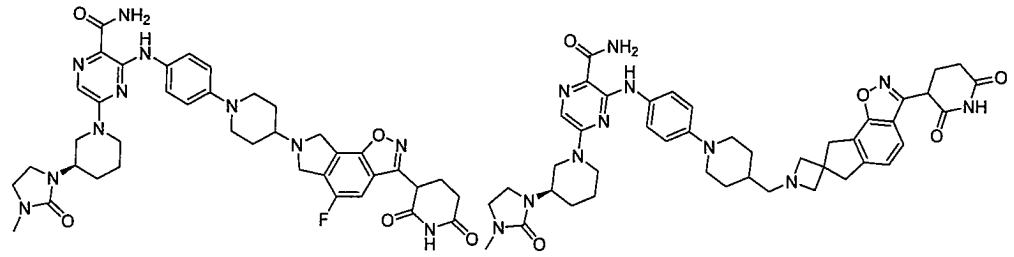


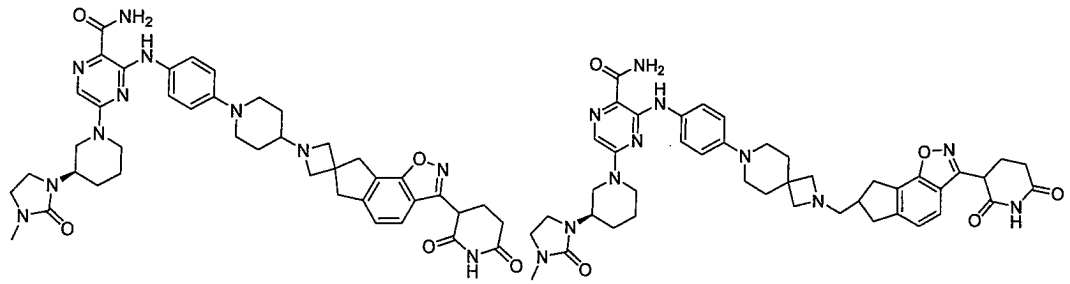


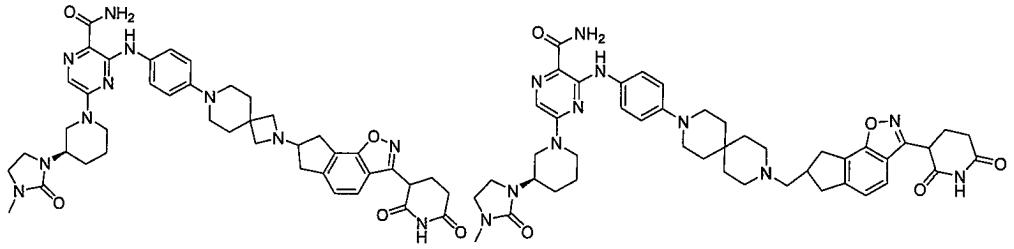


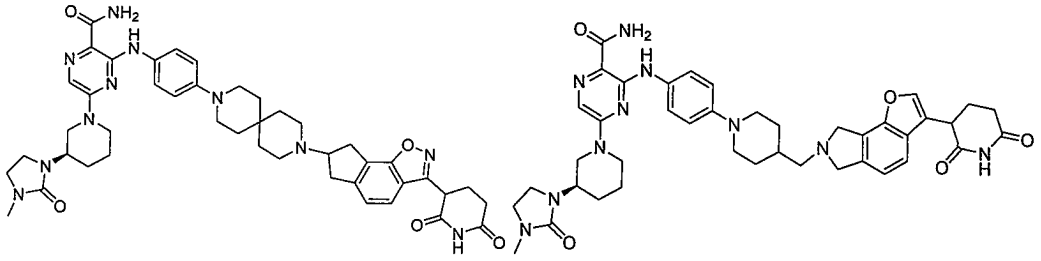




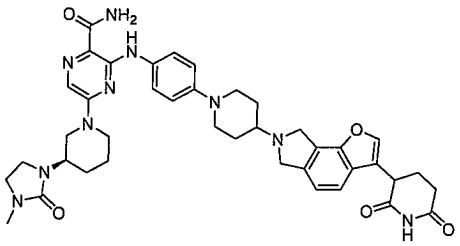








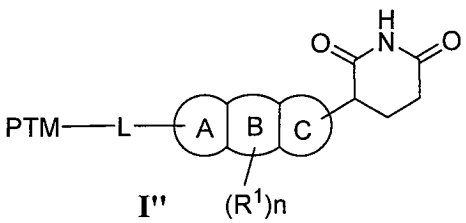
又は



【請求項２２】

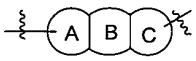
式Ｉ’’化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩であって、

【化１９】



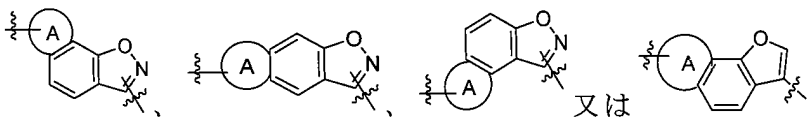
式中、

【化２０】



は、

【化２１】



から選ばれ、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又は５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、

ＰＴＭは、請求項１又は２に記載のとおりであり、

Ｌは、接続基から選ばれ、

Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、請求項１、９、１０のいずれか一項に記載のとおりである、化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２３】

環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、若しくはオキサゾリル基から選ばれ、

又は、環Ａは、Ｃ$_{5}$シクロアルケニル基、Ｃ$_{6}$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員若しくは９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、若しくはオキサゾリル基から選ばれ、

又は、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロノネニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基若しくはオキサゾリル基から選ばれ、

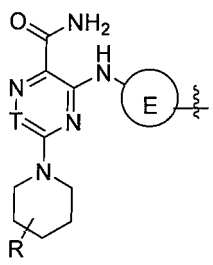
又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロオキサジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基若しくはアザスピロノネニル基から選ばれる、請求項２２に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２４】

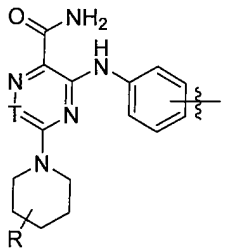
ＰＴＭは、

【化２２】



から選ばれ、又は、ＰＴＭは、

【化２３】

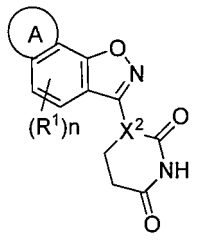


から選ばれる、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩。

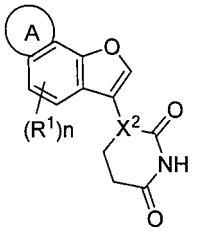
【請求項２５】

式Ｉ’’’－１ａ又は式Ｉ’’’－２ａ化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩であって、

【化２４】



Ｉ’’’－１ａ、



Ｉ’’’－２ａ

式中、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基又は５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

ｎの定義は、請求項１又は１２に記載のとおりであり、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくはＣ$_{1～4}$アルキル－ＯＨによって置換され、又は、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくはＣ$_{1～4}$アルキル－ＯＨによって置換され、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれる、化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

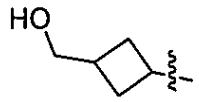
【請求項２６】

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～3}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ若しくは－ＮＨ$_{2}$若しくはＣ$_{1～3}$アルキル－ＯＨによって置換され、

又は、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、メトキシ基、－ＣＨＯ、シクロブチル基若しくはメチル基から独立的に選ばれ、前記シクロブチル基若しくはメチル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくはＣＨ$_{2}$ＯＨによって置換され、

又は、各Ｒ$^{1}$は、Ｆ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、＝Ｏ、－ＣＨＯ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$若しくは

【化２５】

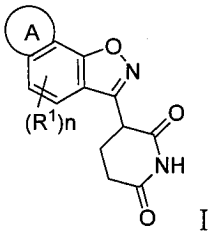
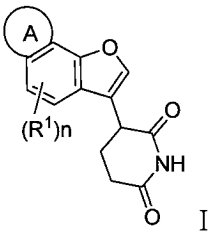


から独立的に選ばれる、請求項２５に記載の化合物、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２７】

式Ｉ’’’－１ａ又は式Ｉ’’’－２ａ化合物は、それぞれ、式Ｉ’’’－１又はＩ’’’－２で
れる化合物から選ばれ、

【化２６】


Ｉ’’’－１、

Ｉ’’’－２

式中、

環Ａは、Ｃ$_{5\sim10}$シクロアルケニル基又は５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

任意に、Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、請求項１、１１、１２のいずれか一項に記載のとおりである、請求項２５に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２８】

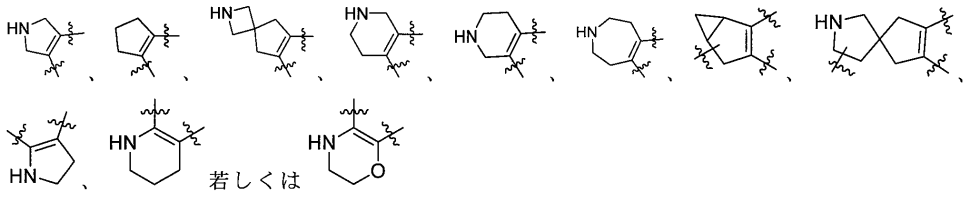
環Ａは、Ｃ$_{5\sim8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5\sim7}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5\sim6}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5\sim6}$シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、Ｃ$_{5}$シクロアルケニル基、Ｃ$_{6}$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員若しくは９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基若しくはアザスピロノネニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、

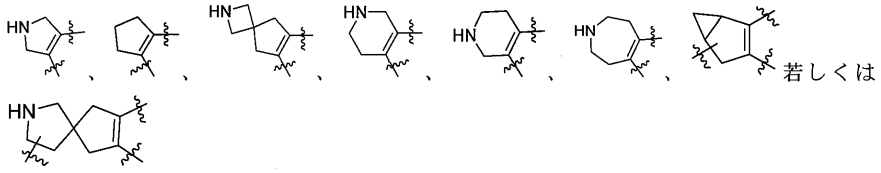
【化２７】


若しくは

から選ばれ、

又は、環Ａは、

【化２８】

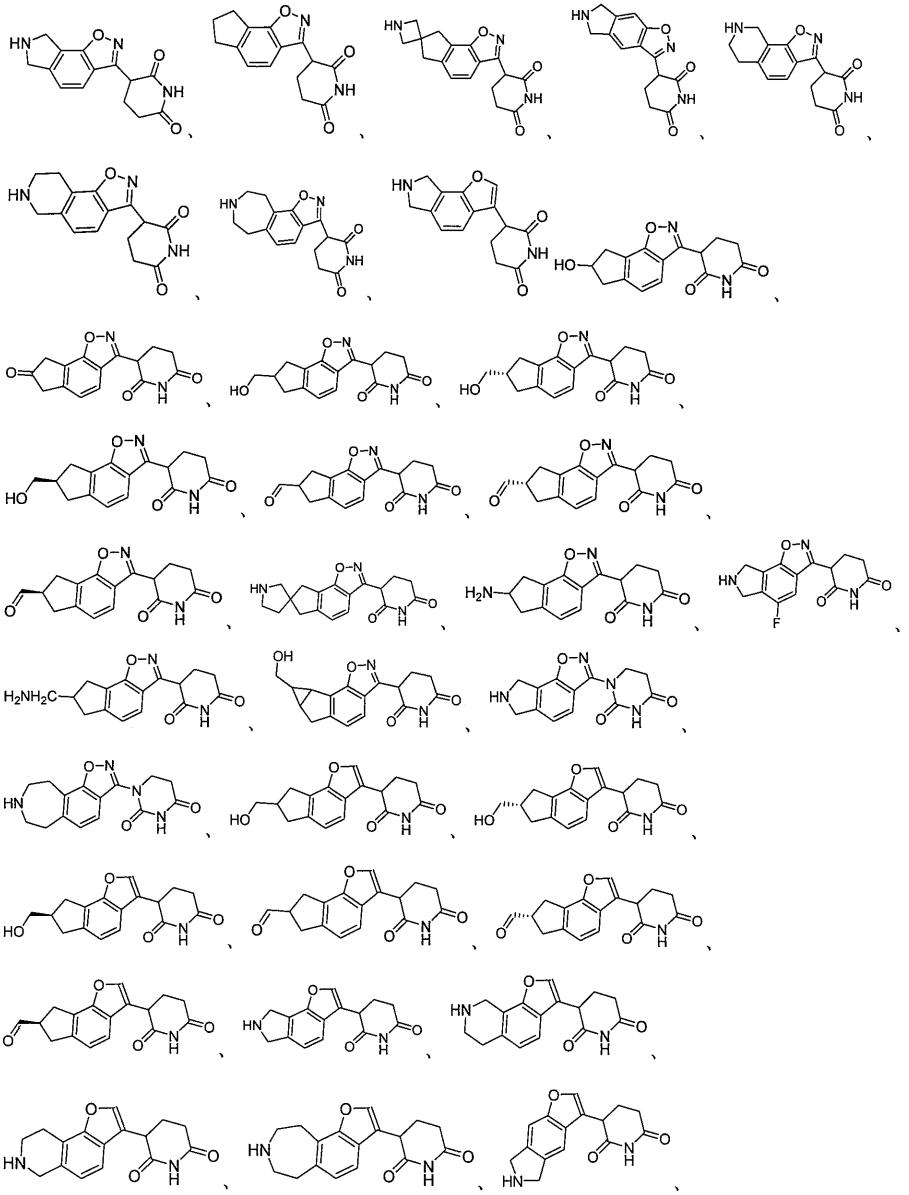

若しくは

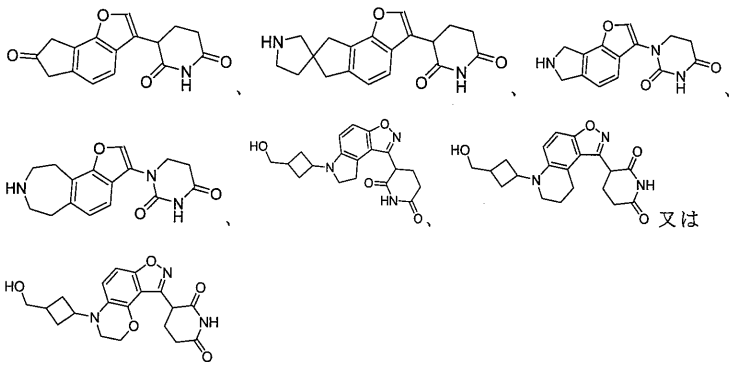
から選ばれる、請求項２７に記載の化合物、部分、その異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項２９】

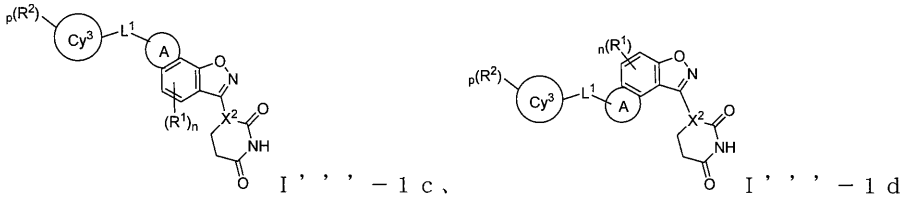
以下の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【化２９】



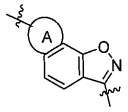



【請求項３０】
式Ｉ’’’－１ｃ又は式Ｉ’’’－２ｄで示される化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩であって、
【化３０】



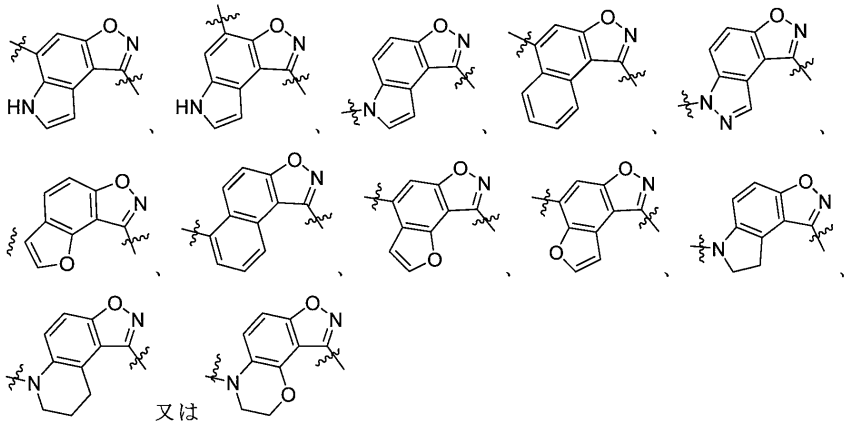

式中、
環Ａ、ｎ及び$R^1$の定義は、請求項１、２、９、１１、１２、２２、２３、２５、２７、２８のいずれか一項に記載のとおりであり、
$X^2$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、
$L^1$は、$C_{0～3}$アルキレン基から選ばれ、
$Cy^3$は、$C_{3～8}$シクロアルキル基又は３～８員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、
$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ、ＳＨ、$NH_2$、ＣＯＯＨ、１つ又は複数のＳＨ、ＯＨ又は$NH_2$によって置換された$C_{1～6}$アルキル基から選ばれ、
ｐは、０、１、２又は３から選ばれる、化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項３１】
環Ａは、$C_{5～9}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、環Ａは、$C_{5～7}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、環Ａは、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、
又は、環Ａは、５～６員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５員ヘテロアリール基から選ばれ、
又は、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロオキサジニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基若しくはフリル基から選ばれる、請求項３０に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。
【請求項３２】
前記部分

【化３１】



は、

【化３２】



から選ばれる、請求項３０又は３１に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３３】

$L^1$は、単結合又は－$CH_2$－から選ばれる、請求項３０～３２のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３４】

$Cy^3$は、$C_{3\sim6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

又は、$Cy^3$は、$C_{4\sim6}$シクロアルキル基、４員ヘテロシクロアルキル基若しくは６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

又は、$Cy^3$は、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基若しくはピペリジニル基から選ばれる、請求項３０～３３のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３５】

$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ、又は１つ若しくは複数のＯＨ若しくは$NH_2$によって置換された$C_{1\sim3}$アルキル基から選ばれ、

又は、$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ、又は１つ若しくは複数のＯＨによって置換されたメチル基から選ばれ、

又は、$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ若しくは－$CH_2$ＯＨから選ばれる、請求項３０～３４のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３６】

ｐは、０、１若しくは２から選ばれ、

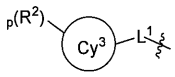
又はｐは、０若しくは１から選ばれ、

又はｐは、０から選ばれ、若しくはｐは、１から選ばれる、請求項３０～３５のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３７】

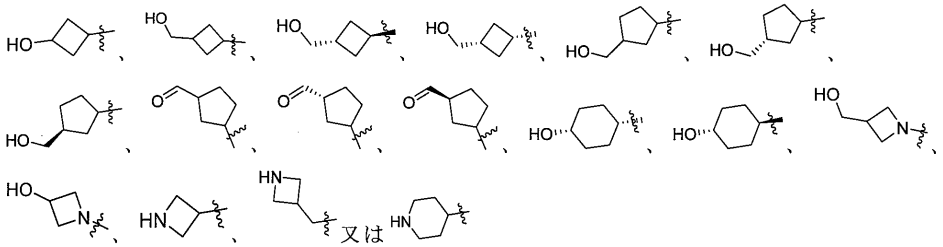
構造部分

【化３３】



は、

【化３４】

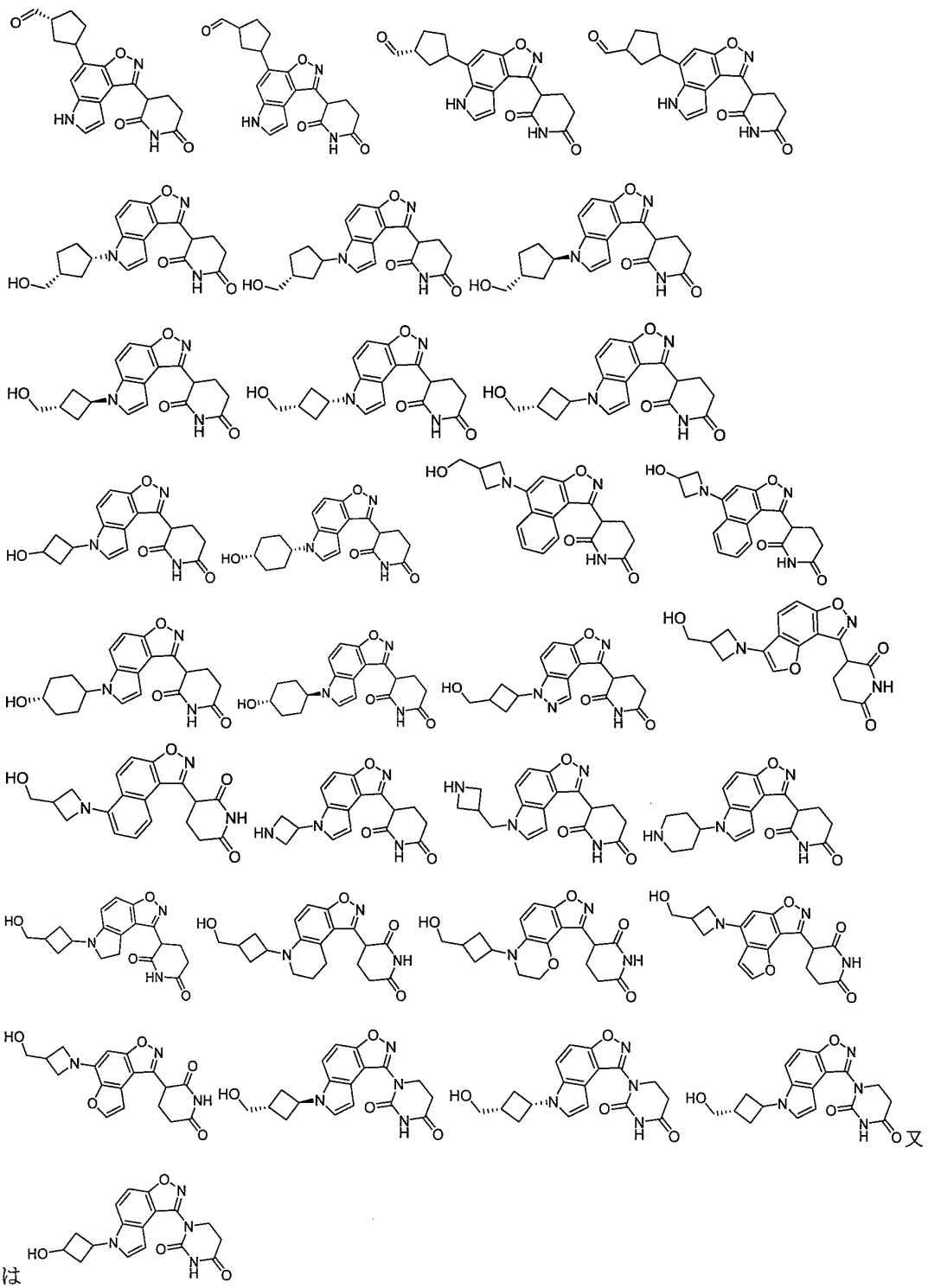


から選ばれる、請求項３０に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項３８】

以下の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【化３５】



は

【請求項３９】

Ｐｒｏｔａｃ分子における請求項２５～３８のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用、

任意に、Ｐｒｏｔａｃ分子の部分を構成するための前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用、

任意に、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態として存在する前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体、

任意に、タンパク質を分解するための前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用であって、前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体は、Ｐｒｏｔａｃ分子

の形態として前記タンパク質を分解する使用、
任意に、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態としてタンパク質を分解するための前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用、
又は、タンパク質分解剤の製造における前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用、
又は、Ｐｒｏｔａｃ分子の製造における前記化合物、部分、その立体異性体、その誘導体の使用。
【請求項４０】
請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含有する、医薬組成物。
【請求項４１】
標的リガンドと結合する標的タンパク質を分解することによって治療される病状を予防又は治療する薬物の製造における請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項４０に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４２】
体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状を予防又は治療する薬物の製造における請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項４０に記載の医薬組成物の使用。
【請求項４３】
ＢＴＫに関連する疾患を予防又は治療する薬物の製造における請求項１～３８のいずれか一項に記載の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体若しくは薬学的に許容されるその塩、又は請求項４０に記載の医薬組成物の使用であって、
任意に、前記ＢＴＫに関連する疾患はＢＴＫ標的タンパク質リガンドと結合するタンパク質を分解することによって治療される病状から選ばれ、
任意に、前記ＢＴＫに関連する疾患は体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状から選ばれ、
任意に、前記ＢＴＫに関連する疾患は自己免疫疾患、炎症性疾患又はがんから選ばれる、
使用。
【発明の詳細な説明】
【関連出願の相互参照】
【０００１】
本願は、それぞれ、２０２１年１１月１８日に、２０２１年１２月３１日に、２０２２年７月１３日に、２０２２年１０月１４日に、２０２２年１１月４日に、２０２２年１１月１１日に提出された中国特許出願第２０２１１１３７１５１４．４号、第２０２１１１６６７４７７．１号、第２０２２１０８２４３７３．５号、第２０２２１１２６１７９９．０号、第２０２２１１３７８９９２．２号及び第２０２２１１４１３９３４．９号の国際出願であり、前記中国特許出願の優先権と権利を主張する。ここでは、前記出願で開示されている内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる。
【技術分野】
【０００２】
本願は、縮合イミド誘導体及びタンパク質分解剤、その製造方法、当該化合物を含有する医薬組成物、並びに関連疾患（例えば、がん）の治療におけるその用途に関する。
【背景技術】
【０００３】
ブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｒｕｔｏｎ’ｓ　ｔｙｒｏｓｉｎｅ　ｋｉｎａｓｅ、ＢＴＫ）は、主にＢ細胞の中で発現され、リンパ系、造血系及び血液系に分布し、非受容体型チロシンキナーゼＴｅｃファミリーのメンバーである。当該ファミリーのメンバーは

、さらに、構造的に高い相同性を有するＴＥＣ、ＩＴＫ／ＴＳＫ／ＥＭＴ、ＴＸＫ、ＢＭＸ含む。近年、Ｂ細胞、特に、Ｂ細胞性非ホジキンリンパ腫及び関節リウマチに対する研究により、ＢＴＫが異常に発現されることが多いことが判明した。ＢＴＫは、主にＢ細胞及び骨髄細胞の中で発現されるため、ターゲティング能及び安全性の良い標的である。

【０００４】

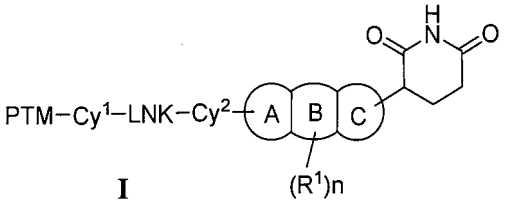
Ｐｒｏｔａｃ（ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃｈｉｍｅｒａ）分子（タンパク質分解誘導キメラ分子）は、標的タンパク質及びＥ３ユビキチンリガーゼと同時に結合できる一連の二機能性化合物であり、このような化合物は、標的タンパク質が細胞のプロテアソームによって認識されるように誘導して、標的タンパク質の分解を引き起こすことにより、細胞における標的タンパク質の含有量を効果的に低下させることができる。Ｐｒｏｔａｃ分子に異なる標的タンパク質と結合できるリガンドを導入することにより、Ｐｒｏｔａｃ分子を用いる技術を様々な疾患の治療に用いることが可能になり、当該技術は近年、大きな注目を集めている。

【発明の概要】

【０００５】

一態様では、本願は、式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化１】




Ｉ

式中、

環Ａは、存在せず、又は、Ｃ５～１０シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、

又は、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ５～６シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、

環Ｂは、ベンゼン環基から選ばれ、

環Ｃは、イソオキサゾリル基又はフリル基から選ばれ、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、又はハロＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、

ｎは、０、１、２又は３から選ばれ、

Ｃｙ$^{1}$は、結合、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換され、

ＬＮＫは、結合、Ｃ$_{1～12}$アルキレン基又はＣ$_{1～12}$ヘテロアルキレン基から選ばれ、

Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基若しくは４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換され、

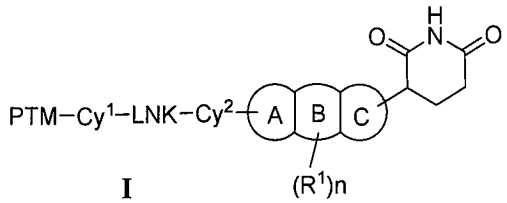
各Ｒ$^{a}$及びＲ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、ハロＣ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルキルアミノ基、又はジＣ$_{1～4}$アルキルアミノ基から独立的に選ばれ、

ＰＴＭは、標的タンパク質と結合する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【０００６】

いくつかの実施形態では、本願は、式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２】



I

式中、

環Ａは、存在せず、又は、Ｃ５～６シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、

環Ｂは、ベンゼン環基から選ばれ、

環Ｃは、イソオキサゾリル基又はフリル基から選ばれ、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、又はハロＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、

ｎは、０、１、２又は３から選ばれ、

Ｃｙ$^{1}$は、結合、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基又は４～１２員ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換され、

ＬＮＫは、結合、Ｃ$_{1～12}$アルキレン基又はＣ$_{1～12}$ヘテロアルキレン基から選ばれ、

Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、Ｃ$_{3～12}$シクロアルキル基若しくは４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換され、

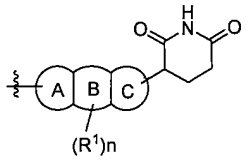
各Ｒ$^{a}$及びＲ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、ハロＣ$_{1～4}$アルキル基、Ｃ$_{1～4}$アルキルアミノ基、又はジＣ$_{1～4}$アルキルアミノ基から独立的に選ばれ、

ＰＴＭは、標的タンパク質と結合する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【０００７】

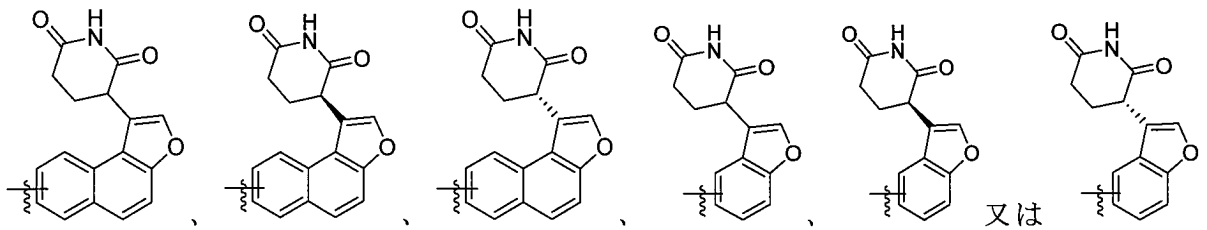
いくつかの実施形態では、前記式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩において、構造部分

【化３】



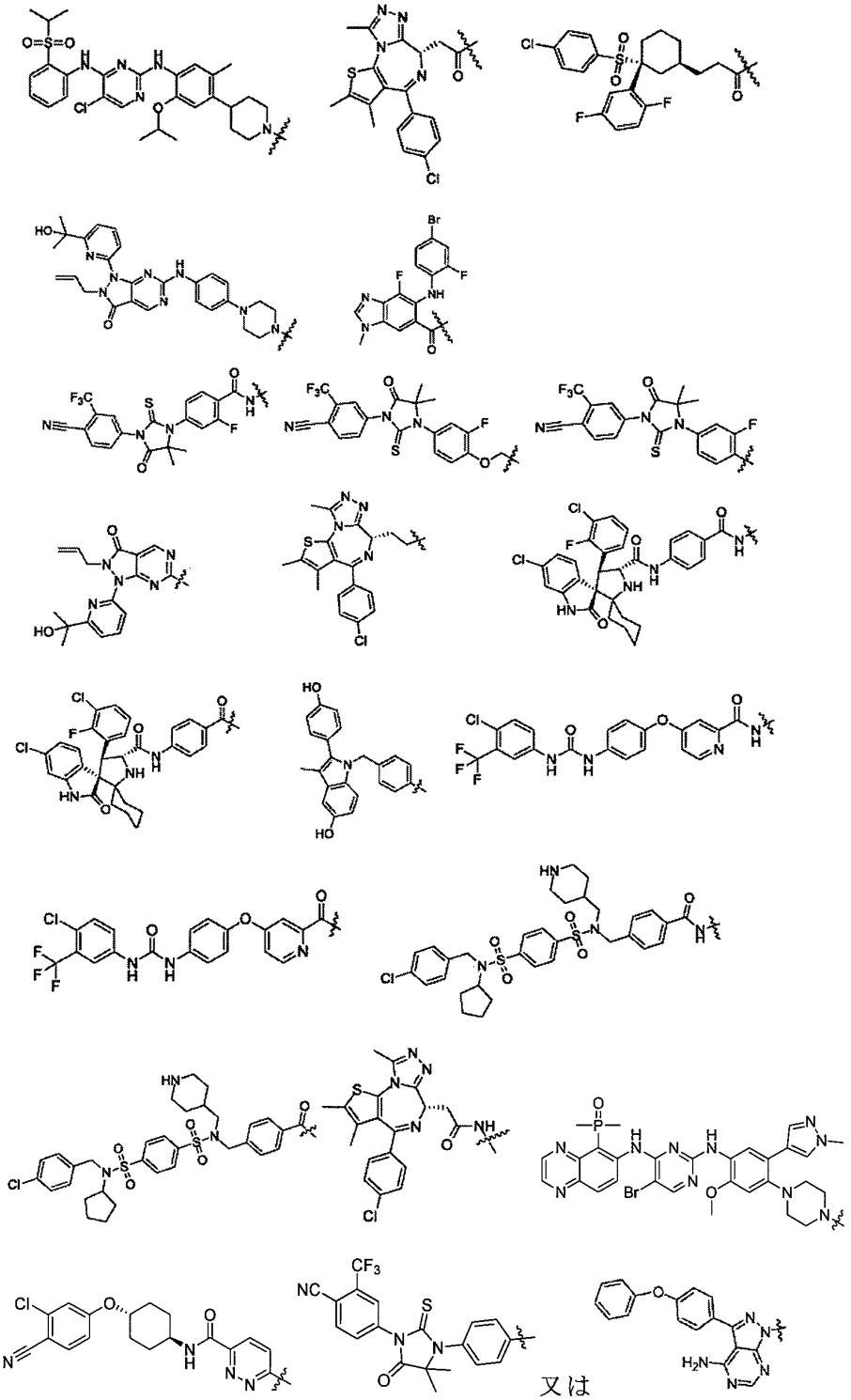
は、

【化４】



から選ばれ、且つＰＴＭは、以下の構造部分、即ち、

【化５】



から選ばれない。

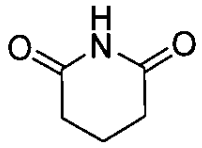
【０００８】

またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された４～１２員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

【０００９】

本願のいくつかの実施形態では、環Ａが存在する場合、Ｃｙ$^{2}$又はＬＮＫ（Ｃｙ$^{2}$が存在しない場合）は、環Ｂに直接共有結合されてもよく、同様に、

【化６】



は、環Ｂに直接共有結合されてもよい。

【００１０】

いくつかの実施形態では、本願に記載のＰＴＭは、ＡＲ、ＥＲ、キナーゼ、ホスファターゼ、ＭＤＭ２、ヒトＢＥＴブロモドメインタンパク質、Ｈｓｐ９０、ＨＤＡＣ、ヒトリシンメチル基転移酵素、ＲＡＦ受容体、ＦＫＢＰ、血管内皮細胞増殖因子、免疫抑制に関連する受容体若しくはタンパク質、芳香族炭化水素受容体、甲状腺ホルモン受容体、ＨＩＶプロテアーゼ、ＨＩＶインテグラーゼ、ＨＣＶプロテアーゼ、ＨＢＶプロテアーゼ又はアシルプロテインチオエステラーゼ１及び／若しくはアシルプロテインチオエステラーゼ２に作用する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【００１１】

いくつかの実施形態では、本願に記載のＰＴＭは、ＡＬＫ、ＢＥＴ、ＣＤＫ、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥ１、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＲＡＳ、ＢＴＫ、ＶＥＧＦＲ、ＪＡＫ、ＨＥＲ２、ＨＤＡＣ、Ａｋｔ、ＰＩ３Ｋ、ｍＴＯＲ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＳＲＣ、ＭＤＭ２、ＲＡＦ、ＩＲＡＫ４、ＳＴＡＴ３及びｃ－Ｍｙｃに作用する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【００１２】

いくつかの実施形態では、本願に記載のＰＴＭは、ＡＬＫ、ＢＲＤ４、ＣＤＫ４／６、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥｌ、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＫＲＡＳ、ＥＧＦＲ、ＢＴＫ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＪＡＫ、ＭＤＭ２又はＲＡＦに作用する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【００１３】

いくつかの実施形態では、本願に記載のＰＴＭは、ＢＴＫ又はＷＥＥ１に作用する薬物又はその誘導体から選ばれる。

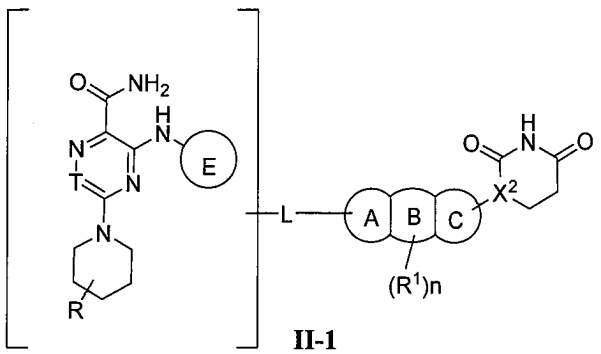
【００１４】

いくつかの実施形態では、本願に記載のＰＴＭは、ＢＴＫに作用する薬物又はその誘導体から選ばれる。

【００１５】

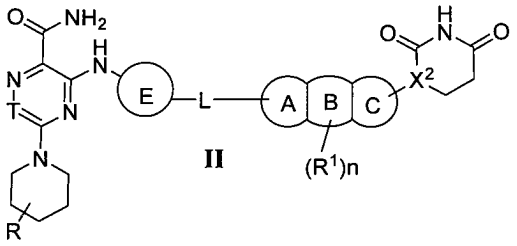
別の態様では、本願は、式ＩＩ－１化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化７】



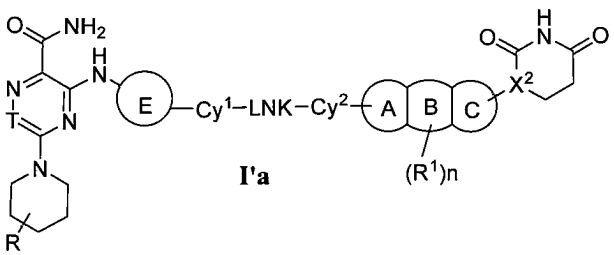

II-1

式中、
Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、
環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基（例えば、ベンゾ４～１２員シクロアルケニル基、若しくはベンゾ４～１０員シクロアルケニル基、若しくはベンゾ４～８員シクロアルケニル基）又はベンゾヘテロシクロアルケニル基（例えば、ベンゾ４～１２員ヘテロシクロアルケニル基若しくはベンゾ５～１１員ヘテロシクロアルケニル基）から選ばれ、
Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｌは、接続原子団から選ばれ、
環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、本願に記載のとおりである。
【００１６】
別の態様では、本願は、式ＩＩ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、
【化８】




II

式中、
Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、
環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｌは、接続原子団から選ばれ、
環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、本願に記載のとおりである。
【００１７】
いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－から選ばれ、ただしＣｙ$^{1}$、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{2}$は、本願に記載のとおりである。いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれ、ただしＣｙ$^{1}$、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{2}$は、本願に記載のとおりである。
【００１８】
別の態様では、本願は、式Ｉ’ａ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、
【化９】




I'a

式中、
Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、
Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、
環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、
環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$、ｎ、Ｃｙ$^{1}$、ＬＮＫ及びＣｙ$^{2}$の定義は、本願に記載のとおりである。

【００１９】
いくつかの実施形態では、Ｘ$^{2}$は、ＣＨから選ばれ、いくつかの実施形態では、Ｘ$^{2}$は、Ｎから選ばれる。

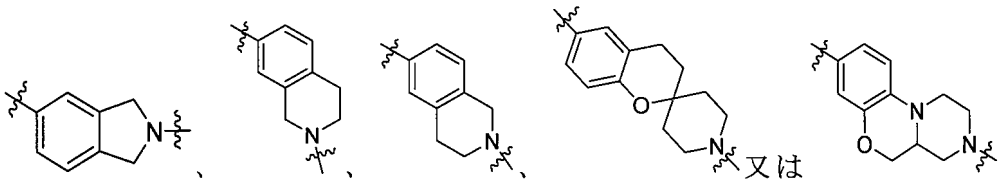
【００２０】
いくつかの実施形態では、前記環Ｅは、フェニル基、ベンゾＣ$_{5～12}$シクロアルケニル基又はベンゾ５～１２員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

【００２１】
いくつかの実施形態では、前記環Ｅは、フェニル基、ベンゾＣ$_{5～6}$シクロアルケニル基又はベンゾ５～１１員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

【００２２】
いくつかの実施形態では、前記環Ｅは、フェニル基、ベンゾ５員ヘテロシクロアルケニル基、ベンゾ６員ヘテロシクロアルケニル基、ベンゾ１０員ヘテロシクロアルケニル基又はベンゾ１１員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

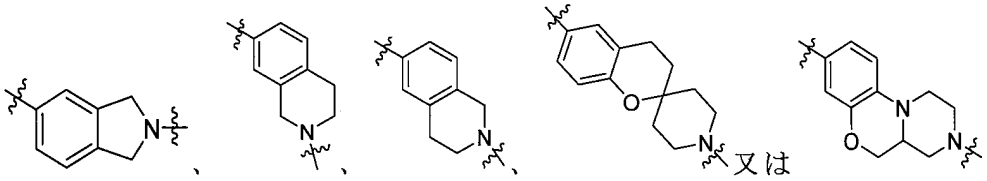
【００２３】
いくつかの実施形態では、前記環Ｅは、フェニル基、

【化１０】




から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、前記環Ｅは、フェニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、前記環Ｅは、

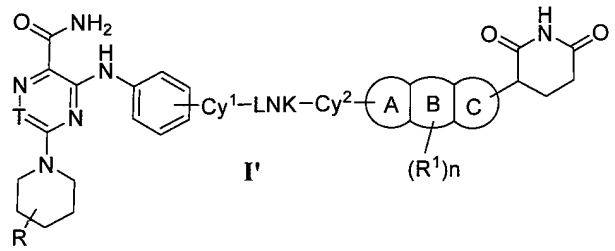
【化１１】




から選ばれる。

【００２４】
別の態様では、本願に記載の式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩は、式Ｉ’化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩から選ばれ、

【化１２】



式中、

Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、

Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又は$C_{1\sim6}$アルキル基によって置換される。

【００２５】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim10}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。

【００２６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim8}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。

【００２７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim7}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。

【００２８】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。

【００２９】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５員ヘテロアリール基から選ばれる。

【００３０】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、若しくはオキサゾリル基から選ばれる。

【００３１】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、$C_5$シクロアルケニル基、$C_6$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員若しくは９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基若しくはオキサゾリル基から選ばれる。

【００３２】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基、アザスピロノネニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基若しくはオキサゾリル基から選ばれる。

【００３３】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、$C_{5\sim10}$シクロアルケニル基又は５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、$C_{5\sim8}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。い

くつかの具体的な実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、５員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、６員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、７員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基（好ましくは５～８員ヘテロシクロアルケニル基、若しくは５～７員ヘテロシクロアルケニル基）若しくはフェニル基から選ばれる。いくつかの好ましい実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、Ｎ、Ｏ若しくはＳから選ばれる１～２個のヘテロ原子を含有する（好ましくは１～２個、例えば、１個のＮ原子を含有する）５～７員ヘテロシクロアルケニル基若しくはフェニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基若しくはフェニル基から選ばれる。

【００３４】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。

【００３５】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基又はジシクロヘキセニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、ジヒドロオキサジニル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。

【００３６】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基又はオキサゾリル基から選ばれる。

【００３７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基、５～８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくはピロリル基から選ばれる。

【００３８】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくはピロリル基から選ばれる。

【００３９】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5}$シクロアルケニル基、５員、６員、７員若しくは８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくはピロリル基から選ばれる。

【００４０】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、存在せず、又は、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテン、フェニル基若しくはピロリル基から選ばれる。

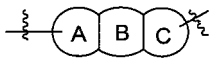
【００４１】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、存在しない。

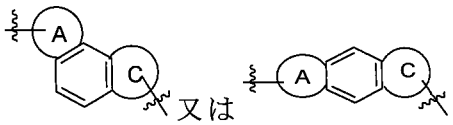
【００４２】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基又は５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

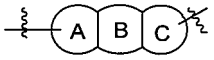
【００４３】
　またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基から選ばれる。またいくつかの実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。
【００４４】
　またいくつかの実施形態では、環Ａは、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。
【００４５】
　いくつかの実施形態では、構造部分（ｍｏｉｅｔｙ）
【化１３】



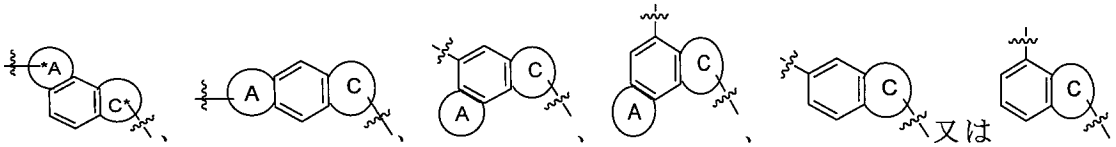

は、
【化１４】




から選ばれる。又は、いくつかの実施形態では、構造部分
【化１５】




は、
【化１６】




から選ばれ、ただし、環Ａに接続された結合
【化１７】

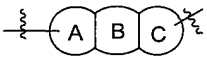


における＊は、当該結合が環Ａの原子に接続されることを表し、環Ｃに接続された結合
【化１８】



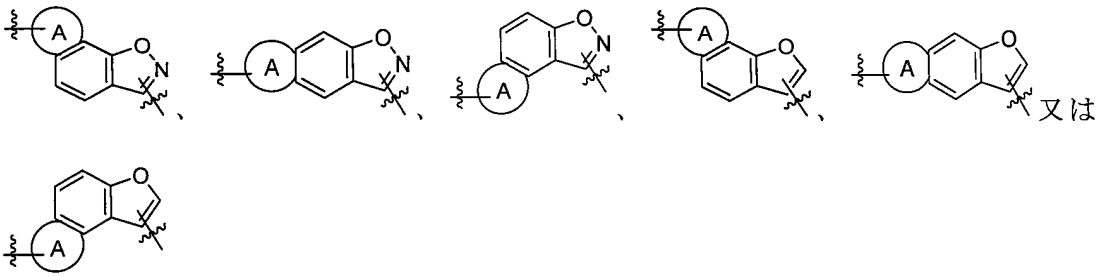
における＊は、当該結合が環Ｃの原子に接続されることを表す（以下、類似する位置の＊が同じ又は類似する意味を表す）。
【００４６】
　いくつかの実施形態では、構造部分

【化１９】



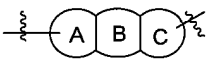
は、

【化２０】



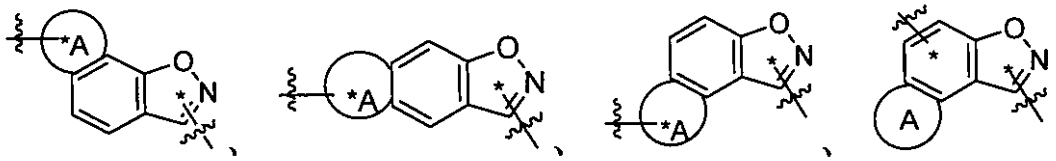
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化２１】



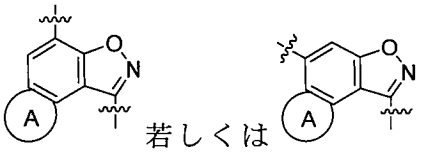
は、

【化２２】



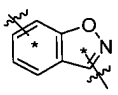
（例えば、

【化２３】



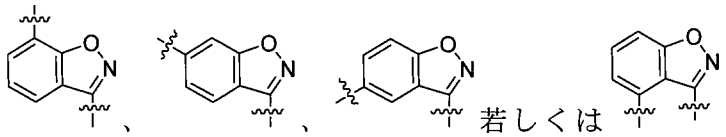
）、

【化２４】



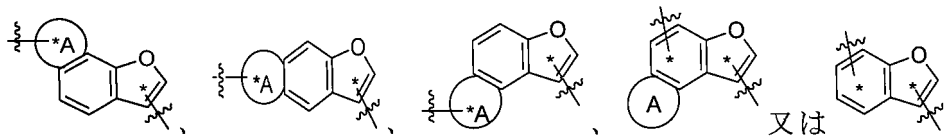
（例えば、

【化２５】



）、

【化２６】

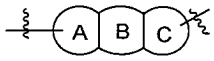


から選ばれ、ただし＊の定義は上記と同じ又は類似する。

【００４７】

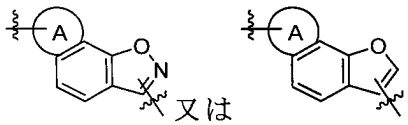
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化２７】



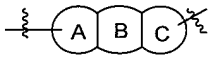
は、

【化２８】



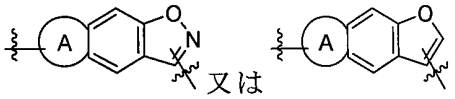
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化２９】



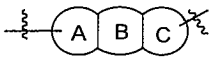
は、

【化３０】



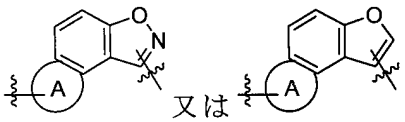
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化３１】



は、

【化３２】

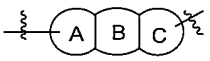


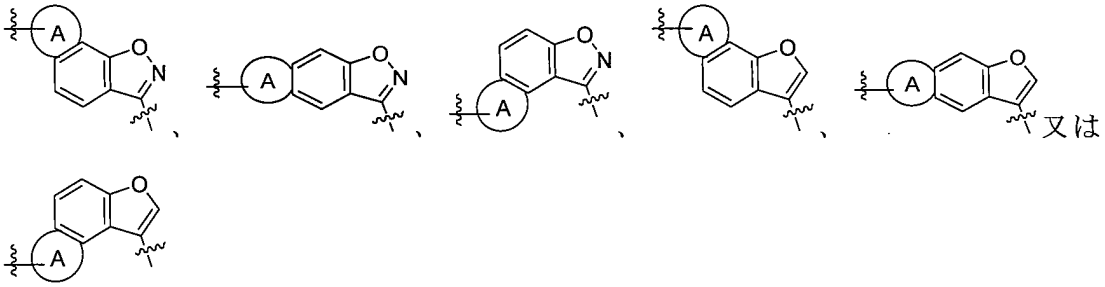
から選ばれる。

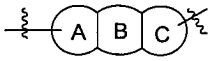
【００４８】

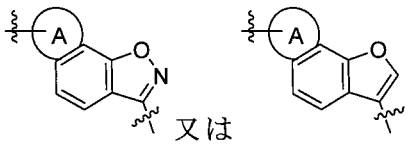
いくつかの実施形態では、構造部分

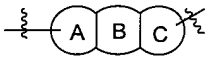
【化３３】

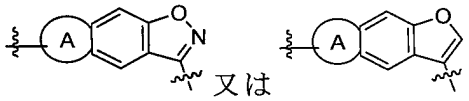


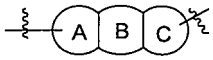
は、
【化３４】


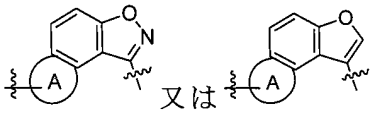

から選ばれる。
【００４９】
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分
【化３５】



は、
【化３６】



から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分
【化３７】



は、
【化３８】


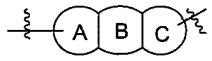

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分
【化３９】



は、
【化４０】



から選ばれる。
【００５０】

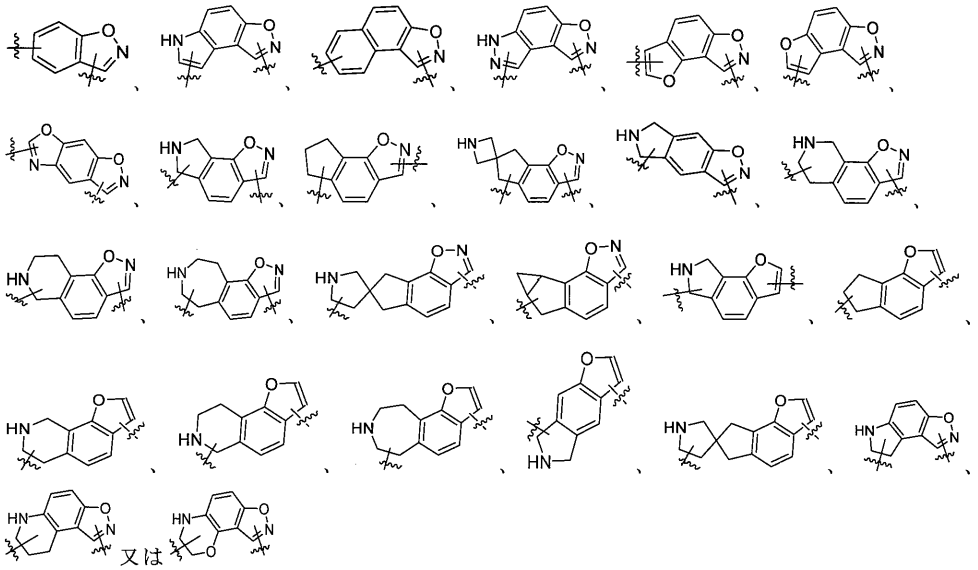
いくつかの実施形態では、構造部分

【化４１】



は、

【化４２】

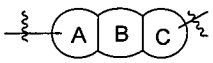


から選ばれる。

【００５１】

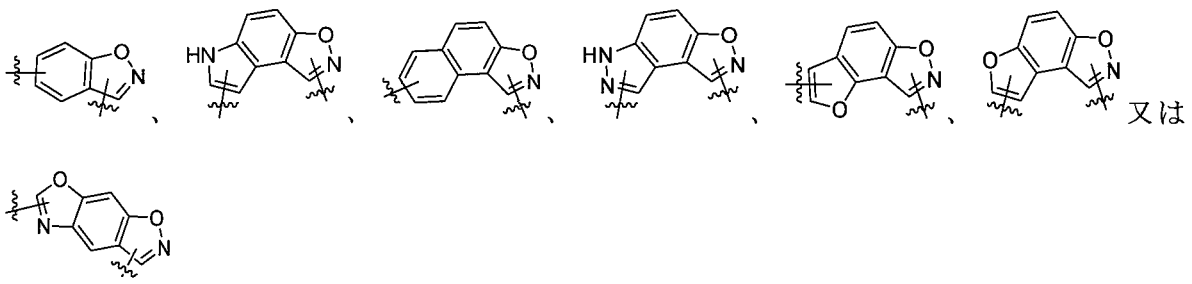
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化４３】



は、

【化４４】

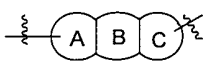


から選ばれる。

【００５２】

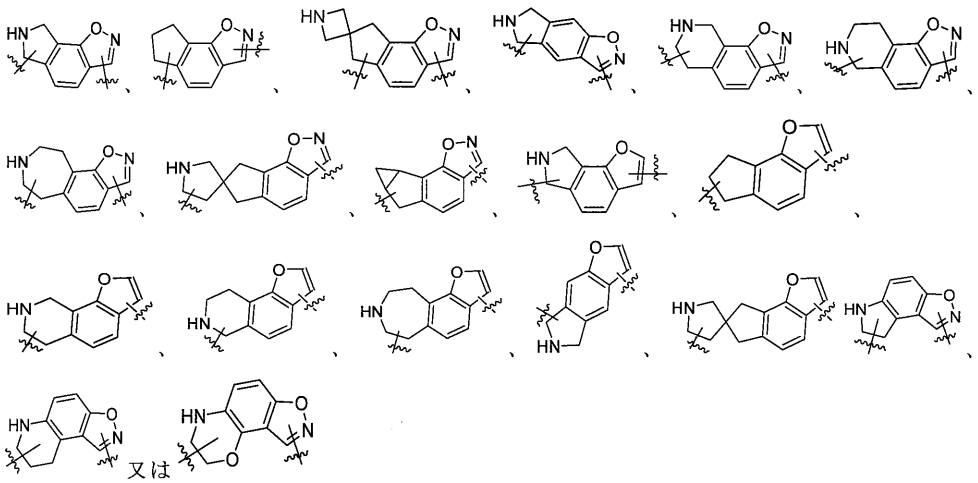
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化４５】



は、

【化４６】

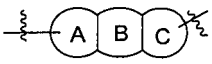



から選ばれる。

【００５３】

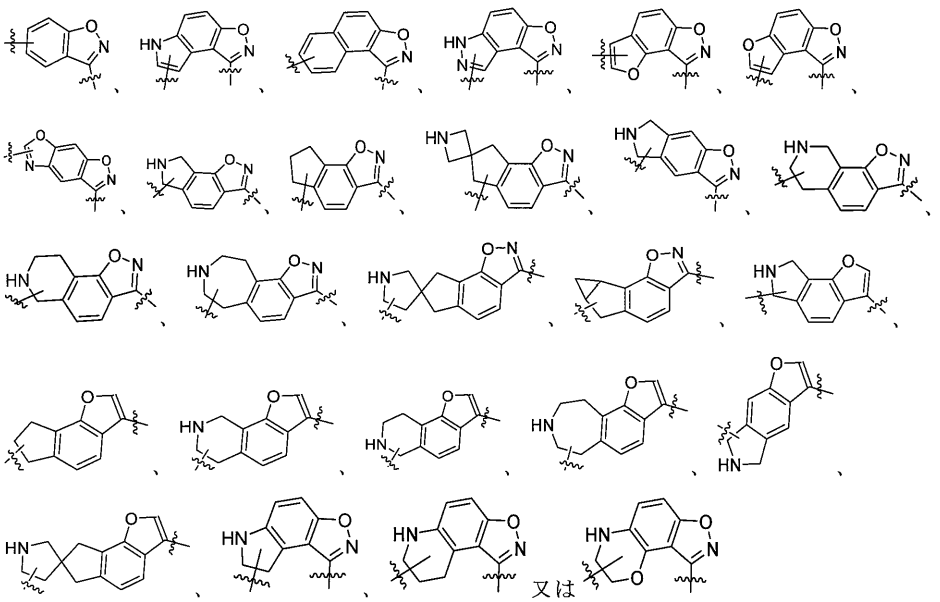
いくつかの実施形態では、構造部分

【化４７】




は、

【化４８】

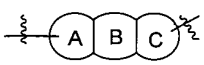



から選ばれる。

【００５４】

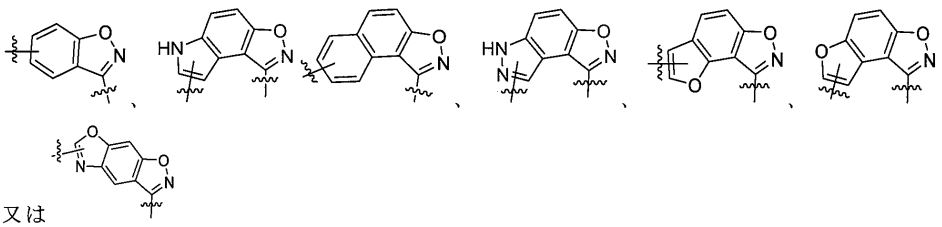
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化４９】




は、

【化５０】



又は

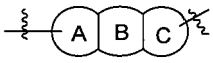


から選ばれる。

【００５５】

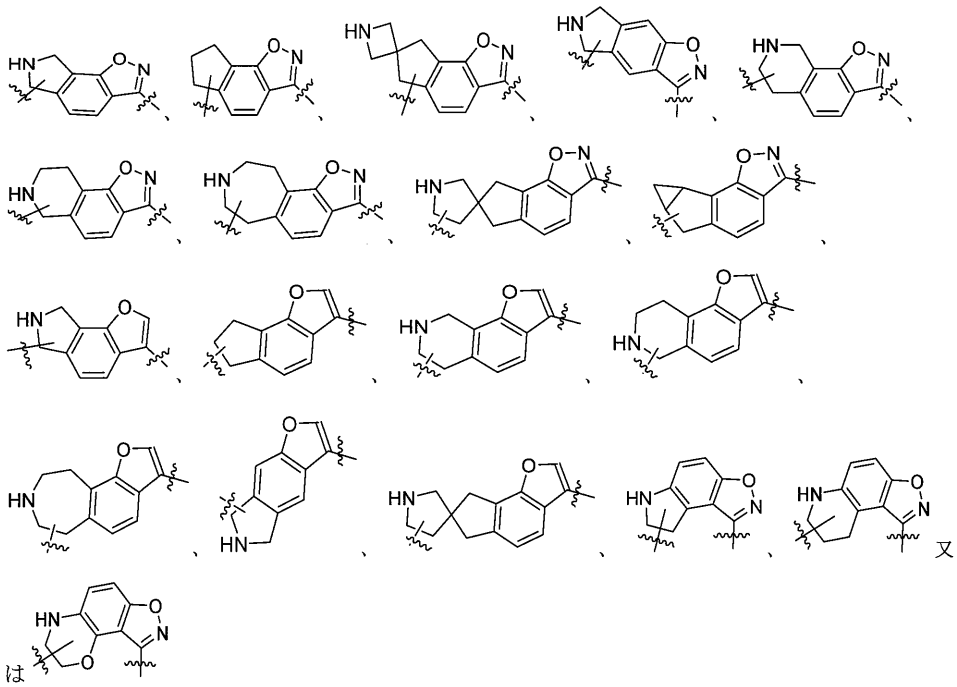
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化５１】



は、

【化５２】

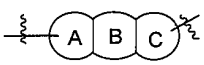


から選ばれる。

【００５６】

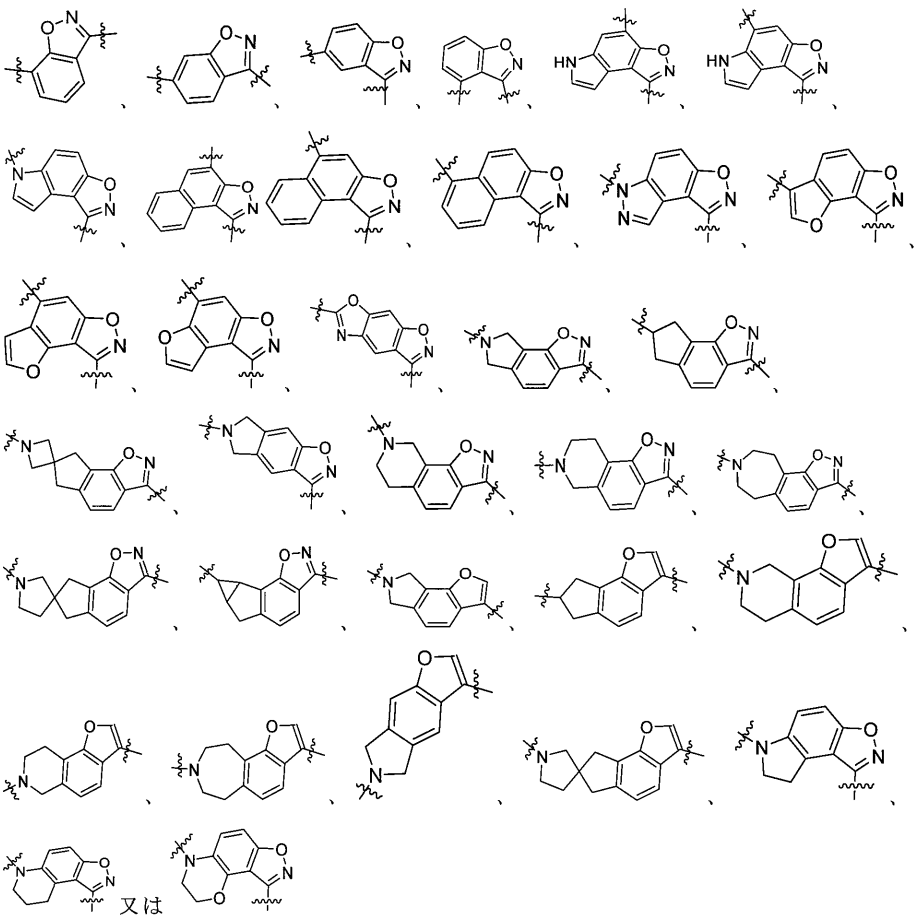
いくつかの実施形態では、構造部分

【化５３】



は、

【化５４】

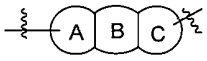


から選ばれる。

【００５７】

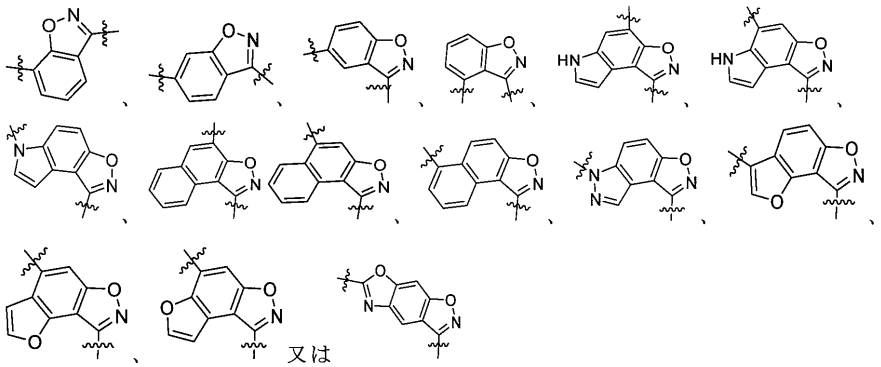
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化５５】




は、

【化５６】

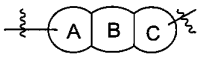


から選ばれる。

【００５８】

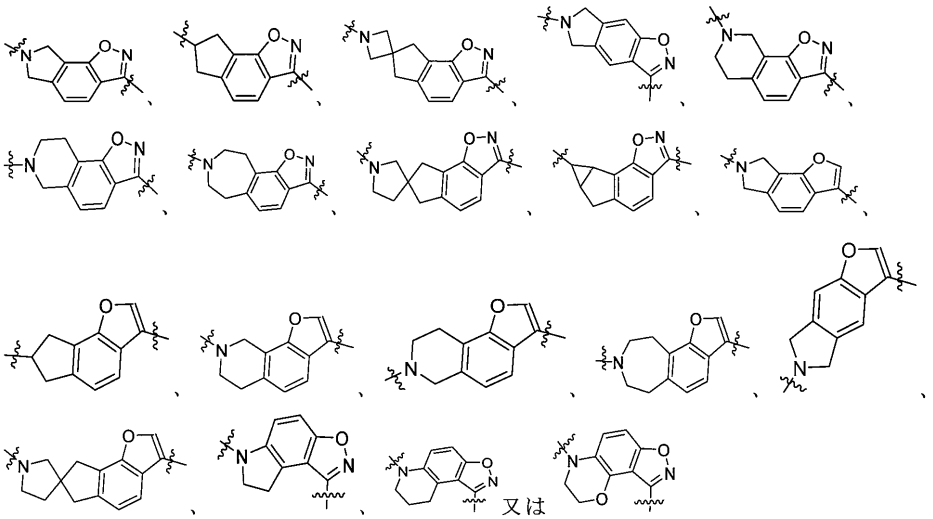
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化５７】



は、

【化５８】

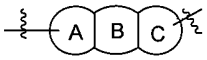


から選ばれる。

【００５９】

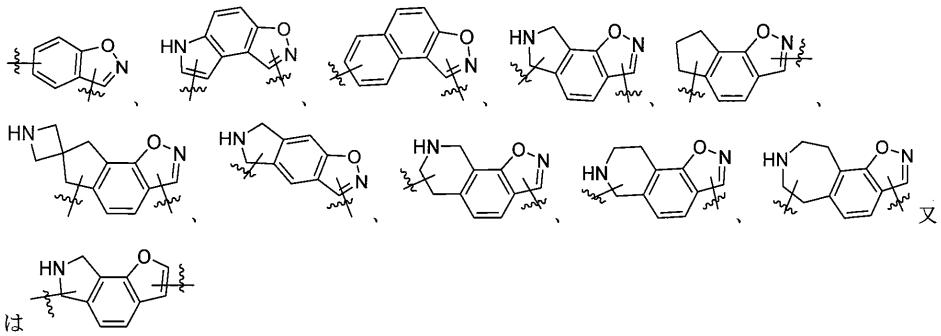
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化５９】



は、

【化６０】

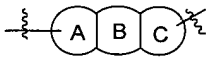


から選ばれる。

【００６０】

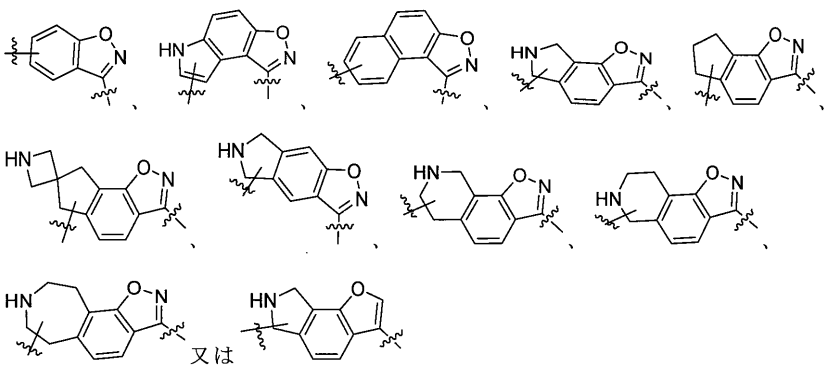
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化６１】



は、

【化６２】

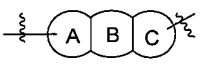



から選ばれる。

【００６１】

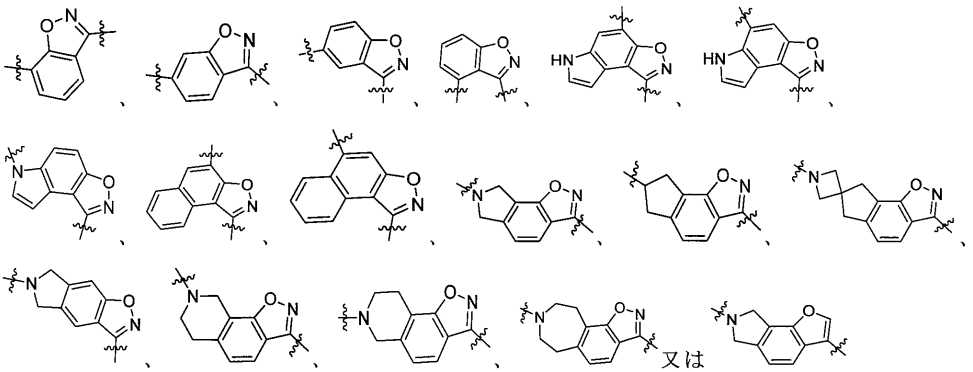
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化６３】



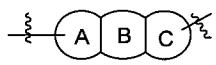

は、

【化６４】



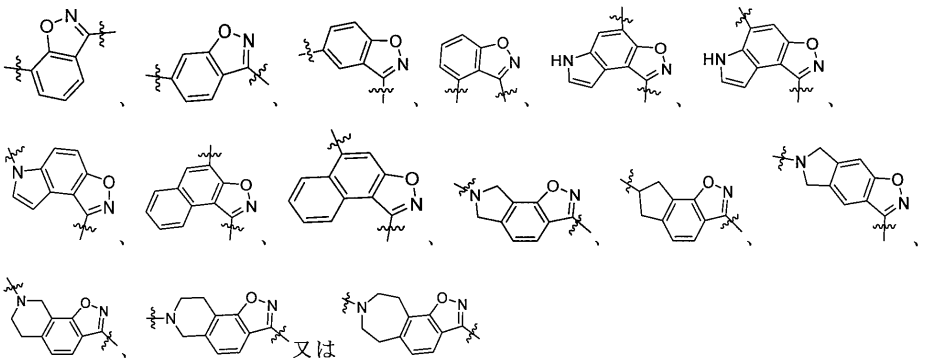

から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化６５】




は、

【化６６】



から選ばれる。

【００６２】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、又はハロＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれる。

【００６３】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素、臭素、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又は－ＣＮから独立的に選ばれる。いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素又は臭素から独立的に選ばれる。

【００６４】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、フッ素から独立的に選ばれる。

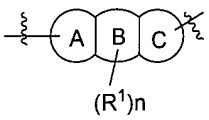
【００６５】

いくつかの実施形態では、ｎは、０、１又は２から選ばれる。いくつかの実施形態では、ｎは、０又は１から選ばれる。

【００６６】

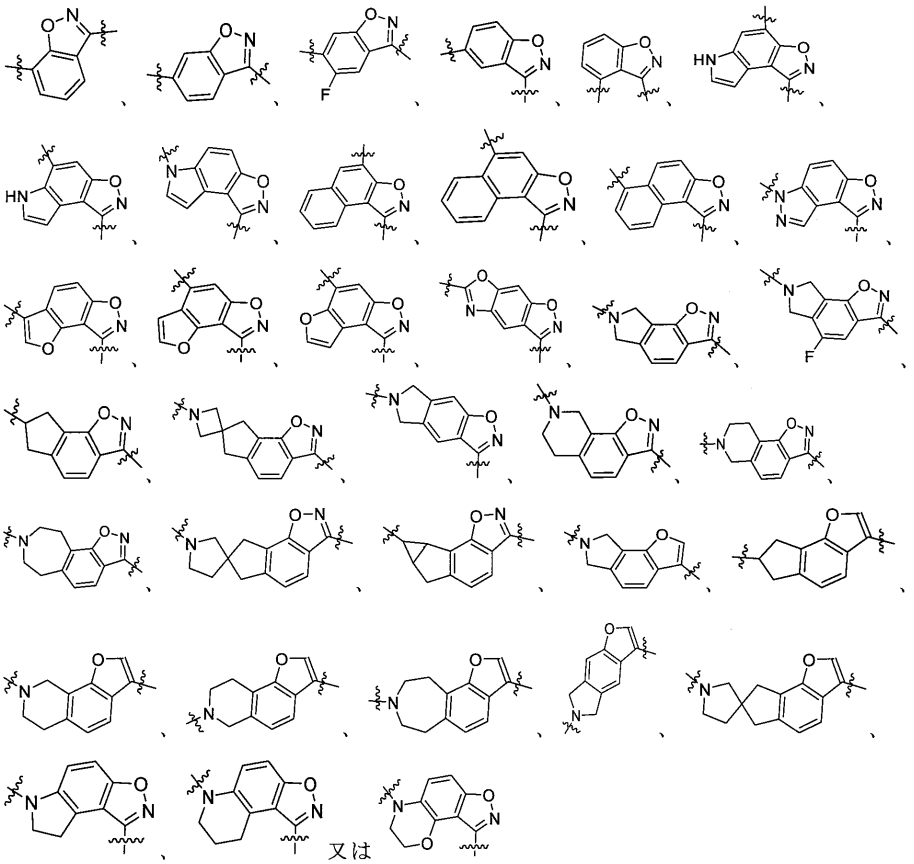
いくつかの実施形態では、構造部分

【化６７】




は、

【化６８】

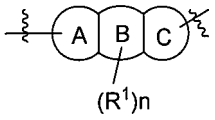



から選ばれる。

【００６７】

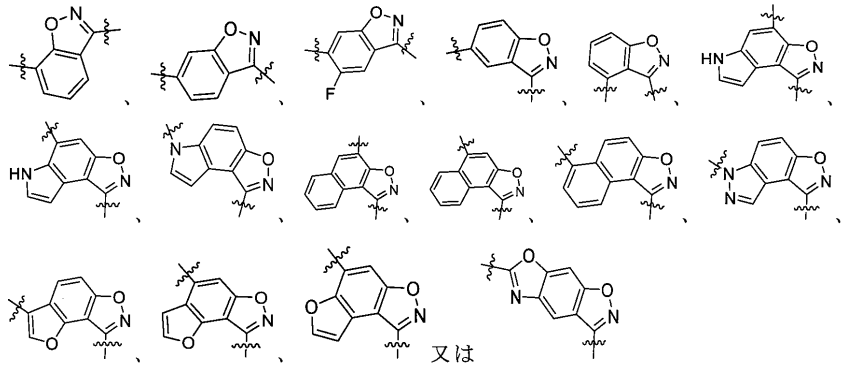
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化６９】



は、

【化７０】

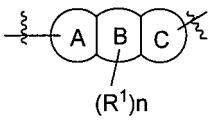


から選ばれる。

【００６８】

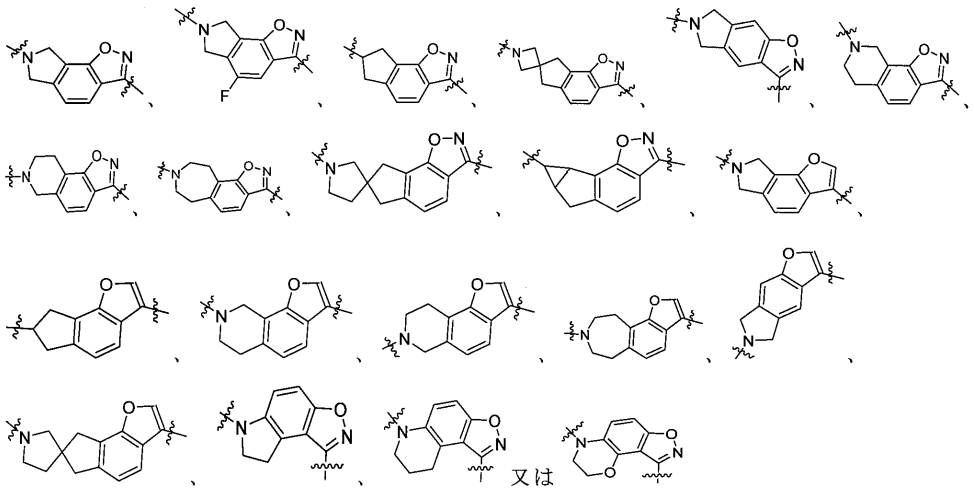
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化７１】



は、

【化７２】

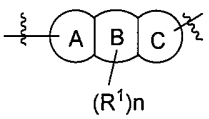


から選ばれる。

【００６９】

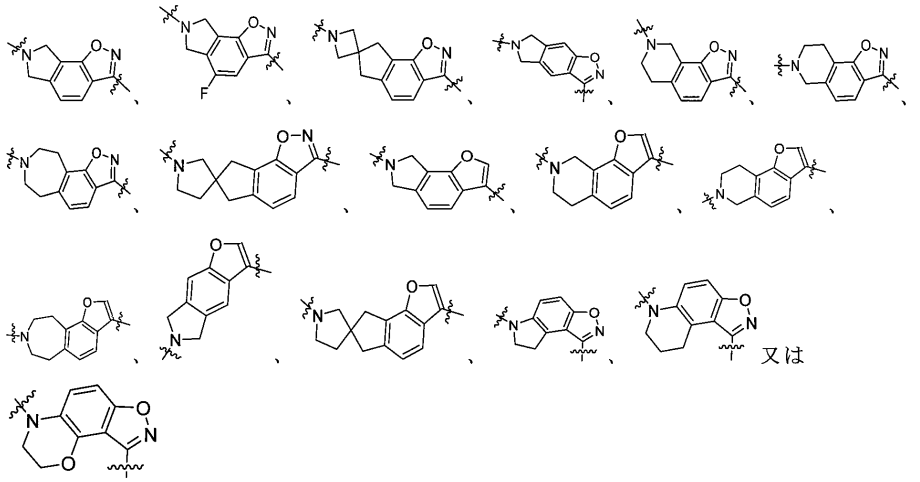
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化７３】



は、

【化７４】

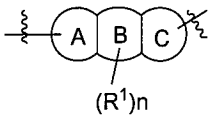


から選ばれる。

【００７０】

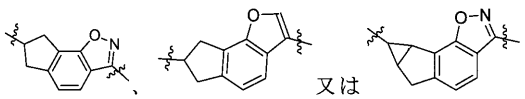
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化７５】



は、

【化７６】

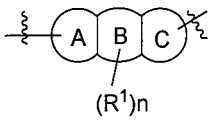


から選ばれる。

【００７１】

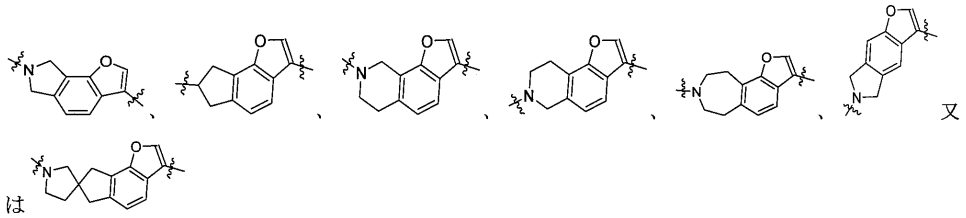
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化７７】



は、

【化７８】

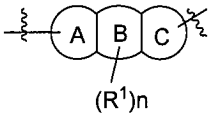


から選ばれる。

【００７２】

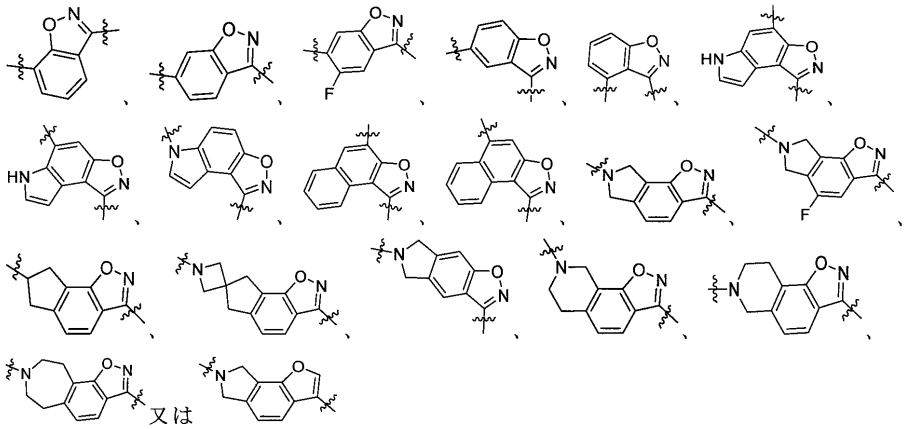
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化７９】



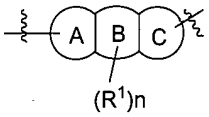
は、

【化８０】



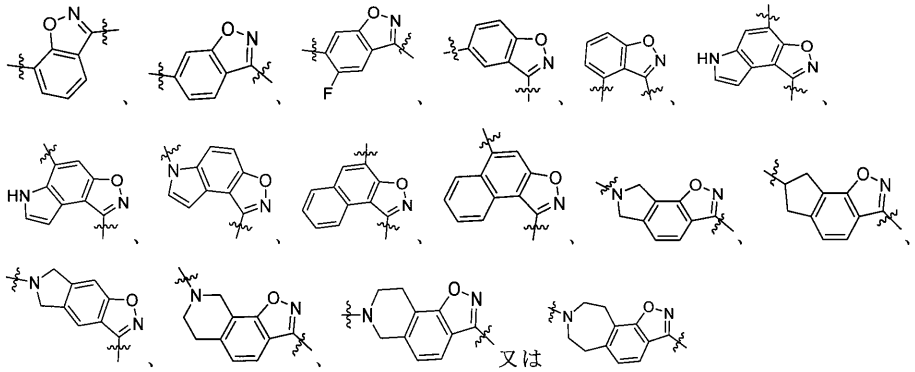
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化８１】



は、

【化８２】

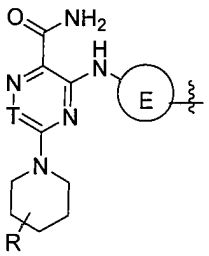


から選ばれる。

【００７３】

いくつかの実施形態では、ＰＴＭは、

【化８３】



であり、式中、

Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、

Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、

環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

【００７４】

いくつかの具体的な実施形態では、Ｔは、ＣＨから選ばれる。

【００７５】

いくつかの具体的な実施形態では、Ｒは、水素、イミダゾリジノニル基又はＣ$_{1～4}$アルキル基置換イミダゾリジノニル基から選ばれ、好ましくは、Ｒは、水素、イミダゾリジノニル基、１－メチル－イミダゾリジノニル基、１－エチル－イミダゾリジノニル基又は１－プロピル－イミダゾリジノニル基から選ばれる。

【００７６】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ｅは、フェニル基、ベンゾピペリジニル基、ベンゾジヒドロピロリル基、スピロ［ベンゾピラン－ピペリジン］又はベンゾジヒドロオキサジノピペラジンから選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ｅは、フェニル基から選ばれる。

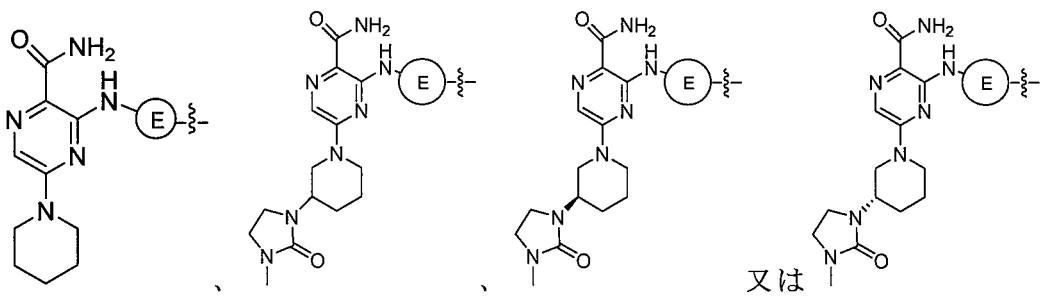
【００７７】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ｅは、フェニル基から選ばれ、Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれ、Ｘ$^{2}$は、ＣＨから選ばれ、ただしＣｙ$^{1}$、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{2}$は、本願に記載のとおりである。

【００７８】

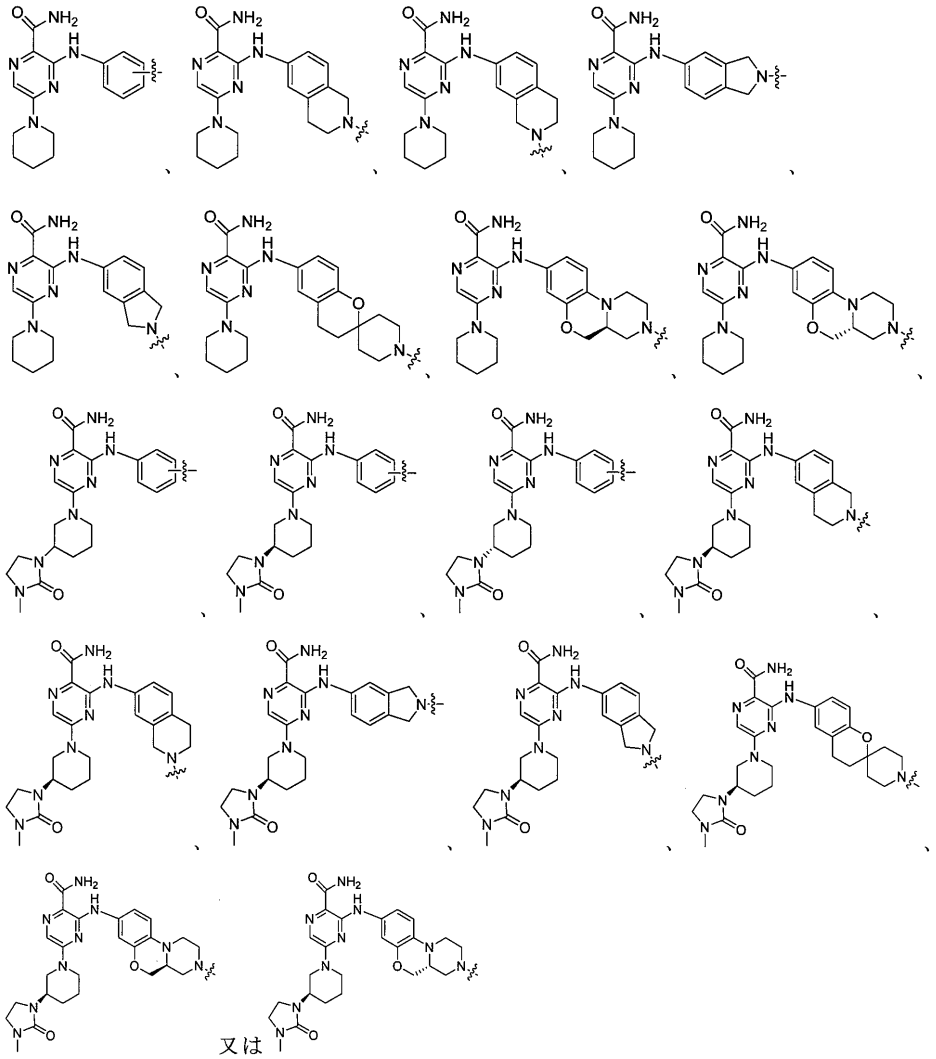
いくつかの実施形態では、ＰＴＭは、

【化８４】



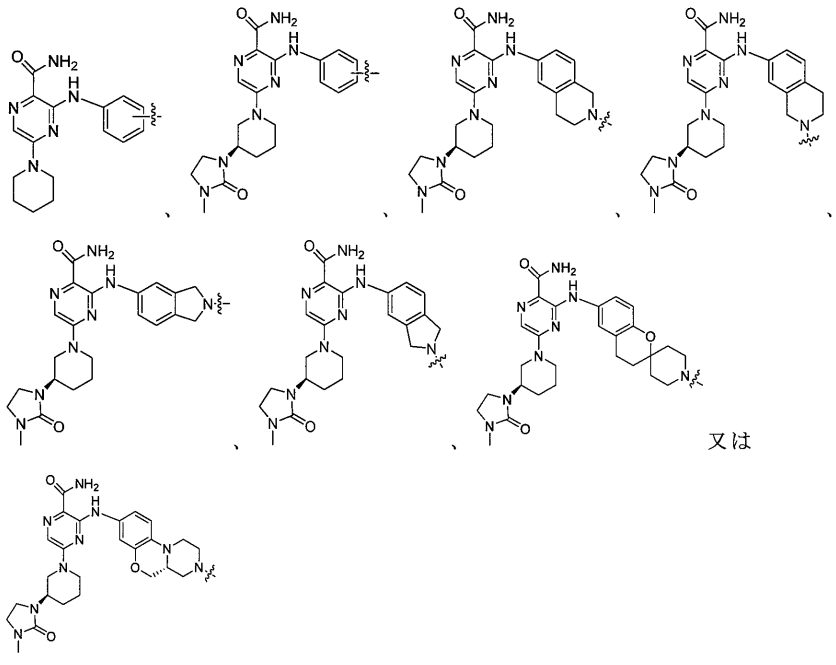
であり、環Ｅは、上記で定義したとおりである。好ましくは、ＰＴＭは、

【化８５】




である。より好ましくは、ＰＴＭは、

【化８６】



である。

【００７９】

いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{2}$－、－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－又は－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。

【００８０】

またいくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、－Ｃｙ$^{1}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれる。

【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、Ｃ$_{4}$～$_{11}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

【００８２】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、Ｃ$_{6}$～$_{9}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、Ｃ$_{6}$～$_{9}$シクロアルキル基（例えば、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{9}$シクロアルキル基）、Ｎ、Ｏ若しくはＳから選ばれる１～３個のヘテロ原子（例えば、Ｎ若しくはＯから選ばれる１～３個、若しくは１～２個のヘテロ原子）を含有する５～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

【００８３】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{9}$シクロアルキル基、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員若しくは１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

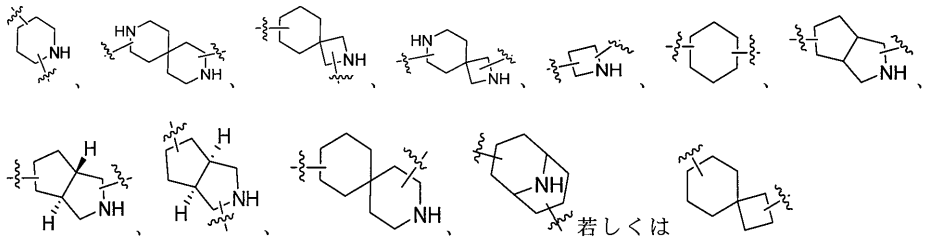
【００８４】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、Ｃ$_{9}$シクロアルキル基、４員、６員、若しくは８～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

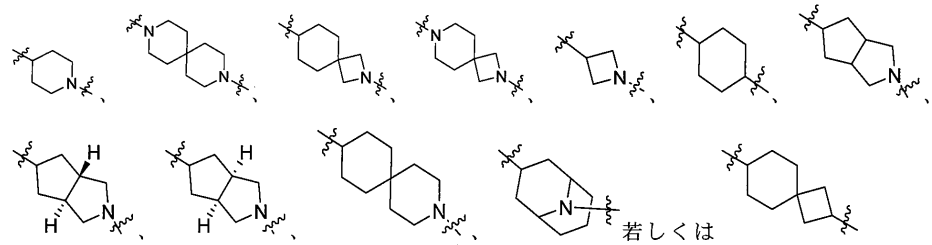
【００８５】

いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、Ｃ$_{6}$シクロアルキル基又はＣ$_{9}$シクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、４員、６員、又は８～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、４員又は６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、８～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、８員、９員、１０員又は１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換される。

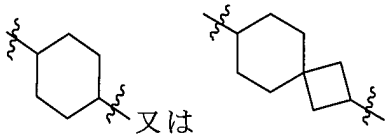
【００８６】
いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、シクロヘキシル基、スピロノニル基、アゼチジニル基、オクタヒドロシクロペンタピロリル基、ピペリジニル基、モノアザスピロノニル基、ジアザスピロノニル基、アザビシクロノニル基（例えば、モノアザビシクロノニル基）、モノアザスピロウンデシル基若しくはジアザスピロウンデシル基から選ばれる。
【００８７】
いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、シクロヘキシル基又はスピロノニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、アゼチジニル基又はピペリジニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、オクタヒドロシクロペンタピロリル基、モノアザスピロノニル基、ジアザスピロノニル基、アザビシクロノニル基、モノアザスピロウンデシル基又はジアザスピロウンデシル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、ピペリジニル基、シクロヘキシル基、スピロノニル基、モノアザスピロノニル基、オクタヒドロシクロペンタピロリル基、モノアザスピロウンデシル基、モノオキサモノアザスピロウンデシル基又はアザビシクロノニル基から選ばれる。
【００８８】
いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、
【化８７】



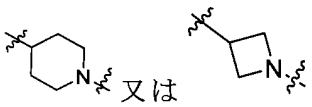

から選ばれる。
【００８９】
いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数のＲ$^{a}$によって置換された、以下の原子団、即ち、
【化８８】



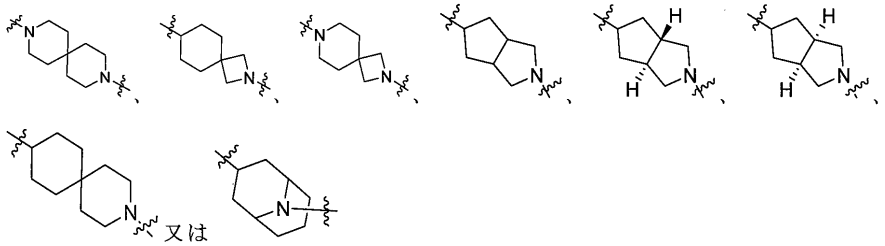

から選ばれる。
【００９０】
いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、
【化８９】



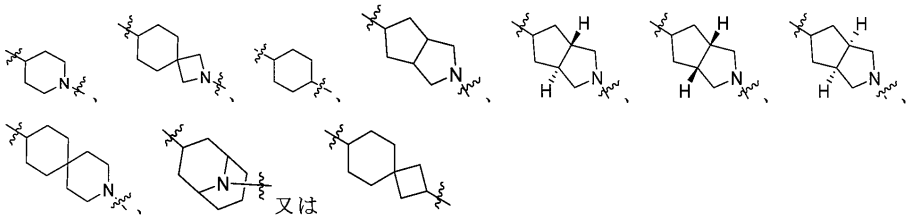
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、
【化９０】



