(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-540052
(P2024-540052A)
(43)公表日　令和6年10月31日(2024.10.31)

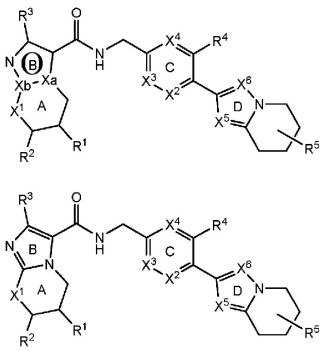
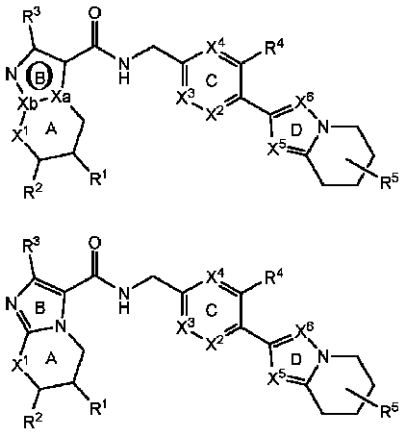
(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	311	4C084
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	519/00	CSP	4C086
A61K 31/437 (2006.01)		A61K	31/519		
A61K 31/444 (2006.01)		A61K	31/437		
A61P 31/06 (2006.01)		A61K	31/444		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全262頁）　最終頁に続く

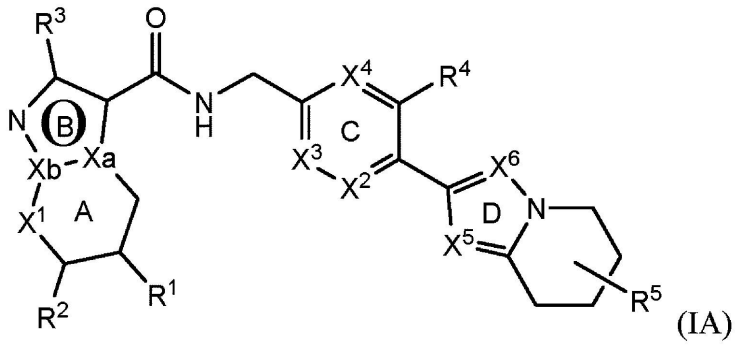
(21)出願番号　特願2024-525206(P2024-525206)
(86)(22)出願日　令和4年10月27日(2022.10.27)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月3日(2024.6.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/080058
(87)国際公開番号　WO2023/073090
(87)国際公開日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(31)優先権主張番号　21205213.8
(32)優先日　令和3年10月28日(2021.10.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　510020022
ヤンセン・サイエンシズ・アイルランド・アンリミテッド・カンパニー
アイルランド国 コーク州 リンガスキディ，バーナヒリー
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100194423
弁理士　植竹 友紀子
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　細菌感染の治療に使用するためのイミダゾピリジンアミド及び関連化合物

(57)【要約】
本発明は、以下の化合物（Ｉ）[式中、変数は、本明細書で定義したとおりである]に関し、本化合物は、例えば、結核の治療に（例えば、組み合わせで）使用するための医薬として有用であり得る。
【化１】

(I)

(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＩＡ）
【化１】



(IA)

式中、
Ａが、芳香族又は非芳香族であり得る６員環であり、
Ｂが、５員芳香族環であり、
X_a及びX_bの一方が、Ｎを表し、他方が、Ｃを表し、
X^1が、＝Ｎ－、－ＣＨ$_2$－、又は＝Ｃ（R^{10a}）－を表し、
X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6が、それぞれ、独立して、＝Ｎ－又は＝Ｃ（R^{10b}）－を表し、
R^1若しくはR^2が、それぞれ、独立して、水素、ハロ、－R^{6c}、－Ｏ－R^{6d}、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6e}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^6）（R^7）、－ＣＮ及び－Ｎ（R^{6a}）R^{6b}から選択される置換基を表し、
R^3が、Ｈ、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、並びに、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された（直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状の）－Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択される置換基を表し、
R^4が、Ｈ、Ｆ、－Ｃ$_{1-3}$アルキル及び－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択される置換基を表し、
R^5が、Ｈ、－ＯＨ、－R^{8a}、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{8b}、－ＳＯ$_2$－R^9、及び－Ｎ（R^{11a}）R^{11b}から選択される１つ以上の置換基を表し、
R^6及びR^7が、独立して、Ｈ及び－Ｃ$_{1-3}$アルキルから選択され、
R^{6a}及びR^{6b}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルを表すか、若しくはR^{6a}及びR^{6b}が、一緒に連結されて、３員環～６員環を形成し、
R^{6c}及びR^{6d}が、独立して、水素、若しくはハロ（例えば、Ｆ）、－Ｏ－ＣＨ$_3$、フェニル、－Ｎ（R^{6a}）R^{6b}から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ$_{1-4}$アルキルを表し、
R^{6e}が、－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、
R^{8a}が、－ＣＮ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル（直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状であり、前記アルキル基が、ハロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、例えば、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$を形成する）、若しくは（ハロ及び－Ｏ－ＣＨ$_3$から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）－ＯＣ$_{1-3}$アルキルを表し、
R^{8b}が、水素、若しくは（１つ以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、
R^9が、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－ＣＨ$_3$から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ$_{1-4}$アルキルを表し、
R^{10a}及びR^{10b}が、独立して、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－R^{12a}、－ＯR^{12b}、－Ｎ（R^{12c}）R^{12d}及び／若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12e}）R^{12f}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意

選択的に置換された）Ｃ１－４アルキル、若しくは（それ自体、フルオロ、－Ｒ１２ｇ、－ＯＲ１２ｈ及び／若しくは－Ｎ（Ｒ１２ｉ）Ｒ１２ｊから選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－Ｃ１－４アルキルを表し、

Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂが、独立して、水素、（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）Ｃ１－３アルキル又は－Ｓ（Ｏ）２Ｒ６ｃ（ここでＲ６ｃは、上で定義されている）を表し、

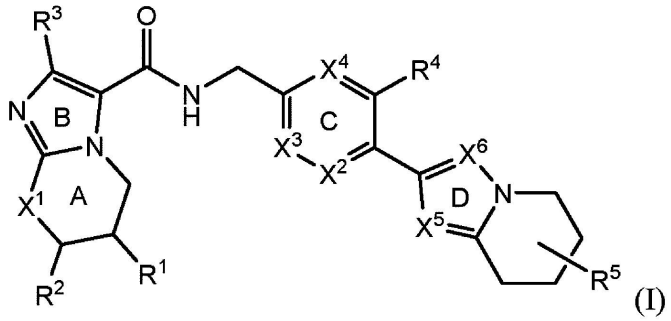
Ｒ１２ａ、Ｒ１２ｂ、Ｒ１２ｃ、Ｒ１２ｄ、Ｒ１２ｅ、Ｒ１２ｆ、Ｒ１２ｇ、Ｒ１２ｈ、Ｒ１２ｉ及びＲ１２ｊが、独立して、水素、若しくは（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）Ｃ１－３アルキルを表す］

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

式（Ｉ）

【化２】



(I)

［式中、

Ａが、芳香族又は非芳香族であり得る６員環であり、

Ｘ１が、＝Ｎ－、－ＣＨ２－、又は＝Ｃ（Ｒ１０ａ）－を表し、

Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５及びＸ６が、それぞれ、独立して、＝Ｎ－又は＝Ｃ（Ｒ１０ｂ）－を表し、

Ｒ１若しくはＲ２が、それぞれ、独立して、水素、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、－Ｒ６ｃ、－Ｏ－Ｒ６ｄ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ６ｅ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、－ＣＮ及び－Ｎ（Ｒ６ａ）Ｒ６ｂから選択される置換基を表し、

Ｒ３が、Ｈ、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、並びに、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－Ｃ１－３アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された（直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状の）－Ｃ１－３アルキルから選択される置換基を表し、

Ｒ４が、Ｈ、Ｆ、－Ｃ１－３アルキル及び－Ｏ－Ｃ１－３アルキルから選択される置換基を表し、

Ｒ５が、Ｈ、－ＯＨ、－Ｒ８ａ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ８ｂ、－ＳＯ２－Ｒ９、及び－Ｎ（Ｒ１１ａ）Ｒ１１ｂから選択される１つ以上の置換基を表し、

Ｒ６及びＲ７が、独立して、Ｈ及び－Ｃ１－３アルキルから選択され、

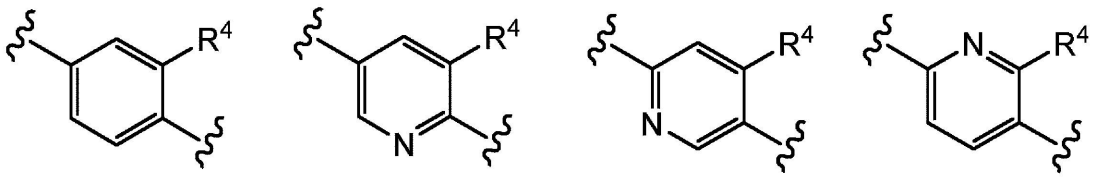
Ｒ６ａ及びＲ６ｂが、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキルを表すか、若しくはＲ６ａ及びＲ６ｂが、一緒に連結されて、３員環～６員環を形成し、

Ｒ６ｃ及びＲ６ｄが、独立して、水素、又はハロ（例えば、Ｆ）、－Ｏ－ＣＨ３、フェニル、－Ｎ（Ｒ６ａ）Ｒ６ｂから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ１－４アルキルを表し、

Ｒ６ｅが、－Ｃ１－３アルキルであり、

Ｒ８ａが、－ＣＮ、－Ｃ１－４アルキル（直鎖状、分岐鎖状、若しくは環状であり、前記アルキルが、ハロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、例えば、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２、－ＣＦ２ＣＨ３を形成する）、若しくは（ハロ及び－Ｏ－ＣＨ３から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）－ＯＣ１－３アルキルを表し、

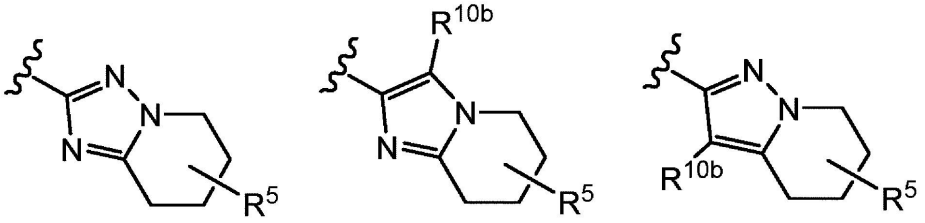
R^{8b}が、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）－C_{1-3}アルキルであり、
R^{9}が、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－CH_3から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－C_{1-4}アルキルを表し、
R^{10a}及びR^{10b}が、独立して、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－R^{12a}、－OR^{12b}、－$N(R^{12c})R^{12d}$及び／若しくは－$C(O)N(R^{12e})R^{12f}$から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）C_{1-4}アルキル、若しくは（それ自体、フルオロ、－R^{12g}、－OR^{12h}及び／若しくは－$N(R^{12i})R^{12j}$から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－C_{1-4}アルキルを表し、
R^{11a}及びR^{11b}が、独立して、水素、（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）C_{1-3}アルキル若しくは－$S(O)_2R^{6c}$（ここでR^{6c}は、上で定義されている）を表し、
R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}及びR^{12j}が、独立して、水素、若しくは（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）C_{1-3}アルキルを表す］
の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
環Ａが、芳香族であり、
X^1が、＝Ｎ－又は＝ＣＨ－を表し、
R^1及びR^2が、それぞれ、独立して、水素、－CH_3、－Ｆ、－Ｃｌ、－OCH_3、－NH_2、－CH_2NH_2から選択される置換基を表す、請求項１又は請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
R_3が、Ｈ、－CF_3、－CHF_2、－CH_3、－CH_2CH_3、又はシクロプロピルから選択される置換基を表す、請求項１、２、又は３に記載の化合物。
【請求項５】
環Ｃが、
【化３】



(II) (III) (IV) (V)

の中から選択され、
式中、R^4が、Ｈ、Ｆ、－C_{1-3}アルキル及び－Ｏ－C_{1-3}アルキルから選択される置換基を表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
環Ｄが、

【化４】



(VI) (VII) (VIII)

の中から選択され、

式中、

R^5が、Ｈ、－ＯＨ、－R^{8a}、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{8b}、－SO_2－R^9、又は－Ｎ（R^{11a}）R^{11b}から選択される１つ以上の置換基を表し、

R^{10b}が、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－R^{12a}、－OR^{12b}、－Ｎ（R^{12c}）R^{12d}及び／若しくは－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12e}）R^{12f}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）C_{1-4}アルキル、又は（それ自体、フルオロ、－R^{12g}、－OR^{12h}及び／若しくは－Ｎ（R^{12i}）R^{12j}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－C_{1-4}アルキルを表す、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。

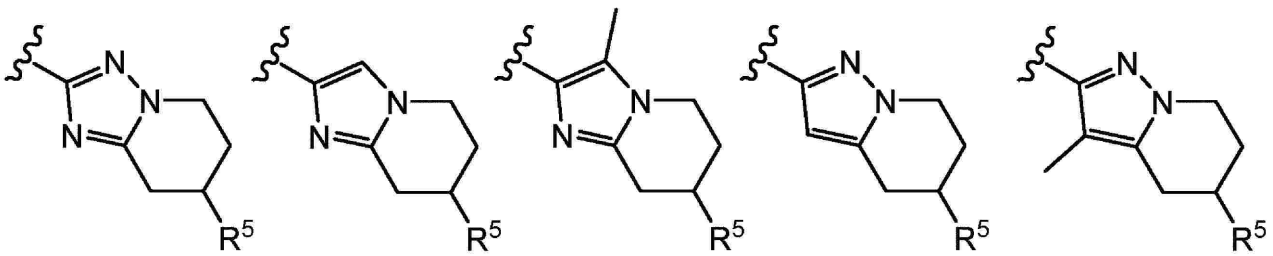
【請求項７】

R^5が、Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、シクロプロピル、－ＯＨ、－OCH_3、－OCF_3、－$OCH_2CH_2OCH_3$、－CF_3、－CHF_2、－CF_2CH_3、－NH_2、－ＮＨ（SO_2）CF_3、－Ｎ（CH_3）（SO_2）CF_3、及び－SO_2CF_3を表す、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

環Ｄが、

【化５】



(VI') (VIIa') (VIIb') (VIIIa') (VIIIb')

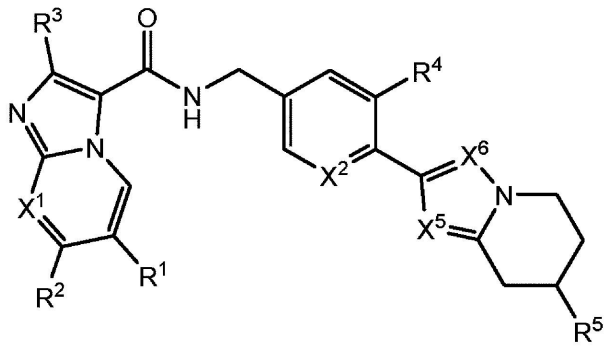
の中から選択され、

式中、R^5が、Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、シクロプロピル、－ＯＨ、－OCH_3、－OCF_3、－$OCH_2CH_2OCH_3$、－CF_3、－CHF_2、－CF_2CH_3、－NH_2、－ＮＨ（SO_2）CF_3、－Ｎ（CH_3）（SO_2）CF_3、及び－SO_2CF_3を表す、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

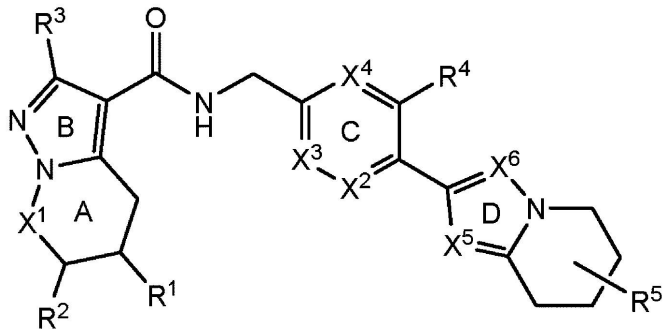
式（ＩＸ）

【化６】



(IX)

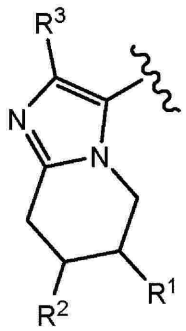
［式中、
Ｘ^{1}が、＝Ｎ－若しくは＝ＣＨ－を表し、
Ｘ^{2}、Ｘ^{5}及びＸ^{6}が、それぞれ、独立して、＝Ｎ－、＝ＣＨ－、又は＝Ｃ（ＣＨ$_{3}$）－を表し、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表し、
Ｒ^{3}が、Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及びシクロプロピルから選択される置換基を表し、
Ｒ^{4}が、Ｈ、Ｆ、及び－ＣＨ$_{3}$から選択される置換基を表し、
Ｒ^{5}が、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、シクロプロピル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ（ＳＯ$_{2}$）ＣＦ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）（ＳＯ$_{2}$）ＣＦ$_{3}$、若しくは－ＳＯ$_{2}$ＣＦ$_{3}$を表す］
である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
式（ＩＢ）
【化７】

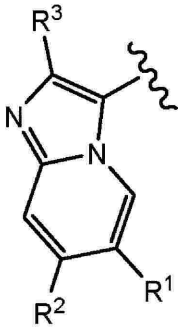


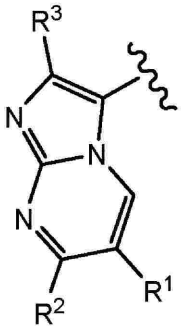
(IB)

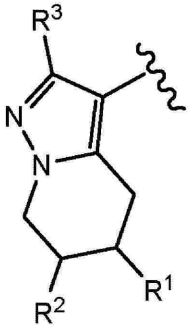
［式中、全ての変数が、請求項１に定義される（又は請求項２～９のいずれか一項に定義される）とおりである］
である、化合物。
【請求項１１】
環Ａ及び環Ｂを含む二環が、以下のうちのいずれか１つを表す、請求項１０に記載の化合物。

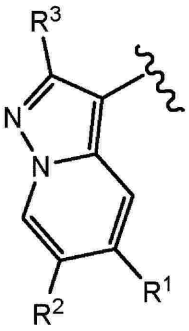
【化８】


(XX)


(XXII)


(XXIV)


(XXI)


(XXIII)

【請求項１２】

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、両方とも水素を表す、請求項１０又は請求項１１に記載の化合物。

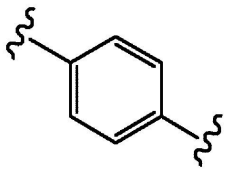
【請求項１３】

Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1-3}$アルキル（例えばエチル）を表す、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

前記環Ｃが、非置換フェニル、すなわち、式（ＸＸＸ）を表す、請求項１０～１３のいずれか一項に記載の化合物。

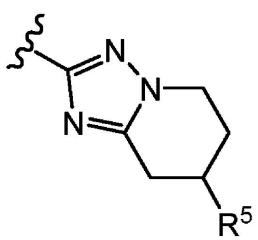
【化９】

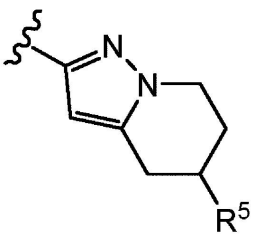

(XXX)

【請求項１５】

前記環Ｄが、式（ＸＸＸＩ）又は式（ＸＸＸＩＩ）を表す、請求項１０～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【化１０】


(XXXI)


(XXXII)

【請求項１６】

Ｒ^{5}が、１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換されたＣ$_{1-3}$アルキル（例えば、ＣＦ$_{3}$）を表す、請求項１０～１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】

医薬品として使用するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

薬学的に許容される担体と、活性成分として治療有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物と、を含む、医薬組成物。

【請求項１９】

マイコバクテリア感染症（例えば、結核）の治療に使用するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

マイコバクテリア感染症（例えば、結核）の前記治療のための医薬を製造するための、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項２１】

マイコバクテリア感染症（例えば、結核）の治療方法であって、治療有効量の請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物の投与を含む、方法。

【請求項２２】

（ａ）請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗マイコバクテリア（例えば、抗結核菌）剤との、組み合わせ。

【請求項２３】

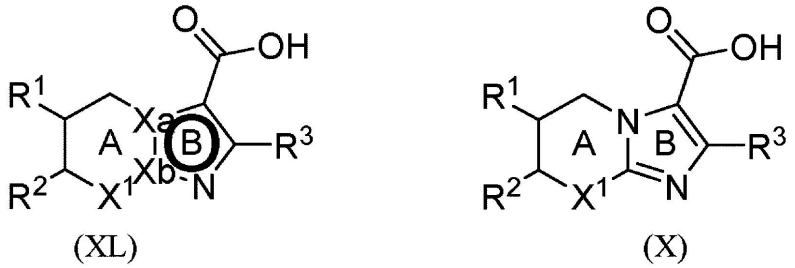
細菌感染症の治療において同時に、別個に、又は連続して使用するための組み合わせ製剤としての、（ａ）請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗マイコバクテリア（例えば、抗結核菌）剤と、を含有する、製品。

【請求項２４】

請求項１に記載の式（ＩＡ）の化合物、又は請求項２に記載の式（Ｉ）の化合物を調製するためのプロセスであって、前記プロセスが、

（ｉ）式（ＸＬ）若しくは（Ｘ）

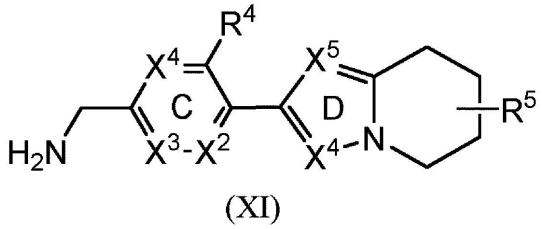
【化１１】



［式中、変数は、請求項１で定義したとおりである］

の化合物を、式（ＸＩ）

【化１２】



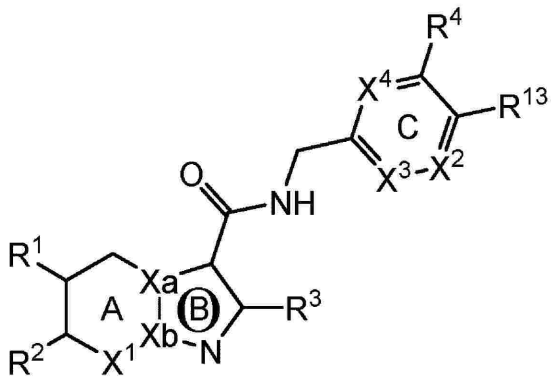
［式中、変数は、請求項１で定義したとおりである］

の化合物と、反応させること、

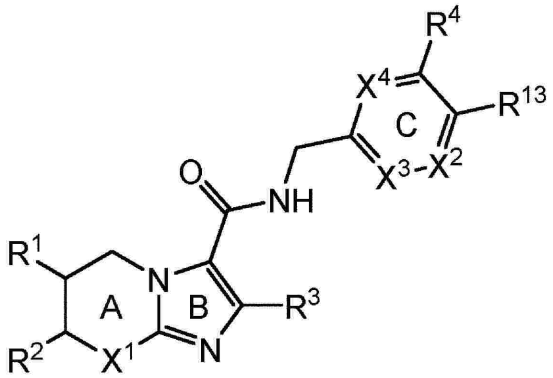
又は

（ｉｉ）式（ＸＬＩ）若しくは（ＸＩＩ）

【化１３】

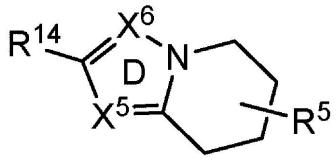


(XLI)



(XII)

［式中、変数が、請求項１で定義したとおりであり、Ｒ１３が、好適な基、例えば、好適な脱離基を表す）
の化合物を、
式（ＸＩＩＩ）
【化１４】



(XIII)

［式中、Ｒ４が、請求項１で定義したとおりであり、Ｒ１４が、好適な基、例えば、好適な脱離基を表す］
の化合物とカップリングすることを含む、プロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、新規化合物に関する。本発明はまた、医薬品として使用するための、更には、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）などの病原性マイコバクテリアによって引き起こされる疾患を含む細菌性疾患の治療に使用するための、このような化合物に関する。このような化合物は、Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）において、ＡＴＰシンターゼに干渉することによって作用し得るが、主要な作用様式としてのチトクロムｂｃ１活性の阻害を伴う。したがって、主に、このような化合物は、抗結核剤である。
【背景技術】
【０００２】

Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）は、世界中に分布する重篤で潜在的に致死的な感染症である、結核（tuberculosis、ＴＢ）の原因病原体である。Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ（世界保健機関）からの推定では、毎年８００万人超がＴＢに罹患し、毎年２００万人が結核で死亡することが示されている。過去１０年間で、ＴＢ症例は世界中で２０％増加し、最も貧困な地域で最も負担が大きかった。これらの傾向が続く場合、ＴＢ発症率は、次の２０年で４１％増加する。有効な化学療法の導入から５０年間、ＴＢは、世界における成人死亡率の主要な感染原因であるＡＩＤＳの後にも、依然として残存している。ＴＢの蔓延を複雑にしているのは、多剤耐性株の増加傾向及びＨＩＶとの致命的な共生である。ＨＩＶ陽性であり、ＴＢに感染している人々は、ＨＩＶ陰性である人々よりも活動性ＴＢを発達させる可能性が３０倍高く、ＴＢは、世界中でＨＩＶ／ＡＩＤＳを有する３人に１人の死亡の原因である。

【０００３】

結核の治療に対する既存のアプローチは全て、複数の薬剤の組み合わせを伴う。例えば、アメリカ合衆国公衆衛生局（U.S. Public Health Service）によって推奨される措置は、２ヶ月間のイソニアジド、リファンピシン、及びピラジナミドの組み合わせ、続いて更に４ヶ月間のイソニアジド及びリファンピシン単独である。これらの薬物は、ＨＩＶに感染している患者において、更に７ヶ月間継続される。多剤耐性株のＭ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）に感染している患者については、エタムブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン、エチオナミド、シクロセリン、シプロフロキサシン、及びオフロキサシンなどの薬剤が併用療法に加えられる。結核の臨床治療において有効である単一薬剤も、６ヶ月未満の期間の療法の可能性を提供する薬剤の任意の組み合わせも、いずれも存在しない。

【０００４】

患者及び提供者のコンプライアンスを容易にする措置を可能にすることによって、現在の治療を改善する新しい薬物の高い医学的必要性が存在する。より短い措置及びあまり監視を必要としない措置が、これを達成するための最良の方法である。治療からの利益のほとんどは、集中期の間の最初の２ヶ月、又は４種の薬物が一緒に与えられる殺菌期の間に得られ、細菌負荷は大幅に減少し、患者は非感染性になる。４～６ヶ月の継続期又は滅菌期は、残存する桿菌を排除し、再発のリスクを最小限にするために必要である。治療を２ヶ月以内に短縮する強力な滅菌剤は、非常に有益である。また、それほど集中的な監視を必要としないことによってコンプライアンスを容易にする薬物もまた、必要とされている。明らかに、総治療期間及び薬物投与の頻度の両方を減少させる化合物は、最大の利益を提供する。

【０００５】

ＴＢの蔓延を複雑にしているのは、多剤耐性株又はＭＤＲ－ＴＢの発生率の増加である。世界中の全症例の最大４％が、ＭＤＲ－ＴＢ（４薬物標準の最も有効な薬物であるイソニアジド及びリファンピンに耐性であるもの）であると考えられている。ＭＤＲ－ＴＢは、治療されない場合に致死的であり、標準的な療法を通して適切に治療することができないため、治療は、最大２年の「第二選択（second-line）」薬物を必要とする。これらの薬物は、しばしば毒性であり、高価であり、効果はわずかである。効果的な療法がない場合、感染性ＭＤＲ－ＴＢ患者は疾患を拡散し続け、ＭＤＲ－ＴＢ株による新たな感染をもたらす。薬物耐性、特にＭＤＲ株に対する活性を示す可能性が高い、新しい作用機序を有する新しい薬物の高い医学的必要性が存在する。

【０００６】

上記又は下記で使用される「薬物耐性（drug resistant）」という用語は、微生物学の当業者によって十分に理解されている用語である。薬物耐性ミコバクテリウム（Mycobacterium）は、少なくとも１種の以前に有効であった薬物に対してもはや感受性でなく、少なくとも１種の以前に有効であった薬物による抗生物質作用攻撃への抵抗能力を発達させた、ミコバクテリウムである。薬物耐性株は、その子孫に抵抗能力を伝え得る。当

該耐性は、単一薬物又は異なる薬物に対する感受性を変化させる細菌細胞におけるランダムな遺伝子変異に起因し得る。

【０００７】

ＭＤＲ結核は、（その他の薬剤に対する耐性の有無にかかわらず）現在２種の最も強力な抗ＴＢ薬である少なくともイソニアジド及びリファンピシンに対して耐性の細菌による、薬物耐性結核の特異的な形態である。したがって、上記又は下記で使用される場合はいつでも、「薬物耐性」は、多剤耐性を含む。

【０００８】

ＴＢ蔓延の制御における別の要因は、潜伏ＴＢの問題である。数十年の結核（ＴＢ）制御プログラムにもかかわらず、約２０億人が、ヒト型結核菌（Ｍ．tuberculosis）に感染しているが無症候性である。これらの個体の約１０％は、その寿命の間に活動性ＴＢを発症するリスクがある。ＴＢの世界的蔓延は、ＨＩＶ患者のＴＢへの感染及び多剤耐性ＴＢ株（multi-drug resistant TB strain、ＭＤＲ－ＴＢ）の増加によって促進される。潜伏ＴＢの再活性は、疾患発達の高リスク因子であり、ＨＩＶ感染個体における死亡の３２％を占める。ＴＢの蔓延を制御するために、休眠又は潜伏桿菌を殺滅し得る新しい薬物を発見する必要がある。休眠ＴＢは、腫瘍壊死因子α又はインターフェロン－γに対する抗体のような免疫抑制剤の使用による宿主免疫の抑制のような、いくつかの因子によって、再活性化されて疾患を引き起こし得る。ＨＩＶ検査陽性患者の場合、潜伏ＴＢに利用可能な唯一の予防的治療は、リファンピシン、ピラジナミドの、２、３ヶ月の措置である。治療措置の有効性はまだ明らかではなく、更に、治療の長さは、資源が限られた環境において重要な制約である。したがって、潜伏ＴＢ桿菌を保有する個体に、化学予防剤として作用し得る新規薬物を同定することが、非常に必要とされている。

【０００９】

結核菌（tubercle bacilli）は、吸入によって健康な個体に入り、肺の肺胞マクロファージによって貪食される。これは、強力な免疫応答、及びＴ細胞によって取り囲まれたヒト型結核菌（Ｍ．tuberculosis）に感染したマクロファージからなる、肉芽腫の形成をもたらす。６～８週間後、宿主免疫応答は、壊死による感染細胞の死、並びにマクロファージ、類上皮（epithelioid）細胞、及び末梢のリンパ組織の層に囲まれたある特定の細胞外桿菌を有する乾酪性物質の蓄積を引き起こす。健康な個体の場合、マイコバクテリアの大部分は、これらの環境で殺滅されるが、ごく一部の桿菌は依然として生存し、非複製代謝低下状態で存在すると考えられ、イソニアジドのような抗ＴＢ薬による殺滅に対して耐性がある。これらの桿菌は、疾患のいかなる臨床症状をも示すことなく、個体の生涯にわたっても変化した生理学的環境に留まり得る。しかしながら、症例の１０％において、これらの潜伏桿菌は再活性化して疾患を引き起こす場合がある。これらの持続性細菌の発達に関する仮説の１つは、ヒト病変における病態生理学的環境、すなわち、酸素分圧の低下、栄養制限、及び酸性ｐＨである。これらの因子は、これらの細菌を、主要な抗マイコバクテリア薬に対して表現型的に耐性にすると、仮定されている。

【００１０】

ＴＢ蔓延の管理に加えて、第一選択の抗生物質に対する耐性という新たな問題が、存在する。いくつかの重要な例としては、ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae）、バンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin-resistant enterococci）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant Staphylococcus aureus）、多剤耐性サルモネラ菌（multi-resistant salmonellae）が挙げられる。

【００１１】

抗生物質に対する耐性の結果は深刻である。耐性微生物によって引き起こされる感染は、治療に応答することができず、長期の病気及びより大きな死亡リスクをもたらす。治療の失敗はまた、感染期間の長期化をもたらすが、これは、地域社会で移動する感染者の数を増加させ、ひいては、一般集団を耐性株感染に罹患するリスクにさらす。

【００１２】

病院は、世界中で、抗菌剤耐性問題の重要な構成要素である。高度に感受性の患者、集中的かつ長期の抗菌剤の使用、及び交差感染の組み合わせは、高度に耐性の細菌性病原体による感染をもたらしてきた。

【００１３】

抗菌剤による自己治療は、耐性に寄与する別の主要因子である。自己治療による抗菌剤は、不必要である場合があり、しばしば、不適切に投与される場合がある、又は適切な量の活性薬物を含有しない場合がある。

【００１４】

推奨される治療に対する患者のコンプライアンスは、別の主要な問題である。患者は、薬剤を服用することを忘れるか、気分が良くなり始めた場合に治療を中断するか、あるいは完全な経過を得ることができない場合があり、それによって微生物が死滅させられるのではなく適応するための理想的な環境が作り出されてしまう。

【００１５】

複数の抗生物質に対する耐性が出現しているため、医師は、有効な治療法がない感染症に直面している。このような感染症の罹患率、死亡率、及び金銭的コストは、世界中の医療制度にますます負担をかけている。

【００１６】

したがって、細菌感染症、特に、薬物耐性及び潜在マイコバクテリア感染症を含むマイコバクテリア感染症、並びにその他の細菌感染症、特に、耐性細菌株によって引き起こされるものを治療するための新規化合物が強く必要とされている。

【００１７】

結核を治療するための抗感染化合物は、例えば、国際公開特許第２０１１／１１３６０６号に開示されている。このような文献は、宿主マクロファージ内でのＭ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）の増殖を防止するであろう化合物に関係し、例えば、任意選択的に置換されたベンジル基に（例えば、アミド部分を介して）結合している、二環式コア、イミダゾピリジンを有する化合物に関する。

【００１８】

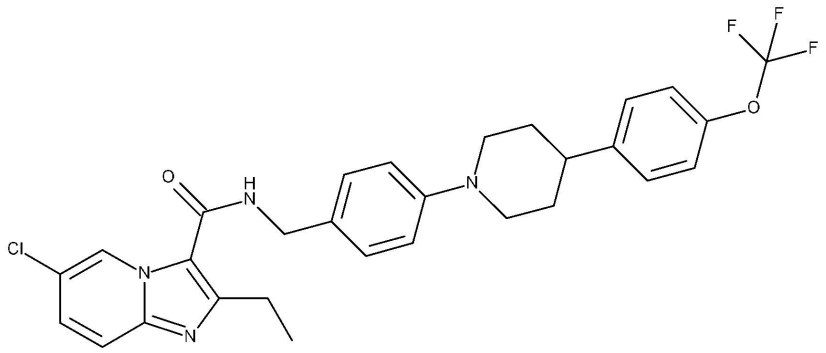
国際公開特許第２０１４／０１５１６７号もまた、結核の治療において潜在的に有用であるとして開示されている化合物を、開示している。本明細書に開示されるこのような化合物は、それ自体が別の二環基又は芳香族基に結合され得るリンカ基（例えば、アミド基）によって置換されている二環（５，５－縮合二環）を、必須要素として有する。この文献におけるこのような化合物は、３つを超える一連の環を含有しない

【００１９】

（学術誌Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９，１１５７－１１６０（２０１３年）、Ｐｅｔｈｅらによる、「Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　Ｑ２０３，ａ　ｐｏｔｅｎｔ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｃａｎｄｉｄａｔｅ　ｆｏｒ　ｔｈｅ　ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｆ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ」ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｓ　ａ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ　ｔｈａｔ　ｗａｓ　ｔｅｓｔｅｄ　ａｇａｉｎｓｔ　Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ）。この化合物Ｑ２０３を、以下に示す。

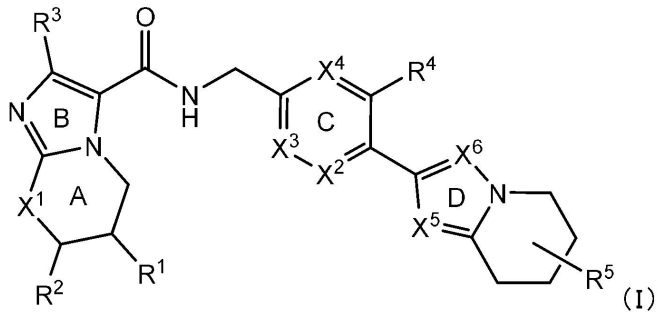
【００２０】

【化１】



【００２１】
この臨床候補は、論文Ｊ．Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１４年，５７（１２），ｐｐ５２９３－５３０５でもまた、論じられている。それは、ＭＤＲ結核に対して活性を有し、マクロファージ内で、０．２８ｎＭのＭＩＣ$_{50}$で株Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）Ｈ３７Ｒｖに対して活性を有すると述べられている。また、陽性対照データ（周知の抗ＴＢ化合物ベダキリン、イソニアジド、及びモキシフロキサシンを使用）も報告されている。この文献はまた、変異体を用いた研究に基づく作用様式を示唆している。それは、Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）においてＡＴＰシンターゼに干渉することによって作用し得、チトクロムｂｃ$_1$活性の阻害が主要な作用様式であると仮定する。チトクロムｂｃ$_1$は、ＡＴＰ合成に必要な電子伝達鎖の必須構成要素である。Ｑ２０３は、増殖細菌及び非増殖細菌の両方に対して高度に活性であるように思われる。
【００２２】
国際公開特許第２０１５／０１４９９３号もまた、国際公開特許第２０１４／４０１５１６７号、同第２０１７／００１６６０号、同第２０１７／００１６６１号、同第２０１７／２１６２８１号、同第２０１７／２１６２８３号及び同第２０２１／０４８３４２号と同様に、Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）に対して活性を有するものとして、化合物を開示している。国際公開特許第２０１３／０３３０７０号及び同第２０１３／０３３１６７号は、キナーゼモジュレータとして、様々な化合物を開示している。
【発明の概要】
【００２３】
本発明の目的は、細菌性疾患、特にＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）などの病原性細菌によって引き起こされる疾患（潜伏疾患を含み、薬物耐性Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）株を含む）の治療に使用するための化合物を提供することである。このような化合物はまた、新規であり得、かつＭ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）においてＡＴＰシンターゼに干渉することによって作用し得、チトクロムｂｃ$_1$活性の阻害が主要な作用様式と考えられている。
【００２４】
ここで、以下の式（Ｉ）、
【００２５】

【化２】



(I)

［式中、
Ａは、芳香族又は非芳香族であり得る６員環であり、
Ｘ^{1}は、＝Ｎ－、－ＣＨ$_{2}$－、又は＝Ｃ（Ｒ^{10a}）－を表し、
Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}及びＸ^{6}は、それぞれ、独立して、＝Ｎ－又は＝Ｃ（Ｒ^{10b}）－を表し、
Ｒ^{1}又はＲ^{2}は、それぞれ、独立して、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、－Ｒ^{6c}、－Ｏ－Ｒ^{6d}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{6e}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{6}）（Ｒ^{7}）、－ＣＮ及び－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｒ^{6b}から選択される置換基を表し、
Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、並びに、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された（直鎖状、分岐鎖状、又は環状の）－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択される置換基を表し、
Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｆ、－Ｃ$_{1～3}$アルキル及び－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択される置換基を表し、
Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｒ^{8a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{8b}、－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{9}、及び－Ｎ（Ｒ^{11a}）Ｒ^{11b}から選択される１つ以上の置換基を表し、
Ｒ^{6}及びＲ^{7}は、独立して、Ｈ及び－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択され、
Ｒ^{6a}及びＲ^{6b}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキルを表すか、若しくはＲ^{6a}及びＲ^{6b}が、一緒に連結されて、３員環～６員環を形成し、
Ｒ^{6c}及びＲ^{6d}は、独立して、水素、又はハロ（例えば、Ｆ）、－Ｏ－ＣＨ$_{3}$、フェニル、－Ｎ（Ｒ^{6a}）Ｒ^{6b}から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ^{6e}は、－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり、
Ｒ^{8a}は、－ＣＮ、－Ｃ$_{1～4}$アルキル（直鎖状、分岐鎖状又は環状であり、アルキル基は、ハロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、例えば、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{2}$ＣＨ$_{3}$を形成する）、又は（ハロ及び－Ｏ－ＣＨ$_{3}$から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）－ＯＣ$_{1～3}$アルキルを表し、
Ｒ^{8b}は、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）－Ｃ$_{1～3}$アルキルであり、
Ｒ^{9}は、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－ＣＨ$_{3}$から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ^{10a}及びＲ^{10b}は、独立して、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－Ｒ^{12a}、－ＯＲ^{12b}、－Ｎ（Ｒ^{12c}）Ｒ^{12d}及び／又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12e}）Ｒ^{12f}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）Ｃ$_{1～4}$アルキル、又は、（それ自体、フルオロ、－Ｒ^{12g}、－ＯＲ^{12h}及び／又は－Ｎ（Ｒ^{12i}）Ｒ^{12j}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ^{11a}及びＲ^{11b}は、独立して、水素、（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）Ｃ$_{1～3}$アルキル又は－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6c}（ここでＲ^{6c}は、上で定義されている）を表し、

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}及びR^{12j}は、独立して、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）$C_{1～3}$アルキルを表す］

の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供されるが、

本化合物は、本明細書において「本発明の化合物」と称され得る。

【００２６】

本発明の化合物において：

R^{8a}はまた、－$OC_{1～3}$アルキルによって任意選択的に置換された$C_{1～4}$アルキルを表してもよい（したがって、例えば、R^5は、－CH_2－OCH_3を表してもよい）。

【００２７】

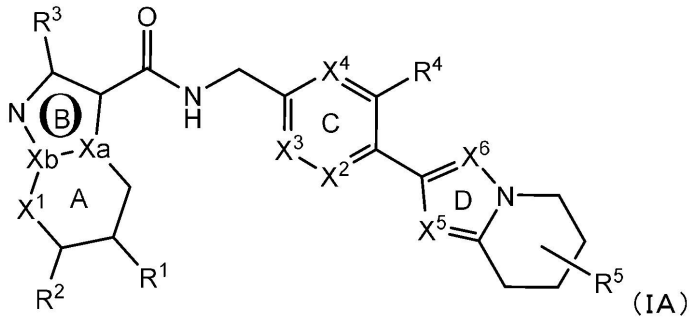
薬学的に許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。このような塩は、従来の手段によって、例えば、式Ｉの化合物の遊離酸形態又は遊離塩基形態を、適切な酸又は塩基のうちの１つ以上の等価物と、任意選択的に、溶媒中で、又は塩が不溶性である媒体中で反応させ、続いて、標準的な技術を使用して（例えば、真空中で、凍結乾燥法によって、又は濾過によって）、当該溶媒又は当該媒体を除去することによって、形成されてもよい。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本開示の化合物の対イオンを、別の対イオンと交換することによって、調製されてもよい。

【００２８】

本発明ではまた、式（Ｉ）

【００２９】

【化３】



（IA）

［式中、

Ａは、芳香族又は非芳香族であり得る、６員環であり、

Ｂは、５員芳香族環であり、

X_a及びX_bの一方は、Ｎを表し、他方は、Ｃを表す（ここで、各Ｎ及びＣは、適切な数の単結合／二重結合に結合している）。

X^1は、＝Ｎ－、－CH_2－、又は＝Ｃ（R^{10a}）－を表し、

X^2、X^3、X^4、X^5及びX^6は、それぞれ、独立して、＝Ｎ－又は＝Ｃ（R^{10b}）－を表し、

R^1又はR^2は、それぞれ、独立して、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、－R^{6c}、－Ｏ－R^{6d}、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{6e}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^6）（R^7）、－ＣＮ及び－Ｎ（R^{6a}）R^{6b}から選択される置換基を表し、

R^3は、Ｈ、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、並びに、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－$C_{1～3}$アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された（直鎖状、分岐鎖状、又は環状の）－$C_{1～3}$アルキルから選択される置換基を表し、

R^4は、Ｈ、Ｆ、－$C_{1～3}$アルキル及び－Ｏ－$C_{1～3}$アルキルから選択される置換基を表し、

R^5は、Ｈ、－ＯＨ、－R^{8a}、－Ｃ（＝Ｏ）－R^{8b}、－SO_2－R^9、及び－Ｎ（R^{11a}）R^{11b}から選択される１つ以上の置換基を表し、

R^6及びR^7は、独立して、Ｈ及び－$C_{1～3}$アルキルから選択され、

R^{6a}及びR^{6b}は、独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキルを表すか、若しくはR^{6a}及びR

^{6b}が、一緒に連結されて、３員環～６員環を形成し、
R^{6c}及びR^{6d}は、独立して、水素、又はハロ（例えば、Ｆ）、－Ｏ－CH_3、フェニル、－Ｎ（R^{6a}）R^{6b}から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された－$C_{1～4}$アルキルを表し、
R^{6e}は、－$C_{1～3}$アルキルであり、
R^{8a}は、－ＣＮ、－$C_{1～4}$アルキル（直鎖状、分岐鎖状又は環状であり、アルキル基は、ハロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換されており、例えば、－CF_3、－CHF_2、－CF_2CH_3を形成する）、又は（ハロ及び－Ｏ－CH_3から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）－$OC_{1～3}$アルキルを表し、
R^{8b}は、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）－$C_{1～3}$アルキルであり、
R^{9}は、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－CH_3から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－$C_{1～4}$アルキルを表し、
R^{10a}及びR^{10b}は、独立して、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－R^{12a}、－OR^{12b}、－Ｎ（R^{12c}）R^{12d}及び／又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{12e}）R^{12f}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）$C_{1～4}$アルキル、又は、（それ自体、フルオロ、－R^{12g}、－OR^{12h}及び／又は－Ｎ（R^{12i}）R^{12j}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－$C_{1～4}$アルキルを表し、
R^{11a}及びR^{11b}は、独立して、水素、（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）$C_{1～3}$アルキル又は－Ｓ（Ｏ）$_2R^{6c}$（ここで、R^{6c}は、上で定義されている）を表し、
R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}及びR^{12j}は、独立して、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）$C_{1～3}$アルキルを表す］
の化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供されるが、
本化合物はまた、本明細書において「本発明の化合物」と称され得る。

【００３０】

上で言及される薬学的に許容される酸付加塩は、式Ｉの化合物が形成可能な、治療的に活性な非毒性酸付加塩形態を含むことが意図される。これらの薬学的に許容される酸付加塩は、塩基形態を、このような適切な酸で処理することによって好都合に得られ得る。

【００３１】

本発明の目的のために、本発明の化合物の溶媒和物、プロドラッグ、Ｎ－オキシド及び立体異性体もまた、本発明の範囲内に含まれる。

【００３２】

本発明の関連化合物の「プロドラッグ（prodrug）」という用語は、経口投与又は非経口投与の後に、インビボで代謝されて、実験的に検出可能な量で、かつ所定の時間内に（例えば、６時間～２４時間の投与間隔内（すなわち、１日１～４回））以内にその化合物を形成する任意の化合物を含む。誤解を避けるために、「非経口（parenteral）」投与という用語は、経口投与以外の全ての投与形態を含む。

【００３３】

本発明の化合物のプロドラッグは、このようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に、修飾がインビボで切断されるように、化合物上に存在する官能基を修飾することによって調製されてもよい。修飾は、典型的には、プロドラッグ置換基を有する親化合物を合成することによって達成される。プロドラッグとしては、本発明の化合物中のヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基又はカルボニル基が、インビボで切断されて、遊離ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、又はカルボニル基をそれぞれ再生成してもよい、任意の基に結合されている本発明の化合物が挙げられる。

【００３４】
プロドラッグの例としては、ヒドロキシ官能基のエステル及びカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、Ｎ－アシル誘導体及びＮ－マンニッヒ塩基が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えば、Ｂｕｎｄｅｇａａｒｄ，Ｈ．「Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」ｐ．ｌ－９２，Ｅｌｅｓｅｖｉｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ－Ｏｘｆｏｒｄ（１９８５年）に見出され得る。
【００３５】
本発明の化合物は、二重結合を含有してもよく、ひいては、それぞれの個々の二重結合について、Ｅ（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）及びＺ（ｚｕｓａｍｍｅｎ）幾何異性体として存在してもよい。位置異性体もまた、本発明の化合物に包含されてもよい。全てのこのような異性体（例えば、本発明の化合物が二重結合又は縮合環を組み込む場合、シス及びトランス形態が包含される）及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる（例えば、単一の位置異性体及び位置異性体の混合物は、本発明の範囲内に含まれ得る）。
【００３６】
本発明の化合物はまた、互変異性を示してもよい。全ての互変異性型（又は互変異性体）及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれる。「互変異性体（tautomer）」又は「互変異性型（tautomeric form）」という用語は、低いエネルギー障壁を通して相互変換可能な、異なるエネルギーの構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトン性互変異性体としても周知）は、ケト－エノール及びイミン－エナミン異性化などのプロトンの移動を介した相互変換を含む。価数互変異性体は、結合電子の一部の再構成による相互変換を含む。
【００３７】
本発明の化合物はまた、１個以上の不斉炭素原子を含有してもよく、ひいては、光学異性及び／又はジアステレオ異性を示してもよい。ジアステレオ異性体は、従来の技術、例えばクロマトグラフィー又は分別晶析法を使用して分離されてもよい。様々な立体異性体は、従来の技術、例えば分別晶析法又はＨＰＬＣ（High Performance Liquid Chromatography、高速液体クロマトグラフィー）技術を使用して、ラセミ混合物又は化合物のその他の混合物を分離することによって単離されてもよい。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化又はエピマー化を引き起こさない条件下での適切な光学活性出発材料の反応（すなわち、「キラルプール（chiral pool）」法）によって、適切な出発材料と、その後好適な段階で除去され得る「キラル補助剤（chiral auxiliary）」との反応によって、例えば、ホモキラル酸を用いた誘導体化（すなわち、動的分割を含む分割）と、それに続くクロマトグラフィーなどの従来の手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、又は全て当業者に周知の条件下での、適切なキラル試薬若しくはキラル触媒を用いた反応によって作製されてもよい。
【００３８】
全ての立体異性体（ジアステレオ異性体、エナンチオマー及びアトロプ異性体を含むが、これらに限定されない）及びそれらの混合物（例えば、ラセミ混合物）は、本発明の範囲内に含まれる。
【００３９】
本明細書に示される構造では、任意の特定のキラル原子の立体化学が特定されていない場合、全ての立体異性体が本発明の化合物として企図され、含まれる。立体化学が、特定の立体配置を表す実線のくさび形又は破線によって特定される場合、その立体異性体はそのように特定され、定義される。
【００４０】
本発明の化合物は、非溶媒和形態並びに水、エタノールなどの、薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態で存在してもよく、本発明は溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが、意図される。
【００４１】
本発明は、本明細書に列挙されるものと同一である本発明の同位体標識化合物も包含す

るが、それは、１個以上の原子が、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子（又は天然に見出される最も豊富な原子）によって置き換えられるという事実のためである。本明細書で指定される任意の特定の原子又は元素の全ての同位体は、本発明の化合物の範囲内であると考えられる。本発明の化合物に組み込まれ得る例示的な同位体としては、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、及び^{125}Ｉなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられる。本発明のある特定の同位体標識された化合物（例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物及び基質組織分布アッセイにおいて、有用である。トリチウム化（^{3}Ｈ）及び炭素－ｌ４（^{14}Ｃ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さのために、有用である。更に、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、^{2}Ｈ）などによる置換を行うと、代謝安定性がより高くなり（例えば、インビボにおける半減期が増大する、又は必要な投与量が減少する）、その結果、ある特定の治療的利点が得られ、したがって、状況次第で好ましい場合がある。^{2}Ｈはまた、本明細書において^{2}Ｄとして示されてもよく、いずれにしても、本発明の範囲の文脈によれば、両方とも「水素（hydrogen）」又はＨによって、包含される。例えば、^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃ、及び^{18}Ｆなどの陽電子放出同位体は、基質受容体占有を調べるための陽電子放出断層撮影（positron emission tomography、ＰＥＴ）研究に、有用である。本発明の同位体標識された化合物は、一般に、同位体標識されていない試薬の代わりに同位体標識された試薬を用いることによって、以下の説明／実施例に開示されているものと類似の手順に従い、調製され得る。

【００４２】

別段の指定がない限り、本明細書で定義したＣ$_{1～q}$アルキル基（ここで、ｑは、範囲の上限である）は、直鎖であってもよいか、又は十分な数（すなわち、必要に応じて最低２個又は３個）の炭素原子が存在する場合、分岐鎖状及び／若しくは環状であってもよい（したがって、Ｃ$_{3～q}$－シクロアルキル基を形成する）。このようなシクロアルキル基は、単環式又は二環式であり得、更に架橋されてもよい。更に、十分な数（すなわち、最低４個）の炭素原子が存在する場合、このような基はまた、部分環式であってもよい。このようなアルキル基はまた、飽和であってもよい、又は十分な数（すなわち、最低２個）の炭素原子が存在する場合、不飽和であってもよい（例えば、Ｃ$_{2～q}$アルケニル又はＣ$_{2～q}$アルキニル基を形成する）。同様に、Ｃ$_{1～q}$アルキレン基は、炭素原子の数「ｑ」に従って、Ｃ$_{1～q}$アルキルリンカ基、すなわち－ＣＨ－$_{2}$－（Ｃ$_{1}$アルキレン又はメチレン）、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－などを表す。

【００４３】

具体的に挙げることができるＣ$_{3～q}$シクロアルキル基（ここで、ｑは、範囲の上限である）は、単環式アルキル基又は二環式アルキル基であってもよく、このシクロアルキル基は、更に架橋されてもよい（したがって、例えば、３つの縮合シクロアルキル基などの縮合環系を形成する）。このようなシクロアルキル基は、飽和又は不飽和であってもよく、１つ以上の二重結合を含有する（例えば、シクロアルケニル基を形成する）。置換基は、シクロアルキル基上の任意の点で結合されてもよい。更に、十分な数（すなわち、最低４個）が存在する場合、このようなシクロアルキル基はまた、部分環式であってもよい。

【００４４】

「ハロ（halo）」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを含む。

【００４５】

複素環基は、本明細書中で言及される場合、芳香族又は非芳香族複素環基を含み得、したがって、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールを包含する。同様に、「芳香族又は非芳香族の５員環又は６員環（aromatic or non-aromatic 5- or 6-membered rings）」は、環中に、５員又は６員を有する複素環式基（並びに炭素環式基）であってもよい。

【００４６】

言及され得るヘテロシクロアルキル基には、環系中の原子の少なくとも１つ（例えば１～４つ）が、炭素以外（すなわちヘテロ原子）であり、環系中の原子の総数が、３個～２０個（例えば、３個～１０個、例えば、３個～８個、例えば、５個～８個）である、非芳香族の単環式ヘテロシクロアルキル基及び二環式ヘテロシクロアルキル基が含まれる。このようなヘテロシクロアルキル基は、架橋されていてもよい。更に、このようなヘテロシクロアルキル基は、飽和であっても、１つ以上の二重結合及び／又は三重結合を含有する不飽和であってもよく、例えば、$C_{2\sim q}$－ヘテロシクロアルケニル基（ｑは範囲の上限である）を形成する。言及され得る$C_{2\sim q}$ヘテロシクロアルキル基としては、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．２．１］－オクタニル、８－アザビシクロ－［３．２．１］オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル（２，５－ジヒドロピロリルを含む）、ジオキソラニル（１，３－ジオキソラニルを含む）、ジオキサニル（１，３－ジオキサニル及び１，４－ジオキサニルを含む）、ジチアニル（１，４－ジチアニルを含む）、ジチオラニル（１，３－ジチオラニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、６－オキサビシクロ－［３．２．１］オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、非芳香族ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、３－スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル（１，２，３，４－テトラヒドロピリジル及び１，２，３，６－テトラヒドロピリジルなど）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（１，３，５－トリチアニルを含む）、トロパニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適切な場合には、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置してもよい。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、（適切な場合には）ヘテロ原子（窒素原子など）を含む環系中の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介していてもよい。ヘテロシクロアルキル基はまた、Ｎ－又はＳ－オキシド形態であってもよい。本明細書で言及されるヘテロシクロアルキルは、具体的には、単環式又は二環式であると述べられてもよい。

【００４７】

芳香族基は、アリール又はヘテロアリールであってもよい。言及され得るアリール基としては、$C_{6\sim 20}$、例えば、$C_{6\sim 12}$、（例えば$C_{6\sim 10}$）アリール基が挙げられる。このような基は単環式、二環式、又は三環式であってもよく、６個～１２個（例えば６個～１０個）の環状炭素原子を有し、少なくとも１つの環が芳香族である。$C_{6\sim 10}$アリール基としては、フェニル、ナフチルなど、例えば１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチルが挙げられる。アリール基の結合点は、環系の任意の原子を介していてもよい。例えば、アリール基が多環式である場合、結合点は、非芳香族環の原子を含む原子を介していてもよい。しかしながら、アリール基が多環式（例えば、二環式又は三環式）である場合、それらは、好ましくは、芳香族環を介して、分子の残りに結合される。本明細書で言及され得る最も好ましいアリール基は、「フェニル（phenyl）」である。

【００４８】

別段の指定がない限り、「ヘテロアリール（heteroaryl）」は、本明細書で使用される場合、好ましくは、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子（例えば、１個～４個のヘテロ原子）を含有する芳香族基を指す。ヘテロアリール基には、５員環～２０員環（例えば、５員環～１０員環）を有し、単環式、二環式、又は三環式であってもよいものが含まれるが、ただし、環のうちの少なくとも１つは芳香族（したがって、例えば、単環式、二環式、又は三環式のヘテロ芳香族基を形成する）であることを条件とする。ヘテロアリール基が多環式である場合、結合点は、非芳香族環の原子を含む任意の原子を介していてもよい。しかしながら、ヘテロアリール基が多環式（例えば、二環式又は三環式）である場合、それらは好ましくは、芳香族環を介して、分子の残りの部分に結合される。言及され得るヘテロアリール基としては、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリニル、

１，３－ジヒドロイソインドリル、１，３－ジヒドロイソインドリル（例えば、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル、１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル、１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル、すなわち、非芳香族環を介して連結されたヘテロアリール基）、又は好ましくは、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキソリル（１，３－ベンゾジオキソリルを含む）、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル（２，１，３－ベンゾチアジアゾリルを含む）、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル（２，１，３－ベンゾオキサジアゾリルを含む）、ベンゾオキサジニル（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジニルを含む）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル（２，１，３－ベンゾセレナジアゾリルを含む）、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチオクロマニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル（１，６－ナフチリジニル又は好ましくは、１，５－ナフチリジニル及び１，８－ナフチリジニルを含む）、オキサジアゾリル（１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル及び１，３，４－オキサジアゾリルを含む）、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル及び５，６，７，８－テトラ－ヒドロイソキノリニルを含む）、テトラヒドロキノリニル（１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル及び５，６，７，８－テトラヒドロキノリニルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル及び１，３，４－チアジアゾリルを含む）、チアゾリル、チオクロマニル、チオフェネチル、チエニル、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル及び１，３，４－トリアゾリルを含む）などが挙げられる。ヘテロアリール基上の置換基は、適切な場合には、ヘテロ原子を含む環系中の任意の原子上に位置してもよい。ヘテロアリール基の結合点は、（適切な場合には）ヘテロ原子（窒素原子など）を含む環系中の任意の原子、又は環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環上の原子を介していてもよい。ヘテロアリール基はまた、Ｎ又はＳ酸化形態であってもよい。本明細書で言及されるヘテロアリール基は、具体的には、単環式又は二環式であると述べられてもよい。ヘテロアリール基が、非芳香族環が存在する多環式である場合、その非芳香族環は、１つ以上の＝Ｏ基によって置換されていてもよい。本明細書で言及され得る最も好ましいヘテロアリール基は、１個、２個、又は３個のヘテロ原子（例えば、好ましくは、窒素、酸素及び硫黄から選択される）を含有する、５員又は６員の芳香族基である。

【００４９】

ヘテロアリール基は、単環式又は二環式であると具体的に述べられてもよい。ヘテロアリールが二環式であると特定される場合、それは、別の５員、６員、又は７員の環（例えば、単環式アリール又はヘテロアリール環）と縮合した５員、６員、又は７員の単環式環（例えば、単環式ヘテロアリール環）からなってもよい。

【００５０】

言及され得るヘテロ原子としては、リン、ケイ素、ホウ素、好ましくは、酸素、窒素及び硫黄が挙げられる。

【００５１】

「芳香族（aromatic）」基が本明細書中で言及される場合、それらは、アリール又はヘテロアリールであってもよい。「芳香族リンカ基（aromatic linker groups）」が本明細書で言及される場合、それらは、本明細書で定義されるアリール又はヘテロアリールであってもよく、好ましくは、単環式であり（しかし多環式であってもよい）、分子の残部に、リンカ基の任意の可能な原子を介して、結合していてもよい。しかしながら、特に炭素環式芳香族リンカ基が言及される場合、このような芳香族基はヘテロ原子を含んで

いなくてもよく、すなわち、それらは、アリールであってもよい（しかしヘテロアリールではない）。

【００５２】

誤解を避けるために、基が１つ以上の置換基（例えば、Ｃ$_{1～6}$アルキルから選択される）によって置換され得ると本明細書で述べられる場合、それらの置換基（例えば、アルキル基）は、互いに独立している。すなわち、このような基は、同じ置換基（例えば、同じアルキル置換基）又は異なる（例えば、アルキル）置換基で置換されてもよい。

【００５３】

本明細書で言及される全ての個々の特徴（例えば、好ましい特徴）は、単独で、又は本明細書で言及される任意のその他の特徴（好ましい特徴を含む）と組み合わせて採用されてもよい（したがって、好ましい特徴は、その他の好ましい特徴と併せて、又はそれらとは独立して、採用されてもよい）。

【００５４】

当業者には、本発明の主題である本発明の化合物が安定な化合物を含むことが理解されよう。すなわち、本発明の化合物は、例えば、反応混合物から有用な程度の純度までの単離に耐えるために十分に頑強なものを含む。

【００５５】

一実施形態では、環Ａは、芳香族であり、

Ｘ^{1}は、＝Ｎ－又は＝ＣＨ－を表し、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す。

【００５６】

好ましくは、環Ａは、芳香族であり、

Ｘ^{1}は、＝Ｎ－を表す、及び／又は

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す。

【００５７】

別の好ましい立体配置において、環Ａは、芳香族であり、

Ｘ^{1}は、＝ＣＨ－を表す、及び／又は

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す。

【００５８】

別の方法では、環Ａは、非芳香族であり、

Ｘ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－を表す、及び／又は

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す。

【００５９】

本発明の化合物は、

Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及びシクロプロピルから選択される置換基を表すＲ$_{3}$を含むことが好ましい。

【００６０】

より正確には、環Ａが非芳香族である化合物であって、

Ｘ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－を表し、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す、及び／又は

Ｒ$_{3}$は、Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及びシクロプロピルから選択される置換基を表す化合物である。

【００６１】

あるいは、本発明の別の実施形態では、化合物であって、

環Ａは、芳香族であり、

Ｘ^{1}は、＝Ｎ－を表し、
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す、及び／又は
Ｒ$_{3}$は、Ｈ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、及びシクロプロピルから選択される置換基を表す化合物が提供される。

【００６２】

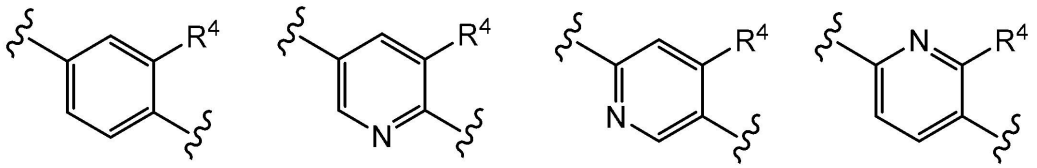
別の方法として、環Ａが芳香族である化合物が、提供される。
Ｘ^{1}は、＝ＣＨ－を表す、及び／又は
Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、－Ｃｌ、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$から選択される置換基を表す。一実施形態では、－ＣＨ$_{3}$はまた、その重水素化同位体、例えば、－ＣＤ$_{3}$を具体的に表してもよい。

【００６３】

本発明の更なる態様では、環Ｃが、

【００６４】

【化４】



（II）　（III）　（IV）　（V）

の中から選択され、
Ｒ^{4}は、上記に開示したように、Ｈ、Ｆ、－Ｃ$_{1～3}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択された置換基を表す化合物が提供される。

【００６５】

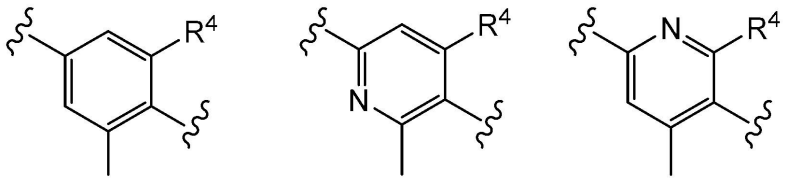
本態様では、一実施形態におけるＲ^{4}は、Ｈ、Ｆ及び－ＣＨ$_{3}$から選択される置換基を表す。