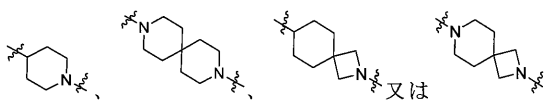
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、
【化９１】



から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、結合、
【化９２】



から選ばれる。
【００９１】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。
【００９２】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された、５員、６員、７員、８員、９員、１０員又は１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。
【００９３】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された、６員、又は９～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。
【００９４】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された、６員、９員又は１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。
【００９５】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された、ピペリジニル基、モノアザスピロノナン、ジアザスピロノナン又はジアザスピロウンデカンから選ばれる。
【００９６】
　またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$は、任意に１つ又は複数のＲ$^{a}$によって置換された、
【化９３】



から選ばれる。

【００９７】

いくつかの実施形態では、ＬＮＫは、結合、Ｃ$_{1～6}$アルキレン基又はＣ$_{1～6}$ヘテロアルキレン基から選ばれる。

【００９８】

いくつかの実施形態では、ＬＮＫは、結合又はＣ$_{1～4}$アルキレン基から選ばれる。

【００９９】

いくつかの実施形態では、ＬＮＫは、結合又はＣ$_{1～3}$アルキレン基から選ばれる。

【０１００】

いくつかの実施形態では、ＬＮＫは、結合又は－ＣＨ$_2$－から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、ＬＮＫは、結合から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、ＬＮＫは、－ＣＨ$_2$－から選ばれる。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、Ｃ$_{4～11}$シクロアルキル基若しくは４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在しない。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^2$は、Ｃ$_{4～11}$シクロアルキル基又は４～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換される。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、Ｃ$_{4～6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換される。いくつかの具体的な実施形態では、Ｃｙ$^2$は、Ｃ$_{4～6}$シクロアルキル基又は４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換される。いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、Ｃ$_{4～6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換され、ただし前記ヘテロシクロアルキル基は、Ｎ、Ｏ又はＳ（例えば、Ｎ又はＯ）から選ばれる１～３個（例えば、１～２個）のヘテロ原子を含有する。

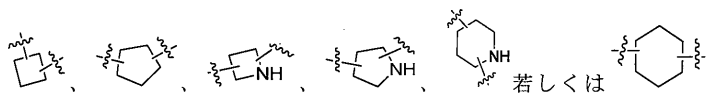
【０１０３】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基若しくはピペリジニル基から選ばれ、前記シクロブチル基、シクロペンチル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^b$によって置換される。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、

【化９４】

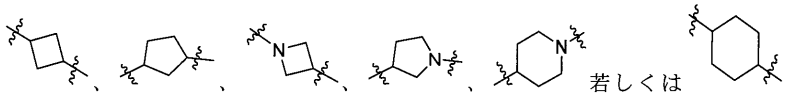



から選ばれる。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^2$は、存在せず、又は、

【化９５】



から選ばれる。

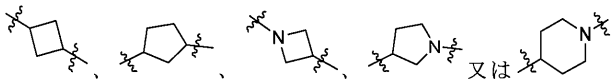
【０１０６】

またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、シクロブチル基、シクロペンチル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基若しくはピペリジニル基から選ばれ、前記シクロブチル基、シクロペンチル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換される。

【０１０７】

またいくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{2}$は、

【化９６】



から選ばれる。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、ハロＣ$_{1～3}$アルキル基、Ｃ$_{1～3}$アルキルアミノ基、又はジＣ$_{1～3}$アルキルアミノ基から独立的に選ばれる。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ又はＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれる。

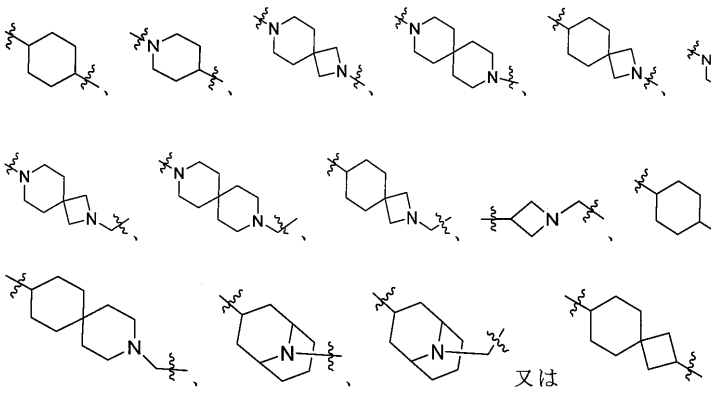
【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｒ$^{a}$、Ｒ$^{b}$はそれぞれ、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又は－ＣＮから独立的に選ばれる。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、

【化９７】

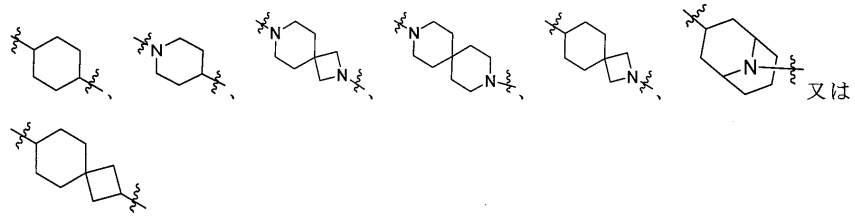


から選ばれる。

【０１１２】

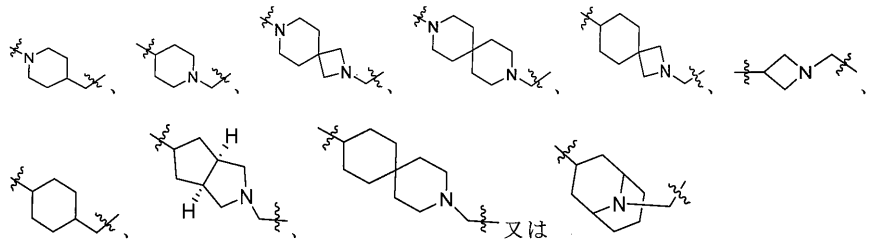
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、

【化９８】



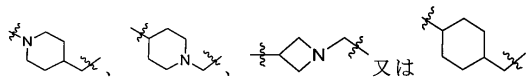
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、

【化９９】



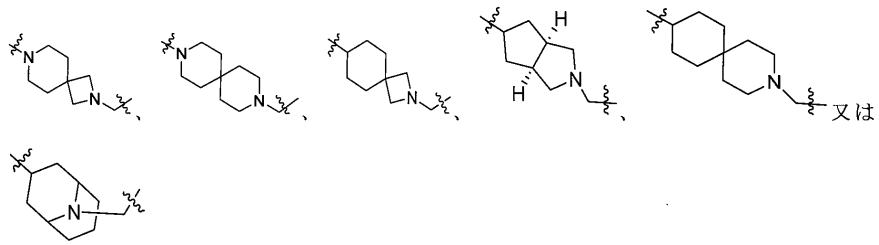

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、

【化１００】




から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、

【化１０１】

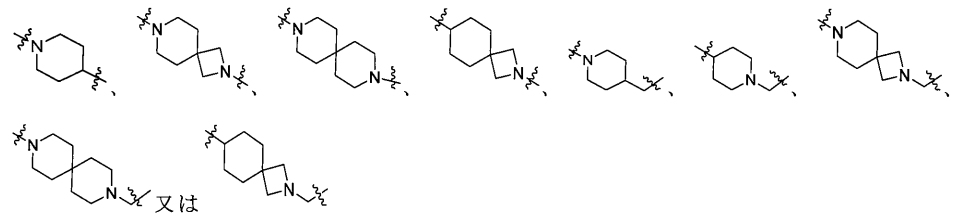



から選ばれる。

【０１１３】

またいくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－は、

【化１０２】

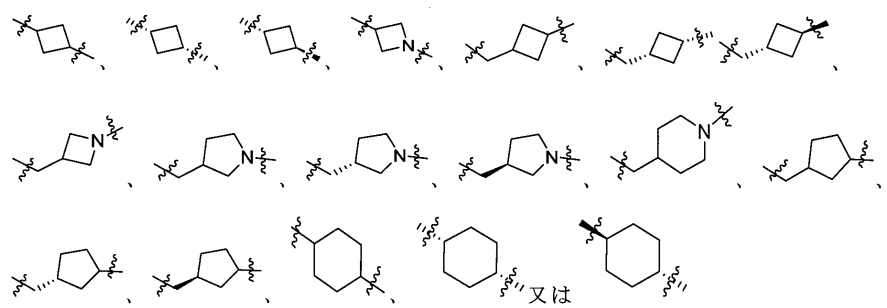



から選ばれる。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、構造部分－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、

【化１０３】

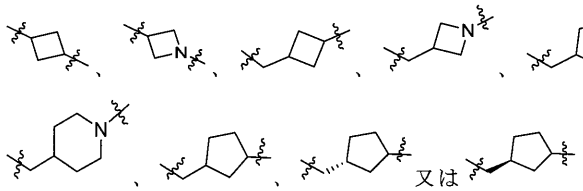



から選ばれる。

【０１１５】

また いくつかの実施形態では、構造部分－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、

【化１０４】

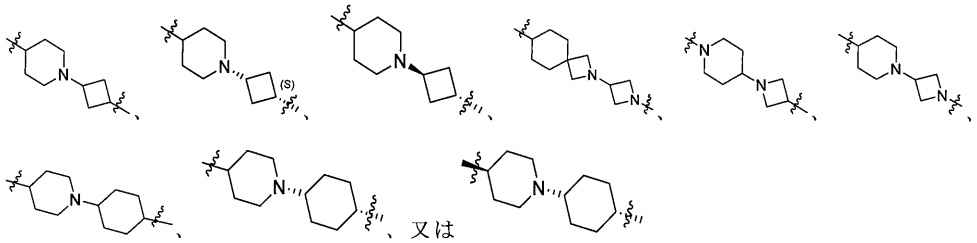


から選ばれる。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－は、

【化１０５】

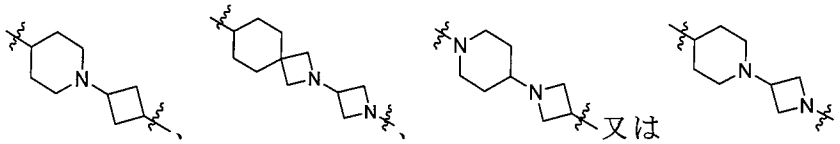


から選ばれる。

【０１１７】

また いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－は、

【化１０６】

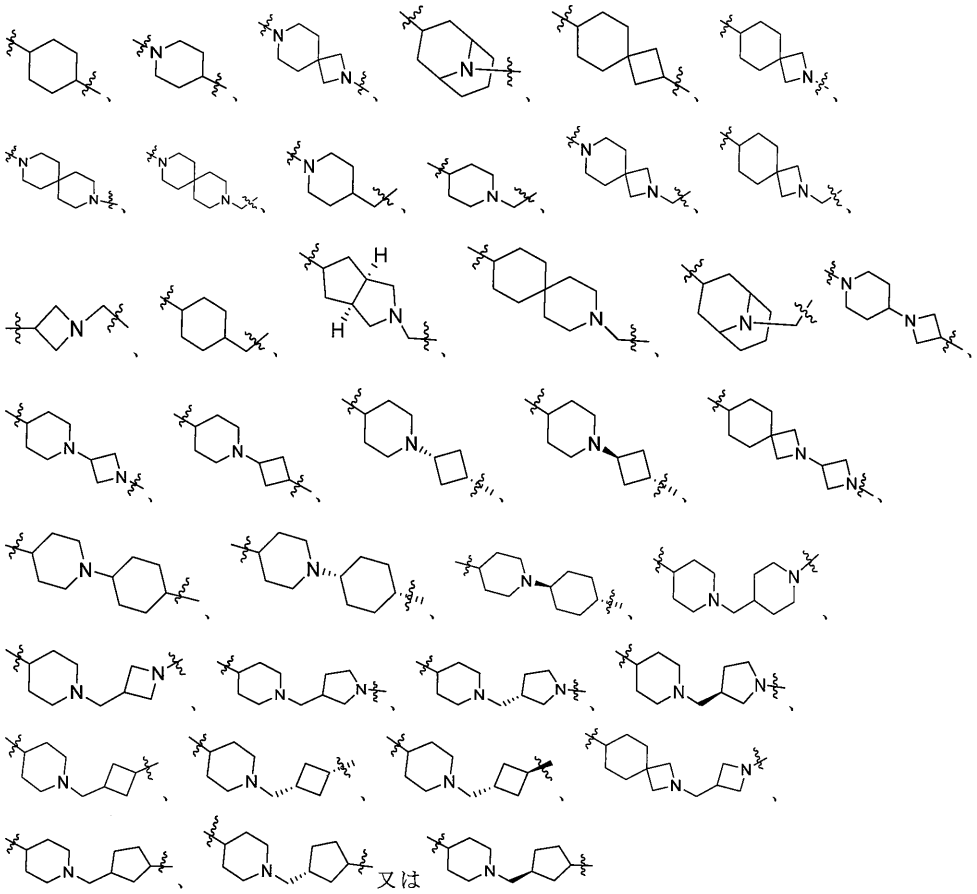


から選ばれる。

【０１１８】

いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、

【化１０７】

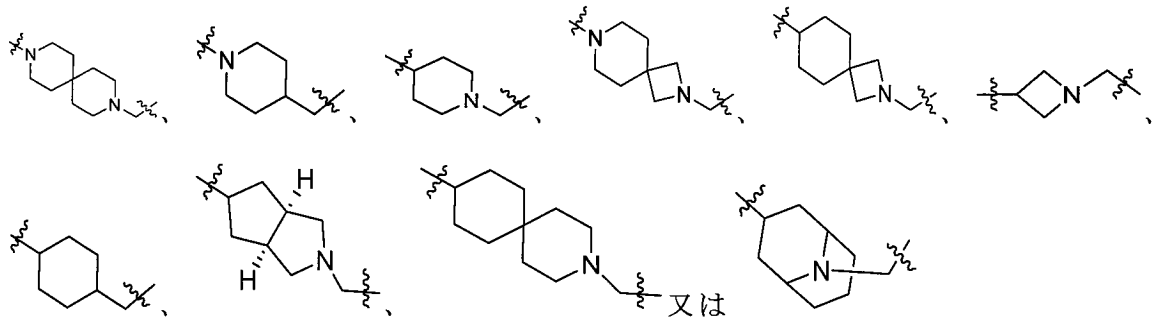



から選ばれる。

【０１１９】

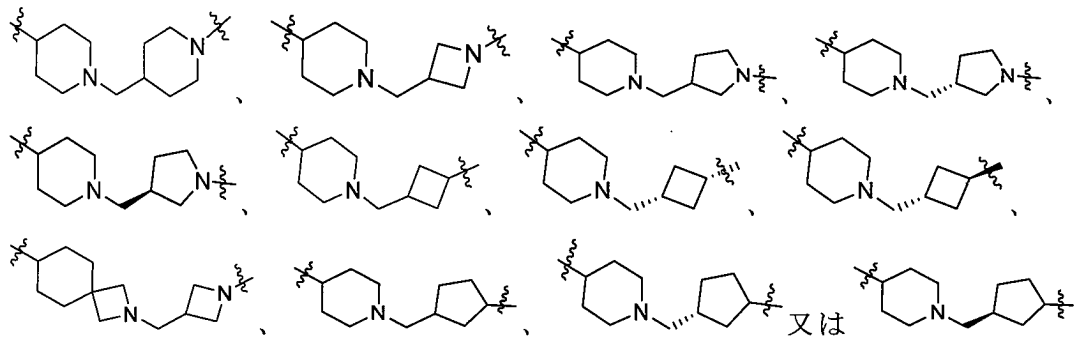
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、

【化１０８】




から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、

【化１０９】

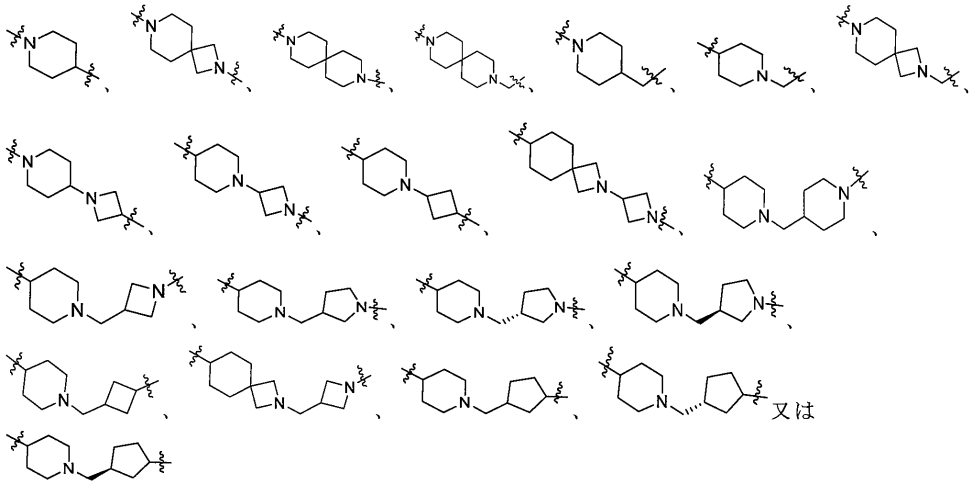



から選ばれる。

【０１２０】

またいくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、

【化１１０】

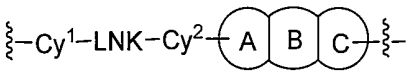



から選ばれる。

【０１２１】

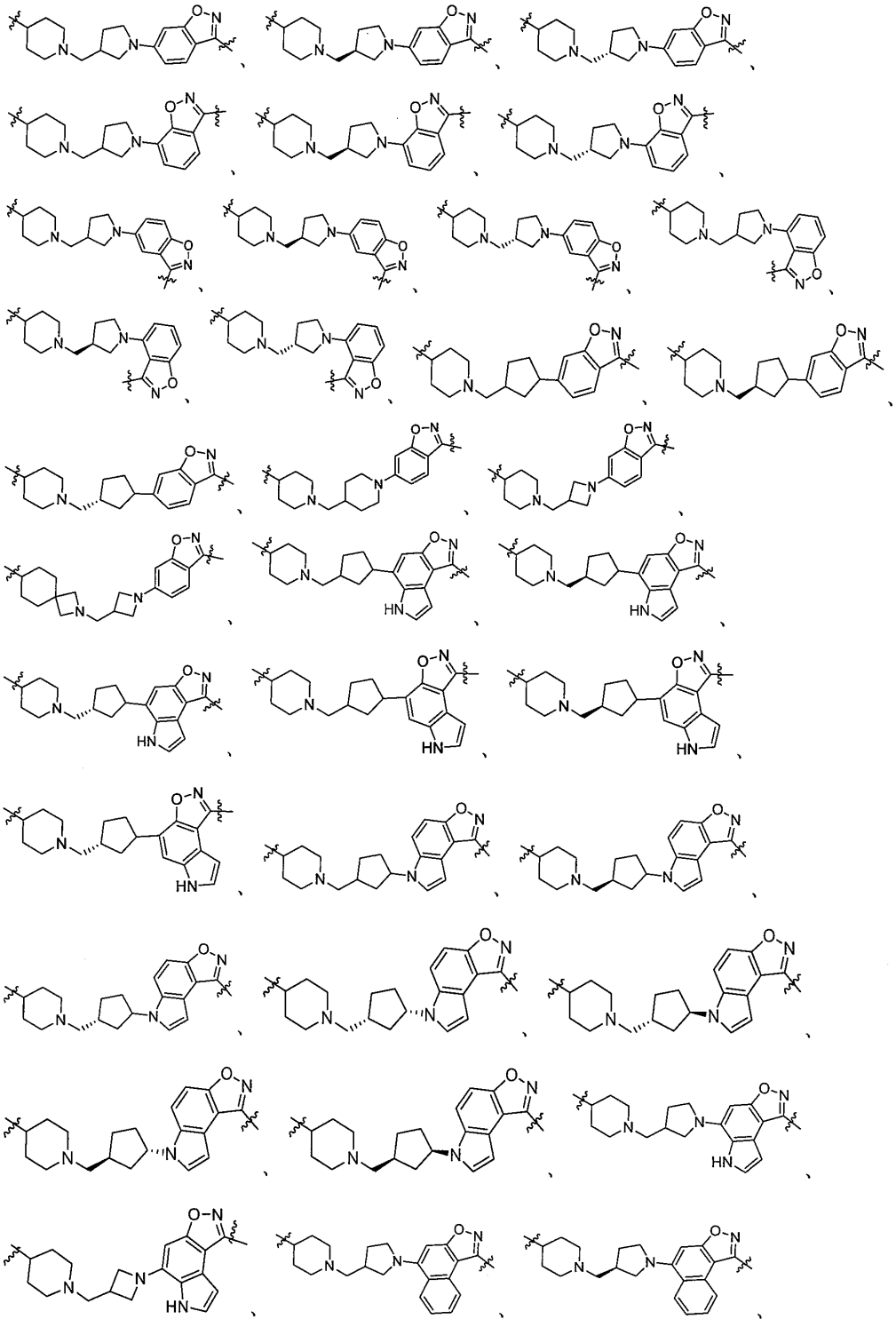
いくつかの実施形態では、構造部分

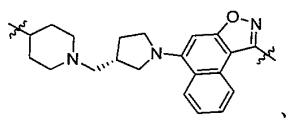
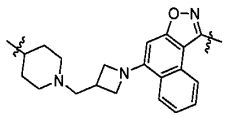
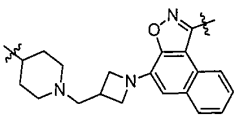
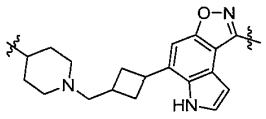
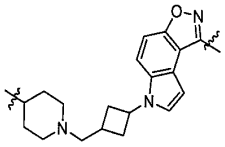
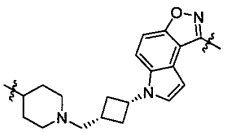
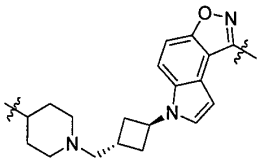
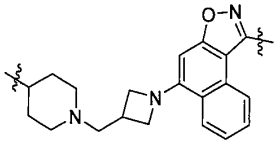
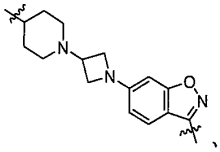
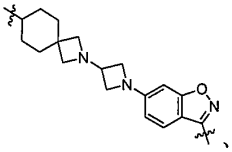
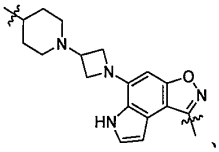
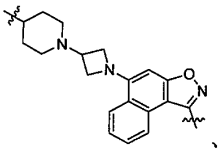
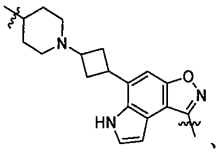
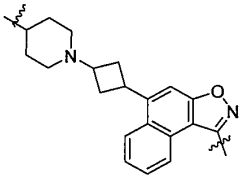
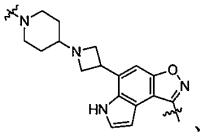
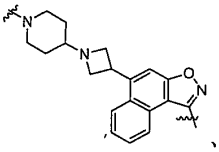
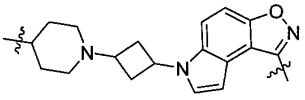
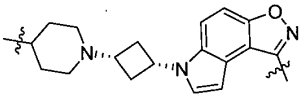
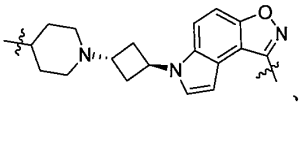
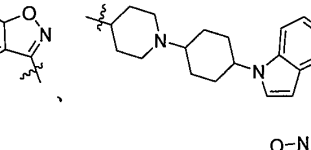
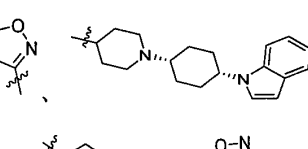
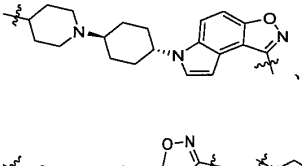
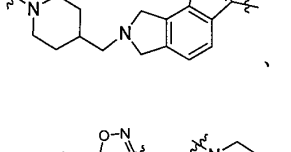
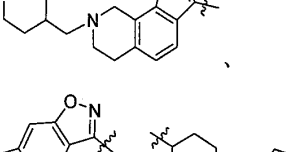
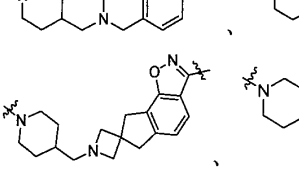
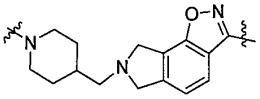
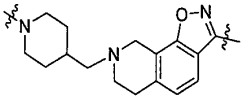
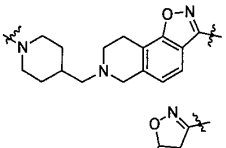
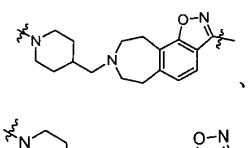
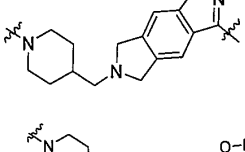
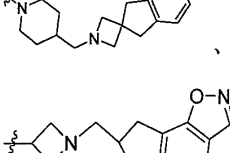
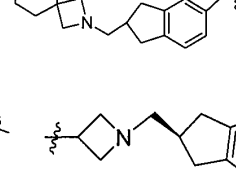
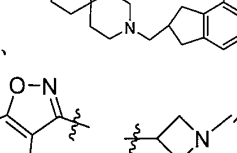
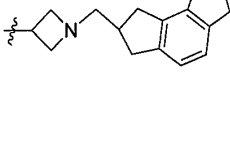
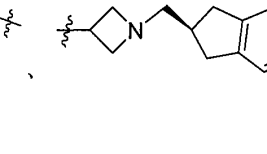
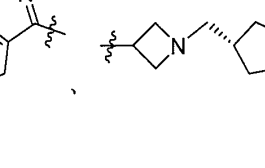
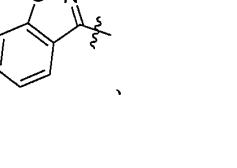
【化１１１】




は、

【化１１２】

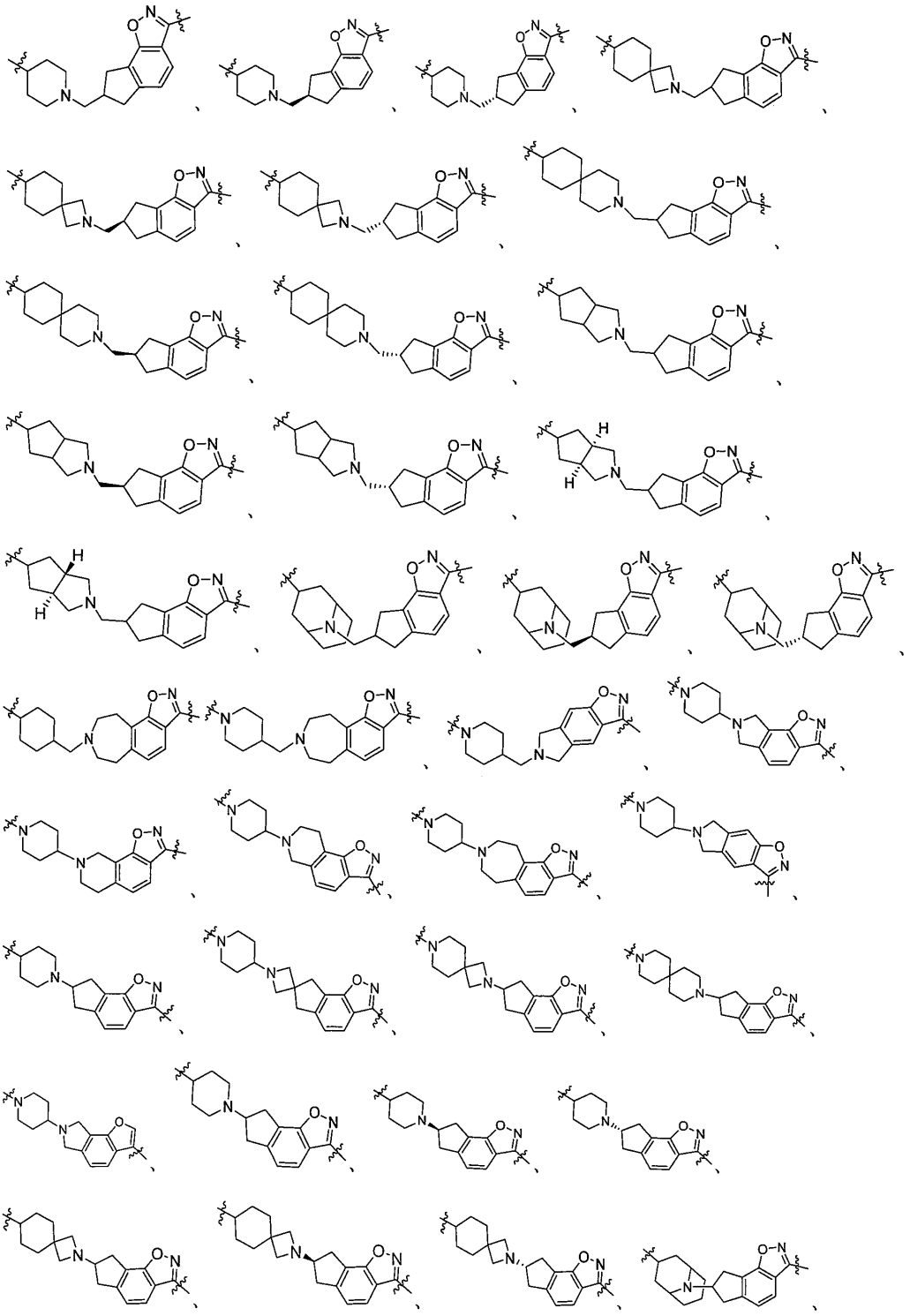


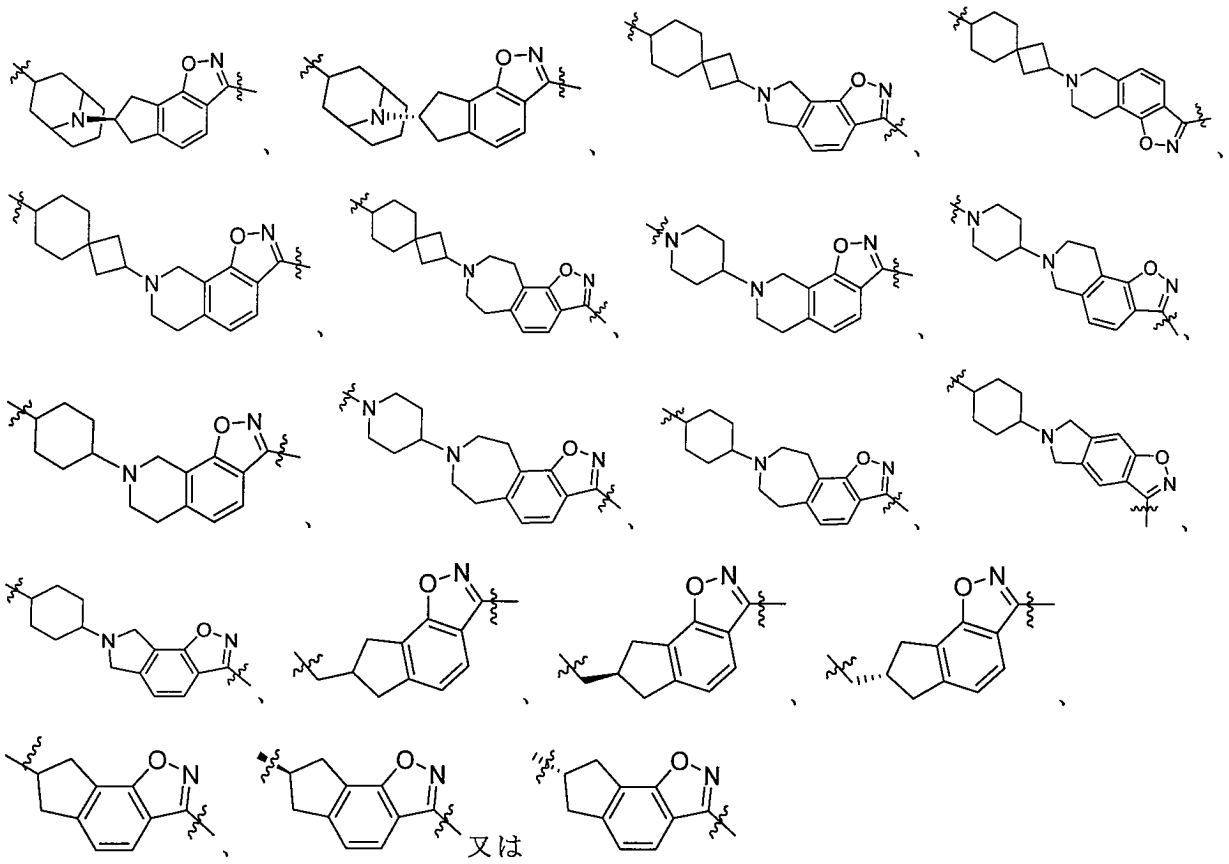

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



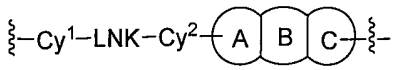



から選ばれる。

【０１２２】

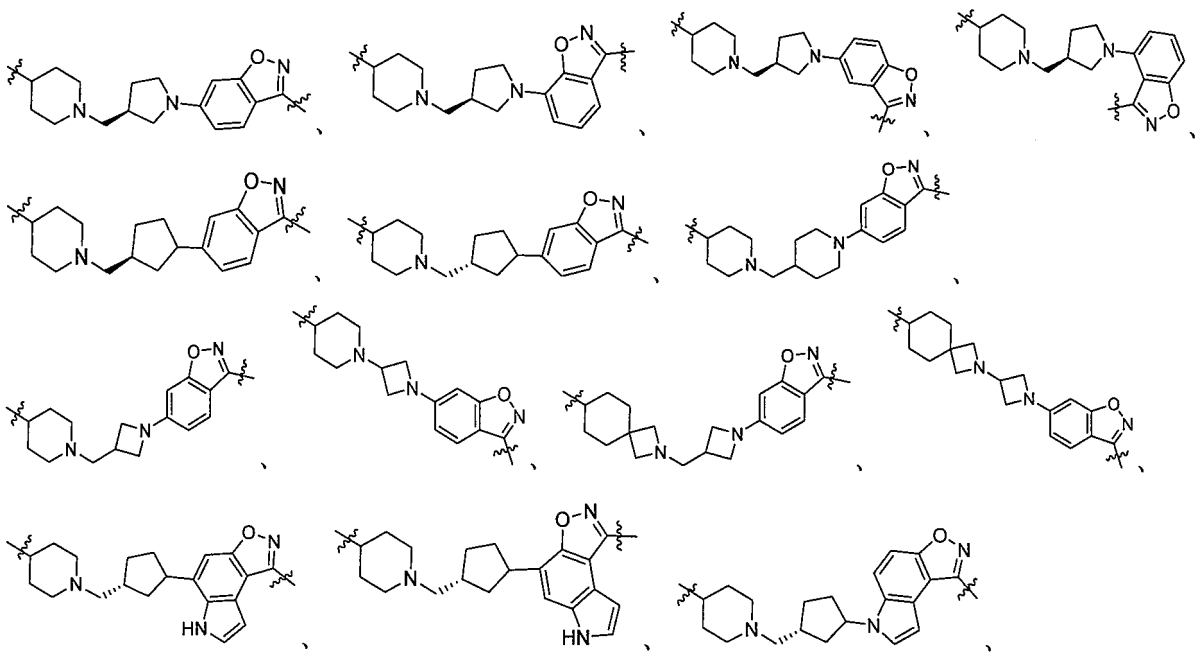
またいくつかの実施形態では、構造部分

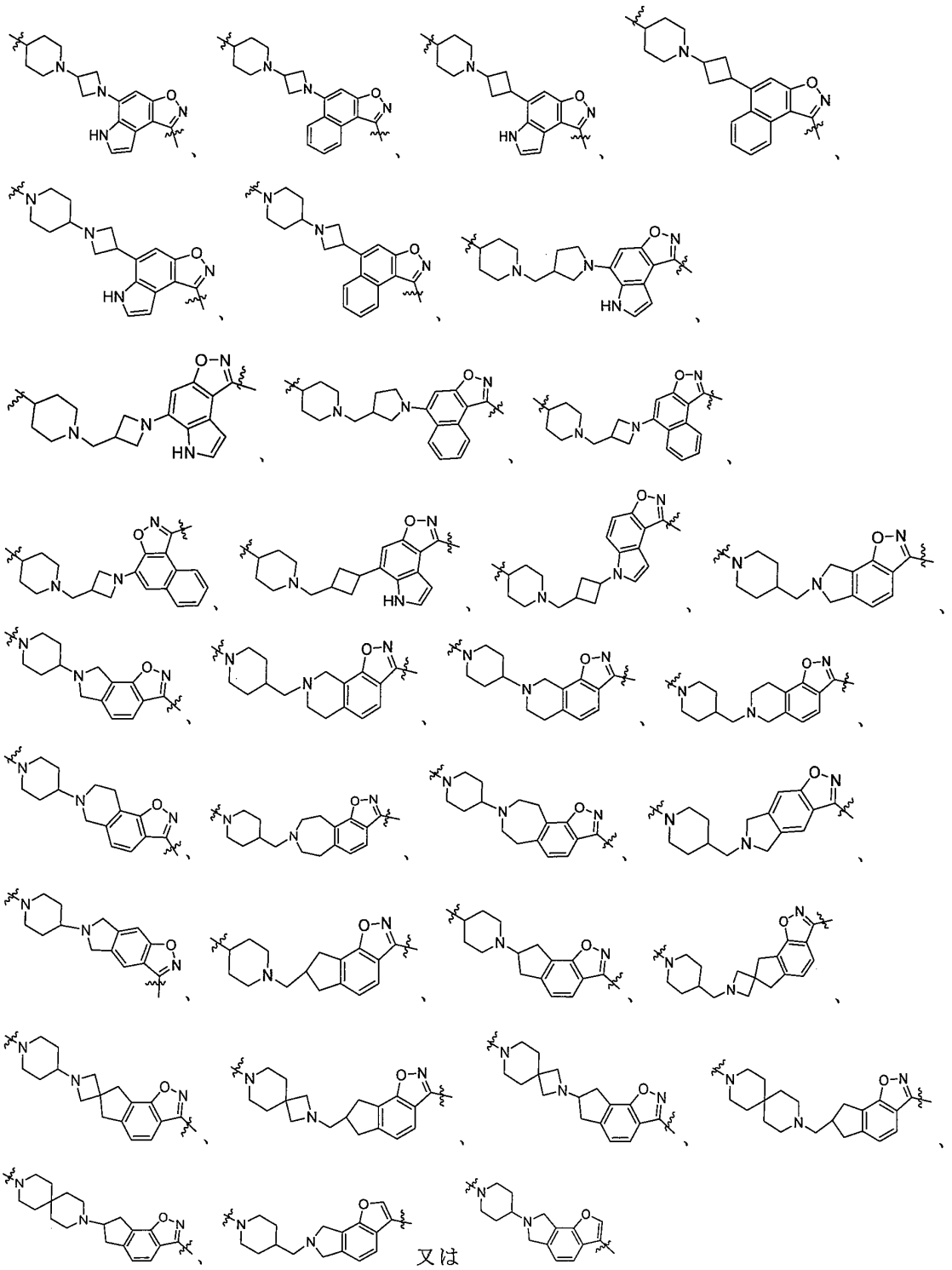
【化１１３】




は、

【化１１４】





から選ばれる。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、Ｔは、ＣＨから選ばれる。いくつかの実施形態では、Ｔは、Ｎから選ばれる。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、前記Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～3}$アルキル基によって置換される。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、前記Ｒは、水素又は５員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～3}$アルキル基によって置換される。

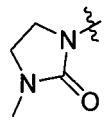
【０１２６】

いくつかの実施形態では、前記Ｒは、水素又はイミダゾリニル基から選ばれ、前記イミダゾリニル基は、任意に＝Ｏ又はメチル基によって置換される。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、前記Ｒは、水素又は

【化１１５】



から選ばれる。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、本願は、式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、ただし、

環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基（好ましくは５～８員ヘテロシクロアルケニル基、若しくは５～７員ヘテロシクロアルケニル基）若しくはフェニル基から選ばれ、又は、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基（好ましくは５～８員ヘテロシクロアルケニル基、若しくは５～７員ヘテロシクロアルケニル基）若しくはフェニル基から選ばれ、好ましくは、環Ａは、存在せず、又は、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、Ｎ、Ｏ若しくはＳから選ばれる１～２個のヘテロ原子を含有する（好ましくは１～２個、例えば、１個のＮ原子を含有する）５～７員ヘテロシクロアルケニル基若しくはフェニル基から選ばれ、又は好ましくは、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、Ｎ、Ｏ若しくはＳから選ばれる１～２個のヘテロ原子を含有する（好ましくは１～２個、例えば、１個のＮ原子を含有する）５～７員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

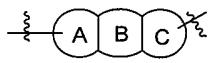
環Ｂは、ベンゼン環基から選ばれ、

環Ｃは、イソオキサゾリル基又はフリル基から選ばれ、

各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素又は臭素から独立的に選ばれ、ｎは、０、１又は２から選ばれ、好ましくは、０又は１であり、

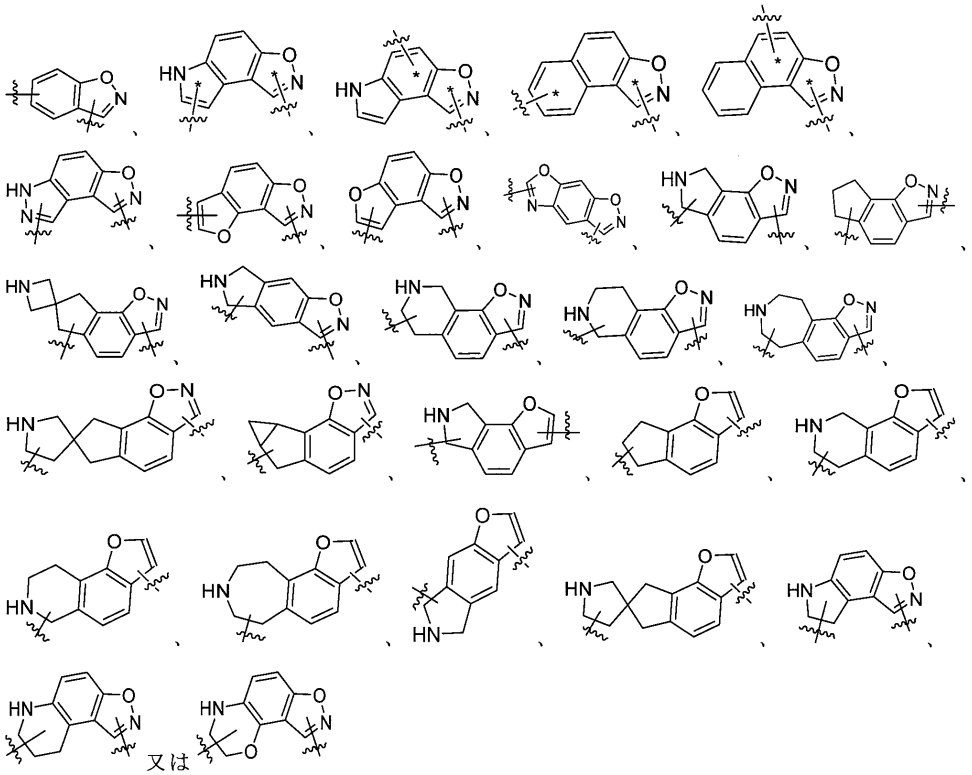
好ましくは、

【化１１６】




は、

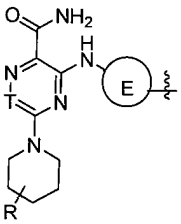
【化１１７】




から選ばれ、

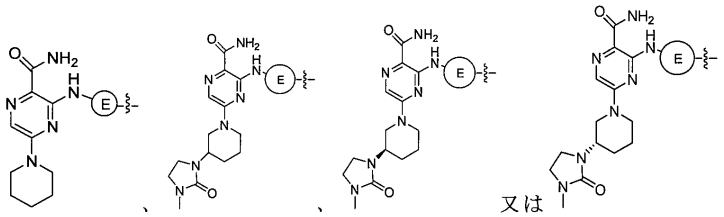
ＰＴＭは、

【化１１８】



であり、好ましくは、ＰＴＭは、

【化１１９】




であり、ただし、

Ｔは、ＣＨ又はＮから選ばれ、好ましくは、ＣＨから選ばれ、

Ｒは、水素、又は５～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記ヘテロシクロアルキル基は、任意に＝Ｏ又はＣ$_{1～6}$アルキル基によって置換され、好ましくは、Ｒは、水素、イミダゾリジノニル基又はＣ$_{1～4}$アルキル基置換イミダゾリジノニル基から選ばれ、より好ましくは、Ｒは、水素、イミダゾリジノニル基、１－メチル－イミダゾリジノニル基、１－エチル－イミダゾリジノニル基又は１－プロピル－イミダゾリジノニル基から選ばれ、

環Ｅは、フェニル基、ベンゾシクロアルケニル基又はベンゾヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、好ましくは、環Ｅは、フェニル基、ベンゾピペリジニル基、ベンゾジヒドロピロリル基、スピロ［ベンゾピラン－ピペリジン］又はベンゾジヒドロオキサジノピペラジンから選ばれ、

$Cy^1$は、結合、又は、任意に１つ若しくは複数の$R^a$によって置換された、以下の原子団、即ち、$C_{6\sim9}$シクロアルキル基、又は、Ｎ、Ｏ若しくはＳから選ばれる１～３個のヘテロ原子（例えば、Ｎ若しくはＯから選ばれる１～３個、若しくは１～２個のヘテロ原子）を含有する５～１１員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

ＬＮＫは、結合又は$C_{1\sim4}$アルキレン基から選ばれ、好ましくは、ＬＮＫは、結合又は$C_{1\sim3}$アルキレン基から選ばれ、

$Cy^2$は、存在せず、又は、$C_{4\sim6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、前記シクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基は、任意に１つ又は複数の$R^b$によって置換され、好ましくは、$Cy^2$は、存在せず、又は、$C_{4\sim6}$シクロアルキル基若しくは４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、ただし前記ヘテロシクロアルキル基は、Ｎ又はＯから選ばれる１～２個のヘテロ原子を含有する。

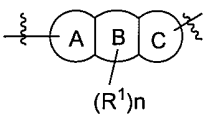
【０１２９】

いくつかの具体的な実施形態では、本願は、式Ｉ化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、ただし、

環Ａは、存在せず、又は、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基若しくはフェニル基から選ばれ、好ましくは、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基又はテトラヒドロアゼピニル基から選ばれ、より好ましくは、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基又はテトラヒドロアゼピニル基から選ばれ、

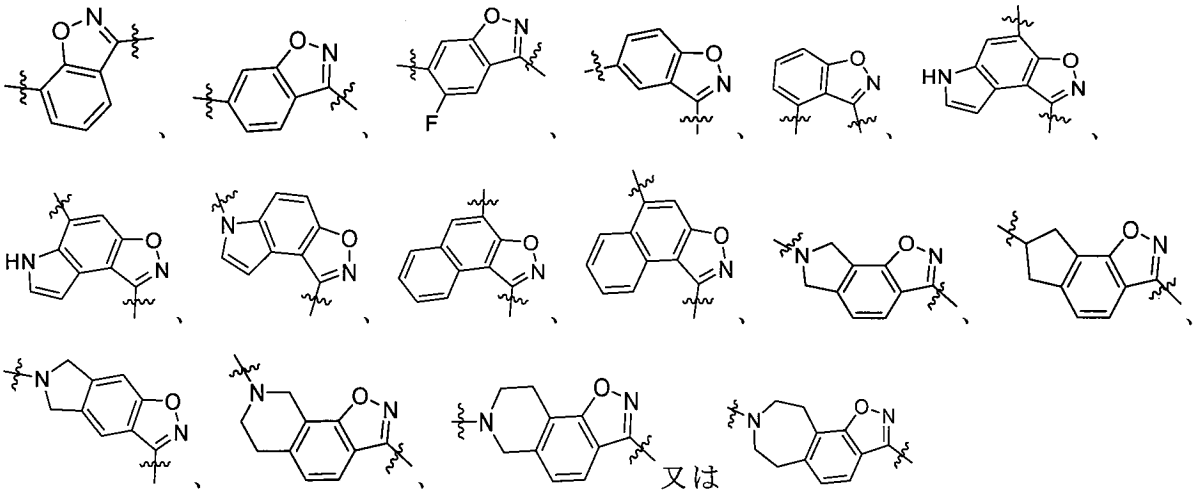
好ましくは、構造部分

【化１２０】




は、

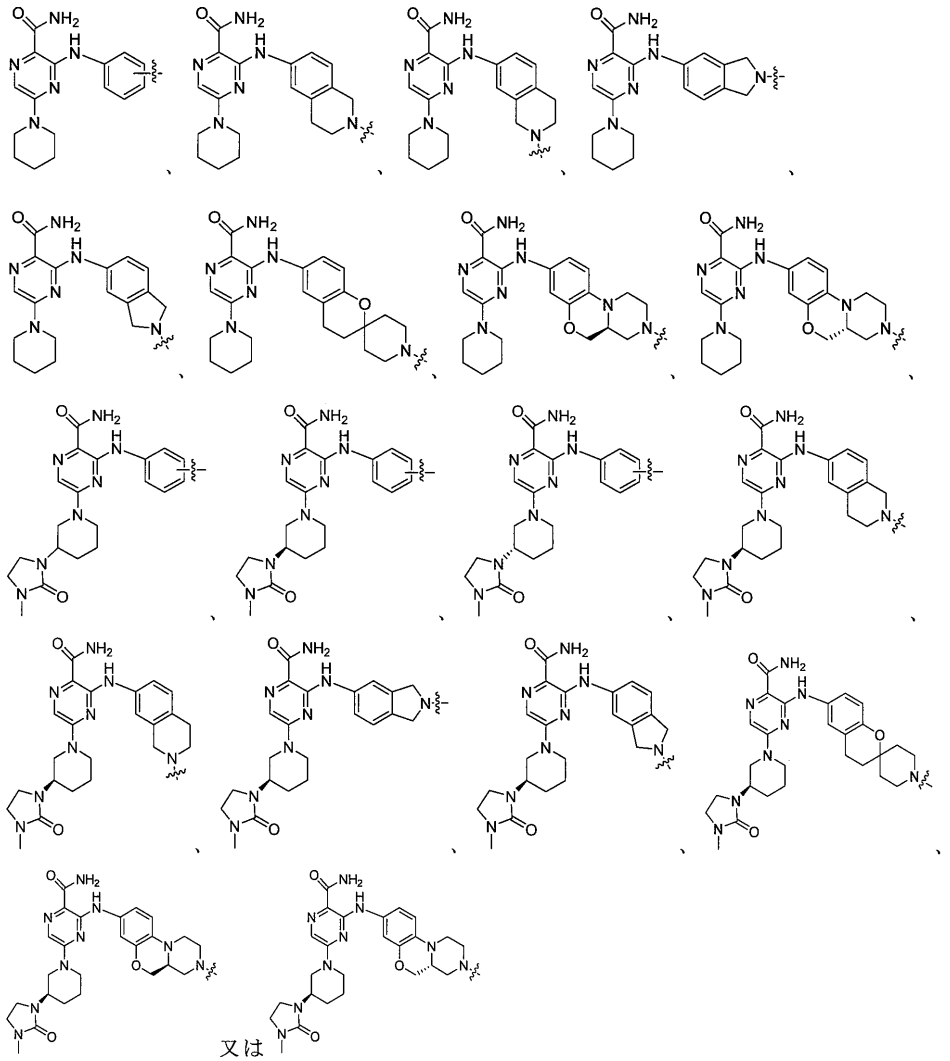
【化１２１】



から選ばれ、

ＰＴＭは、

【化１２２】

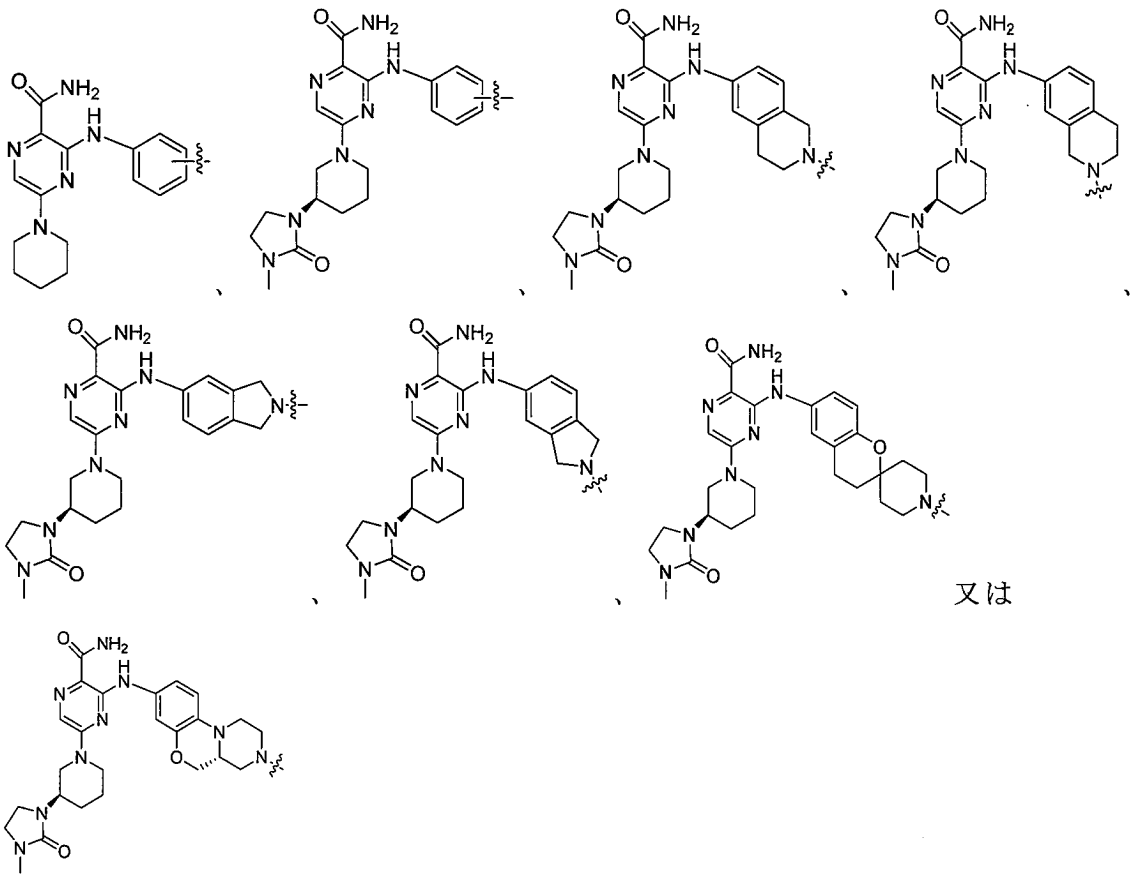


又は



であり、好ましくは、ＰＴＭは、

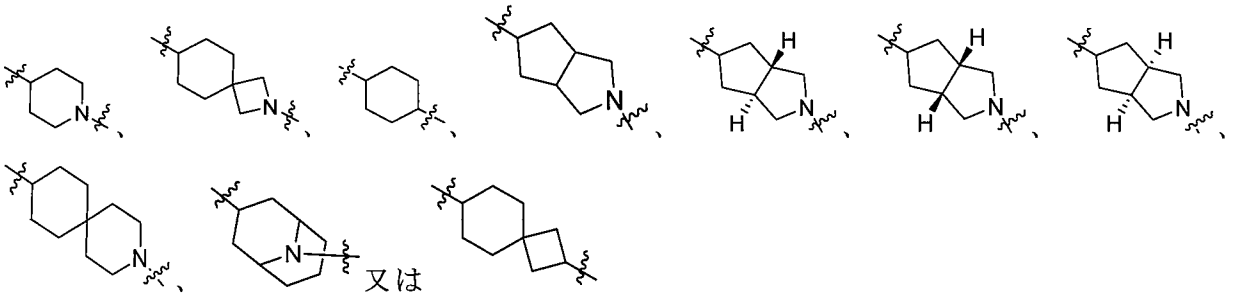
【化１２３】



であり、

Ｃｙ$^{1}$は、結合、ピペリジニル基、シクロヘキシル基、スピロノニル基、モノアザスピロノニル基、オクタヒドロシクロペンタピロリル基、モノアザスピロウンデシル基、モノオキサモノアザスピロウンデシル基又はアザビシクロノニル基から選ばれ、好ましくは、Ｃｙ$^{1}$は、結合、

【化１２４】

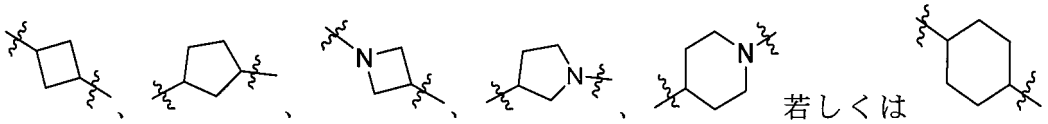


から選ばれ、

ＬＮＫは、結合又はＣ$_{1\sim3}$アルキレン基から選ばれ、好ましくは、ＬＮＫは、結合又は－ＣＨ$_{2}$－から選ばれ、

Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基若しくはピペリジニル基から選ばれ、前記シクロブチル基、シクロペンチル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基は、任意に１つ又は複数のＲ$^{b}$によって置換され、好ましくは、Ｃｙ$^{2}$は、存在せず、又は、

【化１２５】




から選ばれる。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基又はヘテロシクロアルキル基において、ヘテロ原子は、Ｎ、ＮＨ、Ｏ又はＳから選ばれる。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基又はヘテロシクロアルキル基において、ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ又はＳから選ばれる。いくつかの実施形態では、前記ヘテロアリール基において、ヘテロ原子は、Ｎ、Ｏ、Ｓから選ばれる。いくつかの実施形態では、前記ヘテロアルキレン基において、ヘテロ原子は、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）又はＳ（Ｏ）$_2$から選ばれる。

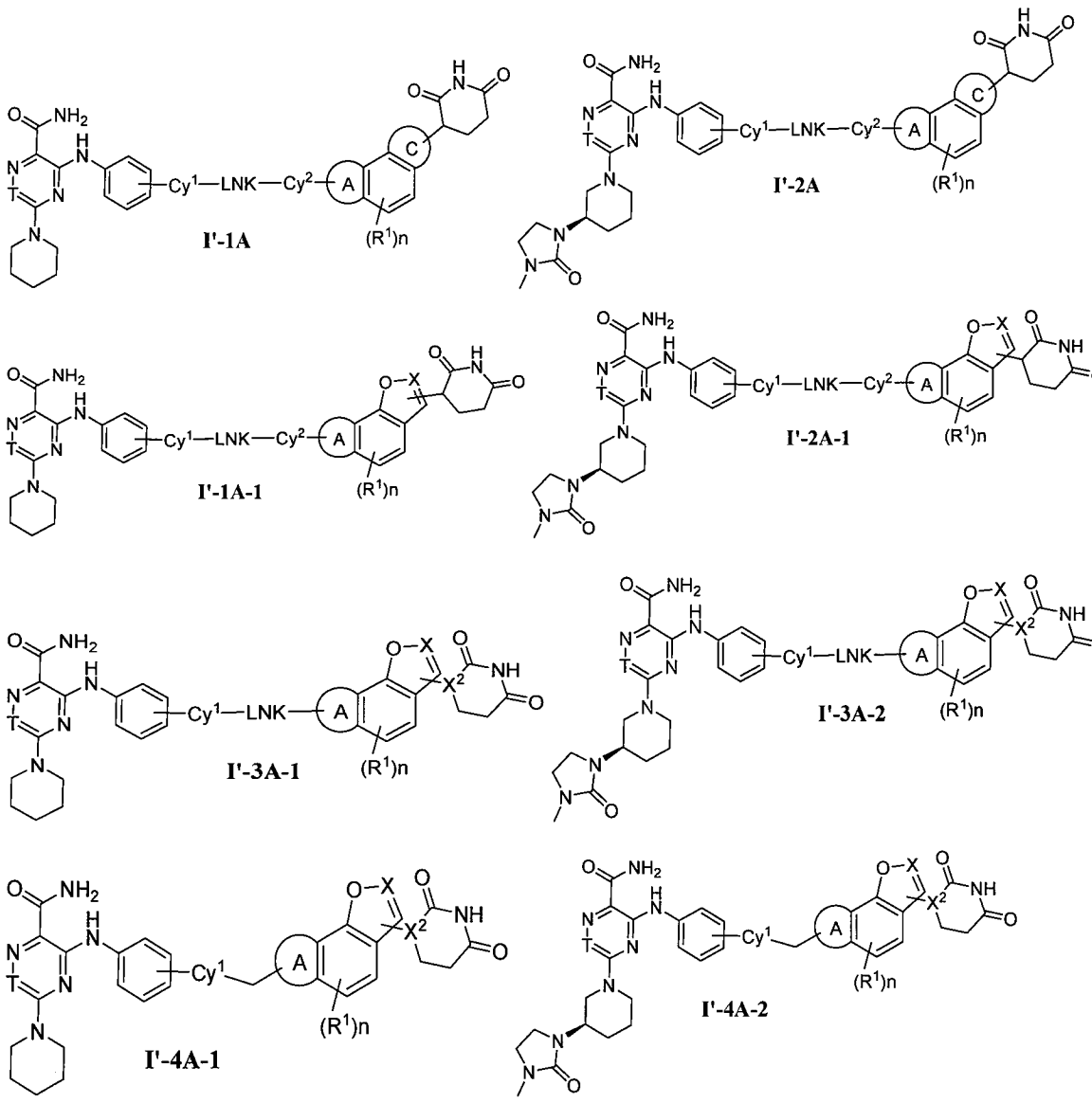
【０１３１】

いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアルキレン基又はヘテロアリール基において、ヘテロ原子数は、１、２、３、４、５又は６から選ばれる。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアルキレン基又はヘテロアリール基において、ヘテロ原子数は、１、２、３又は４から選ばれる。いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、ヘテロアルキレン基又はヘテロアリール基において、ヘテロ原子数は、１、２又は３から選ばれる。

【０１３２】

本願は、また、式Ｉ’－１Ａ、式Ｉ’－２Ａ、式Ｉ’－１Ａ－１、式Ｉ’－２Ａ－１、式Ｉ’－３Ａ－１、式Ｉ’－３Ａ－２、式Ｉ’－４Ａ－１、式Ｉ’－４Ａ－２化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化１２６】



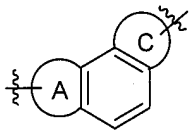

式中、環Ａ、環Ｃ、Ｃｙ$^{1}$、Ｃｙ$^{2}$、ＬＮＫ、Ｒ$^{1}$、ｎ、Ｔ及びＸ$^{2}$定義は、本願に記載のとおりであり、

Ｘは、ＣＨ又はＮから選ばれる。

【０１３３】

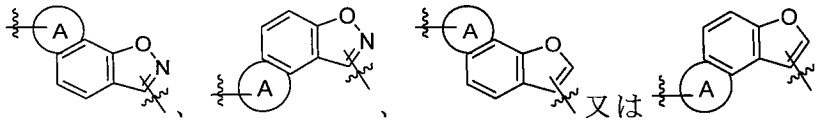
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１２７】



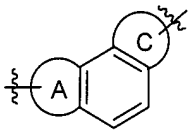
は、

【化１２８】



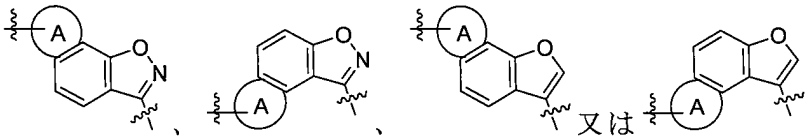

から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１２９】




は、

【化１３０】

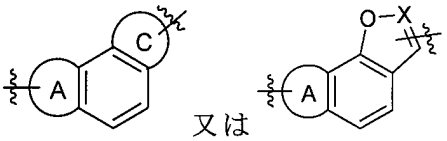



から選ばれる。

【０１３４】

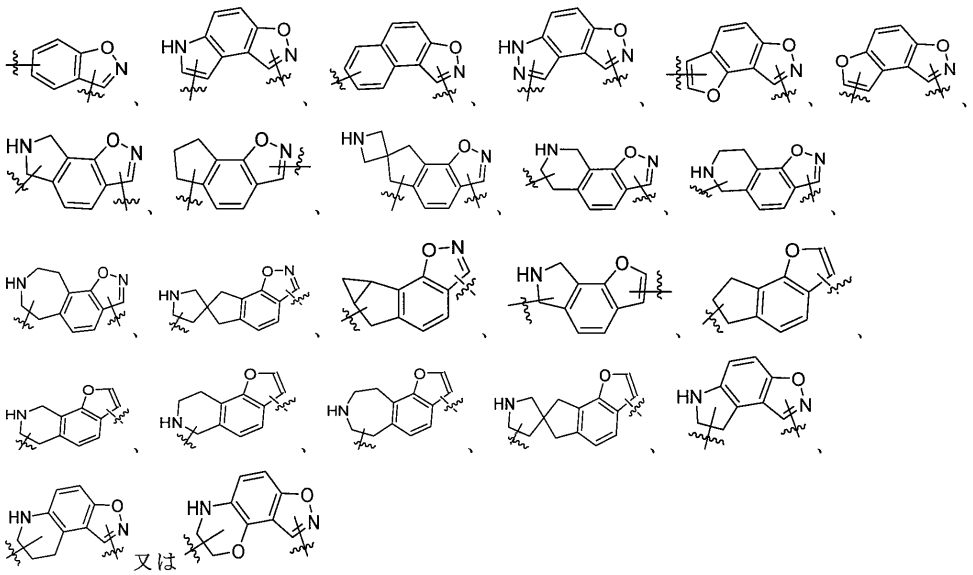
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１３１】




は、

【化１３２】

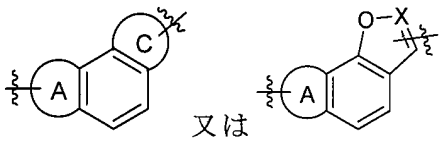



から選ばれる。

【０１３５】

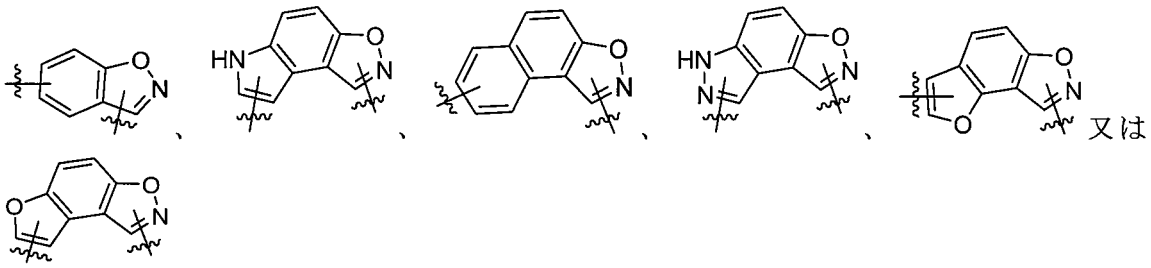
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１３３】



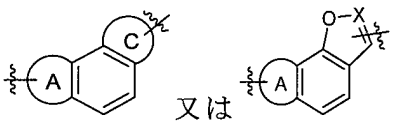
は、

【化１３４】



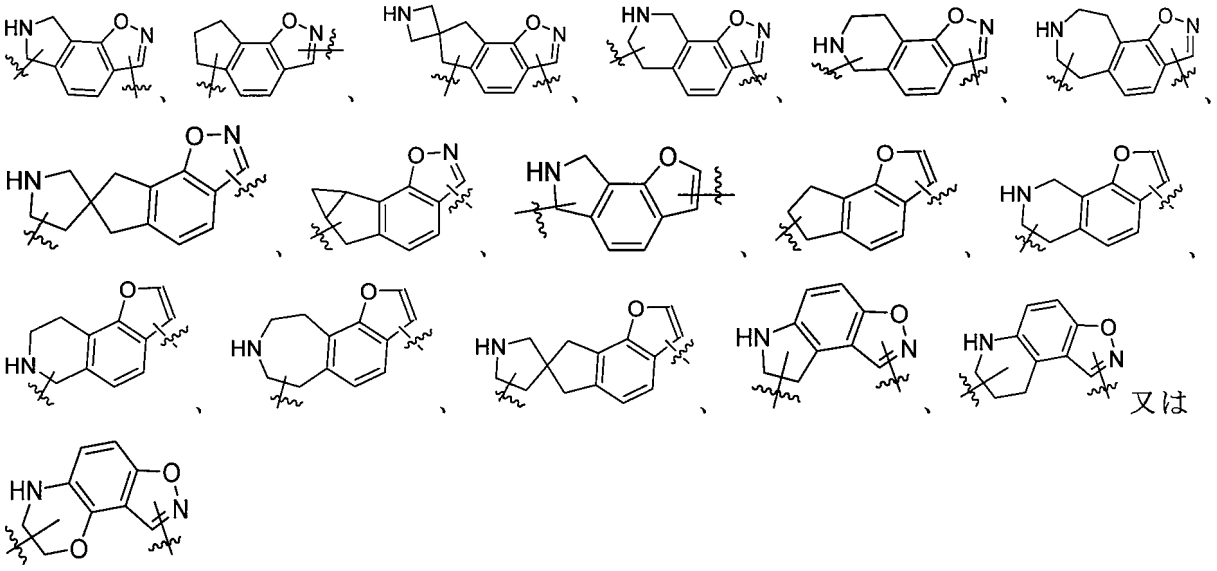
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１３５】



は、

【化１３６】

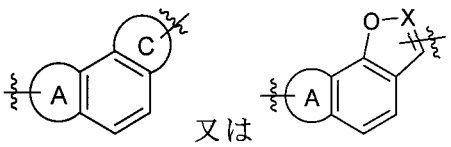


から選ばれる。

【０１３６】

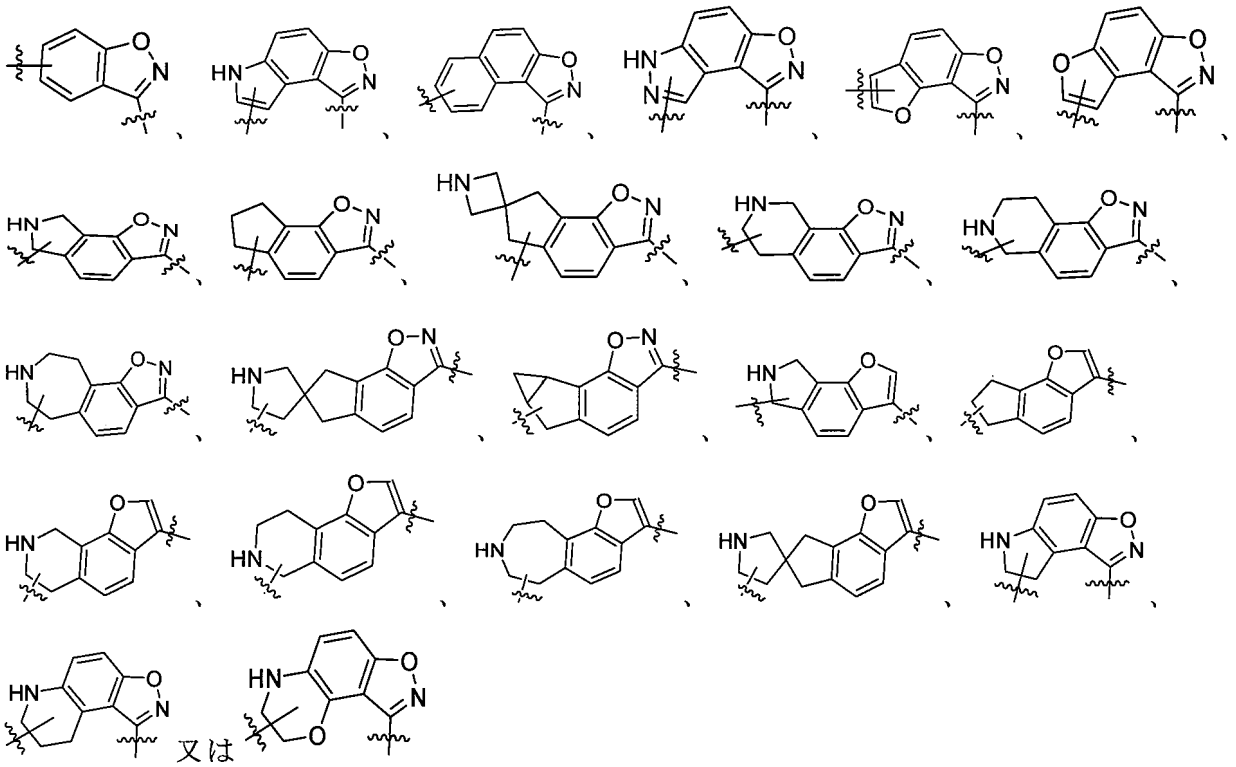
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１３７】




は、

【化１３８】

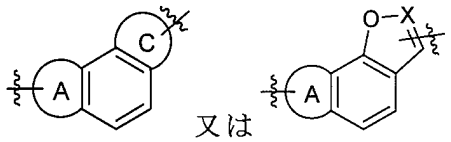



から選ばれる。

【０１３７】

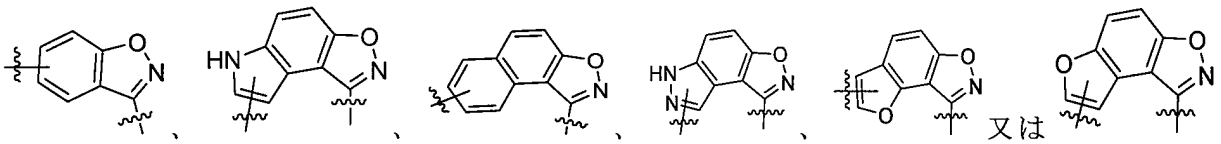
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１３９】



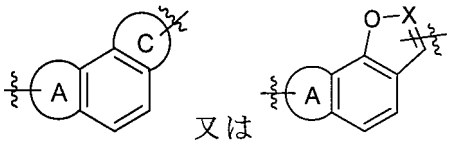

は、

【化１４０】



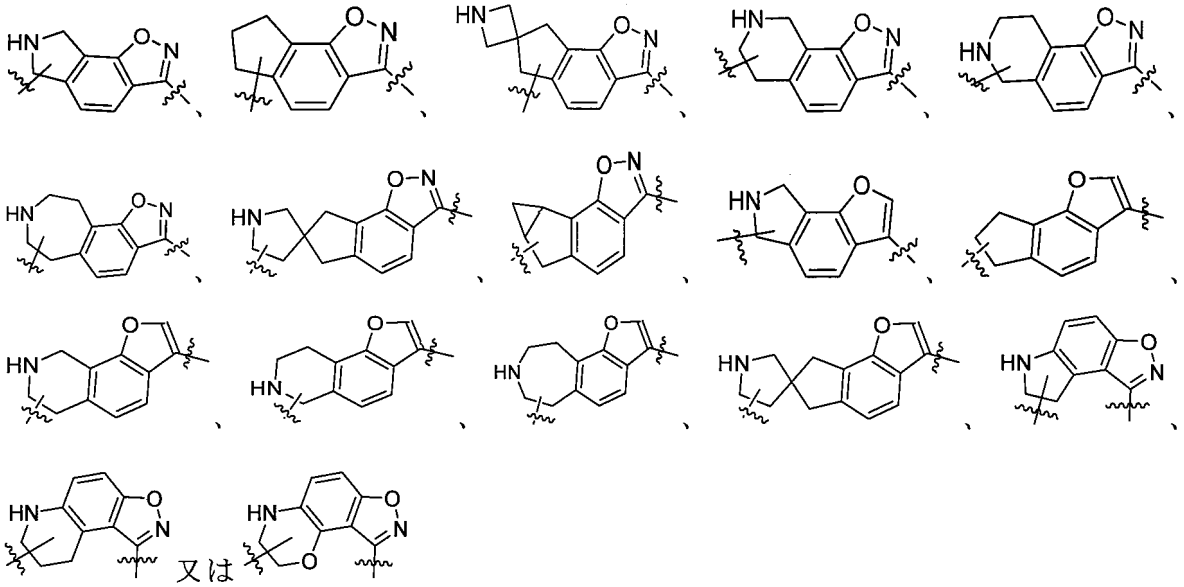

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１４１】




は、

【化１４２】

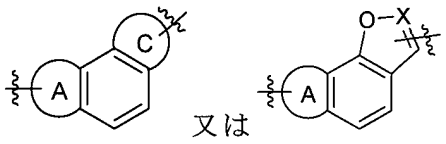



から選ばれる。

【０１３８】

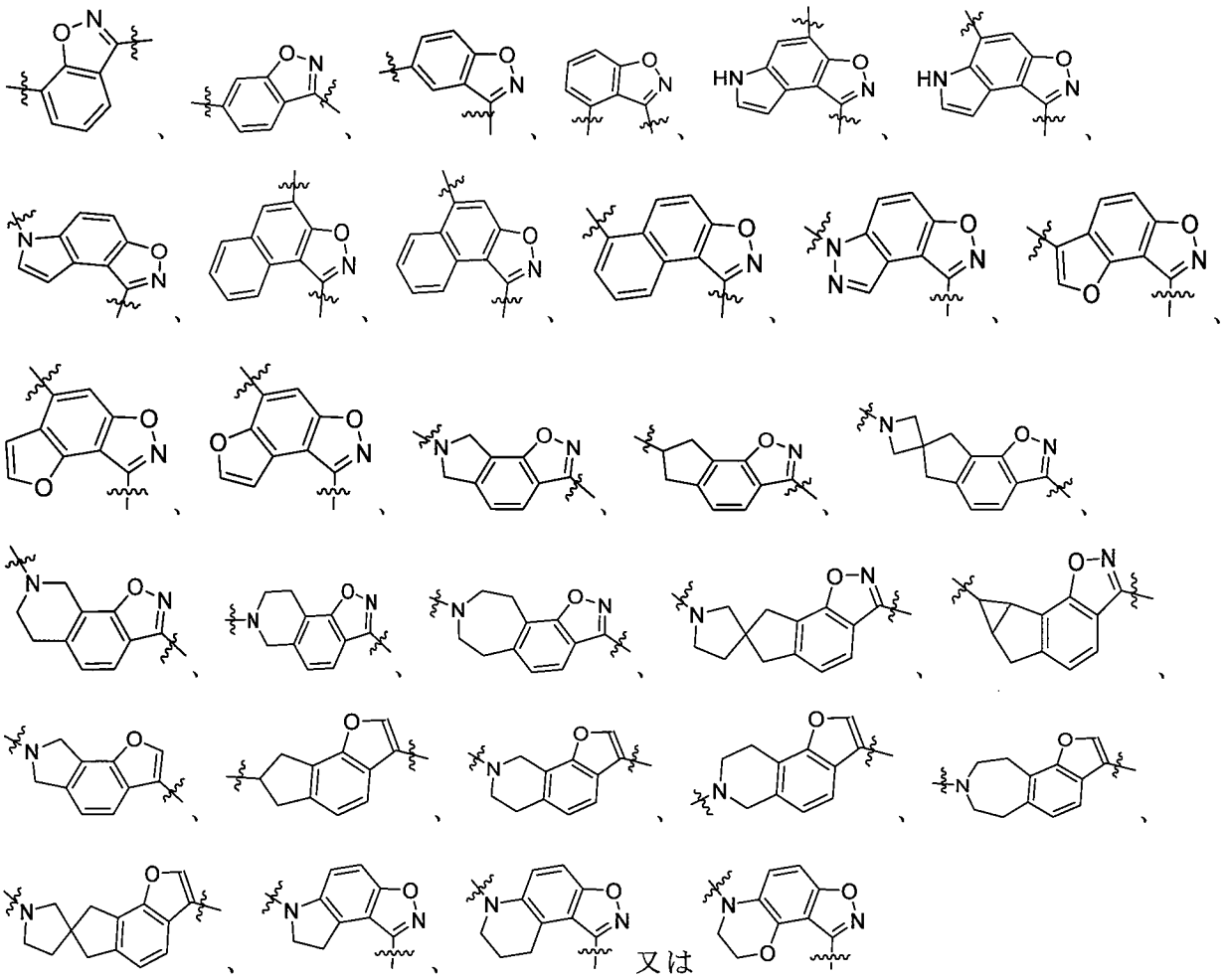
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１４３】




は、

【化１４４】

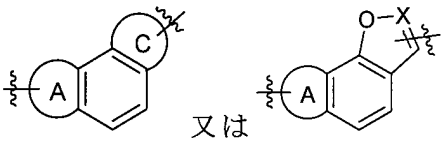


から選ばれる。

【０１３９】

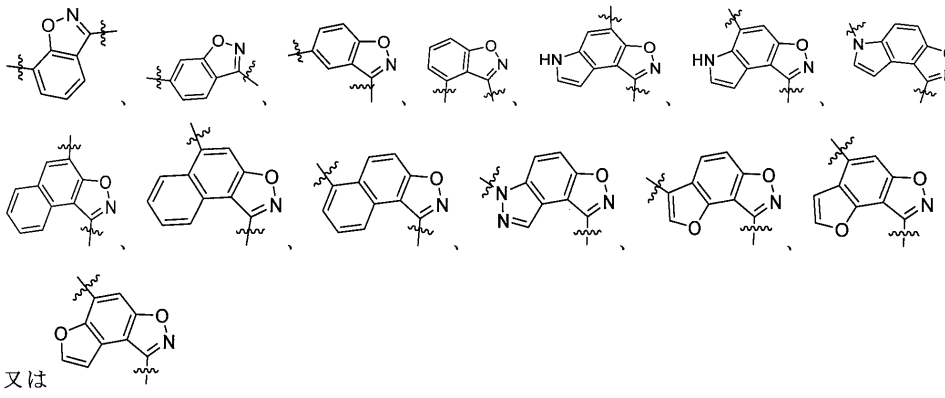
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１４５】



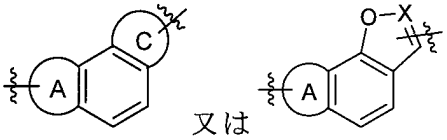
は、

【化１４６】



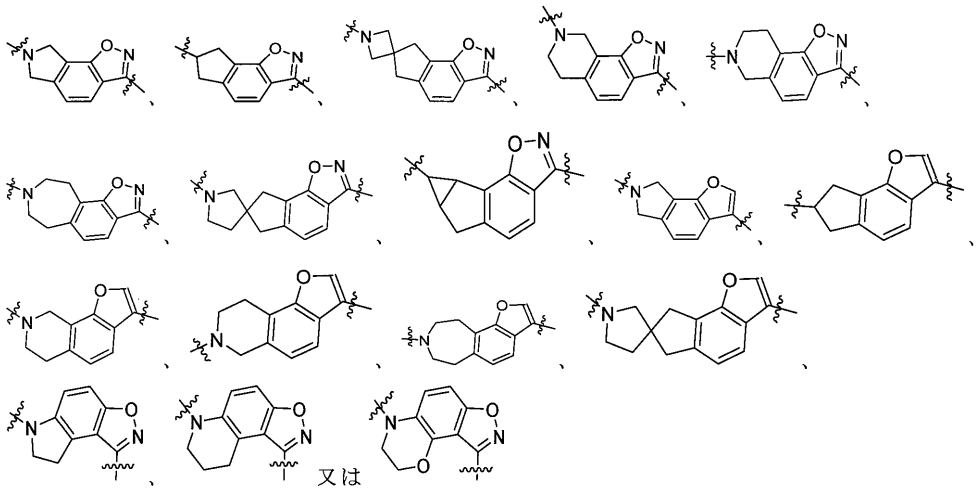
から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１４７】



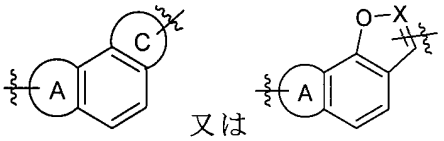

は、

【化１４８】



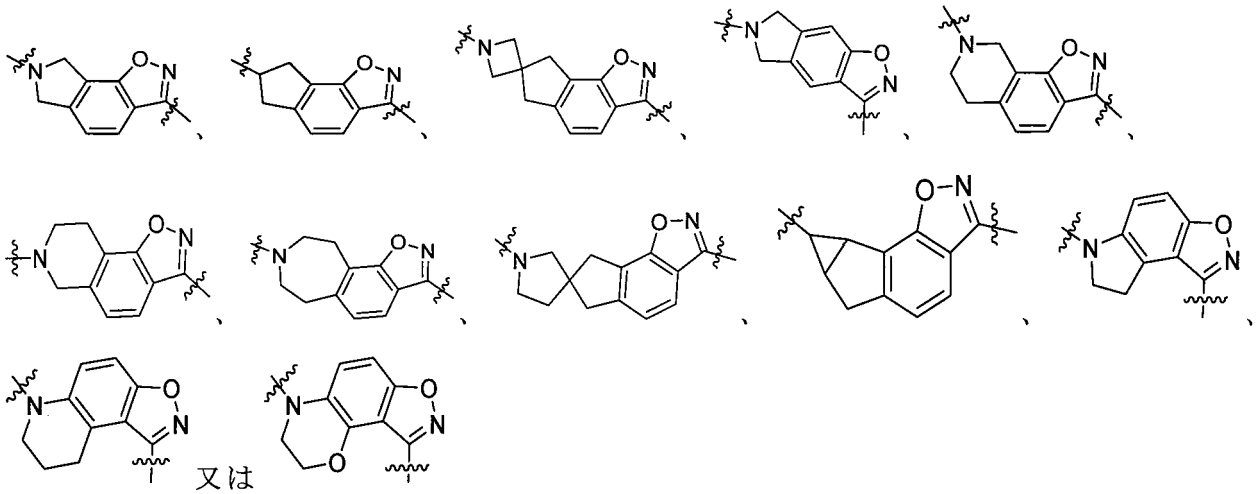

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化１４９】




は、

【化１５０】

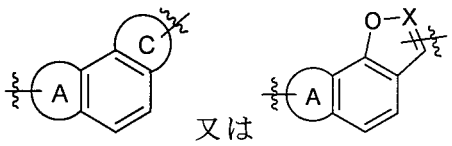



から選ばれる。

【０１４０】

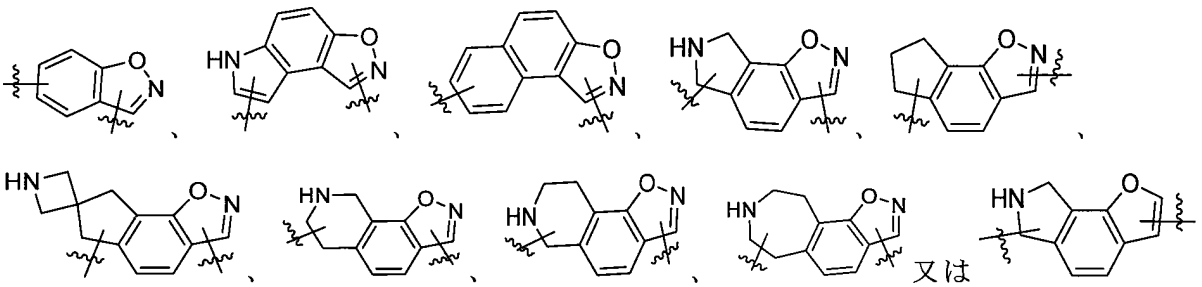
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化１５１】



は、

【化１５２】

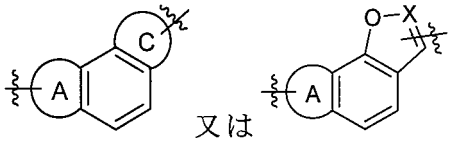


から選ばれる。

【０１４１】

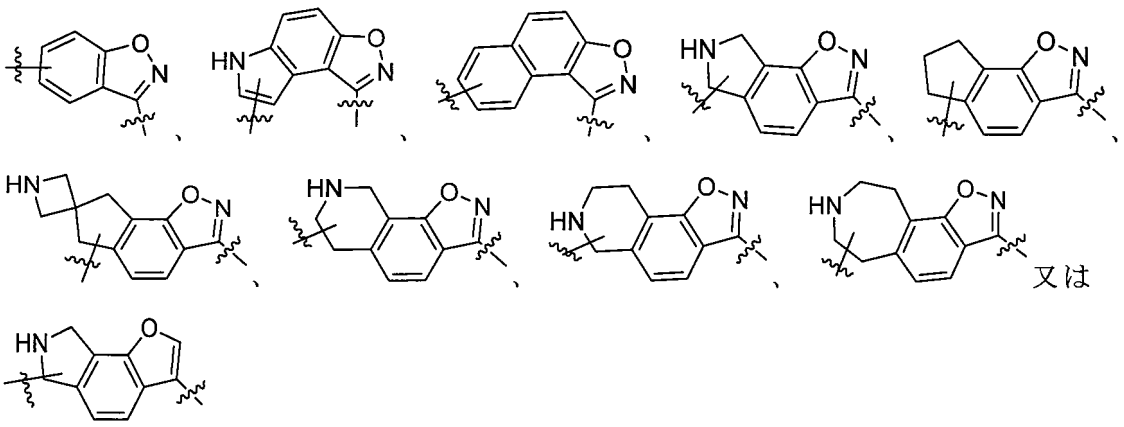
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化１５３】



は、

【化１５４】

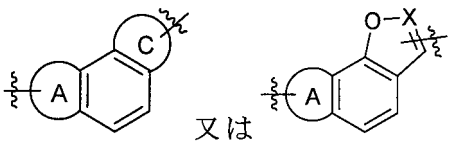


から選ばれる。

【０１４２】

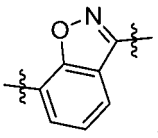
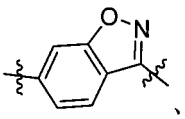
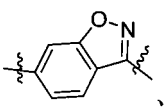
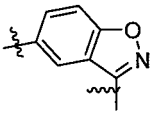
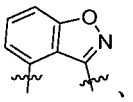
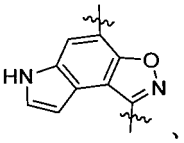
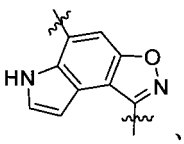
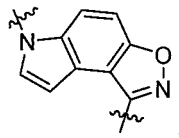
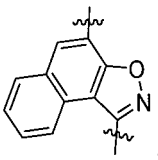
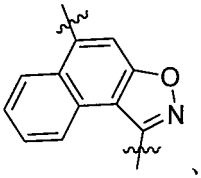
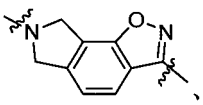
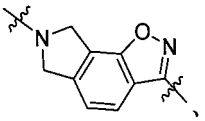
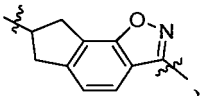
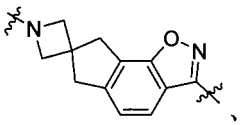
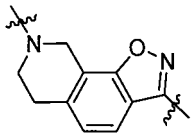
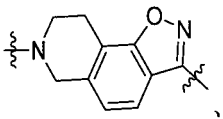
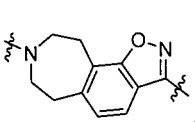
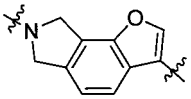
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化１５５】



は、

【化１５６】

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  又は 

から選ばれる。

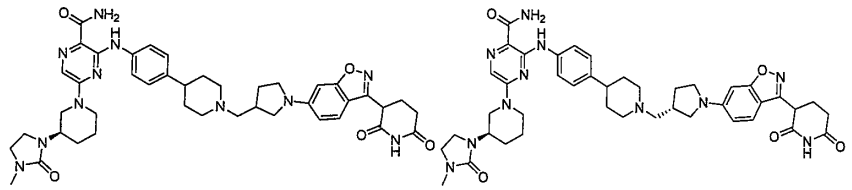
【０１４３】

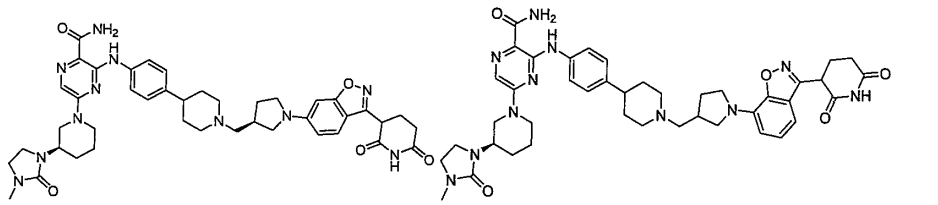
いくつかの実施形態では、構造部分－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－、－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、本願に記載のとおりである。

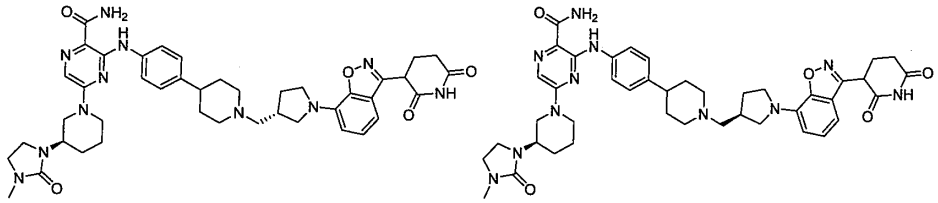
【０１４４】

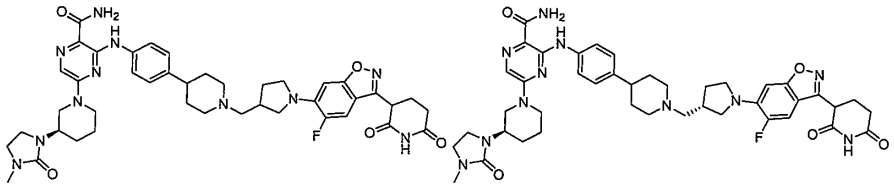
本願は、また、以下の化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関する。

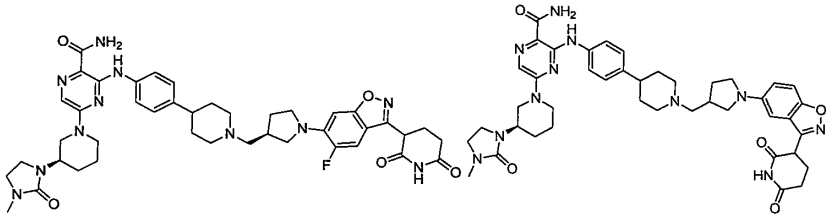
【化１５７】

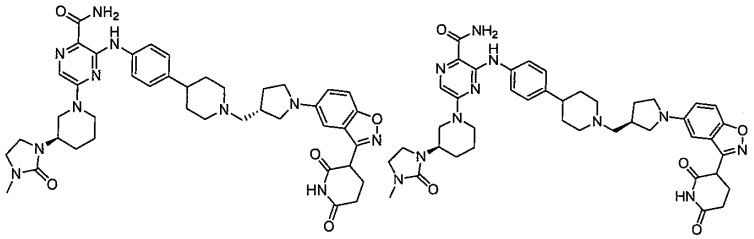


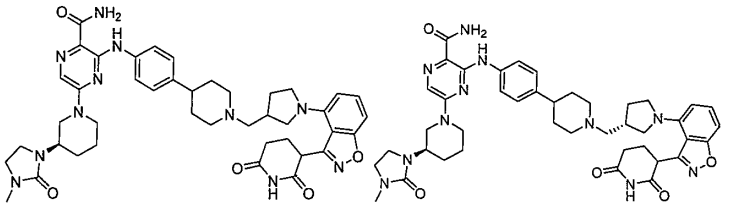


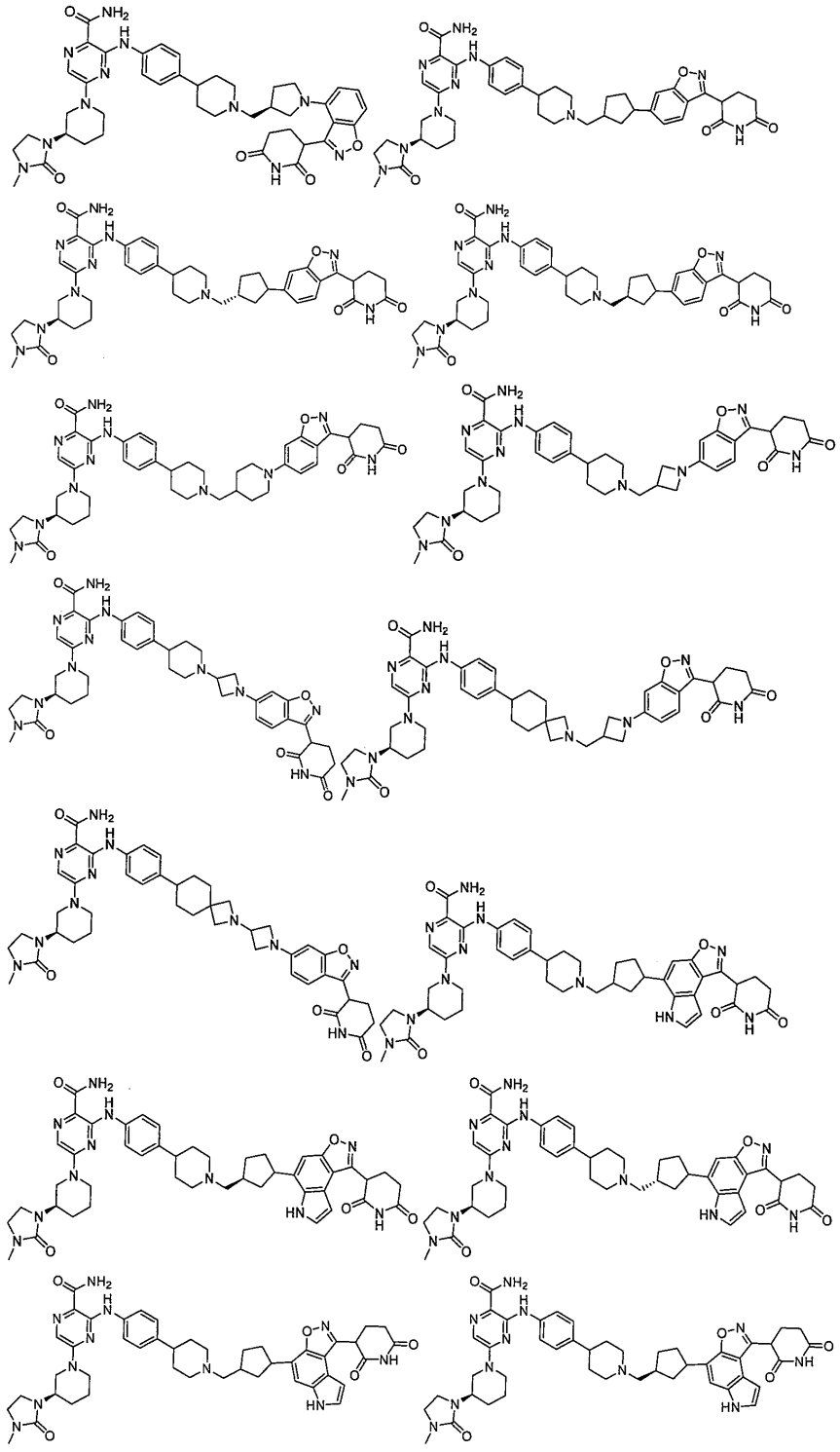


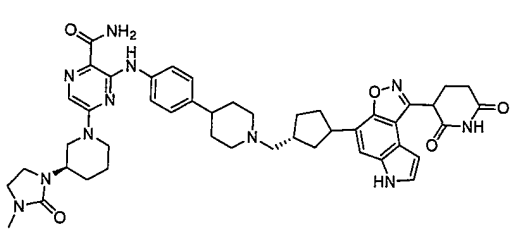


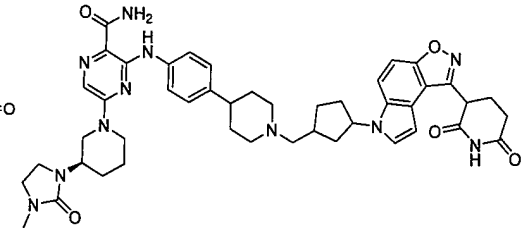


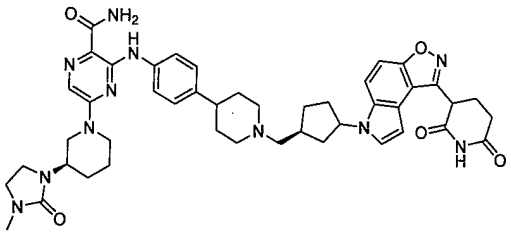


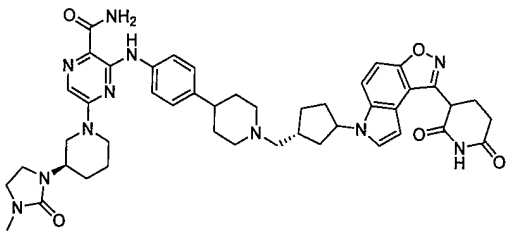


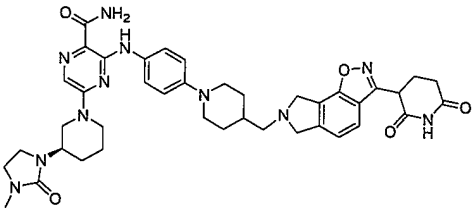


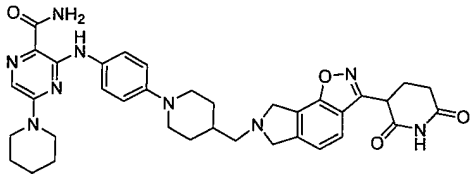


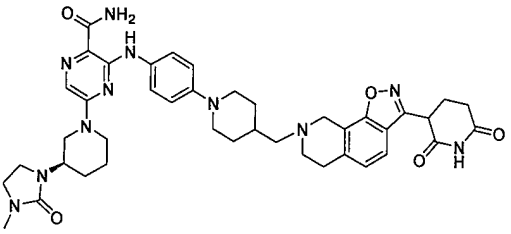


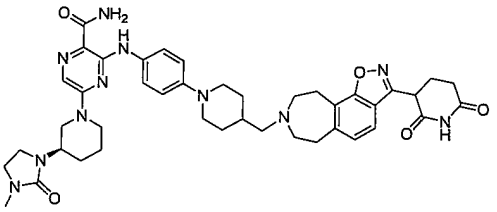


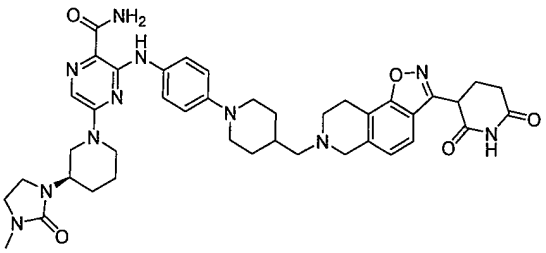


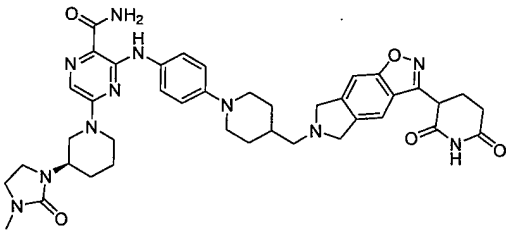


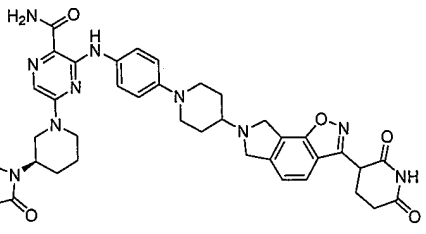


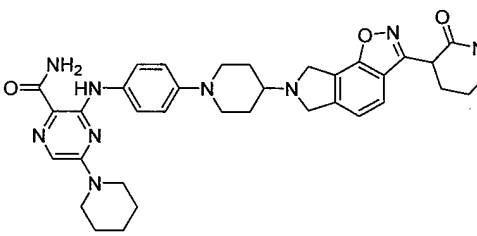


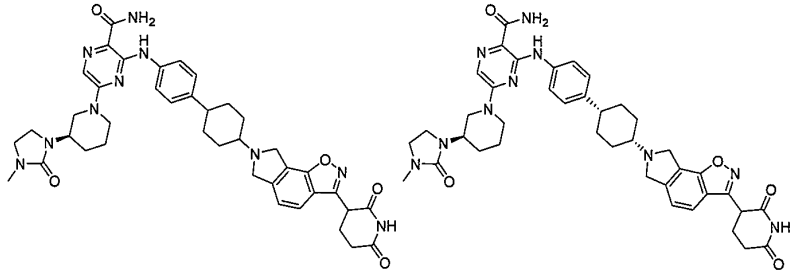


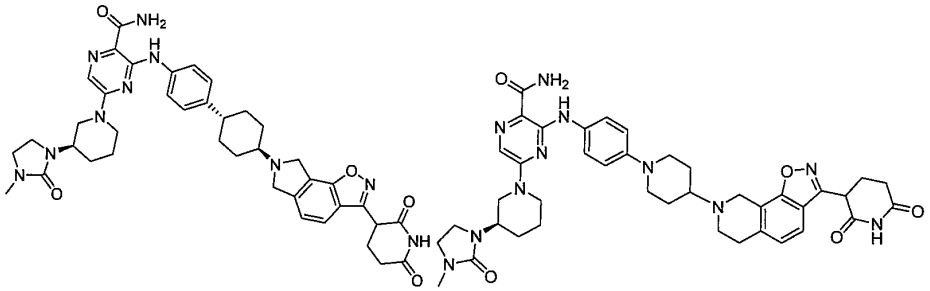


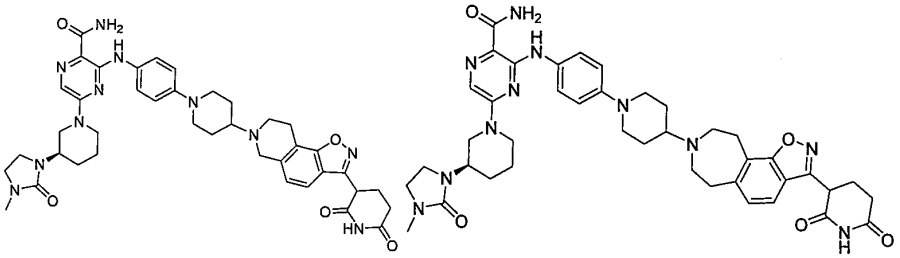


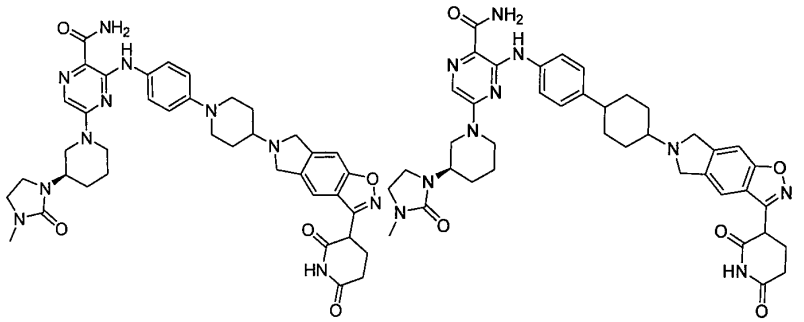


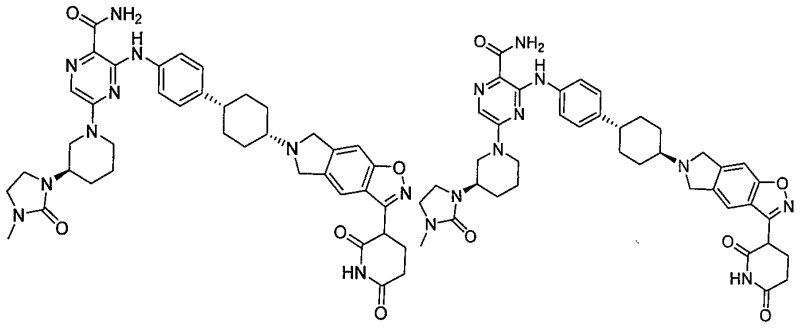


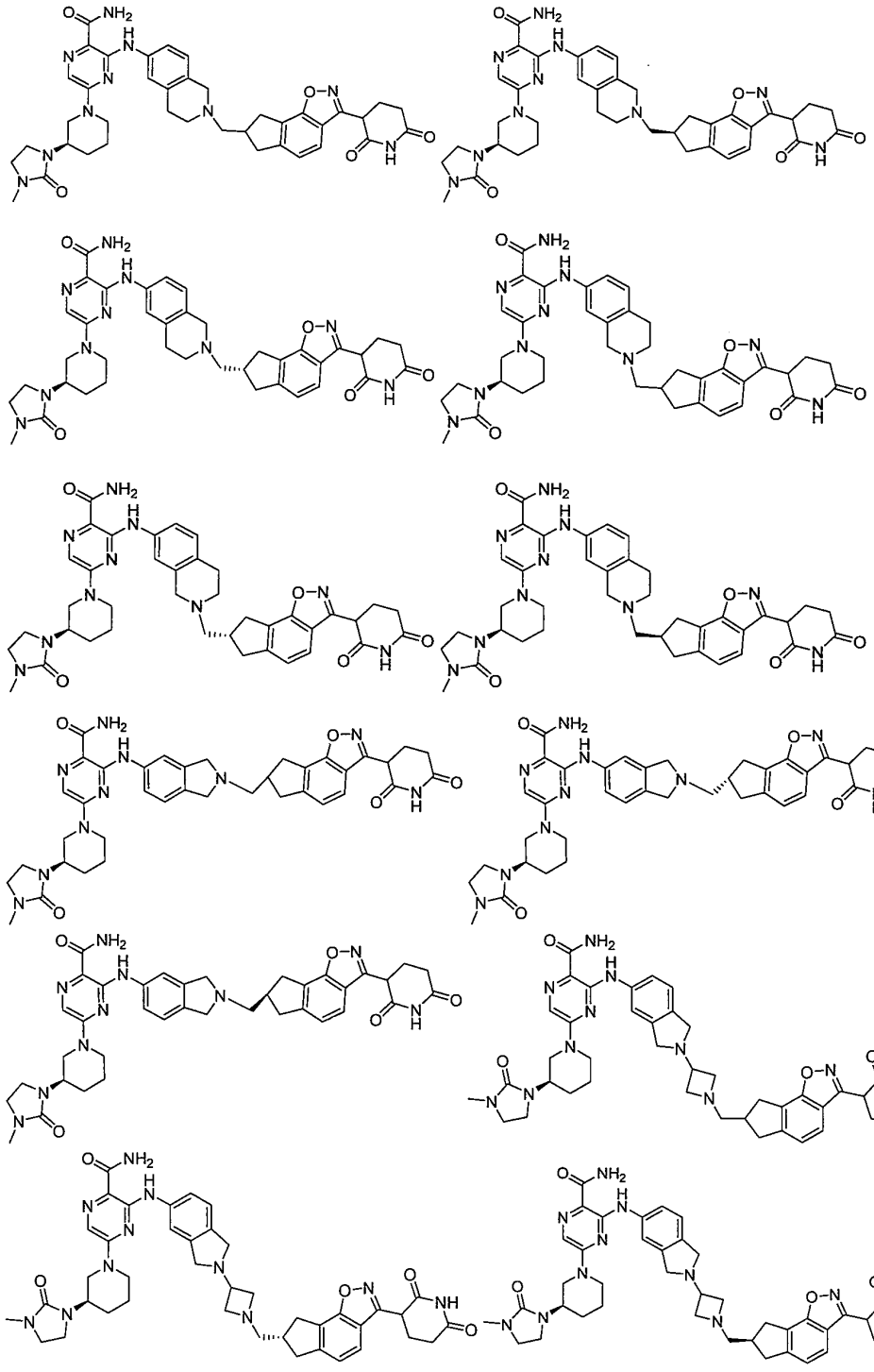


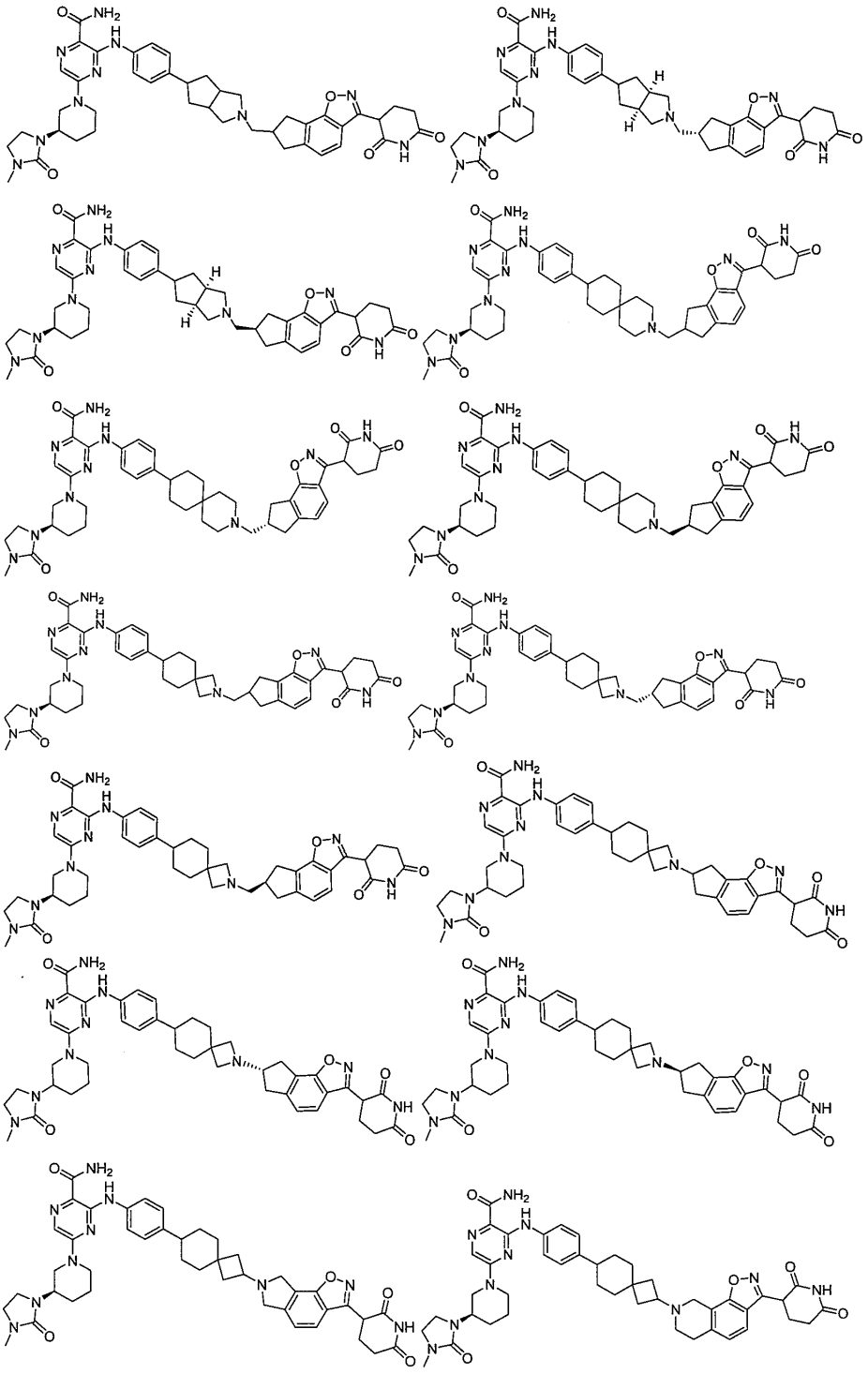


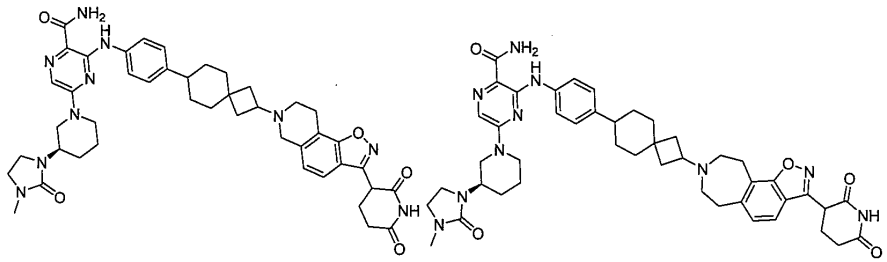


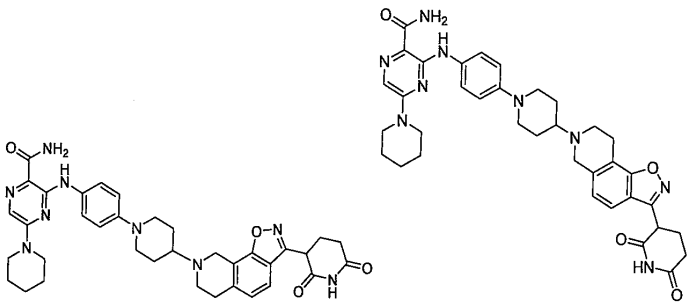


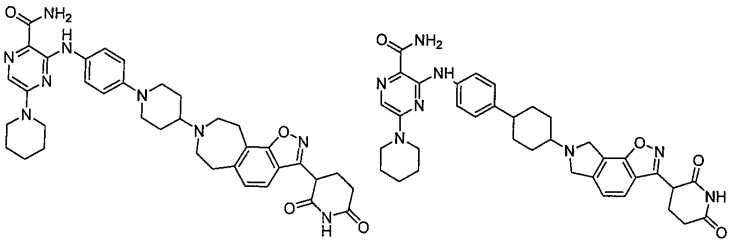


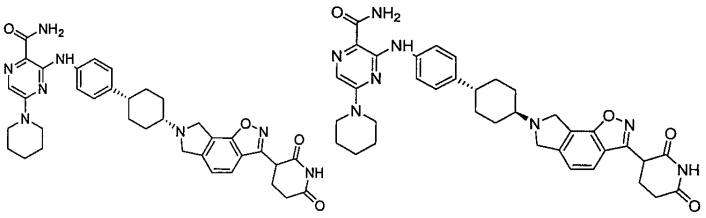




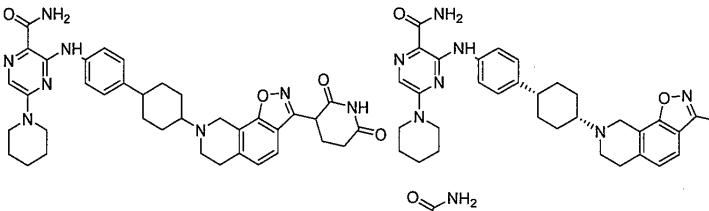




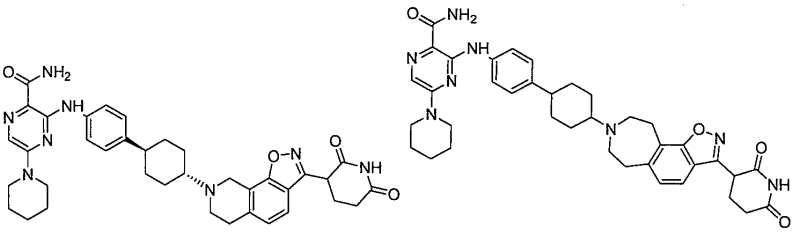


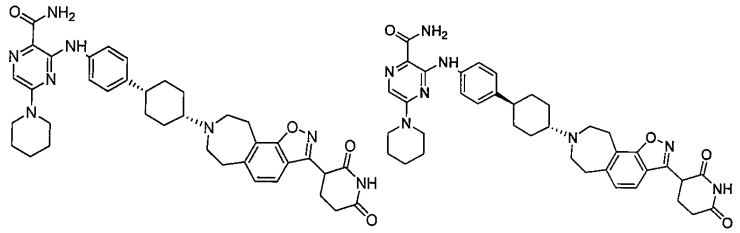


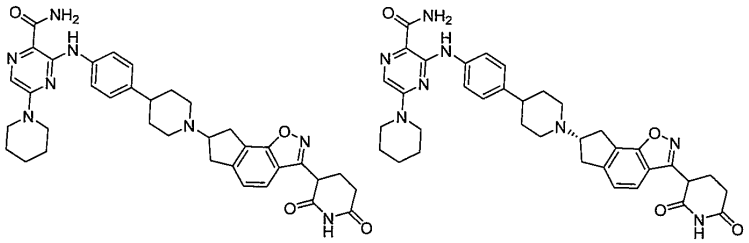


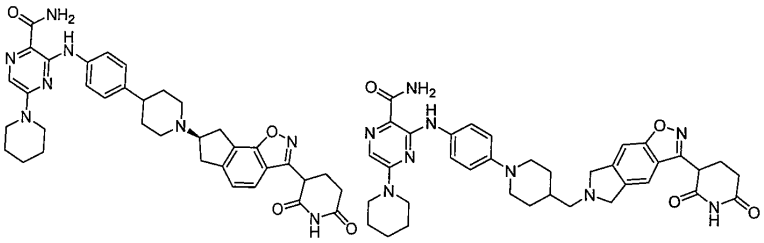


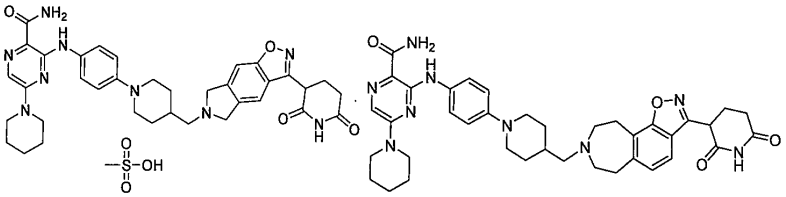


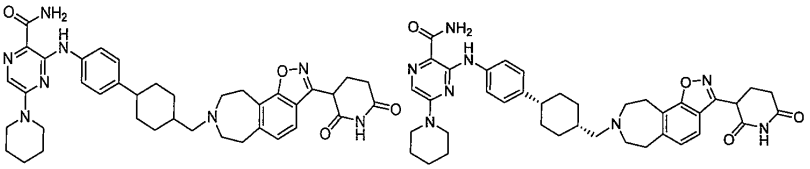


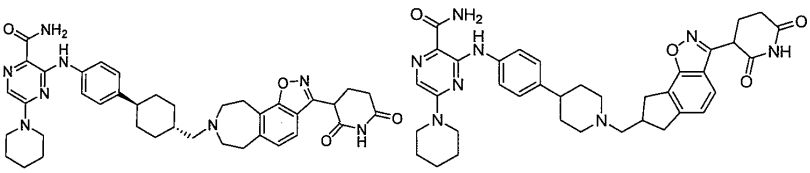


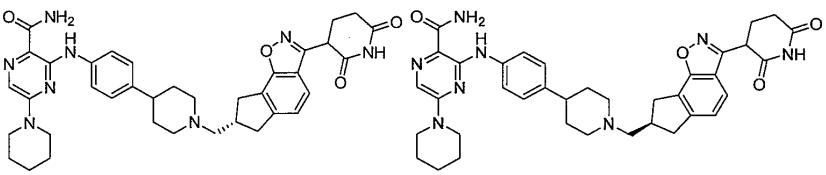


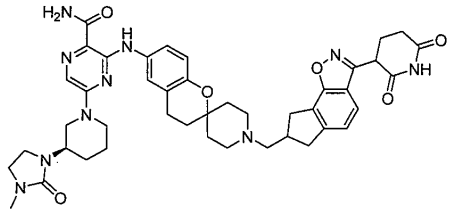
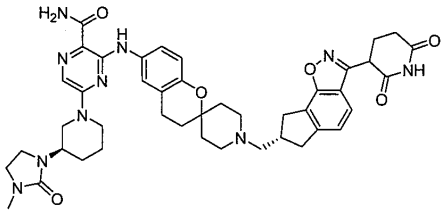
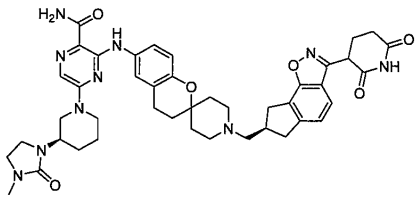
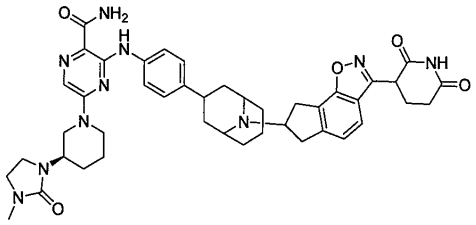
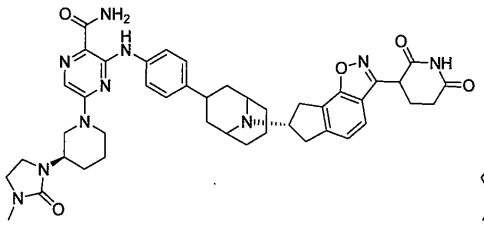
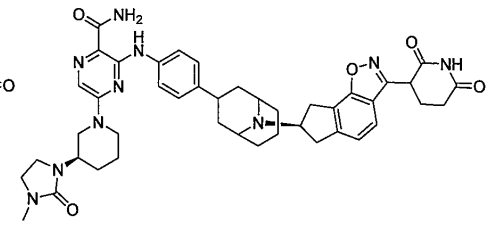
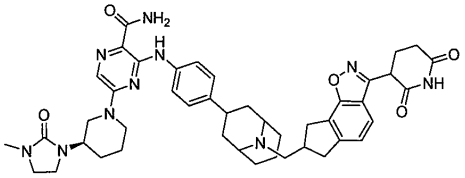
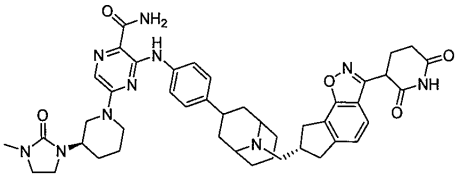
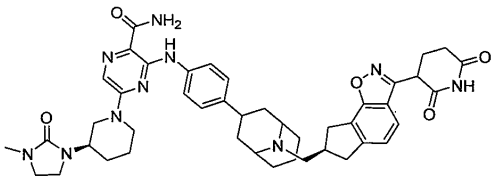
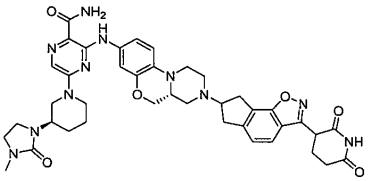
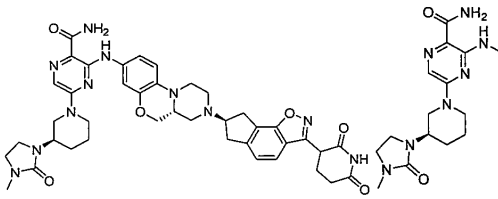
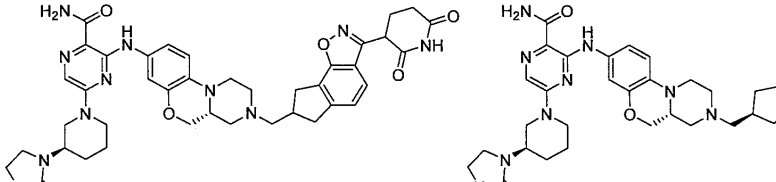












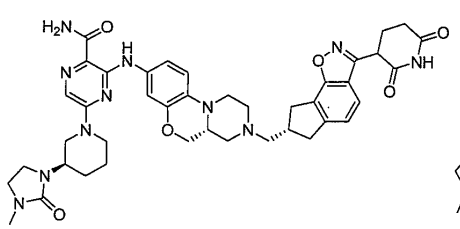
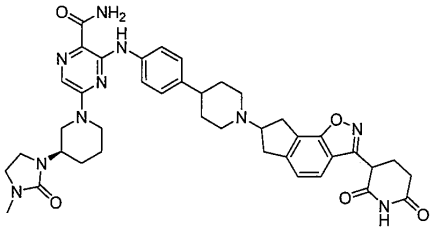
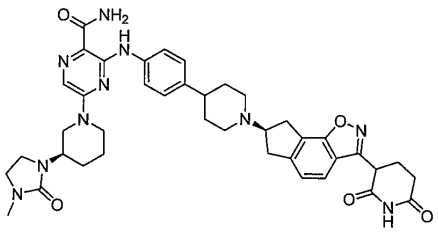
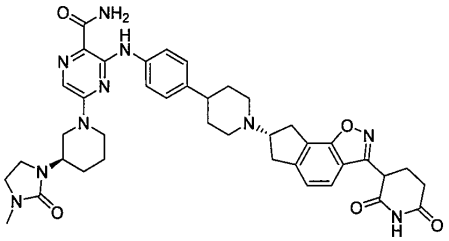
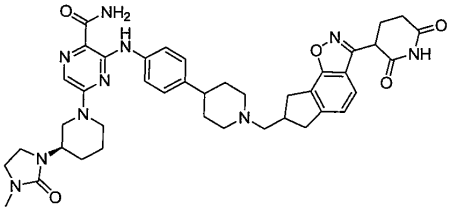
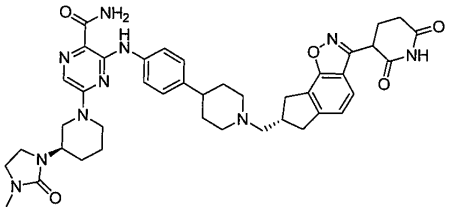
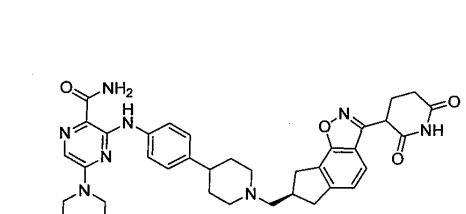
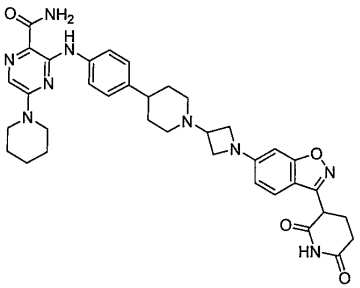
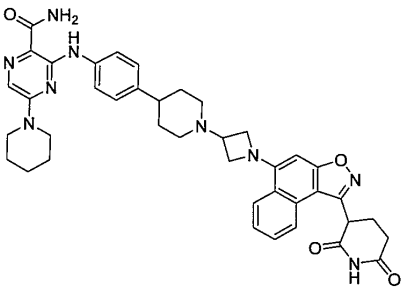
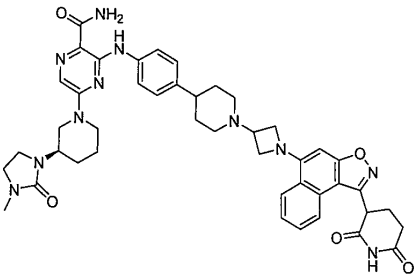
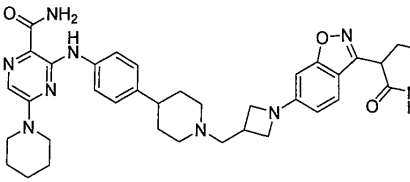
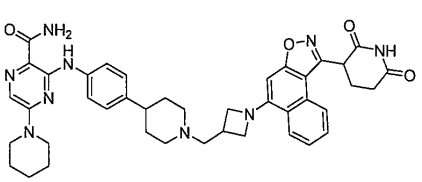
10

20

30

40

50

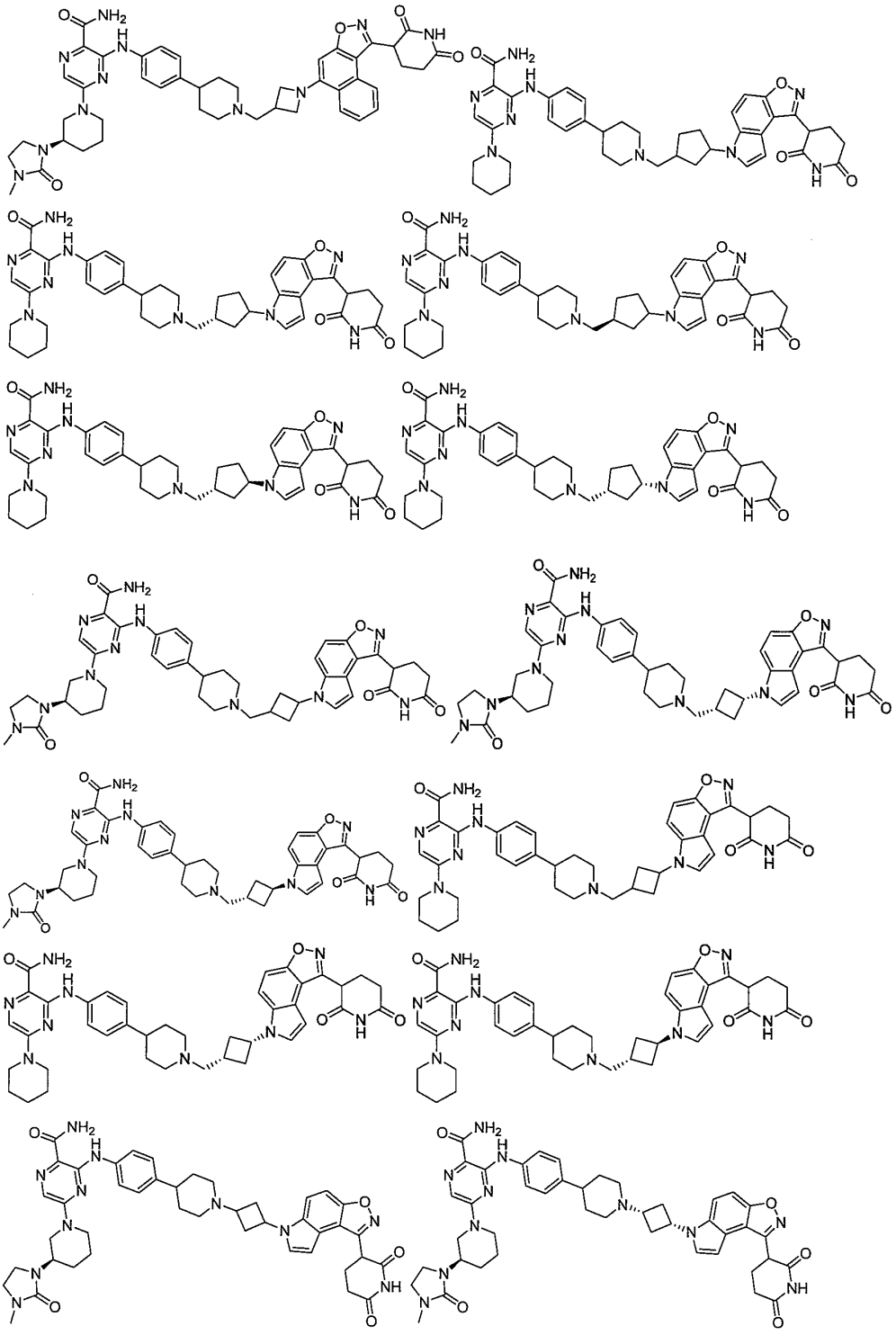
10

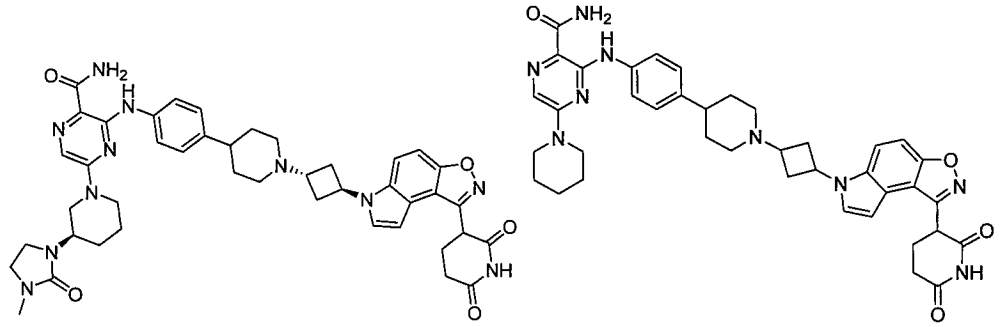
20

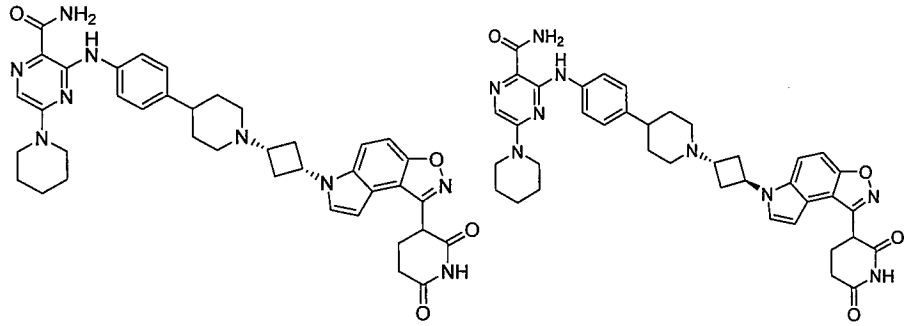
30

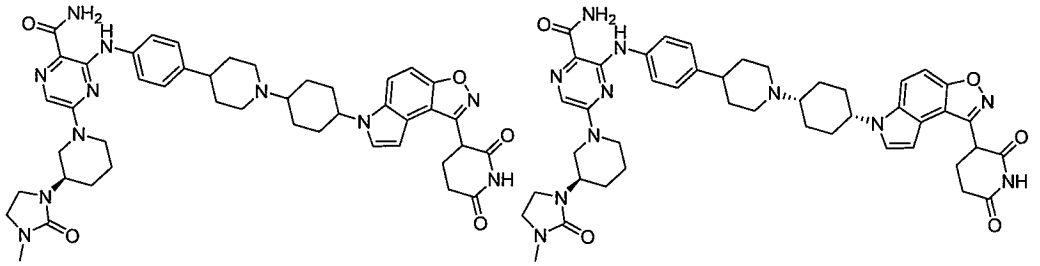
40

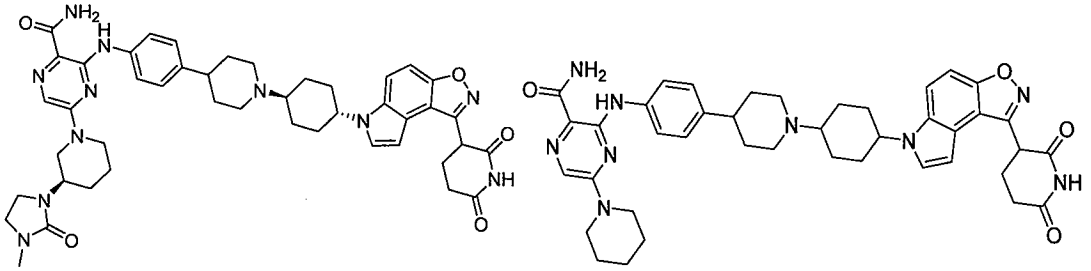
50

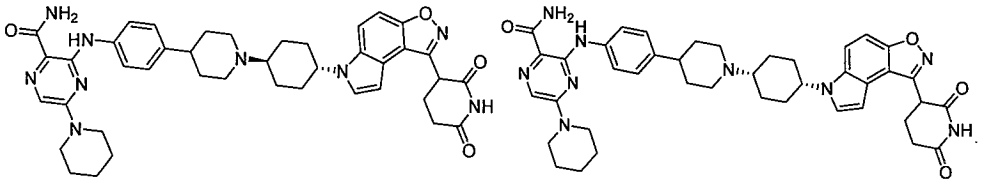


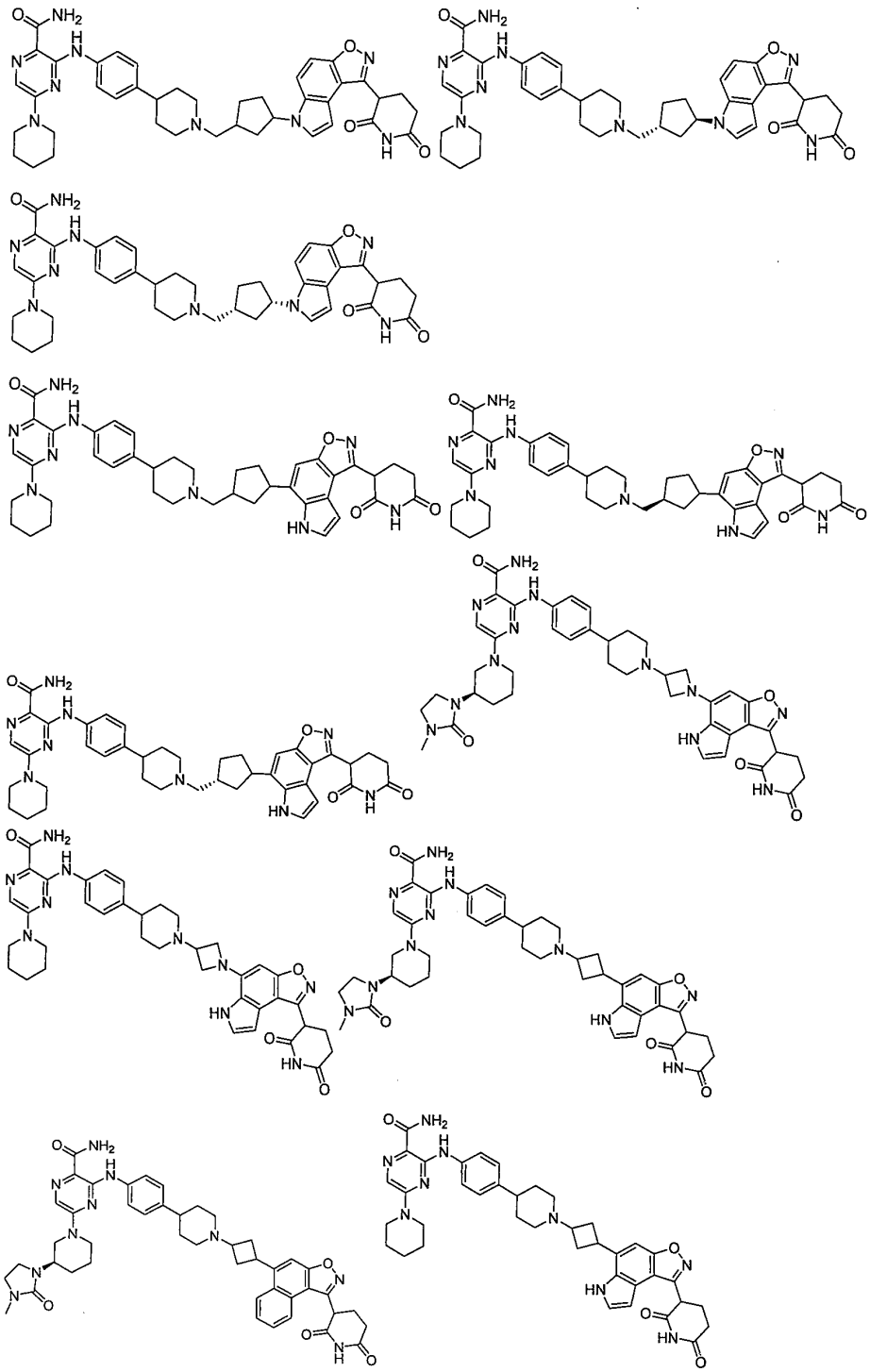


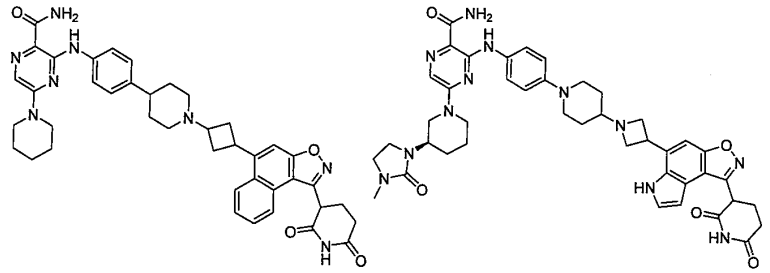


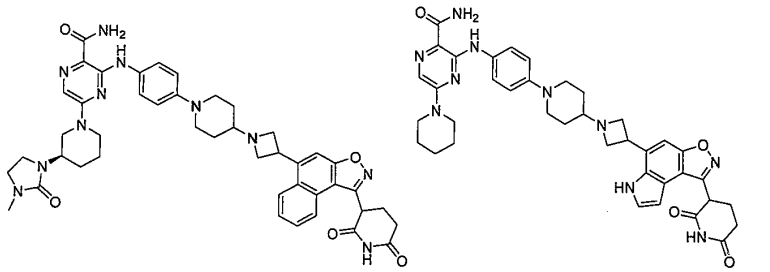


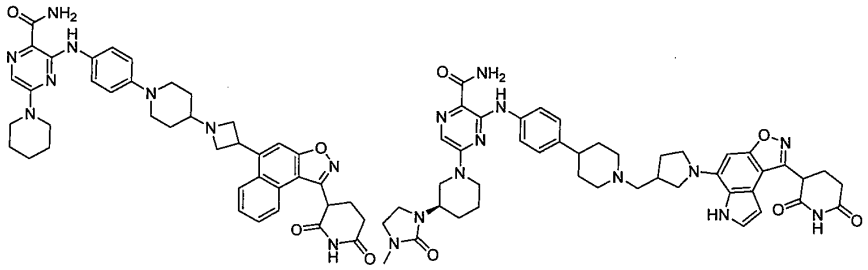


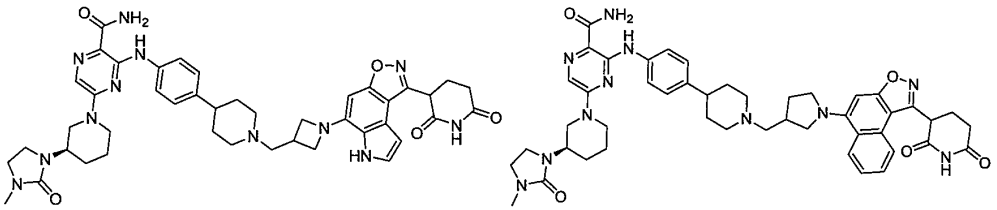


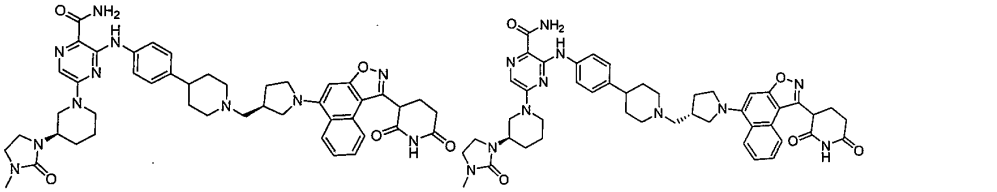


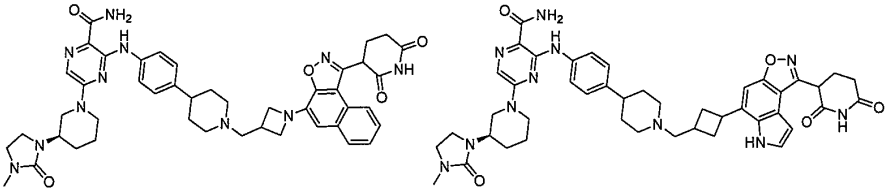


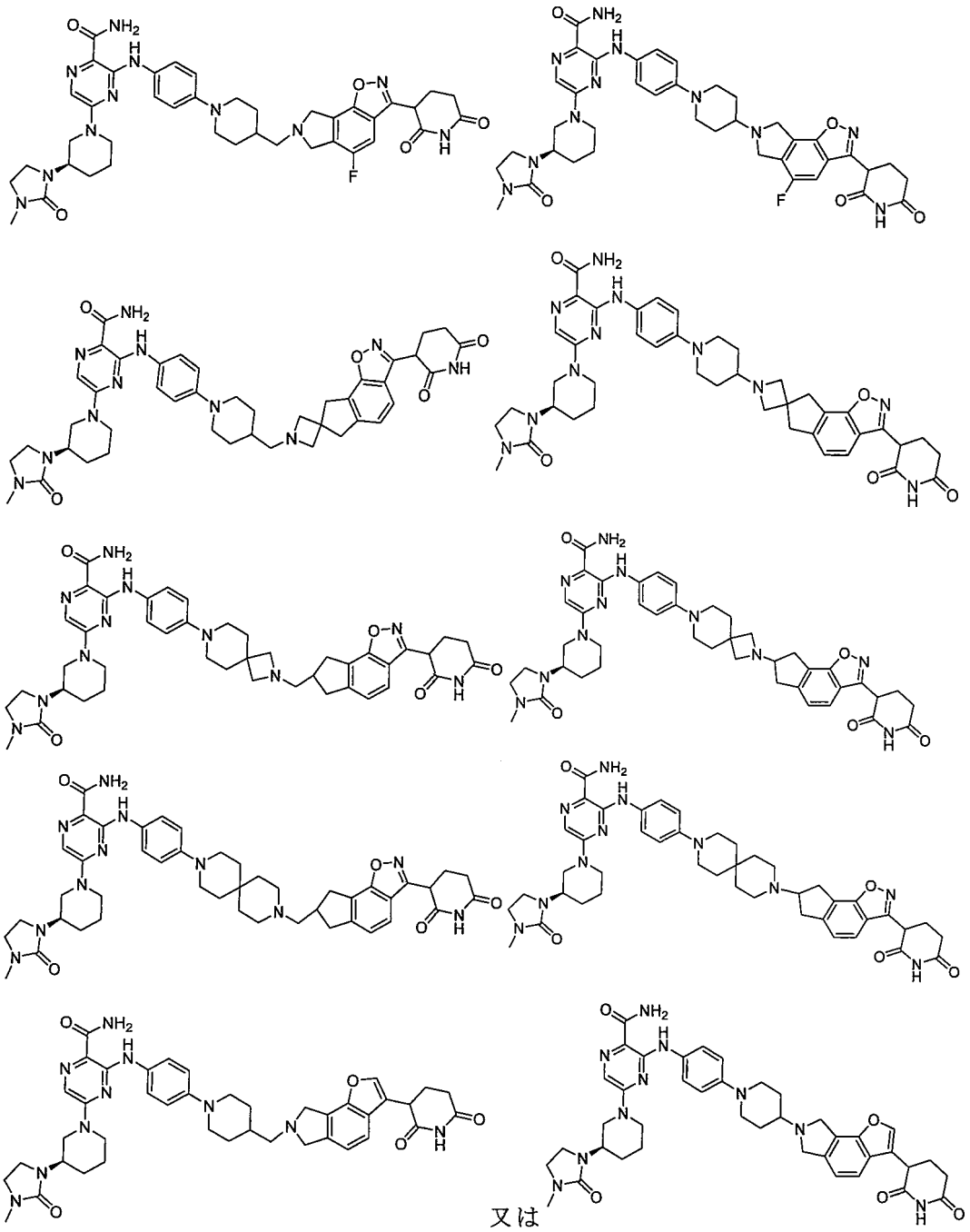








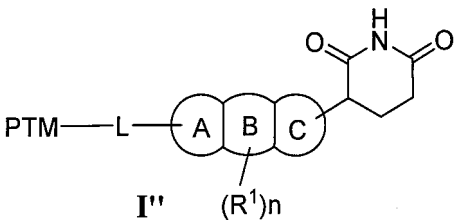





【０１４５】

別の態様では、本願は、式Ｉ’’化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩に関し、

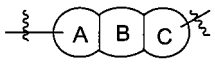
【化１５８】




I''

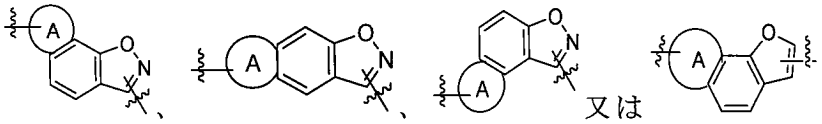
式中、

【化１５９】



は、

【化１６０】



から選ばれ、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

ＰＴＭは、標的タンパク質と結合する薬物又はその誘導体から選ばれ、

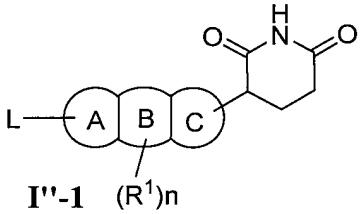
Ｌは、接続原子団から選ばれ、

Ｒ$^{1}$及びｎ定義は、本願に記載のとおりである。

【０１４６】

別の態様では、本願は、式Ｉ’’－１化合物、部分、その立体異性体、誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

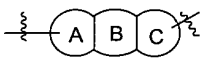
【化１６１】



**I''-1**

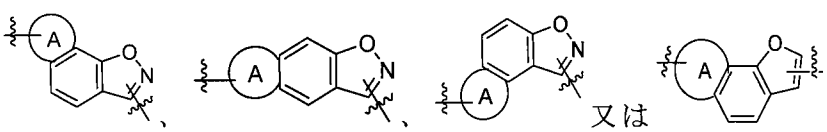
式中、

【化１６２】



は、

【化１６３】



から選ばれ、
環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～１０員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基若しくは５～６員ヘテロアリール基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
Ｌは、接続原子団から選ばれ、
Ｒ$^{1}$及びｎ定義は、本願に記載のとおりである。
【０１４７】
本願のいくつかの実施形態では、式Ｉ’’－１化合物、部分、その立体異性体、誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩は、式Ｉ’’化合物、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩から選ばれる。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基（又はＣ$_{5～7}$シクロアルケニル基）、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、又はオキサゾリル基から選ばれる。
【０１４９】
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、又はオキサゾリル基から選ばれる。
【０１５０】
いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5}$シクロアルケニル基、Ｃ$_{6}$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員若しくは９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基、又はオキサゾリル基から選ばれる。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロノネニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基又はオキサゾリル基から選ばれる。
【０１５２】
いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、６～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、５員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、６員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、７員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。
【０１５３】
いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル

基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロオキサジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。

【０１５４】

いくつかの具体的な実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基又はジシクロヘキセニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、ジヒドロオキサジニル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。

【０１５５】

いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、フリル基又はオキサゾリル基から選ばれる。

【０１５６】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、$C_{5\sim7}$シクロアルケニル基、５～８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。

【０１５７】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基、５～８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。

【０１５８】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、$C_5$シクロアルケニル基、５員、６員、７員若しくは８員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。

【０１５９】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、アザスピロオクテン、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。

【０１６０】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基又は５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

【０１６１】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。

【０１６２】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。

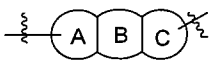
【０１６３】

またいくつかの実施形態では、環Ａは、フェニル基又はピロリル基から選ばれる。

【０１６４】

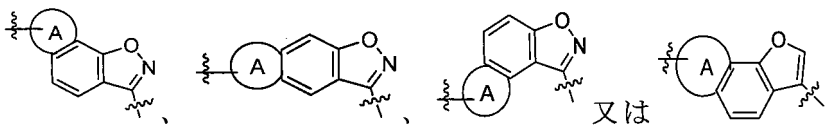
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１６４】



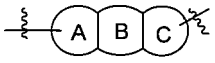

は、

【化１６５】

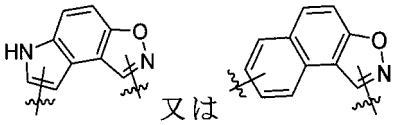



から選ばれる。

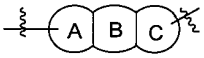
【０１６５】
いくつかの実施形態では、構造部分
【化１６６】



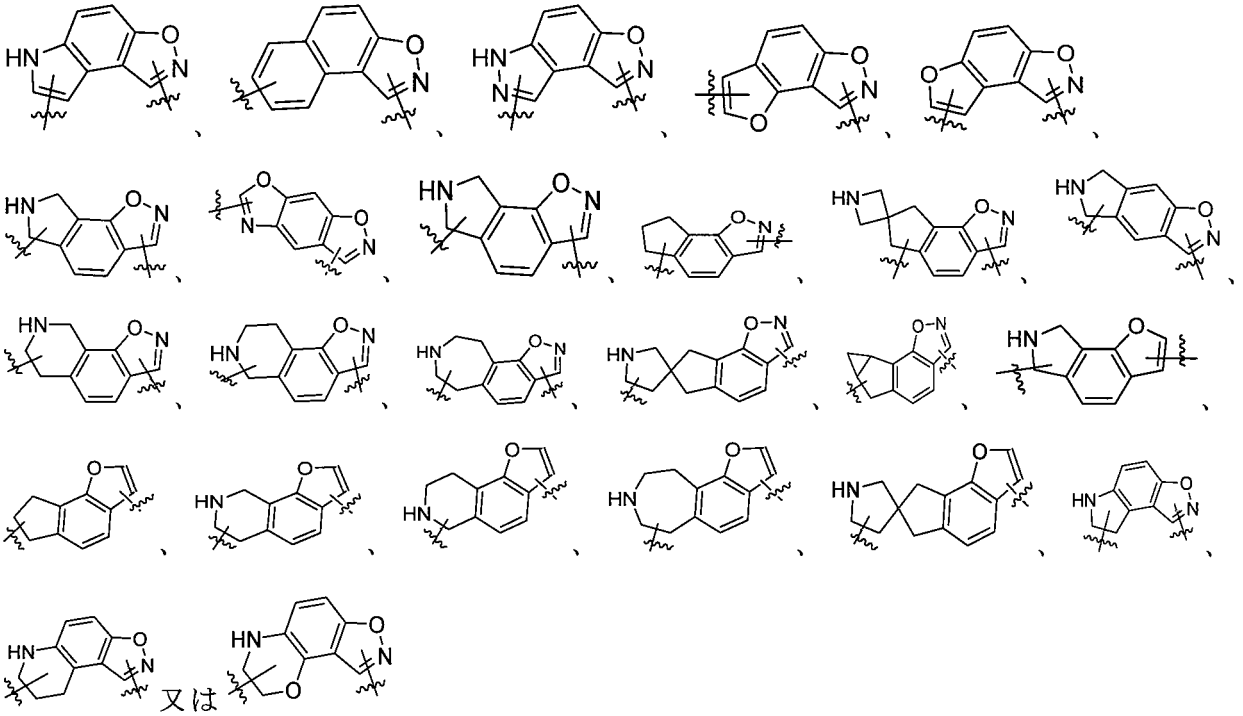
は、
【化１６７】



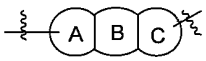
から選ばれ、いくつかの実施形態では、構造部分
【化１６８】



は、
【化１６９】

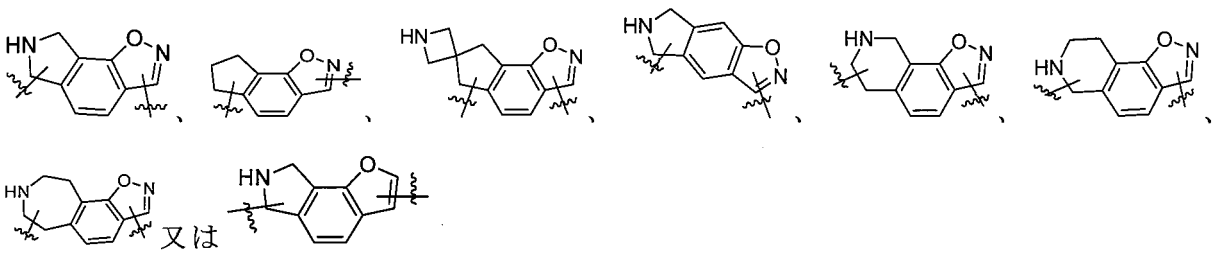


から選ばれる。
【０１６６】
またいくつかの実施形態では、構造部分
【化１７０】



は、

【化１７１】

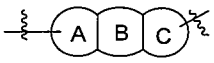


から選ばれる。

【０１６７】

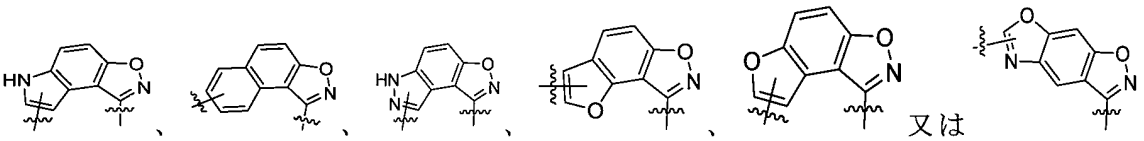
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１７２】



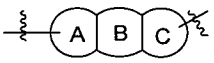
は、

【化１７３】



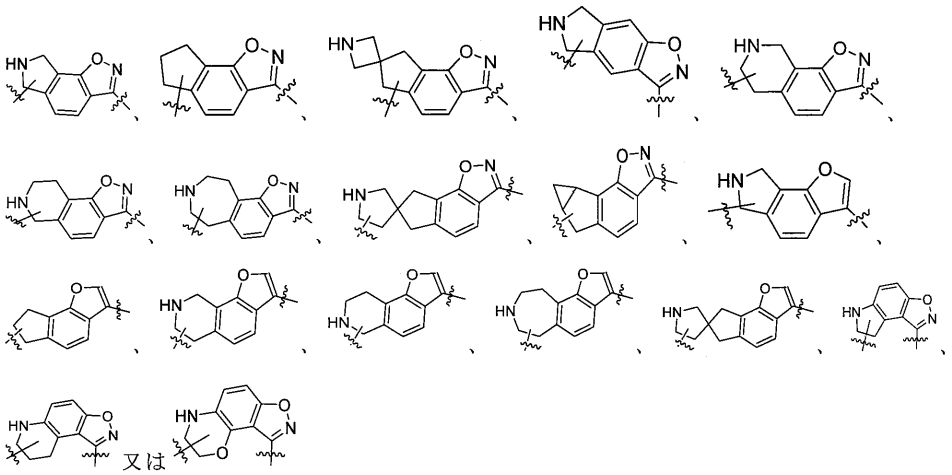
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１７４】



は、

【化１７５】

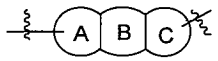


から選ばれる。

【０１６８】

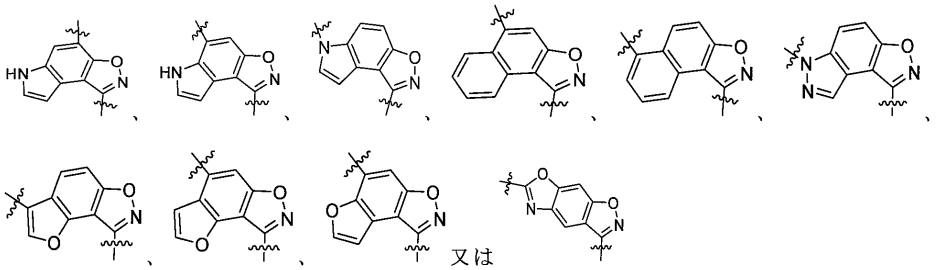
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１７６】



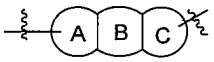
は、

【化１７７】



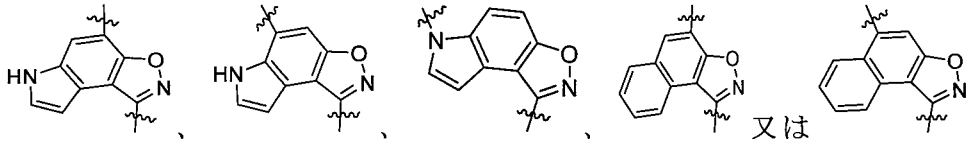
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１７８】



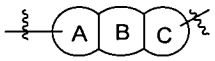
は、

【化１７９】



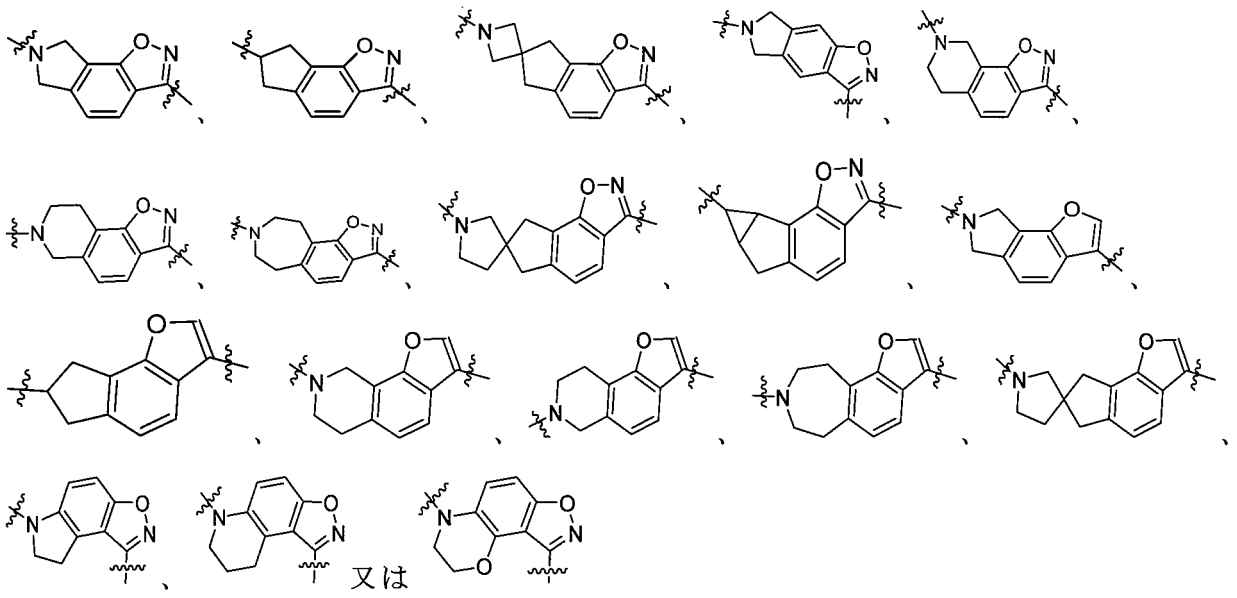
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１８０】



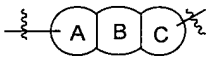
は、

【化１８１】



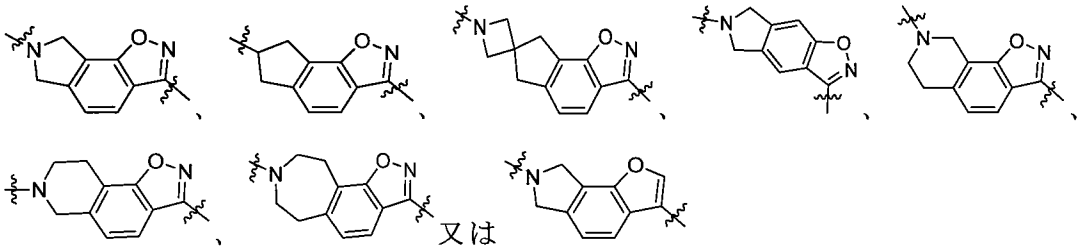
から選ばれる。またいくつかの実施形態では、構造部分

【化１８２】



は、

【化１８３】

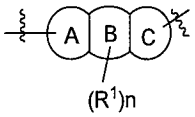


から選ばれる。

【０１６９】

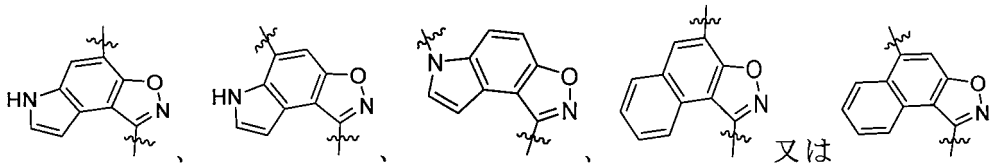
いくつかの実施形態では、構造部分

【化１８４】



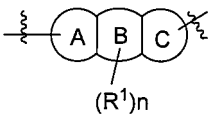
は、

【化１８５】



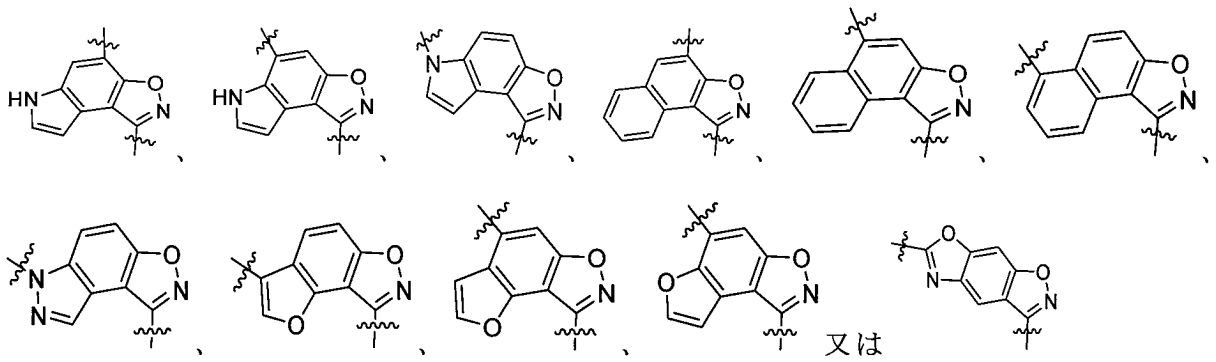
から選ばれ、いくつかの実施形態では、構造部分

【化１８６】



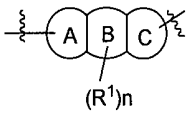
は、

【化１８７】



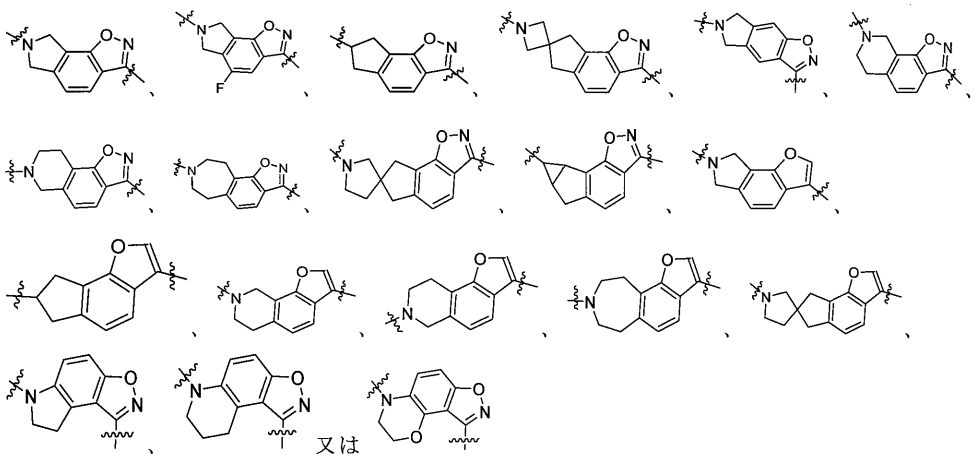
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１８８】



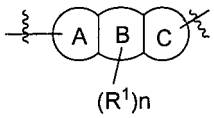
は、

【化１８９】



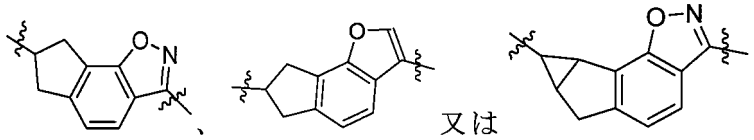
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１９０】



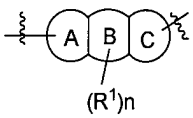
は、

【化１９１】



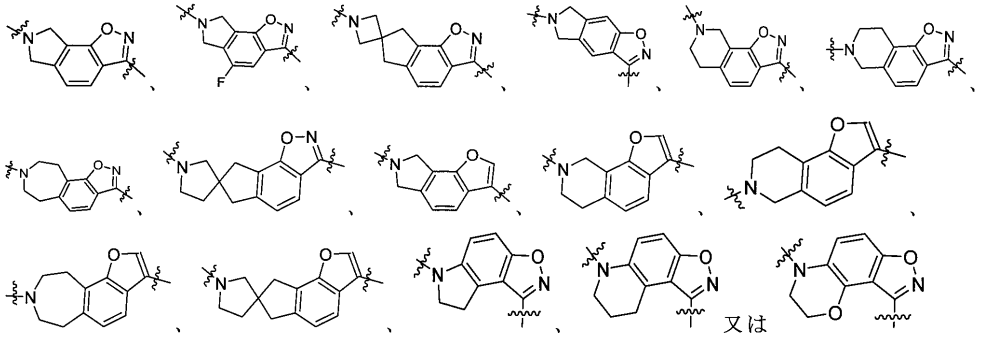
から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化１９２】



は、

【化１９３】

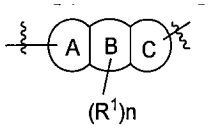


から選ばれる。

【０１７０】

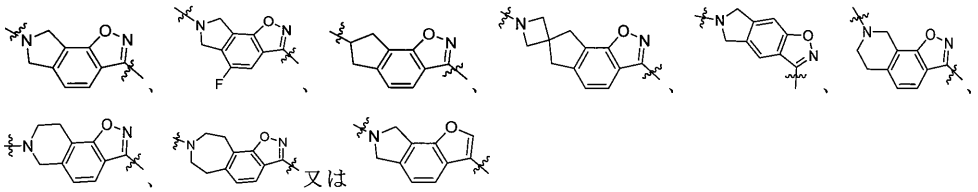
またいくつかの実施形態では、構造部分

【化１９４】



は、

【化１９５】

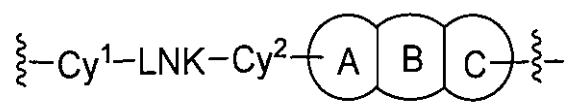


から選ばれる。

【０１７１】

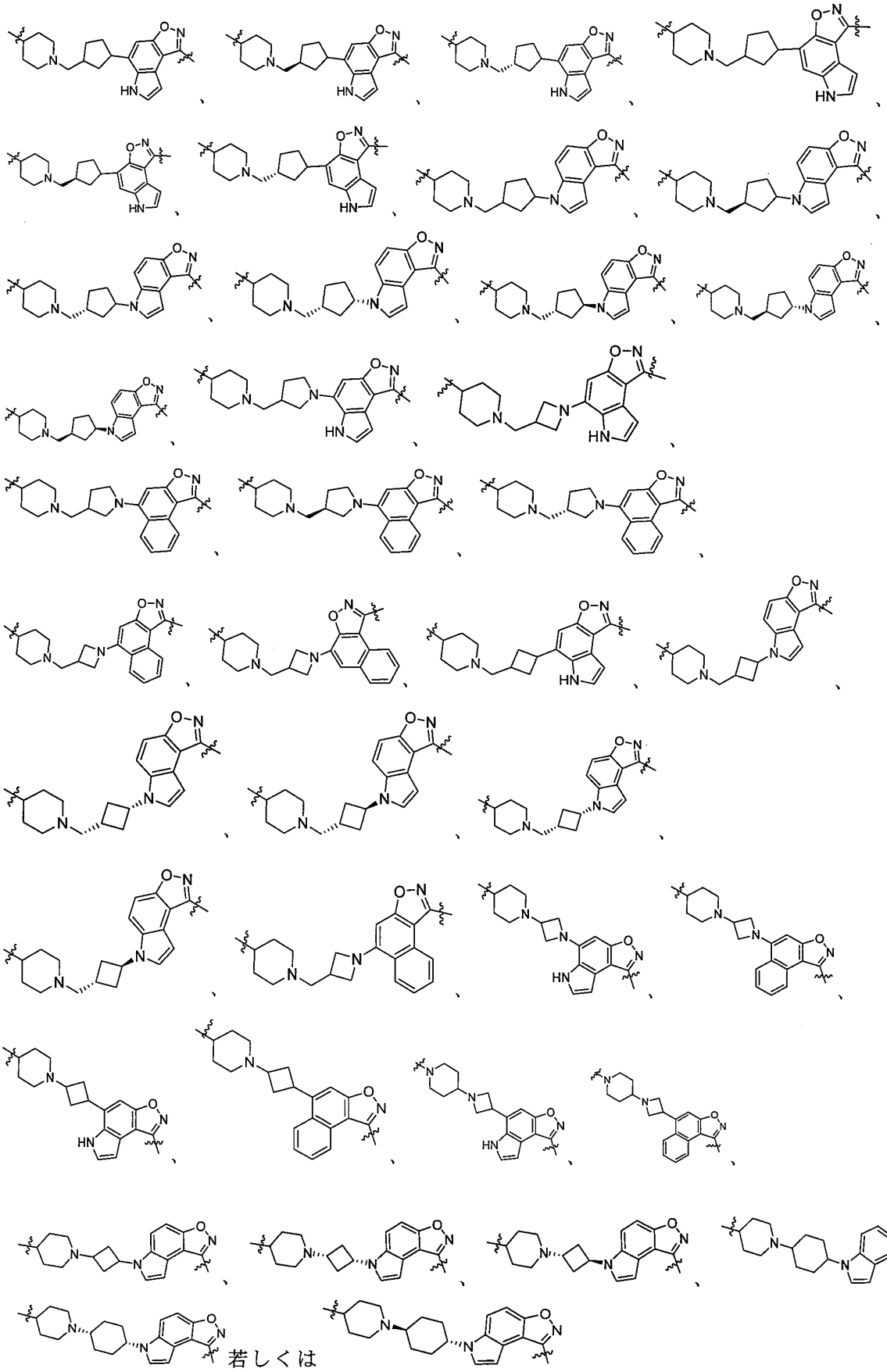
いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－ＬＮＫ－から選ばれ、いくつかの実施形態では、Ｌは、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－から選ばれ、いくつかの実施形態では、Ｃｙ$^{1}$、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{2}$、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－、－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－Ｃｙ$^{2}$－又は－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－は、本願に記載のとおりであり、さらに、いくつかの実施形態では、部分

【化１９６】



は、

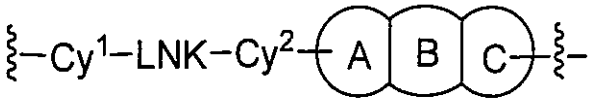
【化１９７】



若しくは

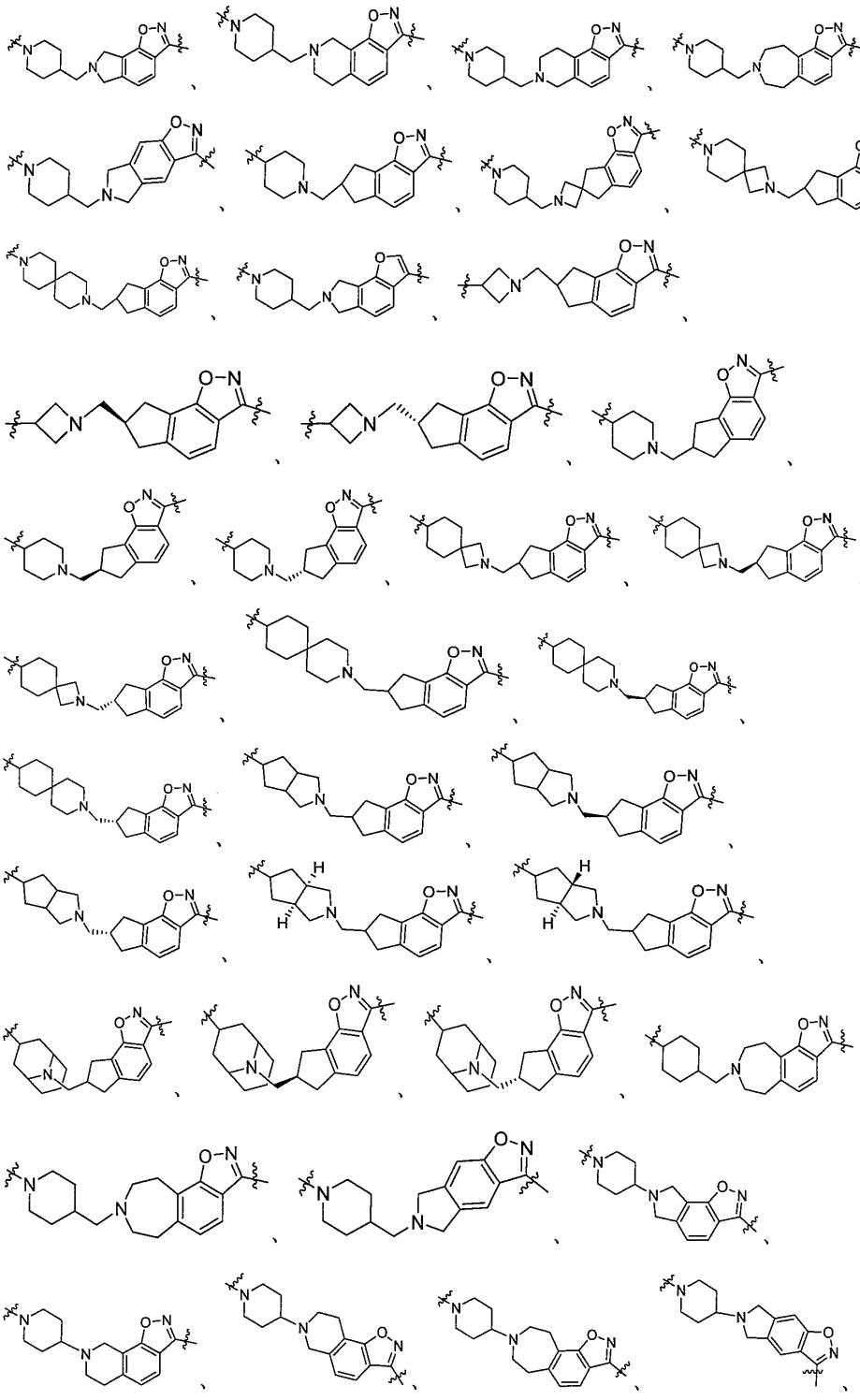
から選ばれる。又は、部分

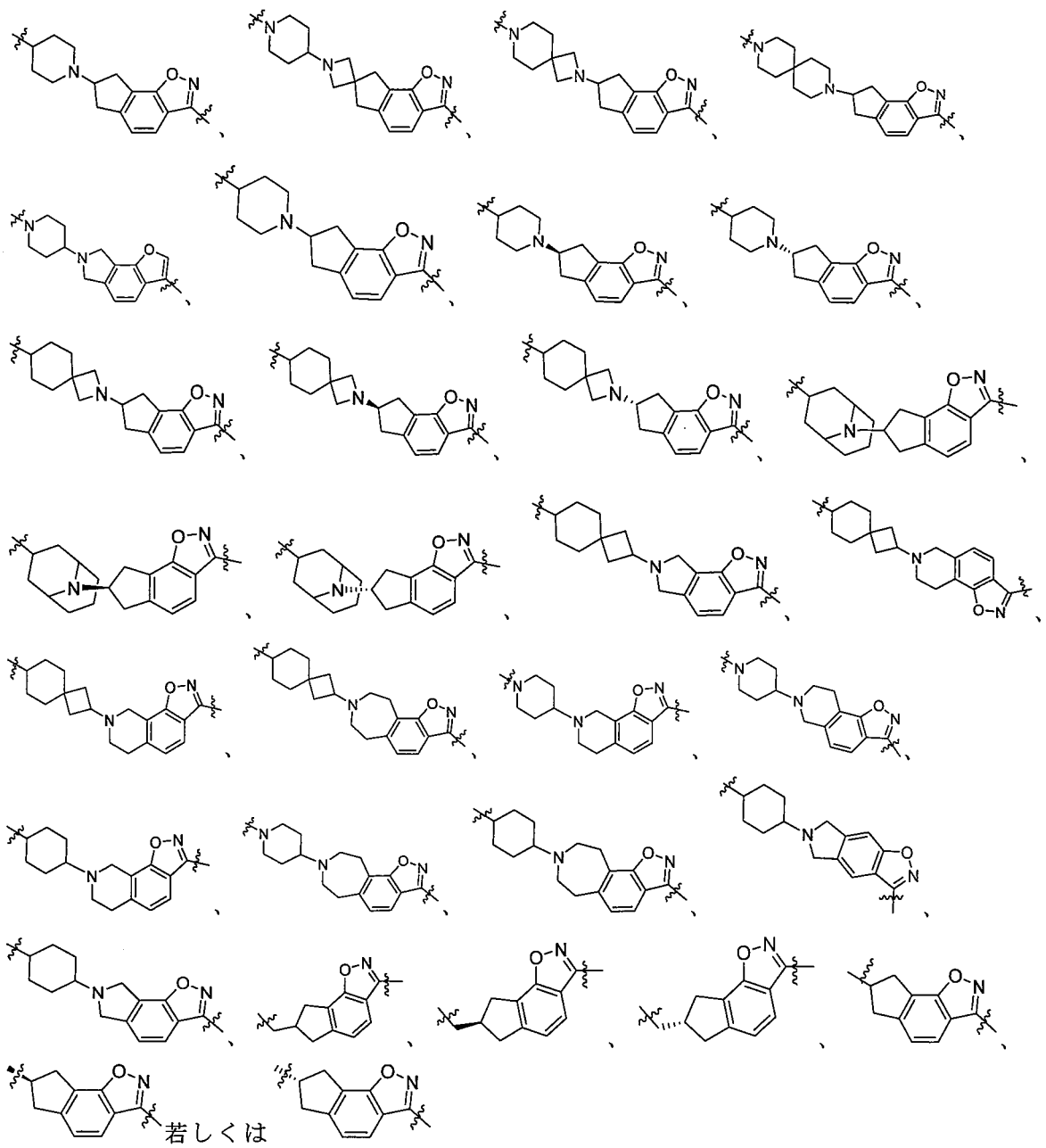
【化１９８】



は、

【化１９９】



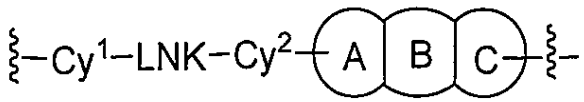



から選ばれる。

【０１７２】

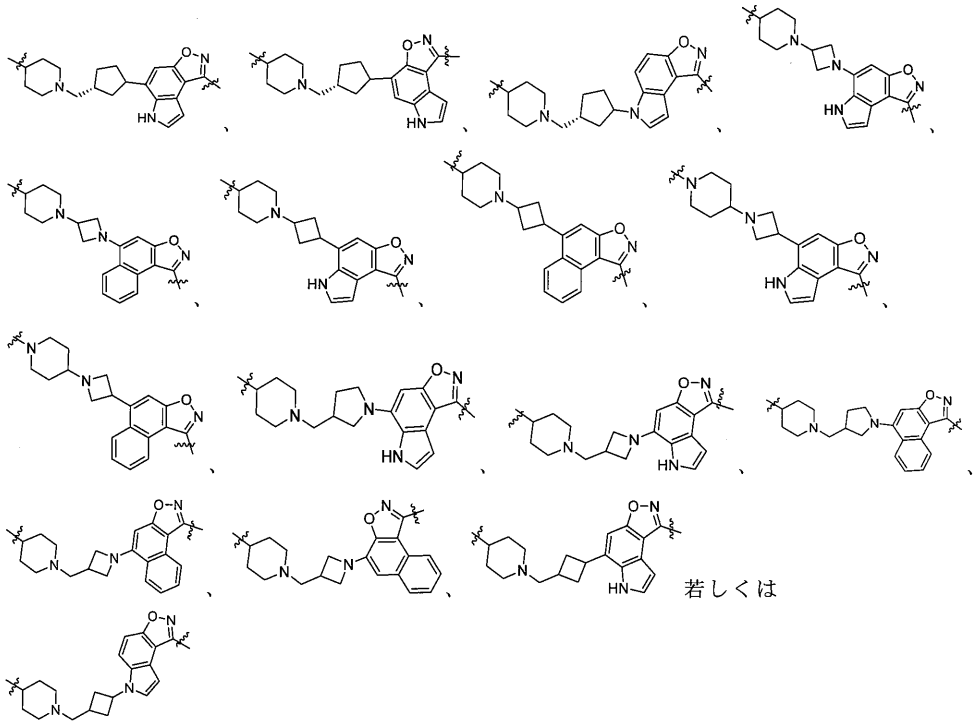
さらに、またいくつかの実施形態では、部分

【化２００】




は、

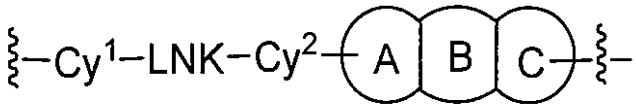
【化２０１】



若しくは

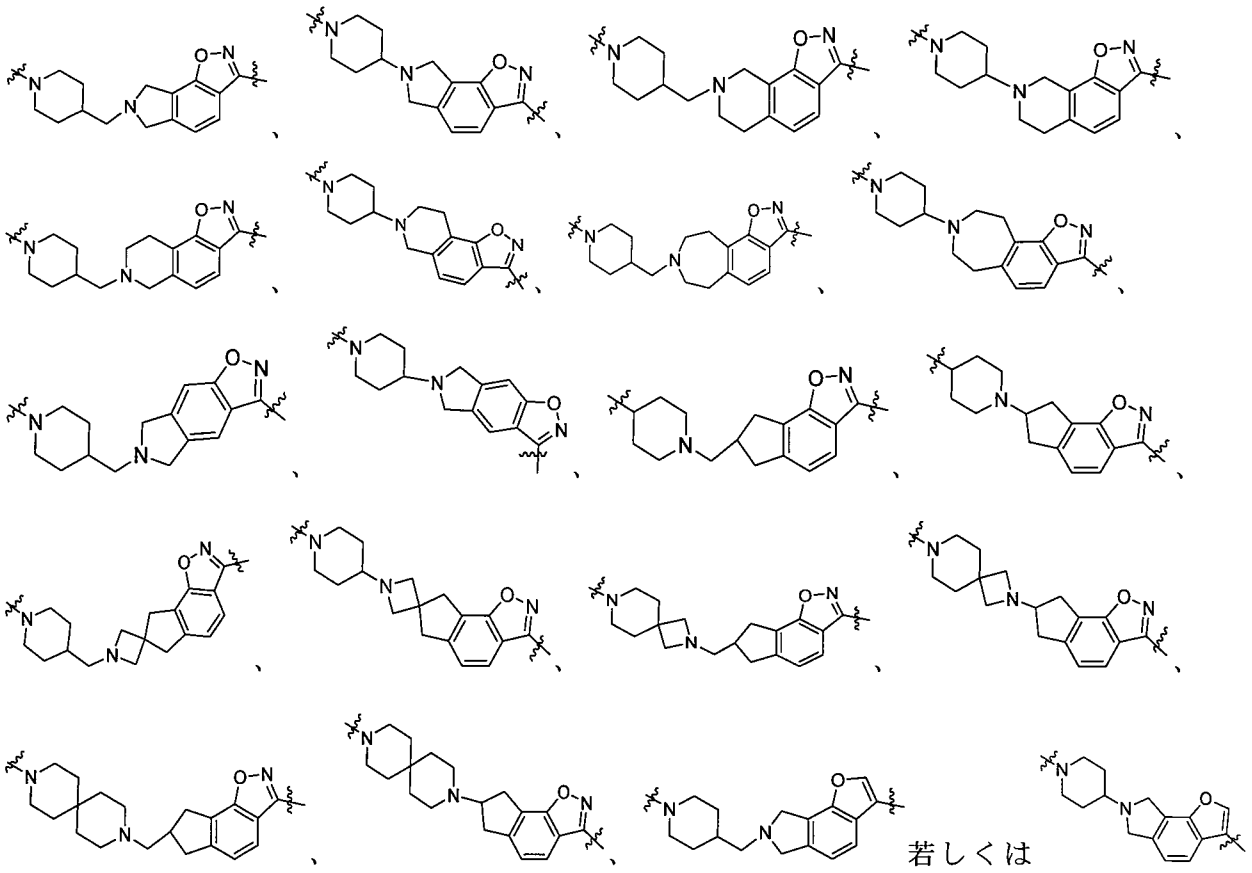
から選ばれ、又は部分

【化２０２】



は、

【化２０３】



から選ばれる。

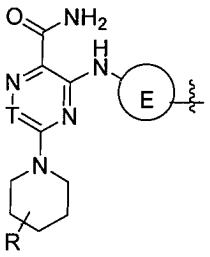
【０１７３】

いくつかの実施形態では、前記ＰＴＭは、本願に記載のとおりである。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、ＰＴＭは、