【００６６】

一実施形態では、環Ｃはまた、

【００６７】

【化５】



（IIa）　（IVa）　（Va）

の中から選択されてもよい。

【００６８】

本態様内では、一実施形態におけるＲ^{4}は、Ｆ、－Ｃ$_{1～3}$アルキル及び－Ｏ－Ｃ$_{1～3}$アルキルから選択される置換基を表す。

【００６９】

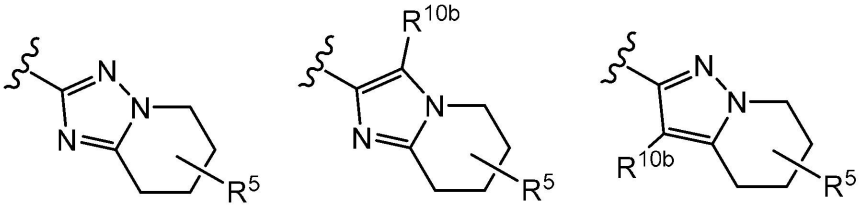
本態様内では、別の実施形態におけるＲ^{4}は、Ｆ及び－ＣＨ$_{3}$から選択される置換基を表す。

【００７０】

一実施形態では、本発明は、環Ｄが、

【００７１】

【化６】



（VI） （VII） （VIII）

の中から選択され、

請求項１に従って、Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｒ^{8a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{8b}、－ＳＯ$_{2}$－Ｒ^{9}、又は－Ｎ（Ｒ^{11a}）Ｒ^{11b}から選択される１つ以上の置換基を表す、及び／又は

Ｒ^{10b}は、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－Ｒ^{12a}、－ＯＲ^{12b}、－Ｎ（Ｒ^{12c}）Ｒ^{12d}及び／又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12e}）Ｒ^{12f}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）Ｃ$_{1～4}$アルキル、又は、（それ自体、フルオロ、－Ｒ^{12g}、－ＯＲ^{12h}及び／又は－Ｎ（Ｒ^{12i}）Ｒ^{12j}から選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表す化合物を、含む。

【００７２】

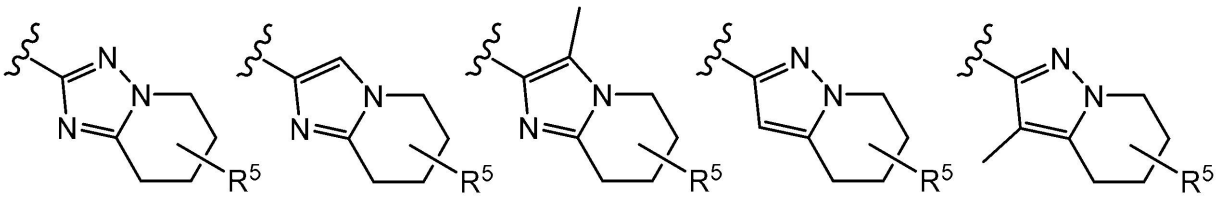
一実施形態では、Ｒ^{10b}がＨ及び－ＣＨ$_{3}$から選択される置換基を表す化合物が提供される。

【００７３】

更に別の実施形態では、環Ｄは、

【００７４】

【化７】



（VI） （VIIa） （VIIb） （VIIIa） （VIIIb）

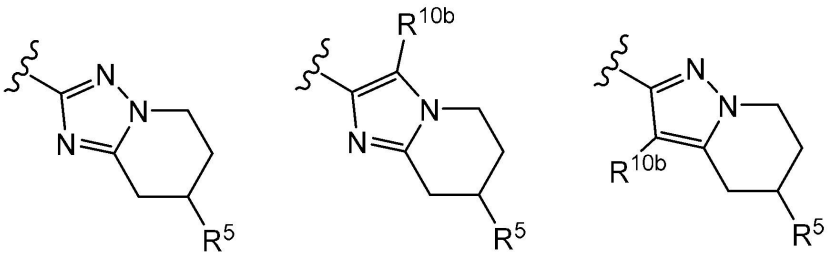
の中から選択される。

【００７５】

好ましくは、環Ｄは、

【００７６】

【化８】



（VI’） （VII’） （VIII’）

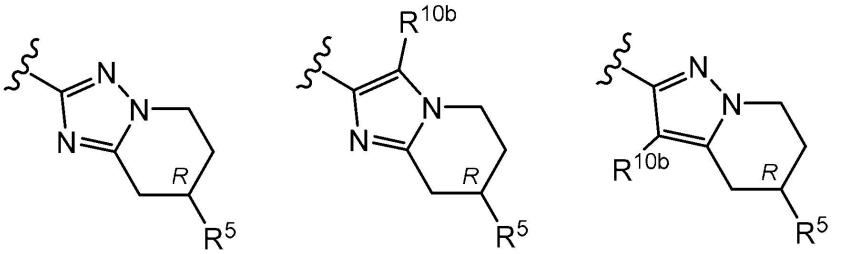
の中から選択される。

【００７７】

別の実施形態では、環Ｄは、

【００７８】

【化９】



（ＶＩ’－Ｒ）　（ＶＩＩ’－Ｒ）　（ＶＩＩＩ’－Ｒ）

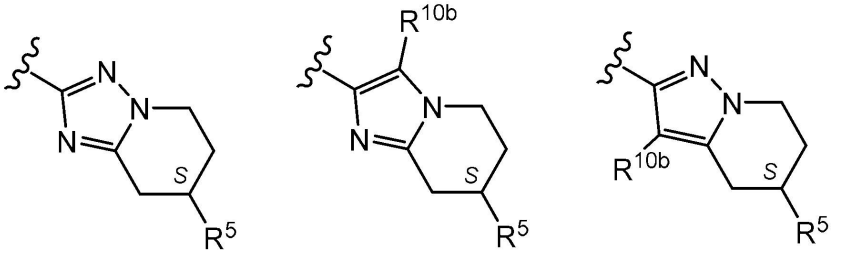
の中から選択され、Ｒ^{5}が結合している炭素原子は、Ｒ立体配置を有する。

【００７９】

第２の代替的実施形態では、環Ｄは、

【００８０】

【化１０】



（ＶＩ’－Ｓ）　（ＶＩＩ’－Ｓ）　（ＶＩＩＩ’－Ｓ）

の中から選択され、Ｒ^{5}が結合している炭素原子は、Ｓ立体配置を有する。

【００８１】

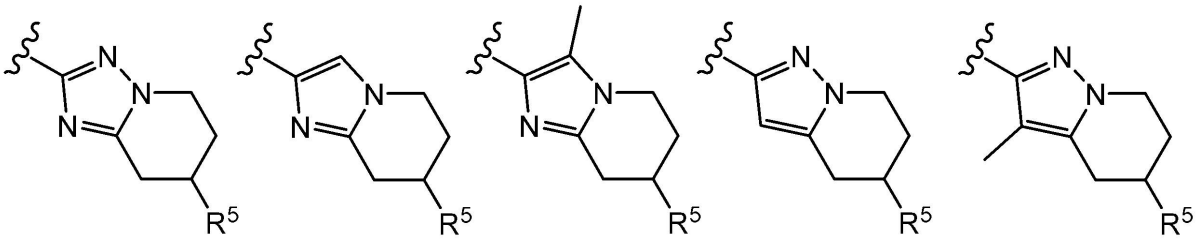
一実施形態では、Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、シクロプロピル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＦ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）（ＳＯ$_2$）ＣＦ$_3$、及び－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$を表す。

【００８２】

別の実施形態では、本発明は、環Ｄが、

【００８３】

【化１１】

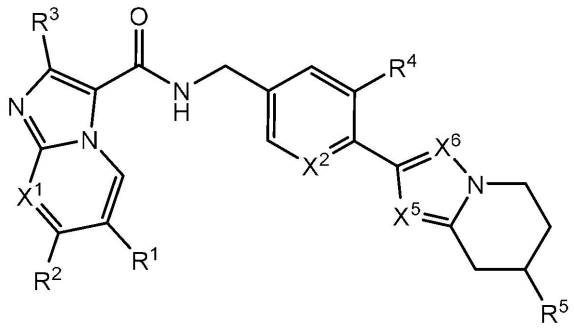


（ＶＩ’）　（ＶＩＩａ’）　（ＶＩＩｂ’）　（ＶＩＩＩａ’）　（ＶＩＩＩｂ’）

の中から選択され、

ここで、Ｒ^{5}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、シクロプロピル、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＳＯ$_2$）ＣＦ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）（ＳＯ$_2$）ＣＦ$_3$、及び－ＳＯ$_2$ＣＦ$_3$を表す、化合物を、含む。

【００８４】
好ましくは、本発明は、式（ＩＸ）
【００８５】
【化１２】



（IX）

［式中、
Ｘ１は、＝Ｎ－又は＝Ｃ（Ｒ１０ａ）－を表し、
Ｘ２、Ｘ５、及びＸ６は、それぞれ、独立して、＝Ｎ－又は＝Ｃ（Ｒ１０ｂ）－を表し、
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ、独立して、水素、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、－Ｒ６ｃ、－Ｏ－Ｒ６ｄ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ６ｅと、
－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、－ＣＮ、及び－Ｎ（Ｒ６ａ）Ｒ６ｂから選択される置換基と、を表し、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ（例えば、Ｃｌ、Ｆ）、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２、並びに、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－Ｃ１～３アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された（直鎖状、分岐鎖状、又は環状の）－Ｃ１～３アルキルから選択される置換基を表し、
Ｒ４は、Ｈ、Ｆ、－Ｃ１～３アルキル及び－Ｏ－Ｃ１～３アルキルから選択される置換基を表し、
Ｒ５は、Ｈ、－ＯＨ、－Ｒ８ａ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ８ｂ、－ＳＯ２－Ｒ９、又は－Ｎ（Ｒ１１ａ）Ｒ１１ｂを表し、
Ｒ６及びＲ７は、独立して、Ｈ、及び－Ｃ１～３アルキルから選択され、
Ｒ６ａ及びＲ６ｂは、独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキルを表すか、又はＲ６ａ及びＲ６ｂが、一緒に連結されて、３員環～６員環を形成し、
Ｒ６ｃ及びＲ６ｄは、独立して、水素、又はハロ（例えば、Ｆ）、－Ｏ－ＣＨ３、フェニル、－Ｎ（Ｒ６ａ）Ｒ６ｂから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ１～４アルキルを表し、
Ｒ６ｅは、－Ｃ１～３アルキルであり、
Ｒ８ａは、－ＣＮ、ハロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された－Ｃ１～４アルキル（例えば、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２）、ハロ及び－Ｏ－ＣＨ３から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された－ＯＣ１～３アルキルを表し、
Ｒ８ｂは、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）－Ｃ１～３アルキルであり、
Ｒ９は、ハロ（例えば、Ｆ）及び－Ｏ－ＣＨ３から選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された、－Ｃ１～４アルキルを表し、
Ｒ１０ａ及びＲ１０ｂは、独立して、Ｈ、ハロ、（それ自体、フルオロ、－ＣＮ、－Ｒ１２ａ、－ＯＲ１２ｂ、－Ｎ（Ｒ１２ｃ）Ｒ１２ｄ及び／又は－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１２ｅ）Ｒ１２ｆから選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換基（複数可）によって任意選択的に置換された）Ｃ１～４アルキル、又は（それ自体、フルオロ、－Ｒ１２ｇ、－ＯＲ１２ｈ及び／又は－Ｎ（Ｒ１２ｉ）Ｒ１２ｊから選択される１つ以上の（例えば、１つの）置換

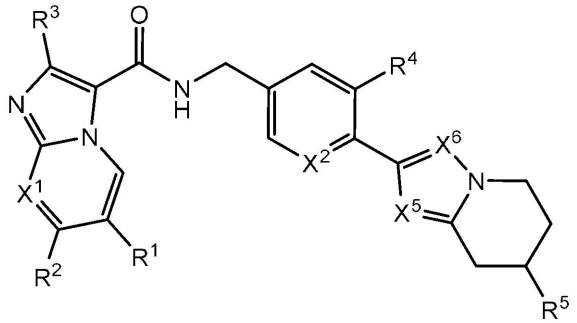
基（複数可）によって任意選択的に置換された）－Ｏ－Ｃ１～４アルキルを表し、
Ｒ１１ａ及びＲ１１ｂは、独立して、水素、１個以上のフルオロ原子によって（任意選択的に置換された）Ｃ１～３アルキル、－ＳＯ２Ｒ６ｃを表し、
Ｒ１２ａ、Ｒ１２ｂ、Ｒ１２ｃ、Ｒ１２ｄ、Ｒ１２ｅ、Ｒ１２ｆ、Ｒ１２ｇ、Ｒ１２ｈ、Ｒ１２ｉ及びＲ１２ｊは、独立して、水素、又は（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）Ｃ１～３アルキルを表す］
の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００８６】

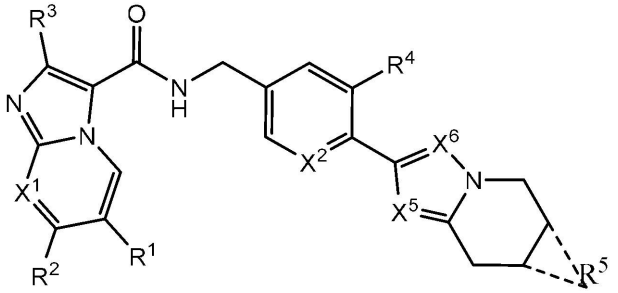
尚も更に好ましい実施形態では、本発明は、式（ＩＸ）又は式（ＩＸＡ）

【００８７】

【化１３】



（IX）



（IXA）

［式中、
Ｘ１は、＝Ｎ－又は＝ＣＨ－を表し、
Ｘ２、Ｘ５、及びＸ６は、それぞれ、独立して、＝Ｎ－、＝ＣＨ、又は＝Ｃ（ＣＨ３）－を表し、
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ、独立して、水素、－ＣＨ３、－Ｆ、－Ｃｌ、－ＯＣＨ３、－ＮＨ２、及び－ＣＨ２ＮＨ２から選択される置換基を表し、
Ｒ３は、Ｈ、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、及びシクロプロピルから選択される置換基を表し、
Ｒ４は、Ｈ、Ｆ、及び－ＣＨ３から選択される置換基を表し、
Ｒ５は、（式（ＩＸＡ）の化合物において）環系中のＮ原子に対して、メタ位又はパラ位のいずれかに結合しており、
Ｒ５は、Ｈ、－ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３、シクロプロピル、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－ＯＣＦ３、－ＯＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨＦ２、－ＣＦ２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨ（ＳＯ２）ＣＦ３、－Ｎ（ＣＨ３）（ＳＯ２）ＣＦ３、又は－ＳＯ２ＣＦ３を表す］、
の化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

【００８８】

本発明の一実施形態では、Ｒ５は、又は（更なる実施形態において）、（フルオロから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）Ｃ１～４アルキル、Ｃ３～４シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、－ＯＨ、及び（ここで、アルキル部分は、それ自体、フルオロ及び－Ｏ－Ｃ１～２アルキルから選択される１つ以上の置換基によって任意選択的に置換された）－ＯＣ１～４アルキルから選択される置換基を表す。

【００８９】

本発明の一実施形態（式（Ｉ）、（ＩＸ）、及び（ＩＸＡ）の化合物の文脈を含む）では、
－Ｒ１及びＲ２は、独立して、Ｈ、ＣＨ３、Ｆ、Ｃｌ、又は－ＯＣＨ３を表し、
－Ｘ１は、＝Ｎ－又は＝ＣＨ－を表し、
－Ｒ３は、（１個以上のフルオロ原子によって任意選択的に置換された）Ｃ１～３アル

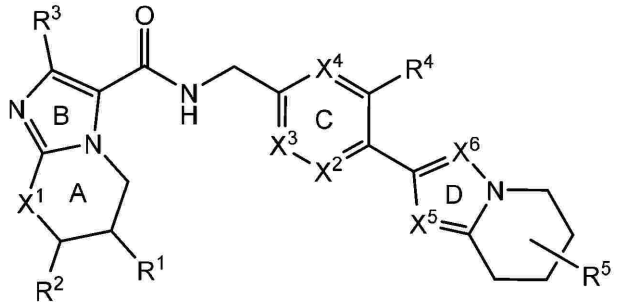
キル、又はＣ３～４シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）を表し、
－Ｘ３及びＸ４は、独立して、＝ＣＨ－を表し、
－Ｘ５は、＝ＣＨ－、又は＝Ｎ－を表し（及び一実施形態では、＝ＣＨ－を表す）、
－Ｒ４は、水素、Ｆ、又はＣＨ３を表し、
－Ｘ５及びＸ６は、独立して、＝Ｎ－、＝ＣＨ＝、又は＝Ｃ（ＣＨ３）－を表し（及び更なる実施形態では、Ｘ５及びＸ６の一方は＝Ｎ－を表し、他方は＝Ｎ－、＝ＣＨ－、又はＣ（ＣＨ３）－）を表し）、
－Ｒ５が置換基を表す場合、それは、その二環中の必要なＮ原子に対してメタ位又はパラ位にあってもよい、及び／又は
－Ｒ５は、（一実施形態では置換基を表すが）Ｈ、－ＣＦ３、－ＣＨ３、－ＣＨＦ２、－ＯＣＨ３、シクロプロピル、プロピル、－ＯＨ、－Ｏ－ＣＨ２ＣＨ２ＯＣＨ３、又はＯＣＦ３を表し、
すなわち、上記の実施形態のいずれかは、単独で、又は本明細書に開示されるその他の実施形態と組み合わせて、採用されてもよい。

【００９０】

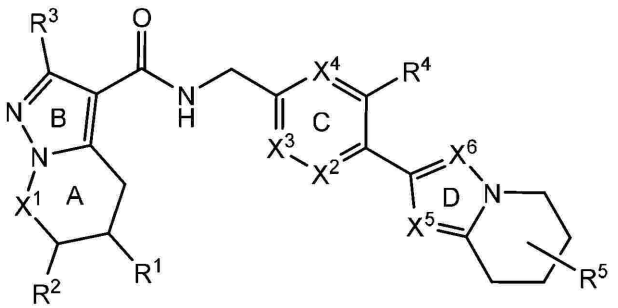
別の実施形態では、式（ＩＡ）の化合物は、式（Ｉ）の化合物又は式（ＩＢ）の化合物として表されてもよい。

【００９１】

【化１４】



(I)



(IB)

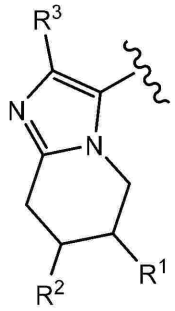
（式中、全ての変数は、本明細書において定義されるとおりのものである）。

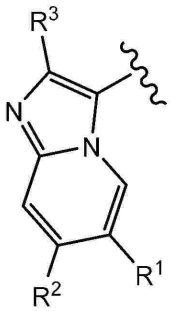
【００９２】

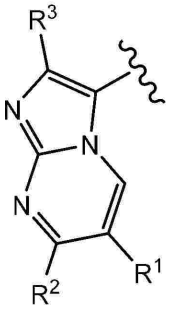
特定の実施形態では、環Ａ及び環Ｂを含む二環は、以下の式のいずれか１つによって、表されてもよい。

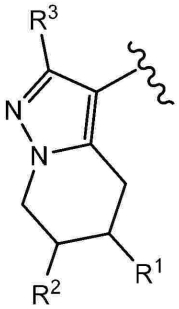
【００９３】

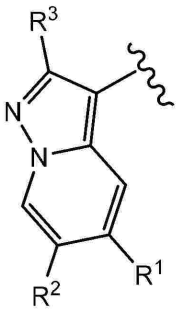
【化１５】


(XX)


(XXII)


(XXIV)


(XXI)


(XXIII)

【００９４】

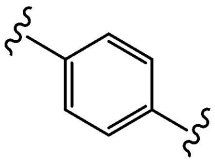
一実施形態では、R^1及びR^2は、それぞれ、水素を表す（したがって、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、及び（ＸＸＩＶ）によって示される環の６員環は、非置換である）。別の実施形態では、R^3は、$C_{1～3}$アルキル（例えばエチル）を表す。

【００９５】

一実施形態では、環Ｃは、非置換フェニル、すなわち、式（ＸＸＸ）を表し得る。

【００９６】

【化１６】

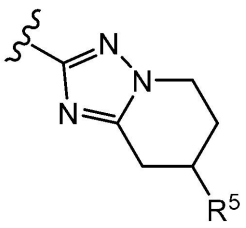

(XXX)

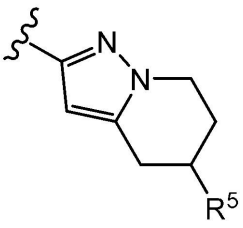
【００９７】

一実施形態では、環Ｄ（又は環Ｄを含む二環）は、別の実施形態では、式（ＸＸＸＩ）又は式（ＸＸＸＩＩ）を表す。

【００９８】

【化１７】


(XXXI)


(XXXII)

【００９９】

別の実施形態では、R^5は、１個以上のフルオロ原子で任意選択的に置換された－C_1

～3アルキルを表し、更なる実施形態では、R^5は、－CF_3を表す。

【０１００】

本明細書中で言及されるように、そして疑義を避けるために、前述の実施形態のいずれかは、その他の実施形態、例えば、環Ａ及び環Ｂを示す実施形態のいずれか、環Ｃを示す実施形態のいずれか、環Ｄを示す実施形態のいずれか、並びに本明細書中に示されるその他の実施形態のいずれか（例えば、R^5置換基など）と組み合わせて、使用されてもよい。

【０１０１】

本発明による化合物は、驚くべきことに、マイコバクテリア感染症を含む細菌感染症、特に、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）（その潜伏形態及び薬物耐性形態を含む）などの、病原性マイコバクテリアによって引き起こされる疾患の治療に、好適であることが、示された。したがって、本発明はまた、薬として使用するための、特にマイコバクテリア感染症を含む細菌感染症の治療のための薬として使用するための、本明細書において上で定義した本発明の化合物に関する。

【０１０２】

本発明のこのような化合物は、Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）においてＡＴＰシンターゼに干渉することによって作用し得るが、チトクロムｂｃ$_1$活性の阻害は主要な作用様式である。チトクロムｂｃ$_1$は、ＡＴＰ合成に必要な電子伝達鎖の必須構成要素である。

【０１０３】

更に、本発明はまた、マイコバクテリア感染症を含む細菌感染症の治療のための医薬を製造するための、本発明の化合物、並びに以下に記載されるその医薬組成物のいずれかの使用に関する。

【０１０４】

したがって、別の態様では、本発明は、マイコバクテリア感染症を含む細菌感染症に罹患しているか、あるいはそのリスクがある患者を治療する方法を提供するが、これには、患者に治療有効量の本発明による化合物又は医薬組成物を投与することが含まれる。

【０１０５】

本発明の化合物はまた、耐性細菌株に対してもまた活性を示す。

【０１０６】

上記又は下記で使用されるときは常に、化合物が細菌感染症を治療し得るということは、化合物が１種以上の細菌株による感染症を治療し得ることを意味する。

【０１０７】

本発明はまた、薬学的に許容される担体と、活性成分として治療有効量の本発明による化合物と、を含む、組成物に関する。本発明による化合物は、投与目的で、様々な医薬的形態に製剤化され得る。適切な組成物としては、薬物を全身投与するために通常使用される全ての組成物が挙げられてもよい。本発明の医薬組成物を調製するために、活性成分としての、任意選択的に、付加塩形態の有効量の化合物は、薬学的に許容される担体と混和してよく混合するが、この担体は、投与に望ましい調製物の形態に応じて様々な形態をとってもよい。これらの医薬組成物は、特に経口投与又は非経口注射による投与に好適な単位剤形とすることが望ましい。例えば、経口剤形の組成物を調製する際には、通常の医薬媒体のいずれかを使用してもよく、例えば、懸濁液、シロップ、エリキシル剤、エマルジョン及び溶液などの経口液体調製物の場合、水、グリコール、油、アルコールなど、又は粉末、ピル、カプセル、及び錠剤の場合、デンプン、糖、カオリン、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの固形担体などである。投与が容易であるため、錠剤及びカプセルは最も有利な経口投薬単位形態であるが、この場合、固体医薬担体が使用されることが明らかである。非経口組成物の場合、担体は通常、少なくとも大部分が滅菌水を含むが、（例えば、溶解性を補助するための）その他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が生理食塩水、グルコース溶液又は生理食塩水とグルコース溶液との混合物を含む注射用溶液を調製してもよい。注射用懸濁液もまた調製されてもよく、その場合、適切な液体担体、懸濁化

剤などが用いられてもよい。また、使用直前に液体形態の調製物に変換されることが意図される固体形態の調製物も含まれる。

【０１０８】

投与様式に応じて、医薬組成物は、好ましくは、０．０５～９９重量％、より好ましくは、０．１～７０重量％、更により好ましくは、０．１～５０重量％の活性成分と、１～９９．９５重量％、より好ましくは、３０～９９．９重量％、更により好ましくは、５０～９９．９重量％の薬学的に許容される担体と、を含み、全てのパーセンテージは、組成物の全重量に基づく。

【０１０９】

医薬組成物は、当該技術分野で周知の様々なその他の成分、例えば、潤滑剤、安定化剤、緩衝剤、乳化剤、粘度調節剤、界面活性剤、保存剤、香味剤又は着色剤を、更に含有してもよい。

【０１１０】

上記の医薬組成物は投与を容易とし、用量を均一とするために単位剤形として製剤化することが特に有利である。本明細書で使用される場合、単位剤形は、単一の投与量として好適な物理的に分離した単位を指し、各単位は、必要な薬理学的担体と併せて、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性成分を含有する。このような単位剤形の例は、錠剤（割線入り錠剤又はコーティング錠剤を含む）、カプセル、ピル、粉末パケット、オブラート、坐剤、注射用溶液又は懸濁液など、及びそれらの複数分割量である。

【０１１１】

本発明による化合物の１日投与量は、当然のことながら、使用される化合物、投与様式、所望の治療及び適応されるマイコバクテリア疾患によって、変化する。しかしながら、一般に、本発明による化合物を１グラムを超えない１日の投与量、例えば１０～５０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲で投与すると、満足のいく結果が得られる。

【０１１２】

式（Ｉ）の化合物が細菌感染症に対して活性であるという事実を考慮すると、本化合物は、細菌感染症と効果的に戦うために、その他の抗菌剤と組み合わされてもよい。

【０１１３】

したがって、本発明はまた、（ａ）本発明による化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗菌剤と、の組み合わせに関する。

【０１１４】

本発明はまた、薬として使用するための、（ａ）本発明による化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗菌剤と、の組み合わせに関する。

【０１１５】

本発明はまた、細菌感染症の治療のための、真上で定義した組み合わせ又は医薬組成物の使用に関する。

【０１１６】

薬学的に許容される担体と、活性成分として治療有効量の（ａ）本発明による化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗菌剤と、を含む、医薬組成物もまた、本発明に含まれる。

【０１１７】

組み合わせとして与えられる場合の（ａ）本発明による化合物と、（ｂ）その他の抗菌剤との重量比は、当業者によって決定されてもよい。当該比並びに投与の厳密な投与量及び投与の頻度は、当業者には周知のように、使用される本発明の特定の化合物及び使用されるその他の抗菌剤、治療される特定の病状、治療される病態の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、食事、投与時間及び全身的な健康状態、投与様式、並びに個体が服用し得るその他の薬物による。更に、有効な１日の量は、治療される対象の反応に応じて、かつ／又は本発明の化合物を処方する医師の評価に応じて、増減され得ることが明白である。本発明の化合物と別の抗菌剤との特定の重量比は、１／１０～１０／１、より具体的には、１／５～５／１、更により具体的には、１／３～３／１の範囲であってもよい。

【０１１８】

本発明による化合物及び１種以上のその他の抗菌剤は、単一の調製物中で組み合わされ得る、又はそれらは、同時に、別個に、若しくは連続して投与され得るように、別個の調製物中に製剤化され得る。したがって、本発明はまた、細菌感染症の治療において同時に、別個に、又は連続して使用するための組み合わせ調製物として、（ａ）本発明による化合物と、（ｂ）１種以上のその他の抗菌剤と、を含有する製品に関する。

【０１１９】

本発明の化合物と組み合わせられ得るその他の抗菌剤は、例えば、当該技術分野で周知の抗菌剤である。例えば、本発明の化合物は、例えば、ＡＴＰシンターゼの直接阻害剤（例えば、ベダキリン、ベダキリンフマル酸塩、又は先行技術において開示されている可能性がある任意のその他の化合物、例えば、国際公開特許第２００４／０１１４３６号において開示されている化合物）、ｎｄｈ２の阻害剤（例えば、クロファジミン）、及びチトクロムｂｄの阻害剤を含む、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ　ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト型結核菌）の呼吸鎖に干渉することが知られている抗菌剤と組み合わせられてもよい。本発明の化合物と組み合わせられ得る更なるマイコバクテリア剤は、例えば、リファンピシン（＝リファンピン）と、イソニアジドと、ピラジナミドと、アミカシンと、エチオナミドと、エタンブトールと、ストレプトマイシンと、パラ－アミノサリチル酸と、シクロセリンと、カプレオマイシンと、カナマイシンと、チオアセタゾンと、ＰＡ－８２４と、デラマニドと、キノロン／フルオロキノロン、例えば、モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンなどと、マクロライド系薬、例えば、クラリスロマイシン、アモキシシリンとクラブラン酸などと、リファマイシンと、リファブチンと、リファペンチン、並びに現在開発中であるその他（ただし、まだ市販されていない可能性があるもの、例えば、ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｎｅｗｔｂｄｒｕｇｓ．ｏｒｇ／ｐｉｐｅｌｉｎｅ．ｐｈｐを、参照のこと）である。

【０１２０】

本発明の化合物（本発明の化合物を含む形態及び組成物／組み合わせを含む）は、上記の適応症での使用であるか否かにかかわらず、先行技術において周知の化合物よりも有効であるか、毒性が低いか、長時間作用するか、作用が強いか、副作用が少ないか、容易に吸収されるか、及び／又は薬物動態プロファイルがより良好（例えば、より高い経口バイオアベイラビリティ及び／又はより低いクリアランス）であり得る、かつ／又はその他の有用な薬理学的、物理的若しくは化学的特性を有するという利点を有し得る。例えば、本発明の化合物は、低い心臓毒性、反応性代謝産物（例えば、毒性問題、例えば遺伝毒性を引き起こし得るもの）の形成がないこと、分解物（例えば、望ましくない、又は望ましくない副作用を誘発し得るもの）の形成がないこと、並びに／又はより速い経口吸収及び改善されたバイオアベイラビリティに関連する利点を、有してもよい。本発明の特定の化合物はまた、本発明の特定のその他の化合物に対して利点を有し得、例えば、特定の化合物（例えば、R^1及びR^2が、それぞれ、水素を表すもの（したがって、（ＸＸ）、（ＸＸＩ）、（ＸＸＩＩ）、（ＸＸＩＩＩ）、及び（ＸＸＩＶ）によって示される環の６員環は非置換である））は、望ましくない代謝産物（例えば、酸化代謝産物）が全く又はほとんど生成されない（これは、R^1及び／又はR^2のいずれかがアルキル、例えばメチルなどの置換基を表す場合に、観察され得る）という利点を有し得る。

【０１２１】

一般的な調製

本発明による化合物は、一般に、一連の工程によって調製され得るが、そのそれぞれは、当業者に周知であるか、本明細書に記載されていてもよい。

【０１２２】

実験部

式Ｉの化合物は、以下の実施例で用いられる技術（及び当業者に周知の方法）により、例えば、以下の技術を使用することによって、調製されてもよい。式（ＩＡ）の化合物を調製するために、類似の反応、例えば、本明細書で定義される化合物（ＸＬ）と式（ＸＩ）の化合物との反応及び／又は本明細書で定義される式（ＸＬＩ）の化合物と式（ＸＩＩ

Ｉ）の化合物との反応を実施してもよい。

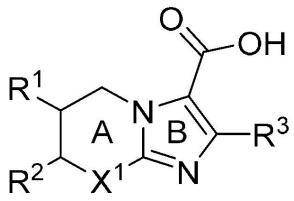
【０１２３】

式（Ｉ）の化合物は、

（ｉ）式（Ｘ）

【０１２４】

【化１８】



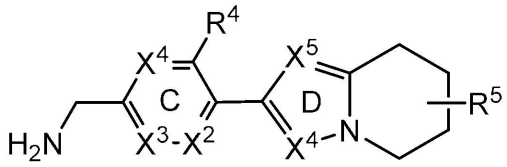
（Ｘ）

［式中、変数は、上記で定義したとおりである］

の化合物を、式（ＸＩ）

【０１２５】

【化１９】



（ＸＩ）

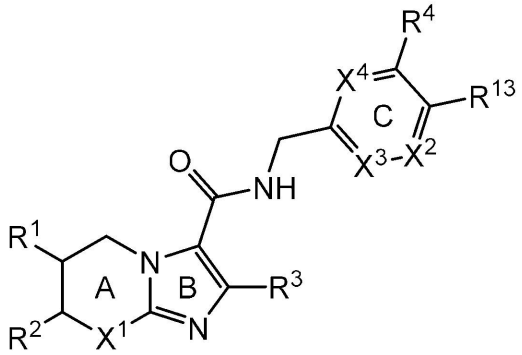
［式中、変数は、上記で定義したとおりである］

の化合物と、反応させることであって、本反応は、例えば、ジイソプロピルエチルアミン（diisopropylethylamine、ＤＩＰＥＡ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（ＥＤＣＩ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（hydroxybenzotriazole、ＨＯＢｔ）、Ｏ－（ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＢＴＵ）、又はこれらの組み合わせから選択される好適なカップリング剤の存在下で、以下の実施例に記載されるものなどの好適な条件下、例えば、好適なカップリング試薬（例えば、１，１’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド（若しくはその塩酸塩）又はＮ，Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート）の存在下で、任意選択的に、好適な塩基（例えば、水素化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルアミン、水酸化ナトリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド及び／又はリチウムジイソプロピルアミド（若しくはその変形）、並びに適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、トリフルオロメチルベンゼン、ジオキサン、又はトリエチルアミン）の存在下で、実施されてもよい。あるいは、式（Ｘ）の化合物のカルボン酸基は、最初に標準条件下で（例えば、$POCl_3$、PCl_5、$SOCl_2$又は塩化オキサリルの存在下で）対応する塩化アシルに変換されてもよいが、これは、次に、この塩化アシルを、例えば、上記と同様の条件下で、式（ＸＩ）の化合物と反応させるという、反応させること、

又は

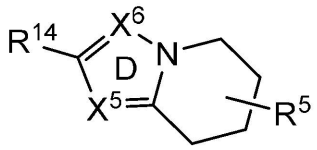
（ｉｉ）式（ＸＩＩ）の化合物、

【０１２６】
【化２０】



（XII）

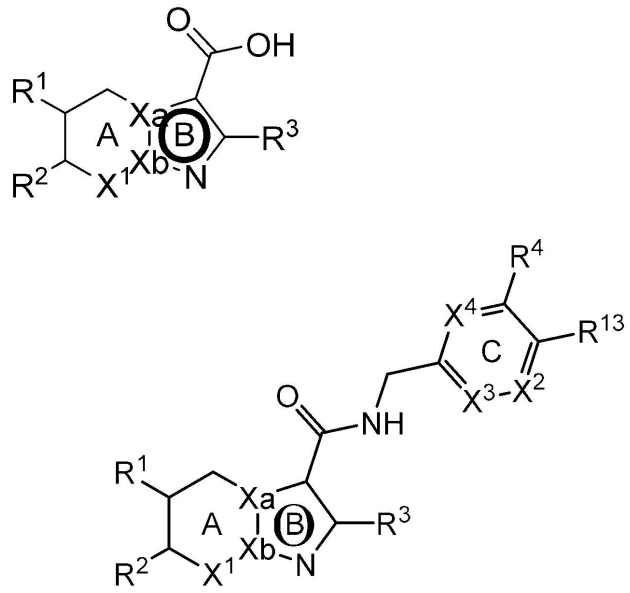
［式中、変数は、本明細書において上で定義したとおりであり、Ｒ１３は、好適な基、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、又はスルホン酸基などの好適な脱離基（例えば、カップリングのために配置され得る基のタイプ）を表す］の化合物を、式（ＸＩＩＩ）
【０１２７】
【化２１】



（XIII）

［式中、Ｒ４は上記で定義したとおりであり、Ｒ１４は好適な基、例えば好適な脱離基を表す］の化合物と、標準条件下で、例えば、任意選択的に、Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$、Ｃｕ、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$、ＣｕＩ、ＮｉＣｌ$_2$などの適切な金属触媒（又はその塩若しくは錯体）の存在下で、Ｐｈ$_3$Ｐ、Ｘ－ｐｈｏｓなどの所望の添加剤と共に、適切な塩基（例えばｔ－ＢｕＯＮａなど）の存在下で、好適な溶媒（例えば、ジオキサン等）中で、当業者に周知の反応条件下で、カップリングすることと、によって調製されてもよい。
【０１２８】
式（Ｉ）のいくつかの化合物は、式（Ｉ）のその他の化合物に変換されてもよいことが、当業者には理解されよう。
【０１２９】
式（ＩＡ）の化合物の調製のために使用され得るその他の化合物は、
【０１３０】

【化２２】



（XL）　　（XLI）

である。

【０１３１】

上記及び下記の反応では、反応生成物を反応媒体から単離し、必要に応じて、抽出、結晶化及びクロマトグラフィーなどの当該技術分野で一般に周知の方法に従って更に精製されてもよいことが明らかである。更に、１つ以上のエナンチオマー形態で存在する反応生成物は、周知の技術、特に分取ＨＰＬＣ、キラルクロマトグラフィーなどの分取クロマトグラフィーによって、それらの混合物から単離されてもよいことが明らかである。個々のジアステレオ異性体又は個々のエナンチオマーはまた、超臨界流体クロマトグラフィー（Supercritical Fluid Chromatography、ＳＣＦ）によってもまた得られ得る。

【０１３２】

出発材料及び中間体は、市販されているか、あるいは当該技術分野で一般に周知の従来の反応手順に従い調製され得る化合物である。

【実施例】

【０１３３】

１－一般的な情報

略語

ＡＣＮ：アセトニトリル

Cs_2CO_3：炭酸セシウム

ＤＣＭ：ジクロロメタン

ＤＩＰＥ：ジイソプロピルエーテル

ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＦ：ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

Et_2O：ジエチルエーテル

ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル

Et_3N又はＴＥＡ：トリエチルアミン

ｈ：時間

H_2：二水素ガス

ＨＡＴＵ：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート

ＨＣｌ：塩酸

ｉ－ＰｒＯＨ：イソプロピルアルコール
K_2CO_3：炭酸カリウム
ＬｉＯＨ：水酸化リチウム
ＭｅＯＨ：メタノール
ＭｇＳＯ４：硫酸マグネシウム
ｍｉｎ：分
N_2：窒素ガス
$NaHCO_3$：重炭酸ナトリウム
ＮａＯＨ：水酸化ナトリウム
NH_4Cl：塩化アンモニウム
NH_4HCO_3：重炭酸アンモニウム
ＮＭＲ：核磁気共鳴
$PdCl_2(PPh_3)_2$：ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）
$Pd2(OAc)_2$＝パラジウム（ＩＩ）アセテート
ｒｔ：室温
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
$PdCl_2(dppf)_2$：［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）
ＫＯｔＢｕ：カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド

【０１３４】

融点

示差走査熱量計ＤＳＣ１Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏを使用して融点を記録した。２５℃～３５０℃まで、毎分１０℃の温度勾配で融点を測定した。値は、ピーク値である。示されない限り、この方法が使用される。

【０１３５】

別の方法は、Ｍｅｔｔｌｅｒ　Ｔｏｌｅｄｏ　ＭＰ５０（「ＭＴ」で示される場合がある）上の開放キャピラリー管を用いるものである。この方法では、１０℃／分の温度勾配で、融点を測定した。最高温度は３００℃である。融点データをデジタルディスプレイから読み取り、ビデオ記録システムからチェックする。

【０１３６】

^1H　ＮＭＲ

内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有する逆二重共鳴（^1H，１３Ｃ，ＳＥＩ）プローブヘッドを備え、プロトンに対しては４００ＭＨｚ及び炭素に対しては１００ＭＨｚで動作するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＤＲＸ４００分光計又はＢｒｕｋｅｒ　Ａｄｖａｎｃｅ　ＩＩＩ４００分光計、並びにｚ勾配を有するＢｒｕｋｅｒ　５ｍｍ　ＢＢＦＯプローブヘッドを備え、プロトンに対しては５００ＭＨｚ及び炭素に対しては１２５ＭＨｚで動作するＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　５００ＭＨｚ分光計で、^1H　ＮＭＲスペクトルを記録した。

【０１３７】

特に明記しない限り、周囲温度で、ＮＭＲスペクトルを記録した。

【０１３８】

データを以下のように報告する：スケール上のＴＭＳ（δ＝０ｐｐｍ）に対する百万分率（ｐｐｍ）での化学シフト、積分、多重度（ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｑｕｉｎ＝五重線、ｓｅｘ＝六重線、ｍ＝多重線、ｂ＝広幅、又はこれらの組み合わせ）、ヘルツ（Ｈｚ）でのカップリング定数Ｊ。

【０１３９】

絶対配置

Ｖｉｒｔｕａｌ Ｃｉｒｃｕｌａ Ｄｉｃｒｏｉｓｍ（ＶＣＤ、仮想円二色性）及び赤外スペクトルを使用して、絶対配置を決定した。

【０１４０】

実験

ＩＲ及びＶＣＤスペクトルを、デュアルＰＥＭ ＣｈｉｒａｌＩＲ－２Ｘ分光計（バイオツールズ社（Ｂｉｏｔｏｏｌｓ Ｉｎｃ，Ｊｕｐｉｔｅｒ，ＦＬ）製）で記録した。Ａ／Ｂ及びＥ／Ｆについては３．８ｍｇ／１２５μＬ、Ｃ／Ｄについては１．１ｍｇ／１７５μＬの濃度のＤＭＳＯ－ｄ６中で測定を行った。１００μｍの経路長及びBaF_2ウィンドウを有する細胞を使用した。試料及び仮想ラセミ体スペクトルの両方を、４ｃｍ$^{-1}$の分解能で記録し、両方のＰＥＭを、それぞれ、１４００ｃｍ$^{-1}$で最適化して、合計６００００回のスキャン又は２０時間の測定時間で記録した。エナンチオマーについての生データを、対応する仮想ラセミ体のスペクトルと組み合わせることによって、ベースライン補正されたＶＣＤスペクトルを得た。

【０１４１】

計算

混合振り／低モードサンプリング及びＯＰＬＳ４力場を有するＭａｃｒｏｍｏｄｅｌ（バージョン１３．３）を使用して、分子力学レベルで徹底的な立体配座検索を実施する。特定された最小値は、ＤＭＳＯ溶媒を模倣するポアソンボルツマン連続体溶媒和モデルを使用して、Ｂ３ＬＹＰ－Ｄ３／６－３１Ｇ＊＊レベルで、Ｊａｇｕａｒ（バージョン１１．２）を使用して最適化された。１０ｋＪ／ｍｏｌ間隔内の全ての立体配座を使用して、４ｃｍ$^{-1}$の幅半分高さ半分の値を使用するローレンツ型曲線（Ｌｏｒｅｎｔｚｉａｎ ｃｕｒｖｅｓ）を用いて、計算された旋光強度及び波数（係数０．９７５によってスケーリングされる）から、ＶＣＤ及びＩＲスペクトルをシミュレートした。

【０１４２】

実験的なＩＲ及びＶＣＤスペクトルと測定されたＩＲ及びＶＣＤスペクトルとを、視覚的に比較した後に、割り当てを行った。

【０１４３】

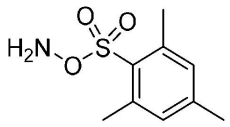
２－合成

中間体Ｉの合成

中間体Ｉ－１の合成

【０１４４】

【化２３】



【０１４５】

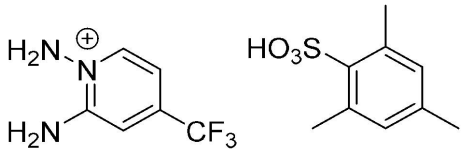
エチルＯ－（２－メシチレンスルホニル）アセチドロキサメート［３８２０２－２７－６］（１３ｇ、４５．５６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４５ｍＬ）懸濁液に、過塩素酸［７６０１－９０－３］を、０℃（内部温度を１５℃未満に維持）で、１５分間にわたって滴下した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次に、氷水（４５ｍＬ）及びＤＣＭ（４５ｍＬ）を添加し、有機層を分離して、中間体Ｉ－１を１Ｍ ＤＣＭ溶液として得て、これを更に処理することなく、次の工程で使用した（注意：溶媒を除去しない、乾燥時に爆発する）。

【０１４６】

中間体Ｉ－２の合成

【０１４７】

【化２４】



【０１４８】

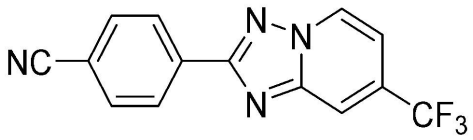
２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［１０６４４７－９７－６］（２．２８ｇ、３２．５４ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、中間体Ｉ－１の１Ｍ　ＤＣＭ溶液（４５．５６ｍＬ、４５．５６ｍｍｏｌ）に、０℃、窒素下で少しずつ添加した。混合物を、室温で１６時間撹拌した。懸濁液を、ジエチルエーテル（１０ｍｌ）で希釈し、形成された固体を濾別し、更なるジエチルエーテルで洗浄して、中間体Ｉ－２を白色の固体として得た（１１．５１ｇ、８６％）。

【０１４９】

中間体Ｉ－３の合成

【０１５０】

【化２５】



【０１５１】

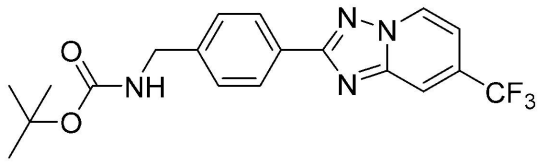
４－シアノベンゾイルクロリド［６０６８－７２－０］（８．３０ｇ、２１．７９ｍｍｏｌ）を、ピリジン（８８ｍＬ）中の中間体Ｉ－２（８．２５ｇ、２１．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で添加した。混合物を、９０℃で１６時間撹拌し、次に水を添加した。形成された固体を濾別し、水（×３）及びジエチルエーテルで洗浄して、中間体Ｉ－３を、ベージュ色の固体として得た（５．０３ｇ、７９％）。

【０１５２】

中間体Ｉ－４の合成

【０１５３】

【化２６】



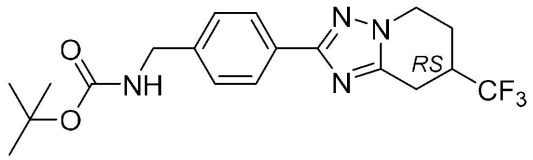
【０１５４】

水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１．９９ｇ、５２．５９ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（６０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－３（５．０５ｇ、１７．５３ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（４．１７ｇ、１７．５３ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１２．０８ｍＬ、５２．５９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃、N_2下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で、１６時間撹拌した。水及び１ｍＬのNH_3水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１５／８５のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色がかった固体として中間体Ｉ－４（７．５０ｇ、９７％）を得た。

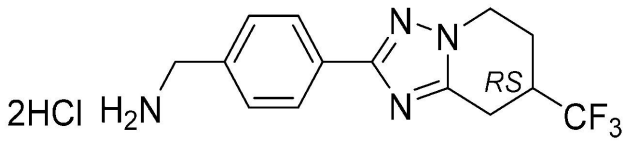
【０１５５】

中間体Ｉ－５の合成

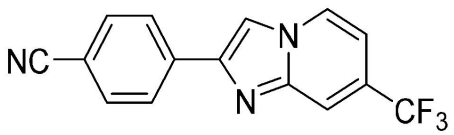
【０１５６】
【化２７】



【０１５７】
メタノール（１２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）の混合物中の中間体Ｉ－４（７．５０ｇ、１７．０１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（２．１７ｇ、１８．７１ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。次にＨ２を添加して、混合物を、室温で１８時間、撹拌した。次に、更なる水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（０．９５ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、添加した。Ｈ２を添加して、混合物を室温で更に４時間、撹拌した。混合物をセライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－５（１．７８ｇ、４０％）を得た。
【０１５８】
中間体Ｉ－６の合成
【０１５９】
【化２８】



【０１６０】
ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１０．５２ｍＬ、４２．０８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３５ｍＬ）中の中間体Ｉ－５（２．７８ｇ、７．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。溶媒を、真空中で蒸発させて、中間体Ｉ－６を白色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（２．７３ｇ、定量的）。
【０１６１】
中間体Ｉ－７の合成
【０１６２】
【化２９】

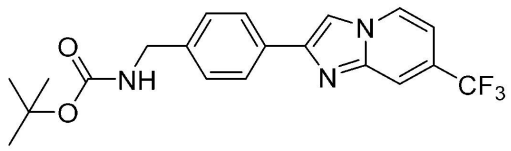


【０１６３】
ＮａＨＣＯ３（０．５７ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を、エタノール（１２ｍＬ）中の２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［１０６４４７－９７－６］（１．０ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）及び４－（ブロモアセチル）ベンゾニトリル［２００９９－８９－２］（１．８０ｇ、８．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。混合物を、還流で１８時間撹拌し、次に、水を添加した。形成された固体を濾別し、水及びジエチルエーテルで洗浄して、中間体Ｉ－７を、ベージュ色の固体として得た（１．４８ｇ、８２％）。
【０１６４】

中間体Ｉ－８の合成

【０１６５】

【化３０】



【０１６６】

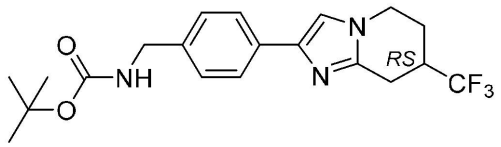
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（０．５８ｇ、１５．４１ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（１５．４ｍＬ）中の中間体Ｉ－７（１．４８ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（１．２２ｇ、１５．４１ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（３．５４ｍＬ、１５．４１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、－５℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。水及び１ｍＬのＮＨ３水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮して、中間体Ｉ－８を、茶色の粘着性油状物（２．０５ｇ、定量的）として得た。

【０１６７】

中間体Ｉ－９の合成

【０１６８】

【化３１】



【０１６９】

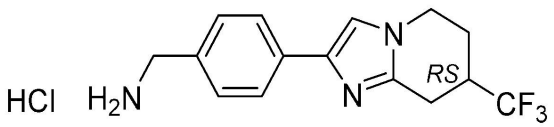
酸化白金（ＩＶ）［１３１４－１５－４］（１．２２ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を、エタノール（７０ｍＬ）及び乾燥ＴＨＦ（７０ｍＬ）の混合物中の中間体Ｉ－８（２．１ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で、添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を室温で１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２０／８０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－９（０．４５ｇ、１９％）を得た。

【０１７０】

中間体Ｉ－１０の合成

【０１７１】

【化３２】



【０１７２】

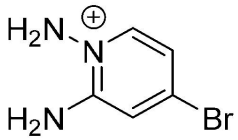
ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１．３３ｍＬ、５．３１ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の中間体Ｉ－９（１７５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１８時間、撹拌した。溶媒を、真空中で蒸発させて中間体Ｉ－１０を黄色がかった固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（１４６ｍｇ、定量的）。

【０１７３】

中間体Ｉ－１１の合成

【０１７４】

【化３３】



【０１７５】

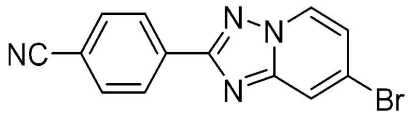
２－アミノ－４－ブロモピリジン［８４２４９－１４－９］（５ｇ、２８．９０ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ＤＣＭ（５７．８０ｍＬ、５７．８０ｍｍｏｌ）中の中間体Ｉ－１の１Ｍ溶液に、０℃、窒素下で少しずつ添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。懸濁液を、ジエチルエーテル（３０ｍｌ）で希釈し、形成された固体を濾別し、更なるジエチルエーテルで洗浄して、中間体Ｉ－１１を、白色の固体として得た（６．２８ｇ、８７％）。

【０１７６】

中間体Ｉ－１２の合成

【０１７７】

【化３４】



【０１７８】

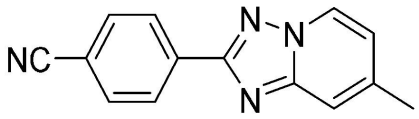
４－シアノベンゾイルクロリド［６０６８－７２－０］（６．６２ｇ、４０ｍｍｏｌ）を、ピリジン（２４ｍＬ）中の中間体Ｉ－１１（７．７７ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で添加した。混合物を、９０℃で８時間撹拌し、次に、水を添加した。形成された固体を濾別し、水（×３）及びジエチルエーテルで洗浄して、中間体Ｉ－１２を、白色の固体として得た（３．０２ｇ、４６％）。

【０１７９】

中間体Ｉ－１３の合成

【０１８０】

【化３５】



【０１８１】

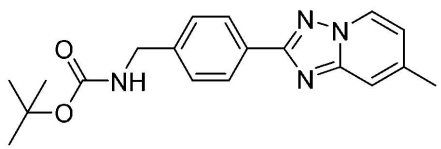
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$［６５４６４－０５－４］（１３６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、乾燥１，４－ジオキサン（４ｍＬ）とヘプタン（４ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－１２（０．５ｇ，１．６７ｍｍｏｌ）に、密閉管中、Ｎ$_2$下で添加した。次に、トルエン中のジメチル亜鉛溶液の２Ｍの溶液［５４４－９７－８］（２．５１ｍＬ、５．０１ｍｍｏｌ）を、室温、Ｎ$_2$下で添加して、混合物を、５５℃で１６時間、撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、橙黄色の固体として中間体Ｉ－１３（３９１ｍｇ、９９％）を得た。

【０１８２】

中間体Ｉ－１４の合成

【０１８３】

【化３６】



【０１８４】

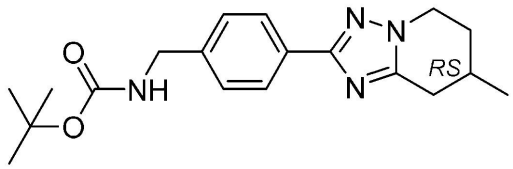
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１８９ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（２２ｍＬ）と１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）との混合物中の、中間体Ｉ－１３（３９１ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（１９８ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．７７ｍＬ、３．３４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液及び１ｍＬのＮＨ３水溶液を添加して、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－１４（３８０ｍｇ、６７％）を得た。

【０１８５】

中間体Ｉ－１５の合成

【０１８６】

【化３７】



【０１８７】

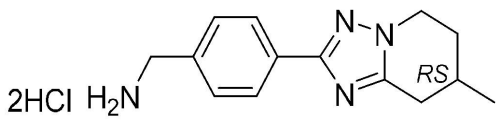
水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（７７ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、メタノール（５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－１４（３７０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で添加した。次にＨ２を添加し、混合物を、室温で１６時間撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮して、中間体Ｉ－１５を黄色の固体として得て、更に精製することなく次の工程で使用した（３５０ｍｇ、８４％）。

【０１８８】

中間体Ｉ－１６の合成

【０１８９】

【化３８】



【０１９０】

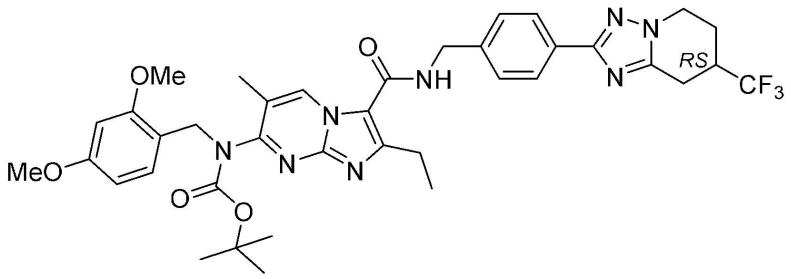
ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１．５５ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の中間体Ｉ－１５（３５０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を室温で１６時間、撹拌した。溶媒を、真空中で蒸発させて中間体Ｉ－１６を白色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（３４０ｍｇ、９９％）。

【０１９１】

中間体Ｉ－１７ａの合成

【０１９２】

【化３９】



【０１９３】

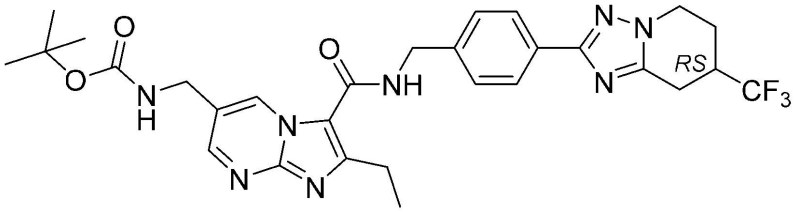
中間体Ｉ－６（１１３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．７ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－１５（１６０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．２４ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１９時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、８０／２０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－１７ａ（１７９ｍｇ、６７％）を得た。

【０１９４】

中間体Ｉ－１７ｂの合成

【０１９５】

【化４０】



【０１９６】

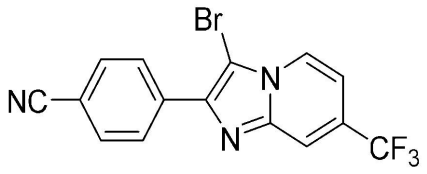
ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２２２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５４ｍＬ、３．０８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体ＩＩ－１７ｄ（１８７ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１０分間、撹拌し、次に、Ｉ－６（１８７ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加して、混合反応物を、室温で１６時間、撹拌した。ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加して、混合物を、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮し、過剰のＤＭＦをトルエン（１０ｍＬ×３）と共に蒸留した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、ベージュの固体として中間体１７ｂ（１６５ｍｇ、６１％、４５％の純度）を得た。

【０１９７】

中間体Ｉ－１８の合成

【０１９８】

【化４１】



【０１９９】

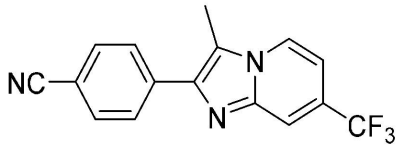
中間体Ｉ－７ａ（３００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（５．３ｍＬ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド［１２８－０８－５］（２０５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。混合物を、室温で１時間、撹拌した。次に、水を添加して、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、中間体Ｉ－１８をベージュ色の固体として得た（３８６ｍｇ、定量的）。

【０２００】

中間体Ｉ－１９の合成

【０２０１】

【化４２】



【０２０２】

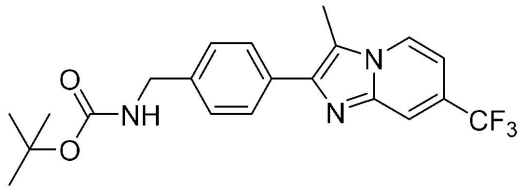
メチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（１９２ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）及びＥを、水（０．７ｍＬ）と１，４－ジオキサン（２．６ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－１８（２８８ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。Ｎ２を１０分間バブリングし、次に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［１４２２１－０１－３］（２２８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びＮａ２ＣＯ３（１６７ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を、１２０℃で１７時間、撹拌した。次に、追加のメチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（４７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［１４２２１－０１－３］（４６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を、１２０℃で１６時間、撹拌した。次に、メチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（４７ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［１４２２１－０１－３］（４６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を、１２０℃で更に１６時間、撹拌した。水を添加して、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１０／９０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色の固体として中間体Ｉ１９を得た（３４０ｍｇ、８２％）。

【０２０３】

中間体Ｉ－２０の合成

【０２０４】

【化４３】



【０２０５】

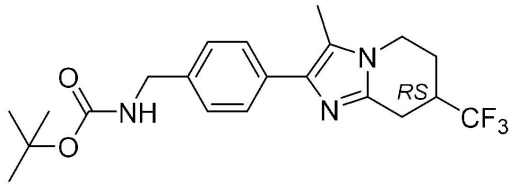
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１２９ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（１１ｍＬ）中の中間体Ｉ－１９（３４０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（１４７ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．７８ｍＬ、３．８７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、６０／４０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－２０（２０７ｍｇ、２４％）を得た。

【０２０６】

中間体Ｉ－２１の合成

【０２０７】

【化４４】



【０２０８】

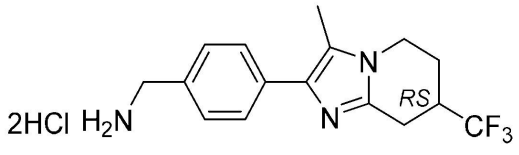
メタノール（８．６ｍＬ）中の中間体Ｉ－２０（５０５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（２６２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を、室温で５時間、撹拌した。次に、更なる炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（２６２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、更なる炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（２６２ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を、室温で更に６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～５５／４５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－２１（４２８ｍｇ、８３％）を得た。

【０２０９】

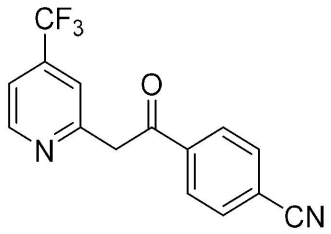
中間体Ｉ－２２の合成

【０２１０】

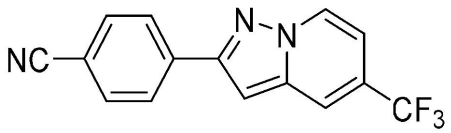
【化４５】



【０２１１】
ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（２．７ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｉ－２１（４２８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。溶媒を、真空中で蒸発させて、中間体Ｉ－２２を白色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（４１２ｍｇ、９７％）。
【０２１２】
中間体Ｉ－２３の合成
【０２１３】
【化４６】

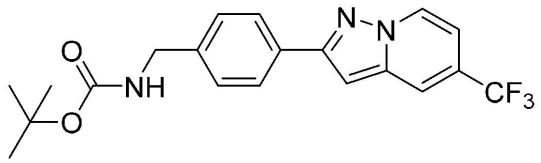


【０２１４】
ヘキサン［１０９－７２－８］（３ｍＬ、７．５ｍｍｏｌ）中のｎ－ブチルリチウムの２．５Ｍの溶液を、ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の２－メチル－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［１０６８７７－１７－２］（８００ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、Ｎ２下で滴下した。混合物を、－７８℃で３０分間、撹拌した。次に、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のエチル４－シアノベンゾエート［７１５３－２２－２］（０．９６ｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を、滴下した。混合物を、－７８℃で２時間、撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。粗結晶を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色の固体として中間体Ｉ－２３を得た。
【０２１５】
中間体Ｉ－２４の合成
【０２１６】
【化４７】



【０２１７】
ＤＣＭ（５．６ｍＬ、５．６ｍｍｏｌ）中の中間体Ｉ－１の１Ｍの溶液を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の中間体Ｉ－２３（８１０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温、Ｎ２下で、添加し、混合物を、室温で４８時間、撹拌した。反応混合物を、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１００／０～０／１００のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を合わせ、溶媒を真空中で除去して、黄色の固体として中間体Ｉ－２４を得た。
【０２１８】
中間体Ｉ－２５の合成
【０２１９】

【化４８】



【０２２０】

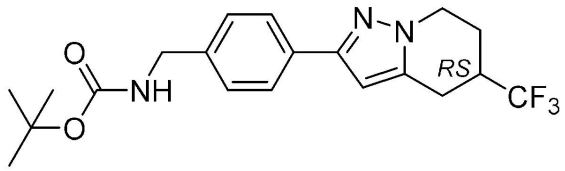
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１３７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（３０ｍＬ）と１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）との混合物中の、中間体Ｉ－２４（３４９ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（１４５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．５６ｍＬ、２．４３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１０分間、撹拌し、次に、更なる塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（１４５ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．５６ｍＬ、２．４３ｍｍｏｌ）及び水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１３７ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液及びＮＨ３水溶液（１ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－２５（４９２ｍｇ、９８％）を得た。

【０２２１】

中間体Ｉ－２６の合成

【０２２２】

【化４９】



【０２２３】

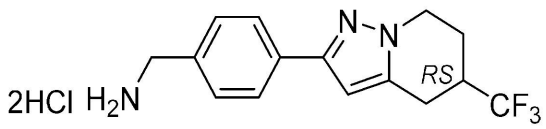
炭素担持パラジウム（１０％ｗ／ｗ）５０％のＨ２Ｏ［７４４０－０５－３］（１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を、エタノール（２３ｍＬ）とＴＨＦ（２３ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－２５（４９２ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で、添加した。Ｈ２を添加して、混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、更なる炭素担持パラジウム（１０％ｗ／ｗ）５０％のＨ２Ｏ［７４４０－０５－３］（１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で添加した。Ｈ２を添加して、混合物を、室温で更に１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－２６（２７７ｍｇ、５５％）を得た。

【０２２４】

中間体Ｉ－２７の合成

【０２２５】

【化５０】



【０２２６】

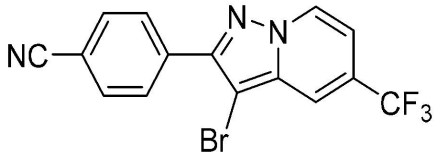
ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１ｍＬ、４ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－２６（１３５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。溶媒を、真空中で蒸発させて、中間体Ｉ－２７を白色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（１２６ｍｇ、定量的）。

【０２２７】

中間体Ｉ－２８の合成

【０２２８】

【化５１】



【０２２９】

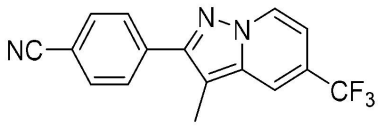
中間体Ｉ－２４（２００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（７ｍＬ）の溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド［１２８－０８－５］（１３６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を、室温で、少しずつ添加した。混合物を、室温で２時間、撹拌した。次に、水を添加して、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１５／８５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色の固体として中間体Ｉ－２８を得た（１９１ｍｇ、７１％）。

【０２３０】

中間体Ｉ－２９の合成

【０２３１】

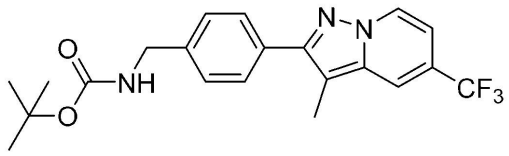
【化５２】



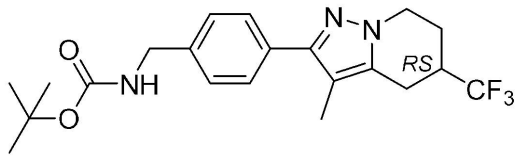
【０２３２】

トルエン中の２Ｍのジメチル亜鉛溶液［５４４－９７－８］（０．３５ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－２８（１７０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温、Ｎ２下で、添加した。次に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［１４２２１－０１－３］（５３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び混合物を、５５℃で１６時間、撹拌した。次に、トルエン中の追加の２Ｍのジメチル亜鉛溶液［５４４－９７－８］（０．３５ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）［１４２２１－０１－３］（５３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、５５℃で更に１６時間、撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２０／８０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、黄色の固体として中間体Ｉ－２９を得た（１１３ｍｇ、８