【化２０４】

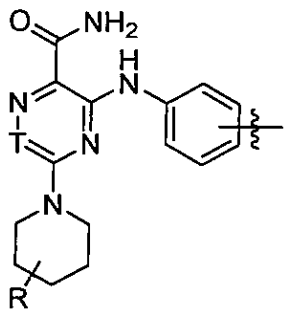


から選ばれ、ただしＲ、Ｔ又は環Ｅは、本願に記載のとおりである。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、ＰＴＭは、

【化２０５】

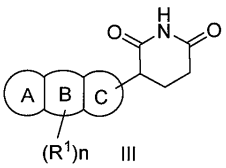


から選ばれ、ただしＲ又はＴは、本願に記載のとおりである。

【０１７６】

別の態様では、本願は、以下の式ＩＩＩで示される化合物、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２０６】



式中、環Ａは、Ｃ５～１０シクロアルケニル基又は５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

環Ｂは、ベンゼン環基から選ばれ、

環Ｃは、イソオキサゾリル基又はフリル基から選ばれ、

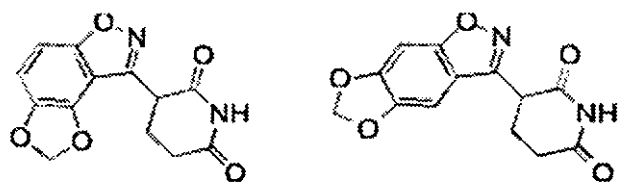
ｎの定義は、本願に記載のとおりであり、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクロアルキル基又はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル基、３～１０員ヘテロシクロアルキル基又はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキル－ＯＨによって置換される。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、式ＩＩＩで示される化合物は、以下の化合物、即ち、

【化２０７】



から選ばれない。

【０１７８】

いくつかの実施形態では、前記ヘテロシクロアルケニル基は、少なくとも１個のＮ原子を含有する。

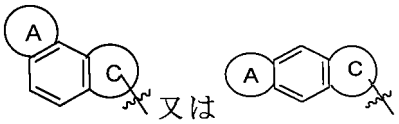
【０１７９】

いくつかの実施形態では、前記環Ａは、Ｃ$_{5}$～$_{8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

又は、環Ａは、Ｃ５～７シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、
又は、環Ａは、Ｃ５～６シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ５～６シクロアルケニル基若しくは５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。
【０１８０】
いくつかの実施形態では、構造部分
【化２０８】



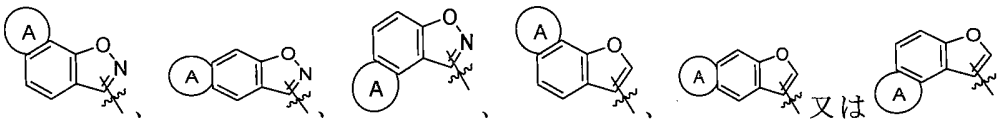

は、
【化２０９】




から選ばれる。
【０１８１】
いくつかの実施形態では、構造部分
【化２１０】



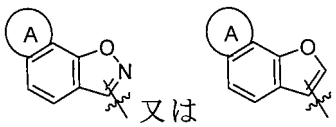

は、
【化２１１】




から選ばれる。
【０１８２】
いくつかの実施形態では、構造部分
【化２１２】

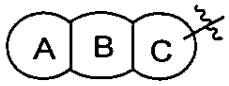



は、
【化２１３】



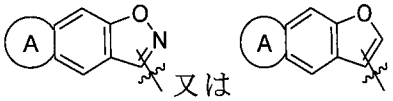

から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化２１４】



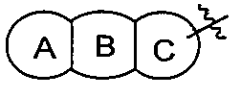

は、

【化２１５】



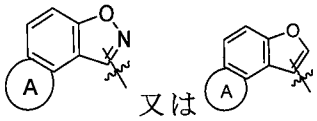

から選ばれる。いくつかの実施形態では、構造部分

【化２１６】




は、

【化２１７】

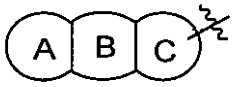



から選ばれる。

【０１８３】

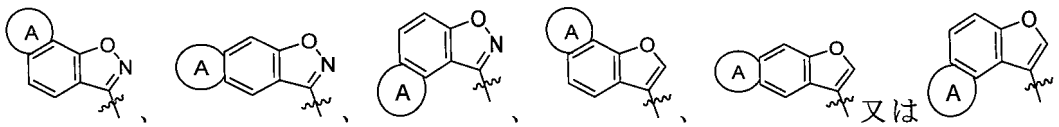
いくつかの実施形態では、構造部分

【化２１８】




は、

【化２１９】

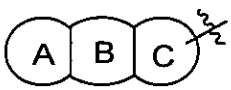



から選ばれる。

【０１８４】

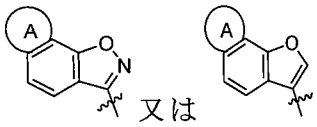
いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化２２０】



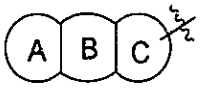

は、

【化２２１】



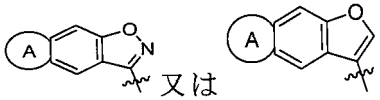

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化２２２】



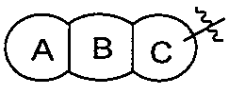

は、

【化２２３】



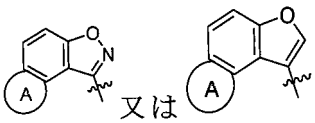

から選ばれる。いくつかの具体的な実施形態では、構造部分

【化２２４】




は、

【化２２５】

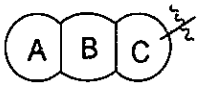



から選ばれる。

【０１８５】

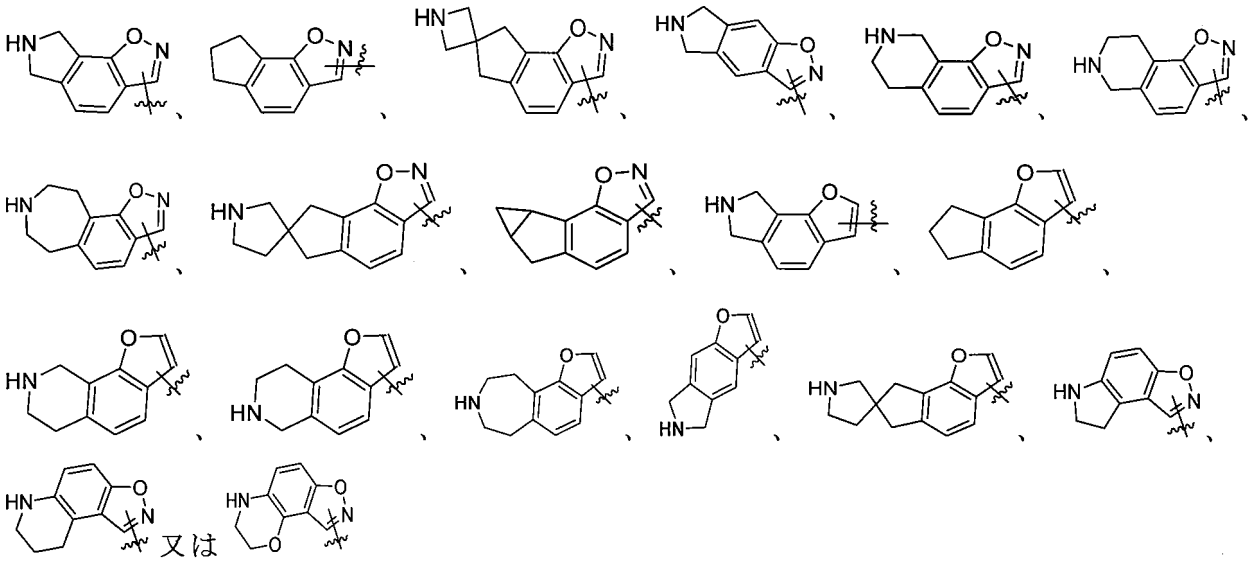
いくつかの実施形態では、構造部分

【化２２６】




は、

【化２２７】

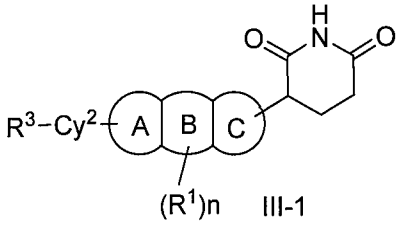


から選ばれる。

【０１８６】

別の態様では、本願は、以下の式ＩＩＩ－１で示される化合物、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２２８】

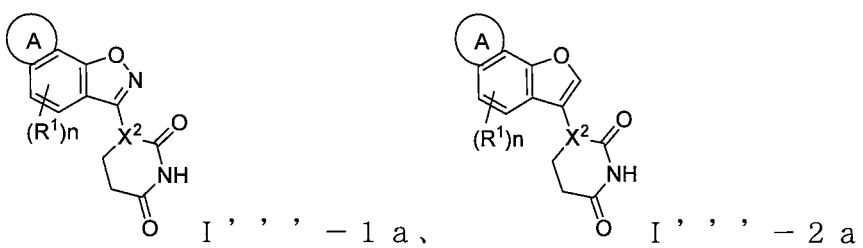


式中、Ｒ$^{3}$は、オキソ、ヒドロキシ基、－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－ＣＨＯ、ヒドロキシＣ$_{1～5}$アルキレン基から選ばれ、ｍは、０、１、２、３、４又は５であり、好ましくは、０であり、Ｃｙ$^{2}$、環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、本願に記載のとおりである。

【０１８７】

別の態様では、本願は、以下の式Ｉ’’’－１ａ又はＩ’’’－２ａで示される化合物、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２２９】



式中、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシク

ロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、

ｎの定義は、本願に記載のとおりであり、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基、３～１０ヘテロシクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基、３～１０ヘテロシクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくはＣ$_{1～4}$アルキル－ＯＨによって置換され、又は、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基若しくはＣ$_{1～4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$若しくはＣ$_{1～4}$アルキル－ＯＨによって置換され、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれる。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル基又はＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～4}$シクロアルキル基又はＣ$_{1～3}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はＣ$_{1～3}$アルキル－ＯＨによって置換される。

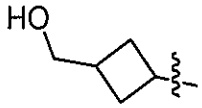
【０１８９】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、メトキシ基、－ＣＨＯ、シクロブチル基又はメチル基から独立的に選ばれ、前記シクロブチル基又はメチル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はＣＨ$_{2}$ＯＨによって置換される。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、Ｆ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、＝Ｏ、－ＣＨＯ、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$又は

【化２３０】




から独立的に選ばれる。

【０１９１】

いくつかの具体的な実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、メトキシ基、－ＣＨＯ又はＣ$_{1～3}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{1～3}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ又は－ＮＨ$_{2}$によって置換される。

【０１９２】

いくつかの具体的な実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、メトキシ基、－ＣＨＯ又はメチル基から独立的に選ばれ、前記メチル基は、任意に－ＯＨ又は－ＮＨ$_{2}$によって置換される。

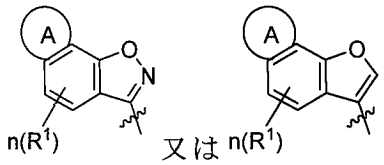
【０１９３】

いくつかの具体的な実施形態では、各Ｒ$^{1}$は、Ｆ、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、＝Ｏ、－ＣＨＯ又は－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から独立的に選ばれる。

【０１９４】

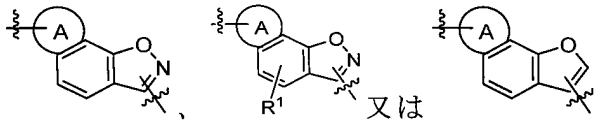
いくつかの実施形態では、前記部分

【化２３１】



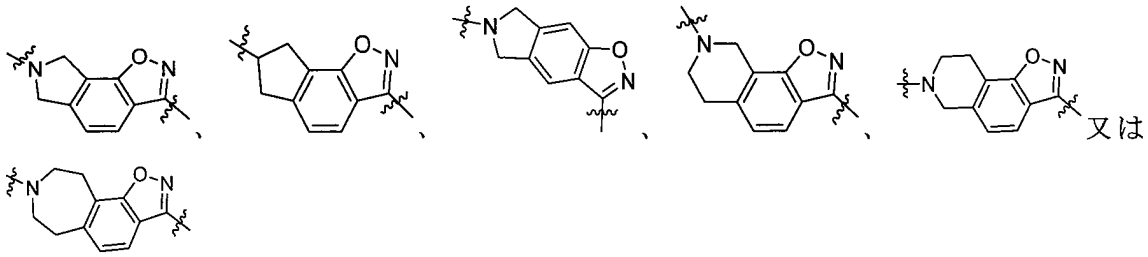
は、

【化２３２】



から選ばれ、好ましくは、前記部分は、

【化２３３】

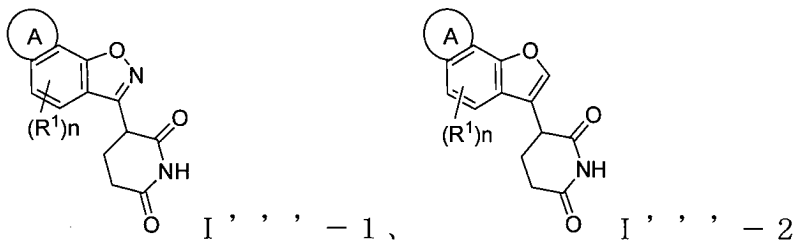


から選ばれる。

【０１９５】

別の態様では、本願は、以下の式Ｉ’’’－１又はＩ’’’－２で示される化合物、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２３４】



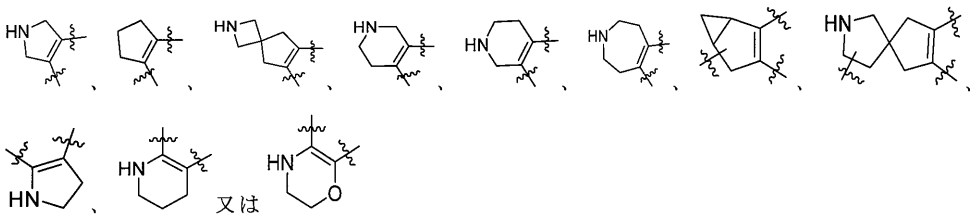
式中、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、Ｒ$^{1}$及びｎの定義は、本願に記載のとおりである。

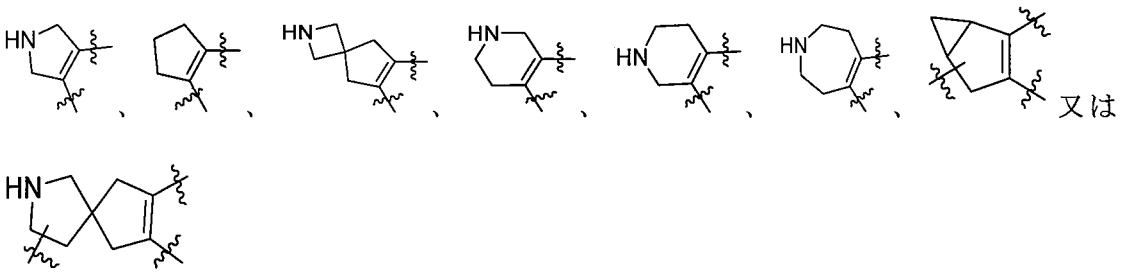
【０１９６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基又は５～９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5}$シクロアルケニル基、Ｃ$_{6}$シクロアルケニル基、５員、６員、７員、８員又は９員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。

【０１９７】
いくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジシクロヘキセニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。
【０１９８】
いくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基又はジシクロヘキセニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、ジヒドロオキサジニル基、アザスピロオクテニル基又はアザスピロノネニル基から選ばれる。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化２３５】

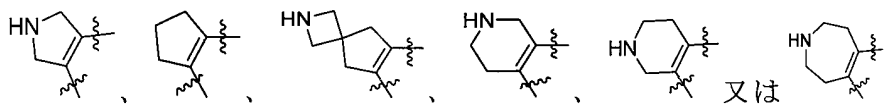


から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、
【化２３６】



から選ばれる。
【０２００】
またいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5\sim8}$シクロアルケニル基又は５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。またいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_{5\sim6}$シクロアルケニル基又は５～８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、Ｃ$_5$シクロアルケニル基、５員、６員、７員又は８員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれる。
【０２０１】
またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。
【０２０２】
またいくつかの実施形態では、環Ａは、シクロペンテニル基から選ばれる。いくつかの実施形態では、環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンから選ばれる。
【０２０３】
またいくつかの実施形態では、環Ａは、

【化２３７】

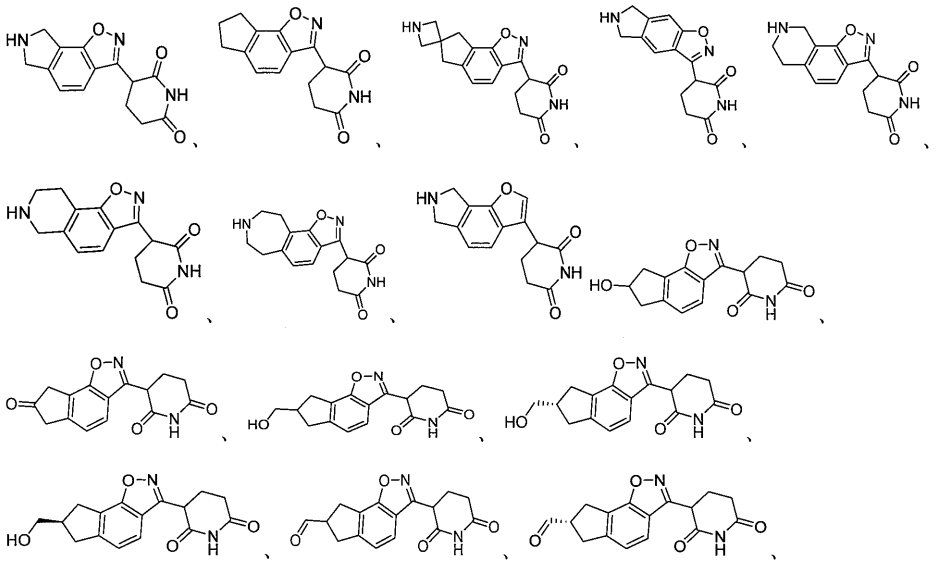


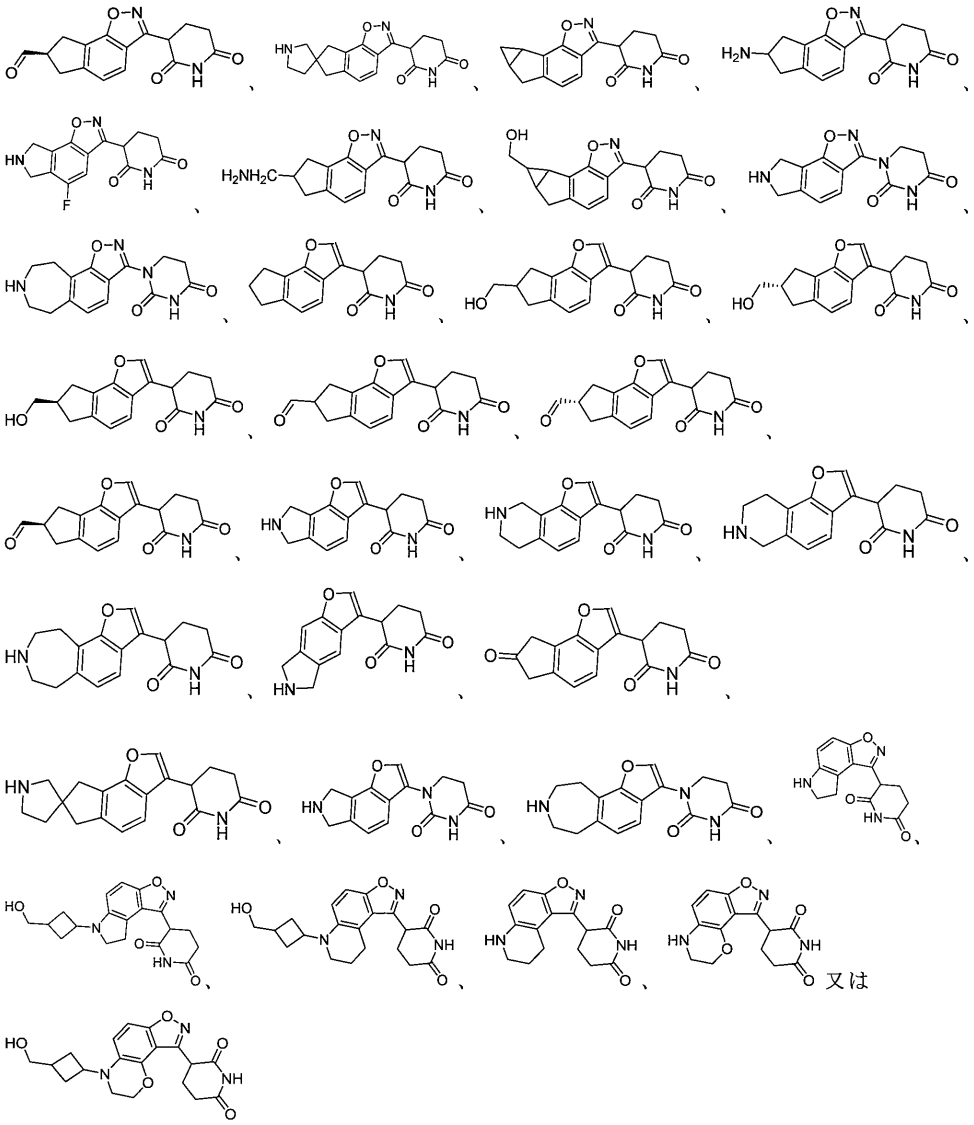
から選ばれる。

【０２０４】

本願は、以下の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【化２３８】

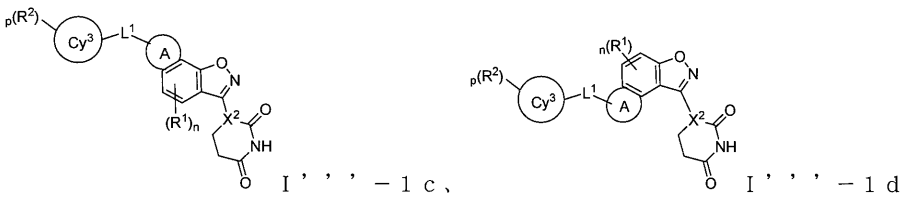




【０２０５】

別の態様では、本願は、以下の式Ｉ’’’－１ｃ又はＩ’’’－２ｄで示される化合物、部分、その立体異性体、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関し、

【化２３９】



Ｉ’’’－１ｃ、



Ｉ’’’－１ｄ

式中、

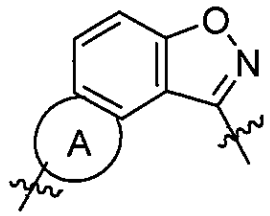
環Ａ、ｎ及びＲ$^{1}$の定義は、本願に記載のとおりであり、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、

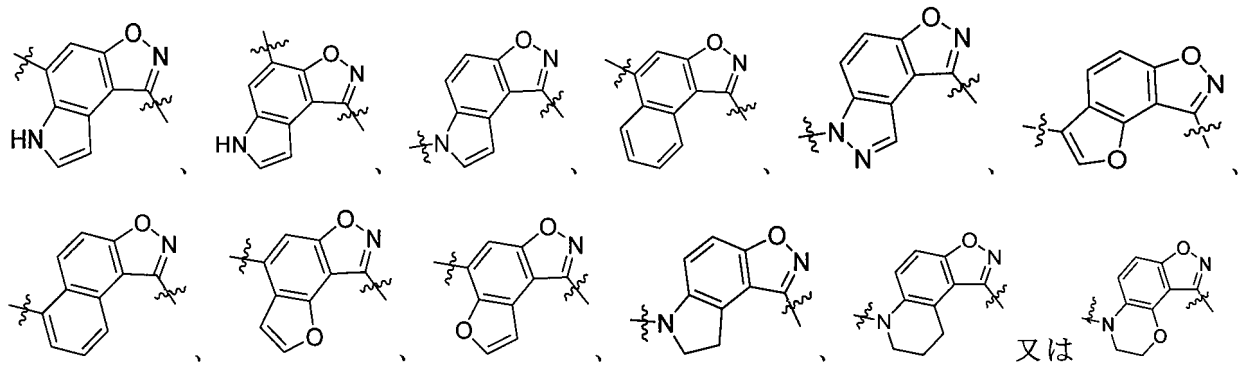
Ｌ$^{1}$は、Ｃ$_{0}$～$_{3}$アルキレン基から選ばれ、

Ｃｙ$^{3}$は、Ｃ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキル基又は３～８員ヘテロシクロアルキル基から選ばれ、

$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ、ＳＨ、$NH_2$、ＣＯＯＨ、又は１つ若しくは複数のＳＨ、ＯＨ若しくは$NH_2$によって置換された$C_{1\sim6}$アルキル基から選ばれ、
ｐは、０、１、２又は３から選ばれる。
【０２０６】
いくつかの実施形態では、前記環Ａは、$C_{5\sim9}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又は５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。
【０２０７】
いくつかの実施形態では、前記環Ａは、$C_{5\sim7}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又は５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。
【０２０８】
いくつかの実施形態では、前記環Ａは、$C_{5\sim6}$シクロアルケニル基、５～９員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又は５～６員ヘテロアリール基から選ばれる。
【０２０９】
いくつかの実施形態では、前記環Ａは、５～６員ヘテロシクロアルケニル基、フェニル基又は５員ヘテロアリール基から選ばれる。
【０２１０】
いくつかの実施形態では、前記環Ａは、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、ジヒドロオキサジニル基、フェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基又はフリル基から選ばれる。
【０２１１】
いくつかの実施形態では、前記部分
【化２４０】



は、
【化２４１】



から選ばれる。
【０２１２】
いくつかの実施形態では、$L^1$は、結合又は－$CH_2$－から選ばれる。
【０２１３】
いくつかの実施形態では、$Cy^3$は、$C_{3\sim6}$シクロアルキル基又は４～６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。
【０２１４】
いくつかの実施形態では、$Cy^3$は、$C_{4\sim6}$シクロアルキル基、４員ヘテロシクロア

ルキル基又は６員ヘテロシクロアルキル基から選ばれる。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、$Cy^3$は、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、アゼチジニル基又はピペリジニル基から選ばれる。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ又は１つ若しくは複数のＯＨ若しくは$NH_2$によって置換された$C_{1\sim3}$アルキル基から選ばれる。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ又は１つ若しくは複数のＯＨによって置換されたメチル基から選ばれる。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、$R^2$は、－ＣＨＯ、ＯＨ又は$-CH_2OH$から選ばれる。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、$X^2$は、ＣＨから選ばれる。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、ｐは、０、１又は２から選ばれる。

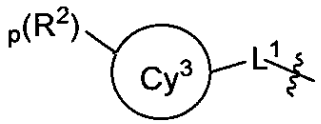
【０２２１】

いくつかの実施形態では、ｐは、０又は１から選ばれる。いくつかの実施形態では、ｐは、０から選ばれる。いくつかの実施形態では、ｐは、１から選ばれる。

【０２２２】

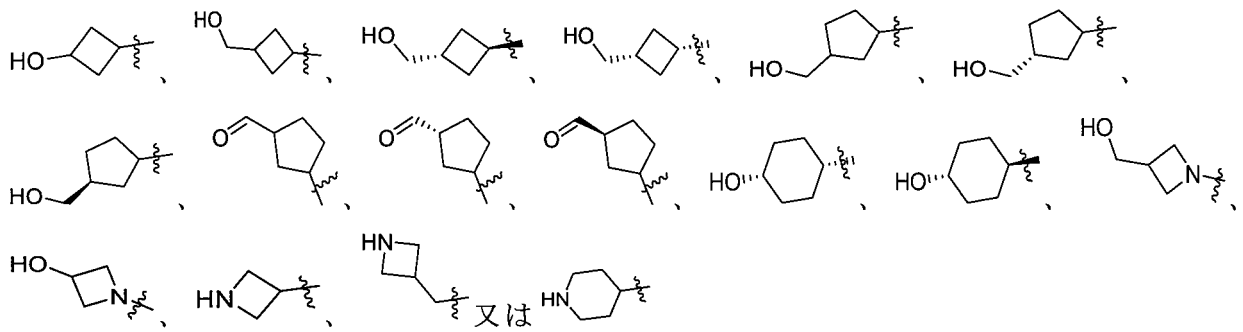
いくつかの実施形態では、構造部分

【化２４２】




は、

【化２４３】

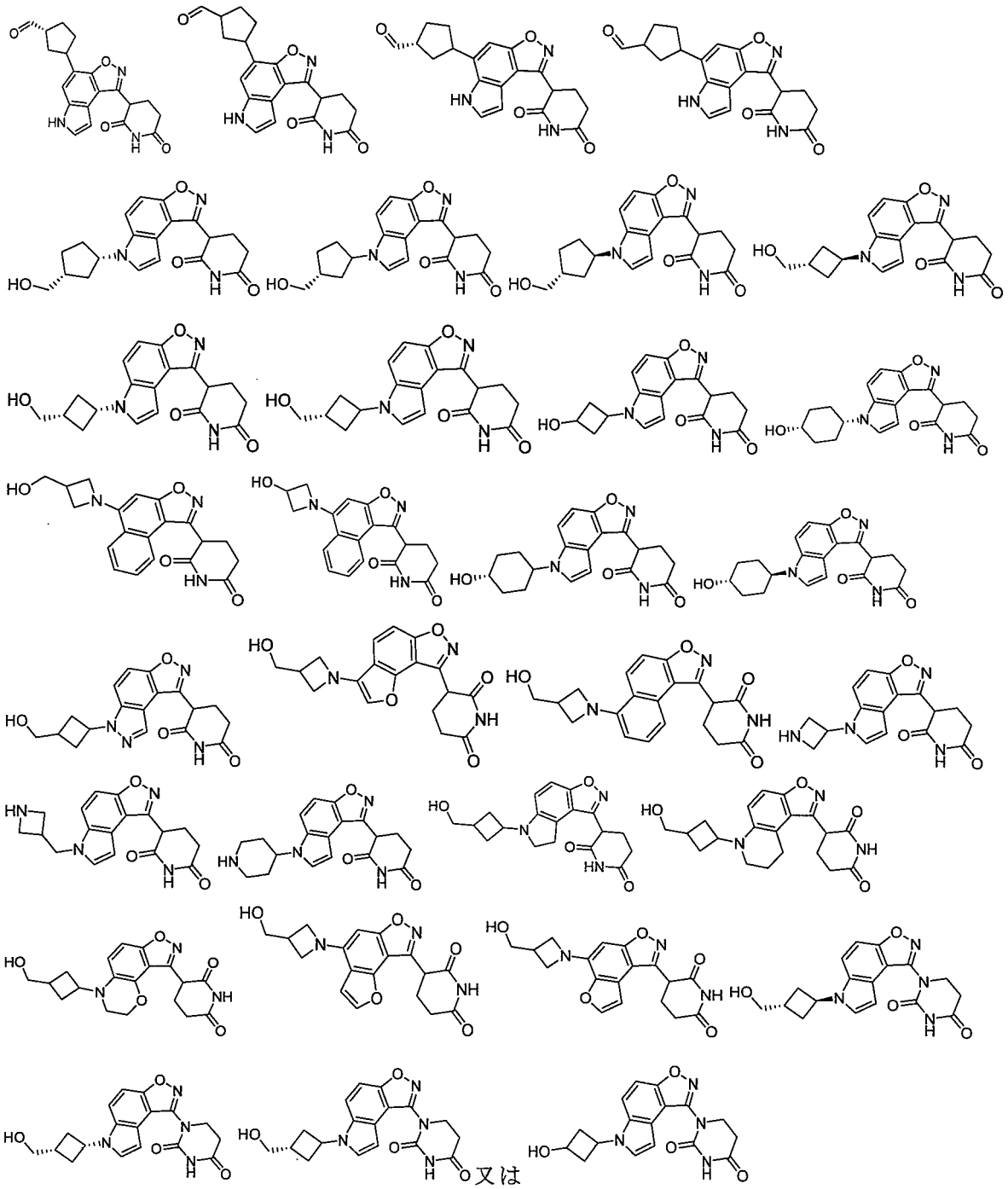



から選ばれる。

【０２２３】

本願は、以下の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【化２４４】

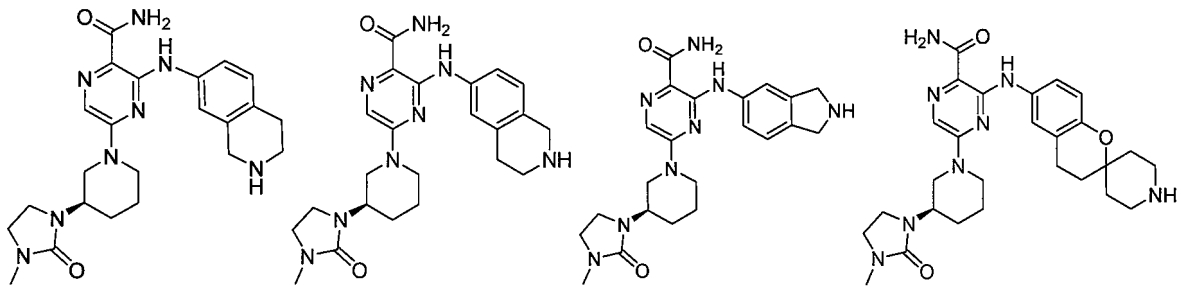


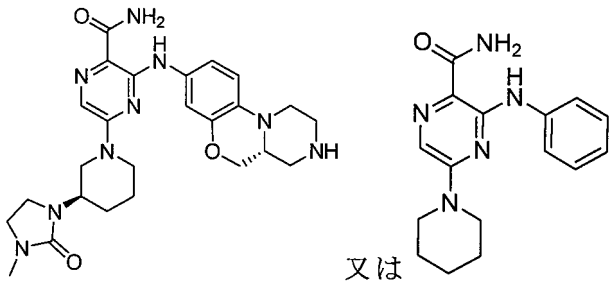
又は

【０２２４】

本願は、以下の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体（具体的には、例えば、Ｐｒｏｔａｃ分子）又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【化２４５】





又は

【０２２５】

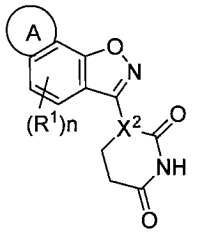
別の態様では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子における前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の使用に関する。別の態様では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の部分を構成するための前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の使用に関する。別の態様では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態として存在する前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、式Ｉ’’’は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体に関する。別の態様では、本願は、タンパク質を分解するための前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の用途に関し、例えば、前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、式Ｉ’’’－２体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体は、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態として前記タンパク質を分解する。別の態様では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態としてタンパク質を分解するための前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の用途に関する。本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の製造における前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（例えば、製造中間体として）の使用に関する。本願は、タンパク質分解剤の製造における前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体（例えば、製造中間体として）の使用に関する。任意に、前記Ｐｒｏｔａｃ分子は、ＡＲに関わるＰｒｏｔａｃ分子を含まなくてもよい。

【０２２６】

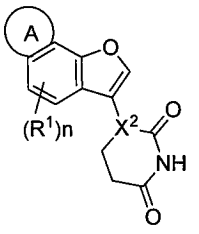
具体的には、例えば、いくつかの実施形態では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の製造にお

ける以下の化合物、その部分、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩の使用に関し、

【化２４６】




Ｉ’’’－１ａ又は




Ｉ’’’－２ａ

式中、

環Ａは、Ｃ$_{5～10}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～8}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～7}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ$_{5～6}$シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、好ましくは、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基又はテトラヒドロアゼピニル基から選ばれ、

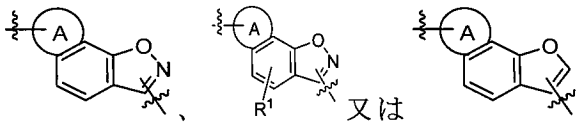
ｎは、０、１、２又は３から選ばれ、好ましくは、ｎは、０、１又は２から選ばれ、

各Ｒ$^{1}$は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基又はＣ$_{1～4}$アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル基又はＣ$_{1～4}$アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ$_{2}$又はＣ$_{1～4}$アルキル－ＯＨによって置換され、好ましくは、各Ｒ$^{1}$は、フッ素、塩素又は臭素から独立的に選ばれ、

Ｘ$^{2}$は、ＣＨ又はＮから選ばれ、好ましくは、Ｘ$^{2}$は、ＣＨであり、

前記化合物の部分は、

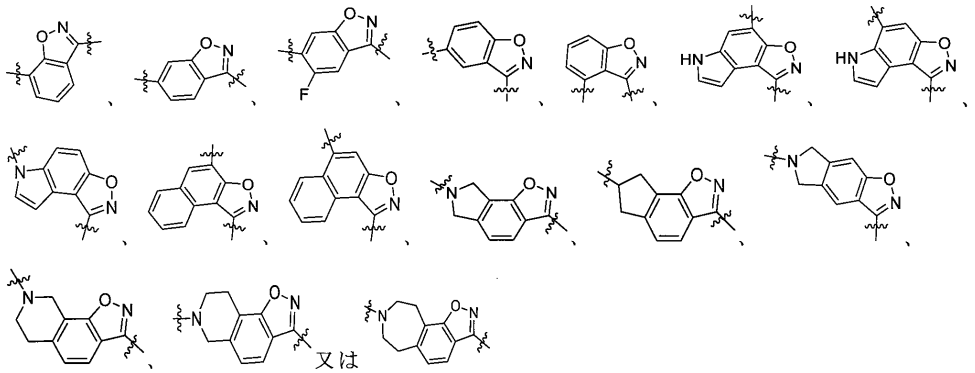
【化２４７】




、 又は

であってもよく、好ましくは、前記部分は、

【化２４８】




から選ばれる。

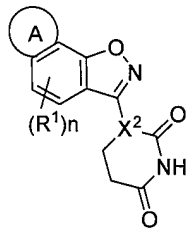
【０２２７】

いくつかの実施形態では、本願は、

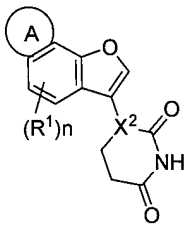
以下の化合物、その部分、その立体異性体又は薬学的に許容されるその塩を反応させる

ことによってＰｒｏｔａｃ分子を製造することを含む、Ｐｒｏｔａｃ分子の製造方法に関し、

【化２４９】




Ｉ’’’－１ａ又は




Ｉ’’’－２ａ

式中、

環Ａは、Ｃ５～１０シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ５～８シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ５～７シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、又は、環Ａは、Ｃ５～６シクロアルケニル基若しくは５～１０員ヘテロシクロアルケニル基から選ばれ、好ましくは、環Ａは、シクロペンテニル基、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基又はテトラヒドロアゼピニル基から選ばれ、

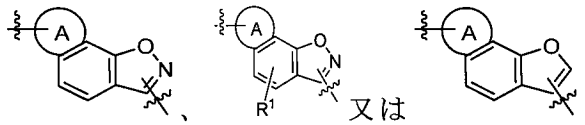
ｎは、０、１、２又は３から選ばれ、好ましくは、ｎは、０、１又は２から選ばれ、

各Ｒ１は、ハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＣＮ、＝Ｏ、Ｃ１～４アルコキシ基、－ＣＨＯ、Ｃ３～６シクロアルキル基又はＣ１～４アルキル基から独立的に選ばれ、前記Ｃ３～６員環アルキル基又はＣ１～４アルキル基は、任意にハロゲン、－ＯＨ、－ＮＨ２又はＣ１～４アルキル－ＯＨによって置換され、好ましくは、各Ｒ１は、フッ素、塩素又は臭素から独立的に選ばれ、

Ｘ２は、ＣＨ又はＮから選ばれ、好ましくは、Ｘ２は、ＣＨであり、

前記化合物の部分は、

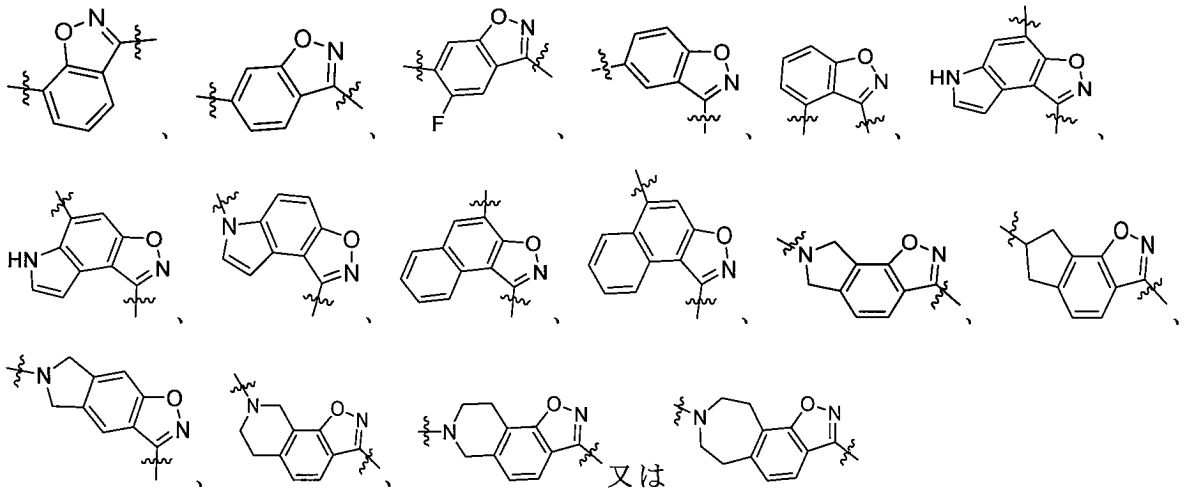
【化２５０】




又は

であってもよく、好ましくは、前記部分は、

【化２５１】




から選ばれる。

【０２２８】
本願は、ＢＴＫタンパク質を分解するための前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ－２ｄ又は具体的な化合物）、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の用途に関し、例えば、前記化合物、部分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体は、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態として前記ＢＴＫタンパク質を分解する。別の態様では、本願は、Ｐｒｏｔａｃ分子の形態としてＢＴＫタンパク質を分解するための前記化合物（例えば、式ＩＩＩ、式ＩＩＩ－１、式Ｉ’’’－１ａ、式Ｉ’’’－２ａ、式Ｉ’’’－１、式Ｉ’’’－２、式Ｉ’’’－１ｃ、式Ｉ’’’－２ｄ又は具体的な化合物）分、その異性体（例えば、立体異性体）、その誘導体の用途に関する。
【０２２９】
いくつかの実施形態では、前記Ｐｒｏｔａｃ分子又はタンパク質分解剤は、ＢＴＫタンパク質分解剤／分子から選ばれる。
【０２３０】
別の態様では、本願は、医薬組成物に関し、前記医薬組成物は、本願の上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含有し、本願の医薬組成物は、薬学的に許容される添加物をさらに含む。
【０２３１】
別の態様では、本願は、標的化リガンドと結合する標的タンパク質を分解することによって治療される病状を予防又は治療する薬物の製造における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。
【０２３２】
別の態様では、本願は、体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状を予防又は治療する薬物の製造における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。
【０２３３】
別の態様では、本願は、ＢＴＫに関連する疾患を予防又は治療する薬物の製造における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。
【０２３４】
本願は、標的化リガンドと結合する標的タンパク質を分解することによって治療する哺乳動物の病状を治療又は予防する方法であって、当該治療を必要とする哺乳動物に、好ましくはヒトに、治療有効量の本願の上記の化合物、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物を投与することを含む方法に関する。
【０２３５】
本願は、体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状を治療又は予防する方法であって、当該治療を必要とする哺乳動物に、好ましくはヒトに、治療有効量の本願の上記の化合物、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物を投与することを含む方法に関する。
【０２３６】
別の態様では、本願は、ＢＴＫに関連する哺乳動物の疾患の治療方法であって、当該治療を必要とする哺乳動物に、好ましくはヒトに、治療有効量の本願の上記の化合物、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物を投与することを含む方法に関する。
【０２３７】
別の態様では、本願は、標的化リガンドと結合する標的タンパク質を分解することによって治療される病状を予防又は治療するための上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物に関する。
【０２３８】

別の態様では、本願は、体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状を予防又は治療するための上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物に関する。

【０２３９】

別の態様では、本願は、ＢＴＫに関連する疾患を予防又は治療するための上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物に関する。

【０２４０】

別の態様では、本願は、標的化リガンドと結合する標的タンパク質を分解することによって治療される病状の予防又は治療における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。

【０２４１】

別の態様では、本願は、体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状の予防又は治療における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。

【０２４２】

別の態様では、本願は、ＢＴＫに関連する疾患の予防又は治療における上記の化合物、部分、その立体異性体、その誘導体又は薬学的に許容されるその塩、又はその医薬組成物の用途に関する。いくつかの具体的な実施形態では、前記ＢＴＫに関連する疾患は、ＢＴＫ標的タンパク質リガンドと結合するタンパク質を分解することによって治療される病状から選ばれ、いくつかの具体的な実施形態では、前記ＢＴＫに関連する疾患は、体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状から選ばれ、いくつかの実施形態では、上記の疾患又は病状は、自己免疫疾患、炎症性疾患又はがんから選ばれる。

【０２４３】

いくつかの具体的な実施形態では、上記の体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状及び／又は体内で小脳のタンパク質と結合することによって治療される病状は、ＢＴＫに関連する疾患から選ばれ、いくつかの具体的な実施形態では、前記ＢＴＫに関連する疾患は、自己免疫疾患、炎症性疾患又はがんから選ばれる。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、前記「１つ又は複数」は、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又は６つから選ばれる。いくつかの実施形態では、前記「１つ又は複数」は、１つ、２つ、又は３つから選ばれる。いくつかの実施形態では、前記「１つ又は複数」は、１つ、又は２つから選ばれる。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、本願には、上記で定義されている変数及びその実施形態、並びにそれらの組み合わせが含まれる。

【発明の効果】

【０２４６】

本願の化合物は、ＯＣＩ－ＬＹ１０細胞のＢＴＫに分解作用を有する。体外では細胞（ＯＣＩ－ＬＹ１０細胞、ＴＭＤ８－ＢＴＫ$^{Ｃ４８１Ｓ}$細胞又はＯＣＩ－ＬＹ１０－ＢＴＫ$^{Ｃ４８１Ｓ}$細胞）の増殖を抑制できる。ＥＧＦＲ及びＴＥＣキナーゼと比べて、ＢＴＫ及び／又はＢＴＫ$^{Ｃ４８１Ｓ}$キナーゼに対する選択性を有する。体外では安定的に代謝され、良好なインビボ薬物動態特性を有する。インビボではマウスのＴＭＤ－８移植腫瘍に阻害効果がある。ＣＲＢＮタンパク質への結合活性を有し、所望のＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ３、ＧＳＰＴ１タンパク質分解活性を示す。

【０２４７】

本願によって提供される化合物は、ＣＲＬ４$^{ＣＲＢＮ}$　Ｅ３ユビキチンリガーゼのセレブロン（ｃｅｒｅｂｌｏｎ）受容体と結合できるため、ヒト疾患のメディエーターとしてのタンパク質である新しい基質に対して新しい結合部位を生成することによって、新しい基質であるタンパク質の分解を引き起こすことができる。それらの化合物によって生成さ

れた新しい形態の表面が直接標的タンパク質又は標的タンパク質複合体と相互作用することにより、タンパク質レベルを直接又は間接的に低下させることができる。異なる実施形態では、本願に記載の化合物は、標的タンパク質の直接ユビキチン化により新しい基質である標的タンパク質のレベルを低下させることができ、又は新しい基質である標的タンパク質の補因子又は標的タンパク質複合体又は標的タンパク質の恒常性を制御するその他のタンパク質をユビキチン化することができる。それらの化合物は、直接結合リガンドが結合する大脳の新しい基質である標的タンパク質の分解、結合リガンドとして大脳の補因子と結合する新しい基質の分解、複合補因子と標的タンパク質界面結合リガンドと結合する大脳の分解、結合リガンドと結合するＣＲＢＮの新しい基質である標的タンパク質複合体の分解を引き起し、又は複合体にないタンパク質若しくは新しい基質であるタンパク質の補因子を分解させることによって標的タンパク質レベルを低下させることができる。

【０２４８】

（定義）

特に説明がない限り、本願で使用する下記の用語は次の意味を有する。特定の用語は、特に定義されない場合、確定しないもの又は不明瞭なものとしてではなく、本分野の通常の意味で理解する。本明細書で商品名が記載される場合は、対応する商品又はその有効成分を指す。

【０２４９】

用語「置換された」とは、特定の原子の原子価が正常であり、且つ置換後の化合物が安定したものでさえあれば、当該原子上のいずれか１個又は複数の水素原子が置換基によって置換されることを指す。置換基が酸素置換（＝Ｏ）である場合、２個の水素原子が置換されることになる。酸素置換はアリール基に起こらない。

【０２５０】

用語「任意の」又は「任意に」とは、続いて記述される事項又は状況が生じてもよいし又は生じなくてもよいことを指し、当該記述には前記事項又は状況が生じる場合及び前記事項又は状況が生じない場合が含まれる。ある原子団が「任意に置換された」は、当該原子団が置換された又は置換されていないことを表し、例えば、エチル基が「任意に」ハロゲンによって置換されるとは、エチル基は置換されなくてもよいし（$CH_2CH_3$）、単置換されてもよいし（例えば、$CH_2CH_2F$）、多置換されてもよいし（例えば、$CHFCH_2F$、$CH_2CHF_2$など）又は完全に置換されてもよい（$CF_2CF_3$）。当業者が理解できることだろうが、１つ又は複数の置換基を含むいかなる原子団にも、空間的に存在し得ない且つ／又は合成できない置換又は置換方法が認められない。

【０２５１】

本明細書で$C_{m\sim n}$とは、当該部分が所定の範囲、ｍ～ｎのうちの整数個の炭素原子を有することである。例えば、「$C_{1\sim6}$」とは、当該原子団が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子又は６個の炭素原子を有してもよいことを指す。

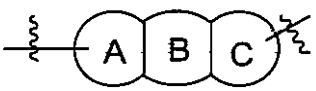
【０２５２】

化合物の組成又は構造に変数（例えば、Ｒ）が１回以上出現している場合、出現するたびに独立的に定義される。例えば、原子団が２つのＲを含む場合、各Ｒには独立的なオプションがある。

【０２５３】

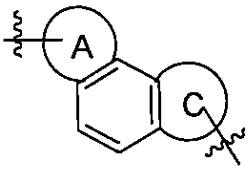
結合が環（単環、縮合環又はスピロ環を含む）の２個の原子と交差して接続された場合、このような結合は、環（単環、縮合環又はスピロ環を含む）のいかなる原子と結合してもよい。例えば、構造単位

【化２５２】



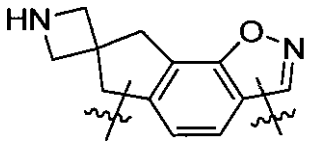
は、両側の結合が環Ａ、環Ｂ又は環Ｃにおける２個の異なる原子と接続してもよいことを表し、また例えば、

【化２５３】




は、両側の結合が環Ａ、中間のベンゼン環又は環Ｃにおける２個の異なる原子と接続してもよいことを表し、さらに、例えば、

【化２５４】




は、両側の結合が当該系の４つの環における２個の異なる原子と接続してもよいことを表す。

【０２５４】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す。

【０２５５】

用語「ヒドロキシ基」とは、－ＯＨ原子団を指す。

【０２５６】

用語「アミノ基」とは、－$NH_2$原子団を指す。

【０２５７】

用語「アルキル基」とは、一般式が$C_nH_{2n+1}$である炭化水素基を指す。当該アルキル基は、直鎖でもよいし分岐鎖でもよい。例えば、用語「$C_{1\sim6}$アルキル基」とは、１～６個の炭素原子を含むアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、１－メチルブチル基、２－メチルブチル基、３－メチルブチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、２－メチルペンチル基など）を指す。同様に、アルコキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルスルホニル基及びアルキルチオ基のアルキル基部分（即ち、アルキル基）には上記と同じ定義が適用される。

【０２５８】

用語「アルキレン基」とは、水素を１つ失ったアルキル基である。

【０２５９】

用語「ヘテロアルキレン基」とは、アルキレン基の１つ又は複数のＣ原子がヘテロ原子によって置換され、且つ少なくとも１個のＣ原子を含有しているものを指す。ヘテロ原子は、具体的には、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、Ｓ、Ｓ（Ｏ）又はＳ（Ｏ）$_2$から選ばれてもよい。ヘテロ原子の数は、１、２、３、４、５又は６から選ばれる。例えば、$C_{1\sim12}$ヘテロアルキレン基は、当該ヘテロアルキレン基が１～１２個のＣ原子及び１つ又は複数のヘテロ原子（例えば、１～６個、１～３個、１個、２個又は３個のヘテロ原子）を含有していることを表す。例えば、$C_{1\sim6}$ヘテロアルキレン基は、当該ヘテロアルキレン基が１～６個のＣ原子及び１つ又は複数のヘテロ原子を含有していることを表す。

【０２６０】

用語「アルコキシ基」とは、－Ｏ－アルキル基を指す。

【０２６１】

用語「アルケニル基」とは、炭素原子及び水素原子からなる直鎖又は分岐鎖で少なくと

も１つの二重結合を有する不飽和脂肪族炭化水素基を指す。アルケニル基の非限定的な例は、エテニル基、１－プロペニル基、２－プロペニル基、１－ブテニル基、イソブテニル基、１，３－ブタジエニル基などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２６２】

用語「シクロアルケニル基」とは、完全飽和ではなく且つ単環、架橋環（例えば、二環式）又はスピロ環として存在し得る非芳香族炭素環を指す。特に指定がない限り、当該炭素環は一般的に４～１２員環、４～１０員環又は４～８員環である。シクロアルケニル基の非限定的な例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２６３】

「ベンゾシクロアルケニル基」の非限定的な実施例は、ベンゾ４～１２員シクロアルケニル基、ベンゾ４～１０員シクロアルケニル基又はベンゾ４～８員（例えば、４員、５員、６員、７員若しくは８員）シクロアルケニル基を含む。

【０２６４】

用語「シクロアルキル基」とは、完全飽和で且つ単環、架橋環又はスピロ環として存在し得る炭素環を指す。特に指定がない限り、当該炭素環は一般的に３～１０員環（例えば、５～８員環）である。シクロアルキル基の非限定的な例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ノルボルニル基（ビシクロ［２．２．１］ヘプチル基）、ビシクロ［２．２．２］オクチル基、アダマンタニル基などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２６５】

用語「ヘテロシクロアルキル基」とは、完全飽和で且つ単環、架橋環又はスピロ環として存在し得る環状原子団を指す。特に指定がない限り、当該複素環は一般的に、硫黄、酸素及び／又は窒素から独立的に選ばれる１～３個（好ましくは１個又は２個）のヘテロ原子を含有している３～１２員環、３～１０員環、３～８員環、３～７員環、３～６員環又は３～５員環である。３員ヘテロシクロアルキル基の例は、オキシラニル基、チイラニル基、アジリジニル基を含み、ただしそれらに限定されず、４員ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例は、アゼチジニル基、オキセタニル基、チエタニル基を含み、ただしそれらに限定されず、５員ヘテロシクロアルキル基の例は、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、ピロリジニル基、イソオキサゾリジニル基、オキサゾリジニル基、イソチアゾリジニル基、チアゾリジニル基、イミダゾリジニル基、テトラヒドロピラゾリル基を含み、ただしそれらに限定されず、６員ヘテロシクロアルキル基の例は、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、モルホリニル基、ピペラジニル基、１，４－チオキサニル基、１，４－ジオキサニル基、チオモルホリニル基、１，３－ジチアニル基、１，４－ジチアニル基を含み、ただしそれらに限定されず、７員ヘテロシクロアルキル基の例は、アゼパニル基、オキセパニル基、チエパニル基を含み、ただしそれらに限定されない。好ましくは、５個又は６個の環原子を有する単環式ヘテロシクロアルキル基である。

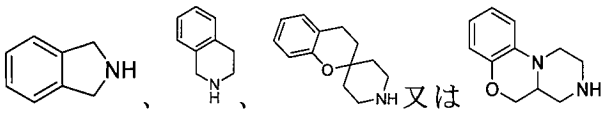
【０２６６】

用語「ヘテロシクロアルケニル基」には１個又は複数の炭素原子がヘテロ原子によって置換されたシクロアルケニル基が含まれ、具体的には、例えば、その最大３個の炭素原子が、一実施形態では最大２個の炭素原子が、別の実施形態では１個の炭素原子が、それぞれ独立的にＯ、Ｓ（Ｏ）、ＮＨ又はＮによって置換されたシクロアルケニル基であり、ただし、少なくとも１つのシクロアルケニル炭素－炭素二重結合が保持されていることが必要である。単環、架橋環又はスピロ環として存在し得る環状原子団は、３～１２員環（例えば、５～８員環）であってもよい。ヘテロシクロアルケニル基の例は、ジヒドロピロリル基、テトラヒドロピリジニル基、テトラヒドロアゼピニル基又はアザスピロオクテンを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２６７】

「ベンゾヘテロシクロアルケニル基」の非限定的な実施例は、ベンゾ４～１２員ヘテロシクロアルケニル基（例えば、５員、６員、１０員若しくは１１員）、ベンゾ５～１１員ヘテロシクロアルケニル基又はベンゾ５～８員（例えば、４員、５員、６員、７員若しくは８員）ヘテロシクロアルケニル基を含む。具体的には、例えば、

【化２５５】



である。

【０２６８】

特に指定がない限り、当該炭素環は一般的に４～８員環である。シクロアルケニル基の非限定的な例は、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプタジエニル基などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２６９】

用語「ヘテロアリール基」とは、Ｎ、Ｏ、Ｓから選ばれる少なくとも１個の環原子を含有し、残りの環原子がＣであり、且つ少なくとも１つの芳香環を有する単環式又は縮合多環式の環系を指す。好ましくは、ヘテロアリール基は４～８員環、特に５～８員環を１つ、又は６～１４個、特に６～１０個の環原子を含む縮合環を複数有する。ヘテロアリール基の非限定的な例は、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、イソインドリル基などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２７０】

本願では、波線（

【化２５６】



）で立体中心の絶対配置のいずれかを表し（例えば、

【化２５７】



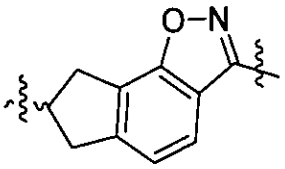
又は

【化２５８】



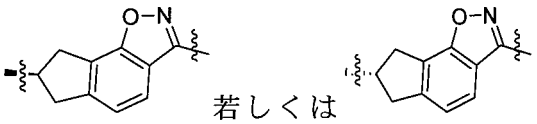
のいずれかであり、具体的には、

【化２５９】



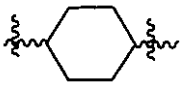
が、

【化２６０】



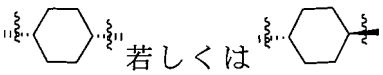

を表す）又は相対配置のいずれかを表す（例えば、

【化２６１】



が、

【化２６２】

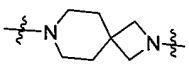



を表す）。本明細書に記載の化合物がアルケン性二重結合又は他の幾何不斉中心を含有している場合、特に規定がない限り、それらはＥ、Ｚ幾何異性体を含む。同様に、全ての互変異性体の形態が本願の範囲のうちに含まれる。

【０２７１】

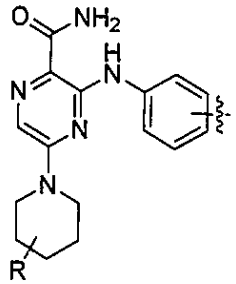
本願では、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{1}$、Ｃｙ$^{2}$、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－又は－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－及びその具体的なオプションなどの原子団又は構造部分が、任意に、左から読み、これに対応してそれぞれ一般式における当該原子団又は部分の左側の原子団及び右側の原子団に接続されてもよく、例えば、Ｃｙ$^{1}$が

【化２６３】



から選ばれる場合は、左から読むと、Ｃｙ$^{1}$の左側が一般式における左側に対応する部分

【化２６４】



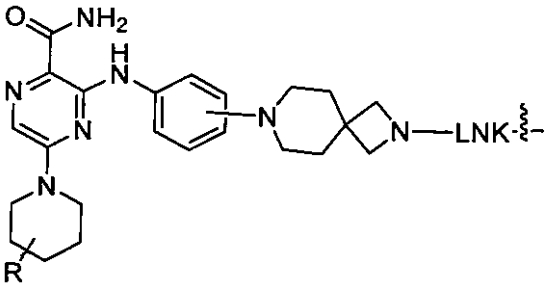
に接続され、右側が右側に対応する部分

【化２６５】



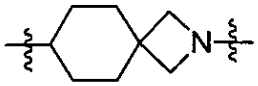
に接続され、このように形成された部分が

【化２６６】



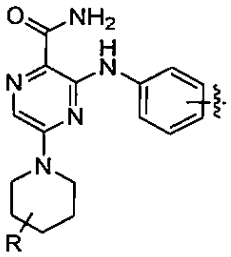
であり、任意に、本願では、ＬＮＫ、Ｃｙ$^{1}$、Ｃｙ$^{2}$、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－、－Ｃｙ$^{1}$－ＬＮＫ－又は－ＬＮＫ－Ｃｙ$^{2}$－及びその具体的なオプションなどの原子団又は構造部分が、右から読み、これに対応してそれぞれ一般式における当該原子団又は部分の左側の原子団及び右側の原子団に接続されてもよく、例えば、Ｃｙ$^{1}$が

【化２６７】



から選ばれる場合は、右から読むと、Ｃｙ$^{1}$の右側が一般式における左側に対応する部分

【化２６８】



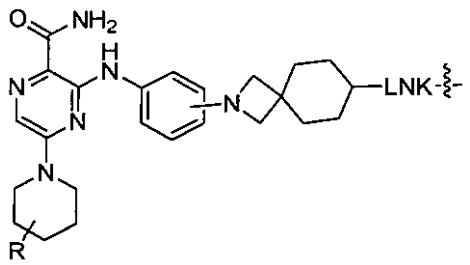
に接続され、左側が一般式における右側に対応する部分

【化２６９】



に接続され、このように形成された部分が

【化２７０】




である。その他の原子団については、上述したとおりである。

【０２７２】

用語「Ｐｒｏｔａｃ（ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃｈｉｍｅｒａ）分子（タンパク質分解誘導キメラ分子）」とは、標的タンパク質及びＥ３ユビキチンリガーゼと同時に結合できる一連の二機能性化合物であり、このような化合物は、標的タンパク質が細胞のプロテアソームによって認識されるように誘導して、標的タンパク質の分解を引き起こすことにより、細胞における標的タンパク質の含有量を効果的に低下させることができる。

【０２７３】

用語「誘導体」とは、母体化合物の基本構造中の１個又は複数の水素原子が置換され又はその他の原子団若しくは構造部分に置き換えられて生成された１種の又は一連の新しい化合物であり、本願の誘導体とは、母体構造が保持されている誘導化合物を指す。母体化合物がＰｒｏｔａｃ分子に誘導されるのは、具体的には、ＰＴＭ－ｌｉｎｋｅｒ－ＵＬＭ分子を指し、そのうちＰＴＭは、標的タンパク質、標的ポリペプチドと結合するタンパク質標的部分であり、ｌｉｎｋｅｒ（リンカー）は、接続原子団であり、ＵＬＭとは、ユビキチンリガーゼと結合する部分を指す。

【０２７４】

用語「タンパク質標的薬物又はその誘導体」又はＰＴＭは、以下の小分子であって、標的タンパク質又は他の対象タンパク質又はポリペプチドと結合し、且つ前記タンパク質又はポリペプチドがユビキチンリガーゼによって分解されるよう、前記タンパク質又はポリペプチドをユビキチンリガーゼの近くに位置決めし又は位置させるものを表す。小分子標的タンパク質結合部分の非限定的な例は、ＡＲ、ＥＲ、キナーゼ、ホスファターゼ、ＭＤＭ２、ヒトＢＥＴブロモドメインタンパク質、Ｈｓｐ９０、ＨＤＡＣ、ヒトリシンメチル基転移酵素、ＲＡＦ受容体、ＦＫＢＰ、血管内皮細胞増殖因子、免疫抑制に関連する受容体若しくはタンパク質、芳香族炭化水素受容体、甲状腺ホルモン受容体、ＨＩＶプロテアーゼ、ＨＩＶインテグラーゼ、ＨＣＶプロテアーゼ、ＨＢＶプロテアーゼ又はアシルプロテインチオエステラーゼ１及び／若しくは２を標的とする薬物若しくはその誘導体及びその他多数を含み、又はＡＬＫ、ＢＥＴ、ＣＤＫ、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥ１、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＲＡＳ、ＢＴＫ、ＶＥＧＦＲ、ＪＡＫ、ＨＥＲ２、ＨＤＡＣ、Ａｋｔ、ＰＩ３Ｋ、ｍＴＯＲ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＳＲＣ、ＭＤＭ２、ＲＡＦ、ＩＲＡＫ４、ＳＴＡＴ３及びｃ－Ｍｙｃを標的とする薬物若しくはその誘導体及びその他多数を含み、又は、ＡＬＫ、ＢＲＤ４、ＣＤＫ４／６、ＰＡＲＰ、ＥＧＦＲ、γ－セクレターゼ（γ－ｓｅｃｒｅｔａｓｅ）、ＣＢＦβ－ＳＭＭＨＣ、ＷＥＥｌ、ＭＥＫ、ＢＣＲ－ＡＢＬ、ＭＥＴ、ＫＲＡＳ、ＥＧＦＲ、ＢＴＫ、ＡＲ、ＥＲ、ＰＤＥδ、ＪＡＫ、ＭＤＭ２若しくはＲＡＦを標的とする薬物若しくはその誘導体及びその他多数を含む。

【０２７５】

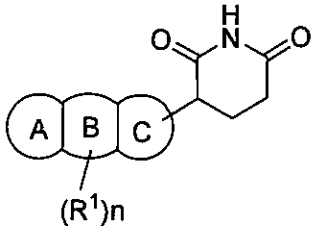
用語「ＰＴＭ原子団」は、標的タンパク質と結合する薬物又はその誘導体である。ＰＴＭ原子団の標的の種類が多く、且つ少なくとも一部の配列が細胞の中に見られるように細胞の中で発現されるタンパク質から選ばれ、且つ前記タンパク質はＰＴＭ原子団と結合で

きる。用語「タンパク質」には、本願に係るＰＴＭ原子団と結合でき、十分な長さを有するオリゴペプチド及びポリペプチド配列が含まれる。本明細書では別に記述された真核生物系又は微生物系（ウイルス、細菌又は真菌を含む）の中のいずれかのタンパク質は、本願に係る化合物によって媒介されるユビキチン化の標的である。標的タンパク質は、真核生物タンパク質であることが好ましい。

【０２７６】

「標的タンパク質」は、以下に、本願に係る化合物と結合し且つユビキチンリガーゼによって分解される標的となるタンパク質又はポリペプチドを表すものである。このような小分子標的タンパク質結合部分は、それらの組成物の薬学的に許容される塩、エナンチオマー、溶媒和物及び多形体並びに対象タンパク質を標的とすることができる他の小分子をさらに含む。それらの結合部分は、リンカー原子団Ｌによって原子団

【化２７１】

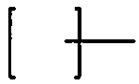



に接続される。

【０２７７】

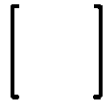
特に規定がない限り、

【化２７２】



は、

【化２７３】



中の原子団のいかなる部位の水素原子も、「－」と接続された原子団によって置換されてもよいということを表す。

【０２７８】

用語「治療」とは、疾患又は前記疾患に関連する１つ又は複数の症状を改善又は解消するために、本願に記載の化合物又は製剤を投与することを意味し、且つ、

（ｉ）疾患又は疾患の状態を抑え、即ち、その進行を抑制すること、

（ｉｉ）疾患又は疾患の状態を緩和し、即ち、当該疾患又は疾患の状態を解消させていくことを含む。

【０２７９】

用語「予防」とは、疾患又は前記疾患に関連する１つ又は複数の症状を予防するために、本願に記載の化合物又は製剤を投与することを意味し、哺乳動物における疾患又は疾患の状態の出現を予防することであって、特にこのような当該疾患の状態になりやすい当該哺乳動物が、まだ当該疾患の状態であると診断されていない時の予防を含む。

【０２８０】

用語「治療有効量」とは、（ｉ）特定の疾患、病状若しくは障害を治療若しくは予防す

ること、（ｉｉ）特定の疾患、病状若しくは障害の１種若しくは複数種の症状を軽減、改善若しくは解消すること、又は（ｉｉｉ）本明細書に記載の特定の疾患、病状若しくは障害の１種若しくは複数種の症状の発生を予防若しくは遅延させる、本願の化合物の使用量を意味する。本願の化合物に係る「治療有効量」は、当該化合物、疾患の状態とその重症度、投与方式及び被治療哺乳動物の年齢によって変わるものであるが、当業者はその知識と本開示の内容に基づいて決定してもよい。

【０２８１】

用語「薬学的に許容される」は、ヒト及び動物の組織に接触して使用するのに適し、毒性又は刺激性がなく、アレルギー反応、その他の問題や合併症を引き起こさないと医学的に判断され、利益対リスクが合理的である、化合物、材料、組成物及び／又は剤形に対して使用される。

【０２８２】

薬学的に許容される塩としては、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基と形成した塩、無機酸と形成した塩、有機酸と形成した塩、塩基性又は酸性のアミノ酸と形成した塩などが挙げられる。

【０２８３】

用語「医薬組成物」とは、本願の化合物又はその塩の１種又は複数種と薬学的に許容される添加物とからなる混合物を指す。医薬組成物は、本願の化合物を生物に投与しやすくするためのものである。

【０２８４】

用語「薬学的に許容される添加物」とは、生物に明らかな刺激がなく、且つ活性化合物の生理活性及び特性を損なわない添加物を指す。例えば、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は水膨潤性のポリマー、親水性若しくは疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水などは、適切な添加物として当業者に熟知される。

【０２８５】

用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」及び類する用語、例えば、英語の表現ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ又はｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇは、「…を含み、ただしそれらに限定されない」と開放的で非排他的な意味で理解される。

【０２８６】

本願の化合物及び中間体は、異なる互変異性体の形態で存在してもよく、そのような形態が全て本願の範囲のうちに含まれる。用語「互変異性体」又は「互変異性体形態」とは、低エネルギー障壁によって相互変換できる、異なるエネルギーを持つ構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体とも呼ばれる）は、プロトン転移による相互変換、例えば、ケトン－エノール異性化、イミン－エナミン異性化を含む。プロトン互変異性体の具体例は、プロトンが２つの環上窒素原子の間で転移できるイミダゾール部分である。原子価互変異性体には、いくつかの結合電子の組み替えによる相互変換が含まれる。

【０２８７】

本明細書では、文脈で特に明確な規定がない限り、単数形の用語が複数の指示対象をカバーしており、逆もまたしかりである。同様に、文脈で特に明確な指定がない限り、用語「又は」には「及び」の場合を含むことが意図される。

【０２８８】

特に説明がない限り、本明細書では、成分の量又は物理化学的性質又は反応条件などを表すパラメータの値は、あらゆる場合において用語「約」によって修飾されるものと見なされる。本願では用語「約」を使って記述するとき、用語「約」は誤差値の存在を表し、例えば、特定の値の±５％、例えば、±１％又は±０．１％の範囲のうちに変化することを表す。

【０２８９】

本願は、本明細書に記載の化合物と同じで、ただし１個又は複数の原子が、原子量又は質量数が自然界に存在する通常の原子量又は質量数と異なる原子によって置換された、即

ち同位体で標識された本願の化合物をさらに含む。本願の化合物と結合できる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体が挙げられ、例えば、それぞれが$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{13}$Ｎ、$^{15}$Ｎ、$^{15}$Ｏ、$^{17}$Ｏ、$^{18}$Ｏ、$^{31}$Ｐ、$^{32}$Ｐ、$^{35}$Ｓ、$^{18}$Ｆ、$^{123}$Ｉ、$^{125}$Ｉ、$^{36}$Ｃｌなどである。

【０２９０】

同位体で標識された一部の本願の化合物（例えば、$^{3}$Ｈ、$^{14}$Ｃで標識されたもの）は、化合物及び／又は基質の組織分布分析に用いることができる。三重水素化（即ち、$^{3}$Ｈ）、炭素－１４（即ち、$^{14}$Ｃ）は製造しやすく検出できるため特に好ましい。陽電子放出性同位体、例えば、$^{15}$Ｏ、$^{13}$Ｎ、$^{11}$Ｃ、$^{18}$Ｆは陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）研究で基質の占有率を測定するために利用できる。一般的には、同位体で標識された本願の化合物は、以下に開示される実施形態及び／又は実施例と似ている手順により、同位体標識試薬を使用して同位体で標識されていない試薬を置換して製造してもよい。

【０２９１】

また、質量数が大きい同位体（例えば、重水素、即ち$^{2}$Ｈ）で置換することにより、より高い代謝安定性を得て治療上の利点（例えば、インビボ半減期の延長又は所要用量の低減など）がもとらされるため、場合によっては好ましい。ただし、重水素置換は部分置換であってもよいし完全置換であってもよく、部分重水素置換とは、少なくとも１個の水素が少なくとも１個の重水素によって置換されることを指す。

【０２９２】

本願の化合物は、例えば、１つ又は複数の立体異性体を有するなど、非対称のものであってもよい。特に説明がない限り、エナンチオマー、ジアステレオマーなど全ての立体異性体が含まれる。不斉炭素原子を含有している本願の化合物を、光学的に純粋な形態又はラセミ体の形態で分離させることができる。光学的に純粋な形態は、ラセミ混合物から分割してもよいし、又はキラル原料若しくはキラル試薬を使用して合成してもよい。

【０２９３】

本願の医薬組成物は、本願の化合物と薬学的に許容される適切な添加物とを組み合わせて製造してもよく、例えば、錠剤、丸薬、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェア、エアロゾルなど、固体、半固体、液体又は気体の製剤として製造できる。

【０２９４】

本願の化合物又は薬学的に許容されるその塩又はその医薬組成物の典型的な投与経路は、経口、経直腸、局所、吸入、非経口、舌下、膣内、鼻腔内、眼内、腹腔内、筋肉内、皮下、静脈内を含み、ただしそれらに限定されない。

【０２９５】

本願の医薬組成物は、当分野で周知される手法、例えば、混合、溶解、造粒、糖衣錠法、粉砕、乳化、凍結乾燥など通常の方法で製造してもよい。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、経口投与用の形態である。経口投与の場合、活性化合物と当分野で熟知される薬学的に許容される添加物を混合して当該医薬組成物を製造してもよい。これらの添加物によって本願の化合物を、患者に経口投与するための錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル剤、液体剤、ゲル剤、シロップ、懸濁剤などとして製剤化してもよい。

【０２９７】

混合、充填、打錠などの通常の方法で経口用固体組成物を製造してもよい。例えば、前記活性化合物と固体添加物を混合し、任意に、当該混合物を粉砕する方法で得てもよい。必要ならば、他の適切な添加物を加え、次に当該混合物を顆粒に加工して、錠剤又は糖衣錠のコアを得る。適切な添加物は、結合剤、希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、流動促進剤、甘味料、矯味剤などを含み、ただしそれらに限定されない。

【０２９８】

医薬組成物は、非経口投与、例えば、適切な単位用量の滅菌溶液剤、懸濁剤又は凍結乾燥製品にも適する。

【０２９９】

本明細書に記載の一般式Ｉの化合物の全ての投与方法において、１日の投与の用量は０．０１～２００ｍｇ／ｋｇ体重で、用量分を単回で又は数回に分けて投与する。

【０３００】

本願の化合物は、当業者の熟知する様々な合成方法で製造してもよく、前記方法は、以下に列挙される具体的な実施形態、その他の化学の合成方法と組み合わせてなる実施形態及び当業者の熟知する均等な代替の形態を含み、好ましい実施形態は本願の実施例を含み、ただしそれらに限定されない。

【０３０１】

本願の具体的な実施形態の化学反応は、適切な溶媒において行われ、前記溶媒は本願の化学的変化及び使用する試薬と原料に適合するものでなければならない。本願の化合物を得るために、場合によっては当業者が従来の実施形態に基づいて合成ステップ又は反応のプロセスについて変更又は選択することが必要である。

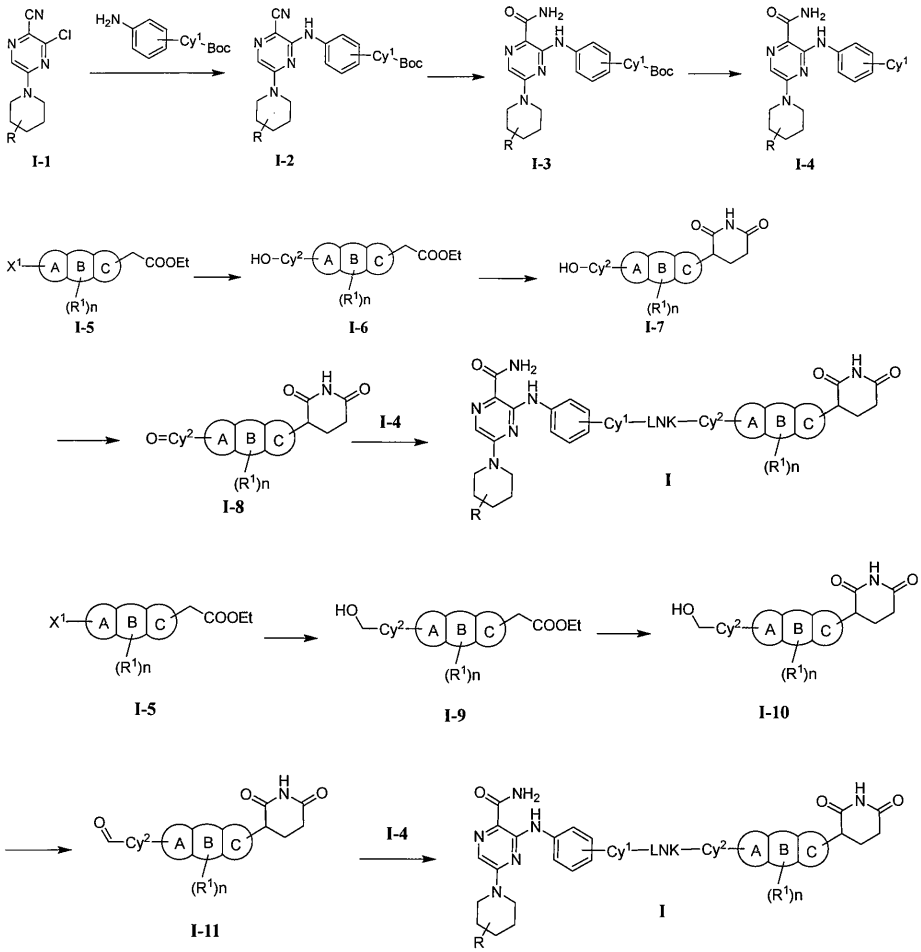
【０３０２】

当分野では合成経路の制定で考慮すべき重要な要因の１つが反応性官能基（例えば、本願のアミノ基）への適切な保護基の選択である。これに関しては、例えば、「Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（４ｔｈ　Ｅｄ）．Ｈｏｂｏｋｅｎ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ：Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．」を参照する。

【０３０３】

いくつかの実施形態では、本願の式Ｉ化合物は、有機合成分野の技術者が以下の経路により製造してもよい。

【化２７４】




式中、$X^1$は、ハロゲンから選ばれる。

【０３０４】

一般式（Ｉ－１）化合物からカップリング反応により一般式（Ｉ－２）化合物を得て、一般式（Ｉ－２）化合物から加水分解反応により一般式（Ｉ－３）化合物を得て、次に保護基の脱離により一般式（Ｉ－４）化合物を得る。

【０３０５】

一般式（Ｉ－５）化合物からヒドロキシ基置換$Cy^2$とのカップリング反応により一般式（Ｉ－６）化合物を得て、一般式（Ｉ－６）化合物からアクリルアミドとの付加、アミノリシス反応により一般式（Ｉ－７）化合物を得る。一般式（Ｉ－７）化合物から酸化反応により一般式（Ｉ－８）化合物を得る。一般式（Ｉ－４）化合物及び一般式（Ｉ－８）化合物から還元的アミノ化反応により一般式Ｉ化合物を得る。

【０３０６】

一般式（Ｉ－５）化合物からヒドロキシメチル基置換$Cy^2$とのカップリング反応により一般式（Ｉ－９）化合物を得て、一般式（Ｉ－９）化合物からアクリルアミドとの付加、アミノリシス反応により一般式（Ｉ－１０）化合物を得る。一般式（Ｉ－１０）化合物から酸化反応により一般式（Ｉ－１１）化合物を得る。一般式（Ｉ－４）化合物及び一般式（Ｉ－１１）化合物から還元的アミノ化反応により一般式Ｉ化合物を得る。

【０３０７】

本願では、以下の略語を用いる。

Ｂｏｃはｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を表し、Ｅｔはエチル基を表し、ＥＡは酢酸エチルを表し、ＤＭＳＯはジメチルスルホキシドを表し、ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドを表し、ＢＩＮＡＰは１，１’－ビナフタレン－２，２’－ビス（ジフェニルホス

フィン）を表し、ＤＣＭはジクロロメタンを表し、$Pd_2$（ｄｂａ）$_3$はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）を表し、ＴＨＦはテトラヒドロフランを表し、ＭｅＯＨはメタノールを表し、ＰＥは石油エーテルを表し、ＩＢＸは２－ヨードキシ安息香酸を表し、ＤＩＰＥＡはＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを表し、ＤＩＢＡＬ－Ｈは水素化ジイソブチルアルミニウムを表し、ＮＩＳはＮ－ヨードコハク酸イミドを表し、ＮＢＳはＮ－ブロモスクシンイミドを表し、Ｔｆは－ＯＳＯ$_2$ＣＦ$_3$を表し、$H_2O_2$は過酸化水素を表し、$Pd(OAc)_2$は酢酸パラジウム（ＩＩ）を表し、ＤＭＡはＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミドを表し、ＴＢＳＣｌはｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシランを表し、ＴＦＡはトリフルオロ酢酸を表し、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）は［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）を表し、Ｒｕｐｈｏｓは２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシビフェニルを表す。

【０３０８】

本明細書では記述と開示のために、全ての特許、特許出願及び他のすでに確定した刊行物を参照して明確に組み込む。それらの刊行物は本願の出願日前に公開されているため提供できる。それらの書類の開示日に関する声明又はその内容の記載は、出願人の知り得た情報に基づくもので、それらの書類の開示日又はその内容が正しいと承諾するものではない。しかも全ての国において、本明細書へのそれらの刊行物の参照で当該刊行物が当分野で公然知られる常識になると認めるものではない。

【０３０９】

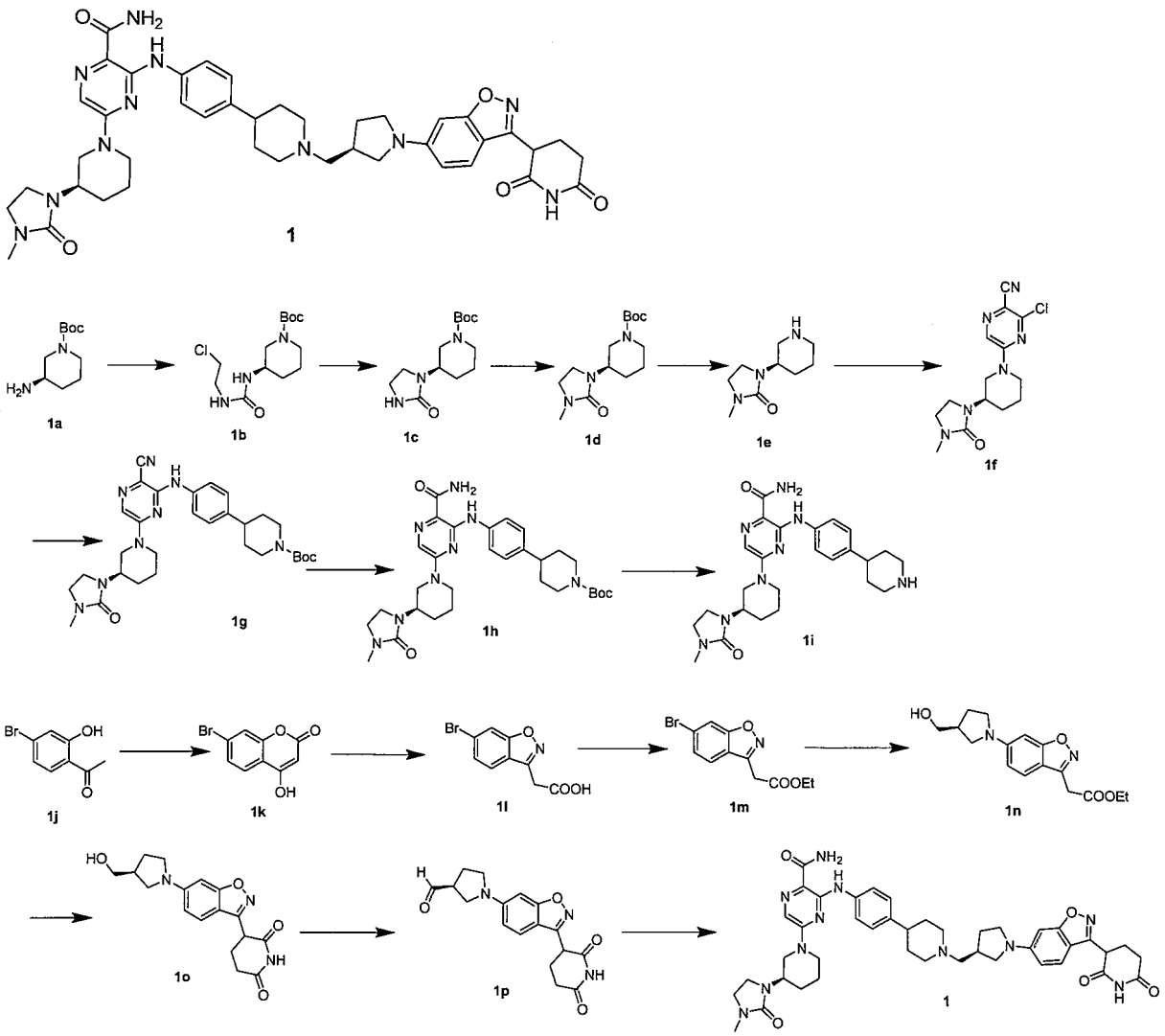
以下、本願が明瞭になるよう、実施例を用いて一層記述し、ただし本願の範囲は実施例に限定されない。本願で使用する全ての試薬が市販品であり、精製しなくても使用できる。

【発明を実施するための形態】

【０３１０】

実施例１：化合物１の合成

【化２７５】




【０３１１】

ステップ１：中間体１ｂの調製

反応フラスコに、中間体１ａ（２５ｇ）、トリエチルアミン（２５．３ｇ、３４．８ｍＬ）、ジクロロメタン（２５０ｍＬ）をこの順に加え、ゆっくりと１－クロロ－２－イソシアネート（１５．８１ｇ）を滴加し、２０分間で完了し、室温で４時間反応させた。反応系に５００ｍＬの水を加え、有機相を分離し、水相を２００ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＥＡ）により分離して目的中間体１ｂ（４０．８ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．１１（ｑ，Ｊ＝７．１，６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，１Ｈ），３．４３（ｄｑ，Ｊ＝８．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｄｄｑ，Ｊ＝１２．２，６．０，３．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０３１２】

ステップ２：中間体１ｃの調製

０℃で、水素化ナトリウム（１０．３１ｇ）をゆっくりと中間体１ｂ（４０ｇ）のテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）撹拌液に加え、完了したら、室温で一晩反応させた。反応が終了すると、反応液に７５ｍＬの水を加えて反応をクエンチし、１０分間激しく撹拌し

た後、分液した。水相を２００ｍＬのジクロロメタンで３回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発により濃縮させ、濃縮物に３００ｍＬのアセトニトリル及び３００ｍＬの石油エーテルを加えて抽出し、分液した。アセトニトリル相を回転蒸発して中間体１ｃ（３２．２ｇ）を得た。

【０３１３】

ステップ３：中間体１ｄの調製

０℃で、水素化ナトリウム（５．７１ｇ）をゆっくりと中間体１ｃ（２０ｇ）のテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）撹拌液に加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で１時間撹拌した後、氷浴を設置し、ヨードメタン（１５．２１ｇ、６．７０ｍＬ）をゆっくりと反応系に滴加し、完了したら、室温で一晩反応させた。反応が終了すると、反応液に７５ｍＬの水を加えて反応をクエンチし、１０分間激しく撹拌した後、分液した。水相を２００ｍＬのジクロロメタンで３回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発により濃縮させ、濃縮物に３００ｍＬのアセトニトリル及び３００ｍＬの石油エーテルを加えて抽出し、分液した。アセトニトリル相を回転蒸発して中間体１ｄ（２２．５ｇ）を得た。

【０３１４】

ステップ４：中間体１ｅの調製

一口フラスコに、中間体１ｄ（２０ｇ）、４Ｍ塩酸・ジオキサン溶液（２５．７ｇ、１７６ｍＬ、７０５ｍｍｏｌ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応が終了すると、減圧蒸留により溶媒を除去して、中間体１ｅ（１５．５ｇ）を得た。

【０３１５】

ステップ５：中間体１ｆの調製

０℃で、３，５－ジクロロピラジン－２－カルボニトリル（１１．８２ｇ）を中間体１ｅ（１５ｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５．１ｇ、４７．５ｍＬ）のＤＭＦ（３００ｍＬ）撹拌液に加え、１５分間後に氷浴を撤去し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応液に３００ｍＬの酢酸エチル、３００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、有機相を１００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、さらに２００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ジクロロメタン：メタノール＝１００：１、体積比）により分離して目的中間体１ｆ（１４．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３２１．２．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．９４（ｓ，１Ｈ），３．３０（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．７，７．５，６．８，４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｓ，４Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），１．９２－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，１Ｈ）．

【０３１６】

ステップ６：中間体１ｇの調製

一口フラスコに、中間体１ｆ（１３ｇ）、４－（４－アミノフェニル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．６１ｇ）、炭酸セシウム（３４．０ｇ）、ＢＩＮＡＰ（２．１６６ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．７８１ｇ）、１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、濾過し、ケーキを１５０ｍＬのジクロロメタンで洗い流した。濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ジクロロメタン：メタノール＝１００：１、体積比）により分離して目的中間体１ｇ（１４．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５６１．５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．４２（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，３．０Ｈｚ，３Ｈ），３．３４－

３．２９（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．５，１２．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０３１７】

ステップ７：中間体１ｈの調製

一口フラスコに、中間体１ｇ（８ｇ）、ＤＭＳＯ（２５ｍＬ）、炭酸セシウム（４．０８ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、過酸化水素（２１．３２ｇ、１９．２１ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ジクロロメタン：メタノール＝１００：１、体積比）により分離して目的中間体１ｈ（７．２２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５７９．５１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔｔ，Ｊ＝１１．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝１４．８，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｓ，１Ｈ），１．４５（ｄｑ，Ｊ＝１２．９，４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０３１８】

ステップ８：中間体１ｉの調製

一口フラスコに、中間体１ｈ（３ｇ）、ジクロロメタン（３０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（１７．０６ｇ、１１．５３ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応が終了すると、減圧蒸留により溶媒を除去して、トリフルオロ酢酸塩生成物を得て、５０ｍＬのジクロロメタンを加えて粗生成物を溶解し、ゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、系を弱アルカリ性に調整した後、分液した。有機相から減圧蒸留により溶媒を除去して中間体１ｉ（２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４７９．４４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９－７．１２（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３３．８，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１１．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｄｔｄ，Ｊ＝１６．９，８．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３１９】

ステップ９：中間体１ｋの調製

０℃で、中間体１ｊ（３０ｇ）のトルエン（１００ｍＬ）溶液をゆっくりと水素化ナトリウム（２７．９ｇ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液に滴加し、完了したら０℃の温度を保持して１５分間撹拌した。炭酸ジメチル（１２６ｇ）を反応液に滴加し、完了したら０℃の温度を保持して１５分間撹拌した後、混合物を１００℃に加熱して２時間反応させた。

反応液を水（５００ｍＬ）で１回洗浄した。有機層を捨て、水層を低温下、希塩酸（３ｍｏｌ／Ｌ）でｐＨを２～３に調整して、固体が大量に析出した。吸引濾過し、乾燥して３０．６３ｇの中間体１ｋを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２３９．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．７４（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ）．

【０３２０】

ステップ１０：中間体１ｌの調製

反応フラスコに、中間体１ｋ（２９．５ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（１５．８５ｇ）、ナトリウムエトキシド（１５．５２ｇ）、エタノール（１５０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_2$保護下、８５℃に加熱して２時間保持した。反応液を回転蒸発して乾固させ、残留物に５００ｍＬの飽和炭酸ナトリウム溶液を加え、ＤＣＭ（３００ｍＬ×２）で抽出し、有機層を捨て、希塩酸（３ｍｏｌ／Ｌ）で水層のｐＨを３未満に調整して、固体が大量に析出し、吸引濾過し、ケーキを得て水洗し、ケーキを常圧下で乾燥して２６．５３ｇの中間体１ｌを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２５４．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．９５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ）．

【０３２１】

ステップ１１：中間体１ｍの調製

反応フラスコに、中間体１ｌ（２６．５ｇ）、エタノール（５３０ｍＬ）をこの順に加え、ゆっくりと濃硫酸（４９．９ｇ、２７．１ｍＬ、５０８ｍｍｏｌ）を滴加した後、混合物を８５℃に加熱して４時間反応させた。反応液を回転蒸発して乾固させ、残留物に氷水を加えた後、低温下でＮａＯＨ溶液を滴加して、ｐＨを約９に調整し、さらに３００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、吸引濾過し、濾液を回転蒸発し乾固させて２４．８７ｇの中間体１ｍを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２８２．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３２２】

ステップ１２：中間体１ｎの調製

反応フラスコに、中間体１ｍ（２ｇ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－メタノール（２．０８７ｇ）をこの順に加え、さらにＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（１．２６０ｇ）、リン酸カリウム（５．８４ｇ）を加え、最後にトルエン（６０ｍＬ）を加え、Ｎ$_2$保護下、８０℃に加熱して４時間保持した。反応液を１００ｍＬの水で２回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、吸引濾過し、濾液を得て濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１ｎ（０．３５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３０５．２０．