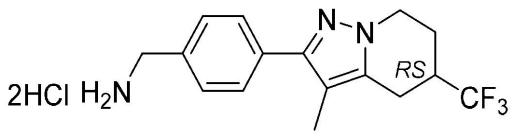
０％）。
【０２３３】
中間体Ｉ－３０の合成
【０２３４】
【化５３】



【０２３５】
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（４３ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（６ｍＬ）と乾燥１，４－ジオキサン（３ｍＬ）との混合物中の、中間体Ｉ－２９（１１３ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（８９ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４２４－９９－５］（０．２６ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、飽和ＮＨ４Ｃｌ水溶液及びＮＨ３水溶液（１ｍＬ）を添加して、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－３０（１０６ｍｇ、６６％）を得た。
【０２３６】
中間体Ｉ－３１の合成
【０２３７】
【化５４】

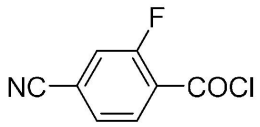


【０２３８】
中間体Ｉ－３１を、中間体Ｉ－２６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３０（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（６３ｍｇ、６６％）。
【０２３９】
中間体Ｉ－３２の合成
【０２４０】
【化５５】

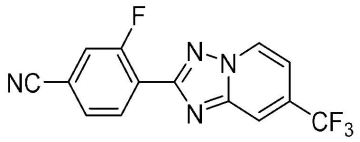


【０２４１】
中間体Ｉ－３２を、中間体Ｉ－２７の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３１（６３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（５９ｍｇ、９９％）。
【０２４２】
中間体Ｉ－３３の合成

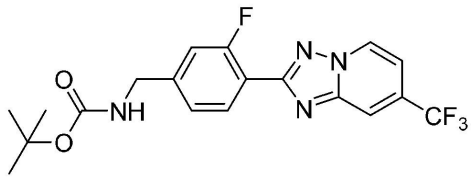
【０２４３】
【化５６】



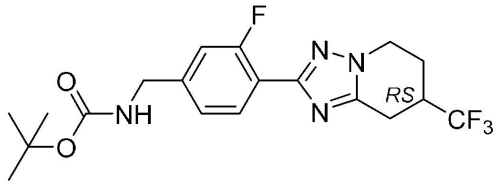
【０２４４】
４－シアノ－２－フルオロ安息香酸［１６４１４９－２８－４］（１ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）を、乾燥ＤＣＭ（１２ｍＬ）に溶解して、Ｎ２下で０℃に冷却した。次に、塩化オキサリル［７９－３７－８］（０．７７ｍＬ、９．０８ｍｍｏｌ）、続いて乾燥ＤＭＦ（０．１ｍＬ）を添加して、混合物を、室温で１時間、撹拌した。溶媒を真空中で除去して、中間体Ｉ－３３を黄色がかった固体として得、これを更に精製することなく、次の反応工程で使用した（１．１１ｇ、定量的）。
【０２４５】
中間体Ｉ－３４の合成
【０２４６】
【化５７】



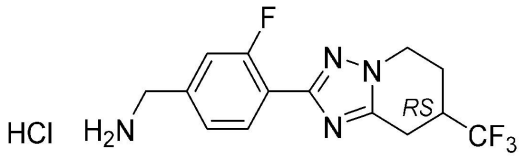
【０２４７】
中間体Ｉ－３４を、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３３（１．１１ｇ、６．０６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．６６ｇ、６７％）。
【０２４８】
中間体Ｉ－３５の合成
【０２４９】
【化５８】



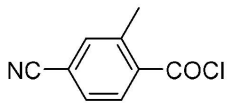
【０２５０】
中間体Ｉ－３５を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３４（０．６６ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．９７ｇ、９９％）。
【０２５１】
中間体Ｉ－３６の合成
【０２５２】
【化５９】



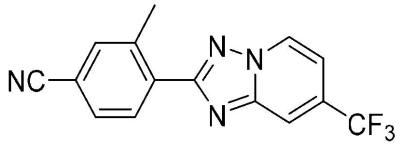
【０２５３】
メタノール（２０ｍＬ）中の中間体Ｉ－３５（０．９７ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（０．３３ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を、室温で１８時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－３６（０．５７ｇ、７９％）を得た。
【０２５４】
中間体Ｉ－３７の合成
【０２５５】
【化６０】



【０２５６】
中間体Ｉ－３７を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３６（０．５６ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．４７ｇ、定量的）。
【０２５７】
中間体Ｉ－３８の合成
【０２５８】
【化６１】

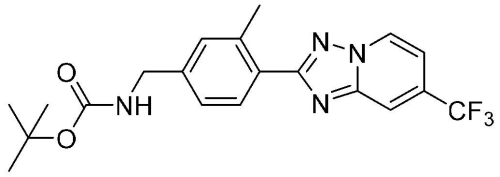


【０２５９】
中間体Ｉ－３８を、中間体Ｉ－３３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体４－シアノ－２－メチル安息香酸（２．５ｇ、１５．５１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２．７９ｇ、定量的）。
【０２６０】
中間体Ｉ－３９の合成
【０２６１】
【化６２】



【０２６２】
中間体Ｉ－３９を、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３８（２．９３ｇ、７．７６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．３５ｇ、５５％）。
【０２６３】
中間体Ｉ－４０の合成
【０２６４】

【化６３】



【０２６５】

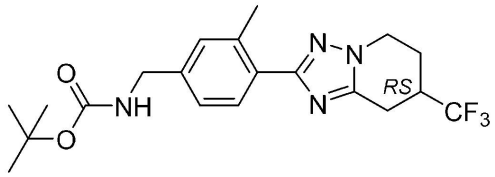
中間体Ｉ－４０を、中間体Ｉ－１４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３９（１．３５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．８２ｇ、４４％）。

【０２６６】

中間体Ｉ－４１の合成

【０２６７】

【化６４】



【０２６８】

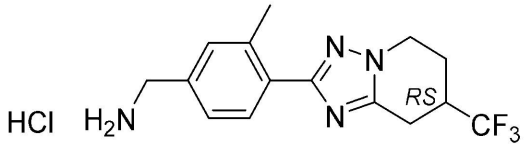
メタノール（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）の混合物中の中間体Ｉ－４０（０．４０ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（７０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、少しずつ添加した。次にＨ２を添加し、混合物を、室温で１８時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮して、黄色の固体として中間体Ｉ－４１を得た（０．４０ｇ、８９％）。

【０２６９】

中間体Ｉ－４２の合成

【０２７０】

【化６５】



【０２７１】

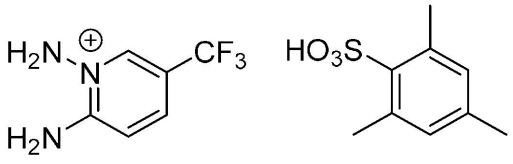
中間体Ｉ－４２を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４１（０．４ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．３４ｇ、定量的）。

【０２７２】

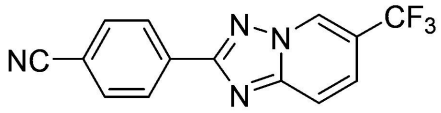
中間体Ｉ－４３の合成

【０２７３】

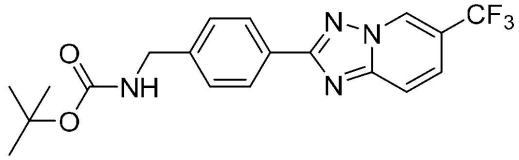
【化６６】



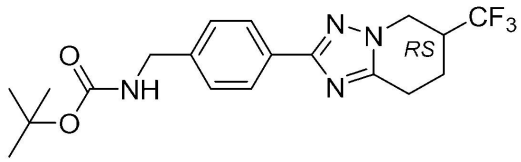
【０２７４】
中間体Ｉ－４２を、中間体Ｉ－２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［７４７８４－７０－６］（２ｇ、１３．３４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（３．９５ｇ、７９％）。
【０２７５】
中間体Ｉ－４４の合成
【０２７６】
【化６７】



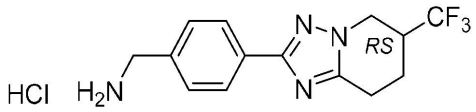
【０２７７】
中間体Ｉ－４４を、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４３（３．９５ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２．２ｇ、７３％）。
【０２７８】
中間体Ｉ－４５の合成
【０２７９】
【化６８】



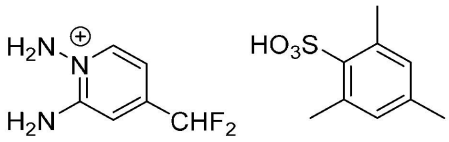
【０２８０】
中間体Ｉ－４５を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４４（２．２ｇ、７．６３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．１ｇ、３５％）。
【０２８１】
中間体Ｉ－４６の合成
【０２８２】
【化６９】



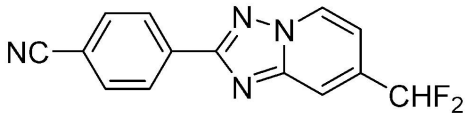
【０２８３】
中間体Ｉ－４６を、中間体Ｉ－２６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４５（０．３ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１９６ｍｇ、６４％）。
【０２８４】
中間体Ｉ－４７の合成
【０２８５】
【化７０】



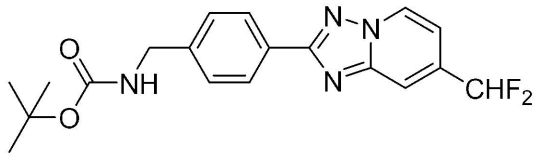
【０２８６】
中間体Ｉ－４７を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４６（１９６ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１７３ｍｇ、定量的）。
【０２８７】
中間体Ｉ－４７の合成
【０２８８】
【化７１】



【０２８９】
中間体Ｉ－４７を、中間体Ｉ－２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、４－（ジフルオロメチル）ピリジン－２－アミン［１３４６５３６－４７－７］（０．５ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．２７ｇ、９１％）。
【０２９０】
中間体Ｉ－４８の合成
【０２９１】
【化７２】

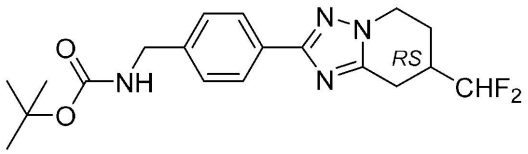


【０２９２】
中間体Ｉ－４８を、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－４７（１．２７ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．６１ｇ、６７％）。
【０２９３】
中間体Ｉ－４９の合成
【０２９４】
【化７３】

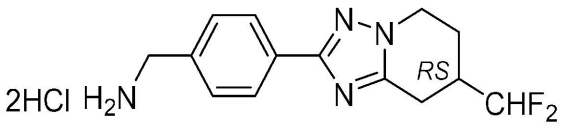


【０２９５】
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（２５５ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（１２ｍＬ）と乾燥１，４－ジオキサン（６ｍＬ）との混合物中の、中間体Ｉ－４８（０．６１ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（０．５３ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１．５５ｍＬ、６．７５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、Ｎ２下で少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、水及びＮＨ３水溶液（３ｍＬ）を添加して、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、２０／８０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－４９（８４９ｍｇ、４５％）を得た。

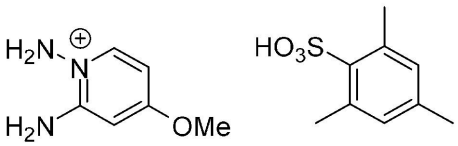
【０２９６】
中間体Ｉ－５０の合成
【０２９７】
【化７４】



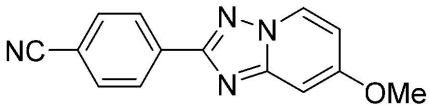
【０２９８】
パラジウム（ＩＩ）水酸化物（２０％ｗ／ｗ）５０％のＨ２Ｏ［７４４０－０５－３］（０．４２ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を、エタノール（１３．５ｍＬ）とＴＨＦ（１３．５ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－４９（０．９７ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で、添加した。次に、Ｈ２を添加して、混合物を、室温で２時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～７５／２５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－５０（２２３ｍｇ、７３％）を得た。
【０２９９】
中間体Ｉ－５１の合成
【０３００】
【化７５】



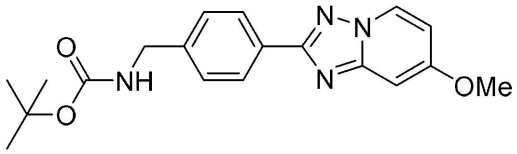
【０３０１】
中間体Ｉ－５１を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５０（２２３ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２０９ｍｇ、定量的）。
【０３０２】
中間体Ｉ－５２の合成
【０３０３】
【化７６】



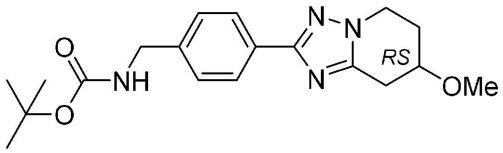
【０３０４】
中間体Ｉ－５２を、中間体Ｉ－２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－メトキシピリジン［１０２０１－７３－７］（０．５ｇ、４．０３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．８１ｇ、５１％、８７％の純度）。
【０３０５】
中間体Ｉ－５３の合成
【０３０６】
【化７７】



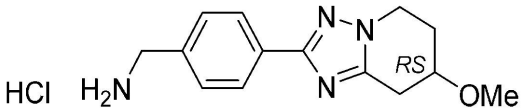
【０３０７】
中間体Ｉ－５３を、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５２（０．８ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．３３ｇ、５６％）。
【０３０８】
中間体Ｉ－５４の合成
【０３０９】
【化７８】



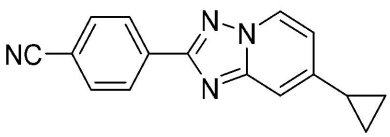
【０３１０】
中間体Ｉ－５４を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５３（０．３３ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．３３ｇ、６７％）。
【０３１１】
中間体Ｉ－５５の合成
【０３１２】
【化７９】



【０３１３】
中間体Ｉ－５５を、中間体Ｉ－３６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５４（０．４０ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．２５ｇ、６３％）。
【０３１４】
中間体Ｉ－５６の合成
【０３１５】
【化８０】



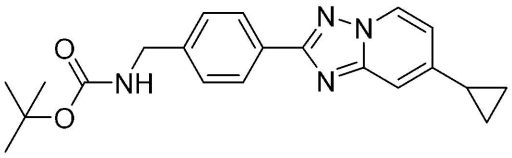
【０３１６】
中間体Ｉ－５６を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５５（０．２５ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２０１ｍｇ、９９％）。
【０３１７】
中間体Ｉ－５７の合成
【０３１８】
【化８１】



【０３１９】
Ｐｄ（ＯＡｃ）２［３３７５－３１－３］（１９ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ［６５７４０８－０７－６］（３４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を、乾燥１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１２（０．５ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸［４１１２３５－５７－９］（１４４ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＫ３ＰＯ４（１．７７ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、密閉管中、Ｎ２下で、添加した。この混合物を、９５℃で１６時間、撹拌した。水を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出した。合わせた有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－１３を得た（３１７ｍｇ、７０％）。

【０３２０】
中間体Ｉ－５８の合成

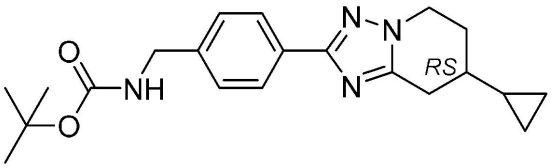
【０３２１】
【化８２】



【０３２２】
中間体Ｉ－５８を、中間体Ｉ－１４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５７（２８７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（３１８ｍｇ、７８％）。

【０３２３】
中間体Ｉ－５９の合成

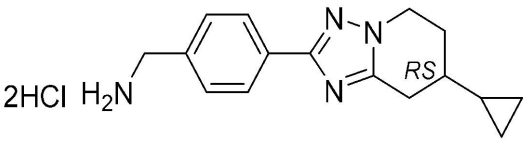
【０３２４】
【化８３】



【０３２５】
エタノール（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、及び酢酸（０．２ｍＬ）の混合物中の、中間体Ｉ－５８（１６７ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の溶液に、炭素担持水酸化パラジウム（ＩＩ）［１２１３５－２２－７］（３１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で、添加した。次にＨ２を添加し、混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮して、中間体Ｉ－１５を黄色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（１６６ｍｇ、５１％、５０％の純度）。

【０３２６】
中間体Ｉ－６０の合成

【０３２７】
【化８４】



【０３２８】

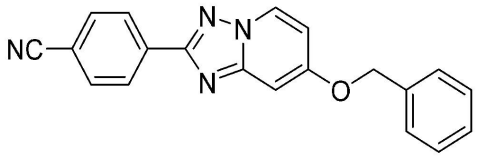
中間体Ｉ－６０を、中間体Ｉ－１６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－５９（１６６ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１５４ｍｇ、３２％、３２％の純度）。

【０３２９】

中間体Ｉ－６１の合成

【０３３０】

【化８５】



【０３３１】

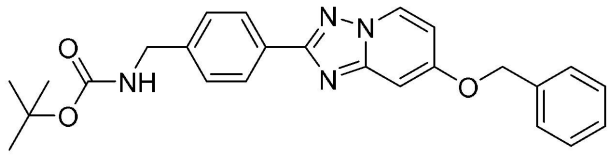
Ｐｄ（ＯＡｃ）２［３３７５－３１－３］（１７０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及びＢｒｅｄｔｔＰｈｏｓ［１０７０６６３－７８－３］（４１０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を、トルエン（２２ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１２（３．８ｇ、１９．０３ｍｍｏｌ）、ベンジルアルコール［１００－５１－６］（２ｍＬ、１．７７ｍｍｏｌ）及びＣｓ２ＣＯ３（６．２ｇ、８．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、密閉管中、Ｎ２下で、添加した。この混合物を、７５℃で１６時間、撹拌した。水を添加し、混合物をＤＣＭ（ｘ３）で抽出した。合わせた有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体として中間体Ｉ－６１を得た（８ｇ、４７％、５５％の純度）。

【０３３２】

中間体Ｉ－６２の合成

【０３３３】

【化８６】



【０３３４】

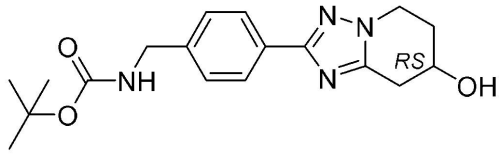
中間体Ｉ－６２を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６１（３．５ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．８７ｇ、２７％）。

【０３３５】

中間体Ｉ－６３の合成

【０３３６】

【化８７】



【０３３７】

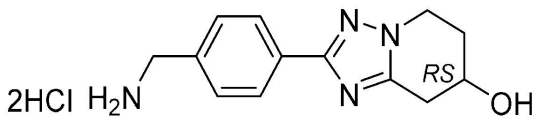
中間体Ｉ－６３を、中間体Ｉ－９の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６２（０．８７ｇ、２．０１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（４８８ｍｇ、７０％）。

【０３３８】

中間体Ｉ－６４の合成

【０３３９】

【化８８】



【０３４０】

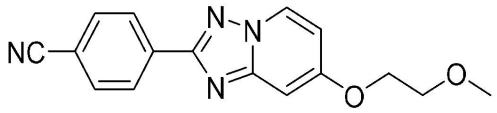
中間体Ｉ－６４を、中間体Ｉ－５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６３（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（９３ｍｇ、定量的）。

【０３４１】

中間体Ｉ－６５の合成

【０３４２】

【化８９】



【０３４３】

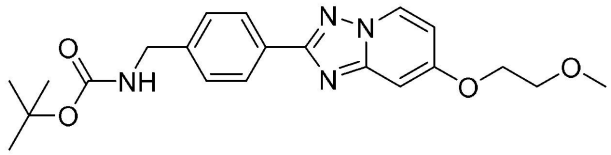
中間体Ｉ－６５を、中間体Ｉ－６１の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－メトキシエタノール［１０９－８６－４］（０．４０ｍＬ、５．０１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．９７ｇ、８５％、８６％の純度）。

【０３４４】

中間体Ｉ－６６の合成

【０３４５】

【化９０】



【０３４６】

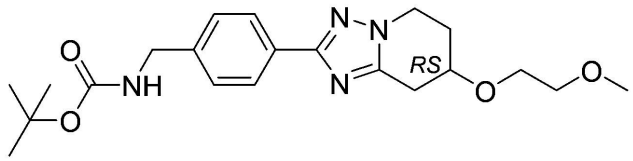
中間体Ｉ－６６を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６５（０．９７ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．６ｇ、５２％）。

【０３４７】

中間体Ｉ－６７の合成

【０３４８】

【化９１】



【０３４９】

炭素担持パラジウム（１０％ｗ／ｗ）５０％のＨ２Ｏ［７４４０－０５－３］（０．４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、メタノール（１５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）との混合物中の中間体Ｉ－６６（２００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で添加した。H_2を添加し、混合物を、５０℃で１６時間、撹拌した。次に、更なる炭素担持パラジウム（１０％ｗ／ｗ）５０％のH_2O［７４４０－０５－３］（０．４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を、０℃、Ｎ２下で添加した。H_2を添加して、混合物を、室温で更に１６時間

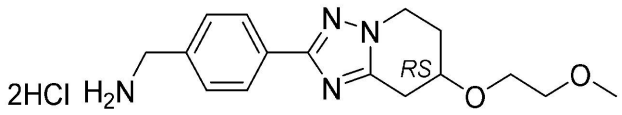
、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－６７（７７ｍｇ、３６％）を得た。

【０３５０】

中間体Ｉ－６８の合成

【０３５１】

【化９２】



【０３５２】

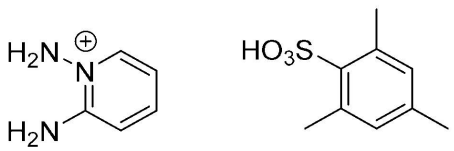
中間体Ｉ－６８を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６７（２１３ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１９９ｍｇ、定量的）。

【０３５３】

中間体Ｉ－６９の合成

【０３５４】

【化９３】



【０３５５】

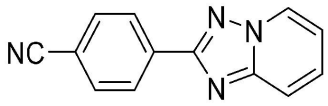
中間体Ｉ－６９を、中間体Ｉ－２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノピリジン［５０４－２９－０］（１．７５ｇ、１８．５７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（５．１７ｇ、８９％）。

【０３５６】

中間体Ｉ－７０ａの合成

【０３５７】

【化９４】



【０３５８】

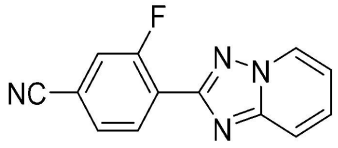
中間体Ｉ－７０ａを、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－６９（２ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．０９ｇ、７６％）。

【０３５９】

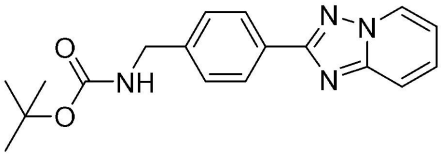
中間体Ｉ－７０ｂの合成

【０３６０】

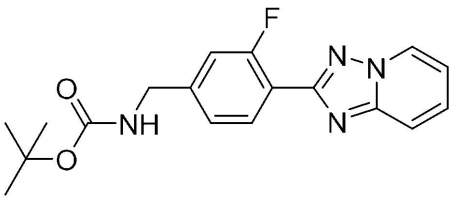
【化９５】



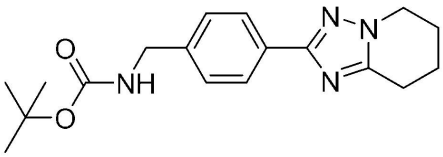
【０３６１】
中間体Ｉ－７０ｂを、中間体Ｉ－３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－３３（３．７５ｇ、２０．４３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．６ｇ、６５％）。
【０３６２】
中間体Ｉ－７１ａの合成
【０３６３】
【化９６】



【０３６４】
中間体Ｉ－７１ａを、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７０ａ（１．０８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．３７ｇ、７３％、８５％の純度）。
【０３６５】
中間体Ｉ－７１ｂの合成
【０３６６】
【化９７】

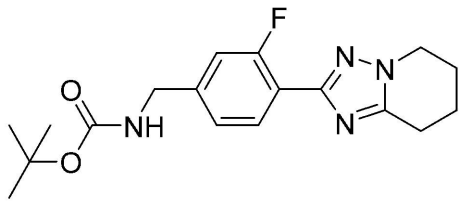


【０３６７】
中間体Ｉ－７１ｂを、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７０ｂ（１．５９ｇ、６．６７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．９５ｇ、７９％）。
【０３６８】
中間体Ｉ－７２ａの合成
【０３６９】
【化９８】



【０３７０】
中間体Ｉ－７２ａを、中間体Ｉ－５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７１ａ（１．３４ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１ｇ、８４％）。
【０３７１】
中間体Ｉ－７２ｂの合成
【０３７２】

【化９９】



【０３７３】

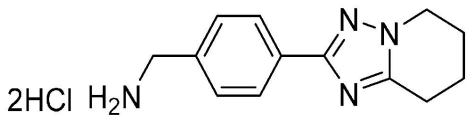
中間体Ｉ－７２ｂを、中間体Ｉ－５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７１ｂ（１．９３ｇ、５．１９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．２５ｇ、６８％）。

【０３７４】

中間体Ｉ－７３ａの合成

【０３７５】

【化１００】



【０３７６】

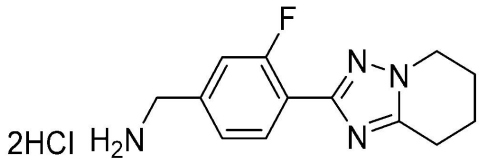
中間体Ｉ－７３ａを、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７２ａ（１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．９３ｇ、定量的）。

【０３７７】

中間体Ｉ－７３ｂの合成

【０３７８】

【化１０１】



【０３７９】

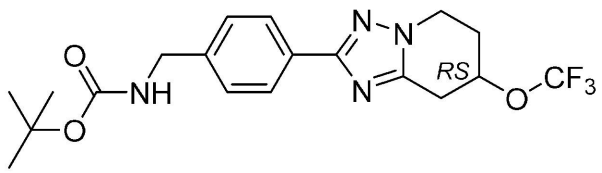
中間体７３ｂを、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体７２ｂ（１．２５ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．１３ｇ、定量的）。

【０３８０】

中間体Ｉ－７４の合成

【０３８１】

【化１０２】



【０３８２】

ＥＯＡｃ（１５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６３（１５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、Ｎ－フルオロ－Ｎ’－（クロロメチル）トリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボラート）［１４０６８１－５５－６］（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、トリフルオロメタンスル

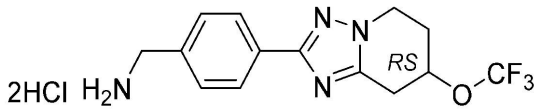
ホン酸銀［２９２３－２８－６］（７００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）、２－フルオロピリジン（２５０ｕＬ、２．９ｍｍｏｌ）及びフッ化カリウム（２３０ｍｇ、４ｍｍｏｌ）の混合物に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン［８１２９０－２０－２］（０．４２ｕＬ、２．６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で４日、暗所で撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）パッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、１００／０～０／１００）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－７４（１０５ｍｇ、４７％、８０％の純度）を得た。

【０３８３】

中間体Ｉ－７５の合成

【０３８４】

【化１０３】



【０３８５】

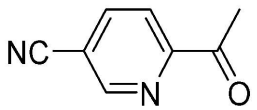
中間体Ｉ－７５を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７４（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１３６ｍｇ、定量的）。

【０３８６】

中間体Ｉ－７６の合成

【０３８７】

【化１０４】



【０３８８】

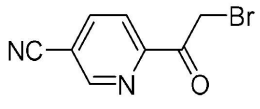
トリブチル（１－エトキシビニル）スズ［９７６７４－０２－７］（５．９ｍＬ、１４．４６ｍｍｏｌ）を、乾燥トルエン（２０ｍＬ）中の６－クロロ－３－ピリジンカルボニトリル［６２３－００－７］（２ｇ、１４．４３ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド［１３９６５－０３－２］の撹拌溶液に、室温、N_2下で添加した。混合物を、１３０℃で２時間、撹拌した。次に、混合物を氷浴で０℃に冷却し、６ＭのＨＣｌ水溶液（５．３ｍＬ）を添加した。混合物を、室温で１時間、撹拌した。反応物を氷浴で０℃に冷却し、反応物を、４ＭのＮａＯＨ水溶液及び$NaHCO_3$飽和水溶液の添加によって、ｐＨ８に調整した。得られた懸濁液を、セライト（登録商標）パッドに通して、濾過した。濾液をＥｔＯＡｃで抽出し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－７６（１．７８ｇ、８３％）を得た。

【０３８９】

中間体Ｉ－７７の合成

【０３９０】

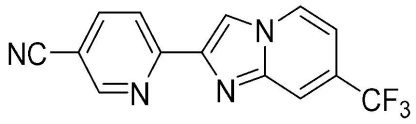
【化１０５】



【０３９１】
三臭化ピリジニウム［３９４１６－４８－３］（３．５４ｇ、１１．０６ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体Ｉ－７６（１．６２ｇ、１１．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、ＥｔＯＡｃ及び$Na_2S_2O_3$飽和水溶液で希釈した。水層をＥｔＯＡｃ（ｘ３）で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、０／１００～３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－７７（０．６８ｇ、２５％）を得た。

【０３９２】
中間体Ｉ－７８の合成

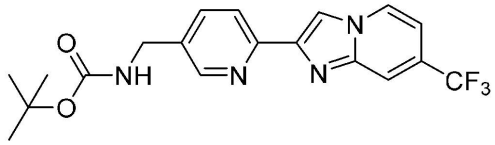
【０３９３】
【化１０６】



【０３９４】
$NaHCO_3$（２１８ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を、エタノール（１６ｍＬ）中の、２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［１０６４４７－９７－６］（３７５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）及び中間体Ｉ－７７（６８０ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、還流で１６時間、撹拌した。H_2Oを添加し、形成された沈殿物を濾過して分離し、水及びジエチルエーテルで洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、茶色の固体として中間体Ｉ－７８を得た（３８０ｍｇ、５７％）。濾液をＤＣＭで抽出し、有機層を乾燥させて（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として更なる中間体Ｉ－７８（９６ｍｇ、１４％）を得た。

【０３９５】
中間体Ｉ－７９の合成

【０３９６】
【化１０７】



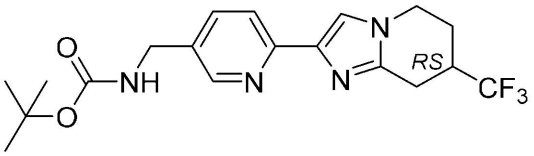
【０３９７】
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１８７ｍｇ、４．９４ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（８ｍＬ）と１，４－ジオキサン（４ｍＬ）との混合物中の、中間体Ｉ－７８（４７６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（３９３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１．１４ｍＬ、４．９６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、N_2下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で、１６時間撹拌した。水及び３ｍＬのNH_3水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を水で洗浄し、分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色の固体として中間体Ｉ－７９（３４９ｍｇ、５３％）を得た。

【０３９８】

中間体Ｉ－８０の合成

【０３９９】

【化１０８】



【０４００】

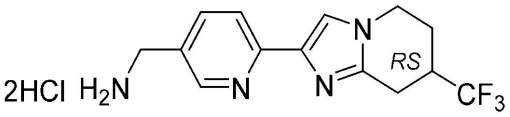
中間体Ｉ－８０を、中間体Ｉ－９の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７９（３０６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１７５ｍｇ、５６％）。

【０４０１】

中間体Ｉ－８１の合成

【０４０２】

【化１０９】



【０４０３】

中間体Ｉ－８１を、中間体Ｉ－１０の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－８０（１７５ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１７１ｍｇ、定量的）。

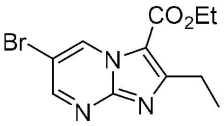
【０４０４】

中間体ＩＩの合成

中間体ＩＩ－１ａの合成

【０４０５】

【化１１０】



【０４０６】

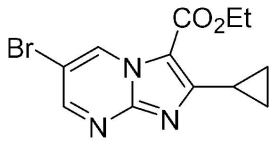
三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート［１０９－６３－７］（０．３５ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）を、冷却器付き二つ口丸底フラスコ中で、乾燥２－メチルテトラヒドロフラン（１２５ｍＬ）中の、２－アミノ－５－ブロモピリミジン［７７５２－８２－１］（５ｇ、２８．７４ｍｍｏｌ）、プロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（６．３３ｍＬ、４３．１０ｍｍｏｌ）及び（ジアセトキシヨード）ベンゼン［３２４０－３４－４］（１３．８８ｇ、４３．０９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温、N_2下で、滴下した。混合物を、６０℃で１６時間、撹拌した。$NaHCO_3$飽和水溶液を添加して、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体ＩＩ－１ａ（３．７５ｇ、４３％）を得た。

【０４０７】

中間体ＩＩ－１ｂの合成

【０４０８】

【化１１１】



【０４０９】

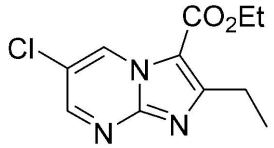
中間体ＩＩ－１ｂを、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、エチル－３－シクロプロピル－３－オキソプロピオネート［２４９２２－０２－９］（３．８２ｍＬ、２５．８６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２．６８ｍｇ、４７％）。

【０４１０】

中間体ＩＩ－１ｃの合成

【０４１１】

【化１１２】



【０４１２】

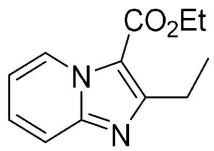
三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート［１０９－６３－７］（０．２ｍＬ、１．６２ｍｍｏｌ）を、乾燥２－メチルテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）中の、２－アミノ－５－クロロピリミジン［５４２８－８９－７］（２．０ｇ、１５．４３８ｍｍｏｌ）、プロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（３．１４ｍＬ、２１．３８ｍｍｏｌ）及び（ジアセトキシヨード）ベンゼン［３２４０－３４－４］（７．５ｇ、２３．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、N_2下で滴下した。混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、１０％の$NaHCO_3$水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗結晶を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２０／８０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体ＩＩ－１ｃを得た。

【０４１３】

中間体ＩＩ－１ｄの合成

【０４１４】

【化１１３】



【０４１５】

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート［１０９－６３－７］（６６μＬ、０．５３ｍｍｏｌ）を、乾燥２－メチルテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中の、２－アミノピリジン［４９４９－４４－４］（１ｇ、１０．６２ｍｍｏｌ）、プロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（２．３４ｍＬ、１５．９４ｍｍｏｌ）及び（ジアセトキシヨード）ベンゼン［３２４０－３４－４］１．７１ｇ、５．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、５℃、N_2下で滴下した。混合物を、５℃で１５分間、撹拌し、次に、ゆっくりと室温に加温し、更に５時間撹拌した。$NaHCO_3$飽和水溶液を添加した。有機相を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製し

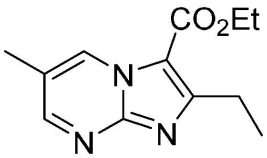
た。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体ＩＩ－１ｄ（０．７８ｇ、３２％）を得た。

【０４１６】

中間体ＩＩ－２ａの合成

【０４１７】

【化１１４】



【０４１８】

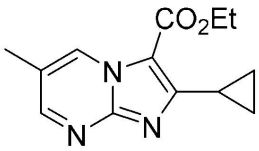
ヘキサン中の２Ｍのトリメチルアルミニウムの溶液［７５－２４－１］（２２．０５ｍＬ、４４．１１ｍｍｏｌ）を、乾燥ＴＨＦ（９０ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－１ａ（３．７８ｇ、１２．６０ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）－パラジウム（０）［１４２２１］－０１－３］の溶液に、室温、Ｎ２下で滴下して、混合物を、６５℃で２時間、撹拌した。混合物を０℃に冷却し、ＤＣＭで希釈した。次に、１０ｍｌの水を滴下した。得られた混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。次に、無水$MgSO_4$を濾液に添加した。濾液を濾過し、溶媒を真空で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～４０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体ＩＩ－２ａ（２．４５ｇ、７５％）を得た。

【０４１９】

中間体ＩＩ－２ｂの合成

【０４２０】

【化１１５】



【０４２１】

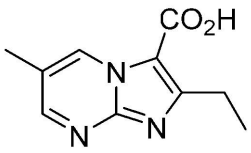
中間体ＩＩ－２ｂを、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１ｂ（２．５７ｍＬ、８．１０ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１．４６ｍｇ、７２％）。

【０４２２】

中間体ＩＩ－３ａの合成

【０４２３】

【化１１６】



【０４２４】

水酸化ナトリウム［１３１０－７３－２］（１．１３ｇ、２８．２９ｍｍｏｌ）を、中間体ＩＩ－２ａのエタノール（７４ｍＬ）及び水（１９ｍＬ）の混合物中溶液に、室温で添加した。混合物を、５０℃で２時間、撹拌した。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によってｐＨ７にし、真空中で濃縮して、中間体ＩＩ－３ａを淡橙黄色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（２．７６ｇ、定量的、９０％の純度

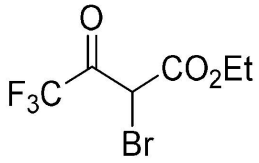
）。

【０４２５】

中間体ＩＩ－４ａの合成

【０４２６】

【化１１７】



【０４２７】

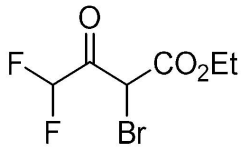
Ｎ－ブロモスクシンイミド［１２８－０８－５］（１４．６９ｇ、８２．５６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（７２ｍＬ）中のエチル４，４，４－トリフルオロアセトアセテート［３７２－３１－６］（１４．４８ｇ、７８．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。反応混合物を、室温で１時間、撹拌した。飽和NH_4Cl水溶液を添加して、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、減圧下に濃縮して、中間体ＩＩ－４ａを無色油状物として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（１４．１ｇ、５５％、８０％の純度）。

【０４２８】

中間体ＩＩ－４ｂの合成

【０４２９】

【化１１８】



【０４３０】

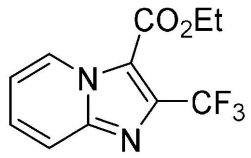
臭素［７７２６－９５－６］（０．７０ｍＬ、１３．７５ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（２０ｍＬ）中の４，４－ジフルオロアセト酢酸エチル［７７２６－９５－６］（１．８ｍＬ、１３．７５ｍｍｏｌ）、$CaCO_3$（１．６ｇ、１５．９５ｍｍｏｌ）の混合物に０℃で滴下した。混合物を、室温で１時間撹拌し、その後、減圧下で濃縮した。粗生成物をジエチルエーテルでトリチュレートし、形成された固体を濾別し、濾液を真空中で濃縮して、黄色油状物としてＩＩ－４ｂを得た（３．３７、定量的）。

【０４３１】

中間体ＩＩ－５ａの合成

【０４３２】

【化１１９】



【０４３３】

２－アミノピリジン［５０４－２９－０］（３．２ｇ、３４ｍｍｏｌ）を、密閉管中、室温で、エタノール（１００ｍＬ）中の中間体ＩＩ－４ａ（１８ｇ、６８．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。反応混合物を、８０℃で４８時間撹拌し、溶媒を減圧下で蒸発濃縮させた。$NaHCO_3$飽和水溶液を添加して、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１００／０～８０／２０のヘプタン中の

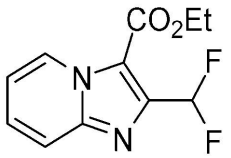
ＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、淡黄色の固体として中間体ＩＩ－５ａ（２．０ｇ、２２％）を得た。

【０４３４】

中間体ＩＩ－５ｂの合成

【０４３５】

【化１２０】



【０４３６】

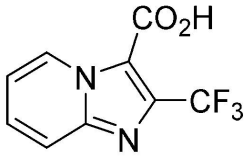
２－アミノピリジン［５０４－２９－０］（０．５１ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を、エタノール（３０ｍＬ）中の中間体ＩＩ－４ｂ（２ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、６５℃で１６時間撹拌した。$NaHCO_3$飽和水溶液を添加して、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１００／０～４０／２６のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、無色の固体として中間体ＩＩ－５ａ（０．８１ｇ、５９％）を得た。

【０４３７】

中間体ＩＩ－６ａの合成

【０４３８】

【化１２１】



【０４３９】

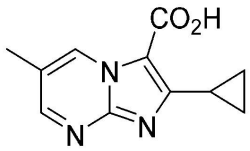
水酸化ナトリウム水溶液［１３１０－７３－２］の１Ｍの溶液（１．３２ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を、エタノール（３ｍＬ）と水（１ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－５ａ（１１３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によってｐＨ５にし、真空中で濃縮して、中間体ＩＩ－６ａを白色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（１０１ｍｇ、定量的）。

【０４４０】

中間体ＩＩ－６ｂの合成

【０４４１】

【化１２２】



【０４４２】

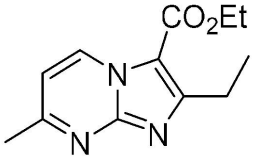
中間体ＩＩ－６ｂを、中間体ＩＩ－６ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－２ｂ（１２０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１０６ｍｇ、定量的）。

【０４４３】

中間体ＩＩ－７ａの合成

【０４４４】

【化１２３】



【０４４５】

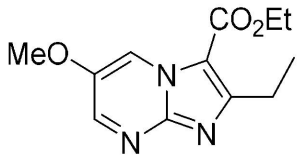
ＫＨＣＯ$_3$（６８８ｍｇ、６．８７ｍｍｏｌ）及びプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（０．９８ｍＬ、６．８７ｍｍｏｌ）を、乾燥ＡＣＮ（９．１８ｍＬ）中の２－アミノ－４－メチルピリミジン［１０８－５２－１］（５００ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、密閉管中、室温で添加した。反応混合物を、８０℃で１６時間撹拌し、その後、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～２０／８０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色の固体として中間体ＩＩ－７ａ（２０６ｍｇ、１９％）を得た。

【０４４６】

中間体ＩＩ－７ｂの合成

【０４４７】

【化１２４】



【０４４８】

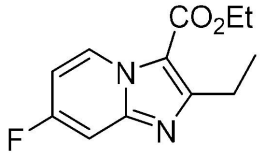
中間体ＩＩ－７ｂを、中間体ＩＩ－７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－メチルピリミジン［１３４１８－７７－４］（５００ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（４０７ｍｇ、４０％）。

【０４４９】

中間体ＩＩ－７ｃの合成

【０４５０】

【化１２５】



【０４５１】

プロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（１．８７ｍＬ、１２．７１ｍｍｏｌ）及びテトラブロモエタン［５５８－１３－４］（１１．２４ｇ、３３．９０ｍｍｏｌ）を、乾燥ＡＣＮ（１５．２５ｍＬ）中の４－フルオロ－２－アミノピリジン［９４４４０１－７７－８］（１ｇ、８．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、密閉管中、室温で添加した。反応混合物を、８０℃で２０時間、撹拌し、次に、追加のプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（１．２４ｍＬ、８．４７ｍｍｏｌ）及びテトラブロモエタン［５５８－１３－４］（２．８１ｇ、８．４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、８０℃で５時間、撹拌し、次に、追加のプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（０．６２ｍＬ、４．２４ｍｍｏｌ）及びテトラブロモエタン［５５８－１３－４］（１．４１ｇ、

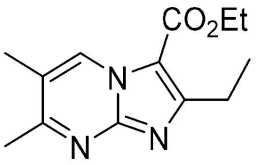
４．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、８０℃で更に１６時間撹拌し、次に、１０％のＮａＨＣＯ$_3$水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～２０／８０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、淡黄色の固体として中間体ＩＩ－７ｃ（５２９ｍｇ、２５％）を得た。

【０４５２】

中間体ＩＩ－７ｄの合成

【０４５３】

【化１２６】



【０４５４】

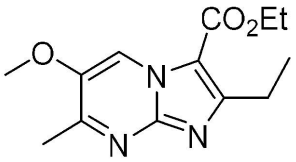
ＫＨＣＯ$_3$（６１０ｍｇ、６９ｍｍｏｌ）及びプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（０．８７ｍＬ、６．０９ｍｍｏｌ）を、乾燥ＡＣＮ（８．１４ｍＬ）中の４，５－ジメチル－２－ピリミジンアミン［１１９３－７４－４］（５００ｍｇ、４．０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。次に、ブロモトリクロロメタン［７５－６２－７］（１．２ｍＬ、１２．１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、８０℃で１６時間、撹拌し、次に、追加のプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（０．４３ｍＬ、３．０４ｍｍｏｌ）及びブロモトリクロロメタン［７５－６２－７］（０．６ｍＬ、６．０９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、８０℃で、更に１６時間撹拌し、次に、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２／９８のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色の固体として中間体ＩＩ－７ｄ（２１９ｍｇ、２０％）を得た。

【０４５５】

中間体ＩＩ－７ｆの合成

【０４５６】

【化１２７】



【０４５７】

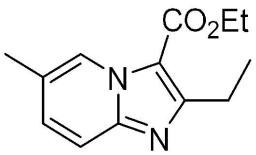
中間体ＩＩ－７ｆを、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、５－メトキシ－４－メチルピリミジン－２アミン［１７４９－７１－９］（０．５ｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（０．２３ｇ、２４％）。

【０４５８】

中間体ＩＩ－７ｇの合成

【０４５９】

【化１２８】



【０４６０】

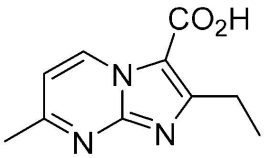
中間体ＩＩ－７ｇを、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、５－メチル－ピリジン－２－イルアミン［１６０３－４１－４］（５ｇ、４６．２４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（８．８５ｇ、８２％）。

【０４６１】

中間体ＩＩ－８ａの合成

【０４６２】

【化１２９】



【０４６３】

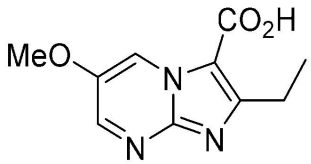
水酸化ナトリウム［１３１０－７３－２］（７２ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を、エタノール（４．７ｍＬ）及び水（１．２ｍＬ）の混合物中の中間体ＩＩ－７ａ（１４０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、５０℃で２時間、撹拌した。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によってｐＨ７にし、真空中で濃縮して、中間体ＩＩ－８ａを淡橙黄色の固体として得て、更に精製することなく、次の工程で使用した（２．７６ｇ、定量的、９０％の純度）。

【０４６４】

中間体ＩＩ－８ｂの合成

【０４６５】

【化１３０】



【０４６６】

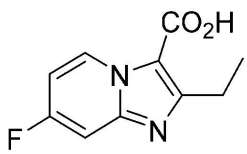
中間体ＩＩ－８ｂを、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－７ｂ（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１３５ｍｇ、定量的）。

【０４６７】

中間体ＩＩ－８ｃの合成

【０４６８】

【化１３１】



【０４６９】

中間体ＩＩ－８ｃを、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中

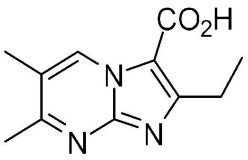
間体ＩＩ－７ｃ（２４８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（２１９ｍｇ、定量的）。

【０４７０】

中間体ＩＩ－８ｄの合成

【０４７１】

【化１３２】



【０４７２】

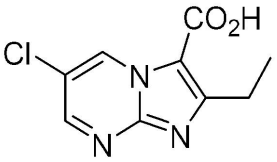
中間体ＩＩ－８ｄを、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－７ｄ（１１０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１１５ｍｇ、９９％）。

【０４７３】

中間体ＩＩ－８ｅの合成

【０４７４】

【化１３３】



【０４７５】

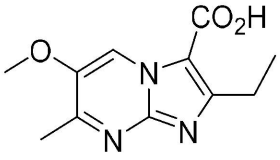
１５％のK_2CO_3水溶液（１．２ｍＬ、１．３０ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）中の中間体ＩＩ－１ｄ（１４３ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、ねじ蓋バイアル瓶中、室温で添加した。混合物を、９０℃で１６時間、撹拌し、次に、２ＭのＨＣｌ水溶液の添加によって、ｐＨ３～４にした。溶媒を真空中で蒸発させて、茶色がかった固体として、中間体ＩＩ－８ｅを得た（１０８ｍｇ、８５％）。

【０４７６】

中間体ＩＩ－８ｆの合成

【０４７７】

【化１３４】



【０４７８】

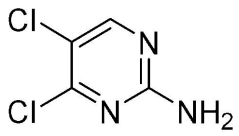
中間体ＩＩ－８ｆを、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－７ｆ（９５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１１２ｍｇ、定量的）。

【０４７９】

中間体ＩＩ－９の合成

【０４８０】

【化１３５】



【０４８１】

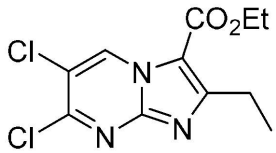
トリクロロイソシアヌル酸［８７－９０－１］（１．５４ｇ、７．７２ｍｍｏｌ）を、水（１８ｍＬ）中の２－アミノ－４－クロロピリミジン［３９９３－７８－０］（２ｇ、１５．４４ｍｍｏｌ）及び酢酸（２ｍＬ、３４．９４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。次に、混合物を、５０℃で１５時間、撹拌し、次に、室温に冷却し、氷を含有するフラスコに注いだ。混合物を、１０ＭのＮａＯＨ水溶液の添加により塩基性化し、４時間撹拌した。形成された固体を、濾過によって収集し、水（１４ｍＬ）で洗浄した。固体を、２４ｍｌの０．５ＭのＮａＯＨ水溶液に懸濁し、１時間撹拌した。固体を濾過により回収し、２４ｍｌの水で洗浄した。固体をＥｔＯＡｃで溶解し、真空中で濃縮した。次に、ジエチルエーテルを添加して、混合物を、再び真空中で再び濃縮して、ベージュ色の固体として中間体ＩＩ－９を得た（１．７ｇ、６０％）。

【０４８２】

中間体ＩＩ－１０の合成

【０４８３】

【化１３６】



【０４８４】

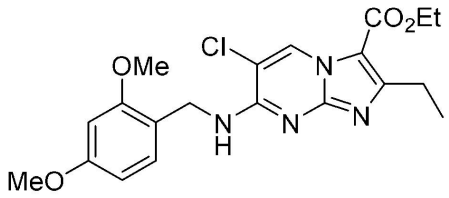
エチルプロピオニルアセテート［４９４９－４４－４］（２．４３ｍＬ、１６．５９ｍｍｏｌ）及び（ジアセトキシヨード）ベンゼン［３２４０－３４－４］（５．０１ｇ、１５．５４ｍｍｏｌ）を、乾燥２－メチルテトラヒドロフラン（４９．４ｍＬ）中の中間体ＩＩ－９（１．７ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で、添加した。次に、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート［１０９－６３－７］（０．１３ｍＬ、１．０３ｍｍｏｌ）を、滴下した。混合物を、５℃で５分間、次に、室温で２時間、撹拌した。更なるプロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（１．２１ｍＬ、８．２９ｍｍｏｌ）、（ジアセトキシヨード）ベンゼン［３２４０－３４－４］（２．５０ｇ、７．７８ｍｍｏｌ）及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート［１０９－６３－７］（０．０６ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を、５℃で５分間、次に、室温で２時間、撹拌した。混合物を、１０％のＮａＨＣＯ$_3$溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗結晶を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１５／８５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ、Ｃ１８　１００×３０ｍｍ　５μｍカラム、５９％（２５ｍＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／４１％（ＡＣＮ：ＭｅＯＨ１：１）～１７％（２５ｍＭのＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）／８３％（ＡＣＮ：ＭｅＯＨ１：１））によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して有機溶媒を除去し、得られた水層を、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させて、白色の固体として中間体ＩＩ－１０を得た（５１０ｍｇ、１６％）。

【０４８５】

中間体ＩＩ－１１の合成

【０４８６】

【化１３７】



【０４８７】

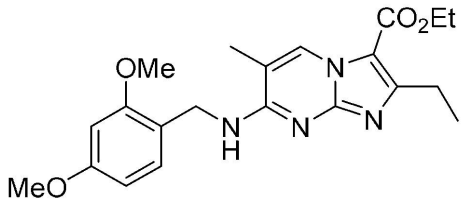
２，４－ジメトキシベンジルアミン［２０７８１－２０－８］（０．３６ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）を、乾燥１，４－ジオキサン中の中間体ＩＩ－１０（４８５ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。懸濁液を、室温で２時間、撹拌した。次に、更なる２，４－ジメトキシベンジルアミン［２０７８１－２０－８］（０．１８ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、５０℃で１６時間、撹拌した。溶媒を真空中で除去し、次に、水を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機相を分離し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２５／７５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体ＩＩ－１１（５４４ｍｇ、８０％）を得た。

【０４８８】

中間体ＩＩ－１２ａの合成

【０４８９】

【化１３８】



【０４９０】

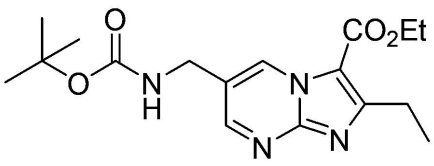
メチルボロン酸［１３０６１－９６－６］（３７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１７６ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）を、水（０．３３ｍＬ）とトルエン（１．６６ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－１１の溶液に添加した。混合物を、N_2で１０分間パージし、次に、酢酸パラジウム（ＩＩ）［３３７５－３１－３］（９ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及びＳＰｈｏｓ［６５７４０８－０７－６］（２６ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を、１１０℃で２時間、撹拌した。溶媒を真空下で除去し、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、無色油状物として中間体ＩＩ－１２ａを得た。

【０４９１】

中間体ＩＩ－１２ｂの合成

【０４９２】

【化１３９】



【０４９３】

実験を、それぞれ、５０ｍｇの中間体ＩＩ－１ａの６バッチで、設定した。

【０４９４】

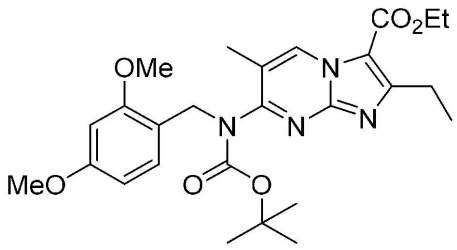
ジオキサン（４ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－１ａ（２５０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）、カリウム（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）トリフルオロボレート［１３１４５３８－５５－０］（２４０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、［４，４’－ビス（１，１－ジメチルエチル）－２，２’－ビピリジン］ニッケル（ＩＩ）ジクロリド［１０３４９０１－５０－２］（３５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ３）ｐｐｙ］２（ｄｔｂｂｐｙ）ＰＦ６［８７０９８７－６３－６］（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、Ｃｓ２Ｏ３（４３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物を、ねじ蓋バイアル瓶中で、Ｎ２を５分間吹き込むことによって脱気した。次に、バイアル瓶を密封し、反応混合物に、青色ＬＥＤ光を、室温で４８時間、照射した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗結晶を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、００／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で溶媒を除去し、黄色の固体として中間体ＩＩ－１２ｂ（１６０ｍｇ、２３％、５０％の純度）を得た。

【０４９５】

中間体ＩＩ－１３の合成

【０４９６】

【化１４０】



【０４９７】

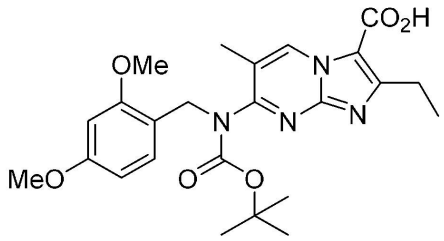
ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート［２４４２４－９９－５］（０．１２ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（１．１６ｍＬ）中の中間体ＩＩ－１２ａ（１３６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン［１２１－４４－８］（０．１４ｍＬ、１０２ｍｍｏｌ）及び４－（ジメチルアミノ）ピリジン［１１２２－５８－３］（２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、更なるトリエチルアミン［１２１－４４－８］（４７μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（７８μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、５０℃で２０時間、撹拌した。追加のトリエチルアミン［１２１－４４－８］（７１μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１１７μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を、８０℃で２時間、撹拌した。次に、更なるトリエチルアミン［１２１－４４－８］（９４μＬ、０．６８ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン［１１２２－５８－３］（２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１１７μＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、１００℃で更に１６時間、撹拌した。反応混合物を、水及び塩水で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～３０／７０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、ベージュの固体として中間体Ｉ－１４（１７０ｍｇ、８６％、８６％の純度）を得た。

【０４９８】

中間体ＩＩ－１５の合成

【０４９９】

【化１４１】



【０５００】

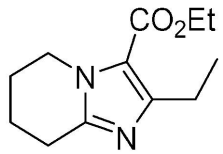
水酸化リチウム一水和物［１３１０－６６－３］（４３ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を、エタノール（５．１２ｍＬ）と水（１．７１ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－１４（１７０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、混合物を、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によって、ｐＨ７にした。溶媒を真空中で蒸発させて、中間体ＩＩ－１５を橙黄色の固体として得て、これを更に精製することなく、次の工程で使用した（１９８ｍｇ、定量的）。

【０５０１】

中間体ＩＩ－１６の合成

【０５０２】

【化１４２】



【０５０３】

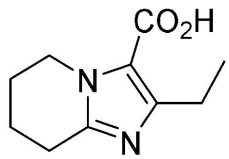
酸化白金（ＩＶ）［１３１４－１５－４］（７３ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、メタノール（８ｍＬ）中の中間体ＩＩ－１ｄ（０．７８ｇ、３．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2下で添加した。次に、濃ＨＣｌ水溶液（２μＬ）を添加し、得られた懸濁液を、H_2雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。反応物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、無色油状物として中間体ＩＩ－１６を得た（７８５ｍｇ、９４％）。

【０５０４】

中間体ＩＩ－１７ａの合成

【０５０５】

【化１４３】



【０５０６】

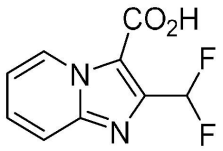
水酸化リチウム一水和物［１３１０－６６－３］（８５ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を、エタノール（５ｍＬ）と水（２ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－１６（３００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、室温で添加した。混合物を、５０℃で１６時間、撹拌し、次に、溶媒を真空中で蒸発させて、茶色の固体として中間体ＩＩ－１７ａを得た（２６２ｍｇ、定量的）。

【０５０７】

中間体ＩＩ－１７ｂの合成

【０５０８】

【化１４４】



【０５０９】

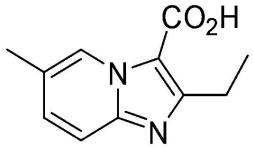
水酸化リチウム一水和物［１３１０－６６－３］（２９ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（４ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－５ｂ（１１１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によって中和した。溶媒を真空中で蒸発させて、白色の固体として中間体ＩＩ－１７ｂを得た（１２０ｍｇ、定量的）。

【０５１０】

中間体ＩＩ－１７ｃの合成

【０５１１】

【化１４５】



【０５１２】

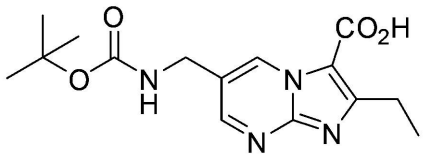
水酸化リチウム一水和物［１３１０－６６－３］（１３５ｍｇ、３．２３ｍｍｏｌ）を、エタノール（４．４ｍＬ）と水（２．２ｍＬ）との混合物中の中間体ＩＩ－Ｉｄ（２５０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）の撹拌した溶液に、室温で添加した。混合物を、５０℃で１６時間、撹拌し、次に、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によって中和した。溶媒を真空中で蒸発させて、橙黄色の固体として中間体ＩＩ－１７ｃを得た（４４８ｍｇ、定量的）。

【０５１３】

中間体ＩＩ－１７ｄの合成

【０５１４】

【化１４６】



【０５１５】

水酸化ナトリウム（６１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を、中間体ＩＩ－１２ｂ（１７２ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。反応混合物を、１ＭのＨＣｌ水溶液の添加によってｐＨ７にし、溶媒を真空中で蒸発させて、中間体ＩＩ－１７ｄを黄色の固体として得、これを更に精製することなく、次の工程で使用した（１８７ｍｇ、８０％、８０％の純度）。

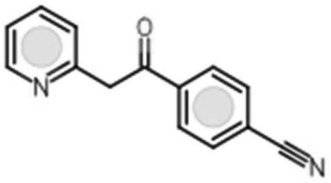
【０５１６】

中間体Ｉの合成

中間体Ｉ－８２の合成

【０５１７】

【化１４７】



【０５１８】

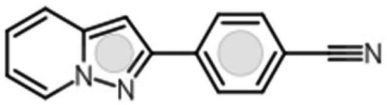
中間体Ｉ－８２を、中間体Ｉ－２３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－メチルピリジン［１０９－０６－８］（２．１ｍＬ、２．１３ｍｍｏｌ）及びエチル４－シアノベンゾエート［７１５３－２２－２］（４．１ｇ、２３．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（１．８ｇ、３６％）を、明黄色の固体として得た。

【０５１９】

中間体Ｉ－８３の合成

【０５２０】

【化１４８】



【０５２１】

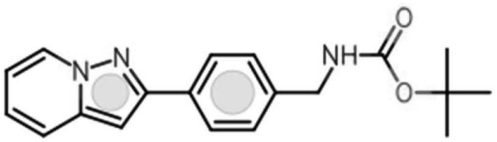
中間体Ｉ－８３を、中間体Ｉ－２４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２中間体Ｉ－２３（１．８ｇ、８．１ｍｍｏｌ）及び中間体Ｉ－１（５．８ｇ、２０．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（１７９ｍｇ、９．６％）を、黄色の固体として得た。

【０５２２】

中間体Ｉ－８４の合成

【０５２３】

【化１４９】



【０５２４】

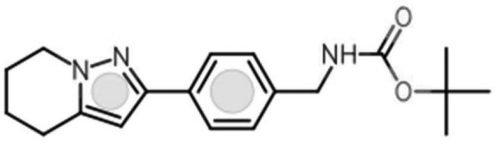
中間体Ｉ－８４を、中間体Ｉ－２５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－８３（１７６ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（２１９ｍｇ、８３．５％）を、白色の固体として得た。

【０５２５】

中間体Ｉ－８５の合成

【０５２６】

【化１５０】



【０５２７】

中間体Ｉ－８５を、中間体Ｉ－２６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－８４（２０６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（１００

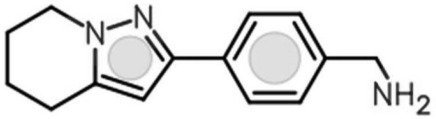
ｍｇ、４７．５％）を、淡黄色の固体として得た。

【０５２８】

中間体Ｉ－８６の合成

【０５２９】

【化１５１】



【０５３０】

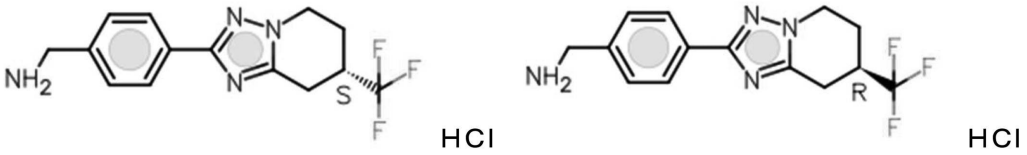
中間体Ｉ－８６を、中間体Ｉ－２７の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－８５（９７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（８９ｍｇ、９９．１％）を、白色の固体として得た。

【０５３１】

中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩ－８８（Ｒ）の合成

【０５３２】

【化１５２】



【０５３３】

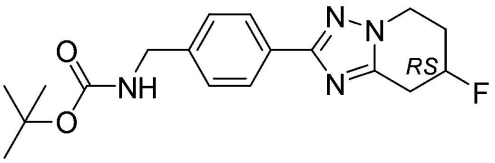
Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣによって、中間体Ｉ－６（３ｇ、８．１２５ｍｍｏｌ）を精製した。５μｍの粒径、１００ｍｌ／分のCO_2（６５％）－メタノール（４０％）＋０．１％のＤＥＡ、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の捕捉周波数を、２２０ｎｍに設定した。所望の画分を収集し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、中間体Ｉ－８７（Ｓ）（１．３ｇ、４２．７％）及び中間体Ｉ－８８（Ｒ）（１．１ｇ、３４．７％）を、白色の固体として得た。

【０５３４】

中間体Ｉ－８９の合成

【０５３５】

【化１５３】



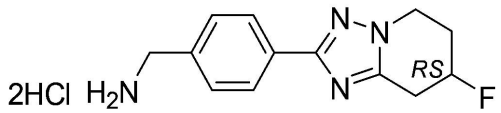
【０５３６】

（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオリド［３８０７８－０９－０］（５８ｕＬ、０．４３９ｍｍｏｌ）を、無水ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＩ－６３（７２ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃で滴下した。反応混合物を、２時間、ゆっくり室温に加温した。$NaHCO_3$飽和水溶液の溶液を添加して、混合物をＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、中間体Ｉ－８９（７２ｍｇ、９５％）を、黄色の固体として得た。

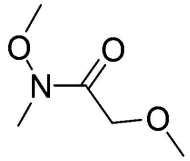
【０５３７】

中間体Ｉ－９０の合成

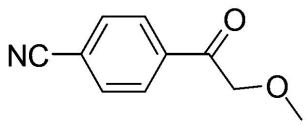
【０５３８】
【化１５４】



【０５３９】
ジオキサン中４ＭのＨＣｌ（３６９μＬ、１．４７６ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ＤＣＭ（３ｍＬ）中のＩ－８９（８５ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。反応物を真空中で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－９０を得た（７８ｍｇ、９９％）。
【０５４０】
中間体Ｉ－９１の合成
【０５４１】
【化１５５】



【０５４２】
０℃に冷却したＤＣＭ（２５ｍＬ）中の２－メトキシアセチルクロリド［３８８７０－８９－２］（２．１ｍＬ、２２．９６９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩［６６３８－７９－５］（１．５ｇ、２４．５５７ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン［１２１－４４－８］（９．６ｍＬ、６８．８７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温に加温し、１６時間撹拌した。反応混合物を、$NaHCO_3$飽和水溶液に注いだ。反応混合物を室温に冷却し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の油状物として中間体Ｉ－９１を得た（１．６ｇ、５２％）。
【０５４３】
中間体Ｉ－９２の合成
【０５４４】
【化１５６】

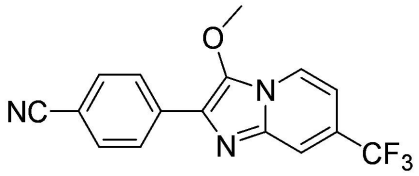


【０５４５】
ＴＨＦ中のイソプロピルマグネシウムクロリドの２Ｍの溶液［１０６８－５５－９］（４．９ｍＬ、９．８ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（１７ｍＬ）中の４－ヨードベンゾニトリル［３０５８－３９－７］（１．９ｇ、８．２９６ｍｍｏｌ）の氷冷溶液に添加した。溶液を、この温度で１０分間、撹拌し、次に、－７８℃に冷却した。無水ＴＨＦ（８ｍＬ）中の中間体Ｉ－９１（１．６ｇ、１２．０１７ｍｍｏｌ）の氷冷溶液を滴下し、反応物を－７８℃で１時間、撹拌した。次に、それを、室温で１時間、撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液で処理し、ＤＣＭで抽出した。有機相を無水ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、２５ｇ、１００／０～６０／４０のヘプタン／ＥｔＯＡｃ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、白色の固体として中間体Ｉ－９２を得た（９２０ｍｇ、６３％）。
【０５４６】

中間体Ｉ－９３の合成

【０５４７】

【化１５７】



【０５４８】

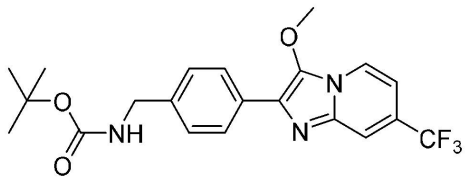
密閉管に、中間体Ｉ－９２（９６５ｍｇ、５．５０９ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－（トリフルオロメチル）ピリジン［１０６４４７－９７－６］（２．７ｇ、１６．６５５ｍｍｏｌ）、ヨウ素［７５５３－５６－２］（２．８ｇ、１１．０３２ｍｍｏｌ）及び１，２－ジクロロエタン（１１０ｍＬ）を入れた。反応混合物を、１００℃で３０分、撹拌した。混合物を、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、次に、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を無水$MgSO_4$上で乾燥させた。これを、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、８０ｇ、０／１００～５０／５０のヘプタン中の酢酸エチル）によって精製した。所望の画分を回収し、溶媒を真空中で蒸発させて、橙黄色の固体として中間体Ｉ－９３を得た（１．４ｇ、６１％）。

【０５４９】

中間体Ｉ－９４の合成

【０５５０】

【化１５８】



【０５５１】

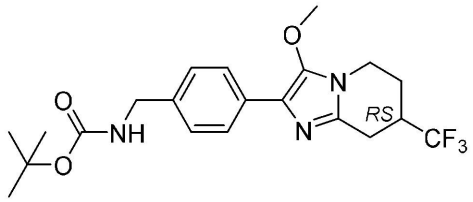
$NaBH_4$［１６９４０－６６－２］（３５８ｍｇ、９．４６３ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ＭｅＯＨ（１３ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の、中間体Ｉ－９３（１．３ｇ、３．１５５ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（７５０ｍｇ、３．１５５ｍｍｏｌ）、及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（２．２ｍＬ、９．４６３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃、窒素下で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１時間、撹拌した。H_2O及び２５％のアンモニア水溶液を添加して、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させた。これを、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ８０ｇ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中の酢酸エチル）によって精製した。所望の画分を回収し、淡黄色の固体として中間体Ｉ－９４を得た（８３４ｍｇ、６１％）。

【０５５２】

中間体Ｉ－９５の合成

【０５５３】

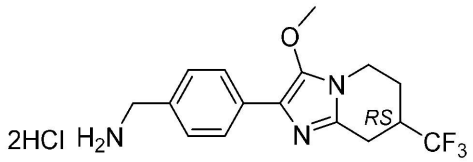
【化１５９】



【０５５４】
丸底フラスコ中、窒素雰囲気下で、Ｐｄ／Ｃ［７４４０－０５－３］（３００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）を、メタノール（１２ｍＬ）及び酢酸エチル（３．２ｍＬ）中の中間体Ｉ－９４（３４０ｍｇ、０．８０７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で添加した。混合物を、H_2［１３３３－７４－０］下で、５０℃で１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、２５ｇ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製し、所望の画分を回収して、白色の固体として中間体Ｉ－９５を得た（５３ｍｇ、１５％）。

【０５５５】
中間体Ｉ－９６の合成

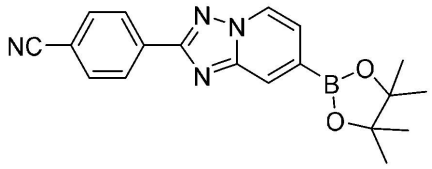
【０５５６】
【化１６０】



【０５５７】
１，４－ジオキサン中４ＭのＨＣｌ［７６４７－０１－０］（３３０μＬ、１．３１２ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ジクロロメタン（２ｍＬ）中の、中間体Ｉ－９５（５３ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）及びＶＩＬＬ＿ｓｃｏｂｏｓ＿１２４＿１（４０ｍｇ、０．０９４）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１８時間、撹拌した。混合物を、真空中で除去して、黄色の固体として中間体Ｉ－９６を得た（８８ｍｇ、９９％）。

【０５５８】
中間体Ｉ－９７の合成

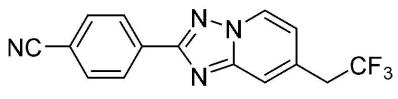
【０５５９】
【化１６１】



【０５６０】
ねじ蓋バイアル瓶中で、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2［９５４６４－０５－４］（６００ｍｇ、０．７３５５ｍｍｏｌ）を、乾燥１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１２（２ｇ、６．６８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）二ホウ素［７３１８３－３４－３］（３．３ｇ、１３．１３ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム［１２７－０８－２］（２．６７ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素ガスを１０分間吹き込みながら添加した。次に、混合物を、８０℃で１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドで濾過し、ＥｔＯＡｃで濯いだ。溶媒を真空中で濃縮して、茶色の固体として中間体Ｉ－９７を得た（２．４３ｇ、７９％）。

【０５６１】
中間体Ｉ－９８の合成

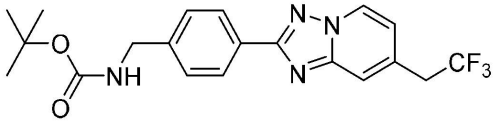
【０５６２】
【化１６２】



【０５６３】
１，４－ジオキサン（５２ｍｌ）中の、中間体Ｉ－９７（２．４３ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及び１－ヨード－２２２－トリフルオロエタン［３５３－８３－３］（１．３８ｍＬ、１４ｍｍｏｌ）の溶液を、$Pd_2(dba)_3$［５１３６４－５１－３］（６４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、キサントホス［１６１２６５－０３－８］（１６２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム［５３４－１７－８］（４．５ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、室温、窒素下で、添加した。混合物を、室温で１分間、撹拌し、次に、水（２．５ｍＬ）を添加した。混合物を、８０℃で１２時間、撹拌した。混合物を、室温まで冷却した。混合物を水で希釈し、ＡｃＯＥｔで抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～３０／７０のヘプタン中のＡｃＯＥｔ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空で濃縮して、中間体Ｉ－９８（７００ｍｇ、２３％）を茶色の固体として得た。

【０５６４】
中間体Ｉ－９９の合成

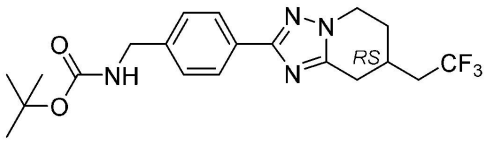
【０５６５】
【化１６３】



【０５６６】
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（２６４ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、メタノール（３３ｍＬ）及び１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－９８（７００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（５５２ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（１．６ｍＬ、６．９ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で、１６時間撹拌した。水及びNH_3水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ８０ｇ上で乾燥充填、０／１００～３０／６０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空で濃縮して、茶色の固体として中間体Ｉ－９９を得た（４０４ｍｇ、３７％）。

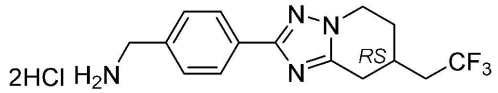
【０５６７】
中間体Ｉ－１００ａの合成

【０５６８】
【化１６４】

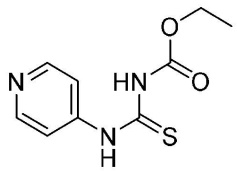


【０５６９】
$Pd(OH)_2$［１２１３５－２２－７］（４１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中の、得られた中間体Ｉ－９９（２５ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、窒素雰囲気下で、添加した。混合物を、H_2［１３３３－７４－０］下で、室温で１６時間、撹拌した。混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２５ｇ、０／１００～８０／２０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－１００ａを得た（１５５ｍｇ、４３％）。

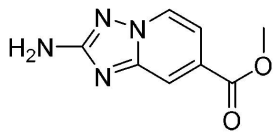
【０５７０】
中間体Ｉ－１００ｂの合成
【０５７１】
【化１６５】



【０５７２】
１，４－ジオキサン中の４ＭのＨＣｌ［７６４７－０１－０］（０．５６ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ、４Ｍ）を、丸底フラスコ中で、ＤＣＭ（３ｍＬ）中の中間体Ｉ－１００ａ（１５５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、白色の固体として中間体１００ｂ得た（１５２ｍｇ、９５％）。
【０５７３】
中間体Ｉ－１０１の合成
【０５７４】
【化１６６】

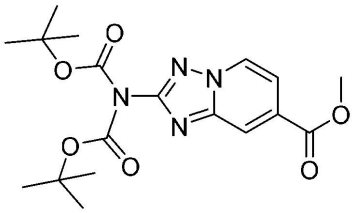


【０５７５】
丸底フラスコ中で、エトキシカルボニルイソチオシアネート９．３００ｍＬ、７８．８５１ｍｍｏｌを、１，４－ジオキサン（７０ｍＬ）中のメチル２－アミノピリジン－４－カルボキシレート（１０ｇ、６５．７２４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。溶媒を真空中で除去し、粗結晶をジエチルエーテルでトリチュレートし、固体を濾過し、真空中で乾燥させて、黄色の固体として中間体Ｉ－１０１を得た（１９．３５６ｇ、９９％）。
【０５７６】
中間体Ｉ－１０２の合成
【０５７７】
【化１６７】



【０５７８】
丸底フラスコ中で、中間体Ｉ－１０１（１９．３５６ｇ、６８．３２２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミン塩酸塩（２７．４６１ｇ、３９５．１７６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４２．１ｍＬ、２４１．７０７ｍｍｏｌ）及びメタノール（１８０ｍＬ）の混合物を、６６℃で１６時間、撹拌した。真空中で溶媒を除去し、残渣を、水で洗浄した。固体を濾過によって回収し、ジエチルエーテルで洗浄した。次に、生成物を真空下で乾燥させて、灰色の固体として中間体Ｉ－１０２を得た（７．８５７ｇ、５７％）。
【０５７９】
中間体Ｉ－１０３の合成
【０５８０】

【化１６８】



【０５８１】

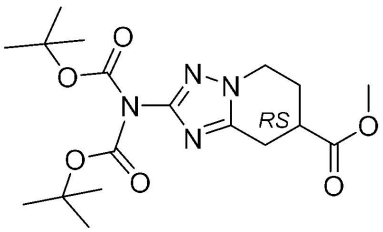
丸底フラスコ中で、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート［２４４２４－９９－５］（２３．５ｍＬ、１０２．２９２ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１００ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１０２（７．８５７ｇ、４０．８８５ｍｍｏｌ）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（５０４ｍｇ、４．１２５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１１．４ｍＬ、８１．７９１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、７０℃で８時間、撹拌した。反応混合物を、H_2O及び塩水で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、暗色の油状物を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、８０ｇ、０／１００～３５／６５のヘプタン中のＡｃＯＥｔ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空で濃縮して、茶色の固体として中間体Ｉ－１０３を得た（１１．５２０ｇ、７１％）。

【０５８２】

中間体Ｉ－１０４の合成

【０５８３】

【化１６９】



【０５８４】

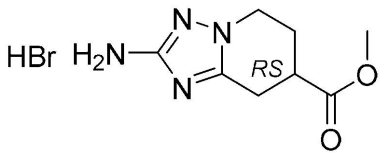
Ｐｄ／Ｃ［７４４０－０５－３］（６．５ｇ、６．１ｍｍｏｌ）を、メタノール（６０ｍＬ）及び酢酸エチル（２０ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０３（４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）の溶液に、丸底フラスコ中、０℃、窒素雰囲気下で添加した。混合物を、H_2雰囲気下［１３３３－７４－０］、５０℃で１６時間、撹拌した。Ｐｄ／Ｃ［７４４０－０５－３］（３．２ｇ、３．０ｍｍｏｌ）を、０℃、窒素雰囲気下で、反応物に添加した。混合物を、H_2雰囲気下［１３３３－７４－０］、５０℃で１６時間、撹拌した。反応物を、セライト（登録商標）のパッドで濾過した。溶媒を真空中で濃縮し、無色の油状物を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ１２０ｇ、０／１００～６０／４０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－１０４を得た（２．６ｇ、６１％）。

【０５８５】

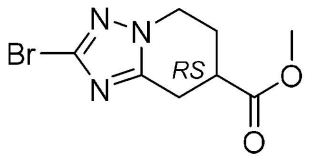
中間体Ｉ－１０５の合成

【０５８６】

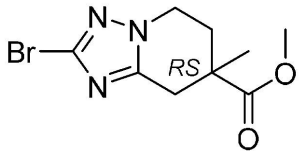
【化１７０】



【０５８７】
ＨＢｒ［１００３５－１０－６］（４．３ｍＬ、３８ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ジクロロメタン（３８ｍＬ）中の得られた中間体Ｉ－１０４（５．０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。ＨＢｒ［１００３５－１０－６］（４．３ｍＬ、３８ｍｍｏｌ）を反応物に添加し、混合物を、室温で２時間、撹拌した。混合物を、真空中で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－１０５を得た（３．６４２ｇ、９９％）。
【０５８８】
中間体Ｉ－１０６の合成
【０５８９】
【化１７１】

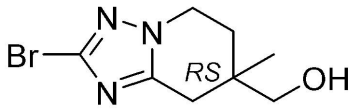


【０５９０】
丸底フラスコ中で、臭化水素酸［１００３５－１０－６］（９．１００ｍＬ、５０．１ｍｍｏｌ）を、中間体Ｉ－１０５（３．６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）及び酢酸［６４－１９－７］（１１ｍＬ、１９２．１ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、０℃で添加した。次に、亜硝酸ナトリウム［７６３２－００－０］（１．０ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を、水（１９ｍＬ）に溶解し、０℃で滴下した。反応混合物を、０℃で２時間、撹拌した。次に、臭化銅（Ｉ）［７７８７－７０－４］（４４８ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）を、０℃で添加し、混合物を、９０℃で１６時間、加熱した。反応物を冷却し、メタノール（５０ｍＬ）を室温で添加した。この混合物を、６５℃で１６時間、撹拌した。反応混合物を冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$飽和水溶液の溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色がかった油状物として中間体Ｉ－１０６を得た（２．３３ｇ、６９％）。
【０５９１】
中間体Ｉ－１０７の合成
【０５９２】
【化１７２】



【０５９３】
丸底フラスコ中で、ＬｉＨＤＭＳ［４０３９－３２－１］（７．７ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０６（１ｇ、３．８４５ｍｍｏｌ）の溶液に、－７８℃、Ｎ$_2$雰囲気下で添加した。混合物を、－７８℃で１５分間撹拌し、次に、０℃で１５分間撹拌した後、ヨードメタン（０．６ｍＬ、９．６３８ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、混合物を室温で撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、余剰の反応物を、ＮＨ$_4$Ｃｌの飽和水溶液の添加によって消費した。有機層を塩水で洗浄し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－１０７（１．１６ｍｇ、９９．１％）を得た。
【０５９４】
中間体Ｉ－１０８の合成
【０５９５】

【化１７３】



【０５９６】

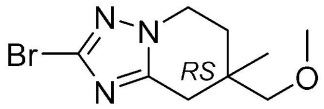
ＬｉＢＨ$_4$［１６９４９－１５－８］（１３１ｍｇ、５．７１３ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下で、乾燥ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０７（１．１６ｇ、３．８０９ｍｍｏｌ）の溶液に添加し、反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、余剰の反応物を、ＮＨ$_4$Ｃｌの飽和水溶液の添加によって消費した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２０ｇ、０／１００～１００／０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－１０８（３４５ｍｇ、収率：３６．４％）を得た。

【０５９７】

中間体Ｉ－１０９の合成

【０５９８】

【化１７４】



【０５９９】

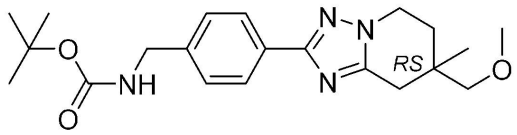
水素化ナトリウム［７６４６－６９－７］（５９ｍｇ、１．４７５ｍｍｏｌ）を、０℃、窒素雰囲気下で、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０８（２００ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を、同じ温度で３０分間、撹拌し、続いて、ヨードメタン［７４－８８－４］（７６ｕＬ、１．２２１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。水素化ナトリウム［７６４６－６９－７］（３３ｍｇ、０．８２５ｍｍｏｌ）及びヨードメタン［７４－８８－４］（２５ｕＬ、０．４０２ｍｍｏｌ）を、混合物に、０℃で添加した。混合物を、室温で、１６時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、余剰の反応物を、ＮＨ$_4$Ｃｌの飽和水溶液の添加によって消費した。有機層を塩水で洗浄し、真空中で濃縮し、黄色の固体として中間体Ｉ－１０９（２１２ｍｇ、収率：９９．３％）を得た。

【０６００】

中間体Ｉ－１１０の合成

【０６０１】

【化１７５】



【０６０２】

ガラス製圧力管において、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－｛［４－（テトラメチル－１３２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチル｝カルバメート［３３０７９４－３５－９］（３０１ｍｇ、０．９０３ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$［５３４－１７－８］（５８４ｍｇ、１．７９２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２［９５４６４－０５－４］（１００ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）を、ジオキサン（６．４ｍＬ）及び水（２．６ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０９（２１２ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ$_2$を吹き込みながら添加した。反応混合物を、９０℃で１６時間、撹拌した。水を添加し、次に、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥

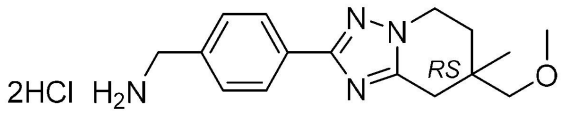
させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２５ｇ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～５０／５０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色のワックスとして中間体Ｉ－１１０（２７７ｍｇ、収率：８７．１％）を得た。

【０６０３】

中間体Ｉ－１１１の合成

【０６０４】

【化１７６】



【０６０５】

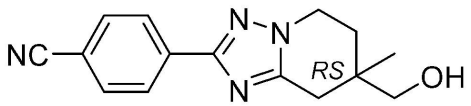
１，４－ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１．１ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を、室温で、丸底フラスコ中で、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－１１０（２７７ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に添加した。反応混合物を、室温で５分間、撹拌した。１，４－ジオキサン中のＨＣｌの４Ｍの溶液［７６４７－０１－０］（１．１ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を、反応物に添加した。混合物を、室温で、６時間撹拌した。粗生成物を真空中で濃縮して、茶色の固体として中間体Ｉ－１１１を得た（２５５ｍｇ、収率：９９．０％）。

【０６０６】

中間体Ｉ－１１２の合成

【０６０７】

【化１７７】



【０６０８】

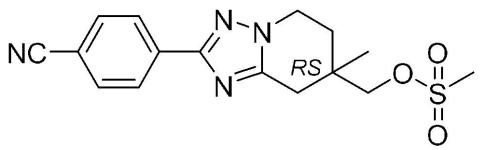
ガラス製圧力管において、４－シアノフェニルボロン酸［１２６７４７－１４－６］（５２５ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3［５３４－１７－８］（２．３０ｇ、７．０６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２［９５４６４－０５－４］（３９５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（８ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１０８（７９０ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2で吹き込みながら添加した。反応混合物を、９０℃で１６時間、撹拌した。水を添加し、次に、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２５ｇ、０／１００～８０／２０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、淡茶色の固体として中間体Ｉ－１１２（４９０ｍｇ、５５％）を得た。

【０６０９】

中間体Ｉ－１１３の合成

【０６１０】

【化１７８】



【０６１１】

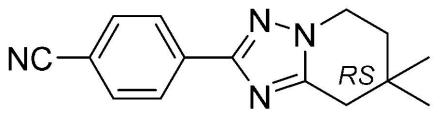
塩化メタンスルホニル［１２４－６３－０］（０．１８ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１１２（４８５ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン［１２１－４４－８］（０．３７ｍＬ、０．２８０ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ［１１２２－５８－３］（１２ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に滴下した。混合物を、室温で、１６時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ＤＣＭで抽出（３回）した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、淡茶色の固体として中間体Ｉ－１１３を得た（５６２ｍｇ、８９％）。

【０６１２】

中間体Ｉ－１１４の合成

【０６１３】

【化１７９】



【０６１４】

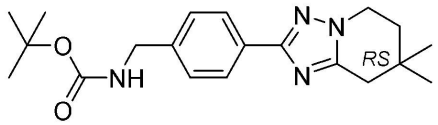
亜鉛粉末［７４４０－６６－６］（５２６ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）及びヨウ化ナトリウム［７６８１－８２－５］（４８３ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の中間体Ｉ－１１３（５６０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、１１０℃で１８時間、撹拌した。亜鉛粉末［７４４０－６６－６］（５当量、５２６ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）及びヨウ化ナトリウム［７６８１－８２－５］（２当量、４８３ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を、反応混合物に添加し、１１０℃で６時間、撹拌した。亜鉛粉末［７４４０－６６－６］（５当量、５２６ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）及びヨウ化ナトリウム［７６８１－８２－５］（２当量、４８３ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を、反応混合物に添加し、１１０℃で２１時間、撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を水で希釈して、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を、真空中で濃縮して、中間体Ｉ－１１４（３７５ｍｇ、８３％）を、黄色の固体として得た。

【０６１５】

中間体Ｉ－１１５の合成

【０６１６】

【化１８０】



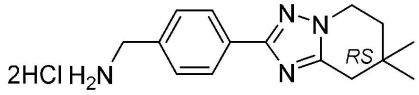
【０６１７】

丸底フラスコ中で、水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１６７ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を、乾燥メタノール（２０ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１１４（３７５ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（２６７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．５１ｍＬ、２．２２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で１８時間、撹拌した。水及びNH_3水溶液を添加し、混合物を、１０分間撹拌した。混合物を、セライトパッドで濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、ＭｅＯＨにより減圧下で濃縮した。混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を、無水$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、２５ｇ、０／１００～５０／５０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、溶媒を真空中で蒸発させて、白色の固体として中間体Ｉ－１１５を得た（２９１ｍｇ、５３％）。

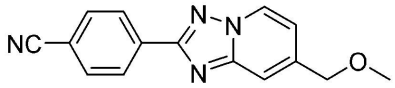
【０６１８】

中間体Ｉ－１１６の合成

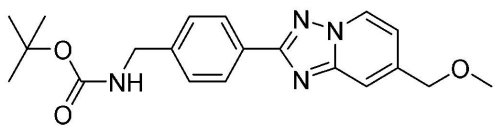
【０６１９】
【化１８１】



【０６２０】
ＤＣＭ（２ｍｌ）中の中間体Ｉ－１１５（１９４ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン１，４－ジオキサン中４Ｍ溶液［７６４７－０１－０］（１．１ｍｌ、４．４ｍｍｏｌ）を、室温で添加し、得られた混合物を、室温で１６時間、撹拌した。溶媒を高真空下で除去して、白色の固体として中間体Ｉ－１１６を得た（１７９ｍｇ、９９％）。
【０６２１】
中間体Ｉ－１１７の合成
【０６２２】
【化１８２】



【０６２３】
ねじ蓋バイアル瓶中で、Cs_2CO_3［５３４－１７－８］（３．８ｍｇ、１１．６６ｍｍｏｌ）を、１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１２（８７６ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）及びメトキシメチルトリフルオロホウ酸カリウム［９１０２５１－１１－５］（９４６ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2を吹き込みながら室温で添加した。次に、混合物をN_2で１０分間吹き込んだ。ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ３［１４４５０８５－７７－７］（２４５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びＲｕＰｈｏｓ［７８７６１８－２２－８］（１４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を、室温で添加し、混合物をN_2で１０分間吹き込んだ。次に、混合物を、１００℃で１６時間、撹拌した。反応物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗結晶を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ８０ｇ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＡｃＯＥｔ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮した。生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２ｘ２５ｇ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中のＡｃＯＥｔ）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－１１７（３２４ｍｇ、４１％）を得た。
【０６２４】
中間体Ｉ－１１８の合成
【０６２５】
【化１８３】



【０６２６】
水素化ホウ素ナトリウム［１６９４０－６６－２］（１４０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、メタノール（２０ｍＬ）及びジオキサン（１０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１１７（３２４ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、塩化ニッケル（ＩＩ）六水和物［７７９１－２０－０］（３５０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（０．８５ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）の懸濁液に、０℃で、少しずつ添加した。反応混合物を、室温で、１６時間撹拌した。水及び３ｍＬのNH_3水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、

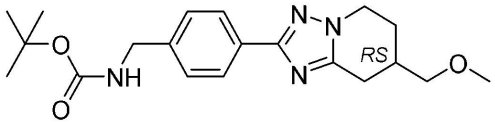
真空で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２５ｇ、０／１００～７０／３０のヘプタン中のＡｃＯＥｔ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色の固体として中間体Ｉ－１１８（３３６ｍｇ、収率：７３．６％）を得た。

【０６２７】

中間体Ｉ－１１９の合成

【０６２８】

【化１８４】



【０６２９】

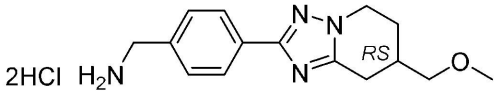
丸底フラスコ中、メタノール（１１．８ｍｌ）及び酢酸エチル（６．２ｍｌ）中の中間体Ｉ－１１８（３１１ｍｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$［１２１３５－２２－７］（１．０当量、１１９ｍｇ、０．８４７ｍｍｏｌ）を、０℃、窒素雰囲気下で、添加した。混合物を、Ｈ$_2$雰囲気下、室温で１８時間、撹拌した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ２５ｇ、０／１００～５０／５０のＤＣＭ中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として中間体Ｉ－１１９（２８９ｍｇ、９１％）を得た。

【０６３０】

中間体Ｉ－１２０の合成

【０６３１】

【化１８５】



【０６３２】

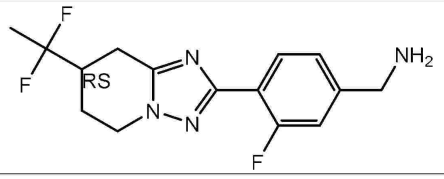
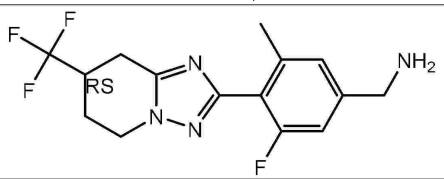
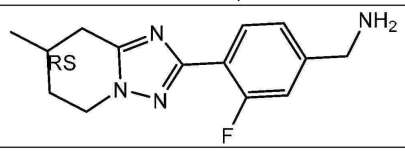
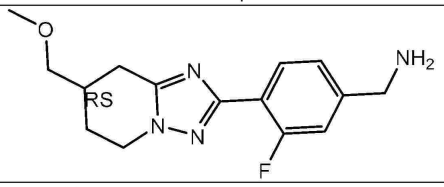
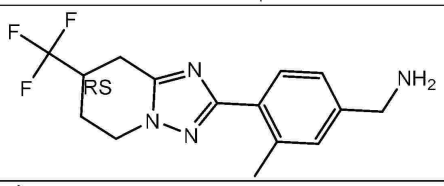
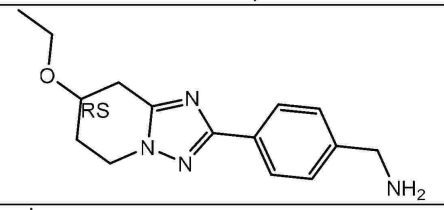
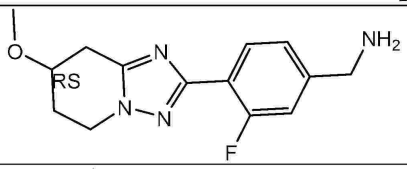
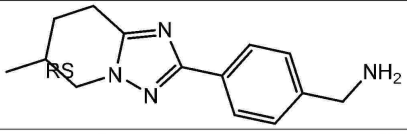
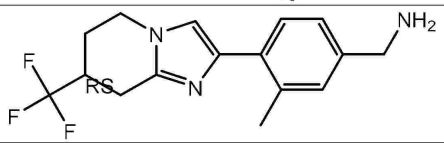
ジオキサン中のＨＣｌ［７６４７－０１－０］（１．１６ｍＬ、４．６３９ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ジクロロメタン（６ｍＬ）中の中間体Ｉ－１１９（２８８ｍｇ、０．７７３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で４時間、撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、白色の固体として中間体Ｉ－１２０を得た（２５１ｍｇ、収率：９３％）。

【０６３３】

次の表に含まれる中間体を、先に記載したのと同様の方法に従って、合成した。

【０６３４】

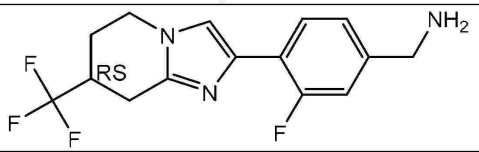
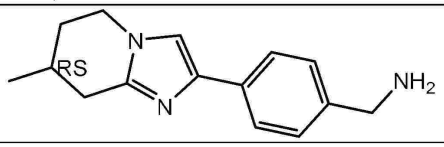
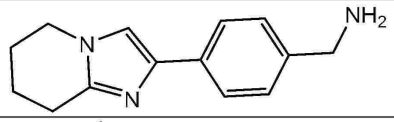
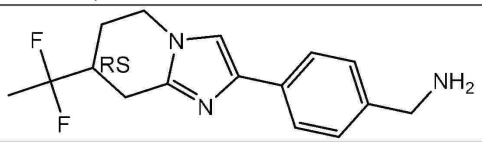
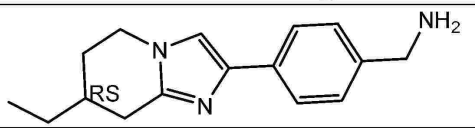
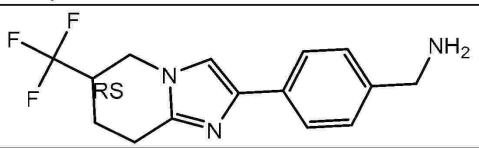
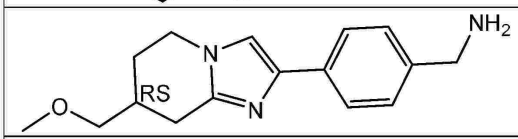
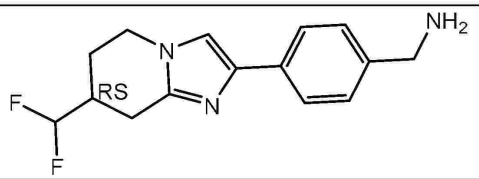
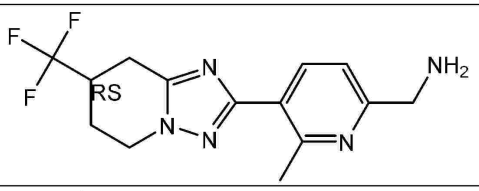
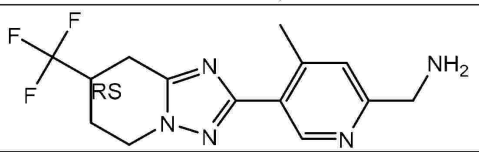
【表１－１】

構造	中間数
	I－121
	I－122
	I－123
	I－124
	I－125
	I－126
	I－127
	I－128
	I－129

【０６３５】

【表１－２】

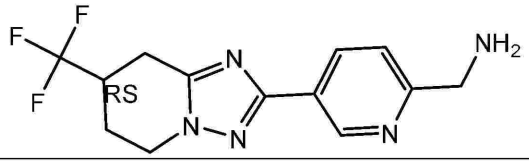
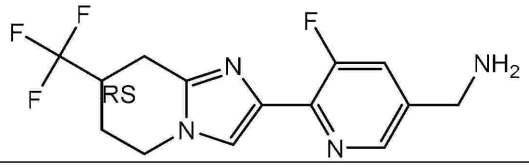
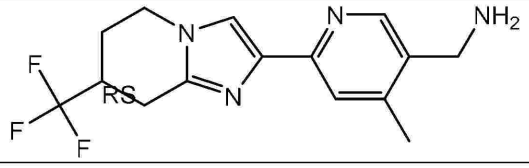
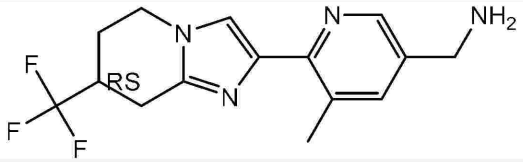
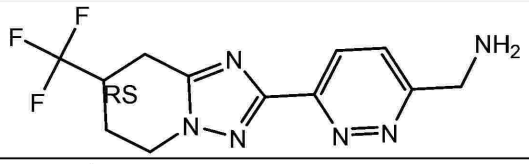
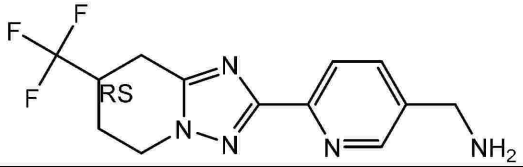
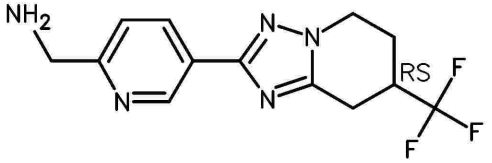
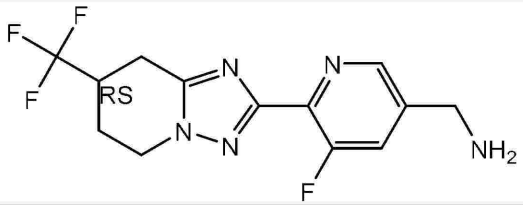
（上記表の続き）

構造	中間数
	I－130
	I－131
	I－132
	I－133
	I－134
	I－135
	I－136
	I－137
	I－138
	I－139

【０６３６】

【表１－３】

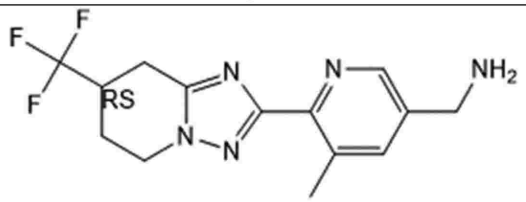
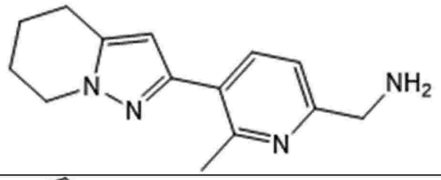
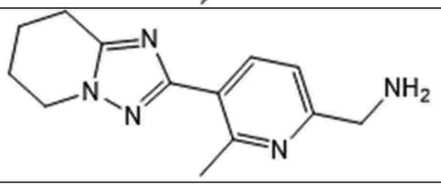
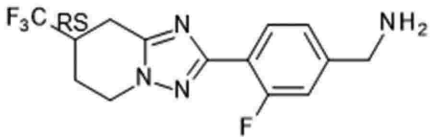
（上記表の続き）

構造	中間数
	I－140
	I－141
	I－142
	I－143
	I－144
	I－145
	I－146
	I－147

【０６３７】

【表１－４】

（上記表の続き）

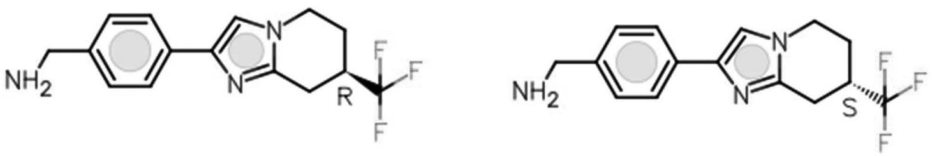
構造	中間数
	I－148
	I－149
	I－150
	I－150b

【０６３８】

中間体Ｉ－１５１ａ及びＩ－１５１ｂの合成

【０６３９】

【化１８６】



【０６４０】

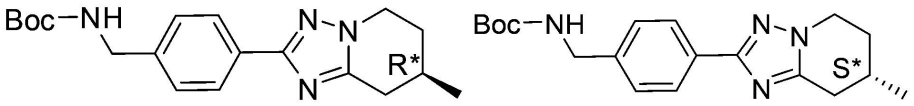
中間体Ｉ－１５１ａ及びＩ－１５１ｂを、中間体Ｉ－６ａ及びＩ－６ｂの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－１０（２．２ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。中間体Ｉ－１５１ａ（５０８ｍｇ、９９８％の純度、２２．９％）及び中間体Ｉ－１５１ｂ（４１５ｍｇ、純度９２％、１７．４％）を、白色の固体として得た。

【０６４１】

中間体Ｉ－１５２ａ及びＩ－１５２ｂの合成

【０６４２】

【化１８７】



【０６４３】

Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－ＳＺ５０ｍｍ長×３０ｍｍ　Ｉ

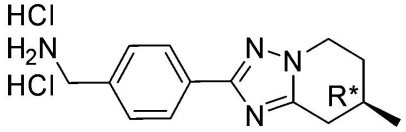
．Ｄ．を使用して、キラルＳＦＣ系によって、中間体Ｉ－１４（３９４ｇ、１１５０．５５ｍｍｏｌ）を精製した。３μｍ粒径、CO_2／メタノール１０／９０～５０／５０＋２０ｍＭ　NH_3、１００ｍｌ／分の勾配モードで、３５℃、ＢＰＲ２２００ｐｓｉ。ＤＡＤ検出器の捕捉周波数を、２２０ｎｍに設定した。これにより、中間体Ｉ－１５２ａ（１４４ｇ、３６．５５％、ＳＦＣによって２回分離した）を、白色の固体として、中間体Ｉ－１５２ｂ（１６１ｇ、４０．８６％）を、白色の固体として得た。

【０６４４】

中間体Ｉ－１５３の合成

【０６４５】

【化１８８】



【０６４６】

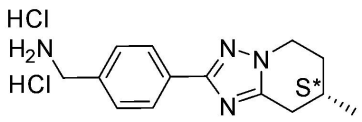
５Ｌの四つ口丸底フラスコに、中間体Ｉ－１５２ａ（１４４ｇ）及びＤＣＭ（３．２Ｌ）を、室温で添加した。上記混合物に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（気体）（７０５ｍＬ、４．０Ｍ）を、室温で滴下した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。沈殿した固形物を濾過により収集し、ＤＣＭ（２ｘ１Ｌ）で洗浄した。これにより、淡黄色の固体としてＩ－１５３を得た（１４２．４ｇ、９６．０８％）。

【０６４７】

中間体Ｉ－１５４の合成

【０６４８】

【化１８９】



【０６４９】

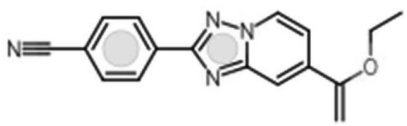
中間体Ｉ－１５４を、中間体Ｉ－１５３の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体１５２ｂ（１６１ｇ、４７０．１５１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（１４２．４ｇ、９６．０８％）を、明黄色の固体として得た。

【０６５０】

中間体Ｉ－１５５の合成

【０６５１】

【化１９０】



【０６５２】

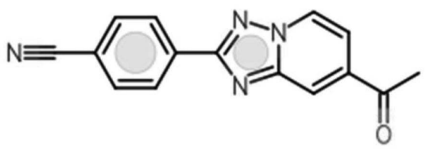
中間体Ｉ－１５５を、中間体Ｉ－７６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－１２（４．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（４．２ｇ、９５％）を、明茶色の固体として得た。

【０６５３】

中間体Ｉ－１５６の合成

【０６５４】

【化１９１】



【０６５５】

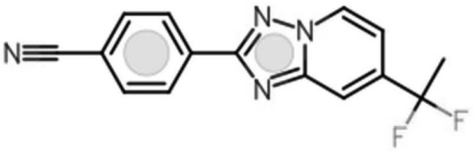
６ＭのＨＣｌ水溶液（８２ｍＬ、４９２ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、ジオキサン（１５ｍＬ）中のＩ－１５５（４．１９３ｇ、１４．４４３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１時間、撹拌した。反応混合物を水で希釈し、６ＮのＮａＯＨ水溶液の溶液でｐＨ１１に塩基性化し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させて、茶色の固体として中間体Ｉ－１５６を得た（３．６６５ｇ、９２％）。

【０６５６】

中間体Ｉ－１５７の合成

【０６５７】

【化１９２】



【０６５８】

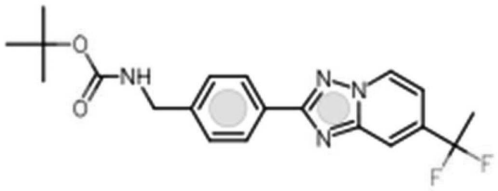
丸底フラスコ中で、ＤＡＳＴ［３８０７８－０９－０］（１．７５５ｍＬ、１３．２８０ｍｍｏｌ）を、乾燥ジクロロエタン（３３ｍＬ）中の中間体Ｉ－１５６（１．１６１ｇ、４．４２７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、窒素雰囲気下で、滴下した。混合物反応物を、４５℃で１２０時間、撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で０℃で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ８０ｇ上で、乾燥充填、０／１００～０／１００のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、濃縮して、茶色の固体として中間体Ｉ－１５７を得た（３３７ｍｇ、２６％）。

【０６５９】

中間体Ｉ－１５８の合成

【０６６０】

【化１９３】



【０６６１】

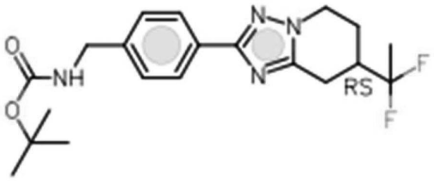
中間体Ｉ－１５８を、中間体Ｉ－４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－１５７（９２２ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（８７０ｍｇ、６７．７％）を、白色の固体として得た。

【０６６２】

中間体Ｉ－１５９の合成

【０６６３】

【化１９４】



【０６６４】

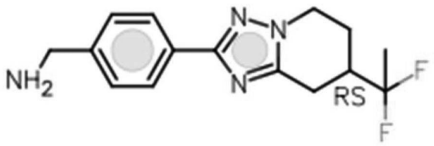
中間体Ｉ－１５９を、中間体Ｉ－５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－１５８（８０５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（６５１ｍｇ、８３．４％）を、白色の固体として得た。

【０６６５】

中間体Ｉ－１６０の合成

【０６６６】

【化１９５】



【０６６７】

中間体Ｉ－１６０を、中間体Ｉ－６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－１５９（６５１ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（６１４ｍｇ、定量的）を、白色の固体として得た。

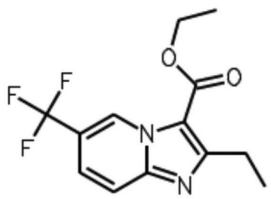
【０６６８】

中間体ＩＩの合成

中間体ＩＩ－１８

【０６６９】

【化１９６】



【０６７０】

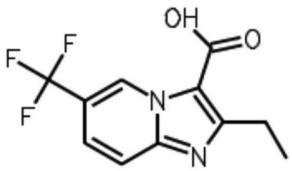
中間体ＩＩ－１８を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－５－（トリフルオロメチル）ピリジン［７４７８４－７０－６］（３ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。橙黄色の固体としてＩＩ－１８を得た（１．７ｇ、２８％、８８％の純度）。

【０６７１】

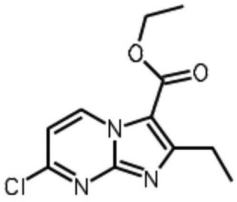
中間体ＩＩ－１９－ＬｉＣｌ塩

【０６７２】

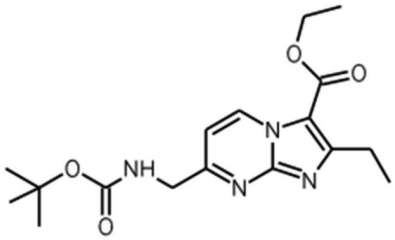
【化１９７】



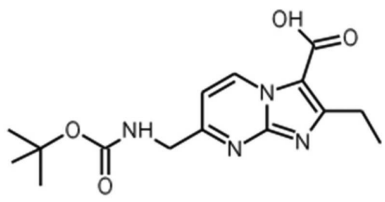
【０６７３】
水酸化リチウム一水和物［１３１０－６６－３］（７７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を、エタノールと水との混合物（１：１）１０ｍＬ中の中間体ＩＩ－１８（１９０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で加えた。反応混合物を、室温又は５０℃で１６時間、撹拌し、次に、ＨＣｌの溶液（１Ｍ、水溶液）によって、中和した。溶媒を、真空中で蒸発させて、中間体ＩＩ－１９を得た（１８９ｍｇ、定量的）。
【０６７４】
中間体ＩＩ－２０
【０６７５】
【化１９８】



【０６７６】
中間体ＩＩ－２０を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－クロロピリミジン［３９９３－７８－０］を使用して調製した。（２ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）を、出発材料として使用した。黄色固体として中間体ＩＩ－２０を得た（１．８ｇ、４４．７％）。
【０６７７】
中間体ＩＩ－２１
【０６７８】
【化１９９】



【０６７９】
中間体ＩＩ－２１を、中間体１２ｂの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－２０（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体Ｉ－２１を得た（９０ｍｇ、８５％の純度、１８．６％）。
【０６８０】
中間体ＩＩ－２２－ＮａＣｌ塩
【０６８１】
【化２００】



【０６８２】
中間体ＩＩ－２２を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、Ｉ

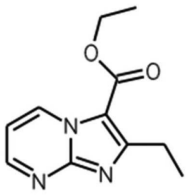
Ｉ－２１（１２０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体Ｉ－２２を得た（１２０ｍｇ、９０％の純度、９７．４％）。

【０６８３】

中間体ＩＩ－２３

【０６８４】

【化２０１】



【０６８５】

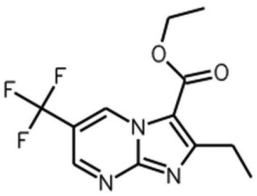
中間体ＩＩ－２３を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノピリミジン［１０９－１２－６］を使用して調製した。（５ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）を、出発材料として使用した。橙黄色の固体として中間体ＩＩ－２３を得た（８．７ｇ、７４．５％）。

【０６８６】

中間体ＩＩ－２４

【０６８７】

【化２０２】



【０６８８】

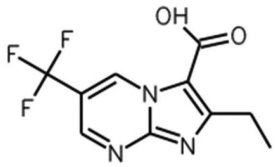
中間体ＩＩ－２４を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン［６９０３４－０８－８］（１．２ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体ＩＩ－２４を得た（８２５ｍｇ、９０％の純度、３５．１％）。

【０６８９】

中間体ＩＩ－２５

【０６９０】

【化２０３】



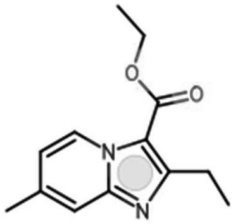
【０６９１】

丸底フラスコ中で、濃塩酸［７６４７－０１－０］（５ｍＬ）を中間体ＩＩ－２４（２５０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ）に添加し、反応混合物を、８５℃で３０時間、撹拌した。追加の濃塩酸［７６４７－０１－０］（２ｍＬ）を反応混合物に添加し、それを、９０℃で４６時間、撹拌した。溶媒を真空中で濃縮して、茶色の固体として中間体ＩＩ－２５を得た（２２６ｍｇ、収率：７０％）。

【０６９２】

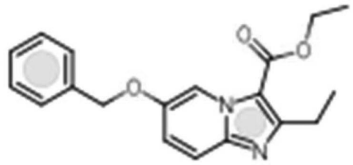
中間体ＩＩ－２６の合成

【０６９３】
【化２０４】

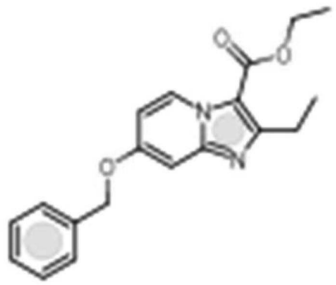


【０６９４】
中間体ＩＩ－２６を、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－ピコリン［６９５－３４－１］（３ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。橙黄色の固体としてＩＩ－２６を得た（４．７ｇ、７１．９％）。

【０６９５】
中間体ＩＩ－２７の合成
【０６９６】
【化２０５】

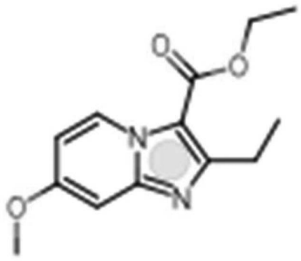


【０６９７】
中間体ＩＩ－２７を、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、５－（ベンジルオキシ）ピリジン－２－アミン［９６１６６－００－６］（１ｇ、５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。橙黄色の固体として中間体ＩＩ－２７を得た（１．１ｇ、６２．１％）。
【０６９８】
中間体ＩＩ－２８の合成
【０６９９】
【化２０６】



【０７００】
中間体ＩＩ－２８を、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、４－（ベンジルオキシ）ピリジン－２－アミン［８５３３３－２６－２］（０．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色固体として中間体ＩＩ－２８を得た（１．１ｇ、８４．３％）。
【０７０１】
中間体ＩＩ－２９の合成
【０７０２】

【化２０７】



【０７０３】

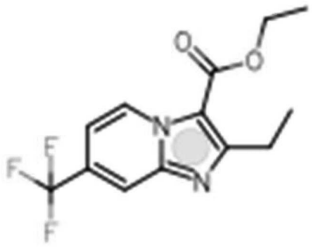
中間体ＩＩ－２９を、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－４－メトキシピリジン［１０２０１－７３－７］（５ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（６．７ｇ、６７％）。

【０７０４】

中間体ＩＩ－３０の合成

【０７０５】

【化２０８】



【０７０６】

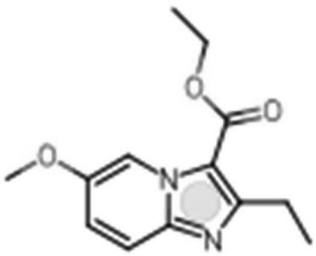
中間体ＩＩ－３０を、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジニルアミン［１０６４４７－９７－６］（５ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体としてＩＩ－３０を得た（３．６１ｇ、５６．８％）。

【０７０７】

中間体ＩＩ－３１の合成

【０７０８】

【化２０９】



【０７０９】

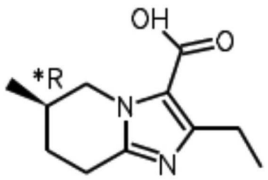
中間体ＩＩ－３１を、中間体ＩＩ－７ｄ１の合成に使用した手順と類似の手順に従い、２－アミノ－５－メトキシピリジン［１０１６７－９７－２］（２ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。橙黄色の固体としてＩＩ－３１を得た（２．３ｇ、５６．４％）。

【０７１０】

中間体ＩＩ－３２の合成

【０７１１】

【化２１０】



【０７１２】

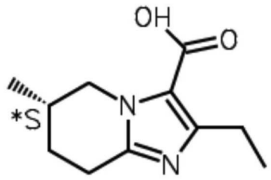
中間体ＩＩ－３２を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－４０（Ｒ＊）（１４２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。白色油状物として中間体ＩＩ－３２を得た（１２６ｍｇ、定量的）。

【０７１３】

中間体ＩＩ－３３の合成

【０７１４】

【化２１１】



【０７１５】

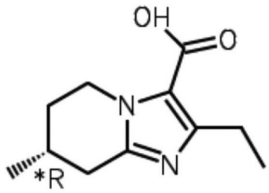
中間体ＩＩ－３３を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－３９（Ｓ＊）（１４２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。白色油状物として中間体ＩＩ－３３を得た（１２６ｍｇ、定量的）。

【０７１６】

中間体ＩＩ－３４－ＬｉＣｌ塩の合成。

【０７１７】

【化２１２】



【０７１８】

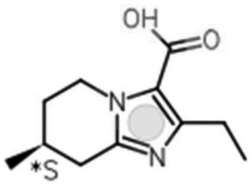
中間体ＩＩ－３４を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－４４（Ｒ＊）（１２４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡黄色の固体として中間体ＩＩ－３４を得た（１３１ｍｇ、９８．８％）。

【０７１９】

中間体ＩＩ－３５－ＬｉＣｌ塩の合成。

【０７２０】

【化２１３】



【０７２１】

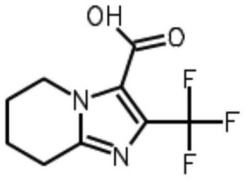
中間体ＩＩ－３５を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－４５（Ｓ＊）（１２１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡黄色の固体として中間体ＩＩ－３５を得た（１２７ｍｇ、９９％）。

【０７２２】

中間体ＩＩ－３６－ＬｉＣｌ塩の合成。

【０７２３】

【化２１４】



【０７２４】

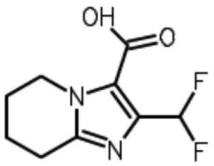
中間体ＩＩ－３６を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－４８（１６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。白色の固体としてＩＩ－３６を得た（２１５ｍｇ、９６．５％）。

【０７２５】

中間体ＩＩ－３７－ＬｉＣｌ塩の合成。

【０７２６】

【化２１５】



【０７２７】

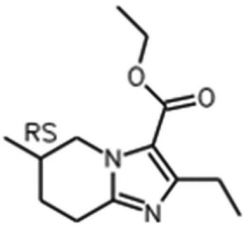
中間体ＩＩ－３７を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９８（１３０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。白色の固体としてＩ－３７を得た（１４４ｍｇ、９９．４％）。

【０７２８】

中間体ＩＩ－３８の合成

【０７２９】

【化２１６】



【０７３０】

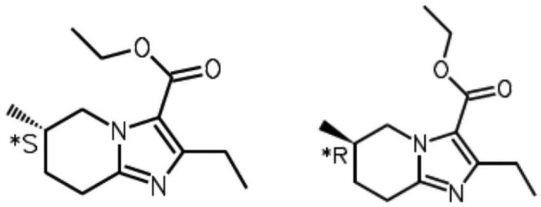
中間体ＩＩ－３８（９３９ｍｇ、９１％、淡黄色の固体）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－７ｇ（１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）から出発材料として調製した。

【０７３１】

中間体ＩＩ－３９（Ｓ＊）及びＩＩ－４０（Ｒ＊）の合成

【０７３２】

【化２１７】



【０７３３】

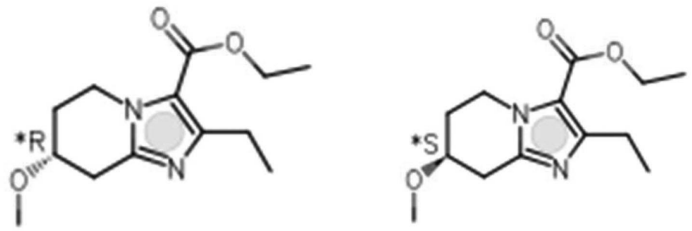
Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣによって、中間体ＩＩ－３８のバッチ（９３９ｍｇ、４ｍｍｏｌ）を精製した。５μｍの粒径、１００ｍｌ／分のＣＯ２（６５％）－イソプロパノール（３５％）＋０．１％ＤＥＡ、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の捕捉周波数を、２５２ｎｍに設定した。所望の画分を収集し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、中間体ＩＩ－３９（Ｓ＊）（２４３ｍｇ、２５．６％）及び中間体ＩＩ－４０（Ｒ＊）（２７０ｍｇ、２８．５％）を、淡黄色の油状物として得た。

【０７３４】

中間体ＩＩ－４１（Ｒ＊）及びＩＩ－４２（Ｓ＊）の合成

【０７３５】

【化２１８】



【０７３６】

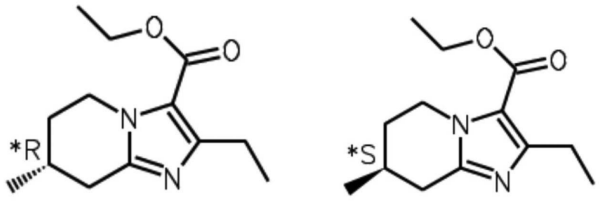
中間体ＩＩ－４１（Ｒ＊）及びＩＩ－４２（Ｓ＊）を、中間体ＩＩ－３９（Ｓ＊）及びＩＩ－４０（Ｒ＊）の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－５０（５１２ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。中間体ＩＩ－４１（Ｒ＊）（１６４ｍｇ、３１．７％）及び中間体ＩＩ－４２（Ｓ＊）（１６４ｍｇ、３１．７％）を、白色の固体として得た。

【０７３７】

中間体ＩＩ－４３、ＩＩ－４４（Ｒ＊）、及びＩＩ－４５（Ｓ＊）の合成

【０７３８】

【化２１９】



【０７３９】

酸化白金（ＩＶ）［１３１４－１５－４］（１７７ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を、メタノール（９．５ｍＬ）中の中間体ＩＩ－７ｅ（１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、N_2下で、添加した。次に、濃ＨＣｌ水溶液（２．５μＬ）を添加し、得られた懸濁液を、Ｈ

２雰囲気下、５０℃で１６時間、撹拌した。反応物を、セライト（登録商標）のパッドに通して濾過し、濾液を真空中で蒸発させて、明ベージュ色の固体として中間体ＩＩ－４３を得た（１ｇ、９６％）。

【０７４０】

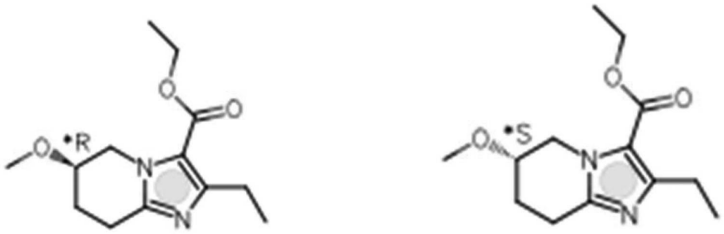
中間体ＩＩ－４３を、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用する、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上でのキラルＳＦＣによって精製した。５μｍ粒径、１００ｍｌ／分のCO_2（６５％）－イソプロパノール（１０％）＋０．１％ＤＥＡ、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の捕捉周波数を、２２０ｎｍに設定した。所望の画分を収集し、蒸発させ、真空下で乾燥させて、中間体ＩＩ－４４（Ｒ＊）（３７２ｍｇ、３５．８％）及び中間体ＩＩ－４５（Ｓ＊）（３６４ｍｇ、３５．１％）を、淡黄色の固体として得た。

【０７４１】

中間体ＩＩ－４６（Ｒ＊）及びＩＩ－４７（Ｓ＊）の合成

【０７４２】

【化２２０】



【０７４３】

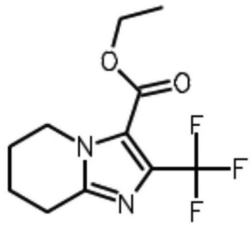
中間体ＩＩ－４６（Ｒ＊）（１６１ｍｇ、３１．４％）及びＩＩ－４７（Ｓ＊）（１０３ｍｇ、２０．１％）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－３１（５００ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７４４】

中間体ＩＩ－４８の合成

【０７４５】

【化２２１】



【０７４６】

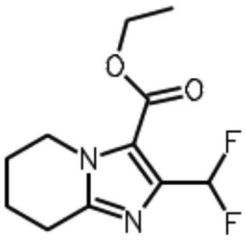
中間体ＩＩ－４８（８４５ｍｇ、６３．３％、無色の油状物）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－５ａ（１．３ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７４７】

中間体ＩＩ－４９の合成

【０７４８】

【化２２２】



【０７４９】

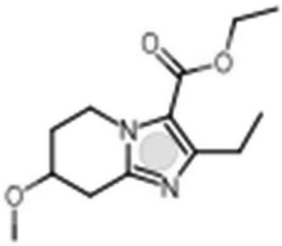
中間体ＩＩ－４９（６７０ｍｇ、４３．５％、無色の油状物）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と同様の手順に従い、中間体ＩＩ－５ｂ（１．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７５０】

中間体ＩＩ－５０の合成

【０７５１】

【化２２３】



【０７５２】

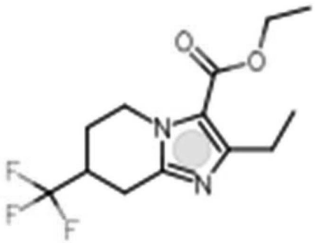
中間体ＩＩ－５０（５１２ｍｇ、７５％、無色の油状物）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－２９（６６５ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７５３】

中間体ＩＩ－５１の合成

【０７５４】

【化２２４】



【０７５５】

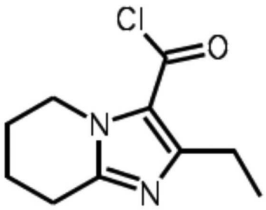
中間体ＩＩ－５１（６９８ｍｇ、７３．４％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と同様の手順に従い、中間体ＩＩ－３０（９３８ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７５６】

中間体ＩＩ－５２の合成

【０７５７】

【化２２５】



【０７５８】

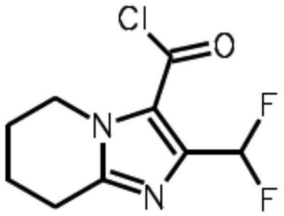
丸底フラスコ中で、塩化チオニル（１２０ｍＬ、１．６４５ｍｏｌ）を、中間体ＩＩ－１７ａ（８ｇ、４１．１８８ｍｍｏｌ）に、室温で滴下した。反応混合物を、６０℃で２時間、撹拌した。トルエンを添加し、混合物を真空中で濃縮して、黄色の固体として中間体ＩＩ－５２を得た（８．８ｇ、９９．５％）。

【０７５９】

中間体ＩＩ－５３の合成

【０７６０】

【化２２６】



【０７６１】

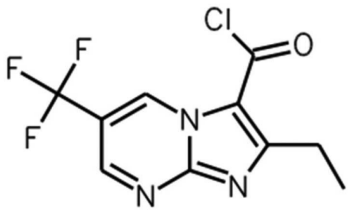
中間体ＩＩ－５３を、中間体ＩＩ－５２の合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－３７（１４４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡橙黄色の固体として中間体ＩＩ－５３を得た（１５４ｍｇ、９９．８％）。

【０７６２】

中間体ＩＩ－５４の合成

【０７６３】

【化２２７】



【０７６４】

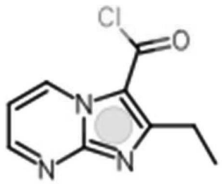
中間体ＩＩ－５４（２４２ｍｇ、７０％の純度、１００％、暗茶色の固体）を、中間体ＩＩ－５２の合成に使用した手順と同様の手順に従い、中間体ＩＩ－２５（２２６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。暗茶色の固体として中間体ＩＩ－５４を得た（２４２ｍｇ、７０％の純度、１００％）。

【０７６５】

中間体ＩＩ－５５の合成

【０７６６】

【化２２８】



【０７６７】

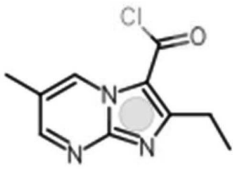
中間体ＩＩ－５５を、中間体ＩＩ－５２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－８３（１０ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。暗茶色の固体として中間体ＩＩ－５５を得た（１１５ｇ、９５％の純度、１００％）。

【０７６８】

中間体ＩＩ－５６の合成

【０７６９】

【化２２９】



【０７７０】

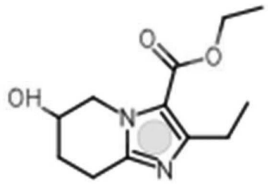
中間体ＩＩ－５２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－３ａ（４７２ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して中間体ＩＩ－５６（４７０ｍｇ、８９．５％、淡橙黄色の固体）を、製造した。淡橙黄色の固体として中間体ＩＩ－５６を得た（４７０ｍｇ、８９．５％）。

【０７７１】

中間体ＩＩ－５７の合成

【０７７２】

【化２３０】



【０７７３】

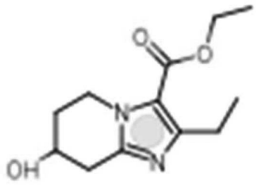
バイアル瓶中で、乾燥ＥｔＯＨ／ＴＨＦ（１：１）混合物（３０ｍＬ）を、中間体ＩＩ－７ｈ（１．０６８ｇ、３．２９２ｍｍｏｌ）及びＰｄ／Ｃ１０％（７００．８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）に添加した。バイアル瓶をスチール容器に入れ、水素ガスで３回パージし、１０バールの水素で加圧した。混合物を、３０℃で１９時間、撹拌し、２０バールの水素下、３０℃で４時間、撹拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を蒸発させた。粗材料を、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、溶媒を真空中で除去して、オフホワイト色の固体として中間体ＩＩ－５７を得た（３４０ｍｇ、４１．２％）。

【０７７４】

中間体ＩＩ－５８の合成

【０７７５】

【化２３１】



【０７７６】

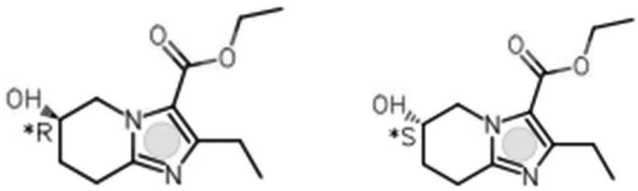
中間体ＩＩ－５８を、中間体ＩＩ－５７の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－２８（１ｇ、３．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡黄色の固体として中間体ＩＩ－５８を得た（５４０ｍｇ、６９．４％）。