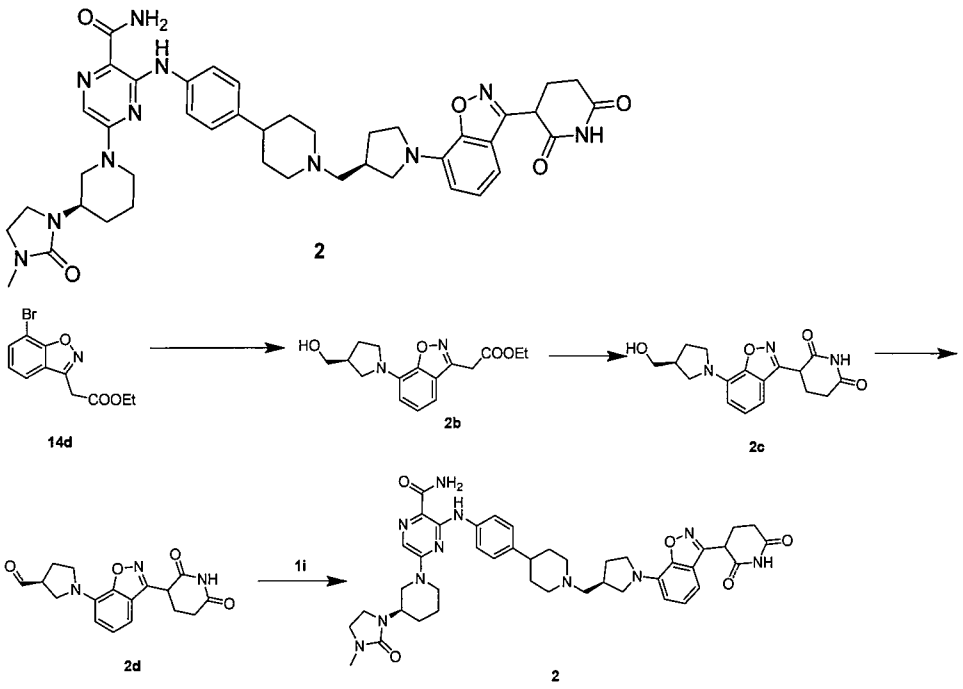
【０３２３】

ステップ１３：中間体１ｏの調製

反応フラスコに、まず中間体１ｎ（３６０ｍｇ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）を加え、０℃でアクリルアミド（１０１ｍｇ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１９９ｍｇ）を加え、Ｎ$_2$保護下、混合物をゆっくりと１０℃に温度を上昇させて撹拌し、完全に反応した後、低温下で反応液に１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ＥＡ（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を回転蒸発し乾固させて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５、体積

比）により精製して、２４５ｍｇの中間体１ｏを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３０．１．
【０３２４】
ステップ１４：中間体１ｐの調製
反応フラスコに、中間体１ｏ（３３０ｍｇ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）をこの順に加え、撹拌しながらデス・マーチン試薬（１．２２４ｇ）を加え、$N_2$保護下、混合物を室温で反応させた。完全に反応した後、低温下で反応液に$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）を加えてクエンチした後、$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濾液を得て、回転蒸発し乾固させて、２９０ｍｇの中間体１ｐを得て、直接次のステップの反応に投入した。
【０３２５】
ステップ１５：化合物１の調製
反応フラスコに、中間体１ｉ（１５０ｍｇ）、中間体１ｐ（１０３ｍｇ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、氷酢酸（３１．４ｍｇ、０．０３０ｍＬ）をこの順に加え、室温で２０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５９．１ｍｇ）を加え、引き続き室温で撹拌した。反応終了後、反応液に２０ｍＬの飽和$NaHCO_3$溶液を加え、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）２０ｍＬで２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、吸引濾過し、濾液を得て、回転蒸発し乾固させて、$C_{18}$逆相カラム（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝５０％：５０％、体積比）により精製して、５５ｍｇの化合物１を得た。
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７９０．４１４６．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．０２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，７．０Ｈｚ，３Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．７３（ｓ，４Ｈ），２．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝２１．９，１２．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．０，１１．８，４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．５１（ｍ，１０Ｈ）．
【０３２６】
実施例２：化合物２の合成

【化２７６】




【０３２７】

ステップ１：中間体２ｂの調製

反応フラスコに、中間体１４ｄ（２ｇ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－メタノール（１．４２４ｇ）をこの順に加え、さらに$Pd_2(dba)_3$（１．２８９ｇ）、リン酸カリウム（５．９８ｇ）を加え、最後にトルエン（５０ｍＬ）を加え、$N_2$保護下、８０℃で反応させた。完全に反応した後、反応液を５０ｍＬの水で２回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、吸引濾過し、濾液を回転蒸発し乾固させて、シリカゲルカラム（ＰＥ：ＥＡ＝９５：５、体積比、１５００ｍＬ）により精製し、さらに$C_{18}$逆相カラム（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝５０％：５０％、体積比）を用いて精製して４８０ｍｇの中間体２ｂを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，$[M+H]^+$）ｍ／ｚ：３０５．１．

$^1H$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．５，８．１，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３５（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｄｑ，Ｊ＝１４．０，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄｑ，Ｊ＝１２．２，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３２８】

ステップ２：中間体２ｃの調製

反応フラスコに、まず中間体２ｂ（４５０ｍｇ）、ＴＨＦ（４０ｍＬ）を加え、０℃でアクリルアミド（１２６ｍｇ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２４９ｍｇ）を加え、$N_2$保護下、混合物をゆっくりと１０℃に温度を上昇させて撹拌し、完全に反応した後、低温下で反応液に１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液を加え、ＥＡ（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、吸引濾過し、濾液を回転蒸発し乾固させて、シリカゲルカラム（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９５：５、体積比）により精製して、４５０ｍｇの中間体２ｃを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，$[M+H]^+$）ｍ／ｚ：３３０．１．

【０３２９】

ステップ３：中間体２ｄの調製

反応フラスコに、中間体２ｃ（４４０ｍｇ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）をこの順に加え、撹拌しながらデス・マーチン試薬（１．７ｇ）を加え、$N_2$保護下、混合物を室温で反応させた。完全に反応した後、低温下で反応液に$Na_2S_2O_3$水溶液（３０ｍＬ）を加えてクエンチした後、抽出で分けた有機層を$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分けて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濾液を得て、回転蒸発し乾固させて、３４２ｍｇの中間体２ｄを得て、直接次のステップの反応に投入した。

【０３３０】

ステップ４：化合物２の調製

反応フラスコに、中間体１ｉ（２５０ｍｇ）、中間体２ｄ（１７１ｍｇ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、氷酢酸（３１．４ｍｇ、０．０３０ｍＬ）をこの順に加え、室温で２０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１９７ｍｇ）を加え、引き続き室温で撹拌した。反応終了後、反応液に２０ｍＬの飽和$NaHCO_3$溶液を加え、ＤＣＭ－ＭｅＯＨ（１０：１）２０ｍＬで２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濾液を得て、回転蒸発し乾固させて、$C_{18}$逆相カラム（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝５０％：５０％、体積比）を通過して、６０ｍｇの化合物２を得た。

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：７９０．４１５７．

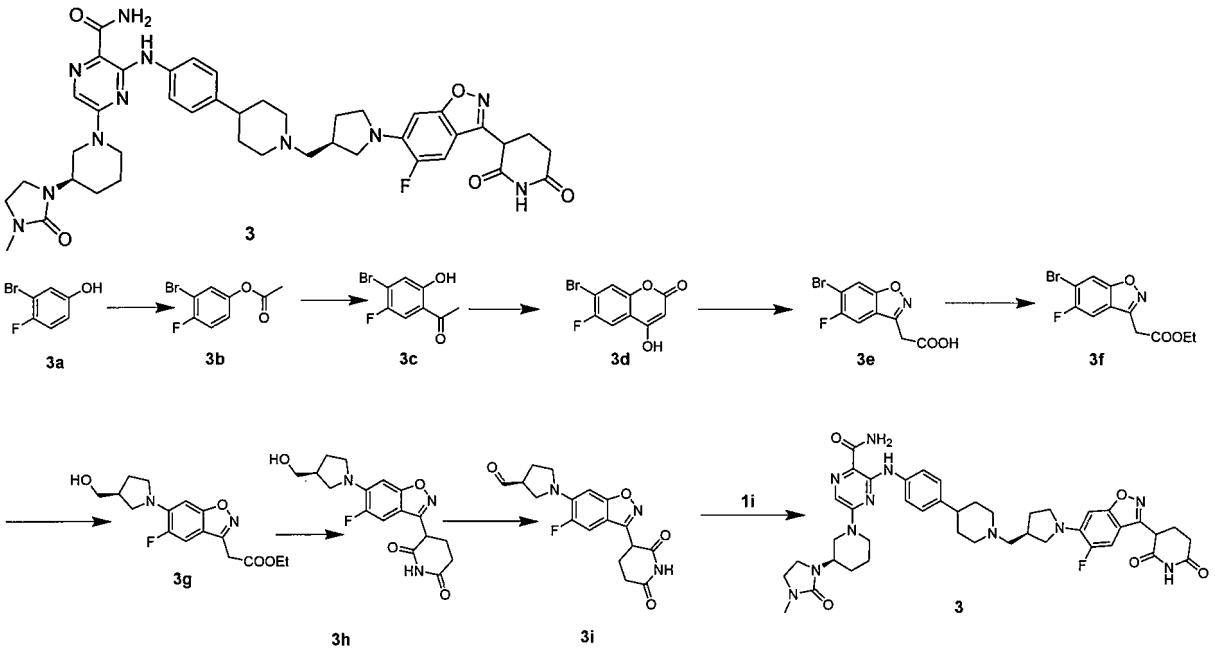
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１７（ｓ，１Ｈ），１１．０７（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，７．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｑｄ，Ｊ＝７．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．２１－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．８５－１．５２（ｍ，９Ｈ）．

$^{13}$Ｃ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １７３．５８，１７１．９９，１６９．７０，１６０．７７，１５７．１３，１５４．０１，１５３．３０，１５０．９８，１４０．４４，１３７．７７，１３４．３０，１２７．４６，１２５．７０，１２２．０３，１２０．３３，１１８．６４，１１４．６９，１１１．１６，１０８．４６，６２．２５，５５．１１，５４．２５，５４．１０，４９．１１，４８．８８，４７．２０，４５．４６，４４．８６，４１．７９，３６．１３，３３．９０，３１．５５，３１．４１，２９．７０，２８．２５，２４．５０，２３．２３．

【０３３１】

実施例３：化合物３の合成

【化２７７】




【０３３２】

ステップ１：中間体３ｂの調製

一口フラスコに、中間体３ａ（２０ｇ）をジクロロメタン（２００ｍＬ）に溶解し、０℃で、トリエチルアミン（１５．８９ｇ、２１．８９ｍＬ）を加え、ゆっくりとアセチルクロリド（１２．３３ｇ）を滴加し、完了したら、混合物を室温で１時間反応させた。反応が終了すると、系に３００ｍＬのジクロロメタンを加えて希釈し、さらに３Ｍ塩酸水溶液を加えて系のｐＨを弱酸性に調整し、抽出して分液し、有機相を収集した。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で有機相のｐＨを弱アルカリ性に調整し、抽出して分液し、有機相を収集した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体３ｂ（２８．５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，４．１，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）．

【０３３３】

ステップ２：中間体３ｃの調製

一口フラスコに、中間体３ｂ（８．６１ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（８．９２ｇ）をこの順に加え、混合物を１７０℃に加熱して２時間反応させた。反応液が室温に下がると、５０ｍＬのジクロロメタンを加え、ゆっくりと約５００ｍＬの３Ｍ塩酸を加えた。分液し、有機相を収集し、さらに水相を２５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体３ｃ（１１．８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２３１．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．６４（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）．

【０３３４】

ステップ３：中間体３ｄの調製

一口フラスコに、中間体３ｃ（１０ｇ）、炭酸ジエチル（２５．３ｇ）、トルエン（１００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（８．５８ｇ）を数回に分けて加え、まず混合物を９０℃に加熱した後、加熱して１２０℃にして５時

間反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと１Ｌの撹拌中の氷水に注ぎ、５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、３００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体３ｄ（９．８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２５６．９５．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．８６（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｓ，１Ｈ）．

【０３３５】

ステップ４：中間体３ｅの調製

一口フラスコに、中間体３ｄ（９ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（７．９５ｇ）、ナトリウムエトキシド（２．２２４ｇ）、エタノール（５０ｍＬ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、３Ｎ塩酸を加えてｐＨを５に調整し、減圧蒸留により溶媒を除去して、１００Ｌの水を加え、冷却すると同時に、３Ｎ塩酸でｐＨを３に調整した。混合物を３０分間撹拌して、濾過した。ケーキを収集し、乾燥して中間体３ｅ（８．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２７３．８６．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ）．

【０３３６】

ステップ５：中間体３ｆの調製

一口フラスコに、中間体３ｅ（６ｇ）、エタノール（４０ｍＬ）、硫酸（９．２７ｇ、５．０４ｍＬ）をこの順に加え、混合物を９０℃に加熱して２時間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に１００ｍＬの酢酸エチル、１００ｍＬの水を加えて希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整し、有機相を分離して、水相を１００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体３ｆ（５．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０２．２１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３３７】

ステップ６：中間体３ｇの調製

一口フラスコに、中間体３ｆ（４ｇ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－メタノール（２．６８ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．５９５ｇ）、リン酸カリウム（８．４３ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１００℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、体積比）により分離して目的中間体３ｇ（０．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３２３．１１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４５（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．５，７．４，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｔｄ，Ｊ＝１４．９，１４．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．２，７．９，７．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｄｑ，Ｊ＝１２．２，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１

９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３３８】

ステップ７：中間体３ｈの調製

三口フラスコに、中間体３ｇ（５００ｍｇ）、アクリルアミド（９８ｍｇ）、無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、－１５℃で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２３３ｍｇ）を加え、－１５℃で２時間反応させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を滴加して反応をクエンチし、さらに５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を分離して、水相を５０ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体３ｈ（１２０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４５．９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，６．２Ｈｚ，５Ｈ），２．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｔｑ，Ｊ＝１３．０，７．７，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｔｑ，Ｊ＝１３．４，８．３，７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，１Ｈ）．

【０３３９】

ステップ８：中間体３ｉの調製

一口フラスコに、中間体３ｈ（８０ｍｇ）、アセトニトリル（５ｍＬ）、ＩＢＸ（１２９ｍｇ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して１時間反応させた。反応液が室温に下がると、反応液を濾過し、濾液を収集して、（中間体３ｉを含有している）溶液を得て直接次のステップの反応に使用した。

【０３４０】

ステップ９：化合物３の調製

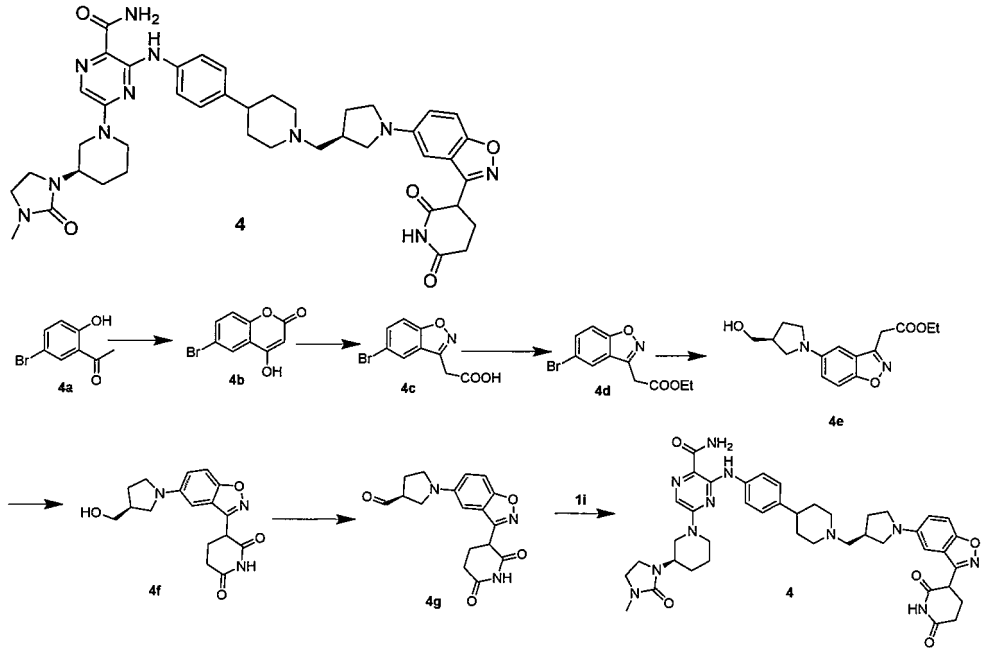
一口フラスコに、中間体３ｉ（前のステップの反応で得た中間体３ｉの溶液）、中間体１ｉ（６０ｍｇ）、メタノール（１ｍＬ）をこの順に加え、１滴の酢酸を滴加して、常温下で１時間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２３．６３ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。減圧蒸留により溶媒を除去して、分取液体クロマトグラフィーにより精製した。化合物３（２５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０８．６．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，１０．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２５．９，１０．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），２．９８（ｄｔ，Ｊ＝３２．９，１２．０Ｈｚ，４Ｈ），２．７３（ｓ，４Ｈ），２．５７（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．４５（ｍ，１０Ｈ）．

$^{13}$Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１７３．５９，１７２．００，１６９．７１，１６１．５９，１６０．７９，１５６．６７，１５４．０２，１５２．２９，１５０．９８，１４８．６１，１２７．４５，１２０．３２，１１８．６８，１１４．６９，１０９．７６，１０９．５０，１０６．１３，９３．４９，５４．８５，５４．２１，４９．７７，４９．１０，４７．１９，４５．４６，４４．８５，３９．００，３５．０５，３４．９６，３３．６９，３１．７６，３１．６２，３１．５５，３１．４５，３０．８６，３０．３０，２９．７１，２９．４６，２８．２４，２４．５０，２３．０１．

【０３４１】
実施例４：化合物４の合成
【化２７８】




【０３４２】
ステップ１：中間体４ｂの調製
反応フラスコに、４ａ（２５ｇ）、炭酸ジエチル（６８．７ｇ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（２３．２５ｇ）を数回に分けて加え、混合物を１２０℃に加熱して５時間反応させた。反応が停止し、反応液が室温に下がると、反応液を１．５Ｌの撹拌中の氷水にゆっくりと注ぎ、４００ｍＬの酢酸エチルで抽出した。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、４００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、２５ｇの中間体４ｂを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２３９．０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．７８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｓ，１Ｈ）．
【０３４３】
ステップ２：中間体４ｃの調製
反応フラスコに４ｂ（１３ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（７．５０ｇ）、ナトリウムメトキシド（５．８３ｇ）、エタノール（１００ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、反応液を８５℃に加熱して１５．５時間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２００ｍＬの水を加えた後、３Ｍ塩酸を加えた。濾過し、ケーキをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＤＣＭ：ＣＨ$_{3}$ＯＨ＝９：１、体積比）により精製して、５．５ｇの中間体４ｃを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２５４．１．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，２Ｈ）．
【０３４４】
ステップ３：中間体４ｄの調製
反応フラスコに４ｃ（５．５ｇ）、エタノール（５０ｍＬ）、濃硫酸（１２．６４ｇ、６．８７ｍＬ）をこの順に加え、混合物を９０℃に加熱して１５時間反応させた。反応液

が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２５０ｍＬの酢酸エチル、２５０ｍＬの水を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整し、有機相を分離して、水相を２８０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、５．６５ｇの中間体４ｄを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８２．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４５】

ステップ４：中間体４ｅの調製

反応フラスコに（Ｓ）－ピロリジン－３－メタノール（３．５２ｇ）、中間体４ｄ（３．３ｇ）を加え、さらにＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２．１２７ｇ）、リン酸カリウム（９．８６ｇ）を加え、最後にトルエン（１００ｍＬ）を加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を８０℃に加熱して３．５時間保持した。反応液を撹拌して室温に冷却し、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：２、体積比）により精製して、０．８ｇの中間体４ｅを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０５．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．３，７．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｑ，Ｊ＝１２．３，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４６】

ステップ５：中間体４ｆの調製

反応フラスコに中間体４ｅ（８００ｍｇ）、ＴＨＦ（２０ｍＬ）を加え、０℃でさらにアクリルアミド（１８５ｍｇ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２９２ｍｇ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を氷水浴下で３時間反応させた。反応液を塩化アンモニウム水溶液に滴加して、反応を中和させ、１００ｍＬの酢酸エチルを加えた後、抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＥＡ）により精製して、０．４ｇの中間体４ｆを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３０．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１０－１０．９７（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｔ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｔｄ，Ｊ＝５．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，９．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１１．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，７．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，７．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３４７】

ステップ６：化合物４の合成

反応フラスコに中間体４ｆ（２００ｍｇ）、ＤＣＭ（２ｍＬ）を加え、０℃でデス・マーチン酸化剤（５１５ｍｇ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液を濾過し、濾液から減圧蒸発により一部の溶媒を除去した後、直接メタノール（５ｍＬ）、シアノ水素化ホ

ウ素ナトリウム（７６ｍｇ）、中間体１ｉ（２９１ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：$CH_3OH$＝１０：１、体積比）により精製し、さらに$C_{18}$逆相カラム（$H_2O$（１ｖｏｌ％の酢酸アンモニウム）：$CH_3CN$＝４０％：６０％、体積比）により精製して、０．４４ｇの化合物４を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，$[M+H]^+$）ｍ／ｚ：７９０．４６．

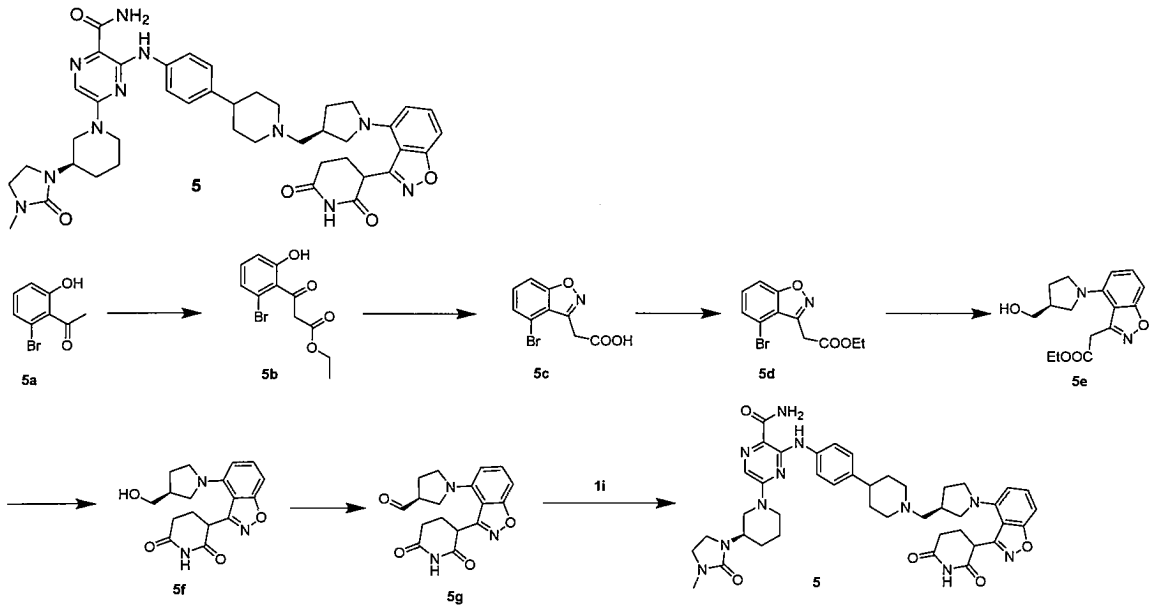
$^1H$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０５（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３６．１，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１１．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．０，１３．１，７．５Ｈｚ，４Ｈ），３．０９－２．９０（ｍ，５Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．４６（ｍ，１０Ｈ）．

$^{13}C$ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １７３．６７，１７２．０８，１６９．７０，１６０．７８，１５６．５２，１５６．２６，１５４．０２，１５０．９７，１４５．５６，１３７．８２，１２７．４４，１２２．０１，１２１．９８，１２０．２８，１１８．６６，１１７．６１，１１４．７０，１１０．２６，１００．５３，６２．３４，５５．３８，５４．４２，５３．２４，４９．１１，４８．１４，４７．２１，４５．４５，４４．８５，３９．０１，３６．２１，３３．７５，３１．５７，３１．４７，２９．９８，２８．２２，２４．４７，２２．９６．

【０３４８】

実施例５：化合物５の合成

【化２７９】




【０３４９】

ステップ１：中間体５ｂの調製

反応フラスコに、１－（２－ブロモ－６－ヒドロキシフェニル）エタン－１－オン（９．５ｇ）、炭酸ジエチル（２６．１ｇ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（８．８３ｇ、６０％、２２１ｍｍｏｌ）を数

回に分けて加え、混合物を１２０℃に加熱して一晩反応させ、室温に下がると、反応液を１．５Ｌの撹拌中の氷水にゆっくりと注ぎ、４００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、４００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、中間体５ｂ（１２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２８５．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．６０（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），１．２０－１．１４（ｍ，３Ｈ）．

【０３５０】

ステップ２：中間体５ｃの調製

反応フラスコに中間体５ｂ（１１．２ｇ）、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）、塩酸ヒドロキシルアミン（９．４９ｇ）、酢酸ナトリウム（１１．２０ｇ）をこの順に加え、混合物を８０℃に加熱して３時間反応させた。反応液が室温に下がると、３Ｎ塩酸を加えてｐＨを５に調整し、減圧蒸留により溶媒を除去して、１Ｌの水を加え、反応フラスコを氷水浴に入れて冷却すると同時に、３Ｎ塩酸でｐＨを３に調整した。混合物を３０分間撹拌して、濾過した。ケーキを収集し、乾燥して、中間体５ｃ（８．０ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９９（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ）．

【０３５１】

ステップ３：中間体５ｄの調製

反応フラスコに、中間体５ｃ（８ｇ）、エタノール（１００ｍＬ）、濃硫酸（６．１３ｇ、３．３３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を９０℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２５０ｍＬの酢酸エチル、２５０ｍＬの水を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整し、有機相を分離し、水相を２５０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出して、中間体５ｄ（８．６４ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５６（ｍ，２Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５２】

ステップ４：中間体５ｅの調製

反応フラスコに、中間体５ｄ（５００ｍｇ）、（Ｓ）－ピロリジン－３－イルメタノール（２６７ｍｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（３９．５ｍｇ）、リン酸カリウム（７４７ｍｇ）をこの順に加え、溶媒１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）を加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して一晩反応させた。前記操作を４回繰り返した。反応完了後、室温に冷却し、合わせて吸引濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て、中間体５ｅ（２４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０５．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５３】

ステップ５：中間体５ｆの調製

反応フラスコに、中間体５ｅ（１２０ｍｇ）、アクリルアミド（３２．２ｍｇ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）をこの順に加えた。内温を－１０℃に下げた後、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド溶液（８８ｍｇ、０．７８４ｍＬ、０．７８４ｍｍｏｌ）を加え、－１０℃で反応させた。反応完了後、飽和塩化アンモニウムで反応をクエンチし、２０ｍＬのＥＡで抽出し、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て、中間体５ｆ（４６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３０．０．

【０３５４】

ステップ６：化合物５の調製

反応フラスコに、中間体５ｆ（５７ｍｇ）、アセトニトリル（５ｍＬ）、ＩＢＸ（１４５ｍｇ）をこの順に加え、８５℃で１時間反応させた。反応完了後、室温に冷却し、吸引濾過し、濾液を直接次のステップの反応に使用した（濾液が５ｇの中間体を含有している）。濾液にＭｅＯＨ（５ｍＬ）を加え、さらに中間体１ｉ（６８．７ｍｇ）、酢酸（４．３１ｍｇ）をこの順に加え、常温下で２０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２７．１ｍｇ）を加え、常温下で引き続き３時間反応させた。反応が完了し、反応液に５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、ＤＣＭで抽出し、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮し、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー、次に$C_{18}$逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物５（２８ｍｇ）を得た。

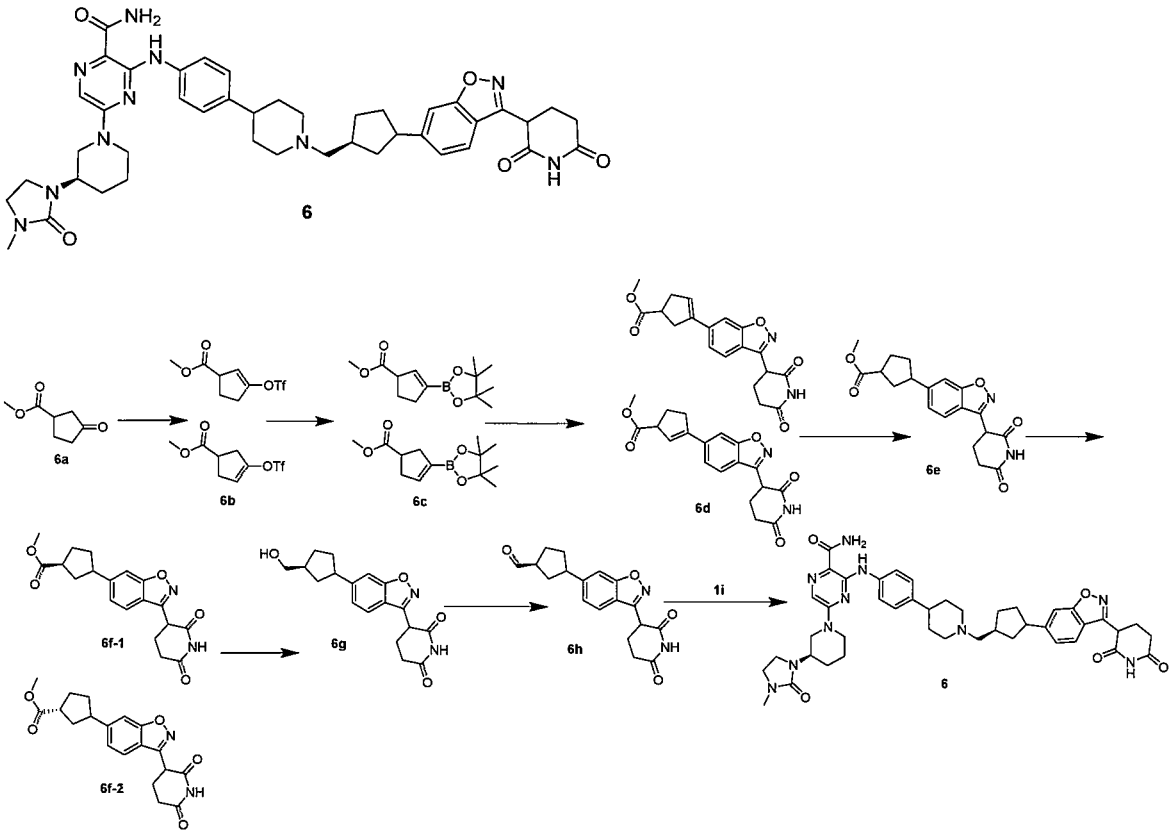
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７９０．６．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１９（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．６３－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１４（ｍ，６Ｈ），３．１２－２．８８（ｍ，５Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２２（ｍ，５Ｈ），２．１６－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．４３（ｍ，９Ｈ）．

【０３５５】

実施例６：化合物６の合成

【化２８０】




【０３５６】

ステップ１：中間体６ｂの調製

反応フラスコに中間体６ａ（３．０ｇ）、ＤＩＰＥＡ（５．７３ｇ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加え、氷浴下でゆっくりとトリフルオロメタンスルホン酸無水物（１１．３１ｇ）を加え、次にゆっくりと室温に上がって２時間反応させた。反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのＤＣＭを加えた。有機相を分離し、１００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して混合物中間体６ｂ（５．２ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　５．５９（ｐ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２９（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．１，８．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄｄｑ，Ｊ＝１６．３，６．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ）．

【０３５７】

ステップ２：中間体６ｃの調製

反応フラスコに中間体６ｂ（２．６ｇ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２．８９ｇ）、酢酸カリウム（０．６９４ｇ）、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）をこの順に加え、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（０．２６５ｇ）を加え、$N_2$で３回交換し、次に混合物を８５℃に加熱して２時間反応させ、加熱を停止した。反応液に２００ｍＬの水を加え、さらに１００ｍＬのＥＡで２回抽出した。有機層を合わせて１００ｍＬの飽和食塩水で２回洗浄した。洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して混合物中間体６ｃ（２．１ｇ）を得た。

【０３５８】

ステップ３：中間体６ｄの調製

反応フラスコに中間体６ｃ（１．２２ｇ）、中間体１ｍ（１．０ｇ）、炭酸カリウム（１．３４ｇ）、そして$H_2O$（３ｍＬ）、１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）をこの順に加

え、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（０．３５５ｇ）を加え、$N_2$で３回交換し、次に混合物を７０℃に加熱して２時間反応させ、加熱を停止した。反応液に２００ｍＬの水を加え、さらに１００ｍＬのＤＣＭで２回抽出した。有機層を合わせて１００ｍＬの飽和食塩水で２回洗浄した。洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して混合物中間体６ｄ（０．３２８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３５３．２．

【０３５９】

ステップ４：中間体６ｅの調製

反応フラスコに中間体６ｄ（０．３２ｇ）、パラジウム炭素触媒（０．０３２ｇ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）をこの順に加え、$H_2$保護下、混合物を室温で１６時間反応させた。完全に反応すると、反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、中間体６ｅ（０．１７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３５５．２．

【０３６０】

ステップ５：中間体６ｆ－１、６ｆ－２の調製

中間体６ｅ（０．９ｇ）をＳＦＣ分取で分割し、Ｓ配置の中間体６ｆ－１（０．１７ｇ）、Ｒ配置の中間体６ｆ－２（０．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３５５．２．

【０３６１】

ステップ６：中間体６ｇの調製

反応フラスコに中間体６ｆ－１（０．１７ｇ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）を加え、氷浴下でゆっくりと水素化リチウムアルミニウム（０．０２ｇ）を加え、次にゆっくりと室温に上がって１時間反応させた。反応完了後、氷浴下で反応液に少量の氷水を加えて反応をクエンチし、次に１００ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの水を加え、濾過し、濾液から有機相を分離して、１００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体６ｇ（０．０９３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３２７．１．

【０３６２】

ステップ７：中間体６ｈの調製

反応フラスコに中間体６ｇ（０．０９ｇ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）を加え、デス・マーチン酸化剤（０．２３３ｇ）を加え、室温で１時間反応させた。反応完了後、系に５０ｍＬのジクロロメタン、５０ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体６ｈ（０．０８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３２５．１．

【０３６３】

ステップ８：化合物６の調製

反応フラスコに中間体６ｈ（０．０９ｇ）、中間体１ｉ（０．１２ｇ）、メタノール（５ｍＬ）を加え、１滴の酢酸を加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３２ｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応完了後、系に５０ｍＬのジクロロメタン、５０ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物６（０．０８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：７８９．５．

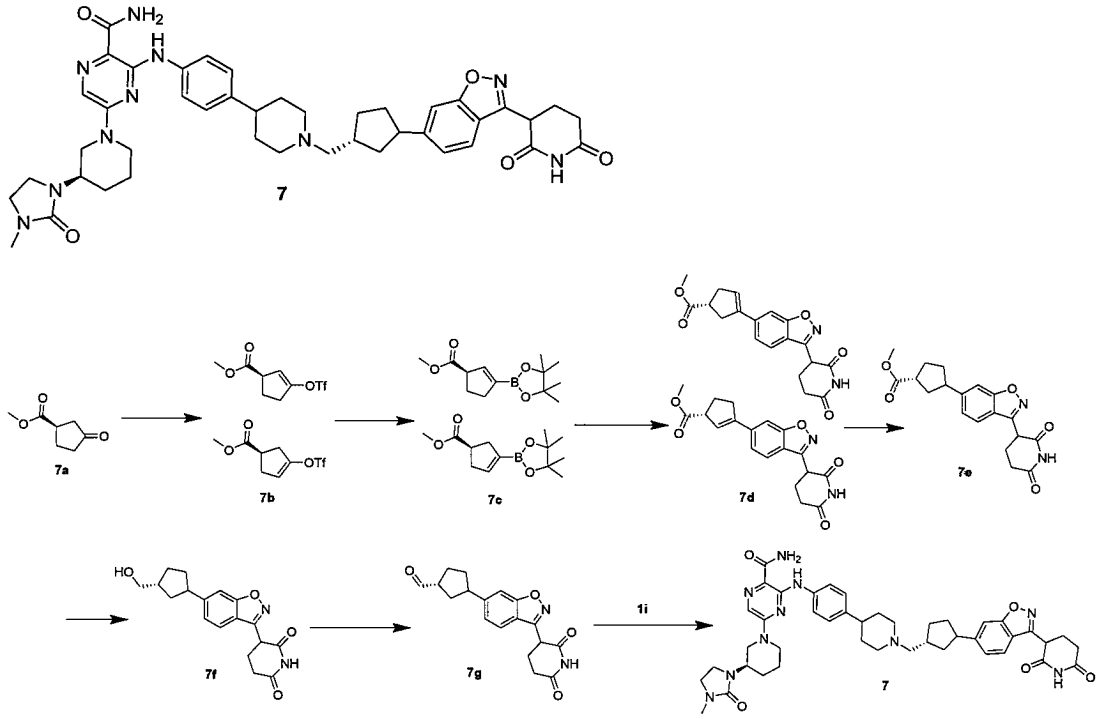
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ

，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２２（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．７，９．５，５．７Ｈｚ，３Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，８Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３６４】

実施例７：化合物７の合成

【化２８１】




【０３６５】

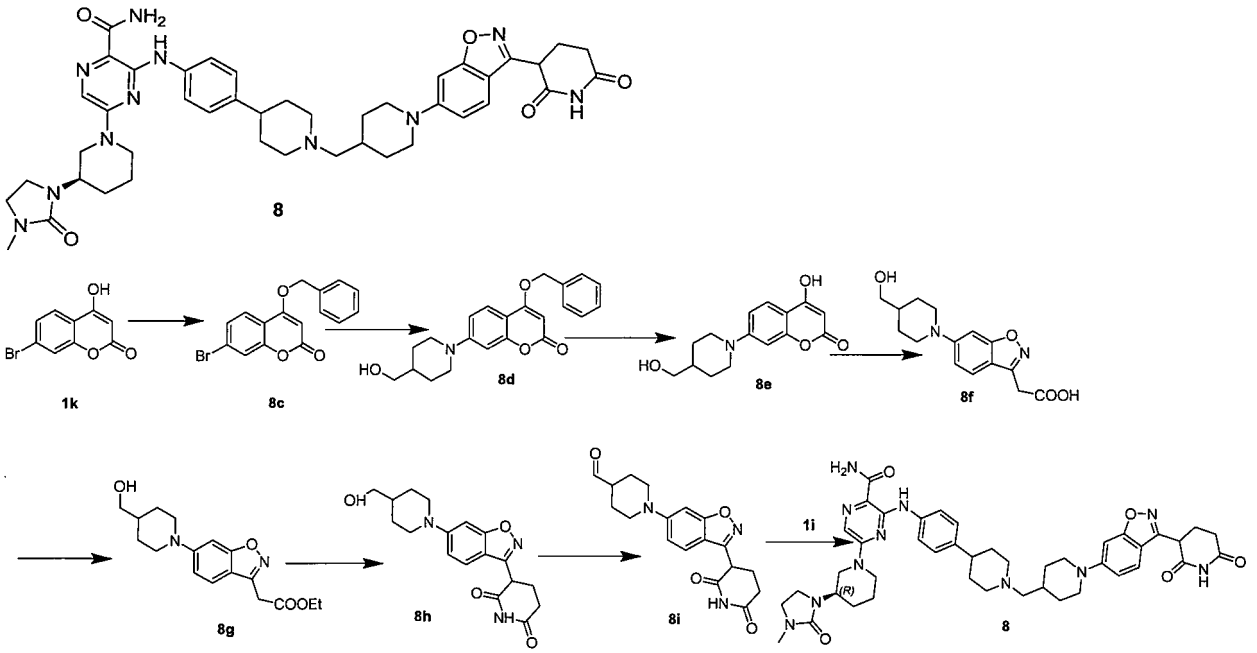
ステップ１：化合物７の調製

実施例６のステップ１～ステップ８の操作ステップを参照して実施例７を合成し、ただし中間体６ａの代わりに中間体７ａを原料に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８９．５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝１６．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄｔ，Ｊ＝１２．０，５．３，２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，３Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝３７．１，１１．７Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．８６－１．６２（ｍ，８Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３６６】
実施例８：化合物８の合成
【化２８２】




【０３６７】
ステップ１：中間体８ｃの調製
一口フラスコに、中間体８ｂ（２７ｇ）、臭化ベンジル（３６．８ｇ）、炭酸カリウム（２９．８ｇ）、アセトニトリル（７００ｍＬ）をこの順に加え、混合物を８０℃に加熱して５時間反応させた。反応液から減圧蒸留により溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＥＡ）により分離して目的生成物として２．０６ｇの中間体８ｃを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３１．０３．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄｔ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ）．
【０３６８】
ステップ２：中間体８ｄの調製
一口フラスコに、中間体８ｃ（４ｇ）、４－ヒドロキシメチルピペリジン（２．７７ｇ）、炭酸セシウム（７．８２ｇ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．２１３ｇ）、１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、８０℃で１６時間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＰＥ：ＥＡ＝１：１、体積比）による分離で精製して４．８２ｇの中間体８ｄを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６６．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝３．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｓ，１Ｈ），５．３０（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，２Ｈ）．
【０３６９】

ステップ３：中間体８ｅの調製
一口フラスコに、中間体８ｄ（４．００ｇ）、パラジウム炭素（２．０ｇ）、メタノール（３００ｍＬ）をこの順に加え、$Ｈ_2$で数回交換した後、常温下で１６時間反応させた。吸引濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝２：１、体積比）により分離して、１．７０ｇの中間体８ｅを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２７６．１．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １２．０１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｓ，１Ｈ），４．４６（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．１Ｈｚ，２Ｈ）．
【０３７０】
ステップ４：中間体８ｆの調製
一口フラスコに、中間体８ｅ（１．９ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（１．５５５ｇ）、ナトリウムエトキシド（１．５２３ｇ）、エタノール（１５０ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で２２時間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物にジクロロメタン、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、抽出して層分離し、有機相を捨て、６Ｍ ＨＣｌで水相のｐＨを６に調整して、ジクロロメタンで数回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、１．３２ｇの中間体８ｆを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２８９．１．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ １２．７４（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．７Ｈｚ，２Ｈ）．
【０３７１】
ステップ５：中間体８ｇの調製
一口フラスコに、中間体８ｆ（１．３ｇ）、エタノール（１００ｍＬ）、硫酸（１．４７１ｇ、１５．００ｍｍｏｌ）をこの順に加え、８５℃で５時間反応させた。反応液が室温に下がると、反応液にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを８に調整した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：４、体積比）により精製して１．０１ｇの中間体８ｇを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３１９．１６．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ７．５３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，３．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２６－１．１７（ｍ，５Ｈ）．
【０３７２】
ステップ６：中間体８ｈの調製
０℃で、$Ｎ_2$保護下、アクリルアミド（４８．７ｍｇ）をゆっくりと中間体８ｇ（２０

０ｍｇ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）撹拌液に滴加し、１分間で完了し、さらにカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのＴＨＦ溶液（１Ｍ）（０．９３５ｍＬ）を滴加し、約１分間で完了し、混合物を０℃の温度で撹拌して３時間反応させた。反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、１分間激しく撹拌した後、ＥＡを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１：４、体積比）により分離して、０．０６ｇの中間体８ｈを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４４．２０．

【０３７３】

ステップ７：中間体８ｉの調製

一口フラスコに、中間体８ｈ（４５ｍｇ）、酸化剤ＩＢＸ（１０８ｍｇ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で３０分間反応させた。反応液が室温に下がると、濾過し、（中間体８ｉを含有している）濾液を直接次のステップの反応に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４２．１６．

【０３７４】

ステップ８：化合物８の調製

一口フラスコに中間体８ｉの反応液（前のステップの反応で得た中間体８ｉの溶液）、ＭｅＯＨ（１０．００ｍＬ）を加え、常温下で撹拌しながら、中間体１ｉ（６８．７ｍｇ）、酢酸（３．８５ｍｇ）をこの順に加え、常温下で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６．１１ｍｇ）を加え、常温下で２１時間反応させた。反応液をジクロロメタンと水の混合溶液に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウムでｐＨを８に調整した。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで数回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をＤＭＳＯで溶解し、$C_{18}$逆相カラムを用いて精製し、Ｂｉｏｔａｇｅ中低圧クロマトグラフィーシステム（１ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝１：１、体積比）で精製して２７．６ｍｇの化合物８を得た。

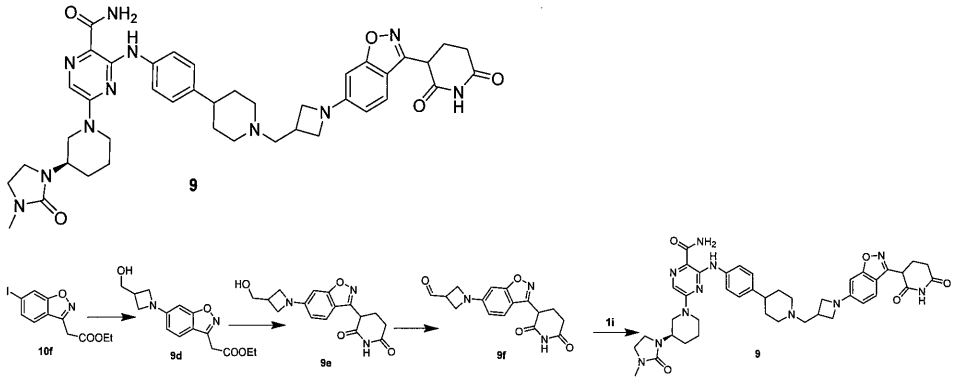
ＨＲ－ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０４．４３１４６．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２１（ｓ，１Ｈ），１１．０５（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝２２．１，８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝１１．２，６．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０６－２．８１（ｍ，６Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．３６（ｍ，５Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９９－１．６８（ｍ，１１Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｑ，Ｊ＝１１．４，９．３Ｈｚ，４Ｈ）．

【０３７５】

実施例９：化合物９の合成

【化２８３】




【０３７６】

ステップ１：中間体９ｄの調製

反応フラスコに、中間体１０ｆ（１０ｇ）、アゼチジン－３－イルメタノール（３．５１ｇ）、Ｌ－プロリン（１．５４７ｇ）、ヨウ化銅（１．２８０ｇ）、ＤＭＦ（１００ｍＬ）、炭酸ナトリウム（８．５５ｇ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を１００℃に加熱して４時間反応させた。反応が停止し、反応液が室温に下がると、有機溶媒ＤＣＭ（２００ｍＬ）、水（５００ｍＬ）を加えて３回抽出した。有機相を分離し、それぞれ５００ｍＬの水で洗浄した後、さらに５００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＥＡ）で精製して、２．１６ｇの中間体９ｄを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２９１．２．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ７．４５－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄｄｔ，Ｊ＝６．６，４．９，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．８，５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｔｔｄ，Ｊ＝１２．４，８．６，７．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３７７】

ステップ２：中間体９ｅの調製

反応フラスコに、中間体９ｄ（２００ｍｇ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）をこの順に加え、０℃程度に下げて、アクリルアミド（５３．９ｍｇ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１１６ｍｇ）を加え、$N_2$保護下、混合物を０℃で３．５時間反応させた。反応が停止すると、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、それぞれ５０ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液ＥＡ）により精製して、０．０３５ｇの中間体９ｅを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３１６．１．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．０３（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｔｄｄ，Ｊ＝８．２，６．８，６．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１１．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．１，１１．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｑ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３７８】

ステップ３：化合物９の調製

反応フラスコに中間体９ｅ（２００ｍｇ）、アセトニトリル（１０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（５３３ｍｇ）をこの順に加え、８０℃で１時間反応させた。反応液を濾過し、蒸発により少量の溶媒（中間体９ｆを含有している）を除去した後、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、中間体１ｉ（３０４ｍｇ）、氷酢酸（１９．０４ｍｇ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ）を加え、室温で３時間反応させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：$CH_3OH$＝１０：１、体積比）で精製した。さらに１２０ｇの$C_{18}$逆相カラム（１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液：$CH_3CN$＝４０％：６０％）により精製して、０．０９ｇの化合物９を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，$[M+H]^+$）ｍ／ｚ：７７６．５．

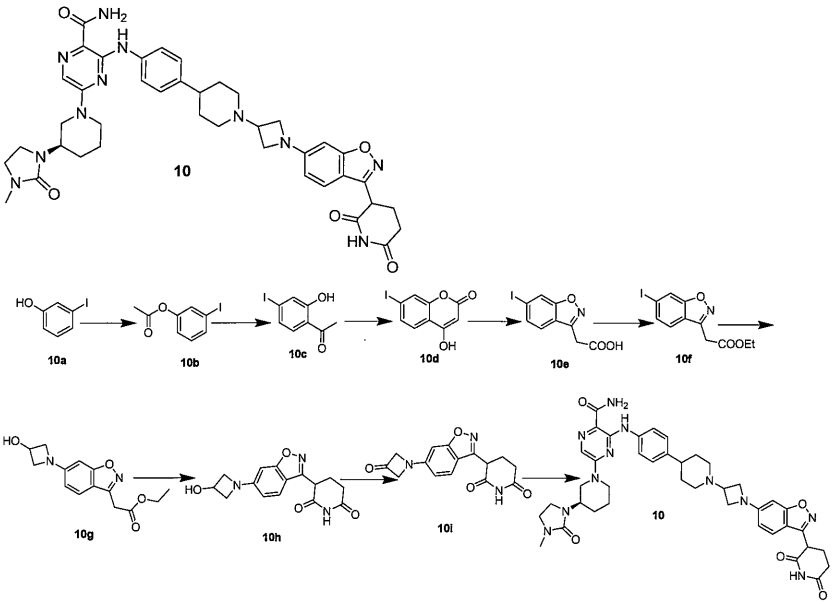
$^1H$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝２２．５，８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５３－６．４５（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．０，８．６，５．４Ｈｚ，３Ｈ），３．３２－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｓ，４Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄｑ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．５２（ｍ，３Ｈ）．

$^{13}C$ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １７３．６０，１７２．４８，１７２．０９，１６９．７０，１６５．０８，１６０．７９，１５６．４１，１５４．０４，１５４．０２，１５０．９８，１４０．２６，１３７．８３，１２７．４４，１２２．９０，１２０．２６，１１８．６６，１１４．７１，１１１．２１，１１０．２３，８９．４１，５６．６８，５５．３８，５４．３１，４９．１２，４７．２４，４５．４６，４４．８５，４１．５１，３９．０３，３３．５９，３１．５６，３１．４０，２８．２１，２７．８０，２４．４５，２３．２９，２１．５４．

【０３７９】

実施例１０：化合物１０の合成

【化２８４】




【０３８０】

ステップ１：中間体１０ｂの調製
一口フラスコに、中間体１０ａ（１００ｇ）、トリエチルアミン（９２ｇ）、ＤＣＭ（１Ｌ）をこの順に加え、０℃でアセチルクロリド（３９．２ｇ）を加え、室温で２．５時間反応させ、系を濃縮してＤＣＭを除去し、系に石油エーテル３００ｍＬ×３を加え、次に１０００ｍＬの飽和食塩水を加えて抽出し、有機相を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して１２３ｇの中間体１０ｂを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２６３．０．
【０３８１】
ステップ２：中間体１０ｃの調製
一口フラスコに、中間体１０ｂ（１２３ｇ）、無水塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（９４ｇ）をこの順に加え、混合物を１７０℃に加熱して３時間反応させた。反応液が室温に下がると、ゆっくりと約５００ｍＬの６Ｍ塩酸を加えて反応をクエンチし、出現している固体を粉砕した後、ＤＣＭを加えて抽出し、濾過した。分液し、有機相を収集し、さらに水相を２５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、１１２ｇの中間体１０ｃを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２６３．１．
【０３８２】
ステップ３：中間体１０ｄの調製
三口フラスコに、中間体１０ｃ（１０７ｇ）、炭酸ジエチル（１７４ｇ）、トルエン（１０００ｍＬ）をこの順に加え、溶解した後、０℃程度に下げて、水素化ナトリウム（５８．８ｇ）を数回に分けて加え、１００℃に温度を上昇させ、系が安定したら、次に１２０℃に温度を上昇させて１．５時間程度反応させ、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと２Ｌの撹拌中の氷水に注ぎ、５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを１～２に調整し、濾過して、９０ｇの中間体１０ｄを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８９．１．
【０３８３】
ステップ４：中間体１０ｅの調製
一口フラスコに、０℃で、中間体１０ｄ（９０ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（４３．４ｇ）、無水エタノール（１０００ｍＬ）をこの順に加え、溶解した後、ナトリウムエトキシド（４２．５ｇ）を数回に分けて加え、$N_2$保護下、混合物を９０℃に加熱して４．５時間反応させた。反応液が室温に下がると、３Ｎ塩酸を加えてｐＨを１～３に調整し、減圧蒸留により溶媒を除去して、残留物に５００ｍＬの水を加え、室温で３０分間撹拌した後、濾過し、ケーキを２００ｍＬの水で洗浄した後、真空オーブンに移し乾燥して、９１．６ｇの中間体１０ｅを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０４．１．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ）．
【０３８４】
ステップ５：中間体１０ｆの調製
一口フラスコに、中間体１０ｅ（９１．６ｇ）、無水エタノール（１０００ｍＬ）をこの順に加え、０℃で濃硫酸（１４８ｇ、１５１１ｍｍｏｌ）を滴加し、約３分間で完了し（系が５０℃程度）、$N_2$保護下、混合物を８５℃に加熱して３．５時間反応させた。反応液を撹拌して室温に冷却した。反応液から溶媒を除去し、残留物に１５００ｍＬの氷水、１０００ｍＬの酢酸エチルを加え、氷水浴下で１０％のＮａＯＨ水溶液を滴加し、ｐＨを９程度に調整し（内温＜５℃）、分液漏斗で３回抽出分離し、有機相を合わせて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発により溶媒を除去して１０２．６ｇの中間体１０ｆを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３２．０．
【０３８５】

ステップ６：中間体１０ｇの調製
一口フラスコに、中間体１０ｆ（３０ｇ）、アゼチジン－３－オール（７．２９ｇ）、Ｌ－プロリン（５．２２ｇ）、ヨウ化銅（４．３１ｇ）、無水炭酸ナトリウム（２８．８ｇ）、ＤＭＦ（３００ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を１００℃に加熱して２．５時間反応させた。反応液が室温に下がると、有機溶媒酢酸エチル２００ｍＬ×３、水１０００ｍＬ×３を加えて抽出した。有機相を分離して合わせた後、それぞれ５００ｍＬの水で洗浄した後、さらに５００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去した後、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して１２ｇの中間体１０ｇを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２７５．１．

【０３８６】
ステップ７：中間体１０ｈの調製
三口フラスコに、中間体１０ｇ（１０ｇ）、無水テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）をこの順に加え、溶解した後、アクリルアミド（１．９７６ｇ）を加え、$N_2$保護下、－１５℃程度に下げて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．８９４ｇ）を滴加し、系を－１５℃に保持して１．５時間程度反応させ、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に滴加してクエンチし、酢酸エチル１００ｍＬ×３を加えて抽出し、有機相を分離し、それぞれ１００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て６．３ｇの中間体１０ｈを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３０２．１．

【０３８７】
ステップ８：中間体１０ｉの調製
室温で、２－ヨードキシ安息香酸（ＩＢＸ、９．３２ｇ）を中間体１０ｈの無水アセトニトリル（５０ｍＬ）撹拌液に加え、９０℃で３．５時間程度反応させ、濾過し、ケーキをアセトニトリルで２回洗浄した後、濾液を合わせ、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て４．６ｇの中間体１０ｉを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３００．１．

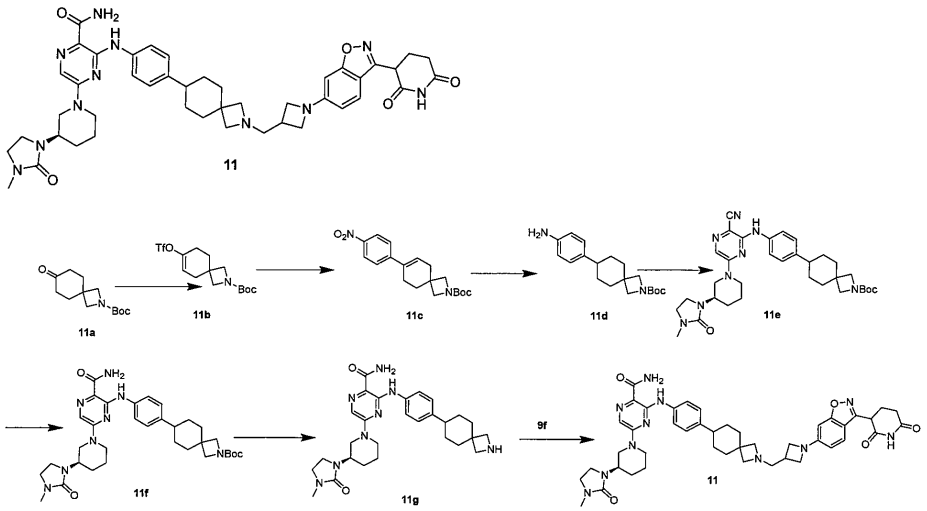
【０３８８】
ステップ９：化合物１０の調製
反応フラスコにまず中間体１ｉ（１５０ｍｇ）、中間体１０ｉ（１３３ｍｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、氷酢酸（５０．４ｍｇ、０．０４８ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７０．３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に２０ｍＬの飽和$NaHCO_3$水溶液を加え、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）２０ｍＬで２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濾液を得て、回転蒸発し乾固させて、$C_{18}$逆相カラム（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝５０％：５０％、体積比）を経て、５９ｍｇの化合物１０を得た。
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：７６２．３８４７．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５６－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１０．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｓ，４Ｈ），２．５９（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．５９（ｄｑ

，Ｊ＝１５．５，１２．０Ｈｚ，３Ｈ）．
$^{13}$Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１７３．６１，１７２．０９，１６９．７０，１６５．０６，１６０．７８，１５６．４４，１５４．０４，１５３．８２，１５０．９７，１４０．１９，１３７．８４，１２７．４３，１２２．９７，１２０．２６，１１８．６７，１１４．７１，１１１．３４，１１０．３３，８９．５８，５６．４０，５４．９７，５０．５１，４９．１３，４７．２５，４５．４４，４４．８５，４１．４８，３３．２５，３１．５５，３１．４１，２８．１９，２４．４４，２３．２９．

【０３８９】

実施例１１：化合物１１の合成

【化２８５】




【０３９０】

ステップ１：中間体１１ｂの調製

－７８℃でＮ$_2$保護下、ヘキサメチルジシラザンリチウム（９．４４ｇ）をゆっくりと中間体１１ａ（９ｇ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）撹拌液に滴加し、５分間で完了し、混合物を－７８℃で撹拌して３０分間反応させた。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（１７．４７ｇ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液をゆっくりと反応液に加え、温度を－６０℃未満に制限した。完了したら、－７８℃で３．５時間反応させた。反応が終了すると、反応液を飽和塩化アンモニウム・砕氷溶液に注ぎ、２００ｍＬのＥＡで２回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝３：２、体積比）により精製して１３ｇの中間体１１ｂを得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　５．８７－５．７７（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝５１．４Ｈｚ，４Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，４Ｈ），１．９０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０３９１】

ステップ２：中間体１１ｃの調製

一口フラスコに、４－ニトロフェニルボロン酸ピナコールエステル（１０．０６ｇ）、中間体１１ｂ（１０ｇ）、炭酸カリウム（１１．１６ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（４．４０ｇ）、そして１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）、水（５０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_2$で数回交換した後、混合物を９０℃に加熱して５時間反応させた。反応終了後、反応液を濾過し、ケーキをＥＡで数回洗浄した後、濾液に５００ｍＬのＥＡ和２００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、それぞれ５００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝

４：１、体積比）により精製した。５．５８ｇの中間体１１ｃを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４５．０５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．２６－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，２Ｈ），６．４３－６．３３（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝４９．０Ｈｚ，４Ｈ），２．５２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝４．５，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０３９２】

ステップ３：中間体１１ｄの調製

Ｐｄ／Ｃ（１０％、０．０１５ｇ）を中間体１１ｃ（１ｇ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液に加え、反応液に対してまず窒素で２～３回交換し、さらに水素で２～３回交換して、室温で撹拌して９０分間反応させた。反応が終了すると濾過し、５０ｍＬのＤＣＭ溶媒でケーキを溶出した。濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、１．０１３ｇの中間体１１ｄを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３１７．２．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．８７－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．５１－６．４２（ｍ，２Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），２．２４（ｔｔ，Ｊ＝１１．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｔｄ，Ｊ＝１３．０，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０３９３】

ステップ４：中間体１１ｅの調製

一口フラスコに、中間体１ｆ（１．１ｇ）、中間体１１ｄ（１．０５３ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２０７ｇ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３．２５ｇ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（０．０７５ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１００℃に加熱して１．５時間反応させた。反応が停止し、反応液が室温に下がると、濾過し、ケーキを１５０ｍＬのジクロロメタンで洗い流した。濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＣＨ$_{3}$ＯＨ＝１０：１）で精製した。１．２ｇの中間体１１ｅを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６０１．６．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．４３（ｍ，６Ｈ），３．２５（ｓ，４Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．３７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．５３（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０３９４】

ステップ５：中間体１１ｆの調製

一口フラスコに、中間体１１ｅ（１．２ｇ）、ＤＭＳＯ（１００ｍＬ）、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．５３２ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、Ｈ$_{2}$Ｏ$_{2}$（０．９２６ｇ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で１．５時間反応させた。反応が停止すると、反応液に１００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに１００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、１．２ｇの中間体１１ｆを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６１９．４１．

【０３９５】

ステップ６：中間体１１ｇの調製

反応フラスコに、中間体１１ｆ（１ｇ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（５．５３ｇ、３．７４ｍＬ）をこの順に加え、室温で３時間反応させた。減圧蒸留により溶媒を除去して、トリフルオロ酢酸塩生成物を得て、ゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、系を弱アルカリ性に調整した後、１時間撹拌した。濾過し、ケーキを少量の水を洗い流し、ケーキを真空オーブンに入れて乾燥して、０．８ｇの中間体１１ｇを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５１９．４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．６０（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｔｔ，Ｊ＝１１．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．５４（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｑｄ，Ｊ＝１３．１，３．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３９６】

ステップ１１：化合物１１の調製

反応フラスコに、中間体９ｆ（５０ｍｇ）、中間体１１ｇ（８２ｍｇ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、酢酸（４．７６ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１９．９３ｍｇ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＣＨ$_{3}$ＯＨ＝１０：１）で精製して、０．０７ｇの化合物１１を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８１６．７．

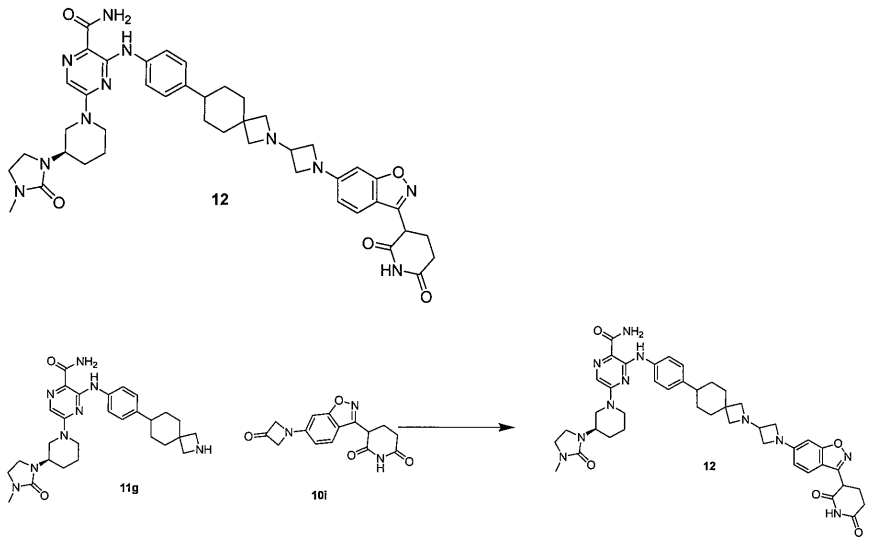
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５２－６．４３（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．３６－３．３０（ｍ，６Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｔ，Ｊ＝３５．３，１１．６Ｈｚ，４Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄｑ，Ｊ＝１３．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｑ，Ｊ＝１１．１，９．５Ｈｚ，２Ｈ）．

$^{13}$Ｃ　ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１７３．６０，１７２．０８，１６９．７０，１６５．０５，１６０．７８，１５６．４２，１５４．０３，１５４．０１，１５０．９７，１４０．８８，１３７．７３，１２７．４０，１２２．９０，１２０．１４，１１８．６１，１１４．６９，１１１．２５，１１０．２４，８９．４５，６５．８３，５６．１７，５５．３９，４９．１２，４７．１９，４５．４５，４４．８５，４２．６９，３９．０２，３５．９１，３１．５４，３１．４０，３０．９８，２８．２２，２４．４７，２３．２９．

【０３９７】

実施例１２：化合物１２の合成

【化２８６】




【０３９８】

ステップ１：化合物１２の調製

一口フラスコに、中間体１１ｇ（２００ｍｇ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）、中間体１０ｉ（１１５ｍｇ）、３滴の酢酸をこの順に加え、室温で１時間反応させ、氷浴で温度を降下させて、$NaBH_4$（３６．５ｍｇ）を加え、室温で２０時間反応させた。反応液をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１溶液と水の混合溶媒に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨを８に調整した。有機相を分離し、水相をＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１で数回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１、体積比）により精製して、精製生成物を得てＤＭＳＯで溶解し、１２０ｇの$C_{18}$逆相カラム市販品を選んで精製し、Ｂｉｏｔａｇｅ中低圧クロマトグラフィーシステム（１Ｍ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝１：１、体積比）により６１ｍｇの化合物１２を得た。

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ，$[M+H]^+$）ｍ／ｚ：８０２．４１９１７．

$^1H$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．４，１１．２，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０８－２．９２（ｍ，５Ｈ），２．７４（ｔｄ，Ｊ＝１１．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５８（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｄｄｄｔ，Ｊ＝２０．９，１４．７，９．７，３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｄｑ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．６６（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ）．

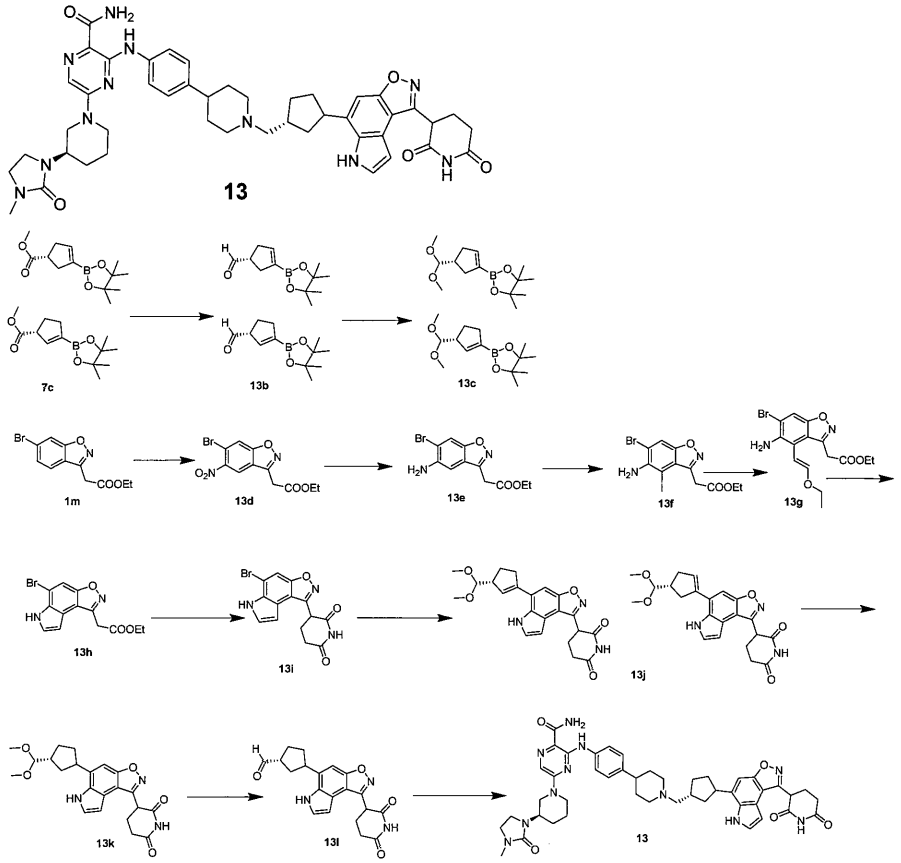
$^{13}C$ ＮＭＲ（１２６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １７３．６２，１７２．１０，１６９．７１，１６５．０８，１６０．７８，１５６．４４，１５４．０４，１５３．６６，１５０．９８，１４０．９２，１３７．７２，１２７．４２，１２２．９３，１２０．１６，１１８．６２，１１４．６９，１１１．２５，１１０．３４，８９．５２，６１．２１，５９．１９，５５．１２，５３．８５，４９．１１，４７．１８，４５．４４，４

４．８５，４２．７１，３９．０１，３６．６０，３５．１１，３１．５１，３１．４０，３１．０１，２８．２２，２４．４７，２３．２９．

【０３９９】

実施例１３：化合物１３の合成

【化２８７】




【０４００】

ステップ１：中間体１３ｂの調製

－７８℃で、Ｎ$_2$保護下、ＤＩＢＡＬ－Ｈ（０．３１１ｇ）をゆっくりと中間体７ｃ（０．５ｇ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）撹拌液に滴加し、３分間で完了し、混合物を－７８℃で撹拌して１時間反応させた。－７８℃で、反応液にゆっくりと２ｍＬのメタノールを加えて反応をクエンチし、反応液を室温で静置し、２０ｍＬの石油エーテルを加えて希釈し、５分間撹拌して、濾過し、濾液を濃縮して混合物中間体１３ｂ（０．４ｇ）を得た。

【０４０１】

ステップ２：中間体１３ｃの調製

反応フラスコに中間体１３ｂ（０．４ｇ）、オルトギ酸トリメチル（０．２６１ｇ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．０２８ｇ）、メタノール（１０ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。系に約１００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、５０ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して混合物中間体１３ｃ（０．３２ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．３３－６．２８（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，６Ｈ），２．５０－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｄｄｄｔ，Ｊ＝１８．３，１５．５，８．８，２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｓ，１２Ｈ）．

【０４０２】

ステップ３：中間体１３ｄの調製

反応フラスコに中間体１ｍ（５７ｇ）、硫酸（２００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下でゆっくりと硝酸（２５．２８ｇ、４０１．２５ｍｍｏｌ）と硫酸（２０ｍＬ）の混合溶液を加え、完了したら、ゆっくりと室温に上がって１時間反応させた。反応液をゆっくりと２Ｌの氷水に注ぎ、５００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を収集し、水相を５００ｍの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｄ（５３．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３２６．９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４０３】

ステップ４：中間体１３ｅの調製

反応フラスコに中間体１３ｄ（４０ｇ）、エタノール（４００ｍＬ）、塩化第一スズ二水和物（１１５ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に２Ｌのジクロロメタン、２Ｌの水を加えた。氷浴下でゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨを９～１０に調整した。濾過し、濾液から有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｅ（３５．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９９．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４０４】

ステップ５：中間体１３ｆの調製

反応フラスコに硫酸銀（２９．４６ｇ）、ヨウ素（２３．９８ｇ）、アセトニトリル（３００ｍＬ）をこの順に加え、次に中間体１３ｅ（３５ｇ）を加え、混合物を室温で１時間反応させた。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、５００ｍＬの酢酸エチル、５００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｆ（２７．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４２３．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１０（ｓ，１Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，４Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４０５】

ステップ６：中間体１３ｇの調製

反応フラスコに中間体１３ｆ（２６．８ｇ）、（Ｅ）－１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル（１４．９９ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（４．６１ｇ）、炭酸カリウム（２６．１４ｇ）、１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）、水（３０．００ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を７０℃に加熱して６時間反応させた。反応液が室温に下がると、５００ｍＬの酢酸エチル、５００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｇ（１７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６９．１．

【０４０６】

ステップ７：中間体１３ｈの調製

反応フラスコに中間体１３ｇ（１７ｇ）、ＤＣＭ（２００ｍＬ）、塩酸（５７．５５ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ、２３０．２２ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で５時間反応

させた。系に２００ｍＬのＤＣＭ、２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。有機相を分離し、さらに水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｈ（７．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３２３．０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．８９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．１６（ｍ，３Ｈ）．

【０４０７】

ステップ８：中間体１３ｉの調製

反応フラスコに中間体１３ｈ（３ｇ）、アクリルアミド（０．７９２ｇ）、無水テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）をこの順に加え、０℃で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．５６ｇ）を加え、２時間反応させた。反応液を２００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに２００ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのＤＣＭで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１３ｉ（１．３４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３４５．９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．９１（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝３．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．７，５．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４０８】

ステップ９：中間体１３ｊの調製

反応フラスコに中間体１３ｉ（０．２ｇ）、中間体１３ｃ（０．１８５ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（０．０４２ｇ）、炭酸カリウム（０．１８３ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）、水（２．００ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１２０℃に加熱して３時間反応させた。反応液が室温に下がると、５００ｍＬの酢酸エチル、５００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して混合物中間体１３ｊ（０．２０５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：４０８．２．

【０４０９】

ステップ１０：中間体１３ｋの調製

反応フラスコに中間体１３ｊ（０．３９ｇ）、パラジウム炭素触媒（０．０３９ｇ）、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）をこの順に加え、Ｈ$_{2}$保護下、混合物を室温で一晩反応させた。反応液を濾過し、濾液を濃縮した後、中間体１３ｋ（０．３６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：４１０．２．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６１（ｓ，１Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．５２（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．３，１０．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．４Ｈｚ，６Ｈ），２．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，７．７，５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．０９

（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ）．

【０４１０】

ステップ１１：中間体１３ｌの調製

反応フラスコに中間体１３ｋ（０．１ｇ）、アセトン（５ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸（０．０２１ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で２時間反応させた。系に５０ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、５０ｍＬのＤＣＭを加え、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮して中間体１３ｌ（０．０８５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３６４．２．

【０４１１】

ステップ１２：化合物１３の調製

反応フラスコに中間体１３ｌ（０．０８ｇ）、中間体１ｉ（０．１０４ｇ）、ジクロロエタン（５ｍＬ）を加え、１滴の酢酸を加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０２６ｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応完了後、系にジクロロメタン（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、水相をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物１３（０．０４２ｇ）を得た。

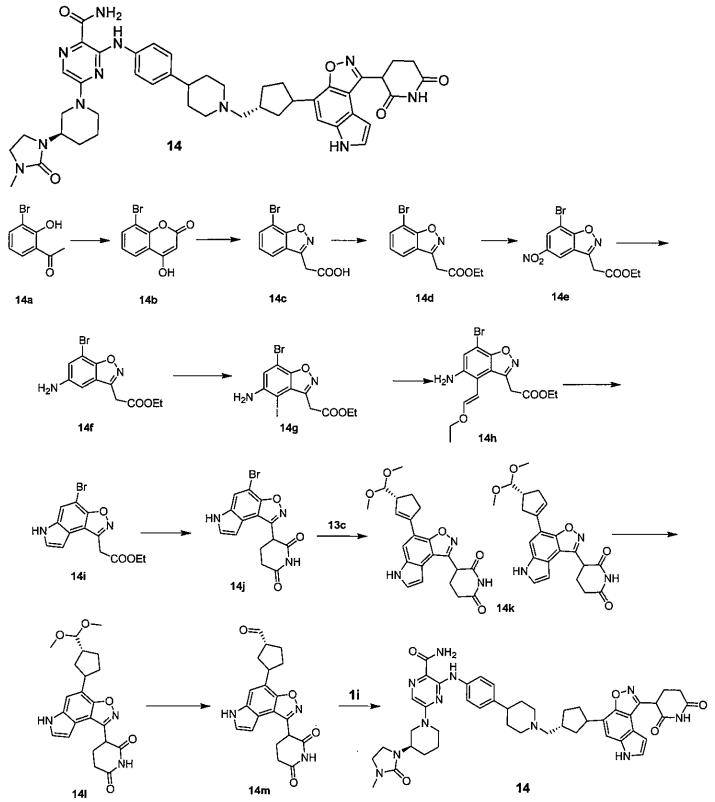
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８２８．４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．７３（ｄ，Ｊ＝２７．７Ｈｚ，１Ｈ），１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５６（ｓ，１Ｈ），４．６６（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，１Ｈ），２．２３（ｓ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝４５．５Ｈｚ，４Ｈ）．

【０４１２】

実施例１４：化合物１４の合成

【化２８８】




【０４１３】

ステップ１：中間体１４ｂの調製

一口フラスコに、１４ａ（５０ｇ）、炭酸ジエチル（１３７ｇ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（４６．５ｇ）を数回に分けて加え、まず温度を８０℃に上げて１０分間程度反応させた。混合物を１２０℃に加熱して５時間反応させた。反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと２Ｌの撹拌中の氷水に注ぎ、１Ｌの酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、５００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、中間体１４ｂ（５２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２３９．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．７７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｓ，１Ｈ）．

【０４１４】

ステップ２：中間体１４ｃの調製

一口フラスコに、中間体１４ｂ（５２ｇ）、メタノール（３００ｍＬ）、塩酸ヒドロキシルアミン（５２．５ｇ）、ナトリウムエトキシド（６１．９ｇ）をこの順に加え、混合物を８０℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、３Ｎ塩酸を加えてｐＨを５に調整し、減圧蒸留により溶媒を除去して、２Ｌの水を加え、反応フラスコを氷水浴に入れて冷却すると同時に、３Ｎ塩酸でｐＨを３に調整した。混合物を３０分間撹拌して、濾過した。ケーキを収集し、乾燥して中間体１４ｃ（４６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２５４．０．

【０４１５】

ステップ３：中間体１４ｄの調製

一口フラスコに、中間体１４ｃ（４６ｇ）、エタノール（４００ｍＬ）、硫酸（１０６ｇ、５７．５ｍＬ、１０７８ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を９０℃に加熱して２時

間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に１Ｌの酢酸エチル、１Ｌの水を加えて希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整して、有機相を分離し、水相を５００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、中間体１４ｄ（５１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８３．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４１６】

ステップ４：中間体１４ｅの調製

一口フラスコに、氷浴下で、中間体１４ｄ（５１ｇ）、硫酸（１７６ｇ、９６ｍＬ、１７９５ｍｍｏｌ）、硝酸カリウム（２７．２ｇ）をこの順に加え、完了したら、混合物を室温で１時間反応させた。反応液をゆっくりと２Ｌの氷水に注ぎ、５００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を収集し、水相を５００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１、体積比）により分離して目的中間体１４ｅ（４０ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４１７】

ステップ５：中間体１４ｆの調製

一口フラスコに、中間体１４ｅ（４０ｇ）、エタノール（４００ｍＬ）、塩化第一スズ二水和物（１１５ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２Ｌのジクロロメタン、２Ｌの水を加えた。氷浴下でゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨを弱アルカリ性に調整した。混合物を濾過し、ケーキを５００ｍＬのジクロロメタンで２回を洗い流し、濾液を収集した。分液後、有機相を収集し、さらに水相を５００ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した。有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１、体積比）により分離して目的中間体１４ｆ（２３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９９．０．

【０４１８】

ステップ６：中間体１４ｇの調製

一口フラスコに、中間体１４ｆ（６ｇ）、ＤＭＦ（５０ｍＬ）、ＮＩＳ（４．５１ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で１時間反応させた。系に１００ｍＬの酢酸エチル、２００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、さらに水相を５０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝４：１、体積比）により分離して目的中間体１４ｇ（８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４２３．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３６（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，２Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４１９】

ステップ７：中間体１４ｈの調製

一口フラスコに、中間体１４ｇ（４ｇ）、（Ｅ）－１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル（２．２３７ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェ

ロセン]ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（１．３７７ｇ）、炭酸カリウム（３．９０ｇ）、１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）、水（１０．００ｍＬ）をこの順に加え、$Ｎ_2$保護下、混合物を８０℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、系に酢酸エチル（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、さらに５０ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝４：１、体積比）により分離して目的中間体１４ｈ（２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，[Ｍ＋Ｈ]$^+$）ｍ／ｚ：３６９．１．

【０４２０】

ステップ８：中間体１４ｉの調製

一口フラスコに、中間体１４ｈ（１ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（１．５４４ｇ、１．０４３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。系にジクロロメタン（１００ｍＬ）、水（１００ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、さらに水相をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝４：１、体積比）により分離して目的中間体１４ｉ（０．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，[Ｍ＋Ｈ]$^+$）ｍ／ｚ：３２３．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１１．７８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４２１】

ステップ９：中間体１４ｊの調製

三口フラスコに、中間体１４ｉ（３００ｍｇ）、アクリルアミド（６６ｍｇ）、無水テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、０℃で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２０８ｍｇ）を加え、０℃で２時間反応させた。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に滴加して反応をクエンチし、さらに５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、水相を酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：２、体積比）により分離して目的中間体１４ｊ（０．１８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，[Ｍ－Ｈ]$^+$）ｍ／ｚ：３４５．９．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１１．８０（ｓ，１Ｈ），１１．２０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｔ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｑｄ，Ｊ＝１２．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．６，５．２，３．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４２２】

ステップ１０：中間体１４ｋの調製

一口フラスコに、中間体１４ｊ（４８０ｍｇ）、中間体１３ｃ（３７０ｍｇ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（２０２ｍｇ）、炭酸カリウム（５７２ｍｇ）、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）をこの順に加え、$Ｎ_2$保護下、混合物を８５℃に加熱して２時間反応させた。反応液が室温に下がると、系に酢酸エチル（５０ｍＬ）、水（１００ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を分離し、さらに酢酸エチル（５０ｍＬ）で３回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝６０：１、体積比）により分離して混合物中間体１４ｋ（０．３５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４０８．１９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６３（ｄ，Ｊ＝３０．９Ｈｚ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｔ，Ｊ＝９．７，３．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６２－６．４８（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｄｔ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，６Ｈ），３．００－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４４（ｔｔ，Ｊ＝１２．２，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｐ，Ｊ＝１３．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，１Ｈ）．

【０４２３】

ステップ１１：中間体１４ｌの調製

一口フラスコに、中間体１４ｋ（５０ｍｇ）、メタノール（３ｍＬ）、Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ）をこの順に加え、水素で３回交換して、混合物を室温で３時間反応させた。反応液を濾過してパラジウム炭素を除去し、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル各５ｍＬでケーキを洗い流し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して中間体１４ｌ（４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４１０．２１．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．５２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｑ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，９．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，２．３Ｈｚ，６Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０４２４】

ステップ１２：中間体１４ｍの調製

一口フラスコに、中間体１４ｌ（１００ｍｇ）、ビス（アセトニトリル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３１．５ｍｇ）、アセトン（１０ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で１時間反応させた。系に酢酸エチル（３０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を分離し、さらに水相を酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体１４ｍ（７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６４．１１．

【０４２５】

ステップ１３：化合物１４の調製

一口フラスコに、中間体１ｉ（９０ｍｇ）、中間体１４ｍ（６８．７ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（２ｍＬ）をこの順に加え、１滴の酢酸を滴加し、室温で２０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３５．５ｍｇ）を加え、混合物を室温で反応させた。系にジクロロメタン（２０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加えて抽出した。有機相を分離し、さらにＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１（３０ｍＬ）で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物１４（２０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８２８．５２．

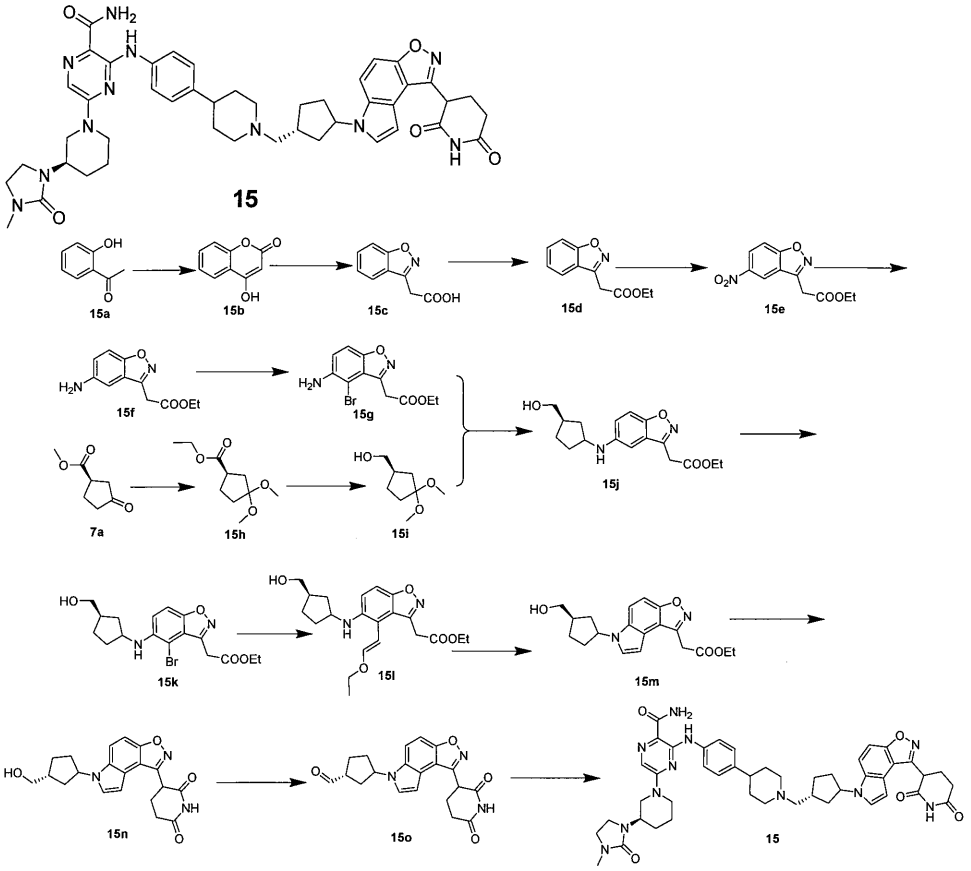
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．６２（ｄ，Ｊ＝２７．７Ｈｚ，１Ｈ），１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ

），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４９（ｓ，１Ｈ），２．２６（ｓ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝４５．５Ｈｚ，４Ｈ）．

【０４２６】

実施例１５：化合物１５の合成

【化２８９】




【０４２７】

ステップ１：中間体１５ｂの調製

反応フラスコに１５ａ（５０ｇ）、炭酸ジエチル（２１６．９ｇ）、トルエン（５００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（４４．０６ｇ）を数回に分けて加え、まず温度を７０℃に上げて１０分間程度反応させた。混合物を１２０℃に加熱して５時間反応させた。反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと２Ｌの撹拌中の氷水に注ぎ、１Ｌの酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、５００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮して中間体１５ｂ（５５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．５２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．６，７．２，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．６１（ｓ，１Ｈ）．

【０４２８】

ステップ２：中間体１５ｃの調製

反応フラスコに中間体１５ｂ（５５ｇ）、メタノール（５００ｍＬ）、塩酸ヒドロキシルアミン（６３．５ｇ）、ナトリウムエトキシド（８０．８ｇ）をこの順に加え、混合物

を８０℃に加熱して一晩反応させた。反応液が室温に下がると、３Ｎ塩酸を加えてｐＨを５に調整し、濃縮し、２Ｌの水を加え、反応フラスコを氷水浴に入れて冷却すると同時に、３Ｎ塩酸でｐＨを３に調整した。混合物を３０分間撹拌して、濾過した。ケーキを収集し、乾燥して中間体１５ｃ（５４．５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９０（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｔ，Ｊ＝７．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔｄ，Ｊ＝７．４，７．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ）．

【０４２９】

ステップ３：中間体１５ｄの調製

反応フラスコに中間体１５ｃ（５４ｇ）、エタノール（４００ｍＬ）、硫酸（１０６ｇ）をこの順に加え、混合物を９０℃に加熱して２時間反応させた。反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に１Ｌの酢酸エチル、１Ｌの水を加えて希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整して、有機相を分離し、水相を５００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体１５ｄ（６２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２０６．１．

【０４３０】

ステップ４：中間体１５ｅの調製

反応フラスコに中間体１５ｄ（３０ｇ）、硫酸（２００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下でゆっくりと硝酸（１１．０５ｇ）と硫酸（４ｍＬ）の混合溶液を加え、完了したらゆっくりと室温に上がって１時間反応させた。反応液をゆっくりと２Ｌの氷水に注ぎ、３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を収集し、水相を１００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｅ（２９．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２５１．１．

【０４３１】

ステップ５：中間体１５ｆの調製

反応フラスコに中間体１５ｅ（２９ｇ）、エタノール（３００ｍＬ）、塩化第一スズ二水和物（１３０．７６ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応液を濃縮し、残留物に１Ｌのジクロロメタン、０．５Ｌの水を加えた。氷浴下でゆっくりと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ｐＨを９～１０に調整した。濾過し、濾液から有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｆ（２４．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２１９．１．

【０４３２】

ステップ６：中間体１５ｇの調製

反応フラスコに中間体１５ｆ（２４ｇ）、ＤＣＭ（２００ｍＬ）をこの順に加え、０℃でＮＢＳ（２１．３４ｇ）を加え、混合物を室温で１時間反応させた。反応液に５００ｍＬのＤＣＭ、５００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｇ（２２．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９９．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４３３】

ステップ７：中間体１５ｈの調製

反応フラスコに中間体７ａ（５ｇ）、オルトギ酸トリメチル（１１．２ｇ）、ｐ－トル

エンスルホン酸（０．６０６ｇ）、エタノール（５０ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。系に約１００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｈ（４．５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，６Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４３４】

ステップ８：中間体１５ｉの調製

反応フラスコに中間体１５ｈ（４．５ｇ）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）を加え、氷浴下でゆっくりと水素化リチウムアルミニウム（０．９９８ｇ）を加え、次にゆっくりと室温に上がって１時間反応させた。反応完了後、氷浴下で反応液に少量の氷水を加えて反応をクエンチし、次に２００ｍＬのＤＣＭ、２００ｍＬの水を加え、濾過し、濾液から有機相を分離し、２００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮して中間体１５ｉ（３．９ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　３．５５（ｄｈｅｐｔ，Ｊ＝１５．８，５．４，４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，６Ｈ），２．２８（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１５．１，８．８，７．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１０．２，８．８，３．７，１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，１Ｈ）．

【０４３５】

ステップ９：中間体１５ｊの調製

反応フラスコに中間体１５ｇ（２．２ｇ）、中間体１５ｉ（１．３ｇ）、トリエチルシラン（１．７１ｇ）、アセトニトリル（２０ｍＬ）を加え、次にヨウ素（１．８７ｇ）を加え、９０℃に温度を上昇させて一晩反応させた。反応液を室温に冷却し、濃縮後、２００ｍＬのＤＣＭ、２００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、２００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｊ（１．９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３１９．２．

【０４３６】

ステップ１０：中間体１５ｋの調製

反応フラスコに中間体１５ｊ（１．９ｇ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）をこの順に加え、次にＮＢＳ（１．０６ｇ）を加え、混合物を室温で１時間反応させた。反応液に１００ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｋ（０．７５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３９７．２．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．０，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．９２（ｈｅｐｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，８．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２０．０，１５．４，１０．７，６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４３７】

ステップ１１：中間体１５ｌの調製

導波管に中間体１５ｋ（０．７ｇ）、（Ｅ）－１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル（０．４１９ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（０．１２９ｇ）、炭酸カリウム（０．７３１ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）、水（２ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$バブリングし、マイクロ波下１２０℃で２時間反応させた。反応液が室温に下がると、１００ｍＬの酢酸エチル、１００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｌ（０．５１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３８９．２．

【０４３８】

ステップ１２：中間体１５ｍの調製

反応フラスコに中間体１５ｌ（０．５ｇ）、ＤＣＭ（２０ｍＬ）、塩酸（０．６４４ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ、２．５７ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で５時間反応させた。系に１００ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた。有機相を分離し、さらに水相をＤＣＭ（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｍ（０．２４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３４３．１．

【０４３９】

ステップ１３：中間体１５ｎの調製

反応フラスコに中間体１５ｍ（０．１８ｇ）、アクリルアミド（０．０４１ｇ）、無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）をこの順に加え、０℃で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０７１ｇ）を加え、１時間反応させた。反応液を５０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに５０ｍＬのＤＣＭで抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１５ｎ（０．０９５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３６８．２．

【０４４０】

ステップ１４：中間体１５ｏの調製

反応フラスコに中間体１５ｎ（０．０９ｇ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）を加え、デス・マーチン酸化剤（０．２３３ｇ）を加え、室温で１時間反応させた。反応完了後、系にジクロロメタン（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、水相をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体１５ｏ（０．０８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３６４．１．

【０４４１】

ステップ１５：化合物１５の調製

反応フラスコに中間体１５ｏ（０．０８ｇ）、中間体１ｉ（０．１０４ｇ）、ジクロロエタン（５ｍＬ）を加え、１滴の酢酸を加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０２６ｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応完了後、系にジクロロメタン（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）を加えた。有機相を分離し、水相をジクロロメタン（５０ｍＬ）で２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物１５（０．０４２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８２８．４．

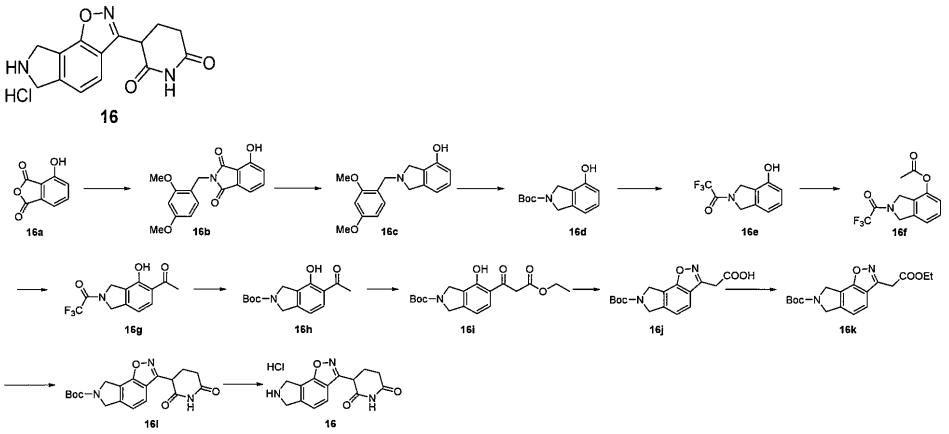
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１８（ｓ，２Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１

Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝３８．９，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１０．９，５．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，４Ｈ），１．８５－１．７０（ｍ，５Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝３６．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４２】

実施例１６：化合物１６の合成

【化２９０】




【０４４３】

ステップ１：中間体１６ｂの調製

１０℃で、反応フラスコに１６ａ（８１ｇ）、２，４－ジメトキシベンゼンメタンアミン（８３ｇ）、酢酸（５００ｍＬ）をこの順に加え、８０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水を加えて、固体が析出し、吸引濾過し、ケーキを水洗し、乾燥して９５．７８ｇの中間体１６ｂを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３１２．０２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）．

【０４４４】

ステップ２：中間体１６ｃの調製

１０℃で、２．５Ｍ水素化リチウムアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（２２７ｍＬ）をゆっくりと１６ｂ（９６．００ｇ）のテトラヒドロフラン（１０００ｍＬ）溶液に滴加し、８０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に１５ｗｔ％の水酸化ナトリウム水溶液、水を加え、吸引濾過し、ケーキをジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１：１溶液で洗浄し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して５５．８７ｇの中間体１６ｃを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８６．０１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．７１（ｍ，１２Ｈ）．

【０４４５】

ステップ３：中間体１６ｄの調製
反応フラスコに１６ｃ（４８．００ｇ）、メタノール（３５０ｍＬ）、水酸化パラジウム／炭素（４．８ｇ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４１．４ｇ）をこの順に加え、水素保護下、２５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮し、水、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して３４．４３ｇの中間体１６ｄを得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．０７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．９，７．８，２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５６－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．
【０４４６】
ステップ４：中間体１６ｅの調製
反応フラスコに１６ｄ（３５．００ｇ）、メタノール（２５０ｍＬ）、４Ｍ塩酸・ジオキサン溶液（１２３ｍＬ）をこの順に加え、２５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濃縮し、ピリジン（２００ｍＬ）、無水トリフルオロ酢酸（２５．２０ｇ）を加え、２５℃で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を３Ｍ塩酸水溶液に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液を濃縮し、乾燥して３２．４８ｇの中間体１６ｅを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２２９．９９．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．８２（ｄ，Ｊ＝２４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｔｄ，Ｊ＝７．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ）．
【０４４７】
ステップ５：中間体１６ｆの調製
反応フラスコに１６ｅ（３２．４８ｇ）、ジクロロメタン（３００ｍＬ）、トリエチルアミン（２８．４０ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（１．７２ｇ）、無水酢酸（１５．７８ｇ）をこの順に加え、２５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を水に注ぎ、激しく撹拌して、ジクロロメタンを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して純量３３．８２ｇの中間体１６ｆを得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．４１（ｔｄ，Ｊ＝７．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．７２（ｓ，１Ｈ），２．３１（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４４８】
ステップ６：中間体１６ｇの調製
反応フラスコに１６ｆ（３０．００ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（２９．３０ｇ）、ｏ－ジクロロベンゼン（２００ｍＬ）をこの順に加え、１５０℃で反応させ、完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をクエン酸水溶液に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して純量１８．１９ｇの中間体１６ｇを得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｓ，１Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．７４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４４９】