【０７７７】

中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）及びＩＩ－６０（Ｓ＊）の合成

【０７７８】

【化２３２】



【０７７９】

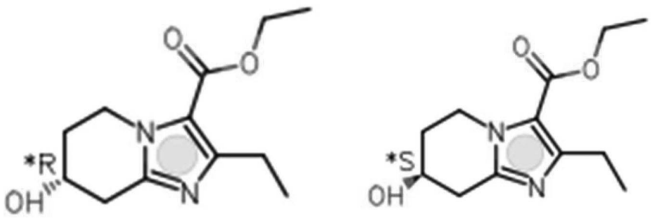
中間体ＩＩ－５７（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣ（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ａｍｙｌｏｓｅ－１カラム、２５０＊３０ｍｍ、５μｍ、１００ｍｌ／分のCO_2（２０％）／ＭｅＯＨ（８０％）／ＤＥＡ（０．１％）、３０℃、１５０バールでの定組成モード）によって、分離した。ＤＡＤ検出器の捕捉周波数を、２２０ｎｍに設定した。各画分を$NaHCO_3$飽和水溶液の溶液で希釈した後、ＤＣＭで抽出した（２回）。合わせた有機層を、無水$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）（７２ｍｇ、３５．６％）及び中間体ＩＩ－６０（Ｓ＊）（７３ｍｇ、３６．１％）を得た。

【０７８０】

中間体ＩＩ－６１（Ｒ＊）及びＩＩ－６２（Ｓ＊）（ＶＩＬＬ＿ｍｃａｌｌｅｓ＿１３８２＿１及び２）の合成

【０７８１】

【化２３３】



【０７８２】

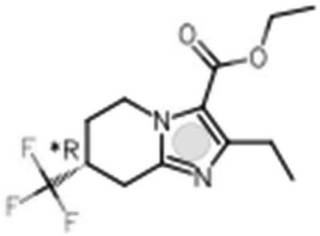
中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）及びＩＩ－６０（Ｓ＊）の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－５８（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して、中間体ＩＩ－６１（Ｒ＊）（７２ｍｇ、３６．３％）及び中間体ＩＩ－６２（Ｓ＊）（５９ｍｇ、２９．８％）を調製した。

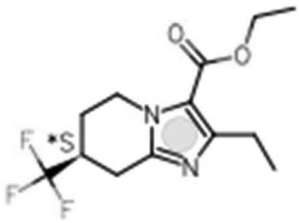
【０７８３】

中間体ＩＩ－６３（Ｒ＊）及びＩＩ－６４（Ｓ＊）の合成

【０７８４】

【化２３４】





【０７８５】

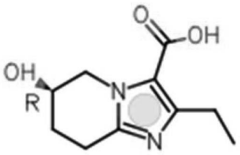
中間体ＩＩ－６３（Ｒ＊）（２３５ｍｇ、３２．９％、白色の固体）及びＩＩ－６４（Ｓ＊）（２３２ｍｇ、３２．８％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）及びＩＩ－６０（Ｓ＊）の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－５１（７００ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７８６】

中間体ＩＩ－６５－－ＮａＣｌ塩の合成

【０７８７】

【化２３５】



【０７８８】

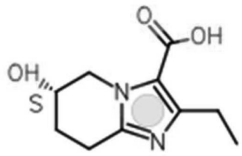
中間体ＩＩ－６５（８１．２ｍｇ、定量的、淡橙黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）（７２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７８９】

中間体ＩＩ－６６－ＮａＣｌ塩の合成

【０７９０】

【化２３６】



【０７９１】

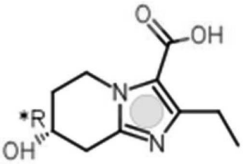
中間体ＩＩ－６６（８２ｍｇ、定量的、黄色がかった淡色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－６０（Ｓ＊）（７３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０７９２】

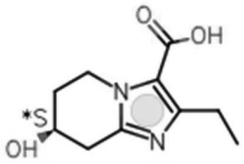
中間体ＩＩ－６７－ＮａＣｌ塩の合成

【０７９３】

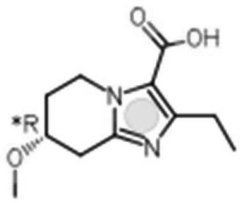
【化２３７】



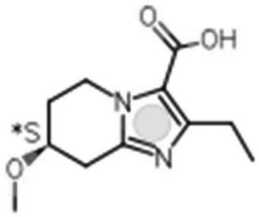
【０７９４】
中間体ＩＩ－６７（７８．９ｍｇ、９９％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－６１（Ｒ＊）（７０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０７９５】
中間体ＩＩ－６８－ＮａＣｌ塩の合成
【０７９６】
【化２３８】



【０７９７】
中間体ＩＩ－６８（７０ｍｇ、定量的、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－６２（Ｓ＊）（５９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０７９８】
中間体ＩＩ－６９－ＮａＣｌ塩の合成
【０７９９】
【化２３９】

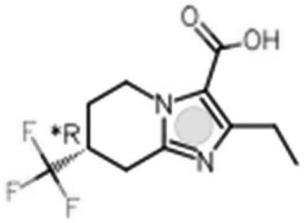


【０８００】
中間体ＩＩ－６９（７０ｍｇ、９８．９％、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－４１（Ｒ＊）（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８０１】
中間体ＩＩ－７０－ＮａＣｌ塩の合成
【０８０２】
【化２４０】

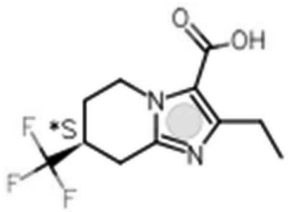


【０８０３】
中間体ＩＩ－７０（８９．６ｍｇ、９９％、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－４２（Ｒ＊）（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８０４】
中間体ＩＩ－７１－ＮａＣｌ塩の合成

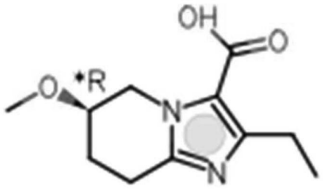
【０８０５】
【化２４１】



【０８０６】
中間体ＩＩ－７１（９２ｍｇ、９８．９％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－６３（Ｒ＊）（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８０７】
中間体ＩＩ－７２－ＮａＣｌ塩の合成
【０８０８】
【化２４２】

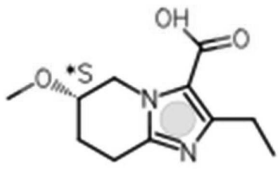


【０８０９】
中間体ＩＩ－７２（８８．４ｍｇ、９９％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－６４（Ｒ＊）（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８１０】
中間体ＩＩ－７３－ＮａＣｌ塩の合成
【０８１１】
【化２４３】



【０８１２】
中間体ＩＩ－７３（１１３ｍｇ、９８．８％、ベージュ色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－４６（Ｒ＊）（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８１３】
中間体ＩＩ－７４－ＮａＣｌ塩の合成
【０８１４】

【化２４４】



【０８１５】

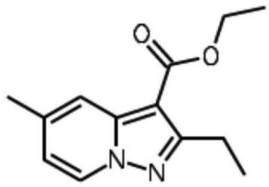
中間体ＩＩ－７４（１１２ｍｇ、９５％、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－４７（Ｒ＊）（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８１６】

中間体ＩＩ－７５の合成

【０８１７】

【化２４５】



【０８１８】

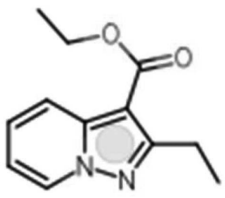
４－メチルピリジン［１０８－８９－４］（０．５０ｍｌ、５．ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（２５ｍｌ）中のｏ－（２，４－ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン［１７５０８－１７－７］（１．００ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、４０℃で２４時間、撹拌した。溶媒を真空中で除去し、反応混合物を、ＤＭＦ（２５ｍｌ）に溶解した。エチル２－ペンチノエート［５５３１４－５７－３］（１．００ｍＬ、７．３６ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（２．０９ｇ、１５．１２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、室温で２４時間、撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（７５ｍｌ）で希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ（無水ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、溶媒を真空中で除去し、黄色の固体として中間体ＩＩ－７５を得た（６５５ｍｇ、５５％）。

【０８１９】

中間体ＩＩ－７６の合成

【０８２０】

【化２４６】



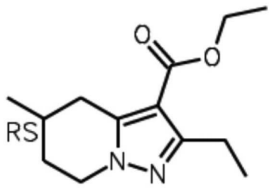
【０８２１】

中間体ＩＩ－７６（６５２ｍｇ、４６．９％、黄色がかった固体）を、中間体ＩＩ－７５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、１－アミノピリジン－１－イウムヨージド［６２９５－８７－０］（１．４ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８２２】

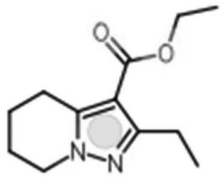
中間体ＩＩ－７７の合成

【０８２３】
【化２４７】

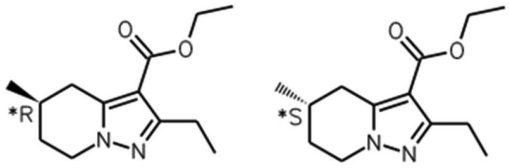


【０８２４】
酸化白金（ＩＶ）［１３１４－１５－４］（６６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、ＥｔＯＨ（６ｍＬ）中の中間体ＩＩ－７５（６５５ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下で添加した。次に、ＨＣｌ（濃縮、水溶液）（５μｌ）を添加し、得られた懸濁液を、窒素雰囲気下、６０℃で１６時間、撹拌した。酸化白金（ＩＶ）（６６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、６０℃で更に１８時間、撹拌した。反応は完了しておらず、酸化白金（ＩＶ）（６６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を、３０時間かけて、４回添加し、反応混合物を６０℃で撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）のパッドを通して濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製して、淡黄色の固体として中間体ＩＩ－７７を得た（４３２ｍｇ、６４％）。

【０８２５】
中間体ＩＩ－７８の合成
【０８２６】
【化２４８】



【０８２７】
中間体ＩＩ－７８（６５３ｍｇ、９７．７％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－７７の合成に使用した手順と同様の手順に従い、中間体ＩＩ－７６（６５０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８２８】
中間体ＩＩ－７９（Ｒ＊）及びＩＩ－８０（Ｓ＊）の合成
【０８２９】
【化２４９】

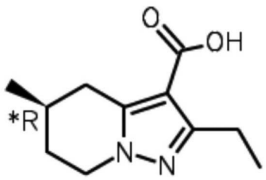


【０８３０】
中間体ＩＩ－５９（Ｒ＊）及びＩＩ－６０（Ｓ＊）の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－７７（４３２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して、中間体ＩＩ－７９（Ｒ＊）（１６１ｍｇ、３６．９％）及びＩＩ－８０（Ｓ＊）（１６５ｍｇ、３７．８％）を調製した。
【０８３１】

中間体ＩＩ－８１－ＮａＣｌ塩の合成

【０８３２】

【化２５０】



【０８３３】

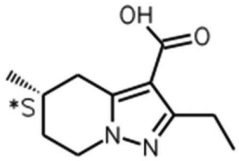
中間体ＩＩ－８１（１２２ｍｇ、９２％、淡黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－７９（Ｒ＊）（１４０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８３４】

中間体ＩＩ－８２－ＮａＣｌ塩の合成

【０８３５】

【化２５１】



【０８３６】

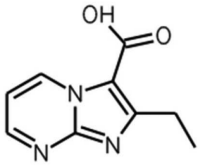
中間体ＩＩ－８２（１９７ｍｇ、９９．４％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－８０（Ｒ＊）（１５８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８３７】

中間体ＩＩ－８３の合成

【０８３８】

【化２５２】



【０８３９】

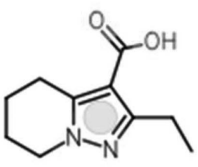
中間体ＩＩ－８３（２２ｇ、９９．９％、淡黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－２３（２５ｇ、１１２．９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８４０】

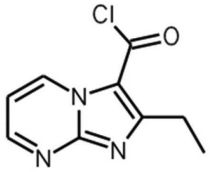
中間体ＩＩ－８４－ＮａＣｌ塩の合成

【０８４１】

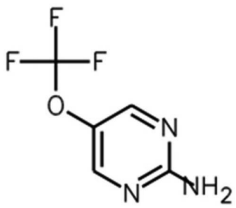
【化２５３】



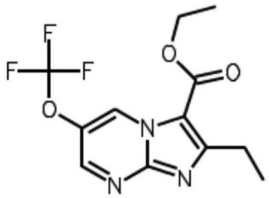
【０８４２】
中間体ＩＩ－８４（１３３ｍｇ、９９％、淡黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－７８（８０ｍｇ、１１２．９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８４３】
中間体ＩＩ－８５の合成
【０８４４】
【化２５４】



【０８４５】
中間体ＩＩ－８５（２６．９ｇ、定量的、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－５２の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－８３（２４ｇ、１２５．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８４６】
中間体ＩＩ－８６
【０８４７】
【化２５５】

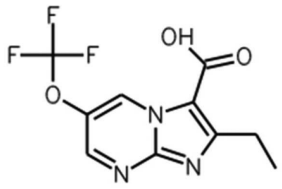


【０８４８】
密閉管中、２－クロロ－５－（トリフルオロメトキシ）ピリミジン［１２６１８１２－５２－５］（３００ｍｇ、１．４３６ｍｍｏｌ）と水酸化アンモニウム［１３３６－２１－６］（１３ｍＬ、８３．９２６ｍｍｏｌ）との混合物を、８５℃で１６時間、撹拌した。混合物を真空中で蒸発させて、茶色の固体として中間体ＩＩ－８６を得た（２９５ｍｇ、９４％）。
【０８４９】
中間体ＩＩ－８７
【０８５０】
【化２５６】

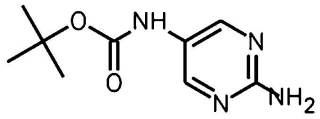


【０８５１】
中間体ＩＩ－８７（６９ｍｇ、７２％の純度、１２．１％）を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－８６（２９５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

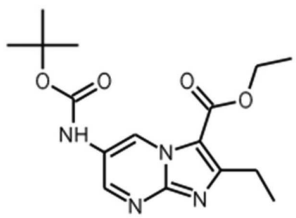
【０８５２】
中間体ＩＩ－８８－ＮａＣｌ塩
【０８５３】
【化２５７】



【０８５４】
中間体ＩＩ－８８（５３ｍｇ、９７．８％）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－８７（５３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８５５】
中間体ＩＩ－８９
【０８５６】
【化２５８】

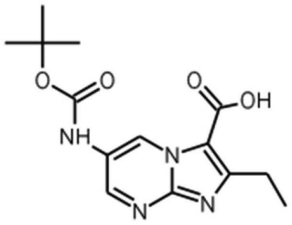


【０８５７】
Ｐｄ／Ｃ［７４４０－０５－３］（０．２ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）を、丸底フラスコ中で、メタノール（１６ｍＬ）中の２－アミノ－５－ニトロピリミジン［３０７３－７７－６］（１ｇ、７．１３８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、窒素雰囲気下で添加した。混合物を、H_2雰囲気下［１３３３－７４－０］で、室温で１６時間、撹拌した。次に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔブチル［２４４２４－９９－５］（２．０４ｍＬ、６．７８６ｍｍｏｌ）を０℃で添加して、混合物を０℃で６時間、撹拌した。反応物を、セライトのパッドを通して、濾過した。溶媒を真空中で濃縮し、無色の油状物を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ８０ｇ、０／１００～６０／４０のヘプタン中のＡｃＯＥｔ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、黄色の固体として中間体ＩＩ－８９を得た（１．０５２ｇ、６９％）。
【０８５８】
中間体ＩＩ－９０の合成
【０８５９】
【化２５９】



【０８６０】
出発材料として中間体ＩＩ－８９（４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９０（１２７ｍｇ、２０％）を調製した。
【０８６１】
中間体ＩＩ－９１－ＮａＣｌ塩の合成
【０８６２】

【化２６０】



【０８６３】

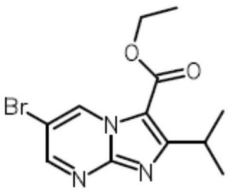
中間体ＩＩ－９１（１８３ｍｇ、９９．６％、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－９０（１６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８６４】

中間体ＩＩ－９２の合成

【０８６５】

【化２６１】



【０８６６】

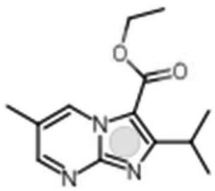
出発材料として２－アミノ－５－ブロモピリミジン［７１５２－８２－１］（１ｇ、５．７ｍｍｏｌ）及びイソブチリル酢酸エチル［７７５２－１５－０］（１．５ｍＬ、８．６ｍｍｏｌ）を使用し、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９２（４６４ｍｇ、２５％、黄色の固体）を調製した。

【０８６７】

中間体ＩＩ－９３の合成

【０８６８】

【化２６２】



【０８６９】

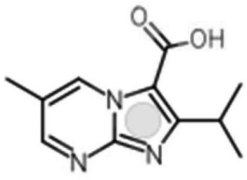
中間体ＩＩ－９３（３３１ｍｇ、９５．９％、黄色の固体）を、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－９２（４５４ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８７０】

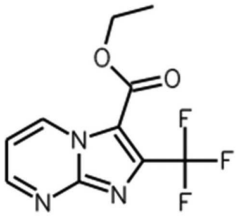
中間体ＩＩ－９４－ＫＣｌ塩の合成

【０８７１】

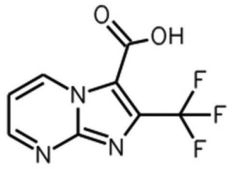
【化２６３】



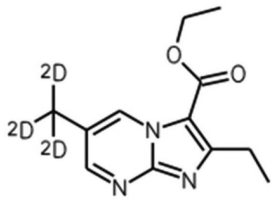
【０８７２】
炭酸カリウム水溶液（１．１ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）を、エタノール（３．０ｍＬ）中の中間体ＩＩ－９３（１３０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、９０℃で１６時間、撹拌した。炭酸カリウム水溶液（１．４ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、それを、９０℃で１時間、撹拌した。溶液を、ｐＨ＝７になるまで１ＭのＨＣｌで酸性化し、溶媒を真空中で濃縮して、黄色がかった固体として中間体ＩＩ－９４を得た（１４７ｍｇ、８２％）。
【０８７３】
中間体ＩＩ－９５の合成
【０８７４】
【化２６４】



【０８７５】
出発材料として２－アミノピリミジン［１０９－１２－６］（２．５ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）及びエチル４，４，４－トリフルオロアセトアセテート［３７２－３１－６］（４．６ｍＬ、２５．５ｍｍｏｌ）を使用し、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９５（１．８ｇ、９５％）を調製した。
【０８７６】
中間体ＩＩ－９６－Ｌｉ塩の合成
【０８７７】
【化２６５】



【０８７８】
中間体ＩＩ－９６（１７４ｍｇ、８０％の純度、８３．４％）を、中間体ＩＩ－１７ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９５（１５８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。
【０８７９】
中間体ＩＩ－９７の合成
【０８８０】
【化２６６】



【０８８１】
丸底フラスコ中で、Et_2O中の溶液中のＺｎ（CD_{23}（８５０ｍｇ、８．３７ｍｍ

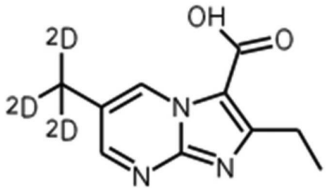
ｏｌ）を、窒素雰囲気下で、無水ジオキサン（５０ｍｌ）中のＰｄ（ｄｐｐｆ）$_2$Ｃｌ$_2$（５６０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）と中間体ＩＩ－９２（２．０ｇ、６．７ｍｍｏｌ）との混合物に添加した。反応混合物を、５５℃で１６時間、撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$（飽和水溶液）の溶液を、０℃で滴下した。固体を濾別し、ＤＣＭ及びＭｅＯＨ（９：１）の溶液で、洗浄した。有機層を乾燥させ（無水ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、８０ｇ、勾配：０／１００～５０／５０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空で濃縮して、茶色の固体として中間体ＩＩ－９７を得た（１．２ｇ、７２％）。

【０８８２】

中間体ＩＩ－９８－ＮａＣｌ塩の合成

【０８８３】

【化２６７】



【０８８４】

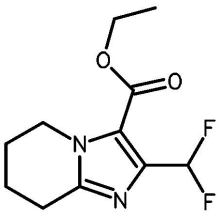
中間体ＩＩ－９８（２２３ｍｇ、９９．８％）を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９７（２００ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０８８５】

中間体ＩＩ－９８の合成

【０８８６】

【化２６８】



【０８８７】

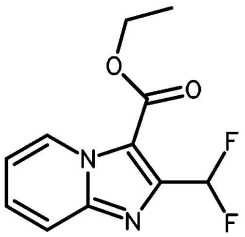
中間体ＩＩ－９８を、中間体ＩＩ－１６の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９９（１．３ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。ＩＩ－９８を、無色の油状物として得た（８４５ｍｇ、６３％）。

【０８８８】

中間体ＩＩ－９９の合成

【０８８９】

【化２６９】



【０８９０】

出発材料として２－アミノピリジン［５０４－２９－０］（１．３２ｇ、１４．０２ｍ

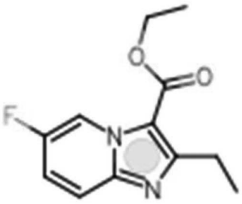
ｍｏｌ）を使用し、中間体ＩＩ－７ｄの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９９（０．２３ｇ、２４％）を調製した。

【０８９１】

中間体ＩＩ－１００の合成

【０８９２】

【化２７０】



【０８９３】

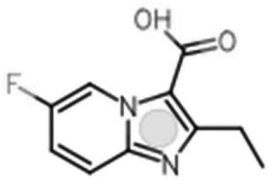
出発材料として、中間体ＩＩ－１ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、プロピオニル酢酸エチル［４９４９－４４－４］（５００ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）及び２－アミノ－５－フルオロピリジン［２１７１７－９６－４］（９８３μＬ、６．７ｍｍｏｌ）を使用して中間体ＩＩ－１００を調製した。（５７３ｍｇ、５３．８％）を、黄色がかった固体として得た。

【０８９４】

中間体ＩＩ－１０１－ＫＣｌ塩の合成

【０８９５】

【化２７１】



【０８９６】

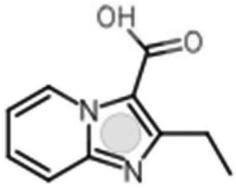
中間体ＩＩ－１０１を、中間体ＩＩ－３ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１００（１８０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。（２１５ｍｇ、９８．８％）を、黄色の固体として得た。

【０８９７】

中間体ＩＩ－１０２－ＬｉＣｌ塩の合成。

【０８９８】

【化２７２】



【０８９９】

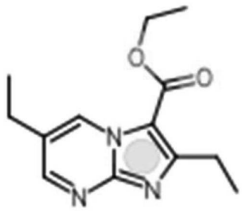
中間体ＩＩ－１０２（１４９ｍｇ、９９．９％、白色の固体）を、中間体ＩＩ－８ｅの合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－１ｄ（１３３ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。

【０９００】

中間体ＩＩ－１０３の合成

【０９０１】

【化２７３】



【０９０２】

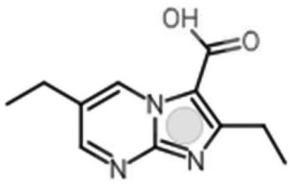
中間体ＩＩ－１０３を、中間体ＩＩ－２ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１ａ（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体ＩＩ－１０３を得た（１３５ｍｇ、３４．３％）。

【０９０３】

中間体ＩＩ－１０４－ＮａＣｌ塩の合成

【０９０４】

【化２７４】



【０９０５】

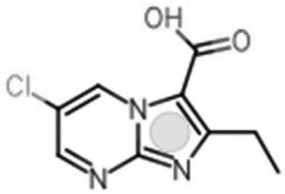
中間体ＩＩ－１０４を、中間体ＩＩ－８ａの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１０３（１１０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体ＩＩ－１０４を得た（１１６ｍｇ、９９％）。

【０９０６】

中間体ＩＩ－１０５－ＫＣｌ塩の合成

【０９０７】

【化２７５】



【０９０８】

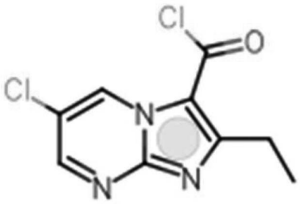
中間体ＩＩ－１０５を、中間体ＩＩ－９４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１ｃ（４８５ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色の固体として中間体ＩＩ－１０５を得た（１．２ｇ、９５．４％）。

【０９０９】

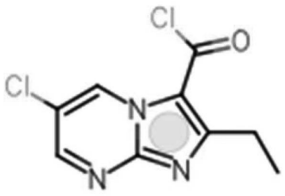
中間体ＩＩ－１０６－ＫＣｌ塩の合成

【０９１０】

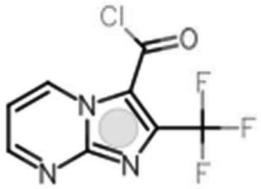
【化２７６】



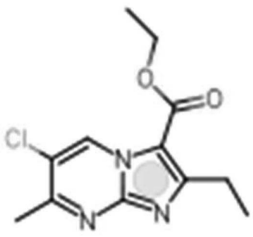
【０９１１】
中間体ＩＩ－１０６を、中間体ＩＩ－２５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１０５（１．２ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。茶色の固体として中間体ＩＩ－１０６を得た（１．３ｇ、９９．９％）。
【０９１２】
中間体ＩＩ－１０７－ＬｉＣｌ塩の合成
【０９１３】
【化２７７】



【０９１４】
中間体ＩＩ－１０７を、中間体ＩＩ－２５の合成に使用した手順に類似した手順に従い、中間体ＩＩ－３７（１４４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡橙黄色の固体として中間体ＩＩ－１０７を得た（１５４ｍｇ、９９．８％）。
【０９１５】
中間体ＩＩ－１０８－ＫＣｌ塩の合成
【０９１６】
【化２７８】



【０９１７】
中間体ＩＩ－１０８を、中間体ＩＩ－２５の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－９６（２０７ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。淡橙黄色の固体として中間体ＩＩ－１０８を得た（２３０ｍｇ、９９．５％）。
【０９１８】
中間体ＩＩ－１０９の合成
【０９１９】
【化２７９】



【０９２０】
丸底フラスコ中で、鉄（ＩＩＩ）アセチルアセトネート［１４０２４－１８－１］（２３７ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（２７ｍｌ）及びＮＭＰ（２．２ｍｌ）中の中間体ＩＩ－１０（１．８８ｇ、６．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、窒素雰囲気下で、添加した。メチルマグネシウムブロミド（Et_2O中の３Ｍの溶液、４．３５ｍｌ、１

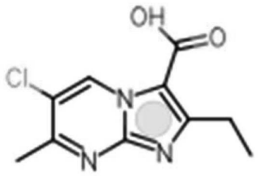
３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、０℃で３時間、撹拌した。ＮＨ４Ｃｌ（飽和水溶液）の溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（無水ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、８０ｇ、勾配：０／１００～６５／３５のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、橙黄色の粘着性油状物として中間体ＩＩ－１０９を得た（２１５ｍｇ、１２％）。

【０９２１】

中間体ＩＩ－１１０－ＫＣｌ塩の合成

【０９２２】

【化２８０】



【０９２３】

中間体ＩＩ－１１０を、中間体ＩＩ－９４の合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体ＩＩ－１０９（２９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した。黄色がかった固体として中間体ＩＩ－１１０（３３７ｍｇ、１００％）を得た。

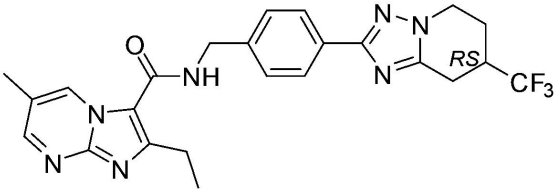
【０９２４】

最終化合物の合成

化合物１ａｂの合成

【０９２５】

【化２８１】



【０９２６】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（３．８４ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（８．２１ｍＬ、４１．１３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１６０ｍＬ）中の中間体ＩＩ－３ａ（２．７６ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）の溶液に室温で添加し、混合物を、１０分間撹拌した。次に、中間体Ｉ－６（２．４９ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）を添加し、混合反応物を、室温で更に１時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機抽出物を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液でトリチュレートし濾過した。固体を水（３回）、ＤＣＭ（３回）、最後にジエチルエーテルで洗浄して、白色の固体として最終化合物１ａｂを得た（１．５９ｇ、４８％）。母液を真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮して、化合物１ａｂのいくつかの２つの更なる画分を、淡茶色の固体（０．２７ｇ、８％）及び白色の固体（０．４４ｇ、１３％）として得た。

【０９２７】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５－８．４７（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１

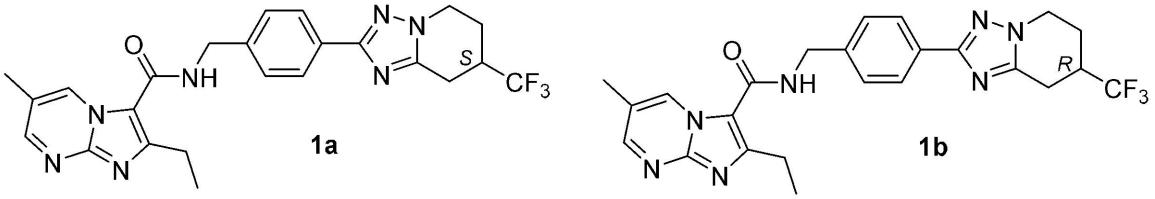
Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９２８】

化合物１ａ及び１ｂの合成

【０９２９】

【化２８２】



【０９３０】

上記で概説したものと類似の手順に従い調製した化合物１ａｂ（０．３２ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のバッチを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣによって精製した。５μｍの粒径、３０ｍｌ／分のＣＯ２（５５％）－メタノール（４５％）＋０．１％のジエチルアミン、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の取得周波数を２２０ｎｍに設定した。所望の画分を回収し、真空下で蒸発させて、乾燥させた。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、白色の固体として化合物１ａを得た（９０ｍｇ）及び１ｂ（６８ｍｇ）。

【０９３１】

化合物１ａ １Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９３２】

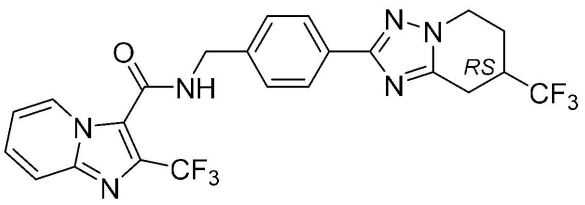
化合物１ｂ １Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９３３】

化合物２ａｂの合成

【０９３４】

【化２８３】



【０９３５】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２７５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６（１２０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－６ａ（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３７ｍＬ、２．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、１ＭのＮａ２ＣＯ３水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ ５μｍカラム、７２％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－２８％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～３６％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－６４％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、茶色の固体として化合物２ａｂを得た（１２２ｍｇ、６５％）。

【０９３６】

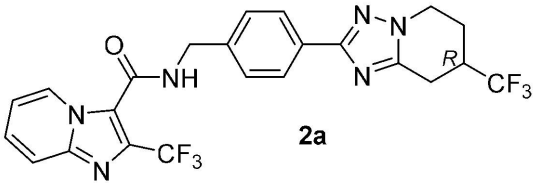
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，１Ｈ）。

【０９３７】

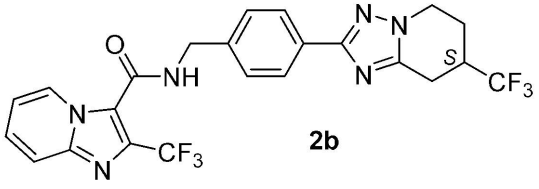
化合物２ａ及び２ｂの合成

【０９３８】

【化２８４】



2a



2b

【０９３９】

上記で概説したものと類似の手順に従い調製した化合物２ａｂ（３５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のバッチを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣによって精製した。５μｍの粒径、３０ｍｌ／分のＣＯ２（６０％）－エタノール（４０％）＋０．１％のジエチルアミン、３０℃、ＢＰＲ１２０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の取得周波数を２２０ｎｍに設定した。所望の画分を回収し、高真空下で蒸発させて乾燥させた。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートして、オフホワイト色の固体として化合物２ａ（８７ｍｇ）及び２ｂ（８９ｍｇ）を得た。

【０９４０】

化合物２ａ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９４１】

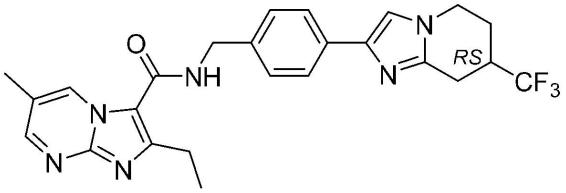
化合物２ｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０９４２】

化合物３ａｂの合成

【０９４３】

【化２８５】



【０９４４】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２８６ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－１０（１２５ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－３ａ（９３ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３８ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、１ＭのＮａ２ＣＯ３水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ　５μｍカラム、７０％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－３０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～２７％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－７３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物３ａｂを得た（１２ｍｇ、７％）。

【０９４５】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｄ，

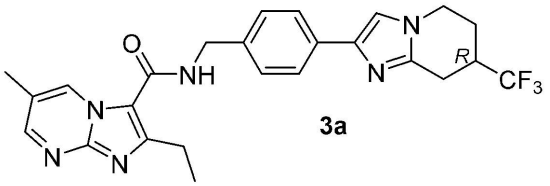
Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．８，１１．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９４６】

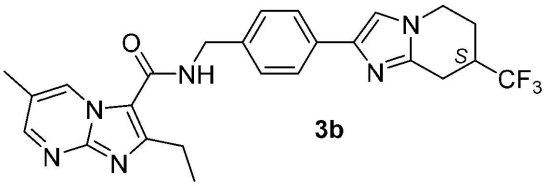
化合物３ａ及び３ｂの合成

【０９４７】

【化２８６】



3a



3b

【０９４８】

上記で概説したものと類似の手順に従い調製した化合物３ａｂ（３５０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）のバッチを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣによって精製した。５μｍの粒径、３０ｍｌ／分のＣＯ２（５０％）－２－プロパノール（５０％）＋０．１％のジエチルアミン、３０℃、ＢＰＲ１２０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の取得周波数を２２０ｎｍに設定した。所望の画分を回収し、高真空下で蒸発させて乾燥させた。両方のＳＦＣ溶出生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮した。第１のＳＦＣ溶出ピーク生成物をＤＩＰＥ／ＤＣＭの１：１混合物でトリチュレートし、６０℃、高真空下で乾燥させ、次に、ＤＩＰＥでトリチュレートし、高真空下で乾燥させて、オフホワイト色の固体（４０ｍｇ）として化合物３ａを得た。第２のＳＦＣ溶出ピーク生成物を、ＤＩＰＥ／ＤＣＭの１：１混合物でトリチュレートし、６０℃、高真空下で乾燥させて、オフホワイト色の固体として化合物３ｂを得た（７１ｍｇ）。

【０９４９】

化合物３ａ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９５０】

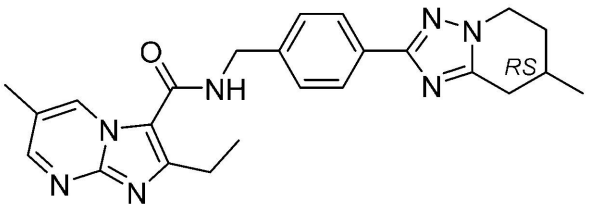
化合物３ｂ　１　ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１９－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９５１】

化合物４ａｂの合成

【０９５２】

【化２８７】



【０９５３】

中間体Ｉ－１６（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１８９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２７２ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５８ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～１００／０）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮し、残渣をＤＩＰＥでトリチュレートして、白色の固体として化合物４ａｂを得た（１０５ｍｇ、４９％）。

【０９５４】

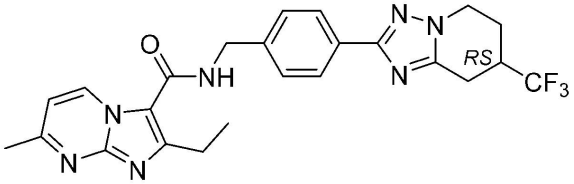
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．１Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１８．１，１３．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，１０．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９５５】

化合物５ａｂの合成

【０９５６】

【化２８８】



【０９５７】

中間体Ｉ－６（１３０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－８ａ（１６７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１９１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４１ｍＬ、２．３４ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物５ａｂを得た（９２ｍｇ、５６％）。

【０９５８】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），

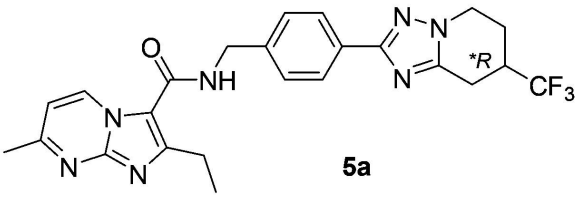
８．４６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９５９】

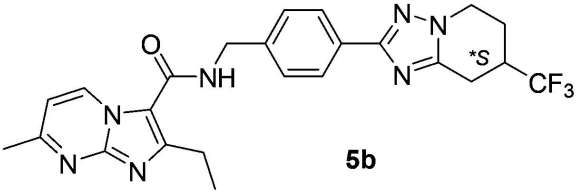
化合物５ａ及び５ｂの合成

【０９６０】

【化２８９】



5a



5b

【０９６１】

上記で概説したものと類似の手順に従い調製した化合物５ａｂ（１．３４ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）のバッチを、長さ２５０ｍｍ×内径３０ｍｍのｉ－セルロース－Ｃカラム（Ｒｅｇｉｓ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐシステムで、キラルＳＦＣ法によって精製した。５μｍの粒径、１００ｍｌ／分のＣＯ２（６５％）－メタノール（４５％）、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の取得周波数を２２０ｎｍに設定した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、白色の固体として化合物５ａ（４３０ｍｇ、７９％）及び化合物５ｂ（４２０ｍｇ、収率＝７７％）を得た。

【０９６２】

化合物５ａ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９６３】

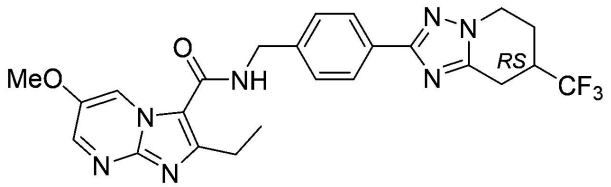
化合物５ｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９６４】

化合物６ａｂの合成

【０９６５】

【化２９０】



【０９６６】

中間体Ｉ－６（１３０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－８ｂ（１７１ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１７６ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３８ｍＬ、２．１６ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物６ａｂを得た（１１３ｍｇ、６７％）。

【０９６７】

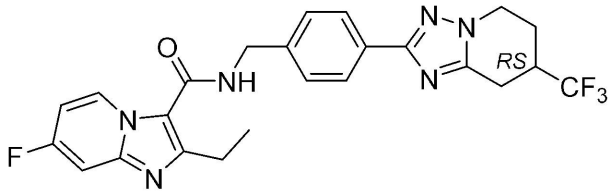
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９６８】

化合物７ａｂの合成

【０９６９】

【化２９１】



【０９７０】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（４５０ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６（１９６ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－８ｃ（１００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．６ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、１ＭのＮａＨＣＯ３水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＤＣＭ中ＭｅＯＨ（９：１）０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、オフホワイト色の固体として化合物７ａｂを得た（９７ｍｇ、３４％）。

【０９７１】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈ

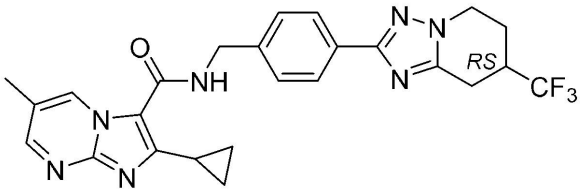
ｚ，２Ｈ），７．０６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９７２】

化合物８ａｂの合成

【０９７３】

【化２９２】



【０９７４】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（３０６ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６（１３４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－６ｂ（１０５ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４１ｍＬ、２．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、混合物を、１ＭのＮａ２ＣＯ３水溶液及び塩水で洗浄し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ　５μｍカラム、５９％［０．１％のＨＣＯＯＨ］～４１％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～１７％［０．１％ＨＣＯＯＨ］－８３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を収集して、真空中で濃縮させ、残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０の、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）によって精製して、白色の固体として化合物８ａｂを得た（１３ｍｇ、６％）。

【０９７５】

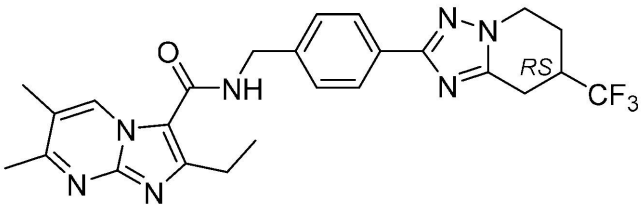
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．４，１１．６，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ）。

【０９７６】

化合物９ａｂの合成

【０９７７】

【化２９３】

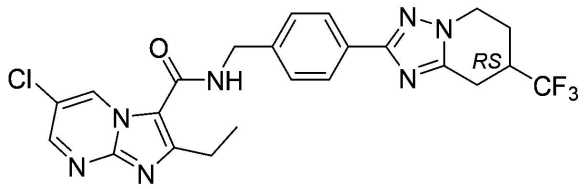


【０９７８】
ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１１４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－８ｄ（１１４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．２１ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１９時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２／９８のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物９ａｂを得た（１５ｍｇ、６％）。

【０９７９】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０６（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９８０】
化合物１０ａｂの合成

【０９８１】
【化２９４】

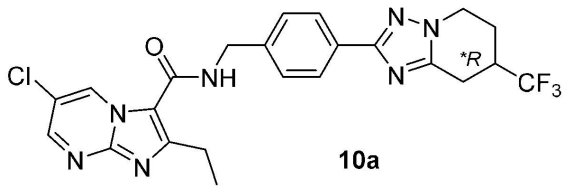


【０９８２】
ＤＭＦ（７．８ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－８ｅ（１０５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２２９ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３１ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１０分間、撹拌し、次に、中間体Ｉ－６（１００ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をＤＩＰＥでトリチュレートし、ＤＣＭに溶解し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で抽出した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で蒸発させて、白色の固体として化合物１０ａｂを得た（１５ｍｇ、１０％）。

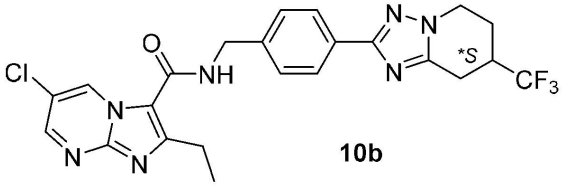
【０９８３】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９８４】
化合物１０ａ及び１０ｂの合成

【０９８５】
【化２９５】

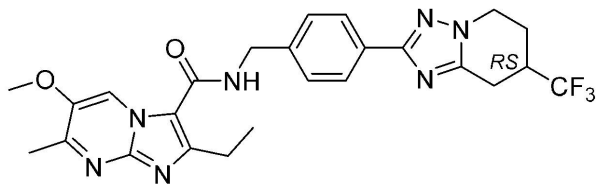


10a



10b

【０９８６】
中間体Ｉ－６（０．７４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）から出発して上記で概説したものと類似の手順に従い調製した化合物１０ａｂのバッチを、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１２５０ｍｍ長×３０ｍｍ Ｉ．Ｄ．を使用して、Ｊａｓｃｏ ＳＦＣ ｐｒｅｐシステム上で、キラルＳＦＣ法によって精製した。５μｍの粒径、３０ｍｌ／分のＣＯ２（５０％）－メタノール（４０％）＋０．１％のジエチルアミン、３０℃、ＢＰＲ１５０バールでの定組成モードであった。ＤＡＤ検出器の取得周波数を２２０ｎｍに設定した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、ベージュ色の固体として、化合物１０ａ（１０７ｍｇ、１１％）及び化合物１０ｂ（１１８ｍｇ、収率＝１２％）を得た。
【０９８７】
化合物１０ａ １Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【０９８８】
化合物１０ｂ １Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【０９８９】
化合物１１ａｂの合成
【０９９０】
【化２９６】



【０９９１】
中間体Ｉ－６（１１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－８ｆ（１０６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１８９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４０ｍＬ、２．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１９時間、撹拌した。

次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＤＣＭ中ＭｅＯＨ（９：１）０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、淡橙黄色の固体として、化合物１１ａｂを得た（２７ｍｇ、１５％）。

【０９９２】

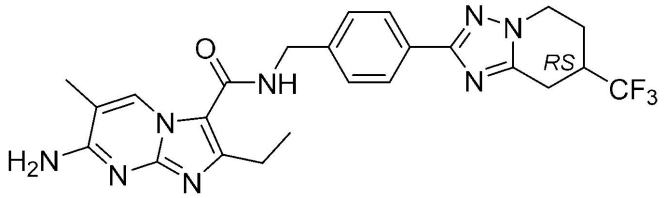
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９９３】

化合物１２ａｂの合成

【０９９４】

【化２９７】



【０９９５】

トリフルオロ酢酸［７６－０５－１］（２．７ｍＬ、３６．３５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｉ－１７ａ（１７９ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）に、０℃で添加した。混合物を、室温で１時間、撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で中和し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ　５μｍカラム、９５％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－５％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～６３％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－３７％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって精製した。所望の画分を収集し、次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮乾固し、固体を、ＤＩＰＥ及びｎ－ペンタンでトリチュレートして、白色の固体として化合物１２ａｂを得た（３０ｍｇ、２４％）。

【０９９６】

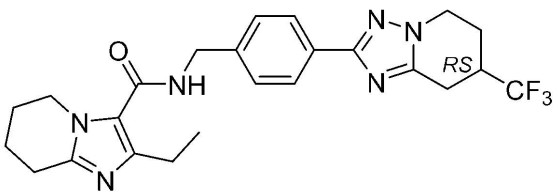
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７４（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８６（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９９７】

化合物１３ａｂの合成

【０９９８】

【化２９８】



【０９９９】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（５７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－６（２５０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－１７ａ（２４８ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．２１ｍＬ、１．２０ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ／ＤＣＭ中ＭｅＯＨ（９：１）０／１００～４０／６０）によって精製した。所望の画分を収集し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ　５μｍカラム、９５％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－５％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～６３％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－３７％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物１３ａｂを得た（７９ｍｇ、２２％）。

【１０００】

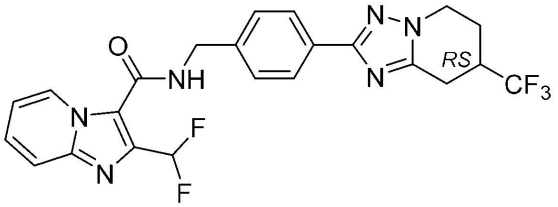
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１００１】

化合物１４ａｂの合成

【１００２】

【化２９９】



【１００３】

中間体Ｉ－６（１１０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－１７ｂ（１２０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１８９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４ｍＬ、２．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で７２時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。有機層を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／メタノール（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を収集

し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　２１．２×１００ｍｍ　５μｍカラム、７２％［（６５ｍＭ　ＮＨ４ＯＡｃ）＋ＡＣＮ（９０：１０）ｐＨ７］－２８％（ＡＣＮ／メタノール１：１）～３６％［（６５ｍＭ　ＮＨ４ＯＡｃ）＋ＡＣＮ（９０：１０）ｐＨ７］－２８％（ＡＣＮ／メタノール１：１）。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物１４ａｂを得た（４１ｍｇ、２５％）。

【１００４】

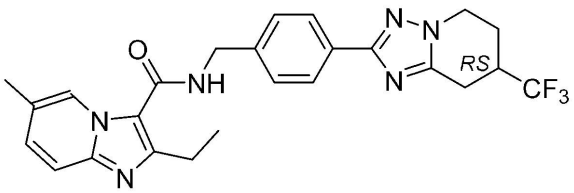
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ）。

【１００５】

化合物１５ａｂの合成

【１００６】

【化３００】



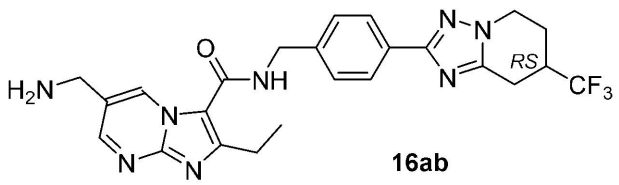
【１００７】

ＤＭＦ（４ｍｌ）中の、中間体Ｉ－６（２３４ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－１７ｃ（４４０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．６ｍｌ、３．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（４２０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、室温で２４時間、撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をトルエンで２回洗浄し、次にシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィ（２０、０／１００～５／９５のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって、精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、ＤＩＰＥ：ＤＣＭ（９：１）、ＤＩＰＥ：ＤＣＭ（１：９）、ＤＩＰＥ：ＤＣＭ（１：１）及びＥｔ２Ｏで、順次摩砕した。固体を真空中で乾燥させ、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ　５μｍカラム、７０％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－３０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～２７％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－７３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を収集し、濃縮し、６０℃、真空下で乾燥させて、白色の固体として化合物１５ａｂを得た（６９ｍｇ、２６％）。

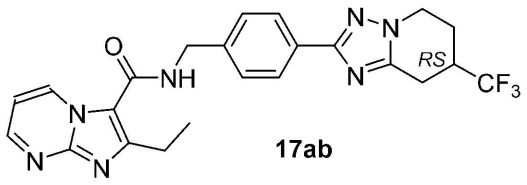
【１００８】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１００９】
化合物１６ａｂ及び化合物１７ａｂの合成
【１０１０】
【化３０１】

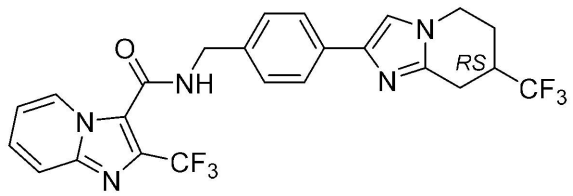


16ab



17ab

【１０１１】
４ＭのＨＣｌジオキサン溶液（０．４２ｍＬ、１．６６ｍｍｏｌ）を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－１７ｂ（１６５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、１２、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ３　９：１：０．１、０／１００～１００／０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮して、化合物１６ａｂを茶色の固体（３３ｍｇ、２３％）として化合物１７ａｂを白色の固体（３５ｍｇ、２７％）として、得た。
【１０１２】
化合物１６ａｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，２Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１０１３】
化合物１７ａｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１０１４】
化合物１８ａｂの合成
【１０１５】
【化３０２】



【１０１６】
中間体Ｉ－１０（１２２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１．７ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－６ａ（１３２ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１

］（１２６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．２３ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で３時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～８０／２０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物１８ａｂを得た（８５ｍｇ、４８％）。

【１０１７】

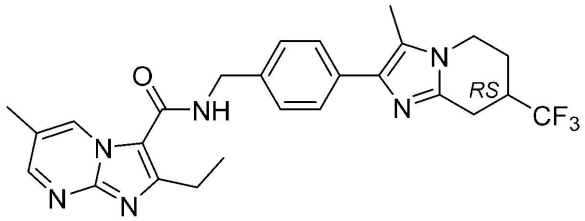
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，１Ｈ）。

【１０１８】

化合物１９ａｂの合成

【１０１９】

【化３０３】



【１０２０】

中間体Ｉ－２２（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２．９ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１４０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１９９ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３７ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃、Ｎ２下で、添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～２／９８のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物１９ａｂを得た（１２７ｍｇ、４８％）。

【１０２１】

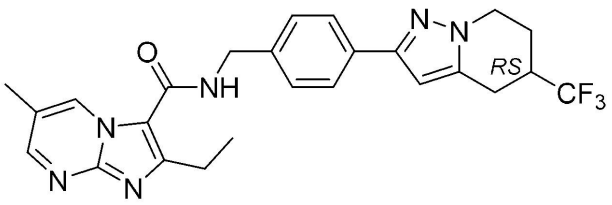
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，４Ｈ），１．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．６，１１．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０２２】

化合物２０ａｂの合成

【１０２３】

【化３０４】



【１０２４】

中間体Ｉ－２７（１２６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１２０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４２ｍＬ、２．３９ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ　５μｍカラム、５９％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－４１％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］から１７％［２５ｍＭ　ＮＨ４ＨＣＯ３］－８３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物２０ａｂを得た（８５ｍｇ、５１％）。

【１０２５】

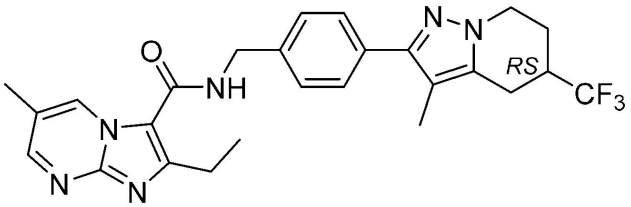
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１８－９．１１（ｍ，１Ｈ），８．５３－８．４５（ｍ，２Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０２６】

化合物２１ａｂの合成

【１０２７】

【化３０５】



【１０２８】

中間体Ｉ－３２（５９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（６３ｍｇ、０．２２）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（８８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．１９ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）

によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ　５μｍカラム、７０％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－３０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～２７％［０．１％ＨＣＯＯＨ］－７３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物２１ａｂを得た（２５ｍｇ、３２％）。

【１０２９】

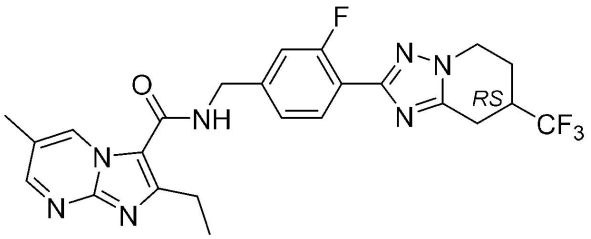
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１９－９．１３（ｍ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０－８．４７（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０３０】

化合物２２ａｂの合成

【１０３１】

【化３０６】



【１０３２】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（４３４ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体Ｉ－３７（２００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－３ａ（１４０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５８ｍＬ、３．４２ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間、撹拌し、次に、１ＭのＮａ２ＣＯ３水溶液を添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ　５μｍカラム、８１％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－１９％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～４５％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－５５％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物２２ａｂを得た（１２２ｍｇ、４２％）。

【１０３３】

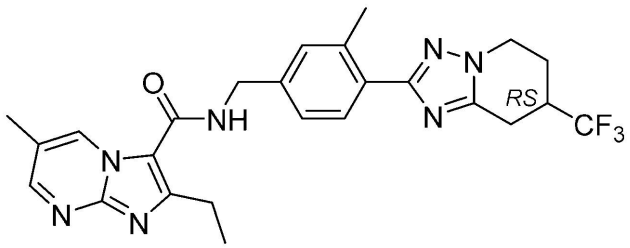
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），４．７５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．７，１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０３４】

化合物２３ａｂの合成

【１０３５】

【化３０７】



【１０３６】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（０．４４ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－４２（０．２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－３ａ（０．１８ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５９ｍＬ、３．４７ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１６時間撹拌し、次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物をトルエンで洗浄し、ＤＣＭでトリチュレートした。沈殿物を回収し、母液を真空中で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のヘプタン中のＥｔＯＡｃ）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ １００×３０ｍｍ ５μｍカラム、７０％［２５ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３］－３０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～２７％［２５ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３］－７３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を収集し、真空濃縮し、得られた固体を先に得た固体と合わせて、白色の固体として化合物２３ａｂを得た（１０８ｍｇ、３７％）。

【１０３７】

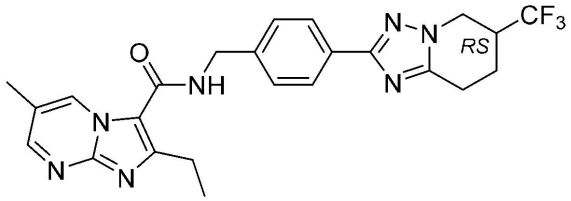
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１４．９，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．９，１２．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０３８】

化合物２４ａｂの合成

【１０３９】

【化３０８】



【１０４０】

中間体ＩＩ－３ａ（１７３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－４７（１７３ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２８２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．６０ｍＬ、３．４６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（２回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグ

ラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物２４ａｂを得た（１４９ｍｇ、６２％）。

【１０４１】

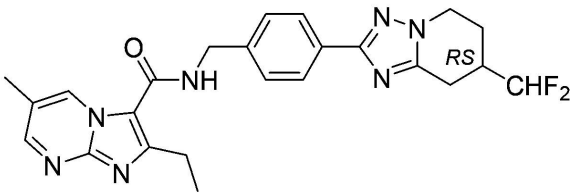
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４４－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０４２】

化合物２５ａｂの合成

【１０４３】

【化３０９】



【１０４４】

中間体Ｉ－５１（１２０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１５１ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１９４ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．４２ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～１００／０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、ベージュ色の固体として化合物２５ａｂを得た（８９ｍｇ、５５％）。

【１０４５】

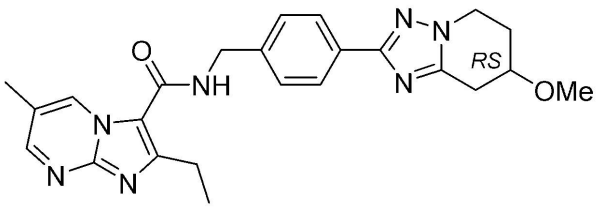
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．５６－８．４５（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．２０（ｔｄ，Ｊ＝５６．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．８５－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０４６】

化合物２６ａｂの合成

【１０４７】

【化３１０】

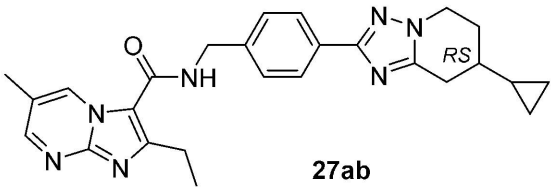


【１０４８】
ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（５２３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の、中間体Ｉ－５６（２０２ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、中間体ＩＩ－３ａ（２３９ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．７ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）の混合物に、室温で添加した。混合物を、室温で１８時間撹拌し、次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物を、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、９５／５のＤＣＭ及びメタノールの混合物に溶解し、溶液をＮａＨＣＯ３飽和水溶液で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、ＤＩＰＥ／ＤＣＭ（９：１）及びＤＩＰＥ／ＤＣＭ（１：１）でトリチュレートし、真空中で乾燥させて、白色の固体として化合物２６ａｂを得た（１７９ｍｇ、５８％）。

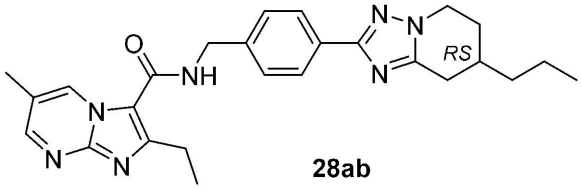
【１０４９】
１Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３５（ｓ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．１５－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．０９（ｍ，２Ｈ）。

【１０５０】
化合物２７ａｂ及び化合物２８ａｂの合成

【１０５１】
【化３１１】



27ab



28ab

【１０５２】
中間体Ｉ－６０（１５４ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（５７５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（８０３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（１．７１ｍＬ、９．８６ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～１００／０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８　３０×１００ｍｍ　５μｍカラム、７２％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－２８％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～３６％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－６４％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって精製した。所望の画分を収集し、濃縮して、化合物２７ａｂ（２８ｍｇ、１４％）及び２８ａｂ（８４ｍｇ、４０％）を、白色の固体として得た。

【１０５３】
化合物２７ａｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　９．１９－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．５５－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８１－０．７１（ｍ，１Ｈ），０．５１－０．４１（ｍ

，２Ｈ），０．２８－０．１５（ｍ，２Ｈ）。

【１０５４】

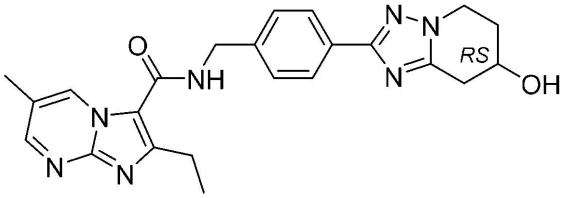
化合物２８ａｂ　１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．００（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｓ，１Ｈ），１．８０－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－０．８５（ｍ，３Ｈ）。

【１０５５】

化合物２９ａｂの合成

【１０５６】

【化３１２】



【１０５７】

中間体Ｉ－６４（９２ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（８５ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３３ｍＬ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を水で洗浄し、ｎ－ペンタン及びＤＣＭでトリチュレートして、淡茶色の固体として化合物２９ａｂを得た（７７ｍｇ、６６％）。

【１０５８】

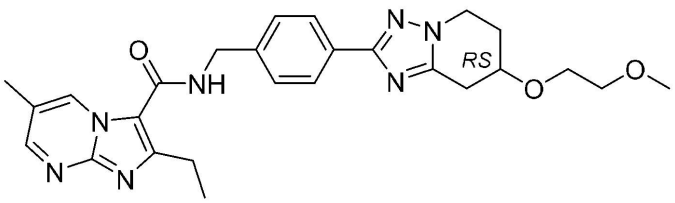
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．１Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．２１（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０５９】

化合物３０ａｂの合成

【１０６０】

【化３１３】



【１０６１】

中間体Ｉ－６８（１９９ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１３４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１５６ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５ｍＬ、

２．８５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗製生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ＤＣＭ中、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、０／１００～１００／０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として化合物３０ａｂを得た（８３ｍｇ、４０％）。

【１０６２】

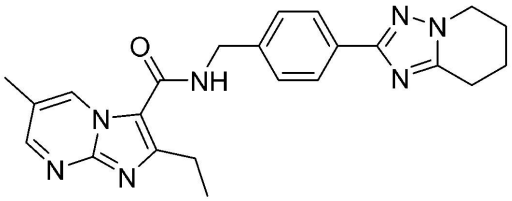
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０６３】

化合物３１ａｂの合成

【１０６４】

【化３１４】



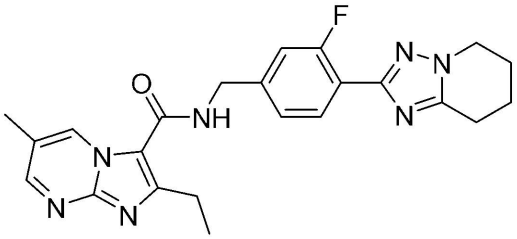
【１０６５】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）を中間体ＩＩ－３ａ（０．１９ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）に室温で添加し、混合物を、室温で１０分間、撹拌した。次に、ＨＡＴＵ［７０８７－６８－５］（０．５８ｍｌ、３．３３ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加し、混合物を、室温で更に１０分間、撹拌した。次に、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（０．２６ｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を混合物に室温で添加し、混合物を、室温で１０分間、撹拌した。最後に、中間体Ｉ－７３ａ（０．２１ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、反応混合物を、室温で更に１８時間、撹拌した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ３水溶液で希釈し、次に、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。過剰のＤＭＦを、トルエン（１００ｍｌ×３）と共に、蒸留した。残渣をＤＣＭに溶解し、有機相をＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～５／９５のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮した。固体を、ジエチルエーテル及び数滴のＤＣＭでトリチュレートし、真空中で乾燥させて、白色の固体として化合物３１ａｂを得た（１２８ｍｇ、７２％）。

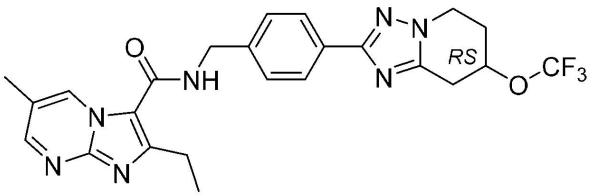
【１０６６】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．４，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０６７】
化合物３２ａｂの合成
【１０６８】
【化３１５】



【１０６９】
化合物３２ａｂを、化合物３１ａｂの合成に使用した手順と類似の手順に従い、中間体Ｉ－７３ｂ（１５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を出発材料として使用して調製した（１１６ｍｇ、５９％）。
【１０７０】
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１７（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１０７１】
化合物３３ａｂの合成
【１０７２】
【化３１６】



【１０７３】
中間体Ｉ－７５（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－３ａ（１１０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．３２ｍＬ、１．８２ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１００／０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｇｅｍｉｎｉ Ｃ１８ ３０×１００ｍｍ ５μｍカラム、７０％［２５ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３］－３０％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～２７％［２５ｍＭ ＮＨ４ＨＣＯ３］－７３％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、黄色の固体として化合物３３ａｂを得た（１０ｍｇ、７％）。
【１０７４】
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．６，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．２５－５．１９（ｍ，１

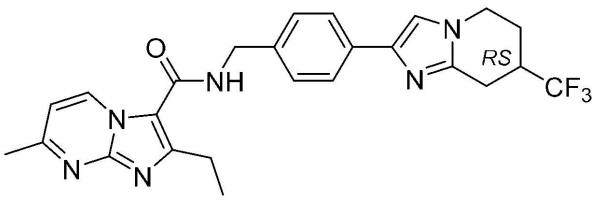
Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｔ，Ｊ＝１１．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０７５】

化合物３４ａｂの合成

【１０７６】

【化３１７】



【１０７７】

中間体Ｉ－１０（２０２ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の、中間体ＩＩ－８ａ（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２９７ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．６４ｍＬ、３．６５ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間撹拌し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～３０／７０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、ベージュ色の固体として化合物３４ａｂを得た（１７７ｍｇ、６９％）。

【１０７８】

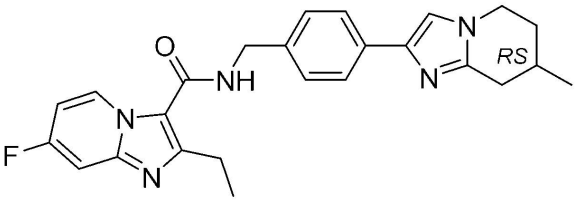
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０７９】