ステップ７：中間体１６ｈの調製
反応フラスコに１６ｇ（１８．１９ｇ）、水酸化ナトリウム（７．５６ｇ）、メタノール（１５０ｍＬ）、水（１５０ｍＬ）をこの順に加え、２５℃で２．５時間反応させ、反応液を濃縮してメタノールを除去し、残留物に１，４－ジオキサン（１５０ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１５．１４ｇ）を加え、２５℃で撹拌して２時間反応させた。反応液を水に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して１４．１０ｇの中間体１６ｈを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２７６．０７．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．３６（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，２．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）．

【０４５０】
ステップ８：中間体１６ｉの調製
反応フラスコに１６ｈ（１４．１０ｇ）、炭酸ジエチル（２７．００ｇ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させて、６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（９．１６ｇ）を加えた後、１２０℃に温度を上昇させて撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を３Ｍ塩酸水溶液に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して純量１４．９６ｇの中間体１６ｉを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２５０．２０．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．７２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，２．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，２．１Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，９Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５１】
ステップ９：中間体１６ｊの調製
反応フラスコに１６ｉ（１４．９６ｇ）、５０％のヒドロキシルアミン水溶液（６．３６ｇ）、エタノール（１５０ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濃縮してから水、酢酸エチルを加え、抽出して層分離し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、中間体１６ｊの粗生成物（１０．１３ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３１７．２０．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １２．５９（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄｔ，Ｊ＝１３．５，２．５Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，２．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，９Ｈ）．

【０４５２】
ステップ１０：中間体１６ｋの調製
反応フラスコに１６ｊ（１０．１３ｇ）、炭酸カリウム（１２．５５ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１５０ｍＬ）、ヨウ化エチル（７．０８ｇ）をこの順に加え、８０℃で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を水に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して純量１１．２２ｇの中間体１６ｋを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２４７．１６．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，９Ｈ），１．２１－１．１７（ｍ，３Ｈ）．

【０４５３】

ステップ１１：中間体１６ｌの調製

０℃で、Ｎ$_2$保護下、アクリルアミド（１．３２ｇ）をゆっくりと１６ｋ（１０．７２ｇ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）撹拌液に加え、さらに１Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（１８．６３ｍＬ）を滴加し、混合物を０℃で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、激しく撹拌して、酢酸エチルを加えて抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、精製して純量７．５２ｇの中間体１６ｌを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２７２．０２．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，２．６Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｄｔ，Ｊ＝１２．０，２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，９Ｈ）．

【０４５４】

ステップ１２：化合物１６の調製

反応フラスコに１６ｌ（１．００ｇ）、４Ｍ塩酸・ジオキサン溶液（１０ｍＬ）、酢酸エチル（５０ｍＬ）をこの順に加え、２５℃で反応させ、完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を直接濾過し、ケーキを酢酸エチルで洗浄した後、乾燥して、０．８３ｇの化合物１６を得た。

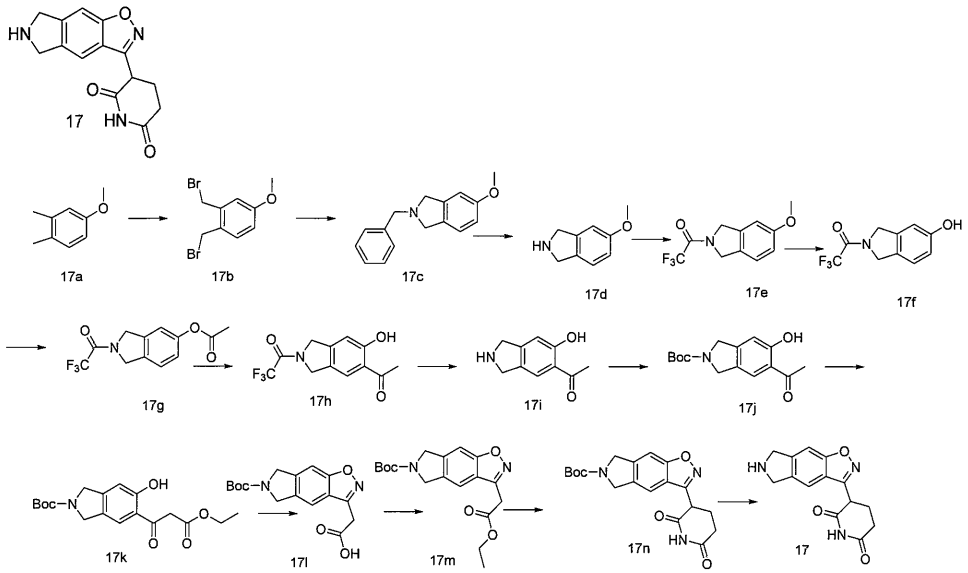
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２７２．１１．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１３（ｓ，１Ｈ），１０．３６（ｓ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｓ，２Ｈ），４．７０－４．６３（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．２，５．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４５５】

実施例１７：化合物１７の合成

【化２９１】




【０４５６】

ステップ１：中間体１７ｂの調製

反応フラスコに１７ａ（１８ｇ）、ＡＩＢＮ（０．７３８ｇ）、四塩化炭素（５００ｍＬ）、ＮＢＳ（４７．８ｇ）をこの順に加え、温度を６０℃に上げて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物にジクロロメタンを加えた。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して中間体１７ｂ（１８．７ｇ）を得た。

【０４５７】

ステップ２：中間体１７ｃの調製

反応フラスコに１７ｂ（１８．７ｇ）、ベンジルアミン（１．７８ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．１３ｍＬ）、トルエン（５０ｍＬ）をこの順に加え、温度を５０℃に上げて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応が終了し、撹拌を停止し、室温で合計２時間反応させた。反応液に酢酸エチル、１Ｍ　ＨＣｌ・氷水溶液を加えて抽出し、水相を収集し、次に固体炭酸水素ナトリウムでｐＨを９程度に調整して、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体１７ｃ（９．６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２４０．１．

【０４５８】

ステップ３：中間体１７ｄの調製

反応フラスコに１７ｃ（９．６ｇ）、メタノール（２００ｍＬ）、１０％のパラジウム炭素（５ｇ）、トルエン（５０ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換して、混合物を水素雰囲気下、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、パラジウム炭素を濾過して、ケーキをメタノールで２回を洗い流し、濾液を収集し、減圧蒸留により溶媒を除去して１７ｄ（４．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１４９．９．

【０４５９】

ステップ４：中間体１７ｅの調製

反応フラスコに１７ｄ（４ｇ）、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）、無水トリフルオロ酢酸（５．６３ｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水溶液を加えて反応をクエンチし、次に酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフ

ィーで精製して１７ｅ（４．５８ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｄ，Ｊ＝２１．７Ｈｚ，２Ｈ），４．７７（ｄｄ，Ｊ＝２１．４，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．６Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４６０】
ステップ５：中間体１７ｆの調製
反応フラスコに１７ｅ（４．６ｇ）、ジクロロメタン（２００ｍＬ）、三臭化ホウ素（１Ｍ、１８．７６ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷浴下で反応液に水を加えて反応をクエンチし、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去して１７ｆ（４．２ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．５９（ｍ，２Ｈ），４．９２（ｄ，Ｊ＝２０．８Ｈｚ，２Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，２Ｈ）．
【０４６１】
ステップ６：中間体１７ｇの調製
反応フラスコに１７ｆ（６．５ｇ）、ジクロロメタン（６０ｍＬ）、トリエチルアミン（７．８ｍＬ）、無水酢酸（２．９４ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にジクロロメタン、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、１７ｇ（７ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），４．８３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ）．
【０４６２】
ステップ７：中間体１７ｈの調製
反応フラスコに１７ｇ（６ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（４．３９ｇ）をこの順に加え、混合物を室温から次第に１５０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に水、３Ｍ塩酸水溶液を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧下で溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して１７ｈ（３．７８ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２７１．９．
【０４６３】
ステップ７：中間体１７ｊの調製
反応フラスコに１７ｈ（５５０ｍｇ）、ＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）、水酸化ナトリウム（２４２ｍｇ）の水溶液（５．００ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濃縮し、メタノールを除去して、水相を保持した。１７ｉを得た。系に１，４－ジオキサン（５ｍＬ）、Ｂｏｃ無水物（４３９ｍｇ、０．４６２ｍＬ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して１７ｊ（２００ｍｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．１１（ｄ，Ｊ＝１９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．５６（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５０（ｍ，４Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．
【０４６４】
ステップ８：中間体１７ｋの調製

反応フラスコに１７ｊ（３．５ｇ）、ＴＨＦ（３００ｍＬ）をこの順に加え、炭酸ジエチル（１４．９１ｇ、１５．２９ｍＬ）を加えて０℃程度に下げて、６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（５．０５ｇ、１２６ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、反応系を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｍ塩酸で水相のｐＨを１～２に調整し、次に酢酸エチルを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して、１７ｋ（７．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３４８．３．

【０４６５】

ステップ９：中間体１７ｌの調製

反応フラスコに１７ｋ（４．４ｇ）、ヒドロキシルアミン水溶液（４．１６ｇ、６３．０ｍｍｏｌ）、エタノール（５０ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機相を捨てた。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で水相のｐＨを２～３に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して１７ｌ（３．２５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．８３（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０４６６】

ステップ１０：中間体１７ｍの調製

反応フラスコに１７ｌ（３．１４ｇ）、炭酸カリウム（１．５００ｇ）、ＤＭＡ（５ｍＬ）、ヨウ化エチル（２．３０８ｇ、１．１８３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を８０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、酢酸エチルと水の混合溶液に注いだ。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、１７ｍ（２．４７ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７３（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝２３．８，１２．４Ｈｚ，４Ｈ），４．１９－４．１１（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６７】

ステップ１１：中間体１７ｎの調製

反応フラスコに１７ｍ（１．５ｇ）、ＴＨＦ（７５ｍＬ）をこの順に加え、アクリルアミド（０．２１５ｇ）を加え、－１５℃程度に温度を降下させて、１Ｍカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液（２．６０ｍＬ）を加え、系を０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、塩化アンモニウム溶液に滴加してクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して１７ｎ（０．８８ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１１（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝２９．４，１３．３Ｈｚ，４Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，９Ｈ）．

【０４６８】

ステップ１２：化合物１７の調製

反応フラスコに１７ｎ（０．４２８ｇ）、ジクロロメタン（１０．００ｍＬ）をこの順

に加え、次にトリフルオロ酢酸（３．２９ｇ、２．２１１ｍＬ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でｐＨを７～８に調整し、さらにジクロロメタンを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、回転蒸発により溶媒を除去して、１７（０．４３９ｇ）を得た。

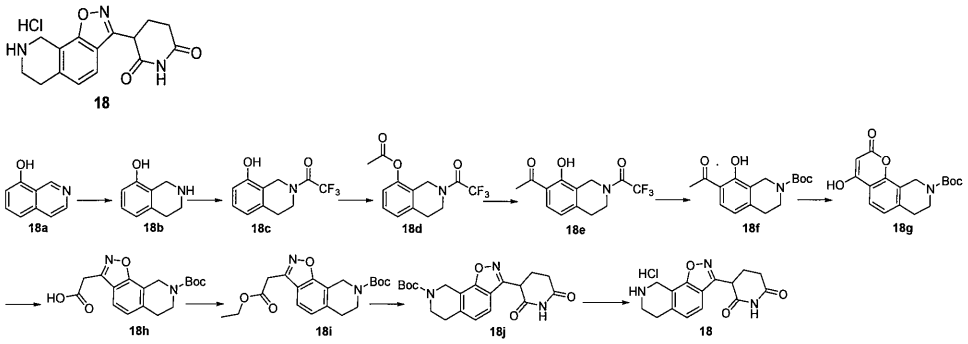
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２７２．２４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８１－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．３，５．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４６９】

実施例１８：化合物１８の合成

【化２９２】




【０４７０】

ステップ１：中間体１８ｂの調製

中間体１８ａ（２５ｇ）をメタノール（１０００ｍＬ）と酢酸（１０３ｇ、９９ｍＬ）において清澄化した後、高圧反応器に加え、水素圧３ＭＰａ、温度１１０℃と設定した。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に塩酸・ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、１００ｍＬ、４００ｍｍｏｌ）を加え、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に酢酸エチルを加えてスラリー化し、濾過し、ケーキを収集して、目的中間体１８ｂ（２８．９７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１５０．０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １０．０１（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４７１】

ステップ２：中間体１８ｃの調製

反応フラスコに中間体１８ｂ（２８．９７ｇ）、テトラヒドロフラン（３００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で無水トリフルオロ酢酸（２７．０ｍＬ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、濾過しケーキを収集して、目的中間体１８ｃ（２２．６７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２４４．０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．０３（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６８（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝２３．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７８（ｔｄ，Ｊ＝６．０，３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄｔ，Ｊ＝１６．８，５．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４７２】
ステップ３：中間体１８ｄの調製
反応フラスコに中間体１８ｃ（２２．６７ｇ）、ジクロロメタン（２００ｍＬ）、トリエチルアミン（２８．１ｇ、３８．６ｍＬ）、ＤＭＡＰ（０．２８２ｇ、２．３１１ｍｍｏｌ）をこの順に加え、氷浴下で無水酢酸（１０．３８ｇ、９．６８ｍＬ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１８ｄ（２１．９４ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３０（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄｔ，Ｊ＝８．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄｔ，Ｊ＝１０．１，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４７３】
ステップ４：中間体１８ｅの調製
反応フラスコに中間体１８ｄ（２１ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（１４．６２ｇ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１７０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、水を加えて反応をクエンチし、さらにジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、５００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１８ｅ（１０．１６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２８６．０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝２５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０４７４】
ステップ５：中間体１８ｆの調製
反応フラスコに中間体１８ｅ（１０．１６ｇ）、ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で水酸化ナトリウム（４．２４ｇ）の水（１００ｍＬ）溶液を滴加し、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留によりメタノールを除去し、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８．４９ｇ、９．０３ｍＬ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、１０００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１８ｆ（８．９６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１９２．０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．７２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．
【０４７５】
ステップ６：中間体１８ｇの調製
反応フラスコに中間体１８ｆ（８．７６ｇ）、炭酸ジエチル（１７．７６ｇ、１８．２１ｍＬ）、トルエン（９０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（６．０１ｇ、１５０ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、混合物を１２０℃に加熱して反

応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液を氷水に注いでクエンチし、１Ｍ塩酸溶液を加えてｐＨを１～２に調整し、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、６００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に石油エーテルを加えてスラリー化し、濾過し、ケーキを収集して、目的中間体１８ｇ（１２．０３ｇ）を得た。

【０４７６】

ステップ７：中間体１８ｈの調製

反応フラスコに中間体１８ｇ（９．５４ｇ）、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）、ヒドロキシルアミン水溶液（９．９３ｇ、９．２１ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液を加えてｐＨを８に調整し、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、有機相を水で２回抽出して合わせ、次に１Ｍ塩酸でｐＨを３に調整し、酢酸エチルを加えて３回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１８ｈ（９．０１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３３１．０．

【０４７７】

ステップ８：中間体１８ｉの調製

反応フラスコに中間体１８ｈ（９．０１ｇ）、炭酸カリウム（１１．２４ｇ）、ＤＭＡ（９０ｍＬ）、ヨウ化エチル（５．０７ｇ、２．６３ｍＬ、３２．５ｍｍｏｌ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を８０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１８ｉ（７．３３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６１．０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４７８】

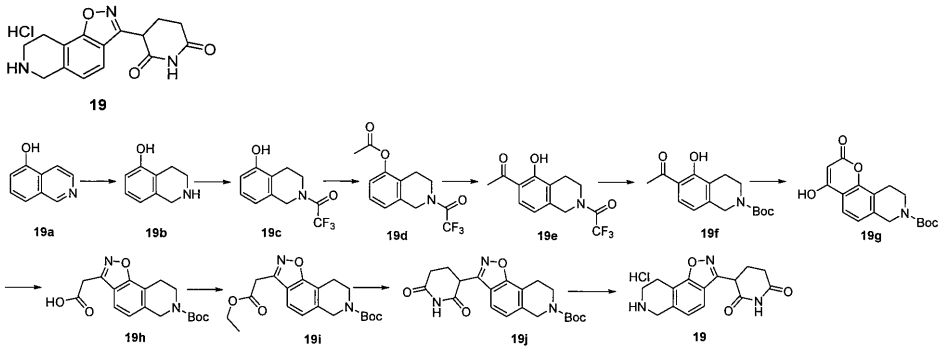
ステップ９：中間体１８ｊの調製

反応フラスコに中間体１８ｉ（７．３ｇ）、テトラヒドロフラン（８０ｍＬ）、アクリルアミド（０．８６４ｇ、１２．１５ｍｍｏｌ）をこの順に加え、$N_2$保護下、－１５℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液（１ｍｏｌ／Ｌ、１１．１４ｍＬ、１１．１４ｍｍｏｌ）を滴加し、完了したら０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、系を飽和塩化アンモニウム溶液に加え、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１８ｊ（４．５４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３８４．３．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７６（ｓ，２Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．５，５．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）．

【０４７９】
ステップ１０：化合物１８の調製
反応フラスコに中間体１８ｊ（３００ｍｇ）、酢酸エチル（５ｍＬ）をこの順に加え、塩酸・ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、３．８９ｍＬ、１５．５８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濃縮して化合物１８（２３５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８６．１０．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ）．
【０４８０】
実施例１９：化合物１９の合成
【化２９３】




【０４８１】
ステップ１：中間体１９ｂの調製
中間体１９ａをメタノール（１６８０ｍＬ）と酢酸（１６６ｍＬ）において清澄化した後、高圧反応器に加え、水素圧３ＭＰａ、温度１１０℃と設定した。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に塩酸・ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、２００ｍＬ、７９８ｍｍｏｌ）を加え、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に酢酸エチルを加えてスラリー化し、濾過し、ケーキを収集して、目的中間体１９ｂ（４６．９６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１５０．０．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ９．８１（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ）．
【０４８２】
ステップ２：中間体１９ｃの調製
反応フラスコに中間体１９ｂ（４０ｇ）、テトラヒドロフラン（４００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で無水トリフルオロ酢酸（６１．９ｇ、４１．０ｍＬ、２９５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、１０００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１９ｃ（８１ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：２４４．０４．
【０４８３】
ステップ３：中間体１９ｄの調製

反応フラスコに中間体１９ｃ（６５．３ｇ）、ジクロロメタン（６５０ｍＬ）、トリエチルアミン（８１ｇ、１１１ｍＬ、７９９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．８１３ｇ）をこの順に加え、氷浴下で無水酢酸（２９．９ｇ、２７．９ｍＬ、２９３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１９ｄ（５５．６ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．２８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝２７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８４】

ステップ４：中間体１９ｅの調製

反応フラスコに中間体１９ｄ（３０．７３ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（２１．４０ｇ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を１７０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、水を加えてクエンチし、さらにジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１９ｅ（１６．２１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２８６．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１２．７４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄｔ，Ｊ＝８．２，５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｔ，Ｊ＝１７．７，６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ）．

【０４８５】

ステップ５：中間体１９ｆの調製

反応フラスコに中間体１９ｅ（１５．７ｇ）、ＭｅＯＨ（１６０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で水酸化ナトリウム（６．５６ｇ）の水（１６０ｍＬ）溶液を滴加し、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留によりメタノールを除去し、１，４－ジオキサン（１６０ｍＬ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１３．１２ｇ、１３．９６ｍＬ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１９ｆ（１９．８３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：１９２．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１２．７６（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，５Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０４８６】

ステップ６：中間体１９ｇの調製

反応フラスコに中間体１９ｆ（１５．９２ｇ、５４．６ｍｍｏｌ）、炭酸ジエチル（３２．３ｇ、３３．１ｍＬ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（１０．９３ｇ、２７３ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、混合物を１２０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液を氷水に注いでクエンチし、１Ｍ塩酸溶液を加えてｐＨを１～

２に調整し、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に石油エーテルを加えてスラリー化し、濾過し、ケーキを収集して、目的中間体１９ｇ（１２ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．４６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０４８７】

ステップ７：中間体１９ｈの調製

反応フラスコに中間体１９ｇ（１２ｇ）、ＥｔＯＨ（１２０ｍＬ）、ヒドロキシルアミン水溶液（１２．４９ｇ、１１．５９ｍＬ、１８９ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えてｐＨを８に調整し、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、１Ｍ塩酸で水相のｐＨを３に調整し、酢酸エチルを加えて３回抽出し、有機相を合わせた後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体１９ｈ（１０．４４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３３１．０．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．８５（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０４８８】

ステップ８：中間体１９ｉの調製

反応フラスコに中間体１９ｈ（１０．４４ｇ）、炭酸カリウム（１３．０２ｇ）、ＤＭＡ（１１０ｍＬ）、ヨウ化エチル（５．８８ｇ、３．０５ｍＬ、３７．７ｍｍｏｌ）をこの順に加え、Ｎ$_2$保護下、混合物を８０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、酢酸エチル、水を加えて抽出し、有機相を分離し、８００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１９ｉ（８．３１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３６１．２．

【０４８９】

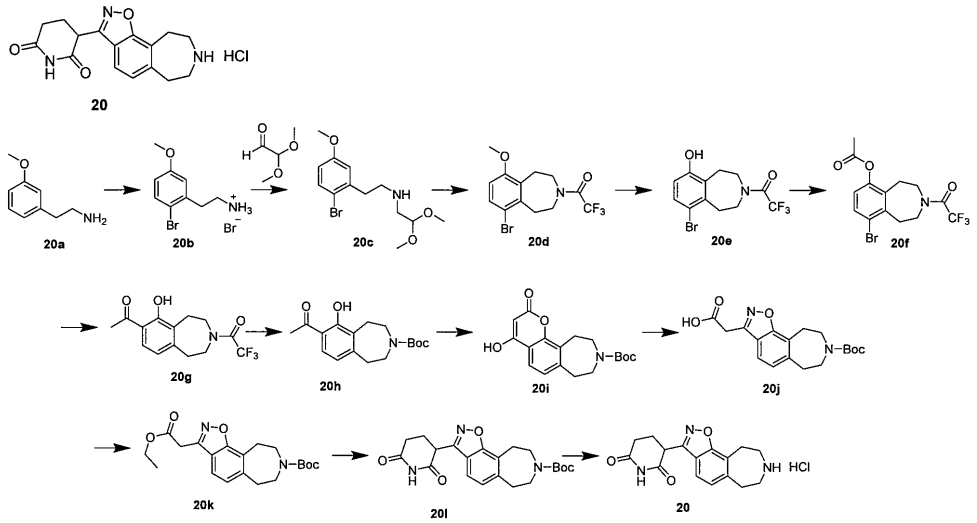
ステップ９：中間体１９ｊの調製

反応フラスコに中間体１９ｉ（５．５ｇ）、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）、アクリルアミド（０．７５９ｇ、１０．６８ｍｍｏｌ）をこの順に加え、Ｎ$_2$保護下、－１５℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液（１ｍｏｌ／Ｌ、９．９２ｍＬ、９．９２ｍｍｏｌ）を滴加し、完了したら０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、系を飽和塩化アンモニウム溶液に加え、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体１９ｊ（２．８１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：３８４．３４．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．５，５．２，３．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【０４９０】
ステップ１０：化合物１９の調製
反応フラスコに中間体１９ｊ（８５０ｍｇ）、酢酸エチル（２０ｍＬ）をこの順に加え、塩酸・ジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、１１．０３ｍＬ、４４．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濃縮して化合物１９（７６０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８６．１２．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ）．
【０４９１】
実施例２０：化合物２０の合成
【化２９４】




【０４９２】
ステップ１：中間体２０ｂの調製
１５℃で、臭素（５５．５ｇ）を２０ａ（５０ｇ）の酢酸（１８０ｍＬ）溶液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを滴加し、撹拌して、濾過した。ケーキを収集し、乾燥して中間体２０ｂ（９５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２３１．９．
【０４９３】
ステップ２：中間体２０ｃの調製
反応フラスコに２０ｂ（８０ｇ）、２，２ジメトキシエタナール（６６．９ｇ）、トリエチルアミン（２７．３ｇ）、無水硫酸ナトリウム（８０ｇ）、メタノール（６００ｍＬ）をこの順に加え、室温で一晩反応させた。反応液を－１５℃に温度を降下させて、水素化ホウ素ナトリウム（１４．６ｇ）を数回に分けて加え、完了したら室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、濃縮して約半分のメタノールを除去し、反応液にジクロロメタン、水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｃ（６０ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３１９．９．

【０４９４】
ステップ３：中間体２０ｄの調製
０℃で、窒素保護下、２０ｃ（４７ｇ）を無水トリフルオロ酢酸（１４８ｇ）に滴加し、完了したら室温に移して１時間反応させた。トリフルオロ酢酸（８７ｇ）を滴加し、４０℃に温度を上昇させて１時間反応させた。トリエチルシラン（６８ｇ）を滴加し、６０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に４００ｍＬの酢酸エチル、６００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で３回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｄ（２０．５ｇ）を得た。
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．６７（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４，５．７，３．４Ｈｚ，４Ｈ），３．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，６．４，４．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，２Ｈ）．

【０４９５】
ステップ４：中間体２０ｅの調製
０℃で、窒素保護下、三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液（１４６ｍＬ、１Ｍ）をゆっくりと２０ｄ（２０．５ｇ）のジクロロエタン（２００ｍＬ）撹拌液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をゆっくりと氷水に注ぎ、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して２０ｅ（１８．５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３３７．９．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ９．７４（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７３－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，２Ｈ）．

【０４９６】
ステップ５：中間体２０ｆの調製
０℃で、窒素保護下、無水酢酸（５．６５ｇ）をゆっくりと２０ｅ（１７．０ｇ）とトリエチルアミン（７．６３ｇ）のジクロロエタン（２００ｍＬ）撹拌液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をゆっくりと水に注ぎ、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して２０ｆ（１９．８ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３８１．７．

【０４９７】
ステップ６：中間体２０ｇの調製
反応フラスコに２０ｆ（１９．５ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（１８．７ｇ）、ｏ－ジクロロベンゼン（８０ｍＬ）をこの順に加え、１５０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を室温に温度を降下させて、２５０ｍＬの３Ｎ希塩酸、酢酸エチルを加えて抽出した。有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｇ（１１．２ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３００．０．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．８３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．９，９．６，５．９Ｈｚ，４Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ）．

【０４９８】
ステップ７：中間体２０ｈの調製
反応フラスコに２０ｇ（９．５ｇ）、メタノール（１００ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、水

酸化ナトリウム（１．９ｇ）をこの順に加え、室温で１時間反応させた。二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８．２ｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｈ（８．５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １２．８０（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．９２（ｑ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０４９９】

ステップ８：中間体２０ｉの調製

反応フラスコに２０ｈ（８．５ｇ）、炭酸ジエチル（１６．４ｇ）、トルエン（１００ｍＬ）をこの順に加え、６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（５．５７ｇ）を数回に分けて加え、反応液を１１５℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｉ（９．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３３０．１．

【０５００】

ステップ９：中間体２０ｊの調製

反応フラスコに２０ｉ（９．０ｇ）、ヒドロキシルアミン水溶液（８．７ｇ）、エタノール（１００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を８０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｊ（８．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３４５．４．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｑ，Ｊ＝１３．９，１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０５０１】

ステップ１０：中間体２０ｋの調製

反応フラスコに２０ｊ（８．５ｇ）、炭酸カリウム（３．３ｇ）、ヨウ化エチル（５．１ｇ）、ＤＭＡ（７０ｍＬ）をこの順に加え、反応液を８０℃に温度を上昇させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｋ（６．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３７３．１．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，６．６Ｈｚ，４Ｈ），３．５５（ｄｔ，Ｊ＝２８．２，５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．３，４．４Ｈｚ，９Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５０２】

ステップ１１：中間体２０ｌの調製

－１０℃で、窒素保護下、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液

（１４ｍＬ、１Ｍ）をゆっくりと２０ｋ（５．６ｇ）のテトラヒドロフラン（７０ｍＬ）撹拌液に滴加し、完了したら、保温して３０分間反応させた。アクリルアミド（０．７１ｇ）を称量して５ｍＬのテトラヒドロフランに溶解し、反応液に滴加して、反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をゆっくりと飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、酢酸エチルを加え、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２０ｌ（２．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３９７．９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｔ，Ｊ＝３１．４，５．０Ｈｚ，４Ｈ），３．２２－３．００（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，９Ｈ）．

【０５０３】

ステップ１２：化合物２０の調製

反応フラスコに２０ｌ（２．５ｇ）、酢酸エチル（３０ｍＬ）、塩酸・ジオキサン（１５ｍＬ、４Ｍ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して化合物２０（１８．５ｇ）を得た。

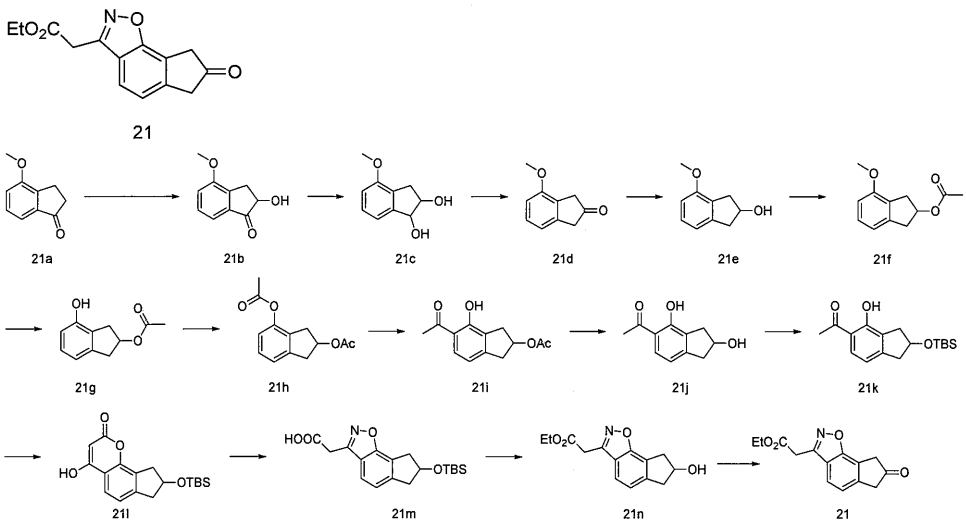
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３００．２．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｓ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．１９（ｍ，６Ｈ），２．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，５．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５０４】

実施例２１：化合物２１の合成

【化２９５】




【０５０５】

ステップ１：化合物２１ｂの調製

氷浴下で反応フラスコに２１ａ（３３．３ｇ）、ＭｅＯＨ（５００ｍＬ）、ヨードベンゼンジアセタート（８２ｇ、２４６ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（１２７ｇ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応

液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物をＴＨＦ（５００ｍＬ）に溶解し、次に塩酸（６Ｍ、６８．４ｍＬ）を加え、室温で３０分間反応させ、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応液のｐＨを８に調整し、次に２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して２１ｂ（１６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１７８．９．

【０５０６】

ステップ２：化合物２１ｃの調製

反応フラスコに２１ｂ（８０ｇ）、ＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）をこの順に加え、清澄化した後、水素化ホウ素ナトリウム（１７．８３ｇ、４７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を滴加してクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して、２１ｃ（８２ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，６．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，６．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５０７】

ステップ３：化合物２１ｄの調製

反応フラスコに２１ｃ（３５ｇ）、トルエン（３００ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸（６６．９ｇ）をこの順に加え、混合物を１２０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、有機溶媒酢酸エチル、水を加えて反応をクエンチし、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｄ（３５．５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ）．

【０５０８】

ステップ４：化合物２１ｅの調製

反応フラスコに２１ｄ（３５ｇ）、ＭｅＯＨ（４００ｍＬ）、水素化ホウ素ナトリウム（５．８３ｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を滴加してクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｅ（１８ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔｑ，Ｊ＝６．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６１（ｍ，２Ｈ）．

【０５０９】

ステップ５：化合物２１ｆの調製

反応フラスコに２１ｅ（６０ｇ）、ジクロロメタン（５００ｍＬ）、トリエチルアミン（１１１ｇ、１５２ｍＬ）、無水酢酸（４１．０ｇ、３８．２ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をそれぞれ、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮して２１ｆ（３７．２ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝２７．３，８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．４１（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，３Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝３４．６，１７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５１０】

ステップ６：化合物２１ｇの調製

氷浴下で、三塩化ホウ素（１９．２２ｇ、１６４ｍＬ）をゆっくりと２１ｆ（１７ｇ）のジクロロメタン（５００ｍＬ）撹拌液に滴加し、完了したら、混合物が自然に室温に上がって反応した。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に１６０ｍＬの１Ｍ　ＨＣｌ、２００ｍＬの水溶液を加えて反応をクエンチし、次にジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｇ（１５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：１９０．９．

【０５１１】

ステップ７：化合物２１ｈの調製

反応フラスコに２１ｇ（１６ｇ）、ジクロロメタン（２００ｍＬ）、トリエチルアミン（９．５０ｇ、１３．０１ｍＬ）、無水酢酸（５．２７ｇ、４．９１ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をそれぞれ、飽和塩化アンモニウム溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した後、減圧下で濃縮して２１ｈ（１４．８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^-$）ｍ／ｚ：２３３．０１．

【０５１２】

ステップ８：化合物２１ｉの調製

反応フラスコに２１ｈ（１１．６ｇ）、ジクロロメタン（３００ｍＬ）、ジルコニウム（ＩＶ）テトラクロリド（４６．２ｇ、１９８ｍｍｏｌ）をこの順に加え、５０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に３Ｍ塩酸水溶液、水、ジクロロメタンを加えた。有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｉ（１１．４ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．３４（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｔｔ，Ｊ＝６．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１７．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ）．

【０５１３】

ステップ９：化合物２１ｋの調製

反応フラスコに２１ｉ（１５．４ｇ）、エタノール（２００ｍＬ）、水酸化ナトリウム（２．６３ｇ）の水溶液（１０．００ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２Ｍ　ＨＣｌ水溶液を加えてｐＨを２～３に調整し、次に酢酸エチル、水を加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して、中間体の粗生成物２１ｊを得て、ジクロロエタン（２００ｍＬ）、イミダゾール（１７．９０ｇ）、ＴＢＳＣｌ（３９．６ｇ）を加え、還流させて一晩反応させた。反応液が室温に下がると、１００ｍＬのジクロロメタン、３００ｍＬの水を加えて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｋ（１５．４ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１２．２５（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｑ，Ｊ＝６．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝５６．３，１６．６，６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄ

ｄ，Ｊ＝１６．３，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），０．７８（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０５１４】

ステップ１０：化合物２１ｌの調製

反応フラスコに２１ｋ（８．４ｇ）、ＴＨＦ（３００ｍＬ）をこの順に加え、炭酸ジエチル（１６．１９ｇ、１６．５２ｍＬ）を加えて０℃程度に下げて、６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（５．４８ｇ、１３７ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、反応系を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｍ塩酸で水相のｐＨを１～２に調整し、次に酢酸エチルを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して、２１ｌ（１０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３３１．２．

【０５１５】

ステップ１１：中間体２１ｍの調製

反応フラスコに２１ｌ（１０ｇ）、ヒドロキシルアミン水溶液（９．９３ｇ、９．９３ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）、エタノール（１００ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に酢酸エチル、飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出し、有機相を捨てた。１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で水相のｐＨを２～３に調整し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して２１ｍ（１１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{-}$）ｍ／ｚ：３４６．２．

【０５１６】

ステップ１２：中間体２１ｎの調製

反応フラスコに２１ｍ（１０ｇ）、エタノール（１５０ｍＬ）、硫酸（１４．４０ｇ、７．８３ｍＬ、１４４ｍｍｏｌ）をこの順に加え、８５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整した。有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して、２１ｎ（５．８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２６１．９７．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄｔ，Ｊ＝６．４，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１２（ｍ，４Ｈ），３．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝３１．０，１６．５，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝３１．６，１６．５，３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５１７】

ステップ１３：中間体２１の調製

反応フラスコに化合物２１ｎ（３００ｍｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、デス・マーチン酸化剤（９７４ｍｇ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液に注いでクエンチした後、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、それぞれ２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液、２００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、化合物２１（３２０ｍｇ）を得た。

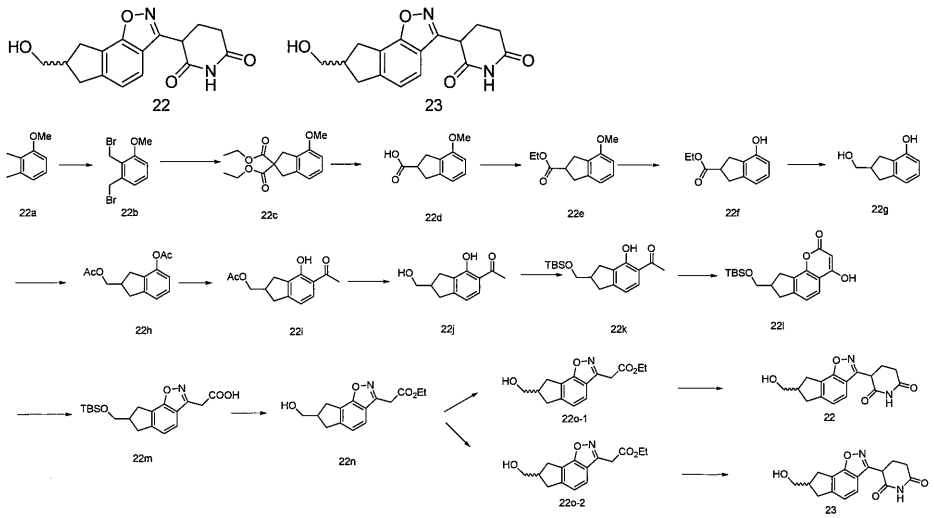
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２６０．０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｓ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５１８】

実施例２２、２３：化合物２２、２３の合成

【化２９６】



【０５１９】

ステップ１：中間体２２ｂの調製

反応フラスコに、ＣＣｌ$_4$（６７５０ｍＬ）、２２ａ（４５０ｇ）、２，２’－アゾビス（イソブチロニトリル）（１８．４５ｇ）、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１１９４ｇ）をこの順に加えた。混合物を８０℃に加熱して還流させて反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、石油エーテルを加えてスラリー化し、濾過し、ケーキを収集して中間体２２ｂ（８３３ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．８，８．１，１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．７７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，４Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ）．

【０５２０】

ステップ２：中間体２２ｃの調製

反応フラスコに、６０ｗｔ％のＮａＨ（１８７ｇ）、ＴＨＦ（２０００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下でマロン酸ジエチル（３００ｇ、２８４ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、２２ｂ（６０６ｇ）を加え、室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にゆっくりと飽和塩化アンモニウム溶液を滴加してクエンチし、２０００ｍＬの石油エーテル、２０００ｍＬの水を加えて抽出し、水相を１０００ｍＬの石油エーテルで２回抽出し、有機相を合わせて、５００ｍＬの飽和塩化アンモニウム溶液で２回洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して２６２ｇの中間体２２ｃを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２９３．２．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．１６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，７．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，４Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５２１】

ステップ３：中間体２２ｄの調製

反応フラスコに２２ｃ（１３０ｇ）、ＤＭＳＯ（１０００ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（３００ｍＬ）、塩化リチウム（４２．６ｇ）を加え、１８０℃で撹拌した。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を１０００ｍＬの氷水に注いでクエンチし、１Ｍ塩酸を加えてｐＨを２～３に調整し、１Ｌの酢酸エチルで３回抽出し、飽和食塩水で洗浄した後

、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、１９１ｇの中間体２２ｄを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：１９３．０５．
【０５２２】
ステップ４：中間体２２ｅの調製
反応フラスコに、２２ｄ（８５ｇ）、エタノール（１０００ｍＬ）、濃硫酸（４４ｇ）をこの順に加え、混合物を７０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応が完了し、反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。中和後、１００ｍＬの石油エーテルを加えて３回抽出し、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、９９ｇの中間体２２ｅを得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２２１．１．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．３６－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９６（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５２３】
ステップ５：中間体２２ｆの調製
反応フラスコに、Ｎ$_{2}$保護下、三臭化ホウ素（４１５ｇ、１６５７ｍＬ）を２２ｅ（１５０ｇ）のジクロロメタン（７５０ｍＬ）撹拌液に滴加し、温度を０℃以下に制限して反応させた。０℃でＭｅＯＨ（５００ｍＬ）を加えて３０分間反応させた後、次第に室温に戻して２時間撹拌し、反応が終了すると、反応液を１０００ｍＬの氷水と１０００ｍＬのジクロロメタンの混合溶媒に注いで撹拌し、分液漏斗で分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧下で溶媒を除去して、１２２ｇの中間体２２ｆを得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７０－６．６０（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．５２（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１６．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５２４】
ステップ６：中間体２２ｇの合成
反応フラスコに、０℃で、Ｎ$_{2}$保護下、２２ｆ（１３０ｇ）、テトラヒドロフラン（２０００ｍＬ）をこの順に加え、ゆっくりと水素化リチウムアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（１Ｍ、４３８ｍＬ）を滴加し、混合物を氷水浴下で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、ゆっくりと３Ｌの水を滴加して反応をクエンチし、濃塩酸でｐＨを１～２に調整し、２Ｌの酢酸エチルで３回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧下で溶媒を除去して、１２９ｇの中間体２２ｇを得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．８８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝３３．５，１６．２，８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｄｑ，Ｊ＝１３．９，８．１，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，３Ｈ）．
【０５２５】
ステップ７：中間体２２ｈの調製
反応フラスコに、２２ｇ（１２０ｇ）、４－ジメチルアミノピリジン（７．１４ｇ）、ジクロロメタン（２０００ｍＬ）、トリエチルアミン（１７７ｇ、２４４ｍＬ）をこの順

に加え、０℃でゆっくりとアセチルクロリド（１０１ｇ、９１ｍＬ）を滴加し、完了したら室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をジクロロメタンと水の混合溶媒に注ぎ、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、１２７ｇの中間体２２ｈを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２４９．３．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．１８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ）．

【０５２６】

ステップ８：中間体２２ｉの調製

反応フラスコに、２２ｈ（９１ｇ）、ジクロロメタン（２０００ｍＬ）、ジルコニウム（ＩＶ）テトラクロリド（３４２ｇ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、５０℃で撹拌して一晩反応させた。反応が完了し、反応液が室温に下がると、反応液を１０００ｍＬの氷水と１０００ｍＬのジクロロメタンの混合溶媒に注いだ。有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して９０ｇの中間体２２ｉを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２４７．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．３４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．１，５．３，２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．

【０５２７】

ステップ９：中間体２２ｊの調製

反応フラスコに２２ｉ（９５ｇ）、エタノール（９００ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で水酸化ナトリウム（７７ｇ）のＨ$_{2}$Ｏ（８００ｍＬ）溶液を滴加し、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を２Ｌの酢酸エチルと１Ｌの水で希釈し、ゆっくりと３Ｍ塩酸を加えてｐＨを３に調整し、分液し、水層を酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、８６ｇの中間体２２ｊを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２０５．１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．３４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．０，５．２，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，８．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，２Ｈ）．

【０５２８】

ステップ１０：中間体２２ｋの調製

反応フラスコに、２２ｊ（３７ｇ）、１，２－ジクロロエタン（７００ｍＬ）、イミダゾール（３６．６ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（２９．７ｇ）をこの順に加え、７５℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、ジクロロメタン、水を加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、６０ｇの中間体２２ｋを得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．３１（ｓ，１Ｈ），７．７１

（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，７．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．８２（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０５２９】

ステップ１１：中間体２２ｌの調製

反応フラスコに、２２ｋ（５５ｇ）、炭酸ジエチル（１０１ｇ、１０３ｍＬ）、トルエン（１０００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、６０ｗｔ％の水素化ナトリウム（３４．３ｇ、８５８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、完了したらゆっくりと１２０℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をゆっくりと氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して、５３．６ｇの中間体２２ｌを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４５．１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．３１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．０，１３．３，８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔｄ，Ｊ＝１４．８，１３．３，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，１Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０５３０】

ステップ１２：中間体２２ｍの調製

反応フラスコに、２２ｌ（５１ｇ）、塩酸ヒドロキシルアミン（６１．４ｇ）、ナトリウムエトキシド（６１．１ｇ）、エタノール（２０００ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を減圧下で溶媒を除去し、２Ｌの水を加え、飽和炭酸ナトリウム溶液でｐＨを８～９に調整し、酢酸エチルを加えて抽出し、水相を収集し、水相に１Ｍ塩酸を加えてｐＨを６～７に調整し、さらに酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を収集し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧下で溶媒を除去して、４７ｇの中間体２２ｍを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６０．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７２（ｍ，３Ｈ），０．８１（ｓ，９Ｈ），０．００（ｓ，６Ｈ）．

【０５３１】

ステップ１３：中間体２２ｎの調製

反応フラスコに、２２ｍ（４７ｇ）、エタノール（１５００ｍＬ）、濃硫酸（６５．１ｇ、３５．４ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、回転蒸発により溶媒を除去し、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴加して中和し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、４３ｇの中間体２２ｎを得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２７６．１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｑ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝２９．７，１６．４，８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．７０（ｍ，１Ｈ），１．

１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３２】

ステップ１４：中間体２２ｏ－１、２２ｏ－２の調製

分取による分割を実行し、４３ｇの中間体２２ｎを４３０ｍＬのジクロロメタン・エタノール溶液に溶解し、濃度は約１００．０ｍｇ／ｍＬであり、０．４５μｍ有機系フィルターで濾過して濾液を得た。装置はＹＭＣ高圧分取クロマトグラフで、クロマトカラムはＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ（３０×２５０ｍｍ、Ｓ－１０μｍ）で、移動相はＡ：エタノール　Ｂ：ｎ－ヘキサンであった。前のピークで９．０５７ｇの中間体２２ｏ－１を得て、後のピークで８．８３３ｇの中間体２２ｏ－２を得た。

２２ｏ－１：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２７６．１．

２２ｏ－２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２７６．１．

【０５３３】

ステップ１５：化合物２２の調製

反応フラスコに、$N_2$保護下、２２ｏ－１（１１．９３ｇ）、ＴＨＦ（２００ｍＬ）、アクリルアミド（３．３９ｇ）をこの順に加え、０℃に下げた後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．８９ｇ、３４．７ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、酢酸エチルを加えて抽出し、水相を酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、濾過し、ケーキを収集して６．７７ｇの化合物２２を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔｄ，Ｊ＝５．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｄｑ，Ｊ＝１６．９，６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，１Ｈ）．

【０５３４】

ステップ１６：化合物２３の調製

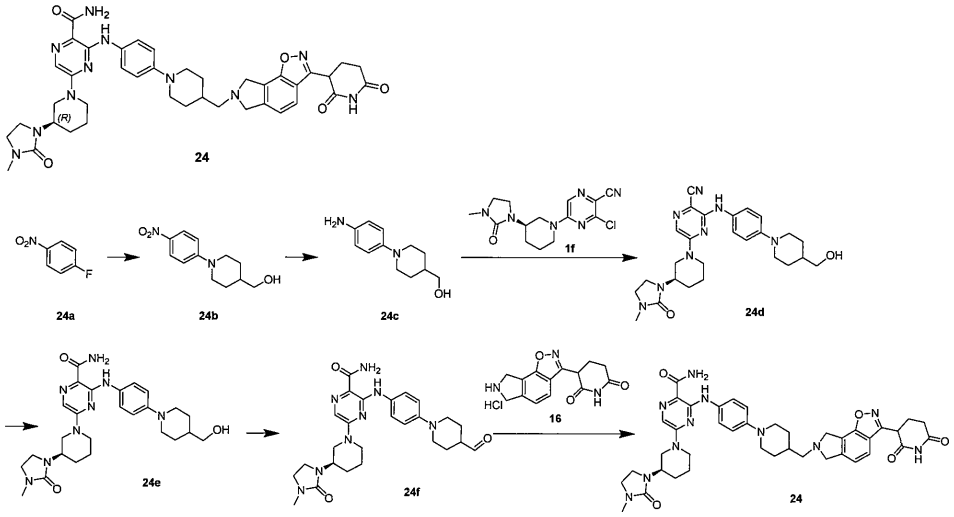
反応フラスコに、２２ｏ－２（１２．８３ｇ）、ＴＨＦ（２００ｍＬ）、アクリルアミド（３．６４ｇ）をこの順に加え、０℃に下げた後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４．１８ｇ、３７．３ｍＬ）を加え、$N_2$保護下、混合物を０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、酢酸エチルを加えて抽出し、水相を酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、濾過し、ケーキを収集して７．４５４ｇの化合物２３を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｔｄ，Ｊ＝５．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，１Ｈ）．

【０５３５】

実施例２４：化合物２４の合成

【化２９７】




【０５３６】

ステップ１：中間体２４ｂの調製

反応フラスコに２４ａ（７．００ｇ）、４－ピペリジンメタノール（６．８６ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．６２ｇ）、ジメチルスルホキシド（７０ｍＬ）をこの順に加え、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液に水を加え、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体２４ｂ（１３．７ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２３７．１．

【０５３７】

ステップ２：中間体２４ｃの調製

反応フラスコに中間体２４ｂ（１３．５ｇ）、１０％のパラジウム炭素（２．７０ｇ）、メタノール（２００ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換して、一晩反応させた。吸引濾過してパラジウム炭素を除去し、濃縮して中間体２４ｃ（９．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２０７．３．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．５，８．６，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５３８】

ステップ３：中間体２４ｄの調製

反応フラスコに中間体１ｆ（６．０ｇ）、２４ｃ（３．８６ｇ）、ＢＩＮＡＰ（１．１６ｇ）、炭酸セシウム（１８．２８ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．４２ｇ）、１，４－ジオキサン（８０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２４ｄ（７．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９１．５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．７９（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，５Ｈ），２．９９－２．８６（ｍ，２Ｈ）

，２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．５７－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，３Ｈ）．

【０５３９】

ステップ４：中間体２４ｅの調製

反応フラスコに中間体２４ｄ（６．９ｇ）、炭酸セシウム（４．５８ｇ）、水（２０ｍＬ）、ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）、メタノール（７０ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（４．７８ｇ）を滴加し、完了したら室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体２４ｅ（６．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５０９．５．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．４７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝４９．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６６－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．３２－３．２１（ｍ，６Ｈ），３．０３－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，２．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５４０】

ステップ５：中間体２４ｆの調製

反応フラスコに中間体２４ｅ（２．０ｇ）、ジクロロメタン（３０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３６ｇ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させた。三酸化硫黄・ピリジン（１．８８ｇ）をＤＭＳＯ（６ｍＬ）に溶解して、反応液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２４ｆ（１．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５０７．４．

【０５４１】

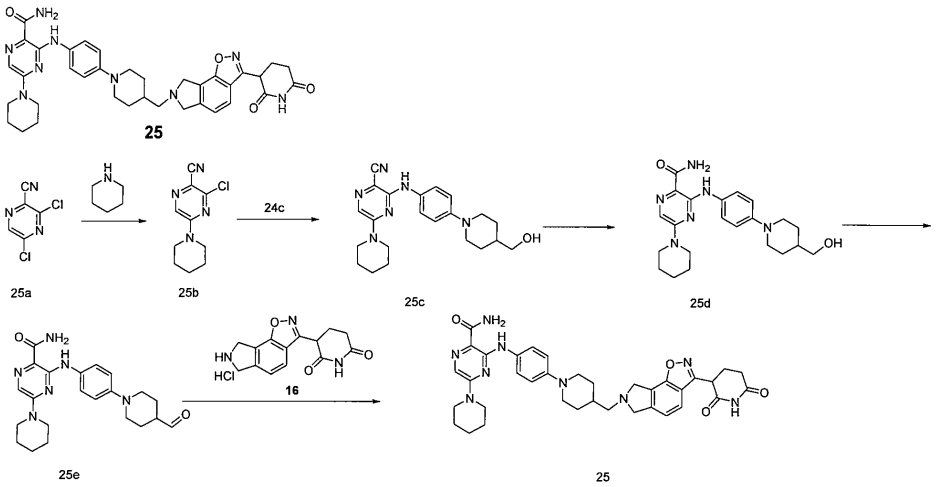
ステップ６：化合物２４の調製

反応フラスコに中間体２４ｆ（１６５ｍｇ）、１６（１００ｍｇ）、酢酸ナトリウム（２６．７ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４０．８ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にジクロロメタン、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物２４（１００ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６１．６．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．８５（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５０．６，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．１９（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝２８．７，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．５３（ｓ，１Ｈ），２．２０（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．６４（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０５４２】
実施例２５：化合物２５の合成
【化２９８】




【０５４３】
ステップ１：中間体２５ｂの調製
反応フラスコに２５ａ（５．０ｇ）、テトラヒドロピリジン（３．４９ｇ）、ＤＭＦ（４０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１８．５７ｇ、２５．１０ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応終了後、水を加えてクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して２５ｂ（６．６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２２３．２３．
【０５４４】
ステップ２：中間体２５ｃの調製
反応フラスコに２５ｂ（２．００ｇ）、２４ｃ（６．８６ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．５１ｇ）、炭酸セシウム（８．１２ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１８ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に酢酸エチル、水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２５ｃ（２．３ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３９３．４．
【０５４５】
ステップ３：中間体２５ｄの調製
反応フラスコに中間体２５ｃ（２．１ｇ）、炭酸セシウム（１．７４ｇ）、水（１０ｍＬ）、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）、メタノール（３０ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（１．８２ｇ）を滴加し、完了したら室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水、飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体２５ｄ（２．１ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４１１．３．
【０５４６】
ステップ４：中間体２５ｅの調製
反応フラスコに中間体２５ｄ（０．７５ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６３ｇ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させた。三酸化硫黄・ピリジン（０．８７ｇ）をＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解して、反応液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後

、反応液に酢酸エチル、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体２５ｅ（０．４５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４０９．３．

【０５４７】

ステップ５：化合物２５の調製

反応フラスコに中間体２５ｅ（８０ｍｇ）、１６（５０ｍｇ）、酢酸ナトリウム（１３．３ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．４ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にジクロロメタン、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物２５（２５ｍｇ）を得た。

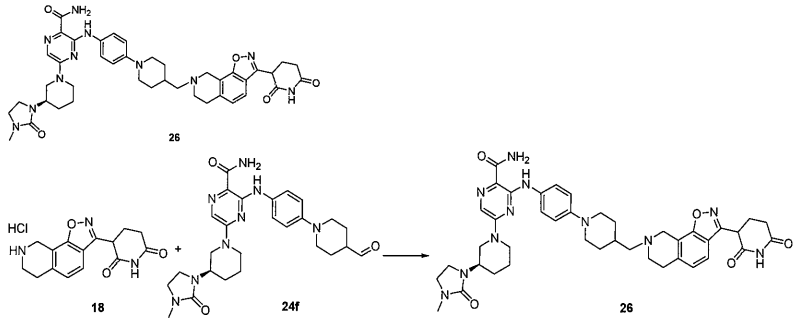
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６４４．４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１０（ｓ，１Ｈ），１１．０６（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），４．０５（ｓ，２Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，６Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．４，１２．５，５．４Ｈｚ，５Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｐ，Ｊ＝５．５，５．１Ｈｚ，４Ｈ），１．３１（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，３．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５４８】

実施例２６：化合物２６の合成

【化２９９】




【０５４９】

反応フラスコに、化合物１８（１０７ｍｇ）、中間体２４ｆ（６０ｍｇ）、酢酸（６．３１ｍｇ、６．０２μＬ）、１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して３０分間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３９．６ｍｇ）を加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物２６（１２４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７６．５８．

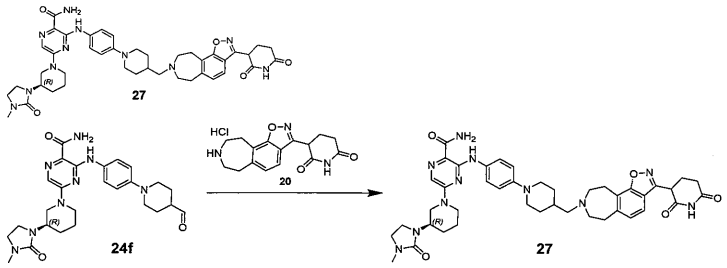
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ）

，７．１５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝２９．３，１３．９，６．４Ｈｚ，４Ｈ），３．０２－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．８１－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝２１．５，１０．８，７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．６９（ｍ，６Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５０】

実施例２７：化合物２７の合成

【化３００】




【０５５１】

ステップ１：化合物２７の調製

反応フラスコに中間体２４ｆ（１１３ｍｇ）、２０（７５ｍｇ）、酢酸ナトリウム（１８．３ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８．１ｍｇ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物２７（９０ｍｇ）を得た。

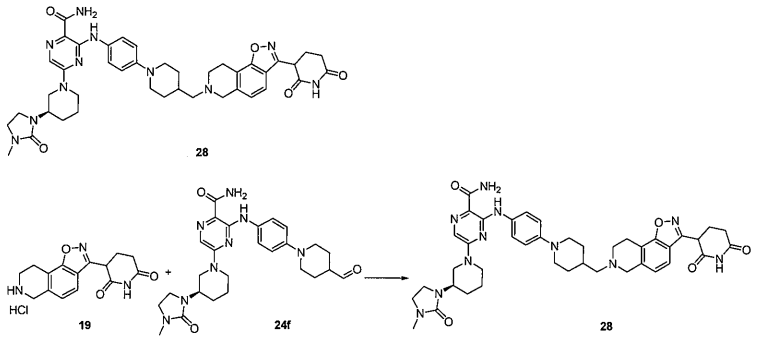
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７９０．６．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４７．１，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．８Ｈｚ，３Ｈ），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．５，３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９７（ｄｔ，Ｊ＝３２．０，１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，４Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，７Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝９．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．６３（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０５５２】

実施例２８：化合物２８の合成

【化３０１】




【０５５３】

反応フラスコに、化合物１９（１０７ｍｇ）、中間体２４ｆ（６０ｍｇ）、酢酸（６．３１ｍｇ、６．０２μＬ、０．１０５ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して３０分間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３９．６ｍｇ）を加え、室温で撹拌して１時間反応させた。反応が完了し、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１、体積比）により精製して、化合物２８（９６ｍｇ）を得た。

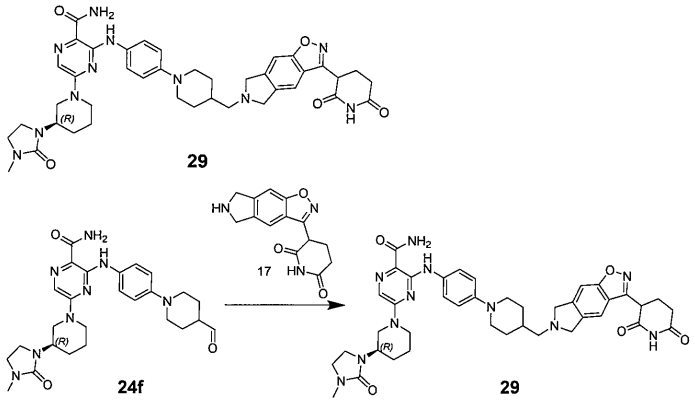
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７６．４０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．６５－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．５，１５．０，７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．０５－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．６９（ｍ，６Ｈ），１．６１－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｑ，Ｊ＝８．８，５．１Ｈｚ，２Ｈ）．

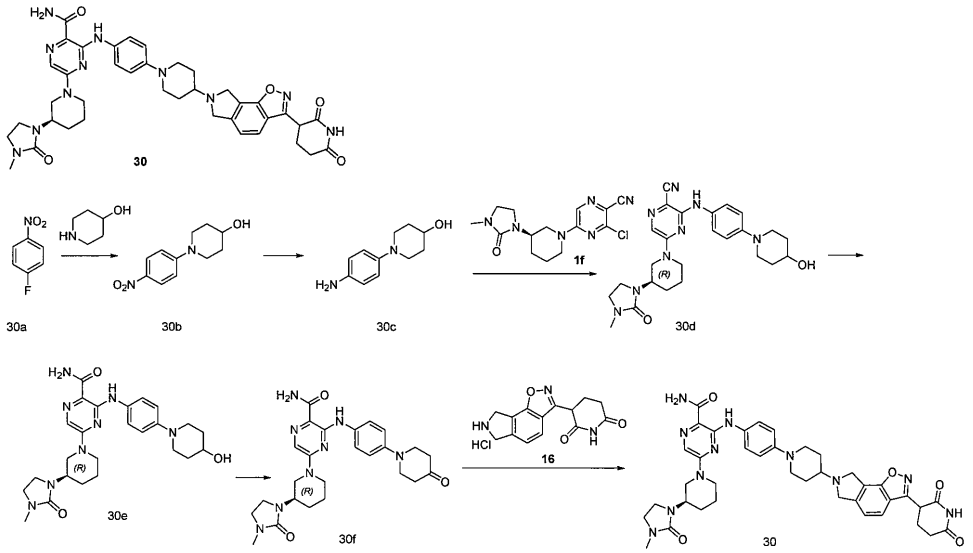
【０５５４】

実施例２９：化合物２９の合成

【化３０２】



【０５５５】
ステップ１：化合物２９の調製
反応フラスコに中間体２４ｆ（１１８ｍｇ）、１７（１００ｍｇ）、酢酸ナトリウム（２１．２ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３２．６ｍｇ）を加え、室温で１時間反応させた。反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物２９（６０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６２．５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．８３（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝２５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．９Ｈｚ，３Ｈ），３．３２－３．２１（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｄｔ，Ｊ＝２８．１，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，２Ｈ）．
【０５５６】
実施例３０：化合物３０の合成
【化３０３】




【０５５７】
ステップ１：中間体３０ｂの調製
反応フラスコに３０ａ（６．５ｇ）、ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）、ピペリジン－４－オール（５．１３ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７．８６ｇ、１３８ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応液を氷水溶液に注ぎ、吸引濾過し、ケーキを乾燥して３０ｂ（１０．１３ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２２３．２．
【０５５８】
ステップ２：中間体３０ｃの調製
反応フラスコに３０ｂ（１０ｇ）、１０％のパラジウム炭素（０．３ｇ、０．２８２ｍ

ｍｏｌ）、メタノール（１００ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換した後、水素雰囲気下、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、吸引濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液を濃縮して３０ｃ（８．４５ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．７０－６．６２（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．３７（ｍ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｔｑ，Ｊ＝８．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，６．４，２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，１０．４，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．０，９．７，３．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５９】

ステップ３：中間体３０ｄの調製

一口フラスコに、中間体１ｆ（５ｇ）、３０ｃ（３．００ｇ）、炭酸セシウム（１５．２４ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．９７１ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．３５０ｇ）、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して３０ｄ（６．６ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．００－６．７８（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｔ，Ｊ＝１２．３，４．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，４Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，１０．１，２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．４８（ｔｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．３，５．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６０】

ステップ４：中間体３０ｅの調製

一口フラスコに中間体３０ｄ（６．６ｇ）、ＤＭＳＯ（２５ｍＬ）、炭酸セシウム（４．０８ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（４．２４ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体３０ｅ（６．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９５．１９．

【０５６１】

ステップ５：中間体３０ｆの調製

氷浴下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８．４９ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）を３０ｅ（６．５ｇ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）撹拌液に加え、次に三酸化硫黄・ピリジン（６．２７ｇ）のＤＭＳＯ溶液（５ｍＬ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去して３０ｆ（５．９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９２．４７．

【０５６２】

ステップ６：化合物３０の調製

反応フラスコに３０ｆ（０．１５ｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１６（０．１４１ｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０５７ｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３０（１５ｍｇ）を得た。

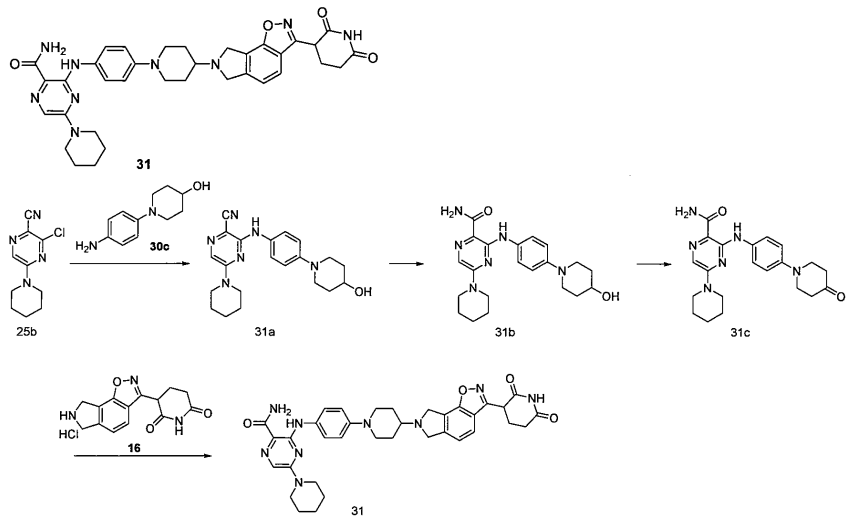
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４８．３５．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．１０（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，３Ｈ），３．２７（ｄｑ，Ｊ＝１５．０，８．１，７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．９７（ｄｔ，Ｊ＝３２．４，１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，３Ｈ），２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．５Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，３Ｈ）．

【０５６３】

実施例３１：化合物３１の合成

【化３０４】




【０５６４】

ステップ１：中間体３１ａの調製

一口フラスコに、中間体２５ｂ（１ｇ）、３０ｃ（０．８５９ｇ）、炭酸セシウム（４．３９ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２８０ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１０１ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して３１ａ（０．８５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３７８．４３．

【０５６５】

ステップ２：中間体３１ｂの調製

一口フラスコに中間体３１ａ（２．８ｇ）、ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）、炭酸セシウム（２．４ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２．５２ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して、目的中間体３１ｂ（２．８５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３９６．３７．

【０５６６】

ステップ３：中間体３１ｃの調製

氷浴下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５４ｇ）を３１ｂ（２．６ｇ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）撹拌液に加え、次に三酸化硫黄・ピリジン（１．５６ｇ）のＤＭＳＯ溶液（５ｍＬ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、次に２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧蒸留により溶媒を除去して３１ｃ（１．８５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｄｑ，Ｊ＝３４．２，５．９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５６７】

ステップ４：化合物３１の調製

反応フラスコに３１ｃ（０．１ｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１６（０．１１７ｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０４８ｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３１（６０ｍｇ）を得た。

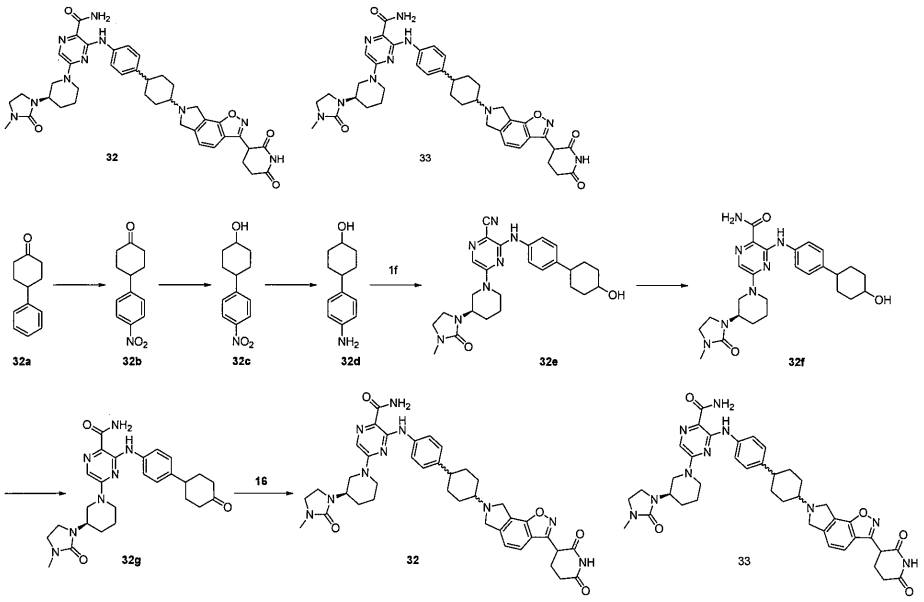
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６４９．４４．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０８（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．９２（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，２Ｈ），４．１１（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．５０（ｍ，８Ｈ）．

【０５６８】

実施例３２、３３：化合物３２、３３の合成

【化３０５】




【０５６９】

ステップ１：中間体３２ｂの調製

反応フラスコに３２ａ（１０ｇ）、ジクロロメタン（１００ｍＬ）、硫酸（１１．２６ｇ、６．１５ｍＬ、１１５ｍｍｏｌ）をこの順に加え、氷浴下で硝酸（４．７０ｇ、３．１１ｍＬ、７４．６ｍｍｏｌ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加えてクエンチし、２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して粗生成物を得て、粗生成物に少量のｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを加えてスラリー化し、吸引濾過して３２ｂ（７．４３ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２４－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔｄ，Ｊ＝１４．２，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．６，４．３，２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，６．１，３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，４．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５７０】

ステップ２：中間体３２ｃの調製

氷浴下で反応フラスコに３０ｂ（７．４ｇ）、ＭｅＯＨ（７０ｍＬ）、水素化ホウ素ナトリウム（１．２７７ｇ）をこの順に投入し、室温で反応させた。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に加えてクエンチし、２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して３２ｃ（６．０５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２０－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．９Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．９，６．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，１１．０，３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３７－１．２５（ｍ，２Ｈ）．

【０５７１】

ステップ３：中間体３２ｄの調製

反応フラスコに３２ｃ（６ｇ）、鉄粉（４．５４ｇ）、塩化アンモニウム（６ｇ）、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）をこの順に加え、８０℃に温度を上昇させて反応させた。反応終了後、吸引濾過して固体を除去し、濾液に２００ｍＬの酢酸エチルを加え、２００ｍＬの飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して３２ｄ（２．３５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．９３－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．４１（ｍ，２Ｈ），４．７７（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．０，１０．７，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｔｔ，Ｊ＝１２．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０５７２】

ステップ４：中間体３２ｅの調製

一口フラスコに、中間体１ｆ（１ｇ）、３２ｄ（０．７７５ｇ）、炭酸セシウム（３．０５ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．１９４ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０７０ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して３２ｅ（１．３１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：４７６．５０．

【０５７３】

ステップ５：中間体３２ｆの調製

一口フラスコに中間体３２ｅ（１．３ｇ）、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）、炭酸セシウム（０．８９１ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（０．９３０ｍＬ）を加

え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体３２ｆ（１．２１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９４．４７．

【０５７４】

ステップ６：中間体３２ｇの調製

反応フラスコに３２ｆ（１．５ｇ）、ＩＢＸ（１．７０２ｇ）、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、２００ｍＬの酢酸エチルを加え、２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して３２ｇ（１．０２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９２．４０．

【０５７５】

ステップ７：化合物３２、３３の調製

反応フラスコに３２ｇ（２００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１６（１８８ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７７ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒の極性ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（０：１００→１：２５））により精製して、３２（２１ｍｇ）、３３（２６ｍｇ）をこの順に得た。

３２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．３９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１６（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．２８（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｄｑ，Ｊ＝１１．０，５．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｑ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｑ，Ｊ＝１７．１，５．７，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝３７．４，１２．５Ｈｚ，４Ｈ），１．６８（ｄｔ，Ｊ＝２６．８，１２．６Ｈｚ，３Ｈ），１．５４（ｔ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，３Ｈ）．

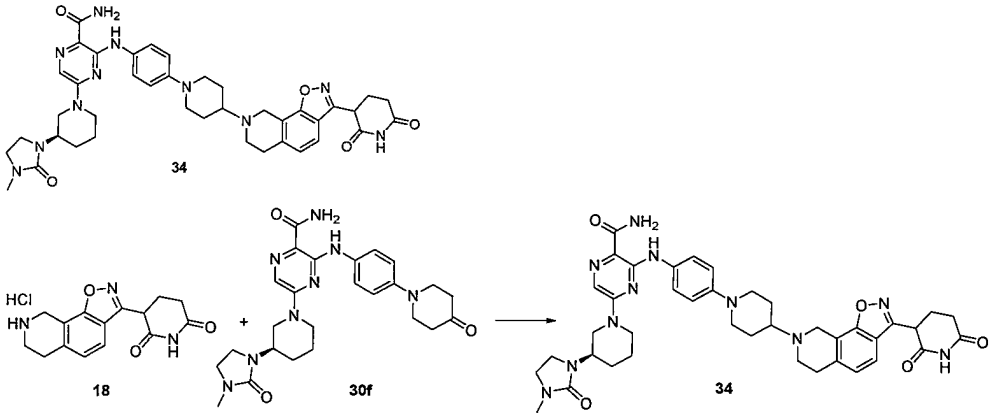
３３：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．５５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３３．０，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｓ，２Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．００（ｄｔ，Ｊ＝４０．８，１１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８２－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．４８（ｄｐ，Ｊ＝４９．１，１２．０Ｈｚ，５Ｈ）．

【０５７６】

実施例３４：化合物３４の合成

【化３０６】




【０５７７】

反応フラスコに、化合物１８（１１６ｍｇ）、中間体３０ｆ（２００ｍｇ）、酢酸（１２．２１ｍｇ、０．０１２ｍＬ、０．２０３ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して３０分間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７７ｍｇ、１．２２０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和して、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、１００ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物３４（８４ｍｇ）を得た。

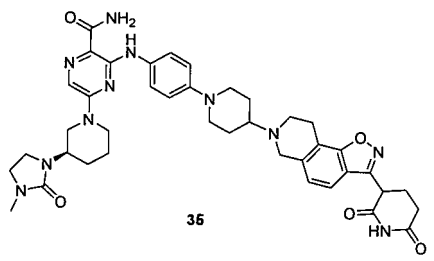
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６１．５５．

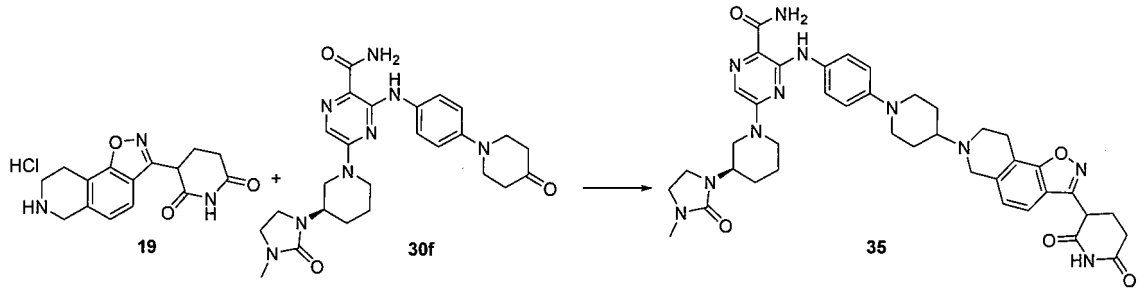
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝８．１，５．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０２－２．８５（ｍ，６Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，１Ｈ）．

【０５７８】

実施例３５：化合物３５の合成

【化３０７】




【０５７９】

反応フラスコに、化合物１９（１１３ｍｇ）、中間体３０ｆ（１９５ｍｇ）、酢酸（７１．４ｍｇ、０．０６８ｍＬ、１．１８８ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して３０分間反応させた後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７４．７ｍｇ、１．１８８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で撹拌して１時間反応させた。反応が完了し、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物３５（８０ｍｇ）を得た。

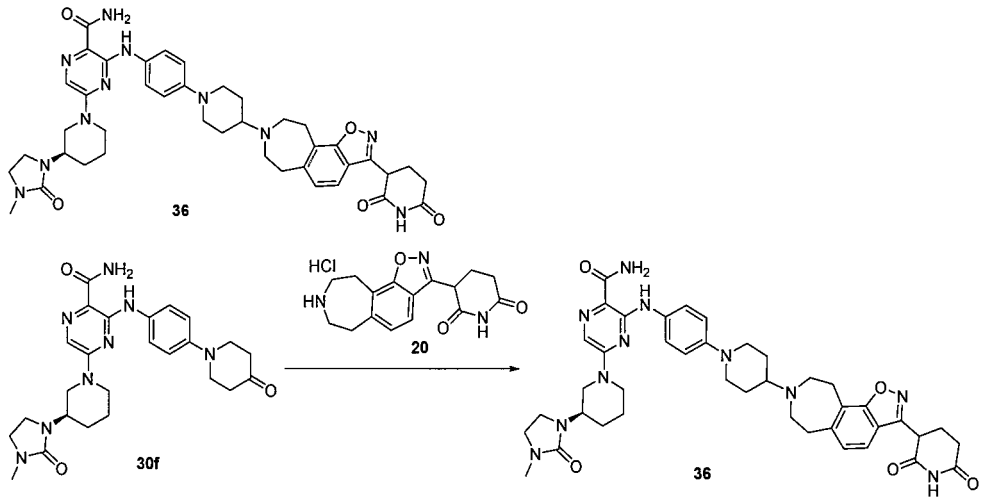
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６１．４４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），１０．９９（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝２１．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝８．０，５．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０３－２．８７（ｍ，６Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ）．

【０５８０】

実施例３６：化合物３６の合成

【化３０８】




【０５８１】

ステップ１：化合物３６の調製

反応フラスコに３０ｆ（１５０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、２０（１０２ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５７ｍｇ）を加え、８０℃で反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３６（１５ｍｇ）を得た。

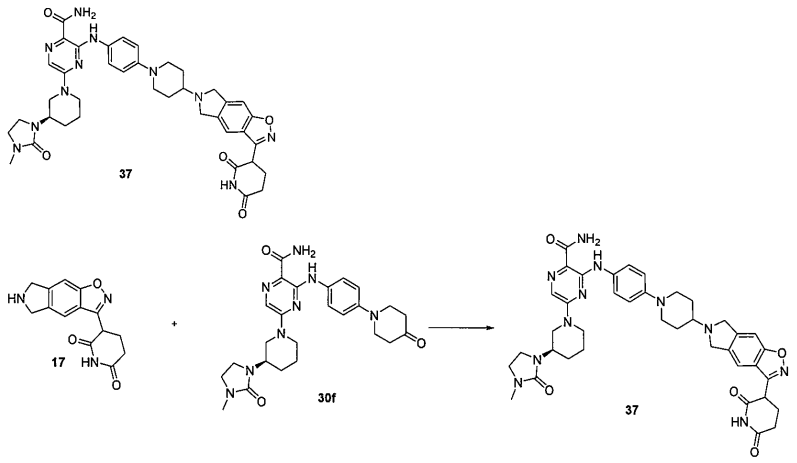
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７６．５９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝４４．９，１１．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，３Ｈ），３．２７（ｄｑ，Ｊ＝２０．６，８．１，７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），３．００－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｄｑ，Ｊ＝２２．８，６．１，５．７Ｈｚ，５Ｈ），２．７０（ｓ，４Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｓ，１Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．５８（ｄｄ，Ｊ＝３５．３，１２．４Ｈｚ，３Ｈ）．

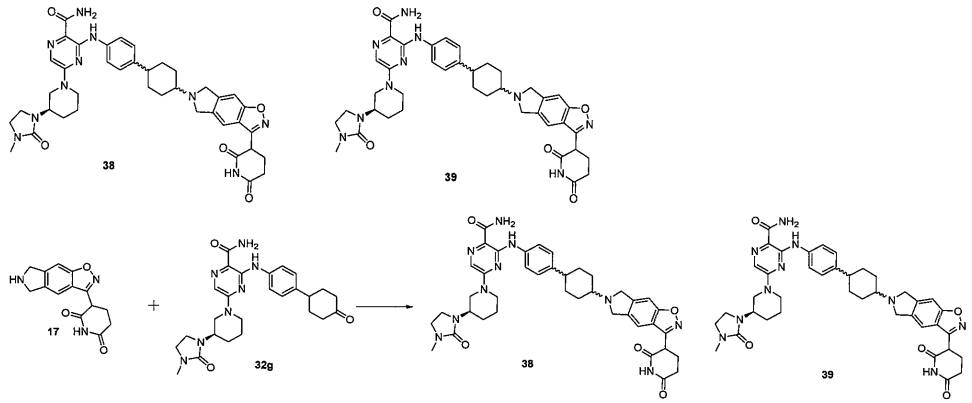
【０５８２】

実施例３７：化合物３７の合成

【化３０９】



【０５８３】
ステップ１：化合物３７の調製
反応フラスコに３０ｆ（１５０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１７（１４０ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５７ｍｇ）を加え、８０℃で反応させた。反応終了後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、３７（２５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４８．５３．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝４４．１，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，１１．１，６．９Ｈｚ，３Ｈ），２．９７（ｄｔ，Ｊ＝３３．５，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，１１．４，４．７Ｈｚ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５２（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５９（ｐ，Ｊ＝１６．０，１３．３Ｈｚ，３Ｈ）．
【０５８４】
実施例３８、３９：化合物３８、３９の合成
【化３１０】




【０５８５】
ステップ１：化合物３８、３９の調製
反応フラスコに３２ｇ（１３０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１７（１２２ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４９．９ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフ（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（０：１００→１：２５））に加えて精製し、３８（１７ｍｇ）、３９（２０ｍｇ）をこの順に得た。
３８：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．５４．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１６（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６１－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝２７．６Ｈｚ，４Ｈ），３．６２－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｑ，Ｊ＝１２．８，１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，１Ｈ

），２．５９－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｔｔ，Ｊ＝２６．４，１２．２Ｈｚ，５Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，３Ｈ）．

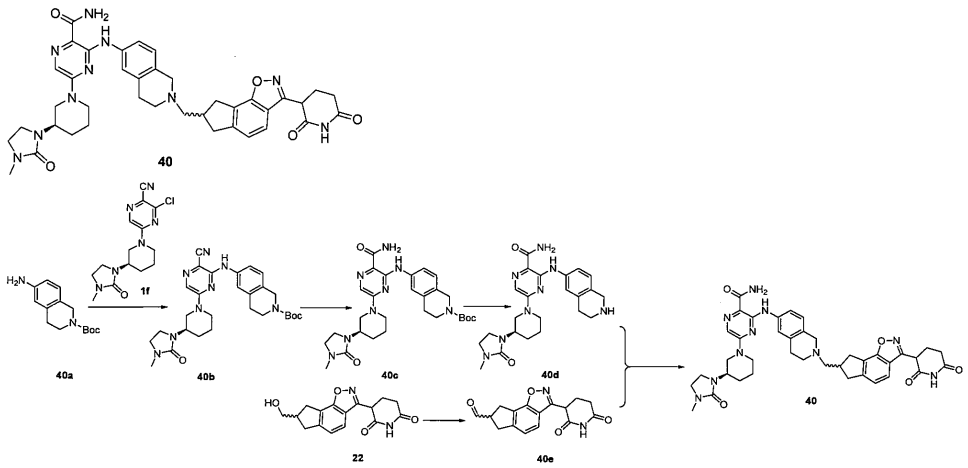
３９：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．５３．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３２．１，１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝２６．３Ｈｚ，４Ｈ），３．６１（ｔｔ，Ｊ＝１０．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄｔ，Ｊ＝４２．５，１２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．７３（ｍ，５Ｈ），１．６２－１．３１（ｍ，６Ｈ）．

【０５８６】

実施例４０：化合物４０の合成

【化３１１】




【０５８７】

ステップ１：中間体４０ｂの調製

反応フラスコに中間体１ｆ（１．５ｇ）、中間体４０ａ（１．１６１ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２９１ｇ）、炭酸セシウム（４．５７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１０５ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を２０ｍＬのジクロロメタンで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体４０ｂ（２．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５３３．４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．９８（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．５７（ｄｔ，Ｊ＝１１．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｔｄ，Ｊ＝６．８，３．７Ｈｚ，３Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，５Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０５８８】

ステップ２：中間体４０ｃの調製
反応フラスコに中間体４０ｂ（２．２ｇ）、ＤＭＳＯ（８ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．３４６ｇ）、水（８ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で３０ｗｔ％の過酸化水素（１．４０５ｇ、１．４０５ｍＬ、１２．３９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和亜硫酸ナトリウム溶液に反応液を注いでクエンチし、酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４０ｃ（２．１ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５５１．４０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｄｑ，Ｊ＝１１．４，５．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．３３－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，５Ｈ），１．７７（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２７．７，２３．７，１２．４，３．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．
【０５８９】
ステップ３：中間体４０ｄの調製
反応フラスコに、中間体４０ｃ（２．１ｇ）、ＴＦＡ（８．７０ｇ、５．８８ｍＬ、７６ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、２０ｍＬのジクロロメタンを加えて回転蒸発し、２回繰り返し、残留物を１０ｍＬのジクロロメタンにおいて清澄化した後、１００ｍＬの氷冷した１Ｍ水酸化ナトリウム溶液に滴加し、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４０ｄ（１．７ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４５１．４５．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２５（ｄ，Ｊ＝１９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝７．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｑ，Ｊ＝６．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝３４．２，８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｔｄｄ，Ｊ＝１５．２，９．５，５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３７－３．１８（ｍ，５Ｈ），３．１０－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．６４（ｓ，１Ｈ），２．５１（ｓ，１Ｈ），１．８７－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，１Ｈ）．
【０５９０】
ステップ４：中間体４０ｅの調製
反応フラスコに中間体２２（５０ｍｇ）、デス・マーチン酸化剤（１４１ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬの水、２０ｍＬの酢酸エチルを加えて３回抽出し、有機相を合わせて、５０ｍＬの飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４０ｅ（５０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９８．３１．
【０５９１】

ステップ５：化合物４０の調製

反応フラスコに中間体４０ｅ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体４０ｄ（８３ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和して、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４０（２６ｍｇ）を得た。

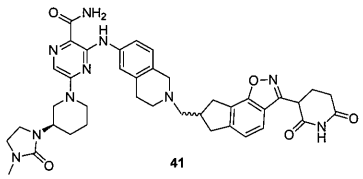
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３３．４２．

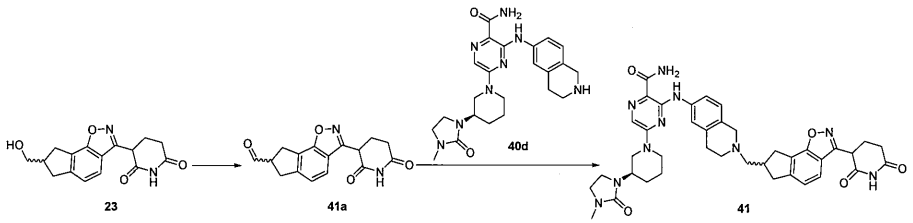
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，３Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．３１－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．１０－２．８３（ｍ，６Ｈ），２．７６（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，５．８Ｈｚ，３Ｈ），２．６７（ｓ，５Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｓ，１Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｔｄ，Ｊ＝２２．０，１１．４，６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５７（ｑ，Ｊ＝１２．３，１１．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５９２】

実施例４１：化合物４１の合成

【化３１２】




【０５９３】

ステップ１：中間体４１ａの調製

反応フラスコに中間体２３（５０ｍｇ）、デス・マーチン酸化剤（１４１ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬの水、２０ｍＬの酢酸エチルを加えて３回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４１ａ（５０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９８．２９．

【０５９４】

ステップ２：化合物４１の調製

反応フラスコに中間体４１ａ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソ

プロパノール（２ｍＬ）、中間体４０ｄ（８３ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和して、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４１（２６ｍｇ）を得た。

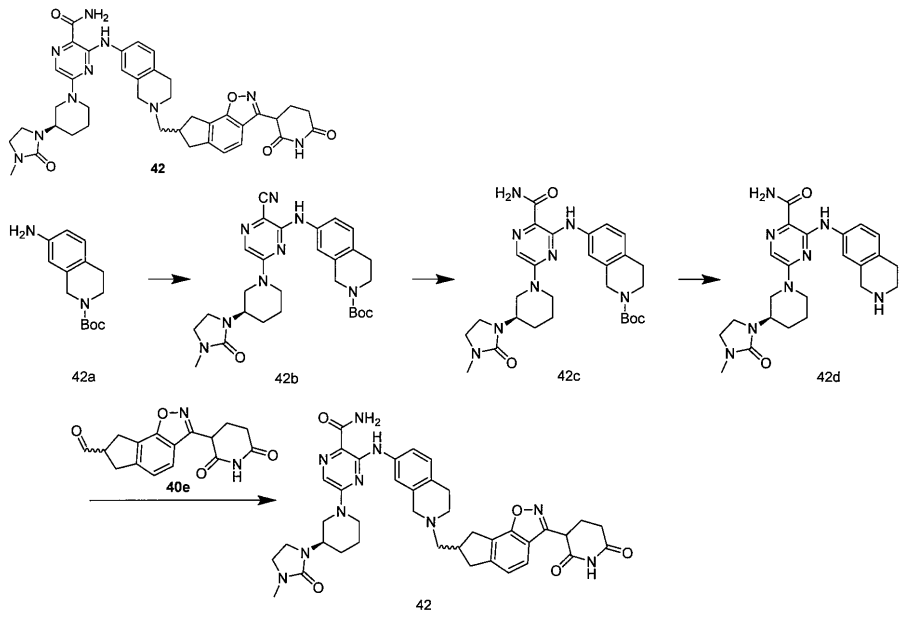
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３３．４０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．１４（ｍ，５Ｈ），３．１２－２．８４（ｍ，６Ｈ），２．８３－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｓ，１Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５９５】

実施例４２：化合物４２の合成

【化３１３】




【０５９６】

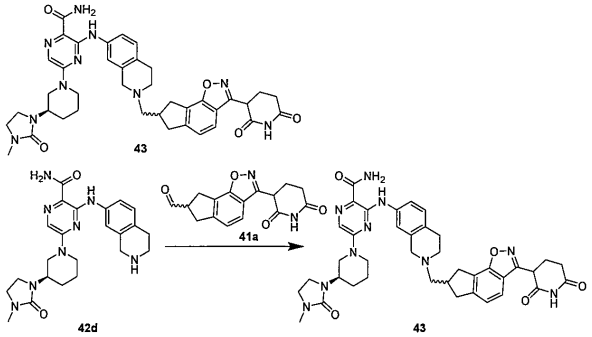
ステップ１：中間体４２ｂの調製

反応フラスコに４２ａ（１．１６ｇ）、１ｆ（１．５０ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２９ｇ）、炭酸セシウム（４．５７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１０ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に８０ｍＬの酢酸エチル、１４０ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体４２ｂ（２．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５３３．５．

【０５９７】
ステップ２：中間体４２ｃの調製
反応フラスコに中間体４２ｂ（２．２ｇ）、炭酸セシウム（１．３４ｇ）、水（１０ｍＬ）、ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（１．４０ｇ）を滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に１００ｍＬの水を加え、さらに飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過酸化水素水を中和し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体４２ｃ（１．９ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５５１．４．
【０５９８】
ステップ３：中間体４２ｄの調製
反応フラスコに中間体４２ｃ（０．３０ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬの水を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨを８程度に調整して、ＤＣＭ：ＭＥＯＨ＝１０：１で生成物を抽出し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濃縮して中間体４２ｄ（０．２０ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４５１．２．
【０５９９】
ステップ４：化合物４２の調製
反応フラスコに中間体４２ｄ（７６ｍｇ）、４０ｅ（５０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にジクロロメタン、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物４２（２０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３３．５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２２（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝３１．６，１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝８．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，１Ｈ）．
【０６００】
実施例４３：化合物４３の合成

【化３１４】




【０６０１】

ステップ１：化合物４３の調製

反応フラスコに中間体４２ｄ（７６ｍｇ）、４１ａ（５０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液にジクロロメタン、水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物４３（２４ｍｇ）を得た。

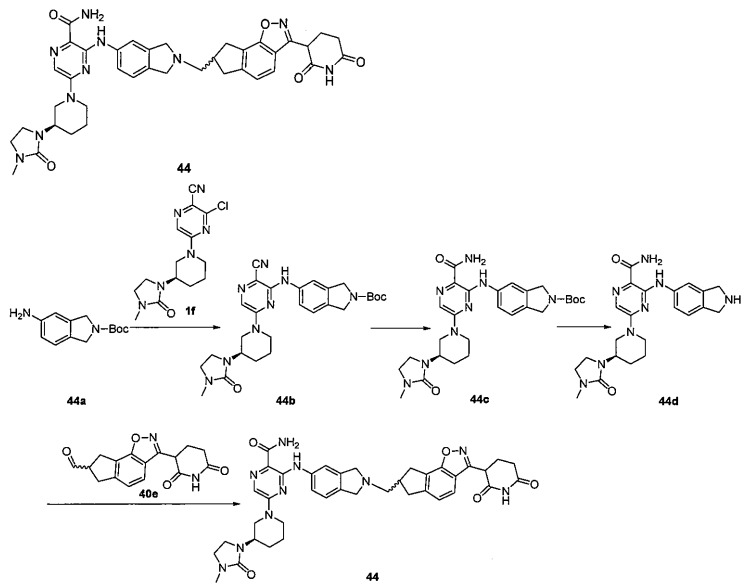
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３３．５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２２（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝３１．１，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝８．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６０２】

実施例４４：化合物４４の合成

【化３１５】



【０６０３】

ステップ１：中間体４４ｂの調製

反応フラスコに中間体１ｆ（１．５ｇ）、中間体４４ａ（１．３１５ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２９１ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４．５７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１０５ｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を２０ｍＬのジクロロメタンで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体４４ｂ（１．９９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５１９．３４．

【０６０４】

ステップ２：中間体４４ｃの調製

反応フラスコに中間体４４ｂ（１．９９ｇ）、ＤＭＳＯ（８ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．２５０ｇ）、水（８ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で３０ｗｔ％の過酸化水素（１．３０５ｇ、１．３０５ｍＬ、１１．５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温に戻して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を２００ｍＬの氷冷した飽和亜硫酸ナトリウム溶液に注いで反応をクエンチし、２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、さらに水相を５０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４４ｃ（１．８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５３７．４０．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，２．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２３（ｑ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｑ，Ｊ＝１１．５，１０．６Ｈｚ，４Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｈ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），１．７８（ｈ，Ｊ＝１２．７，１１．１Ｈｚ，３Ｈ），１．５７（ｄｔ，Ｊ＝１５．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，９Ｈ）．

【０６０５】

ステップ３：中間体４４ｄの調製

反応フラスコに中間体４４ｃ（１．８ｇ）、ＴＦＡ（７．６５ｇ、５．１７ｍＬ、６７．１ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去した。残留物を１０ｍＬのジクロロメタンにおいて清澄化した後、１００ｍＬの氷冷した１Ｍ水酸化ナトリウム溶液に滴加し、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４４ｄ（１．３６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４３７．３０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｓ，４Ｈ），３．６０（ｄｔｄ，Ｊ＝１４．９，１０．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ）．

【０６０６】

ステップ４：化合物４４の調製

反応フラスコに中間体４０ｅ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体４４ｄ（７２．７ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４４（４０ｍｇ）を得た。

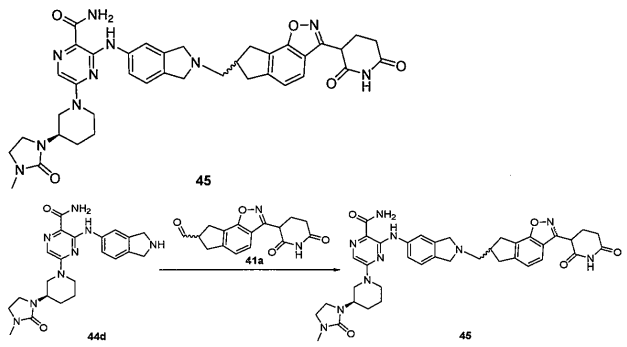
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７１９．５０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，４Ｈ），３．６１（ｔｔ，Ｊ＝１０．３，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），３．０５－２．８６（ｍ，５Ｈ），２．７７（ｄｄｔ，Ｊ＝１８．５，１２．１，５．９Ｈｚ，３Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６０７】

実施例４５：化合物４５の合成

【化３１６】




【０６０８】

反応フラスコに中間体４１ａ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体４４ｄ（７２．７ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４５（６０ｍｇ）を得た。

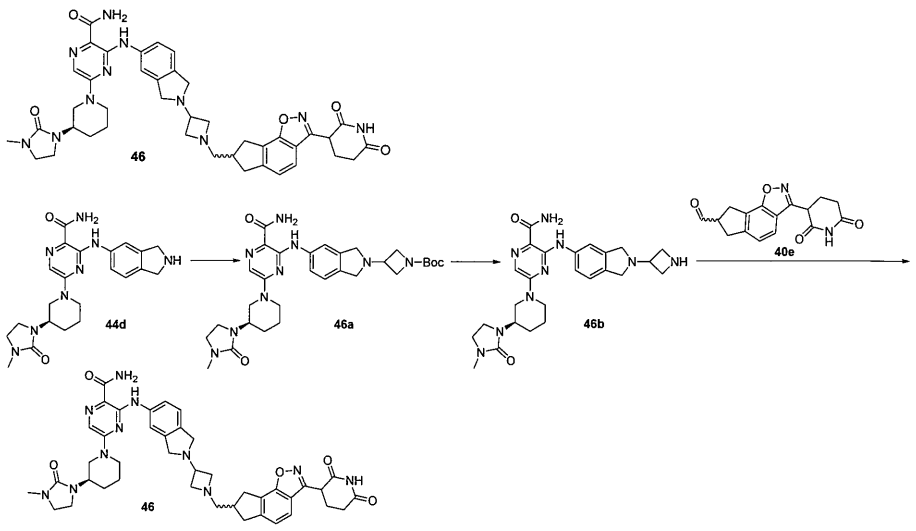
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７１９．４０．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，４Ｈ），３．６１（ｄｑ，Ｊ＝１１．０，５．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．８２（ｍ，６Ｈ），２．８１－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄｐ，Ｊ＝１２．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５６（ｑｄ，Ｊ＝１３．０，１２．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６０９】

実施例４６：化合物４６の合成

【化３１７】




【０６１０】

ステップ１：中間体４６ａの調製

反応フラスコに中間体４４ｄ（７００ｍｇ）、１－Ｂｏｃ－３－アゼチジノン（５４９ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（３ｍＬ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、酢酸（４８．１ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０２ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２０ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、１００ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、目的中間体４６ａ（６０１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５９２．５１．

【０６１１】

ステップ２：中間体４６ｂの調製

反応フラスコに中間体４６ａ（６０１ｍｇ）、ＴＦＡ（２３１６ｍｇ、１５６５μＬ、２０．３１ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で１時間反応させた。反応が完了し、反応液から減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物を１０ｍＬのジクロロメタンにおいて清澄化した後、１００ｍＬの氷冷した１Ｍ水酸化ナトリウム溶液に滴加し、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去して、目的中間体４６ｂ（４３４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４９２．３０．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６９（ｍ，８Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｑｄ，Ｊ＝１０．２，８．９，５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ）．

【０６１２】

ステップ３：化合物４６の調製

反応フラスコに中間体４０ｅ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体４６ｂ（８３ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和して、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４６（２０ｍｇ）を得た。

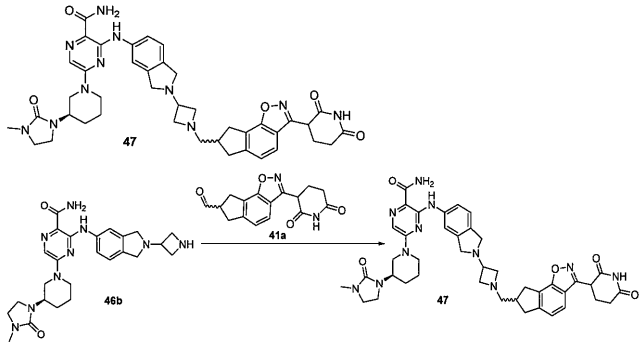
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７４．４７．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２８－３．１１（ｍ，５Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝４２．１，１１．７Ｈｚ，４Ｈ），２．９０－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６１３】

実施例４７：化合物４７の合成

【化３１８】




【０６１４】

反応フラスコに中間体４１ａ（５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体４６ｂ（８３ｍｇ）、酢酸（５．００ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．９３ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物４７（３０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７４．４９．

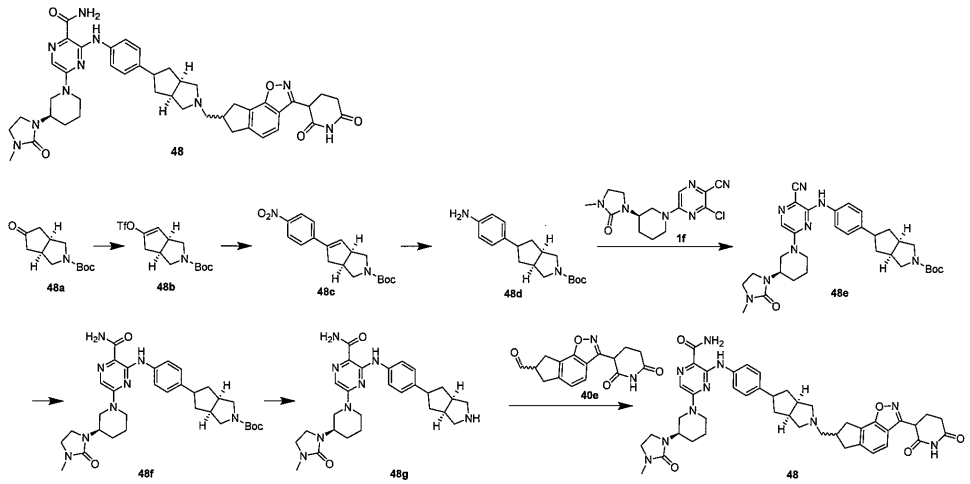
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．３１（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ

，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝１９．６，８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，４Ｈ），３．６０（ｄｑ，Ｊ＝１０．１，５．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｓ，１Ｈ），３．３０－３．１２（ｍ，５Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝４１．９，１１．７Ｈｚ，４Ｈ），２．９１－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１４．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６１５】

実施例４８：化合物４８の合成

【化３１９】




【０６１６】

ステップ１：中間体４８ｂの調製

－７８℃で、ヘキサメチルジシラザンリチウム（２６．６ｍＬ）を４８ａ（１．１６ｇ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）撹拌液に滴加し、保温して１時間反応させた。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（１．５０ｇ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解して、反応液に滴加した。完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を１００ｍＬの水に注ぎ、石油エーテルで２回抽出し、１回１００ｍＬであり、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体４８ｂ（６．２ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　５．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，８．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ）．

【０６１７】

ステップ２：中間体４８ｃの調製

反応フラスコに中間体４８ｂ（５．０ｇ）、４－ニトロフェニルボロン酸（２．３３ｇ）、炭酸カリウム（３．８７ｇ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）（０．５１ｇ）、水（１０ｍＬ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に８０ｍＬの酢酸エチル、１４０ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体４８ｃ（４．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３０．２１．

【０６１８】

ステップ３：中間体４８ｄの調製

反応フラスコに中間体４８ｃ（０．３０ｇ）、１０％のパラジウム炭素（０．８４ｇ）、メタノール（６０ｍＬ）、ジクロロメタン（３０ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換して、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、吸引濾過してパラジウム炭素を除去し、濃縮して中間体４８ｄ（３．７２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０２．２１．

【０６１９】

ステップ４：中間体４８ｅの調製

反応フラスコに中間体４８ｄ（１．８８ｇ）、１ｆ（２．０ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．３９ｇ）、炭酸セシウム（６．０９ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１４ｇ）、ジオキサン（５０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に８０ｍＬの酢酸エチル、１４０ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体４８ｅ（３．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５８７．３．

【０６２０】

ステップ５：中間体４８ｆの調製

反応フラスコに中間体４８ｅ（３．０ｇ）、炭酸セシウム（１．４３ｇ）、水（１０ｍＬ）、ＤＭＳＯ（３５ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（１．４９ｇ）を滴加し、完了したら室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に１００ｍＬの水を加え、さらに飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過酸化水素水を中和し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体４８ｆ（２．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６０５．４．

【０６２１】

ステップ６：中間体４８ｇの調製

反応フラスコに中間体４８ｆ（０．４５ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に水（５０ｍＬ）を加え、さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨを８程度に調整し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体４８ｇ（０．２０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５０５．５．

【０６２２】

ステップ７：化合物４８の調製

反応フラスコに中間体４８ｇ（８５ｍｇ）、４０ｅ（５０ｍｇｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物４８（３２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．５．

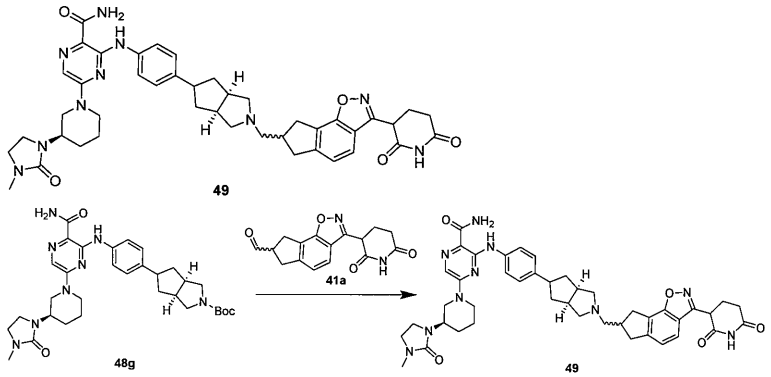
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２２（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．

４０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，３Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，４．８Ｈｚ，３Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６２３】

実施例４９：化合物４９の合成

【化３２０】




【０６２４】

ステップ１：化合物４９の調製

反応フラスコに中間体４８ｇ（８５ｍｇ）、４１ａ（５０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２０ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物４９（５０ｍｇ）を得た。

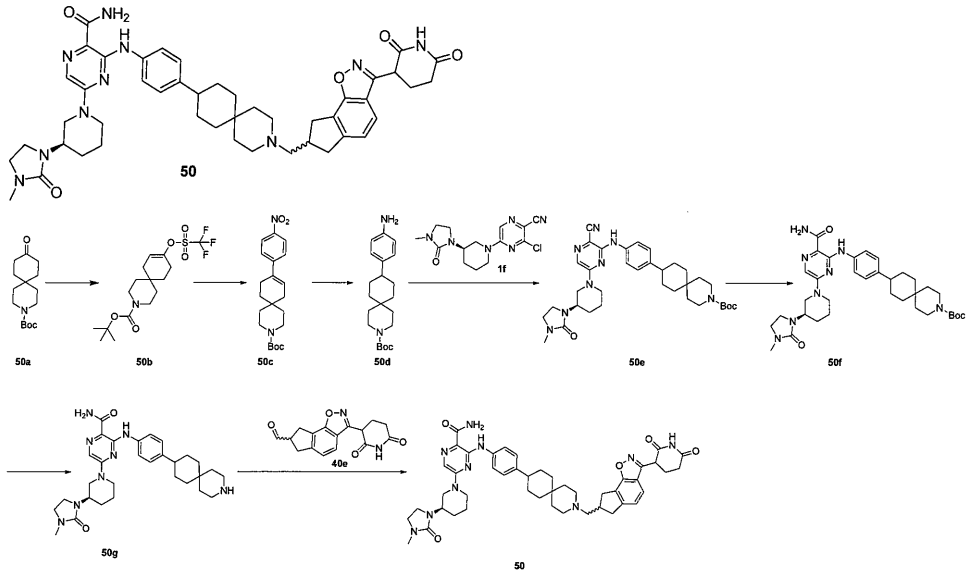
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．５．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２２（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，３Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３２（ｍ，３Ｈ）．

【０６２５】

実施例５０：化合物５０の合成

【化３２１】




【０６２６】

ステップ１：中間体５０ｂの調製

－７８℃で、窒素保護下、ヘキサメチルジシラザンリチウム（２．８２ｇ、１６．８５ｍＬ）をゆっくりと５０ａ（３ｇ）のＴＨＦ溶液（３０ｍＬ）に滴加し、完了したら混合物を－７８℃で１時間反応させた。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（４．８１ｇ）のＴＨＦ溶液（３０ｍＬ）をゆっくりと反応液に加え、完了したら室温に上がって反応させた。反応終了後、系に２００ｍＬの石油エーテルを加え、２００ｍＬの飽和食塩水を加えて、抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５０ｂ（４．５１ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　５．６４（ｔｄ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１３（ｔｑ，Ｊ＝６．４，２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝４．９，２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｓ，９Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ）．

【０６２７】

ステップ２：中間体５０ｃの調製

反応フラスコに４－ニトロフェニルボロン酸（１．６ｇ）、５０ｂ（４．５９ｇ）、炭酸カリウム（３．９７ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．７８３ｇ）、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）、水（８ｍＬ）をこの順に加え、窒素で数回交換した後、混合物を９０℃に加熱して反応させた。反応終了後、約２００ｍＬのｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して粗生成物を得て、石油エーテルを加えてスラリー化して５０ｃ（３．８３ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０８－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４６（ｍ，２Ｈ），６．２４（ｔｄ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝１１．９，５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄｔ，Ｊ＝４．６，２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ）．

【０６２８】

ステップ３：中間体５０ｄの調製

反応フラスコに５０ｃ（３．８３ｇ）、１０％のパラジウム炭素（１ｇ）、メタノール（５０ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換した後、水素雰囲気下、室温で一晩反応させた。反応終了後、吸引濾過し、濾液を濃縮して５０ｄ（３．６ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．８５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，４Ｈ），２．２６（ｔｔ，Ｊ＝１０．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｐｄ，Ｊ＝７．７，７．１，２．８Ｈｚ，６Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔｄ，Ｊ＝１３．０，５．１Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６２９】

ステップ４：中間体５０ｅの調製

一口フラスコに中間体１ｆ（１．６ｇ）、５０ｄ（２．８４ｇ）、炭酸セシウム（４．８８ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．３１１ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１１２ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して５０ｅ（２．６ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），４．４１－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝６．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．９，７．６，４．７Ｈｚ，８Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝２１．２，９．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，５Ｈ），１．６４－１．４６（ｍ，７Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．１７（ｍ，４Ｈ）．

【０６３０】

ステップ５：中間体５０ｆの調製

一口フラスコに中間体５０ｅ（２．５ｇ）、ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．２９ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２．２５４ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体５０ｆ（２．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６４７．４７．

【０６３１】

ステップ６：中間体５０ｇの調製

一口フラスコに５０ｆ（２．４ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、ＴＦＡ（８．４６ｇ、５．７２ｍＬ、７４．２ｍｍｏｌ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、系を２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、さらに２００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して５０ｇ（１．７３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５４７．４８．

【０６３２】

ステップ７：化合物５０の調製

反応フラスコに４０ｅ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、５０ｇ（１０９ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５０（５６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８２９．５７．

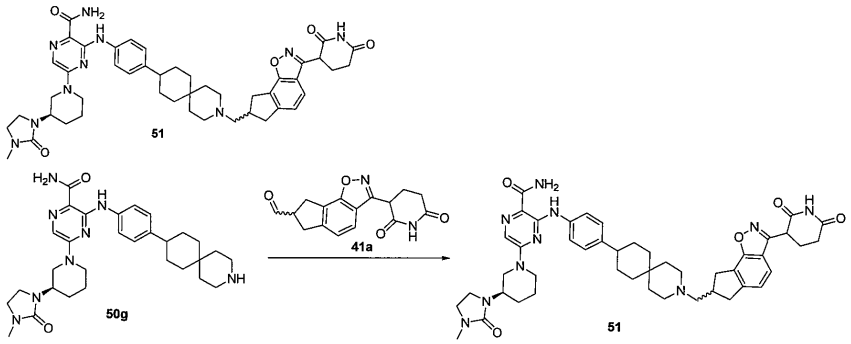
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ

，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６３－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．１１－２．７３（ｍ，７Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，７Ｈ），１．４１（ｓ，２Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，２Ｈ）．

【０６３３】

実施例５１：化合物５１の合成

【化３２２】




【０６３４】

ステップ１：化合物５１の調製

反応フラスコに４１ａ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、５０ｇ（１０９ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５１（４２ｍｇ）を得た。

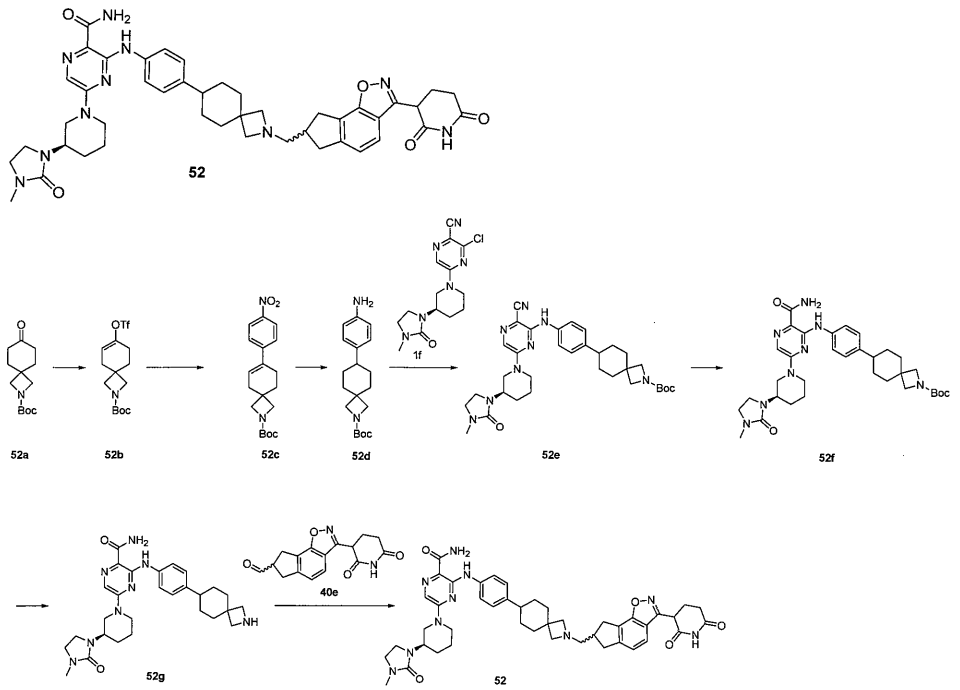
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８２９．５９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６３－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１３（ｍ，５Ｈ），３．１１－２．７３（ｍ，７Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，７Ｈ），１．４１（ｓ，２Ｈ），１．２６－１．１５（ｍ，２Ｈ）．

【０６３５】

実施例５２：化合物５２の合成

【化３２３】




【０６３６】

ステップ１：中間体５２ｂの調製

－７８℃で、窒素保護下、ヘキサメチルジシラザンリチウム（１Ｍ、２１．７５ｍＬ）をゆっくりと５２ａ（４ｇ）のＴＨＦ溶液３０ｍＬに滴加し、完了したら混合物を－７８℃で１時間反応させた。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（７．１７ｇ）のＴＨＦ溶液３０ｍＬをゆっくりと反応液に加え、完了したら室温に上がって反応させた。反応終了後、系に２００ｍＬの石油エーテルを加え、２００ｍＬの飽和食塩水を加えて、抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５２ｂ（５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　５．８８－５．７７（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，４Ｈ），１．９０（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ）．

【０６３７】

ステップ２：中間体５２ｃの調製

反応フラスコに４－ニトロフェニルボロン酸（５．０３ｇ）、５２ｂ（５ｇ）、炭酸カリウム（５．５８ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（２．１９９ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で数回交換した後、混合物を９０℃に加熱して反応させた。反応終了後、約２００ｍＬのｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、２００ｍＬの飽和食塩水を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して粗生成物を得て、石油エーテルを加えてスラリー化して、５０ｃ（４ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２３－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６２（ｍ，２Ｈ），６．３７（ｔｄ，Ｊ＝３．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．５２（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝４．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０６３８】

ステップ３：中間体５２ｄの調製

反応フラスコに５２ｃ（２ｇ）、１０％のパラジウム炭素（３００ｍｇ）、メタノール（３０ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換した後、水素雰囲気下、室温で一晩反応さ

せた。反応終了後、吸引濾過してパラジウム炭素を除去し、濾液を濃縮して５２ｄ（１．９２ｇ）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　６．８９－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．５２－６．４１（ｍ，２Ｈ），４．７９（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），３．５２－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．０，８．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｑｄ，Ｊ＝１２．９，３．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６３９】

ステップ４：中間体５２ｅの調製

一口フラスコに中間体１ｆ（２ｇ）、５２ｄ（１．９１５ｇ）、炭酸セシウム（５．９１ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．３７７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１３６ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応終了後、反応液が室温に下がると、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して５２ｅ（２．５８ｇ）を得た。
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．７６（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．４２（ｍ，５Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）．

【０６４０】

ステップ５：中間体５２ｆの調製

一口フラスコに中間体５２ｅ（２．５ｇ）、ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．３６ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２．３ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体５２ｆ（１．８６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６１９．４４．

【０６４１】

ステップ６：中間体５２ｇの調製

一口フラスコに５２ｆ（１．８６ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、ＴＦＡ（６．９５ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、系を２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、さらに２００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して５２ｇ（１．６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５１９．３５．

【０６４２】

ステップ７：化合物５２の調製

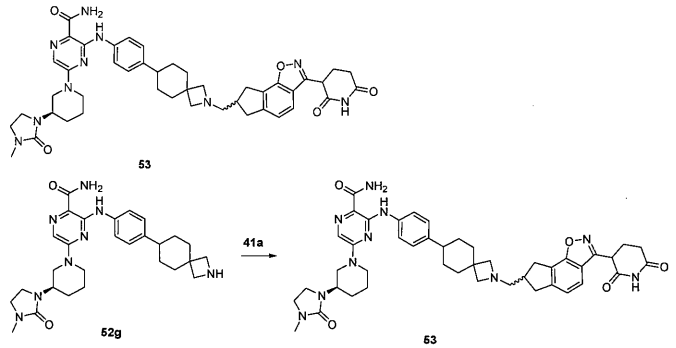
反応フラスコに４０ｅ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、５２ｇ（１０４ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５２（３５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８０１．６６．
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．

６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４１．６，１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，５Ｈ），３．０９－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，５Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６１－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６４３】

実施例５３：化合物５３の合成

【化３２４】




【０６４４】

ステップ１：化合物５３の調製

反応フラスコに４１ａ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、５２ｇ（１０４ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、５３（４５ｍｇ）を得た。

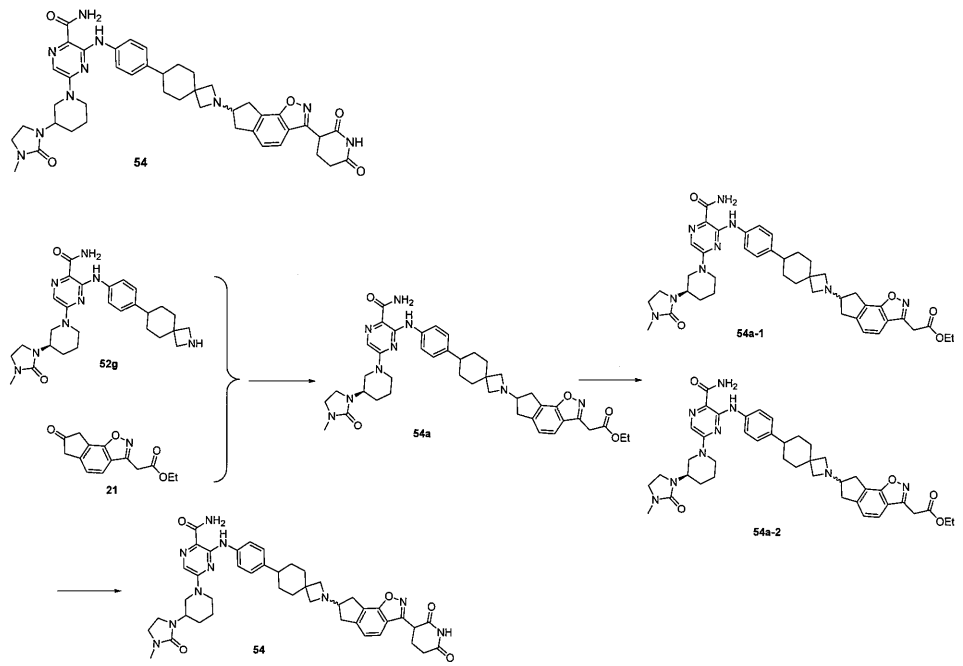
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０１．５３．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４１．６，１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．２，８．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３３（ｍ，３Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，５Ｈ），３．０９－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，５Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５５－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６１－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０６４５】

実施例５４：化合物５４の合成

【化３２５】




【０６４６】

ステップ１：中間体５４ａ－１、５４ａ－２の調製

反応フラスコに中間体２１（３００ｍｇ）、中間体５２ｇ（６００ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９１ｍｇ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了し、反応液に５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えた後、ジクロロメタン、飽和食塩水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相をジクロロメタンで抽出した後、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して５４ａを得た。５４ａに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って中間体として前のピーク５４ａ－１（１７０ｍｇ）、後のピーク５４ａ－２（１６０ｍｇ）をこの順に得た。

分取の構成は以下のとおりであった。装置及び分取カラムは、ＹＭＣ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＣＨＩＲＡＬＡＲＴ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＣであった。移動相系は、エタノール－ジクロロメタン（１５：７０）／ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミンであり、イソクラティック溶離で、エタノール－ジクロロメタン（３：２）：ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミン＝８５：１５であった。

５４ａ－１、５４ａ－２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６２．５９．

【０６４７】

ステップ２：化合物５４の調製

反応フラスコに、中間体５４ａ－１（１００ｍｇ）、アクリルアミド（１５ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物５４（２５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．３６．

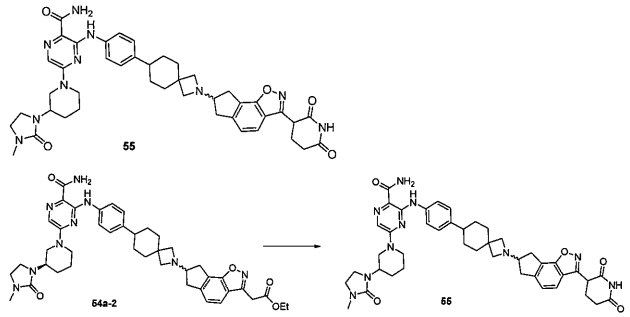
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ

），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４０．５，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－２．８９（ｍ，９Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．９，５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄｑ，Ｊ＝１７．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝７．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６１－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，２Ｈ）．

【０６４８】

実施例５５：化合物５５の合成

【化３２６】




【０６４９】

ステップ１：化合物５５の調製

反応フラスコに、中間体５４ａ－２（１００ｍｇ）、アクリルアミド（１５ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物５５（３３ｍｇ）を得た。

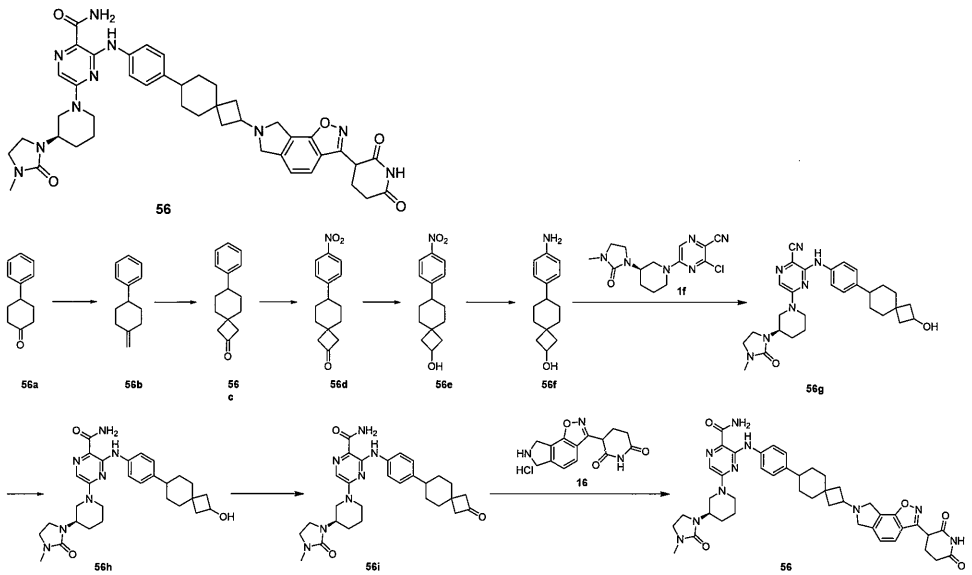
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：７８７．４６．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４０．５，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－２．８９（ｍ，９Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．９，５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄｑ，Ｊ＝１７．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄｔ，Ｊ＝７．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６１－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，２Ｈ）．

【０６５０】

実施例５６：化合物５６の合成

【化３２７】




【０６５１】

ステップ１：化合物５６ｂの調製

０℃で、窒素保護下、リチウムジイソプロピルアミド（２Ｍ、２１．５２ｍＬ）をゆっくりとメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（１３．３３ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）撹拌液に滴加し、混合物を室温で１０分間反応させた。前記反応液に５６ａ（５ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液に２００ｍＬの石油エーテル、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５６ｂ（４．６ｇ）を得た。

【０６５２】

ステップ２：化合物５６ｃの調製

反応フラスコに５６ｂ（７．４３ｇ）、Ｃｕ－Ｚｎ（１６．６８ｇ、１２９ｍｍｏｌ）、１００ｍＬのジエチルエーテルをこの順に加え、窒素交換後、トリクロロアセチルクロリド（９．６３ｍＬ）を加え、氷浴下で反応させた。反応終了後、反応液を約３００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加えてクエンチし、２００ｍＬの酢酸エチルを加えてスラリー化し、吸引濾過後、固体を除去し、母液を抽出した後、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。濃縮物に亜鉛粉末（８．４６ｇ、１２９ｍｍｏｌ）を加え、３０ｍＬの酢酸、１５ｍＬの水を加えて還流させて反応させた。反応終了後、反応液を３００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、２００ｍＬの石油エーテルを加えてスラリー化し、吸引濾過し、母液を層化抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５６ｃ（４．５ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．３１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｑ，Ｊ＝２．７，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，４Ｈ），１．７０（ｔｄ，Ｊ＝１３．６，１２．６，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０６５３】

ステップ３：中間体５６ｄの調製

反応フラスコに５６ｃ（４．５ｇ）、ジクロロメタン（５０ｍＬ）、硫酸（２．２５１ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で硝酸（１．６２ｍＬ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮し、濃縮物に少量のｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルを加えてスラリー化し、吸引濾過して５６ｄ（１．６８ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２５－７．２１（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，８Ｈ）．

【０６５４】

ステップ４：中間体５６ｅの調製

氷浴下で反応フラスコに５６ｄ（１．６８ｇ）、ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）、水素化ホウ素ナトリウム（０．２４５ｇ）をこの順に投入し、室温で反応させた。反応終了後、反応液を飽和塩化アンモニウム溶液に加え、２００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５６ｅ（１．７５ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．２１－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，２Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｔｔ，Ｊ＝１１．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｔｄ，Ｊ＝７．２，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄｑ，Ｊ＝７．４，４．１，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６８－１．４６（ｍ，１０Ｈ）．

【０６５５】

ステップ５：中間体５６ｆの調製

反応フラスコに５６ｅ（３．２ｇ）、鉄粉（２．５ｇ）、塩化アンモニウム（３ｇ）、３０ｍＬのＭｅＯＨ、１０ｍＬの水をこの順に加え、８０℃に温度を上昇させて反応させた。反応終了後、吸引濾過して固体を除去し、母液に２００ｍＬの酢酸エチルを加え、２００ｍＬの飽和炭酸ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５６ｆ（２．０９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２３２．０５．

【０６５６】

ステップ６：中間体５６ｇの調製

一口フラスコに中間体１ｆ（１．４ｇ）、５６ｆ（１．３６３ｇ）、炭酸セシウム（４．２７ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２７２ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０９８ｇ）、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して５６ｇ（１．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５１６．４８．

【０６５７】

ステップ７：中間体５６ｈの調製

一口フラスコに中間体５６ｇ（１．５ｇ）、ＤＭＳＯ（５ｍＬ）、炭酸セシウム（０．９４８ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加えて反応をクエンチし、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体５６ｈ（１．３５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５３４．５０．

【０６５８】

ステップ８：中間体５６ｉの調製

反応フラスコに５６ｈ（１ｇ）、ＩＢＸ（１．５７４ｇ）、ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、２００ｍＬの酢酸エチルを加え、２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して５６ｉ（９８０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：５３２．４９．

【０６５９】

ステップ９：化合物５６の調製

反応フラスコに５６ｉ（７０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１６（６０．９ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、５６（２１ｍｇ）を得た。

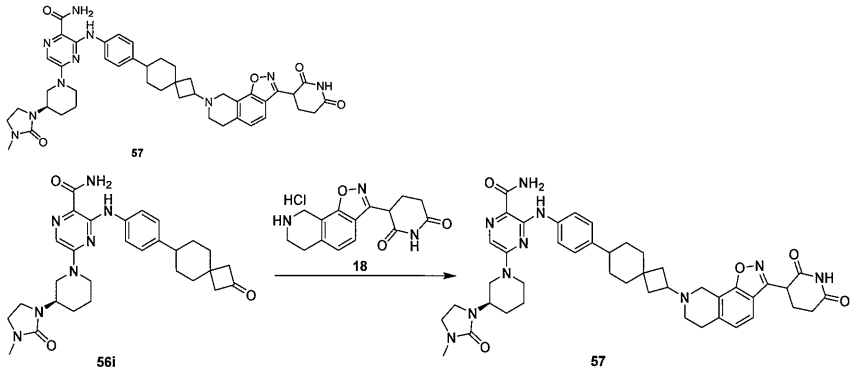
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．４８．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４７．２，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ），４．０７－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｑ，Ｊ＝９．２，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝３４．２，１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２５－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．３２（ｍ，１６Ｈ）．

【０６６０】

実施例５７：化合物５７の合成

【化３２８】




【０６６１】

ステップ１：化合物５７の調製

反応フラスコに５６ｉ（７０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１８（５０ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、５７（２８ｍｇ）を得た。

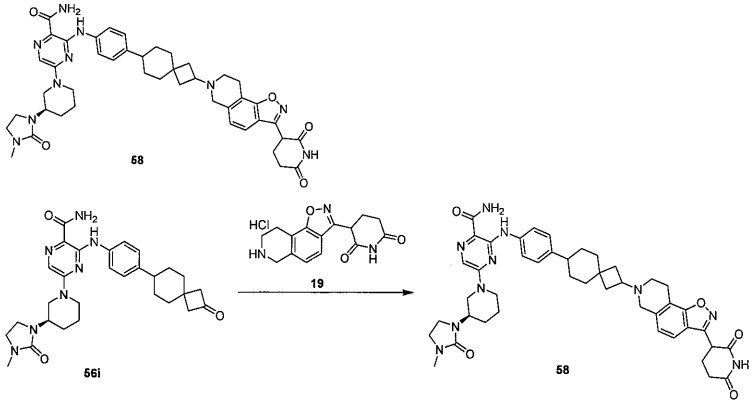
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０１．４９．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．７Ｈｚ，３Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４４．６，１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｑｄ，Ｊ＝８．０，４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９０（ｍ，５Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．３２（ｍ，１５Ｈ）．

【０６６２】

実施例５８：化合物５８の合成

【化３２９】




【０６６３】

ステップ１：化合物５８の調製

反応フラスコに５６ｉ（７０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１９（５０ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、５８（１５ｍｇ）を得た。

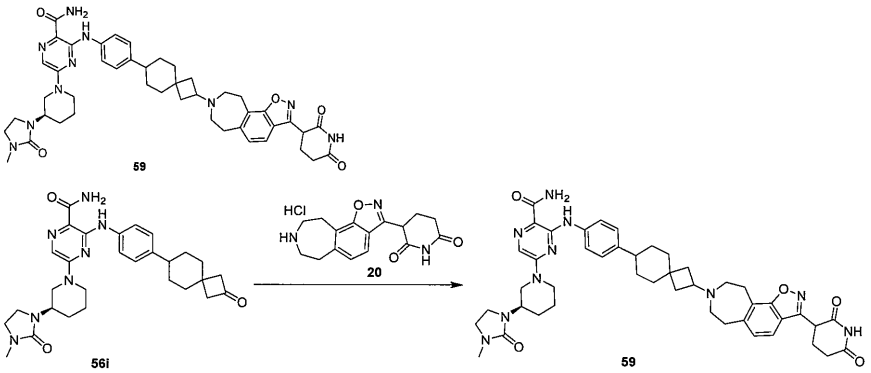
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０１．４７．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８－１１．１４（ｍ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．４５－３．２４（ｍ，６Ｈ），３．１５－２．８４（ｍ，５Ｈ），２．８０－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１５．９，７．２，５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．８７－１．３３（ｍ，１４Ｈ）．

【０６６４】

実施例５９：化合物５９の合成

【化３３０】



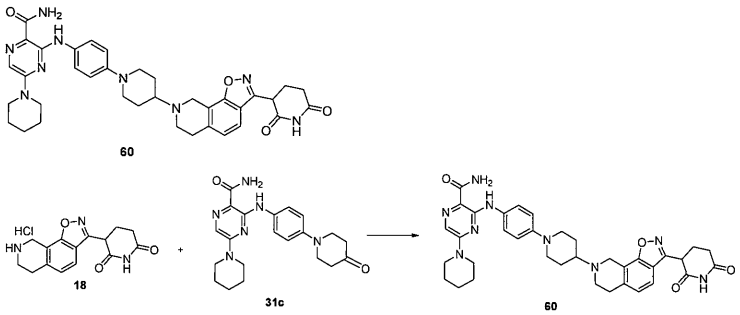

【０６６５】

ステップ１：化合物５９の調製

反応フラスコに５６ｉ（７０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、２０（５３ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いた

シリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、５９（２４ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８１５．４２．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．３，８．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７１（ｍ，５Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．３３（ｍ，５Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．３８（ｍ，１６Ｈ）．

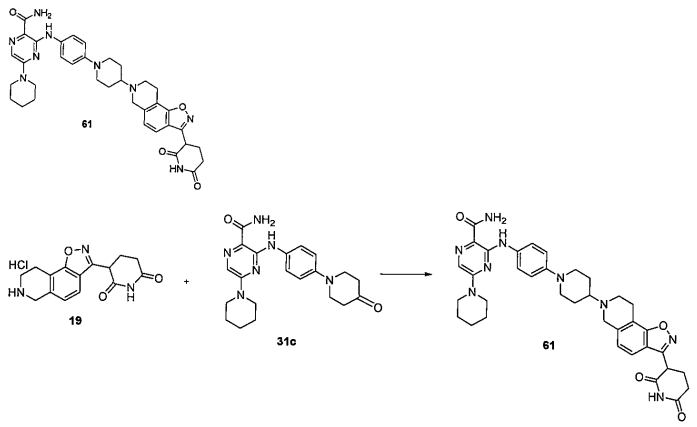
【０６６６】
実施例６０：化合物６０の合成
【化３３１】




【０６６７】
ステップ１：化合物６０の調製
反応フラスコに３１ｃ（１００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１８（８２ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、６０（４５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６４．４．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄｄｔ，Ｊ＝２２．６，１１．１，４．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５８（ｈ，Ｊ＝５．５，４．４Ｈｚ，４Ｈ）．

【０６６８】
実施例６１：化合物６１の合成

【化３３２】




【０６６９】

ステップ１：化合物６１の調製

反応フラスコに３１ｃ（１００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１９（８２ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、６１（４１ｍｇ）を得た。

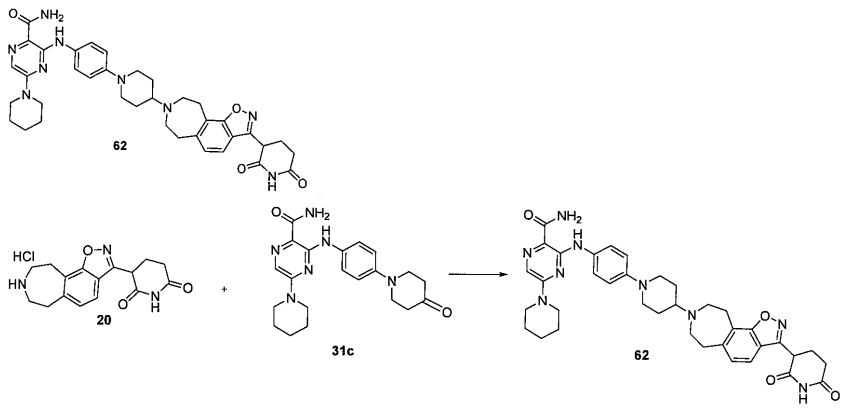
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６４．７８．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．４９－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．５Ｈｚ，４Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝５．７，５．２Ｈｚ，４Ｈ）．

【０６７０】

実施例６２：化合物６２の合成

【化３３３】




【０６７１】

ステップ１：化合物６２の調製

反応フラスコに３１ｃ（１００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロ

ロエタン（５．００ｍＬ）、２０（８５ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１ｍｇ）を加え、８０℃で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、６２（２３ｍｇ）を得た。

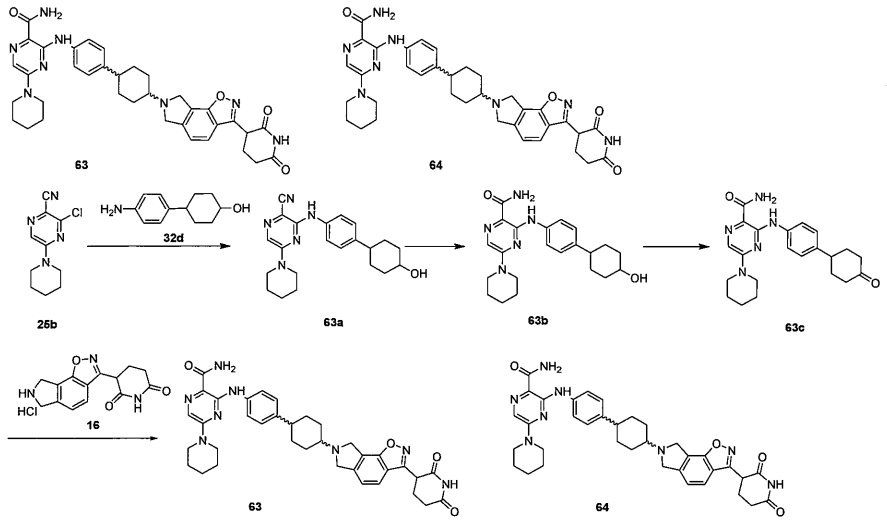
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６７８．８１．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０７（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝７．１，５．２Ｈｚ，６Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，５Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．４８（ｍ，８Ｈ）．

【０６７２】

実施例６３、６４：化合物６３、６４の合成

【化３３４】




【０６７３】

ステップ１：中間体６３ａの調製

一口フラスコに、中間体２５ｂ（２ｇ）、３２ｄ（２．５８ｇ）、炭酸セシウム（５．８５ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．５５９ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．２０２ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応が終了し、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して６３ａ（３．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３７８．２５．

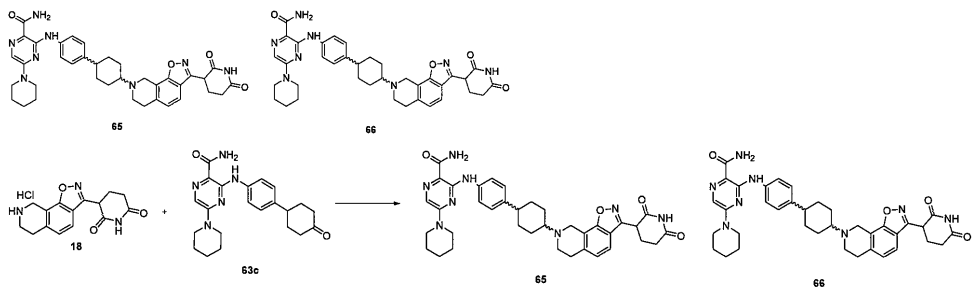
【０６７４】

ステップ２：中間体６３ｂの調製

一口フラスコに中間体６３ａ（３．２ｇ）、ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）、炭酸セシウム（２．７６ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２．８８ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加え、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体６３ｂ（３．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３９６．１８．

【０６７５】
ステップ３：中間体６３ｃの調製
反応フラスコに６３ｂ（３．３ｇ）、ＩＢＸ（７．０１ｇ）、ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、２００ｍＬの酢酸エチルを加え、２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して６３ｃ（７７０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３９４．２１．
【０６７６】
ステップ４：化合物６３、６４の調製
反応フラスコに６３ｃ（０．２２ｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１６（０．１７２ｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１０５ｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフ（展開溶媒の比率ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（０：１００→１：２５））に加えて精製して、６３（３２ｍｇ）、６４（８２ｍｇ）をこの順に得た。
６３：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６４９．５５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝５３．１Ｈｚ，４Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．３３（ｍ，１０Ｈ）．
６４：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６４９．５３．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２６（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．５６（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝３１．６，１７．５，８．７Ｈｚ，３Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｐ，Ｊ＝１２．２，９．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．４３（ｍ，１０Ｈ）．
【０６７７】
実施例６５、６６：化合物６５、６６の合成
【化３３５】




【０６７８】
ステップ１：化合物６５、６６の調製
反応フラスコに６３ｃ（１５０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、１８（１２３ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（７１．９ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂

を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフ（展開溶媒の比率ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（０：１００→１：２５））に加えて精製して、６５（３３ｍｇ）、６６（２９ｍｇ）をこの順に得た。

６５：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６３．３４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２５（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｑ，Ｊ＝１４．１，１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，１０Ｈ）．

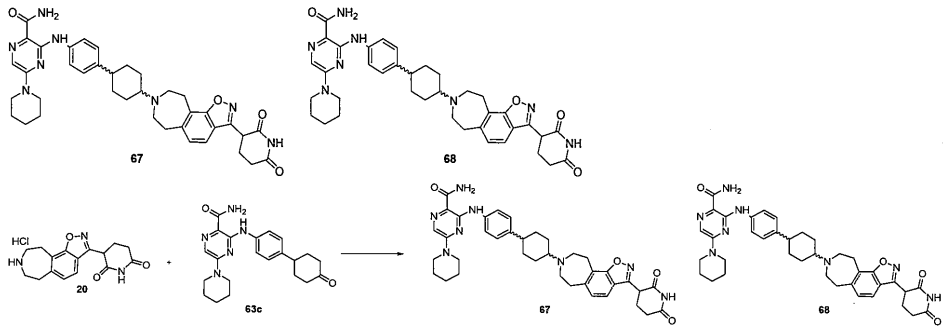
６６：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６３．５６．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５３（ｓ，１Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．４８（ｍ，１０Ｈ）．

【０６７９】

実施例６７、６８：化合物６７、６８の合成

【化３３６】




【０６８０】

ステップ１：化合物６７、６８の調製

反応フラスコに６３ｃ（２００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、２０（１７１ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（９６ｍｇ）を加え、８０℃で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフ（展開溶媒の比率ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（０：１００→１：２５））に加えて精製して、６７（１８ｍｇ）、６８（４２ｍｇ）をこの順に得た。

６７：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６７７．５２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２７（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．

５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１５．３，８．２Ｈｚ，３Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．１９－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｄｔｄ，Ｊ＝２０．０，１１．１，１０．１，４．９Ｈｚ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，４Ｈ），１．６２（ｄｑ，Ｊ＝３３．７，５．９，５．４Ｈｚ，６Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，４Ｈ）．

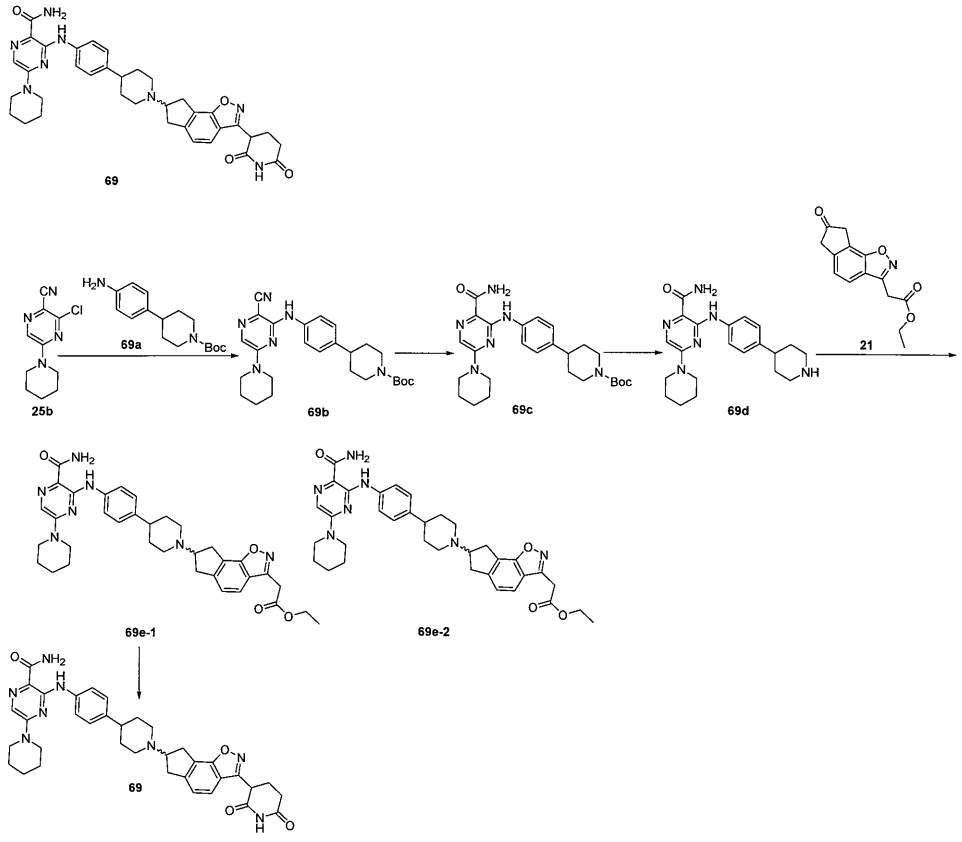
６８：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６７７．４９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２７（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．６８（ｍ，７Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．６０（ｄｄｔ，Ｊ＝２２．５，１６．９，８．６Ｈｚ，１０Ｈ）．

【０６８１】

実施例６９：化合物６９の合成

【化３３７】




【０６８２】

ステップ１：中間体６９ｂの調製

反応フラスコに中間体２５ｂ（４．７７ｇ）、中間体６９ａ（５．９２ｇ）、炭酸セシ

ウム（２０．９４ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．４８１ｇ、２．１４ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１．３３４ｇ）、１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、１００℃に加熱し、完全に反応した後、反応液に２００ｍＬの水を加え、２００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水で１回洗浄し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した後、回転蒸発し、海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを経て目的中間体６９ｂ（５．５３ｇ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．９１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄｔ，Ｊ＝９．６，５．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０６８３】

ステップ３：中間体６９ｃの調製

反応フラスコに中間体６９ｂ（５．４０ｇ）、炭酸セシウム（３．６０ｇ）、ジメチルスルホキシド（２０ｍＬ）、メタノール（４０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で３０ｗｔ％の過酸化水素（１．３０５ｇ、１．３０５ｍＬ、１１．５１ｍｍｏｌ）を加え、室温で撹拌して反応させた。反応完了後、反応液に１００ｍＬのチオ硫酸ナトリウム溶液を加え、反応液を回転蒸発し、残留物に水（１００ｍＬ）を加えて２００ｍＬのジクロロメタンで２回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した後、回転蒸発して乾固させて目的中間体６９ｃ（５．６０ｇ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２９（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．

【０６８４】

ステップ４：中間体６９ｄの調製

反応フラスコに中間体６９ｃ（５．５５ｇ）、ジクロロメタン（３０ｍＬ）を加え、氷水浴下でトリフルオロ酢酸（３５．８７ｇ、２４．０７ｍＬ、３１４．６ｍｍｏｌ）を滴加し、完了したら室温で撹拌した。反応完了後、反応液を回転蒸発して大部分のトリフルオロ酢酸を除去し、残留物に１００ｍＬの水を加えた後、気泡が明らかに出ないまで飽和炭酸ナトリウム溶液を加え、ジクロロメタンとメタノールの混合溶媒（１０：１、体積比）２００ｍＬで３～４回抽出し、有機層を合わせた後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、回転蒸発して乾固させて目的中間体６９ｄ（４．３０ｇ）を得た。

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．３２（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｔ，Ｊ＝２４．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．５３（ｍ，９Ｈ）．

【０６８５】

ステップ５：中間体６９ｅ－１、６９ｅ－２の調製

反応フラスコに中間体２１（１６７ｍｇ）、中間体６９ｄ（２４５ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）、酢酸（３８．７ｍｇ、０．６４４ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２１ｍｇ、１．９３２ｍｍｏｌ）を

この順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了し、反応液に５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、１００ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ＭｅＯＨ）により精製して、目的中間体６９ｉ（２１１ｍｇ）を得た。中間体６９ｉに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って中間体として６９ｅ－１（５４ｍｇ）、６９ｅ－２（５６ｍｇ）をこの順に得た。分取の構成は以下のとおりであった。

装置及び分取カラムは、ＹＭＣ　Ｋ－ｐｒｅｐ　Ｌａｂ１００ｇ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＷｈｅｌｋ－Ｏ１（１０μｍ、３０×２５０ｍｍ）であった。移動相系は、エタノール－ジクロロメタン（３：２）／ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミンであり、イソクラティック溶離で、エタノール－ジクロロメタン（３：２）：ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミン＝５０：５０であった。

中間体６９ｅ－１：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６２４．５５．

中間体６９ｅ－２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６２４．５４．

【０６８６】

ステップ７：化合物６９の調製

反応フラスコに、中間体６９ｅ－１（５４ｍｇ）、アクリルアミド（６．１５ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１ｍｏｌ／Ｌ、０．０６１ｍＬ、０．０６１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で１時間反応させた。反応が完了し、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝０～４％）により精製して、化合物６９（１４ｍｇ）を得た。

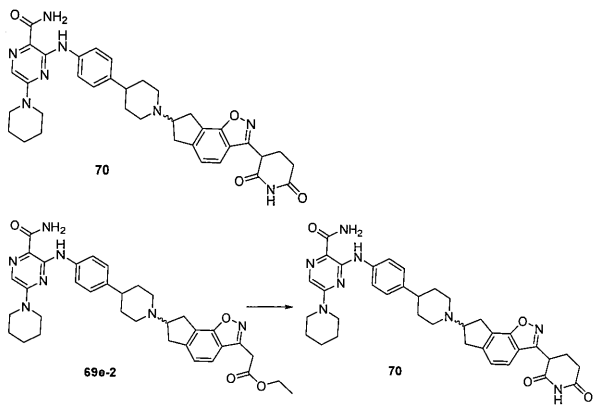
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６４９．６２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，４Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，４Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｄ，Ｊ＝２４．４，１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．７０（ｄｄ，Ｊ＝７６．６，２３．６Ｈｚ，１１Ｈ）．

【０６８７】

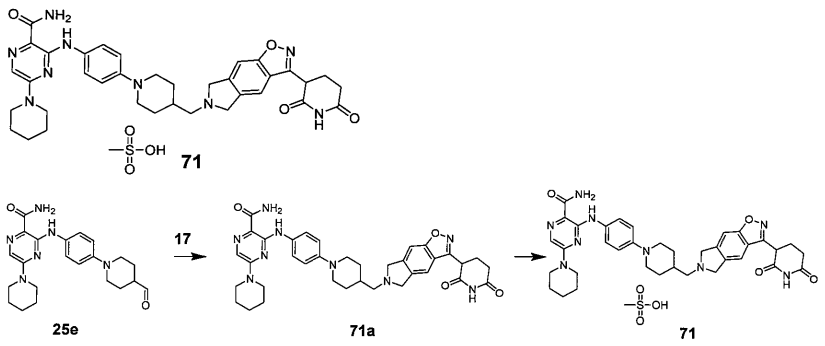
実施例７０：化合物７０の合成

【化３３８】



【０６８８】
反応フラスコに、中間体６９ｅ－２（５６ｍｇ）、アクリルアミド（６．３８ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１ｍｏｌ／Ｌ、０．０６３ｍＬ、０．０６３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬの酢酸エチルで２回抽出した後、有機相を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝０～４％）により精製して、化合物７０（２５ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６４９．５６．
$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．４３（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５３（ｍ，９Ｈ）．

【０６８９】
実施例７１：化合物７１の合成
【化３３９】




【０６９０】
ステップ１：中間体７１ａの調製
反応フラスコに中間体２５ｅ（１３８ｍｇ）、１７（８０ｍｇ）、酢酸ナトリウム（２４ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物７１ａ（７２ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６６４．５．

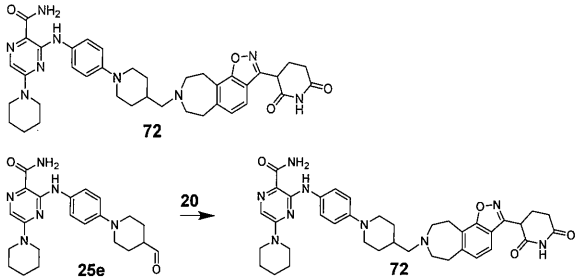
【０６９１】
ステップ２：化合物７１の調製
反応フラスコに中間体７１ａ（７２ｍｇ）、メタンスルホン酸（１１ｍｇ）、メタノール（２０ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、濃縮して化合物７１（８３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６４．５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１４（ｓ，１Ｈ），１０．４９（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３９．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，２Ｈ），７．３６－７．２４（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．１２－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．８０－４．５７（ｍ，３Ｈ），３．７５－３．６１（ｍ，６Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．８７－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．５３（ｍ，６Ｈ），１．４７（ｓ，１Ｈ）．

【０６９２】

実施例７２：化合物７２の合成

【化３４０】




【０６９３】

ステップ１：化合物７２の合成

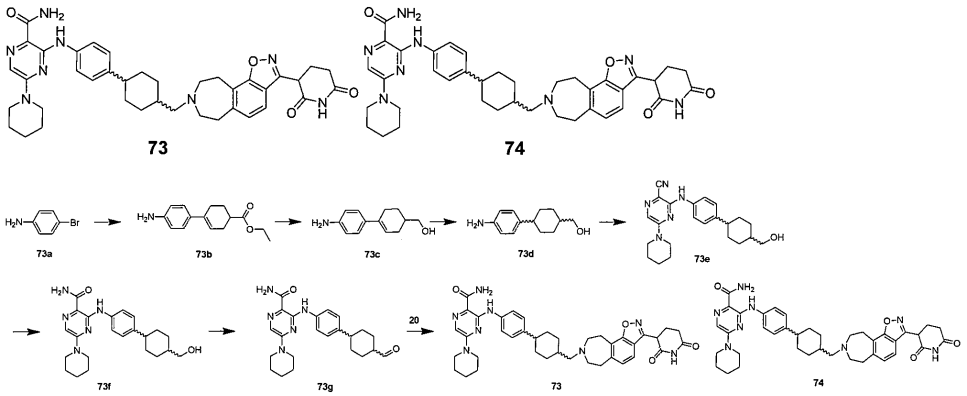
反応フラスコに中間体２５ｅ（１０２ｍｇ）、２０（８４ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、酢酸ナトリウム（２０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３１ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物７２（６５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６９２．４．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０７（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６９－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．２０－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｑ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝５．６，５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．３１－１．２５（ｍ，２Ｈ）．

【０６９４】

実施例７３、７４：化合物７３、７４の合成

【化３４１】




【０６９５】

ステップ１：中間体７３ｂの調製

反応フラスコに中間体７３ａ（２．０ｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）安息香酸エチル（３．２６ｇ）、炭酸カリウム（３．２１ｇ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．８５ｇ）、水（５ｍＬ）、１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に８０ｍＬの酢酸エチル、１４０ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体７３ｂ（２．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２４６．１．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ ７．１１－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．４７（ｍ，２Ｈ），５．８９（ｔｄ，Ｊ＝３．３，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｑｄ，Ｊ＝７．１，２．１Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，１１．０，９．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，２Ｈ）．

【０６９６】

ステップ２：中間体７３ｃの調製

０℃で、水素化リチウムアルミニウムのテトラヒドロフラン溶液（９．８ｍＬ、１Ｍ）を７３ｂのテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）撹拌液に滴加し、完了したら０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液をゆっくりと氷１００ｍＬの水に滴加し、６０ｍＬの酢酸エチルを加えた。有機相を分離し、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して中間体７３ｃ（０．６８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２０４．４．

【０６９７】

ステップ３：中間体７３ｄの調製

反応フラスコに中間体７３ｃ（０．６ｇ）、１０％のパラジウム炭素（０．３ｇ）、氷酢酸（０．１ｇ）、メタノール（３０ｍＬ）をこの順に加え、水素で３回交換して、一晩反応させた。吸引濾過してパラジウム炭素を除去し、濃縮して中間体７３ｄ（０．６２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：２０６．１．

【０６９８】

ステップ４：中間体７３ｅの調製

反応フラスコに２５ｂ（０．４ｇ）、７３ｄ（０．６２ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．１１ｇ）、炭酸セシウム（１．７５ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０４ｇ）、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱し

て反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、残留物に８０ｍＬの酢酸エチル、１４０ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体７３ｅ（０．６３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３９２．３．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．８７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，２Ｈ），４．４３－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，６Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｑｄ，Ｊ＝１３．１，３．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９０－０．７９（ｍ，１Ｈ）．

【０６９９】

ステップ５：中間体７３ｆの調製

反応フラスコに中間体７３ｅ（０．６３ｇ）、炭酸セシウム（０．５２ｇ）、水（５ｍＬ）、ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）、メタノール（５ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（０．５４ｇ）を滴加し、完了したら室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬの水を加え、さらに飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で３０ｗｔ％の過酸化水素水を中和し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体７３ｆ（０．５５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４１０．４．

【０７００】

ステップ６：中間体７３ｇの調製

反応フラスコに中間体７３ｆ（０．５５ｇ）、ジクロロメタン（２５ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４６ｇ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させた。三酸化硫黄・ピリジン（０．８７ｇ）を称量し、ＤＭＳＯ（２ｍＬ）に溶解して、反応液に滴加し、完了したら、室温に移して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に酢酸エチル（８０ｍＬ）、水（１２０ｍＬ）を加えて濾液から有機相を分離し、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体７３ｇ（０．３８ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４０８．３．

【０７０１】

ステップ７：化合物７３、７４の調製

反応フラスコに中間体７３ｇ（２５０ｍｇ）、２０（２０６ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、酢酸ナトリウム（５０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７７ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物７３と７４の混合物を得て、分取による分割で化合物７３（１５ｍｇ）、化合物７４（２０ｍｇ）をこの順に得た。

分取の構成は以下のとおりであった。装置及び分取カラムは、ＹＭＣ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＵｌｔｉｍａｔｅ Ｐｏｌａｒ ＲＰであった。移動相系は、アセトニトリル／１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液であり、イソクラティック溶離で、アセトニトリル：１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液＝４５：５５であった。

化合物７３：

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６９１．５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２７（ｓ，１Ｈ），１１．０

８（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３６．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，８．０Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１０（ｄｔ，Ｊ＝５６．７，４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１２．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，７．７Ｈｚ，５Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｄ，Ｊ＝５１．３，１２．７Ｈｚ，４Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，５Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ）．

化合物７４：

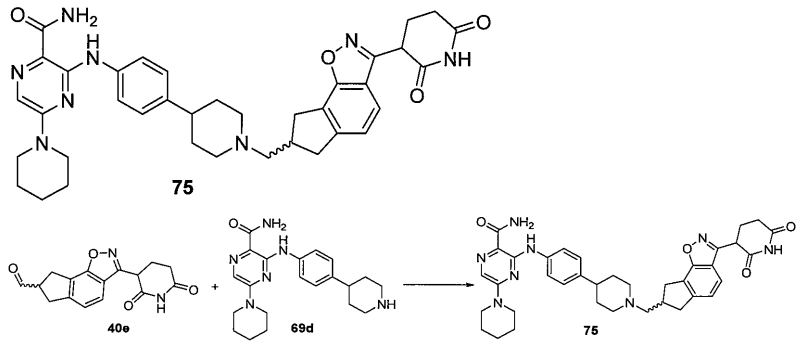
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６９１．５．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，８．１Ｈｚ，３Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．１１（ｄｔ，Ｊ＝５６．６，５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｓ，２Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，５．６Ｈｚ，４Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，８Ｈ）．

【０７０２】

実施例７５：化合物７５の合成

【化３４２】




【０７０３】

反応フラスコに中間体４０ｅ（８０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体６９ｄ（１０１ｍｇ）、酢酸（８．００ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３３．５ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。反応が完了し、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝０～５％）により精製して、化合物７５（４０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６３．４．

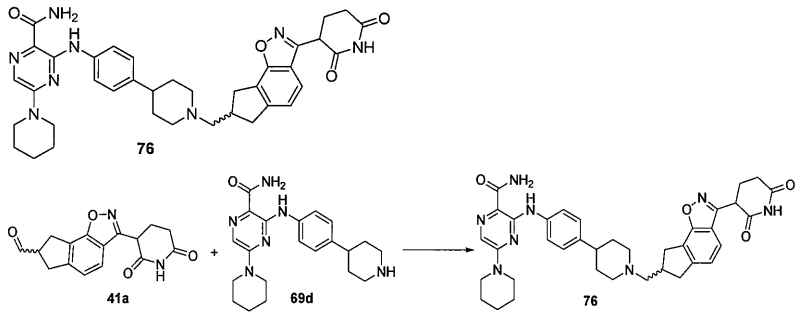
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ

，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２０（ｔｄ，Ｊ＝１７．８，１５．２，７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．９７－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．６０（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，２Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｑ，Ｊ＝５．５，５．１Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７０４】

実施例７６：化合物７６の合成

【化３４３】




【０７０５】

反応フラスコに中間体４１ａ（８０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（６ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、中間体６９ｄ（１０１ｍｇ）、酢酸（８．００ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３３．５ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で撹拌して反応させた。反応が完了し、反応液に２ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を２０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝０～５％）により精製して、化合物７６（６２ｍｇ）を得た。

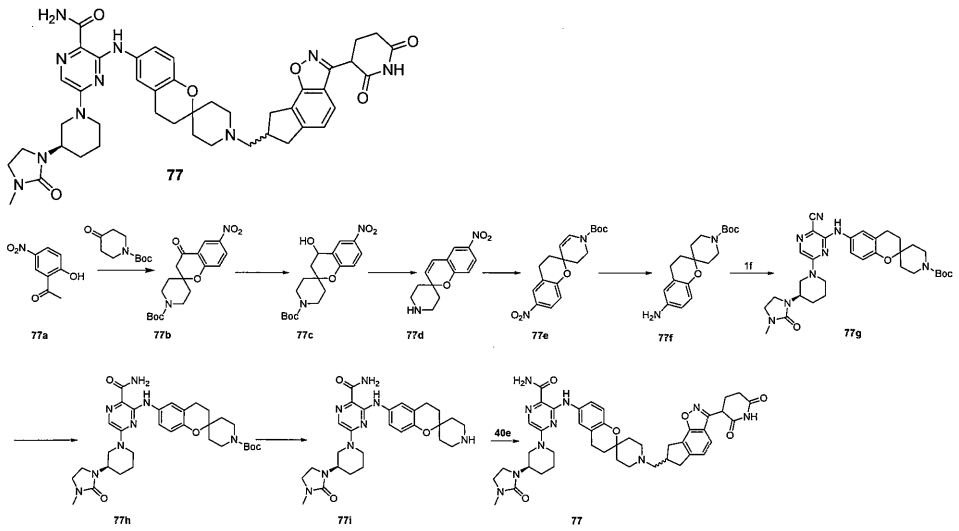
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６３．４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝２６．７，１２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．９８－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｄｐ，Ｊ＝１３．３，４．４Ｈｚ，３Ｈ），２．１４－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝５．９，５．５Ｈｚ，３Ｈ），１．５９（ｄｑ，Ｊ＝８．４，５．４，４．９Ｈｚ，４Ｈ）．

【０７０６】

実施例７７：化合物７７の合成

【化３４４】




【０７０７】

ステップ１：中間体７７ｂの調製

反応フラスコに７７ａ（１０ｇ）、４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１．００ｇ）、ピロリジン（１．１７８ｇ）、トルエン（１８０ｍＬ）をこの順に加え、１２０℃で反応させた。反応終了後、反応液に５００ｍＬの酢酸エチルと３００ｍＬの水の混合溶媒を注いだ。有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して７７ｂ（１６．５７ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．４７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），１．９１（ｄｑ，Ｊ＝１４．８，３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，１１．６，４．７Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）．

【０７０８】

ステップ２：中間体７７ｃの調製

窒素保護下、反応フラスコに７７ｂ（１６ｇ）、ＴＨＦ（８０ｍＬ）、水素化ホウ素ナトリウム（３．３４ｇ、８８ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。反応終了後、反応液を砕氷の入った水２００ｍＬと３００ｍＬの酢酸エチルの混合溶液に注ぎ、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して７７ｃ（１９．２８ｇ）を得た。

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．３４（ｄｄ，Ｊ＝３．０，０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｄｔ，Ｊ＝９．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝２５．１，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｓ，１Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７，１１．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．

【０７０９】

ステップ３：中間体７７ｄの調製

反応フラスコに７７ｃ（５ｇ）、トリフルオロ酢酸（４０ｍＬ）、トリエチルシラン（１８．４６ｇ、２５．４ｍＬ、１５９ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を７０℃に加熱して反応させた。反応が終了すると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２００ｍＬのジクロロメタン、２００ｍＬの水を加え、水酸化ナトリウムでｐＨを１１～１２に調整した。有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を

除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して７７ｄ（３．１８ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２４７．１．
【０７１０】
ステップ４：中間体７７ｅの調製
反応フラスコに７７ｄ（３ｇ）、１００ｍＬのジクロロメタンを加え、トリエチルアミン（５．７１ｍＬ）、Ｂｏｃ無水物（３．２９ｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製して７７ｅ（４．２５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４７．２．
【０７１１】
ステップ５：中間体７７ｆの調製
反応フラスコに７７ｅ（４．２５ｇ）、１０％のパラジウム炭素（５００ｍｇ）、メタノール（２０ｍＬ）をこの順に加え、水素交換後、室温で一晩反応させた。反応終了後、吸引濾過し、濾液を濃縮して７７ｆ（３．０２ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３１９．３．
【０７１２】
ステップ６：中間体７７ｇの調製
一口フラスコに中間体１ｆ（１ｇ）、７７ｆ（１．１９１ｇ）、炭酸セシウム（３．０５ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．１９４ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．０７０ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応終了後、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して７７ｇ（１．６ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．８０（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２３．３，２１．０，１１．５，６．５Ｈｚ，４Ｈ），３．１７－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，５Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，７Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．
【０７１３】
ステップ７：中間体７７ｈの調製
一口フラスコに中間体７７ｇ（１．６ｇ）、ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．０３ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（０．９ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加え、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体７７ｈ（１．７３ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６２１．５５．
【０７１４】
ステップ８：中間体７７ｉの調製
一口フラスコに７７ｈ（１．７ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、ＴＦＡ（５ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、系を２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、さらに２００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して７７ｉ（１．２１ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５２１．４９．
【０７１５】

ステップ９：化合物７７の調製

反応フラスコに４０ｅ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、７７ｉ（１０４ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、７７（２３ｍｇ）を得た。

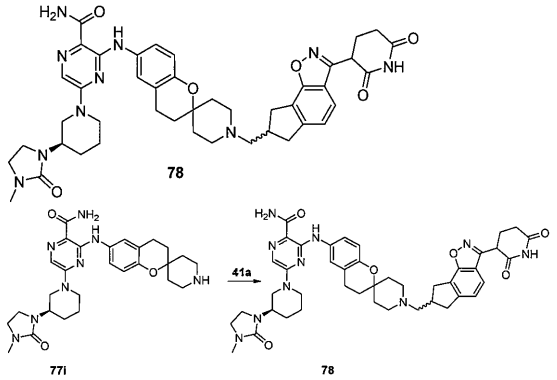
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０３．６４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５６．０，１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝５３．２，４１．３，１４．０Ｈｚ，５Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，９Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，４Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．５３（ｍ，１０Ｈ）．

【０７１６】

実施例７８：化合物７８の合成

【化３４５】




【０７１７】

ステップ１：化合物７８の調製

反応フラスコに４１ａ（６０ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、７７ｉ（１０４ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３７ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、７８（１０ｍｇ）を得た。

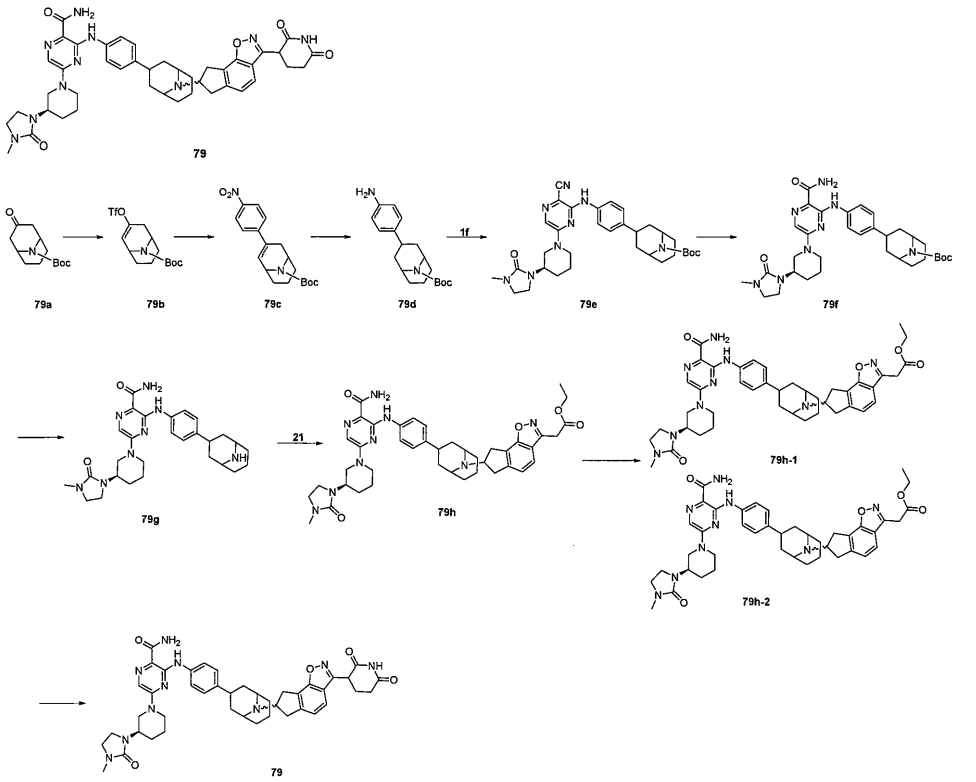
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０３．６９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０８（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５６．０，１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．１３（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝５３．２，４１．３，１４．０Ｈｚ，５Ｈ），２．７９－２．５５（ｍ，９Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｓ，４Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９０－１．５３（ｍ，１０Ｈ）．

【０７１８】

実施例７９：化合物７９の合成

【化３４６】




【０７１９】

ステップ１：中間体７９ｂの調製

－７８℃で、窒素保護下、ヘキサメチルジシラザンリチウム（１Ｍ、１６．３ｍＬ）をゆっくりと７９ａ（３ｇ）のＴＨＦ溶液３０ｍＬに滴加し、完了したら混合物を－７８℃で１時間反応させた。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（５．３７ｇ）のＴＨＦ溶液３０ｍＬをゆっくりと反応液に加え、完了したら室温に上がって反応させた。反応終了後、系に２００ｍＬの石油エーテルを加え、飽和食塩水を加えて、抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して７９ｂ（９ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　６．０３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝２６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄ，Ｊ＝２１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７２－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０７２０】

ステップ２：中間体７９ｃの調製

反応フラスコに４－ニトロフェニルボロン酸（２．８２ｇ）、７９ｂ（７ｇ）、炭酸カリウム（３．９１ｇ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．７ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で数回交換した後、混合物を９０℃に加熱して反応させた。反応終了後、約２００ｍＬのｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル、２００ｍＬの飽和食塩水を加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮して粗生成物を得て、石油エーテルを加えてスラリー化し、吸引濾過後、７９ｃ（４ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２９－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．６１（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝２１．３，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄｄｔ，Ｊ＝１７．８，７．５，１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．５４（ｍ，５Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，９Ｈ）．

【０７２１】
ステップ３：中間体７９ｄの調製
反応フラスコに７９ｃ（４ｇ）、１０％のパラジウム炭素（２ｇ）、メタノール（３０ｍＬ）をこの順に加え、水素交換後、室温で一晩反応させた。反応終了後、吸引濾過し、濾液を濃縮して７９ｄ（２．３ｇ）を得た。
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ６．９６－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．３７（ｍ，２Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｔｔ，Ｊ＝１３．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄｔｔｔ，Ｊ＝１３．３，７．８，５．２，３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５６－１．３４（ｍ，１６Ｈ）．
【０７２２】
ステップ４：中間体７９ｅの調製
一口フラスコに中間体１ｆ（２．３ｇ）、７９ｄ（２．２ｇ）、炭酸セシウム（６．８ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．４ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１５ｇ）、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）をこの順に加え、窒素保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。反応終了後、反応液が室温に下がると、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して７９ｅ（２．５８ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６０１．５．
【０７２３】
ステップ５：中間体７９ｆの調製
一口フラスコに中間体７９ｅ（３．２ｇ）、ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）、炭酸セシウム（１．７３ｇ）をこの順に加え、氷浴下で、３０ｗｔ％の過酸化水素（２ｍＬ）を加え、５分間撹拌した後、氷浴を撤去し、室温で反応させた。反応が終了すると、残留物に３００ｍＬの飽和亜硫酸ナトリウム溶液を加え、ヨウ化カリウム・デンプン試液で検出して変色せず、さらに３００ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出した。さらに１００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して目的中間体７９ｆ（４．３ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６１９．４４．
【０７２４】
ステップ６：中間体７９ｇの調製
一口フラスコに７９ｆ（３．５ｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）、ＴＦＡ（５ｍＬ）をこの順に加え、室温で反応させた。反応終了後、系を２００ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液に加え、さらに２００ｍＬのジクロロメタンを加えて抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留により溶媒を除去して７９ｇ（２．５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５１９．３９．
【０７２５】
ステップ７：化合物７９ｈ－１、７９ｈ－２の調製
反応フラスコに中間体２１（３００ｍｇ）、中間体７９ｇ（６００ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９１ｍｇ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了し、反応液に５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、１００ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して７９ｈを得た。７９ｈに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って中間体７９ｈ－１（１６３ｍｇ）、７９ｈ－２（１５５ｍｇ）を得た。
分取の構成は以下のとおりであった。装置及び分取カラムは、ＹＭＣ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＲＥＦＬＥＣＴＩ－Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＣであった。移動相系は、エタノール－ジクロロメタン（１：７）／ｎ－ヘキサン－０．１％の

ジエチルアミンであり、イソクラティック溶離で、エタノール－ジクロロメタン（１：７）：ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミン＝５０：５０であった。

７９ｈ－１、７９ｈ－２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６２．６４．

【０７２６】

ステップ８：化合物７９の調製

反応フラスコに、中間体７９ｈ－１（１００ｍｇ）、アクリルアミド（７．４６ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で１時間反応させた。反応が完了し、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物７９（５０ｍｇ）を得た。

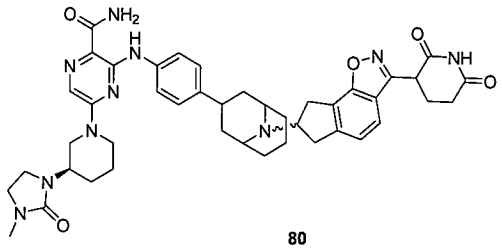
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．５０．

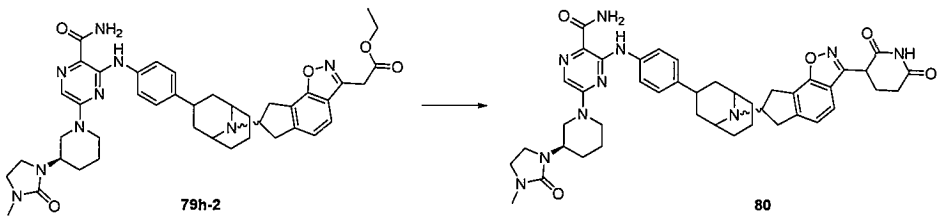
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２３（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４５．６，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，８Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－１．９０（ｍ，６Ｈ），１．８７－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．００（ｓ，２Ｈ）．

【０７２７】

実施例８０：化合物８０の合成

【化３４７】




【０７２８】

ステップ１：化合物８０の調製

反応フラスコに、中間体７９ｈ－２（１００ｍｇ）、アクリルアミド（７．４６ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。反応完了後、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物８０（４５ｍｇ）を得た。

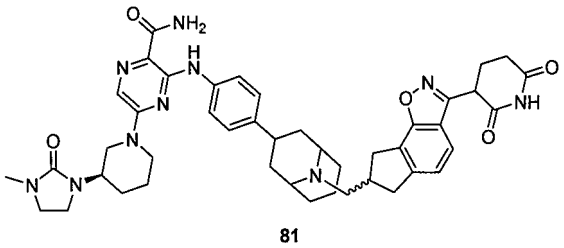
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７８７．４９．

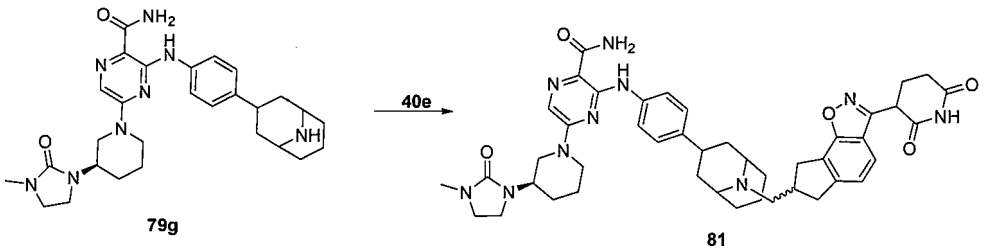
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２３（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４５．６，１２．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．１５－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，８Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－１．９０（ｍ，６Ｈ），１．８７－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．００（ｓ，２Ｈ）．

【０７２９】

実施例８１：化合物８１の合成

【化３４８】




【０７３０】

ステップ１：化合物８１の調製

反応フラスコに４０ｅ（１００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、７９ｇ（１９０ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６３ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、８１（３５ｍｇ）を得た。

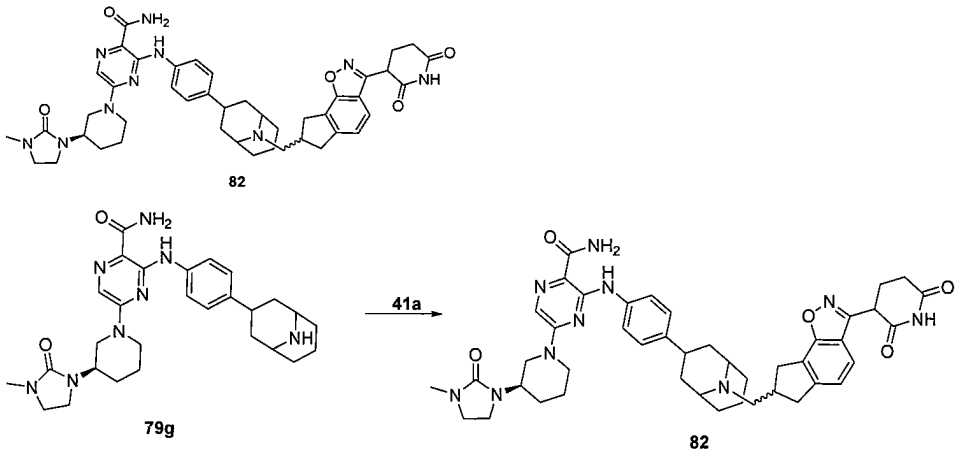
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８０１．６３．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２１（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，８．１Ｈｚ，３Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６１．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｔｄ，Ｊ＝１０．９，１０．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－２．９１（ｍ，８Ｈ），２．９１－２．５６（ｍ，１０Ｈ），２．２３－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄｄ，Ｊ＝３３．４，１２．５Ｈｚ，５Ｈ），１．６３－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７３１】

実施例８２：化合物８２の合成

【化３４９】




【０７３２】

ステップ１：化合物８２の調製

反応フラスコに４１ａ（１００ｍｇ）、イソプロパノール（１ｍＬ）、１，２－ジクロロエタン（５．００ｍＬ）、７９ｇ（１９０ｍｇ）をこの順に加え、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８ｍｇ）を加え、室温で反応させた。反応終了後、反応液を海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフに加えて精製して、８２（３５ｍｇ）を得た。

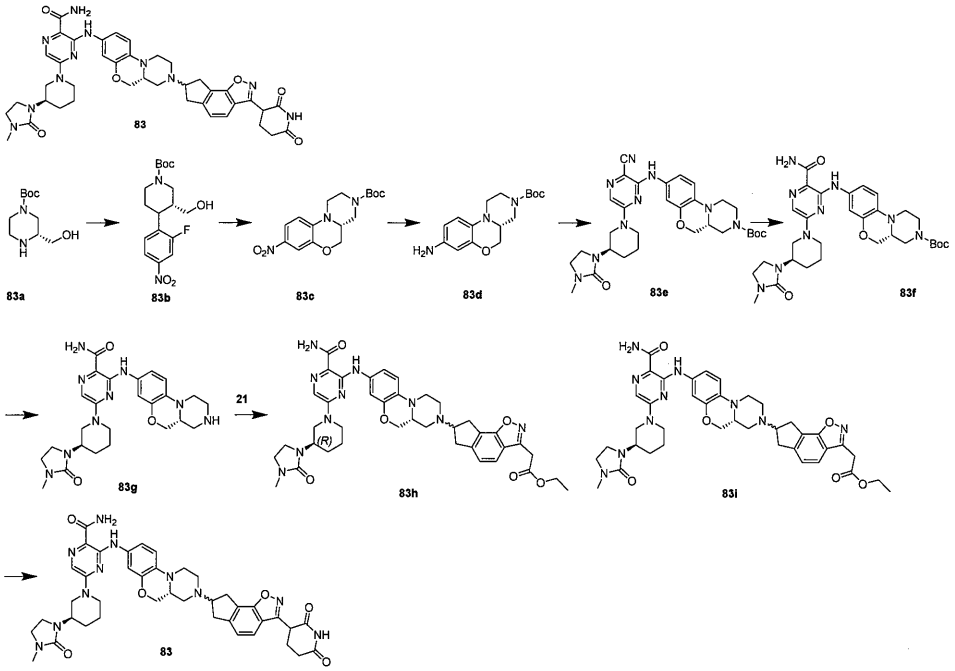
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８０１．５１．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２１（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，８．１Ｈｚ，３Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝６１．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｔｄ，Ｊ＝１０．９，１０．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－２．９１（ｍ，８Ｈ），２．９１－２．５６（ｍ，１０Ｈ），２．２３－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄｄ，Ｊ＝３３．４，１２．５Ｈｚ，５Ｈ），１．６３－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７３３】

実施例８３：化合物８３の合成

【化３５０】




【０７３４】

ステップ１：中間体８３ｂの調製

反応フラスコに中間体８３ａ（２．７ｇ）、３，４－ジフルオロニトロベンゼン（２．０ｇ）、水酸化カリウム（２．１ｇ）、ジメチルスルホキシド（２５ｍＬ）をこの順に加え、室温で４時間反応させた。反応液に６０ｍＬの酢酸エチル、１００ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体８３ｂ（３．４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３５６．１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１４－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．５９（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０７３５】

ステップ２：中間体８３ｃの調製

反応フラスコに中間体８３ｂ（２．０ｇ）、水酸化カリウム（０．９５ｇ）、ジメチルスルホキシド（２５ｍＬ）をこの順に加え、混合物を７０℃に加熱して１６時間反応させた。反応液が室温に下がると、反応液に５０ｍＬの酢酸エチル、１００ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体８３ｃ（２．１ｇ）を得た。

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．４，３．５Ｈｚ，３Ｈ），２．９１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．

【０７３６】

ステップ３：中間体８３ｄの調製

反応フラスコに中間体８３ｃ（２．１ｇ）、１０％のパラジウム炭素（１．０ｇ）、メ

タノール（３０ｍＬ）をこの順に加え、水素で交換して、一晩反応させた。吸引濾過し、濾液を濃縮して中間体８３ｄ（１．８ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０６．２．
【０７３７】
ステップ４：中間体８３ｅの調製
反応フラスコに１ｆ（１．５０ｇ）、８３ｄ（１．５７ｇ）、ＢＩＮＡＰ（０．２９ｇ）、炭酸セシウム（４．５７ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．１１ｇ）、１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、混合物を１００℃に加熱して４時間反応させた。反応液が室温に下がると、残留物に５０ｍＬの酢酸エチル、１００ｍＬの水を加えた。有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体８３ｅ（１．６７ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５９０．４．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．７Ｈｚ，３Ｈ），４．０５－３．８２（ｍ，３Ｈ），３．７０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｔｄ，Ｊ＝１０．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４８（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）．
【０７３８】
ステップ５：中間体８３ｆの調製
反応フラスコに中間体８３ｅ（０．９０ｇ）、炭酸セシウム（０．５０ｇ）、水（５ｍＬ）、ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）、メタノール（５ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に温度を降下させて、３０ｗｔ％の過酸化水素水（０．５２ｇ）を滴加し、完了したら室温に移して１時間反応させた。反応液に５０ｍＬの水を加え、さらに飽和亜硫酸ナトリウム水溶液で過酸化水素水を中和し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体８３ｆ（０．８５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６０８．５１．
【０７３９】
ステップ６：中間体８３ｇの調製
反応フラスコに中間体８３ｆ（０．８５ｇ）、トリフルオロ酢酸（１５ｍＬ）をこの順に加え、室温で２時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でｐＨを８程度に調整し、１０分間撹拌して、濾過し、ケーキを収集し、乾燥して中間体８３ｇ（０．７０ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：５０８．４．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０５（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｔｔ，Ｊ＝１０．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，３Ｈ），３．２５（ｄｔ，Ｊ＝８．３，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，５Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｑ，Ｊ＝６．７，４．９Ｈｚ，３Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，１Ｈ）．
【０７４０】
ステップ６：中間体８３ｈ、８３ｉの調製

反応フラスコに中間体８３ｇ（０．４４ｇ）、２１（２０６ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１１ｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液に５０ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体８３ｈと８３ｉの混合物（０．３２ｇ）を得て、分取クロマトグラフィーによる分割で前のピーク８３ｈ（０．１３ｇ）、後のピーク８３ｉ（０．１４ｇ）をこの順に得た。

分取クロマトグラフィーの構成は以下のとおりであった。装置及び分取カラムは、ＹＭＣ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＲＥＧＩＳ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－Ｃであった。移動相系は、ジクロロメタン／ｎ－ヘキサン／エタノールであり、イソクラティック溶離で、ジクロロメタン：ｎ－ヘキサン：エタノール＝４５：４０：１５であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７５１．６．

【０７４１】

ステップ７：化合物８３の調製

反応フラスコに中間体８３ｉ（１２０ｍｇ）、アクリルアミド（２２ｍｇ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液（０．２５ｍＬ、１Ｍ）を滴加して、０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を４０ｍＬの冷塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジクロロエタンで３回抽出し、１回４０ｍＬであり、有機相を合わせて、水洗し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物８３（２０ｍｇ）を得た。

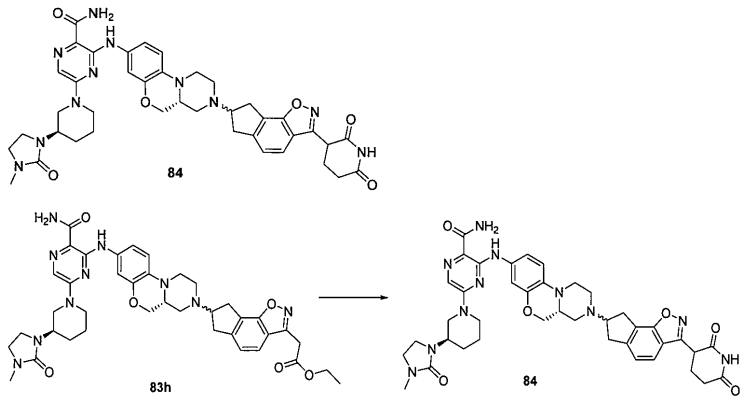
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７６．４．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄｑ，Ｊ＝１０．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｑ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，５Ｈ），３．０１－２．８６（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１１．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．２，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｔ，Ｊ＝１３．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｑ，Ｊ＝１０．８，５．８，３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４２】

実施例８４：化合物８４の合成

【化３５１】




【０７４３】

ステップ１：化合物８４の調製

反応フラスコに中間体８３ｈ（１３０ｍｇ）、アクリルアミド（２２ｍｇ）をこの順に加え、０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド・テトラヒドロフラン溶液（０．２６ｍＬ、１Ｍ）を滴加して、０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を４０ｍＬの冷塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、ジクロロエタンで３回抽出し、１回４０ｍＬであり、有機相を合わせて、水洗し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物８４（１８ｍｇ）を得た。

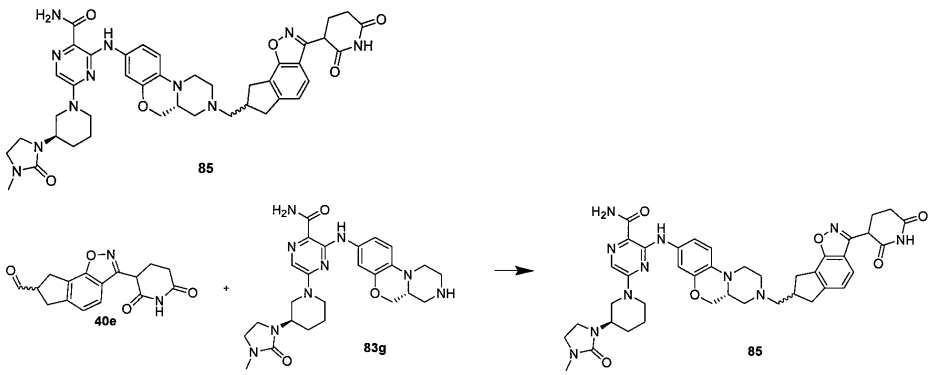
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７７６．４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０９（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２１（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｔｄ，Ｊ＝１０．５，１０．１，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２０（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，１１．７Ｈｚ，６Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｔｄ，Ｊ＝１２．９，１１．９，７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｑ，Ｊ＝８．０，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｔ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７９（ｑ，Ｊ＝１３．５，１０．７Ｈｚ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４４】

実施例８５：化合物８５の合成

【化３５２】




【０７４５】

ステップ１：化合物８５の調製

反応フラスコに中間体８３ｇ（１０２ｍｇ）、４０ｅ（６０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物８５（４２ｍｇ）を得た。

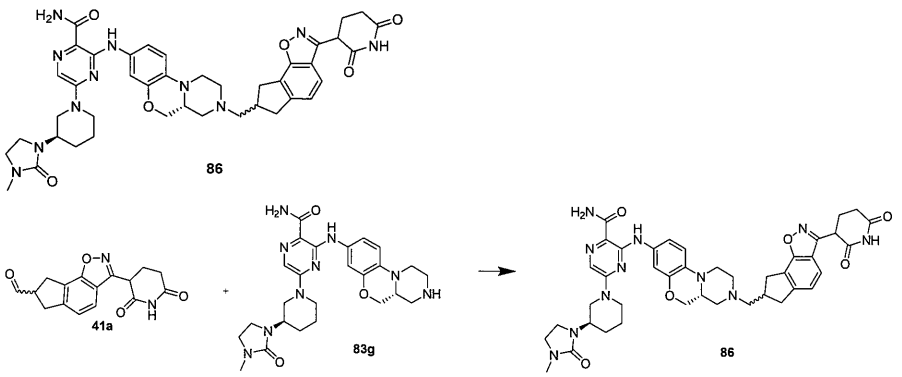
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７９０．４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｓ，１Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，４．９，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．７８（ｐ，Ｊ＝１０．７，９．８Ｈｚ，４Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４６】

実施例８６：化合物８６の合成

【化３５３】




【０７４７】

ステップ１：化合物８６の調製

反応フラスコに中間体８３ｇ（１０２ｍｇ）、４１ａ（６０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１３ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液に５０ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物８６（３８ｍｇ）を得た。