化合物３５ａｂの合成

【１０８０】

【化３１８】



【１０８１】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（４４０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（６ｍｌ）中の、Ｉ－１６（１６０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ＩＩ－８ｃ（１８０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．６ｍｌ、３．５３ｍｍｏｌ）の混合物に添加し、混合物を、室温で２０時間、撹拌した。混合物を、１ＭのＮａＨＣＯ３水溶液で洗浄し、ＤＣＭで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）

、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。過剰のＤＭＦを、トルエン（１００ｍｌ×３）と共に、蒸留した。残渣をＤＣＭに溶解し、有機相をＮａＨＣＯ３飽和水溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。粗生成物を、ＤＣＭ：ＤＩＰＥ１：１で摩砕して、白色の固体を得た。固体を真空中で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、０／１００～１０／９０のＤＣＭ中のＭｅＯＨ）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、残渣を、ＤＣＭ：ＤＩＰＥ１：１で摩砕して、白色の固体として化合物３５ａｂを得た（５０ｍｇ、２２％）。

【１０８２】

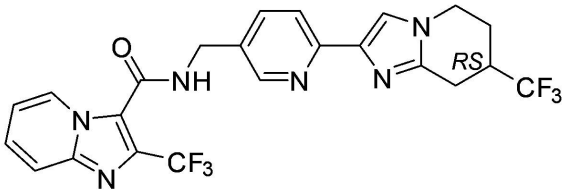
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０３（ｄｄ，Ｊ＝７．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｔｄ，Ｊ＝７．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，１０．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０８３】

化合物３６ａｂの合成

【１０８４】

【化３１９】



【１０８５】

ＨＡＴＵ［１４８８９３－１０－１］（２２９ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ［７０８７－６８－５］（０．５６ｍＬ、３．２２ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の中間体ＩＩ－６ａ（２０２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温で添加した。混合物を、１０分間撹拌し、次に、中間体Ｉ－８１（１７１ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間、撹拌した。次に、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した（３回）。合わせた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。過剰のＤＭＦを、トルエン（１０ｍｌ×３）と共に、蒸留した。固体をＤＣＭに溶解し、ＮａＨＣＯ３飽和水溶液で抽出した。有機相を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、ＤＣＭ中のＤＣＭ／ＭｅＯＨ　９：１、０／１００～３０／７０）によって精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮した。残渣を、逆相ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ、Ｃ１８　３０ｘ１００ｍｍ　５μｍ、９５％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－５％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］～６３％［０．１％のＨＣＯＯＨ］－３７％［ＡＣＮ：ＭｅＯＨ（１：１）］）によって、再精製した。所望の画分を回収し、真空中で濃縮し、白色の固体として化合物３６ａｂを得た（４１ｍｇ、収率：１７％）。

【１０８６】

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，

２Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．００（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，１Ｈ）。

【１０８７】

最終化合物の合成

方法Ａ：カルボン酸誘導体とアミン誘導体との間のカップリング反応

一般的な手順

ＨＡＴＵ［ＣＡＳ１４８８９３－１０－１］（１．５～２．５当量）を、ＤＭＦ中のカルボン酸中間体（１．４～４当量）及びＤＩＰＥＡ（５～７当量）の混合物に添加した。アミン中間体（１当量）を添加し、反応混合物を、室温で１８時間、撹拌した。混合物を、$NaHCO_3$溶液（飽和水溶液）で洗浄し、適切な溶媒（ＤＣＭ又はＥｔＯＡｃ）で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水ＭｇＳＯ４）、濾過し、溶媒を真空中で除去した。

【１０８８】

粗生成物を精製して、所望の化合物を得た。

【１０８９】

使用した精製技術は、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、溶離液：ＤＣＭ中のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）、ＤＣＭ中のＭｅＯＨ又はヘプタン中のＥｔＯＡｃ）であり、逆相クロマトグラフィ又は分取ＨＰＬＣであった。必要であれば、例えば、トリチュレーション（ＤＩＰＥ、ＤＣＭ、Et_2O）などの、その他の精製技術を、使用してもよい。

【１０９０】

所望の化合物を高純度で得るために、いくつかの精製技術が使用され得ることが、理解されよう。

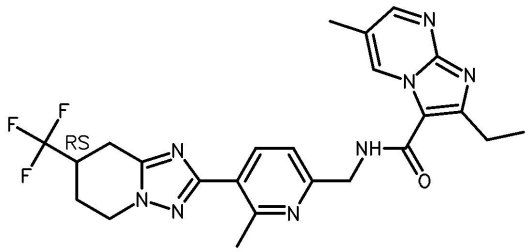
【１０９１】

以下の化合物を、方法Ａにより得た：

化合物３７の合成

【１０９２】

【化３２０】



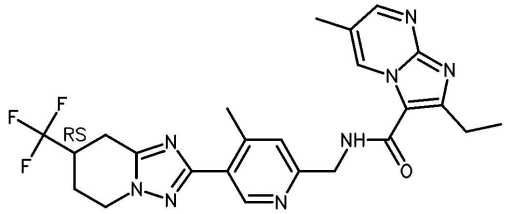
【１０９３】

化合物３７を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１３８から合成し、オフホワイト色の固体として得た（３７．５ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１７．２，１１．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１０９４】

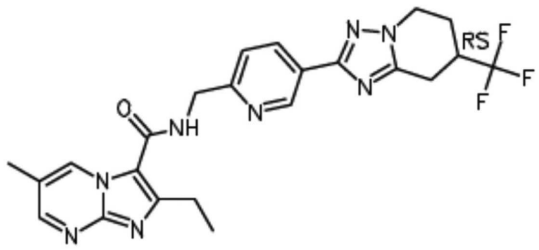
化合物３８の合成

【１０９５】
【化３２１】



【１０９６】
化合物３８を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１３９から合成し、白色の固体として得た（４１．７ｍｇ、２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５２－８．４９（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｄｔｄ，Ｊ＝１６．９，１１．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

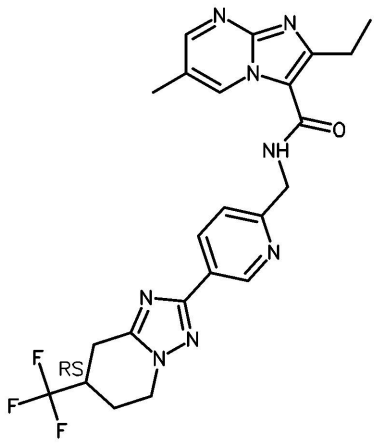
【１０９７】
化合物３９の合成
【１０９８】
【化３２２】



【１０９９】
化合物３９を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１４６から合成し、白色の固体として得た（７．６ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），８．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１００】
化合物４０の合成
【１１０１】

【化３２３】



【１１０２】

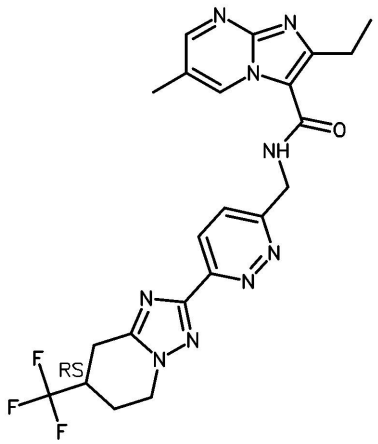
化合物４０を、中間体ＩＩ－８ａ及びＩ－１４６から合成し、白色の固体として得た（４８．８ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１０３】

化合物４１の合成

【１１０４】

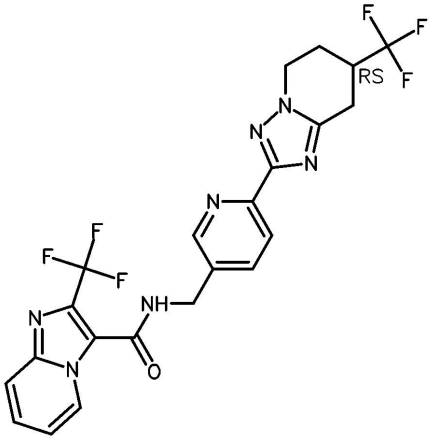
【化３２４】



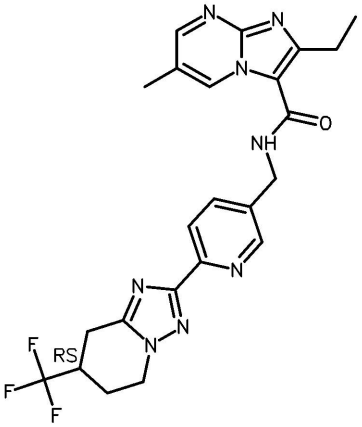
【１１０５】

化合物４１を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１４４から合成し、白色の固体として得た（２１．３ｍｇ、４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｓ，２Ｈ），４．４７－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１０６】
化合物４２の合成
【１１０７】
【化３２５】



【１１０８】
化合物４２を、中間体ＩＩ－６ａ及びＩ－１４５から合成し、ベージュ色の固体として得た（６７．２ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ）。
【１１０９】
化合物４３の合成
【１１１０】
【化３２６】



【１１１１】
化合物４３を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１４５から合成し、白色の固体として得た（６６．９ｍｇ、３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ

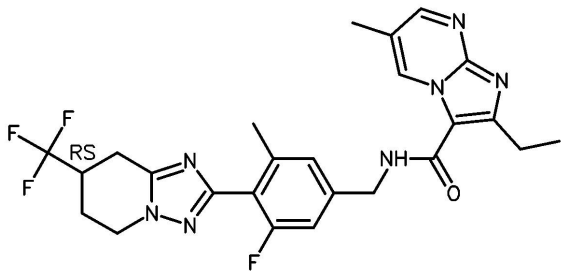
），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，１１．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１１２】

化合物４４の合成

【１１１３】

【化３２７】



【１１１４】

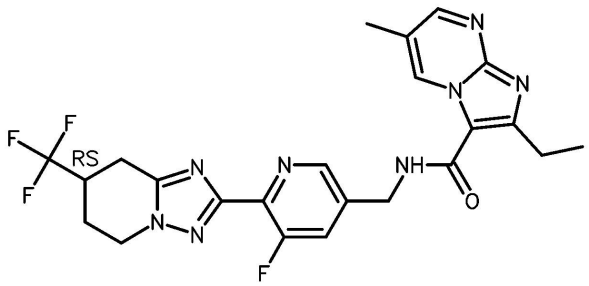
化合物４４を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１２２から合成し、白色の固体として得た（１１７ｍｇ、４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．６，１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１１５】

化合物４５の合成

【１１１６】

【化３２８】



【１１１７】

化合物４５を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１４１から合成し、白色の固体として得た（５０．１ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，４Ｈ），２．１５（ｔｔ，Ｊ＝１１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝

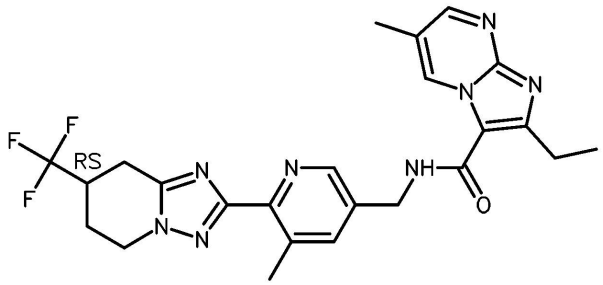
７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１１８】

化合物４６の合成

【１１１９】

【化３２９】



【１１２０】

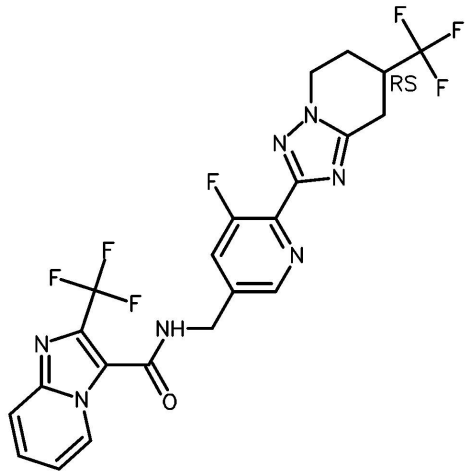
化合物４６を、中間体ＩＩ－３ａ及びＩ－１４３から合成し、白色の固体として得た（１２５．８ｍｇ、５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５６－８．５１（ｍ，Ｊ＝８．１，４．１Ｈｚ，２Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｔｔ，Ｊ＝１２．１，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，３Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１２１】

化合物４７の合成

【１１２２】

【化３３０】



【１１２３】

化合物４７を、中間体ＩＩ－６ａ及びＩ－１４７から合成し、白色の固体として得た（２０．５ｍｇ、１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２

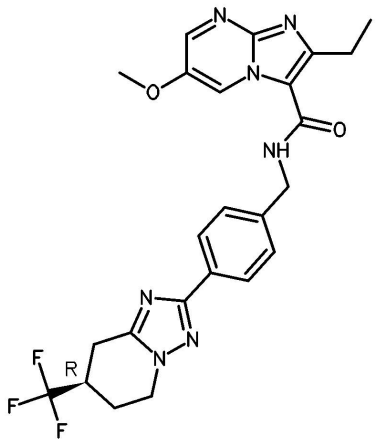
．３４（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【１１２４】

化合物４８の合成

【１１２５】

【化３３１】



【１１２６】

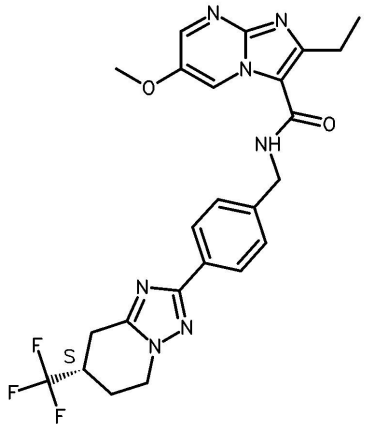
化合物４８を、中間体ＩＩ８ｂ及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１．２８ｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１２７】

化合物４９の合成

【１１２８】

【化３３２】



【１１２９】

化合物４９を、中間体ＩＩ８ｂ及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１．１０ｇ、５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，

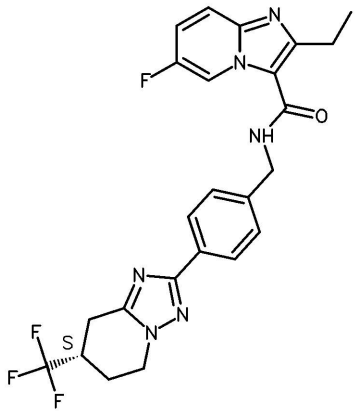
２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１３０】

化合物５０の合成

【１１３１】

【化３３３】



【１１３２】

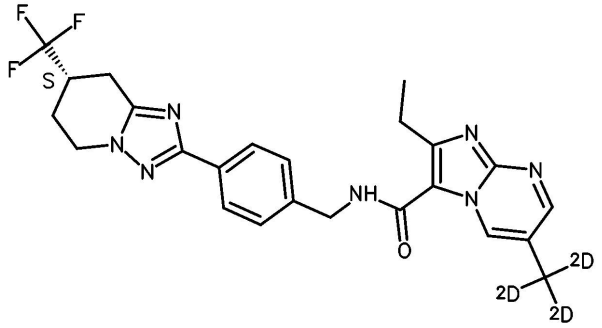
化合物５０を、中間体ＩＩ－１０１及びＩ－８７から合成し、ベージュ色の固体として得た（２２５ｍｇ、８６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０８－９．０４（ｍ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１３３】

化合物５１の合成

【１１３４】

【化３３４】



【１１３５】

化合物５１を、中間体ＩＩ－９８及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（２６４ｍｇ、９７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４８（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，

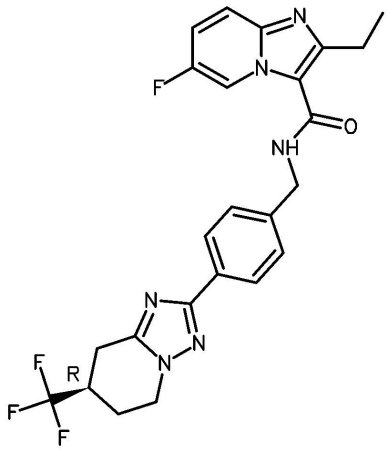
２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１３６】

化合物５２の合成

【１１３７】

【化３３５】



【１１３８】

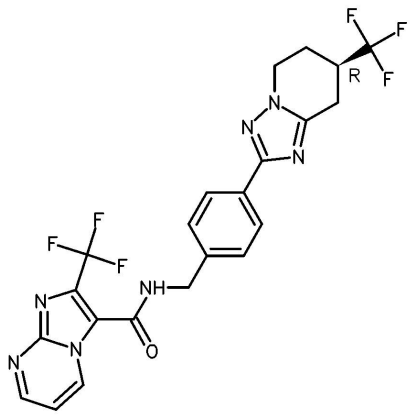
化合物５２を、中間体ＩＩ－１０１及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（２３９ｍｇ、９２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．５，１１．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１３９】

化合物５３の合成

【１１４０】

【化３３６】



【１１４１】

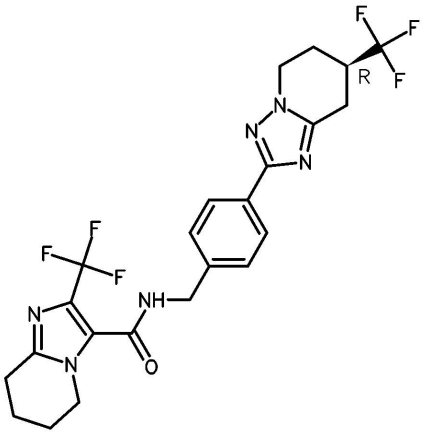
化合物５３を、中間体ＩＩ－９６及びＩ－８８から合成し、黄色の固体として得た（２２．１ｍｇ、１２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｄｄ，Ｊ＝７．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８５（ｄｄ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ）。１Ｈは、溶媒シグナルと重複した。

【１１４２】

化合物５４の合成

【１１４３】

【化３３７】



【１１４４】

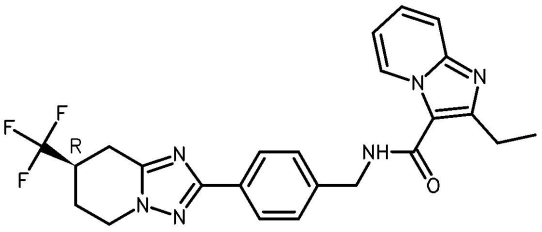
化合物５４を、中間体ＩＩ－３６及びＩ－８８から合成し、淡黄色の固体として得た（６１．９ｍｇ、３２．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ）。

【１１４５】

化合物５５の合成

【１１４６】

【化３３８】



【１１４７】

化合物５５を、中間体ＩＩ８ｂ及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１２６．１ｍｇ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｄｔ，Ｊ＝７．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．

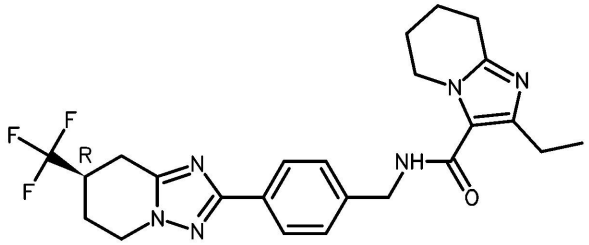
３Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１４８】

化合物５６の合成

【１１４９】

【化３３９】



【１１５０】

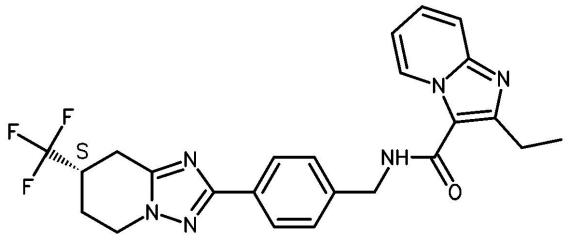
化合物５６を、中間体ＩＩ－１７ａ及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１３０ｍｇ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１５１】

化合物５７の合成

【１１５２】

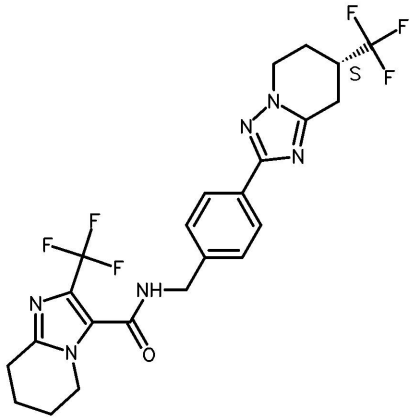
【化３４０】



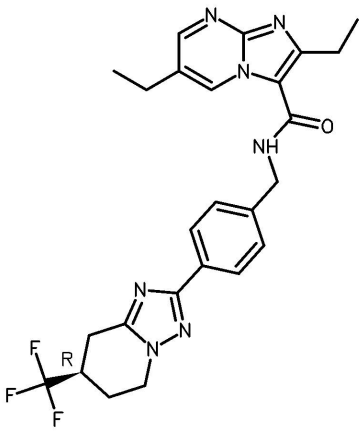
【１１５３】

化合物５７を、中間体ＩＩ－１０２及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１５８ｍｇ、８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１５４】
化合物５８の合成
【１１５５】
【化３４１】



【１１５６】
化合物５８を、中間体ＩＩ－３６及びＩ－８７から合成し、ベージュ色の固体として得た（９５ｍｇ、４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ）。
【１１５７】
化合物５９の合成
【１１５８】
【化３４２】



【１１５９】
化合物５９を、中間体ＩＩ－１０４及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（８５．９ｍｇ、５６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．

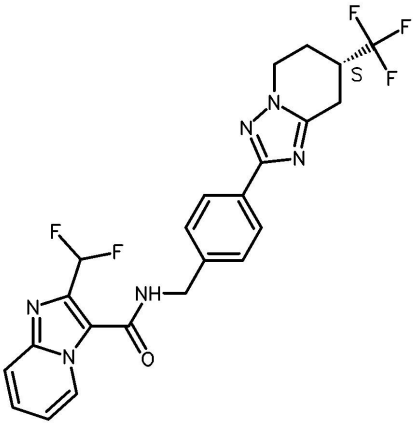
５Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１６０】

化合物６０の合成

【１１６１】

【化３４３】



【１１６２】

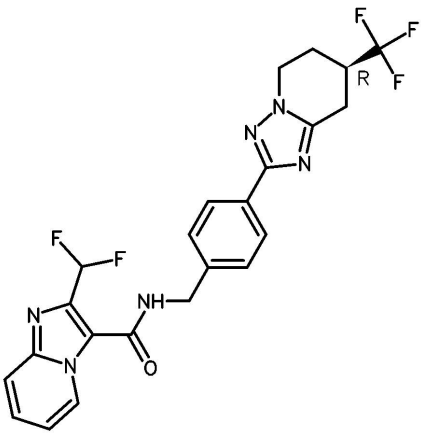
化合物６０を、中間体ＩＩ－１７ｂ及びＩ－８７から合成し、淡黄色の固体として得た（２８７ｍｇ、３６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０６（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，６．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ）。

【１１６３】

化合物６１の合成

【１１６４】

【化３４４】



【１１６５】

化合物６１を、中間体ＩＩ－１７ｂ及びＩ－８８から合成し、ベージュ色の固体として得た（３７６ｍｇ、４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（

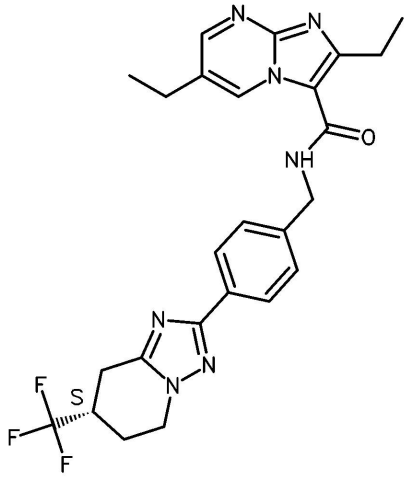
ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，６．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，１Ｈ）。

【１１６６】

化合物６２の合成

【１１６７】

【化３４５】



【１１６８】

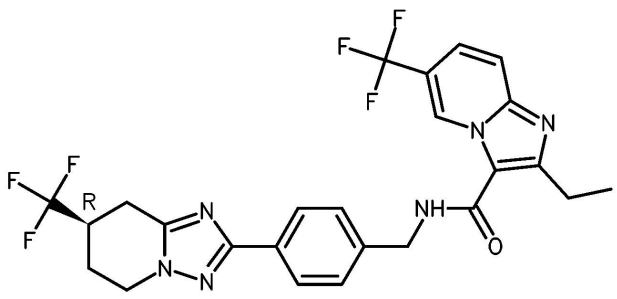
化合物６２を、中間体ＩＩ－１０４及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（６９．７ｍｇ、４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１６９】

化合物６３の合成

【１１７０】

【化３４６】



【１１７１】

化合物６３を、中間体ＩＩ－１９及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１

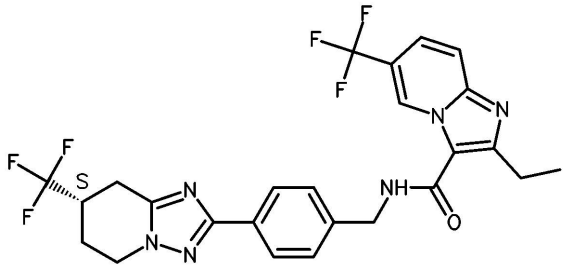
１５ｍｇ、５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７２】

化合物６４の合成

【１１７３】

【化３４７】



【１１７４】

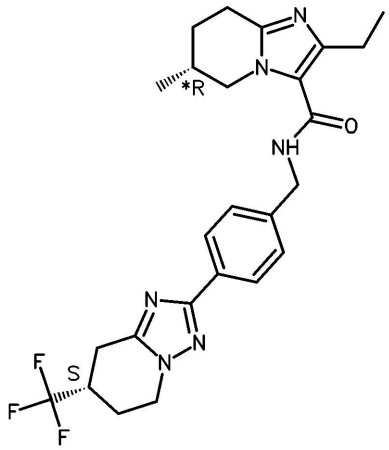
化合物６４を、中間体ＩＩ－１９及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（８２．４ｍｇ、５５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４３（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７５】

化合物６５の合成

【１１７６】

【化３４８】



【１１７７】

化合物６５を、中間体ＩＩ－３２及びＩＩ－１０４から合成し、白色の固体として得た（１０８．３ｍｇ、５４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ

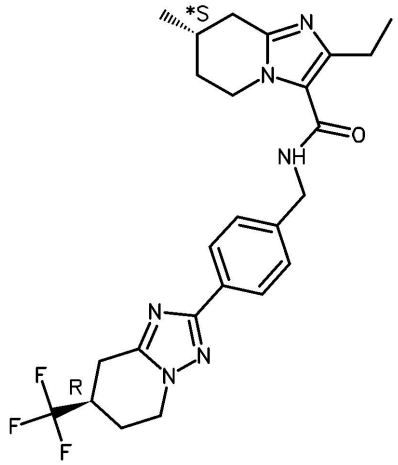
，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１７８】

化合物６６の合成

【１１７９】

【化３４９】



【１１８０】

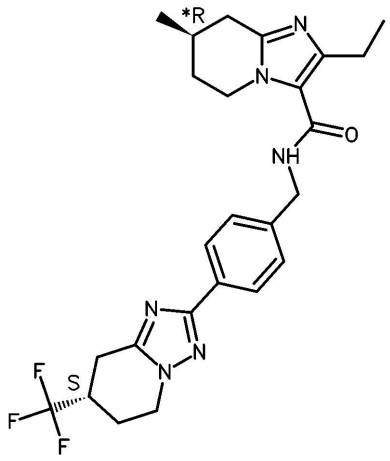
化合物６６を、中間体ＩＩ－３５及びＩ－８８から合成し、ベージュ色の固体として得た（１２６．７ｍｇ、６９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝８．３，６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｑｄ，Ｊ＝１１．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１８１】

化合物６７の合成

【１１８２】

【化３５０】



【１１８３】

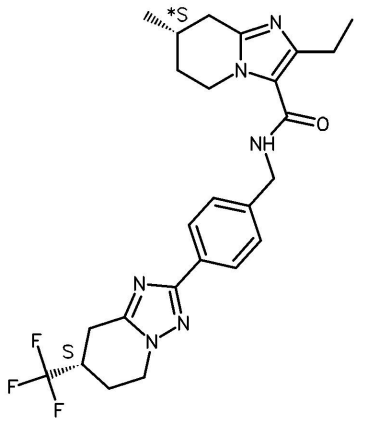
化合物６７を、中間体ＩＩ－３４及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１２３ｍｇ、６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１８４】

化合物６８の合成

【１１８５】

【化３５１】



【１１８６】

化合物６８を、中間体ＩＩ－３５及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１２１．２ｍｇ、６４％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）

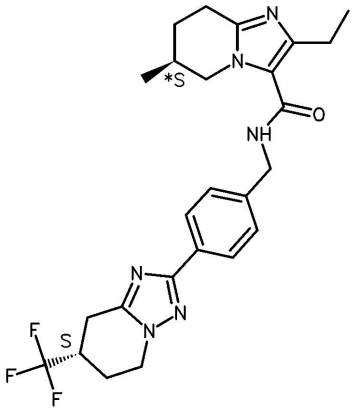
。

【１１８７】

化合物６９の合成

【１１８８】

【化３５２】



【１１８９】

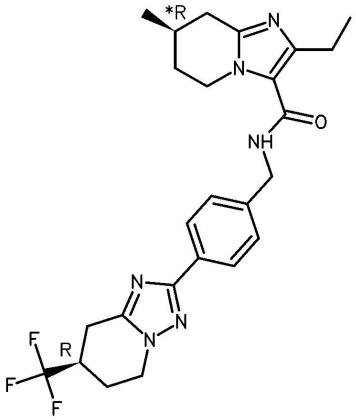
化合物６９を、中間体ＩＩ－３３及びＩ－８７から合成し、ベージュ色の固体として得た（８９ｍｇ、４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５２－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，５．５，２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．２，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１９０】

化合物７０の合成

【１１９１】

【化３５３】



【１１９２】

化合物７０を、中間体ＩＩ－３４及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１１８．６ｍｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８

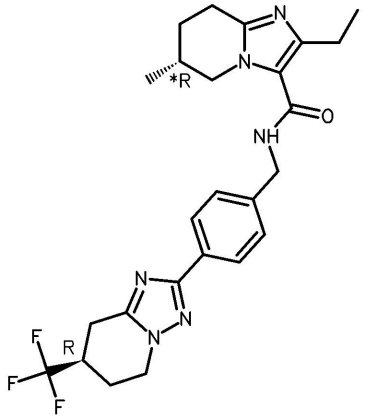
．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔｄ，Ｊ＝１３．０，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１９３】

化合物７１の合成

【１１９４】

【化３５４】



【１１９５】

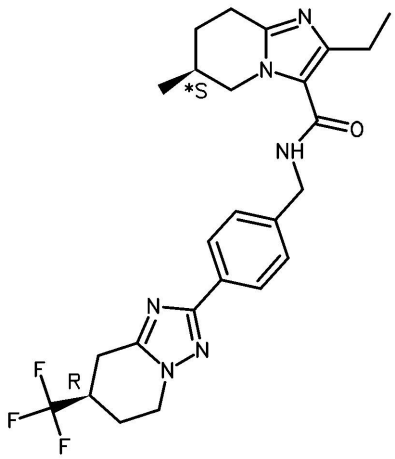
化合物７１を、中間体ＩＩ－３２及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（７９．５ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２９－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．９，５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｑｄ，Ｊ＝１１．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１９６】

化合物７２の合成

【１１９７】

【化３５５】



【１１９８】

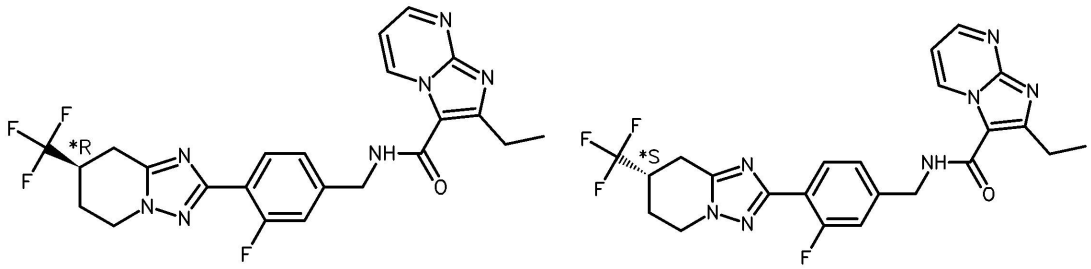
化合物７２を、中間体ＩＩ－３３及びＩ－８８から合成し、ベージュ色の固体として得た（１０１．４ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２７－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．０，５．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，２．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１９９】

化合物７３及び７４の合成

【１２００】

【化３５６】



【１２０１】

異性体７３及び７４を、中間体ＩＩ－８３及びＩ－３７から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｎｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、ＣＯ２（５０％）／ＥｔＯＨ（５０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１５０バールの定組成モード）後に、７３（Ｒ＊）（１１１．４ｍｇ、３５％）及び７４（Ｓ＊）（１０９．５ｍｇ、３４％）を、ベージュ色の固体として得た。

【１２０２】

７３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，

Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２０３】

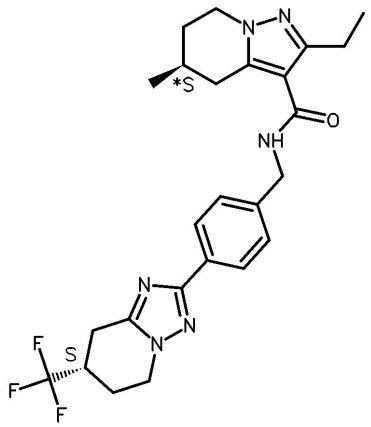
７４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４２－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２０４】

化合物７５の合成

【１２０５】

【化３５７】



【１２０６】

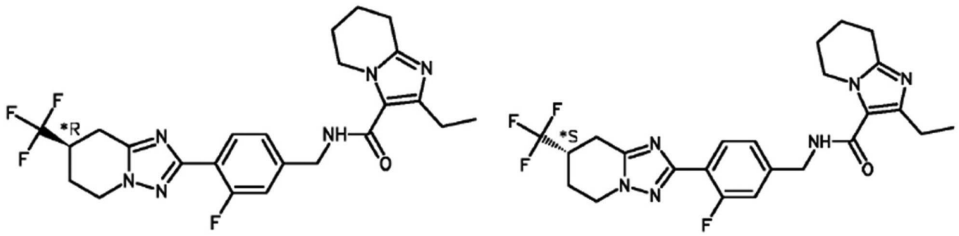
化合物７５を、中間体ＩＩ－８２及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１５０．１ｍｇ、６５．６％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２０７】

化合物７６及び７７の合成

【１２０８】

【化３５８】



【１２０９】

異性体７６及び７７を、中間体ＩＩ－１７ａ及びＩ－６から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｎｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、ＣＯ２（５０％）／ＥｔＯＨ（５０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１５０バールでの定組成モード）後に、７６（Ｒ＊）（６４．８ｍｇ、２４％）及び７７（Ｓ＊）（７０．５ｍｇ、２６％）を、白色の固体として得た。

【１２１０】

７６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．８，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７，４．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２１１】

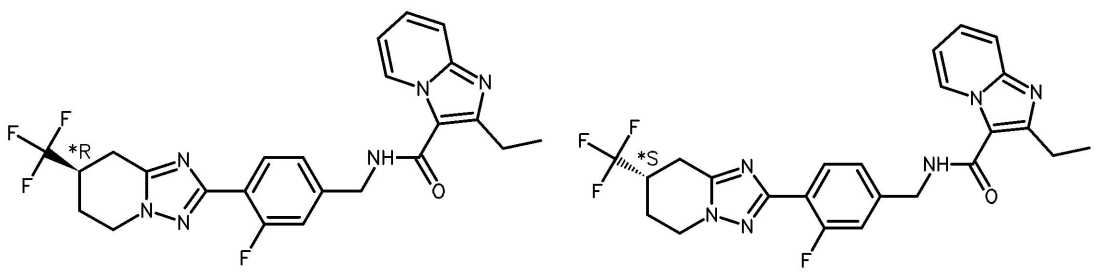
７７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．９，１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄｄ，Ｊ＝２５．１，４．６Ｈｚ，４Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２１２】

化合物７８及び７９の合成

【１２１３】

【化３５９】



【１２１４】

異性体７８及び７９を、中間体Ｉ－３７及びＩＩ－８５から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、アミロースカラム（Ｒｅｇｉｓ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、４０ｍｌ／分の、ＣＯ２（３５％）／ＥｔＯＨ（６５％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）後に、７８（Ｒ＊）（７６ｍｇ、２０％）及び７９（Ｓ＊）（６２．６ｍｇ、１６％）を、白色の固体として得た。

【１２１５】

７８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．００（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２１６】

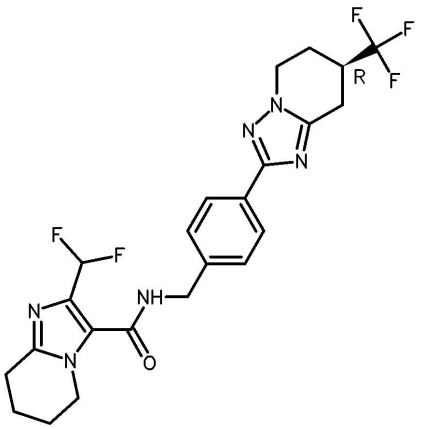
７９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．００（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２１７】

化合物８０の合成

【１２１８】

【化３６０】



【１２１９】

化合物８０を、中間体Ｉ－８７（Ｒ）及びＩＩ－３７から合成し、白色の固体として得た（１２３．３ｍｇ、６０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２

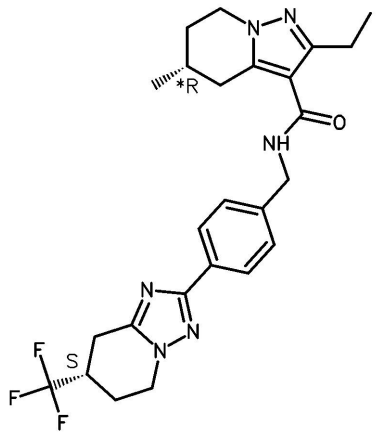
Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ）。

【１２２０】

化合物８１の合成

【１２２１】

【化３６１】



【１２２２】

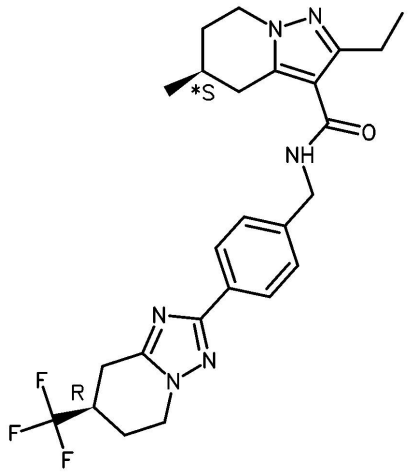
化合物８１を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－８１から合成し、淡黄色の油状物として得た（１３４．１ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄｔｄ，Ｊ＝１０．７，８．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．１，１１．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２２３】

化合物８２の合成

【１２２４】

【化３６２】



【１２２５】

化合物８２を、中間体Ｉ－８７（Ｒ）及びＩＩ－８２から合成し、淡黄色の固体として

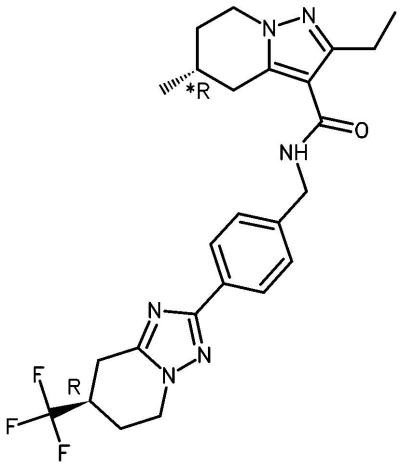
得た（１３４．１ｍｇ、７３％）。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，６Ｈ）。

【１２２６】

化合物８３の合成

【１２２７】

【化３６３】



【１２２８】

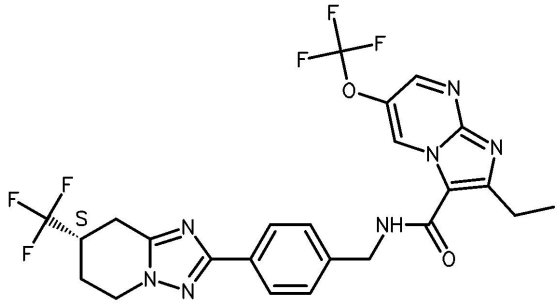
化合物８３を、中間体Ｉ－８７（Ｒ）及びＩＩ－８１から合成し、淡黄色の固体として得た（１３４．１ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．４，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｑｄ，Ｊ＝１１．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２２９】

化合物８４の合成

【１２３０】

【化３６４】



【１２３１】

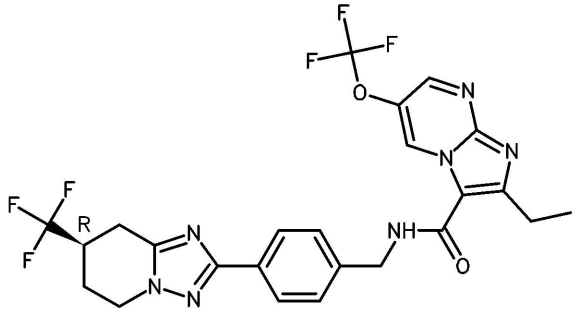
化合物８４を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１７．１ｍｇ、２７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．５４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２３２】

化合物８５の合成

【１２３３】

【化３６５】



【１２３４】

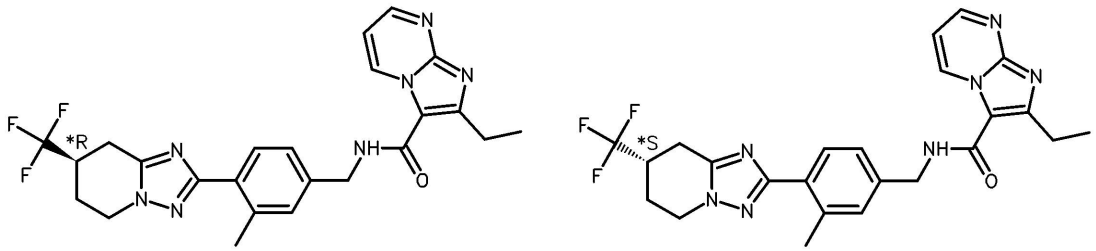
化合物８５を、中間体Ｉ－８７（Ｒ）及びＩＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（２０．７ｍｇ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．５４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．８３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２３５】

化合物８６及び８７の合成

【１２３６】

【化３６６】



【１２３７】

異性体８６及び８７を、中間体Ｉ－３７及びＩＩ－８５から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｒｅｇｉｓ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、４０ｍｌ／分の、ＣＯ２（５０％）／ＥｔＯＨ（５０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）後に、８６（Ｒ）（８３．９ｍｇ、３３％）及び８７（Ｓ）（８２．４ｍｇ、３３％）を、ベージュ色の固体として得た。

【１２３８】

８６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４１－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２３９】

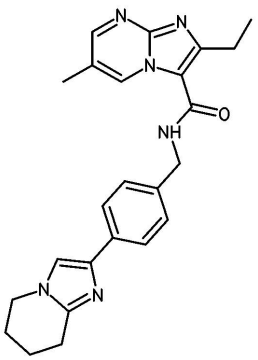
８７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２４０】

化合物８８の合成

【１２４１】

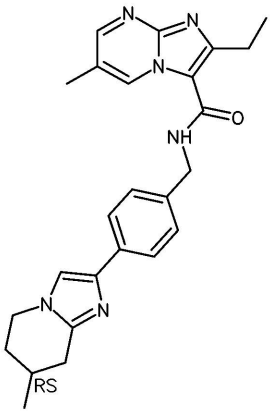
【化３６７】



【１２４２】
化合物８８を、中間体Ｉ－１３２及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（７５．４ｍｇ、３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２４３】
化合物８９の合成

【１２４４】
【化３６８】

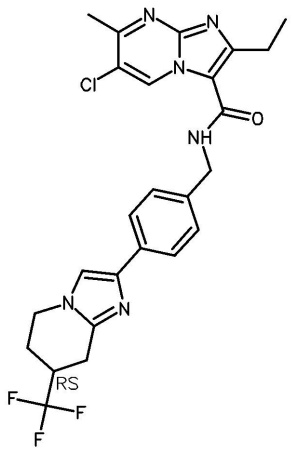


【１２４５】
化合物８９を、中間体Ｉ－１３１及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（６４．１ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．４，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，４Ｈ），２．０７－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．７，１１．３，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２４６】
化合物９０の合成

【１２４７】

【化３６９】



【１２４８】

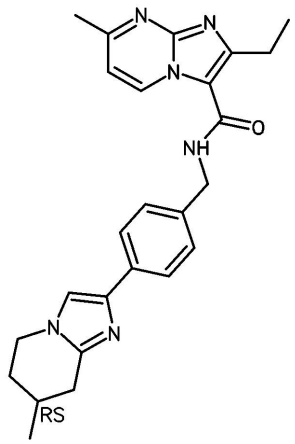
化合物９０を、中間体ＩＩ－１１０及びＩＩ－８ｅから合成し、白色の固体として得た（９４．５ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２３－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１１－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２４９】

化合物９１の合成

【１２５０】

【化３７０】



【１２５１】

化合物９１を、中間体Ｉ－１３１及びＩＩ－８ａから合成し、白色の固体として得た（１２０ｍｇ、５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１６．３

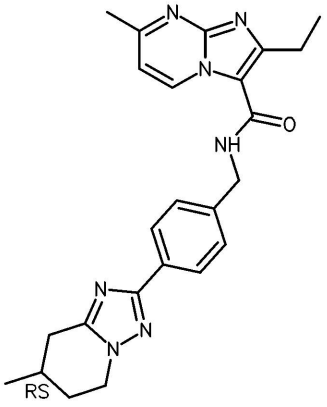
，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２５２】

化合物９２の合成

【１２５３】

【化３７１】



【１２５４】

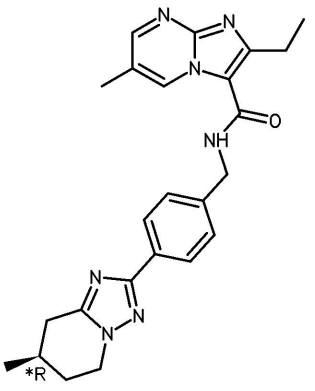
化合物９２を、中間体Ｉ－１６及びＩＩ－８ａから合成し、白色の固体として得た（９０．１ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

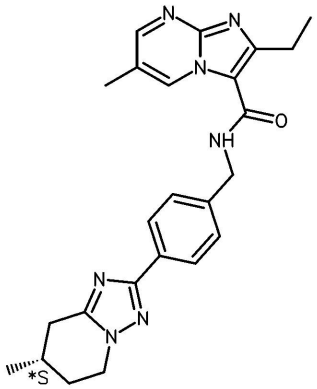
【１２５５】

化合物９３及び９４の合成

【１２５６】

【化３７２】





【１２５７】

異性体９３及び９４を、中間体Ｉ－１６及びＩＩ－３ａから合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、アミロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、ＣＯ２（５０％）／ＥｔＯＨ（５０％）／ジエチルアミン（０．１％）での定組成モード）後に、化合物９３（Ｒ＊）（５４２ｍｇ、３９％）及び中間体９４（Ｓ＊）（５４３ｍｇ、４０％）を、ベージュ色の固体として得た。

【１２５８】

９３：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．５１－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．６，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２５９】

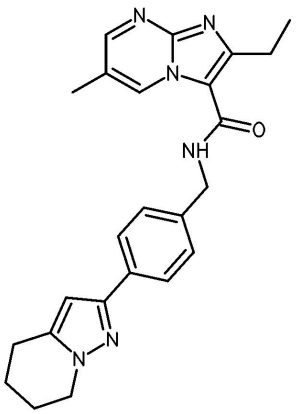
９４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５１－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．９，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２６０】

化合物９５の合成

【１２６１】

【化３７３】



【１２６２】

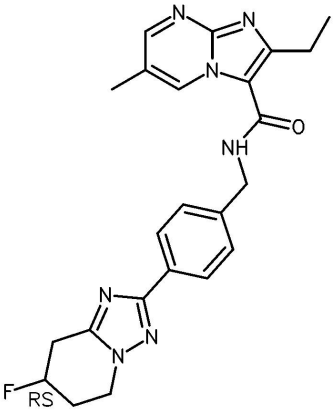
化合物９５を、中間体Ｉ－８６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（６３．７ｍｇ、５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．４１（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２６３】

化合物９６の合成

【１２６４】

【化３７４】



【１２６５】

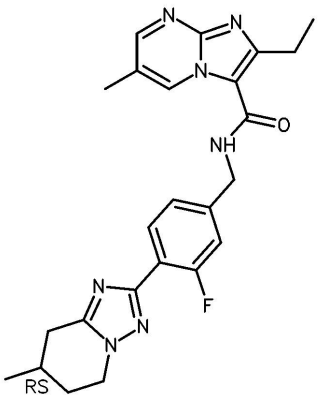
化合物９６を、中間体Ｉ－８９及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（２１．４ｍｇ、２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．４９－５．２８（ｍ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２６６】

化合物９７の合成

【１２６７】

【化３７５】



【１２６８】

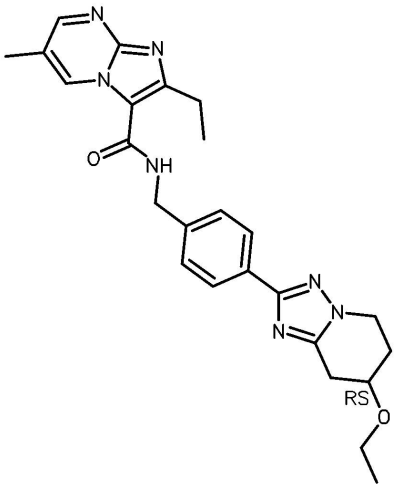
化合物９７を、中間体Ｉ－１６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１１５ｍｇ、４１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１７（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，１０．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２６９】

化合物９８の合成

【１２７０】

【化３７６】



【１２７１】

化合物９８を、中間体Ｉ－１２６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（２１３ｍｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５

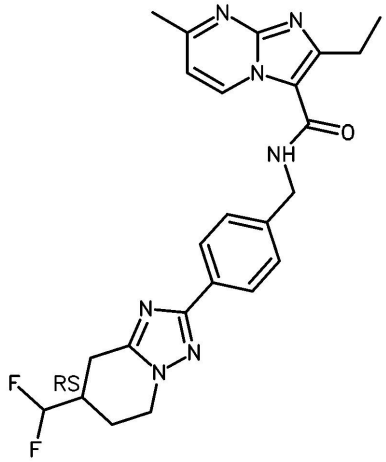
Ｈｚ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２７２】

化合物９９の合成

【１２７３】

【化３７７】



【１２７４】

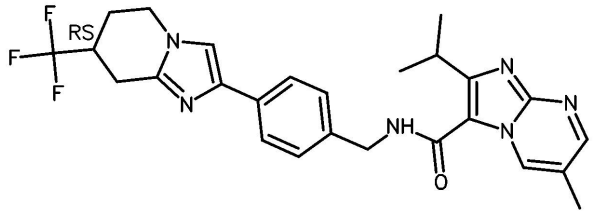
化合物９９を、中間体Ｉ－５１及びＩＩ－８ａから合成し、ベージュ色の固体として得た（８５ｍｇ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２０（ｔｄ，Ｊ＝５６．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１３（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２７５】

化合物１００の合成

【１２７６】

【化３７８】



【１２７７】

化合物１００を、中間体Ｉ－８１及びＩＩ－９４から合成し、黄色の固体として得た（７８．３ｍｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｄ，

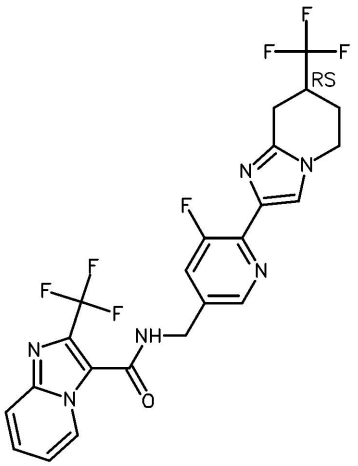
Ｊ＝６．７Ｈｚ，６Ｈ）。

【１２７８】

化合物１０１の合成

【１２７９】

【化３７９】



【１２８０】

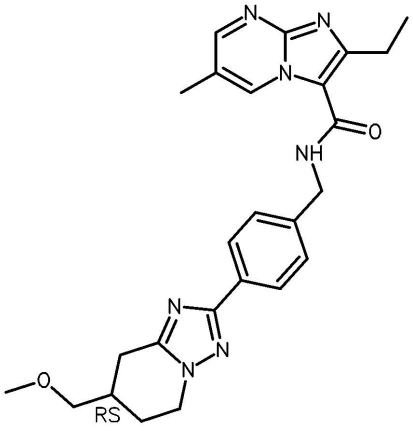
化合物１０１を、中間体Ｉ－１３５及びＩＩ－６ａから合成し、ベージュ色の固体として得た（４７．２ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，６．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８９（ｍ，１Ｈ）。

【１２８１】

化合物１０２の合成

【１２８２】

【化３８０】



【１２８３】

化合物１０２を、中間体Ｉ－１２０及びＩＩ－３ａから合成し、淡橙黄色の固体として得た（１０５．１ｍｇ、５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４７（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．５，３．０Ｈｚ，１

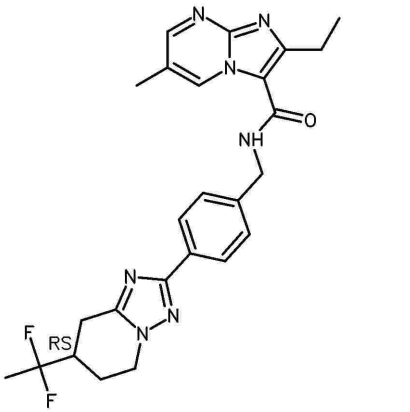
Ｈ），４．０８（ｔｄ，Ｊ＝１１．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｑ，Ｊ＝６．０，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．６０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１．３Ｈｚ，３Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

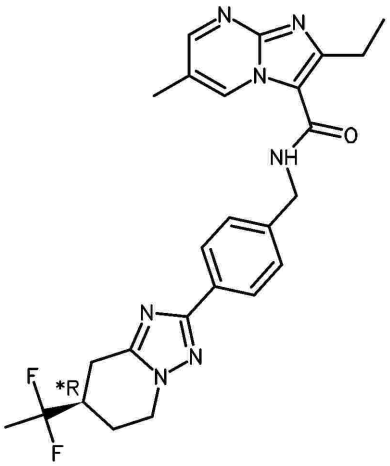
【１２８４】

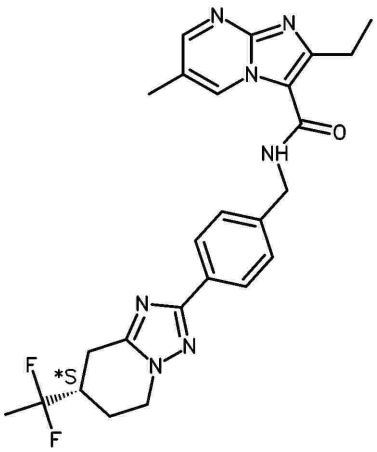
化合物１０３、１０４及び１０５の合成

【１２８５】

【化３８１】







【１２８６】

ラセミ化合物１０３を、中間体Ｉ－１３３及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１２８ｍｇ、８０％）。

【１２８７】

異性体を、ＳＦＣによって分離して（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、

ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、ＣＯ２（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）、化合物１０４（＊Ｒ）及び化合物１０５（＊Ｓ）を、白色の固体として得た。

【１２８８】

１０３：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４６（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６９－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２８９】

１０４：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝７．０，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．１，１１．７，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２９０】

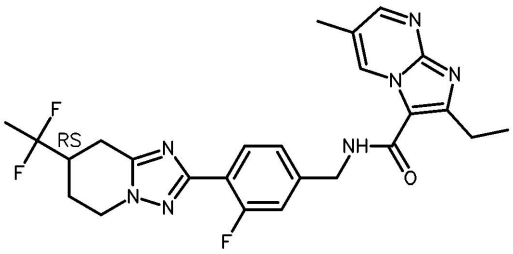
１０５：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９８－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．２，１１．７，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２９１】

化合物１０６の合成

【１２９２】

【化３８２】



【１２９３】

化合物１０６を、中間体Ｉ－１２１及びＩＩ－３ａから合成し、ベージュ色の固体とし

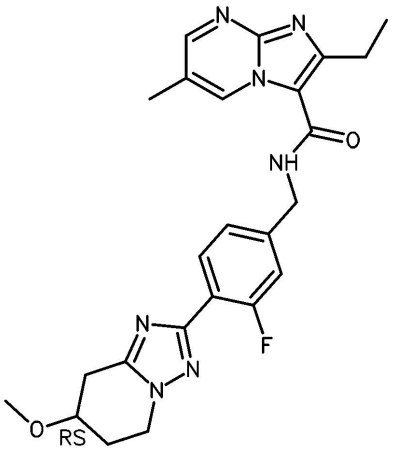
て得た（９６．２ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，２Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１２９４】

化合物１０７の合成

【１２９５】

【化３８３】



【１２９６】

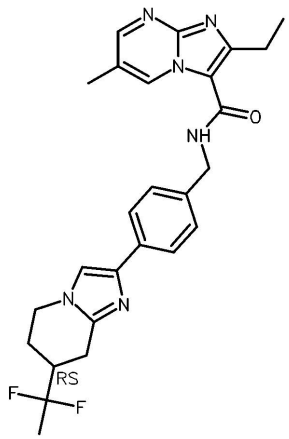
化合物１０７を、中間体Ｉ－５６及びＩＩ－３ａから合成し、橙黄色の固体として得た（８７．２ｍｇ、４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１－９．１０（ｍ，１Ｈ），８．５４－８．４８（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

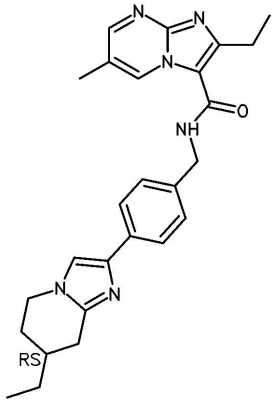
【１２９７】

化合物１０８及び１０９の合成

【１２９８】

【化３８４】





【１２９９】

化合物１０８及び１０９を、中間体Ｉ－１３３及びＩＩ－３ａから合成した。粗混合物を精製して、化合物１０８（ＣＦ２）を白色の固体（２１．４ｍｇ、４０％）として化合物１０９（Ｅｔ）を黄色の固体（１２．１ｍｇ、２５％）として、得た。

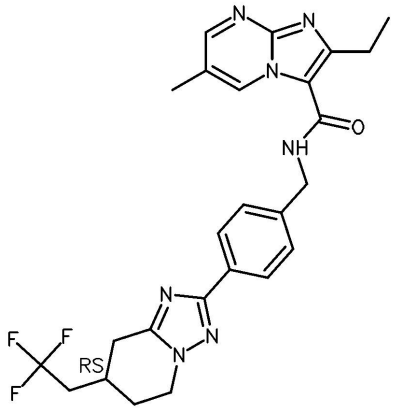
【１３００】

１０８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｔ，Ｊ＝１２．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｔ，Ｊ＝１２．５，６．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，３Ｈ）。

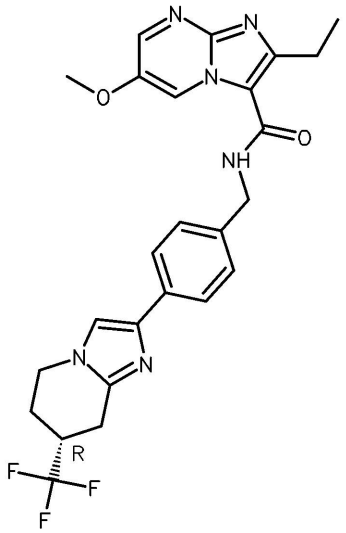
【１３０１】

１０９：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．５，３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，４Ｈ），１．７７（ｓ，１Ｈ），１．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．９，１１．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ。

【１３０２】
化合物１１０の合成
【１３０３】
【化３８５】



【１３０４】
化合物１１０を、中間体Ｉ－１００ｂ及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（７６．２ｍｇ、３９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１７（ｓ，１Ｈ），８．５５－８．４８（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。ＣＨ２シグナルは、ＤＭＳＯシグナルと重複した。ＨＳＱＣによって、確認した。
【１３０５】
化合物１１１の合成
【１３０６】
【化３８６】



【１３０７】
化合物１１１を、中間体Ｉ－１５１ａ（Ｒ）及びＩＩ－８ｂから合成し、白色の固体として得た（９０．２ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，

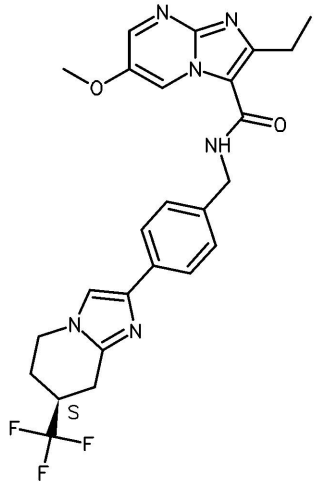
１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１２－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３０８】

化合物１１２の合成

【１３０９】

【化３８７】



【１３１０】

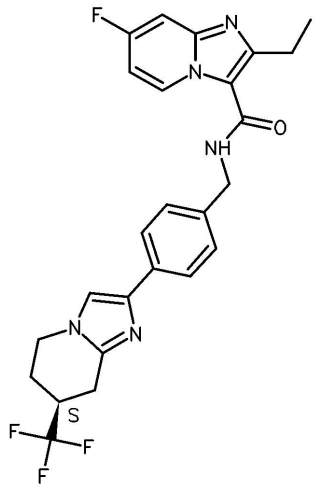
化合物１１２を、中間体ＩＩ－８ｂ及びＩ－１５１ｂ（Ｓ）から合成し、白色の固体として得た（４５．１ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．１２－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３１１】

化合物１１３の合成

【１３１２】

【化３８８】



【１３１３】

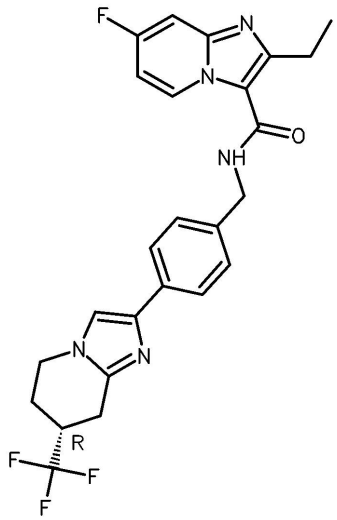
化合物１１３を、中間体Ｉ－１５１ｂ（Ｓ）及びＩＩ－８ｃから合成し、ピンク色の固体として得た（７１．８ｍｇ、４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０６－８．９８（ｍ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０３（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２６（ｔｄ，Ｊ＝７．５，３．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３１４】

化合物１１４の合成

【１３１５】

【化３８９】



【１３１６】

化合物１１４を、中間体Ｉ－１５１ａ（Ｒ）及びＩＩ－８ｃから合成し、ベージュ色の固体として得た（６３．９ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０２（ｄｄ，Ｊ＝７．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１

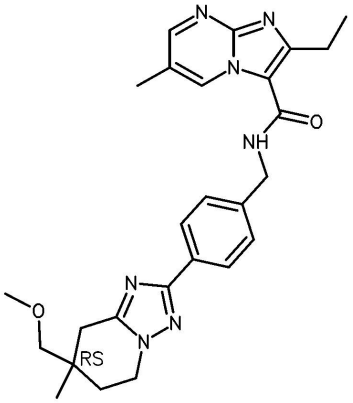
Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３１７】

化合物１１５の合成

【１３１８】

【化３９０】



【１３１９】

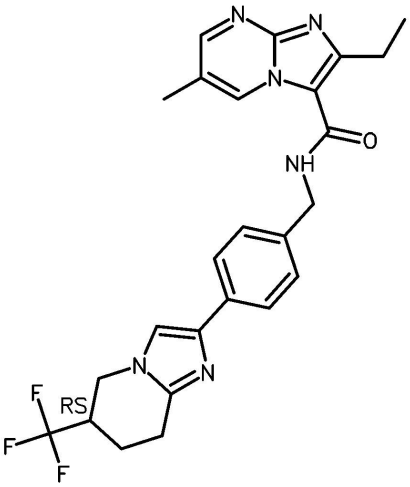
化合物１１５を、中間体Ｉ－１１１及びＩＩ－３ａから合成し、淡橙黄色の固体として得た（９８．９ｍｇ、５７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５４－８．４７（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｓ，３Ｈ）。

【１３２０】

化合物１１６の合成

【１３２１】

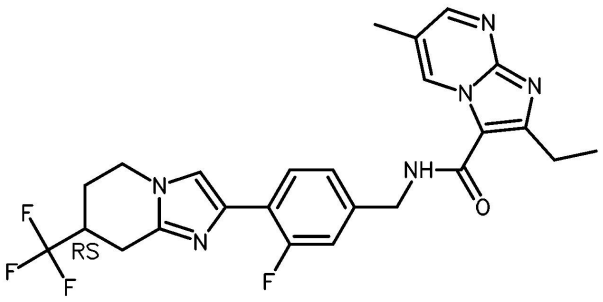
【化３９１】



【１３２２】
化合物１１６を、中間体Ｉ－１３５及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（６１．３ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，１Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１６．８，１１．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．３，１１．３，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２３】
化合物１１７の合成