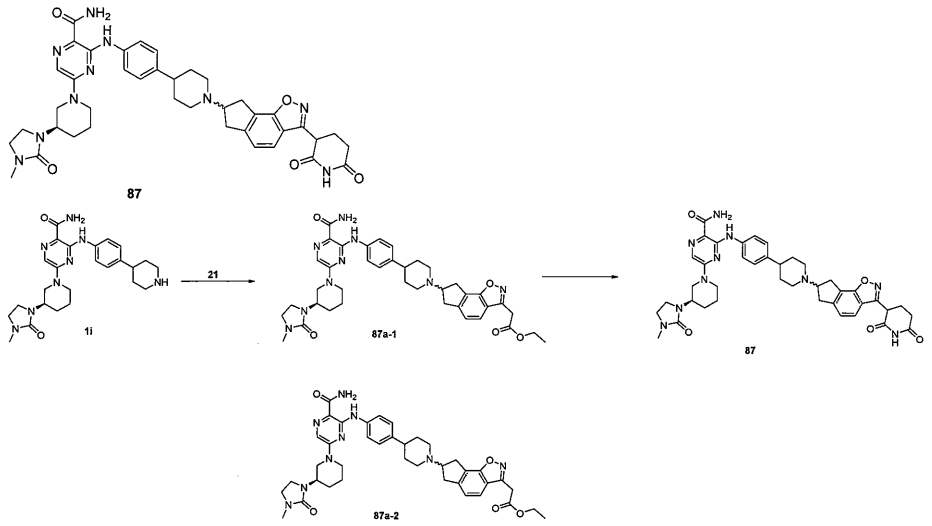
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７９０．４．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．０８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３２－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．０，１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，９．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．７，１０．１，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．７７（ｑ，Ｊ＝１１．３，１０．４Ｈｚ，４Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４８】

実施例８７：化合物８７の合成

【化３５４】




【０７４９】

ステップ１：化合物８７ａ－１、８７ａ－２の調製

反応フラスコに中間体２１（３００ｍｇ）、中間体１ｉ（６００ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（３ｍＬ）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９１ｍｇ）をこの順に加え、混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了し、反応液に５ｍＬの飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて酢酸を中和した後、１００ｍＬのジクロロメタン、１００ｍＬの水を加えて抽出し、有機相を分離し、水相を５０ｍＬのジクロロメタンで２回抽出した後、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してラセミ体構造を得

た。ラセミ体に対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って中間体８７ａ－１（１５０ｍｇ）、８７ａ－２（１３０ｍｇ）をこの順に得た。

分取の構成は以下のとおりであった。装置及び分取カラムは、ＹＭＣ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルが（Ｒ，Ｒ）－Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１（４．６×２５０ｍｍ、５μｍ）であった。移動相系は、エタノール－ジクロロメタン（３：２）／ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミンであり、イソクラティック溶離で、エタノール－ジクロロメタン（３：２）：ｎ－ヘキサン－０．１％のジエチルアミン＝５０：５０であった。

８７ａ－１、８７ａ－２：ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７２２．７０．

【０７５０】

ステップ２：化合物８７の調製

反応フラスコに、中間体８７ａ－１（１００ｍｇ）、アクリルアミド（１５ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。反応が完了し、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物８７（３５ｍｇ）を得た。

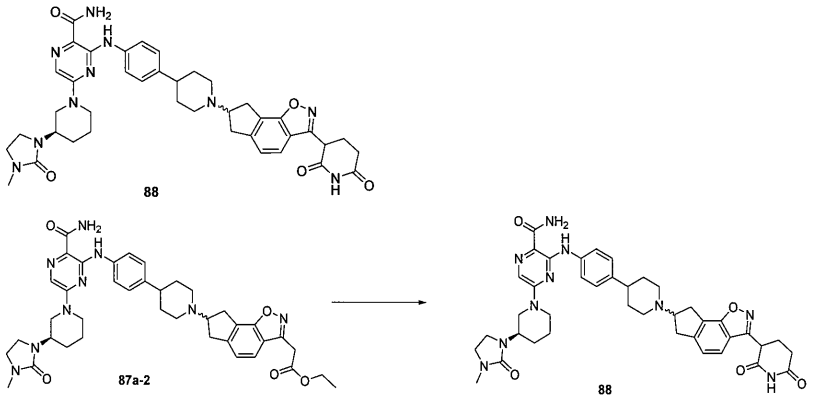
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．６１．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），３．２５（ｄｄｔ，Ｊ＝２６．３，１５．８，７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．００（ｄｑ，Ｊ＝３３．１，１２．２，１１．６Ｈｚ，６Ｈ），２．８４－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．４９（ｍ，８Ｈ）．

【０７５１】

実施例８８：化合物８８の合成

【化３５５】




【０７５２】

ステップ１：化合物８８の調製

反応フラスコに、中間体８７ａ－２（１００ｍｇ）、アクリルアミド（１５ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）をこの順に加え、$N_2$保護下、混合物を０℃に温度を降下させて、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ、０．０７９ｍＬ）を加え、混合物を０℃で反応させた。反応が完了し、氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に反応液を滴加し、５

０ｍＬの酢酸エチルを加えて抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物８８（５０ｍｇ）を得た。

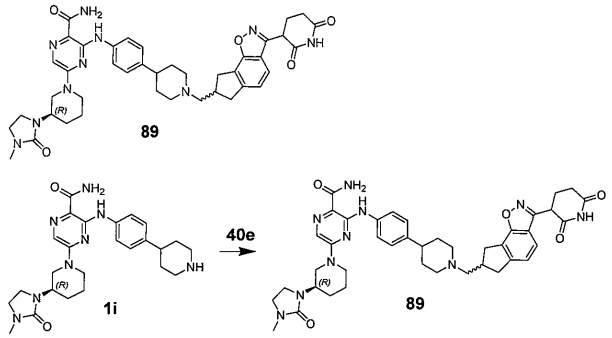
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７４７．５５．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．０９（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｔ，Ｊ＝１１．０，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），３．２５（ｄｄｔ，Ｊ＝２６．３，１５．８，７．７Ｈｚ，４Ｈ），３．００（ｄｑ，Ｊ＝３３．１，１２．２，１１．６Ｈｚ，６Ｈ），２．８４－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｓ，１Ｈ），２．２６－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．４９（ｍ，８Ｈ）．

【０７５３】

実施例８９：化合物８９の合成

【化３５６】




【０７５４】

ステップ１：化合物８９の調製

反応フラスコに中間体１ｉ（９６ｍｇ）、４０ｅ（６０ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５．３ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液に５０ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物８９（２５ｍｇ）を得た。

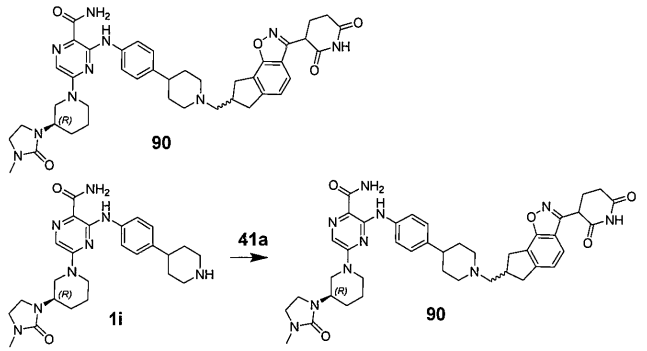
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６１．６．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３５（ｓ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，４Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．９７－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．４４（ｓ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｓ，１Ｈ）．

【０７５５】

実施例９０：化合物９０の合成

【化３５７】




【０７５６】

ステップ１：化合物９０の調製

反応フラスコに中間体１ｉ（１１０ｍｇ）、４１ａ（６５ｍｇ）、ジクロロエタン／イソプロパノール（５：１、２５ｍＬ）、氷酢酸（１０ｍｇ）をこの順に加え、室温で３０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２７．６ｍｇ）を加え、室温で２時間反応させた。反応液に５０ｍＬのＤＣＭ、１００ｍＬの水を加え、有機相を分離して、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して化合物９０（３１ｍｇ）を得た。

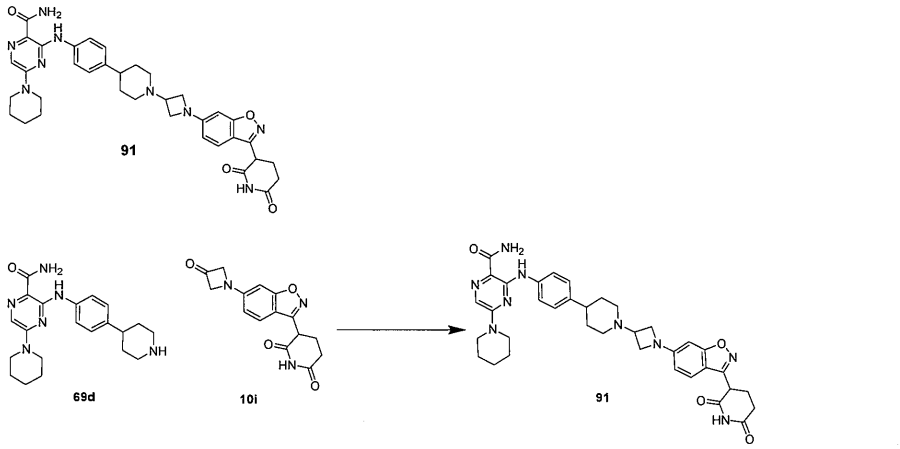
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７６１．６．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．０８（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．０，１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｄｑ，Ｊ＝８．２，５．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．２Ｈｚ，３Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．１９（ｄｑ，Ｊ＝８．６，４．４，３．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．６６（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７５７】

実施例９１：化合物９１の合成

【化３５８】




【０７５８】

ステップ１：化合物９１の調製

反応フラスコに中間体６９ｄ（１５０ｍｇ）、中間体１０ｉ（１７７ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１１．８４ｍｇ、０．０１１ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７４．３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物９１（５０ｍｇ）を得た。

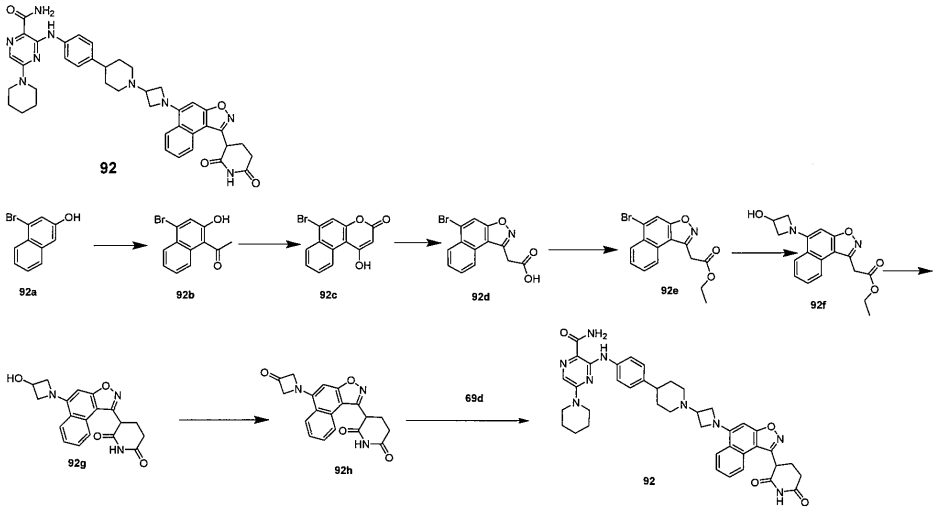
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：６６４．３３７１．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５６－６．４７（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｄｄｔ，Ｊ＝１６．１，１１．８，４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６８－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，５Ｈ）．

【０７５９】

実施例９２：化合物９２の合成

【化３５９】




【０７６０】

ステップ１：中間体９２ｂの調製

反応フラスコに、中間体９２ａ（２０ｇ）、１，２－ジクロロエタン（２００ｍＬ）、アセチルクロリド（７．０４ｇ）、塩化アルミニウム（ＩＩＩ）（１７．９３ｇ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと氷の入った１Ｍ希塩酸に加え、２００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離し、さらに水相をジクロロメタンで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を経て中間体９２ｂ（２１．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２６２．９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．８１（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄｔ，Ｊ＝８．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，６．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，６．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）．

【０７６１】

ステップ２：中間体９２ｃの調製

反応フラスコに、中間体９２ｂ（２１ｇ）、炭酸ジエチル（４６．４ｇ）、トルエン（２００ｍＬ）をこの順に加え、反応液を０℃に降下させて、水素化ナトリウム（９．４３ｇ）を数回に分けて加え、加熱して１２０℃にして反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、反応液をゆっくりと１Ｌの撹拌中の氷水に注ぎ、５００ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を捨てた。３Ｎ塩酸で水相のｐＨを３に調整して、５００ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体９２ｃ（２０．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２８８．９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ）．

【０７６２】

ステップ３：中間体９２ｄの調製

反応フラスコに、中間体９２ｃ（２０ｇ）、ヒドロキシルアミン水溶液（２１．０５ｍＬ）、エタノール（２００ｍＬ）をこの順に加え、８５℃で反応させ、完全に反応したこ

とをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に２００ｍＬの酢酸エチル、２００ｍＬの飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機相を分離し、水相を収集し、３Ｍ　ＨＣｌ水溶液で水相のｐＨを２～３に調整して、３００ｍＬの酢酸エチルで水相を抽出し、有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体９２ｄ（１８．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３０３．９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．０９（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，７．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ）．

【０７６３】

ステップ４：中間体９２ｅの調製

反応フラスコに、中間体９２ｄ（１８ｇ）、エタノール（１５０ｍＬ）、硫酸（３．１３ｍＬ）をこの順に加え、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、減圧蒸留により溶媒を除去し、残留物に３００ｍＬの酢酸エチル、３００ｍＬの水を加えて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてｐＨを７に調整し、有機相を分離して、水相を５００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧蒸留により溶媒を除去して中間体９２ｅ（１７．４２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３３４．１２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５２（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，７．０，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，７．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６４】

ステップ５：中間体９２ｆの調製

反応フラスコに、中間体９２ｅ（４ｇ）、アゼチジン－３－オール（１．０５０ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．５３７ｇ）、ｘａｎｔｐｈｏｓ（２．７７ｇ）、リン酸カリウム（７．６２ｇ）、１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を１００℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、系に１００ｍＬの酢酸エチル、２００ｍＬの水を加えた。有機相を分離し、さらに水相を５０ｍＬの酢酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して中間体９２ｆ（３．０３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３２７．２８．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０７（ｄｄ，Ｊ＝４４．６，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｄｔ，Ｊ＝７７．７，７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．７Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６５】

ステップ６：中間体９２ｇの調製

反応フラスコに、中間体９２ｆ（５８０ｍｇ）、アクリルアミド（２５０ｍｇ）、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）をこの順に加え、窒素で３回交換して、－１５℃で、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２９９ｍｇ）を加え、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に滴加して反応をクエンチし、さらに５０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機相を分離して、水相を５０ｍＬの酢

酸エチルで３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離を経て中間体９２ｇ（０．４１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３５０．１２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．３，６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４，６．５，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄｔ，Ｊ＝９．８，７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄｔ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１１．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，２Ｈ）．

【０７６６】

ステップ７：中間体９２ｈの調製

反応フラスコに、中間体９２ｇ（４１０ｍｇ）、アセトニトリル（１０ｍＬ）、ＩＢＸ（９８０ｍｇ）をこの順に加え、Ｎ$_{2}$保護下、混合物を８５℃に加熱して反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液が室温に下がると、濾過し、濾液から減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して中間体９２ｈ（０．３９ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ－Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４８．２１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１１（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，７．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），５．２１－５．０８（ｍ，４Ｈ），４．９６（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１１．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５７－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄｔ，Ｊ＝１３．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７６７】

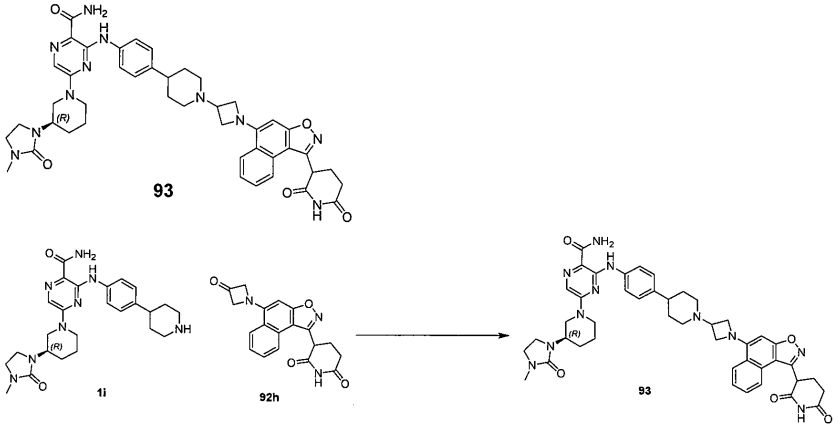
ステップ８：化合物９２の調製

反応フラスコに、中間体９２ｈ（１００ｍｇ）、中間体６９ｄ（１１０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）をこの順に加え、酢酸（１５．７８ｍｇ）を滴加し、室温で２０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４９．５ｍｇ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、系に２０ｍＬのジクロロメタン、５０ｍＬの水を加えて抽出した。有機相を分離し、さらにジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１０：１で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して、化合物９２（４０ｍｇ）を得た。

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７１４．３５１１．

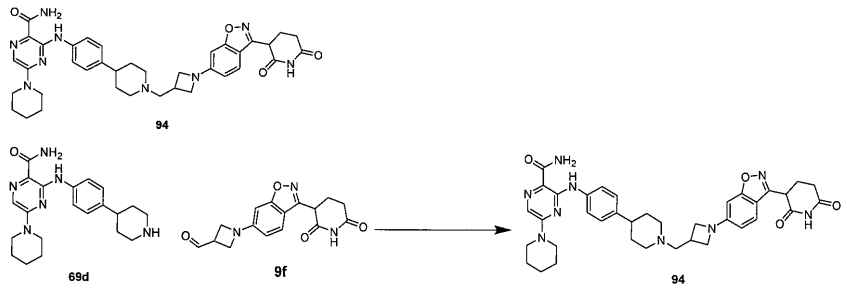
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝２２．１，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），３．７６－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１１．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．４２－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｄｐ，Ｊ＝２６．５，５．３，４．６Ｈｚ，８Ｈ）．

【０７６８】
実施例９３：化合物９３の合成
【化３６０】




【０７６９】
ステップ１：化合物９３の調製
反応フラスコに、中間体９２ｈ（１００ｍｇ）、中間体１ｉ（８８ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（１．０００ｍＬ）をこの順に加え、酢酸（１２．５５ｍｇ）を滴加し、室温で２０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３９．４ｍｇ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、系に２０ｍＬのジクロロメタン、５０ｍＬの水を加えて抽出した。有機相を分離し、さらにジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１０：１で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して、化合物９３（４０ｍｇ）を得た。
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８１２．３９９６．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝２１．３，８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，８．１Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝３０．８，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，１１．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６０（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，５Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，３Ｈ）．
【０７７０】
実施例９４：化合物９４の合成

【化３６１】




【０７７１】

ステップ１：化合物９４の調製

反応液に中間体６９ｄ（８０ｍｇ）、中間体９ｆ（９９ｍｇ）、ジクロロメタン（５ｍＬ）、メタノール（１ｍＬ）を加え、さらに氷酢酸（１２．６ｍｇ、１２μＬ）を加え、１０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２６．４ｍｇ）を加えた。室温で一晩撹拌し、反応液に少量のＮａＨＣＯ$_3$溶液を加えてクエンチした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物９４（８０ｍｇ）を得た。

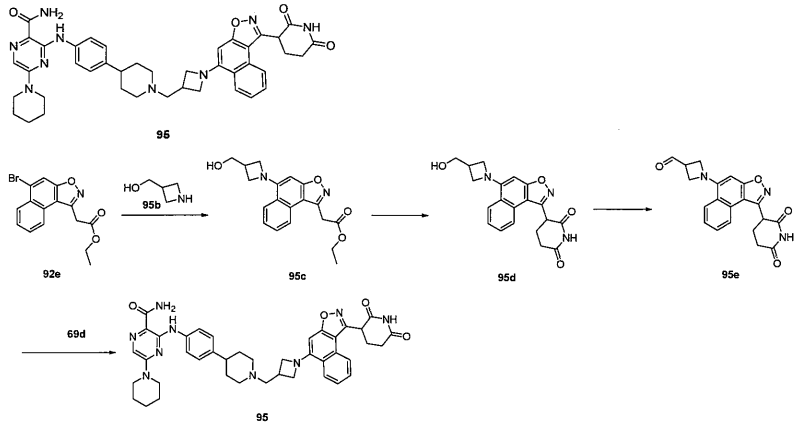
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：６７７．９６．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ），１１．０４（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５４－６．４６（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．５９（ｍ，６Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１１．５，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４２（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｄｑ，Ｊ＝１４．１，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｄｑ，Ｊ＝３２．７，５．６，５．２Ｈｚ，８Ｈ）．

【０７７２】

実施例９５：化合物９５の合成

【化３６２】




【０７７３】

ステップ１：中間体９５ｃの調製

反応フラスコに中間体９２ｅ（３．０ｇ）、中間体９５ｂ（１．１７３ｇ）、リン酸カリウム（５．７２ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．３０２ｇ）、ｘａｎｔｐｈｏｓ（１．５５８ｇ）、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）を加え、窒素保護下、１００℃に加熱し、完全に反応すると、反応液に１０ｍＬの水を加え、３０ｍＬの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水で洗浄し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した後、回転蒸発し、海砂を敷いたシリカゲルカラムを通過して中間体９５ｃ（３．０ｇ

）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４１．３０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，５．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝８．４，６．９，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．８３（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．８，５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６８－３．６０（ｍ，１Ｈ），２．８５（ｔｔ，Ｊ＝８．１，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７４】
ステップ２：中間体９５ｄの調製
反応フラスコに、中間体９５ｃ（１．５ｇ）、アクリルアミド（０．５ｇ）を加え、反応装置を密閉した後、無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）を加え、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのＴＨＦ溶液を滴加し（内温を０℃に制限した）、完了したら０℃に保持して３０分間反応させた後、室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を撹拌しながら飽和塩化アンモニウム溶液・酢酸エチル混合系に滴加し、有機層が分けられた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、海砂を敷いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、中間体９５ｄ（５８１ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６６．３０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０９（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２，６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．９０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｔｄ，Ｊ＝７．９，５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７７５】
ステップ３：中間体９５ｅの調製
反応フラスコに中間体９５ｄ（２８０ｍｇ）、デス・マーチン酸化剤（５８４ｍｇ）、ジクロロメタン（２０ｍＬ）を加え、室温で撹拌し、完全に反応した後、吸引濾過し、ケーキをジクロロメタンで洗浄した後、濾液と洗浄液を合わせ、回転蒸発して乾固させて中間体９５ｅ（３００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６４．２．

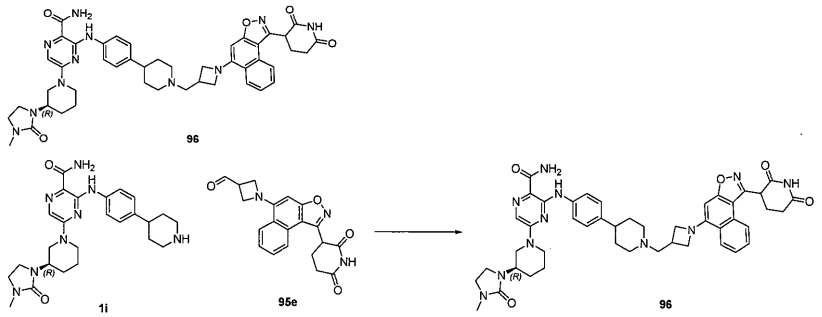
【０７７６】
ステップ４：化合物９５の調製
反応液に６９ｄ（１００ｍｇ）、中間体９５ｅ（１５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）を加え、さらに氷酢酸（１４．２ｍｇ、１４μＬ）を加え、１０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２９．７ｍｇ）を加え、室温で撹拌し、完全に反応すると、反応液に少量のＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を加えてクエンチした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物９５（３２ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７２８．４０．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｑ，Ｊ＝７．１，５．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５

．４Ｈｚ，４Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．０，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｄｔ，Ｊ＝１７．４，４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｑ，Ｊ＝６．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｓ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，４Ｈ）．

【０７７７】

実施例９６：化合物９６の合成

【化３６３】




【０７７８】

ステップ１：化合物９６の調製

反応液に中間体１ｉ（１２０ｍｇ）、中間体９５ｅ（１５０ｍｇ）、１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）を加え、さらに氷酢酸（１３．５ｍｇ、１３μＬ）を加え、１０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２８．４ｍｇ）を加え、室温で撹拌し、完全に反応すると、反応液に少量のＮａＨＣＯ$_3$溶液を加えてクエンチした後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物９６（６５ｍｇ）を得た。

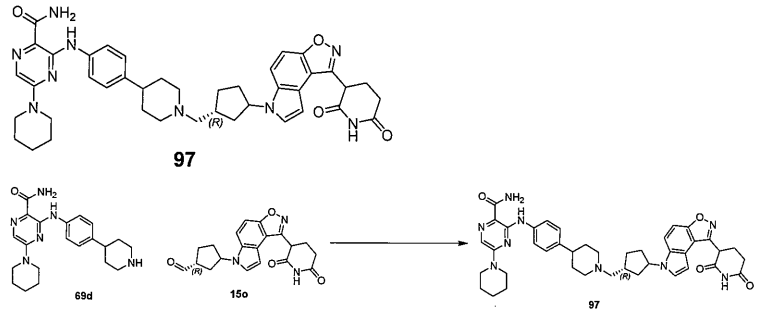
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８２６．５２．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１１．２０（ｓ，１Ｈ），１１．１０（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，８．１Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３２（ｍ，３Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．０，８．７，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．８，１１．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄｄｔ，Ｊ＝２４．５，１２．０，２．９Ｈｚ，３Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５２（ｍ，３Ｈ）．

【０７７９】

実施例９７：化合物９７の合成

【化３６４】




【０７８０】

ステップ１：化合物９７の調製

反応フラスコに、中間体６９ｄ（１００ｍｇ）、中間体１５ｏ（１４４ｍｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１．０００ｍＬ）をこの順に加え、酢酸（１５．７８ｍｇ）を滴加し、室温で２０分間撹拌して、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４９．５ｍｇ）を加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、系に２０ｍＬのジクロロメタン、５０ｍＬの水を加えて抽出した。有機相を分離し、さらにジクロロメタン：ＭｅＯＨ＝１０：１で３回抽出し、有機相を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して、減圧蒸留により溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離して化合物９７（４０ｍｇ）を得た。

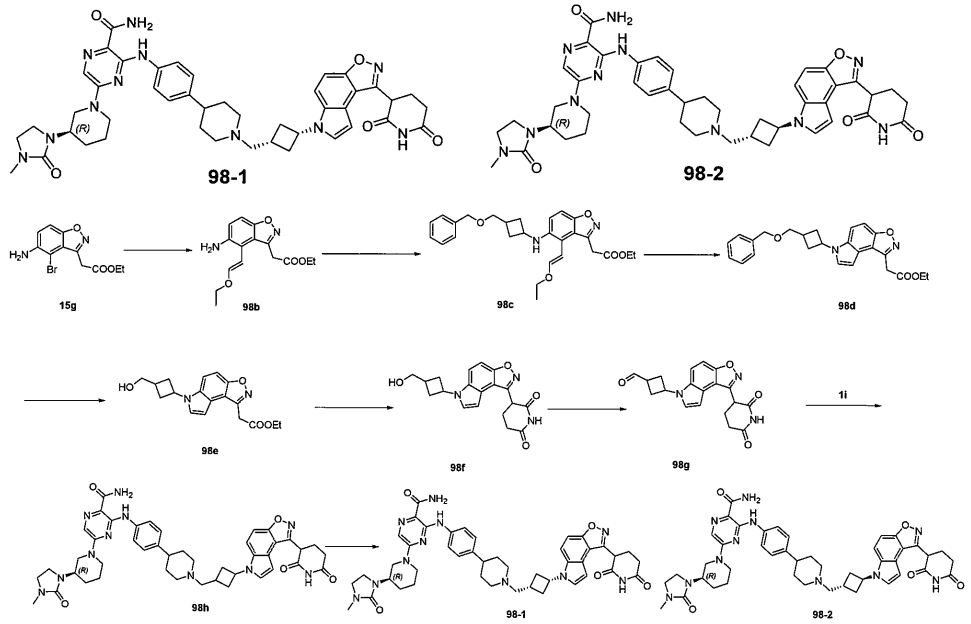
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３０．３８２２．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ １１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝７．８，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｄｄｔ，Ｊ＝１５．５，１１．３，６．７Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，９Ｈ）．

【０７８１】

実施例９８：化合物９８－１、９８－２の合成

【化３６５】




【０７８２】

ステップ１：中間体９８ｂの調製

反応フラスコに中間体１５ｇ（３０．０ｇ）、エトキシエテンボロン酸ピナコールエステル（２４．８３ｇ）、炭酸セシウム（９４．２５ｇ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２．１６ｇ）、Ｒｕｐｈｏｓ（９．００ｇ）、１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）を加え、１００℃で撹拌し、完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に１０００ｍＬの水を加え、５００ｍＬの酢酸エチルで２回抽出し、有機層を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体９８ｂ（１４．５０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：２９１．１１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｓ，２Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８３】

ステップ２：中間体９８ｃの調製

反応フラスコに中間体９８ｂ（５．０ｇ）、３－（ベンジルオキシメチル）シクロブタン－１－オン（４．４２ｇ）、メタノール（５０ｍＬ）、氷酢酸（０．４６５ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６０６ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃に加熱した。反応終了後、反応液に３００ｍＬの水、３００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体９８ｃ（４．７３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４６５．３０．

【０７８４】

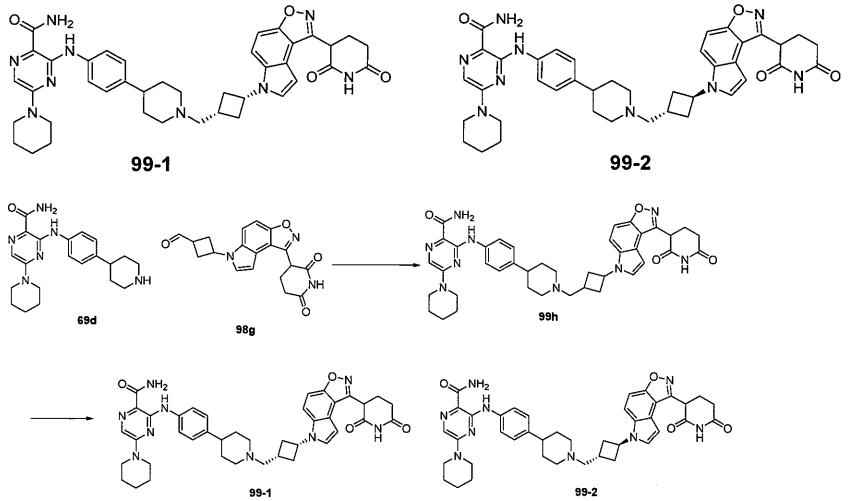
ステップ３：中間体９８ｄの調製

反応フラスコに中間体９８ｃ（４．６０ｇ）、ジクロロメタン（５０ｍＬ）、塩酸（５．９４ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ、２３．７６ｍｍｏｌ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２００ｍＬのＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液、２００ｍＬのジクロロメタンを加え、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体９８ｄ（３．５６ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４１９．３３．
【０７８５】
ステップ４：中間体９８ｅの調製
反応フラスコに中間体９８ｄ（３．５０ｇ）、１０％のパラジウム炭素触媒（１．７５ｇ）、ＭｅＯＨ（３５ｍＬ）、塩酸（２．０１ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）をこの順に加え、$H_2$保護下、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体９８ｅ（２．０５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３２９．３２．
【０７８６】
ステップ５：中間体９８ｆの調製
反応フラスコに中間体９８ｅ（２．０ｇ）、アクリルアミド（０．９ｇ）、無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのＴＨＦ溶液（１．０３ｇ、９．１４ｍＬ、９．１４ｍｍｏｌ）を加え、１時間反応させた。反応液を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに１００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体９８ｆ（１．４０ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３５４．３５．
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．６２（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｄｔ，Ｊ＝７９．３，５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６７－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６，１０．８，６．６Ｈｚ，２Ｈ）．
【０７８７】
ステップ６：中間体９８ｇの調製
反応フラスコに中間体９８ｆ（１．２ｇ）、アセトニトリル（１０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（１．４３ｇ）をこの順に加え、８０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を濾過し、濾液を濃縮して中間体９８ｇ（１．３９ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３５２．３６．
【０７８８】
ステップ７：化合物９８－１、化合物９８－２の調製
反応フラスコに中間体１ｉ（４８０ｍｇ）、中間体９８ｇ（５００ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（３５．６ｍｇ、０．０３４ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、ナトリウムトリアセトキシシアノボロヒドリド（５０３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物９８ｈ（５４４ｍｇ）を得た。化合物９８ｈに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って化合物９８－１（２４８ｍｇ）、化合物９８－２（１６５ｍｇ）をこの順に得た。分取の構成は以下のとおりであった。
装置及び分取カラムは、島津ＬＣ－２０ＡＤ高速液体クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＵｉｔｉｍａｔｅ ＸＢ－Ｐｈｅｎｙｌ（４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ）であった。移動相系は、アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウムであり、イソクラティック溶離で、アセトニトリル：１０ｍＭ酢酸アンモニウム＝６０：４０であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８１４．６６．
化合物９８－１：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２０（ｄ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，８．３Ｈｚ，３Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１０．８，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．１，５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｄｑ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．６５（ｍ，７Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ）．
化合物９８－２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１９（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），７．８９－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，５．８Ｈｚ，３Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｐ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．１，８．５，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｄｔ，Ｊ＝３７．５，１２．１Ｈｚ，４Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，５Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，４Ｈ）．

【０７８９】
実施例９９：化合物９９－１、９９－２の合成
【化３６６】




【０７９０】
ステップ１：化合物９９－１、化合物９９－２の調製
反応フラスコに中間体６９ｄ（２００ｍｇ）、中間体９８ｇ（２００ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１４．２ｍｇ、０．０１３

ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５０３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物９９ｈ（２００ｍｇ）を得た。化合物９９ｈに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って化合物９９－１（９５ｍｇ）、化合物９９－２（３７ｍｇ）をこの順に得た。分取の構成は以下のとおりであった。

装置及び分取カラムは、島津ＬＣ－２０ＡＤ高速液体クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＵｉｔｉｍａｔｅ　ＸＢ－Ｐｈｅｎｙｌ（４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ）であった。移動相系は、アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウムであり、イソクラティック溶離で、アセトニトリル：１０ｍＭ酢酸アンモニウム＝６０：４０であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７１６．４４．

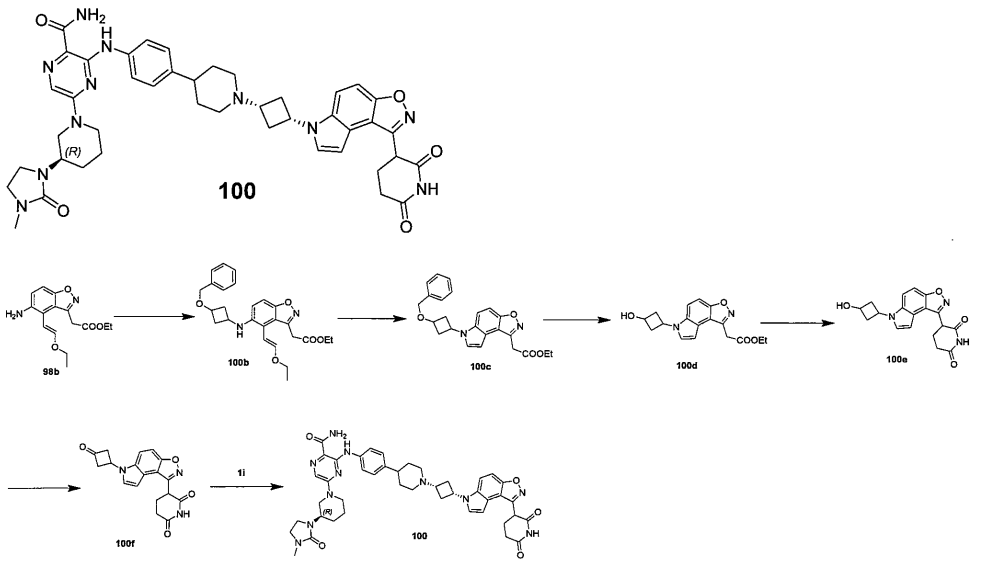
化合物９９－１：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１９．４，８．５Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｐ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｔ，Ｊ＝１２．２，６．２Ｈｚ，３Ｈ），２．２３（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｓ，２Ｈ），１．６６（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），１．５９（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ）．

化合物９９－２：$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１８．６，８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｐ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１１．７，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．４２（ｄｔ，Ｊ＝１９．５，１１．１Ｈｚ，３Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝５２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５９（ｓ，４Ｈ）．

【０７９１】

実施例１００：化合物１００の合成

【化３６７】




【０７９２】

ステップ１：中間体１００ｂの調製

反応フラスコに中間体９８ｂ（５．３ｇ）、３－（ベンジルオキシ）シクロブタン－１－オン（３．３８ｇ）、メタノール（５０ｍＬ）、氷酢酸（０．３８４ｇ）を加え、室温で５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６０６ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に３００ｍＬの水、３００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体１００ｂ（３．９５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４５１．３８．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７３（ｄｔｄｄ，Ｊ＝９．２，６．７，４．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｔｔ，Ｊ＝１０．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｑｄ，Ｊ＝８．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔｄ，Ｊ＝７．０，１．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２０－１．１７（ｍ，３Ｈ）．

【０７９３】

ステップ２：中間体１００ｃの調製

反応フラスコに中間体１００ｂ（３．９５ｇ）、ジクロロメタン（４０ｍＬ）、塩酸（６．５８ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）をこの順に加え、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液に２００ｍＬのＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液、２００ｍＬのジクロロメタンを加え、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１００ｃ（２．５１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：４０５．３．

$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ７．８７－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，６Ｈ），６．６９（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．４２－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑｄ，Ｊ＝７．１，２．３Ｈｚ，２Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，１Ｈ），２．９７（ｄｔｄ，Ｊ＝９．１，

６．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄｔ，Ｊ＝８．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，９．１，７．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔｄ，Ｊ＝７．１，３．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９４】

ステップ３：中間体１００ｄの調製

反応フラスコに中間体１００ｃ（１．５ｇ）、１０％のパラジウム炭素触媒（０．７５ｇ）、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）、塩酸（０．９２６ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）をこの順に加え、$H_2$保護下、混合物を室温で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１００ｄ（０．７６５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３１５．２．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｔｔ，Ｊ＝８．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔｔ，Ｊ＝９．３，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，７．１Ｈｚ，２Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｄｔｄ，Ｊ＝９．７，６．９，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９５】

ステップ４：中間体１００ｅの調製

反応フラスコに中間体１００ｄ（１．７ｇ）、アクリルアミド（０．４６１ｇ）、無水テトラヒドロフラン（３０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．９１ｇ）を加え、１時間反応させた。反応液を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに１００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１００ｅ（０．８４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３４０．２．

【０７９６】

ステップ５：中間体１００ｆの調製

反応フラスコに中間体１００ｅ（４００ｍｇ）、アセトニトリル（１０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（３５３ｍｇ）をこの順に加え、８０℃で反応させた。完全に反応したことをＴＬＣにより確認した後、反応液を直接濾過して固体を除去した後、濾液を濃縮して中間体１００ｆ（４１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３３８．３．

【０７９７】

ステップ６：化合物１００の調製

反応フラスコに中間体１ｉ（２００ｍｇ）、中間体１００ｆ（１６５ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１１．２９ｍｇ、０．０１１ｍＬ）を加え、室温で１５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（４７．２７ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、混合物１６０ｍｇを得た。高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を経て化合物１００（６２ｍｇ）を得た。分取の構成は以下のとおりであった。

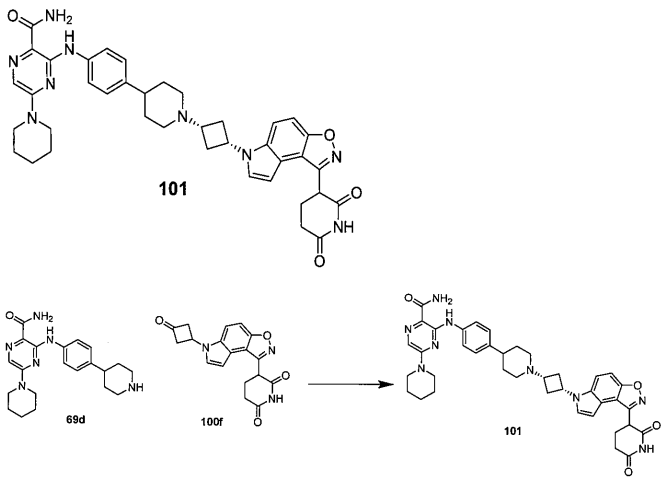
装置及び分取カラムは、島津ＬＣ－２０ＡＤ高速液体クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＵｉｔｉｍａｔｅ　ＸＢ－Ｐｈｅｎｙｌ（４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ）であった。移動相系は、アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウムであり、イソクラティック溶離で、アセトニトリル：１０ｍＭ酢酸アンモニウム＝６０：４０であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：８００．４３．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２０（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，３Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｓ，１Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｐ，Ｊ＝７．６，６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｓ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，５Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，３Ｈ）．

【０７９８】

実施例１０１：化合物１０１の合成

【化３６８】




【０７９９】

ステップ１：化合物１０１の調製

反応フラスコに中間体６９ｄ（１５０ｍｇ）、中間体１００ｆ（１６０ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１１．８４ｍｇ、０．０１１ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７４．３ｍｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、混合物（１２０ｍｇ）を得た。高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を経て化合物１０１（４９ｍｇ）を得た。分取の構成は以下のとおりであった。

装置及び分取カラムは、島津ＬＣ－２０ＡＤ高速液体クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＵｉｔｉｍａｔｅ　ＸＢ－Ｐｈｅｎｙｌ（４．６×２５０ｍｍ、１０μｍ）であった。移動相系は、アセトニトリル／１０ｍＭ酢酸アンモニウムであり、イソクラティック溶離で、アセトニトリル：１０ｍＭ酢酸アンモニウム＝６０：４０であった。

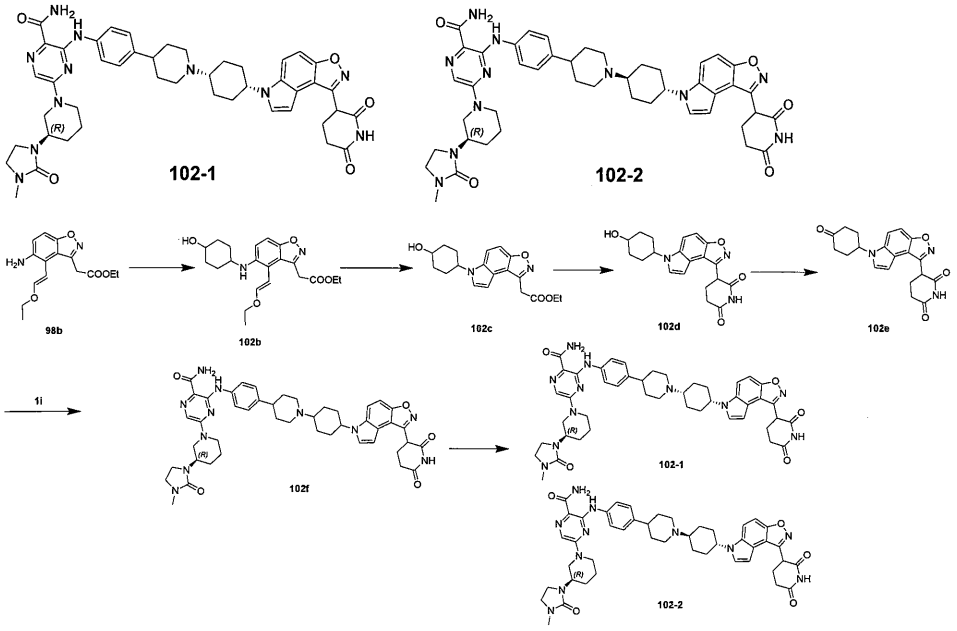
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７０２．３８．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２９（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，８．７Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｐ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，

１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｑ，Ｊ＝９．８，８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７，５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４９－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．７Ｈｚ，３Ｈ），１．５９（ｈ，Ｊ＝５．０，４．５Ｈｚ，５Ｈ）．

【０８００】

実施例１０２：化合物１０２－１、１０２－２の合成

【化３６９】




【０８０１】

ステップ１：中間体１０２ｂの調製

反応フラスコに中間体９８ｂ（１．０ｇ）、４－ヒドロキシシクロヘキサノン（０．６６２ｇ）、メタノール（２０ｍＬ）、氷酢酸（０．３８４ｇ）を加え、室温で５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．６０６ｇ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して中間体１０２ｂ（０．７１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３８９．３１．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４４－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７０（ｑ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．８，８．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｑ，Ｊ＝６．４，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄｔ，Ｊ＝６．７，３．５Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０２】

ステップ２：中間体１０２ｃの調製

反応フラスコに中間体１０２ｂ（０．４５ｇ）、ジクロロメタン（１０ｍＬ）、塩酸（

０．８７ｍＬ、４ｍｏｌ／Ｌ）をこの順に加え、混合物を室温で４時間反応させた。反応液に５０ｍＬのＮａＨＣＯ$_3$水溶液、５０ｍＬのジクロロメタンを加え、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１０２ｃ（０．２４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３４３．３．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ７．９０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｐ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｑｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝９．５，３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．２０－１．１７（ｍ，３Ｈ）．

【０８０３】

ステップ３：中間体１０２ｄの調製

反応フラスコに中間体１０２ｃ（０．２５ｇ）、アクリルアミド（０．０５７ｇ）、無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０９ｇ）を加え、１時間反応させた。反応液を５０ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに５０ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１０２ｄ（０．２１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３６８．２．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，３Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，２Ｈ）．

【０８０４】

ステップ４：中間体１０２ｅの調製

反応フラスコに中間体１０２ｄ（２．３ｇ）、アセトニトリル（１０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（２．１０４ｇ、７．５１ｍｍｏｌ）をこの順に加え、８０℃で１時間反応させた。反応液を直接濾過して固体を除去した後、濾液を濃縮して中間体１０２ｅ（１．６３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：３６６．３．

$^1$Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．１８（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｔｔ，Ｊ＝１１．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１６．３，３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｔｔ，Ｊ＝１２．３，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｔｔ，Ｊ＝９．１，３．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０５】

ステップ５：化合物１０２－１、１０２－２の調製

反応フラスコに中間体１ｉ（２００ｍｇ）、中間体１０２ｅ（１８３ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１３ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５３ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水

、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物１０２ｆ（１１０ｍｇ）を得て、次に$C_{18}$逆相カラムクロマトグラフィー（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝９０％：１０％→１０％：９０％）により精製して化合物１０２－１（３４ｍｇ）、化合物１０２－２（３５ｍｇ）をこの順に得た。

化合物１０２－１：

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８２８．４３４５．

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．１９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，６．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝１０．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄｔ，Ｊ＝４１．７，１２．９Ｈｚ，４Ｈ），２．８５（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，３Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．６，４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．２２（ｄｑ，Ｊ＝１３．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．８０（ｑ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，５Ｈ），１．７３－１．５１（ｍ，６Ｈ）．

化合物１０２－２：

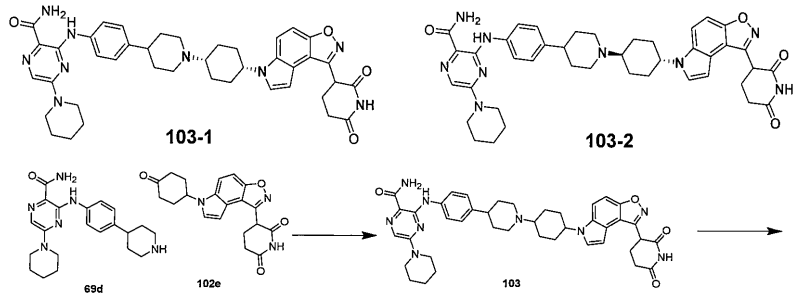
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^+$）ｍ／ｚ：８２８．４３３０．

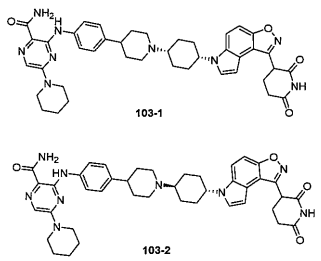
$^1$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　１１．２０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，８．５Ｈｚ，３Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．００（ｄｔ，Ｊ＝３４．４，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，１１．７，３．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，１Ｈ），２．２３（ｄｔ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，３Ｈ），２．０４－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，７Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８０６】

実施例１０３：化合物１０３－１、１０３－２の合成

【化３７０】







【０８０７】

ステップ１：化合物１０３－１、１０３－２の調製

反応フラスコに中間体６９ｄ（２２０ｍｇ）、中間体１０２ｅ（２５４ｍｇ）、ジクロロエタン（１０ｍＬ）、イソプロパノール（２ｍＬ）、氷酢酸（１７ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）を加え、室温で５分間撹拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７３ｍｇ、１．１５６ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物１０３（１８０ｍｇ）を得て、次にＣ$_{18}$逆相カラムクロマトグラフィー（１０ｎＭ酢酸アンモニウム水溶液：アセトニトリル＝９０％：１０％→１０％：９０％）により精製して化合物１０３－１（６８ｍｇ）、化合物１０３－２（４８ｍｇ）をこの順に得た。

化合物１０３－１：

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３０．３８３３．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ），１１．１９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｔ，Ｊ＝１８．４，９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，４Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝２２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｔｔ，Ｊ＝１２．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝２９．５，１１．９Ｈｚ，４Ｈ），１．９５（ｓ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６７（ｑ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，５Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ）．

化合物１０３－２：

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３０．３８４０．

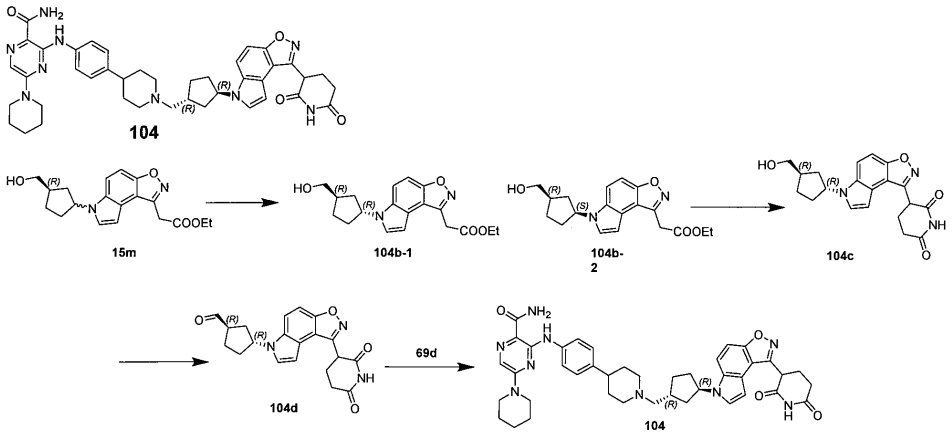
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３０（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１９．２，８．６Ｈｚ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ

，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｓ，１Ｈ），３．６８（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），２．９１（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｓ，２Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，５Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．６０（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ）．

【０８０８】

実施例１０４：化合物１０４の合成

【化３７１】




【０８０９】

ステップ１：中間体１０４ｂ－１、１０４ｂ－２の調製

中間体１５ｍに対して高速液体クロマトグラフィーでの分離による分取を行って中間体１０４ｂ－１（０．７７ｇ）、１０４ｂ－２（１．５１ｇ）をこの順に得た。分取の構成は以下のとおりであった。

装置及び分取カラムは、ＹＭＣ　Ｋ－ｐｒｅｐ　Ｌａｂ１００ｇ高圧分取クロマトグラフを用い、分取カラムのモデルがＹＭＣ　Ｓｉｌ　ＳＬＧ１２Ｓ１１－２５３０（３０×２５０ｍｍ、１０μｍ）であった。移動相系は、エタノール／ｎ－ヘキサンであり、イソクラティック溶離で、エタノール：ｎ－ヘキサン＝６０：４０であった。

中間体１０４ｂ－１：

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４３．３．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９１－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝６．７，５．２，１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｔｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｔｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１８（ｔｄ，Ｊ＝７．１，３．８Ｈｚ，３Ｈ）．

中間体１０４ｂ－２：

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３４３．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄｑ，Ｊ＝９．５，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，２Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝６．５，５．２，１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｄｄｄｄ，Ｊ＝２５．０

，１２．５，８．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１０】

ステップ２：中間体１０４ｃの調製

反応フラスコに中間体１０４ｂ－１（０．６３ｇ）、アクリルアミド（０．１２８ｇ）、無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．２０３ｇ、１．８０５ｍｍｏｌ）を加え、１時間反応させた。反応液を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに１００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１０４ｃ（０．４５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６８．２．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５７（ｍ，１Ｈ），３．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝６．７，５．３，１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｑｄ，Ｊ＝１２．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｄｑ，Ｊ＝１３．４，６．８，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｔｔ，Ｊ＝１１．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８１１】

ステップ３：中間体１０４ｄの調製

反応フラスコに中間体１０４ｃ（０．４５ｇ）、アセトニトリル（２０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（０．５１４ｇ）をこの順に加え、８０℃で１時間反応させた。反応液を直接濾過し、濾液を濃縮して中間体１０４ｄ（０．５６ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６６．３．

【０８１２】

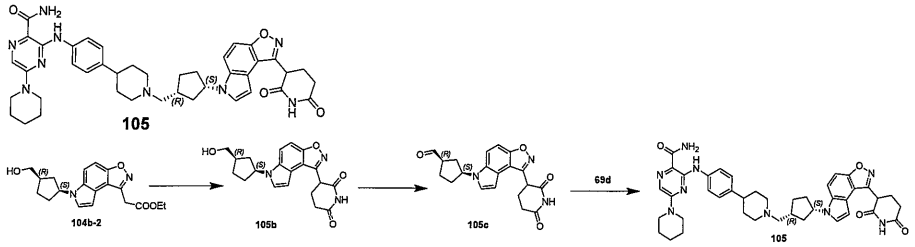
ステップ４：化合物１０４の調製

反応フラスコに中間体６９ｄ（４００ｍｇ）、中間体１０４ｄ（４９９ｍｇ）、ジクロロエタン（２０ｍＬ）、イソプロパノール（４ｍＬ）を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３３４ｍｇ、１．５７７ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてＣ$_{18}$逆相カラムクロマトグラフィーで精製して化合物１０４（２６６ｍｇ）を得た。

Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３０．３８３９．

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，６．８Ｈｚ，３Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｐ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），３．００（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，４．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），２．２５（ｔｐ，Ｊ＝１４．０，５．１，４．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｔｄｄ，Ｊ＝２２．０，１３．４，６．９Ｈｚ，６Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，８Ｈ），１．４４（ｄｑ，Ｊ＝１１．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８１３】
実施例１０５：化合物１０５の合成
【化３７２】




【０８１４】
ステップ１：中間体１０５ｂの調製
反応フラスコに中間体１０４ｂ－２（０．３５ｇ）、アクリルアミド（０．０７８ｇ）、無水テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）をこの順に加え、氷浴下で、ゆっくりとカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１２３ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、１時間反応させた。反応液を１００ｍＬの飽和塩化アンモニウム水溶液に加えて反応をクエンチし、さらに１００ｍＬのジクロロメタンで抽出し、有機相を分離して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で精製して中間体１０５ｂ（０．２７ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６８．２．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｑｄ，Ｊ＝１２．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄｄｔ，Ｊ＝２６．５，１２．５，５．５Ｈｚ，３Ｈ），１．９４－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｔｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．９，３．３Ｈｚ，２Ｈ）．
【０８１５】
ステップ２：中間体１０５ｃの調製
反応フラスコに中間体１０５ｂ（０．２７ｇ）、アセトニトリル（２０．００ｍＬ）、酸化剤ＩＢＸ（０．３０９ｇ）をこの順に加え、８０℃で１時間反応させた。反応液を直接濾過し、濾液を濃縮して中間体１０５ｃ（０．２５ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：３６６．３．
【０８１６】
ステップ３：化合物１０５の調製
反応フラスコに中間体６９ｄ（２７０ｍｇ）、中間体１０５ｃ（３８９ｍｇ）、ジクロロエタン（２０ｍＬ）、イソプロパノール（４ｍＬ）を加え、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３０１ｍｇ、１．４１９ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌した。反応終了後、反応液に１００ｍＬの水、１００ｍＬのジクロロメタンを加えて２回抽出し、抽出液を合わせた後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引濾過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてＣ$_{18}$逆相カラムクロマトグラフィーで精製して化合物１０５（１８１ｍｇ）を得た。
Ｑ－ＴＯＦ（ＥＳＩ，［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$）ｍ／ｚ：７３０．３８５５．
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．２８（ｓ，１Ｈ），１１．１８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，８．６Ｈｚ，３Ｈ

），７．３１（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．０１（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄｔ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．２９（ｍ，６Ｈ），２．２３（ｄｑ，Ｊ＝１４．３，５．９，５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．７５（ｓ，２Ｈ），１．６５（ｑ，Ｊ＝６．０，５．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５８（ｈ，Ｊ＝７．１，５．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０８１７】

試験例１：ＯＣＩ－ＬＹ１０細胞のＢＴＫに対する化合物の分解作用

Ｔｏｔａｌ－ＢＴＫ Ｋｉｔｓ（ｃｉｓｂｉｏ、６３ＡＤＫ０６４ＰＥＨ）キットを用いて検出し、Ｂｌｏｃｋｉｎｇ ｒｅａｇｅｎｔ ｓｔｏｃｋ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１００×）、Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ ｓｔｏｃｋ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（４×）で４×Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｅｄ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒを調製した。Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｂｕｆｆｅｒ、Ｔｏｔａｌ－ＢＴＫ ｄ２ ａｎｔｉｂｏｄｙ、Ｔｏｔａｌ－ＢＴＫ Ｅｕ Ｃｒｙｐｔａｔｅ ａｎｔｉｂｏｄｙでＰｒｅｍｉｘｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｓｏｌｕｔｉｏｎｓを調製した。

【０８１８】

増殖状態が良好なＯＣＩ－ＬＹ１０細胞を遠沈管に取り、細胞密度を４．１７×１０$^{6}$個／ｍＬに調整して、３８４ウェルプレートに接種し（１２μＬ／ウェル）、細胞培養インキュベーターにおいて一晩培養し、ナノピペットを使用して化合物をロードし、化合物の最終濃度を１００ｎＭ～０．０９８ｎＭにし、２ウェル並行で実行し、対照を併設した。細胞培養インキュベーターにおいて引き続き２４（又は６）時間培養した後、４×Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｅｄ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒを４μＬ／ウェルで加えて細胞を溶解し、室温で４０分間振盪した後、Ｐｒｅｍｉｘｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｓｏｌｕｔｉｏｎｓを４μＬ／ウェルで加え、室温で一晩静置し、Ｅｎｖｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダーにおいて６６５ｎｍ／６２０ｎｍでの蛍光値を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、ＤＣ$_{50}$（分解率が５０％になった時の薬物濃度）、Ｄｍａｘ（最大分解率）を計算した。試験結果は表１のとおりであった。

【表１】

表１

| 化合物 | OCI-LY10細胞のBTKの分解 | | 化合物 | OCI-LY10細胞のBTKの分解 | 化合物 | OCI-LY10細胞のBTKの分解 | 化合物 | OCI-LY10細胞のBTKの分解 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $DC_{50}$(nM) | Dmax(%) | | Dmax(%) | | Dmax(%) | | Dmax(%) |
| 1 | <0.098 | 99 | 24 | >90 | 52 | >90 | 88 | >90 |
| 2 | <0.098 | 99 | 26 | >90 | 54 | >90 | 89 | >90 |
| 3 | <0.098 | 99 | 28 | >90 | 55 | >90 | 90 | >90 |
| 6 | <0.098 | 99 | 29 | >90 | 56 | >90 | 93 | >90 |
| 7 | <0.098 | 99 | 30 | >90 | 57 | >90 | 94 | >90 |
| 8 | <0.098 | 99 | 31 | >90 | 58 | >90 | 96 | >90 |
| 9 | <0.098 | 99 | 33 | >90 | 59 | >90 | 97 | >90 |
| 10 | <0.098 | 99 | 35 | >90 | 62 | >90 | 100 | >90 |
| 11 | <0.098 | 99 | 40 | >90 | 72 | >90 | 102-1 | >90 |
| 12 | 0.098 | 99 | 41 | >90 | 76 | >90 | 103-2 | >90 |
| 13 | <0.098 | 100 | 44 | >90 | 77 | >90 | 98-1 | >90 |
| 14 | <0.098 | 100 | 45 | >90 | 78 | >90 | 98-2 | >90 |
| 15 | <0.098 | 100 | 46 | >90 | 79 | >90 | 99-1 | >90 |
| 27 | <0.098 | 97 | 47 | >90 | 80 | >90 | | |
| 34 | <0.098 | 97 | 48 | >90 | 81 | >90 | | |
| 36 | <0.098 | 95 | 49 | >90 | 82 | >90 | | |
| 53 | <0.098 | 95.97 | 50 | >90 | 86 | >90 | | |
| 102-2 | <0.098 | 97.11 | 51 | >90 | 87 | >90 | | |

【０８１９】

試験例２：インビトロ細胞増殖阻害活性

２．１　ＯＣＩ－ＬＹ１０細胞増殖阻害活性の測定

増殖状態が良好なＯＣＩ－ＬＹ１０細胞を遠沈管に取り、細胞密度を１×１０$^{5}$個／ｍＬに調整し、９６ウェルプレートに接種し（１００μＬ／ウェル）、細胞培養インキュベーターにおいて一晩培養し、ナノピペットを使用して化合物をロードし、化合物の最終濃度を５０００ｎＭ～０．３１ｎＭにし、２ウェル並行で実行し、対照を併設した。細胞培養インキュベーターにおいて引き続き７２時間培養した後、１０μＬのＣＣＫ－８（ＣＫ０４、ＰＰ７９９）を加え、細胞培養インキュベーターにおいて２．５時間インキュベートした後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダーにおいて４５０ｎｍでの吸光度を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、$IC_{50}$を計算した。

【０８２０】

２．２　ＴＭＤ８－ＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）細胞増殖阻害活性の測定

増殖状態が良好なＴＭＤ８－ＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）細胞を遠沈管に取り、細胞密度を８×１０$^{4}$個／ｍＬに調整し、９６ウェルプレートに接種し（１００μＬ／ウェル）、細胞培養インキュベーターにおいて一晩培養し、ナノピペットを使用して化合物をロードし、化合物の最終濃度を５０００ｎＭ～０．３１ｎＭにし、２ウェル並行で実行し、対照を併設した。細胞培養インキュベーターにおいて引き続き７２時間培養した後、１０μＬのＣＣＫ－８（ＣＫ０４、ＰＰ７９９）を加え、細胞培養インキュベーターにおいて４時間インキュベートした後、Ｅｎｖｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダーにおいて４５０ｎｍでの吸光度を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、ＩＣ$_{50}$を計算した。

【０８２１】

２．３　ＯＣＩ－ＬＹ１０－ＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）細胞増殖阻害活性の測定

指数増殖期で状態が良好なＯＣＩ－ＬＹ１０（Ｃ４８１Ｓ）細胞を遠沈管に取り、細胞密度を５×１０$^{4}$個／ｍＬに調整し、９６ウェルプレートに接種する（１００μＬ／ウェル）と同時に、ナノピペットを使用して化合物をロードし、化合物の最終濃度を５０００ｎＭ～０．３１ｎＭにし、２ウェル並行で実行し、対照を併設した。細胞培養インキュベーターにおいて引き続き７２時間培養した後、検出試薬ＣＣＫ－８（メーカー：北京同仁化学、１０μＬ／ウェル）を加え、細胞培養インキュベーターにおいて３時間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダーにおいて４５０ｎｍでの吸光度を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、ＩＣ$_{50}$を計算した。試験結果は表２のとおりであった。

【表２】

表２

| 化合物 | OCI-LY10 | TMD8-BTK$^{C481S}$ | OCI-LY10-BTK$^{C481S}$ |
|---|---|---|---|
| | $IC_{50}$(nM) | $IC_{50}$(nM) | |
| 1 | <0.31 | 35 | |
| 2 | | 18 | |
| 3 | <0.31 | | |
| 4 | | 27 | |
| 6 | <0.31 | 27 | |
| 7 | <0.31 | | |
| 8 | <0.31 | 6.9 | |
| 9 | <0.31 | 1.2 | |
| 10 | <0.31 | 2.4 | |
| 11 | <0.31 | 14 | |
| 13 | <0.31 | | <0.31 |
| 14 | <0.31 | | <0.31 |
| 15 | <0.31 | | <0.31 |
| 24 | <0.31 | | 0.5 |
| 26 | <0.31 | | 0.26 |
| 27 | <0.31 | | 0.062 |
| 28 | <0.31 | | 0.29 |
| 29 | <0.31 | | 0.35 |
| 30 | <0.31 | | 0.44 |
| 33 | <0.31 | | 0.37 |
| 34 | <0.31 | | 0.19 |
| 35 | <0.31 | | 0.12 |
| 36 | <0.31 | | 0.024 |
| 40 | | | 0.51 |
| 41 | <0.31 | | 0.34 |
| 44 | | | 0.56 |
| 46 | | | 0.66 |
| 47 | | | 0.62 |
| 48 | | 5.7 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 49 | | 6.8 | |
| 50 | | 4 | |
| 51 | | 4.7 | |
| 52 | | 3.7 | |
| 53 | <0.31 | 2.8 | |
| 54 | | 9.7 | |
| 55 | | 6.1 | |
| 56 | | 33 | |
| 58 | | 21 | |
| 59 | | 12 | |
| 60 | | 9.4 | |
| 61 | | 13 | |
| 62 | <0.31 | 8.2 | |
| 67 | | 32 | |
| 69 | | 5.7 | |
| 70 | | 15 | |
| 72 | | 2.6 | |
| 74 | | 23 | |
| 75 | | 9.8 | |
| 76 | | 11 | |
| 77 | <0.31 | 23 | |
| 79 | <0.31 | 12 | |
| 80 | <0.31 | 11 | |
| 81 | <0.31 | 11 | |
| 82 | <0.31 | 11 | |
| 87 | <0.31 | 11 | |
| 88 | | 29 | |
| 89 | <0.31 | 20 | |
| 90 | <0.31 | 1.2 | |
| 93 | | | 0.7 |
| 94 | <0.31 | | 0.53 |
| 96 | <0.31 | | 0.31 |
| 97 | | | 0.78 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 100 | <0.31 | 0.57 | |
| 104 | | 16 | |
| 105 | | 6.9 | |

【０８２２】

**試験例３：インビトロキナーゼ阻害と選択性**

**３．１　ＢＴＫ（ＷＴ）阻害活性**

Ａｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを調製し、その成分は、Ｈｅｐｅｓ（Ｇｉｂｃｏ、１５６３０） ５０ｍＭ、$MgCl_2$ １０ｍＭ、ＤＴＴ ２ｍＭ、ＥＧＴＡ １ｍＭ、Ｔｗｅｅｎ２０ ０．０１０％であった。Ａｓｓｓｙ ＢｕｆｆｅｒでＢＴＫ（ＷＴ）キナーゼ（Ｌｉｆｅ、ＰＲ５４４２Ａ）、ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７６９９）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ（ＰＥ、ＴＲＦ０１００－Ｍ）作業溶液を調製した。Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｂｕｆｆｅｒ（ＰＥ、ＣＲ９７－１００）でＥＤＴＡ、Ｅｕ－ｌａｂｅｌｅｄ ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏｔｙｒｏｓｉｎｅ（ＰＴ６６）抗体（ＰＥ、ＡＤ００６９）作業溶液を調製した。化合物群、対照群には６μＬの対応の濃度のＢＴＫ（ＷＴ）キナーゼ（最終濃度０．００３ｎｇ／μＬ）を加え、ブランク群には６μＬのＡｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを加え、次にナノピペットで化合物を加え、化合物の濃度を最大１０００ｎＭに設定し、４倍希釈で、７つの濃度勾配とし、室温で３０分間インキュベートし、続いて４μＬのＡＴＰ（最終濃度１０μＭ）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ混合物（最終濃度１００ｎＭ）を加え、室温で２時間インキュベートした後、５μＬのＥＤＴＡ（最終濃度１０ｍＭ）を加えて反応を停止させ、最後に５μＬの抗体（最終濃度２ｎＭ）を加え、室温で１時間インキュベートした後、６６５／６１５ｎｍでのシグナル値を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、$IC_{50}$を計算した。

【０８２３】

３．２ ＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）阻害活性

Ａｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを調製し、その成分は、Ｈｅｐｅｓ（Ｇｉｂｃｏ、１５６３０） ５０ｍＭ、$MgCl_2$ １０ｍＭ、ＤＴＴ ２ｍＭ、ＥＧＴＡ １ｍＭ、Ｔｗｅｅｎ２０ ０．０１０％であった。Ａｓｓｓｙ ＢｕｆｆｅｒでＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）キナーゼ（Ｃａｒｎａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、０８－５４７）、ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７６９９）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ（ＰＥ、ＴＲＦ０１００－Ｍ）作業溶液を調製した。Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ＢｕｆｆｅｒでＥＤＴＡ、Ｅｕ－ｌａｂｅｌｅｄ ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏｔｙｒｏｓｉｎｅ（ＰＴ６６）抗体（ＰＥ、ＡＤ００６９）作業溶液を調製した。化合物群、対照群には６μＬの対応の濃度のＢＴＫ（Ｃ４８１Ｓ）キナーゼ（最終濃度０．００５ｎｇ／μＬ）を加え、ブランク群には６μＬのＡｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを加え、次にナノピペットで化合物を加え、化合物の濃度を最大１０００ｎＭに設定し、４倍希釈で、７つの濃度勾配とし、室温で３０分間インキュベートし、続いて４μＬのＡＴＰ（最終濃度１０μＭ）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ混合物（最終濃度１００ｎＭ）を加え、室温で２時間インキュベートした後、５μＬのＥＤＴＡ（最終濃度１０ｍＭ）を加えて反応を停止させ、最後に５μＬの抗体（最終濃度２ｎＭ）を加え、室温で１時間インキュベートした後、６６５／６１５ｎｍでのシグナル値を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、$IC_{50}$を計算した。

【０８２４】

３．３ ＥＧＦＲ阻害活性

Ａｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを調製し、その成分は、Ｈｅｐｅｓ（Ｇｉｂｃｏ、１５６３０） ５０ｍＭ、$MgCl_2$ １０ｍＭ、ＤＴＴ ２ｍＭ、ＥＧＴＡ １ｍＭ、Ｔｗｅｅｎ２０ ０．０１０％であった。Ａｓｓｓｙ ＢｕｆｆｅｒでＥＧＦＲキナーゼ（Ｃａｒｎａ、０８－１１５）、ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７６９９）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ（ＰＥ、ＴＲＦ０１００－Ｍ）作業溶液を調製した。Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ＢｕｆｆｅｒでＥＤＴＡ、Ｅｕ－ｌａｂｅｌｅｄ ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏｔｙｒｏｓｉｎｅ（ＰＴ６６）抗体（ＰＥ、ＡＤ００６９）作業溶液を調製した。化合物群、対照群には６μＬの対応の濃度のＥＧＦＲキナーゼ（最終濃度０．００６ｎｇ／μＬ）を加え、ブランク群には６μＬのＡｓｓｓｙ Ｂｕｆｆｅｒを加え、次にナノピペットで化合物を加え、化合物の濃度を最大１０００ｎＭに設定し、４倍希釈で、７つの濃度勾配とし、室温で３０分間インキュベートし、続いて４μＬのＡＴＰ（最終濃度５μＭ）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ ＧＴ混合物（最終濃度１００ｎＭ）を加え、室温で２時間インキュベートした後、５μＬのＥＤＴＡ（最終濃度１０ｍＭ）を加えて反応を停止させ、最後に５μＬの抗体（最終濃度２ｎＭ）を加え、室温で１時間インキュベートした後、６６５／６１５ｎｍでの

シグナル値を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、$IC_{50}$を計算した。

【０８２５】

３．４　ＴＥＣ阻害活性

Ａｓｓｓｙ　Ｂｕｆｆｅｒを調製し、その成分は、Ｈｅｐｅｓ（Ｇｉｂｃｏ、１５６３０）　５０ｍＭ、$MgCl_2$　１０ｍＭ、ＤＴＴ　２ｍＭ、ＥＧＴＡ　１ｍＭ、Ｔｗｅｅｎ２０　０．０１０％であった。Ａｓｓｓｙ　ＢｕｆｆｅｒでＴＥＣキナーゼ（Ｃａｒｎａ、０８－１１５）、ＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ、Ａ７６９９）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ　ＧＴ（ＰＥ、ＴＲＦ０１００－Ｍ）作業溶液を調製した。Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ＢｕｆｆｅｒでＥＤＴＡ、Ｅｕ－ｌａｂｅｌｅｄ　ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏｔｙｒｏｓｉｎｅ（ＰＴ６６）抗体（ＰＥ、ＡＤ００６９）作業溶液を調製した。化合物群、対照群には６μＬの対応の濃度のＴＥＣキナーゼ（最終濃度０．０１ｎｇ／μＬ）を加え、ブランク群には６μＬのＡｓｓｓｙ　Ｂｕｆｆｅｒを加え、次にナノピペットで化合物を加え、化合物の濃度を最大１０００ｎＭに設定し、４倍希釈で、７つの濃度勾配とし、室温で３０分間インキュベートし、続いて４μＬのＡＴＰ（最終濃度１０μＭ）、ＵＬｉｇｈｔ－ｐｏｌｙ　ＧＴ混合物（最終濃度１００ｎＭ）を加え、室温で２時間インキュベートした後、５μＬのＥＤＴＡ（最終濃度１０ｍＭ）を加えて反応を停止させ、最後に５μＬの抗体（最終濃度２ｎＭ）を加え、室温で１時間インキュベートした後、６６５／６１５ｎｍでのシグナル値を検出し、４パラメータロジスティック回帰により用量反応曲線を当てはめし、$IC_{50}$を計算した。試験結果は表３のとおりであった。

【表３】

表３

| 化合物 | BTK | $BTK^{C481S}$ | EGFR |
|---|---|---|---|
| | $IC_{50}$(nM) | | |
| 10 | 7.1 | 19.6 | 3317 |
| 27 | 0.96 | 9 | 109 |
| 33 | 11 | 22 | 785 |
| 50 | 0.42 | 0.81 | 69 |
| 59 | 5.4 | 9.1 | 279 |

【０８２６】

試験例４：肝ミクロソームにおけるインビトロ安定性

肝ミクロソームインキュベーションサンプルは、ＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．４）、肝ミクロソーム溶液（０．５ｍｇ／ｍＬ）、被験化合物、ＮＡＤＰＨ＋$MgCl_2$溶液を混合して３７℃、３００ｒｐｍで１時間インキュベートするように調製した。０時間サンプルは、ＰＢＳ緩衝液（ｐＨ７．４）、肝ミクロソーム溶液（０．５ｍｇ／ｍＬ）、被験化合物を混合して調製した。サンプルには内部標準物質を含んでいるアセトニトリル溶液を加え、タンパク質を沈殿させて上清を調製し、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ測定に備え、希釈した。試験結果は表４のとおりであった。

【表４】

表４：異なる種の肝ミクロソームにおける関連化合物のインビトロ代謝安定性

| 化合物 | マウス肝ミクロソーム | ヒト肝ミクロソーム |
|---|---|---|
| | 60分間後の残り(%) | |
| 7 | 42.7% | |
| 8 | 54.7% | |
| 10 | 65.4% | |
| 13 | 56.41% | |
| 14 | 62.41% | |
| 27 | | 56.0% |
| 33 | 71.0% | 55.0% |
| 50 | 63.1% | |
| 59 | 47.0% | |
| 69 | 85.0% | 80.0% |
| 72 | | 94.0% |
| 79 | 61.19% | |
| 80 | 51.56% | |
| 90 | 54.63% | |
| 93 | 72.0% | 53.0% |
| 94 | 75.0% | 81.0% |

【０８２７】

試験例５：マウス薬物動態

体重１８～２２ｇのＩＣＲマウスを３～５日間適応させた後、ランダムに群分けし、１群９匹であり、１０ｍｇ／ｋｇの用量で被験化合物溶液を胃内投与した。採血時間が１５分間、３０分間、１時間、２時間、３時間、４時間、６時間、８時間、１０時間、２４時間であり、眼窩で採血して被験血漿サンプルを調製した。２０μＬの被験血漿サンプル及びスタンダードサンプルを吸い出し、内部標準物質を含んでいるアセトニトリル溶液を加えてタンパク質を沈殿させて上清を得て、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ測定に備え、希釈した。ノンコンパートメントモデルを用いて当てはめし、薬物動態パラメータは表５のとおりであった。

【表５】

表５

| 化合物 | マウスへの 1mpk 静脈内投与 | | | マウスへの 10mpk 胃内投与 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AUC(ng・h/mL) | $t_{1/2}$(h) | Cl(L/h/kg) | AUC(ng・h/mL) | $t_{1/2}$(h) | $C_{max}$(ng/mL) | F(%) |
| 9 | 2971 | 1.5 | 0.331 | 13697 | 2.6 | 1392 | 46.10% |
| 10 | 6138 | 1.6 | 0.159 | 35589 | 2.9 | 3848 | 57.98% |
| 27 | 1758 | 1.4 | 0.56 | 7687 | 2.4 | 766 | 44.0% |
| 33 | 7987 | 2.6 | 0.13 | 20971 | 3.2 | 1555 | 26.0% |
| 69 | 8033 | 2.6 | 0.12 | 41431 | 7 | 2732 | 51.6% |
| 72 | 1287 | 2.3 | 0.72 | 8301 | 4.6 | 634 | 64.50% |
| 89 | 9703 | 2.8 | 0.103 | 23740 | 3 | 1881 | 24.5% |
| 90 | 8882 | 2.7 | 0.11 | 18944 | 3 | 2550 | 21.0% |

【０８２８】

試験例６：インビボ薬力学試験

ＴＭＤ－８マウスへの腫瘍皮下移植であった。濃度１×１０$^{8}$／ｍＬのＴＭＤ－８（ＷＴ）細胞を無菌の状態で、ＮＯＤ－ＳＣＩＤマウスの右脇の下に０．１ｍＬ／匹で接種した。皮下移植腫瘍の接種後、腫瘍体積が１８８ｍｍ$^{3}$（又は２００ｍｍ$^{3}$）程度になったら動物を群分けし、１群６匹であった。

モデル群は、溶媒で、６匹のマウスであり、化合物投与群は、３０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ、ｉ．ｇ．で、６匹のマウスであった。

【０８２９】

４ｍＬ／ｋｇの量でそれぞれ溶媒又は被験化合物を胃内投与し、１日１回で連続１６日投与した。週２～３回、腫瘍体積を測定すると同時に、マウスの体重を量り、データを記録し、動物の行動を毎日観察した。投与が全て終了した後、１７日目に動物を殺し、腫瘍を摘出して重量を量った。試験結果は表６のとおりであった。

【０８３０】

下式で腫瘍体積、腫瘍増殖抑制率を計算した。

腫瘍体積（ＴＶ）＝（長さ×幅$^{2}$）／２

腫瘍増殖抑制率（ｔｕｍｏｒ　ｇｒｏｗｔｈ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ、ＴＧＩ）＝（１－治療群の腫瘍重量／モデル群の腫瘍重量）×１００％

【表６】

表６：マウスＴＭＤ－８移植腫瘍に対する化合物の有効性

| 化合物番号 | 0日目のTV($mm^3$)平均値±SD | 12日目のTV($mm^3$)平均値±SD | 15日目のTV($mm^3$)平均値±SD | 17日目のTGI(%) |
|---|---|---|---|---|
| モデル群 | 226±27 | 1347±290 | 1629±252 | - |
| 10 | 226±29 | 235±57 | 209±60 | 97.5% |
| 105 | 226±28 | 253±36 | 229±49 | 95.4% |
| 104 | 226±27 | 286±77 | 269±61 | 96.0% |
| 69 | 226±21 | 246±56 | 199±72 | 96.4% |
| 72 | 226±21 | 246±52 | 122±78 | 97.9% |

【０８３１】

試験例７：ＣＲＢＮタンパク質への結合活性

試薬は、ＣＥＲＥＢＬＯＮ　ＢＩＮＤＩＮＧ　ＫＩＴＳで、Ｃｉｓｂｉｏより購入した。

作業溶液の調製は以下のとおりであった。

１）キットの説明に従ってＨｕｍａｎ　Ｃｅｒｅｂｌｏｎ　ＷＴ　ＧＳＴ－ｔａｇｇｅｄタンパク質作業溶液を調製した。

ストック濃度４５×のＨｕｍａｎ　Ｃｅｒｅｂｌｏｎ　ＷＴ　ＧＳＴ－ｔａｇｇｅｄタンパク質をＰＲＯＴＡＣ　ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒで１／２×に希釈した。

２）キットの説明に従ってＧＳＴ　Ｅｕ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ＋Ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－Ｒｅｄ　ｒｅａｇｅｎｔ作業溶液を調製した。

ａ．１×ＧＳＴ　Ｅｕ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙの調製であった。ストック濃度５０×のＧＳＴ　Ｅｕ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ　ＡｎｔｉｂｏｄｙをＰＲＯＴＡＣ　ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒで１×に希釈した。

ｂ．１×Ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－Ｒｅｄ　ｒｅａｇｅｎｔの調製であった。ストック濃度５０×のＴｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－Ｒｅｄ　ｒｅａｇｅｎｔをＰＲＯＴＡＣ　ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒで１×に希釈した。

ｃ．１×ＧＳＴ　Ｅｕ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙと１×Ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－Ｒｅｄ　ｒｅａｇｅｎｔを１：１の比率で均一に混合した。

【０８３２】

試験の過程は以下のとおりであった。試験の過程全体が室温で行われた。３８４ウェル白色低容量マイクロプレートを使用し、試験群、陰性群には各ウェルに５μＬの１／２×Ｈｕｍａｎ　Ｃｅｒｅｂｌｏｎ　ＷＴ　ＧＳＴ－ｔａｇｇｅｄタンパク質作業溶液を加え、また、ブランク群には各ウェルに５μＬのＰＲＯＴＡＣ　ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｂｕｆｆｅｒを加えた。続いてウルトラマイクロピペットを使用して試験群に、開始濃度が１０μＭで連続１：３希釈で７つの濃度勾配とした化合物を加えた。最後に、全ての群に１０μＬのＧＳＴ　Ｅｕ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ＋Ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－Ｒｅｄ　ｒｅａｇｅｎｔ作業溶液を加え、室温で３時間インキュベートした後、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ　ＨＴＳマルチラベルプレートリーダーを使用して６６５ｎｍ／６２０ｎｍでのシグナル値を検出した。抑制率（％）＝（陰性対照群の平均値－試験群の平均値）／（陰性対照群の平均値－ブランク群の平均値）×１００％で抑制率を計算した。化合物濃度の対数を横軸、抑制率を縦軸として、４パラメータロジスティック回帰を利用して曲線を当てはめし、$IC_{50}$値を計算した。

【０８３３】

本願の試験化合物は、ＣＲＢＮタンパク質への結合活性を有する（$IC_{50}$＜５μＭ）

。

【０８３４】

試験例８：多発性骨髄腫細胞内のＩＫＺＦ１／ＩＫＺＦ３／ＧＳＰＴ１分解レベルに関するインビトロ試験

ウエスタンブロット（Ｗｅｓｔｅｒｎ　Ｂｌｏｔ）法で多発性骨髄腫細胞ＭＭ．１Ｓ内のＩＫＺＦ１／ＩＫＺＦ３／ＧＳＰＴ１タンパク質レベルに対する化合物の制御を検討した。

【０８３５】

試験の手順は以下のとおりであった。将ＭＭ．１Ｓ細胞を６ウェルプレートに接種し、次に被験化合物で処理した後、細胞を収集して複合プロテアーゼ阻害剤（Ｒｏｃｈｅ）を含有しているＲＩＰＡ　ｂｕｆｆｅｒを使用して氷上で溶解した。遠心分離して上清を収集し、タンパク質を定量した（ＢＣＡタンパク質測定キット、Ｔｈｅｒｍｏ）。等量の総タンパク質２０μｇをＳＤＳ－ＰＡＧＥにより分離してＰＶＤＦ膜に転写し、５％のスキムミルク（０．１％のＴＢＳ－Ｔで調製）を加えて室温でブロッキングした。一次抗体の抗ＩＫＺＦ１、抗ＩＫＺＦ－３、抗ＧＳＰＴ１、抗アクチンをそれぞれ所定の比率で５％のＢＳＡ（０．１％のＴＢＳ－Ｔで調製）において希釈し、ＰＶＤＦ膜を一次抗体において４℃で一晩インキュベートした。翌日に、ＨＲＰで標識された二次抗体を使用して室温で一定の期間インキュベートした後、ＥＣＬ化学発光基質（Ｔｈｅｒｍｏ）でメンブレン上のバンドを検出することで、化合物がＩＫＺＦ１／ＩＫＺＦ３／ＧＳＰＴ１タンパク質を分解する能力を有するかどうかを判断した。

【０８３６】

本願の試験化合物は、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ３、ＧＳＰＴ１タンパク質に対する分解活性を有する。

【０８３７】

上述したのが本願の好ましい実施例に過ぎず、本願の保護範囲を限定するためのものではない。当業者が理解できることだろうが、当業者は、上記の実施例に基づいて、様々な変更と変化を入れることができ、本願の趣旨と構想から逸脱することなく補正、差し替え、組み合わせなどを行った場合、そのいずれも本願の保護範囲のうちに含まれるものとする。

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2022/132769**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 498/04(2006.01)i; C07D 498/00(2006.01)i; C07D 491/04(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/4523(2006.01)i; A61K 31/4525(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D,A61K,A61P

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

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

WPI, CNPAT, CAPLUS(STN), REG(STN), MARPAT(STN), CNKI, 万方, WANFANG: 蛋白降解, 调节剂, 靶蛋白, 苯并呋喃, 苯并异噁唑, 癌, 肿瘤, 免疫, 正大天晴, degradat+, targeted protein?, targeted chimera, protac, BTK, benzofuran, benzoisoxazole, cancer?, tumor?, tumour?, immun+, structural formula search

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2021185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23 September 2021 (2021-09-23) claims 1, 9-11, 14 and 19-20 | 1-2, 39-43 |
| Y | WO 2021185291 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 23 September 2021 (2021-09-23) claims 1, 9-11, 14 and 19-20 | 3-24, 39-43 |
| X | WO 2020048547 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 12 March 2020 (2020-03-12) claims 1 and 11-15, and description, page 1 | 25-29, 39-43 |
| X | WO 2020048546 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 12 March 2020 (2020-03-12) claims 1 and 11-15, and description, page 1 | 25-29, 39-43 |
| X | WO 2020048548 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 12 March 2020 (2020-03-12) claims 1 and 18-23 | 25-43 |
| Y | CN 113412259 A (NURIX THERAPEUTICS, INC.) 17 September 2021 (2021-09-17) claims 1, 38, 48 and 102-106, and description, abstract | 3-24, 39-43 |
| Y | WO 2021113557 A1 (NURIX THERAPEUTICS, INC.) 10 June 2021 (2021-06-10) claims 1, 22, 93 and 104, and description, abstract | 3-24, 39-43 |

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

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

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| **05 January 2023** | **17 January 2023** |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>**China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)**<br>**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China**<br>Facsimile No. **(86-10)62019451** | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
**PCT/CN2022/132769**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2021018018 A1 (BEIGENE, LTD. et al.) 04 February 2021 (2021-02-04)<br>claim 1, and description, abstract | 1-43 |

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**
**Information on patent family members**

International application No.
**PCT/CN2022/132769**

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WO | 2020048547 | A1 | 12 March 2020 | JP | 2022502355 | A | 11 January 2022 |
| | | | | KR | 20210057091 | A | 20 May 2021 |
| | | | | US | 2021317138 | A1 | 14 October 2021 |
| | | | | EP | 3848371 | A1 | 14 July 2021 |
| WO | 2020048546 | A1 | 12 March 2020 | US | 2021317109 | A1 | 14 October 2021 |
| | | | | EP | 3848363 | A1 | 14 July 2021 |
| | | | | KR | 20210056397 | A | 18 May 2021 |
| | | | | JP | 2021535184 | A | 16 December 2021 |
| WO | 2020048548 | A1 | 12 March 2020 | CA | 3111649 | A1 | 12 March 2020 |
| | | | | AU | 2019334065 | A1 | 15 April 2021 |
| | | | | CN | 115109074 | A | 27 September 2022 |
| | | | | IL | 281296 | A | 29 April 2021 |
| | | | | EP | 3848367 | A1 | 14 July 2021 |
| | | | | BR | 112021004269 | A2 | 25 May 2021 |
| | | | | CN | 112533916 | A | 19 March 2021 |
| | | | | US | 2022119376 | A1 | 21 April 2022 |
| | | | | KR | 20210057767 | A | 21 May 2021 |
| | | | | JP | 2021536480 | A | 27 December 2021 |
| | | | | SG | 11202102271W | A | 29 April 2021 |
| CN | 113412259 | A | 17 September 2021 | AU | 2019360928 | A1 | 13 May 2021 |
| | | | | BR | 112021007115 | A2 | 20 July 2021 |
| | | | | WO | 2020081450 | A1 | 23 April 2020 |
| | | | | KR | 20210077719 | A | 25 June 2021 |
| | | | | US | 11479556 | B1 | 25 October 2022 |
| | | | | EP | 3867242 | A1 | 25 August 2021 |
| | | | | IL | 281904 | A | 31 May 2021 |
| | | | | CA | 3115526 | A1 | 23 April 2020 |
| | | | | JP | 2022508705 | A | 19 January 2022 |
| WO | 2021113557 | A1 | 10 June 2021 | BR | 112022010349 | A2 | 16 August 2022 |
| | | | | CA | 3160713 | A1 | 10 June 2021 |
| | | | | US | 2021198280 | A1 | 01 July 2021 |
| | | | | CN | 115003304 | A | 02 September 2022 |
| | | | | KR | 20220112273 | A | 10 August 2022 |
| | | | | EP | 4069237 | A1 | 12 October 2022 |
| | | | | IL | 293797 | A | 01 August 2022 |
| | | | | AU | 2020397920 | A1 | 16 June 2022 |

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

# 国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/132769

A. 主题的分类

C07D 498/04(2006.01)i; C07D 498/00(2006.01)i; C07D 491/04(2006.01)i; A61K 31/423(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61K 31/4523(2006.01)i; A61K 31/4525(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI, CNPAT, CAPLUS(STN), REG(STN), MARPAT(STN), CNKI, 万方：蛋白降解，调节剂，靶蛋白，苯并呋喃，苯并异噁唑，癌，肿瘤，免疫，正大天晴，degradat+, targeted protein?, targeted chimera, protac, BTK, benzofuran, benzoisoxazole, cancer?, tumor?, tumour?, immun+, 结构式检索

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | WO 2021185291 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年9月23日 (2021-09-23)<br>权利要求1, 9-11, 14, 19-20 | 1-2, 39-43 |
| Y | WO 2021185291 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年9月23日 (2021-09-23)<br>权利要求1, 9-11, 14, 19-20 | 3-24, 39-43 |
| X | WO 2020048547 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2020年3月12日 (2020-03-12)<br>权利要求1, 11-15, 说明书第1页 | 25-29, 39-43 |
| X | WO 2020048546 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2020年3月12日 (2020-03-12)<br>权利要求1, 11-15, 说明书第1页 | 25-29, 39-43 |
| X | WO 2020048548 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2020年3月12日 (2020-03-12)<br>权利要求1, 18-23 | 25-43 |
| Y | CN 113412259 A (紐力克斯治疗公司) 2021年9月17日 (2021-09-17)<br>权利要求1, 38, 48, 102-106, 说明书摘要 | 3-24, 39-43 |

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

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

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2023年1月5日 | 2023年1月17日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>王一婷<br>电话号码 86-(010)-53962245 |

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/132769

C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| Y | WO 2021113557 A1 (NURIX THERAPEUTICS, INC.) 2021年6月10日 (2021-06-10)<br>权利要求1，22，93和104，说明书摘要 | 3-24，39-43 |
| A | WO 2021018018 A1 (BEIGENE, LTD等) 2021年2月4日 (2021-02-04)<br>权利要求1，说明书摘要 | 1-43 |

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/132769

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日（年/月/日） | 同族专利 | | | 公布日（年/月/日） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WO | 2020048547 | A1 | 2020年3月12日 | JP | 2022502355 | A | 2022年1月11日 |
| | | | | KR | 20210057091 | A | 2021年5月20日 |
| | | | | US | 2021317138 | A1 | 2021年10月14日 |
| | | | | EP | 3848371 | A1 | 2021年7月14日 |
| WO | 2020048546 | A1 | 2020年3月12日 | US | 2021317109 | A1 | 2021年10月14日 |
| | | | | EP | 3848363 | A1 | 2021年7月14日 |
| | | | | KR | 20210056397 | A | 2021年5月18日 |
| | | | | JP | 2021535184 | A | 2021年12月16日 |
| WO | 2020048548 | A1 | 2020年3月12日 | CA | 3111649 | A1 | 2020年3月12日 |
| | | | | AU | 2019334065 | A1 | 2021年4月15日 |
| | | | | CN | 115109074 | A | 2022年9月27日 |
| | | | | IL | 281296 | A | 2021年4月29日 |
| | | | | EP | 3848367 | A1 | 2021年7月14日 |
| | | | | BR | 112021004269 | A2 | 2021年5月25日 |
| | | | | CN | 112533916 | A | 2021年3月19日 |
| | | | | US | 2022119376 | A1 | 2022年4月21日 |
| | | | | KR | 20210057767 | A | 2021年5月21日 |
| | | | | JP | 2021536480 | A | 2021年12月27日 |
| | | | | SG | 11202102271W | A | 2021年4月29日 |
| CN | 113412259 | A | 2021年9月17日 | AU | 2019360928 | A1 | 2021年5月13日 |
| | | | | BR | 112021007115 | A2 | 2021年7月20日 |
| | | | | WO | 2020081450 | A1 | 2020年4月23日 |
| | | | | KR | 20210077719 | A | 2021年6月25日 |
| | | | | US | 11479556 | B1 | 2022年10月25日 |
| | | | | EP | 3867242 | A1 | 2021年8月25日 |
| | | | | IL | 281904 | A | 2021年5月31日 |
| | | | | CA | 3115526 | A1 | 2020年4月23日 |
| | | | | JP | 2022508705 | A | 2022年1月19日 |
| WO | 2021113557 | A1 | 2021年6月10日 | BR | 112022010349 | A2 | 2022年8月16日 |
| | | | | CA | 3160713 | A1 | 2021年6月10日 |
| | | | | US | 2021198280 | A1 | 2021年7月1日 |
| | | | | CN | 115003304 | A | 2022年9月2日 |
| | | | | KR | 20220112273 | A | 2022年8月10日 |
| | | | | EP | 4069237 | A1 | 2022年10月12日 |
| | | | | IL | 293797 | A | 2022年8月1日 |
| | | | | AU | 2020397920 | A1 | 2022年6月16日 |

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｐ　35/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 29/00 | １０１ | |
| *Ａ６１Ｐ　43/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 498/04* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １１１ | |
| *Ａ６１Ｋ　31/55* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 498/04 | １０１ | |
| *Ｃ０７Ｄ 491/20* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/55 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 487/08* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 491/20 | | |
| *Ａ６１Ｋ　31/5365* | *(2006.01)* | Ｃ０７Ｄ | 487/08 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 471/10* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5365 | | |
| | | Ｃ０７Ｄ | 471/10 | １０１ | |

(32)優先日　令和4年11月4日(2022.11.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211413934.9
(32)優先日　令和4年11月11日(2022.11.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　任　景
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　汪　紀楠
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　徐　勝
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　楊　暁駿
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　▲デン▼　力
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　黄　永康
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号
(72)発明者　王　慶▲リン▼
中華人民共和国　２２２０６２　江蘇省連雲港市郁州南路３６９号

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC68 CB22 CB27 GA07 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB11 ZB13 ZB15 ZC37