【１３２４】
【化３９２】

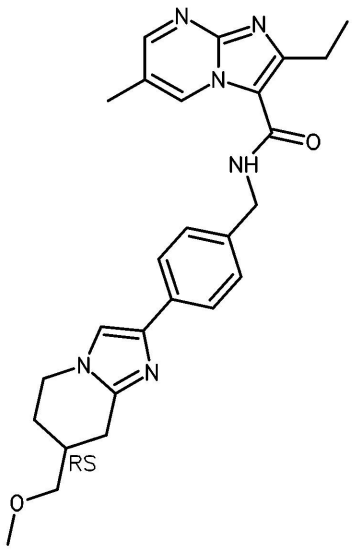


【１３２５】
化合物１１７を、中間体Ｉ－１３０及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１０２ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，２Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２６】
化合物１１８の合成

【１３２７】

【化３９３】



【１３２８】

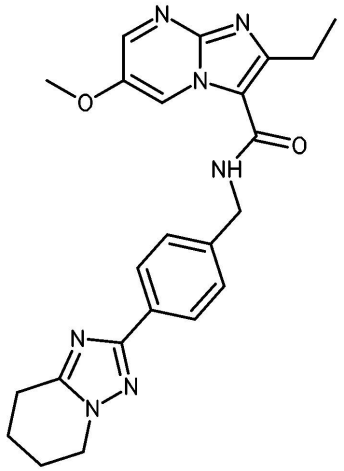
化合物１１８を、中間体Ｉ－１３６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（７８．８ｍｇ、２４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，３Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３２９】

化合物１１９の合成

【１３３０】

【化３９４】



【１３３１】

化合物１１９を、中間体Ｉ－７３ａ及びＩＩ－８ｂから合成し、ベージュ色の固体として得た（９６．６ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２

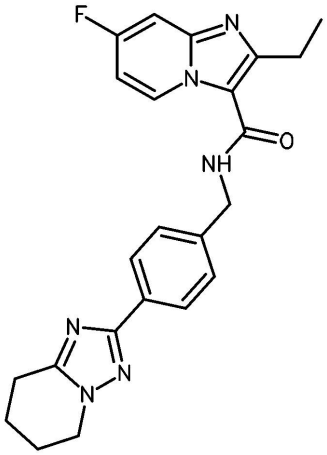
Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３３２】

化合物１２０の合成

【１３３３】

【化３９５】



【１３３４】

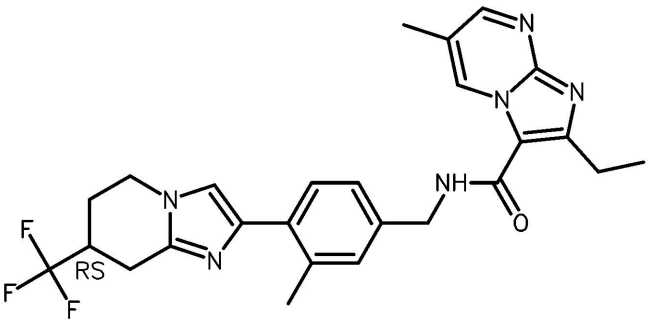
化合物１２０を、中間体Ｉ－７３ａ及びＩＩ－１０１から合成し、白色の固体として得た（１００．５ｍｇ、５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０４（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３３５】

化合物１２１の合成

【１３３６】

【化３９６】



【１３３７】

化合物１２１を、中間体Ｉ－１２９及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（８７．１ｍｇ、３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝

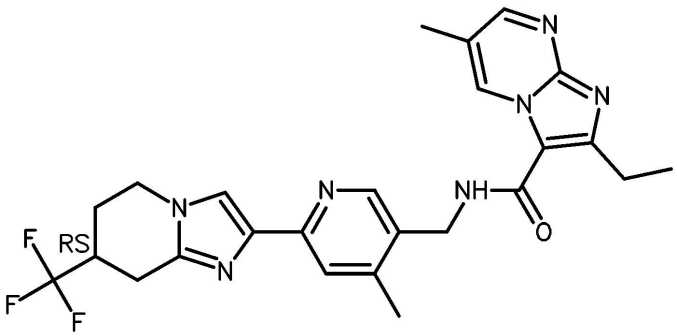
１２．５，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３３８】

化合物１２２の合成

【１３３９】

【化３９７】



【１３４０】

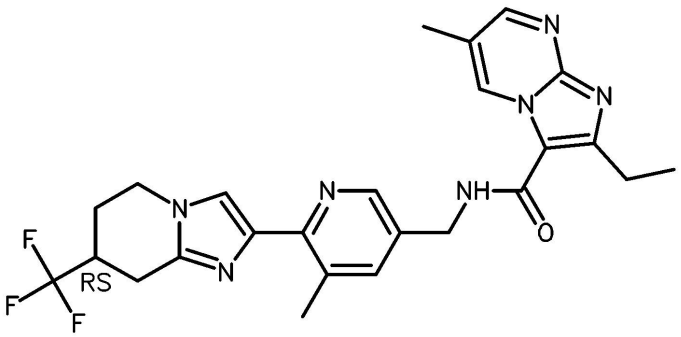
化合物１２２を、中間体Ｉ－１４２及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（７８．６ｍｇ、４２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３４１】

化合物１２３の合成

【１３４２】

【化３９８】



【１３４３】

化合物１２３を、中間体Ｉ－１４３及びＩＩ－３ａから合成し、ベージュ色の固体として得た（４７．２ｍｇ、２６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．００（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．６

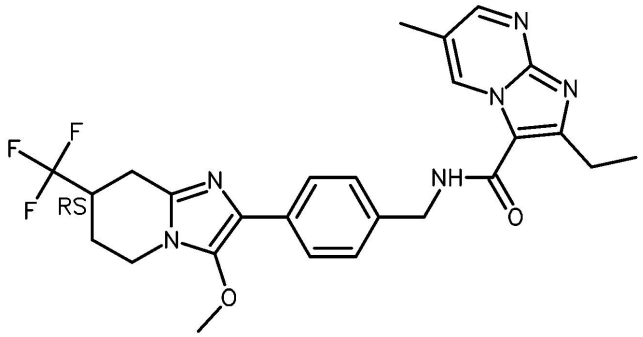
Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３４４】

化合物１２４の合成

【１３４５】

【化３９９】



【１３４６】

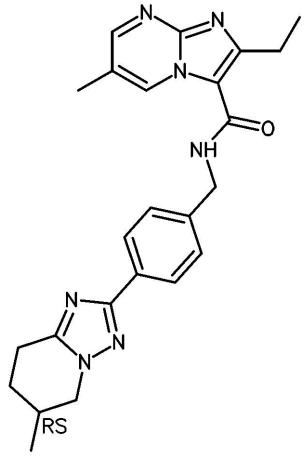
化合物１２４を、中間体Ｉ－９６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（６０．３ｍｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１０－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３４７】

化合物１２５の合成

【１３４８】

【化４００】



【１３４９】

化合物１２５を、中間体Ｉ－１６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１３６．６ｍｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２８－４．１

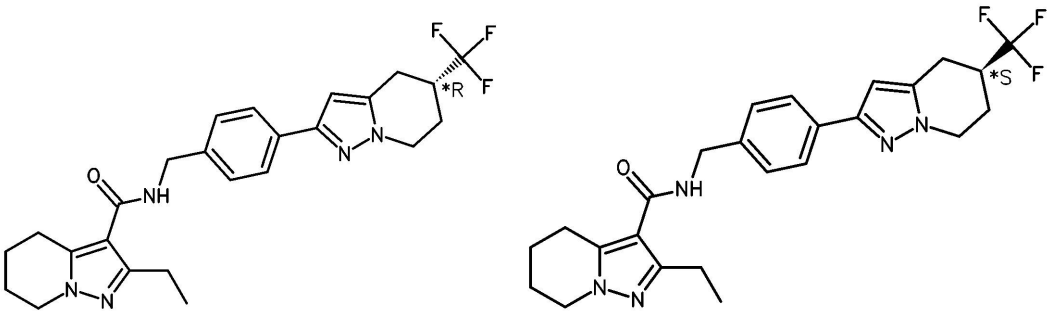
９（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝４０．３，１３．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），１．９６（ｓ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３５０】

化合物１２６及び１２７の合成

【１３５１】

【化４０１】



【１３５２】

異性体１２６及び１２７を、中間体Ｉ－２７及びＩＩ－８４から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、CO_2（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード、）後に、１２６（Ｒ＊）（３７．４ｍｇ、収率：２４％）及び化合物１２７（Ｓ＊）（４０．３ｍｇ、収率：２６％）を、白色の固体として得た。

【１３５３】

１２６：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．８２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３５４】

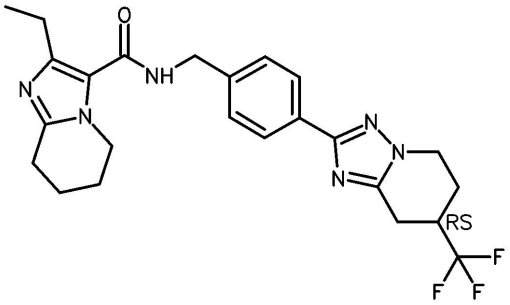
１２７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ７．８２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．０，１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３５５】

化合物１２８の合成

【１３５６】

【化４０２】



【１３５７】

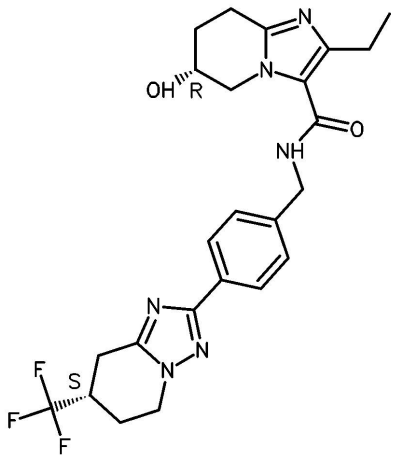
化合物１２８を、中間体Ｉ－４７及びＩＩ－１７ａから合成し、白色の固体として得た（７８．９ｍｇ、２２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．５，８．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３５８】

化合物１２９の合成

【１３５９】

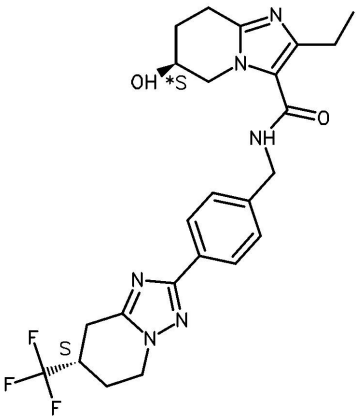
【化４０３】



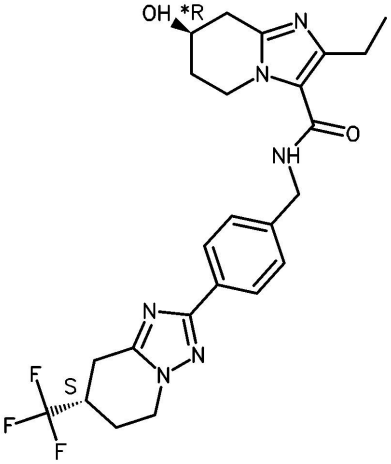
【１３６０】

化合物１２９を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－６５から合成し、白色の固体として得た（２２．４ｍｇ、１８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），５．１２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｄｔ，Ｊ＝３．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３６１】
化合物１３０の合成
【１３６２】
【化４０４】



【１３６３】
化合物１３０を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－６６から合成し、白色の固体として得た（６９．２ｍｇ、６５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．６３（ｍ，５Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１３６４】
化合物１３１の合成
【１３６５】
【化４０５】



【１３６６】
化合物１３１を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－６７から合成し、白色の固体として得た（７９．４ｍｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．０６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．００（ｍ，２

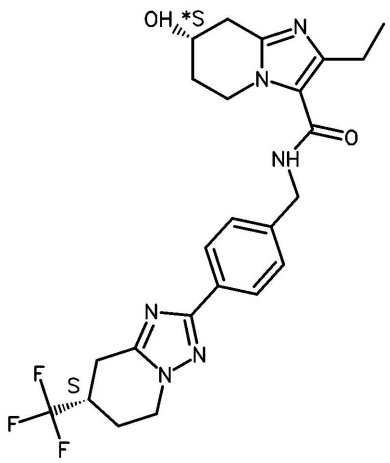
Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３６７】

化合物１３２の合成

【１３６８】

【化４０６】



【１３６９】

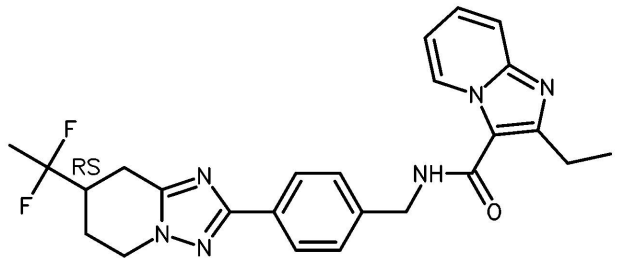
化合物１３２を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－６８から合成し、橙黄色の固体として得た（４３ｍｇ、４３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３１（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．０８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１３－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．７，１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３７０】

化合物１３３の合成

【１３７１】

【化４０７】



【１３７２】

化合物１３３を、中間体Ｉ－１６０及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（５３．４ｍｇ、５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９（ｄｔ，Ｊ＝７．０，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝９．０，１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，６．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２１（ｍ，１

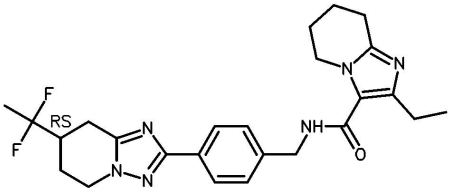
Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｔｔ，Ｊ＝１８．９，６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３７３】

化合物１３４の合成

【１３７４】

【化４０８】



【１３７５】

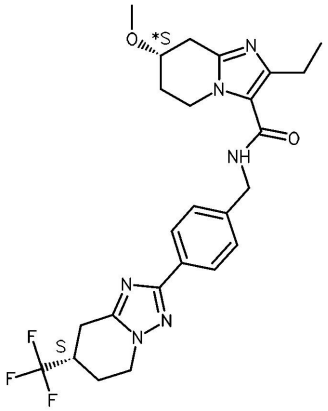
化合物１３４を、中間体Ｉ－１６０及びＩＩ－１７ａから合成し、白色の固体として得た（５０ｍｇ、４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．２，１１．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３７６】

化合物１３５の合成

【１３７７】

【化４０９】



【１３７８】

化合物１３５を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－７０から合成し、白色の固体として得た（３９ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０１（ｍ，１

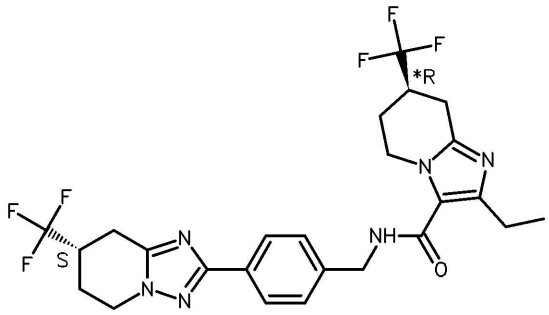
Ｈ），４．０１－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３７９】

化合物１３６の合成

【１３８０】

【化４１０】



【１３８１】

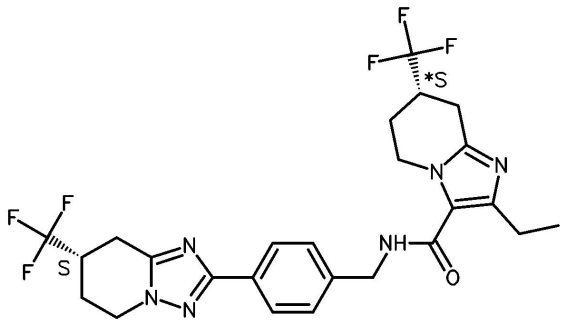
化合物１３６を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－７１から合成し、白色の固体として得た（６５ｍｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３２（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｔｄ，Ｊ＝１２．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．３１（ｄｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３８２】

化合物１３７の合成

【１３８３】

【化４１１】



【１３８４】

化合物１３７を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－７２から合成し、白色の固体として得た（８５ｍｇ、７９％）。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２

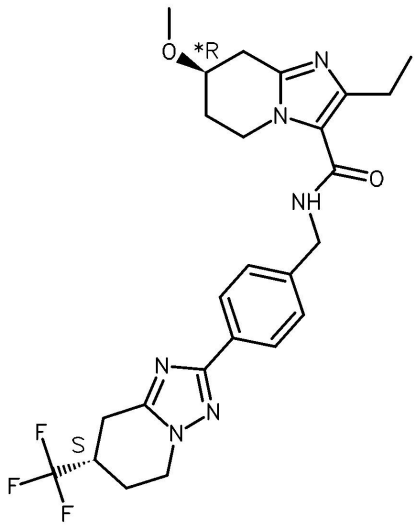
６－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３８５】

化合物１３９の合成

【１３８６】

【化４１２】



【１３８７】

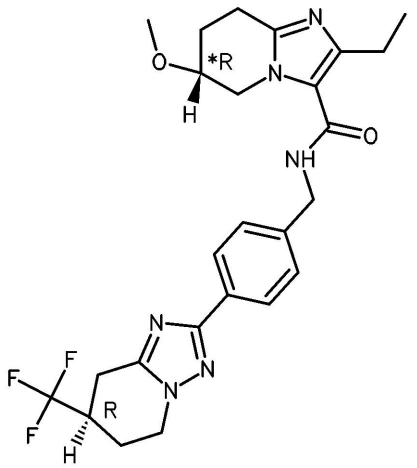
化合物１３９を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－６９から合成し、白色の固体として得た（４９ｍｇ、６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３８８】

化合物１４０の合成

【１３８９】

【化４１３】



【１３９０】

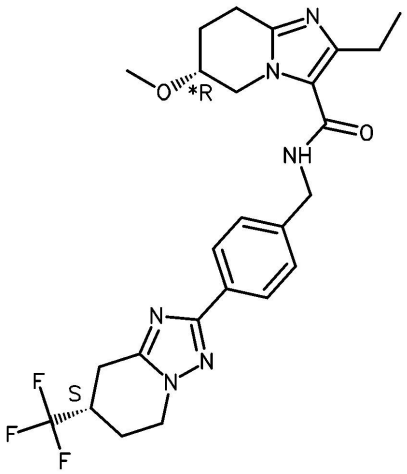
化合物１４０を、中間体Ｉ－８８（Ｒ）及びＩＩ－７３から合成し、白色の固体として得た（３７ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２７－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．００（ｍ，３Ｈ），３．８４－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３９１】

化合物１４１の合成

【１３９２】

【化４１４】



【１３９３】

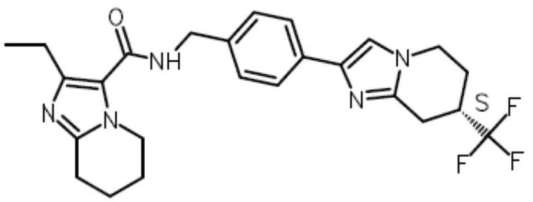
化合物１４１を、中間体Ｉ－８７（Ｓ）及びＩＩ－７３から合成し、白色の固体として得た（７１ｍｇ、４４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．００（ｍ，３Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３９４】

化合物１４２の合成

【１３９５】

【化４１５】



【１３９６】

化合物１４２を、中間体Ｉ－１５１ｂ及びＩＩ－１７ａから合成し、白色の固体として得た（６０．７ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，

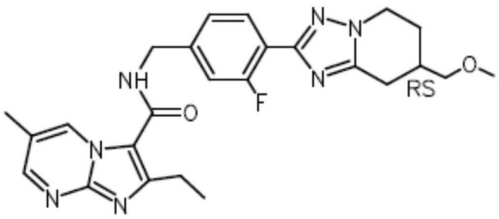
１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１３９７】

化合物１４３の合成

【１３９８】

【化４１６】



【１３９９】

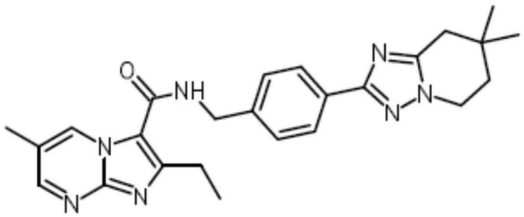
化合物１４３を、中間体Ｉ－１２４及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１２２．６ｍｇ、６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２０－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．５５－８．４８（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４００】

化合物１４４の合成

【１４０１】

【化４１７】



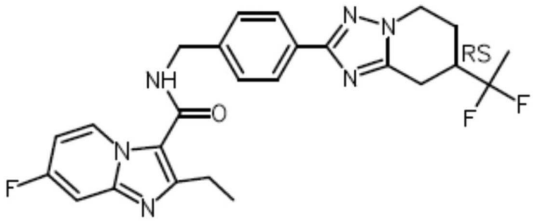
【１４０２】

化合物１４４を、中間体Ｉ－１１６及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（１５５．８ｍｇ、６４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３０－１．２５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｓ，６Ｈ）。

【１４０３】

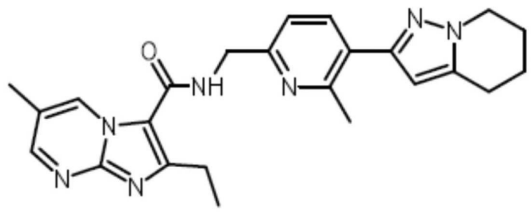
化合物１４５の合成

【１４０４】
【化４１８】



【１４０５】
化合物１４５を、中間体Ｉ－７３ａ及びＩ－１６０から合成し、ベージュ色の固体として得た（１４６．１ｍｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｔｄ，Ｊ＝７．６，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３５－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１６．６，４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

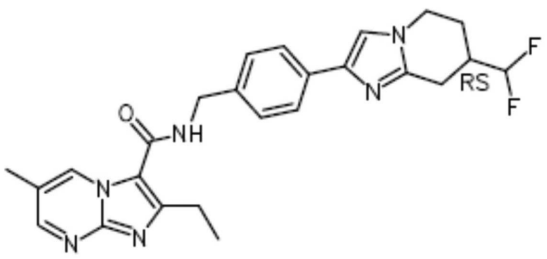
【１４０６】
化合物１４６の合成
【１４０７】
【化４１９】



【１４０８】
化合物１４６を、中間体Ｉ－１４９及びＩＩ－３ａから合成し、ベージュ色の固体として得た（１５．１ｍｇ、７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｔ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｓ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４０９】
化合物１４７の合成
【１４１０】

【化４２０】



【１４１１】

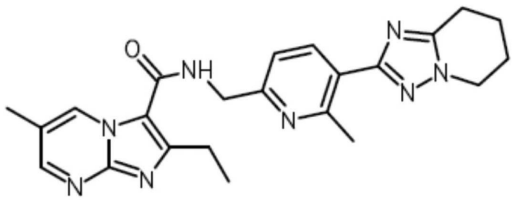
化合物１４７を、中間体Ｉ－１３７及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（６８ｍｇ、３１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．１５（ｔｄ，Ｊ＝５６．１，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１８－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４１２】

化合物１４８の合成

【１４１３】

【化４２１】



【１４１４】

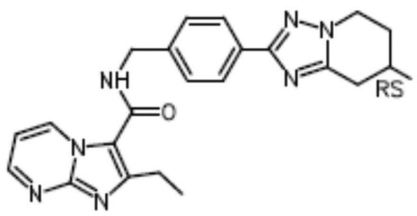
化合物１４８を、中間体Ｉ－１５０及びＩＩ－３ａから合成し、白色の固体として得た（８６．６ｍｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．４５（ｍ，２Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，３Ｈ）。

【１４１５】

化合物１４９の合成

【１４１６】

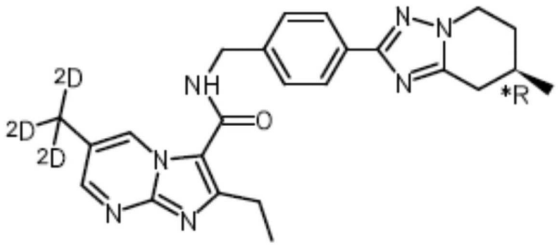
【化４２２】



【１４１７】
化合物１４９を、中間体Ｉ－１６及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（５２ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．６，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．００（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４１８】
化合物１５０の合成

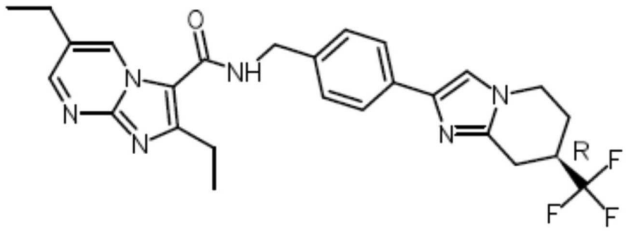
【１４１９】
【化４２３】



【１４２０】
化合物１５０を、中間体Ｉ－１５３及びＩＩ－９８から合成し、オフホワイト色の固体として得た（１３６ｍｇ、７５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．５，５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４２１】
化合物１５１の合成

【１４２２】
【化４２４】



【１４２３】
化合物１５１を、中間体Ｉ－１５１ａ及びＩＩ－３ａから合成し、ベージュ色の固体として得た（６３．８ｍｇ、３５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．５Ｈｚ，１

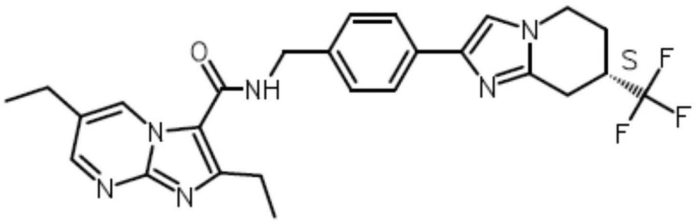
Ｈ），３．１２－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４２４】

化合物１５２の合成

【１４２５】

【化４２５】



【１４２６】

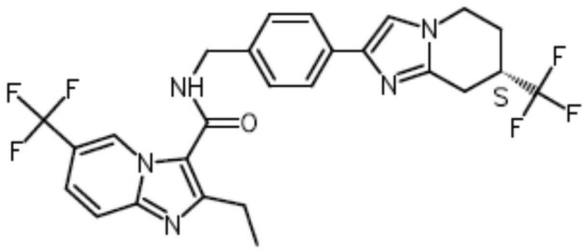
化合物１５２を、中間体Ｉ－１５１ｂ及びＩＩ－１０４から合成し、白色の固体として得た（６８．８ｍｇ、３８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．１４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．６４（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４２７】

化合物１５３の合成

【１４２８】

【化４２６】



【１４２９】

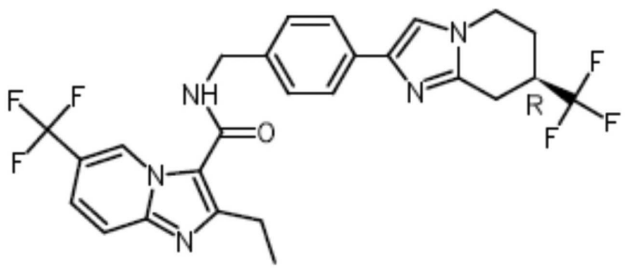
化合物１５３を、中間体Ｉ－１５１ｂ及びＩＩ－１９から合成し、オフホワイト色の固体として得た（１１０．９ｍｇ、５０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４２（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３０】

化合物１５４の合成

【１４３１】

【化４２７】



【１４３２】

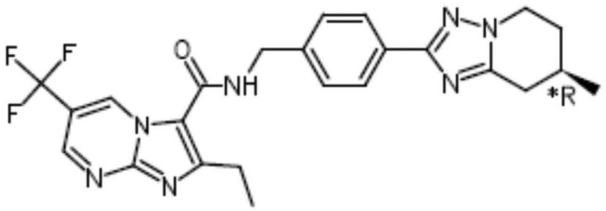
化合物１５４を、中間体Ｉ－１５１ａ及びＩＩ－１９から合成し、オフホワイト色の固体として得た（７０．５ｍｇ、３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４３（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔｄ，Ｊ＝１２．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄｔ，Ｊ＝１８．６，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３３】

化合物１５５の合成

【１４３４】

【化４２８】



【１４３５】

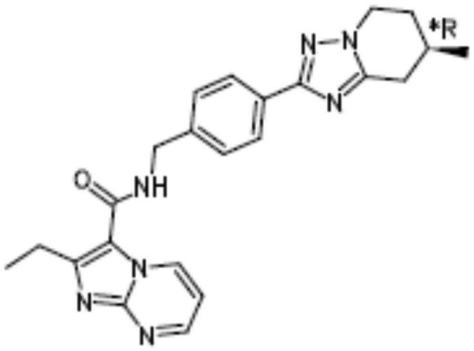
化合物１５５を、中間体Ｉ－１５３及びＩＩ－１９から合成し、白色の固体として得た（１５ｍｇ、１０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６８（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３６】

化合物１５６の合成

【１４３７】

【化４２９】



【１４３８】

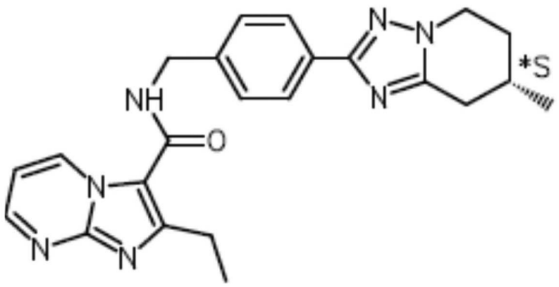
化合物１５６を、中間体Ｉ－１５３及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（１３９．５ｍｇ、５９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４３９】

化合物１５７の合成

【１４４０】

【化４３０】



【１４４１】

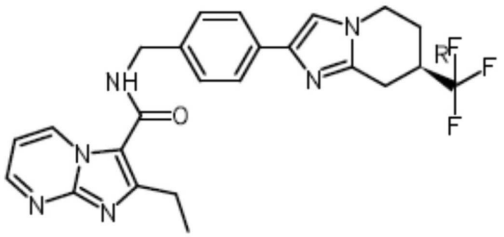
化合物１５７を、中間体Ｉ－１５４及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（１５３．５ｍｇ、７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１４．３，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７４（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．４，１０．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４２】

化合物１５８の合成

【１４４３】

【化４３１】



【１４４４】

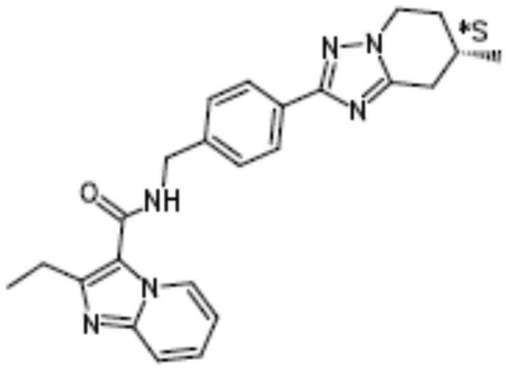
化合物１５８を、中間体Ｉ－１５１ａ及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（６４ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４５】

化合物１５９の合成

【１４４６】

【化４３２】



【１４４７】

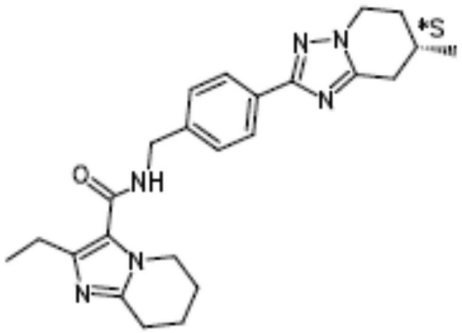
化合物１５９を、中間体Ｉ－１５４及びＩＩ－１０２から合成し、白色の固体として得た（４１．５ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．００（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４４８】

化合物１６０の合成

【１４４９】

【化４３３】



【１４５０】

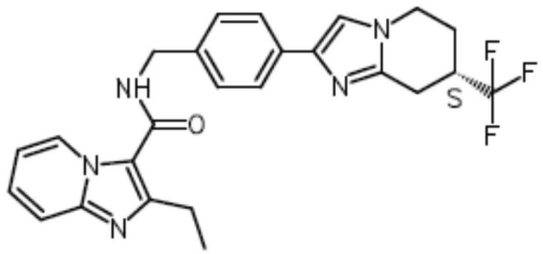
化合物１６０を、中間体ＩＩ－１７ａ及びＩ－１５４から合成し、白色の固体として得た（１２６．８ｍｇ、５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２６－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０３－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６６（ｍ，５Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－１．１０（ｍ，３Ｈ）。

【１４５１】

化合物１６１の合成

【１４５２】

【化４３４】



【１４５３】

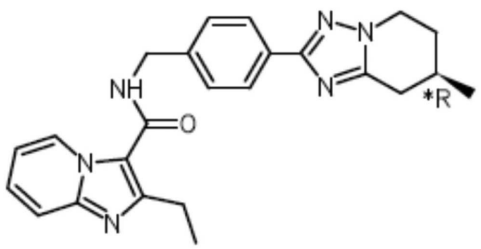
化合物１６１を、中間体ＩＩ－１０２及びＩ－１５１ｂから合成し、白色の固体として得た（１１２．１ｍｇ、５８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９９－８．９０（ｍ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４５４】

化合物１６２の合成

【１４５５】

【化４３５】



【１４５６】

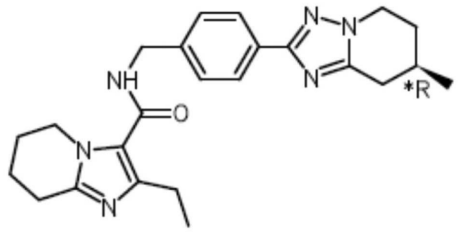
化合物１６２を、中間体ＩＩ－１０２及びＩ－１５３から合成し、白色の固体として得た（７８．９ｍｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．０１－８．９５（ｍ，１Ｈ），８．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４５７】

化合物１６３の合成

【１４５８】

【化４３６】



【１４５９】

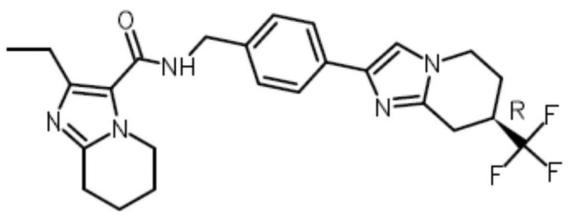
化合物１６３を、中間体ＩＩ－１７ａ及びＩ－１５３から合成し、白色の固体として得た（５０．６ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．１３－１．０７（ｍ，６Ｈ）。

【１４６０】

化合物１６４の合成

【１４６１】

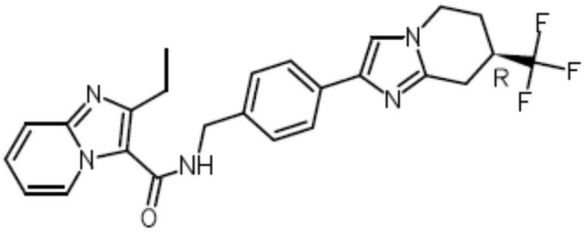
【化４３７】



【１４６２】
化合物１６４を、中間体ＩＩ－１７ａ及びＩ－１５１ａから合成し、白色の固体として得た（１１４．８ｍｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２８－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４６３】
化合物１６５の合成

【１４６４】
【化４３８】

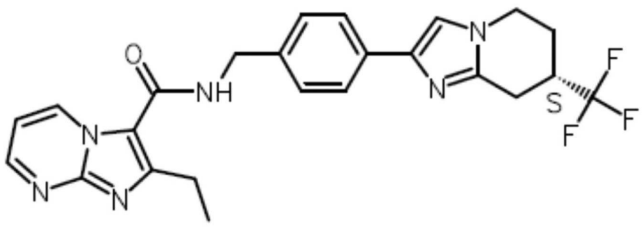


【１４６５】
化合物１６５を、中間体ＩＩ－１０２及びＩ－１５１ａから合成し、白色の固体として得た（９１．６ｍｇ、３８％）。

【１４６６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４６７】
化合物１６６の合成

【１４６８】
【化４３９】



【１４６９】
化合物１６６を、中間体ＩＩ－８３及びＩ－１５１ｂから合成し、白色の固体として得た（１５５．９ｍｇ、６１％）。

【１４７０】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，

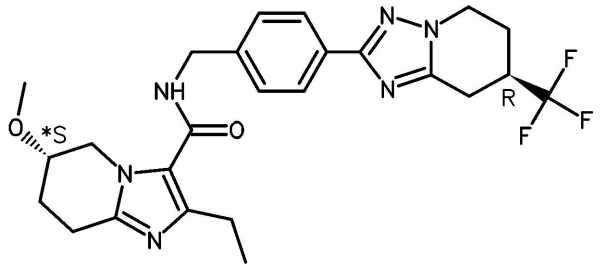
１Ｈ），８．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４７１】

化合物１６７の合成

【１４７２】

【化４４０】



【１４７３】

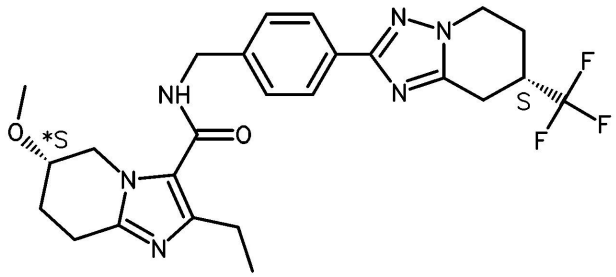
化合物１６７を、中間体ＩＩ－７４及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（７８．４ｍｇ、４７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，４．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４７４】

化合物１６８の合成

【１４７５】

【化４４１】



【１４７６】

化合物１６８を、中間体ＩＩ－７４及びＩ－８７から合成し、白色の固体として得た（１３２．３ｍｇ、８３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．３３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ）

，３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．２，５．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４７７】

方法Ｂ：塩化アシル誘導体とアミン誘導体との間のカップリング反応

一般的な手順

方法Ａ：丸底フラスコ中で、アミン誘導体（１当量）を、無水ジオキサン中の塩化アシル誘導体（１．６当量）の溶液に、窒素雰囲気下、室温で添加した。混合物を１０分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（１６当量）を添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物を、$NaHCO_3$（飽和水溶液）の溶液及び水で、希釈した。

【１４７８】

方法Ｂ：丸底フラスコ中で、ＤＩＰＥＡ（３～６当量）を、無水ジオキサン中のアミン誘導体（１当量）の溶液に添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、混合物を、塩化アシル誘導体（１．７～３当量）の無水ジオキサン溶液に添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。

【１４７９】

反応混合物を、$NaHCO_3$（飽和水溶液）の溶液及び水で希釈することによって、混合物を後処理し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。

【１４８０】

別の方法では、希釈後、混合物を濾過し、固体を洗浄した後、真空下で乾燥させた。

【１４８１】

粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ）によって精製し、かつ／又はＤＩＰＥ、Et_2O、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）で、トリチュレートすることができる。

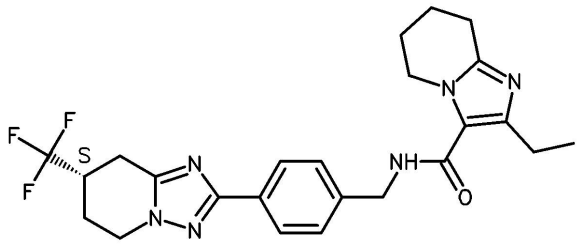
【１４８２】

以下の化合物を、方法Ｂにより得た：

化合物１６９の合成

【１４８３】

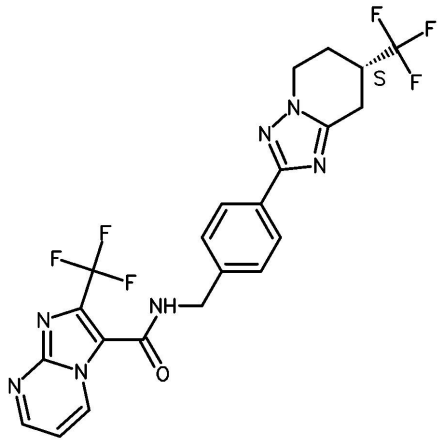
【化４４２】



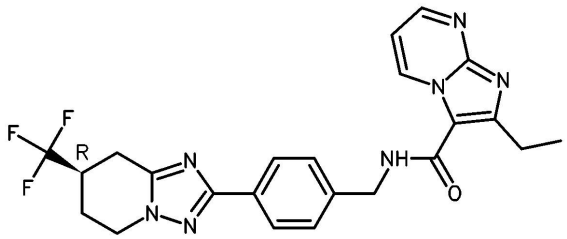
【１４８４】

化合物１６９を、中間体ＩＩ－５２及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１１７．７ｍｇ、７２％）。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１４８５】
化合物１７０の合成
【１４８６】
【化４４３】

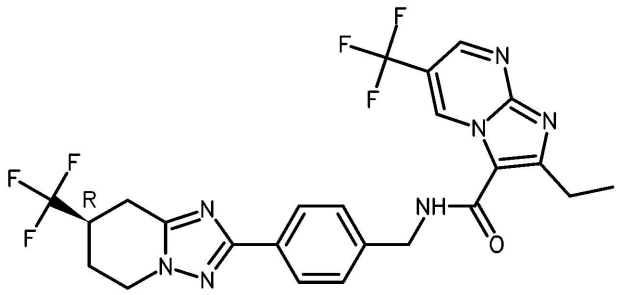


【１４８７】
化合物１７０を、中間体ＩＩ－１０８及びＩ－８７から合成し、淡茶色の固体として得た（１４６．７ｍｇ、７０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．００（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｄｄ，Ｊ＝３．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４０－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，１Ｈ），２．４２－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０５（ｍ，１Ｈ）。
【１４８８】
化合物１７１の合成
【１４８９】
【化４４４】

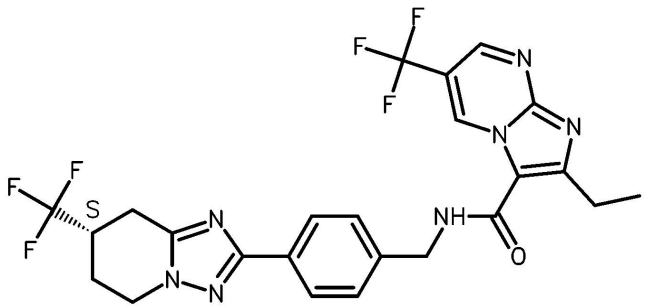


【１４９０】
化合物１７１を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－８８から合成し、ベージュ色の固体として得た（１２．１ｇ、９４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．６，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１４９１】
化合物１７２の合成

【１４９２】
【化４４５】

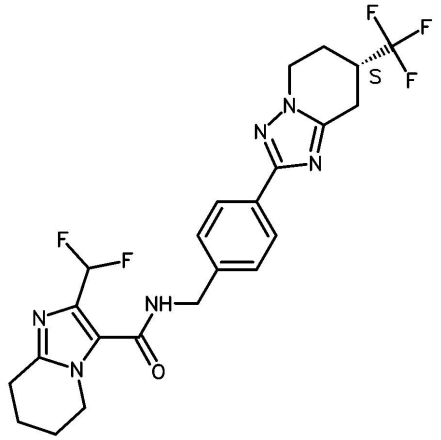


【１４９３】
化合物１７２を、中間体ＩＩ－５４及びＩ－８８から合成し、白色の固体として得た（１２１．４ｍｇ、６３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．４，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１４９４】
化合物１７３の合成
【１４９５】
【化４４６】



【１４９６】
化合物１７３を、中間体ＩＩ－５４及びＩ－８７から合成し、明ベージュ色の固体として得た（６６ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．７０－９．６８（ｍ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１４９７】
化合物１７４の合成
【１４９８】

【化４４７】



【１４９９】

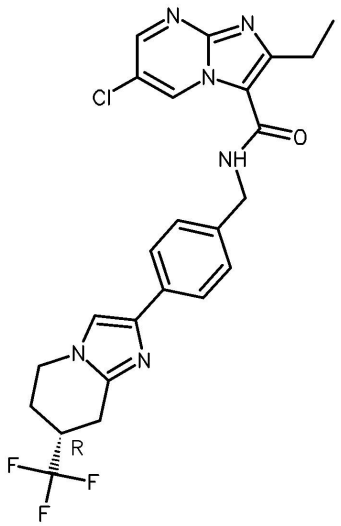
化合物１７４を、中間体ＩＩ－１０７及びＩ－８７から合成し、ベージュ色の固体として得た（６６．８ｍｇ、３４．２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．８３（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７８（ｍ，４Ｈ）。

【１５００】

化合物１７５の合成

【１５０１】

【化４４８】



【１５０２】

化合物１７５を、中間体ＩＩ－１０６及びＩ－１５１ａから合成し、淡橙黄色の固体として得た（４５．４ｍｇ、２９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．

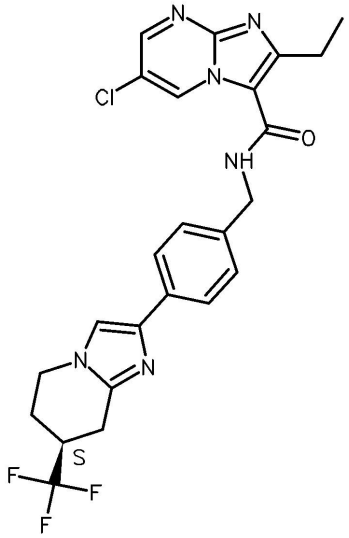
１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５０３】

化合物１７６の合成

【１５０４】

【化４４９】



【１５０５】

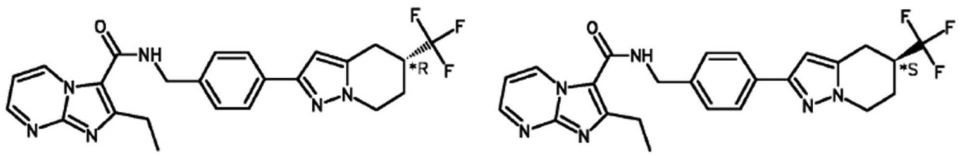
化合物１７６を、中間体ＩＩ－１０６及びＩ－１５１ｂから合成し、黄色の固体として得た（８５．３ｍｇ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．４１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ，４Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｄｑ，Ｊ＝１１．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５０６】

化合物１７７及び１７８の合成

【１５０７】

【化４５０】



【１５０８】

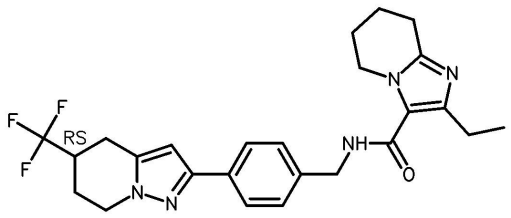
異性体１７７及び１７８を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－４７から合成し、ＳＦＣ分離（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、$ＣＯ_{2}$（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード、）後に、１７７（３８６．１ｍｇ、４８％の収率）及び１７８（３３５．８ｍｇ、４２％の収率）を、白色の固体として得た。

【１５０９】
１７７：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｔ，Ｊ＝１２．４，６．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．ｆ１Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝２５．０，１１．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５１０】
１７８：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｔ，Ｊ＝１６．０，７．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１５．８，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．９，１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５１１】
化合物１７９の合成

【１５１２】
【化４５１】

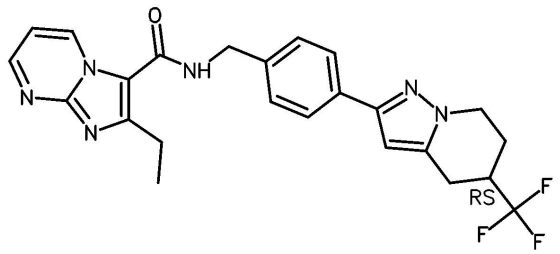


【１５１３】
化合物１７９を、中間体ＩＩ－５２及びＩ－２７から合成し、白色の固体として得た（４９．４ｍｇ、収率：５１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），６．５２（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄｄ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，２Ｈ），２．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５１４】
化合物１８０の合成

【１５１５】

【化４５２】



【１５１６】

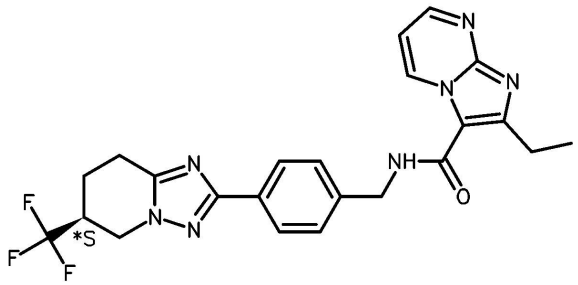
化合物１８０を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－１０から合成し、淡橙黄色の固体として得た（５４．５ｍｇ、収率４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｔｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），２．９５－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５１７】

化合物１８１の合成

【１５１８】

【化４５３】



【１５１９】

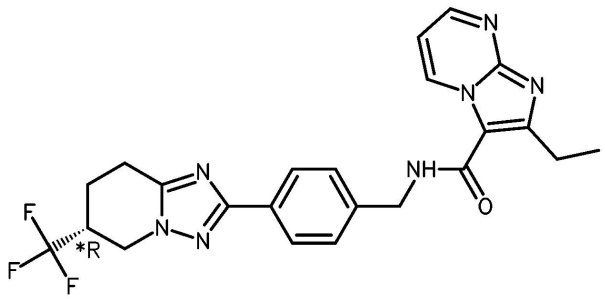
化合物１８１を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－４７から合成した。異性体を、ＳＦＣによって分離して（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、CO_2（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）、淡橙黄色の固体を得た（３５ｍｇ、収率：２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５２０】

化合物１８２の合成

【１５２１】

【化４５４】



【１５２２】

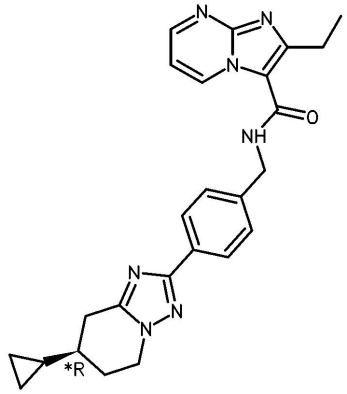
化合物１８２を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－４７から合成した。異性体を、ＳＦＣによって分離して（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、CO_2（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）、淡橙黄色の固体を得た（３０．５ｍｇ、収率：２０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１０．５，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５２３】

化合物１８３の合成

【１５２４】

【化４５５】



【１５２５】

化合物１８３を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－６０から合成した。異性体を、ＳＦＣによって分離して（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、CO_2（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）、白色の固体を得た（４５ｍｇ、収率：１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（

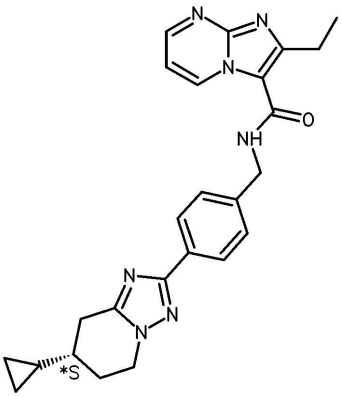
ｄｄｄ，Ｊ＝１２．７，５．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８１－０．７１（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．２７－０．１８（ｍ，２Ｈ）。

【１５２６】

化合物１８４の合成

【１５２７】

【化４５６】



【１５２８】

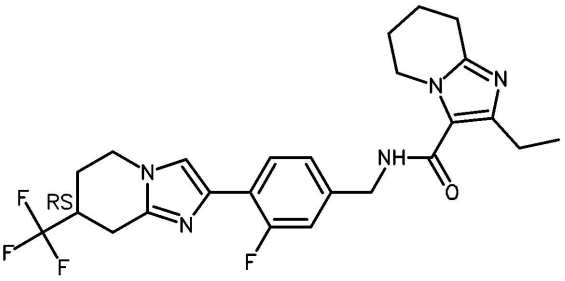
化合物１８４を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－６０から合成した。異性体を、ＳＦＣによって分離して（Ｊａｓｃｏ　ＳＦＣ　ｐｒｅｐ　ｓｙｓｔｅｍ、ｉ－セルロースカラム（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ）２５０＊３０ｍｍ、５ｍｍ粒径、１００ｍｌ／分の、CO_2（４０％）／ＭｅＯＨ（６０％）／ジエチルアミン（０．１％）、３０℃、１２０バールでの定組成モード）、白色の固体を得た（６１ｍｇ、収率：１９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．６４（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８１－０．７１（ｍ，１Ｈ），０．４９－０．４４（ｍ，２Ｈ），０．２６－０．１８（ｍ，２Ｈ）。

【１５２９】

化合物１８５の合成

【１５３０】

【化４５７】



【１５３１】

化合物１８５を、中間体ＩＩ－５２及びＩ－１３０から合成し、白色の固体として得た

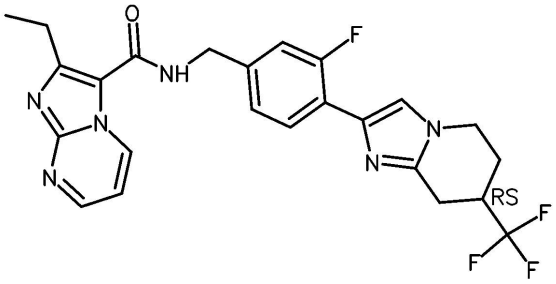
（８７ｍｇ、収率：６８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．１４－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｑｄ，Ｊ＝１１．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３２】

化合物１８６の合成

【１５３３】

【化４５８】



【１５３４】

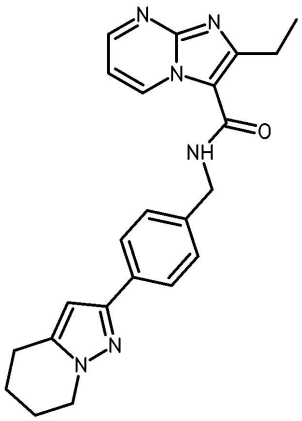
化合物１８６をｍ中間体ＩＩ－５５及びＩ－１３０から合成し、白色の固体として得た（４３ｍｇ、収率：３４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１４－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｑｄ，Ｊ＝１２．０，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３５】

化合物１８７の合成

【１５３６】

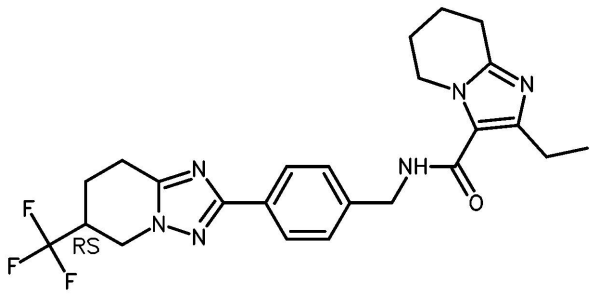
【化４５９】



【１５３７】
化合物１８７を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－８６から合成し、黄色がかった固体として得た（６２ｍｇ、収率：７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４０（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３８】
化合物１８８の合成

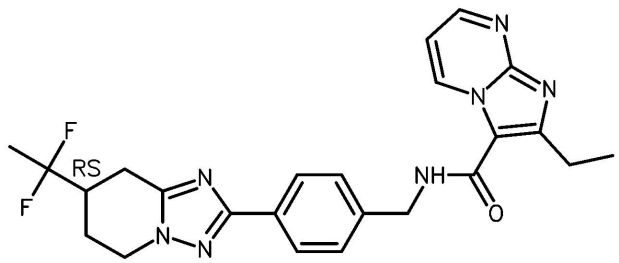
【１５３９】
【化４６０】



【１５４０】
化合物１８８を、中間体ＩＩ－５２及びＩ－４７から合成し、黄色がかった固体として得た（５１ｍｇ、収率：５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，１Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．２，１０．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５４１】
化合物１８９の合成

【１５４２】
【化４６１】



【１５４３】
化合物１８９を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－１６０から合成し、淡ベージュ色の固体として得た（６６．９ｍｇ、収率：７４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．５５（ｄｄ，Ｊ＝６．９，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝４．２，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈ

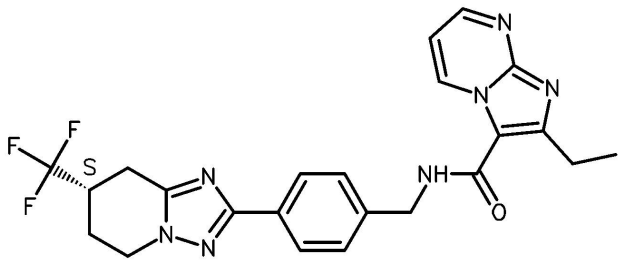
ｚ，２Ｈ），６．３５（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１６．９，１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｓ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，１Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝１９．１Ｈｚ，３Ｈ），０．５４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５４４】

化合物１９０の合成

【１５４５】

【化４６２】



【１５４６】

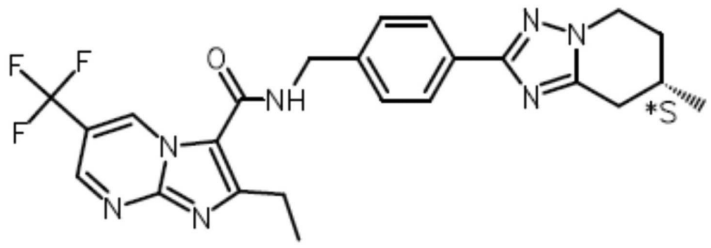
化合物１９０を、中間体ＩＩ－５５及びＩ－８７から合成し、ベージュ色の固体として得た（１３．２ｇ、９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５４７】

化合物１９１の合成

【１５４８】

【化４６３】



【１５４９】

化合物１９１を、中間体ＩＩ－５４及びＩ－１５４から合成し、ベージュ色の固体として得た（４５．８ｍｇ、２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．２２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，５．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），

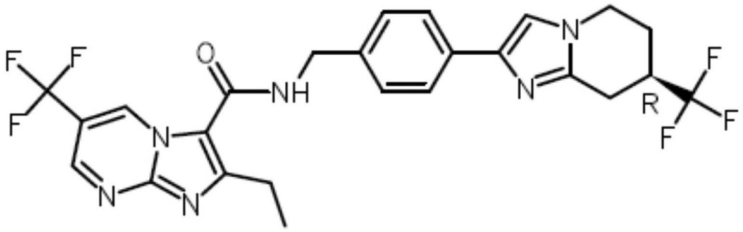
２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．３，１０．８，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５５０】

化合物１９２の合成

【１５５１】

【化４６４】



【１５５２】

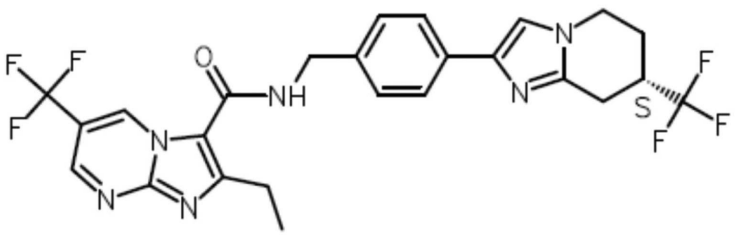
化合物１９２を、中間体ＩＩ－５４及びＩ－１５１ａから合成し、明ベージュ色の固体として得た（４１．１ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．４Ｈｚ，４Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｑｄ，Ｊ＝１１．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５５３】

化合物１９３の合成

【１５５４】

【化４６５】



【１５５５】

化合物１９３を、中間体ＩＩ－５４及びＩ－１５１ｂから合成し、淡橙黄色の固体として得た（１７．８ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．６７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．９６（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５５６】

方法Ｃ：カップリング反応と、それに続く保護基切断

一般的な手順

ａ）カップリング反応

丸底フラスコ中で、カルボン酸誘導体（１．１～１．３当量）を、ＤＭＦ中のアミン誘導体（１当量）の溶液に添加した。ＤＩＰＥＡ（７当量）及びＨＡＴＵ［ＣＡＳ１４８８９３－１０－１］（１．５当量）を添加し、反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物を、$NaHCO_3$（飽和水溶液）溶液で希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ（シリカ、勾配：ＤＣＭ中のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９：１）によって精製した。乾燥した画分を収集し、真空中で濃縮して、所望の中間体ＸＸを得た。

【１５５７】

ｂ）保護基切断

方法ＣＡ：ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ、６当量）を、丸底フラスコ中で、ＤＣＭ中の工程ａ）から得られた生成物（１当量）の溶液に、室温で添加した。反応混合物を、室温で１６時間、撹拌した。混合物を真空濃縮した。濃縮前に、抽出工程を使用してもよい。次に、粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ）及び／又は摩砕（ＤＩＰＥ、ＤＣＭを使用）によって精製して、所望の化合物を得た。

【１５５８】

方法ＣＢ：ＴＦＡを、丸底フラスコ中で、工程ａ）から得られた生成物（１当量）の溶液に、０℃で添加した。反応混合物を、室温で１時間、撹拌した。混合物を、$NaHCO_3$（飽和水溶液）溶液で中和し、適切な溶媒で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（無水$MgSO_4$）、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ、逆相又はトリチュレート（ＤＣＭ）によって精製して、所望の化合物を得た。

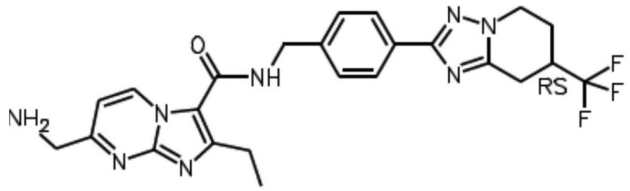
【１５５９】

以下の化合物を、方法Ｃにより得た：

化合物１３８の合成

【１５６０】

【化４６６】



【１５６１】

中間体ＩＩ－２２とＩ－６との間のカップリング反応（工程ａ）によって、黄色の固体を得た（２００ｍｇ、８０％、８５％の純度）。

【１５６２】

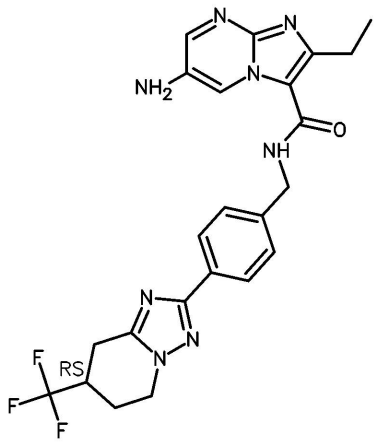
方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、黄色の固体として化合物１３８を得た（３３ｍｇ、１６％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ９．２６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，８．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５６３】

化合物１９４の合成

【１５６４】

【化４６７】



【１５６５】

カップリング反応（工程ａ）を、中間体ＩＩ－９１とＩ－６との間で行った。

【１５６６】

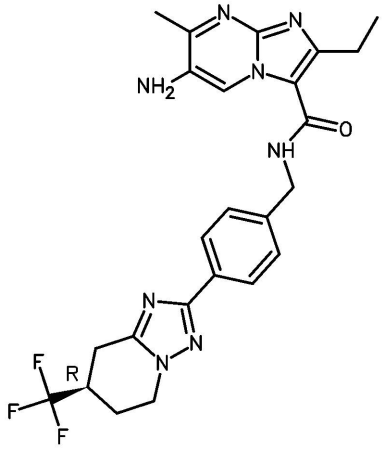
方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、ベージュ色の固体として化合物１９４を得た（１５８ｍｇ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ９．７８（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｑｄ，Ｊ＝１１．５，５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５６７】

化合物１９５の合成

【１５６８】

【化４６８】



【１５６９】

中間体ＩＩ－１５とＩ－８８との間のカップリング反応（工程ａ）により、ベージュ色の固体を得た（１９１ｍｇ、６８％）。

【１５７０】

方法Ｂについて記載した手順と類似の手順でＴＦＡにより処理して、化合物１９５を得た（４５．８ｍｇ、３７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９７（ｄ

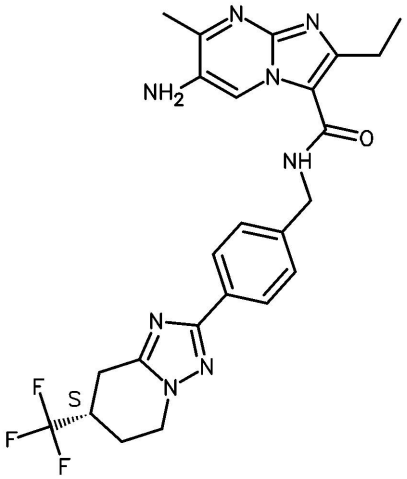
，Ｊ＝２７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６９－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝２１．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２６－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１７．９，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．２１（ｍ，１２Ｈ）。

【１５７１】

化合物１９６の合成

【１５７２】

【化４６９】



【１５７３】

中間体ＩＩ－１５とＩ－８７との間のカップリング反応（工程ａ）により、ベージュ色の固体を得た（２０３ｍｇ、７３％）。

【１５７４】

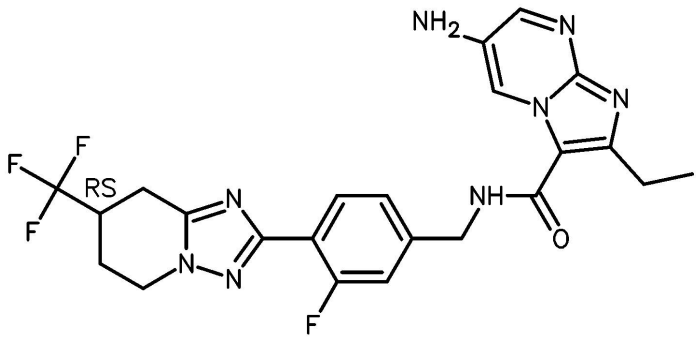
方法Ｂについて記載した手順と類似の手順でＴＦＡにより処理して、化合物１９６を得た（１９．１ｍｇ、１４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．９４（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｔｄ，Ｊ＝１１．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．４４（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．１９（ｍ，１２Ｈ）。

【１５７５】

化合物１９７の合成

【１５７６】

【化４７０】



【１５７７】

中間体ＩＩ－９１とＩ－１５０ｂとの間のカップリング反応（工程ａ）により、茶色の固体を得た（１８６ｍｇ、７３％）。

【１５７８】

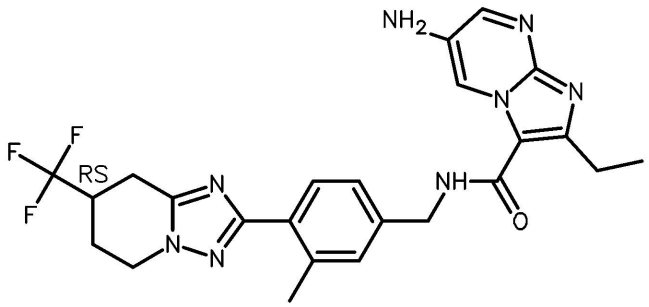
方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、化合物１９７を得た（１２６ｍｇ、８０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．４１－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５７９】

化合物１９８の合成

【１５８０】

【化４７１】



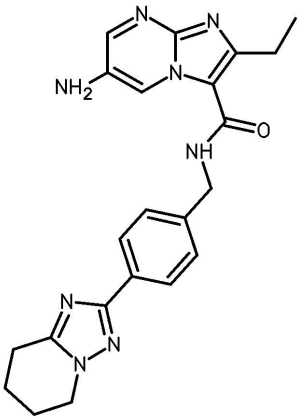
【１５８１】

中間体ＩＩ－９１とＩ－１２５との間のカップリング反応（工程ａ）により、茶色の固体を得た（１９３ｍｇ、７４％）。

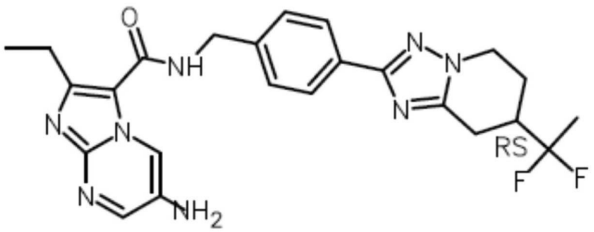
【１５８２】

方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、白色の固体として化合物１９８を得た（７９．４ｍｇ、４９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７３（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｔｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２６－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５８３】
化合物１９９の合成
【１５８４】
【化４７２】



【１５８５】
中間体ＩＩ－９１とＩ－７２ａとの間のカップリング反応（工程ａ）により、茶色の固体を得た（１９３ｍｇ、７４％）。
【１５８６】
方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、白色の固体として化合物１９９を得た（１８７ｍｇ、７７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．２２－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．４４（ｍ，２Ｈ），５．２３－５．３１（ｍ，２Ｈ），４．５１－４．５７（ｍ，２Ｈ），４．１０－４．１６（ｍ，２Ｈ），２．９３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．２５ｐｐｍ（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。
【１５８７】
化合物２００の合成
【１５８８】
【化４７３】



【１５８９】
中間体ＩＩ－９１とＩ－１６０との間のカップリング反応（工程ａ）により、黄色の固体を得た（２００ｍｇ、８１％）。
【１５９０】
方法Ａについて記載した手順と類似の手順でＨＣｌにより処理して、ベージュ色の固体として化合物２００を得た（１２１．４ｍｇ、７２％）。
【１５９１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ８．７４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３７－４．

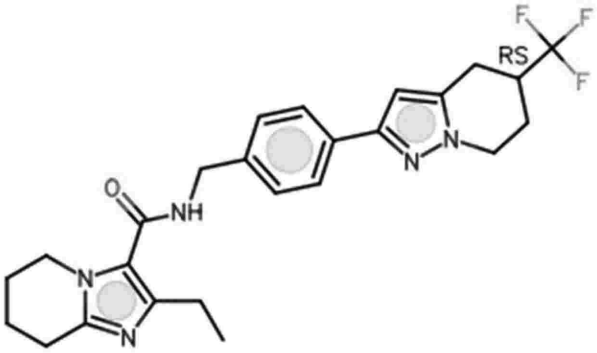
２５（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１９．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）。

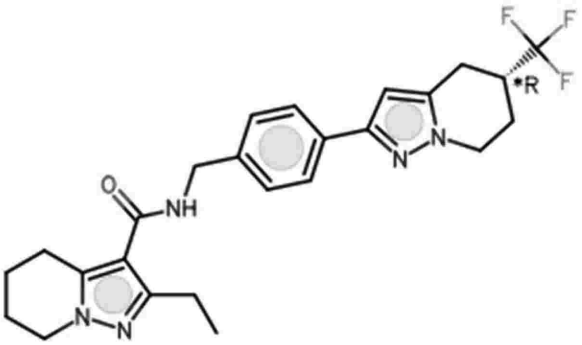
【１５９２】

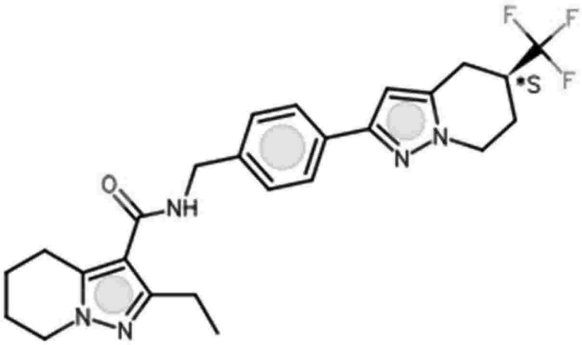
以下の化合物もまた、本明細書に開示される手順に従い調製した。

【１５９３】

【化４７４】

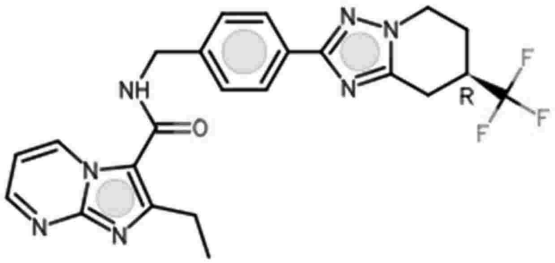


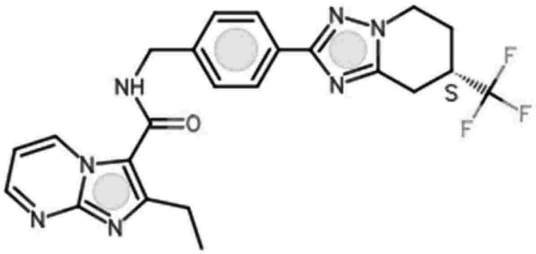


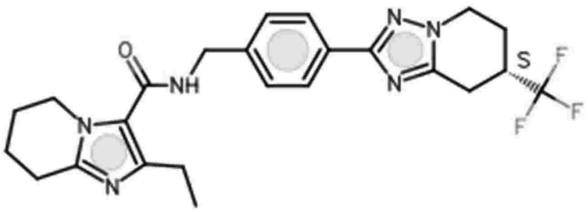


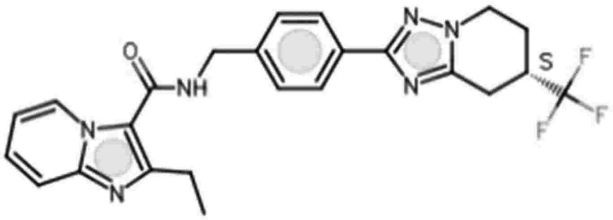
【１５９４】

【化４７５】



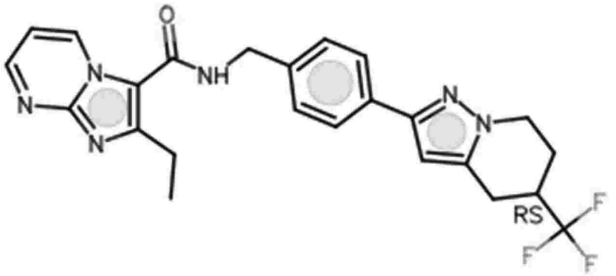


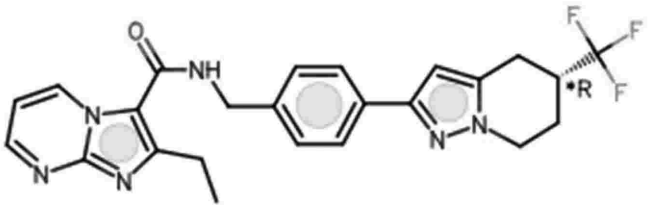


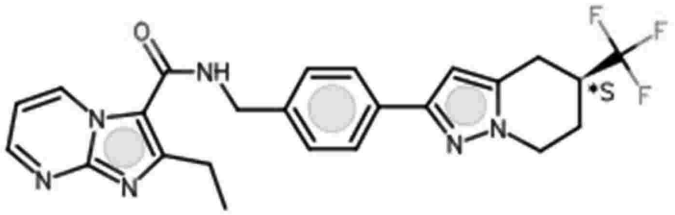


【１５９５】

【化４７６】







【１５９６】

３－分析データ：

ＨＰＬＣ－ＬＣＭＳ

いくつかの化合物の質量を、ＬＣＭＳ（liquid chromatography mass spectrometry、液体クロマトグラフィ質量分析）で記録した。使用される方法を、以下に記載する。

【１５９７】

ＬＣＭＳ法の一般的手順

高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）測定を、それぞれの方法で指定されたＬＣポンプ、ダイオードアレイ（diode-array、ＤＡＤ）又はＵＶ検出器及びカラムを使用して、実行した。必要に応じて、追加の検出器が含まれた（以下の方法の表を参照のこと）。カラムからの流れは、大気圧イオン源で構成された質量分析計（Mass Spectrometer、ＭＳ）にもたらされた。化合物の公称モノアイソトピック分子量（Molecular Weight、ＭＷ）の同定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアで、データ収集を実行した。

【１５９８】

化合物は、それらの実験的保持時間（retention time、Ｒｔ）及びイオンによって、記載される。データの表において別様に指定されない場合、報告された分子イオンは、［Ｍ＋Ｈ］＋（プロトン化分子）及び／又は［Ｍ－Ｈ］－（脱プロトン化分子）に相当する。化合物が直接イオン化不可能であった場合、付加物の種類は特定される（すなわち、［Ｍ＋ＮＨ４］＋、［Ｍ＋ＨＣＯＯ］－など）。複数の同位体パターン（Ｂｒ、Ｃｌ）を有する分子については、報告された値は、最も低い同位体質量に関して得られたものである。全ての結果は、使用される方法と一般的に関連する実験的不確定性を伴って、得られた。

【１５９９】

以下、「ＳＱＤ」はシングル四重極検出器（Single Quadrupole Detector）を意味し、「ＲＴ」は室温（room temperature）を、「ＢＥＨ」は架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッド（Bridged Ethylsiloxane/silica Hybrid）を、「ＨＳＳ」は高強度シリカ（High Strength Silica）を、「ＤＡＤ」はダイオードアレイ検出器（Diode Array Detector）を、「ＭＳＤ」は質量選択検出器（Mass Selective Detector）を意味する。

【１６００】

【表２】

表１：ＬＣＭＳ法コード（ｍＬ／分で表される流量、℃で表されるカラム温度（Ｔ）、分で表される実行時間）。

方法コード	器具	カラム	移動相	勾配	流量 カラムT	実行時間
A	Agilent1100 HPLC DAD LC／MS G1956A	YMC－pack ODS－AQ C18（50×4．6mm、3μm）	A:H_2O中で0．1%のHCOOH B:CH_3CN	4．8分で、95%のAから5%のAにして、1．0分間保持、0．2分で、95%のAにする。	2．6 35	6．2
B	Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC／MSD iQ G6160A	Phenomenex Kinetex C18（50×2．1mm、1．7μm）	A:H_2O中で0．1%のHCOOH B:CH_3CN	1．6分で、90%のAから10%のAにして、0．4分間保持、0．2分で、90%のAにする。	1．2 60	2．2
C	Agilent 1260 Infinity DAD TOF－LC／MS G6224A	YMC－pack ODS－AQ C18（50×4．6mm、3μm）	A:H_2O中で0．1%のHCOOH B:CH_3CN	4．8分で、95%のAから5%のAにして、1．0分間保持、0．2分で、95%のAにする。	2．6 35	6．8
D	Agilent 1290 Infinity DAD LC／MS 6120（G1948B）	Thermo Scientific Accucore C18（50×2．1mm、2．6μm）	A:H2O中で0．1%のHCOOH B:CH3CN	1．3分で95%から5%Aにして、0．5分間保持、0．1分で95%Aにする。	1．5 35	2．0

【１６０１】

【表３－１】

表２：化合物の特徴付けデータ。Ｒｔは、保持時間（分単位）を意味し、ＭＷは、化合物の分子量を意味し、［Ｍ＋Ｈ］＋は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、化合物のＬＣＭＳ分析に使用される方法を指す。

化合物番号	融点（℃）（DSC又はMT）	R_t	UV%面積（%）	MW	$[M+H]^+$	方法
1ab	N. D.	2. 57	99	483. 5	484. 2	A
1a	255. 1(MT)	2. 57	99	483. 5	484. 2	A
1b	263. 1(MT)	2. 57	99	483. 5	484. 2	A
2ab	213. 3(MT)	3. 09	98	508. 4	509. 1	A
2a	226. 1(DSC)	3. 08	99	508. 4	509. 1	A
2b	226. 5(DSC)	3. 08	99	508. 4	509. 1	A
3ab	220. 0(MT)	1. 86	99	482. 5	483. 2	A
3a	223. 3(MT)	1. 82	99	482. 5	483. 2	A
3b	224. 7(MT)	1. 83	98	482. 5	483. 2	A
4ab	236. 7(MT)	2. 37	97	429. 5	430. 2	A
5ab	255. 0(MT)	2. 43	99	483. 5	484. 2	A
5a	nd	0. 78	99	483. 5	484. 2	B
5b	nd	0. 78	99	483. 5	484. 2	B
6ab	224. 9(MT)	2. 64	99	499. 5	500. 2	A
7ab	228. 3(MT)	2. 44	99	486. 5	487. 1	A
8ab	271. 8(MT)	2. 81	99	495. 5	496. 2	A
9ab	256. 8(MT)	2. 50	99	497. 5	498. 2	A
10ab	229. 9(MT)	3. 02	97	503. 9	504. 1	A
10a	nd	2. 86	99	503. 9	504. 1	A
10b	nd	2. 99	99	503. 9	504. 1	A
11ab	271. 1(MT)	2. 53	98	513. 5	514. 2	A
12ab	272. 5(MT)	2. 24	99	498. 5	499. 2	A
13ab	181. 9(MT)	2. 17	99	472. 5	473. 2	A
14ab	206. 9(MT)	3. 10	99	490. 4	491. 2	A
15ab	226. 8(MT)	2. 29	99	482. 5	483. 2	A
16ab	172. 9(MP)	1. 81	96	498. 5	499. 2	A
17ab	251. 1(MT)	2. 34	99	469. 5	470. 1	A
18ab	183. 1(MT)	2. 85	99	507. 4	508. 2	C
19ab	252. 4(MT)	1. 92	99	496. 5	497. 2	A
20ab	225(MT)	3. 05	99	482. 5	483. 2	A
21ab	236. 7(MT)	3. 18	99	496. 5	497. 2	A
22ab	251. 7(MT)	2. 56	99	501. 5	502. 2	A
23ab	211. 6(MT)	2. 73	99	497. 5	498. 2	A
24ab	257. 4(MT)	2. 63	99	483. 5	484. 2	A
25ab	246. 7(MT)	2. 35	99	465. 5	466. 2	A
26ab	216. 7(MP)	2. 18	99	445. 5	446. 2	A
27ab	221. 7(MP)	2. 70	99	455. 6	456. 2	A
28ab	213. 3(MP)	2. 90	99	457. 6	458. 3	A
29ab	274. 2(DSC)	1. 82	99	431. 5	432. 2	A
30ab	137. 9(DSC)	2. 3	97	489. 6	491. 2	A
31ab	252. 1(MT)	2. 06	99	415. 5	416. 2	A
32ab	243. 9(DSC)	1. 99	99	433. 5	434. 2	A
33ab	226. 6(MT)	2. 63	99	499. 5	500. 2	A
34ab	265. 6(DSC)	1. 68	99	482. 5	483. 3	A
35ab	235. 2(MT)	2. 16	98	432. 5	433. 2	A
36ab	210. 4(MT)	1. 94	99	508. 5	509. 1	A
37	245. 0(MT)	2. 32	98	498. 5	499. 1	A
38	233. 3(MT)	2. 37	99	498. 5	499. 2	A
39	225. 68(DSC)	2. 17	99	484. 5	485. 1	A
138	193. 44(DSC)	1. 90	95	498. 5	499. 2	A
40	216. 31(DSC)	2. 31	99	501. 5	502. 2	A
41	226. 6(MT)	1. 97	97	485. 5	486. 2	A
42	265. 23(DSC)	2. 71	98	409. 4	409. 7	A

【１６０２】

【表３－２】

（表２の続き）

化合物番号	融点（℃）（DSC又はMT）	R_t	UV%面積（%）	MW	$[M+H]^+$	方法
45	242.15(DSC)	2.23	99	502.5	503.1	A
43	247.11(DSC)	2.16	99	484.5	485.2	A
44	180.31(DSC)	2.67	99	515.5	516.2	A
194	N.D.	0.75	93	584.6	585.2	D
46	233.39(DSC)	2.17	99	498.5	499.2	A
47	223.3(MT)	2.77	99	527.4	528.0	A
195	N.D.	3.86	97	748.9	749.3	A
196	N.D.	0.919	96	748.8	749.4	D
197	263.38(DSC)	2.12	99	502.5	503.1	A
198	222.92(DSC)	2.252	99	498.5	499.1	A
48	223.58(DSC)	2.693	99	499.5	500.2	A
49	221.73(DSC)	2.686	99	499.5	500.2	A
50	220.16(DSC)	2.627	99	486.5	486.9	A
51	247.37(DSC)	2.621	99	486.5	487.2	A
52	223.56(DSC)	2.676	99	486.5	487.1	A
61	203.08(DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
53	237.89(DSC)	2.932	98	509.4	510.1	A
54	260.2(DSC)	3.039	97	512.5	513.2	A
55	219.18(DSC)	2.200	99	468.5	469.1	A
56	194.23(DSC)	2.121	98	472.5	473.2	A
57	217.2(DSC)	2.206	98	468.5	469.1	A
58	258.9(DSC)	3.00	99	512.5	513.1	A
169	195.66(DSC)	2.09	98	472.5	473.2	A
170	235.43(DSC)	2.93	96	509.4	510.1	A
59	227.07(DSC)	2.820	99	497.5	498.2	A
60	201.06(DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
62	224.33(DSC)	2.819	98	497.5	498.2	A
63	199.74(DSC)	3.472	98	536.5	537.0	A
64	202.03(DSC)	3.470	97	536.5	537.1	A
171	246.61(DSC)	2.553	99	469.5	470.1	A
190	244.92(DSC)	2.573	99	469.5	470.1	A
172	182.0(DSC)	3.338	99	537.5	538.1	A
173	180.1(DSC)	3.330	99	537.5	538.1	A
65	194.29(DSC)	2.257	98	486.5	487.2	A
66	228.63(DSC)	2.241	99	486.5	487.2	A
67	232.0(DSC)	2.251	99	486.5	487.0	A
68	229.4(DSC)	2.251	98	486.5	487.0	A
69	192.78(DSC)	2.269	99	486.5	487.2	A
70	226(DSC)	2.236	97	486.5	487.2	A
71	192.7(DSC)	2.259	99	486.5	487.2	A
72	180.1(DSC)	2.263	99	486.5	487.2	A
74	279.11(DSC)	2.545	98	487.5	488.1	A
73	267.75(DSC)	2.544	98	487.5	488.1	A
174	249.75(DSC)	2.793	99	494.5	495.1	A
75	196.7(DSC)	3.110	99	486.5	487.1	A
76	237.55(DSC)	2.124	99	490.5	491.0	A
77	238.17(DSC)	2.113	99	490.5	491.0	A
78	214.5(DSC)	2.203	99	486.5	487.0	A
79	214.9(DSC)	2.192	99	486.5	487.1	A
80	249.79(DSC)	2.793	99	494.5	495.0	A
81	172.36(DSC)	3.111	98	486.5	487.2	A
82	172.03(DSC)	3.113	99	486.5	487.2	A
83	189.73(DSC)	3.114	99	486.5	487.1	A
84	230.9(DSC)	3.373	98	553.5	554.1	A
85	224.8(DSC)	3.369	99	553.5	554.1	A
86	184.93(DSC)	2.708	99	483.5	484.1	A

【１６０３】

【表３－３】

（表２の続き）

化合物番号	融点（℃）（DSC又はMT）	R_t	UV%面積（%）	MW	$[M+H]^+$	方法
87	202.06（DSC）	2.707	98	483.5	484.1	A
88	N.D.	1.630	95	414.5	415.1	A
103	＞300（MT）	2.533	99	479.5	480.1	A
89	231.05（DSC）	1.65	99	428.5	429.2	A
90	N.D.	2.073	99	516.9	517.1	A
91	232.55（DSC）	1.59	99	428.5	429.3	A
93	235.98（DSC）	2.18	99	429.5	430.2	A
94	235.34（DSC）	2.33	99	429.5	430.2	A
92	235.39（DSC）	2.11	99	429.5	430.2	A
95	228.81（DSC）	2.52	99	414.5	415.2	A
96	244.49（DSC）	2.02	99	433.5	434.2	A
97	229.91（DSC）	2.255	99	447.5	448.2	A
98	198.05（DSC）	2.14	99	459.5	460.2	A
99	236.12（DSC）	2.227	99	465.5	466.3	A
100	202.36（DSC）	1.849	98	496.5	497.2	A
101	232.4（DSC）	2.076	98	526.4	527.1	A
102	197.52（DSC）	2.224	96	459.5	460.2	A
104	223.22（DSC）	2.563	99	479.5	480.2	A
105	223.57（DSC）	2.557	99	479.5	480.2	A
106	217.83（DSC）	2.562	97	497.5	498.2	A
107	202.43（DSC）	2.107	99	463.5	464.2	A
108	202.18（DSC）	1.797	98	478.5	479.2	A
109	190.70（DSC）	1.839	96	442.6	443.2	A
110	227.98（DSC）	2.676	96	497.5	498.1	A
111	232.63（DSC）	1.816	98	498.5	499.2	A
112	220.51（DSC）	1.827	98	498.5	499.1	A
113	181.84（DSC）	1.682	97	485.5	486.1	A
114	183.44（DSC）	1.687	98	485.5	486.2	A
115	151.4（MT）	2.45	97	473.6	474.2	A
116	240.81（DSC）	1.803	98	482.5	483.2	A
176	252.23（DSC）	2.075	98	502.9	503.1	A
117	260.7（DSC）	1.919	99	500.5	501.1	A
175	258.12（DSC）	2.076	99	502.9	503.1	A
143	230.41（DSC）	2.229	99	477.5	478.2	A
118	184.47（DSC）	1.698	99	458.6	459.2	A
119	238.18（DSC）	2.209	99	431.5	432.2	A
120	2.055（DSC）	2.055	99	418.5	419.2	A
121	200.95（DSC）	1.851	98	496.5	497.2	A
122	N.D.	1.681	99	497.5	498.2	A
123	205.16（DSC）	1.753	99	497.5	498.2	A
199	267.18（DSC）	1.754	99	416.5	417.0	A
124	222.36（DSC）	1.950	99	512.5	513.2	A
144	206.86（DSC）	2.537	97	443.5	444.2	A
200	252.02（DSC）	2.111	98	480.5	481.2	A
145	216.15（DSC）	2.445	96	482.5	483.2	A
146	220.44（DSC）	2.084	99	429.5	430.2	A
125	230.42（DSC）	2.384	98	429.5	430.2	A
147	179.96（DSC）	1.673	98	464.5	465.1	A
148	221.24（DSC）	1.892	99	430.5	431.0	A
149	219.76（DSC）	2.302	99	415.5	416.0	A
150	235.14（DSC）	2.38	98	432.5	433.2	A
151	248.67（DSC）	1.966	98	496.5	497.1	A
152	247.79（DSC）	1.978	98	496.5	497.2	A
153	188.18（DSC）	2.464	98	535.5	536.1	A
154	191.6（DSC）	2.48	98	535.5	536.1	A
155	203.8（DSC）	3.142	98	483.5	484.2	A
156	216.42（DSC）	2.334	97	415.5	416.1	A
157	219.59（DSC）	2.342	98	415.5	416.2	A

【１６０４】

【表３－４】

（表２の続き）

化合物番号	融点（℃）（DSC又はMT）	R_t	UV%面積（%）	MW	$[M+H]^+$	方法
191	212．4（DSC）	3．145	99	483．5	484．2	A
158	206．97（DSC）	1．768	98	468．5	469．2	A
159	222．55（DSC）	2．05	99	414．5	415．2	A
160	214．62（DSC）	1．970	99	418．5	419．2	A
161	202．04（DSC）	1．550	99	467．5	468．1	A
162	224．44（DSC）	2．055	99	414．5	415．2	A
163	214．18（DSC）	1．988	99	418．5	419．2	A
192	176．9（DSC）	2．360	98	536．5	537．1	A
164	216．09（DSC）	1．469	99	471．5	472．2	A
165	201．39（DSC）	1．564	99	467．5	468．0	A
166	210．32（DSC）	1．75	98	468．5	469．1	A
193	177．52（DSC）	2．348	96	536．5	537．1	A
142	219．04（DSC）	1．456	99	471．5	472．2	A
129	258．41（DSC）	2．01	99	488．5	489．2	C
178	220．99（DSC）	2．96	99	468．5	469．2	C
177	219．28（DSC）	2．99	98	468．5	469．2	C
181	241．83（DSC）	2．57	99	469．5	470．2	C
182	243．26（DSC）	2．51	99	469．5	470．2	C
130	216．8（MT）	2．04	98	488．5	489．2	C
131	192．55（DSC）	1．99	98	488．5	489．2	A
183	191．5（DSC）	2．59	98	441．5	442．2	C
184	192．0（DSC）	2．72	98	441．5	442．2	C
185	224（DSC）	1．66	99	489．5	490．2	C
132	221．6（MT）	1．97	98	488．5	489．2	A
179	197（DSC）	2．51	99	471．5	472．3	C
186	238．11（DSC）	1．97	99	486．5	487．2	C
187	190．8（DSC）	2．63	99	400．5	401．2	C
180	219．4（DSC）	2．93	99	468．5	469．2	C
188	197（DSC）	2．26	99	472．5	473．1	A
133	205．04（DSC）	2．26	99	464．5	465．2	C
134	204（DSC）	2．11	99	468．5	469．1	A
135	214．62（DSC）	2．12	99	502．5	503．2	A
189	205．21（DSC）	2．49	99	465．5	466．1	C
136	259．3（DSC）	2．46	99	540．5	541．2	A
137	257．94（DSC）	2．45	98	540．5	541．2	A
139	213．23（DSC）	2．23	98	502．5	503．2	A
140	222．6（DSC）	2．15	99	502．5	503．2	A
141	200．7（DSC）	2．15	99	502．5	503．1	A
167	174．94（DSC）	2．15	99	502．5	503．2	A
168	208．74（DSC）	2．15	99	502．5	503．2	A
126	168（DSC）	3．18	99	471．5	472．2	C
127	168（DSC）	3．18	98	471．5	472．2	C
128	181．09（DSC）	2．17	99	472．5	473．2	A

【１６０５】

ＳＦＣＭＳ法

ＳＦＣ－ＭＳ法の一般的手順

二酸化炭素（CO_2）を送達するためのバイナリポンプ及び改質剤によって構成される分析超臨界流体クロマトグラフィ（ＳＦＣ）システム、オートサンプラー、カラムオーブン、最大４００バールに耐える高圧フローセルを備えたＵＶ検出器を使用して、ＳＦＣ測定を実行した。適切なソフトウェアで、データ収集を実行した。

【１６０６】

【表４】

表３：分析ＳＦＣ－ＭＳ法（ｍＬ／分で表される流れ、℃で表されるカラム温度（Ｔ）、実行時間（分）、背圧（backpressure、ＢＰＲ）（バール）。

方法	カラム	移動相	勾配	流量 －－－－ Ｔ	実行時間 －－－－ BPR
1	Phenomenex Lux Cellulose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO_2 B:MeOH （＋0．1% DEA）	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
2	Phenomenex Lux i－Amylose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO_2 B:EtOH （＋0．1% DEA）	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
3	Phenomenex Lux i－Amylose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO_2 B:PrOH （＋0．1% DEA）	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
4	Regis Technologies ReflectiCellulose－C 100×4．6mm、3μm	A:CO_2 B:EtOH （＋0．1% DEA）	7分で、5%のBから60%のBにして、2分間保持。1分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	13 －－－－ 100
5	Phenomenex Lux Amylose－2 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:エタノール＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
6	Phenomenex Lux Amylose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:iPrOH ＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
7	Phenomenex Lux Amylose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:エタノール＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
8	Phenomenex Lux Amylose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:メタノール＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
9	Phenomenex Lux Cellulose－1 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:エタノール＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100
10	Regis Technologies Reflect iCellulose－C 100×4．6mm、3μm	A:CO_2 B:メタノール （＋0．1% DEA）	7分で、5%のBから60%のBにして、2分間保持。1分で、5%のBにする。	2．5 －－－－ 35	13 －－－－ 100
11	Regis Technologies Reflect i－Amylose－A 150×4．6mm、5μm	A:CO2 B:エタノール＋0．1%のジエチルアミン	10分で、5%のBから60%のBにして、3分間保持。1．9分で、5%のBにする。	3 －－－－ 35	20 －－－－ 100

【１６０７】

【表５－１】

表４．分析ＳＦＣデーターＲｔは、保持時間（分単位）、［Ｍ＋Ｈ］＋は、化合物の分子量を意味し、［Ｍ＋Ｈ］＋は、化合物のプロトン化質量を意味し、方法は、鏡像異性的に純粋な化合物の（ＳＦＣ）ＭＳ分析に使用される方法を指す。

化合物番号	R_t	UV%面積%	MW	$[M+H]^+$	方法	異性体溶出順序
1a	8．8	99	483．5	484．2	1	A
1b	9．51	99	483．5	484．2	1	B
2a	5、41	99	508．4	509．1	2	A
2b	5、82	99	508．4	509．1	2	B
3a	7．76	99	482．5	483．2	3	A
3b	8．54	99	482．5	483．2	3	B
5a	8．30	99	483．5	484．2	4	A
5a	8．64	99	483．5	484．2	1	A
5b	9．84	99	483．5	484．2	4	B
5b	9．24	99	483．5	484．2	1	A
10a	9．18	99	503．9	504．1	1	A
10a	9．03	99	503．9	504．1	1	A
10b	9．95	99	503．9	504．1	1	B
10b	9．90	99	503．9	504．1	1	B
48	7．685	99	499．5	－	5	A
49	8．070	99	499．5	－	5	B
50	9．327	99	486．5	－	6	B
51	9．900	99	486．5	－	6	－
52	9．205	95	486．5	－	6	A
61	9．773	99	490．4	－	6	A
55	10．182	91	468．5	－	6	A
56	8．943	99	472．5	－	6	A
57	10．833	91	468．5	－	6	B
58	5．543	98	512．5	－	1	－
169	9．28	99	472．5	－	6	B
170	9．833	99	509．4	－	6	－
60	10．398	99	409．4	－	6	B
62	9．733	99	497．5	－	6	B
63	8．058	98	536．5	－	6	A
64	8．307	99	536．5	－	6	B
171	10．122	99	469．5	－	1	B
190	8．317	99	469．5	－	1	A
172	7．843	99	537．5	－	6	A
173	8．097	99	537．5	－	6	B
65	9．927	97	486．5	－	7	－
66	10．095	99	486．5	－	6	A
67	10．378	98	486．5	－	6	B
68	10．410	98	486．5	－	6	B
69	9．103	99	486．5	－	6	B
70	10．032	99	486．5	－	6	A
71	8．880	99	486．5	－	6	A
72	8．788	99	486．5	－	6	－
74	7．883	99	487．5	－	4	A
73	8．708	99	487．5	－	4	B
174	10．888	99	494．5	－	7	－
75	6．787	99	486．5	－	8	－
76	6．678	99	490．5	－	9	B
77	6．257	99	490．5	－	9	A
78	9．628	99	486．5	－	6	A
79	9．938	99	486．5	－	6	B
80	9．917	98	494．5	－	7	－
81	8．975	99	486．5	－	6	－
82	9．480	99	486．5	－	6	－

【１６０８】

【表５－２】

（表４の続き）

化合物番号	R_t	UV%面積%	MW	$[M+H]^+$	方法	異性体溶出順序
83	8.603	99	486.5	－	6	－
84	7.370	99	553.5	－	6	B
85	7.302	99	553.5	－	6	A
86	2.558	99	483.5	－	4	A
87	3.267	99	483.5	－	4	B
93	9.233	99	429.5	－	7	A
94	10.047	99	429.5	－	7	B
104	9.785	99	479.5	－	1	A
105	10.815	98	479.5	－	1	B
111	10.343	99	498.5	－	7	A
112	11.368	99	498.5	－	7	B
113	11.30	97	485.5	－	8	B
114	10.515	99	485.5	－	8	A
176	10.972	98	502.9	－	6	B
175	10.218	97	502.9	－	6	A
150	9.388	99	432.5	－	9	－
151	9.707	99	496.5	－	6	A
152	10.733	99	496.5	－	6	B
153	9.222	99	535.5	－	6	B
154	8.442	99	535.5	－	6	A
155	7.657	99	483.5	－	6	A
156	10.128	99	415.5	－	6	A
157	10.465	99	415.5	－	6	B
191	7.868	99	483.5	－	6	B
158	11.477	96	468.5	－	6	A
159	10.7	99	414.5	－	6	B
160	9.387	99	418.5	－	6	B
161	11.418	99	468.5	－	6	B
162	10.582	99	414.5	－	6	A
163	9.192	99	418.5	－	6	A
192	8.455	99	536.5	－	6	A
164	10.053	99	471.5	－	7	A
165	10.678	99	467.5	－	6	A
166	12.587	99	468.5	－	6	B
193	9.040	96	536.5	－	6	B
142	11.072	99	471.5	－	7	B
129	7.52	98	488.5	－	4	－
178	11.51	98	468.5	－	6	B
177	10.78	98	468.5	－	6	A
181	9.27	99	469.6	－	10	B
182	8.12	99	469.6	－	10	A
130	5.12	96	488.5	－	11	－
131	9.26	99	488.5	－	6	B
183	8.03	99	441.5	－	1	A
184	8.47	99	441.5	－	1	B
132	7.78	98	488.5	－	6	A
135	8.47	99	502.5	－	7	－
136	5.64	99	540.5	－	5	－
137	10.85	99	540.5	－	6	－
139	10.54	97	502.5	－	7	－
140	6.748	99	502.5	－	6	A
141	8.47	97	502.5	－	6	B
167	8.23	99	502.5	－	6	A
168	9.07	99	502.5	－	6	B
126	5.22	99	471.5	－	1	B
127	2.84	99	471.5	－	1	A

【１６０９】

４－化学的安定性試験

ＨＴＣｈｅｍ安定性アッセイを使用して、化合物の化学的安定性を評価した。参照ＤＭＳＯ溶液に対して、ｐＨ２、ｐＨ４及びｐＨ７の緩衝液中、ｒｔで７２時間、撹拌する。ＨＴＣｈｅｍ安定性アッセイは、ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｔｒｅｓｓ Ｔｅｓｔｉｎｇ，Ｐｒｅｄｉｃｔｉｎｇ Ｄｒｕｇ Ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ，ｓｅｃｏｎｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，ａｕｔｈｏｒｓ Ｂａｅｒｔｓｃｈｉ，Ａｌｓａｎｔｅ，Ｒｅｅｄ ＩＳＢＮ ９７８－１４３９８０１７９－６に基づく。

【１６１０】

本明細書に開示される化合物は、例えば、以下に記載される化学的安定性アッセイにおいて試験されるように、その他の化合物よりも（例えば、その他の周知の化合物よりも）化学的により安定であるという利点を有し得る。

【１６１１】

ＨＴＣｈｅｍ安定性アッセイの一般的手順

化合物を播種した（９６ウェルプレート（ＤＭＳＯ対照＋３ｐＨの条件）中に、１μｌの１０ｍＭのＤＭＳＯストック、条件当たり１プレート）。

【１６１２】

それぞれ、２００μＬのＤＭＳＯ、緩衝液／ＤＭＳＯ混合物ｐＨ２、緩衝液／ＤＭＳＯ混合物ｐＨ４、及び緩衝液／ＤＭＳＯ混合物ｐＨ７を添加した。

【１６１３】

室温で７２時間振盪（３００ｒｐｍ）した後、試料を、ＬＣ／ＵＶ／ＭＳによって分析した。

【１６１４】

試料（安定性条件）のクロマトグラムを、対照試料（ＤＭＳＯ）のクロマトグラムと比較した。過剰なピークにフラグを立て、質量分析によって同定した。

【１６１５】

試料純度（参照を含む）を報告した。

【１６１６】

緩衝液の調製

ｐＨ３緩衝液：１ｌについて、４．１４ｇのＮａＨ２ＰＯ４・Ｈ２Ｏを秤量し、６００ｍｌのＨ２Ｏを添加し、Ｈ３ＰＯ４を添加してｐＨ３とし、Ｈ２Ｏを添加して１０００ｍｌとする。０．２μｍで濾過し、４℃で保存する。３０日後に期限切れになる。

【１６１７】

ｐＨ６緩衝液：１ｌについて、４．１４ｇのＮａＨ２ＰＯ４・Ｈ２Ｏを秤量し、６００ｍｌのＨ２Ｏを添加し、１Ｎ　ＮａＯＨを添加してｐＨ６とし、Ｈ２Ｏを添加して１０００ｍｌとする。０．２μｍで濾過し、４℃で保存する。３０日後に、期限切れになる。

【１６１８】

緩衝液／ＤＭＳＯ混合物の調製：

ｐＨ２緩衝液／ＤＭＳＯ（安定性溶媒）：２部のＨＣｌ　０．１Ｎを、１部のＤＭＳＯと混合する

ｐＨ４緩衝液／ＤＭＳＯ（安定性溶媒）：２部の緩衝液ｐＨ３を、１部のＤＭＳＯと混合する

ｐＨ７緩衝液／ＤＭＳＯ（安定性溶媒）：２部の緩衝液ｐＨ６を、１部のＤＭＳＯと混合する

使用前に、ｐＨを測定する。

【１６１９】

ＵＰＬＣ法ＨＴの化学的安定性：

機器：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ、カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＨＳＳ　Ｔ３、長さ５０ｍｍ×内径２．１ｍｍ、粒径１．８μｍ。検出器：ＰＤＡ（２５０～３５０ｎｍ）及びＳＱＤ２（９０～１５００ｍ／ｚ）。移動相Ａ：水中において０．１％のギ酸、移動相Ｂ：アセトニトリル中において０．１％ギ酸。

【１６２０】

注入量：５μＬ、流速０．６ｍＬ／分。

【１６２１】

勾配

【１６２２】

【表６】

勾配

時間（分）	%A	%B
0	100	0
0．3	95	5
1．8	0	100
2．6	0	100
2．9	100	0

【１６２３】

ピーク積分及び同定を含むデータ処理を、Ｗａｔｅｒｓ　ＯｐｅｎＬｙｎｘソフトウェアを用いて行った。

【１６２４】

【表７】

表５．化学的安定性データ

化合物番号	媒体			
	DMSO	緩衝液pH2	緩衝液pH4	緩衝液pH7
1a	100	100	100	100
1ab	100	100	100	100
1b	100	99	96	96
2a	100	100	100	100
2ab	100	100	100	98
2b	100	100	100	100
3a	100	100	100	100
3b	98	93	99	93
4ab	98	98	98	98
5a	100	100	100	100
5ab	94	95	96	96
5b	100	100	100	100
6ab	93	100	100	100
7ab	100	100	100	100
8ab	100	100	100	100
9ab	100	100	100	100
10a	100	84	76	97
10ab	90	72	64	90
10b	96	81	71	92
12ab	99	100	100	100
13ab	100	100	100	100
14ab	100	100	100	100
15ab	98	98	100	99
16ab	77	74	74	80
17ab	100	100	97	100
18ab	98	98	100	100
19ab	98	98	98	98
20ab	100	100	100	100
21ab	100	100	100	100
22ab	98	97	97	98
23ab	100	100	100	100
24ab	100	100	100	100
25ab	100	100	100	100
26ab	95	95	95	95
27ab	100	100	100	100
28ab	100	100	100	100
29ab	100	100	100	100
30ab	98	98	98	98
31ab	100	100	100	100
32ab	100	100	100	100
33ab	100	64	100	100
34ab	94	94	95	93
35ab	100	100	99	98
36ab	100	100	100	100

【１６２５】

これらの化学的安定性データの％は、化合物の純度、それらの溶解度及びそれらの潜在的な分解生成物の溶解度に依存する。にもかかわらず、これは、試験条件下で化合物が安定であり、酸性媒体中で望ましくない分解をほとんど受けないことを示した。

【１６２６】

５－生物学的アッセイ／薬理学的実施例

Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト結核菌）に対する化合物を試験するための、ＭＩＣの決定。

試験１

試験化合物及び参照化合物をＤＭＳＯに溶解し、９６ウェルプレートのウェル当たり１

μｌの溶液を最終濃度の２００倍でスポッティングした。カラム１及びカラム１２は化合物を含まないままとし、カラム２～１１の化合物濃度を３倍に希釈した。緑色蛍光タンパク質（Green-Fluorescent Protein、ＧＦＰ）を発現するＭｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト結核菌）株ＥＨ４．０の凍結ストックを予め調製し滴定する。接種材料を調製するために、１つのバイアル瓶の凍結細菌ストックを室温に解凍し、７Ｈ９ブロス中で１ｍＬ当たり５×１０ｅｘｐ５のコロニー形成単位に希釈した。カラム１２を除く全プレートに、ウェル当たり１×１０ｅｘｐ５のコロニー形成単位に相当する２００μｌの接種材料を移した。２００μｌの７Ｈ９ブロスをカラム１２のウェルに移した。蒸発を防ぐために、プレートを、プラスチックバッグ中で３７℃で培養した。７日後、蛍光を、Ｇｅｍｉｎｉ ＥＭ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒにて４８５ｎｍの励起波長及び５３８ｎｍの発光波長で測定し、ＩＣ$_{50}$及び／又はｐＩＣ$_{50}$値（又は同様のもの、例えば、ＩＣ$_{50}$、ＩＣ$_{90}$、ｐＩＣ$_{90}$など）を計算する（又は計算し得る）。

【１６２７】

試験２

実験／試験化合物及び参照化合物の適切な溶液を、７Ｈ９培地を含む９６ウェルプレート中で作製した。Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト結核菌）株Ｈ３７Ｒｖの試料を、対数成長期の培養物から採取した。これらを最初に希釈して、６００ｎｍ波長で０．３の光学密度を得て、次に、１／１００に希釈して、１ｍＬ当たり約５×１０ｅｘｐ５のコロニー形成単位の接種材料を得た。カラム１２を除く全プレートに、ウェル当たり５×１０ｅｘｐ４のコロニー形成単位に相当する１００μｌの接種材料を移した。蒸発を防ぐために、プレートを、プラスチックバッグ中で３７℃で培養した。７日後、レサズリンを全てのウェルに添加した。２日後、蛍光を、Ｇｅｍｉｎｉ ＥＭ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒにて５４３ｎｍの励起波長及び５９０ｎｍの発光波長で測定し、ＭＩＣ$_{50}$及び／又はｐＩＣ$_{50}$値（又は同様のもの、例えば、ＩＣ$_{50}$、ＩＣ$_{90}$、ｐＩＣ$_{90}$など）を計算した（又は計算し得る）。

【１６２８】

試験３：殺滅時間（Time kill）アッセイ

化合物の殺菌活性又は静菌活性を、ブロス希釈法を使用する殺滅時間（time kill）動態アッセイにおいて、決定し得る。本アッセイでは、Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ（ヒト結核菌）（株Ｈ３７Ｒｖ及びＨ３７Ｒａ）の出発接種材料は、Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ（１×）７Ｈ９ブロス中、10^{6}ＣＦＵ／ｍＬである。試験化合物を、それぞれ１０～３０μＭから０．９～０．３μＭの範囲の濃度で、単独で、又は別の化合物（例えば、チトクロムｂｄ阻害剤などの異なる作用様式を有する化合物）と組み合わせて、試験する。抗菌剤を受容していない管は、培養成長対照を構成する。微生物及び試験化合物を含有する管を、３７℃で培養する。培養の０、１、４、７、１４、及び２１日後に、Ｍｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ７Ｈ９培地中での連続希釈（10^{0}～10^{-6}）による生菌数の決定及びＭｉｄｄｌｅｂｒｏｏｋ７Ｈ１１寒天上へのプレーティング（１００μｌ）のために、試料を取り出す。プレートを、３７℃で２１日間培養し、コロニー数を決定する。死滅曲線は、１ｍＬ当たりのｌｏｇ$_{10}$ＣＦＵを時間に対してプロットすることによって構築され得る。試験化合物（単独又は組み合わせのいずれか）の殺菌効果は、一般に、０日目と比較した２－ｌｏｇ$_{10}$減少（１ｍＬ当たりのＣＦＵの減少）として定義される。薬物の潜在的なキャリーオーバー効果は、寒天プレートに０．４％の木炭を使用することによって、並びに連続希釈及びプレーティングのために使用される可能な最高希釈でコロニーを計数することによって制限される。

【１６２９】

結果

本発明／実施例の化合物は、例えば、上記の試験２で試験した場合、典型的には、３～１０（例えば、４．０～９．０、例えば、５．０～８．５など）のｐＭＩＣ$_{50}$を有してもよい。

【１６３０】
更なるデータ
本発明／実施例の化合物は、インビトロ効力、インビトロでの殺滅動態（すなわち、殺菌効果）、ＰＫ特性、食物効果、安全性／毒性（肝臓毒性、凝固、５－ＬＯオキシゲナーゼを含む）、代謝安定性、Ａｍｅｓ　ＩＩ陰性、ＭＮＴ陰性、水性溶解性（及び製剤化能）、及び／又は例えば、動物（例えば、麻酔下のモルモット）に対する心血管効果に関連する利点を有してもよい。生成／計算された以下のデータは、例えば、文献において利用可能な、又は供給業者によって行われ得る標準的な方法／アッセイ（例えば、Ｍｉｃｒｏｓｏｍａｌ　Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙ－Ｃｙｐｒｏｔｅｘ、Ｍｉｔｏｃｈｏｎｄｒｉａｌ　Ｔｏｘｉｃｉｔｙ（Ｇｌｕ／Ｇａｌ）ａｓｓａｙ－Ｃｙｐｒｏｔｅｘ、並びに文献ＣＹＰカクテル阻害アッセイ）を使用して得られてもよい。
【１６３１】
肝ミクロソームにおける代謝安定性
試験化合物を、一般的な条件下（０．５ｍｇ／ｍｌミクロソームタンパク、１ｍＭのＮＡＤＰＨ、１ｍＭのＭｇＣｌ２、及び０．１Ｍのリン酸緩衝液、ｐＨ７．４、３７℃）で、選択された種の肝ミクロソームにおいて、時間経過（典型的には、０、５、１０、２０、４０、及び６０分）にわたって、定められた基質濃度（典型的には、１μＭ）で、シプロテックス（Ｃｈｅｓｈｉｒｅ、ＵＫ）で培養した。
【１６３２】
肝ミクロソーム、緩衝液及び試験化合物を５分間予備培養する。補因子ＮＡＤＰＨの添加によって反応を開始させ、アセトニトリルの添加によって、反応を終了させた。ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析による分析の前に試料を遠心分離した。各化合物について、活性培養対対照培養（ｔ＝０分）中に残存する、親化合物の相対量を、ピーク面積比較によって測定した。
【１６３３】
インビトロ代謝半減期（$t_{1/2}$）を、親化合物の残存率対時間の関係（κ）からの、対数線形回帰の傾きを使用して計算する。
【１６３４】
インビトロ固有クリアランス（Cl_{int}）（μｌ／分／ｍｇミクロソームタンパク質）を、インビトロ代謝半減期、培養容量、及び培養中のミクロソームタンパク質の重量を使用して、計算した。
【１６３５】
遺伝毒性アッセイ（ＡｍｅｓＩＩｂ変異原性試験）
本目的は、哺乳動物代謝活性化系の非存在下及び存在下で、ヒスチジン要求性サルモネラ・チフィリウム（Salmonella typhimurium）株の遺伝子に復帰変異を誘発して、これらの細菌のヒスチジン非依存性株を産生する能力について、化合物（及び／又はそれらの代謝産物）を評価することである。
【１６３６】
点突然変異をＳａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ（サルモネラ菌）のヒスチジン（Ｈｉｓ）オペロンに生じさせると、細菌がヒスチジンを生成できない状態となった。これらの単一塩基置換は、Ｈｉｓ遺伝子内の戦略的点に位置し、ヒスチジンが供給されない限り増殖することができないｈｉｓ－有機体をもたらす。突然変異誘発事象が起こった場合、Ｈｉｓ遺伝子内の塩基置換がｈｉｓ－Ａｍｅｓ　ＩＩ（商標）株のＨｉｓへの復帰変異を引き起こす。
【１６３７】
化学物質の変異原性能は、これらのｈｉｓ－－有機物を様々な濃度の化学物質に曝露し、復帰変異事象について選択することによって、評価される。ヒスチジンを欠く培地は、ｈｉｓからＨｉｓへの復帰変異を受けた細胞のみが生存及び増殖することを可能にする本選択のために、使用される。
【１６３８】

アッセイは、Ｘｅｎｏｍｅｔｒｉｃからのキット及び説明書を使用して実行されてもよい。Ｘｅｎｏｍｅｔｒｉｃキットにおいて提供される２つの株は、Ａｍｅｓ　ＩＩ（商標）混合株及びＴＡ９８である。Ａｍｅｓ　ＩＩ（商標）混合株は、Ａｍｅｓ　ＩＩ（商標）ＴＡ７００１－ＴＡ７００６株の等モル混合物を含有する。個々に、これらの株は、６つの可能な変化のうちの１つのみの特定の塩基対置換によって復帰変異するように設計されている。従って、混合された場合、全ての６つの塩基置換変異は、１種の培養物において提示され得る。本キットはまた、フレームシフト変異の検出のためのＴＡ９８を含む。誤解を避けるために、ＡｍｅｓＩＩｂスコア１は、遺伝毒性シグナルを示さない。

【１６３９】

生物学的結果

実施例の化合物を、細菌活性（「ヒト結核菌に対する化合物を試験するためのＭＩＣ測定（ＭＩＣ　ｄｅｔｅｒｍｉｎａｔｉｏｎ　ｆｏｒ　ｔｅｓｔｉｎｇ　ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ　ａｇａｉｎｓｔ　Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ．）」のセクションで上述した試験２）及び肝臓ミクロソームにおける代謝安定性について、試験した。表６に示す結果を得た。

【１６４０】

【表８－１】

表６．生物学的データ表

化合物番号	細菌活性		代謝安定性（肝ミクロソーム固有クリアランス）				GeneTox
	$pMIC_{50}$	MIC_{90}（単位：μM）	クリアランス（マウス、μl／分／mgタンパク質）	半減期（マウス、分）	クリアランス（ヒト、μl／分／mgタンパク質）	半減期（ヒト、分）	AmesIIbスコア
1ab	8，020	0，028	＜7．7	＞180	＜7．7	＞180	1
1a	8，505	0，009	＜7．7	＞180	＜7．7	＞180	
1b	8，576	0，007	7，8	178	7，81	178	
2ab	7，627	0，089	10，7	129	＜7．7	＞180	1
2a	7，648	0，086	11，4	121	＜7．7	＞180	1
2b	7，502	0，098	12，3	112	＜7．7	＞180	1
3ab	8，450	0，009	13，6	102	15	92，5	
3a	8，532	0，008	7，78	178	13，4	103	1
3b	8，483	0，010	23，8	58，3	26，1	53，2	1
4ab	8，152	0，017	8，38	165			1
5ab	8，082	0，023	＜7．7	＞180			1
5a	7，665	0，060	＜7．7	＞180			1
5b	7，873	0，044	＜7．7	＞180			1
6ab	8，459	0，007	14，2	97，4			1
7ab	8，362	0，014	20，5	67，7			
8ab	8，148	0，018					1
9ab	8，306	0，011	13，9	99，7			1
10ab	8，260	0，016	＜7．7	＞180			1
10a	＜6．301		＜7．7	＞180			1
10b	8，207	0，021	11，1	125			1
11ab							
12ab	7，631	0，064	＜7．7	＞180	＜7．7	＞180	1
13ab	8，067	0，024	15，5	89，4			1
14ab	7，877	0，036	＜7．7	＞180			1
15ab	8，512	0，006					1
16ab	＜6．301						
17ab	7，526	0，105	＜7．7	＞180			1
18ab	7，431	0，142	11，1	125			1
19ab	7，940	0，047					
20ab	9，031	0，003	21，3	65	36，3	38，2	1
21ab	8，457	0，011					
22ab	8，641	0，007	13	107			1
23ab	8，081	0，022	14，6	94，9			1
24ab	8，471	0，008	＜7．7	＞180			1
25ab	8，127	0，014	9，97	139			1
26ab	7，306	0，143	10，9	127			1
27ab	8，336	0，014					
28ab	8，436	0，011					
29ab	＜6．301	3，188	＜7．7	＞180	＜7．7	＞180	1
30ab	6，964	0，332	9，08	153			1
31ab	7，797	0，052	＜7．7	＞180			1
32ab	7，098	0，248					
33ab	7，895	0，039					
34ab	7，024	0，387	＜7．7	＞180			1
35ab	7，873	0，041	46，4	29，9			1
36ab	＜6．301						
37	7．9	0，0035	＜7．7	＞168			1
38	7．77	0，052	＜7．7	＞180			1
39	7．31	0，16	＜7．7	＞180			1
138	＜6．3	＞0．5					
40	7．47	0，11	＜7．7	＞180			1

【１６４１】

【表８－２】

（表６の続き）

化合物番号	細菌活性		代謝安定性（肝ミクロソーム固有クリアランス）				GeneTox
	$pMIC_{50}$	MIC_{90}（単位：μM）	クリアランス（マウス、μl／分／mgタンパク質）	半減期（マウス、分）	クリアランス（ヒト、μl／分／mgタンパク質）	半減期（ヒト、分）	AmesIIbスコア
41	＜6.3	＞0.5					
42	＜6.3	＞0.5					
45	6.61	1,05					
43	6,81	0,37					
44	7.34	0,21					
194	7,43	0,1	＜7.7	＞180	＜7.7	＞180	1
46	＜6.3	＞0.5					
47	＜6.3	＞0.5					
196	7.56	0,067	＜7.7	＞180			1
197	7.16	0,21					
198	7,34	0,15					
48	8,08	0,026					
49	8,11	0,023	12,9	108			
50	7,55	0,11	11,7	118			1
51	8,5	0,008	＜7.7	＞180			1
52	7.38	0.16					
61	7,96	0,036					
53	7,96	0,036					
54	7,14	0,22					
55	8,53	0,0086					
57	8,16	0,022					
58	7,02	0,39					
170	＜6.56	＞0.45					
59	7,75	0,061	59,4	23,4	347	4	1
60	7,76	0,067					
62	7,96	0,033	57,8	24	294	4,7	1
63	＜6.65	＞0,46					
64	＜6,3	＞0,5					
171	7,33	0,18					
190	7,32	0,19					
172	＜6,53	＞0,46					
173	＜6,49	＞0,47					
65	7,87	0,039					
66	7,29	0,24					
67	7,39	0,18					
68	7,32	0,23					
69	7,95	0,031					
70	7,25	0,23					
71	8,02	0,024					
72	7,86	0,042					
74	6,94	＞0,5	＜7,7	＞180			
73	7,18	0,35	＜7,7	＞180			
174	7,17	0,25	17,3	80,3			
75	7,48	0,086					
76	7,55	0,09					
77	7,6	0,098	26,1	53,1			
78	8,08	0,028					
79	7,99	0,035					
80	7,25	0,2	16,3	84,9			
81	7,24	0,19					
82	7,51	0,087					
83	7,2	0,23					
84	＜7,03	＞0,38					

【１６４２】

【表８－３】

（表６の続き）

化合物番号	細菌活性		代謝安定性（肝ミクロソーム固有クリアランス）				GeneTox
	$pMIC_{50}$	MIC_{90}（単位：μM）	クリアランス（マウス、μl／分／mg タンパク質）	半減期（マウス、分）	クリアランス（ヒト、μl／分／mg タンパク質）	半減期（ヒト、分）	AmesIIb スコア
85	＜6，3	＞0，5					
86	6，98	0，44					
87	6，97	0，47					
88	7，43	0，099					
103	8，12	0，02	＜7，7	＞180	119	11，6	
89	7，85	0，046	＜7，7	＞180			1
90	7，22	0，15					
91	6，72	0，48	＜7，7	＞180			1
94	7，86	0，039					
92	7，21	0，2					
95	8，44	0，011	0，012	58，7	＜0，0012	＞560	1
96	7，47	0，094					
97	7，72	0，057					
98	7．56	0，11					
99	7，15	0，22					
100	7，21	0，2					
101	5，7	3，95					
102	7，59	0，058	＜7，7	＞180			1
104	8，25	0，015					
105	8，24	0，014					
106	7，92	0，03	12，1	115			1
107	6，87	0，33					
108	8，12	0，018					
109	8，04	0，024					
110	8，23	0，016					
111	8，33	0，012					
112	8，07	0，027					
113	7，89	0，034					
114	8，12	0，032					
115	7，61	0，096					
116	8，34	0，0097					
176	7，9	0，039					
117	8，51	0，077					
175	7，66	0，059					
143	7，48	0，092					
118	7，48	0，083					
119	7，72	0，052					
120	7，84	0，042	14，4	96，6			1
121	8．06	0，035					
122	7，36	0，21					
123	＜6，3	＞0，5					
199	＜6，3	＞0，5					
144	7，9	0，05	＜7，7	＞180			1
200	7，21	0，22					
145	7，94	0，041					
146	7，37	0，15					
125	7，95	0，04					
147	7，82	0，05					
148	6，48	＞0，5					
149	6，64	＞0，5					
150	8	0，03					

【１６４３】

【表８－４】

（表６の続き）

化合物番号	細菌活性		代謝安定性（肝ミクロソーム固有クリアランス）				GeneTox
	$pMIC_{50}$	MIC_{90}（単位：μM）	クリアランス（マウス、μl／分／mgタンパク質）	半減期（マウス、分）	クリアランス（ヒト、μl／分／mgタンパク質）	半減期（ヒト、分）	AmesIIbスコア
151	7，74	0，054	62，5	22，2	326	4，3	1
152	7，63	0，088	129	10，7	＞347	＜4	1
153	＜6，3	＞0，5					
154	＜6，3	＞0，5					
155	＜6，3	＞0，5					
156	6，72	＞0，5					
157	6，9	0，41					
191	＜6，3	＞0，5					
158	7，12	0，29					
159	7，96	0，037					
160	7，45	0，088					
161	7，73	0，056					
162	7，95	0，044					
163	7，18	0，17					
192	5，81	＞5					
164	7，77	0，058					
165	7，79	0，055					
166	6，84	＞0，5					
193	＜6，3	＞0，5					
142	7，64	0，097					
178	7，66	0，11	＜7，7	＞180			1
177	7，85	0，056	15，8	87，8			1
181	7，24	0，22					
182	7，28	0，2					
131	＜6，3	＞0，5					
183	6，19	0，48	10，1	137			1
184	6，78	0，43	＜7，7	＞180			1
185	8，01	0，034					
132	＜6，57	＞0，45					
179	8，48	0，0097	53，5	25，9			1
186	7，39	0，19	＜7，7	＞180			
187	6，82	＞0，5					
180	7，7	0，12	9，9	141			
188	7，64	0，23					
133	7，93	0，051					
134	7，59	0，12					
135	＜6，65	＞0，44					
189	7，06	0，33					
136	＜6，3	＞0，5					
137	＜6，3	＞0，5					
139	＜6，74	＞0，45					
140	6，94	0，33					
141	6，78	＞0，5					
167	6，88	0，45					
168	6，76	0，5					
126	7，62	0，12	47，6	29，1			1
127	7，29	0，28	39，7	34，9			1

【１６４４】

本明細書に開示される化合物は：

－上記の試験方法を用いて活性であり、設定に応じて、その他の効力の利点を有してもよく、

－それらが、（例えば、本明細書に記載の試験において）その他の化合物よりも化学的により安定であるという利点を、有してもよく、これは、分解物（例えば、望ましくない分解物、又は望ましくない副作用を誘発し得る分解物）を形成しないという利点を、有してもよく、

－例えば、先行技術において周知の化合物と比較して、例えば、本明細書に記載の安定

性試験（本明細書に記載の肝ミクロソーム試験における代謝安定性を含む）において、より良好な安定性を示してもよく、

－例えば、記載される遺伝毒性アッセイ／変異原性試験、又は本明細書に記載される別の試験を使用して表示／測定される（例えば、ＣＶＳ結果を表示するか、あるいはＧｌｕ／Ｇａｌアッセイ結果を示す）ように、毒性に関して利点を有し得る。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/080058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D519/00 A61P31/06 A61K31/437 A61K31/519
ADD.

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

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)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/113606 A1 (PASTEUR INSTITUT KOREA [KR]; INST NAT SANTE RECH MED [FR] ET AL.) 22 September 2011 (2011-09-22) cited in the application	1-9, 17-24
Y	claims; table (pages 155ff.); compounds 1-351 (esp. 136, 138, 224 and 225)	10-16
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] 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
10 January 2023	19/01/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Stroeter, Thomas

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/080058

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SUNHEE KANG ET AL: "Lead Optimization of a Novel Series of Imidazo[1,2- a]pyridine Amides Leading to a Clinical Candidate (Q203) as a Multi- and Extensively-Drug-Resistant Anti-tuberculosis Agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 12, 26 June 2014 (2014-06-26) , pages 5293-5305, XP055329580, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm5003606	1-9, 17-24
Y	abstract; table 3; compounds 31, 39, 40	10-16
A	WO 2015/014993 A2 (PASTEUR INSTITUT KOREA [KR]; QURIENT CO LTD [KR]) 5 February 2015 (2015-02-05) cited in the application claims; table 1; compounds 1-350 (pages 59ff.)	1-24
A	KO YOONAE ET AL: "Putative 3D Structure of QcrB from Mycobacterium tuberculosis Cytochrome bc 1 Complex, a Novel Drug-Target for New Series of Antituberculosis Agent Q203 : Putative 3D Model of M. tuberculosis QcrB", BULL. KOREAN CHEM. SOC., vol. 37, no. 5, 1 May 2016 (2016-05-01), pages 725-731, XP055916777, ISSN: 1229-5949, DOI: 10.1002/bkcs.10765 abstract; figures 1, 2; compounds 83, 113, Q203	1-24
Y	US 2017/313697 A1 (LU XIAOYUN [CN] ET AL) 2 November 2017 (2017-11-02) claims; examples 22, 23, 35, 44, 45 etc.	10-16
A,P	WO 2022/194905 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED CO [IE]) 22 September 2022 (2022-09-22) claims; examples	1-24
A,P	WO 2022/194906 A1 (JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED CO [IE]) 22 September 2022 (2022-09-22) claims; examples	1-24

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2022/080058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011113606 A1	22-09-2011	AU 2011229423 A1	27-09-2012
		BR 112012023576 A2	01-09-2020
		CA 2793086 A1	22-09-2011
		CN 102869661 A	09-01-2013
		EP 2547678 A1	23-01-2013
		ES 2572387 T3	31-05-2016
		HK 1180683 A1	25-10-2013
		IL 221940 A	30-03-2017
		JP 5944837 B2	05-07-2016
		JP 2013522253 A	13-06-2013
		KR 20130028723 A	19-03-2013
		MX 345762 B	15-02-2017
		NZ 602311 A	29-08-2014
		PL 2547678 T3	31-10-2016
		RU 2012144317 A	27-04-2014
		SG 184073 A1	30-10-2012
		SG 10201502109V A	28-05-2015
		US 2013065884 A1	14-03-2013
		WO 2011113606 A1	22-09-2011
		ZA 201206814 B	30-03-2016
WO 2015014993 A2	05-02-2015	CN 105745208 A	06-07-2016
		CN 109575018 A	05-04-2019
		DK 3027615 T3	25-10-2021
		EP 3027615 A2	08-06-2016
		ES 2883565 T3	09-12-2021
		HU E056198 T2	28-02-2022
		JP 6757768 B2	23-09-2020
		JP 2016525562 A	25-08-2016
		JP 2018158941 A	11-10-2018
		JP 2019131606 A	08-08-2019
		KR 20170082450 A	14-07-2017
		PH 12016500207 A1	25-04-2016
		RU 2016107378 A	07-09-2017
		SG 11201600686Q A	26-02-2016
		US 2016185774 A1	30-06-2016
		WO 2015014993 A2	05-02-2015
US 2017313697 A1	02-11-2017	CN 105524058 A	27-04-2016
		US 2017313697 A1	02-11-2017
		WO 2016062151 A1	28-04-2016
WO 2022194905 A1	22-09-2022	NONE	
WO 2022194906 A1	22-09-2022	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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）
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61P	31/06		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
			A61P	43/00	121	

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

(72)発明者　バルトロメ－ネブレダ，ホセ　マニュエル
スペイン国　２８０４２　マドリード，カンポ　デ　ラス　ナシオネス　５階，パセオ　デ　ラス　ドーセ　エストレージャス　５－７，エディフィシオ　ジョンソン　エンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ　エス．アー．内

(72)発明者　マーティン－マーティン，マリア　ラズ
スペイン国　２８０４２　マドリード，カンポ　デ　ラス　ナシオネス　５階，パセオ　デ　ラス　ドーセ　エストレージャス　５－７，エディフィシオ　ジョンソン　エンド　ジョンソン，ヤンセン－シラグ　エス．アー．内

(72)発明者　ランプレヒト，ダーク　アントニー
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内

(72)発明者　ストゥープス，バート　ヘンリ　テレシア
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内

(72)発明者　アンソンズ，ケイティ　イングリッド　エドアルト
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内

(72)発明者　ヴェルニースト，グイド　アルフォンス　エフ
ベルギー国　２３４０　ベルセ，トルンハウッサーヴェヒ　３０，ヤンセン　ファーマシューティカ　エヌベー内

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 NA14 ZB351 ZB352 ZC751 ZC752
4C086　AA01 AA02 AA03 AA04 CB05 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB35