(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2015-529652
(P2015-529652A)
(43)公表日　平成27年10月8日(2015.10.8)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	CSP	4C050
A61P 31/14	(2006.01)	A61P	31/14		4C063
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00		4C071
C07D 491/113	(2006.01)	C07D	491/113		4C084
C07D 403/14	(2006.01)	C07D	403/14		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 405 頁）　最終頁に続く

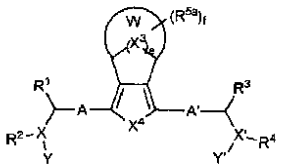
(21)出願番号　特願2015-524600 (P2015-524600)
(86)(22)出願日　平成25年8月5日(2013.8.5)
(85)翻訳文提出日　平成27年3月12日(2015.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/CN2013/000915
(87)国際公開番号　WO2014/019344
(87)国際公開日　平成26年2月6日(2014.2.6)
(31)優先権主張番号　201210273491.8
(32)優先日　平成24年8月3日(2012.8.3)
(33)優先権主張国　中国(CN)
(31)優先権主張番号　201310116933.2
(32)優先日　平成25年4月3日(2013.4.3)
(33)優先権主張国　中国(CN)

(71)出願人　515014990
サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパニー・リミテッド
ＳＵＮＳＨＩＮＥ　ＬＡＫＥ　ＰＨＡＲＭＡ　ＣＯ．，ＬＴＤ．
中華人民共和国、５２３０００　カントン、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノーザン・インダストリアル・エリア（番地なし）
Ｎｏｒｔｈｅｒｎ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ　Ａｒｅａ，Ｓｏｎｇｓｈａｎ　Ｌａｋｅ，Ｄｏｎｇｇｕａｎ，Ｇｕａｎｇｄｏｎｇ　５２３０００，Ｃｈｉｎａ
(74)代理人　110001737
特許業務法人スズエ国際特許事務所

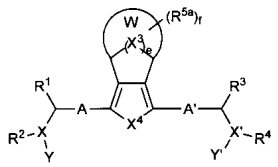
最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｃ型肝炎阻害剤である架橋環化合物及びその医薬品への応用

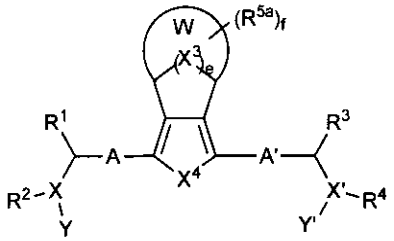
(57)【要約】
本明細書には、式（Ｉ）を有する化合物又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグが提供され、それは、ＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を治療するために用いることができる。又、本明細書には、本明細書に開示する化合物を含む医薬組成物が提供され、それはＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を治療するために用いることができる。


(I)

【化１】

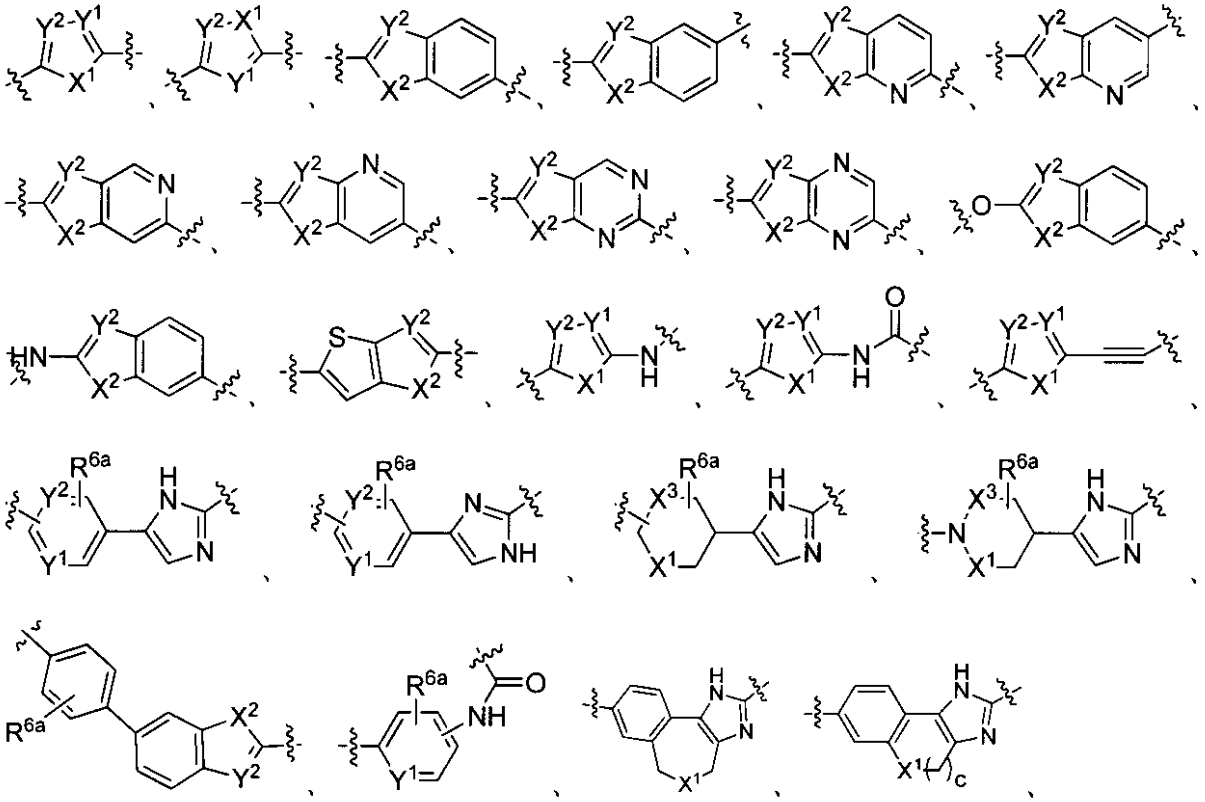

（Ｉ）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】

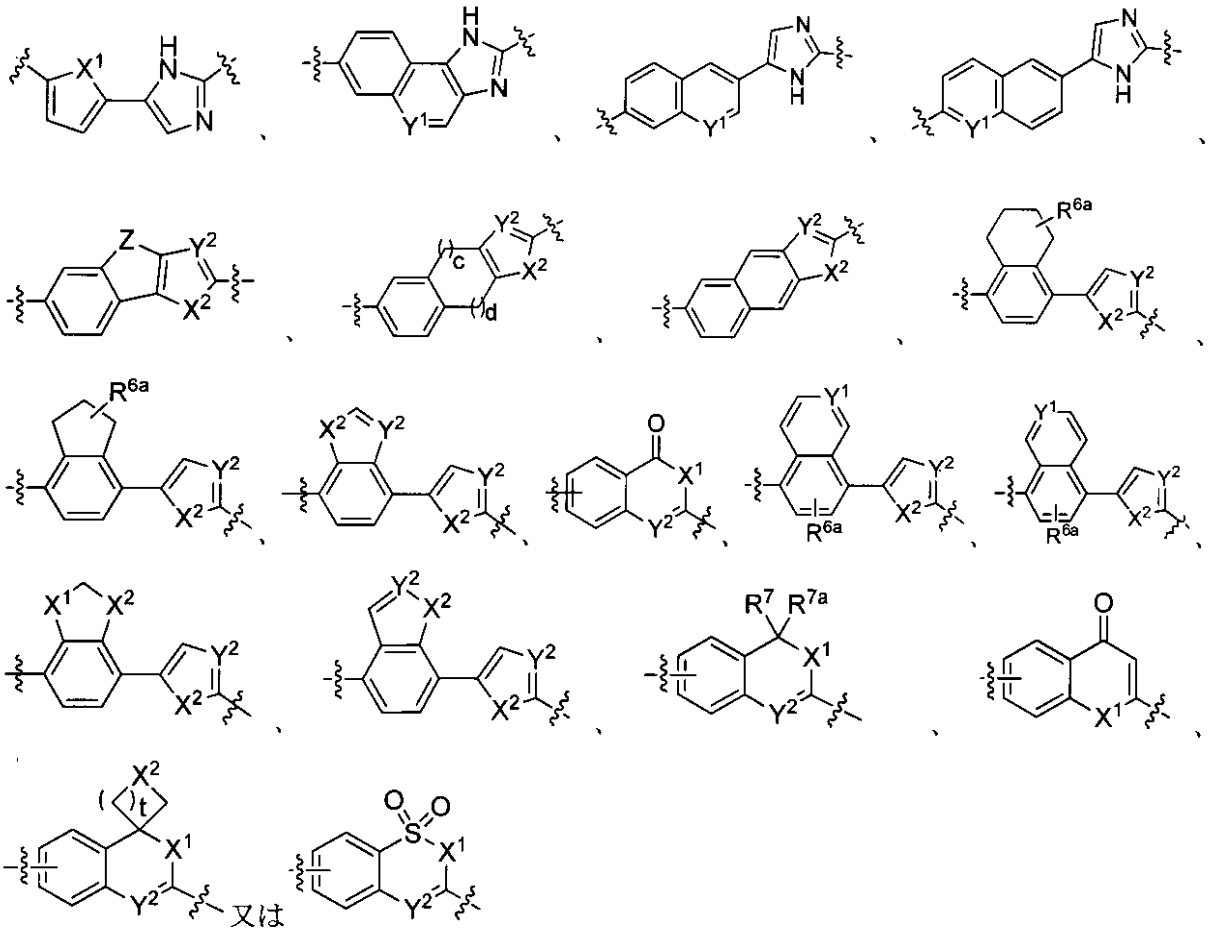


（Ｉ）

［式中、Ａ及びＸ’の各々は独立に一つの結合、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、又は－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、
【化２－１】



【化２－２】



であり、

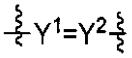
ここで、各Ｘ^{1}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｘ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ又はＳであり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり

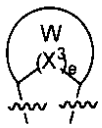
Ｘ^{4}は（ＣＲ^{7}Ｒ^{7a}）$_{n}$、

【化３】



、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

【化４】



はカルボシクリル又はヘテロシクリルであり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

Ｚは－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｎ＝ＣＨ－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－であり、ここで、各ａ及びｂは独立に０、１、２又は３であり、

各ｃは独立に１又は２であり、

各ｄは独立に１又は２であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

各ｐは独立に０、１、２又は３であり、

各ｒは独立に０、１、又は２であり、
ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、
ｆは０、１、２、３又は４であり、
Ｘ及びＸ’の各々は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、
Ｙ及びＹ’の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基又はその光学異性体であり、又はＹ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}　又は－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}であり、
各Ｕは独立に－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－であり、
各ｔは独立に０、１、２、３又は４であり、
各ｋは独立に０、１又は２であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアリールであり、或いはＲ^{1}及びＲ^{2}はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ$_{5-12}$縮合二環、Ｃ$_{5-12}$縮合ヘテロ二環、Ｃ$_{5-12}$スピロ二環又はＣ$_{5-12}$スピロヘテロ二環を形成していてもよく、或いはＲ^{3}及びＲ^{4}はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ$_{5-12}$縮合二環、Ｃ$_{5-12}$縮合ヘテロ二環、Ｃ$_{5-12}$スピロ二環又はＣ$_{5-12}$スピロヘテロ二環を形成していてもよく、
各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、
各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり

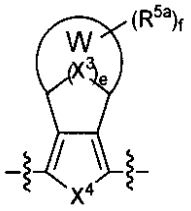
、
各R^{6a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ（＝O）、$R^{7a}R^{7}N-$、$-C(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-OC(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-OC(=O)OR^{7}$、$-N(R^{7})C(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-N(R^{7})C(=O)OR^{7a}$、$-N(R^{7})C(=O)-R^{7a}$、$R^{7}R^{7a}N-S(=O)_{2}-$、$R^{7}S(=O)_{2}-$、$R^{7}S(=O)_{2}N(R^{7a})-$、$R^{7a}R^{7}N-$アルキル、$R^{7}S(=O)-$アルキル、$R^{7}R^{7a}N-C(=O)-$アルキル、$R^{7a}R^{7}N-$アルコキシ、$R^{7}S(=O)-$アルコキシ、$R^{7}R^{7a}N-C(=O)-$アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、
各R^{7}及びR^{7a}は独立にH、重水素、F、Cl、脂肪族、ヘテロアルキル、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、ただし、R^{7}及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^{7}及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、
各R^{8}及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－OC（＝O）－、アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、アルキル－OS（＝O）$_{c}$－、アルキル－S（＝O）$_{c}$O－、アルキル－S（＝O）$_{c}$－、又はアミノスルホニルであり、
各R^{9}、R^{9a}、R^{10}及びR^{11}は独立にH、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、
各R^{12}は独立に$R^{13a}R^{13}N-$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=S)R^{13}$、$-C(=O)-O-R^{13}$、$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)OR^{13}$、$-N(R^{13})C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$、$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_{2}-$、$R^{13}S(=O)_{2}-$、$R^{13}S(=O)_{2}N(R^{13a})-$、$R^{13}OS(=O)_{2}-$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、又はR^{11}及びR^{12}は、任意に、結合して４～７員環を形成していてもよく、及び
各R^{13}及びR^{13a}は独立にH、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、
ここで、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-O-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-S(=O)_{r}-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-C(=O)-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-N(R^{5})-C(=O)-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-C(=O)-O-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-N(R^{5})-S(=O)_{r}-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-(CR^{8}R^{8a})_{n}-N(R^{5})-C(=O)-O-(CR^{8}R^{8a})_{p}-$、$-[U-(CR^{9}R^{9a})_{t}-N(R^{10})-(CR^{9}R^{9a})_{t}]_{k}-U-(CR^{9}R^{9a})_{t}-N($

R^{11}）－（CR^9R^{9a}）$_t$－R^{12}、－U－（CR^9R^{9a}）$_t$－R^{12}、－［U－（CR^9R^{9a}）$_t$－N（R^{10}）－（CR^9R^{9a}）$_t$］$_k$－U－（CR^9R^{9a}）$_t$－O－（CR^9R^{9a}）$_t$－R^{12}、NR^6、CR^7R^{7a}、CR^7、－（CH_2）$_a$－、－CH＝CH－、－N＝CH－、－（CH_2）$_a$－N（R^5）－（CH_2）$_b$－、－（CH_2）$_a$－O－（CH_2）$_b$－、$R^{13a}R^{13}N$－、－C（＝O）R^{13}、－C（＝S）R^{13}、－C（＝O）－O－R^{13}、－C（＝O）$NR^{13}R^{13a}$、－OC（＝O）$NR^{13}R^{13a}$、－OC（＝O）OR^{13}、－N（R^{13}）C（＝O）$NR^{13}R^{13a}$、－N（R^{13}）C（＝O）OR^{13a}、－N（R^{13}）C（＝O）－R^{13a}、$R^{13}R^{13a}N$－S（＝O）$_2$－、$R^{13}S$（＝O）$_2$－、$R^{13}S$（＝O）$_2N$（R^{13a}）－、$R^{13}OS$（＝O）$_2$－、$R^{7a}R^7N$－、－C（＝O）NR^7R^{7a}、－OC（＝O）NR^7R^{7a}、－OC（＝O）OR^7、－N（R^7）C（＝O）NR^7R^{7a}、－N（R^7）C（＝O）OR^{7a}、－N（R^7）C（＝O）－R^{7a}、$R^7R^{7a}N$－S（＝O）$_2$－、R^7S（＝O）$_2$－、R^7S（＝O）$_2N$（R^{7a}）－、アルキル－OC（＝O）－、アルキル－C（＝O）－、アルキル－OS（＝O）$_c$－、アルキル－S（＝O）$_c$O－、アルキル－S（＝O）$_c$－、$R^7R^{7a}NC$（＝O）－、R^7OC（＝O）－、R^7C（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）－、R^7OS（＝O）－、R^7S（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）$_2$－、R^7OS（＝O）$_2$－、$R^{7a}R^7N$－アルキル、R^7S（＝O）－アルキル、$R^7R^{7a}N$－C（＝O）－アルキル、$R^{7a}R^7N$－アルコキシ、R^7S（＝O）－アルコキシ、$R^7R^{7a}N$－C（＝O）－アルキルアミノ、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環、C_{5-12}スピロヘテロ二環、アルコキシ、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ及びアリールオキシの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は、重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ（＝O）、カルボシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－C（＝O）、アルキル－C（＝O）、アルキル－S（＝O）、アルキル－S（＝O）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－S（＝O）、ヒドロキシ置換アルキル－S（＝O）$_2$、又はカルボキシ置換アルコキシである。］

の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N－オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩若しくはプロドラッグ。

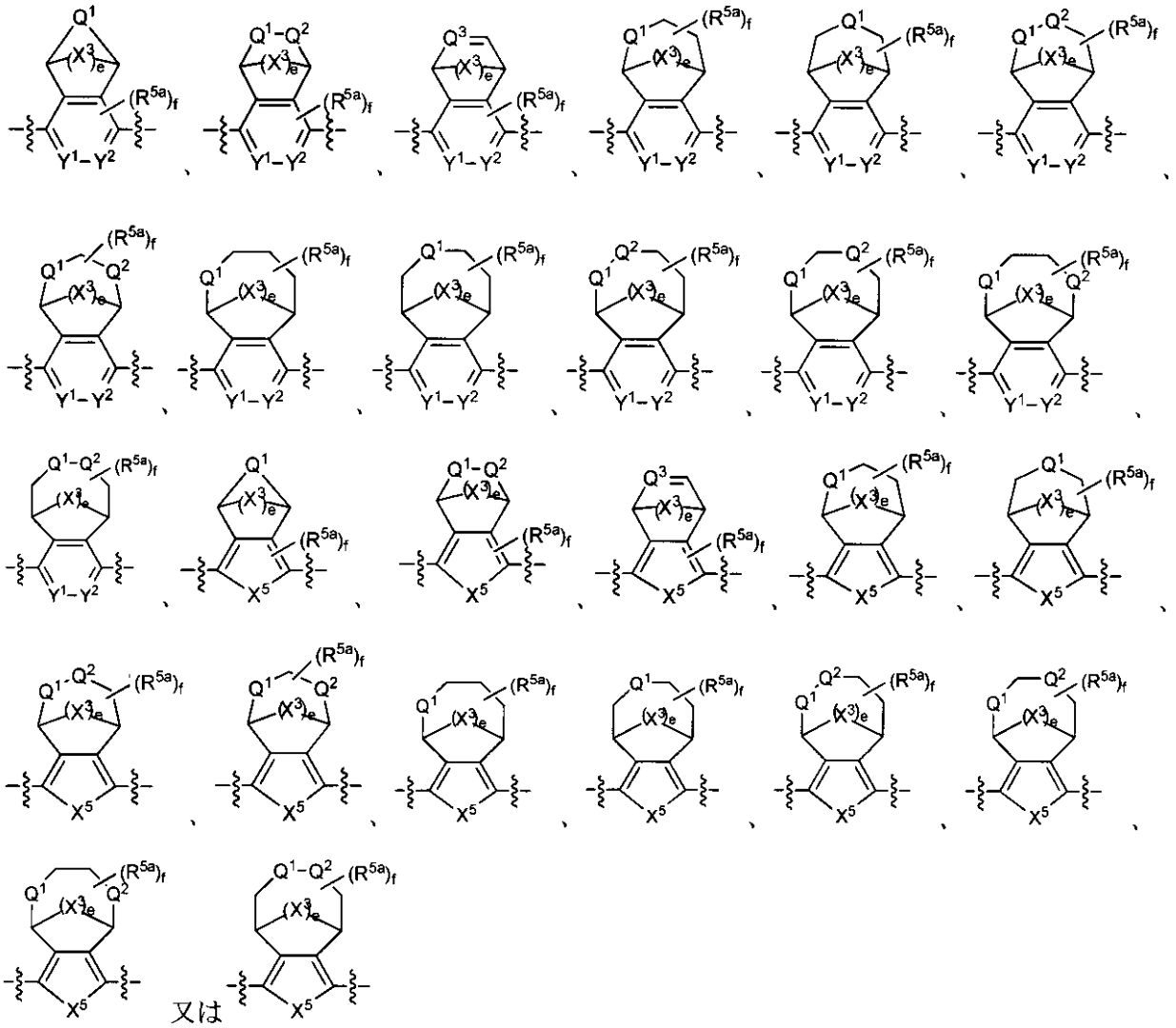
【請求項２】

【化５】



は、

【化６】



であり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$であり、

各Ｘ^{5}は独立にＣＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり；

各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$であり、

各Ｑ^{3}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各ｅは独立に０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各ｆは独立に０、１、２又は３であり、

各Ｒ$^{5\,a}$は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ$^{7\,a}$Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{7\,a}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ$^{7\,a}$、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\,a}$Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{7\,a}$）－、Ｒ$^{7\,a}$Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\,a}$Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ$^{7\,a}$Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\,a}$Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル

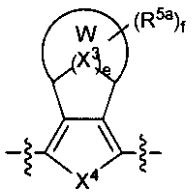
、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、C_{6-10}アラルキル、C_{6-10}アリールアミノ、C_{1-9}ヘテロアリールアミノ、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリールオキシ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルコキシ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルコキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルオキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルコキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルアミノ、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキルアミノ又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にH、重水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、F、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、C_{1-6}アルコキシ、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリールオキシ、C_{2-9}ヘテロシクリルオキシ、C_{6-10}アリールアミノ、C_{2-9}ヘテロシクリルアミノ、C_{3-9}シクロアルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリール又はC_{3-9}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい、請求項１に記載の化合物。

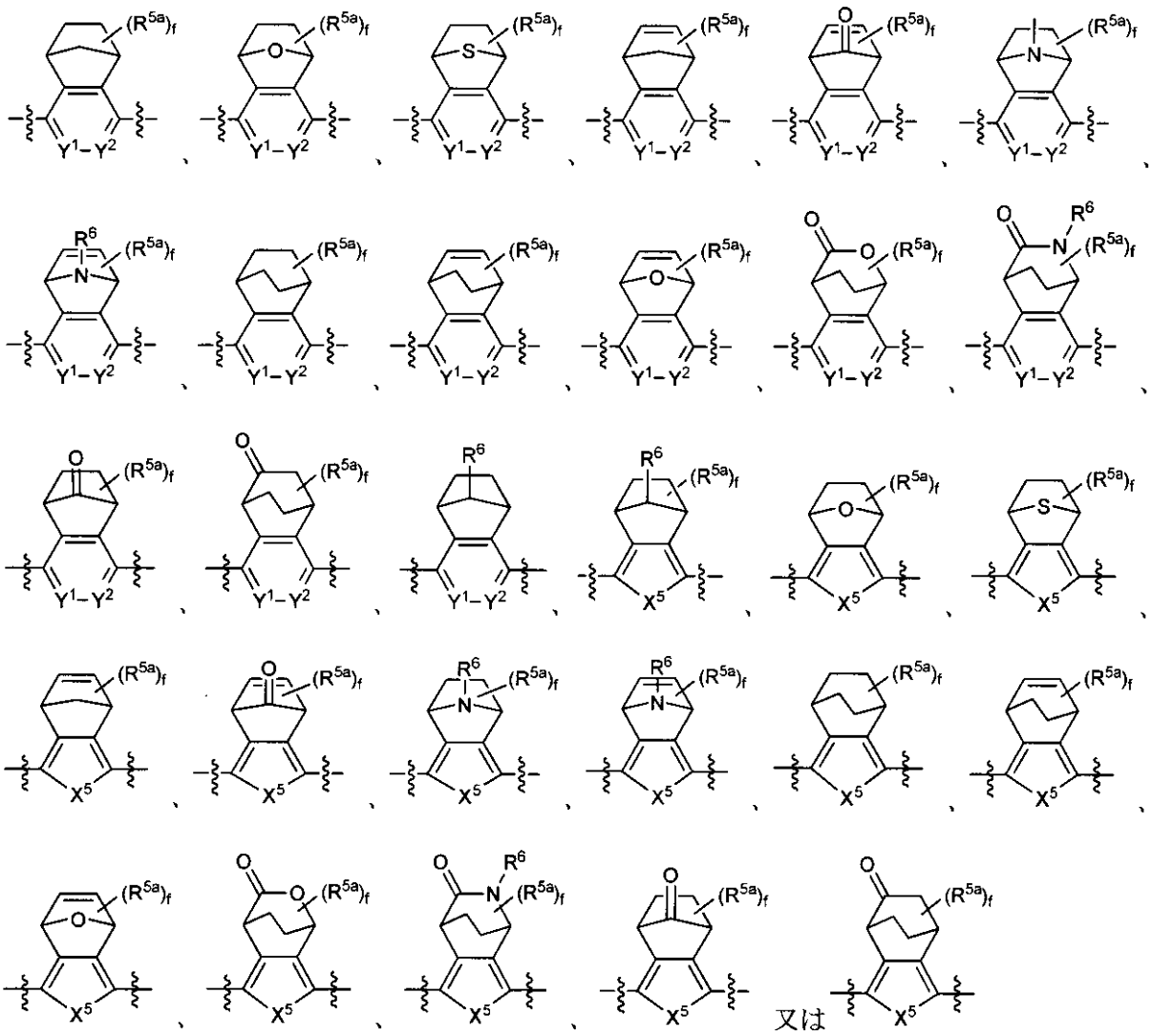
【請求項３】

【化７】



は、

【化８】



であり、

式中、各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、又はC_{1-6}アルキルアミノであり、

各Y^1及びY^2は独立にN又はCR^7であり、

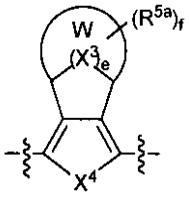
各X^5は独立にCR^7R^{7a}、O、S、C（＝O）又はNR^6であり、

各fは独立に0、1、2又は3であり、

各R^6は独立にH、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルである請求項２に記載の化合物。

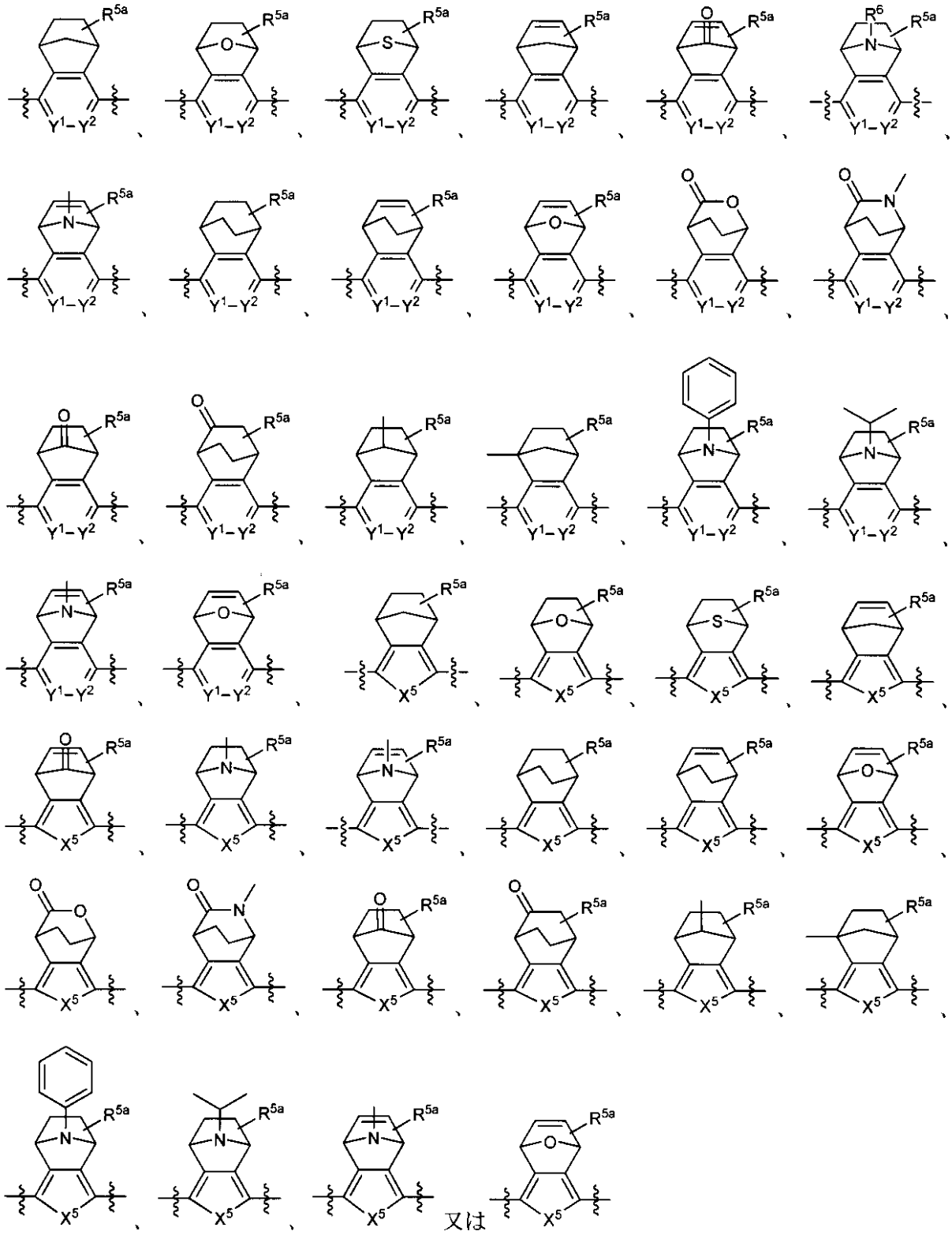
【請求項４】

【化９】



は、

【化１０】



であり、

式中、各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メルカプト、ニトロ、又はＣ$_{1-4}$アルキルアミノであり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＨであり、

各Ｘ^{5}は独立にＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

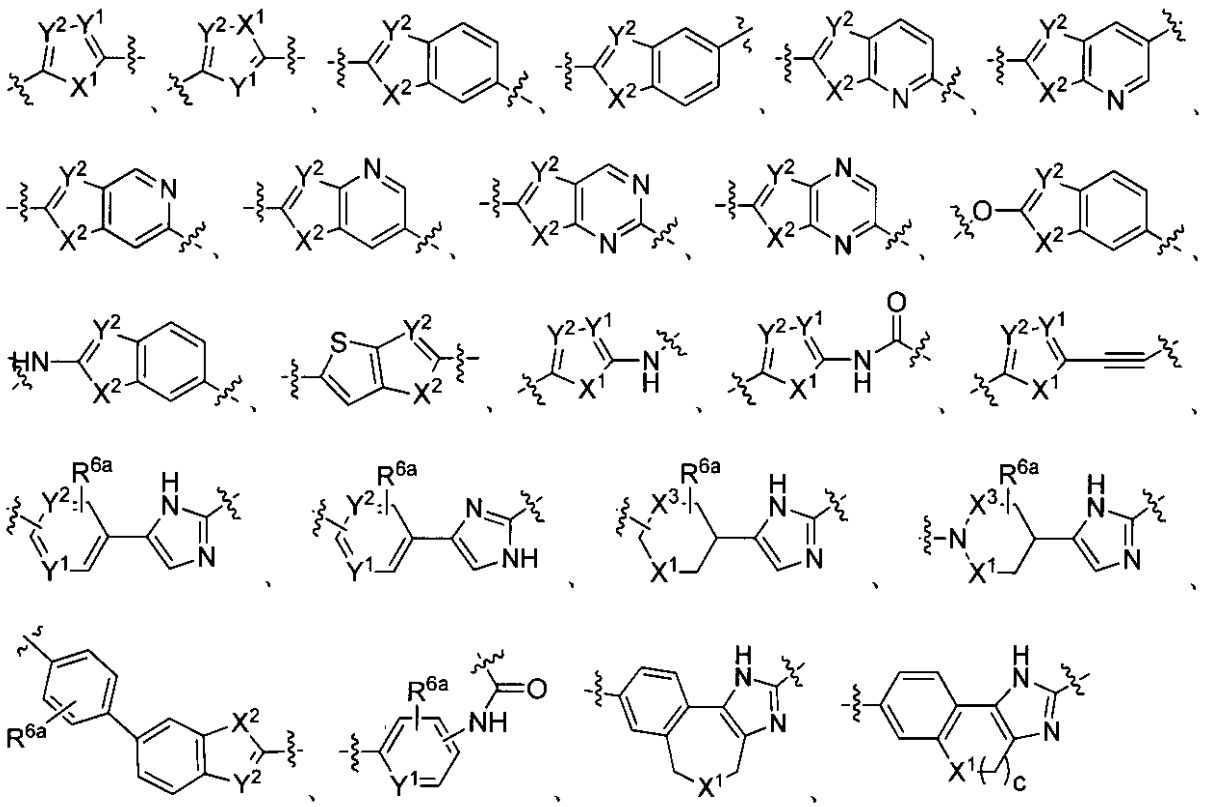
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒド

ロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルである請求項３に記載の化合物。

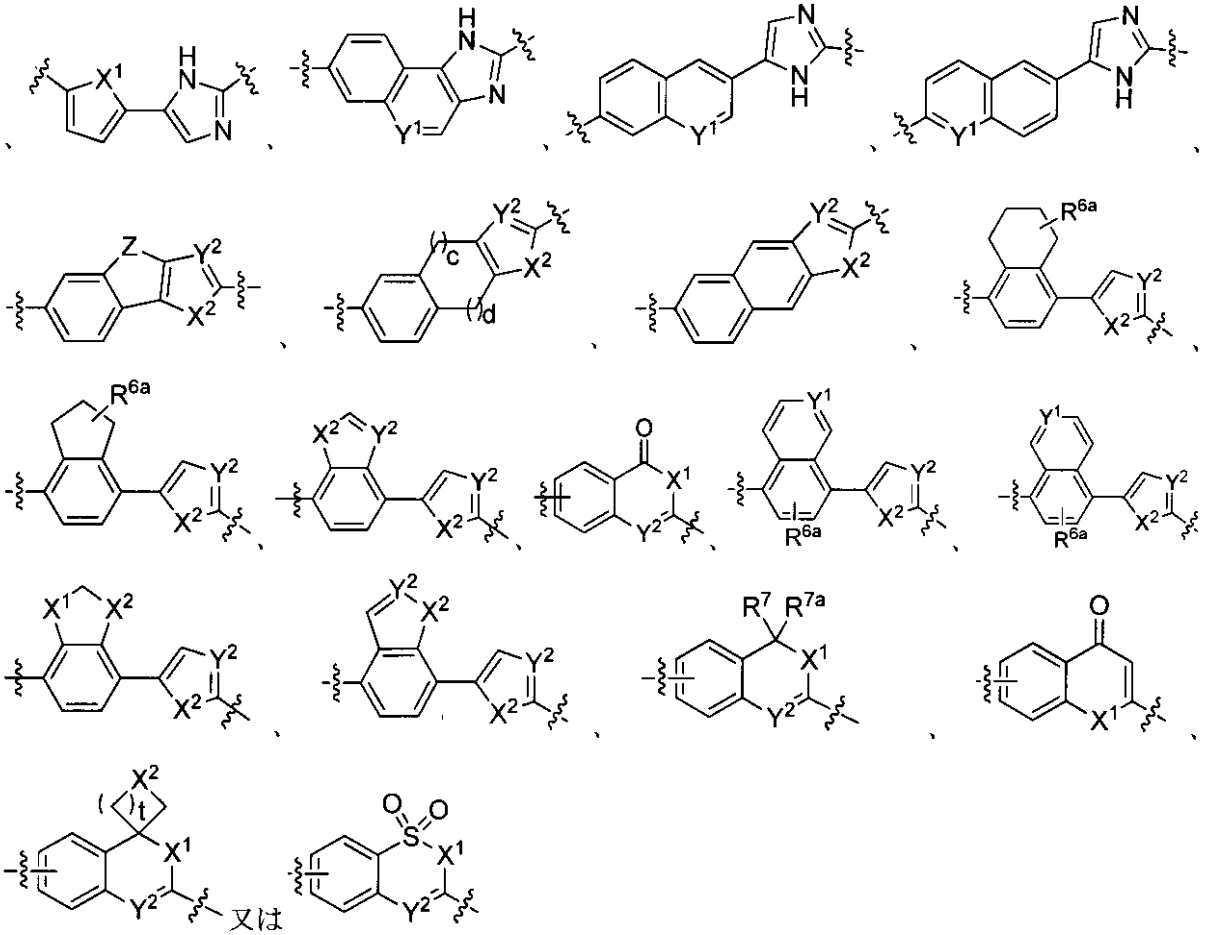
【請求項５】

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクロアルキル、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化１１－１】



【化１１－２】



であり、

式中、各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールアミノ、又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロ脂肪族、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$

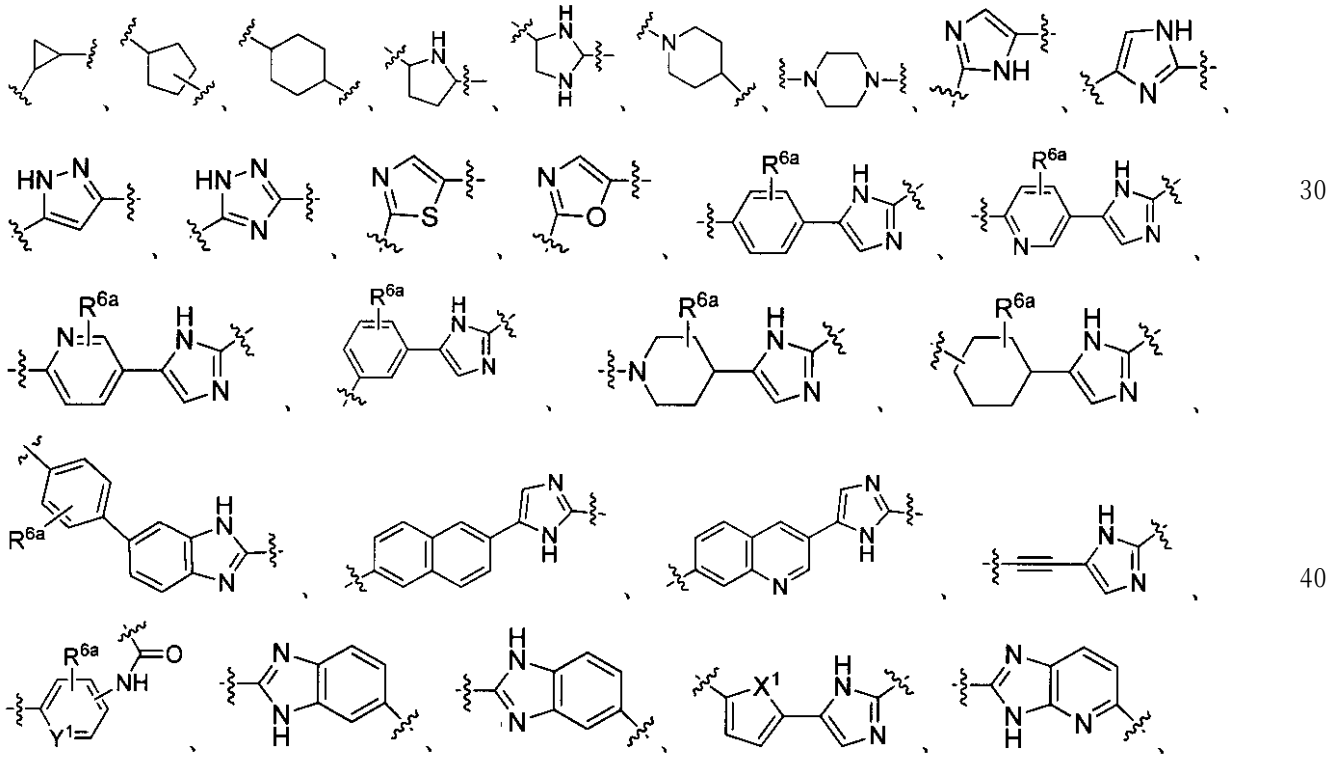
ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールオキシC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルオキシC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルオキシC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールアミノC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルアミノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のC_{5-12}スピロ二環式又はC_{5-12}縮合二環式環を形成していてもよく、及び

各R^8及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－OC（＝O）－、C_{1-6}アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－OS（＝O）$_r$－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$O－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$－、又はアミノスルホニルである請求項１に記載の化合物。

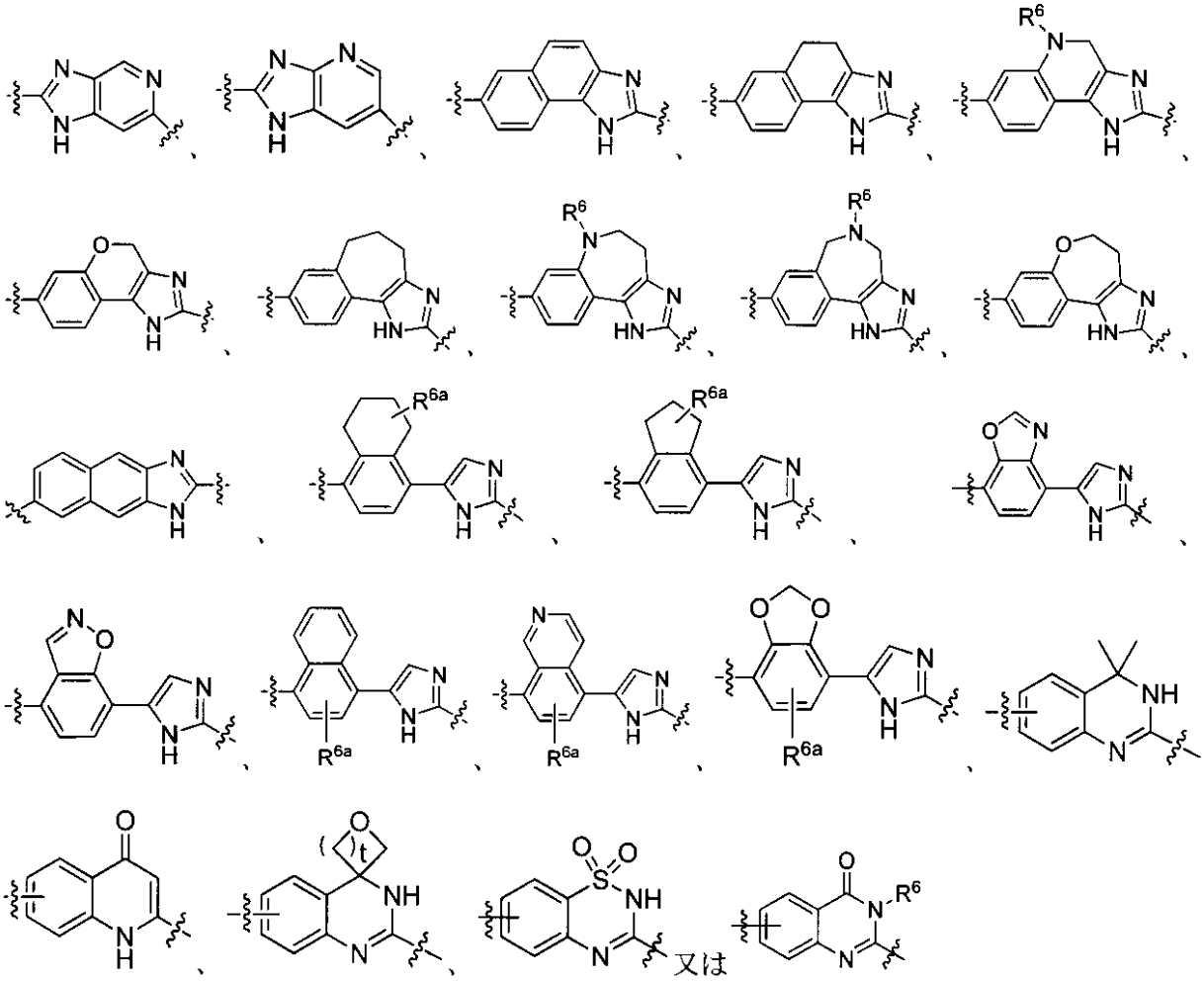
【請求項６】

A及びA’の各々は独立に一つの結合、－CH_2－、－（CH_2）$_2$－、－CH＝CH－、－CH＝CH－CH_2－、－N（R^6）－、－C（＝O）－、－C（＝S）－、－C（＝O）－O－、－C（＝O）N（R^6）－、－OC（＝O）N（R^6）－、－OC（＝O）O－、－N（R^6）C（＝O）N（R^6）－、－（R^6）N－S（＝O）$_2$－、－S（＝O）$_2$－、－OS（＝O）$_2$－、－（R^6）N－S（＝O）－、－S（＝O）－、－OS（＝O）－であり、或いはA及びA’の各々は独立に、

【化１２－１】



【化１２－２】



であり、

式中、X^1はＯ又はＳであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、$R^{7a}R^7N$－、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、メルカプト、又はニトロであり、及び

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルである請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R^1、R^2、R^3及びR^4の各々は独立にＨ、重水素、C_{1-8}アルキル、C_{1-8}ヘテロアルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{1-9}ヘテロアリール又はC_{6-10}アリールであり、或いはR^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_5

－１２スピロヘテロ二環を形成していてもよく、又はＲ[3]及びＲ[4]はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ５－１２縮合二環、Ｃ５－１２縮合ヘテロ二環、Ｃ５－１２スピロ二環又はＣ５－１２スピロヘテロ二環を形成していてもよい請求項１に記載の化合物。

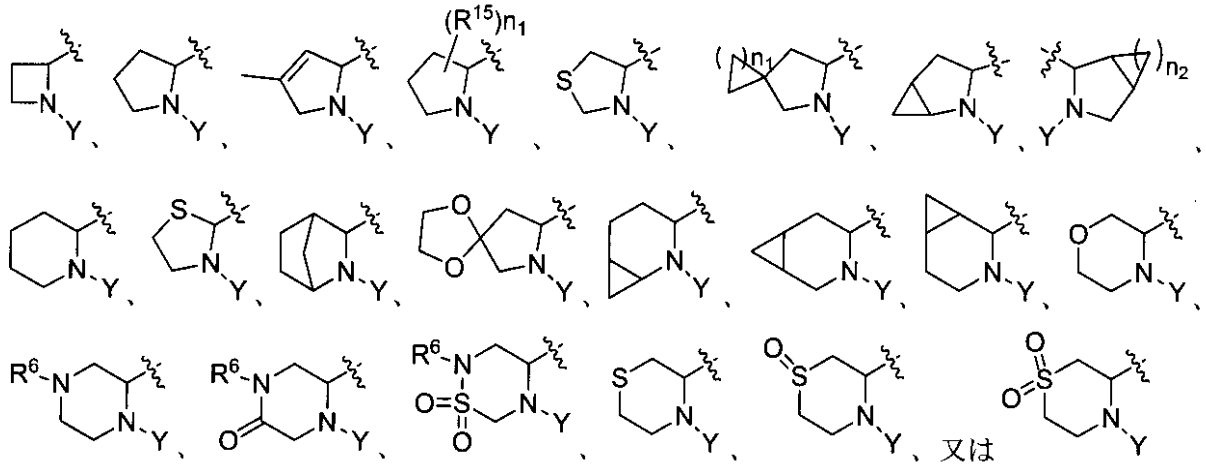
【請求項８】

Ｒ[1]及びＲ[2]がそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、又はＲ[3]及びＲ[4]がそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環、Ｃ５－１２縮合二環、Ｃ５－１２縮合ヘテロ二環、Ｃ５－１２スピロ二環又はＣ５－１２スピロヘテロ二環を形成していてもよい請求項７に記載の化合物。

【請求項９】

Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＸ－ＣＨが一緒に、以下の一価の基：

【化１３】



のうちの１つを形成し、

式中、各Ｒ[15]は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ハロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３アルキルアミノ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ６－１０アリールアミノ、Ｃ６－１０アリールオキシ、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ１－９ヘテロアリールオキシ、Ｃ１－９ヘテロアリールＣ１－３アルキル又はＣ２－１０ヘテロシクリルであり、

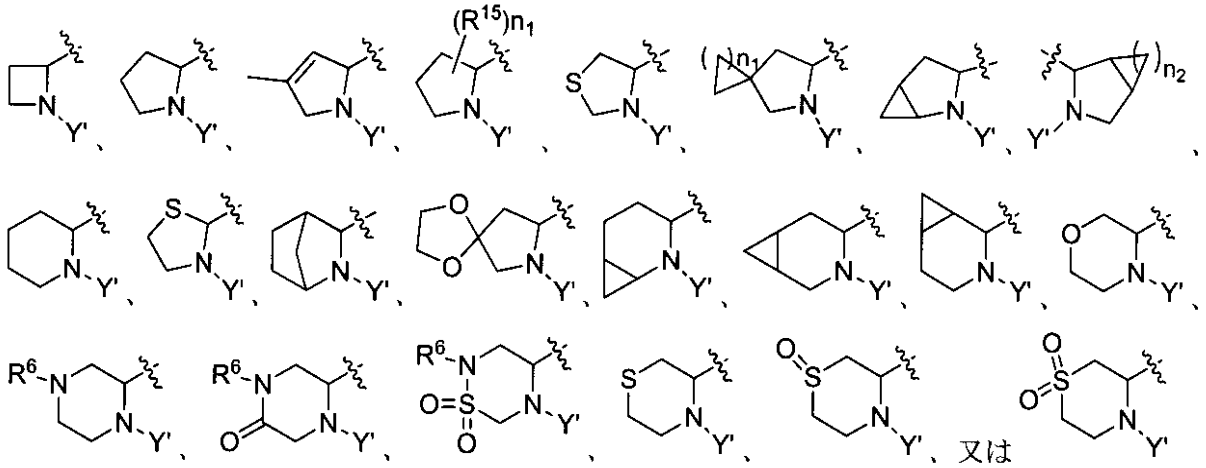
各Ｒ[6]は独立にＨ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－６アミノアルキル、Ｃ１－６アルコキシＣ１－４アルキル、Ｃ１－６アルキルアミノＣ１－４アルキル、Ｃ１－６アルキルチオＣ１－４アルキル、Ｃ６－１０アリールＣ１－４アルキル、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－９ヘテロシクリル又はＣ３－８カルボシクリルであり、

各ｎ[1]及びｎ[2]は独立に１、２、３又は４である請求項７に記載の化合物。

【請求項１０】

Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＸ’－ＣＨが一緒に、以下の一価の基：

【化１４】



のうちの１つを形成し、

式中、各Ｒ^{15}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルチオ、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{6-10}$アリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-3}$アルキル又はＣ$_{2-10}$ヘテロシクリルであり、

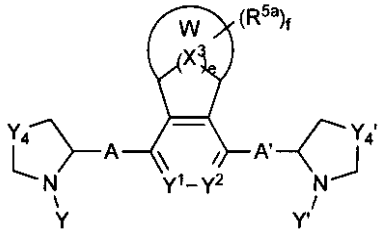
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルであり、及び

各ｎ$_{1}$及びｎ$_{2}$は独立に１、２、３又は４である請求項７に記載の化合物。

【請求項１１】

式（ＩＩ）：

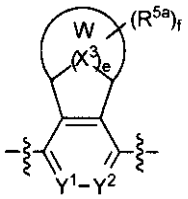
【化１５】



（ＩＩ）

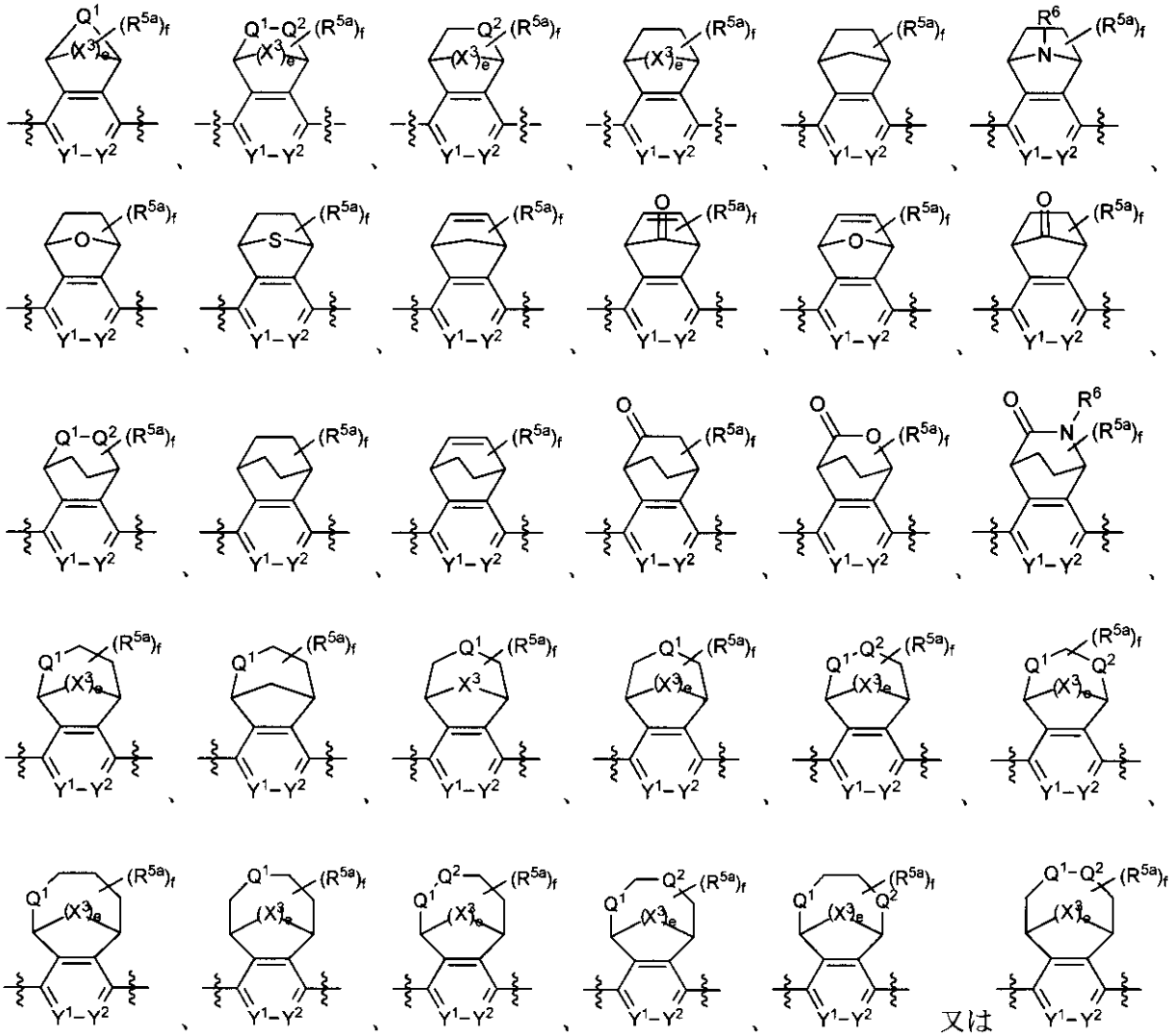
［式中、

【化１６】



は、

【化１７】



であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

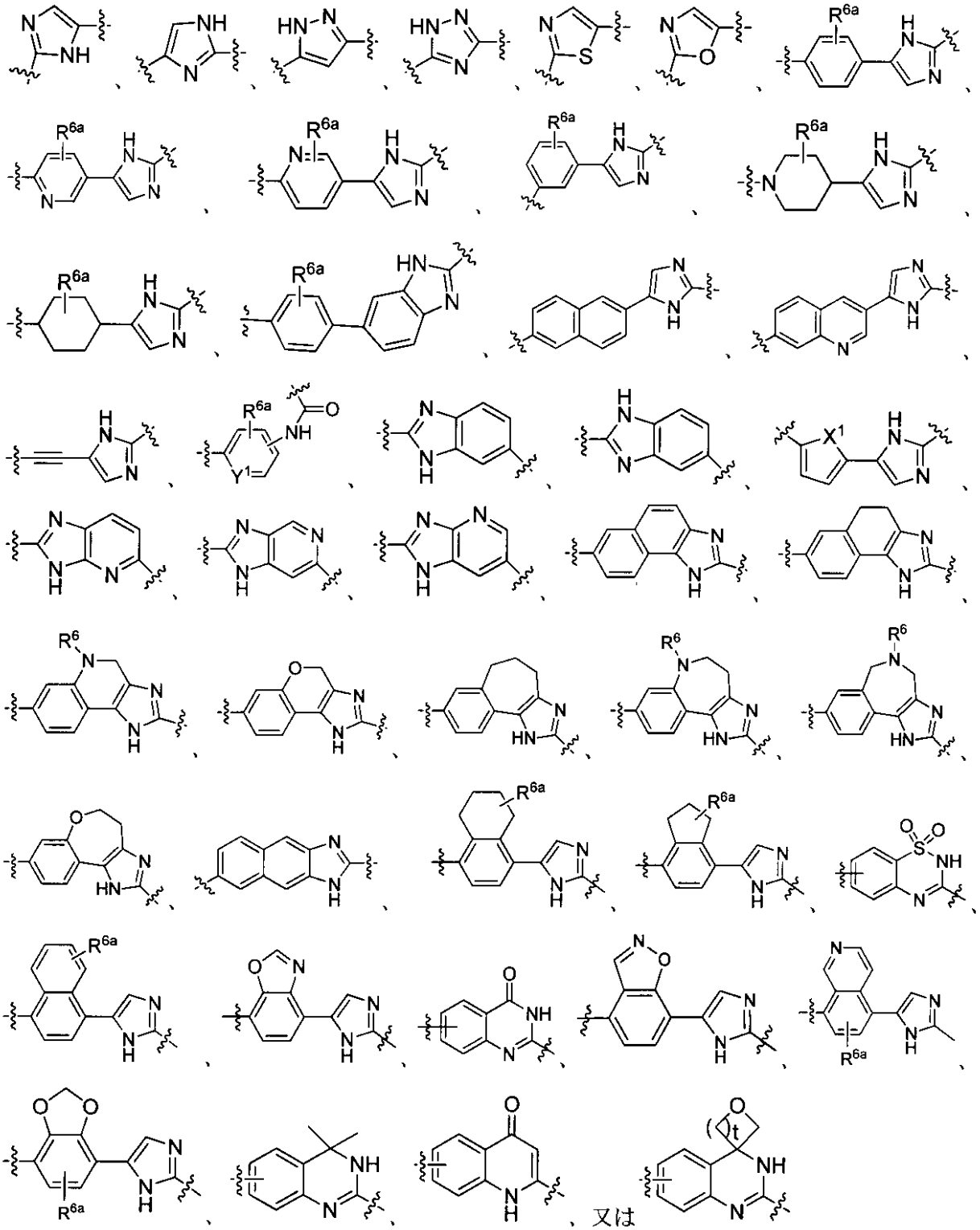
各ｅは独立に０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化１８】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ

、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC(=O)$－、$R^7OC(=O)$－、$R^7C(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)$－、$R^7OS(=O)$－、$R^7S(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)_2$－、$R^7OS(=O)_2$－、$R^7S(=O)_2$－、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリールC_{1-6}脂肪族、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}脂肪族、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_r$－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（CH_2）$_n$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－$CH_2S(=O)_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－$CH_2N(R^6)$－であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

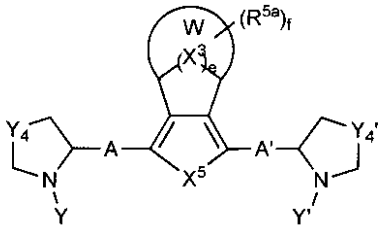
各ｒは独立に０、１、又は２である。］

を有する請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

式（ＩＩ’）：

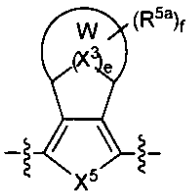
【化１９】



（ＩＩ’）

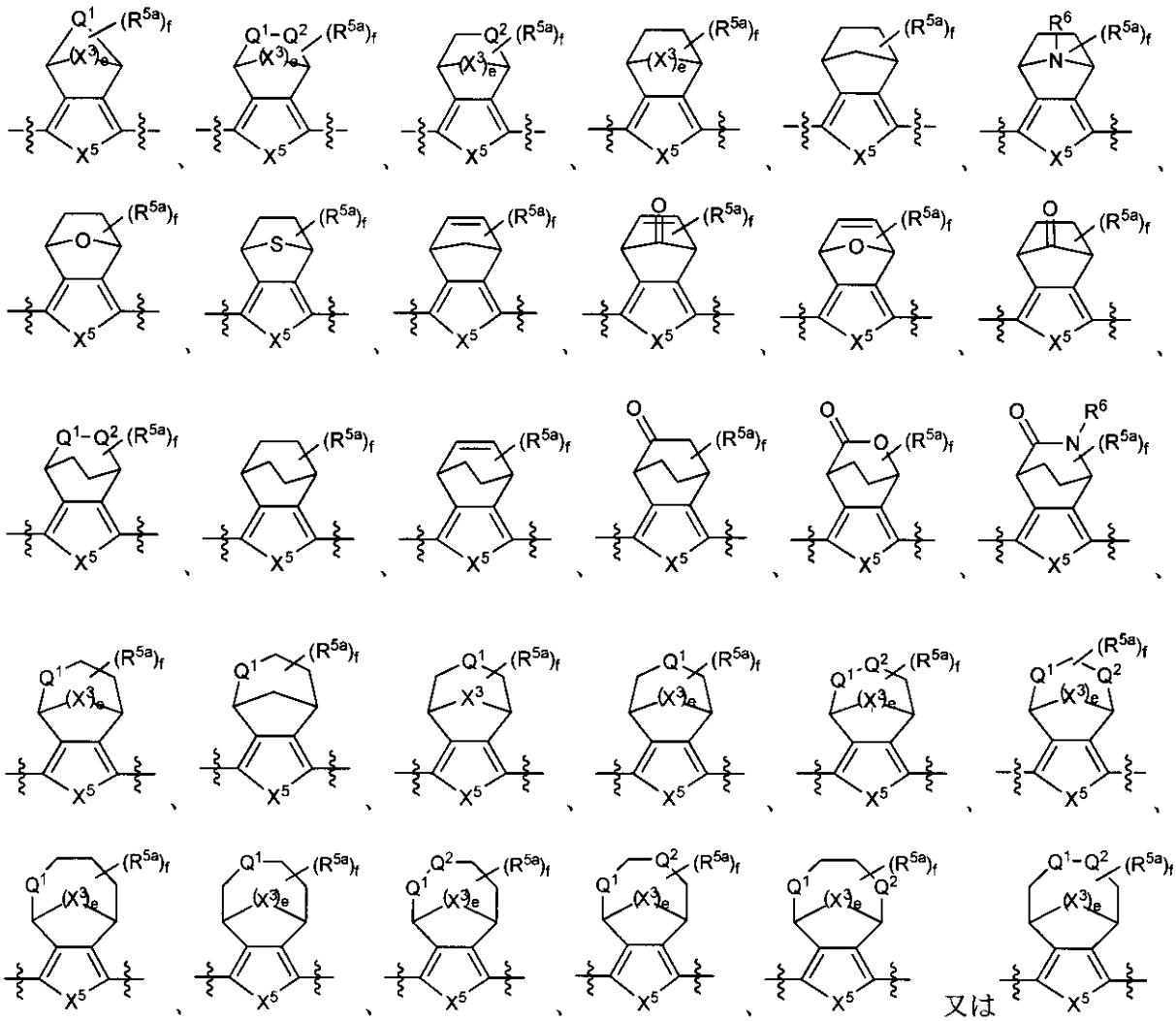
［式中、

【化２０】



は、

【化２１】



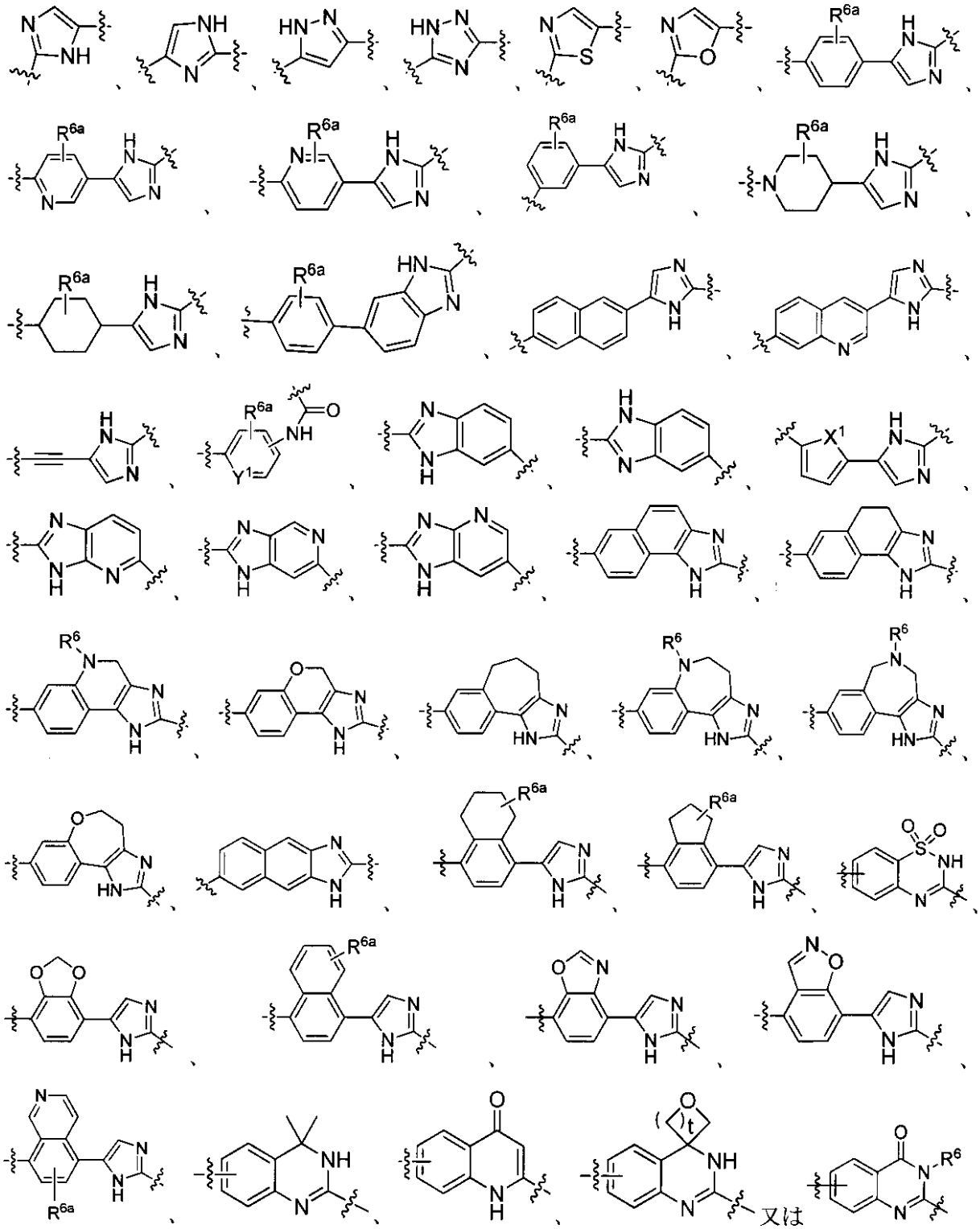
又は

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

各X^3は独立にＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしX^3がＯ、Ｓ、NR^6である場合、ｅは１であり、
各X^5は独立にCR^7R^{7a}、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、
各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、
Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクロアルキル、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－Ｎ（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－Ｎ（R^5）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$(CR^8R^{8a})_p$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化２２】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ

、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC(=O)$－、$R^7OC(=O)$－、$R^7C(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)$－、$R^7OS(=O)$－、$R^7S(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)_2$－、$R^7OS(=O)_2$－、$R^7S(=O)_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_r$－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（CH_2）$_n$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－$CH_2S(=O)_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－$CH_2N(R^6)$－であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

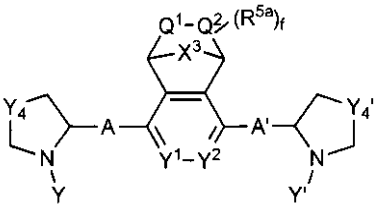
各ｒは独立に０、１、又は２である。］

を有する請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

式（ＩＩＩ）：

【化２３】

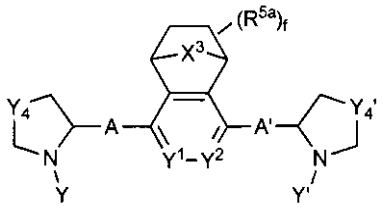


（ＩＩＩ）

［式、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、
各Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、
各Ｒ^{6}は独立に水素、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、
ｆは０、１、２、３又は４である。］
を有する請求項１１に記載の化合物。

【請求項１４】
式（ＩＶ）：

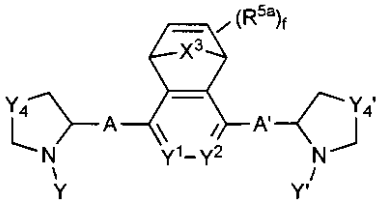
【化２４】



（ＩＶ）

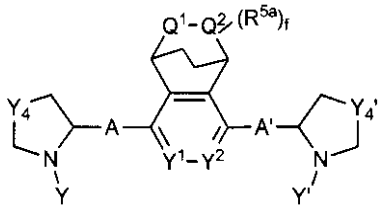
［式中、Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、
各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、
ｆは０、１、２又は３であり、
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、

ただしＲ^{7}及びＲ$^{7\,a}$が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ$^{7\,a}$はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。］
を有する請求項１１に記載の化合物。
【請求項１５】
式（Ｖ）：
【化２５】



（Ｖ）

［式中、各Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ$^{7\,a}$であり、
各Ｒ$^{5\,a}$は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、
ｆは０、１、２又は３であり、
各Ｒ^{7}及びＲ$^{7\,a}$は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ただしＲ^{7}及びＲ$^{7\,a}$が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ$^{7\,a}$はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。］
を有する請求項１１に記載の化合物。
【請求項１６】
式（ＶＩ）：
【化２６】



（ＶＩ）

［式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、
各Ｒ$^{5\,a}$は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はアリールオキシであり、
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\,a}$ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\,a}$ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}

$R^{7a}NS(=O)_2-$、$R^7OS(=O)_2-$、$R^7S(=O)_2-$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

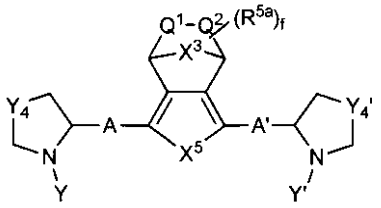
fは０、１、２、３又は４である。］

を有する請求項１１に記載の化合物。

【請求項１７】

式（ＩＩＩ’）：

【化２７】



（ＩＩＩ’）

［式中、各Q^1及びQ^2は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、NR^6、又はCH_2であり、

X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

fは０、１、２又は３であり、

X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、$-CF_3$、$-OCF_3$、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC(=O)-$、$R^7OC(=O)-$、$R^7C(=O)-$、$R^7R^{7a}NS(=O)-$、$R^7OS(=O)-$、$R^7S(=O)-$、$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$、$R^7OS(=O)_2-$、$R^7S(=O)_2-$、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

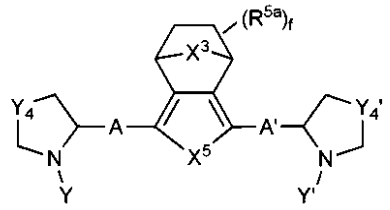
各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。］

を有する請求項１２に記載の化合物。

【請求項１８】

式（ＩＶ’）：

【化２８】

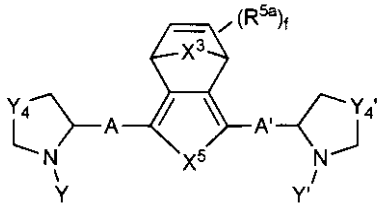


（ＩＶ’）

［式中、X^5はＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、
X^3はＯ、Ｓ、ＮＲ^6、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、
ｆは０、１、２、又は３であり、
各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。］
を有する請求項１２に記載の化合物。

【請求項１９】
式（Ｖ’）：

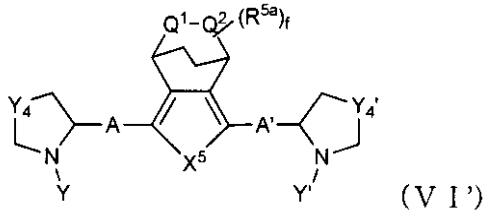
【化２９】



（Ｖ’）

［式中、X^3はＯ、Ｓ、ＮＲ^6、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、
X^5はＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり
各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、

C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、
各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。］
を有する請求項１２に記載の化合物。
【請求項２０】
式（ＶＩ’）：
【化３０】



（ＶＩ’）

［式中、各Q^1及びQ^2は独立にO、S、C（＝O）、NR^6、又はCH_2であり、
ｆは０、１、２又は３であり、
X^5はCH_2、O、S又はNR^6であり
各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、
各R^6は独立にH、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝O）－、R^7OC（＝O）－、R^7C（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）－、R^7OS（＝O）－、R^7S（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）$_2$－、R^7OS（＝O）$_2$－、R^7S（＝O）$_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルである。］
を有する請求項１２に記載の化合物。
【請求項２１】
Ｙ及びＹ’の各々は独立にα－アミノ酸から誘導される基であり、そのα－アミノ酸から誘導される基は任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ヒドロキシ又はシアノである請求項１に記載の化合物。
【請求項２２】
前記α－アミノ酸から誘導される基はイソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、ｐ－チロシン、アルギニン、ヒスチジン、システイン、グリシン、サルコシン、Ｎ、Ｎ－ジメチルグリシン、ホモセリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ホモシステイン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、ｏ－チロシン、ｍ－チロシン又はヒドロキシプロリンにより形成

される請求項２１に記載の化合物。
【請求項２３】
前記α－アミノ酸はＤ配置にある請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
前記α－アミノ酸はＬ配置にある請求項２２に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}又は－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項１～２２のいずれか1項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２５に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２６に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２６に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２５に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２９に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２９に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項３１に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２９に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である請求項３４に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である請求項３３に記載の化合物。

【請求項３７】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である請求項３６に記載の化合物。
【請求項３８】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２５に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項３８に記載の化合物。
【請求項４０】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項２５に記載の化合物。
【請求項４１】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項４０に記載の化合物。
【請求項４２】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項４１に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項４０に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である請求項４３に記載の化合物。
【請求項４５】
Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｒ^{12}であり、ただし、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}はそれらと結合している窒素原子と一緒になって４～７員環を形成する請求項２５に記載の化合物。
【請求項４６】
各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{12}は独立にＲ^{13a}Ｒ^{13}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{13}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13a}、Ｒ^{13}Ｒ^{13a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{13a}）－、Ｒ^{13}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルである請求項２５に記載

の化合物。

【請求項４７】

各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、イソブチル又はフェニルであり、

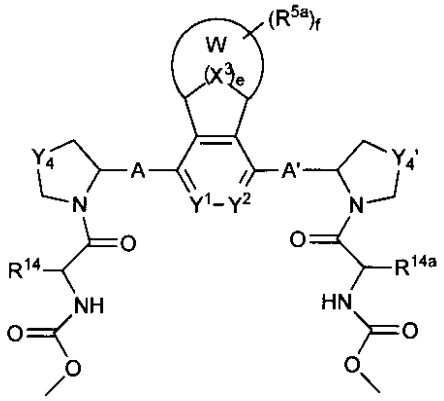
各Ｒ^{12}は独立に－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び

各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルである請求項４６に記載の化合物。

【請求項４８】

式（ＶＩＩ）：

【化３１】



（ＶＩＩ）

［式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、

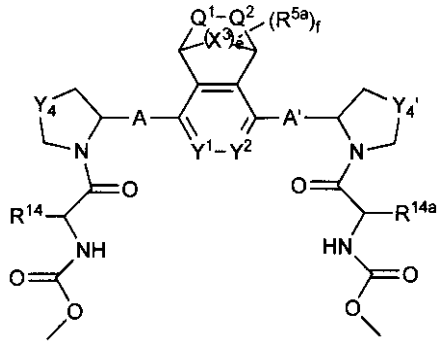
ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。］

を有する請求項１１に記載の化合物。

【請求項４９】

式（ＶＩＩＩ）：

【化３２】



(ＶＩＩＩ)

［式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、又はＣ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

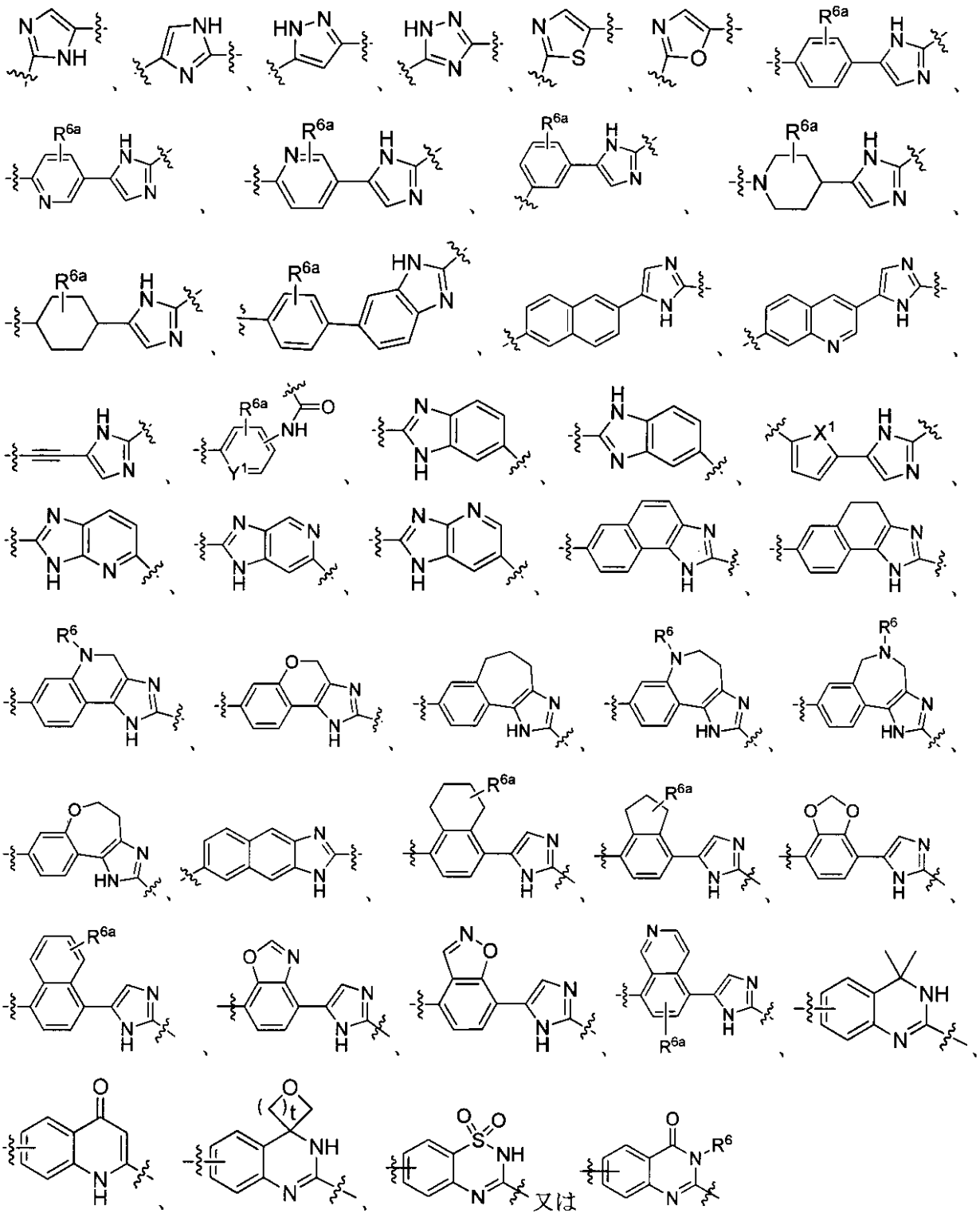
各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、ｅは０、１、２、３又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

ｆは０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化３３】



であり、

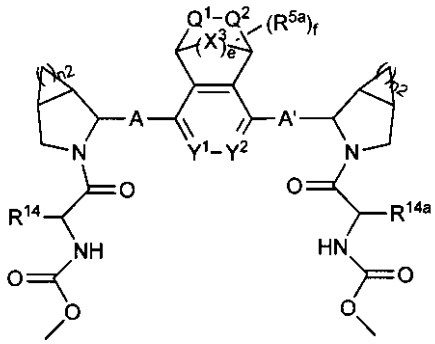
Ｙ４及びＹ４’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（ＣＨ２）ｎ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）ｒ－、－ＣＨ２Ｏ－、－ＣＨ２Ｓ－、－ＣＨ２Ｓ（＝Ｏ）ｒ、－ＣＦ２－、－ＣＨＲ５ａ－又は－ＣＨ２Ｎ（Ｒ６）－である。］

を有する請求項４８に記載の化合物。

【請求項５０】

式（ＩＸ）：

【化３４】



（ＩＸ）

［式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

各ｎ$_2$は独立に１、２、３又は４であり、

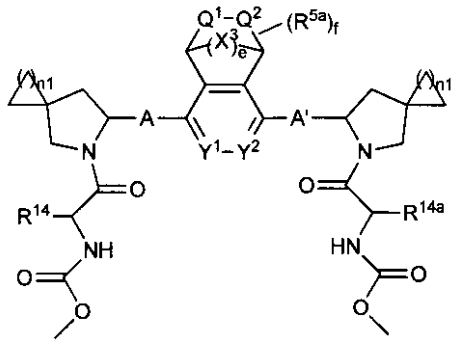
ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。］

を有する請求項１に記載の化合物。

【請求項５１】

式（Ｘ）：

【化３５】



（Ｘ）

［式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＣＨ$_2$、ＣＦ$_2$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

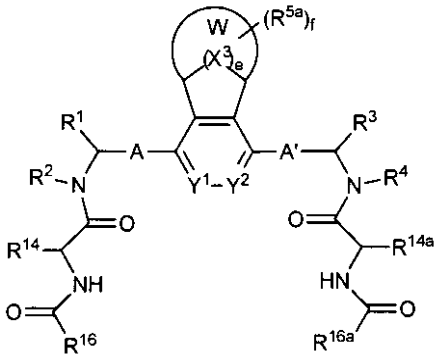
各ｎ$_1$は独立に１、２、３又は４である。］

を有する請求項１に記載の化合物。

【請求項５２】

式（ＸＩ）：

【化３６】



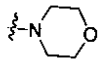
（ＸＩ）

［式（ＸＩ）中、各Ｒ^{5a}はＨ、重水素、メチル、エチル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{16}及びＲ^{16a}の各々は独立にヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、

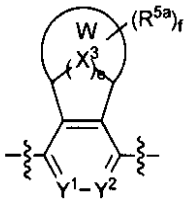
【化３７】



、又はｔｅｒｔ－ブトキシであり、

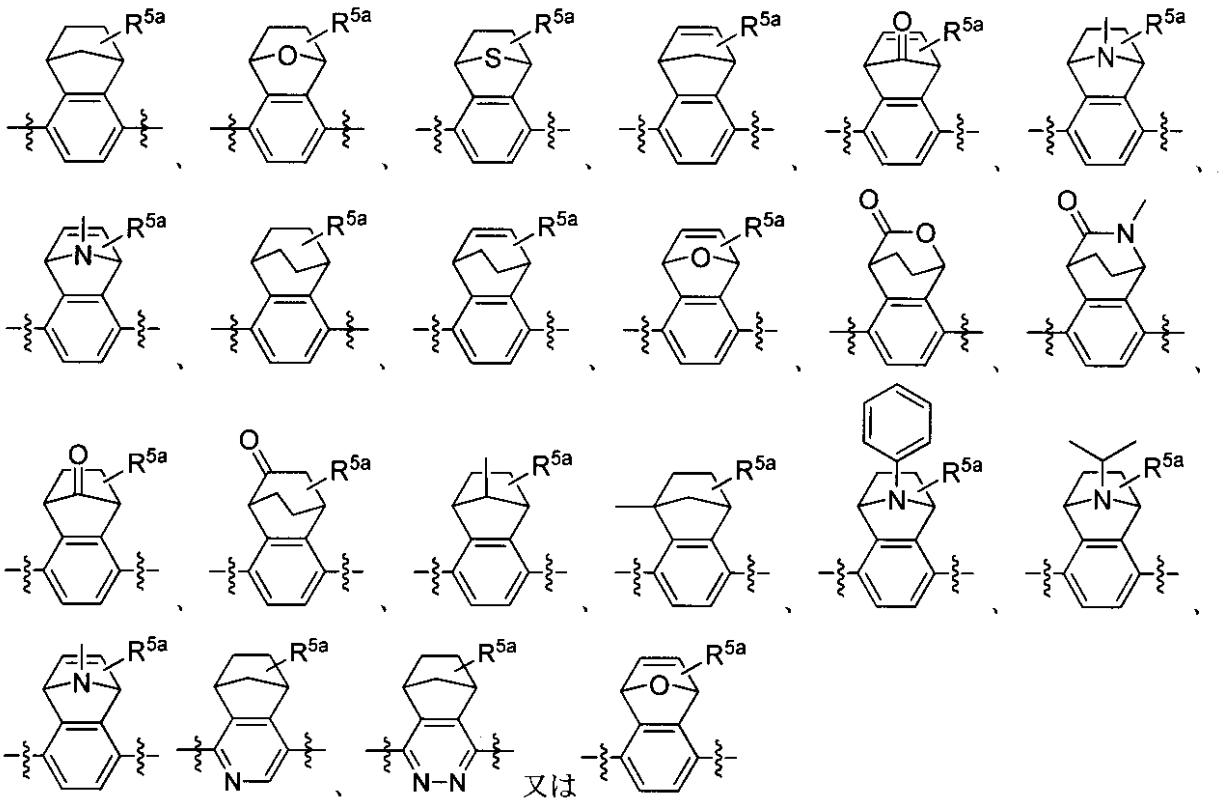
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

【化３８】



は、

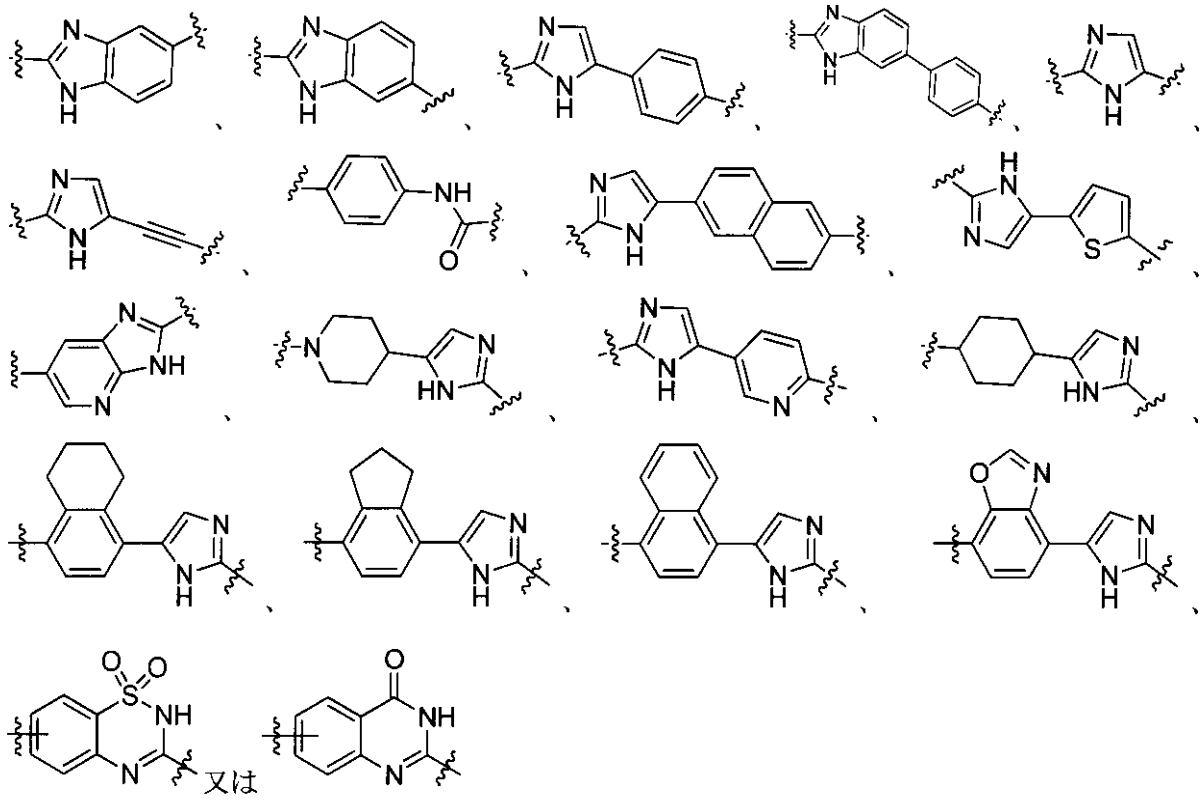
【化３９】



であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に

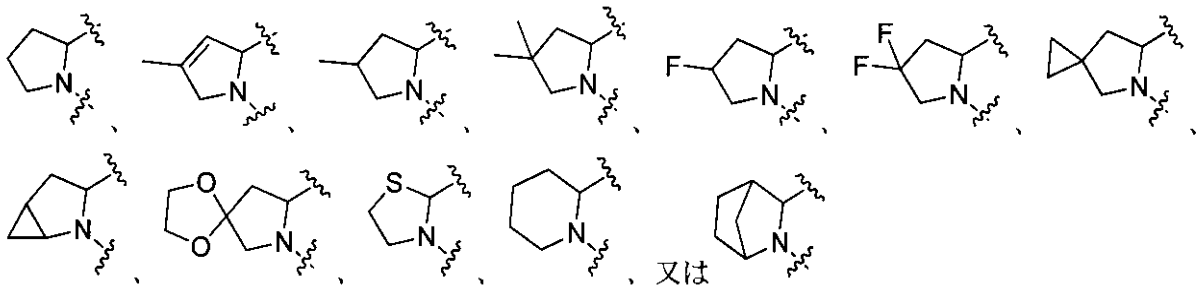
【化４０】



であり、

ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：

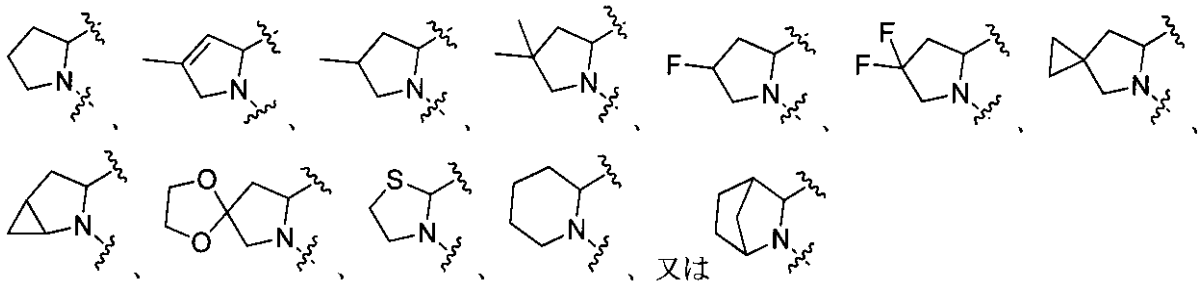
【化４１】



のうちの一つを形成し、

ここで、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：

【化４２】



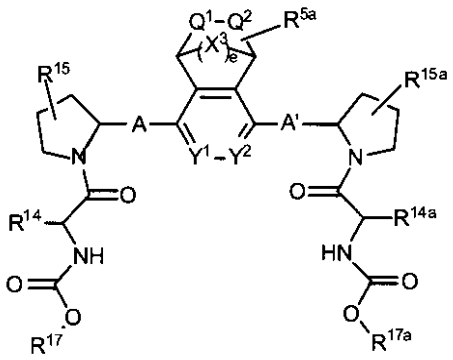
のうちの一つを形成する。］

を有する請求項１に記載の化合物。

【請求項５３】

式（ＸＩＩ）：

【化４３】



（ＸＩＩ）

［式中、Ｒ^{5a}はＨ又はメチルであり、

Ｑ^{1}及びＱ^{2}の各々は独立にＣＨ$_{2}$、ＣＦ$_{2}$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

Ｙ^{1}及びＹ^{2}の各々は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり

Ｒ^{7}はＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ又はシアノであり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、

Ｒ^{15}及びＲ^{15a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{17}及びＲ^{17a}の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_{2}$であり、

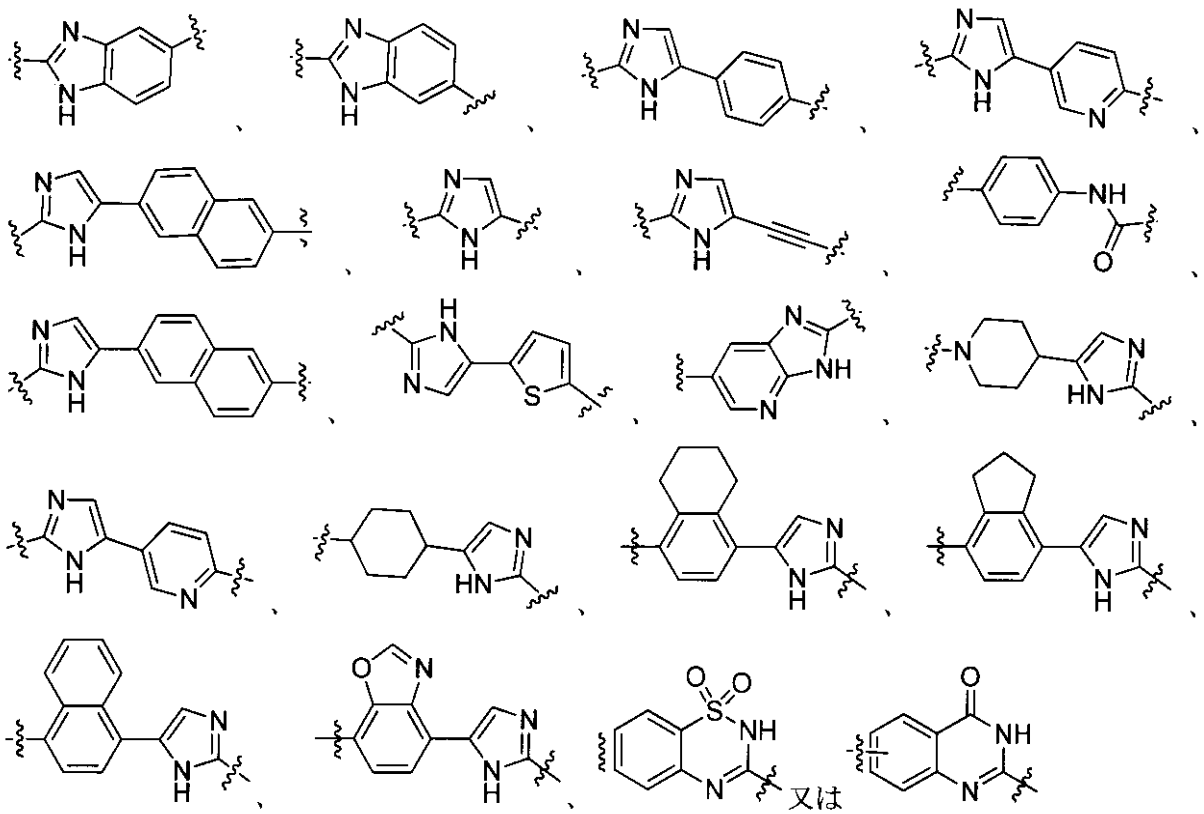
各Ｒ^{6}は独立にＨ、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、

ｅは０、１、２、又は３であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ、ＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に、

【化４４】



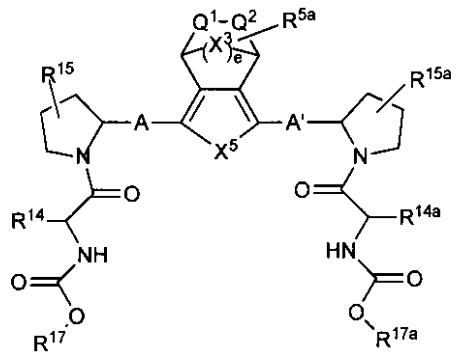
である。］

を有する請求項５２に記載の化合物。

【請求項５４】

式（ＸＩＩ’）：

【化４５】



（ＸＩＩ’）

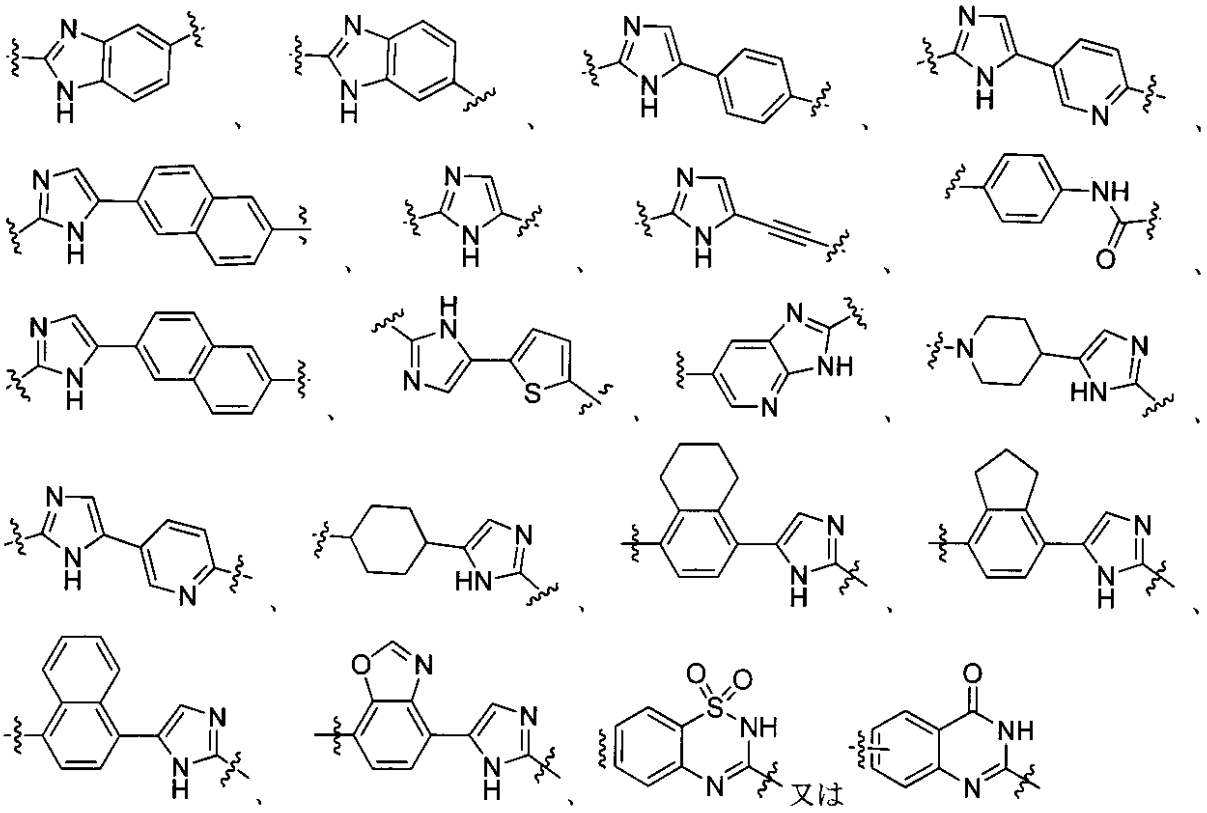
［式中、Ｒ^{5a}はＨ又はメチルであり、

Ｑ^{1}及びＱ^{2}の各々は独立にＣＨ$_{2}$、ＣＦ$_{2}$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

Ｘ^{5}はＣＨ$_{2}$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

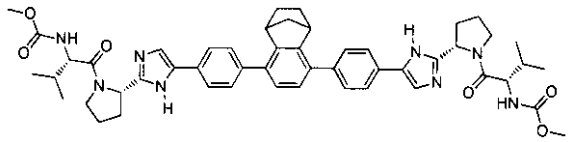
Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロ

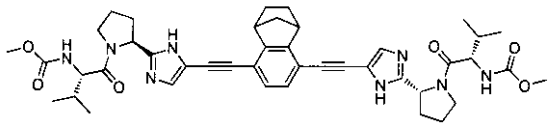
ヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
Ｒ^{15}及びＲ^{15a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、
Ｒ^{17}及びＲ^{17a}の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、
各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_{2}$であり、
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
ｅは０、１、２、又は３であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ、ＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、
各Ａ及びＡ’は独立に、
【化４６】

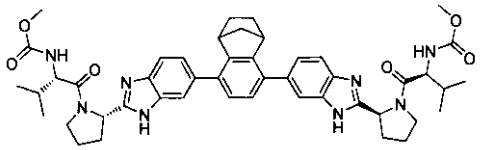


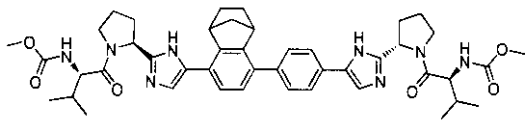
である。］
を有する請求項１に記載の化合物。
【請求項５５】
以下の構造の一つを有する請求項１に記載の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、又は薬学的に許容され得る塩。

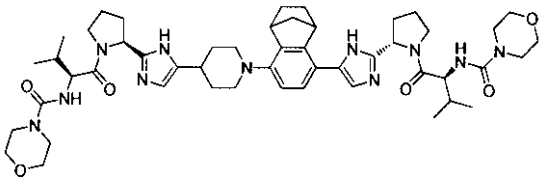
【化４７－１】

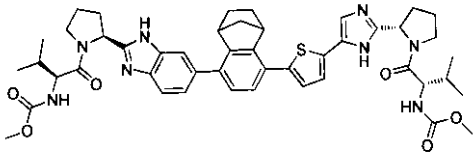

(1)、

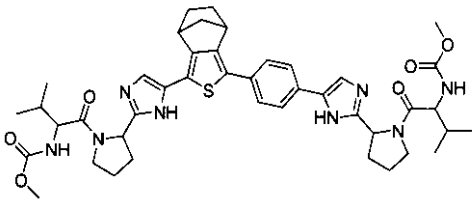

(2)、

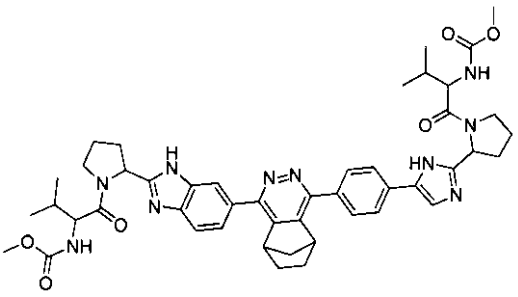

(3)、

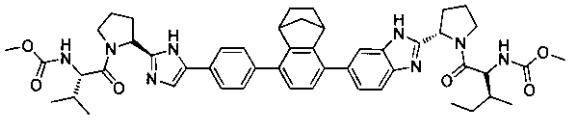

(4)、

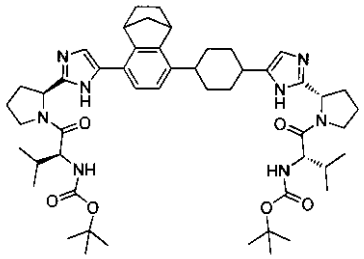

(5)、

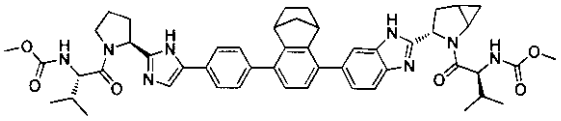

(6)、

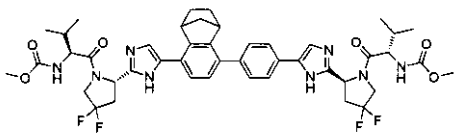

(7)、


(8)、

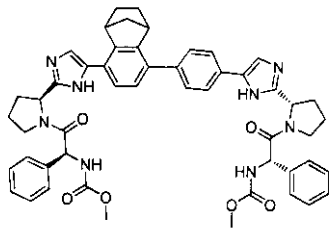

(9)、


(10)、

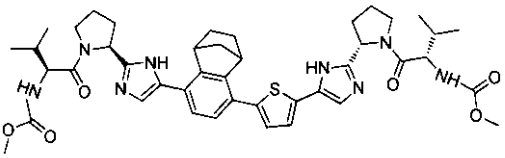

(11)、


(12)、

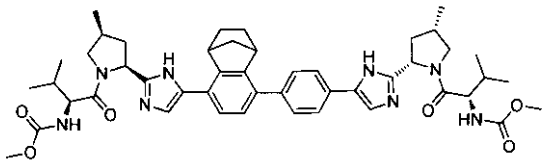
【化４７－２】



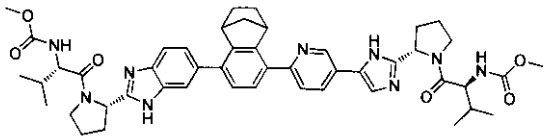
(１３)、



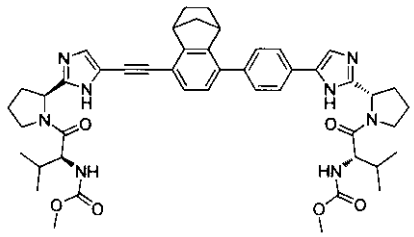
(１４)、



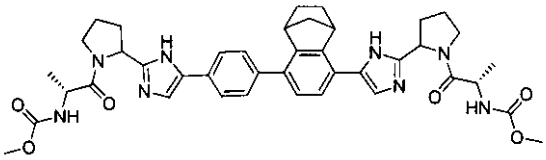
(１５)、



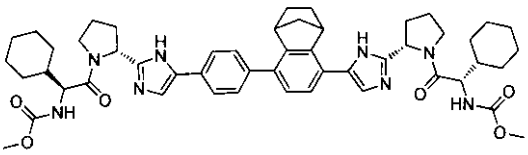
(１６)、



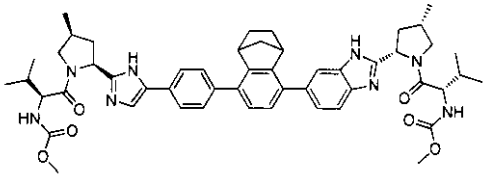
(１７)、



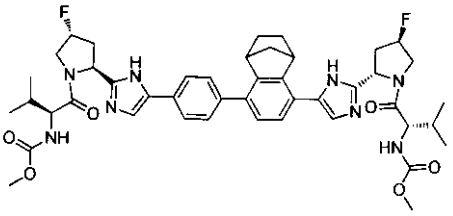
(１８)、



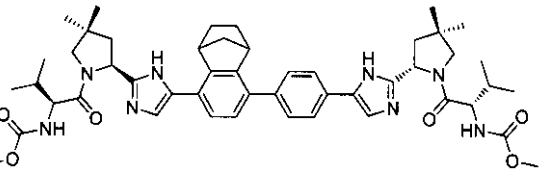
(１９)、



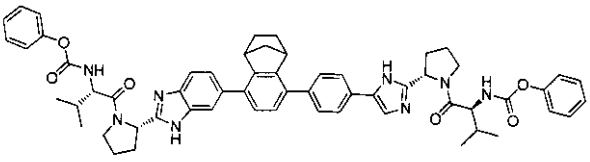
(２０)、



(２１)、

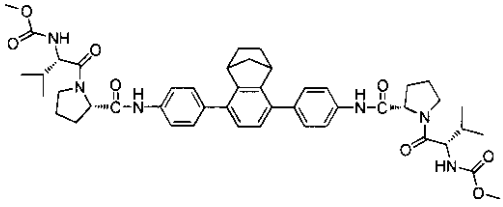


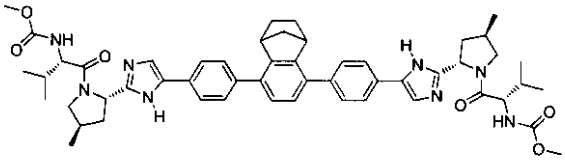
(２２)、

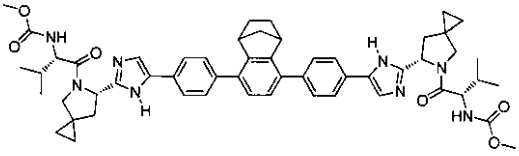


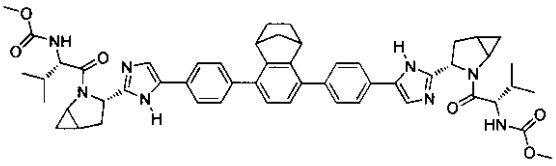
(２３)、

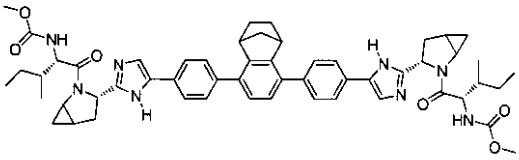
【化４７－３】

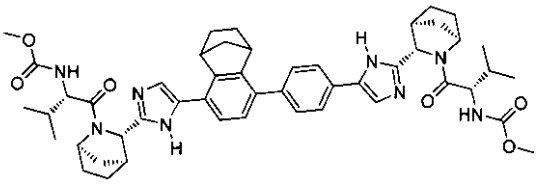

(２４)、

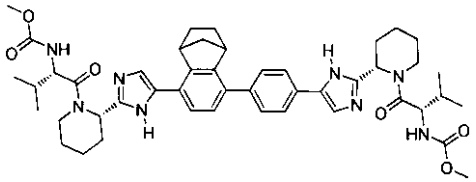

(２５)、

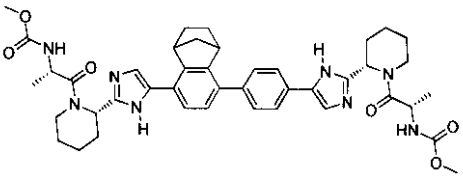

(２６)、

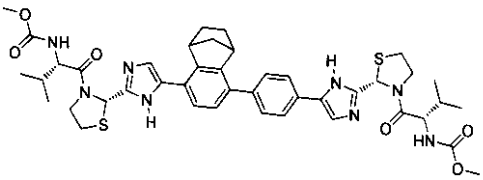

(２７)、

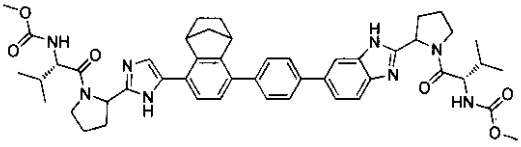

(２８)、

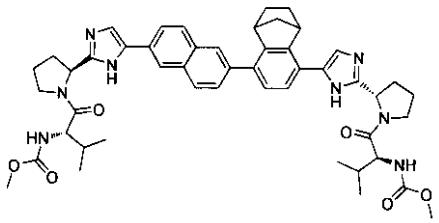

(２９)、


(３０)、

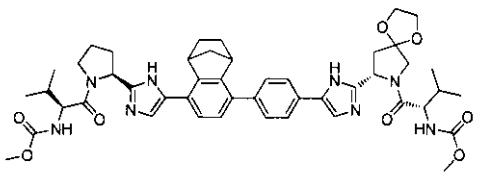

(３１)、


(３２)、

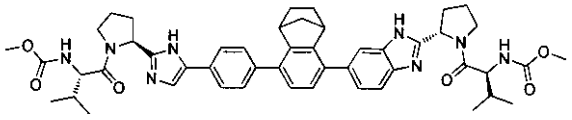

(３３)、


(３４)、

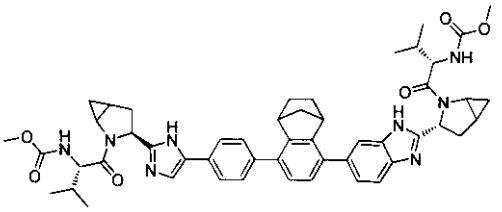
【化４７－４】



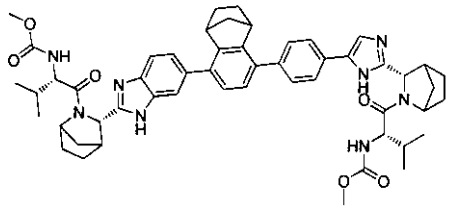
（３５）、



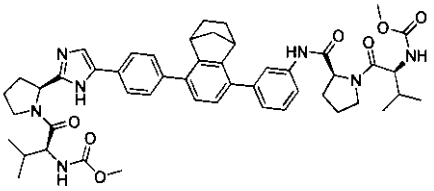
（３６）、



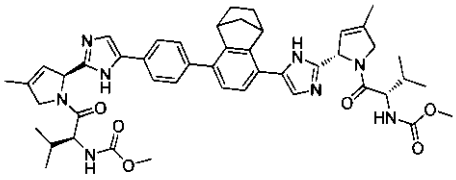
（３７）、



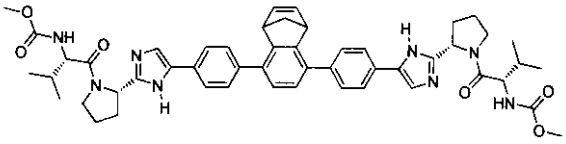
（３８）、



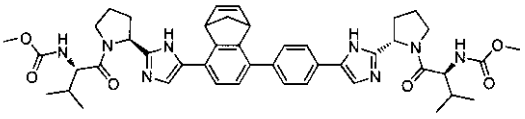
（３９）、



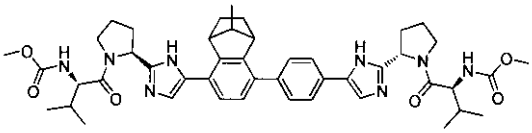
（４０）、



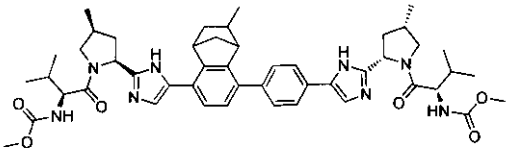
（４１）、



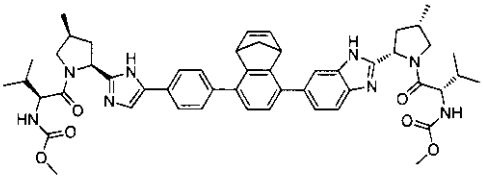
（４２）、



（４３）、

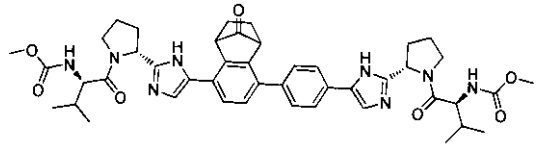


（４４）、

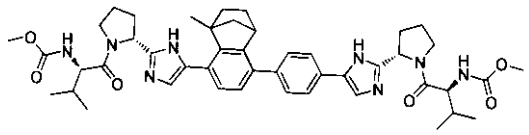


（４５）、

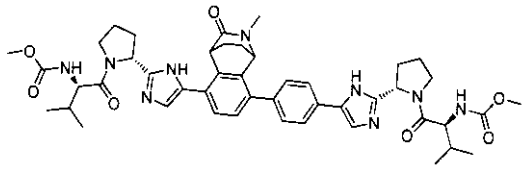
【化４７－５】



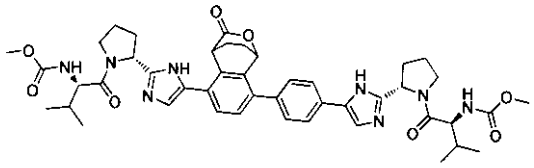
(４６)、



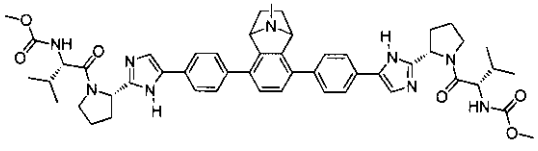
(４７)、



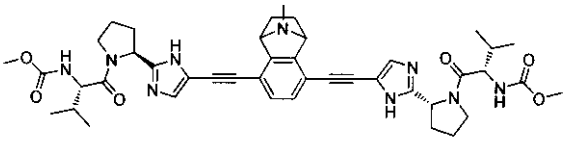
(４８)、



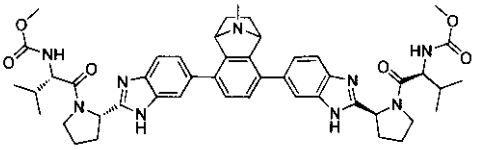
(４９)、



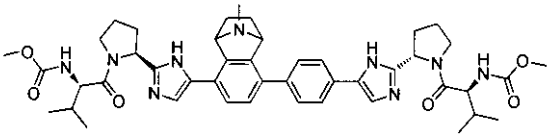
(５０)、



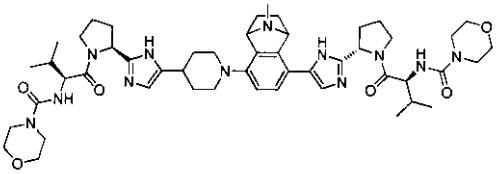
(５１)、



(５２)、

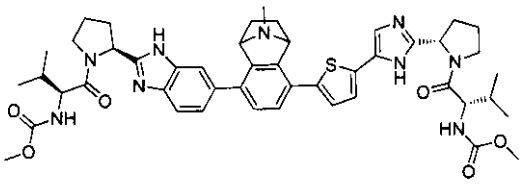


(５３)、

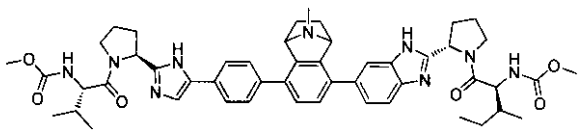


(５４)、

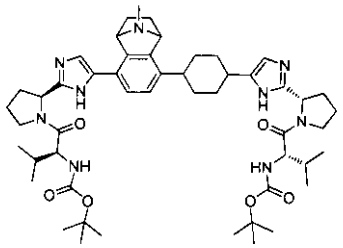
【化４７－６】



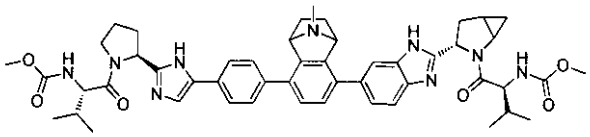
(５５)、



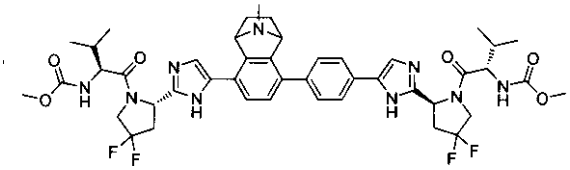
(５６)、



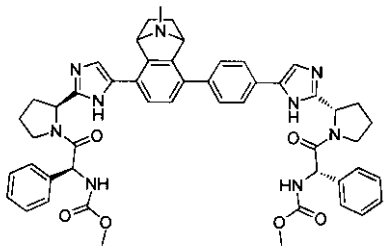
(５７)、



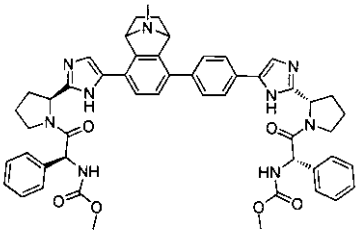
(５８)、



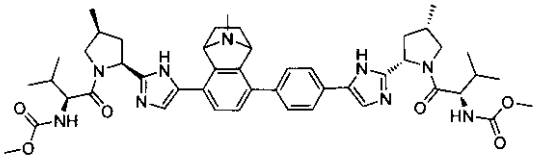
(５９)、



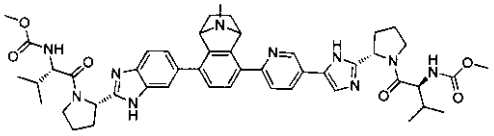
(６０)、



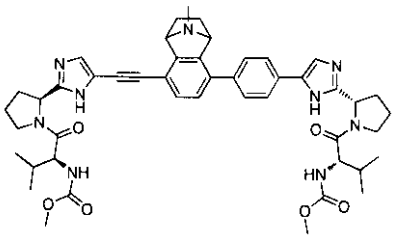
(６１)、



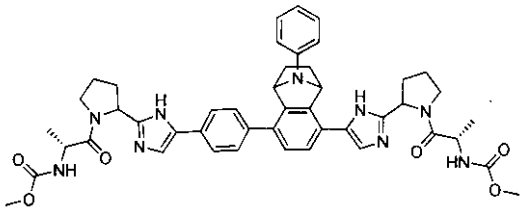
(６２)、



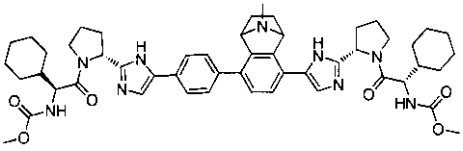
(６３)、



(６４)、

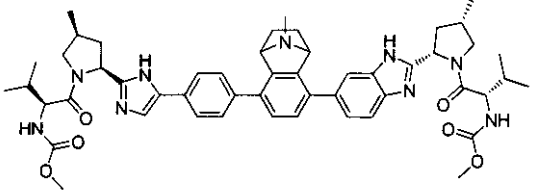
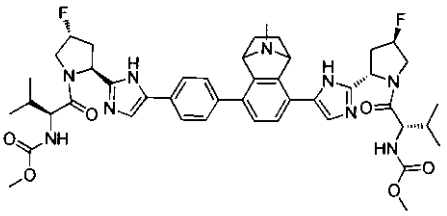
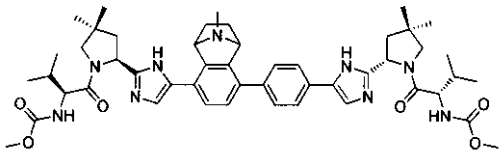
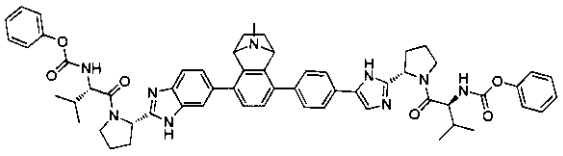
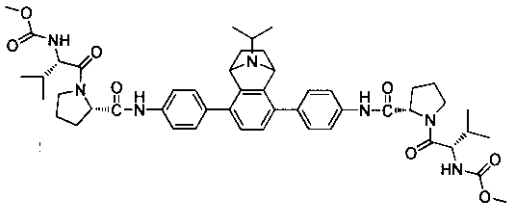
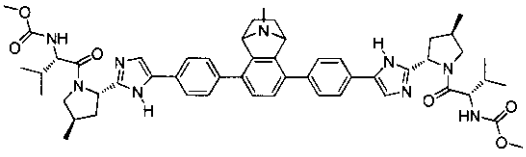
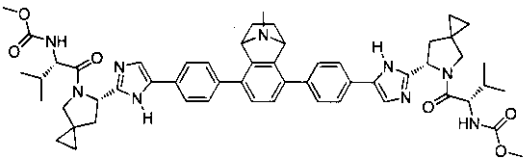
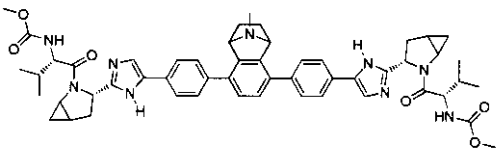
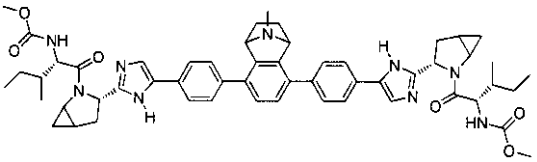
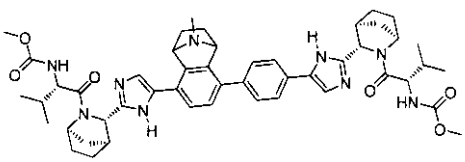


(６５)、

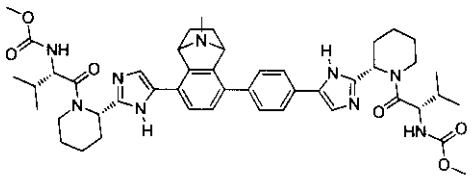


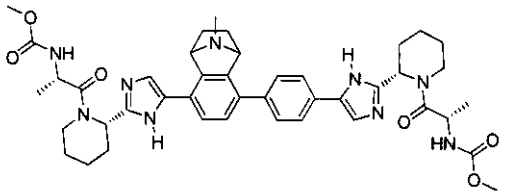
(６６)、

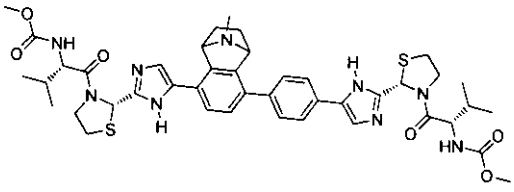
【化４７－７】

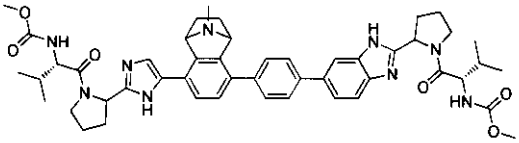

(６７)、

(６８)、

(６９)、

(７０)、

(７１)、

(７２)、

(７３)、

(７４)、

(７５)、

(７６)

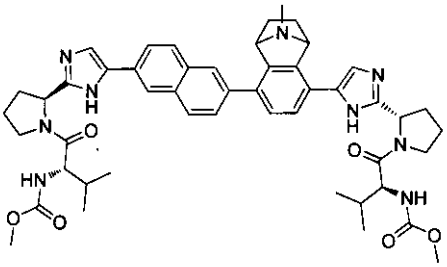
【化４７－８】

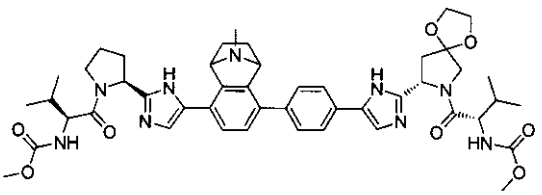

(７７)、

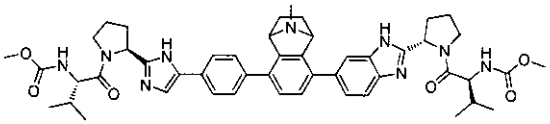

(７８)、

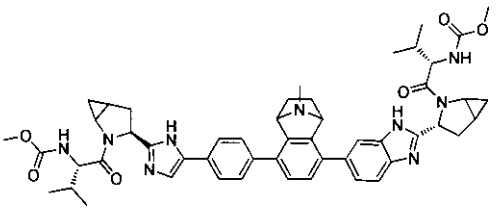

(７９)、

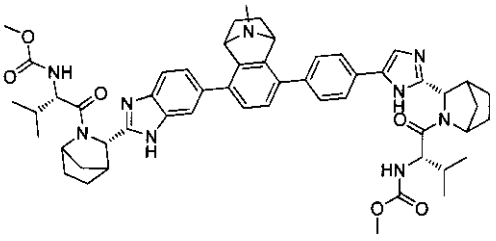

(８０)、

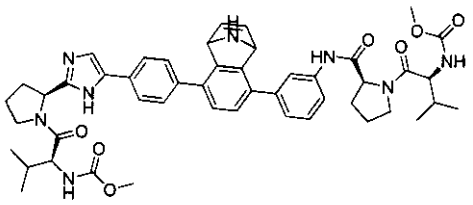

(８１)、


(８２)、

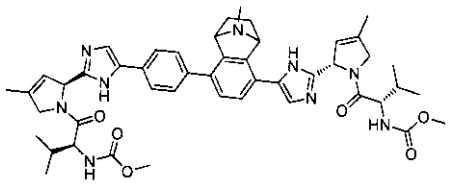
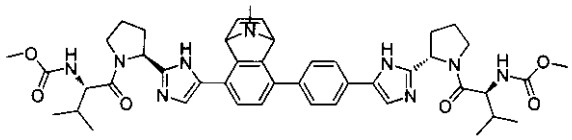
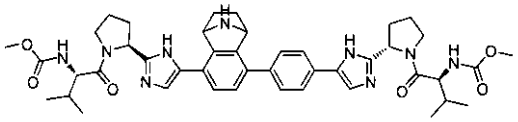
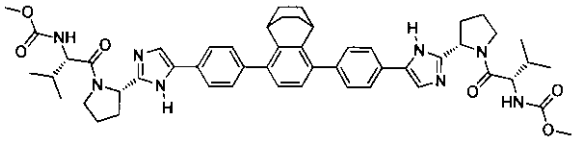
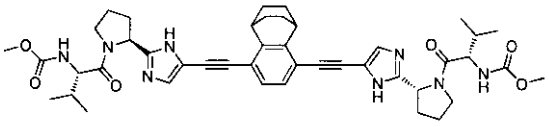
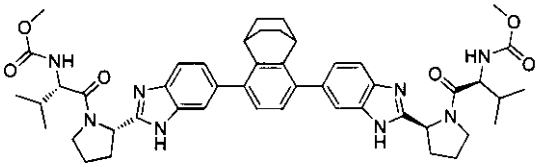
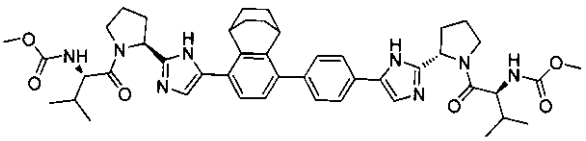
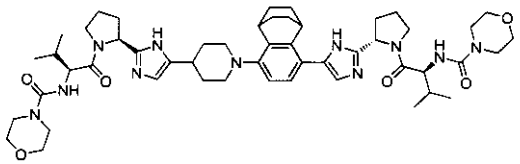
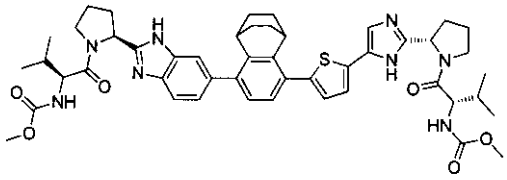
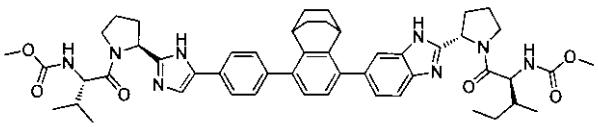
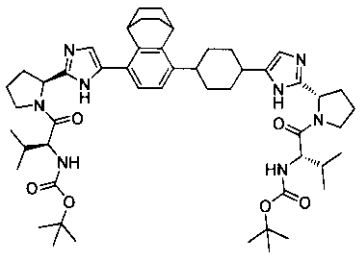

(８３)、


(８４)、

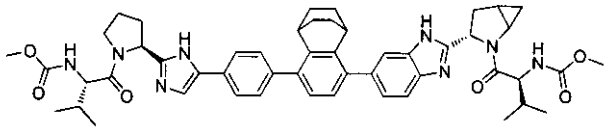

(８５)、


(８６)、

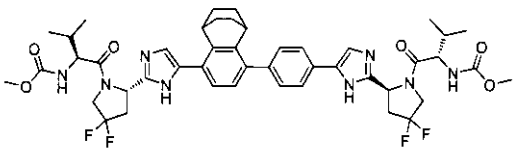
【化４７－９】


(８７)、

(８８)、

(８９)、

(９０)、

(９１)、

(９２)、

(９３)、

(９４)、

(９５)、

(９６)、

(９７)、

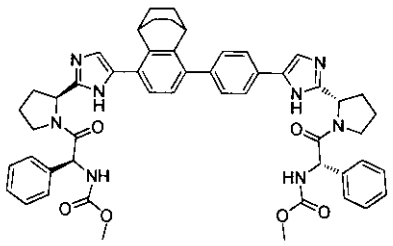
【化４７－１０】



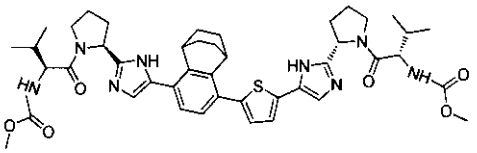
(９８)、



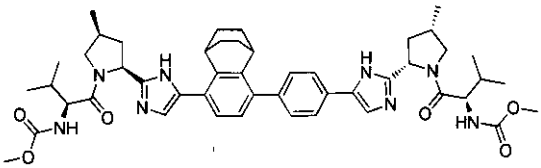
(９９)、



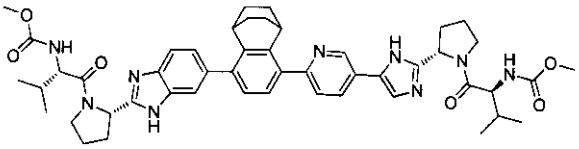
(１００)、



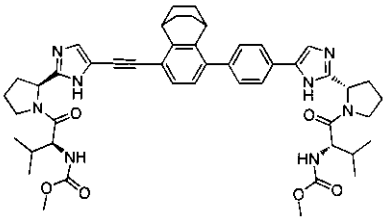
(１０１)、



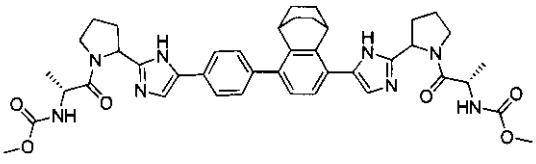
(１０２)、



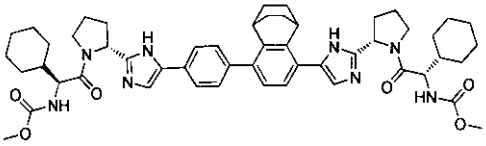
(１０３)、



(１０４)、

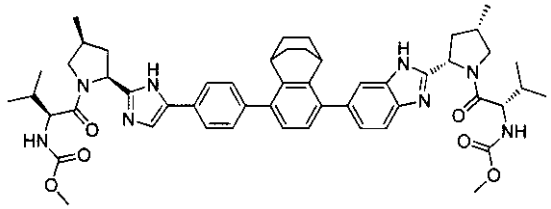


(１０５)、

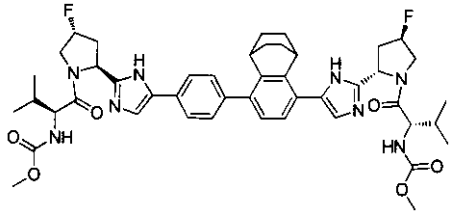


(１０６)、

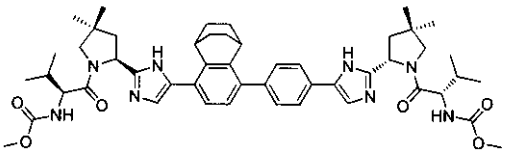
【化４７－１１】



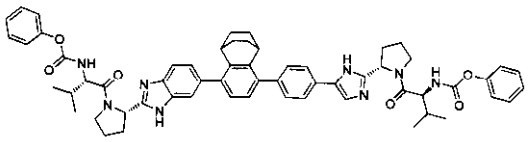
（１０７）、



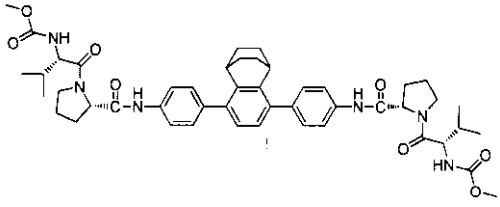
（１０８）、



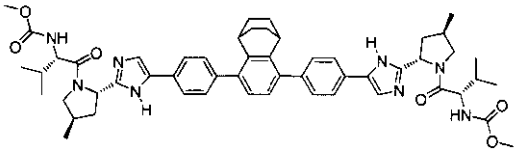
（１０９）、



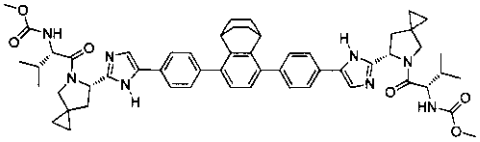
（１１０）、



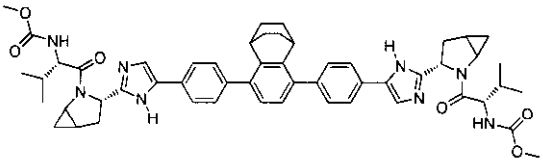
（１１１）、



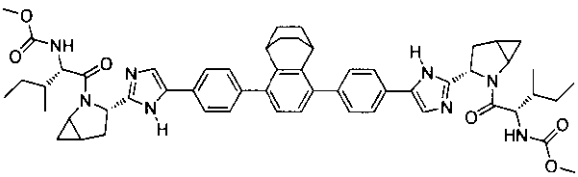
（１１２）、



（１１３）、

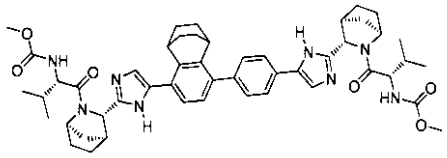
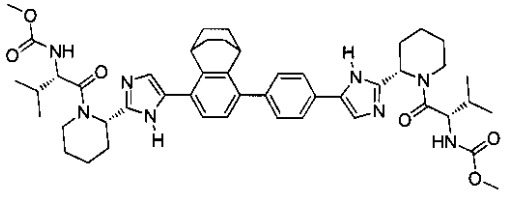
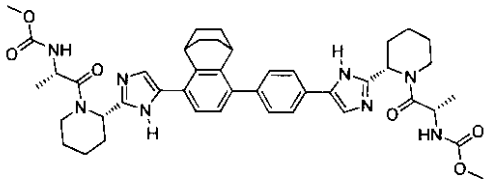
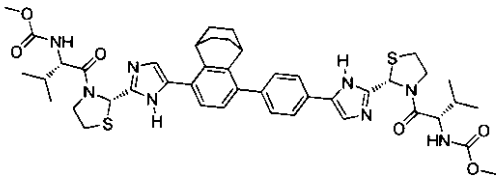
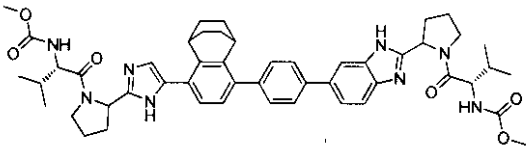
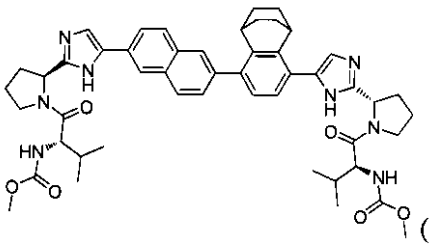
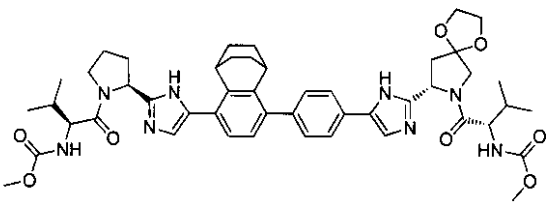
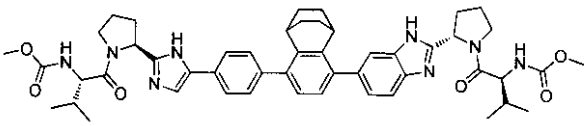
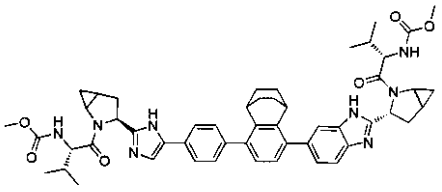
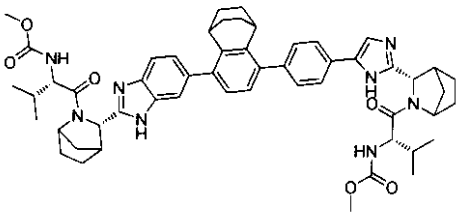


（１１４）、

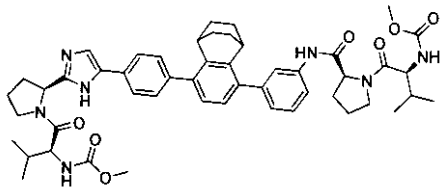
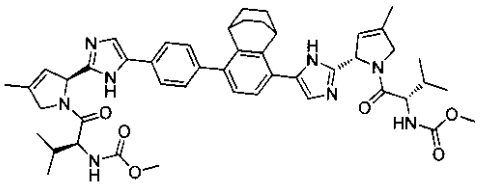
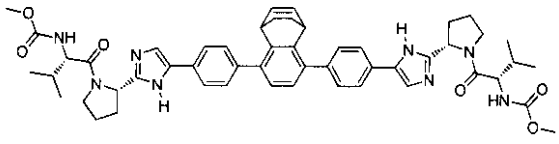
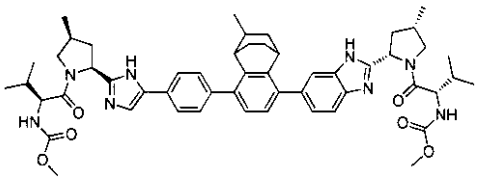
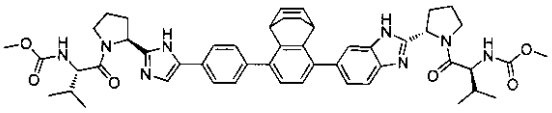
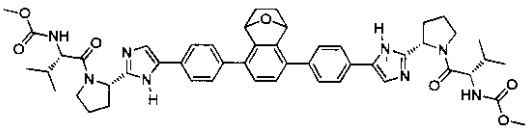
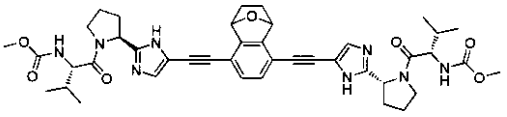
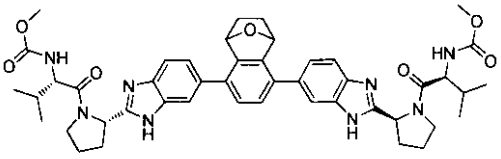
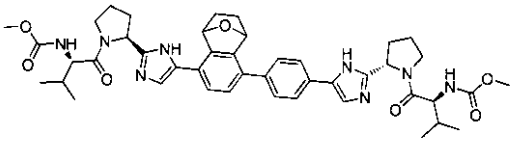
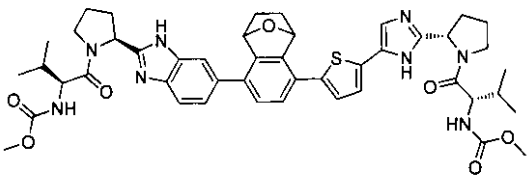


（１１５）、

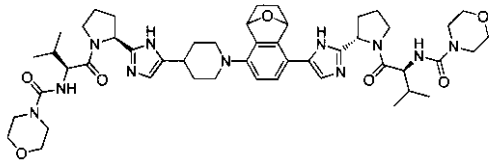
【化４７－１２】


(１１６)、

(１１７)、

(１１８)、

(１１９)、

(１２０)、

(１２１)、

(１２２)、

(１２３)、

(１２４)、

(１２５)、

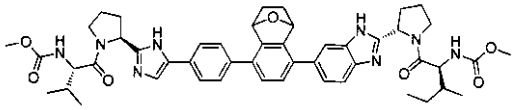
【化４７－１３】


(１２６)、

(１２７)、

(１２８)、

(１２９)、

(１３０)、

(１３１)、

(１３２)、

(１３３)、

(１３４)、

(１３５)、

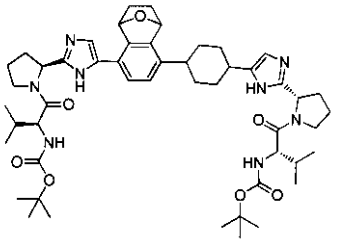
【化４７－１４】



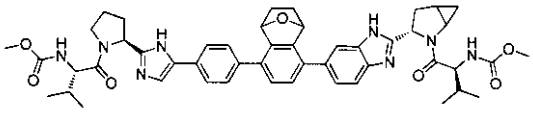
(１３６)、



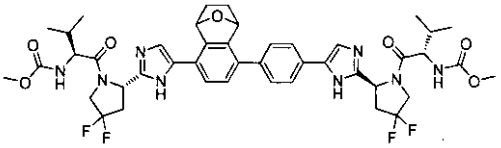
(１３７)、



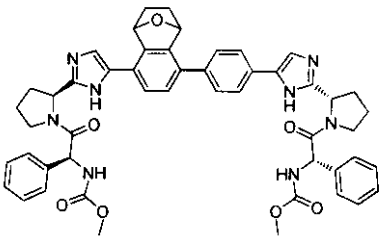
(１３８)、



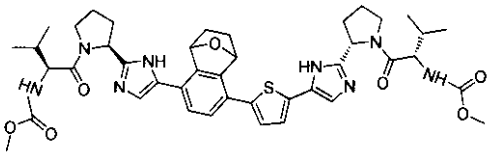
(１３９)、



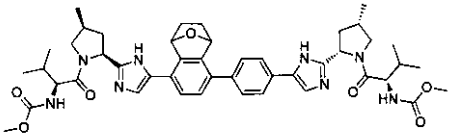
(１４０)、



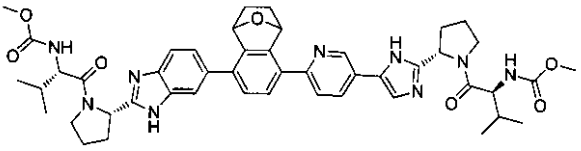
(１４１)、



(１４２)、

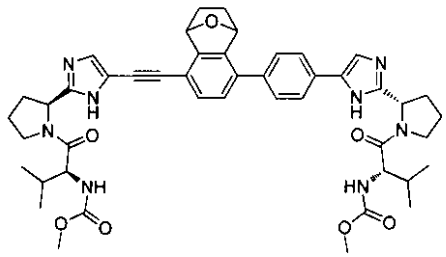


(１４３)、

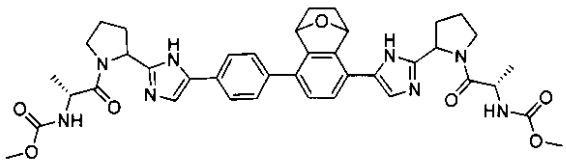


(１４４)、

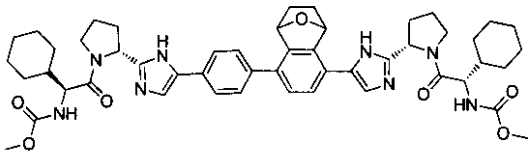
【化４７－１５】



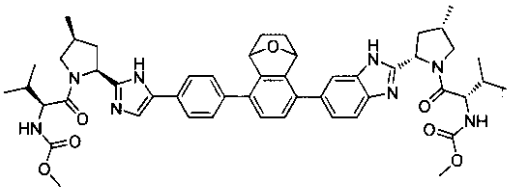
(１４５)、



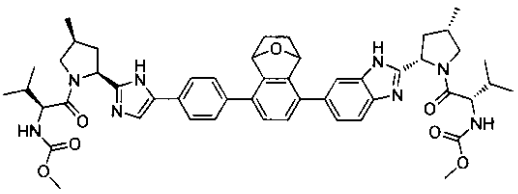
(１４６)、



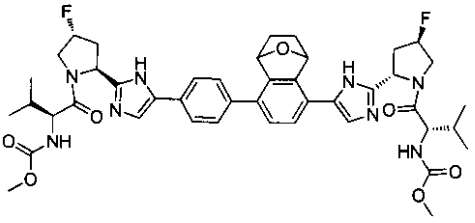
(１４７)、



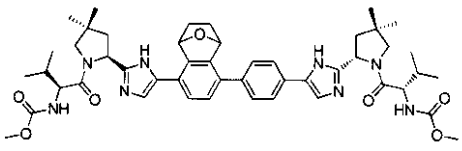
(１４８)、



(１４９)、

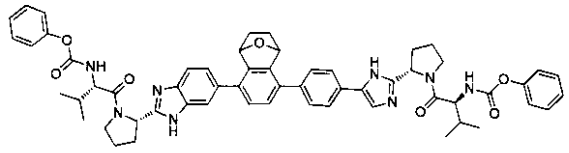


(１５０)、

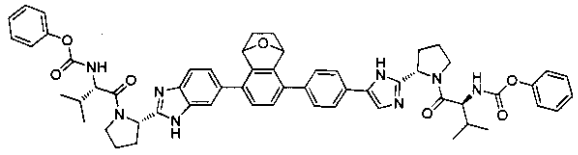


(１５１)、

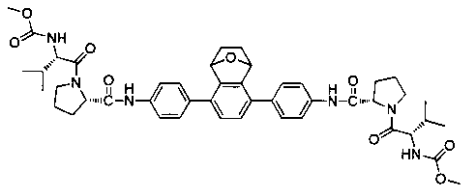
【化４７－１６】



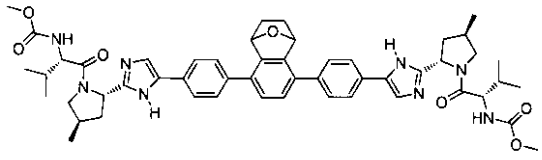
（１５２）、



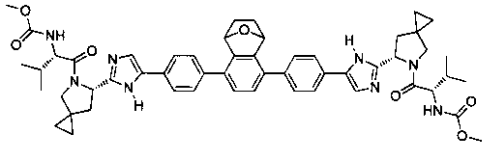
（１５３）、



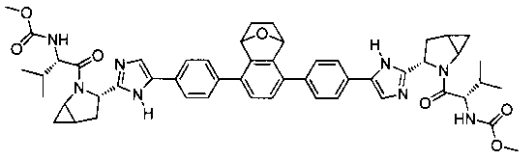
（１５４）、



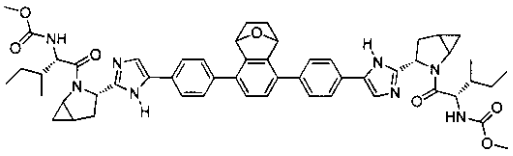
（１５５）、



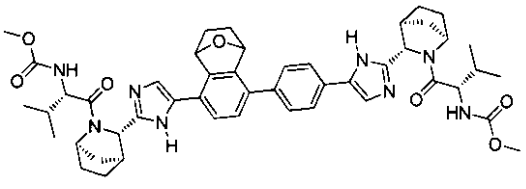
（１５６）、



（１５７）、

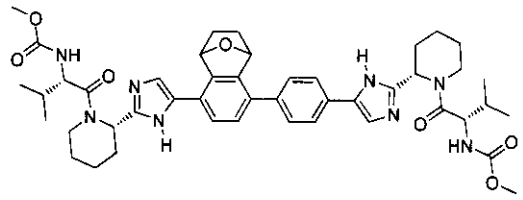


（１５８）、

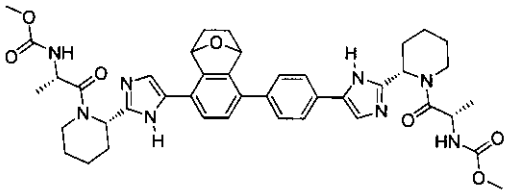


（１５９）、

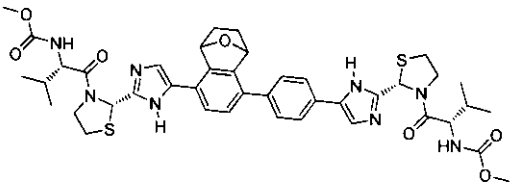
【化４７－１７】



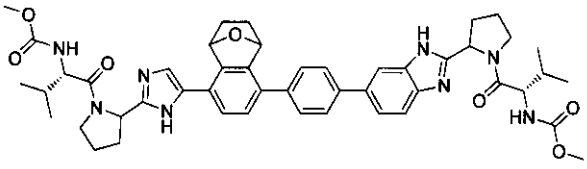
（１６０）、



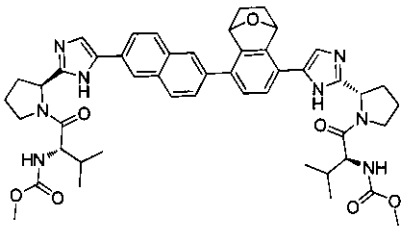
（１６１）、



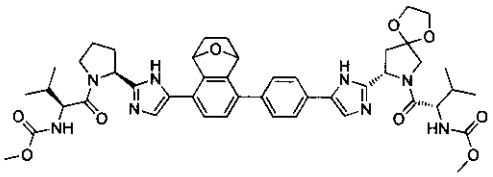
（１６２）、



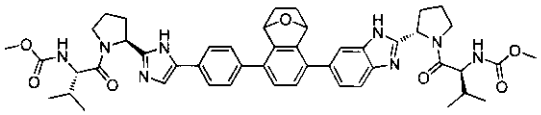
（１６３）、



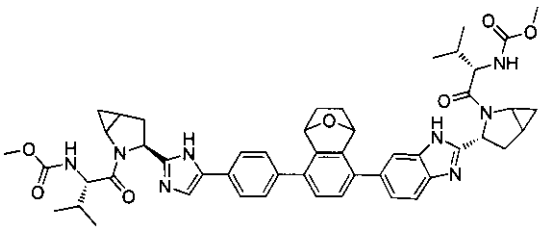
（１６４）、



（１６５）、

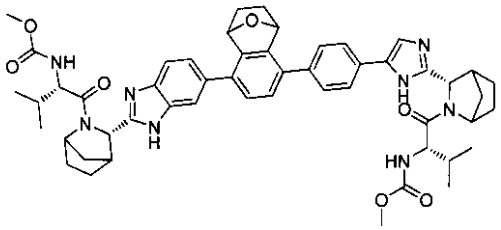


（１６６）、

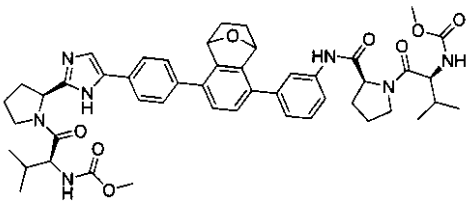


（１６７）、

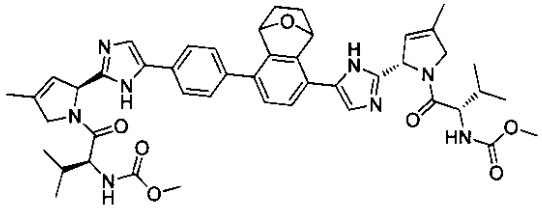
【化４７－１８】



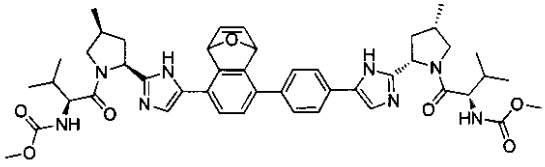
(１６８)、



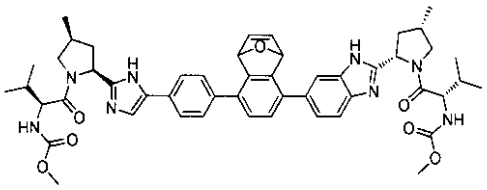
(１６９)、



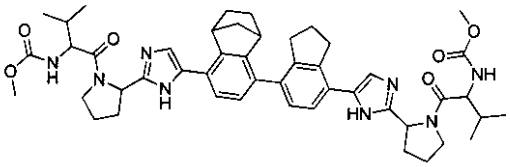
(１７０)、



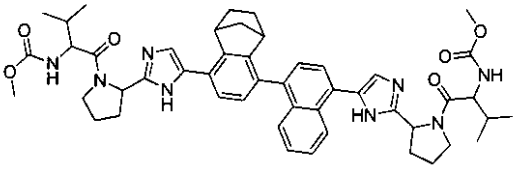
(１７１)、



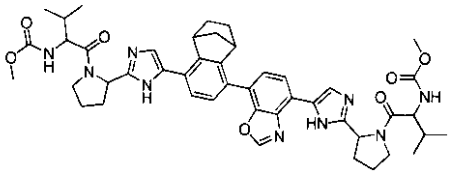
(１７２)、



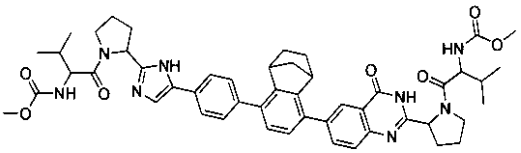
(１７３)、



(１７４)、

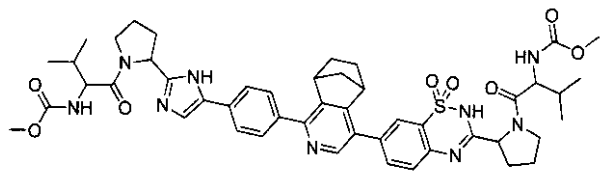


(１７５)、

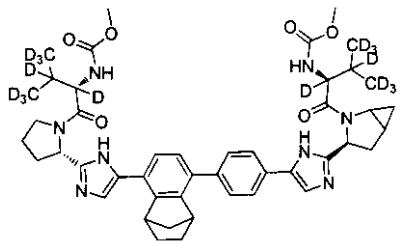


(１７６)

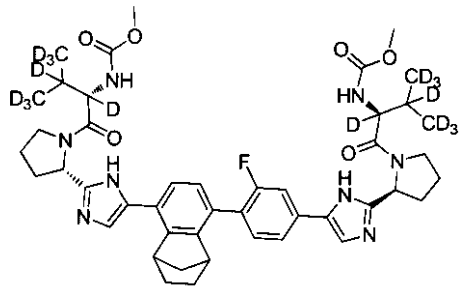
【化４７－１９】



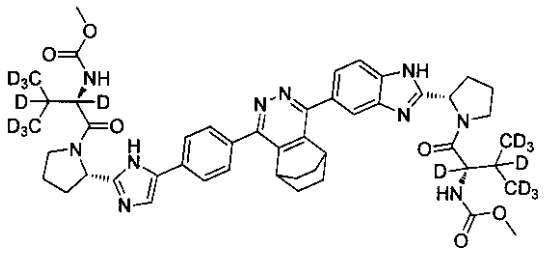
（１７７）、



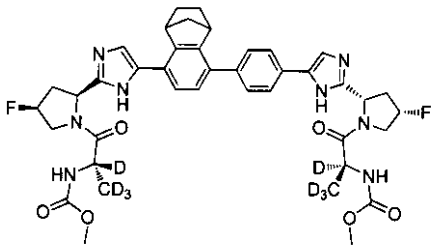
（１７８）、



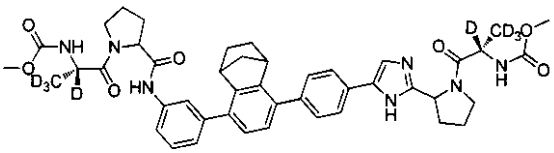
（１７９）、



（１８０）、



（１８１）、



（１８２）

【請求項５６】

請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物。

【請求項５７】

さらに抗ＨＣＶ薬を含む請求項５６に記載の医薬組成物。

【請求項５８】

前記抗ＨＣＶ薬は、インターフェロン、リバビリン、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、１型ヘルパーＴ細胞応答の発生を促す化合物、干渉ＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、イミキモド、イノシン５’一リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、バビツキシマブ（Ｂａｖｉｔｕｘｉｍａｂ）、ヒトＣ型肝炎免疫グロブリン（Ｃｉｖａｃｉｒ^{TM}）、ボセプレビル（ｂｏｃｅｐｒｅｖｉｒ）、テラプレビル（ｔｅｌａｐｒｅｖｉｒ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、ダクラタスビル、シメプレビル、アスナプレビル（ａｓｕｎａｐｒｅｖｉｒ）、バニプレビル（ｖａｎｉｐｒｅｖｉｒ）、ファリタプレビル、ＡＢＴ－４５０、ダノプレビル、ソバプレビル、ＭＫ－５１７２、ベドロプレビル、ＢＺＦ－９６１、ＧＳ－９２５６、ナルラプレビル、ＡＮＡ９７５、ＡＢ

Ｔ－２６７、ＥＤＰ２３９、ＰＰＩ－６６８、ＧＳ－５８１６、サマタスビル（ＩＤＸ－７１９）、ＭＫ－８７４２、ＭＫ－８３２５、ＧＳＫ－２３３６８０５、ＰＰＩ－４６１、ＴＭＣ－４３５、ＭＫ－７００９、ＢＩ－２０１３３３５、シルプレビル（ｃｉｌｕｐｒｅｖｉｒ）、ＢＭＳ－６５００３２、ＡＣＨ－１６２５、ＡＣＨ－１０９５、ＶＸ－９８５、ＩＤＸ－３７５、ＶＸ－５００、ＶＸ－８１３、ＰＨＸ－１７６６、ＰＨＸ－２０５４、ＩＤＸ－１３６、ＩＤＸ－３１６、ＥＰ－０１３４２０、ＶＢＹ－３７６、ＴＭＣ－６４９１２８、Ｒ－７１２８、ＰＳＩ－７９７７、ＩＮＸ－１８９、ＩＤＸ－１８４、ＩＤＸ１０２、Ｒ１４７９、ＵＮＸ－０８１８９、ＰＳＩ－６１３０、ＰＳＩ－９３８、ＰＳＩ－８７９、ＨＣＶ－７９６、ＨＣＶ－３７１、ＶＣＨ－９１６、ＶＣＨ－２２２、ＡＮＡ－５９８、ＭＫ－３２８１、ＡＢＴ－３３３、ＡＢＴ－０７２、ＰＦ－００８６８５５４、ＢＩ－２０７１２７、ＧＳ－９１９０、Ａ－８３７０９３、ＪＫＴ－１０９、Ｇｌ－５９７２８、ＧＬ－６０６６７、ＡＺｄ－２７９５、ＴＭＣ６４７０５５又はそれらの組み合わせである請求項５７に記載の医薬組成物。

【請求項５９】

前記インターフェロンは、インターフェロンα－２ｂ、ペグ化インターフェロンα、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ａ、コンセンサスインターフェロンα、又はインターフェロンγである請求項５８に記載の医薬組成物。

【請求項６０】

さらに、少なくとも１種のＨＣＶ阻害剤を含み、前記ＨＣＶ阻害剤はＨＣＶウィルスタンパク質、ＨＣＶ複製又はＨＣＶウィルスタンパク質及びＨＣＶ複製を阻害し、ここで、前記ＨＣＶウィルスタンパク質はヘリカーゼ、プロテイナーゼ、ポリメラーゼ、金属プロテイナーゼ、セリンプロテイナーゼ、非構造タンパク質ＮＳ４Ａ、非構造タンパク質ＮＳ５Ａ又は非構造タンパク質ＮＳ４Ｂであり、前記ＨＣＶ複製がＨＣＶ侵入、ＨＣＶ粒子形成、ＨＣＶ放出、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）又はイノシン－５’－リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）である請求項５６～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項６１】

ＨＣＶウィルスタンパク質、ＨＣＶ複製又はＨＣＶウィルスタンパク質及びＨＣＶ複製を阻害するために用いられ、ここで、前記ＨＣＶウィルスタンパク質がヘリカーゼ、プロテイナーゼ、ポリメラーゼ、金属プロテイナーゼ、セリンプロテイナーゼ、非構造タンパク質ＮＳ４Ａ、非構造タンパク質ＮＳ５Ａ又は非構造タンパク質ＮＳ４Ｂであり、前記ＨＣＶ複製がＨＣＶ侵入、ＨＣＶ粒子形成、ＨＣＶ放出、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）又はイノシン－５’－リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）である請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物又は請求項５６～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項６２】

患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減する上での使用のための請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物又は請求項５６～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項６３】

患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減するための医薬品を製造するための請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物又は請求項５６～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項６４】

患者における有効治療量の請求項１～５５のいずれか一項に記載の化合物又は請求項５６～５９のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含む患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減する方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【０００１】

本出願は２０１２年８月３日に提出された出願番号が２０１２１０２７３４９１．８である中国特許出願の優先権及び２０１３年４月３日に提出された出願番号が２０１３１０

１１６９３３．２である中国特許出願の優先権を主張し、そのすべての内容は引用により本出願に取り込まれている。

【技術分野】

【０００２】

本発明は医薬品分野に属し、且つ、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染の治療に用いる化合物、前記化合物を含む組成物、及びその用途並びに使用方法に関する。特に、本発明に係る化合物はＮＳ５Ａ阻害剤とすることができる架橋環化合物である。より具体的に、本発明はＣ型肝炎ウイルスにコードされるＮＳ５Ａタンパク質の機能を阻害できる化合物、前記化合物を含む薬物組成物、及びＮＳ５Ａタンパク質の機能を阻害するための方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

ＨＣＶは、主なヒト病原体であり、世界でおよそ１億７０００万人に感染しており、ヒト免疫不全ウイルスＩ型に感染する数の５倍である。これらのＨＣＶ感染者の多くは、肝硬変および肝細胞癌を含む深刻な進行性肝臓疾患を発症する。そのため、慢性ＨＣＶ感染は、世界の患者の肝疾患による早死の主要原因となっている。

【０００４】

現在、最も効果的なＨＣＶ療法は、患者の４０％で持続的な有効性を示したインターフェロンαとリバビリンとの併用である。最近の臨床結果では、単独療法とする場合に、ペグ化したインターフェロンαは改変されていないインターフェロンαより優れることが示されている。しかしながら、ペグ化したインターフェロンαとリバビリンとの組み合わせを含む実験的治療計画を使用しても、大部の患者にはウイルス負荷の持続的な減少が示されず、且つ、多くの患者が副作用を伴い、長時間治療できない。そのため、ＨＣＶ感染を治療する新規の効果的な方法は差し迫って必要とされている。

【０００５】

ＨＣＶは、プラス鎖のＲＮＡウイルスである。推定のアミノ酸配列および５’非翻訳領域の広範囲にわたる類似性の比較に基づいて、フラビウイルス科（Ｆｌａｖｉｖｉｒｉｄａｅ　ｆａｍｉｌｙ）の独立した属に分類されている。フラビウイルス科の全てのメンバーは、単一で絶え間なく放出されるオープンリーディングフレーム（ＯＲＦ）の翻訳を介し、公知されているすべてのウイルス特異的タンパク質をコードしたプラス鎖のＲＮＡゲノムを含む外被ウイルス粒子である。

【０００６】

多くの多様性が、ＨＣＶゲノム全体にわたりヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内で見出されている。少なくとも７つの主要な遺伝子型が同定され、５０個以上のサブタイプが発表されている。

【０００７】

ＨＣＶ感染細胞において、ウイルスＲＮＡはポリタンパク質に翻訳され、１０種類の個々のタンパク質に分解される。構造タンパク質はアミノ末端にあり、Ｅ１及びＥ２はその直後にある。また、さらに6種類の非構造タンパク質、即ち、ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５Ａ及びＮＳ５Ｂがあり、これらはＨＣＶ生活環に非常に重要な役割を担う（例えば、Ｌｉｎｄｅｎｂａｃｈ，　Ｂ．Ｄ．　及びＣ．Ｍ．　Ｒｉｃｅ，　Ｎａｔｕｒｅ．　４３６：９３３－９３８，　２００５参照）。

【０００８】

ＨＣＶの主な遺伝子型は、世界中で分布が異なり、発病のメカニズムおよび治療の遺伝子型作用について数多くの研究がなされているにも関わらず、ＨＣＶの遺伝子多様性の臨床的重要性はいまだに不明瞭なままである。

【０００９】

一本鎖のＨＣＶ　ＲＮＡゲノムの長さは、約９５００ヌクレオチドであり、単一のオープンリーディングフレームを備え、約３０００個のアミノ酸を有する大きなポリタンパク質をコーディングする。感染した細胞の中で、このポリタンパク質は、細胞性およびウイ

ルス性のプロテアーゼにより複数の部位で切断され、構造および非構造（ＮＳ）タンパク質を生じる。ＨＣＶの場合、成熟した非構造タンパク質（ＮＳ２、ＮＳ３、ＮＳ４Ａ、ＮＳ４Ｂ、ＮＳ５Ａ、及びＮＳ５Ｂ）の形成は、２つのウイルス性プロテアーゼにより実現する。一般的に、１つ目は、メタロプロテアーゼであるとされ、ＮＳ２－ＮＳ３連結を切断し、２つ目は、ＮＳ３（本発明では、ＮＳ３プロテアーゼとも称される）のＮ末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼであり、ＮＳ３下流の全ての後の切断を介在し、ＮＳ３－ＮＳ４Ａ切断部位にシスであり、残りのＮＳ４Ａ－ＮＳ４Ｂ、ＮＳ４Ｂ－ＮＳ５Ａ、ＮＳ５Ａ－ＮＳ５Ｂ部位にトランスである。ＮＳ４Ａタンパク質は、複数の機能があるようであり、ＮＳ３プロテアーゼの補因子として作用し、ＮＳ３とその他のウイルスレプリカーゼの膜局在を補助している可能性がある。ＮＳ３タンパク質のＮＳ４Ａとの複合体形成は、プロセッシング事象、全ての部位においてプロテアーゼ活性効率を高めることに必要なことようである。ＮＳ３タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびＲＮＡヘリカーゼ活性を示す。ＮＳ５Ｂ（本発明では、ＨＣＶポリメラーゼとも称される）は、ＨＣＶの複製に関連するＲＮＡ依存性のＲＮＡポリメラーゼである。

本発明の化合物は患者のＨＣＶ感染を治療するためのものであり、該化合物は選択的にＨＣＶウイルスの複製を阻害する。具体的には、本発明の化合物はＮＳ５Ａタンパク質の機能を効果的に阻害する化合物である。ＨＣＶ　ＮＳ５Ａタンパク質は、例えばＴａｎ，Ｓ．－Ｌ．，Ｋａｔｚｅｌ，Ｍ．Ｇ．，Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　２００１，２８４，１－１２、及びＰａｒｋ，Ｋ．－Ｊ．；Ｃｈｏｉ，Ｓ．－Ｈ，Ｊ．Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２００３を参照する。

【発明の概要】

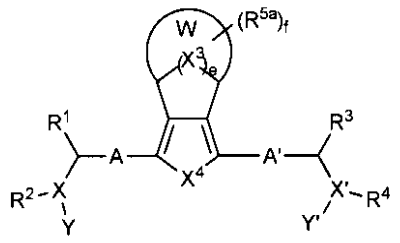
【００１０】

本開示は新規の架橋環化合物及び抗ＨＣＶ感染症を治療するためのそれらの使用方法を記述する。具体的には、本明細書に開示する化合物及びその組成物は、ＨＣＶ感染症、特にＨＣＶの非構造５Ａ（ＮＳ５Ａ）タンパク質の阻害剤として有効であることが見いだされている。

【００１１】

一側面において、本明細書には、以下に示す式（Ｉ）：

【化１】

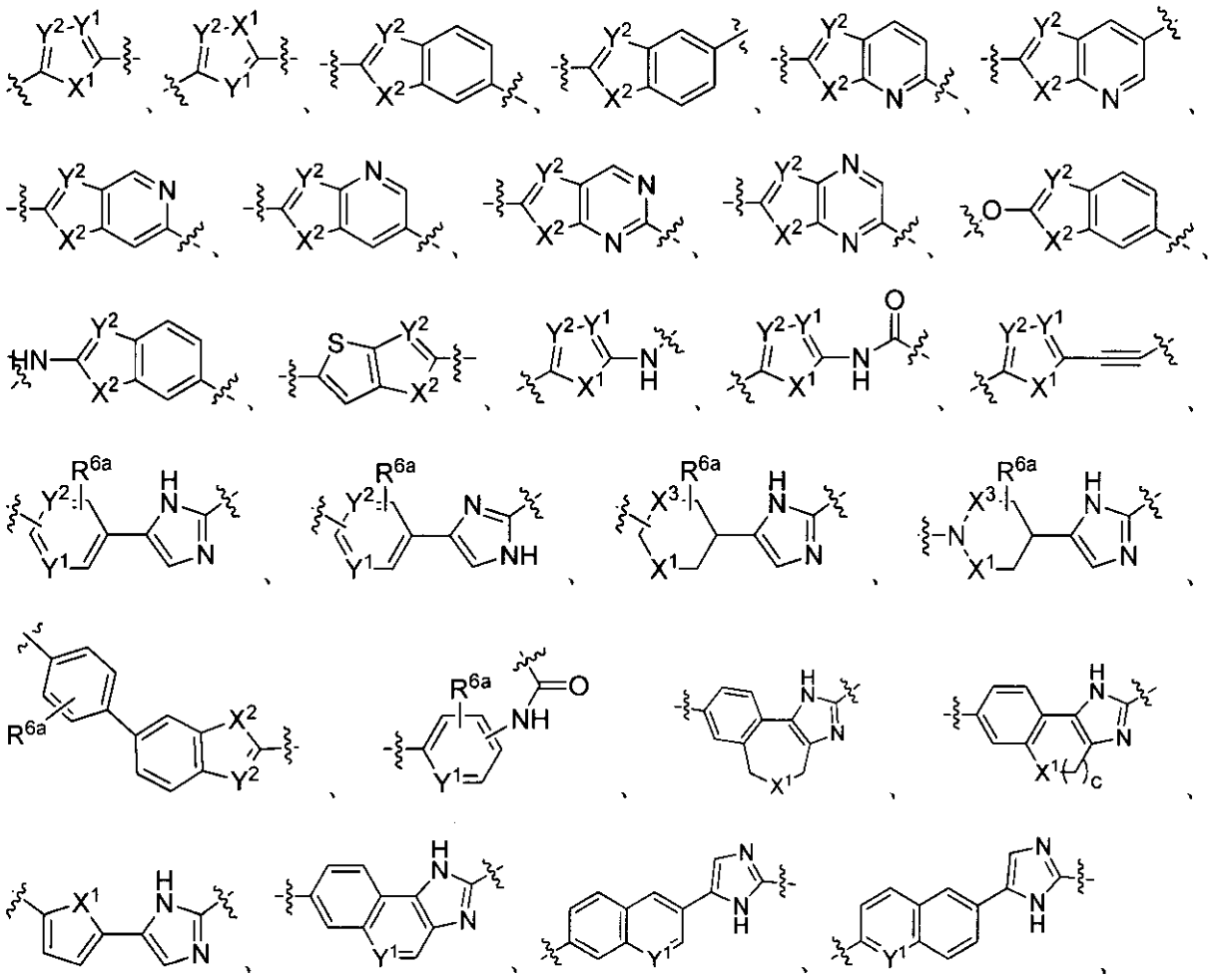


（Ｉ）

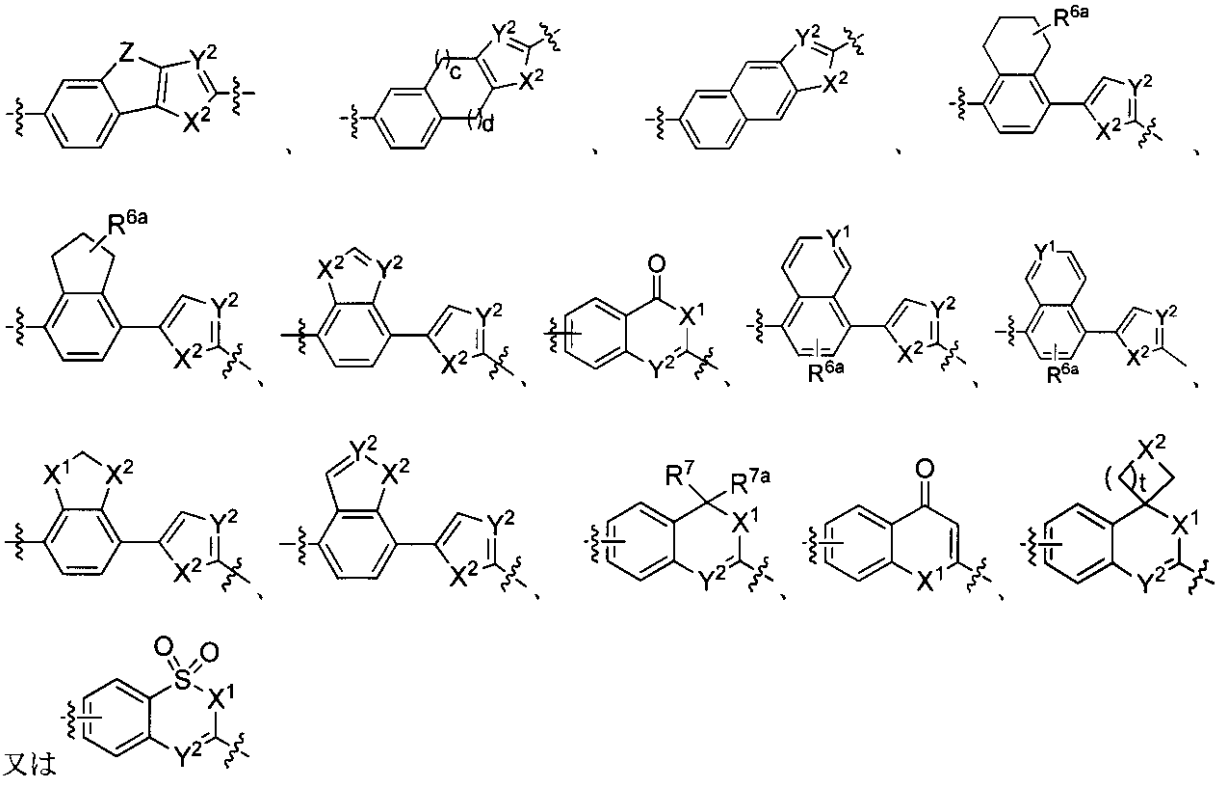
を有する化合物又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグが提供され、式中、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、又は－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化２－１】



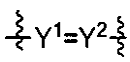
【化２－２】



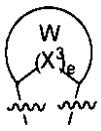
又は

であり、

ここで、各X^1は独立にＯ、Ｓ、NR^6、又はCR^7R^{7a}であり、
各X^2は独立にNR^6、Ｏ又はＳであり、
各X^3は独立にＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり
X^4は$(CR^7R^{7a})_n$、
【化３】



、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、
【化４】



はカルボシクリル又はヘテロシクリルであり、
各Y^1及びY^2は独立にＮ又はCR^7であり、
Ｚは－$(CH_2)_a$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｎ＝ＣＨ－、－$(CH_2)_a$－Ｎ(R^5)－$(CH_2)_b$－、又は－$(CH_2)_a$－Ｏ－$(CH_2)_b$－であり、ここで、各ａ及びｂは独立に０、１、２又は３であり、
各ｃは独立に１又は２であり、
各ｄは独立に１又は２であり、
各ｎは独立に０、１、２又は３であり、
各ｐは独立に０、１、２又は３であり、
各ｒは独立に０、１、又は２であり、
ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしX^3がＳ、Ｏ又はNR^6である場合、ｅは１であり、
ｆは０、１、２、３又は４であり、
Ｘ及びＸ’の各々は独立にＮ又はCR^7であり、
Ｙ及びＹ’の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基又はその光学異性体であり、又はＹ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－$(CR^9R^{9a})_t$－Ｎ(R^{10})－$(CR^9R^{9a})_t$］$_k$－Ｕ－$(CR^9R^{9a})_t$－Ｎ(R^{11})－$(CR^9R^{9a})_t$－R^{12}、－Ｕ－$(CR^9R^{9a})_t$－R^{12}　又は－［Ｕ－$(CR^9R^{9a})_t$－Ｎ(R^{10})－$(CR^9R^{9a})_t$］$_k$－Ｕ－$(CR^9R^{9a})_t$－Ｏ－$(CR^9R^{9a})_t$－R^{12}であり、
各Ｕは独立に－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、又は－Ｓ$(=O)_2$－であり、
各ｔは独立に０、１、２、３又は４であり、
各ｋは独立に０、１又は２であり、
R^1、R^2、R^3及びR^4の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアリールであり、或いはR^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に３～８員複素環又は炭素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成し、或いはR^3、R^4はＸ’－ＣＨと一緒になって３～８員複素環又は炭素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成していてもよく、
各R^5は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、アルキル－ＯＳ$(=O)_r$－、

アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$Ｏ－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各Ｒ^{6}は独立に水素、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、

各Ｒ^{6a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、オキソ（＝Ｏ）、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、脂肪族、ヘテロアルキル、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各Ｒ^{8}及びＲ^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_c$－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_c$Ｏ－、アルキ

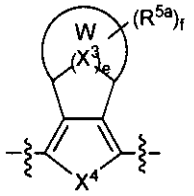
ル－Ｓ（＝Ｏ）$_{c}$－、又はアミノスルホニルであり、
各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、
各Ｒ^{12}は独立にＲ^{13a}Ｒ^{13}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{13}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13a}、Ｒ^{13}Ｒ^{13a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{13a}）－、Ｒ^{13}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、又はＲ^{11}及びＲ^{12}は、任意に、結合して４～７員環を形成していてもよく、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、
ここで、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、ＮＲ^{6}、ＣＲ^{7}Ｒ^{7a}、ＣＲ^{7}、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｎ＝ＣＨ－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－、Ｒ^{13a}Ｒ^{13}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{13}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13a}、Ｒ^{13}Ｒ^{13a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{13a}）－、Ｒ^{13}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{c}$－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{c}$Ｏ－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{c}$－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキルアミノ、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基、Ｃ$_{5-12}$縮合二環、Ｃ$_{5-12}$縮合ヘテロ二環、Ｃ$_{5-12}$スピロ二環又はＣ$_{5-12}$スピロヘテロ二環、アルコキシ、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ハロアルキル、ア

ルケニル、アルキニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ及びアリールオキシの各々は任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は、重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロ、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$、又はカルボキシ置換アルコキシである。

【００１２】

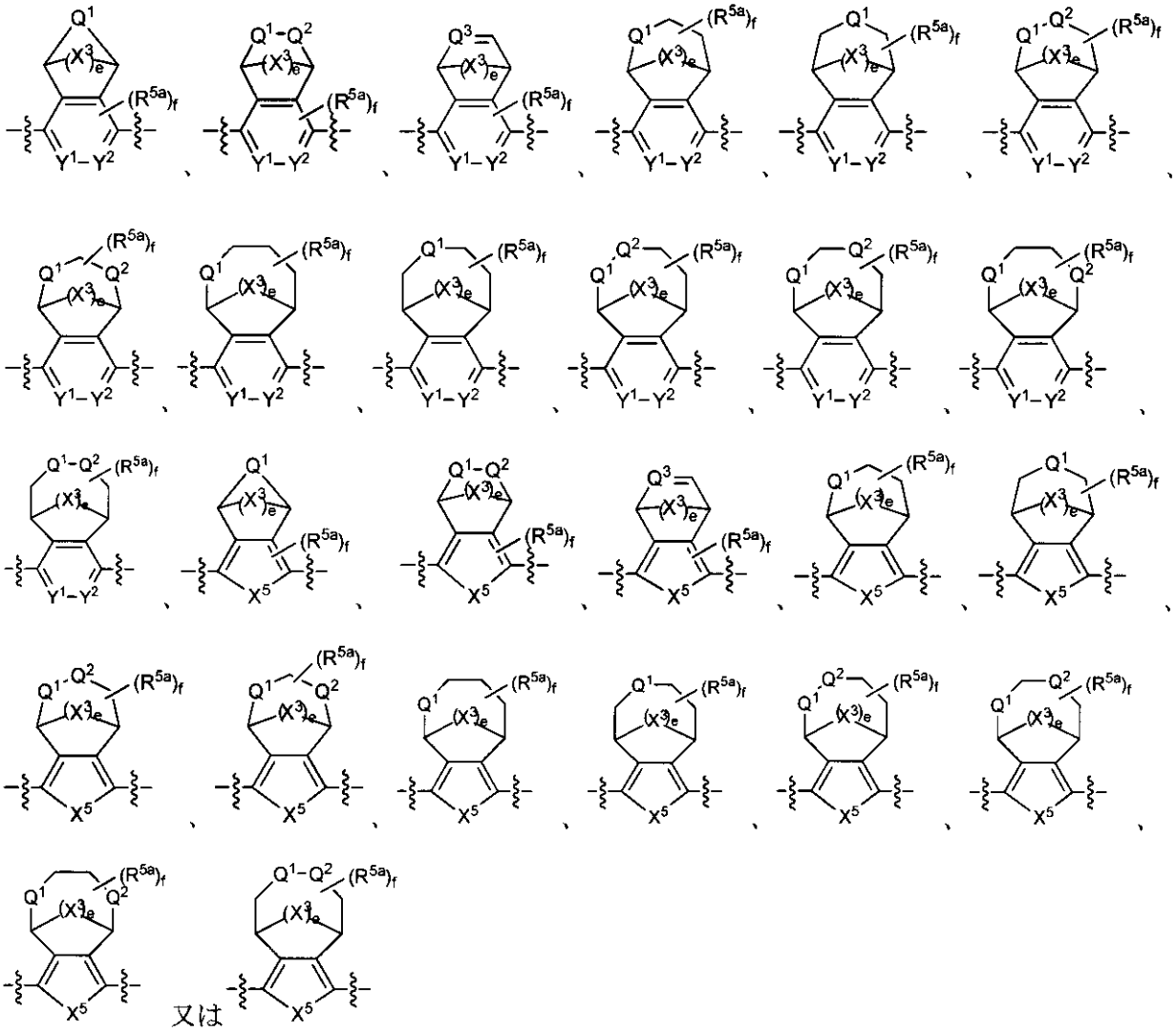
いくつかの実施形態において、

【化５】



は、

【化６】



又は

であり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$であり、

Ｘ^{5}は独立にＣＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり；

各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$であり、

各Ｑ^{3}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各ｆは０、１、２又は３であり、

各Ｒ$^{5\ a}$は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ$^{7\ a}$Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ$^{7\ a}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{7\ a}$、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ$^{7\ a}$、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\ a}$Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ$^{7\ a}$）－、Ｒ$^{7\ a}$Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\ a}$Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ$^{7\ a}$Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ$^{7\ a}$Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{6-10}$アラルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、

C_{1-9}ヘテロアリールアミノ、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリールオキシ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルコキシ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルコキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルオキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルコキシ、C_{2-10}ヘテロシクリルアミノ、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキルアミノ又はC_{6-10}アリールオキシであり、

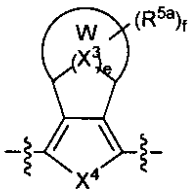
各R^6は独立にH、重水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、F、Cl、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、C_{1-6}アルコキシ、C_{6-10}アリール、C_{2-9}ヘテロシクリル、C_{3-9}シクロアルキル、C_{6-10}アリールオキシ、C_{2-9}ヘテロシクリルオキシ、C_{6-10}アリールアミノ、C_{2-9}ヘテロシクリルアミノ、C_{3-9}シクロアルキルアミノ、C_{1-9}ヘテロアリール又はC_{3-9}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００１３】

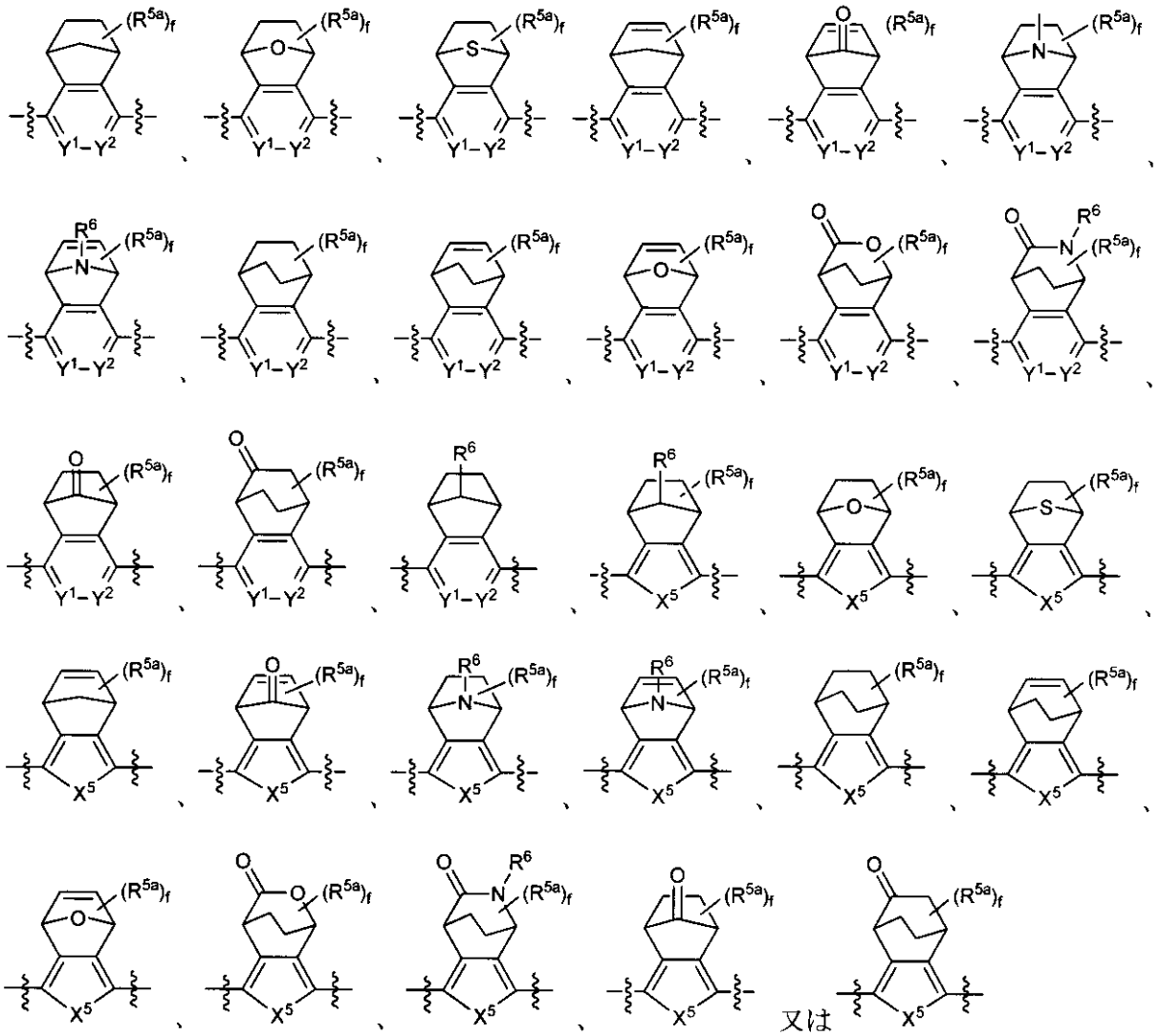
別の実施形態において

【化７】



は、

【化８】



であり、

式中、各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、又はC_{1-6}アルキルアミノであり、

各Y^1及びY^2は独立にN又はCR^7であり、

各X^5はCR^7R^{7a}、O、S、C（＝O）又はNR^6であり、

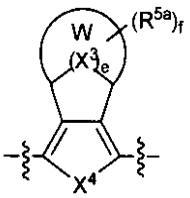
各fは独立に0、1、2又は3であり、

各R^6は独立にH、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルである。

【００１４】

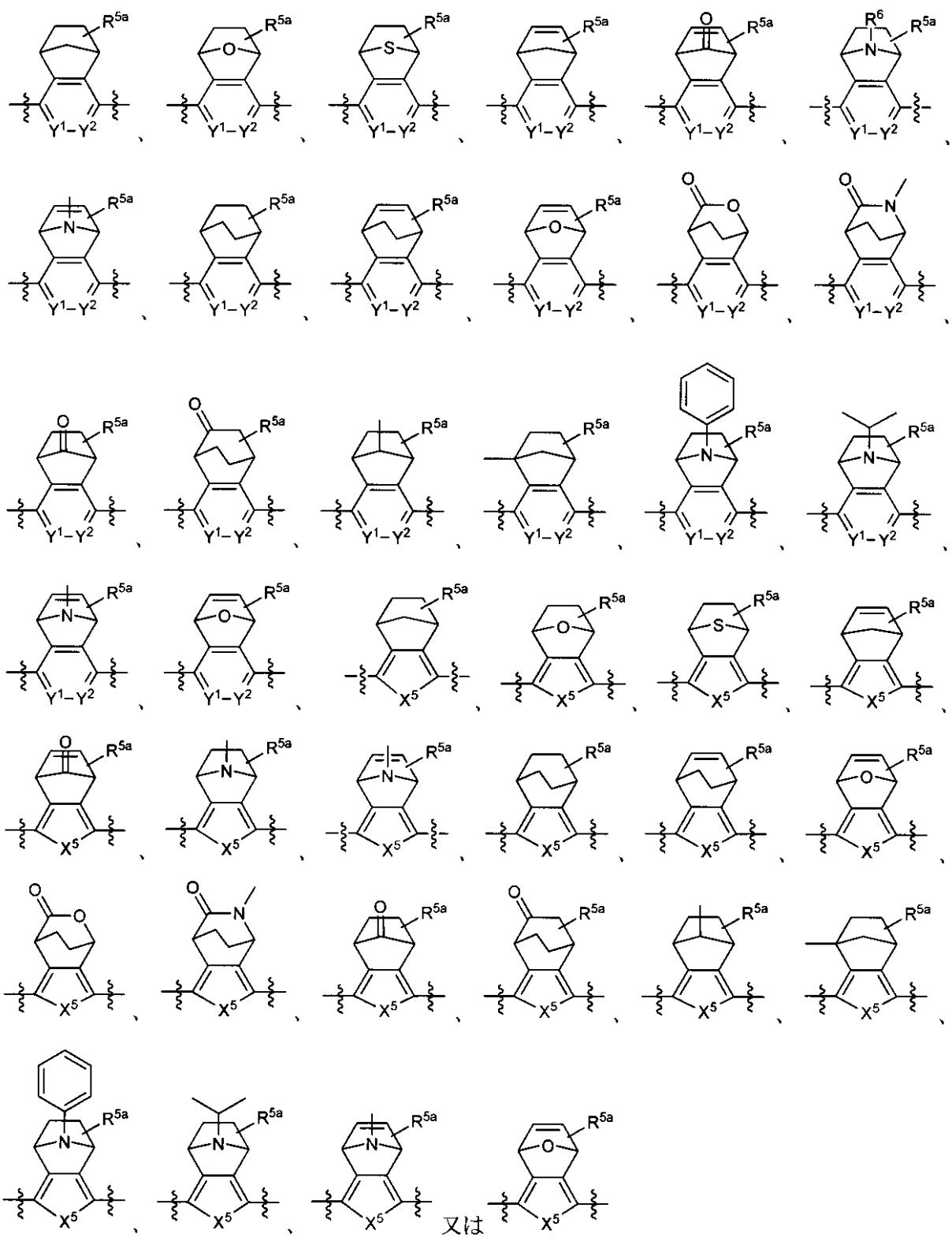
別の実施形態において、

【化９】



は、

【化１０】



又は

であり、

式中、各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-4}アルキル、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、又はC_{1-4}アルキルアミノであり、

各Y^1及びY^2は独立にN又はCHであり、

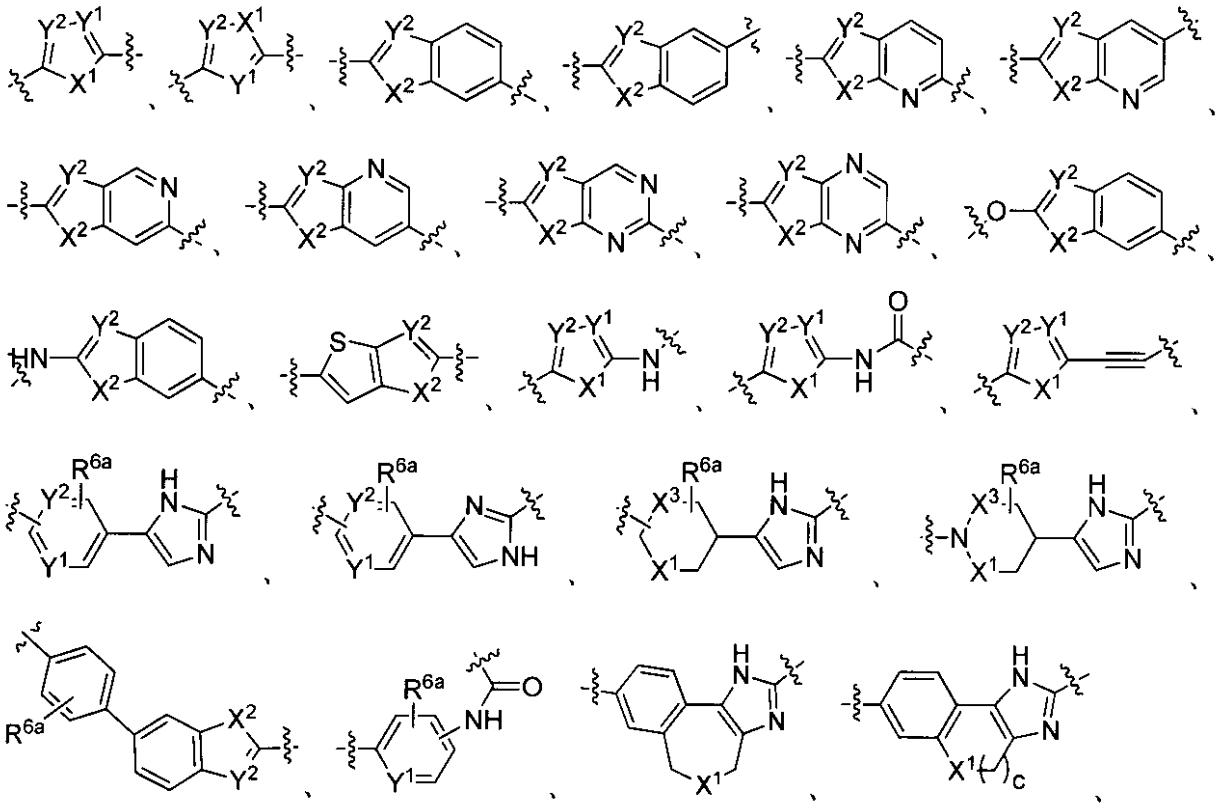
X^5はCH_2、O、S又はNR^6であり、

各R^6は独立にH、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルである。

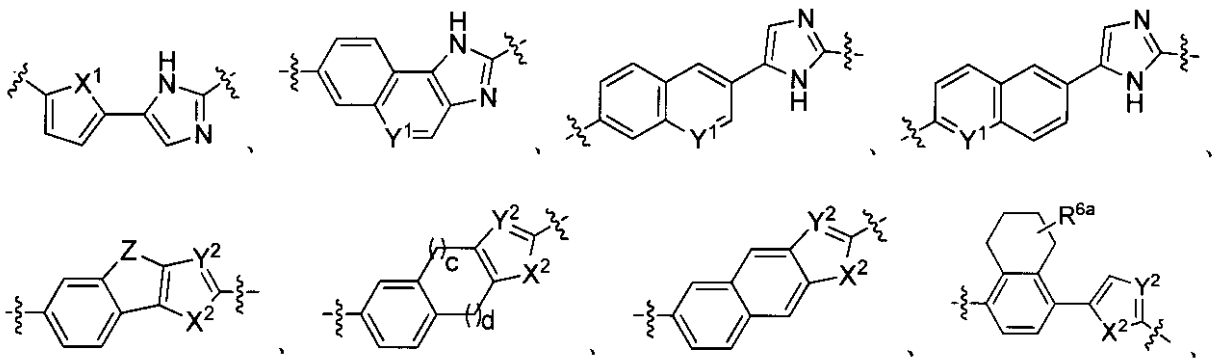
【００１５】

いくつかの実施形態において、A及びA’の各々は独立に一つの結合、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクロアルキル、－$(CR^8R^{8a})_n$－O－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－N（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－S（＝O）$_r$－N（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－C（＝O）－N（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－N（R^5）－C（＝O）－N（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－C（＝O）－O－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－N（R^5）－S（＝O）$_r$－N（R^5）－$(CR^8R^{8a})_p$－、－$(CR^8R^{8a})_n$－N（R^5）－C（＝O）－O－$(CR^8R^{8a})_p$－であり、或いはA及びA’の各々は独立に、

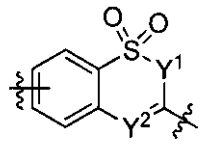
【化１１－１】



【化１１－２】



又は



であり、

式中、各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールアミノ、又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロ脂肪族、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-1}$

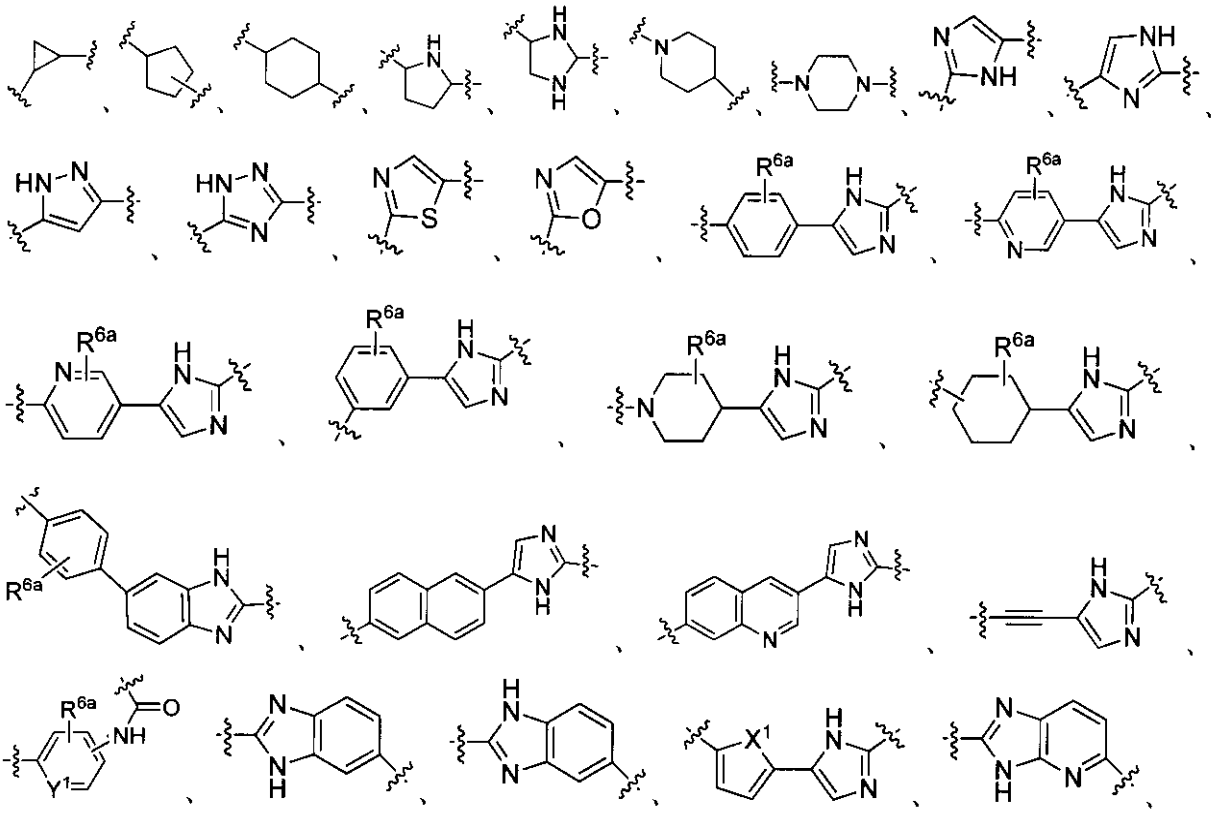
$_{0}$アリールオキシC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルオキシC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルオキシC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールアミノC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルアミノC_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、ただしR^{7}及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^{7}及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のC_{5-12}スピロ二環式又はC_{5-12}縮合二環式環を形成していてもよく、及び

各R^{8}及びR^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルである。

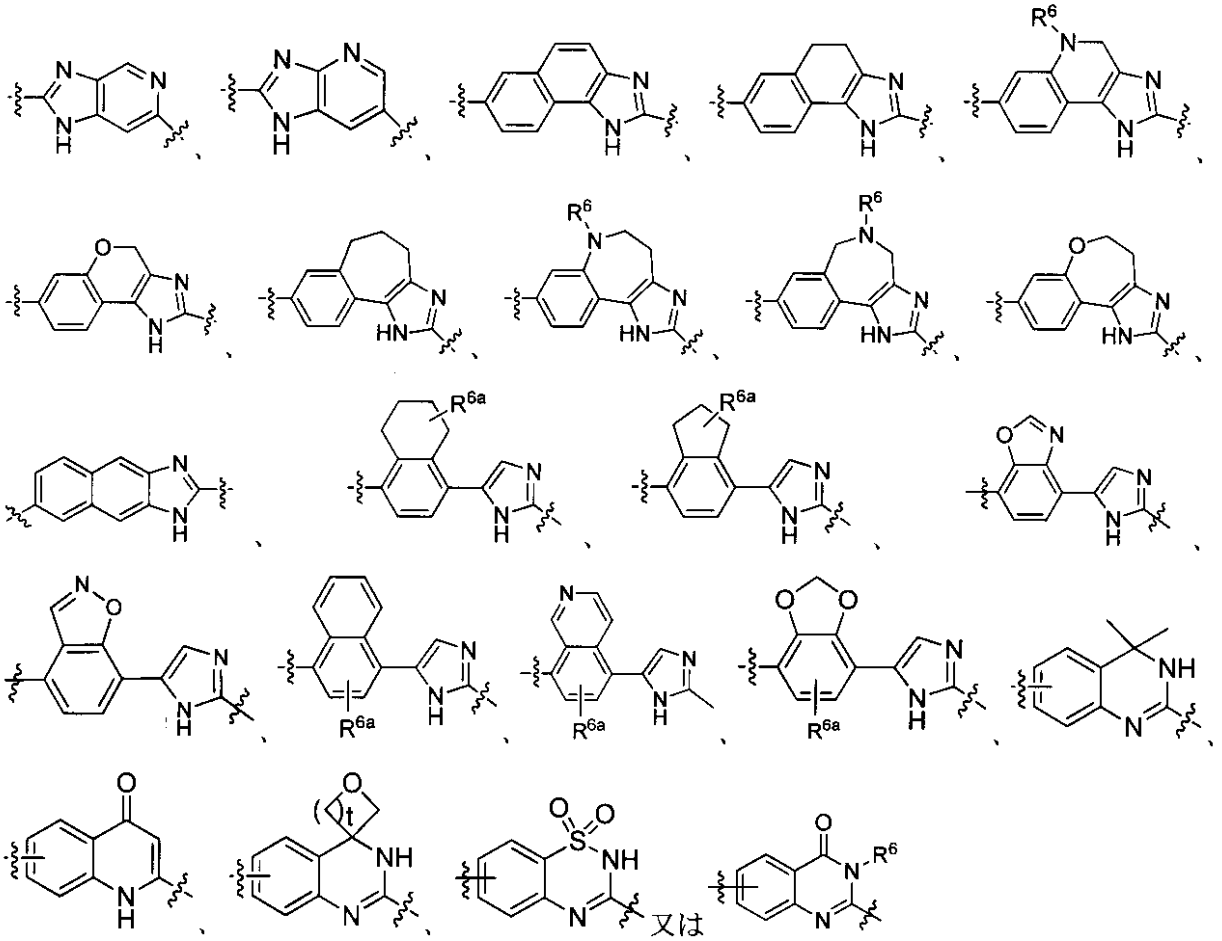
【００１６】

いくつかの実施形態において、Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、－CH_{2}－、－$(CH_{2})_{2}$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＣＨ－CH_{2}－、－Ｎ（R^{6}）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{6}）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^{6}）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^{6}）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{6}）－、－（R^{6}）Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、－（R^{6}）Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化１２－１】



【化１２－２】



であり

式中、X^1はＯ又はＳであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、$R^{7a}R^7N$－、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、メルカプト、又はニトロであり、及び

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルである。

【００１７】

いくつかの実施形態において、R^1、R^2、R^3及びR^4の各々はＨ、重水素、C_{1-8}アルキル、C_{1-8}ヘテロアルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{1-9}ヘテロアリール又はC_{6-10}アリールであり、或いはR^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成していてもよく、又はR^3及びR^4はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ

$_{5-12}$縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成していてもよい。

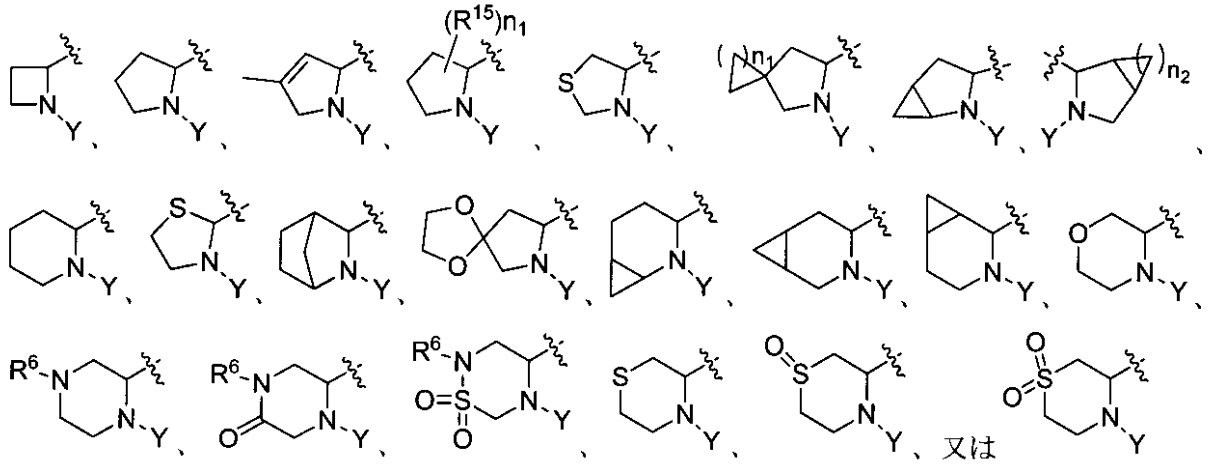
【００１８】

別の実施形態において、R^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと、又はR^3及びR^4はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと、一緒に、３～８員複素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成する。

【００１９】

別の実施形態において、R^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、以下の一価の基：

【化１３】



のうちの１つを形成し、

式中、各R^{15}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}アルキルアミノ、C_{1-3}アルキルチオ、C_{6-10}アリールアミノ、C_{6-10}アリールオキシ、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{1-9}ヘテロアリールオキシ、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-3}アルキル又はC_{2-10}ヘテロシクリルであり、

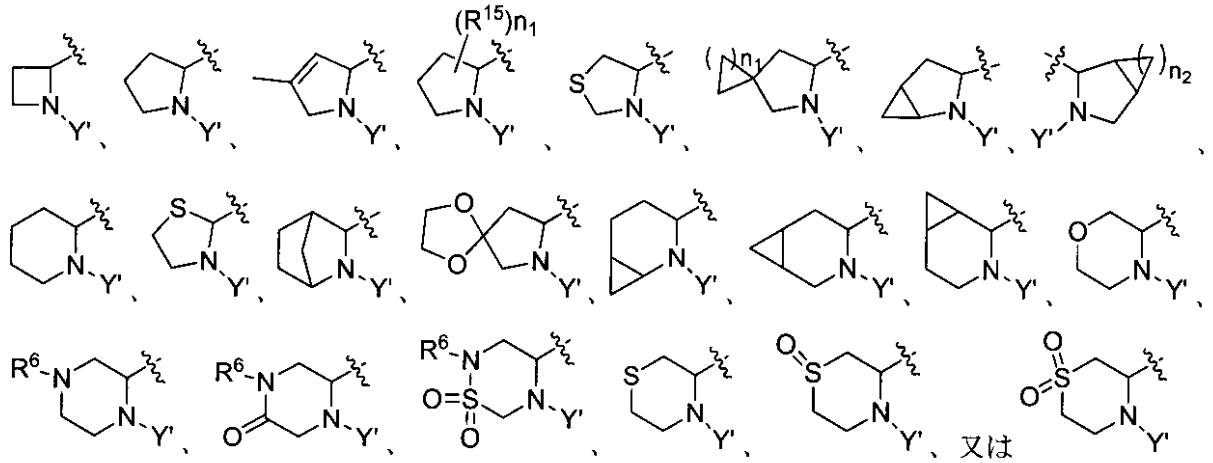
各R^6は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各n_1及びn_2は独立に１、２、３又は４である。

【００２０】

別の実施形態において、R^3、R^4及びＸ’－ＣＨは一緒に、以下の一価の基：

【化１４】



のうちの１つを形成し、

式中、各Ｒ^{15}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルチオ、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{6-10}$アリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-3}$アルキル又はＣ$_{2-10}$ヘテロシクリルであり、

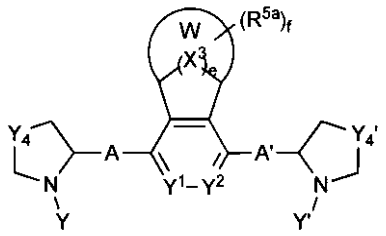
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルであり、及び

各ｎ$_{1}$及びｎ$_{2}$は独立に１、２、３又は４である。

【００２１】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）は、

【化１５】

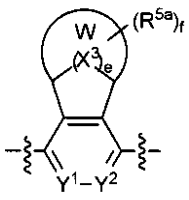


（ＩＩ）

であり、

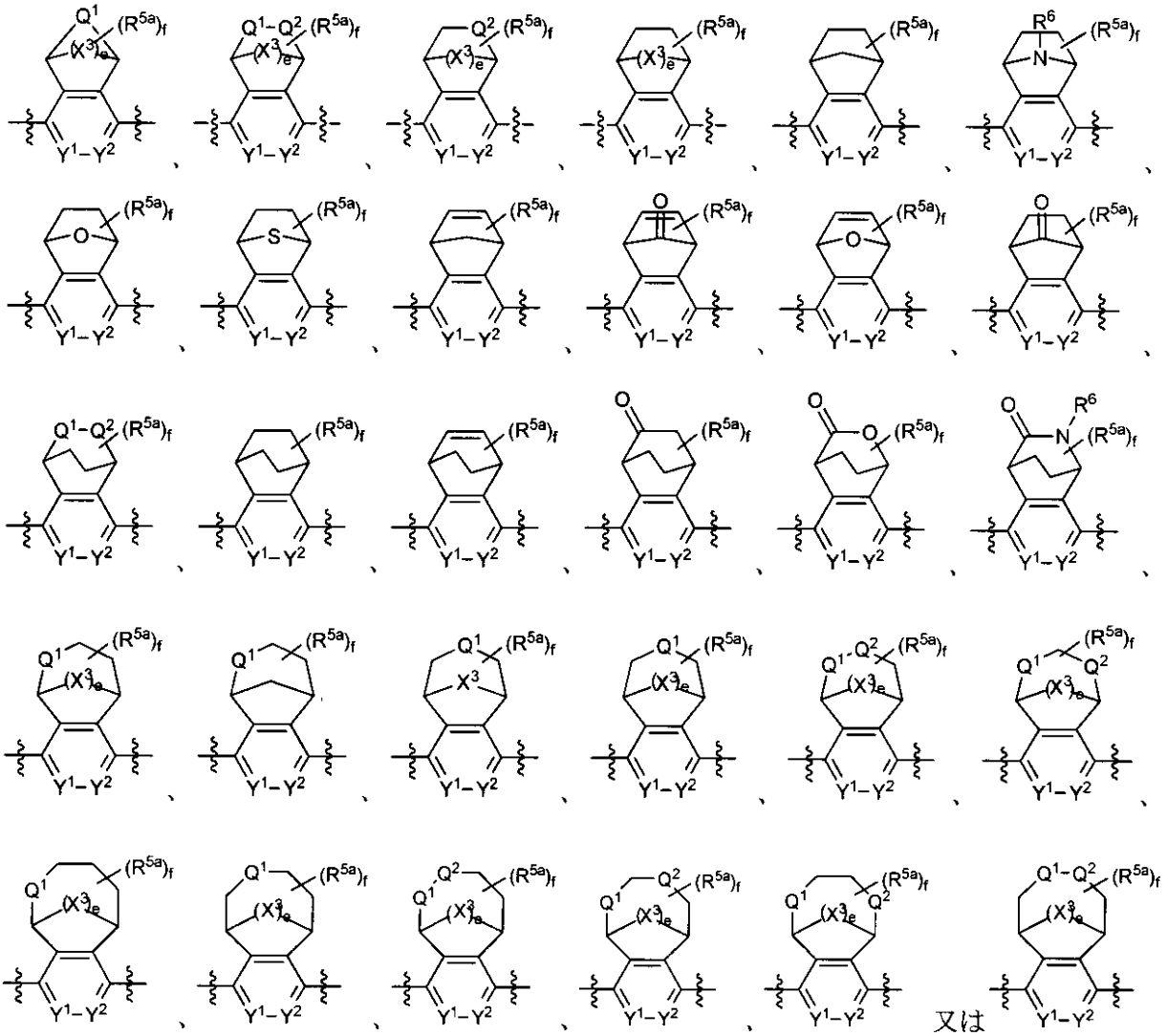
式中、

【化１６】



は、

【化１７】



であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

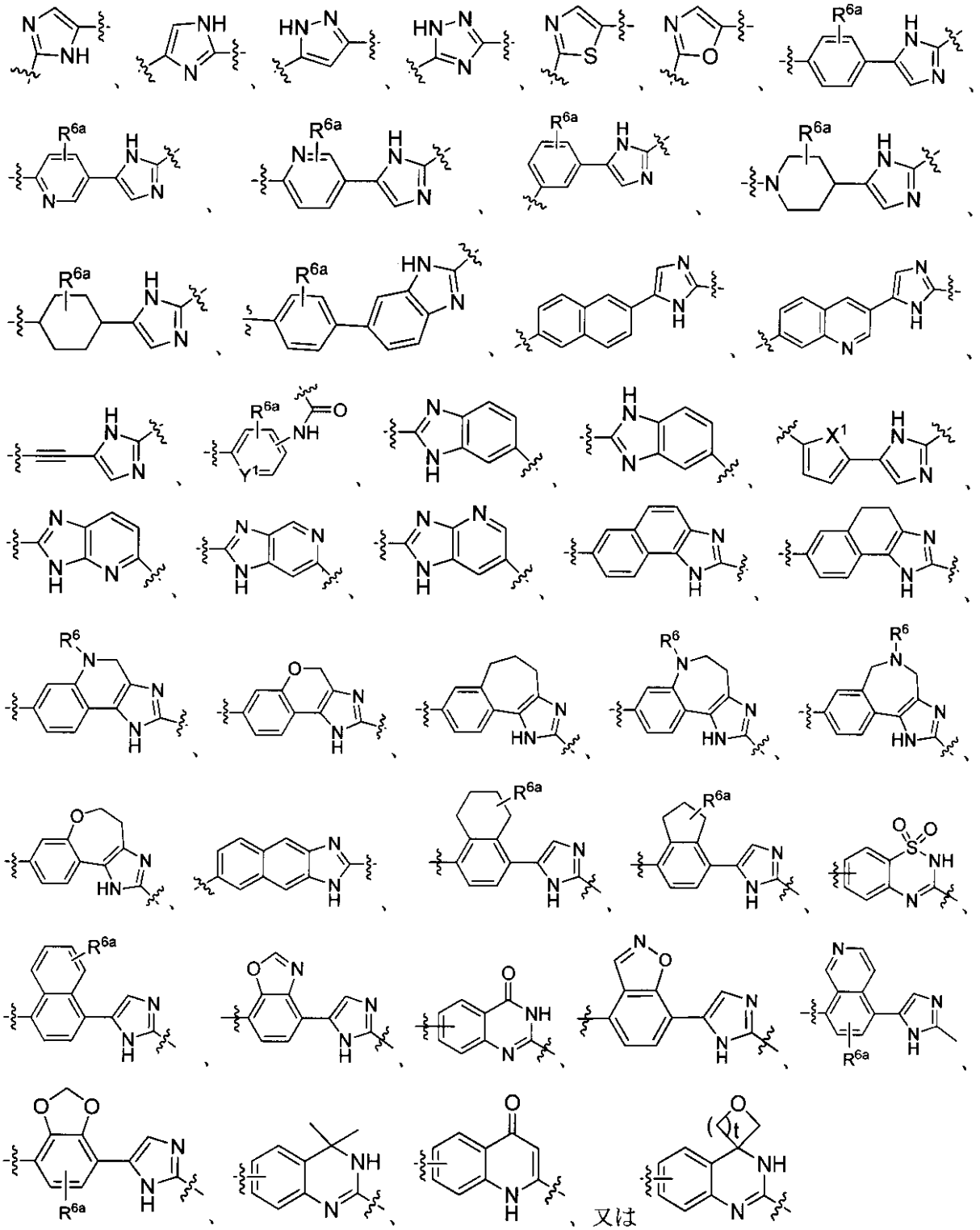
各ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化１８】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ

、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC(=O)$－、$R^7OC(=O)$－、$R^7C(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)$－、$R^7OS(=O)$－、$R^7S(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)_2$－、$R^7OS(=O)_2$－、$R^7S(=O)_2$－、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリールC_{1-6}脂肪族、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}脂肪族、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_r$－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（CH_2）$_n$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－$CH_2S(=O)_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－$CH_2N(R^6)$－であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

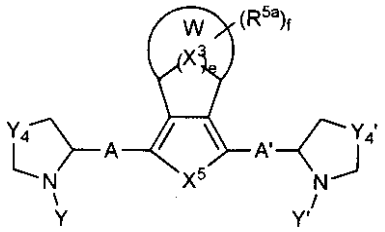
各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

各ｒは独立に０、１、又は２である。

【００２２】

別の実施形態において、式（ＩＩ’）は、

【化１９】

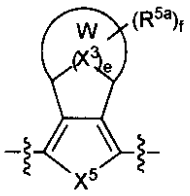


（ＩＩ’）

であり、

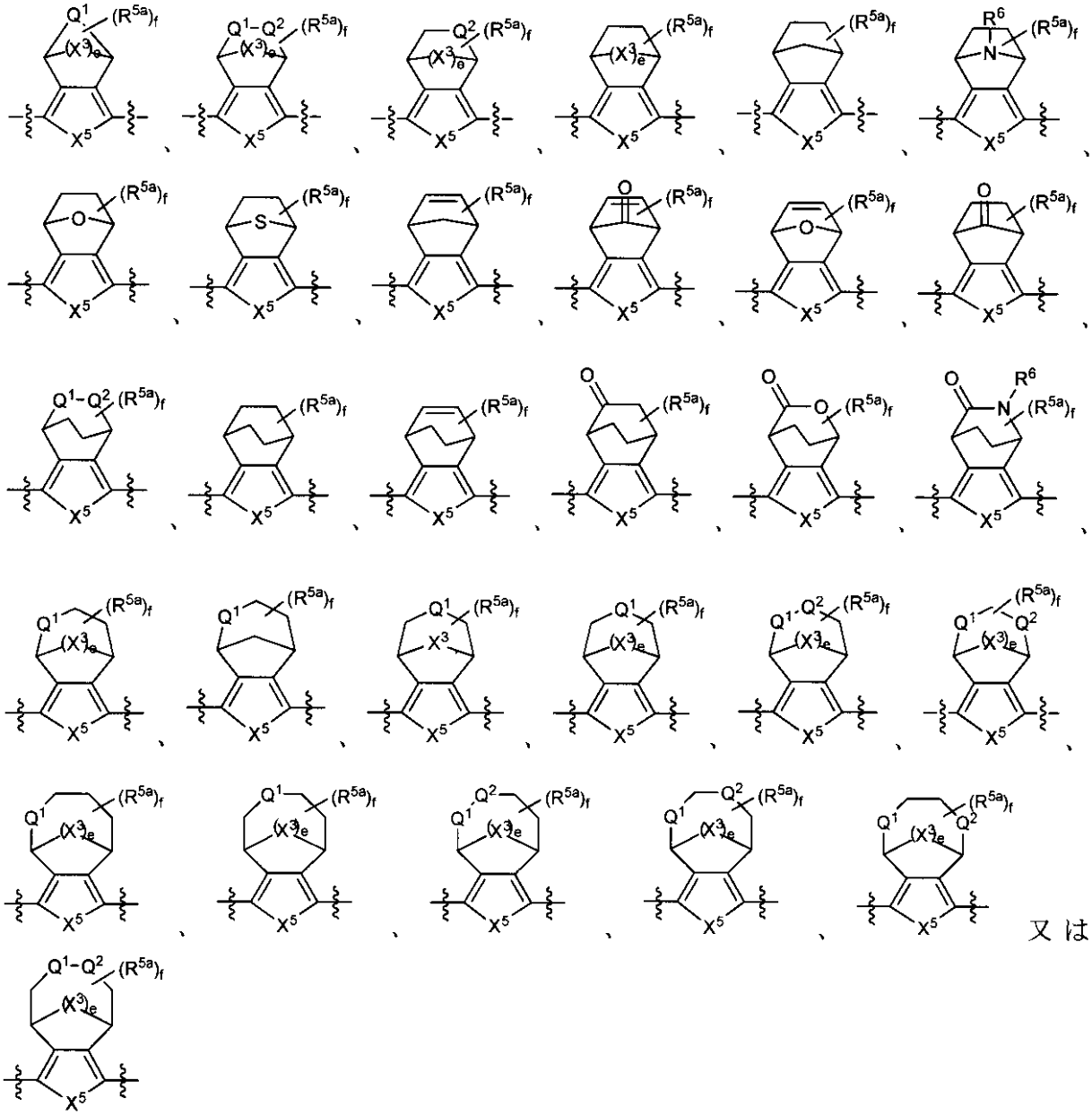
式中、

【化２０】



は

【化２１】



であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

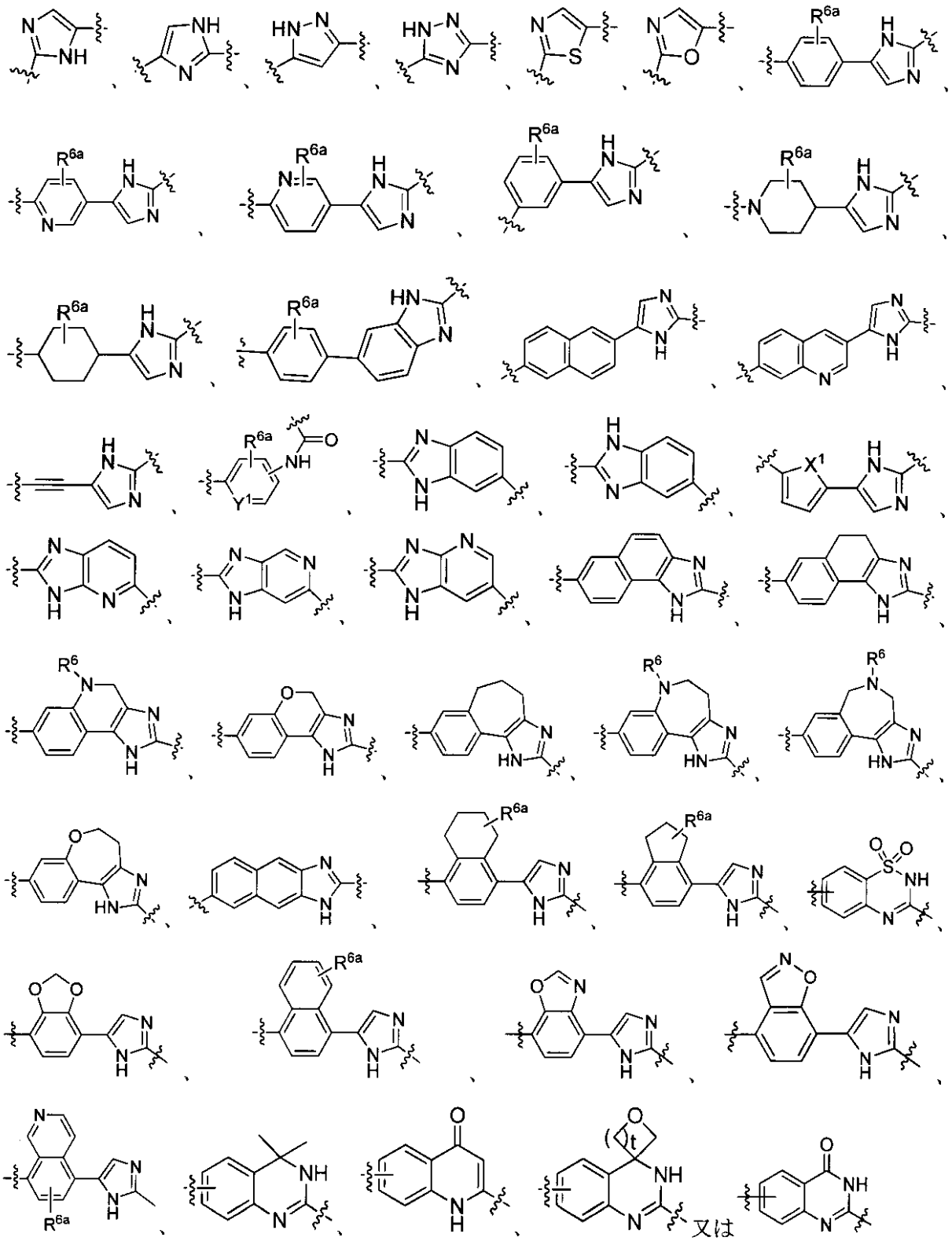
各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各Ｘ^{5}は独立にＣＲ^{7}Ｒ^{7a}、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化２２】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にH、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝O）－、R^7OC（＝O）－、R^7C（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）－、R^7OS（＝O）－、R^7S（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）$_2$－、R^7OS（＝O）$_2$－、R^7S（＝O）$_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－OC（＝O）－、C_{1-6}アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－OS（＝O）$_r$－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$O－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、O、S、－（CH_2）$_n$－、－CH＝CH－、－S（＝O）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－CH_2S（＝O）$_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－CH_2N（R^6）－であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

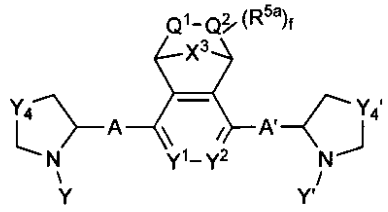
各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

各ｒは独立に０、１、又は２である。

【００２３】

別の実施形態において、式（ＩＩＩ）は、

【化２３】



（ＩＩＩ）

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、

各Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

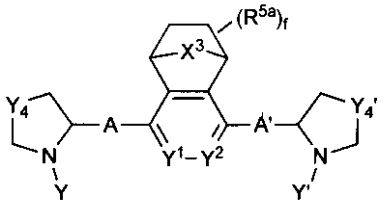
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

ｆは０、１、２、３又は４である。

【００２４】

別の実施形態において、式（ＩＶ）は、

【化２４】



（ＩＶ）

であり、

式中、Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

ｆは０、１、２又は３であり、

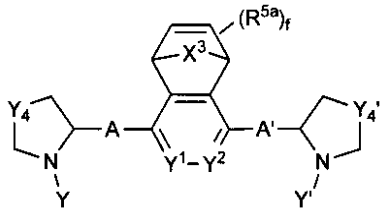
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、

C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、或いはR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００２５】

別の実施形態において、式（Ｖ）は、

【化２５】



(V)

であり、

式中、X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

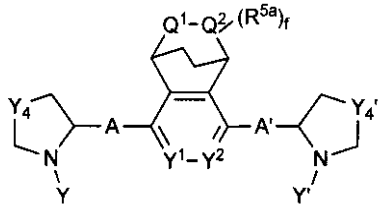
ｆは０、１、２又は３であり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００２６】

別の実施形態において、式（ＶＩ）は、

【化２６】



(VI)

であり、

式中、各Q^1及びQ^2は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、NR^6、又はCH_2であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝Ｏ）－、R^7OC（＝Ｏ）－、R^7C

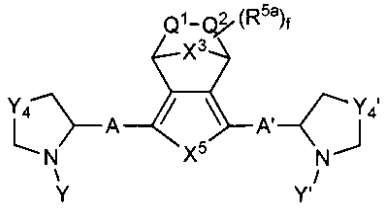
（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

ｆは０、１、２、３又は４である。

【００２７】

別の実施形態において、（ＩＩＩ’）は、

【化２７】



（ＩＩＩ’）

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、

Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

ｆは０、１、２又は３であり、

Ｘ^{5}はＣＨ$_{2}$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

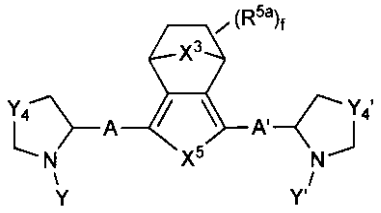
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００２８】

別の実施形態において、式（ＩＶ’）は、

【化２８】



（ＩＶ’）

であり、

式中、X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

ｆは０、１、２、又は３であり、

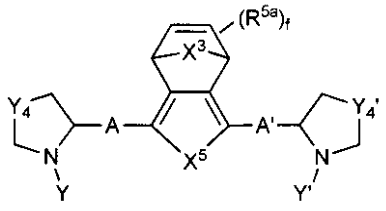
各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００２９】

別の実施形態において、（Ｖ’）は、

【化２９】



（Ｖ’）

であり、

式中、X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝Ｏ）－、R^7OC（＝Ｏ）－、R^7C（＝Ｏ）－、$R^7R^{7a}NS$（＝Ｏ）－、R^7OS（＝Ｏ）－、R^7S（＝Ｏ）－、$R^7R^{7a}NS$（＝Ｏ）$_2$－、R^7OS（＝Ｏ）$_2$－、R^7S（＝Ｏ）$_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_2

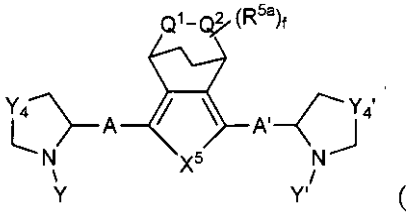
－１０ヘテロシクリルＣ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキルＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル又はＣ３－１０カルボシクリルであり、

各Ｒ７及びＲ７ａは独立にＨ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ヘテロアルキル、Ｃ１－６アルコキシアルキル、Ｃ１－６アルキルアミノアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ１－９ヘテロアリールであり、ただしＲ７及びＲ７ａが同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ７及びＲ７ａはそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【００３０】

別の実施形態において、式（ＶＩ’）は、

【化３０】



（ＶＩ’）

であり、

式中、各Ｑ１及びＱ２は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ６、又はＣＨ２であり、

ｆは０、１、２又は３であり、

Ｘ５はＣＨ２、Ｏ、Ｓ又はＮＲ６であり、

各Ｒ５ａは独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ１－４アルキルアシル、Ｃ１－４アルキルアシロキシ、Ｃ１－４アルコキシアシル、Ｃ１－４アルキルスルホニル、Ｃ１－４アルコキシスルホニル、Ｃ１－４アルキルスルフィニル、Ｃ１－４アルキルスルホニルオキシ、Ｃ１－４アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ６－１０アリール、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、メルカプト、ニトロ、Ｃ１－６アルキルアミノ、Ｃ３－８シクロアルキル又はＣ６－１０アリールオキシであり、

各Ｒ６は独立にＨ、重水素、Ｒ７Ｒ７ａＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ７ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｒ７ａＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ７ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｒ７ａＮＳ（＝Ｏ）２－、Ｒ７ＯＳ（＝Ｏ）２－、Ｒ７Ｓ（＝Ｏ）２－、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルアミノＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリールＣ１－６アルキル、Ｃ１－９ヘテロアリールＣ１－６アルキル、Ｃ２－１０ヘテロシクリルＣ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキルＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル又はＣ３－１０カルボシクリルである。

【００３１】

いくつかの実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立にα－アミノ酸から誘導される基であり、そのα－アミノ酸から誘導される基は任意に１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ヒドロキシ又はシアノである。

【００３２】

別の実施形態において、α－アミノ酸から誘導される基はイソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、ｐ－チロシン、アルギニン、ヒスチジン、システイン、グリシン、サルコシン、Ｎ、Ｎ－ジメチルグリシン、ホモセリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ホモシステイン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、ｏ－チロシン、ｍ－チロシン又はヒドロキシ

プロリンにより形成される。

【００３３】

別の実施形態において、前記α－アミノ酸はＤ配置にある。

【００３４】

別の実施形態において、前記α－アミノ酸はＬ配置にある。

【００３５】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}又は－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００３６】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００３７】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００３８】

別の実施形態において、各Ｙ及びＹ’は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００３９】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００４０】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００４１】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００４２】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００４３】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【００４４】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である。

【００４５】

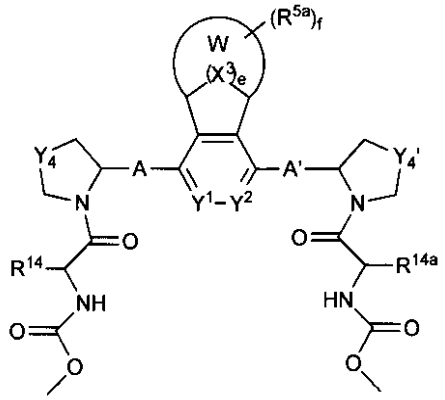
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である。

【００４６】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である。

【００４７】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である。
【００４８】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００４９】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５０】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５１】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５２】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５３】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５４】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【００５５】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｒ^{12}であり、ただし、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}はそれらと結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成する。
【００５６】
別の実施形態において、各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{12}は独立にＲ^{13a}Ｒ^{13}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{13}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13a}、Ｒ^{13}Ｒ^{13a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{13a}）－、Ｒ^{13}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルである。

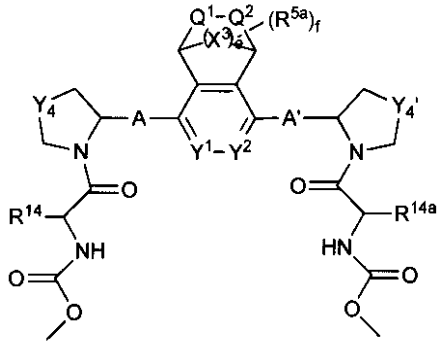
【００５７】
別の実施形態において、各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、イソブチル又はフェニルであり、
各Ｒ^{12}は独立に－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルである。
【００５８】
別の実施形態において、式（ＶＩＩ）は、
【化３１】



（ＶＩＩ）

であり、
式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、
ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つまたはそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。
【００５９】
別の実施形態において、式（ＶＩＩＩ）は、

【化３２】



（ＶＩＩＩ）

であり、

式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、又はＣ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

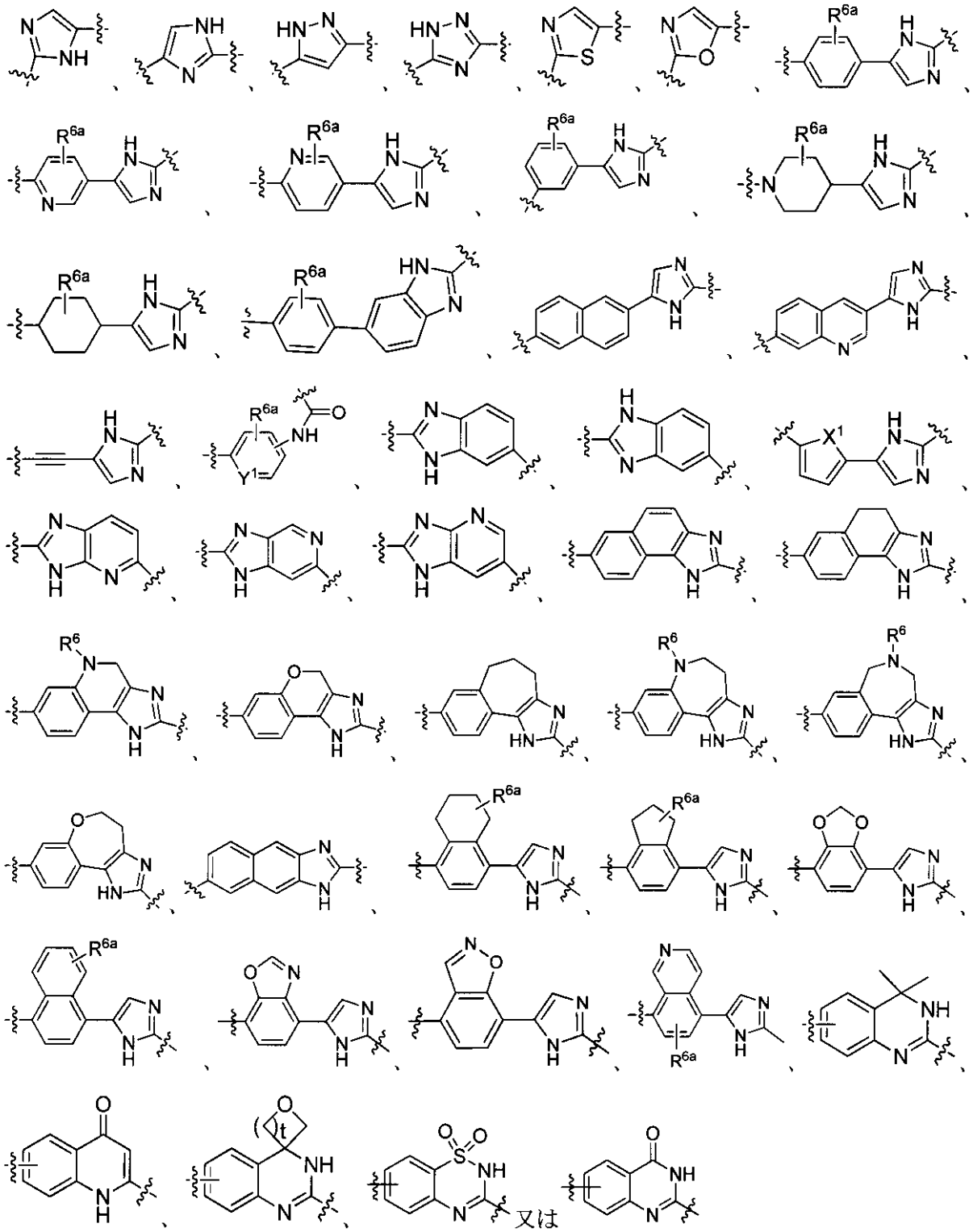
各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、ｅは０、１、２、３又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化３３】



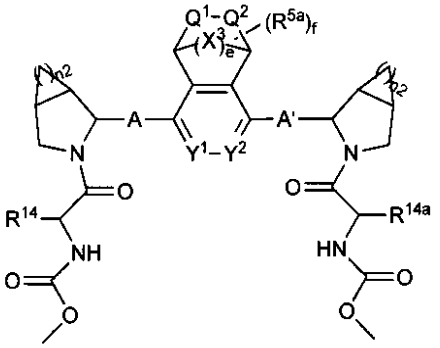
であり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（CH_2）$_n$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－CH_2Ｓ（＝Ｏ）$_r$、－CF_2－、－ＣＨR^{5a}－又は－CH_2Ｎ（R^6）－である。

【００６０】

ある実施形態において、式（ＩＸ）は、

【化３４】



（ＩＸ）

であり、

式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

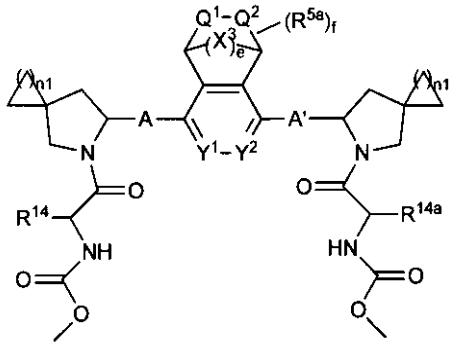
各ｎ$_2$は独立に１、２、３又は４であり、

ここでＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。

【００６１】

ある実施形態において、式（Ｘ）は、

【化３５】



（Ｘ）

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＣＨ$_2$、ＣＦ$_2$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

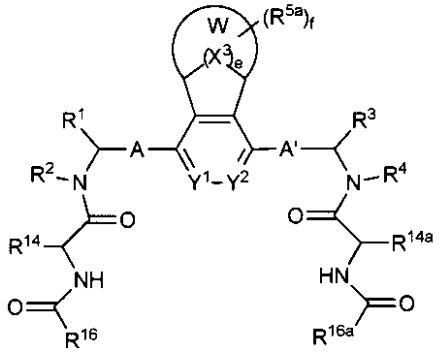
Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

各ｎ$_1$は独立に１、２、３又は４である。

【００６２】

いくつかの実施形態において、式（ＸＩ）は、

【化３６】



（ＸＩ）

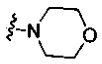
であり、

ただし、Ｒ^{5a}はＨ、重水素、メチル、エチル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{16}及びＲ^{16a}の各々は独立にヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、

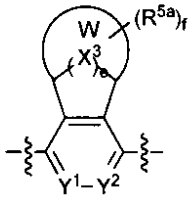
【化３７】



、又はｔｅｒｔ－ブトキシであり、

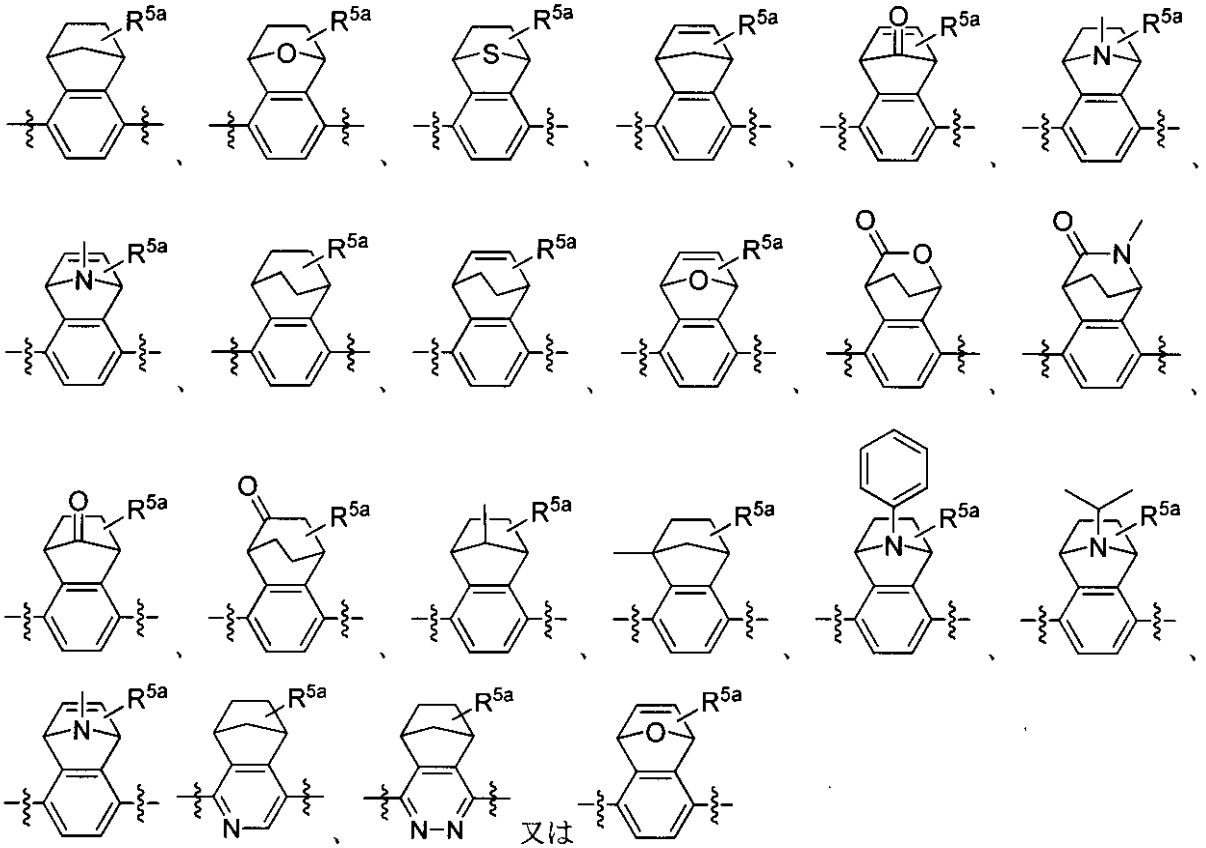
ここでメチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブチルは、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

【化３８】



は、

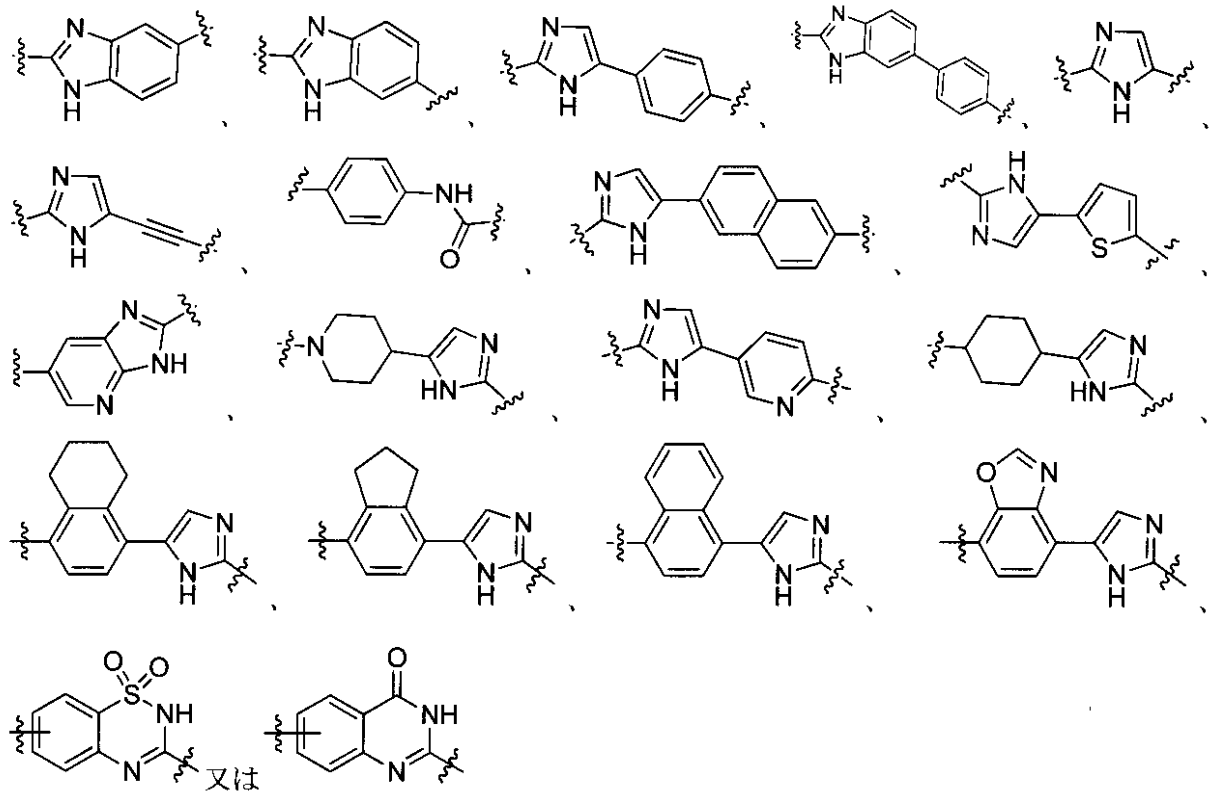
【化３９】



であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に

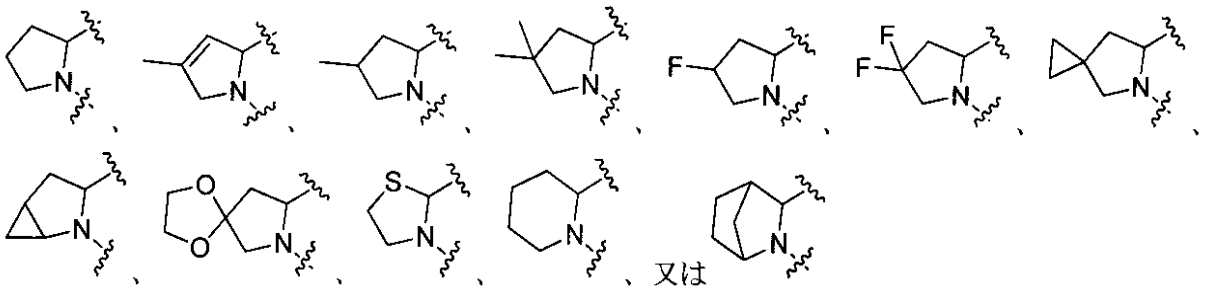
【化４０】



であり、

ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：

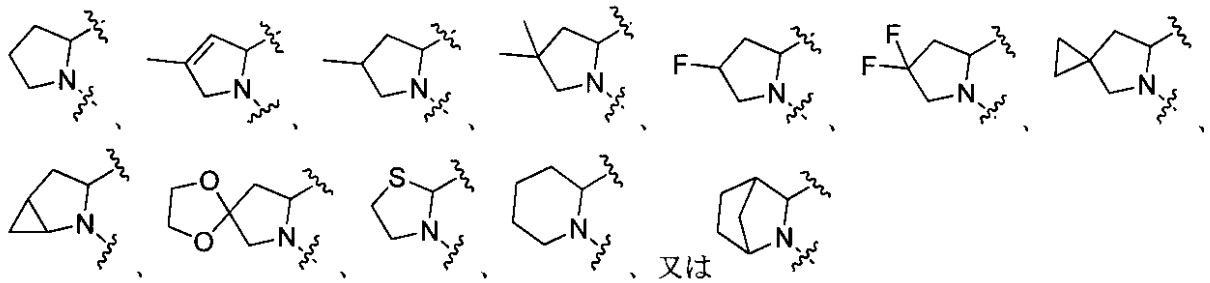
【化４１】



のうちの一つを形成し、

Ｒ^{3}、Ｒ^{4}及びＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：

【化４２】

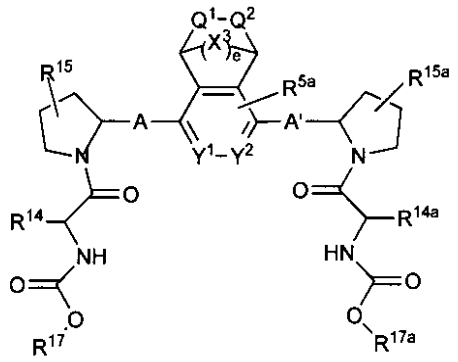


のうちの一つを形成する。

【００６３】

別の実施形態において、式（ＸＩＩ）は、

【化４３】



（ＸＩＩ）

であり、

式中、Ｒ^{5a}はＨ、重水素、又はメチルであり、

Ｑ^{1}及びＱ^{2}の各々は独立にＣＨ$_{2}$、ＣＦ$_{2}$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

Ｙ^{1}及びＹ^{2}の各々は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

Ｒ^{7}はＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ、又はシアノであり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、

Ｒ^{15}及びＲ^{15a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{17}及びＲ^{17a}の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_{2}$であり、

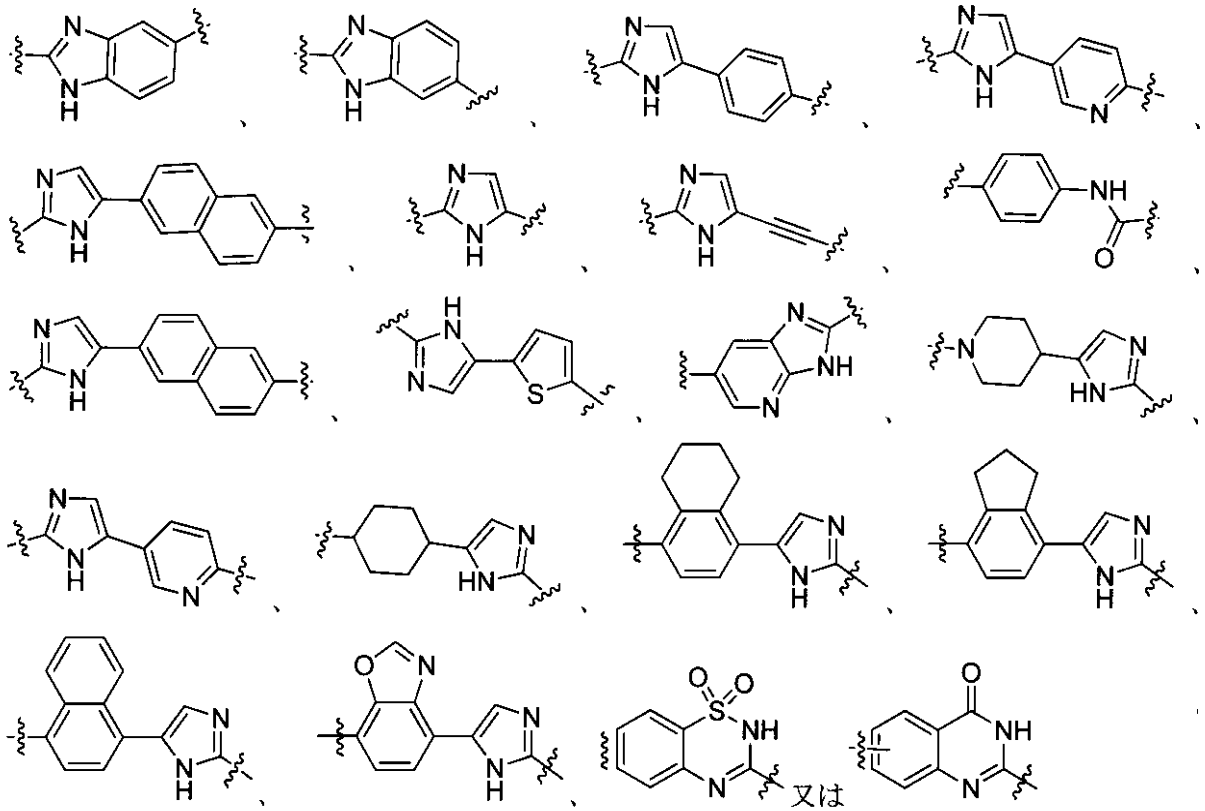
各Ｒ^{6}は独立に水素、重水素、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、

ｅは０、１、２、又は３であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

ここでメチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に

【化４４】



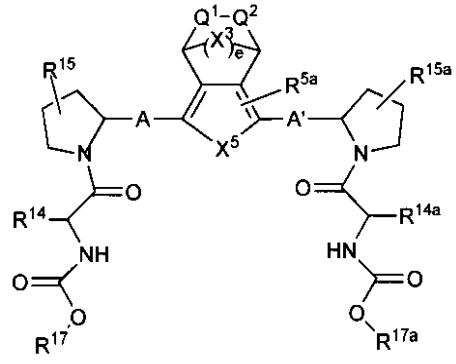
又は

である。

【００６４】

ある実施形態において、式（ＸＩＩ’）は、

【化４５】



（ＸＩＩ’）

であり、

式中、R^{5a}はＨ、重水素又はメチルであり、

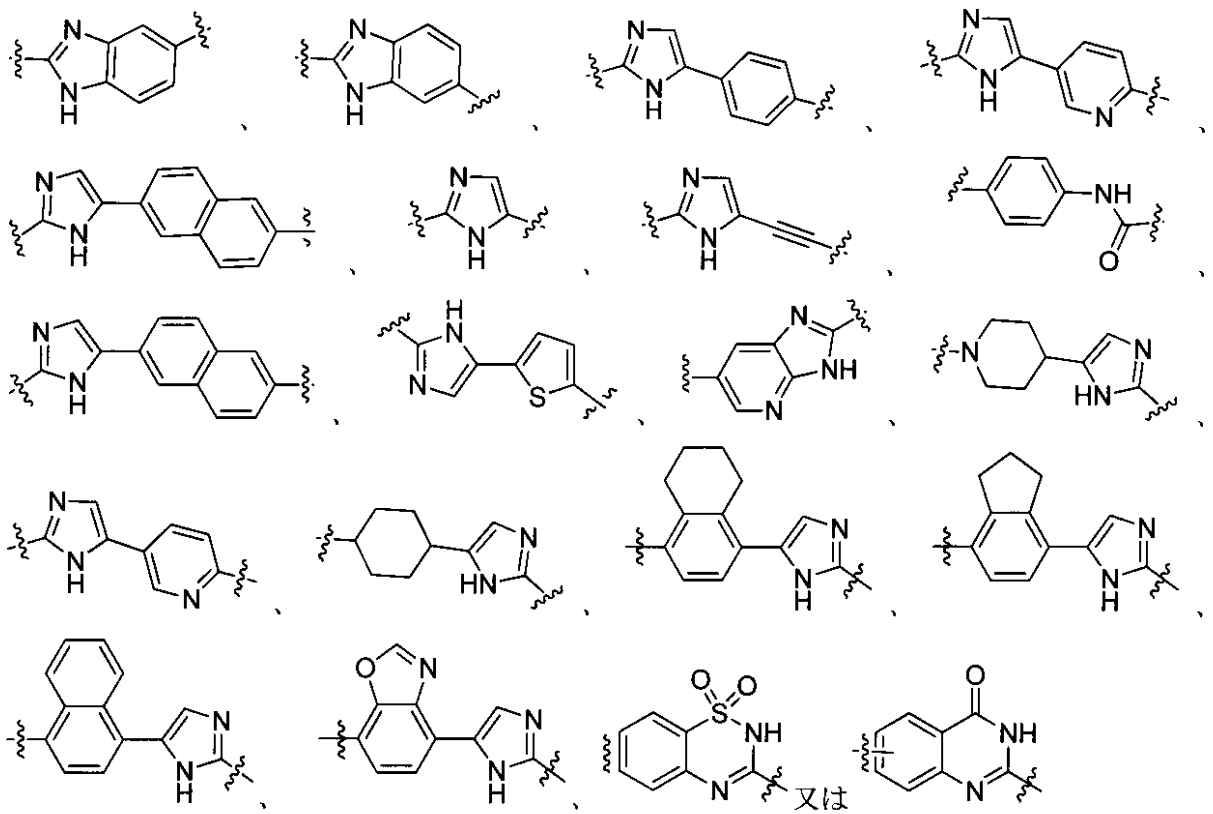
Q^1及びQ^2の各々は独立にCH_2、CF_2、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はNR^6であり、

X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

R^{14}及びR^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、

R^{15}及びR^{15a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{17}及びＲ^{17a}の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、
各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＨ$_{2}$であり、
各Ｒ^{6}は独立に水素、重水素、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
ｅは０、１、２、又は３であり、且つＸ^{3}がＳ、Ｏ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、
Ａ及びＡ’の各々は独立に
【化４６】



である。
【００６５】
一側面において、本明細書には、本明細書に開示する化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。
【００６６】
いくつかの実施形態において、前記医薬組成物はさらに抗ＨＣＶ薬を含む。
【００６７】
別の実施形態において、前記抗ＨＣＶ薬はインターフェロン、リバビリン、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－１２、１型ヘルパーＴ細胞応答の発生を促す化合物、干渉ＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、イミキモド、イノシン５’一リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、バビツキシマブ（Ｂａｖｉｔｕｘｉｍａｂ）、ヒトＣ型肝炎免疫グロブリン（Ｃｉｖａｃｉｒ^{TM}）、ボセプレビル（ｂｏｃｅｐｒｅｖｉｒ）、テラプレビル（ｔｅｌａｐｒｅｖｉｒ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、ダクラタスビル、シメプレビル、アスナプレビル、バニプレビル、ファルダプレビル、ＡＢＴ－４５０、ダノプレビル、ソバプレビル、ＭＫ－５１７２、ベドロプレビル、ＢＺＦ－９６１、ＧＳ－９２５６、ナルラプレビル、ＡＮＡ９７５、ＡＢＴ－２６７、ＥＤＰ２３９、ＰＰ

Ｉ－６６８、ＧＳ－５８１６、サマタスビル（ＩＤＸ－７１９）、ＭＫ－８７４２、ＭＫ－８３２５、ＧＳＫ－２３３６８０５、ＰＰＩ－４６１、ＴＭＣ－４３５、ＭＫ－７００９、ＢＩ－２０１３３３５、シルプレビル、ＢＭＳ－６５００３２、ＡＣＨ－１６２５、ＡＣＨ－１０９５、ＶＸ－９８５、ＩＤＸ－３７５、ＶＸ－５００、ＶＸ－８１３、ＰＨＸ－１７６６、ＰＨＸ－２０５４、ＩＤＸ－１３６、ＩＤＸ－３１６、ＥＰ－０１３４２０、ＶＢＹ－３７６、ＴＭＣ－６４９１２８、Ｒ－７１２８、ＰＳＩ－７９７７、ＩＮＸ－１８９、ＩＤＸ－１８４、ＩＤＸ１０２、Ｒ１４７９、ＵＮＸ－０８１８９、ＰＳＩ－６１３０、ＰＳＩ－９３８、ＰＳＩ－８７９、ＨＣＶ－７９６、ＨＣＶ－３７１、ＶＣＨ－９１６、ＶＣＨ－２２２、ＡＮＡ－５９８、ＭＫ－３２８１、ＡＢＴ－３３３、ＡＢＴ－０７２、ＰＦ－００８６８５５４、ＢＩ－２０７１２７、ＧＳ－９１９０、Ａ－８３７０９３、ＪＫＴ－１０９、Ｇｌ－５９７２８、ＧＬ－６０６６７、ＡＺＤ－２７９５、ＴＭＣ６４７０５５又はその組み合わせである。

【００６８】

別の実施形態において、前記インターフェロンはインターフェロンα－２ｂ、ペグ化インターフェロンα、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ａ、コンセンサスインターフェロン－α、又はインターフェロンγである。

【００６９】

別の実施形態において、前記医薬組成物は、さらに、少なくとも１種のＨＣＶ阻害剤を含み、前記のＨＣＶ阻害剤はＨＣＶウィルスタンパク質、ＨＣＶ複製過程又はＨＣＶウィルスタンパク質及びＨＣＶ複製を阻害し、ここで、前記ＨＣＶウィルスタンパク質はヘリカーゼ、プロテイナーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、セリンプロテイナーゼ、非構造タンパク質ＮＳ４Ａ、非構造タンパク質ＮＳ５Ａ又は非構造タンパク質ＮＳ４Ｂであり、前記ＨＣＶ複製はＨＣＶ侵入、ＨＣＶ粒子形成、ＨＣＶ放出、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）及びイノシン－５’－リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）である。

【００７０】

別の実施形態において、本明細書には、ＨＣＶウィルスタンパク質、ＨＣＶ複製又はＨＣＶウィルスタンパク質及びＨＣＶ複製阻害する上で使用するための化合物又は医薬組成物が提供され、ここで、前記ＨＣＶウィルスタンパク質はヘリカーゼ、プロテイナーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、セリンプロテイナーゼ、非構造タンパク質ＮＳ４Ａ、非構造タンパク質ＮＳ５Ａ又は非構造タンパク質ＮＳ４Ｂであり、前記ＨＣＶ複製はＨＣＶ侵入、ＨＣＶ粒子形成、ＨＣＶ放出、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）又はイノシン－５’－リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）である。

【００７１】

別の側面において、本明細書には、患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減するための化合物又は医薬組成物が提供される。

【００７２】

別の側面において、ここは、患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減する医薬品の製造における、本明細書に開示する化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

【００７３】

別の側面において、本明細書には、患者に、有効量の本明細書に開示する化合物又は医薬組成物を投与することを含む患者におけるＨＣＶ感染症又はＨＣＶ疾患を予防し、処置し、治療し又はその重症度を軽減するための本明細書に開示する化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

【００７４】

本発明の別の側面において、本明細書に提供されるものは、式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、（ＸＩ）、（ＸＩＩ）、（ＩＩ’）、（ＩＩＩ’）、（ＩＶ’）、（Ｖ’）、（ＶＩ’）又は（ＸＩＩ’）の化合物を調製、分離及び精製する方法を含む。

【００７５】

以上は、本明細書に開示する側面を概説しているが、限定することを意図するものではない。これらの側面及び他の側面及び実施形態は以下により十分に説明される。

【発明を実施するための形態】

【００７６】

定義及び一般的な用語

本発明は、確定された具体的な内容に対応する文献を詳細に列記し、実施例はすべて構造式及び化学式の図解を伴う。本発明は、特許請求の範囲により定義されたように従来の発明分野に含まれてもよいすべての代替物、修飾体、及び同等物を含むことが意図されている。当業者は、ここで説明される方法及び物質と類似又は同一の多くの方法及び物質を認識し、本発明の実施に使用することができる。本発明は方法及び物質の開示に限定されない。多くの文献、及び類似の物質は本出願と異なる又は矛盾し、用語の定義、用語の使用、説明された技術又は本発明出願が支配する範囲を含むが、これらに限定されない。

【００７７】

本発明は、特に明記しない限り、以下の定義を用いる。本発明の目的によれば、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳ版及び化学物理ハンドブック（７５，thＥｄ，１９９４）に従って定義されている。また、有機化学の一般的原理は、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，” Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９，ａｎｄ“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，” ｂｙ Ｍｉｃｈａｅｌ Ｂ．Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００７に記載されているので、すべての内容は参照により本発明に組み込まれている。

【００７８】

本発明に説明するように、本発明の化合物、例えば上記の一般式化合物、又は実施例における特定の例、下位分類、及び本発明に含まれる一種類の化合物は１個又は複数個の置換基で任意に置換されてもよい。用語「任意に置換され」が用語「置換又は無置換の」と互換性を持って使用されることは理解されるべきである。一般的に、用語「任意に」は、用語「置換され」の前に付いても付かなくても、所定の構造において、１個又は複数個の水素原子が具体的な置換基で置換されることを指す。特に明記しない限り、任意の置換基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有していてもよい。所定の構造式における２つ以上の位置が、具体的な基から選ばれる１個又は複数個の置換基で置換可能である場合、当該置換基は、各置換位置において同一でもよく、異なっていてもよい。ただし、前記の置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ（＝Ｏ）、カルボキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【００７９】

本発明において使用される用語「脂肪族基」又は「脂肪基」は、完全に飽和しているか又は不飽和単位を１つ又は複数含む、直鎖（即ち非分岐）又は分岐鎖の、置換又は無置換の炭化水素基を表す。特に明記しない限り、脂肪族基は、炭素原子を１～２０個含み、ある実施形態において、脂肪族基は、炭素原子を１～１０個含み、別の実施形態において、脂肪族基は、炭素原子を１～８個含み、さらに別の実施形態において、脂肪族基は、炭素原子を１～６個含み、さらに別の実施形態において、脂肪族基は、炭素原子を１～４個含み、さらに別の実施形態において、脂肪族基は、炭素原子を１～３個含む。好適な脂肪族基は、直鎖又は分岐鎖、置換又は無置換のアルキル、アルケニル又はアルキニル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ヘキシル、イソブチル、ｓ－ブチル、ビニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８０】
本発明において使用される用語「ハロ脂肪族基」は、１つ又は複数の同一又は異なるハロゲン原子で置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、このような例は、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、２－クロロビニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【００８１】
本発明において使用される用語「ヒドロキシ脂肪族基」は、１つ又は複数のヒドロキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【００８２】
本発明において使用される用語「アミノ脂肪族基」は、１つ又は複数のアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、アミノメチル、２－アミノエチル、２－アミノイソプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【００８３】
本発明において使用される用語「アルキル」は、炭素原子１－２０個、又は炭素原子１－１０個、又は炭素原子１－８個、又は炭素原子１－６個、又は炭素原子１－４個、又は炭素原子１－３個の飽和直鎖又は分岐鎖の一価の炭化水素基を含み、ただし、アルキルは独立して、任意に本発明に記載されている１つ又は複数の置換基で置換されてもよい。アルキルの例は、メチル（Ｍｅ、－CH_3）、エチル（Ｅｔ、－CH_2CH_3）、ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ、－$CH_2CH_2CH_3$）、イソプロピル（ｉ－Ｐｒ、－$CH(CH_3)_2$）、ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$）、イソブチル（ｉ－Ｂｕ、－$CH_2CH(CH_3)_2$）、ｓ－ブチル（ｓ－Ｂｕ、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$）、ｔｅｒｔ－ブチル（ｔ－Ｂｕ、－$C(CH_3)_3$）、ｎ－ペンチル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$）、３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)_2$）、３－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH_2CH(CH_3)_2$）、２－メチル－１－ブチル（－$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$）、ｎ－ヘキシル（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$）、２－ヘキシル（－$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$）、３－ヘキシル（－$CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$）、２－メチル－２－ペンチル（－$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$）、３－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$）、４－メチル－２－ペンチル（－$CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$）、３－メチル－３－ペンチル（－$C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$）、２－メチル－３－ペンチル（－$CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$）、２，３－ジメチル－２－ブチル（－$C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$）、３，３－ジメチル－２－ブチル（－$CH(CH_3)C(CH_3)_3$）、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。用語「アルキル」及びその接頭辞「アルキ」はここで使用され、いずれも直鎖及び分岐鎖の両方の飽和炭素鎖を含む。用語「アルキレン」はここで使用され、直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素から２個の水素原子を除いた飽和の２価の炭化水素基を表し、このような例は、メチレン、エチリジン、イソプロピリジンなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【００８４】
用語「アルケニル」は炭素原子２－１２個、又は炭素原子２－８個、又は炭素原子２－６個、又は炭素原子２－４個の直鎖又は分岐鎖の１価の炭化水素基を表し、ただし、少なくとも１つの位置は不飽和状態であり、即ち、１つのＣ－Ｃがsp^2二重結合であり、ただし、アルケニルの基は独立して、任意に本発明で記載されている１つ又は複数の置換基で置換されてもよく、「トランス」、「シス」配向、又は「Ｅ」、「Ｚ」配向を有する基

を含み、ただし、具体的な例は、ビニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、アリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$）などを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８５】

用語「アルキニル」は、炭素原子２－１２個、又は炭素原子２－８個、又は炭素原子２－６個、又は炭素原子２－４個の直鎖又は分岐鎖の１価の炭化水素基を表し、ただし、少なくとも１つの位置は不飽和状態であり、即ち、１つのＣ－Ｃがｓｐ三重結合であり、ただし、アルキニル基は独立して、任意に本発明に記載されている１つ又は複数の置換基で置換されてもよく、具体的な例は、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル（－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）などを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８６】

用語「ヒドロキシ置換アルキル」は、１つ又は複数のヒドロキシ置換アルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りである。このような例は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、１、２－ジヒドロキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８７】

本発明において使用される用語「ハロアルキル」は、１つ又は複数の同一又は異なるハロゲン原子で置換されたアルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りであり、ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又はヨウ素であり、このような例は、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、クロロメチル、フルオロメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８８】

本発明において使用される用語「ヒドロキシアルキル」は、１つ又は複数のヒドロキシ置換アルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシプロピル、ヒドロキシメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００８９】

本発明において使用される用語「アミノアルキル」は、１つ又は複数のアミノで置換されたアルキルを表し、ただし、アルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、アミノメチル、２－アミノエチル、２－アミノイソプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９０】

本用語「アルキレン」は直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素から２個の水素原子を除いた飽和の２価の炭化水素基を表す。且つ、前記アルキレンは置換又は無置換であってもよく、だだし、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、又はアリールオキシであってもよいが、これらに限定されるものではない。このような例はメチレン、エチレン、イソプロピレン、エタン－１、１－ジイル、２－メトキシプロパン－１、１－ジイル、２－ヒドロキシプロパン－１、１－ジイル、２－メチル－２－ヒドロキシプロパン－１、１－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９１】

用語「アルケニレン」は直鎖又は分岐鎖のアルケンから２個の水素原子を除いたアルケニレン基を表す。且つ、前記アルケニレンは置換又は無置換であってもよく、だだし、置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、又はアリールオキシであってもよいが、これらに限定されるものではない。このような例は、ビニリデン、イソプロペニリデン、３－メトキシプロペン－１、１－ジイル、２－メチルブテン－１、１－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９２】

用語「カルボシクリレン」（「シクロアルキレン」）は３－１２個の炭素原子を含む単

環又は７－１２個の炭素原子を含む二環から２個の水素原子を除いた飽和の二価の炭化水素環を表し、ただし、カルボシクリルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、１－シクロペンター１－エニレン、１－シクロペンター２－エニレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９３】

用語「ヘテロシクリレン」は単環、二環、又はトリシクロ環系を表し、ただし、環上の１つ又は複数の原子は独立してヘテロ原子から選ばれ、環は完全に飽和してもよく、１つ又は複数の不飽和単位を含んでもよいが、芳香族類ではなく、２つの結合点を有して分子の残りの部分と結合し、ただし、ヘテロシクリルは本発明に定義されている通りである。このような例は、ピペリジン－１、４－ジイル、ピペラジン－１、４－ジイル、テトラヒドロフラン－２、４－ジイル、テトラヒドロフラン－３、４－ジイル、アゼチジン－１、３－ジイル、ピロリジン－１、３－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９４】

用語「ヘテロシクリレンアルキル」はヘテロシクリルアルキルから２個の水素原子を除いた基を表し、ただし、ヘテロシクリルアルキルは本発明に定義されている通りである。このような例はモルホリン－４－メチルメチレン、ピペリジン－Ｎ－メチルメチレン、ピペラジン－４－エチル－１－イル、ピペリジン－４－メチル－１－イル、ピペリジン－４－エチル－１－イル、ピロリジン－２－メチル－１－イルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９５】

用語「ハロアルキレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するハロアルキル部分を表す。ただし、アルキレンは本発明に定義されている通りであり、このような例はジフルオロメチレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９６】

用語「アリーレン」は、分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するアリール系を表す。ただし、アリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニレン、ｐ－フルオロフェニレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９７】

用語「アリールアルキレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するアラルキル系を表し、ただし、アラルキルは本発明に定義されている通りである。このような例はベンジリデン、フェネチリデンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９８】

用語「ヘテロアリーレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するヘテロアリール系を表す。ただし、ヘテロアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例はピリジレン、ピローレン、チアゾール-ジイル、イミダゾール-ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【００９９】

用語「ヘテロアリールアルキレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するヘテロアリールアルキル系を表し、ただし、ヘテロアリールアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例はピリジン－２－エチレン、チアゾール－２－メチレン、イミダゾール－２－エチレン、ピリミジン－２－メチレンなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１００】

用語「縮合ビシクリレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有する縮合ビシクリル系を表し、ただし、縮合ビシクリルは本発明に定義されている通りである。このような例は、ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３、６－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１０１】

用語「縮合ヘテロビシクリレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有する縮合ヘテロビシクリル系を表す。このような例は、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３、６－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１０２】

用語「縮合ビシクリレンアルキル」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有する縮合ビシクリルアルキルを表し、ただし、縮合ビシクリルアルキルは本発明に定義されている通りである。

【０１０３】

用語「縮合ヘテロビシクリレンアルキル」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有する縮合ヘテロビシクリルアルキルを表し、ただし、縮合ヘテロビシクリルアルキルは本発明に定義されている通りである。

【０１０４】

用語「スピロビシクリレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するスピロビシクリル系を表し、ただし、スピロビシクリルは本発明に定義されている通りである。このような例は５－スピロ［２．４］ヘプタン－５、７－ジイル、スピロ［４．４］ノナン－２、７－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１０５】

用語「スピロヘテロビシクリレン」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するスピロヘテロビシクリル系を表し、ただし、スピロヘテロビシクリルは本発明に定義されている通りである。このような例は５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５、７－ジイル、２－アザスピロ［４．４］ノナン－２、７－ジイルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１０６】

用語「スピロビシクリレンアルキル」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するスピロビシクリルアルキル系を表し、ただし、スピロビシクリルアルキルは本発明に定義されている通りである。

【０１０７】

用語「スピロヘテロビシクリレンアルキル」は分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するスピロヘテロビシクリルアルキル系を表し、ただし、スピロヘテロビシクリルアルキルは本発明に定義されている通りである。

【０１０８】

用語「ヘテロアルキル」は１つ又は複数のヘテロ原子を挿入できるアルキル鎖を表し、ただし、アルキル及びヘテロ原子は本発明に定義されている通りである。特に明記しない限り、ヘテロアルキルは１－１０個の炭素原子を含み、別の実施形態において、ヘテロアルキルは１－８個の炭素原子を含み、別の実施形態において、ヘテロアルキルは１－６個の炭素原子を含み、別の実施形態において、ヘテロアルキルは１－４個の炭素原子を含み、別の実施形態において、ヘテロアルキルは１－３個の炭素原子を含む。このような例はCH_3OCH_2－、$CH_3CH_2OCH_2$－、CH_3SCH_2－、$(CH_3)_2NCH_2$－、$(CH_3)_2CH_2OCH_2$－、$CH_3OCH_2CH_2$－、$CH_3CH_2OCH_2CH_2$－などを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１０９】

用語「脂環族基」、「環状脂肪族基」、「炭素環」、「カルボシクリル」又は「シクロアルキル」は非芳香族の飽和又は部分的に不飽和の、ヘテロ原子を含まない１価又は多価の環を指し、ただし、炭素原子３～１２個の単環、又は炭素原子７～１２個の二環を含む。７－１２個の原子を有する二環式炭素環はビシクロ［４，５］、［５，５］、［５，６］又は［６，６］系であってもよく、同時に、９又は１０個の原子を有する二環式炭素環はビシクロ［５，６］又は［６，６］系であってもよい。好適な環状脂肪族基はシクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。環状脂肪族基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンチル－１－エニル、１－シクロペンチル－２－エニル、１－シクロペンチル－

３－エニル、シクロヘキシル、１－シクロヘキシル－１－エニル、１－シクロヘキシル－２－エニル、１－シクロヘキシル－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記「環状脂肪族基」又は「炭素環」、「カルボシクリル」、「シクロアルキル」は置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１０】

用語「シクロアルキルオキシ」又は「カルボシクロオキシ」は、任意に置換されたシクロアルキル又はカルボシクリルを含み、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子により他の分子と結合し、このような例は、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヒドロキシで置換されたシクロプロピルオキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１１】

用語「シクロアルキルアミノ」は、１つ又は２つの任意に置換されたシクロアルキルで置換されるアミノを表し、ただし、シクロアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ヒドロキシで置換されたシクロプロピルアミノ、ジシクロヘキシルアミノ、ジシクロプロピルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１２】

用語「カルボシクロオキシアルコキシ」は、１つ又は複数のカルボシクロオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びカルボシクロオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルオキシメトキシ、シクロプロピルオキシエトキシ、シクロペンチルオキシエトキシ、シクロヘキシルオキシエトキシ、シクロヘキセニル－３－オキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１３】

用語「シクロアルキルオキシ脂肪族基」は、１つ又は複数の任意に置換されたシクロアルキルオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びシクロアルキルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルオキシメチル、シクロプロピルオキシエチル、シクロペンチルオキシメチル、シクロペンチルオキシエチル、シクロヘキシルオキシエチル、ハロシクロプロピルオキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１４】

用語「シクロアルキルアミノ脂肪族基」は、１つ又は複数の任意に置換されたシクロアルキルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びシクロアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロペンチルアミノメチル、シクロペンチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル、ハロシクロプロピルアミノエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１５】

用語「シクロアルキル脂肪族基」は、１つ又は複数のシクロアルキル置換された脂肪族基を表し、ただし、シクロアルキル及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１１６】
用語「シクロアルキルアルコキシ」（「カルボシクリルアルコキシ」）は、１つ又は複数のシクロアルキル（カルボシクリル）で置換されたアルコキシを表し、ただし、シクロアルキル（カルボシクリル）及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロペンチルエトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロプロピルプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１１７】
用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環族」又は「複素環の」はここで互換的に使用され、全て単環、二環、又はトリシクロ環系を指し、ただし、環上の１つ又は複数の原子は独立して、任意にヘテロ原子で置換され、前記ヘテロ原子は本発明に定義されている通りであり、環は完全に飽和してもよく１つ又は複数の不飽和単位を含んでもよいが、芳香族類ではなく、１つの結合点のみを有して他の分子と結合する。環上の１つ又は複数の水素原子は独立して、任意に１つ又は複数の本発明に説明された置換基で置換される。ある実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環族」又は「複素環の」基は３－７員環の単環（炭素原子１－６個及びＮ、Ｏ、Ｐ、Ｓから選ばれるヘテロ原子１－３個であり、ここで、Ｓ又はＰは任意に１つ又は複数の酸素原子で置換され、例えばＳＯ、SO_2、ＰＯ、PO_2のような基を得て、かかる環は三員環である場合、その中に１個のみのヘテロ原子がある）、又は７－１０員の二環（炭素原子４－９個及びＮ、Ｏ、Ｐ、Ｓから選ばれるヘテロ原子１－３個であり、ここで、Ｓ又はＰは任意に１つ又は複数の酸素原子で置換され、例えばＳＯ、SO_2、ＰＯ、PO_2のような基を得る）である。
【０１１８】
ヘテロシクリルは炭素基又はヘテロ原子基であってもよい。「ヘテロシクリル」は同様に複素環基と飽和又は部分的に不飽和の環又は複素環とが縮合してなる基を含む。複素環の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、エポキシプロピル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、４－メトキシ－ピペリジン－１－イル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－１－イル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、ピロリン－１－イル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、ジヒドロインドリル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロチエニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル、１，２，６－チアジアジン－１，１－ジオキシ－２－イル、４－ヒドロキシ－１，４－アザホスフィン－４－オキシド－１－イル、２－ヒドロキシ－１－（ピペラジン－１－イル）エタノン－４－イル、２－ヒドロキシ－１－（５，６－ジヒドロ－１，２，４－トリアジン－１（４Ｈ）－イル）エタノン－４－イル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－１，２，４－オキサジアジン－４－イル、２－ヒドロキシ－１－（５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）エタノン－４－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプチル、アザビシクロ［２．２．２］ヘキシル、２－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－［１，２，４］トリアゾール［１，５－ｃ］ピリミジン－６－イル、４，５，６，７－テトラヒドロイソオキサゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－５－イル、３Ｈ－インドリル－２－オキソ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル、２－オキソ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－５－イル、キノリジニル及びＮ－ピリジル尿素を含むが、これらに限定されるものではない。ヘテロシクリルの例は、さらに１，１－ジオキソチオモルホリニル、及び環上の２つの炭素原子が酸素原子で置換されたピリミジンジオン基を含む。且つ、前記ヘテロシクリルは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基はオキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ

、アミノ、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１９】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキルを含み、用語「ヘテロシクリルアルコキシ」は、ヘテロシクリルで置換されたアルコキシを含み、ただし、酸素原子が分子の残りの部分と結合し、用語「ヘテロシクリルアルキルアミノ」は、ヘテロシクリルで置換されたアルキルアミノを含み、ただし、窒素原子が分子の残りの部分と結合する。ただし、ヘテロシクリル、アルキル、アルコキシ及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール－２－イルメチル、モルホリン－４－イルエチル、モルホリン－４－イルエトキシ、ピペラジン－４－イルエトキシ、ピペリジン－４－イルエチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２０】

用語「ヘテロシクリル脂肪族基」は、ヘテロシクリルで置換された脂肪族基を表し、ただし、ヘテロシクリル及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール－２－メチル、ピペリジン－２－エチル、ピペラジン－２－エチル、ピペリジン－２－メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２１】

用語「ヘテロシクリルオキシ」は、任意に置換されたヘテロシクリルを含み、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、ただし、酸素原子は分子の残りの部分と結合し、このような例は、ピロール－２－オキシ、ピロール－３－オキシ、ピペリジン－２－オキシ、ピペリジン－３－オキシ、ピペラジン－２－オキシ、ピペリジン－４－オキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２２】

用語「ヘテロシクリルアミノ」は、１つ又は２つのヘテロシクリルで置換されたアミノを表し、ただし、窒素原子は分子の残りの部分と結合し、且つヘテロシクリルが本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール－２－アミノ、ピロール－３－アミノ、ピペリジン－２－アミノ、ピペリジン－３－アミノ、ピペリジン－４－アミノ、ピペラジン－２－アミノ、ジピロール－２－アミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２３】

用語「ヘテロシクリルオキシアルコキシ」は、１つ又は複数のヘテロシクリルオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びヘテロシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール－２－オキシメトキシ、ピロール－３－オキシエトキシ、ピペリジン－２－オキシエトキシ、ピペリジン－３－オキシエトキシ、ピペラジン－２－オキシメトキシ、ピペリジン－４－オキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２４】

用語「ヘテロシクリルオキシ脂肪族基」は、１つ又は複数のヘテロシクリルオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロシクリルオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピロール－２－オキシメチル、ピペラジン－３－オキシエチル、ピペラジン－２－オキシエチル、モルホリン－２－オキシメチル、ピペリジン－２－オキシエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２５】

用語「ヘテロシクリルアミノ脂肪族基」は、１つ又は複数のヘテロシクリルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロシクリルアミノは本発明に定義さ

れている通りであり、このような例は、ピロール－２－アミノメチル、ピペラジン－３－アミノエチル、ピペラジン－２－アミノエチル、ピペリジン－２－アミノエチル、モルホリン－２－アミノメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１２６】

用語「ヘテロ原子」は、１つ又は複数のＯ、Ｓ、Ｎ、Ｐ及びＳｉ原子を指し、Ｎ、Ｓ及びＰの任意の酸化形態、第一級、第二級、第三級アミン及び第四級アンモニウム塩の形態、或いは複素環における窒素原子上の水素が置換される形態、例えばＮ（例えば３、４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルにおけるＮ）、ＮＨ（例えばピロリジニルにおけるＮＨ）又はＮＲ（例えばＮ－置換のピロリジニルにおけるＮＲ）を含む。

【０１２７】

用語「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを指す。

【０１２８】

本発明において使用される用語「不飽和の」は、部分的に不飽和単位を１つ又は複数含む構造を表す。

【０１２９】

本発明において使用される用語「アルコキシ」はアルキルが本発明により定義されるように、酸素原子を介して主要な炭素鎖に結合することに関し、このような例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記アルコキシは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基はヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、メルカプト、ニトロなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１３０】

用語「ヒドロキシ置換アルコキシ」は、１つ又は複数のヒドロキシ置換アルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ヒドロキシメトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、２－ヒドロキシプロポキシ、２－ヒドロキシイソプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３１】

用語「アミノアルコキシ」は、１つ又は複数のアミノで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、アミノメトキシ、２－アミノエトキシ、２－アミノプロポキシ、２－アミノイソプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３２】

用語「アジドアルコキシ」は、１つ又は複数のアジドで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、２－アジドエトキシ、３－アジドプロポキシ、２－アジドプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３３】

用語「アルコキシアルコキシ」は、１つ又は複数のアルコキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３４】

本発明において使用される用語「アルコキシ脂肪族基」は、１つ又は複数のアルコキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロペニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３５】

本発明において使用される用語「アルキルアミノ脂肪族基」は、１つ又は複数のアルキルアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ジメチルアミノエチル、メチルアミノエチ

ル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３６】

本発明において使用される用語「アルキルチオ脂肪族基」は、１つ又は複数のアルキルチオで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアルキルチオは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メチルチオエチル、メチルチオプロピル、エチルチオエチル、メチルチオプロペニルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３７】

用語「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」及び「ハロアルコキシ」は、１つ又は複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル又はアルコキシを表し、このような例は、トリフルオロメチル、２－クロロ－ビニル、トリフルオロメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１３８】

用語「アリール」は、単独で使用されるか、又は「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」又は「アリールオキシアルキル」の大部として、６－１４員環を含む単環、二環、及びトリシクロ環の炭素環系を表し、ただし、少なくとも１つの環系は芳香族であり、ただし、各環系は３－７員環を含み、且つ一個の付着点のみが分子の残りの部分と結合する。用語「アリール」は用語「芳香環」と互換性を持って使用されて、例えば芳香環はフェニル、ナフチル及びアントラセニルを含んでもよい。且つ、前記アリールは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１３９】

用語「アリール脂肪族基」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルエチル、フェニルメチル、ｐ－トリルエチル、スチリルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１４０】

用語「アリールオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるアリールを含み、ただし、アリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシ、メチルフェノキシ、エチルフェノキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１４１】

用語「アリールアミノ」は、１つ又は２つの任意に置換されたアリールで置換されたアミノを表し、ただし、アリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルアミノ、ｐ－フルオロフェニルアミノ、ジフェニルアミノ、ジトリルアミノ、ジ－ｐ－トリルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１４２】

用語「アリールオキシアルコキシ」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールオキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びアリールオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシメトキシ、フェノキシエトキシ、フェノキシプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１４３】

用語「アリールオキシ脂肪族基」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、アリールオキシ及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェノキシメチル、フェノキシエチル、メチルフェ

ノキシエチル、フェノキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１４４】
用語「アリールアミノ脂肪族」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールアミノで置換された脂肪族基を表し、ただし、アリールアミノ及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルアミノメチル、フェニルアミノエチル、トリルアミノエチル、フェニルアミノプロピル、フェニルアミノアリルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１４５】
用語「アリールアルコキシ」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールで置換されたアルコキシを表し、ただし、アリール及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルメトキシ、フェニルエトキシ、ｐ－トリルメトキシ、フェニルプロポキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１４６】
用語「アリールアルキルアミノ」は、１つ又は複数の任意に置換されたアリールで置換されたアルキルアミノを表し、ただし、アリール及びアルコキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、フェニルメチルアミノ、フェニルエチルアミノ、フェニルプロピルアミノ、ｐ－トリルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１４７】
用語「ヘテロアリール」は、単独で使用されるか、或いは「ヘテロアリールアルキル」又は「ヘテロアリールアルコキシ」の大部として、５－１４員環を含む単環、二環、及びトリシクロ環系を表し、ただし、少なくとも１つの環系は芳香族であり、且つ少なくとも１つの環系は１つ又は複数のヘテロ原子を含み、ヘテロ原子は本発明に定義されている通りであり、ただし、各環系は３－７員環を含み、且つ、一個の付着点のみが分子の残りの部分と結合する。用語「ヘテロアリール」は用語「アリール複素環」又は「ヘテロアリール族化合物」と互換性を持って使用される。且つ、前記ヘテロアリールは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。
【０１４８】
別の実施形態において、ヘテロアリール環は、単環である、２－フラニル、３－フラニル、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル、４－メチルイソオキサゾール－５－イル、Ｎ－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、２－ピリミジル、４－ピリミジル、ピリミジン－５－イル、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル）、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル、テトラゾリル（例えば、５－テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、２－トリアゾリル及び５－トリアゾリル）、２－チエニル、３－チエニル、ピラゾリル（例えば、２－ピラゾリル）、イソチアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，３－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾール－２－イル、ピラジニル、ピラジン－２－イル、１、３、５－トリアジニル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン－６－イルを含むが、これらの単環に限定されるものではなく、二環である、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、インドリル（例えば、２－インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、２

－キノリニル、３－キノリニル、４－キノリニル）、及びイソキノリニル（例えば、１－イソキノリニル、３－イソキノリニル又は４－イソキノリニル）も含むが、これらの二環に限定されるものではない。

【０１４９】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子により分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるヘテロアリールを含み、ただし、ヘテロアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン－２－オキシ、チアゾール－２－オキシ、イミダゾール－２－オキシ、ピリミジン－２－オキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１５０】

用語「ヘテロアリールオキシ脂肪族基」は、１つ又は複数の任意に置換されたヘテロアリールオキシで置換された脂肪族基を表し、ただし、脂肪族基及びヘテロアリールオキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン－２－オキシエチル、チアゾール－２－オキシメチル、イミダゾール－２－オキシエチル、ピリミジン－２－オキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１５１】

用語「スルホニル」は、単独で使用されるか又は「アルキルスルホニル」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、それぞれ二価の基－SO_2－を表す。用語「アルキルスルホニル」はアルキルスルホニル（－SO_2アルキル、例えば－SO_2CH_3）を形成するアルキルで置換されたスルホニルを指す。

【０１５２】

用語「スルファミル」、「アミノスルホニル」及び「スルファモイル」は、スルファモイル（－SO_2NH_2）を形成するアミノで置換されたスルホニルを表す。

【０１５３】

用語「カルボキシ」は、単独で使用されるか又は「カルボキシアルキル」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、－CO_2Hを表す。

【０１５４】

用語「カルボニル」は、単独で使用されるか又は「アミノカルボニル」や「アシロキシ」のように他の用語と組み合わせて使用されるかにかかわらず、－（Ｃ＝Ｏ）－を表す。

【０１５５】

用語「カルボキシアルコキシ」は、１つ又は複数のカルボキシで置換されたアルコキシを表し、ただし、アルコキシ及びカルボキシは本発明に定義されている通りであり、このような例は、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１５６】

用語「アラルキル」は、アリールで置換されたアルキルを含む。ある実施形態において、アラルキルは、「低級アラルキル」基、即ちC_{1-6}のアルキルと結合するアリールを表す。別の実施例において、アラルキルは、C_{1-3}のアルキルを含む「フェニルアルキレン」を指す。ただし、具体的な例は、ベンジル、ジフェニルメチル、フェニルエチルを含む。アリールアルキル上のアリールはさらにハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル及びハロアルコキシで置換されてもよい。

【０１５７】

用語「アルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合したC_{1-10}直鎖又は分岐鎖のアルキルを含む。ある実施形態において、アルキルチオは低級C_{1-3}アルキルチオであり、このような例は、メチルチオ（CH_3S－）などを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１５８】

用語「ハロアルキルチオ」は、二価の硫黄原子に結合したC_{1-10}のハロアルキルを含む。ある実施形態において、ハロアルキルチオは、低級C_{1-3}ハロアルキルチオであり、このような例は、トリフルオロメチルチオなどを含むが、これらに限定されるもので

はない。

【０１５９】

用語「アルキルアミノ」は、「Ｎ－アルキルアミノ」及び「Ｎ、Ｎ－ジアルキルアミノ」を含み、ただし、アミノはそれぞれ独立に１つ又は２つのアルキルで置換される。ある実施形態において、アルキルアミノは１つ又は２つのC_{1-6}アルキルが窒素原子に結合した低級アルキルアミノである。別の実施例において、アルキルアミノはC_{1-3}の低級アルキルアミノである。好適なアルキルアミノはアルキルアミノ又はジアルキルアミノであってもよく、このような例は、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－エチルアミノ、Ｎ、Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ、Ｎ－ジエチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６０】

用語「アルキルアミノハロアルコキシ」は、１つ又は複数のアルキルアミノで置換されたハロアルコキシを表し、ただし、ハロアルコキシ及びアルキルアミノは本発明に定義されている通りであり、このような例は、メチルアミノジフルオロメトキシ、エチルアミノトリフルオロメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６１】

用語「ヘテロアリールアミノ」は、１つ又は２つのヘテロアリールで置換されたアミノを表し、ただし、ヘテロアリールは本発明に定義されている通りであり、このような例は、Ｎ－チエニルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。ある実施形態において、ヘテロアリールアミノ上のヘテロアリール環はさらに置換されてもよい。

【０１６２】

用語「ヘテロアリール脂肪族基」は、１つ又は複数のヘテロアリールで置換された脂肪族基を表し、ただし、ヘテロアリール及び脂肪族基は本発明に定義されている通りであり、このような例は、チオフェン－２－プロペニル、ピリジン－４－エチル、イミダソール－２－メチル、フラン－２－エチル、インドール－３－メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６３】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、１つ又は複数のヘテロアリールで置換されたアルキルを表し、ただし、ヘテロアリール及びアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、イミダソール－２－メチル、フラン－２－エチル、インドール－３－メチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６４】

用語「ヘテロアリールアルキルアミノ」は、窒素原子を含み、且つその窒素原子を介して他の基に結合するヘテロアリールアルキルを含み、ただし、ヘテロアリールアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン－２－イルメチルアミノ、チアゾール－２－イルエチルアミノ、イミダソール－２－イルエチルアミノ、ピリミジン－２－イルプロピルアミノ、ピリミジン－２－イルメチルアミノなどを含むが、これらに限定されるものではない。

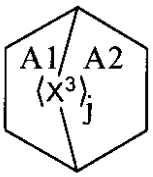
【０１６５】

用語「アミノアルキル」は、１つ又は複数のアミノで置換されたC_{1-10}直鎖又は分岐鎖アルキルを含む。ある実施形態において、アミノアルキルは１つ又は複数のアミノで置換されたC_{1-6}「低級アミノアルキル」であり、このような例は、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル及びアミノヘキシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６６】

用語「アルキルアミノアルキル」はアルキルアミノで置換されたアルキルを含む。ある実施形態において、アルキルアミノアルキルはC_{1-6}低級アルキルアミノアルキルである。別の実施形態において、アルキルアミノアルキルはC_{1-3}低級アルキルアミノアルキルである。好適なアルキルアミノアルキルはモノアルキル又はジアルキル置換のものであり、このような例は、Ｎ－メチルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチル、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【０１６７】
用語「カルボキシアルキル」は、１つ又は複数のカルボキシで置換されたＣ$_{1-10}$直鎖又は分岐鎖アルキルを含み、このような例は、カルボキシメチル、カルボキシプロピルなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１６８】
用語「アリールオキシ」は、本発明により定義されるように、酸素原子と結合し、且つ酸素原子を介して分子の残りの部分と結合した、任意に置換されるアリールを含み、このような例は、フェノキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１６９】
用語「ヘテロアリールアルコキシ」は、酸素原子を含み、且つその酸素原子を介して他の基に結合するヘテロアリールアルキルを含み、ただし、ヘテロアリールアルキルは本発明に定義されている通りであり、このような例は、ピリジン－２－イルメトキシ、チアゾール－２－イルエトキシ、イミダゾール－２－イルエトキシ、ピリミジン－２－イルプロポキシ、ピリミジン－２－イルメトキシなどを含むが、これらに限定されるものではない。
【０１７０】
用語「シクロアルキルアルキル」は任意に置換されるシクロアルキルで置換されたアルキルを表し、このような例は、シクロヘキシルメチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。前記シクロアルキルはさらにハロゲン、アルキル、アルコキシ及びヒドロキシで置換されてもよい。
【０１７１】
用語「縮合二環」、「縮合環」、「縮合ビシクリル」、「縮合シクリル」は、飽和又は不飽和の縮合環系又は架橋環系を表し、非芳香族の縮合環系又は架橋環系に関し、式（ａ１）で示されるように、即ち、環Ａ１及び環Ａ２は１つの結合、１つのアルキル鎖又は一つのヘテロアルキル鎖を共有し、ただし、ｊが０、１、２、３又は４である。このような系は、その中心構造に芳香環もヘテロ芳香環も含まない（しかし、芳香族置換は有していてもよい。）が、孤立又は共役した不飽和状態を含んでもよい。縮合二環における各環は炭素環又はヘテロ脂環族であってもよく、このような例は、ヘキサヒドロフロ［３，２－ｂ］フラン、２，３，３ａ，４，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－インデン、７－アザビシクロ［２．３．０］ヘプタン、縮合ビシクロ［３．３．０］オクタン、縮合ビシクロ［３．１．０］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、１，２，３，４，４ａ，５，８，８ａ－オクタヒドロナフタレンなどを含むが、これらに限定されるものではなく、これらは、すべて縮合二環系又は架橋環系に含まれる。且つ、前記縮合ビシクリルは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシであってもよいが、これらに限定されるものではない。
【化４７】



（ａ１）

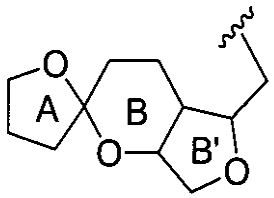
【０１７２】
用語「縮合ヘテロビシクリル」は、飽和又は不飽和の縮合環系又は架橋環系を表し、非

芳香族の縮合環系又は架橋環系に関する。このような系は、その中心構造に、芳香環もヘテロ芳香環も含まない（しかし、芳香族置換は有していてもよい。）、孤立又は共役した不飽和状態を含んでもよい。且つ、少なくとも１つの環系は１つ又は複数のヘテロ原子を含み、ただし、各環系は３－７員環を含み、即ち、炭素原子１－６個及びＮ、Ｏ、Ｐ、Ｓから選ばれるヘテロ原子１－３個を含み、ここで、Ｓ又はＰは任意に１つ又は複数の酸素原子で置換され、例えばＳＯ、SO_2、ＰＯ、PO_2のような基が得られ、このような例は、ヘキサヒドロ－フロ［３，２－ｂ］フラン、６－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン、２－アザビシクロ［３．１．０］ヘプタン、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘプタン、３－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記縮合ヘテロビシクリルは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１７３】

用語「スピロシクリル」、「スピロ環」、「スピロビシクリル」、「スピロ二環」は、別の環の特定の環炭素から生じる環を表す。例えば、環Ａ及び環Ｂは、２つの飽和した環系間で炭素原子を共有し、「スピロ環」と称される。スピロ環における各環は炭素環でもよく、ヘテロ脂肪族でもよい。このような例は、２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナン－２－イル、７－オキソ－２－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル、４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、４－オキサスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、スピロ［２．４］ヘプチル、スピロ［４．４］ノニル、７－ヒドロキシ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イルなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記スピロビシクリルは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【化４８】



【０１７４】

用語「スピロビシクリレン」は、分子の残りの部分と結合する２つの結合点を有するスピロビシクリル系を表し、ただし、スピロビシクリルは本発明に定義されている通りである。

【０１７５】

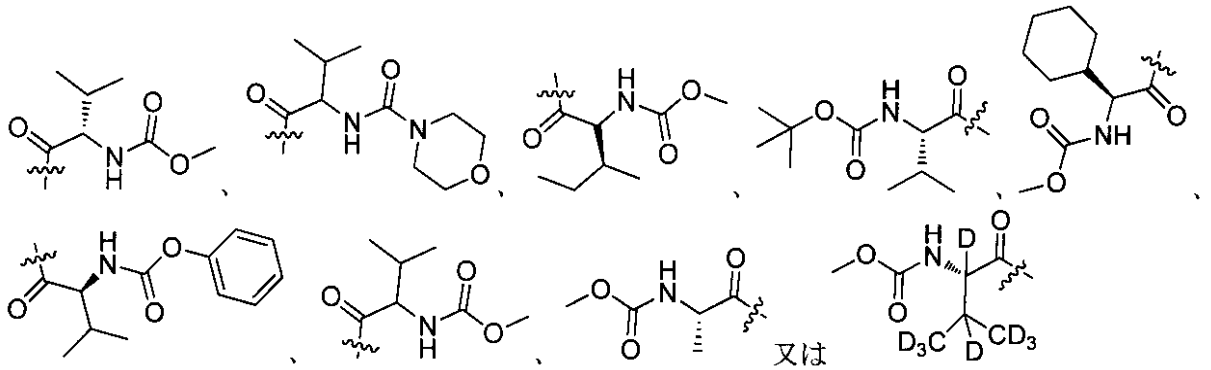
用語「スピロヘテロビシクリル」は、環が別の環から生じる特定の環状炭素を表す。例えば、上記に示されるように、環Ａ及び環Ｂは、２つの飽和した環系間で一個の炭素原子を共有し、「スピロ環」と称される。且つ少なくとも１つの環系は１つ又は複数のヘテロ原子を含み、ただし、各環系は３－７員環を含み、即ち、炭素原子１－６個及びＮ、Ｏ、

Ｐ、Ｓから選ばれるヘテロ原子１－３個を含み、ここで、Ｓ又はＰは任意に１つ又は複数の酸素原子で置換され、例えばＳＯ、ＳＯ$_2$、ＰＯ、ＰＯ$_2$のような基が得られ、このような例は、４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、４－オキサスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、７－ヒドロキシ－５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－イル、５－アザスピロ［２．４］ヘプタン－６－イル、１，４－ジオキソ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－８－イルなどを含むが、これらに限定されるものではない。且つ、前記スピロヘテロビシクリルは置換又は無置換であってもよく、ただし、置換基は、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）－、ヒドロキシ置換アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、カルボキシアルコキシなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１７６】

本発明に係るα－アミノ酸から誘導される基はα－アミノ酸のカルボキシからヒドロキシを除いた基であり、Ｘ又はＸ’と結合し、且つ、前記α－アミノ酸は任意に重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ヒドロキシ又はシアノから選ばれる１つ又は複数の置換基で置換されてもよい。例えば、

【化４９】

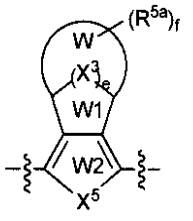


である。

【０１７７】

本発明において説明するように、置換基から環の中心へ１つの結合が描かれた環系（式（ａ）に示す。）は、置換基（Ｒ^{5a}）$_f$が環上の任意の置換可能な位置で置換できることを表す。例えば、式（ａ）はＷ１環、Ｗ２環又はＷ環上の任意の置換可能な位置が置換されてもよい。

【化５０】

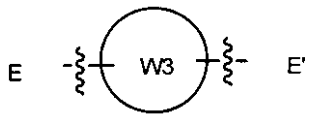


（ａ）

【０１７８】

本発明に説明されるように、環系に分子の残りの部分と結合する２つの結合点があり、式（ｂ）で表されるように、分子の残りの部分と結合するのはＥ端でもよく、Ｅ’端でもよく、即ち、両端の結合方式が互換的に使用される。

【化５１】

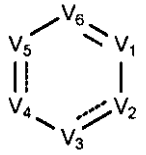


（ｂ）

【０１７９】

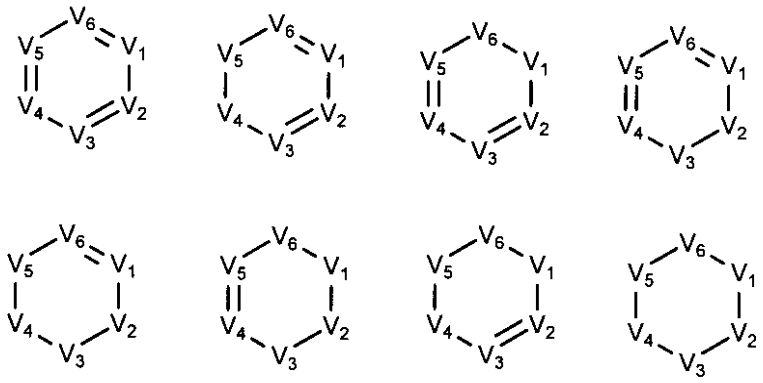
本発明に説明されるように、環系内の破線は、二重結合又は単結合を表す。例えば、式（ｃ）の構造は、式（ｄ）から選ばれたいずれかの構造を表す。

【化５２】



（ｃ）

【化５３】



（ｄ）

【０１８０】

特に明記しない限り、本発明に説明された構造式は、すべての異性体形態（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、及び幾何異性体（若しくは配座異性体））、例えば、各不斉中心に関するＲ及びＳ配置、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、並びに（Ｚ）及び（Ｅ）配座異性体を含む。従って、本発明の化合物の単独の立体化学的異性体又はその鏡像異性体、ジアステレオマー、又は幾何異性体（若しくは配座異性体）の混合物は、いずれも本発明の範囲内である。

【０１８１】

本発明において使用される用語「プロドラッグ」は、インビボにおいて式（Ｉ）で表される化合物に変換された化合物を表す。このような変換は、例えば、プロドラッグの血液中の加水分解、又は血液若しくは組織における親形への酵素的変換により影響を受ける。本発明におけるプロドラッグ系化合物は、エステルであってもよく、従来の発明においてプロドラッグとして利用され得るエステルは、フェニルエステル類、脂肪族（C_{1-24}）エステル類、アシルオキシメチルエステル類、炭酸エステル、カルバミン酸エステル類、及びアミノ酸エステル類である。例えば、本発明における化合物はヒドロキシを含み、つまり、それをアシル化してプロドラッグ形態の化合物が得られる。他のプロドラッグ形態は、リン酸エステルを含み、例えば、これらのリン酸エステル系化合物は親化合物上のヒドロキシのリン酸化により得られる。プロドラッグの詳細な論議はＴ．Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｖ．Ｓｔｅｌｌａ，Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｖｏｌ．１４ ｏｆ ｔｈｅ Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐ

osium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255－270, and S. J. Hecker et al, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51、2328－2345を参照できる。

【０１８２】

特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体形態は本発明の範囲内に含まれる。また、特に明記しない限り、本発明に説明された化合物の構造式は１つ又は複数の原子が異なる濃縮同位元素を含む。

【０１８３】

「代謝産物」は、具体的な化合物又はその塩がインビボでの代謝作用により得られる生成物である。化合物の代謝産物は、当該技術分野において公知の技術を用いて同定され、それらの活性は、本発明に説明された試験の方法を用い決定される。このような生成物は、投与された化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的開裂などの方法により得られる。従って、本発明は、化合物の代謝産物を含み、本発明の化合物を哺乳動物と十分な時間接触させることにより生じる代謝産物を含む。

【０１８４】

本発明において使用される立体化学の定義及び慣例の使用は、一般には、S. P. Parker, Ed., McGraw－Hill Dictionary of Chemical Terms（１９８４）McGraw－Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley&Sons, Inc., New York, １９９４を参照する。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含むことができ、従って、異なる立体異性体が存在する。本発明の化合物のすべての立体異性形態は、ジアステレオマー、鏡像異性体、アトロプ異性体及びそれらの混合物、例えばラセミ混合物を含むが、これらに限定されるものではなく、それらは、本発明の一部を形成する。多くの有機化合物は、光学活性形態で存在し、即ちこれらは平面偏光の面を回転する能力を有する。光学活性化合物を説明する時、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の分子の絶対配置を表すことに使用される。接頭辞ｄ及びｌ又は（＋）及び（－）は、化合物による平面偏光の回転の符号を命名することに使用され、（－）又はｌは、化合物が左旋性であることを指し、接頭辞（＋）又はｄは化合物が右旋性であることを指す。これらの立体異性体は、化学構造が同じであるが、これらの立体構造が異なる。特定の立体異性体は、鏡像異性体であってもよく、異性体の混合物は、一般に、鏡像異性体混合物と称されることが多い。鏡像異性体の５０：５０混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは化学反応過程において立体選択性又は立体特異性が存在しない場合を生じ得る。用語「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」は、光学活性を欠いている、２種類の鏡像異性体の等モル混合物を指す。

【０１８５】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、低いエネルギー障壁により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（即ちプロトトロピー互変異性体）は、ケト－エノール及びイミン－エナミン異性化作用などの、プロトンの移動を介した相互変換を含む。原子価（化合価）互変異性体は、結合電子の再編成による相互変換を含む。

【０１８６】
本発明において使用される「薬学的に許容され得る塩」は、本発明の化合物の有機塩及び無機塩を指す。薬学的に許容され得る塩は、当該技術分野において周知であり、例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，ｄｅｓｃｒｉｂｅ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ ｓａｌｔｓ ｉｎ ｄｅｔａｉｌ ｉｎ Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，６６：１－１９，１９７７．に記載されている。薬学的に許容され得る非毒性の酸より形成される塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩及び過塩素酸塩などのアミノと反応して形成される無機酸塩、及び酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩などの有機酸塩を含み、これらに限定されるものではなくて、或いは、これらの塩はイオン交換法などの書籍・文献に記載されている他の方法を使用することにより得られる。その他の薬学的に許容され得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。好適な塩基から得た塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及びN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$の塩を含む。本発明は、任意のＮを含む基の化合物から形成される第四級アンモニウム塩も想定している。水又は油に溶解性又は分散性の生成物は、第四級アンモニウム化により得られる。アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。薬学的に許容され得る塩は、適当な非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム塩、及び、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸化物、硫酸化物、リン酸化物、硝酸化物、Ｃ１－８スルホン酸化物、及び芳香スルホン酸化物などの対イオンを用いて形成されるアミンのカチオンをさらに含む。

【０１８７】
本発明の「溶媒和物」は、１つ又は複数の溶媒分子と本発明の化合物で形成された複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンを含むが、これらに限定されるものではない。用語「水和物」は、溶媒分子が水である複合体を指す。

【０１８８】
用語「保護基」又は「Ｐｇ」は、他の官能基と反応する時、特定の機能性をブロック又は保護するために一般に使用される置換基を指す。例えば、「アミノ保護基」は、化合物におけるアミノの機能性をブロック又は保護するためにアミノ基に結合された置換基を指し、好適なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢＺ）、及び９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）を含む。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシの機能性をブロック又は保護するためのヒドロキシ基の置換基を指す。好適なヒドロキシ保護基は、アセチル及びシリルを含む。「カルボキシ保護基」は、カルボキシの機能性をブロック又は保護するためのカルボキシ基の置換基を指す。一般的なカルボキシ保護基は、$-CH_2CH_2SO_2Ph$、シアノエチル、２－（トリメチルシリル）エチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチル、２－（ｐ－ニトロフェニルスルホニル）エチル、２－（ジフェニルホスフィノ）－エチル、ニトロエチルなどを含む。保護基の一般的な説明については、Ｔ Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏ

hn Wiley&Sons, New York, 1991；and P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, Stuttgart, 2005を参照できる。

本発明の化合物の説明

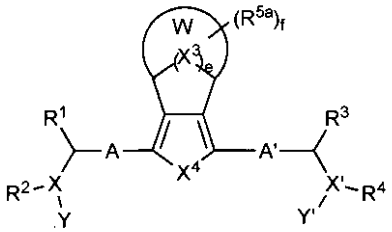
【０１８９】

本明細書には、ＨＣＶ感染症を阻害する上で、特に非構造５Ａ（「ＮＳ５Ａ」）タンパク質の活性を阻害する上で有用な架橋環化合物及その医薬製剤が提供される。

【０１９０】

一側面において、本明細書には、以下に示す式（Ｉ）：

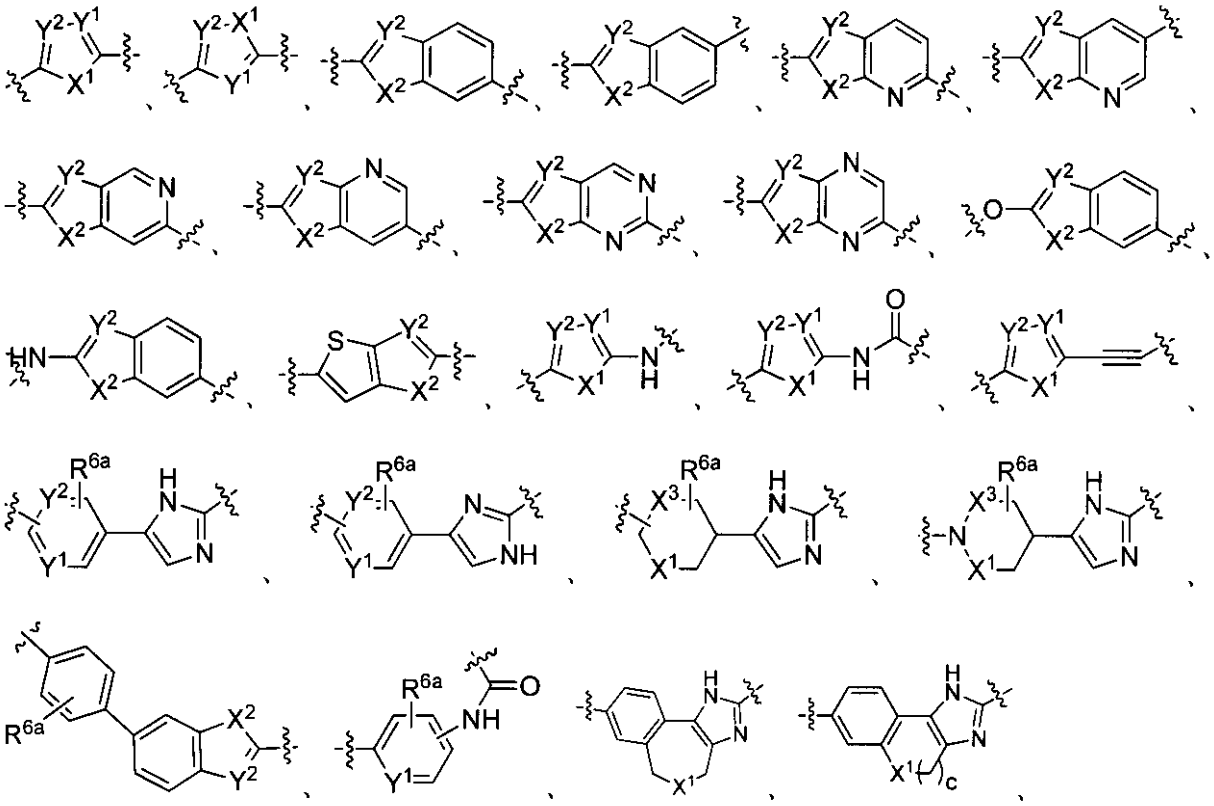
【化５４】



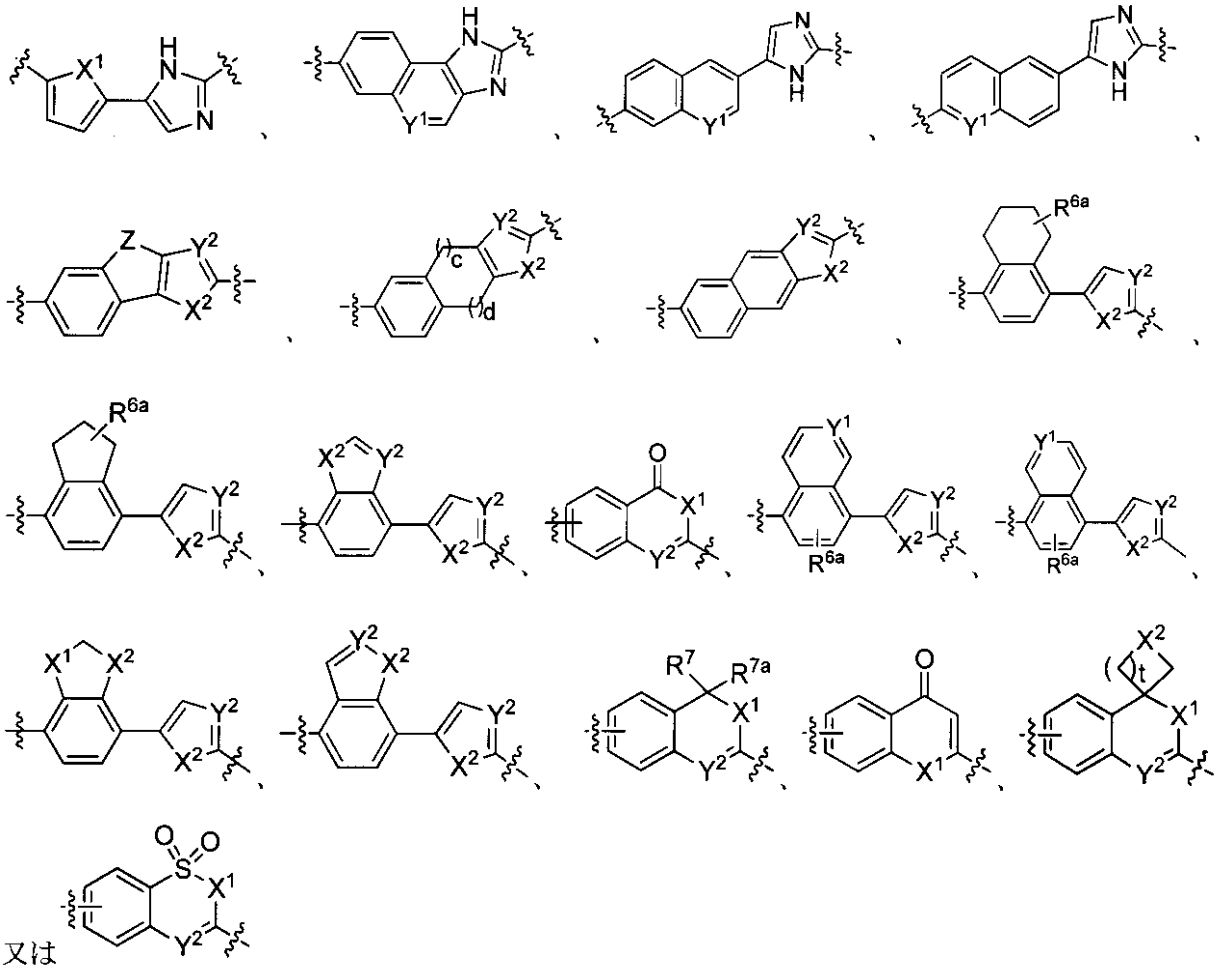
（Ｉ）

［式中、Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、又は－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化５５－１】



【化５５－２】



又は

であり、

ここで、各Ｘ^{1}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｘ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ又はＳであり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり

Ｘ^{4}は（ＣＲ^{7}Ｒ^{7a}）$_{n}$、

【化５６】

、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

【化５７】

はカルボシクリル又はヘテロシクリルであり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

Ｚは独立に－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｎ＝ＣＨ－、－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－、又は－（ＣＨ$_{2}$）$_{a}$－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$－であり、ここで、各ａ及びｂは独立に０、１、２又は３であり、

各ｃは独立に１又は２であり、

各ｄは独立に１又は２であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

各ｐは独立に０、１、２又は３であり、
各ｒは独立に０、１、又は２であり、
ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＳ、Ｏ又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、
ｆは０、１、２、３又は４であり、
Ｘ及びＸ’の各々は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、
Ｙ及びＹ’の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基又はその光学異性体であり、又はＹ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}又は－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}であり、
各Ｕは独立に－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－であり、
各ｔ独立に０、１、２、３又は４であり、
各ｋ独立に０、１又は２であり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}の各々は独立にＨ、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール又はアリールであり、或いはＲ^{1}及びＲ^{2}はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ$_{5-12}$縮合二環、Ｃ$_{5-12}$縮合ヘテロ二環、Ｃ$_{5-12}$スピロ二環又はＣ$_{5-12}$スピロヘテロ二環を形成していてもよく、或いはＲ^{3}及びＲ^{4}はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、Ｃ$_{5-12}$縮合二環、Ｃ$_{5-12}$縮合ヘテロ二環、Ｃ$_{5-12}$スピロ二環又はＣ$_{5-12}$スピロヘテロ二環を形成していてもよく、
各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、
各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキ

ルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、オキソ（＝O）、$R^{7a}R^{7}N-$、$-C(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-OC(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-OC(=O)OR^{7}$、$-N(R^{7})C(=O)NR^{7}R^{7a}$、$-N(R^{7})C(=O)OR^{7a}$、$-N(R^{7})C(=O)-R^{7a}$、$R^{7}R^{7a}N-S(=O)_2-$、$R^{7}S(=O)_2-$、$R^{7}S(=O)_2N(R^{7a})-$、$R^{7a}R^{7}N-$アルキル、$R^{7}S(=O)-$アルキル、$R^{7}R^{7a}N-C(=O)-$アルキル、$R^{7a}R^{7}N-$アルコキシ、$R^{7}S(=O)-$アルコキシ、$R^{7}R^{7a}N-C(=O)-$アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、アラルキル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ又はアリールオキシであり、

各R^{7}及びR^{7a}は独立にH、重水素、F、Cl、脂肪族、ヘテロアルキル、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル又はカルボシクリルであり、R^{7}及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^{7}及びR^{7a}はそれらが結合してる窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^{8}及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシ、アルキル－OC（＝O）－、アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、アルキル－$OS(=O)_c-$、アルキル－$S(=O)_cO-$、アルキル－$S(=O)_c-$、又はアミノスルホニルであり、

各R^{9}、R^{9a}、R^{10}及びR^{11}は独立にH、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、又はシクロアルキルアルキルであり、

各R^{12}は独立に$R^{13a}R^{13}N-$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=S)R^{13}$、$-C(=O)-O-R^{13}$、$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)OR^{13}$、$-N(R^{13})C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$、$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_2-$、$R^{13}S(=O)_2-$、$R^{13}S(=O)_2N(R^{13a})-$、$R^{13}OS(=O)_2-$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、又はR^{11}及びR^{12}は、任意に、結合して４～７員環を形成していてもよく、及び

各R^{13}及びR^{13a}は独立にH、重水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、又はアラルキルであり、

ここで、$-(CR^{8}R^{8a})_n-O-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-C(=O)-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-N(R^{5})-C(=O)-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-N(R^{5})-S(=O)_r-N(R^{5})-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-(CR^{8}R^{8a})_n-N(R^{5})-C(=O)-O-(CR^{8}R^{8a})_p-$、$-[U-(CR$

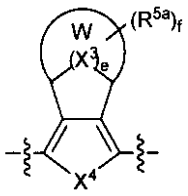
$^{9}R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{11})-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$、$-U-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$、$-[U-(CR^9R^{9a})_t-N(R^{10})-(CR^9R^{9a})_t]_k-U-(CR^9R^{9a})_t-O-(CR^9R^{9a})_t-R^{12}$、$NR^6$、$CR^7R^{7a}$、$CR^7$、$-(CH_2)_a-$、$-CH=CH-$、$-N=CH-$、$-(CH_2)_a-N(R^5)-(CH_2)_b-$、$-(CH_2)_a-O-(CH_2)_b-$、$R^{13a}R^{13}N-$、$-C(=O)R^{13}$、$-C(=S)R^{13}$、$-C(=O)-O-R^{13}$、$-C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-OC(=O)OR^{13}$、$-N(R^{13})C(=O)NR^{13}R^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)OR^{13a}$、$-N(R^{13})C(=O)-R^{13a}$、$R^{13}R^{13a}N-S(=O)_2-$、$R^{13}S(=O)_2-$、$R^{13}S(=O)_2N(R^{13a})-$、$R^{13}OS(=O)_2-$、$R^{7a}R^7N-$、$-C(=O)NR^7R^{7a}$、$-OC(=O)NR^7R^{7a}$、$-OC(=O)OR^7$、$-N(R^7)C(=O)NR^7R^{7a}$、$-N(R^7)C(=O)OR^{7a}$、$-N(R^7)C(=O)-R^{7a}$、$R^7R^{7a}N-S(=O)_2-$、$R^7S(=O)_2-$、$R^7S(=O)_2N(R^{7a})-$、アルキル－OC（＝O）－、アルキル－C（＝O）－、アルキル－OS（＝O）$_c$－、アルキル－S（＝O）$_c$O－、アルキル－S（＝O）$_c$－、$R^7R^{7a}NC(=O)-$、$R^7OC(=O)-$、$R^7C(=O)-$、$R^7R^{7a}NS(=O)-$、$R^7OS(=O)-$、$R^7S(=O)-$、$R^7R^{7a}NS(=O)_2-$、$R^7OS(=O)_2-$、$R^{7a}R^7N-$アルキル、$R^7S(=O)-$アルキル、$R^7R^{7a}N-C(=O)-$アルキル、$R^{7a}R^7N-$アルコキシ、$R^7S(=O)-$アルコキシ、$R^7R^{7a}N-C(=O)-$アルキルアミノ、アルキル、ヘテロアルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、α－アミノ酸から誘導される基、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環、C_{5-12}スピロヘテロ二環、アルコキシ、脂肪族、ハロ脂肪族、ヒドロキシ脂肪族、アミノ脂肪族、アルコキシ脂肪族、アルキルアミノ脂肪族、アルキルチオ脂肪族、アリール脂肪族、ヘテロアリール脂肪族、ヘテロシクリル脂肪族、シクロアルキル脂肪族、アリールオキシ脂肪族、ヘテロシクリルオキシ脂肪族、シクロアルキルオキシ脂肪族、アリールアミノ脂肪族、ヘテロシクリルアミノ脂肪族、シクロアルキルアミノ脂肪族、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ及びアリールオキシの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、シアノ、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルチオ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクリル、メルカプト、ニトロ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、オキソ（＝O）、カルボキシル、ヒドロキシ置換アルコキシ、ヒドロキシ置換アルキル－C（＝O）、アルキル－C（＝O）、アルキル－S（＝O）、アルキル－S（＝O）$_2$－、ヒドロキシ置換アルキル－S（＝O）、ヒドロキシ置換アルキル－S（＝O）$_2$、又はカルボキシル置換アルコキシである。］

を有する化合物又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容され得る塩又はプロドラッグが提供される。

【０１９１】

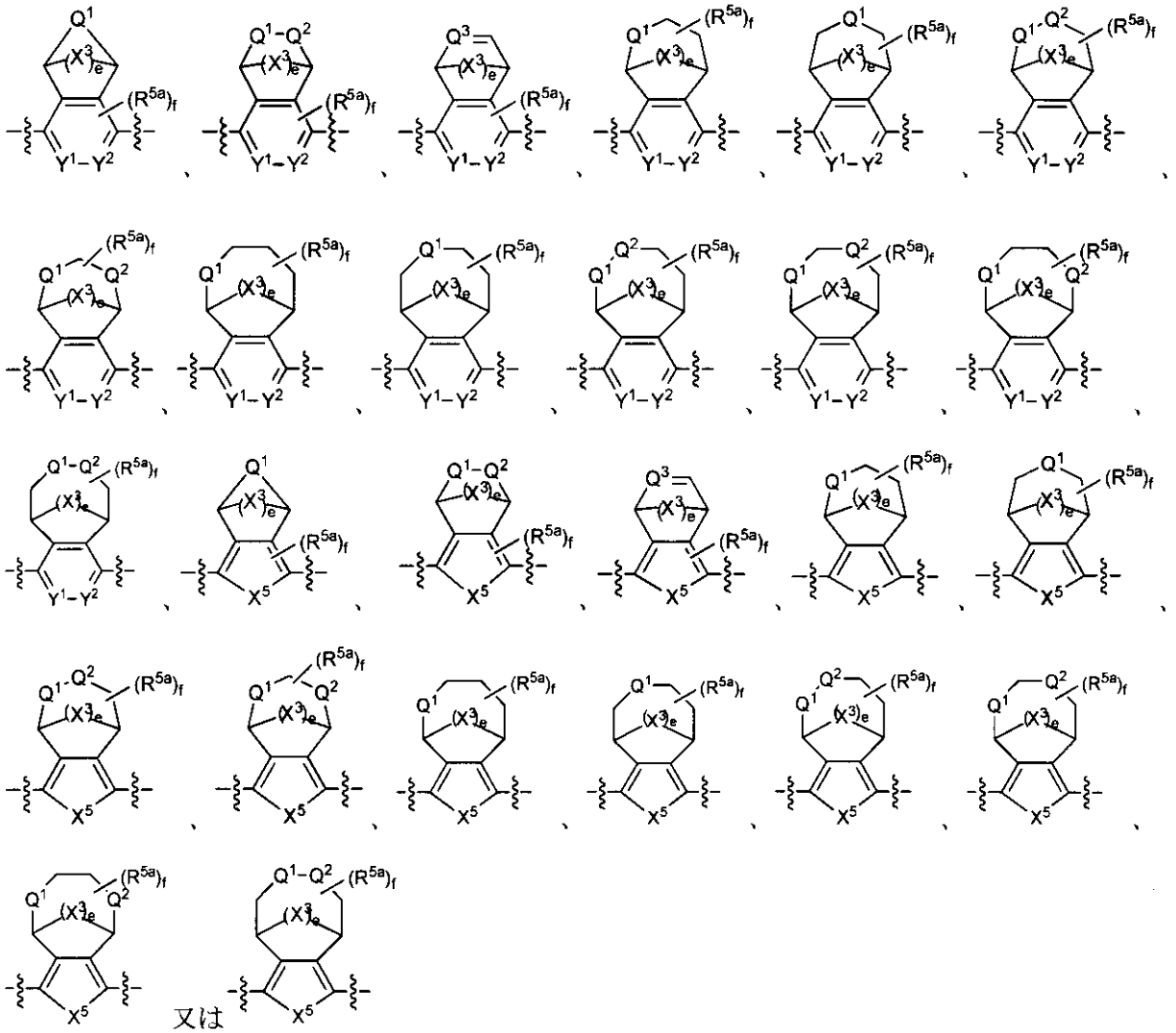
いくつかの実施形態において、

【化５８】



は、

【化５９】



であり、

各Ｙ[1]及びＹ[2]は独立にＮ又はＣＲ[7]であり、

各Ｘ[3]は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ[6]、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ[7]Ｒ[7a]であり、

各Ｘ[5]は独立にＣＲ[7]Ｒ[7a]、Ｏ、Ｓ又はＮＲ[6]であり；

各Ｑ[1]及びＱ[2]は独立にＮＲ[6]、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＲ[7]Ｒ[7a]であり、

各Ｑ[3]は独立にＮ又はＣＲ[7]であり、

各ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ[3]がＳ、Ｏ、又はＮＲ[6]である場合、ｅは１であり、

各ｆは独立に０、１、２又は３であり、

各Ｒ[5a]は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ[7a]Ｒ[7]Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[7a]、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[7a]、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ[7]、－Ｎ（Ｒ[7]）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[7]Ｒ[7a]、－Ｎ（Ｒ[7]）Ｃ（＝

Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{6-10}$アラルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールアミノ、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルアミノ、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキルアミノ又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

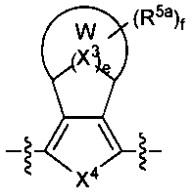
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-9}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-9}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールオキシ、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{2-9}$ヘテロシクリルアミノ、Ｃ$_{3-9}$シクロアルキルアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール又はＣ$_{3-9}$カルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}及はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０１９２】

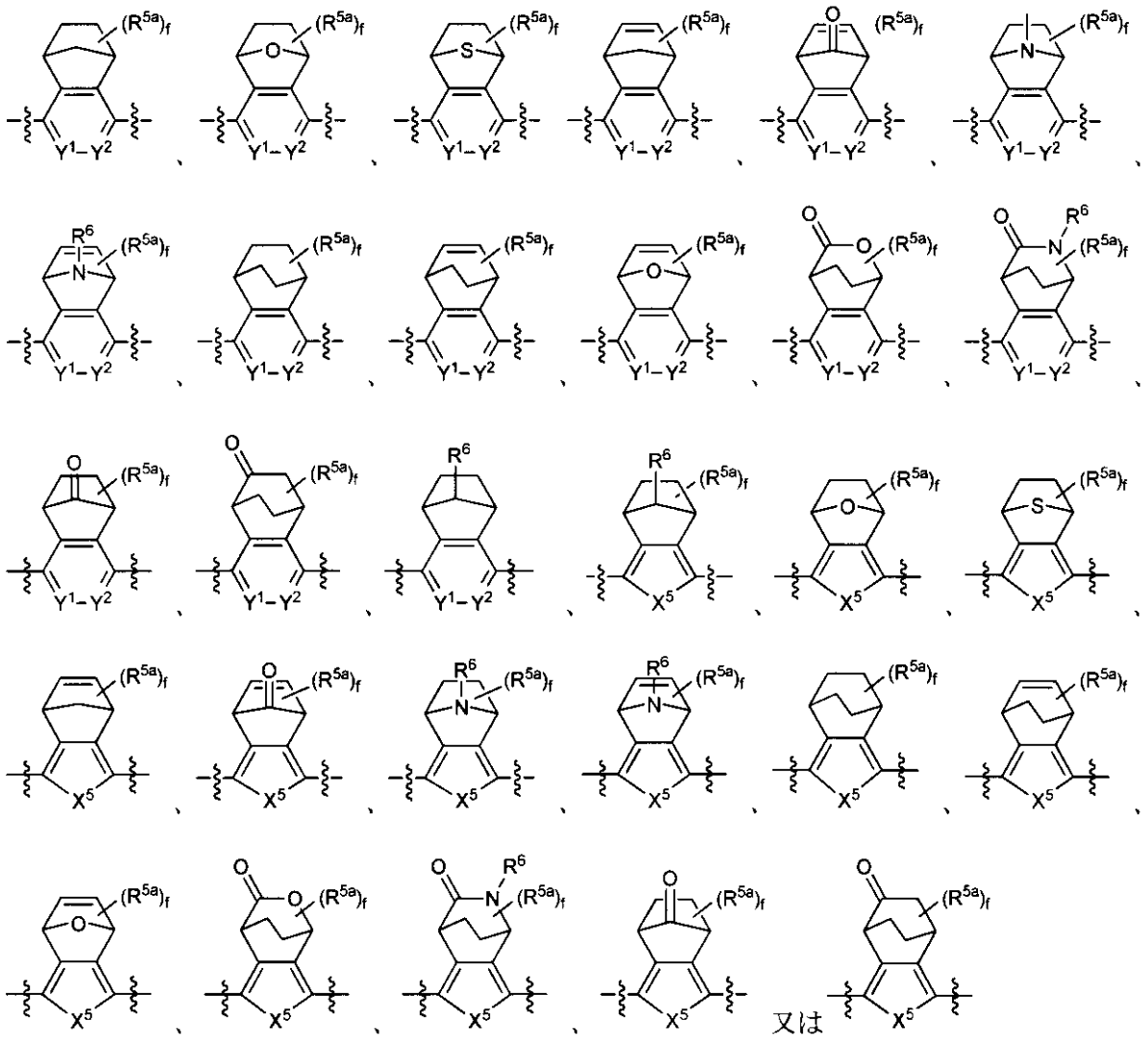
別の実施形態において、

【化６０】



は、

【化６１】



であり、

式中、各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メルカプト、ニトロ、又はＣ$_{1-6}$アルキルアミノであり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{5}は独立にＣＲ^{7}Ｒ^{7a}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

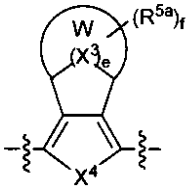
各ｆは独立に０、１、２又は３であり、

各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{3-9}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルである。

【０１９３】

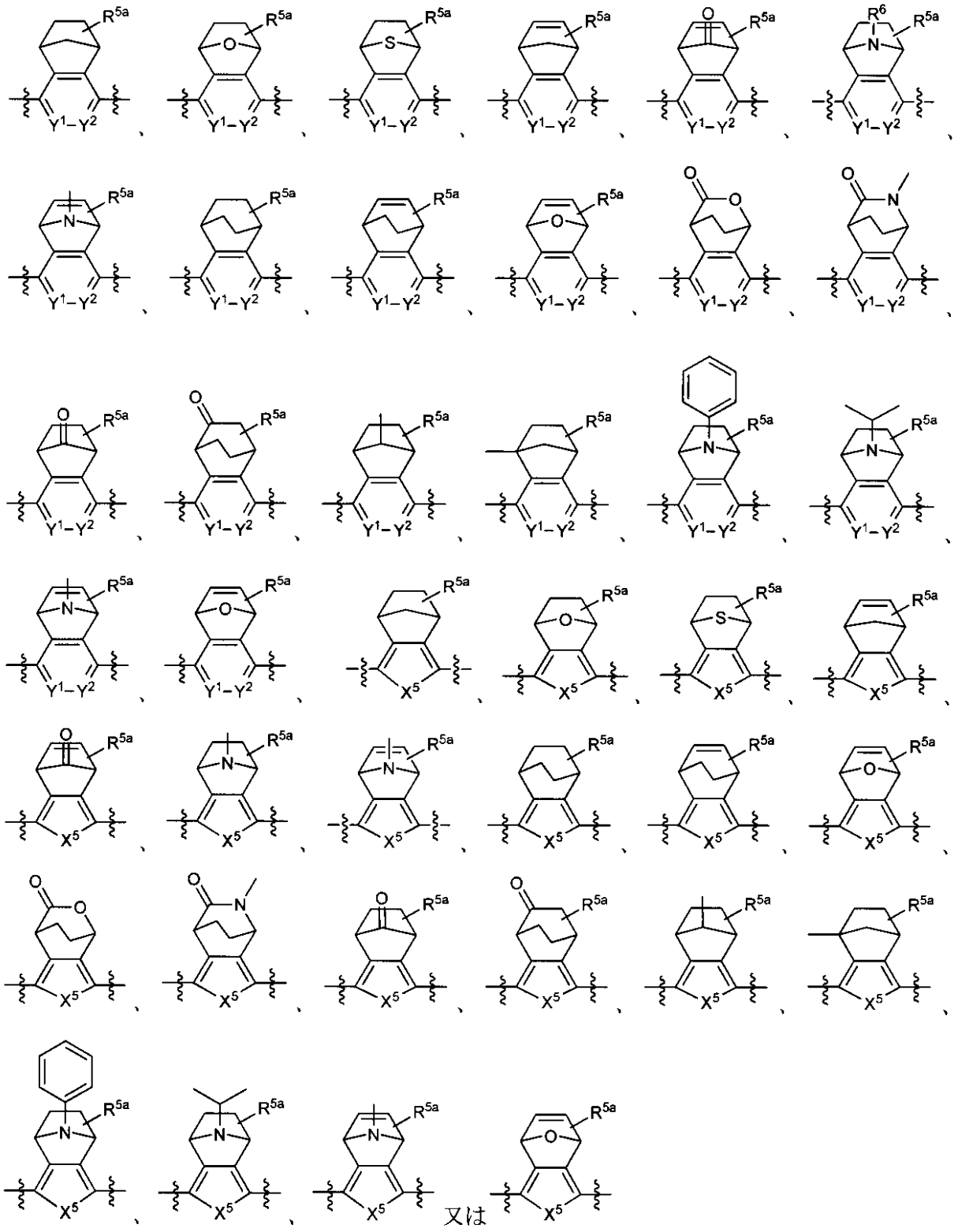
別の実施形態において、

【化６２】



は、

【化６３】



であり、

式中、各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＦ$_3$、メルカプト、ニトロ、又はＣ$_{1-4}$アルキルアミノであり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＨであり、

Ｘ^{5}は独立にＣＨ$_2$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

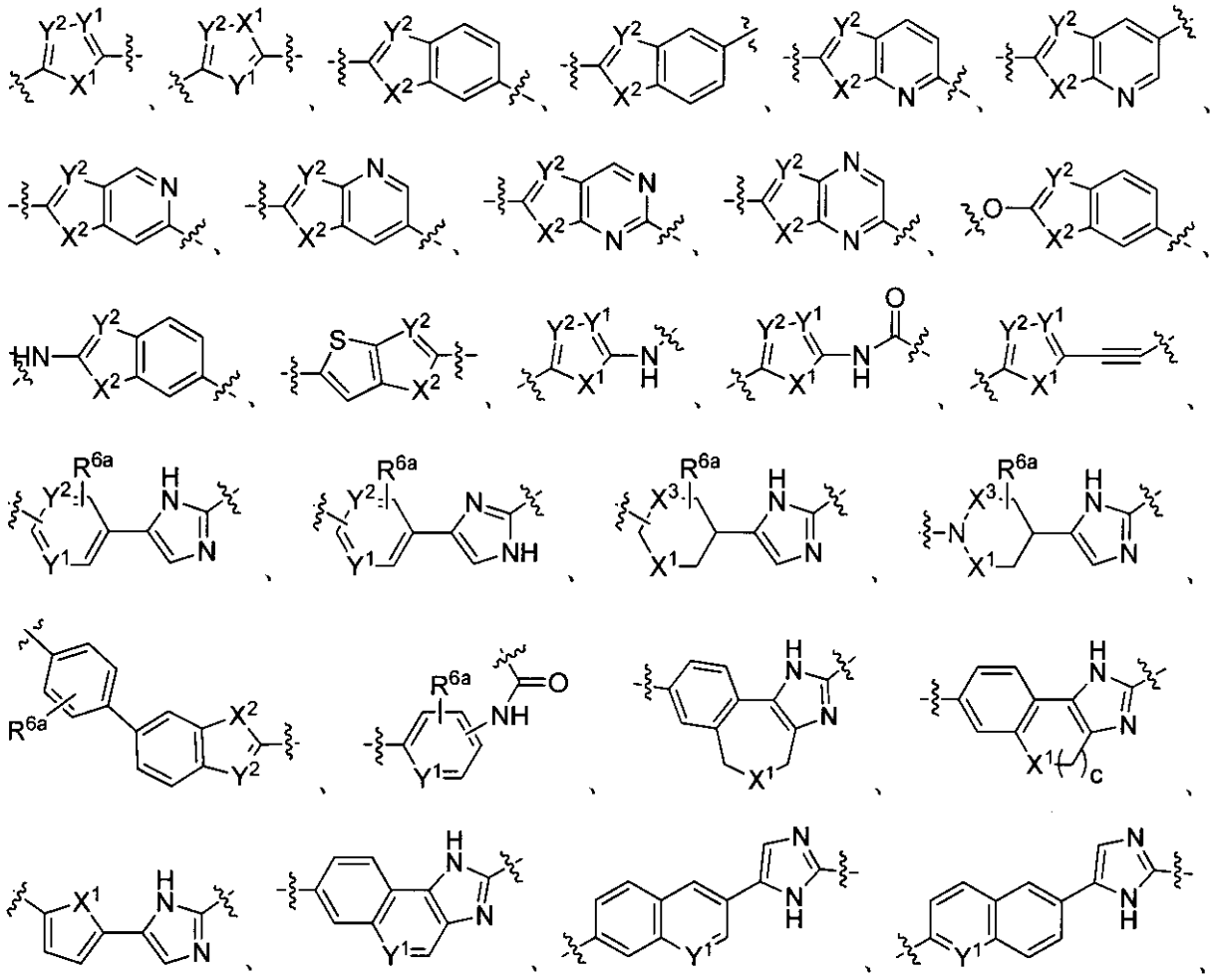
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_1$

$_{-6}$アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルである。

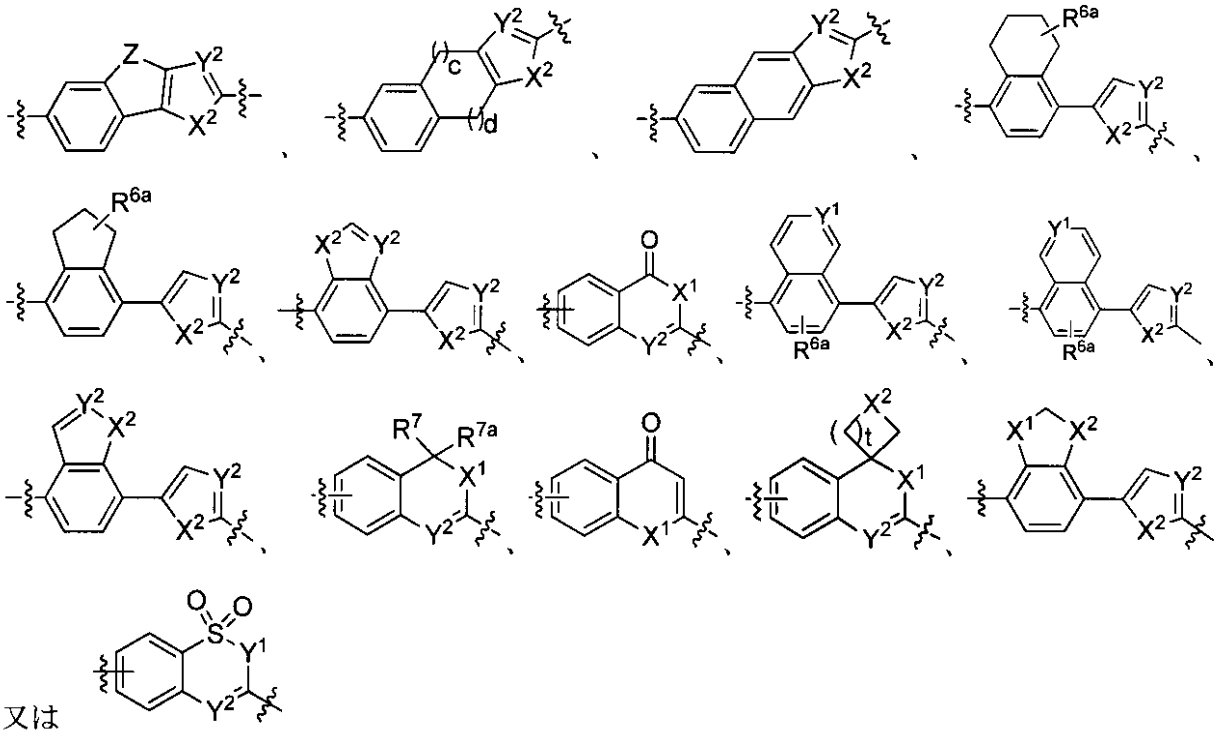
【０１９４】

いくつかの実施形態において、Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクロアルキル、$-(CR^8R^{8a})_n-O-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-S(=O)_r-N(R^5)-(CR^8R^{8a})_p-$、$-(CR^8R^{8a})_n-N(R^5)-C(=O)-O-(CR^8R^{8a})_p-$であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化６４－１】



【化６４－２】



又は

であり、

式中、各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{7a}、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{7a}、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{7a}）－、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｒ^{7a}Ｒ^{7}Ｎ－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールアミノ、又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロ脂肪族、ヒドロキシＣ$_{1-6}$アルキル、アミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールオキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルオキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルオキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子

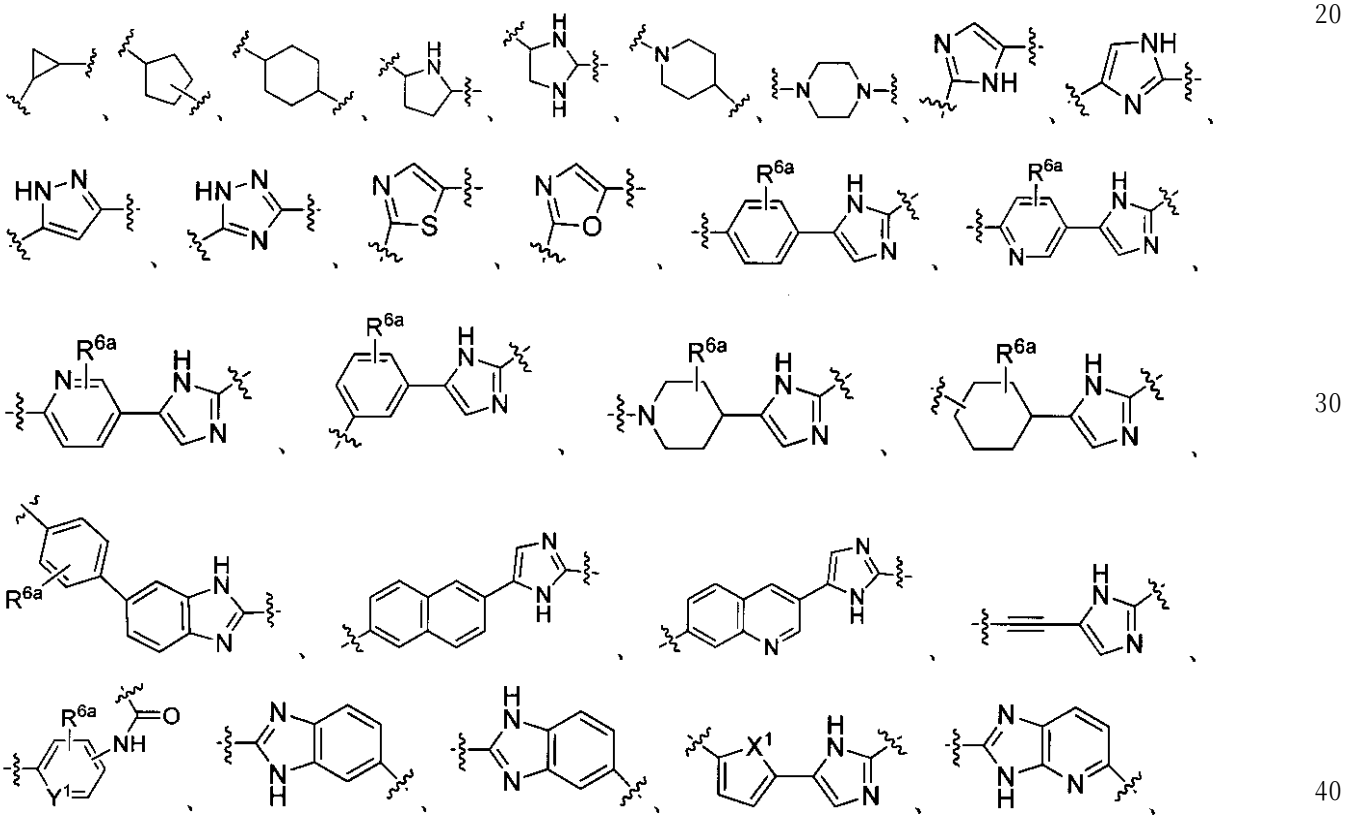
と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、置換又は無置換のC_{5-12}スピロ二環式又はC_{5-12}縮合二環式環を形成していてもよく、及び

各R^8及びR^{8a}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、C_{1-6}アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_r$－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$Ｏ－、C_{1-6}アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、又はアミノスルホニルである。

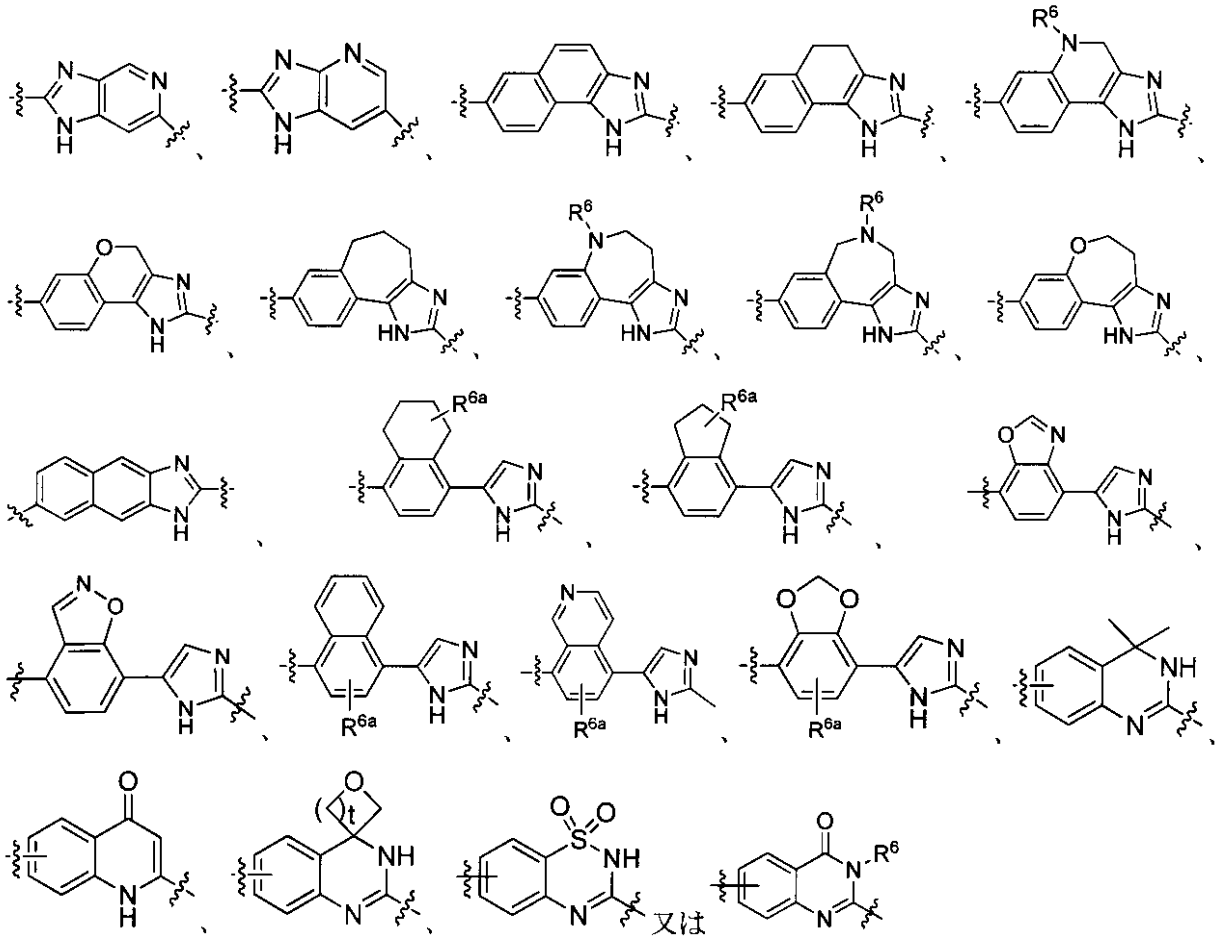
【０１９５】

いくつかの実施形態において、Ａ及びＡ’の各々はそれぞれ独立に一つの結合、－CH_2－、－$(CH_2)_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＣＨ－CH_2－、－Ｎ（R^6）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｓ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）－、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^6）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^6）－、－（R^6）Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＯＳ（＝Ｏ）$_2$－、－（R^6）Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－ＯＳ（＝Ｏ）－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は、

【化６５－１】



【化６５－２】



であり、

式中、X^1はＯ又はＳであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ヒドロキシアルキル、C_{1-6}アミノアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-4}アルキル、C_{1-6}アルキルチオC_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-4}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{6-10}アリール、C_{3-9}ヘテロシクリル又はC_{3-8}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、$R^{7a}R^7N$－、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、メルカプト、又はニトロであり、及び

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}ハロアルキル、ヒドロキシC_{1-6}アルキル、アミノC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルである。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、R^1、R^2、R^3及びR^4の各々は独立にＨ、重水素、C_{1-8}アルキル、C_{1-8}ヘテロアルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{1-9}ヘテロアリール又はC_{6-10}アリールであり、或いはR^1及びR^2はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素環、C_{5-12}縮合二環、C_{5-12}縮合ヘテロ二環、C_{5-12}スピロ二環又はC_{5-12}スピロヘテロ二環を形成していてもよく、又はR^3及びR^4はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環又は炭素

環、Ｃ５－１２縮合二環、Ｃ５－１２縮合ヘテロ二環、Ｃ５－１２スピロ二環又はＣ５－１２スピロヘテロ二環を形成していてもよい。

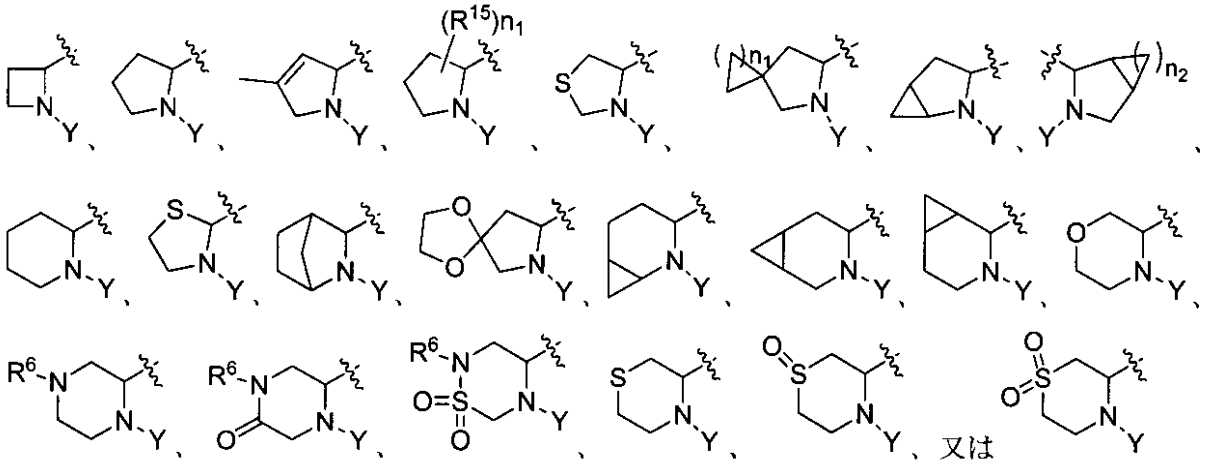
【０１９７】

別の実施形態において、Ｒ１及びＲ２はそれらが結合しているＸ－ＣＨと一緒に、又はＲ３及びＲ４はそれらが結合しているＸ’－ＣＨと一緒に、任意に、３～８員複素環、Ｃ５－１２縮合二環、Ｃ５－１２縮合ヘテロ二環、Ｃ５－１２スピロ二環又はＣ５－１２スピロヘテロ二環を形成していてもよい。

【０１９８】

別の実施形態において、Ｒ１、Ｒ２及びＸ－ＣＨは一緒に、以下の一価の基：

【化６６】



のうちの１つを形成し、

式中、各Ｒ１５は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ハロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３アルキルアミノ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ６－１０アリールアミノ、Ｃ６－１０アリールオキシ、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ１－９ヘテロアリールオキシ、Ｃ１－９ヘテロアリールＣ１－３アルキル又はＣ２－１０ヘテロシクリルであり、

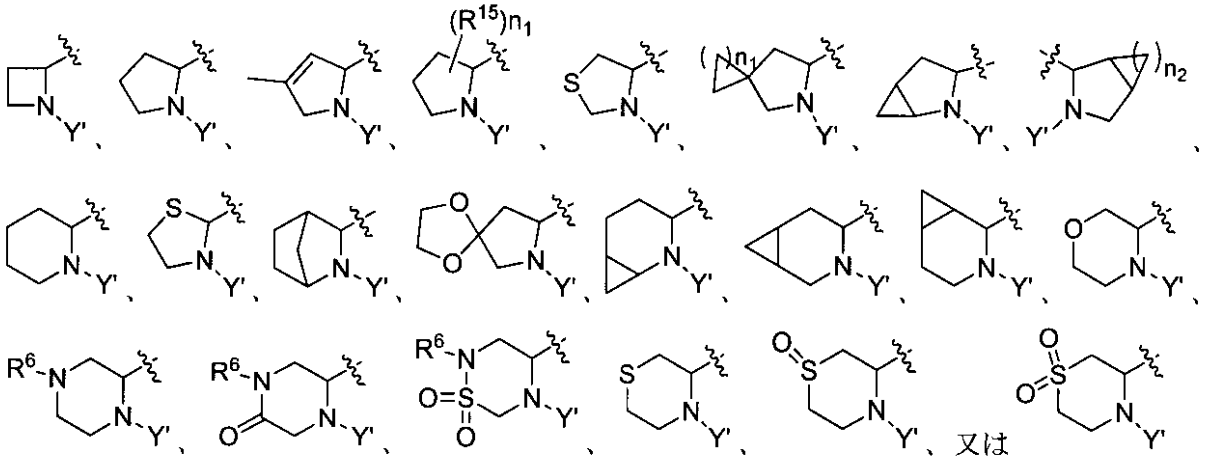
各Ｒ６は独立にＨ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－６アミノアルキル、Ｃ１－６アルコキシＣ１－４アルキル、Ｃ１－６アルキルアミノＣ１－４アルキル、Ｃ１－６アルキルチオＣ１－４アルキル、Ｃ６－１０アリールＣ１－４アルキル、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ６－１０アリール、Ｃ３－９ヘテロシクリル又はＣ３－８カルボシクリルであり、

各ｎ１及びｎ２は独立に１、２、３又は４である。

【０１９９】

別の実施形態において、Ｒ３、Ｒ４及びＸ’－ＣＨは、以下の一価の基：

【化６７】



のうちの１つを形成し、

式中、各Ｒ^{15}は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルチオ、Ｃ$_{6-10}$アリールアミノ、Ｃ$_{6-10}$アリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールオキシ、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-3}$アルキル又はＣ$_{2-10}$ヘテロシクリルであり、

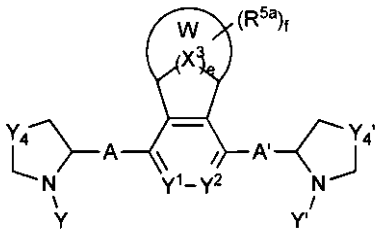
各Ｒ^{6}は独立に水素、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アミノアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-8}$カルボシクリルであり、及び

各ｎ$_{1}$及びｎ$_{2}$は独立に１、２、３又は４である。

【０２００】

いくつかの実施形態において、式（ＩＩ）は、

【化６８】

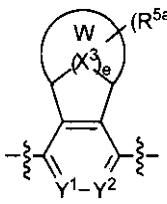


（ＩＩ）

であり、

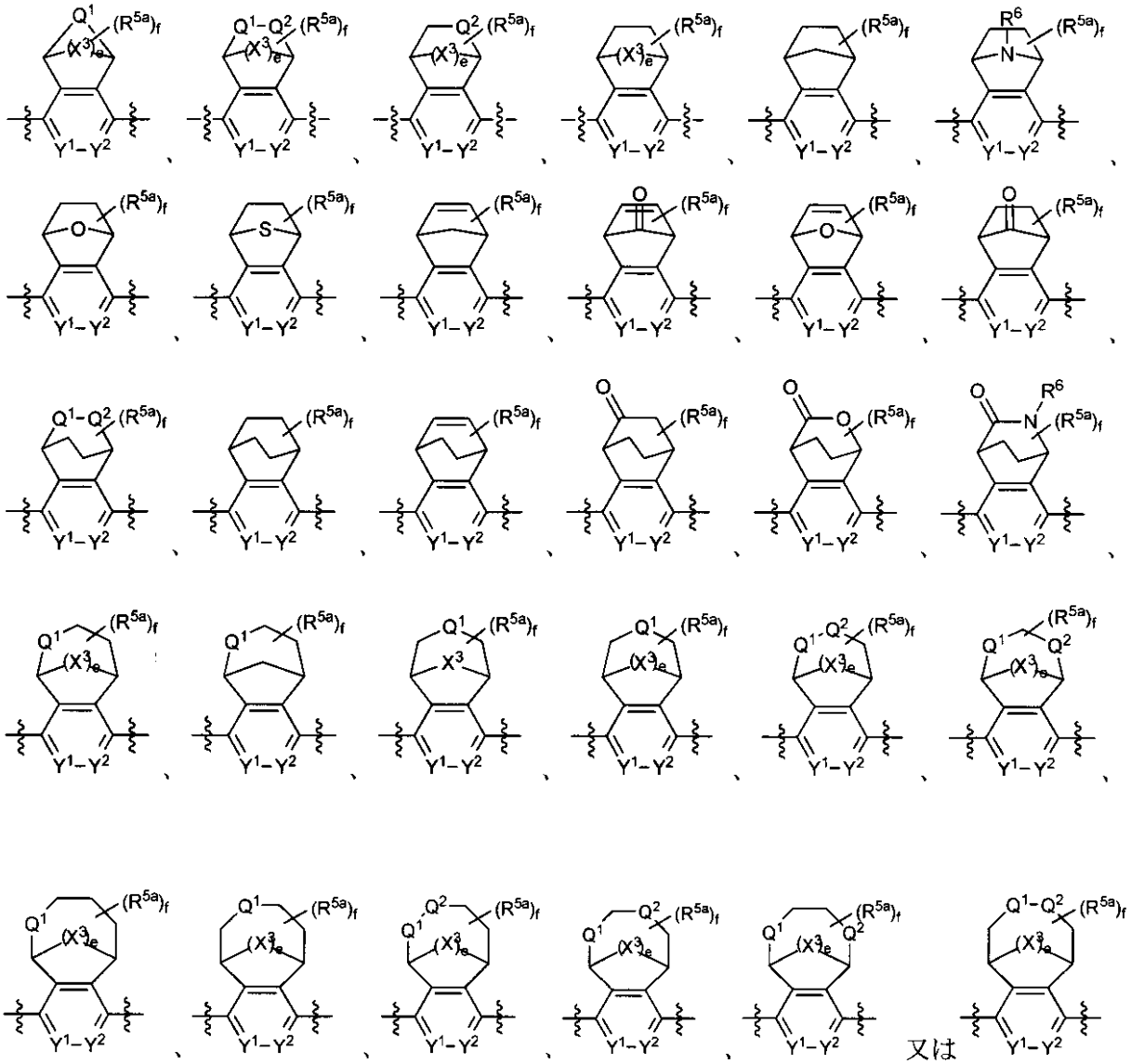
式中、

【化６９】



は、

【化７０】



であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

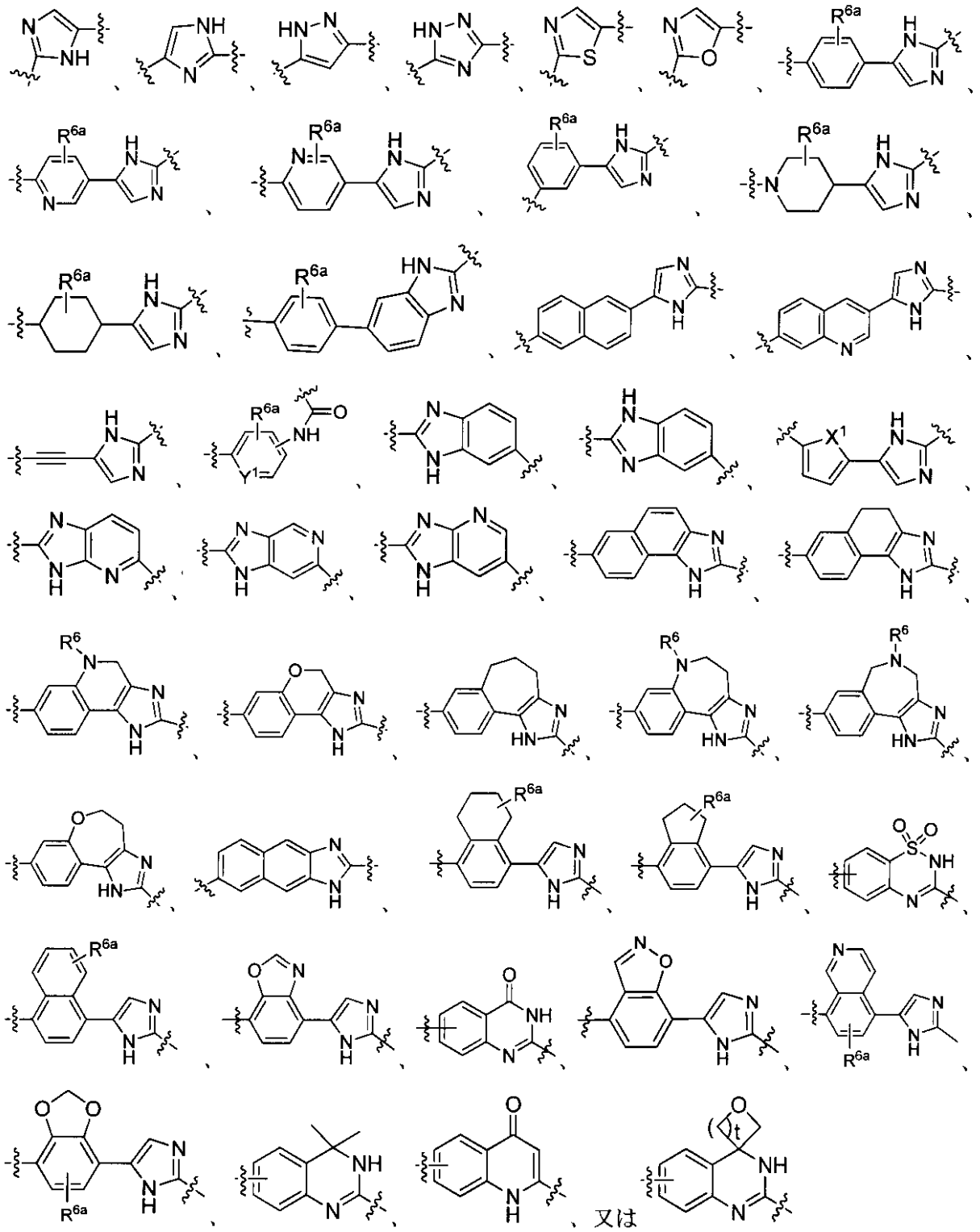
各ｅは０、１、２、３、又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化７１】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコ

キシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にH、重水素、$R^7R^{7a}NC(=O)$－、$R^7OC(=O)$－、$R^7C(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)$－、$R^7OS(=O)$－、$R^7S(=O)$－、$R^7R^{7a}NS(=O)_2$－、$R^7OS(=O)_2$－、$R^7S(=O)_2$－、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、C_{1-6}脂肪族、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}脂肪族、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリールC_{1-6}脂肪族、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}脂肪族、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}脂肪族、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、或いはR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－OC（＝O）－、C_{1-6}アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－OS（＝O）$_r$－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$O－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、O、S、－$(CH_2)_n$－、－CH＝CH－、－S（＝O）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－$CH_2S(=O)_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－$CH_2N(R^6)$－であり、

各ｎは独立に０、１、２又は３であり、

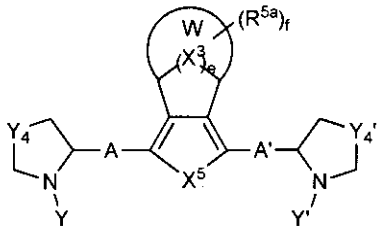
各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

各ｒは独立に０、１、又は２である。

【０２０１】

別の実施形態において、式（ＩＩ’）は、

【化７２】

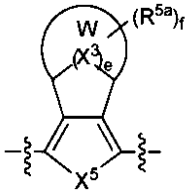


（ＩＩ’）

であり、

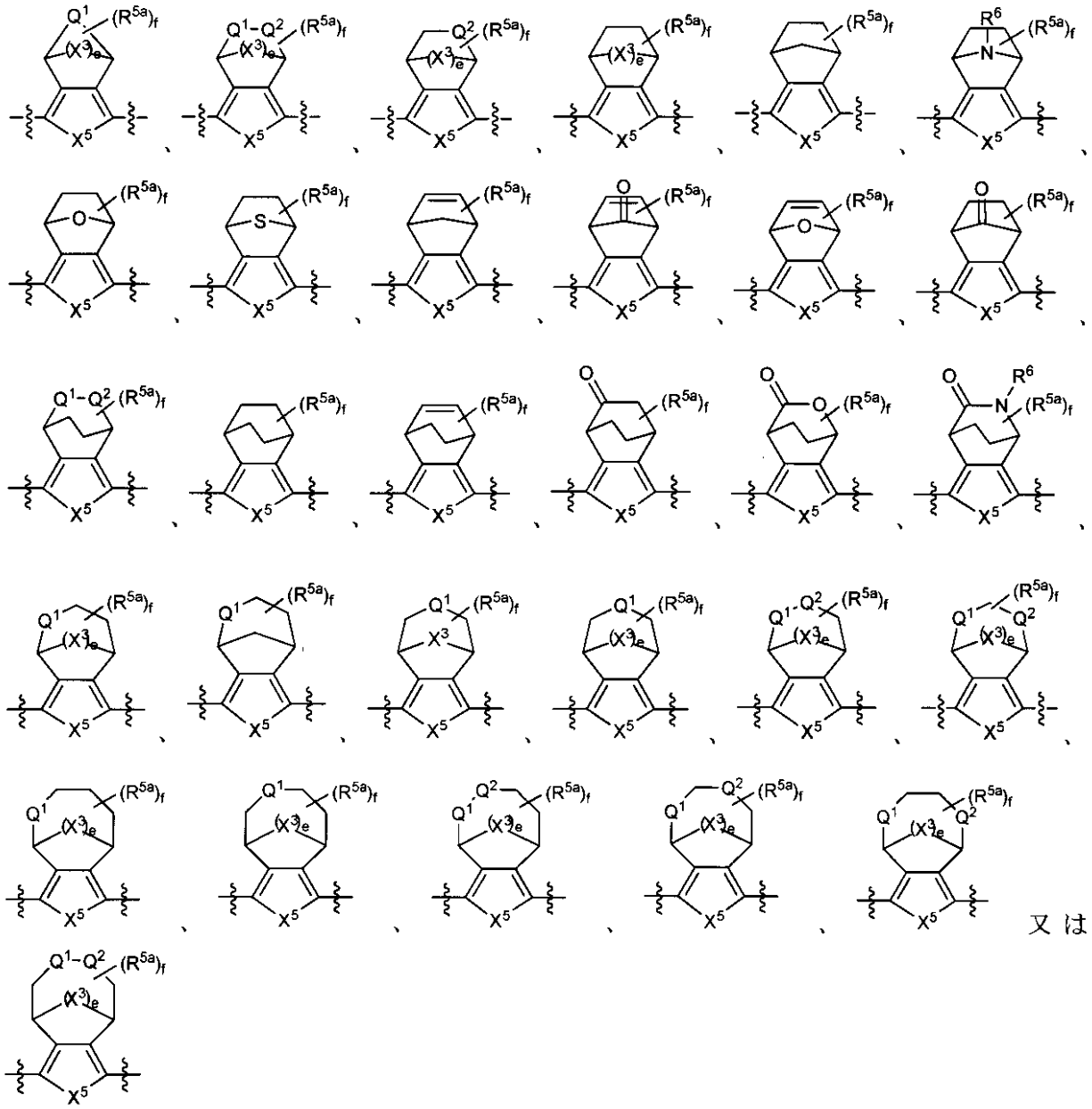
式中、

【化７３】



は、

【化７４】



であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

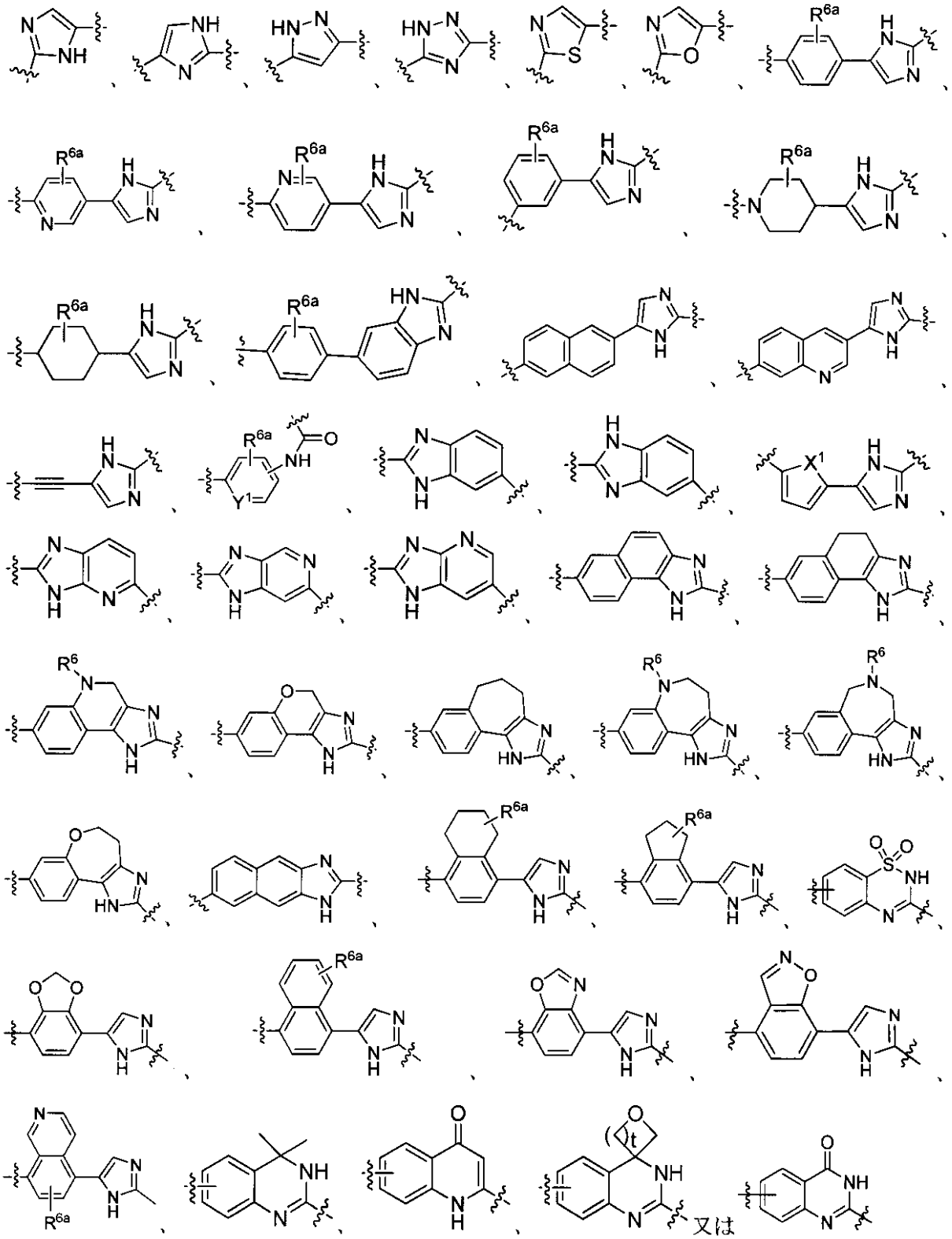
各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、ｅは０、１、２、３、又は４であり、且つＸ^{3}がＯ、Ｓ、又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

各Ｘ^{5}は独立にＣＲ^{7}Ｒ^{7a}、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

各ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化７５】



であり、

各Ｒ^{5}は独立にＨ、重水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルバモイル、Ｃ$_{1-6}$アルキル－ＯＳ（＝Ｏ）$_{r}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$Ｏ－、Ｃ$_{1-6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－、又はアミノスルホニルであり、

各R^{5a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にH、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝O）－、R^7OC（＝O）－、R^7C（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）－、R^7OS（＝O）－、R^7S（＝O）－、$R^7R^{7a}NS$（＝O）$_2$－、R^7OS（＝O）$_2$－、R^7S（＝O）$_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、

各R^{6a}は独立にH、重水素、オキソ（＝O）、ヒドロキシ、アミノ、F、Cl、Br、I、シアノ、C_{1-6}アルキルアシル、C_{1-6}アルキルアシロキシ、C_{1-6}アルコキシアシル、C_{1-6}アルキルスルホニル、C_{1-6}アルコキシスルホニル、C_{1-6}アルキルスルフィニル、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-6}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-10}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にH、重水素、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{2-10}ヘテロシクリルC_{1-6}アルキル、C_{3-10}シクロアルキルC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリール、C_{1-9}ヘテロアリール、C_{2-10}ヘテロシクリル又はC_{3-10}カルボシクリルであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

各R^8及びR^{8a}は独立にH、重水素、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、F、Cl、Br、I、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ヘテロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{6-10}アリール、C_{1-10}ヘテロアリール、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキル－OC（＝O）－、C_{1-6}アルキル－C（＝O）－、カルバモイル、C_{1-6}アルキル－OS（＝O）$_r$－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$O－、C_{1-6}アルキル－S（＝O）$_r$－、又はアミノスルホニルであり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、O、S、－（CH_2）$_n$－、－CH＝CH－、－S（＝O）$_r$－、－CH_2O－、－CH_2S－、－CH_2S（＝O）$_r$、－CF_2－、－CHR^{5a}－又は－CH_2N（R^6）－であり

各ｎは独立に０、１、２又は３であり

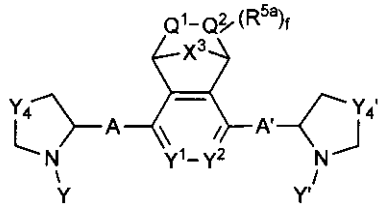
各ｐは独立に０、１、２又は３であり、及び

各ｒは独立に０、１、又は２である。

【０２０２】

別の実施形態において、式（ＩＩＩ）は、

【化７６】



（ＩＩＩ）

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、

Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

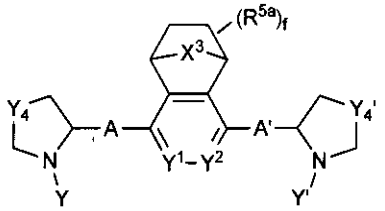
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよく、

ｆは０、１、２、３又は４である。

【０２０３】

別の実施形態において、式（ＩＶ）は、

【化７７】



（ＩＶ）

であり、

式中、Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

ｆは０、１、２又は３であり、

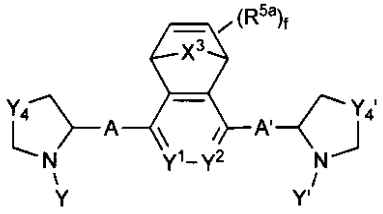
各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、

C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０２０４】

別の実施形態において、式（Ｖ）は、

【化７８】



(V)

であり、

式中、X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

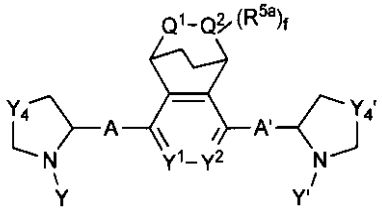
ｆは０、１、２又は３であり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、或いはR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０２０５】

別の実施形態において、式（ＶＩ）は、

【化７９】



(VI)

であり、

式中、各Q^1及びQ^2は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、NR^6、又はCH_2であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝Ｏ）－、R^7OC（＝Ｏ）－、R^7C

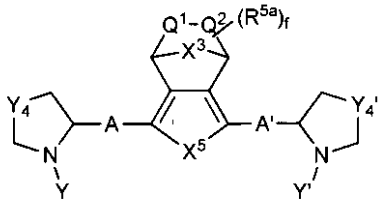
（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

ｆは０、１、２、３又は４である。

【０２０６】

別の実施形態において、式（ＩＩＩ’）は、

【化８０】



（ＩＩＩ’）

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ^{6}、又はＣＨ$_{2}$であり、

Ｘ^{3}はＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、

ｆは０、１、２又は３であり、

Ｘ^{5}はＣＨ$_{2}$、Ｏ、Ｓ又はＮＲ^{6}であり、

各Ｒ^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルアシロキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシアシル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルコキシスルホニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルホニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、－ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＦ$_{3}$、メルカプト、ニトロ、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノ、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル又はＣ$_{6-10}$アリールオキシであり、

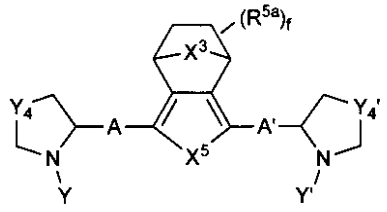
各Ｒ^{6}は独立にＨ、重水素、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ^{7}Ｒ^{7a}ＮＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル又はＣ$_{3-10}$カルボシクリルであり、

各Ｒ^{7}及びＲ^{7a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ただしＲ^{7}及びＲ^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ^{7}及びＲ^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０２０７】

別の実施形態において、式（ＩＶ’）は、

【化８１】



（ＩＶ’）

であり、

式中、X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

ｆは０、１、２、又は３であり、

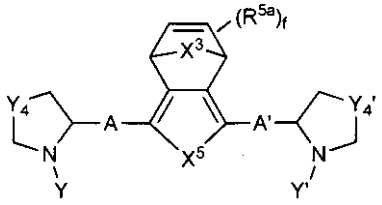
各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^7及びR^{7a}は独立にＨ、重水素、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ヘテロアルキル、C_{1-6}アルコキシアルキル、C_{1-6}アルキルアミノアルキル、C_{6-10}アリール、C_{2-10}ヘテロシクリル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{1-9}ヘテロアリールであり、ただしR^7及びR^{7a}が同じ窒素原子と結合している場合、R^7及びR^{7a}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０２０８】

別の実施形態において、（Ｖ’）は、

【化８２】



（Ｖ’）

であり、

式中、X^3はＯ、Ｓ、NR^6、Ｃ（＝Ｏ）又はCR^7R^{7a}であり、

X^5はCH_2、Ｏ、Ｓ又はNR^6であり、

各R^{5a}は独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、C_{1-4}アルキルアシル、C_{1-4}アルキルアシロキシ、C_{1-4}アルコキシアシル、C_{1-4}アルキルスルホニル、C_{1-4}アルコキシスルホニル、C_{1-4}アルキルスルフィニル、C_{1-4}アルキルスルホニルオキシ、C_{1-4}アルキルスルフィニルオキシ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}アルキル、C_{6-10}アリール、－CF_3、－OCF_3、メルカプト、ニトロ、C_{1-6}アルキルアミノ、C_{3-8}シクロアルキル又はC_{6-10}アリールオキシであり、

各R^6は独立にＨ、重水素、$R^7R^{7a}NC$（＝Ｏ）－、R^7OC（＝Ｏ）－、R^7C（＝Ｏ）－、$R^7R^{7a}NS$（＝Ｏ）－、R^7OS（＝Ｏ）－、R^7S（＝Ｏ）－、$R^7R^{7a}NS(=O)_2$－、$R^7OS(=O)_2$－、$R^7S(=O)_2$－、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルアミノC_{1-6}アルキル、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル、C_{1-9}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル、C_2

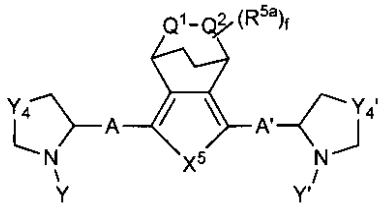
－１０ヘテロシクリルＣ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキルＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル又はＣ３－１０カルボシクリルであり、

各Ｒ７及びＲ７ａは独立にＨ、重水素、Ｃ１－４アルキル、Ｃ１－４ヘテロアルキル、Ｃ１－６アルコキシアルキル、Ｃ１－６アルキルアミノアルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル、Ｃ３－８シクロアルキル、Ｃ１－９ヘテロアリールであり、或いはＲ７及びＲ７ａが同じ窒素原子と結合している場合、Ｒ７及びＲ７ａはそれらが結合している窒素原子と一緒に、任意に、置換又は無置換の３～８員環、又は置換又は無置換のスピロ二環式又は縮合二環式環を形成していてもよい。

【０２０９】

別の実施形態において、（ＶＩ’）は、

【化８３】



（ＶＩ’）

であり、

式中、各Ｑ１及びＱ２は独立にＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、ＮＲ６、又はＣＨ２であり、

ｆは０、１、２又は３であり、

Ｘ５はＣＨ２、Ｏ、Ｓ又はＮＲ６であり、

各Ｒ５ａは独立にＨ、重水素、オキソ（＝Ｏ）、ヒドロキシ、アミノ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、シアノ、Ｃ１－４アルキルアシル、Ｃ１－４アルキルアシロキシ、Ｃ１－４アルコキシアシル、Ｃ１－４アルキルスルホニル、Ｃ１－４アルコキシスルホニル、Ｃ１－４アルキルスルフィニル、Ｃ１－４アルキルスルホニルオキシ、Ｃ１－４アルキルスルフィニルオキシ、Ｃ１－４アルコキシ、Ｃ１－４アルキル、Ｃ６－１０アリール、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、メルカプト、ニトロ、Ｃ１－６アルキルアミノ、Ｃ３－８シクロアルキル又はＣ６－１０アリールオキシであり、

各Ｒ６は独立にＨ、重水素、Ｒ７Ｒ７ａＮＣ（＝Ｏ）－、Ｒ７ＯＣ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｃ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｒ７ａＮＳ（＝Ｏ）－、Ｒ７ＯＳ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｓ（＝Ｏ）－、Ｒ７Ｒ７ａＮＳ（＝Ｏ）２－、Ｒ７ＯＳ（＝Ｏ）２－、Ｒ７Ｓ（＝Ｏ）２－、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシＣ１－６アルキル、Ｃ１－６アルキルアミノＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリールＣ１－６アルキル、Ｃ１－９ヘテロアリールＣ１－６アルキル、Ｃ２－１０ヘテロシクリルＣ１－６アルキル、Ｃ３－１０シクロアルキルＣ１－６アルキル、Ｃ６－１０アリール、Ｃ１－９ヘテロアリール、Ｃ２－１０ヘテロシクリル又はＣ３－１０カルボシクリルである。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立にα－アミノ酸から誘導される基であり、そのα－アミノ酸から誘導される基は任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ヒドロキシ又はシアノである。

【０２１１】

別の実施形態において、α－アミノ酸から誘導される基はイソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリン、アラニン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、プロリン、セリン、ｐ－チロシン、アルギニン、ヒスチジン、システイン、グリシン、サルコシン、Ｎ、Ｎ－ジメチルグリシン、ホモセリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン、ホモシステイン、ホモフェニルアラニン、フェニルグリシン、ｏ－チロシン、ｍ－チロシン又はヒドロキシ

プロリンにより形成される。

【０２１２】

別の実施形態において、前記α－アミノ酸はＤ配置にある。

【０２１３】

別の実施形態において、前記α－アミノ酸はＬ配置にある。

【０２１４】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}、－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}又は－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２１５】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２１６】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２１７】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２１８】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２１９】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２２０】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２２１】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２２２】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。

【０２２３】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である。

【０２２４】

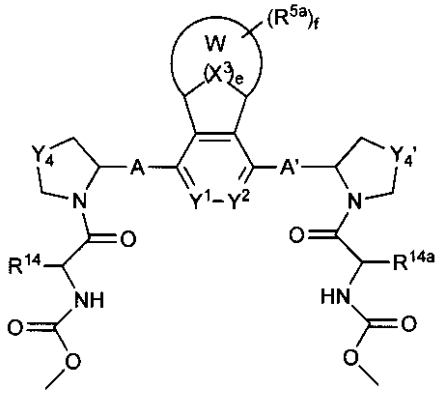
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13}である。

【０２２５】

別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である。

【０２２６】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}である。
【０２２７】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２２８】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２２９】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－［Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$］$_{k}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２３０】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２３１】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２３２】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｕ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２３３】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｏ－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{t}$－Ｒ^{12}である。
【０２３４】
別の実施形態において、Ｙ及びＹ’の各々は独立に－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＲ^{9}Ｒ^{9a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{11}）－Ｒ^{12}であり、ここで、Ｒ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に、４～７員環を形成する。
【０２３５】
別の実施形態において、各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{12}は独立にＲ^{13a}Ｒ^{13}Ｎ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{13}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{13a}、－Ｎ（Ｒ^{13}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{13a}、Ｒ^{13}Ｒ^{13a}Ｎ－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｒ^{13}Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{13a}）－、Ｒ^{13}ＯＳ（＝Ｏ）$_{2}$－、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、又はＣ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキルである。

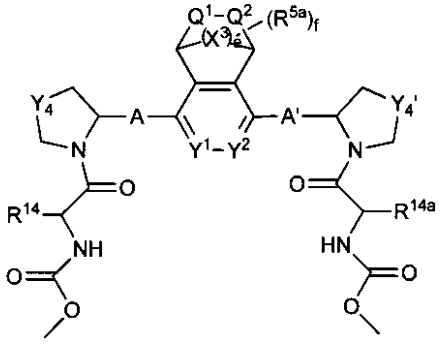
【０２３６】
別の実施形態において、各Ｒ^{9}、Ｒ^{9a}、Ｒ^{10}及びＲ^{11}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロヘキシル、イソブチル又はフェニルであり、
各Ｒ^{12}は独立に－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{13}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{13}Ｒ^{13a}、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルであり、或いはＲ^{11}及びＲ^{12}はそれらが結合している窒素原子と一緒に４～７員環を形成し、及び
各Ｒ^{13}及びＲ^{13a}は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、プロピル、フェニル、シクロヘキシル、モルホリニル、又はピペリジルである。
【０２３７】
別の実施形態において、式（ＶＩＩ）は、
【化８４】



（ＶＩＩ）

であり、
式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、
ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。
【０２３８】
別の実施形態において、式（ＶＩＩＩ）は、

【化８５】



（ＶＩＩＩ）

であり、

式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-3}$ヒドロキシアルキル、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、又はＣ$_{1-9}$ヘテロアリールであり、ここで、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、アリル、プロパルギル、トリフルオロエチル、フェニル、ピラニル、モルホリニル、－ＮＲ^{7}Ｒ^{7a}、ベンジル、ピペラジニル、シクロペンチル、シクロプロピル及びシクロヘキシルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノであり、

各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＮＲ^{6}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）、又はＣＨ$_{2}$であり、

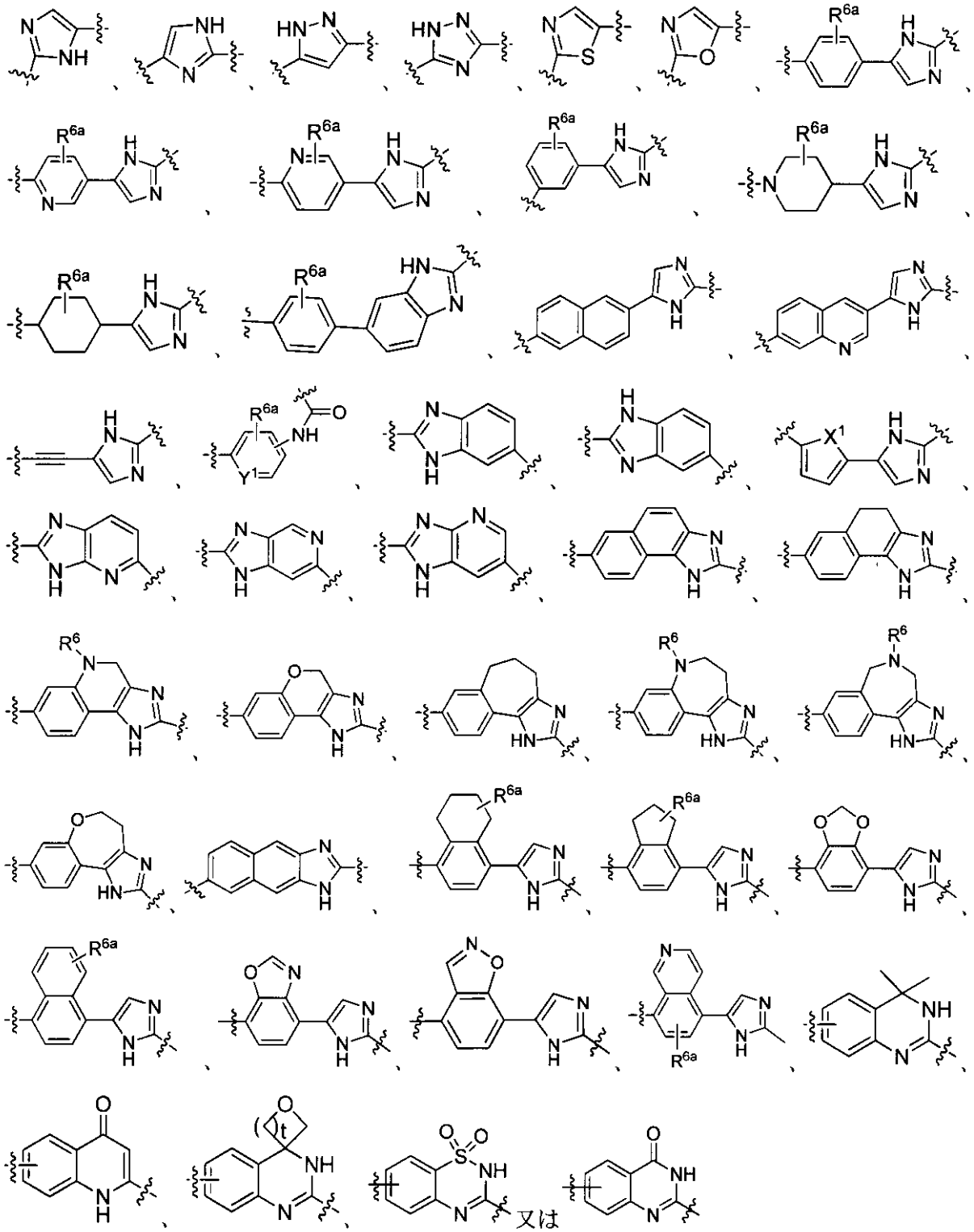
各Ｙ^{1}及びＹ^{2}は独立にＮ又はＣＲ^{7}であり、

各Ｘ^{3}は独立にＯ、Ｓ、ＮＲ^{6}、Ｃ（＝Ｏ）又はＣＲ^{7}Ｒ^{7a}であり、ｅは０、１、２、３又は４であり、ただしＸ^{3}がＯ、Ｓ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}である場合、ｅは１であり、

ｆは独立に０、１、２、３又は４であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に一つの結合、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクロアルキル、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｓ（＝Ｏ）$_{r}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－、－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{n}$－Ｎ（Ｒ^{5}）－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－（ＣＲ^{8}Ｒ^{8a}）$_{p}$－であり、或いはＡ及びＡ’の各々は独立に、

【化８６】



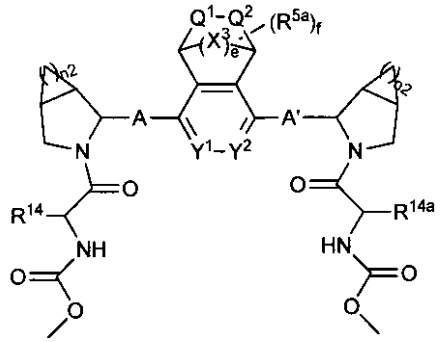
であり、

Y_4及びY_4’の各々は独立に一つの結合、Ｏ、Ｓ、－（CH_2）$_n$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｓ（＝Ｏ）$_r$－、－CH_2Ｏ－、－CH_2Ｓ－、－CH_2Ｓ（＝Ｏ）$_r$、－CF_2－、－ＣＨR^{5a}－又は－CH_2Ｎ（R^6）－である。

【０２３９】

いくつかの実施形態において、式（ＩＸ）は、

【化８７】



（ＩＸ）

であり、

式中、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

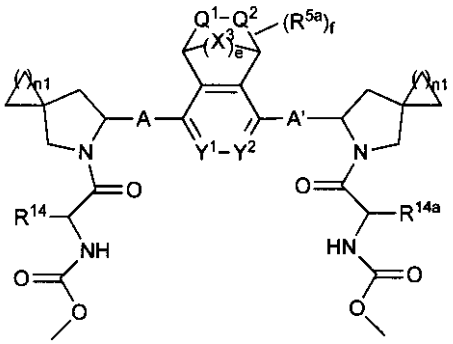
各ｎ$_2$は独立に１、２、３又は４であり、

ここで、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ又はシアノである。

【０２４０】

いくつかの実施形態において、式（Ｘ）は、

【化８８】



（Ｘ）、

であり、

式中、各Ｑ^{1}及びＱ^{2}は独立にＣＨ$_2$、ＣＦ$_2$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ^{6}であり、

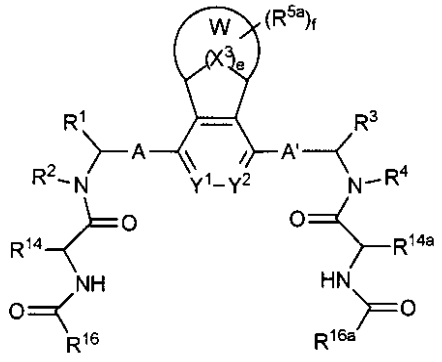
Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1-6}$ヘテロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリール、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-9}$ヘテロアリールＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-10}$ヘテロシクリルＣ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{3-8}$シクロアルキルＣ$_{1-6}$アルキルであり、及び

各ｎ$_1$は独立に１、２、３又は４である。

【０２４１】

いくつかの実施形態において、式（ＸＩ）は、

【化８９】



（ＸＩ）

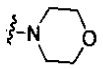
であり、

式中、各Ｒ^{5a}はＨ、重水素、メチル、エチル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩであり、

Ｒ^{14}及びＲ^{14a}の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、

Ｒ^{16}及びＲ^{16a}の各々は独立にヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、フェノキシ、

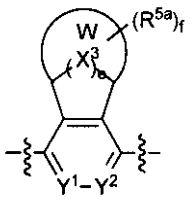
【化９０】



、又はｔｅｒｔ－ブトキシであり、

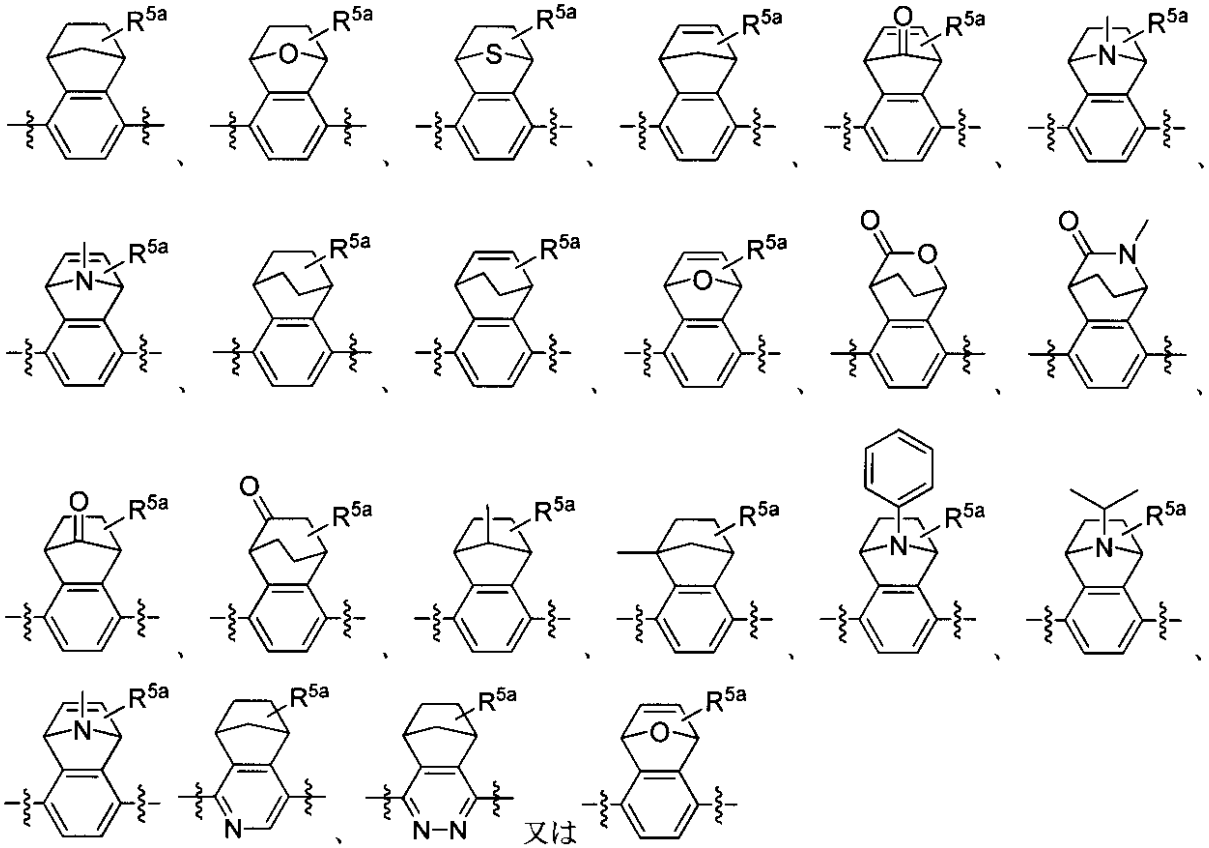
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、１－メチルプロピル、イソプロピル、メトキシ、エトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ヒドロキシ、シアノであり、

【化９１】



は、

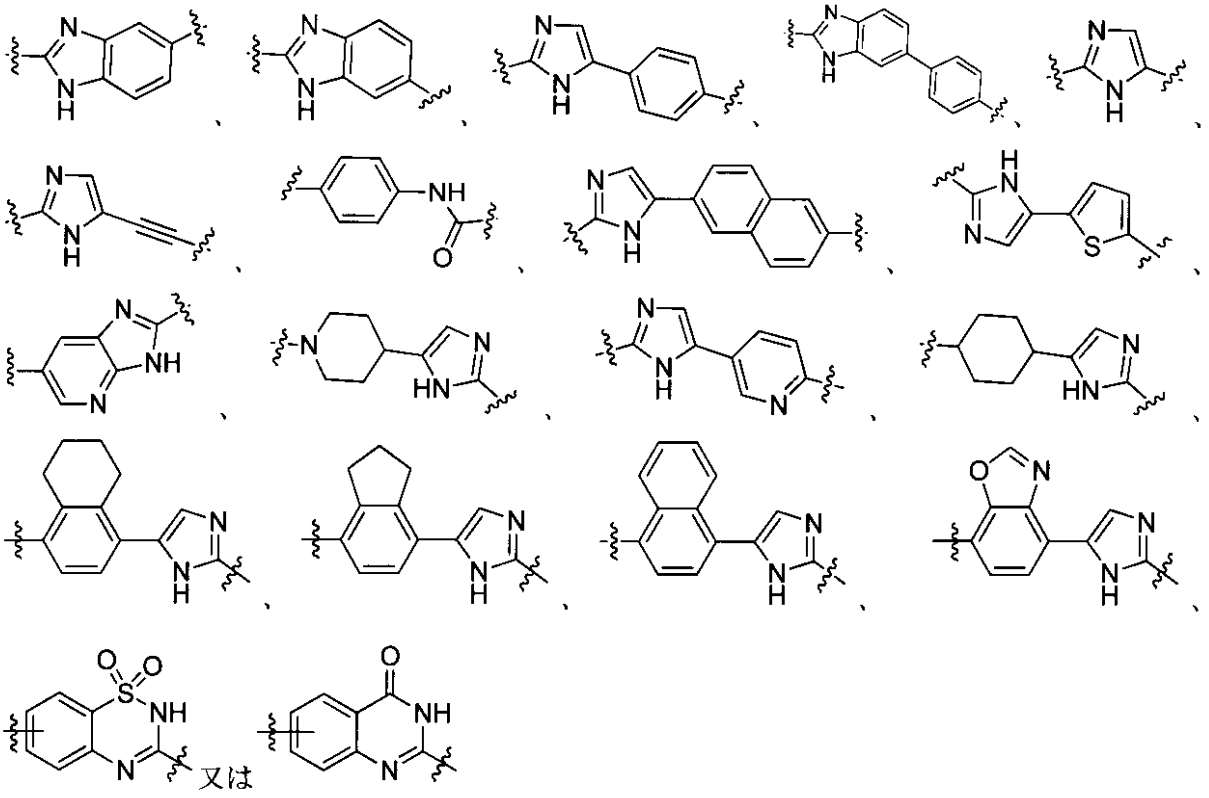
【化９２】



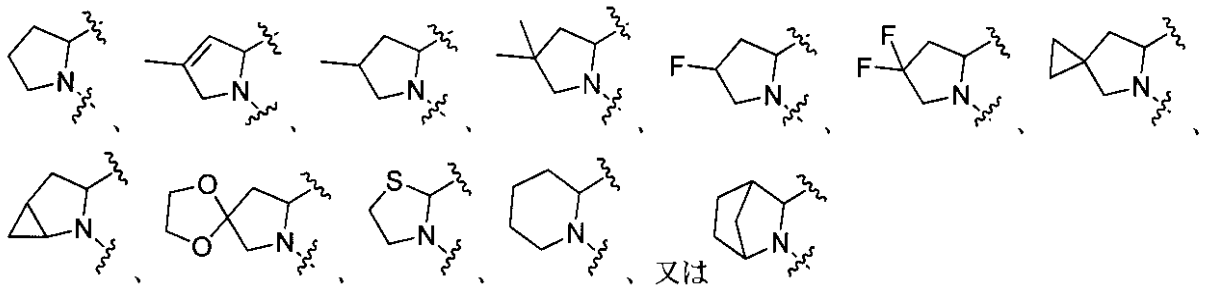
であり、

Ａ及びＡ’の各々は独立に、

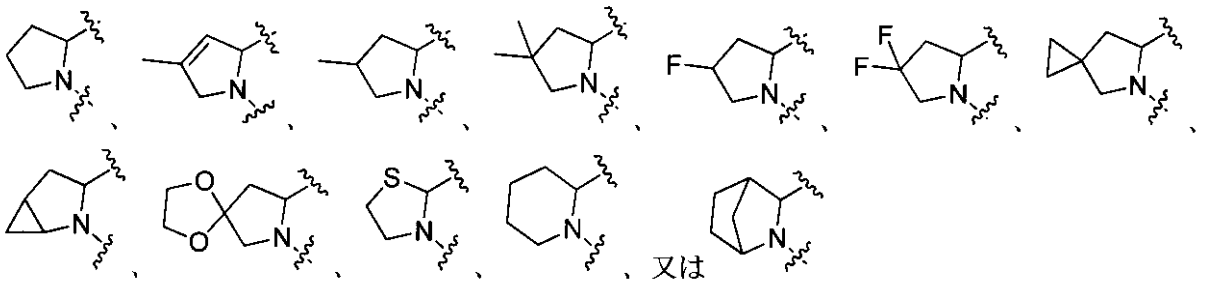
【化９３】



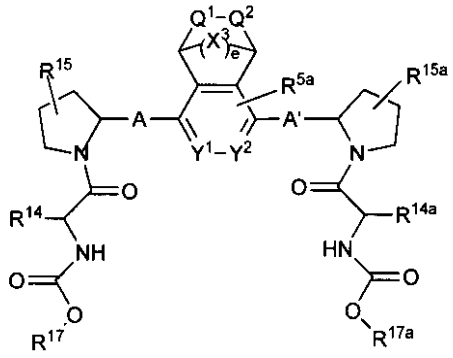
であり、
ここで、Ｒ[1]、Ｒ[2]及びＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：
【化９４】



のうちの一つを形成し、
ここで、Ｒ[3]、Ｒ[4]及びＮ－ＣＨは一緒に、以下の二価の基：
【化９５】



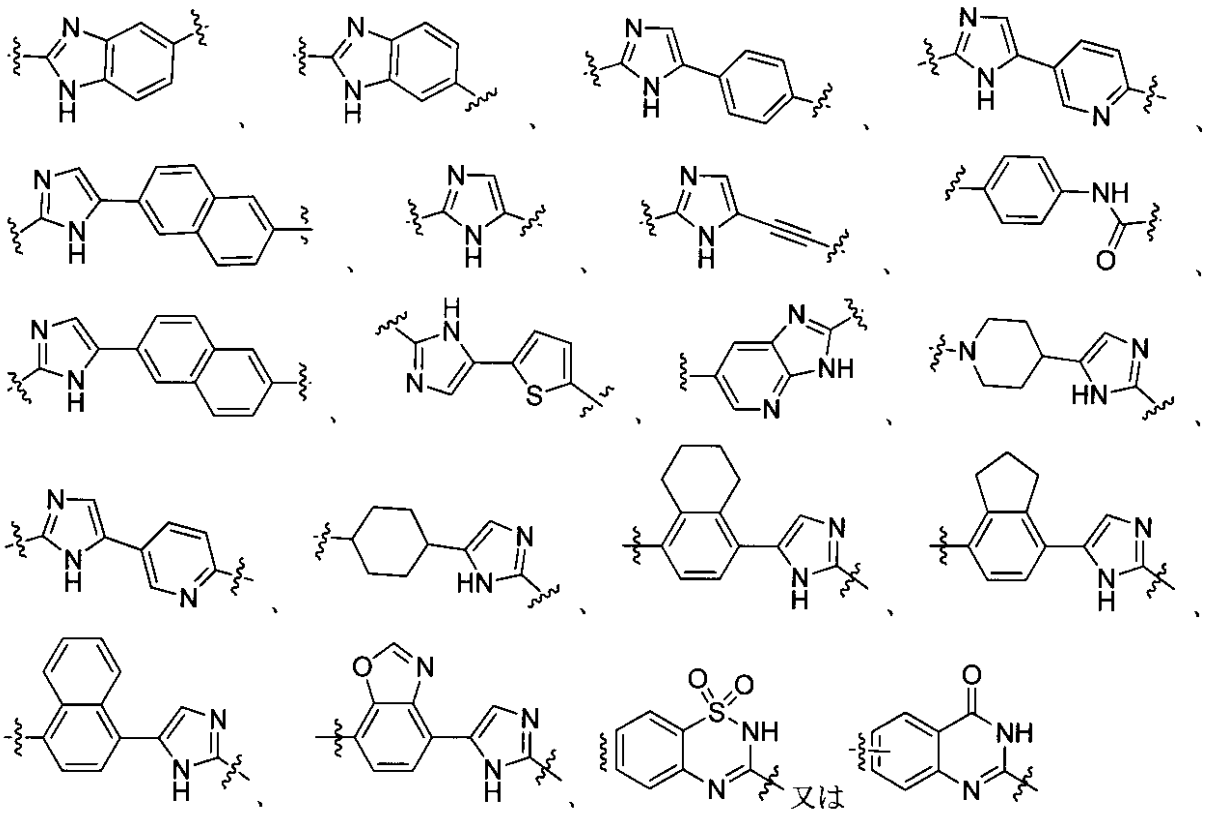
のうちの一つを形成する。
【０２４２】
別の実施形態において、式（ＸＩＩ）は、
【化９６】



（ＸＩＩ）

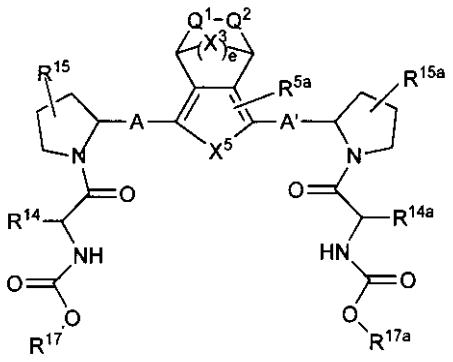
であり、
式中、Ｒ[5a]はＨ、重水素、又はメチルであり、
Ｑ[1]及びＱ[2]の各々は独立にＣＨ$_2$、ＣＦ$_2$、Ｏ、Ｃ（＝Ｏ）又はＮＲ[6]であり、
Ｙ[1]及びＹ[2]の各々は独立にＮ又はＣＲ[7]であり、
Ｒ[7]は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＨ又はシアノであり、
Ｒ[14]及びＲ[14a]の各々は独立にＨ、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
Ｒ[15]及びＲ[15a]の各々は独立にＨ、重水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、
Ｒ[17]及びＲ[17a]の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、

各X^3は独立にO、S、NR^6、C（＝O）又はCH_2であり、
各R^6は独立にH、重水素、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
eは0、1、2、又は3であり、ただしX^3がS、O、又はNR^6である場合、eは1であり、
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、1つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、F、Cl、Br、ヒドロキシ又はシアノであり、
A及びA’の各々は独立に
【化９７】



又は

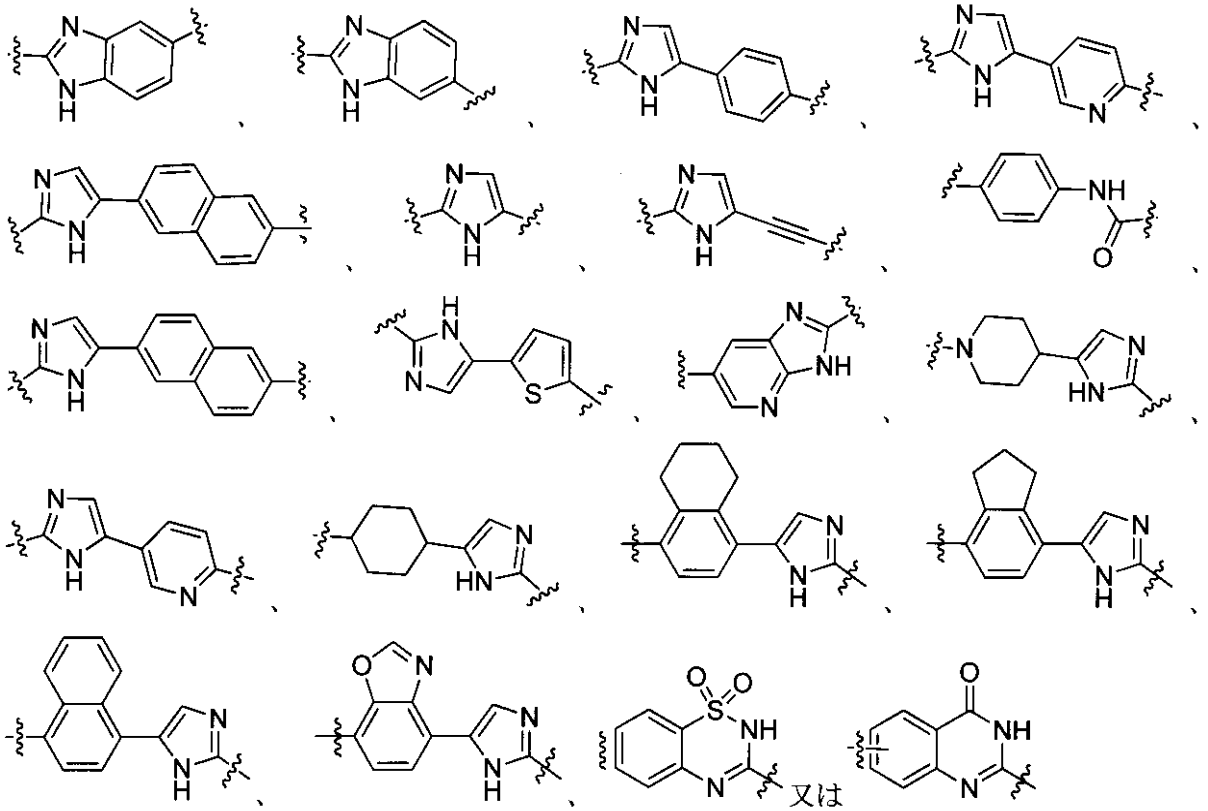
である。
【０２４３】
ある実施形態において、式（ＸＩＩ’）は、
【化９８】



(ＸＩＩ’)

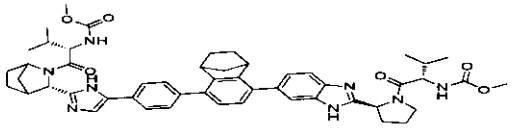
であり、
式中、R^{5a}はH、重水素又はメチルであり、
Q^1及びQ^2の各々は独立にCH_2、CF_2、O、C（＝O）又はNR^6であり、

X^5はCH$_2$、O、S又はNR^6であり、
R^{14}及びR^{14a}の各々は独立にH、重水素、メチル、エチル、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
各R^{15}及びR^{15a}は独立にH、重水素、F、Cl、Br、メチル、エチル、イソプロピル、又はｔｅｒｔ－ブチルであり、
R^{17}及びR^{17a}の各々は独立にメチル、フェニル又はエチルであり、
各X^3は独立にO、S、NR^6、C（＝O）又はCH$_2$であり、
各R^6は独立にH、重水素、メチル、エチル、シクロヘキシル、フェニル又はイソプロピルであり、
ｅは０、１、２、又は３であり、ただしX^3がS、O、又はNR^6である場合、ｅは１であり、
ここで、メチル、エチル、フェニル、シクロヘキシル、イソプロピル及びｔｅｒｔ－ブチルの各々は、任意に、１つ又はそれ以上の置換基で置換されていてもよく、その置換基は重水素、F、Cl、Br、ヒドロキシ又はシアノであり、
A及びA’の各々は独立に、
【化９９】

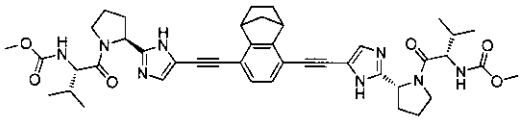


である。
【０２４４】
別の側面において、本明細書には、以下の化合物の一つ、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、又は薬学的に許容され得る塩が提供されるが、それに限定されない：

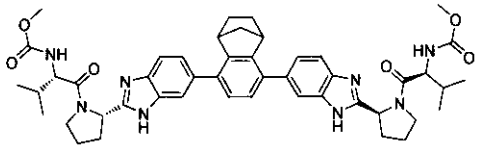
【化１００－１】



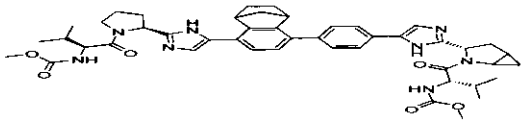
(1)、



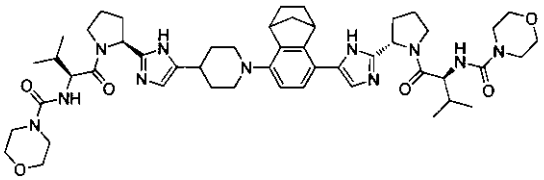
(2)、



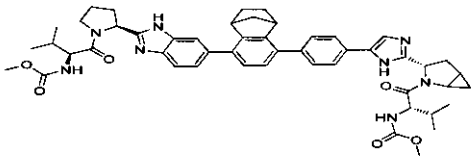
(3)、



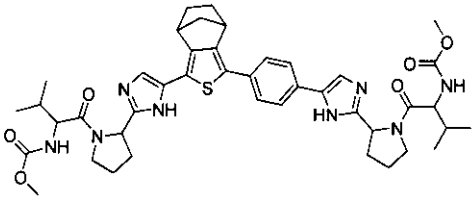
(4)、



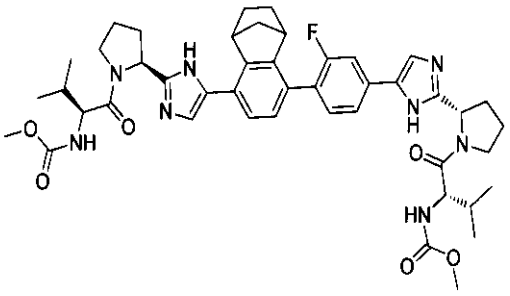
(5)、



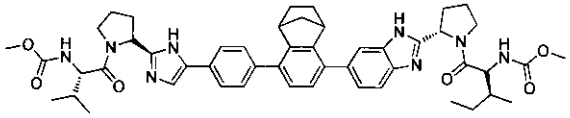
(6)、



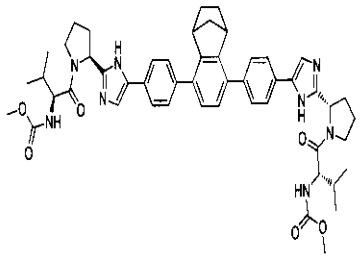
(7)、



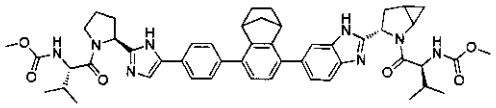
(8)、



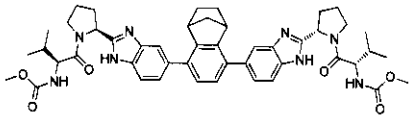
(9)、



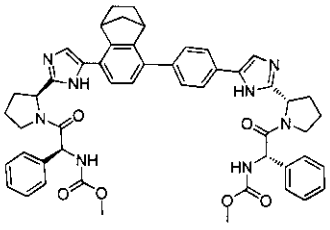
(10)、



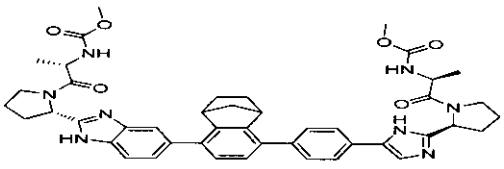
(11)、



(12)、

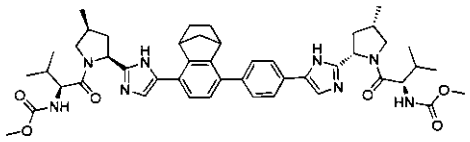
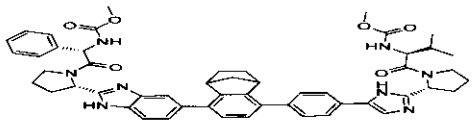
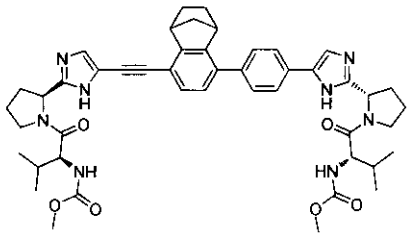
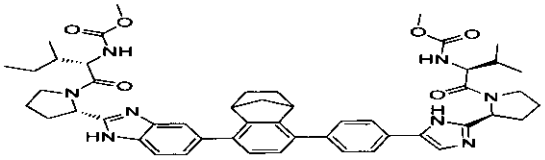
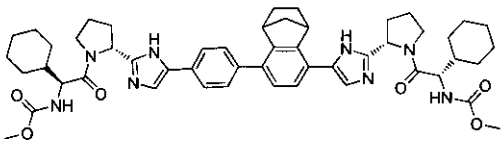
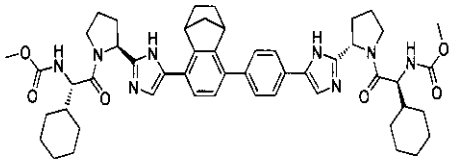
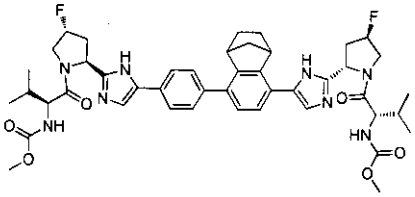
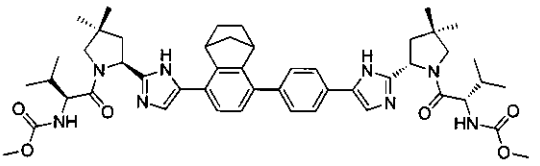
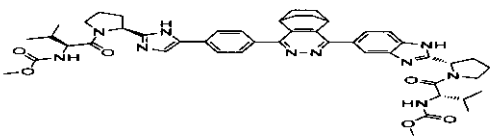
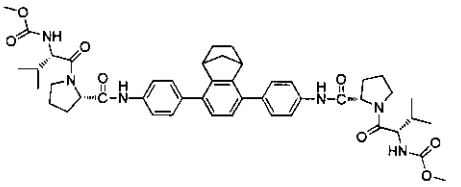
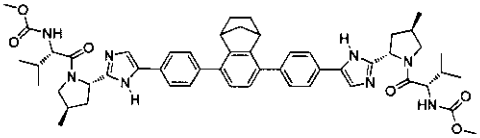
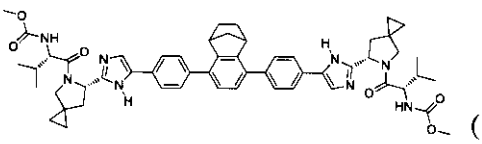
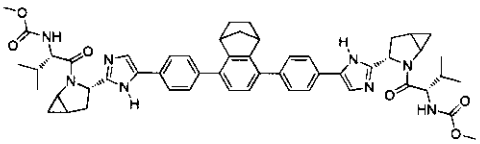
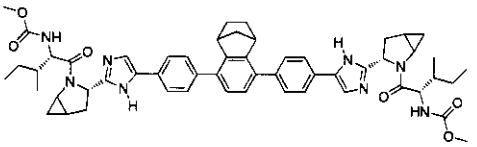
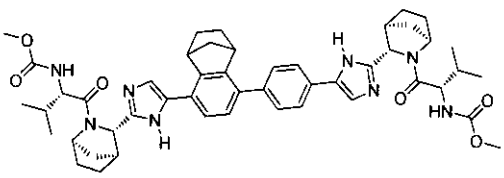
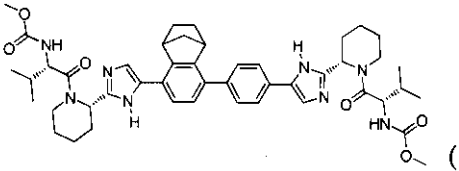


(13)、

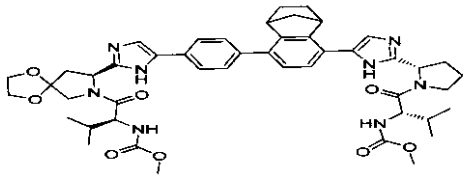


(14)、

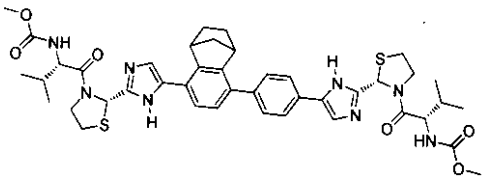
【化１００－２】


(１５)、

(１６)、

(１７)、

(１８)、

(１９)、

(２０)

(２１)、

(２２)

(２３)、

(２４)

(２５)、

(２６)、

(２７)、

(２８)、

(２９)、

(３０)、

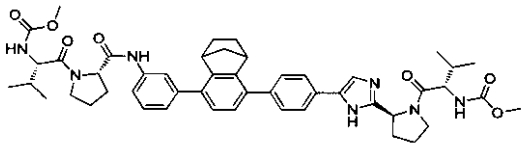
【化１００－３】



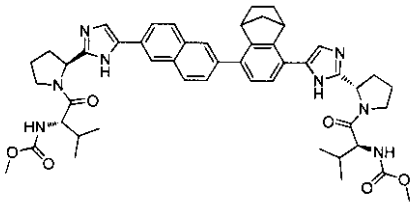
(３１)、



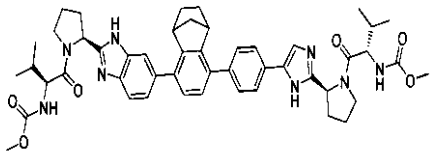
(３２)、



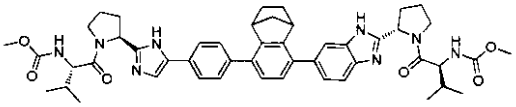
(３３)、



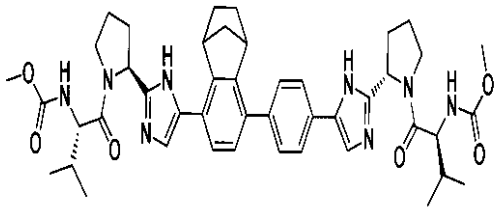
(３４)、



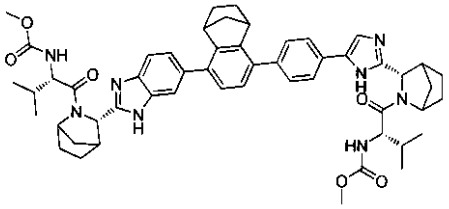
(３５)、



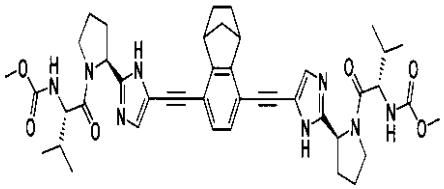
(３６)、



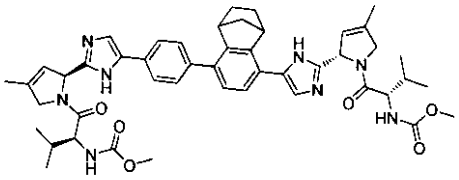
(３７)、



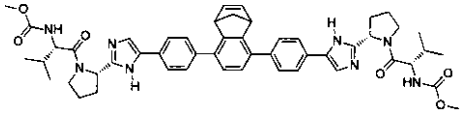
(３８)、



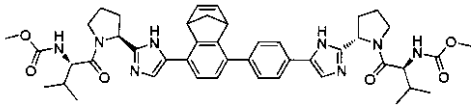
(３９)、



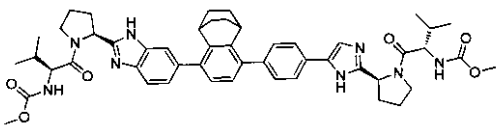
(４０)、



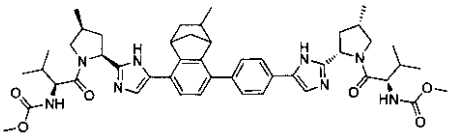
(４１)、



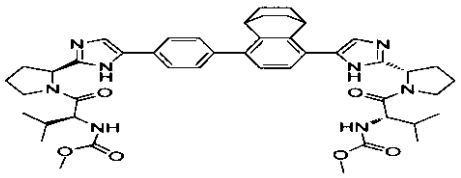
(４２)、



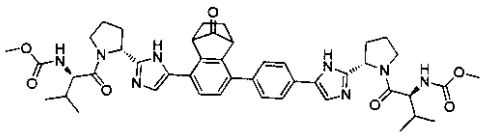
(４３)、



(４４)、

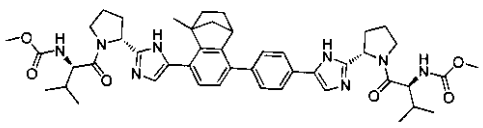
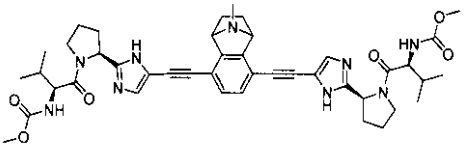
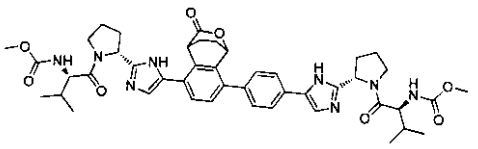
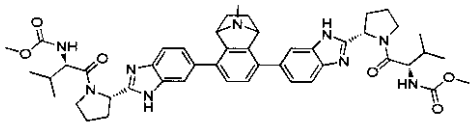
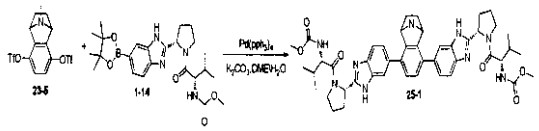
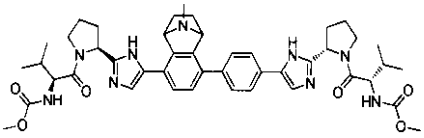
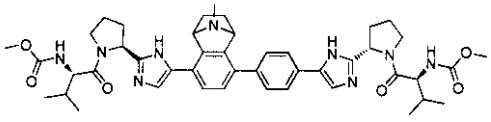
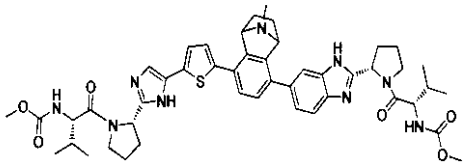
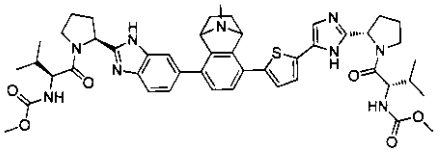
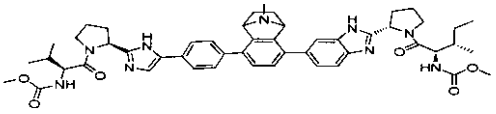
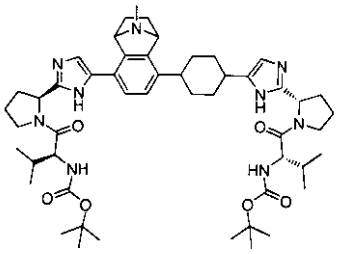
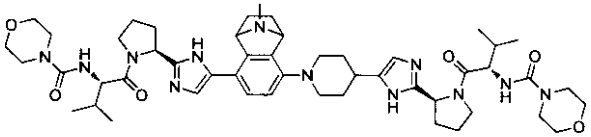
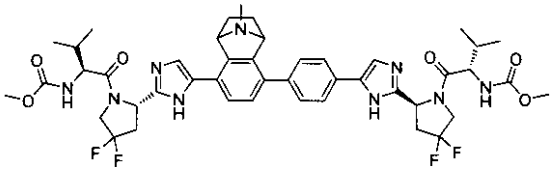
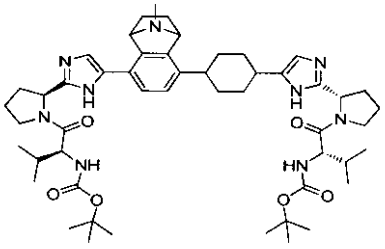


(４５)、

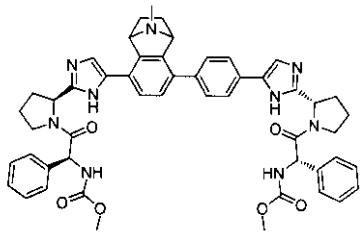


(４６)、

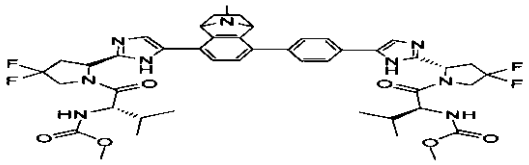
【化１００－４】


(４７)、

(４８)、

(４９)、

(５０)、

(５１)、

(５２)、

(５３)、

(５４)

(５５)、

(５６)、

(５７)、

(５８)、

(５９)、

(６０)、

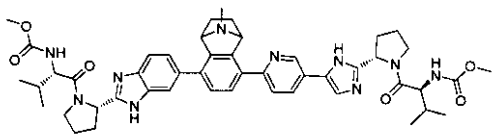
【化１００－５】



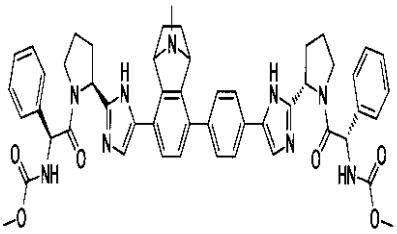
(６１)、



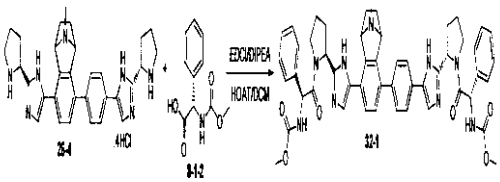
(６２)、



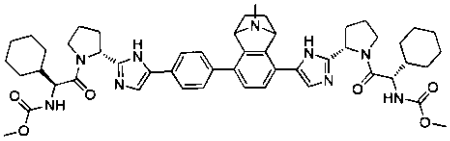
(６３)、



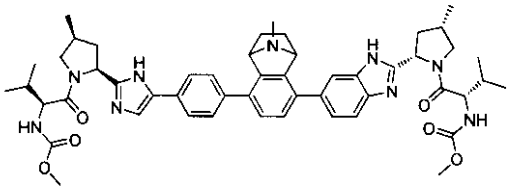
(６４)、



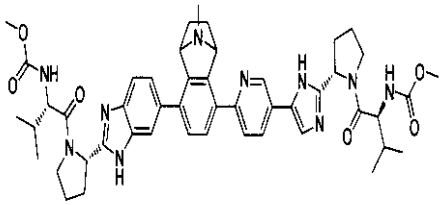
(６５)、



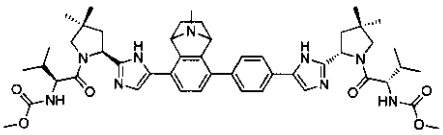
(６６)、



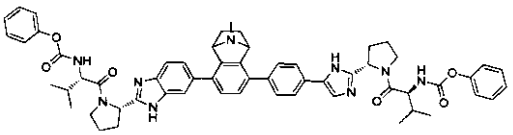
(６７)、



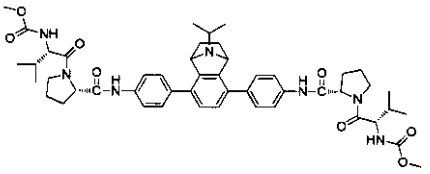
(６８)、



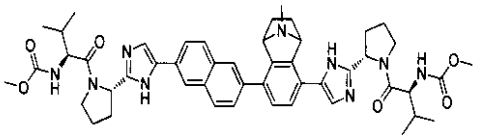
(６９)、



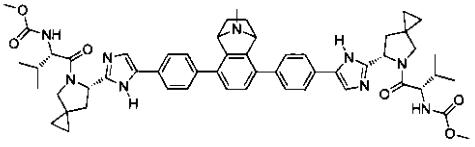
(７０)、



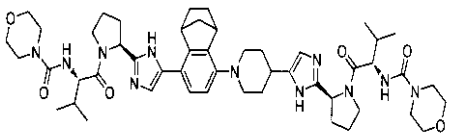
(７１)、



(７２)、

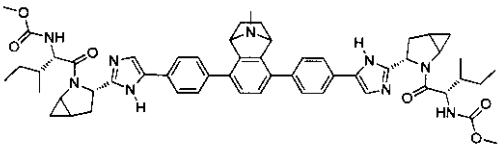
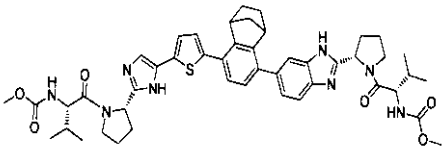


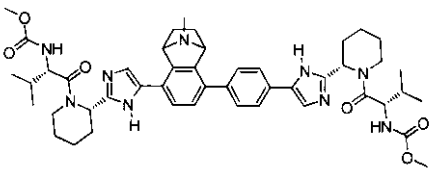
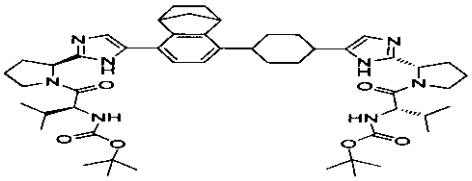
(７３)、

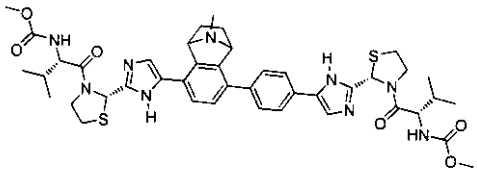
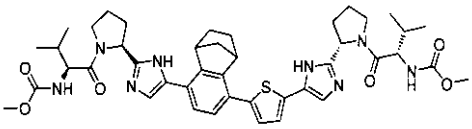


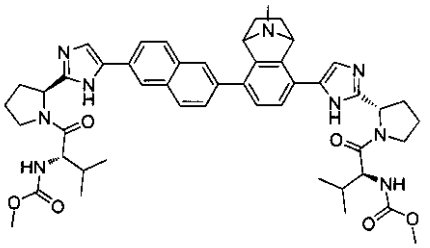
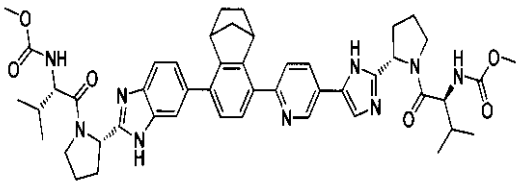
(７４)

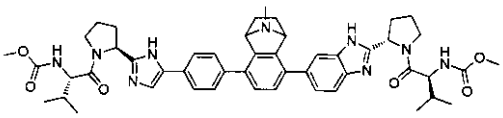
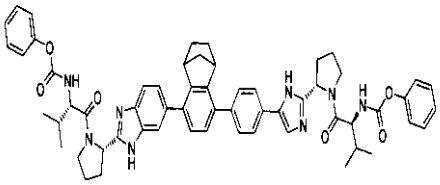
【化１００－６】

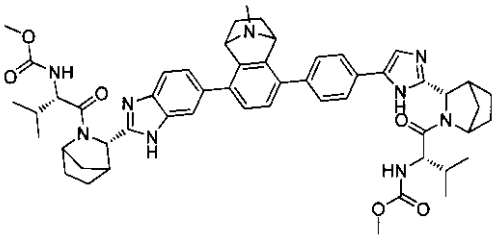
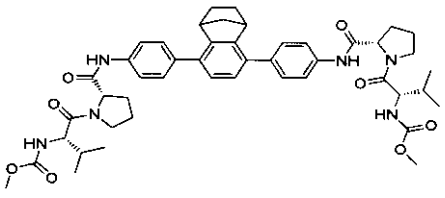

(７５)、

(７６)

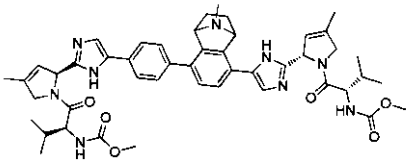
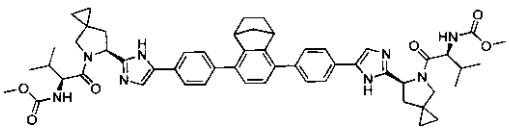

(７７)、

(７８)、

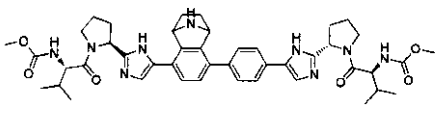
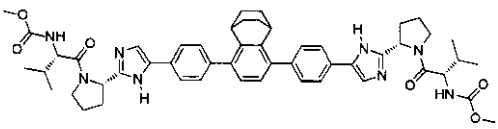

(７９)、

(８０)、


(８１)、

(８２)、

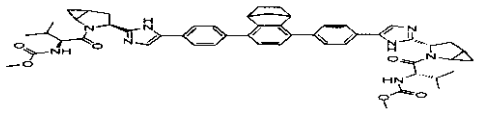

(８３)、

(８４)、


(８５)、

(８６)、

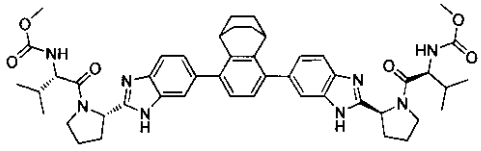

(８７)、

(８８)、


(８９)、

(９０)、

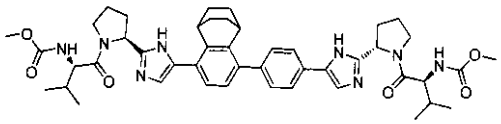
【化１００－７】



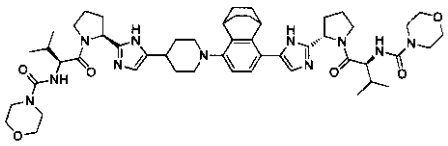
(９１)、



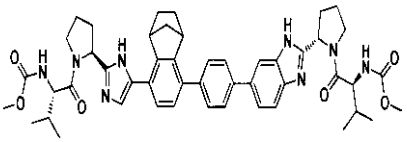
(９２)、



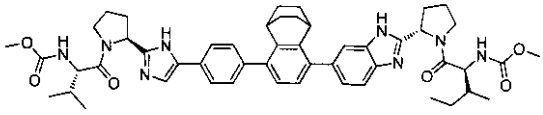
(９３)、



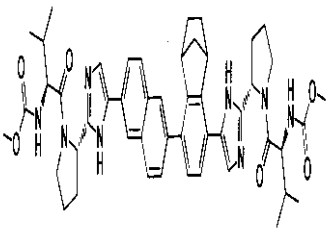
(９４)、



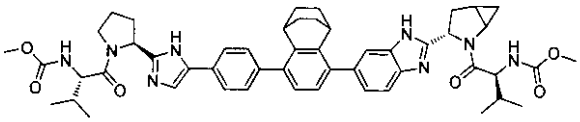
(９５)、



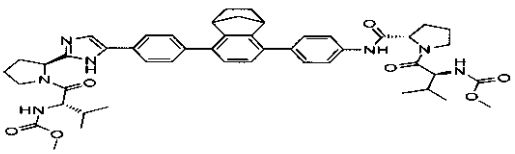
(９６)、



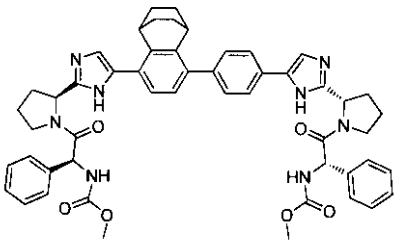
(９７)、



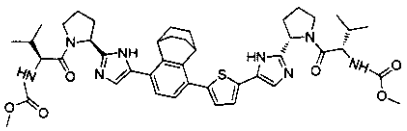
(９８)、



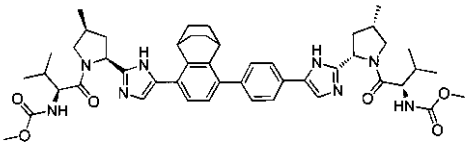
(９９)、



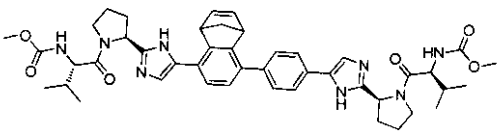
(１００)、



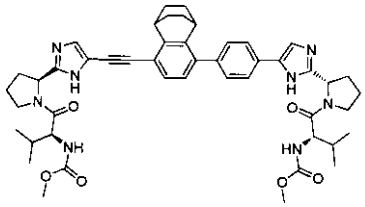
(１０１)、



(１０２)、

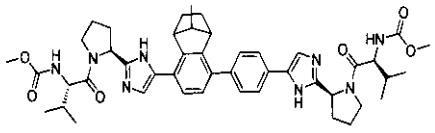
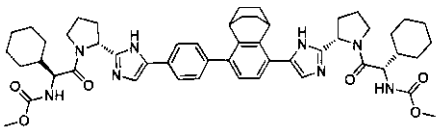
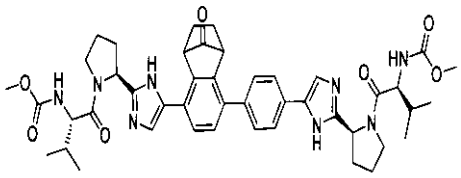
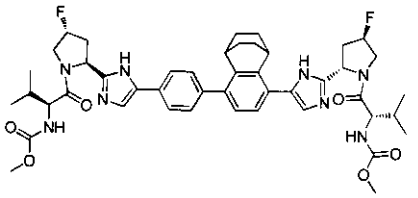
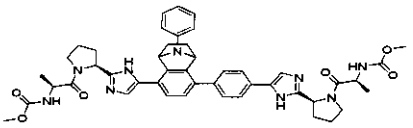
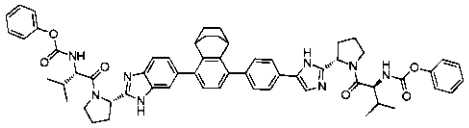
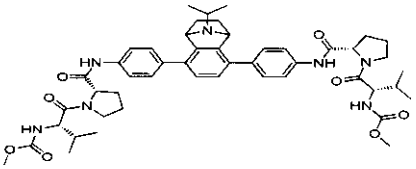
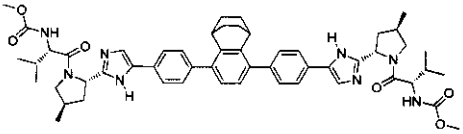
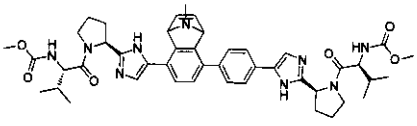
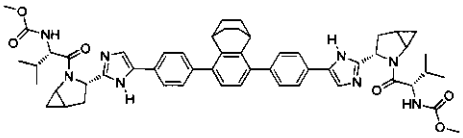
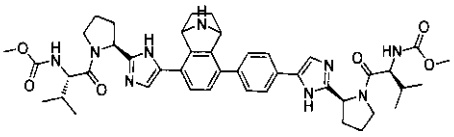
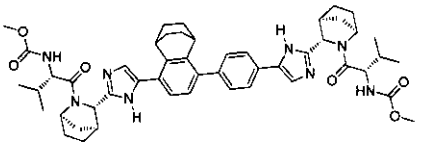
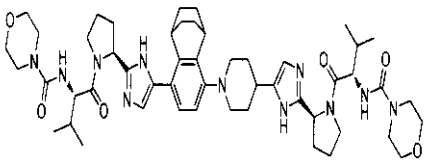
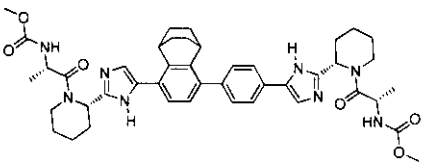
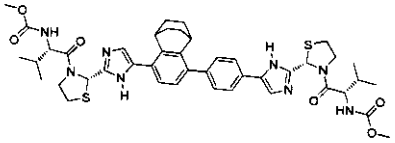
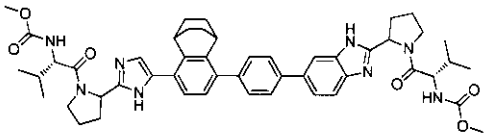
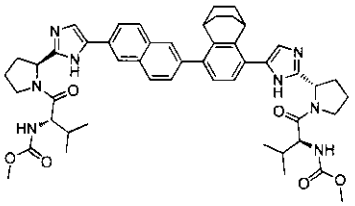
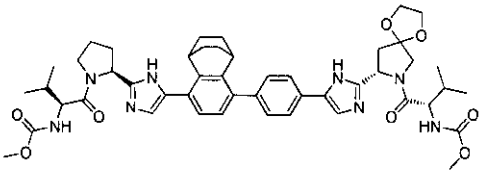


(１０３)、

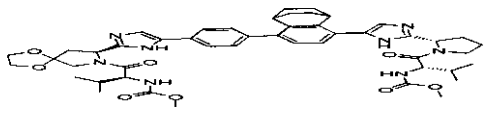


(１０４)、

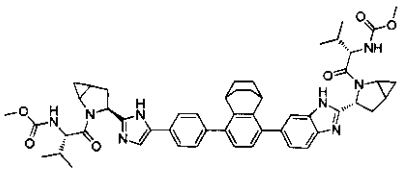
【化１００－８】


(１０５)、

(１０６)、

(１０７)、

(１０８)、

(１０９)、

(１１０)、

(１１１)、

(１１２)、

(１１３)、

(１１４)、

(１１５)、

(１１６)、

(１１７)、

(１１８)、

(１１９)、

(１２０)、

(１２１)、

(１２２)、

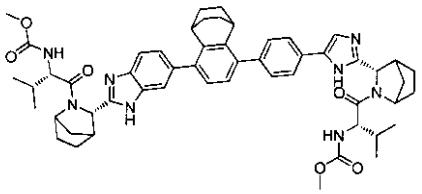
【化１００－９】



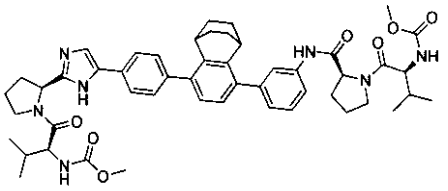
(１２３)、



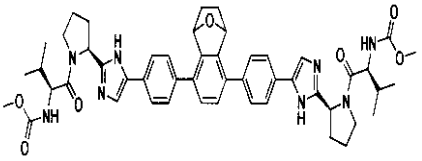
(１２４)、



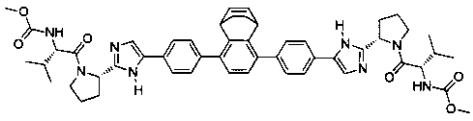
(１２５)、



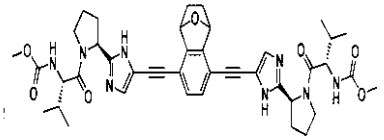
(１２６)、



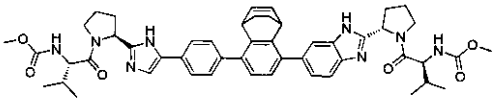
(１２７)、



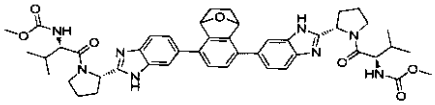
(１２８)、



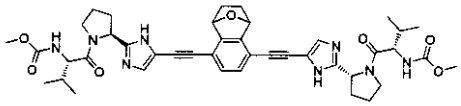
(１２９)、



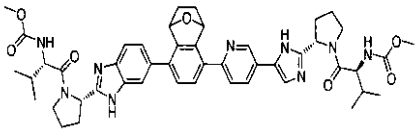
(１３０)、



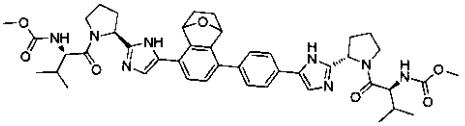
(１３１)、



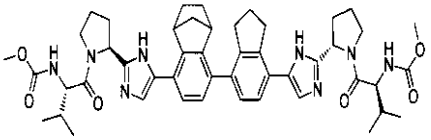
(１３２)、



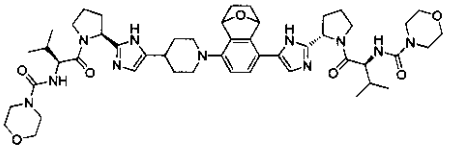
(１３３)、



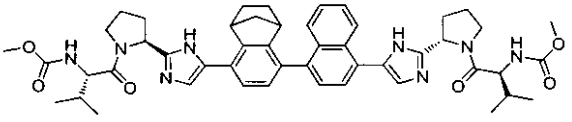
(１３４)、



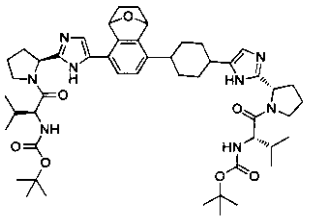
(１３５)、



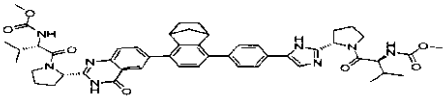
(１３６)、



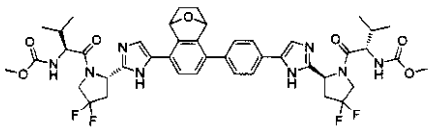
(１３７)、



(１３８)、

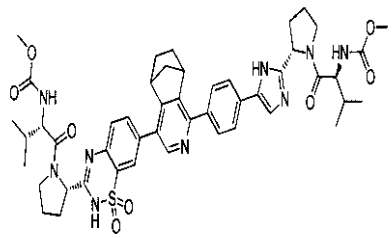


(１３９)、

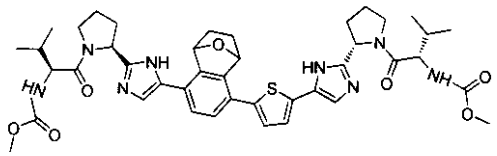


(１４０)、

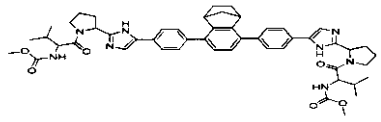
【化１００－１０】



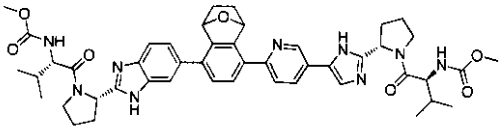
(１４１)、



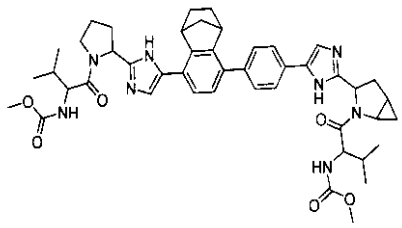
(１４２)、



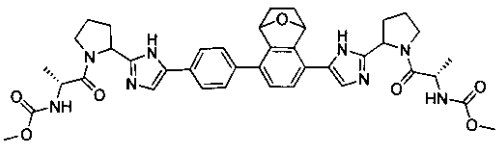
(１４３)、



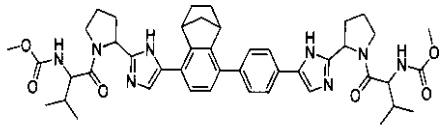
(１４４)、



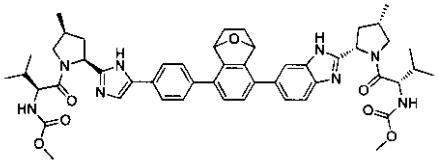
(１４５)、



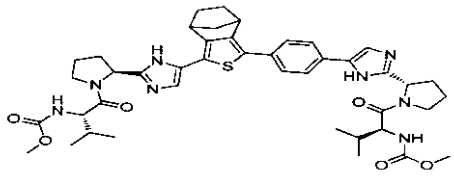
(１４６)、



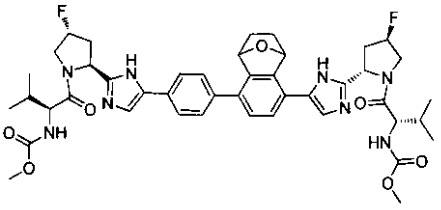
(１４７)、



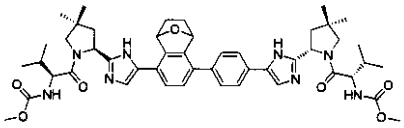
(１４８)、



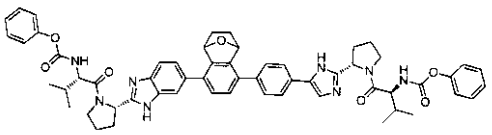
(１４９)、



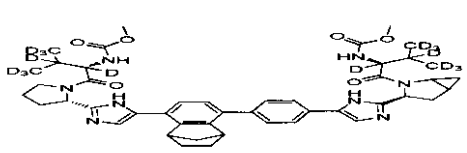
(１５０)、



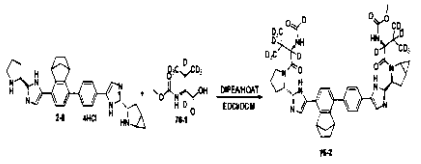
(１５１)、



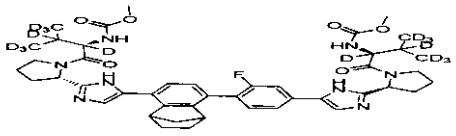
(１５２)、



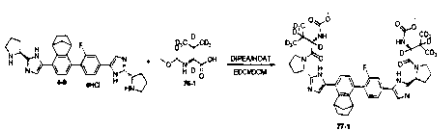
(１５３)、



(１５４)、

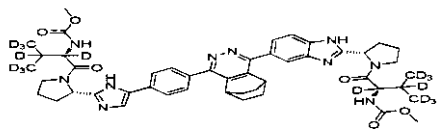
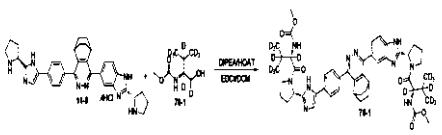
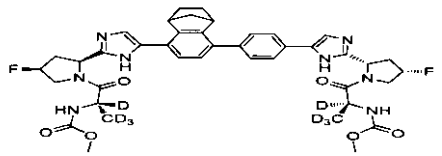
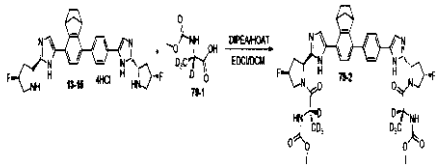
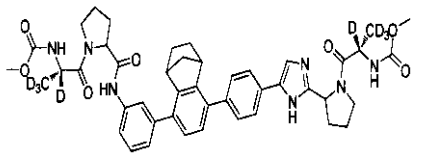
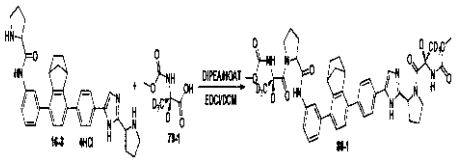
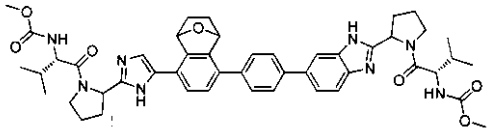
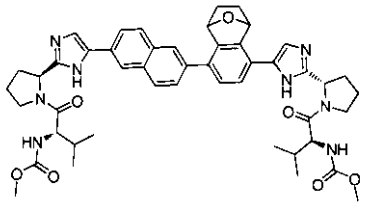
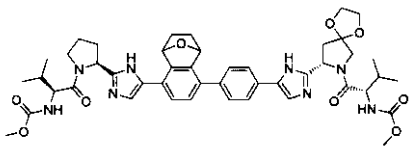
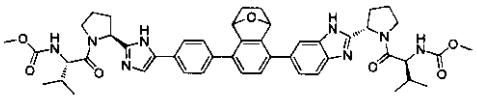
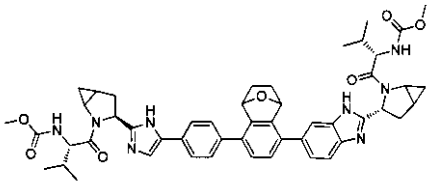
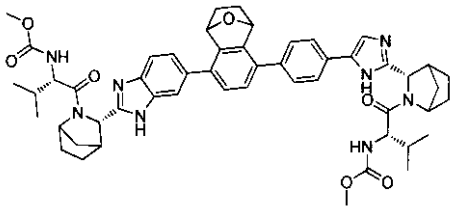
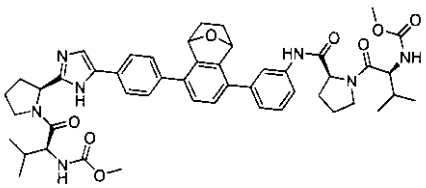
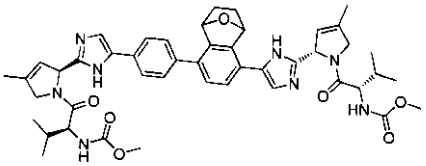
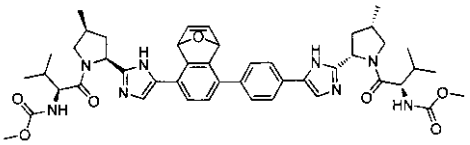
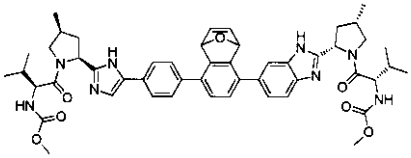


(１５５)、

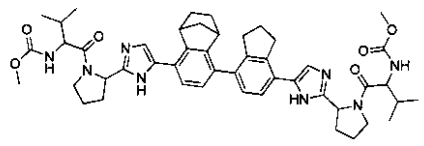
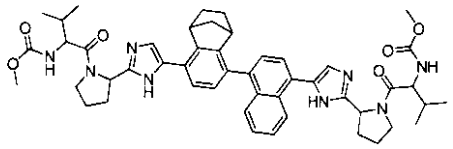
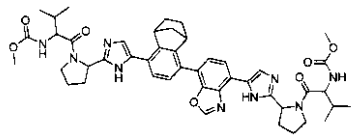
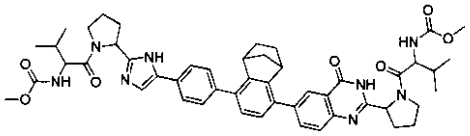
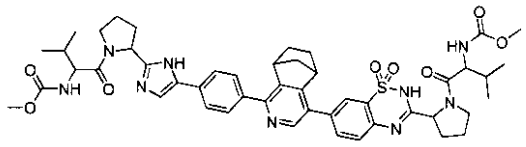
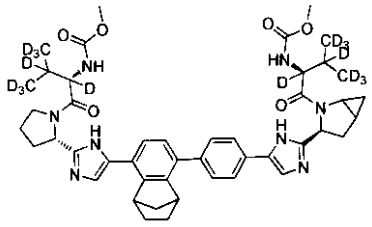
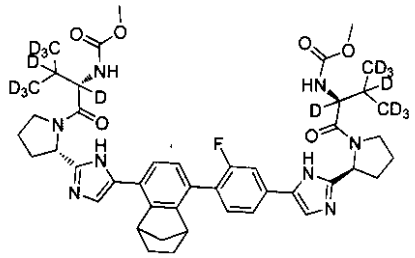
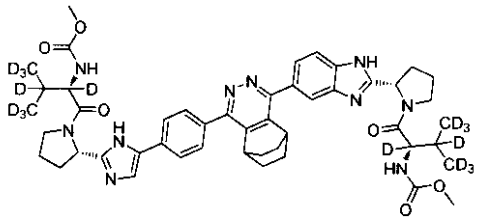
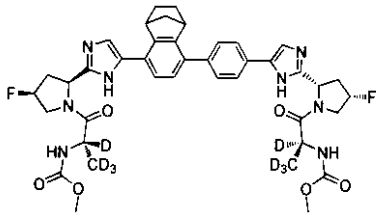
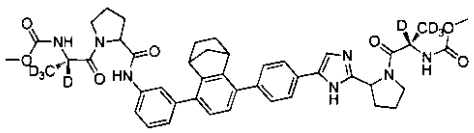


(１５６)、

【化１００－１１】


(１５７)、

(１５８)、

(１５９)、

(１６０)、

(１６１)、

(１６２)、

(１６３)、

(１６４)、

(１６５)、

(１６６)、

(１６７)、

(１６８)、

(１６９)、

(１７０)、

(１７１)、

(１７２)、

【化１００－１２】


（１７３）、

（１７４）、

（１７５）、

（１７６）又は

（１７７）、

（１７８）、

（１７９）、

（１８０）、

（１８１）、

（１８２）。

【０２４５】

本明細書に提供されるものは、本明細書に記載したものを含めた、患者における急性又は慢性のＨＣＶ感染症を治療するための医薬品の製造における、本明細書に開示する化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。本明細書には、抗ＨＣＶ薬の製造における前記化合物の使用が提供される。本明細書には、ＨＣＶ、特にＨＣＶのＮＳ５Ａタンパク質の阻害により疾患を軽減、阻止、制御又は治療するための医薬品の製造における本明細書に開示する化合物の使用が提供される。また、本明細書には、少なくとも１種の薬学的に許容され得る担体、アジュバント又は希釈剤と組み合わせて、有効治療量の式（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【０２４６】

特に明記しない限り、本明細書に開示する化合物のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、窒素酸化物、水和物、溶媒和物、代謝産物、塩及び薬学的に許容され得るプロドラッグはいずれも本発明の範囲内にある。

【０２４７】

ある実施形態において、塩は薬学的に許容され得る塩である。用語「薬学的に許容され得る」は、物質又は組成物が化学的及び／又は毒物学的に、製剤を構成する他の成分及び／又は治療される哺乳動物と適合するものでなければならないことをいう。

【０２４８】

本明細書に開示する化合物の塩は、又、必ずしも薬学的に許容され得る塩である必要は

なく、式（Ｉ）の化合物を製造及び／又は精製するための、及び／又は式（Ｉ）の化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用な該化合物の塩を含む。

【０２４９】

本明細書に開示する化合物が塩基である場合、所望の塩は、当該分野で利用し得るいずれもの好適な方法、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸による当該遊離塩基の処理により調製することができる。又は酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸等の有機酸；グルクロン酸、ガラクツロン酸等のピラノシジル酸；クエン酸、酒石酸等のアルファヒドロキシ酸；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸；安息香酸又はケイ皮酸などの芳香族酸；ｐ－トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸などのスルホン酸等を使用する。

【０２５０】

本明細書に開示する化合物が酸である場合、所望の塩は、いずれもの好適な方法、例えば、アミン（第一級、第二級、第三級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物などの無機塩基又は有機塩基による当該遊離酸の処理により調製することができる。好適な塩のいくつかの非限定的な例は、グリシン及びアルギニンなどのアミノ酸、アンモニア、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、及びピペリジン、モルホリン及びピペラジンなどの環状アミンから誘導される有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、リチウム等から誘導される無機塩を含む。

【０２５１】

本発明の化合物の組成物、製剤及び投与

治療に用いることができる場合には、治療有効量の式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容され得る塩を、未加工の化学薬品として投与でき、さらに医薬品組成物の活性成分として提供できる。従って、本発明は、さらに、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩、及び１つ又は複数の薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬品組成物を提供する。本発明に使用される用語「治療有効量」は、意味のある患者利益（例えば、ウィルス負荷の減少）を示すのに十分な各活性成分の総量を指す。単独の活性成分を使用して単独に投与する場合には、該用語は該成分のみを指す。組み合わせて適用される場合、該用語は、組み合わせて投与されるか、連続的に投与されるか、同時に投与されるかを問わず、治療効果を引き起こす活性成分の合計の量を指す。式（Ｉ）化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、上記の通りである。担体、希釈剤、又は賦形剤は、製剤の他の成分との相容性、及びそのレシピエントにとって有害ではないという観点から、許容し得るものでなければならない。本発明の別の形態によると、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を、１つ又は複数の薬学的に許容され得る担体、希釈剤又は賦形剤と均一に混合することを含む医薬品製剤の調製方法も提供される。本発明に使用される表現「薬学的に許容され得る」は、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題もしくは合併症を伴わずに、妥当な利益／リスク比に見合って、患者の組織と接触させて使用するのに好適であり、かつその意図される使用に効果的である、化合物、原料、組成物、及び／又は剤型を指す。

【０２５２】

薬物製剤は、単位用量当たり所定量の活性成分を含有する単位用量形態であってもよい。１日当たり約０．０１～約２５０ミリグラム／キログラム（ｍｇ／ｋｇ）体重、好ましくは、１日当たり約０．０５～約１００ｍｇ／ｋｇ体重の剤量に介在する本発明の化合物は、常に単一療法でＨＣＶ介在性疾患を予防及び治療するために用いられる。一般的には、本発明の医薬組成物は、１日当たり約１～約５回、又は連続注入して投与される。このような投与法は、長期又は短期療法として使用することができる。単一剤型を調製するために担体材料と混合する活性成分の量は、治療してている疾病、疾病の重症度、投与の時間、投与の経路、利用している化合物の排泄速度、治療の期間、及び患者の年齢、性別、重量、及び状態によって異なる。好ましい単位剤型は、本発明に記載されている１日用量

もしくはサブ用量、又はその適当な割合の活性成分を含有するものである。治療は、化合物の最適剤量よりも明らかに少ない小剤量から始めることができる。その後、そうした状況下における最適な効果が達成されるまで、剤量を少しずつ増加させる。一般的に、化合物は、有害又は有毒な副作用を引き起こさずに抗ウイルスに有効な結果を生じさせる濃度レベルで投与されることが最も望ましい。

【０２５３】

本発明の組成物が、本発明の化合物及び１つ又は複数の別の治療的又は予防的薬物の組合せを含む場合、化合物及び別の薬物の剤量レベルは、通常、単一療法計画において通常投与される剤量の約１０－１５％、より好ましくは、通常投与される剤量の約１０－８０％を占めることである。薬物製剤は、任意の適切な経路に基づき、例えば、経口（口腔もしくは舌下を含む）、直腸、鼻腔、局所（口腔、舌下、もしくは経皮を含む）、膣、又は非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内、静脈内、もしくは真皮注射もしくは注入を含む）投与する。このような製剤は、薬学の分野で公知の任意の方法、例えば、活性成分を担体又は賦形剤と混合することによって調製することができる。経口投与又は注射による投与が好ましい。

【０２５４】

経口投与に適した薬物製剤は、個別単位、例えば、カプセル剤、キャシェイもしくは錠剤；散剤もしくは顆粒剤；水性もしくは非水性液中の液剤もしくは懸濁剤；食用フォーム製剤もしくはホイップ製剤（ｗｈｉｐ）；又は水中油型液体乳剤もしくは油中水型乳剤として提供される。

【０２５５】

例を挙げると、錠剤又はカプセル剤の形態での経口投与について、活性薬物成分を、経口用の、薬学的に許容され得る無毒な不活性担体（例えば、エタノール、グリセロール、水など）と混合できる。散剤は、化合物を好適な微細なサイズに粉砕し、同様に粉砕された医薬用担体（例えば、デンプン又はマンニトールなどの可食用糖類）と十分に混合することにより調製される。矯味剤、防腐剤、分散剤、及び着色剤も存在することができる。

【０２５６】

カプセル剤は、粉状混合物を上記のように調製し、形成されたゼラチン鞘に充填することにより作製される。流動促進剤及び滑沢剤（例えば、コロイド状シリカ、タルク粉、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、又は固体ポリエチレングリコール）を、充填操作の前に、粉末混合物に添加することができる。崩壊剤又は可溶化剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、又は炭酸ナトリウム）を添加して、カプセル剤が摂取されたときの薬物の利用可能性を改善することもできる。

【０２５７】

さらに、望ましい場合又は必要な場合、好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、及び着色剤を、混合物にブレンドしていてもよい。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖（例えば、グルコース又はβ－ラクトース）、トウモロコシ甘味剤、天然ガム、及び合成ガム（例えば、アラビアゴム、トラガカント、又はアルギン酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどを含む。これらの剤型に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含むが、これらに限定されるものではない。錠剤は、例えば、粉状混合物を調製し、顆粒化又はスラグ化し、滑沢剤及び崩壊剤を添加し、加圧して錠剤にすることにより形成される。粉状混合物は、好適に粉砕された化合物を、上記のような希釈剤又は基剤と、任意に、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、もしくはポリビニルピロリドン）、溶液遅延剤（例えばパラフィン）、吸収促進剤（例えば、第四級アンモニウム塩）、及び／又は吸収剤（例えば、ベントナイト、カオリン、もしくはリン酸二カルシウム）と混合することにより調製される。粉状混合物は、結合剤（例えば、シロップ、デンプン糊、アカシア粘液（ａｃａｄｉａｍｕｃｉｌａｇｅ）、セルロース系材料又はポリマー材料の溶液）で湿潤させた後、スクリーンに通して押し出すことにより顆粒化される。顆粒化の代替法

として、粉状混合物を打錠機に通すことができ、結果として、不完全に形成されたスラグを再粉砕して顆粒としてされる。顆粒は、打錠機のダイに付着するのを防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク粉、又は鉱油の添加により滑沢化することができる。その後、滑沢化された混合物を圧縮して、錠剤にする。本発明の化合物を自由に流動する不活性担体と混合し、顆粒化又はスラグ化ステップを経ずに直接圧縮して錠剤にすることもできる。シェラックのシーリングコート、糖又はポリマー材料のコーティング、及びワックスの光沢コーティング（ｐｏｌｉｓｈ　ｃｏａｔｉｎｇ　ｏｆ　ｗａｘ）からなる透明又は不透明な保護コーティングを提供することができる。染料をこれらのコーティングに添加して、異なる単位剤量を区別することができる。

【０２５８】

経口液体製剤、例えば、液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤は、所定の分量が予定量の化合物を含有するように、剤量単位形態で調製されていてもよい。シロップ剤は、化合物を好適に着香された水溶液に溶解させることにより調製することができ、一方、エリキシル剤は、非毒性溶媒を使用することにより調製される。可溶化剤及び乳化剤（例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル）、防腐剤、矯味添加剤（例えば、ペパーミント油もしくは天然甘味料、又はサッカリンもしくは他の人工甘味料）などを添加することもできる。

【０２５９】

適切な場合、経口投与の剤量単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。該製剤、例えば、ポリマー、ワックスなどの微粒子材料にコーティング又は包埋することによって放出を遅延又は持続させるように調製することもできる。

【０２６０】

式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、リポソーム送達系、例えば、小さい単層リポソーム、大きい単層リポソーム、及び多層リポソームで投与することもできる。リポソームは、種々のリン脂質（例えば、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリン）から形成させることができる。

【０２６１】

式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、モノクローナル抗体を、個々の担体（化合物分子がカップリングされる）として使用することにより送達することもできる。化合物は、ターゲッティング可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングすることもできる。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが含まれる。また、化合物は、薬物の制御放出を達成する際に有用な生体分解性ポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリε－カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びハイドロゲルの架橋コポリマー又は両親媒性ブロックコポリマーとカップリングすることができる。

【０２６２】

経皮投与に適した薬物製剤は、長期間、レシピエントの表皮とよく接触し続けるために、離散したパッチ（ｄｉｓｃｒｅｔｅ　ｐａｔｃｈ）とすることができる。例えば、活性成分は、イオントフォレーシスによるパッチから送達でき、通常、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　１９８６、３（６）、３１８を参照できる。

【０２６３】

局所投与に適した薬物製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、油剤又は経皮パッチとして調製されることができる。

【０２６４】

直腸投与に適した薬物製剤は、坐剤又は浣腸剤として提供されることができる。

【０２６５】

経鼻投与に適した薬物製剤（そのうち、担体が固体である）は、例えば、粒子径が２０

－５００ミクロンの範囲である粗粉剤を含み、嗅ぎ薬を摂取する、即ち、鼻に近づけられた粗粉剤の容器から鼻腔を介して急速吸入することにより投与される。そのうち、担体が液体であると、鼻腔噴霧剤又は点鼻剤として投与することに適している製剤は、活性成分の水性溶液剤又は油性溶液剤を含む。

【０２６６】

吸入による投与に適した薬物製剤は、微粒子粉剤（ｄｕｓｔ）又は微粒子ミスト（ｍｉｓｔ）を含み、様々なタイプの定用加圧エアロゾル剤、ネブライザー、注入器又はその他のエアロゾル噴霧剤送達装置中で調製できる。

【０２６７】

膣内投与に適した薬物製剤は、ペッサリー、タンポン、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー剤として提供されることができる。

【０２６８】

胃腸外投与に適した薬物製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、抗菌剤及び製剤を対象のレシピエントの血液と等張する溶質を含みうる水性及び非水性の無菌注射液剤、及び懸濁剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性の無菌懸濁剤を含む。製剤は、単位剤量又は多剤量容器、例えば密封アンプル及びバイアルで提供され、且つ、使用の直前に、無菌の液体担体、例えば、注射用水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存してもよい。即時に調製された注射液剤及び懸濁液は、無菌粉末剤、顆粒剤及び錠剤から調製されてもよい。

【０２６９】

特に挙げられた以上の成分に加え、製剤は、前記製剤のタイプに関して当分野で一般的な他の成分も含む。例えば、経口投与に適した製剤には、矯味剤を含んでもよいことが理解されるべきである。

【０２７０】

本発明の化合物と薬物組成物の用途

本発明の薬物組成物は、式（Ｉ）で示される化合物又は本発明で挙げられた化合物、及び薬学的に許容され得る担体、アジュバント又は賦形剤を含むことを特徴とする。

【０２７１】

本発明の組成物において、化合物の量は、ＨＣＶ感染を治療するように、例えば、ＨＣＶメタロプロテアーゼ、ＨＣＶセリンプロテアーゼ、ＨＣＶポリメラーゼ、ＨＣＶヘリカーゼ、ＨＣＶ　ＮＳ４Ｂタンパク質、ＨＣＶ侵入、ＨＣＶ組立て、ＨＣＶ放出、ＨＣＶＮＳ５Ａタンパク質、又はＩＭＰＤＨなどの標的から選ばれる機能を効果的で検出可能に阻害できる。

【０２７２】

本発明の化合物又は薬物組成物の投与を含む治療方法は、患者に用いる他の抗ＨＣＶ薬（同時治療）の投与をさらに含み、そのうちの他の抗ＨＣＶ薬は、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン２、インターロイキン６、インターロイキン１２、１型補助Ｔ細胞応答の発生を促す化合物、干渉ＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、イミキモド、イノシン５’一リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン、バビツキシマブ（Ｂａｖｉｔｕｘｉｍａｂ）、ＣｉｖａｃｉｒＴＭ、ボセプレビル（ｂｏｃｅｐｒｅｖｉｒ）、テラプレビル（ｔｅｌａｐｒｅｖｉｒ）、エルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、ダクラタスビル、シメプレビル、アスナプレビル、バニプレビル、ファルダプレビル、ＡＢＴ－４５０、ダノプレビル、ソバプレビル、ＭＫ－５１７２、ベドロプレビル、ＢＺＦ－９６１、ＧＳ－９２５６、ナルラプレビル、ＡＮＡ９７５、ＡＢＴ－２６７、ＥＤＰ２３９、ＰＰＩ－６６８、ＧＳ－５８１６、ｓａｍａｔａｓｖｉｒ（ＩＤＸ－７１９）、ＭＫ－８７４２、ＭＫ－８３２５、ＧＳＫ－２３３６８０５、ＰＰＩ－４６１、ＴＭＣ－４３５、ＭＫ－７００９、ＢＩ－２０１３３３５、シルプレビル、ＢＭＳ－６５００３２、ＡＣＨ－１６２５、ＡＣＨ－１０９５、ＶＸ－９８５、ＩＤＸ－３７５、ＶＸ－５００、ＶＸ－８１３、ＰＨＸ－１７６６、ＰＨＸ－２０５４、ＩＤＸ－１３６、ＩＤＸ－３１６、ＥＰ－０１３４２０、ＶＢＹ－３７６、ＴＭＣ－６４９１２８、Ｒ－７１２８、

ＰＳＩ－７９７７、ＩＮＸ－１８９、ＩＤＸ－１８４、ＩＤＸ１０２、Ｒ１４７９、ＵＮＸ－０８１８９、ＰＳＩ－６１３０、ＰＳＩ－９３８、ＰＳＩ－８７９、ＨＣＶ－７９６、ＨＣＶ－３７１、ＶＣＨ－９１６、ＶＣＨ－２２２、ＡＮＡ－５９８、ＭＫ－３２８１、ＡＢＴ－３３３、ＡＢＴ－０７２、ＰＦ－００８６８５５４、ＢＩ－２０７１２７、ＧＳ－９１９０、Ａ－８３７０９３、ＪＫＴ－１０９、ＧＬ－５９７２８、ＧＬ－６０６６７、ＡＺＤ－２７９５、ＴＭＣ６４７０５５又はその組み合わせから選ばれる。そのうち、インターフェロンはインターフェロンα－２ｂ、ポリエチレングリコール化インターフェロンα、インターフェロンα－２ａ、ポリエチレングリコール化インターフェロンα－２ａ、複合αインターフェロン、又はインターフェロンγである。

【０２７３】

且つ、本発明の化合物又は薬物組成物の投与を含む治療方法は、その他の抗ＨＣＶ薬の投与をさらに含み、そのうち、その他の抗ＨＣＶ薬は、本発明の化合物又はその薬物組成物と同時に投与でき、本発明の化合物又は薬物組成物は、単一の剤型、又はそれぞれの化合物又は薬物組成物として複種類の剤型の一部とする。その他の抗ＨＣＶ薬は、本発明の化合物と同時に投与し、又は非同時に投与することができる。後者の場合には、例えば、６時間、１２時間、１日間、２日間、３日間、１週間、２週間、３週間、１ヶ月又は２ヶ月ずらして給与することができる。

【０２７４】

本発明の化合物又は薬学的に許容され得る組成物の「有効量」又は「有効用量」は、本発明で挙げられた病症の１個又は複数の重度を処理又は軽減する有効量を指す。本発明の方法によると、化合物と組成物は、いかなる投与量といかなる投与経路で疾患の重度を処理又は軽減することに効果的に用いることができる。必要で正確な量は、患者の状況によって変化し、これは、人種、年齢、患者の一般的な条件、感染の重度、特殊な因子、投与方式などに依存する。化合物又は組成物は、本発明で検討される通りに、その他の治療剤の１個又は複数と同時に投与することができる。

【０２７５】

一般的な合成手順

一般に、本発明の化合物は本発明に説明された方法により調製され、さらに明記しない限り、置換基の定義は式（Ｉ）で表される。以下の反応スキーム及び実施例は本発明の内容をさらに例証するためのものである。

【０２７６】

当業者は、本発明に説明された化学反応は、多くの本発明の他の化合物を好適に調製でき、且つ本発明の化合物を調製するための他の方法は、本発明の範囲内であることと考えられる。例えば、本発明に従う非例証的化合物の合成は、当業者に明らかな変更、例えば、妨害基を適切に保護することによるか、説明されたもの以外の他の公知の試薬の利用によるか、又は反応条件に慣例的変更を行うことなどにより、実施を成功させることができる。また、本発明に開示された反応又は公知の反応条件は、本発明の他の化合物の調製のための適用可能性を有することと考えられる。

【０２７７】

以下に説明された実施例において、特に記載しない限り、温度はすべて、摂氏度で記している。試薬は、Ａｌｄｒｉｃｈ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．，Ａｒｃｏ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ ａｎｄ Ａｌｆａ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙなどの商業的供給元から購入し、特に記載しない限り、さらに精製することなく使用した。一般的溶媒は、Ｓｈａｎｔｏｕ ＸｉＬｏｎｇ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｆａｃｔｏｒｙ社、Ｇｕａｎｇｄｏｎｇ Ｇｕａｎｇｈｕａ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｆａｃｔｏｒｙ社、Ｇｕａｎｇｚｈｏｕ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｆａｃｔｏｒｙ社、Ｔｉａｎｊｉｎ ＹｕＹｕ Ｆｉｎｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ社、Ｑｉｎｇｄａｏ Ｔｅｎｇｌｏｎｇ Ｒｅａｇｅｎｔ Ｃｈｅｍｉｃａｌ社、及びＱｉｎｇｄａｏ Ｏｃｅａｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｆａｃｔｏｒｙ社などの商業的供給元から購入した。

【０２７８】
無水テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、及びジエチルエーテルは金属ナトリウムを介して還流して乾燥させることにより得られた。無水ジクロロメタン及びクロロフォルムは塩化カルシウムを介して還流して乾燥させることにより得られた。酢酸エチル、石油エーテル、ｎ－ヘキサン、Ｎ、Ｎ－ジメチルアセトアミド及びＮ、Ｎ－ジメチルホルムアミドは、無水硫酸ナトリウムにより予め乾燥させ使用される。
【０２７９】
以下の反応は一般に、窒素ガス又はアルゴンの陽圧下で、又は無水溶媒中の乾燥チューブ（特に記載しない限り）で行い、反応フラスコは、すべて、適合なゴム栓が嵌められて、基質がシリンジにより導入された。ガラス製品は、すべて乾燥された。
【０２８０】
カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを用いる。シリカゲル（３００～４００メッシュ）は、Ｑｉｎｇｄａｏ　Ｏｃｅａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｆａｃｔｏｒｙ社から購入した。核磁気共鳴スペクトルは、ＣＤＣｌ$_3$、ｄ^6－ＤＭＳＯ、ＣＤ$_3$ＯＤ又はｄ^6－アセトンを溶剤（ｐｐｍで報告）として使用し、参照標準としてＴＭＳ（０ｐｐｍ）又はクロロフォルム（７．２５ｐｐｍ）を使用する。ピークの多重度が現れる場合、下記略語が使用される：ｓ（ｓｉｎｇｌｅｔ、一重線）、ｄ（ｄｏｕｂｌｅｔ、二重線）、ｔ（ｔｒｉｐｌｅｔ、三重線）、ｍ（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ、多重線）、ｂｒ（ｂｒｏａｄｅｎｅｄ、ブロード）、ｄｄ（ｄｏｕｂｌｅｔ　ｏｆ　ｄｏｕｂｌｅｔｓ、二重線の二重線）、ｄｔ（ｄｏｕｂｌｅｔ　ｏｆ　ｔｒｉｐｌｅｔｓ、三重線の二重線）。結合定数はヘルツ（Ｈｚ）で表される。
【０２８１】
低解像度質量スペクトル（ＭＳ）データは、Ｇ１３１２Ａ二成分ポンプ及びＧ１３１６Ａ　ＴＣＣ（カラム温度は３０℃に維持）を装備したＡｇｉｌｅｎｔ　６３２０シリーズＬＣ－ＭＳ分光計で測定し、Ｇ１３２９Ａ自動サンプリング装置及びＧ１３１５Ｂ　ＤＡＤ検出器を分析に用い、ＥＳＩ源をＬＣ－ＭＳ分光計に用いた。
【０２８２】
低解像度質量スペクトル（ＭＳ）データは、Ｇ１３１１Ａ四成分ポンプ及びＧ１３１６Ａ　ＴＣＣ（カラム温度は３０℃に維持）を装備したＡｇｉｌｅｎｔ　６１２０シリーズＬＣ－ＭＳ分光計で測定し、Ｇ１３２９Ａ自動サンプリング装置及びＧ１３１５Ｄ　ＤＡＤ検出器を分析に用い、ＥＳＩ源をＬＣ－ＭＳ分光計に用いた。
【０２８３】
上記の両分光計にはＡｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ｃ１８、規格２．１×３０ｍｍ、５μｍカラムを装備した。注射容積は、試料濃度によって決定された。流速は、０．６ｍＬ／分であった。ＨＰＬＣピークを２１０ｎｍ及び２５４ｎｍのＵＶ－Ｖｉｓ波長によって記録して読み取った。移動相は、０．１％ギ酸アセトニトリル溶液（相Ａ）及び０．１％ギ酸超純水（相Ｂ）であった。勾配溶離条件を表１に示す。
【０２８４】

【表１】

表１

時間（分）	Ａ（CH_3CN、０．１％ＨＣＯＯＨ）	Ｂ（H_2O、０．１％ＨＣＯＯＨ）
０～３	５～１００	９５～０
３～６	１００	０
６～６．１	１００～５	０～９５
６．１～８	５	９５

【０２８５】

化合物の精製は、Ａｇｉｌｅｎｔ　１１００シリーズ高性能液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）により、評価された（ＵＶ検出２１０ｎｍ及び２５４ｎｍで行われ、Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ｃ１８カラム、規格２．１×３０ｍｍ、４μｍ、１０分間、流速０．６ｍＬ／分、５～９５％（０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）含有（０．１％ギ酸水溶液））。カラム温度は、４０℃に維持される。

【０２８６】

以下の略語が、本明細書を通じて使用される。

ＨＯＡｃ　酢酸

ＭｅＣＮ、　CH_3CN　アセトニトリル

NH_3　アンモニア

NH_4Cl　塩化アンモニウム

BBr_3　三臭化ホウ素

ＢＳＡ　牛血清アルブミン

Br_2　臭素

ＢＯＣ、　Ｂｏｃ　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

Cs_2CO_3　炭酸セシウム

$CHCl_3$　クロロフォルム

$CDCl_3$　重水素クロロフォルム

Ｃｕ　銅

ＣｕＩ　ヨウ化第一銅

Et_2O　ジエチルエーテル

ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド

ＥＤＣ、　ＥＤＣＩ　１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩

Ｄｐｐａ　アジドリン酸ジフェニル

ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル

ＥＡ　酢酸エチル

ＨＢｒ　臭化水素酸

ＨＣｌ　塩酸

ＨＯＡｔ　、ＨＯＡＴ　１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール

ＨＯＢＴ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

H_2　水素ガス

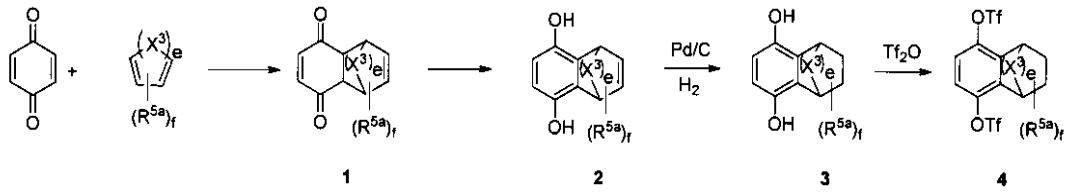
H_2O_2　過酸化水素

Ｆｅ　鉄

ＬＤＡ　ジプロピルアミノリチウム
ＭＣＰＢＡ　ｍ－クロロペルオキシ安息香酸
$MgSO_4$　硫酸マグネシウム
ＭｅＯＨ、　CH_3OH　メタノール
ＭｅＩ　ヨードメタン
CH_2Cl_2、　ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
ｍＬ、ｍ　ミリリットル
N_2　窒素ガス
Ｐｄ／Ｃ　パラジウム／炭素
ＰＥ　石油エーテル（６０－９０℃）
ＰＢＳ　リン酸塩緩衝塩水
$POCl_3$　塩化ホスホリル
$Pd(PPh_3)_4$　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム
$Pd(dppf)Cl_2$　１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウムジクロリド
K_2CO_3　炭酸カリウム
ＫＯＨ　水酸化カリウム
ＲＴ、　ｒｔ　室温
Ｒｔ　保持時間
$NaHCO_3$　炭酸水素ナトリウム
$NaBH_4$　ホウ水素化ナトリウム
$NaBH_3CN$　シアノホウ水素化ナトリウム
ＮａＯｔＢｕ　ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＮａＯＨ　水酸化ナトリウム
$NaClO_2$　亜塩素酸ナトリウム
ＮａＣｌ　塩化ナトリウム
NaH_2PO_4　リン酸二水素ナトリウム
ＮａＨ　水素化ナトリウム
ＮａＩ　ヨウ化ナトリウム
Na_2SO_4　硫酸ナトリウム
ＴＢＴＵ　Ｏ－ベンゾトリアゾール－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
Et_3N、　ＴＥＡ　トリエチルアミン
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
Ｐ（ｔ－ｂｕ）$_3$　トリ（ｔｅｒｔ－ブチル）ホスフィン
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＴＢＡＩ　テトラブチルアンモニウムヨージド
H_2O　水
ＴＥＡＦ　ギ酸トリエチルアミン
ＰＰＡ　ポリリン酸
Tf_2O　トリフルオロメタンスルホン酸無水物
ＨＣｌ．ＥＡ　塩化水素酢酸エチル
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥ　エチレングリコールジメチルエーテル
ＨＡＴＵ　２－（７－アゾベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロりん酸塩
ＮＩＳ　Ｎ－ヨードスクシンイミド
ＴＦＡＡ　トリフルオロ酢酸無水物

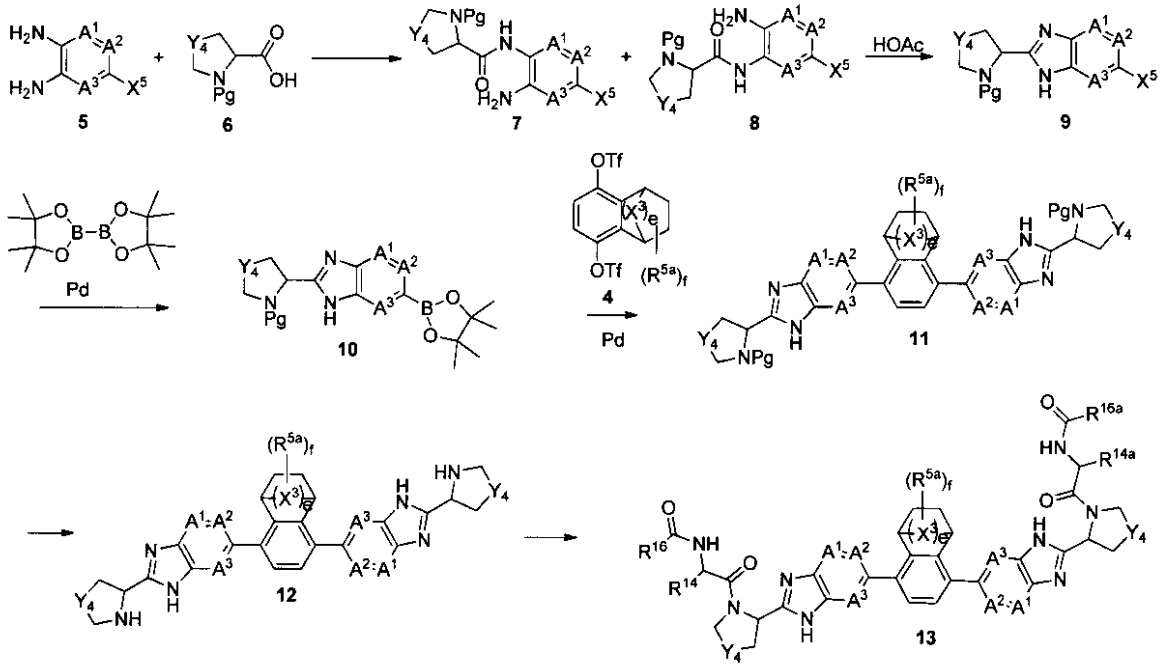
ＳＥＭＣｌ　２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロライド
Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ（デス・マーチン酸化剤）　（１，１，１－トリアセチルオキシ）－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキゾール－３（１Ｈ）－オン
ＴｓＯＨ　ｐ－トルエンスルホン酸
ＴＭＳＡ　トリメチルシリルアセチレン
メルドラム酸　２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－４，６－ジオン
ＢＡＳＴ　ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド
$SbCl_3$　三塩化アンチモン
$SmCl_3$　塩化サマリウム
ＬｉＨＭＤＳ　ヘキサメチルジシリルアミノリチウム
ＴＭＳＣｌ　トリメチルクロロシラン
$PhNTf_2$　Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホニル）イミド
ＴＢＤＭＳＯＴｆ　トリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ　－ブチルジメチルシリル
Et_2NSF_3　ジエチルアミノサルファートリフルオリド
ＭＴＢＥ　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
$LiN(SiMe_3)_2$　ジ（トリメチルシリル）アミノリチウム
PPh_3MeBr　メチル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド
Ｌａｗｅｓｓｏｎ’ｓ　Ｒｅａｇｅｎｔ　（ローソン試薬）　２，４－ビス（４－メトキシフェニル）－１，３－ジチア－２，４－ジホスフェタン－２，４－ジスルフィド
ＭＴＢＥ　メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル
I_2　ヨウ素

【０２８７】
合成方法１
【化１０１】



【０２８８】
化合物４は合成方法１により調製され、ただし、R^{5a}、X^3、ｅ及びｆは本発明に定義されている通りである。ベンゾキノン及び共役ジエンはディールス・アルダー反応により化合物１が得られ、化合物１がアルカリの作用下で転位反応して化合物２が得られ、化合物２がＰｄ／Ｃ水素ガスの作用下で還元されて化合物３が得られ、化合物３がアルカリ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物の作用下で反応して目的化合物４が得られる。
【０２８９】
合成方法２

【化１０２】



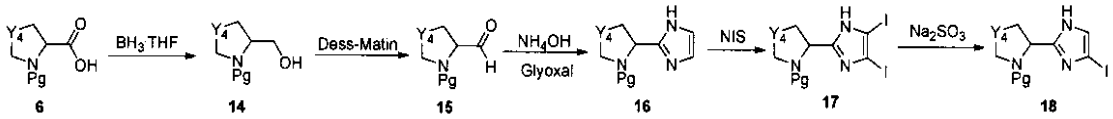
【０２９０】

目的化合物１３は合成方法２により調製され、ただし、各Ａ^{1}、Ａ^{2}及びＡ^{3}は独立にＮ又はＣＲ^{7}から選ばれ、Ｘ^{5}はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基から選ばれ、且つＹ$_{4}$、Ｒ^{5a}、Ｘ^{3}、ｅ、ｆ、Ｒ^{14}、Ｒ^{14a}、Ｒ^{16}及びＲ^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物５は化合物６と縮合して化合物７及び化合物８の混合物が得られ、その後、酢酸系において加熱環化して化合物９が得られ、化合物９がさらに、パラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物１０が得られ、化合物１０が化合物４とパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物１１が得られ、その後、脱保護して化合物１２が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物１３が得られる。

【０２９１】

合成方法３

【化１０３】



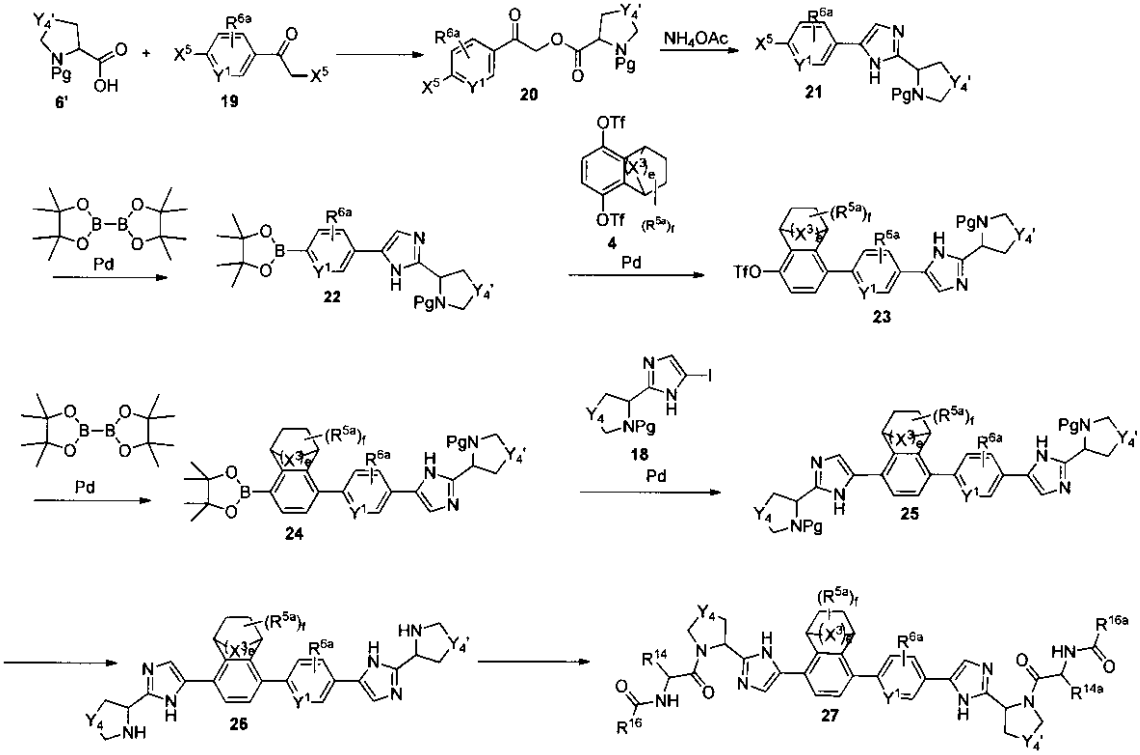
【０２９２】

化合物１８は合成方法３により調製される。Ｙ$_{4}$は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物６はボランの作用下で還元反応して化合物１４が得られ、その後、デス・マーチンの酸化下で化合物１５が得られ、化合物１５がアンモニア水及びグリオキサールの作用下で環化して化合物１６が得られ、化合物１６がＮＩＳの条件下でヨード化して化合物１７が得られ、化合物１７が亜硫酸ナトリウムの条件下で１つのヨウ素が脱離して化合物１８が得られる。

【０２９３】

合成方法４

【化１０４】



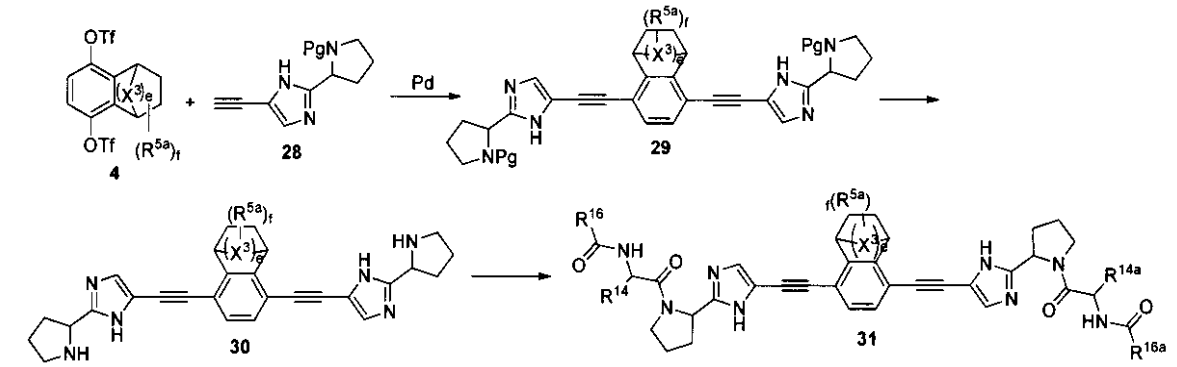
【０２９４】

目的化合物２７は合成方法４により調製されてもよく、ただし、X^5はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基であり、且つ各Y_4’、Y_4、R^{5a}、R^{6a}、X^3、ｅ、Y^1、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物６’は化合物１９と縮合して化合物２０が得られ、その後、酢酸アンモニウム系において加熱環化して化合物２１が得られ、化合物２１がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物２２が得られ、化合物２２が化合物４とパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物２３が得られ、化合物２３がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物２４が得られ、化合物２４及び化合物１８がパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物２５が得られ、化合物２５を脱保護して化合物２６が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物２７が得られる。

【０２９５】

合成方法５

【化１０５】



【０２９６】

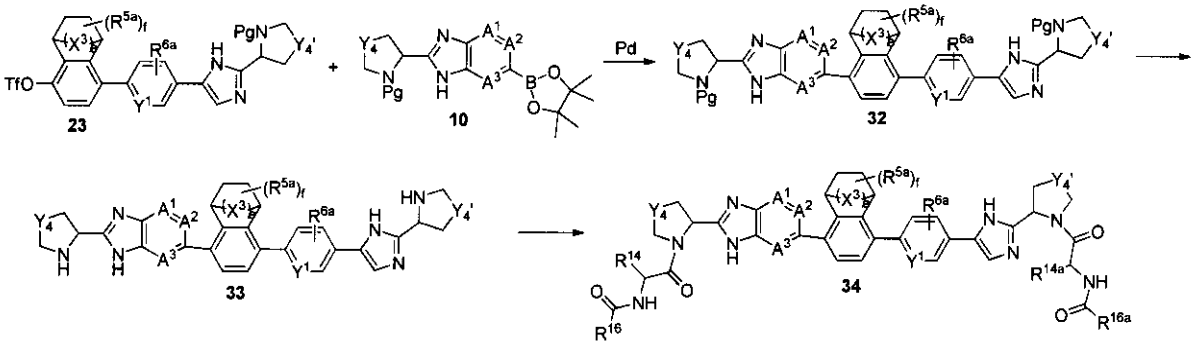
目的化合物３１は合成方法５により調製されてもよく、ただし、各R^{5a}、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物４及び化合物２８

はパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物２９が得られ、化合物２９を脱保護して化合物３０が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物３１が得られる。

【０２９７】

合成方法６

【化１０６】



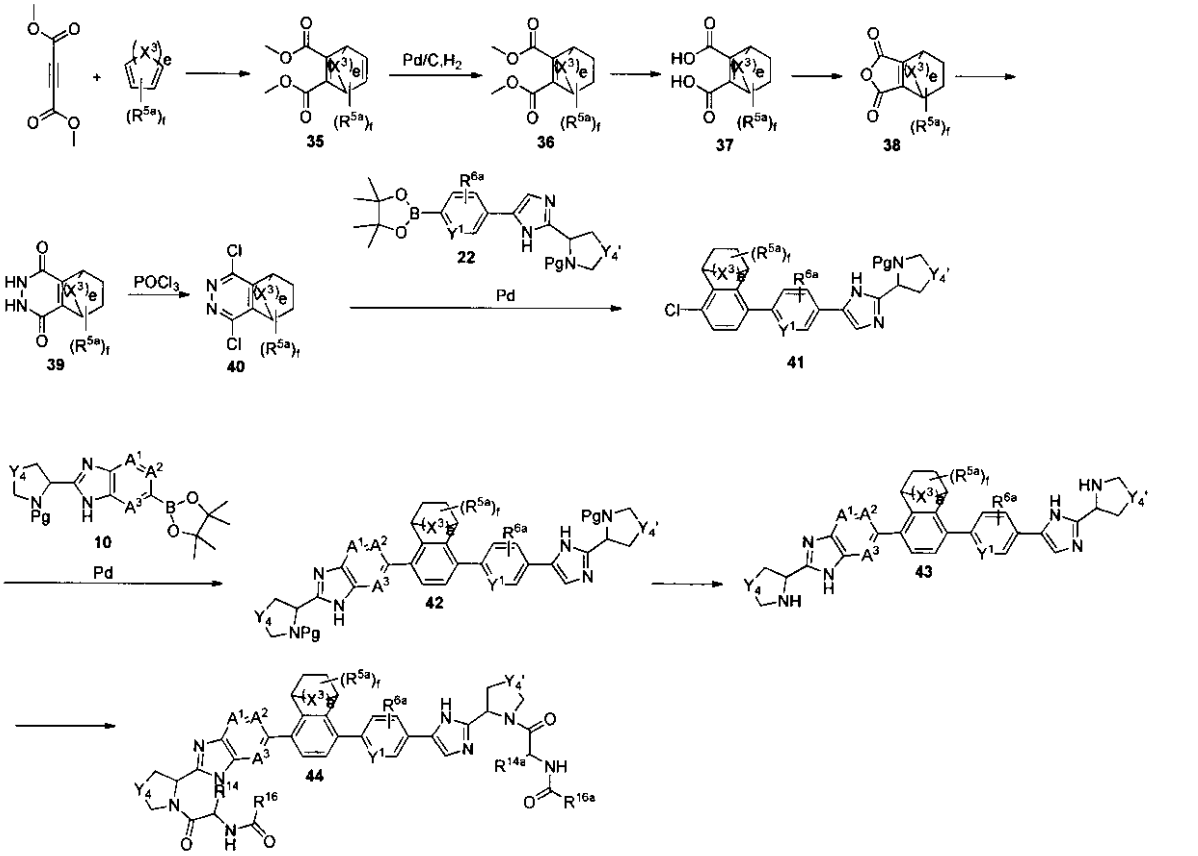
【０２９８】

目的化合物３４は合成方法６により調製されてもよく、ただし、各A^1、A^2及びA^3は独立にＮ又はＣＲ^{7}から選ばれ、且つ各R^{5a}、R^{6a}、Y^1、Y_4、Y_4'、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物２３及び化合物１０はパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物３２が得られ、化合物３２を脱保護して化合物３３が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物３４が得られる。

【０２９９】

合成方法７

【化１０７】



【０３００】

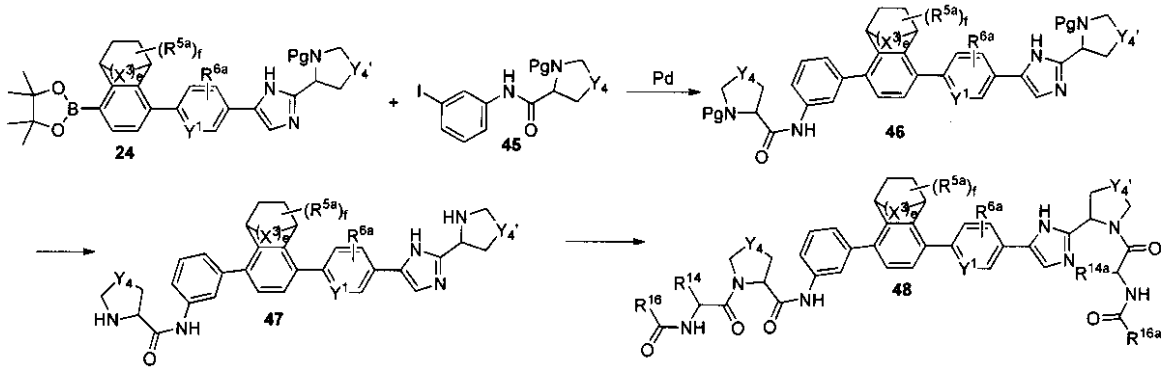
目的化合物４４は合成方法７により調製されてもよく、ただし、各A^1、A^2及びA^3

は独立にＮ又はＣＲ^{7}から選ばれ、且つ各Ｒ^{5a}、Ｘ^{3}、ｅ、ｆ、Ｒ^{6a}、Ｙ$_{4}$、Ｙ$_{4}$’、Ｙ^{1}、Ｒ^{14}及びＲ^{14a}、Ｒ^{16}及びＲ^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。ブチンジカルボン酸ジメチル及び共役ジエンはディールス・アルダー反応により化合物３５が得られ、化合物３５がＰｄ／Ｃ水素ガスの還元下で化合物３６が得られ、化合物３６がアルカリの作用下で化合物３７が得られ、化合物３７が環化反応して化合物３８が得られ、化合物３８がヒドラジン一水和物／酢酸の条件下で加熱反応して化合物３９が得られ、化合物３９が塩化ホスホリルの作用下で反応して化合物４０が得られ、化合物４０及び化合物２２がパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物４１が得られ、化合物４１及び化合物１０がさらにパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物４２が得られ、化合物４２を脱保護して化合物４３が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物４４が得られる。

【０３０１】

合成方法８

【化１０８】



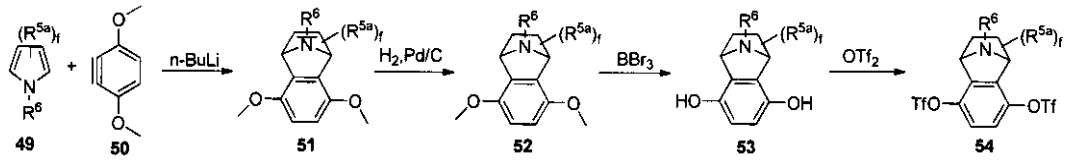
【０３０２】

目的化合物４８は合成方法８により調製されてもよく、ただし、各Ｒ^{5a}、Ｘ^{3}、ｅ、ｆ、Ｒ^{6a}、Ｙ$_{4}$、Ｙ$_{4}$’、Ｙ^{1}、Ｒ^{14}、Ｒ^{14a}、Ｒ^{16}及びＲ^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物２４及び化合物４５はパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物４６が得られ、化合物４６を脱保護して化合物４７が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物４８が得られる。

【０３０３】

合成方法９

【化１０９】



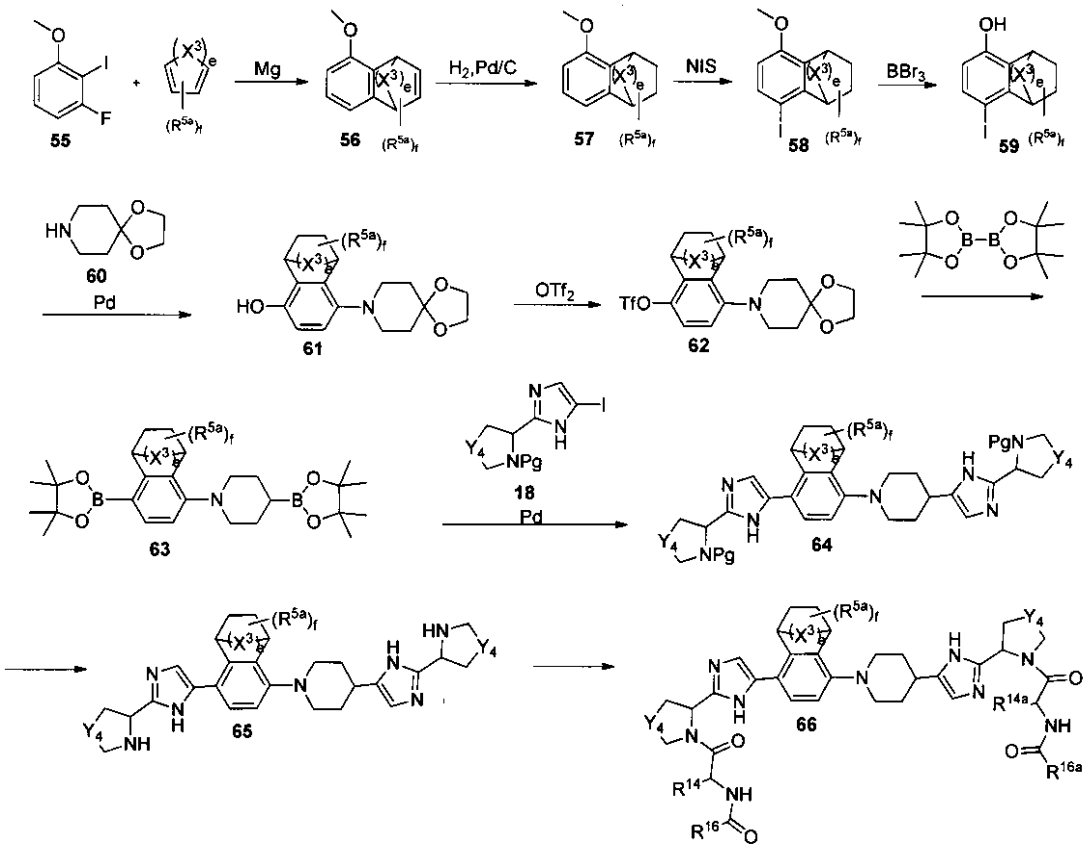
【０３０４】

目的化合物５４は合成方法９により調製されてもよく、ただし、Ｒ^{5a}、Ｒ^{6}及びｆは本発明に定義されている通りである。化合物５０及び共役ジエンはディールス・アルダー反応により目的化合物５１が得られ、化合物５１がＰｄ／Ｃ水素ガスの作用下で還元反応して化合物５２が得られ、化合物５２を三臭化ホウ素の作用下で脱メチルして化合物５３が得られ、化合物５３がアルカリ及トリフルオロメタンスルホン酸無水物の作用下で反応して目的化合物５４が得られる。

【０３０５】

合成方法１０

【化１１０】



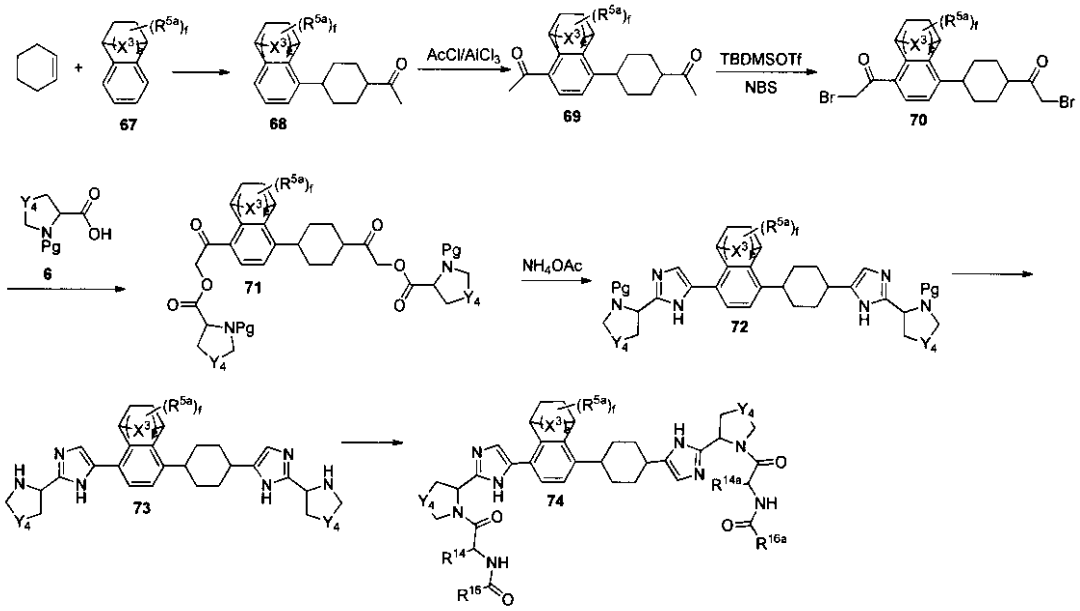
【０３０６】

目的化合物６６は合成方法１０により調製されてもよく、ただし、各R^{5a}、X^3、ｅ、ｆ、Y_4、R^{14}及びR^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物５５及び共役ジエンはマグネシウムの作用下で反応して化合物５６が得られ、化合物５６がＰｄ／Ｃ水素ガスの系において還元反応して化合物５７が得られ、化合物５７がＮＩＳの作用下で化合物５８が得られ、化合物５８が三臭化ホウ素の作用下で反応して化合物５９が得られ、化合物５９が化合物６０とＰｄ触媒下でカップリング反応して化合物６１が得られ、化合物６１がアルカリ及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物の作用下で反応して化合物６２が得られ、化合物６２がそれぞれ$SmCl_3$／ＴＭＳＣｌ及びＬｉＨＭＤＳ／$PhNTf_2$の作用下で反応して中間体が得られ、該中間体がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物６３が得られ、化合物６３及び化合物１８がパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物６４が得られ、化合物６４を脱保護して化合物６５得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物６６が得られる。

【０３０７】

合成方法１１

【化１１１】



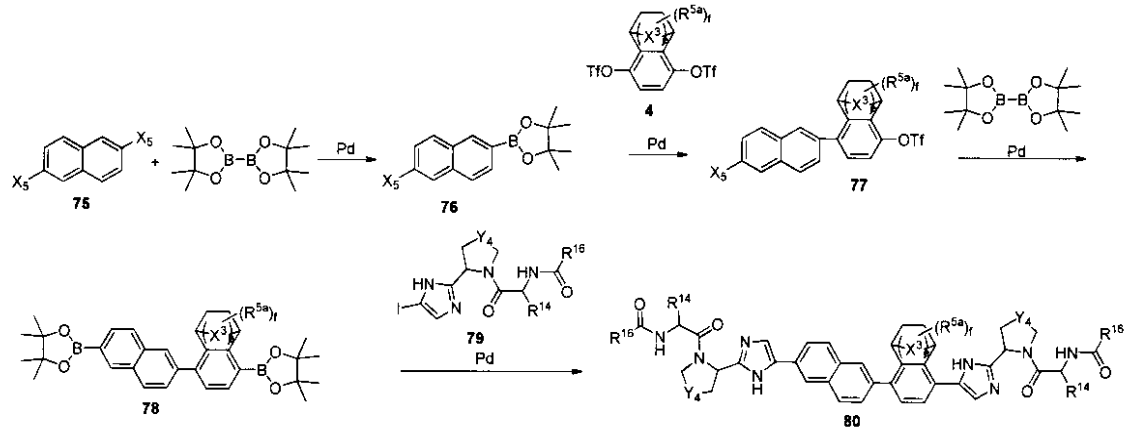
【０３０８】

目的化合物７４は合成方法１１により調製されてもよく、ただし、各Ｒ^{5a}、Ｘ^{3}、ｅ、ｆ、Ｙ$_{4}$、Ｒ^{14}、Ｒ^{14a}、Ｒ^{16}及びＲ^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物６７が酸塩化物、三塩化アルミニウムの作用下でシクロヘキセンと反応して化合物６８が得られ、化合物６８が塩化アセチル及び三塩化アルミニウムの作用下で化合物６９が得られ、化合物６９がＴＢＤＭＳＯＴｆ／ＮＢＳの作用下で化合物７０が得られ、化合物７０が化合物６と反応して化合物７１が得られ、化合物７１が酢酸アンモニウムの作用下で加熱環化して化合物７２が得られ、化合物７２を脱保護して化合物７３が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物７４が得られる。

【０３０９】

合成方法１２

【化１１２】



【０３１０】

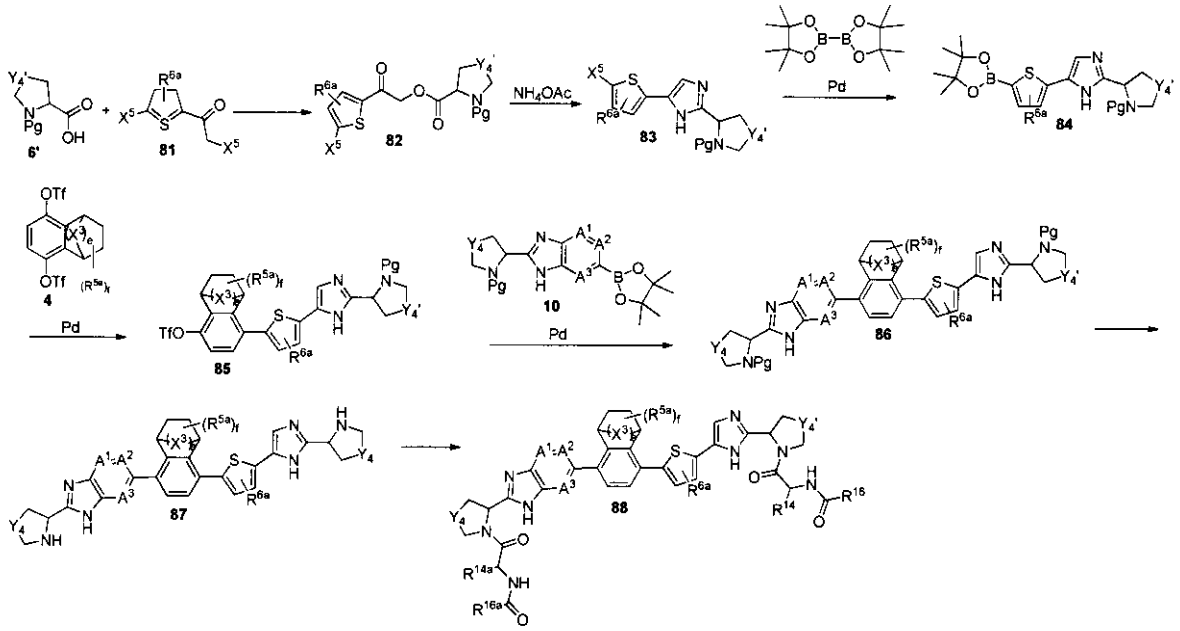
目的化合物８０は合成方法１２により調製されてもよく、ただし、Ｘ^{5}はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基であり、且つ各Ｙ$_{4}$、Ｒ^{5a}、Ｘ^{3}、ｅ、ｆ、Ｒ^{14}及びＲ^{16}は本発明に定義されている通りである。化合物７５はパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物７６が得られ、化合物７６が化合物４とパラジウムの触媒下でカップリング反応して化合物７７が得られ、化合物７７がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物７８が得られ、化合物７８が化合物７９と

パラジウムの触媒下でカップリング反応して目的化合物８０が得られる。

【０３１１】

合成方法１３

【化１１３】



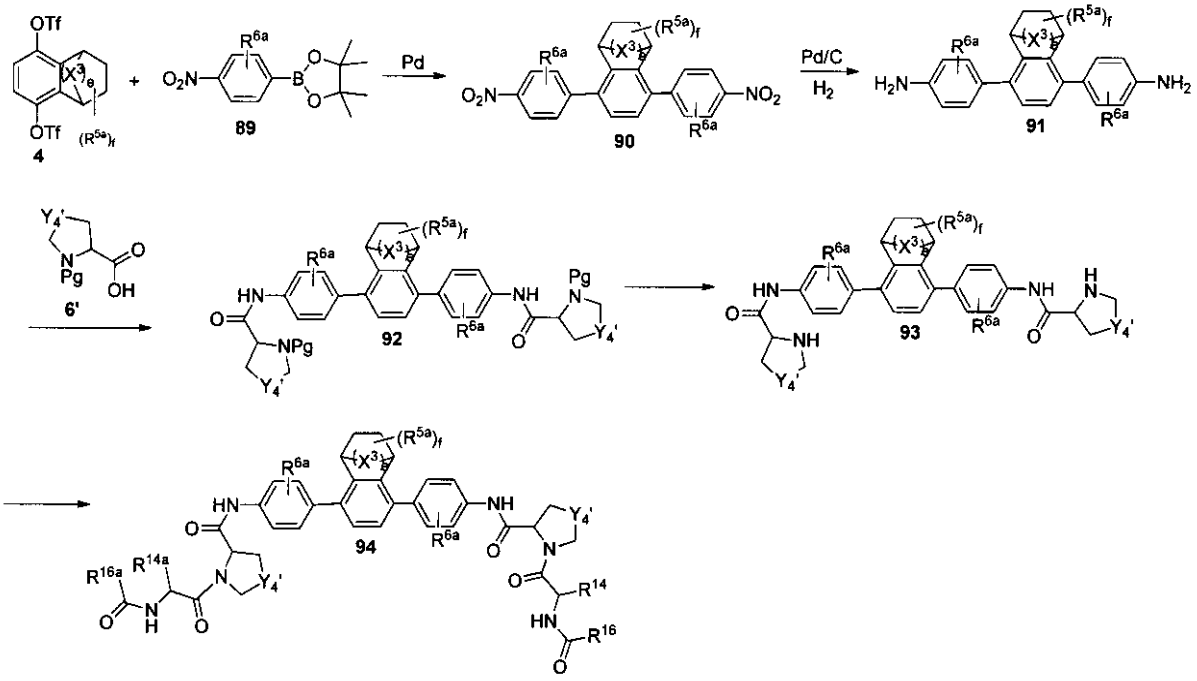
【０３１２】

目的化合物８８は合成方法１３により調製されてもよく、ただし、各A^1、A^2及びA^3は独立にＮ又はCR^7から選ばれ、X^5はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基であり、且つ各Y_4’、Y_4、R^{5a}、R^{6a}、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物６’は化合物８１とアルカリの作用下で縮合反応して化合物８２が得られ、その後、酢酸アンモニウム系において加熱環化して化合物８３が得られ、化合物８３がパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物８４が得られ、化合物８４及び化合物４がパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物８５が得られ、化合物８５及び化合物１０がさらにパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物８６が得られ、化合物８６を脱保護して化合物８７が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物８８が得られる。

【０３１３】

合成方法１４

【化１１４】



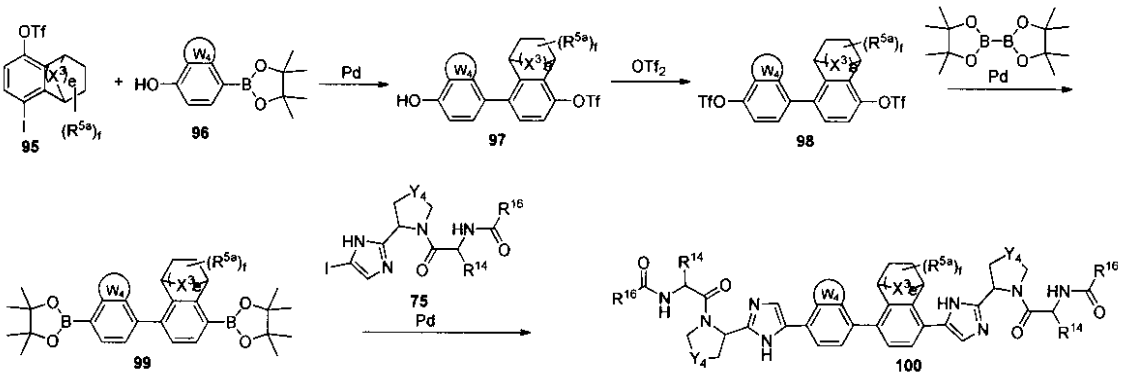
【０３１４】

目的化合物９４は合成方法１４により調製されてもよく、ただし、各Ｙ$_4$’、Ｒ^{5a}、Ｒ^{6a}、Ｘ^3、ｅ、ｆ、Ｒ^{14}、Ｒ^{14a}、Ｒ^{16}及びＲ^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物４及び化合物８９がパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物９０が得られ、その後、Ｐｄ／Ｃ水素ガス系において還元されて化合物９１が得られ、化合物９１が化合物６’と縮合して化合物９２が得られ、化合物９２を脱保護して化合物９３が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物９４が得られる。

【０３１５】

合成方法１５

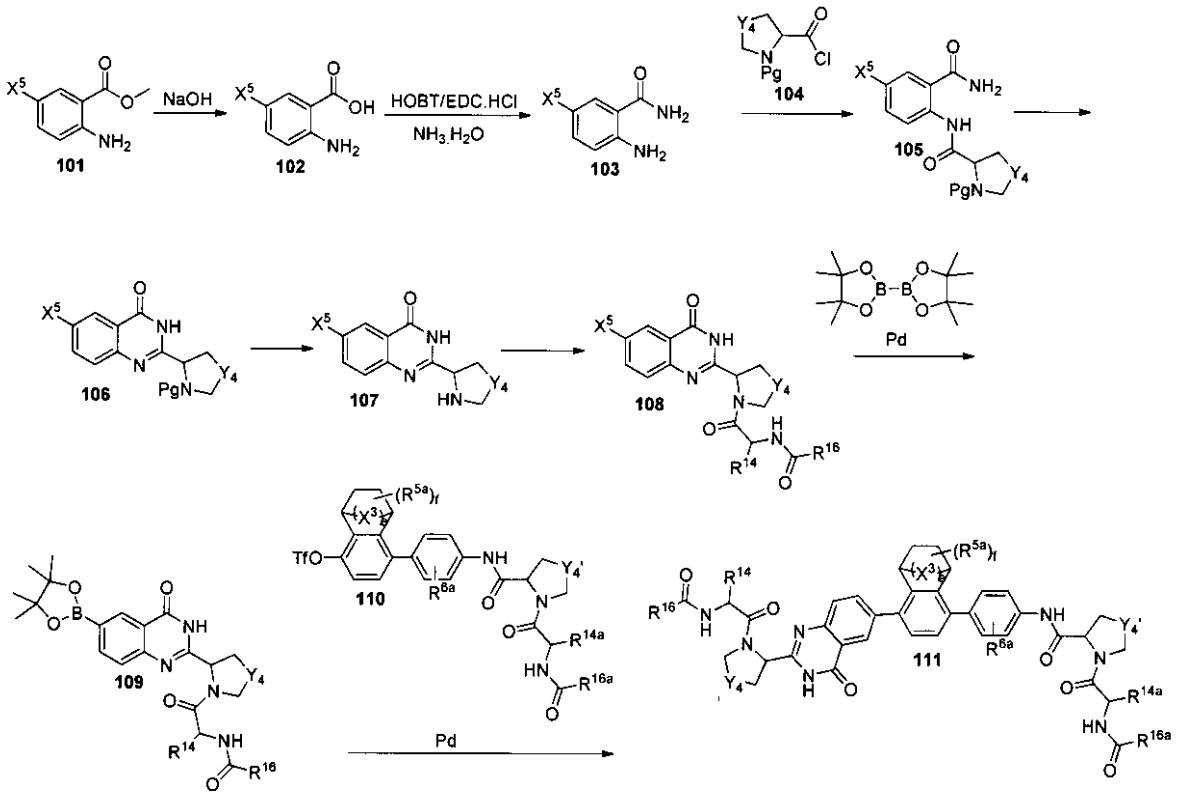
【化１１５】



【０３１６】

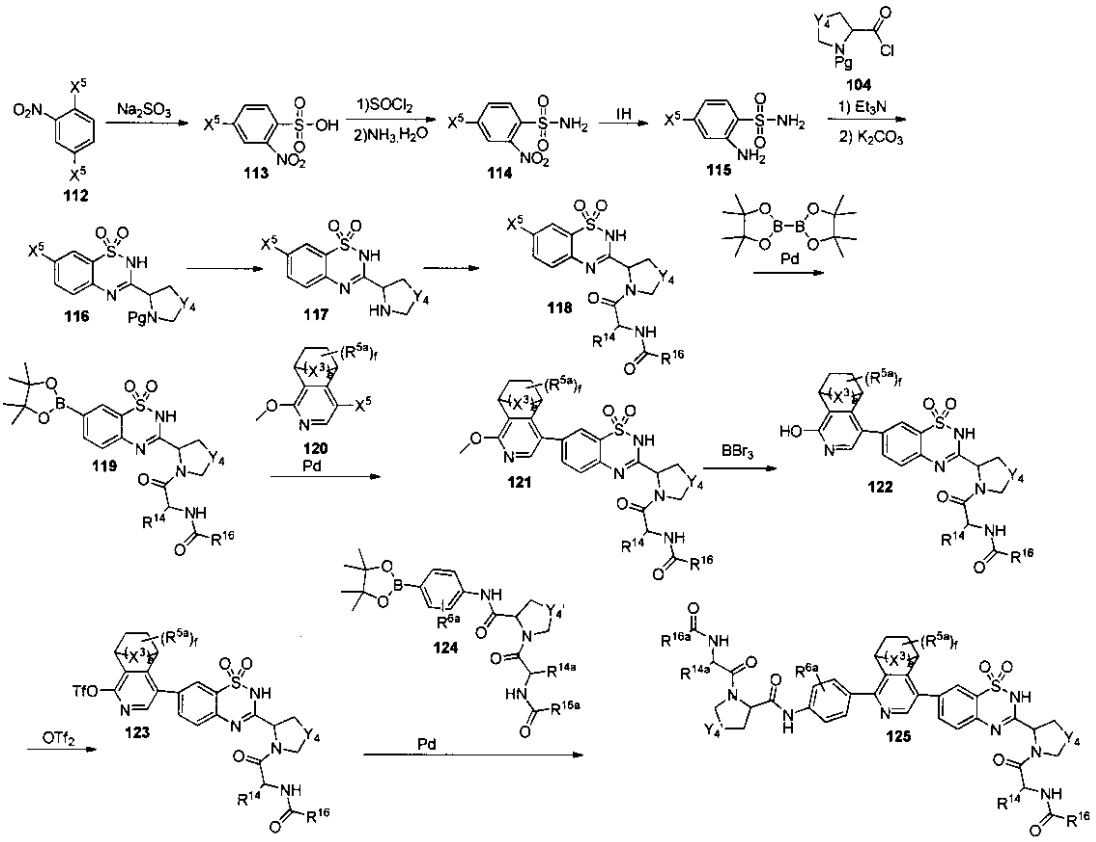
目的化合物１００は合成方法１５により調製されてもよく、ただし、Ｗ$_4$は炭素環又は芳香環であり、各Ｙ$_4$、Ｒ^{5a}、Ｘ^3、ｅ、ｆ、Ｒ^{14}、Ｒ^{16}は本発明に定義されている通りである。化合物９５及び化合物９６はパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物９７が得られ、その後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、アルカリの系において反応して化合物９８が得られ、化合物９８がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物９９が得られ、化合物９９及び化合物７５がパラジウム触媒下でカップリング反応して目的化合物１００が得られる。

【０３１７】
合成方法１６
【化１１６】



【０３１８】
目的化合物１１１は合成方法１６により調製されてもよく、ただし、X^5はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基であり、各Y_4’、Y_4、R^{5a}、R^{6a}、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物１０１はアルカリの作用下で反応して化合物１０２が得られ、その後、ＨＯＢＴ／ＥＤＣＩ、アンモニア水の条件系において反応して化合物１０３が得られ、化合物１０３が化合物１０４と縮合して化合物１０５が得られ、化合物１０５がアルカリの作用下で環化して化合物１０６が得られ、化合物１０６を脱保護して化合物１０７が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物１０８が得られ、化合物１０８がパラジウム触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物１０９が得られ、化合物１０９及び化合物１１０がパラジウム触媒下でカップリング反応して目的化合物１１１が得られる。
【０３１９】
合成方法１７

【化１１７】



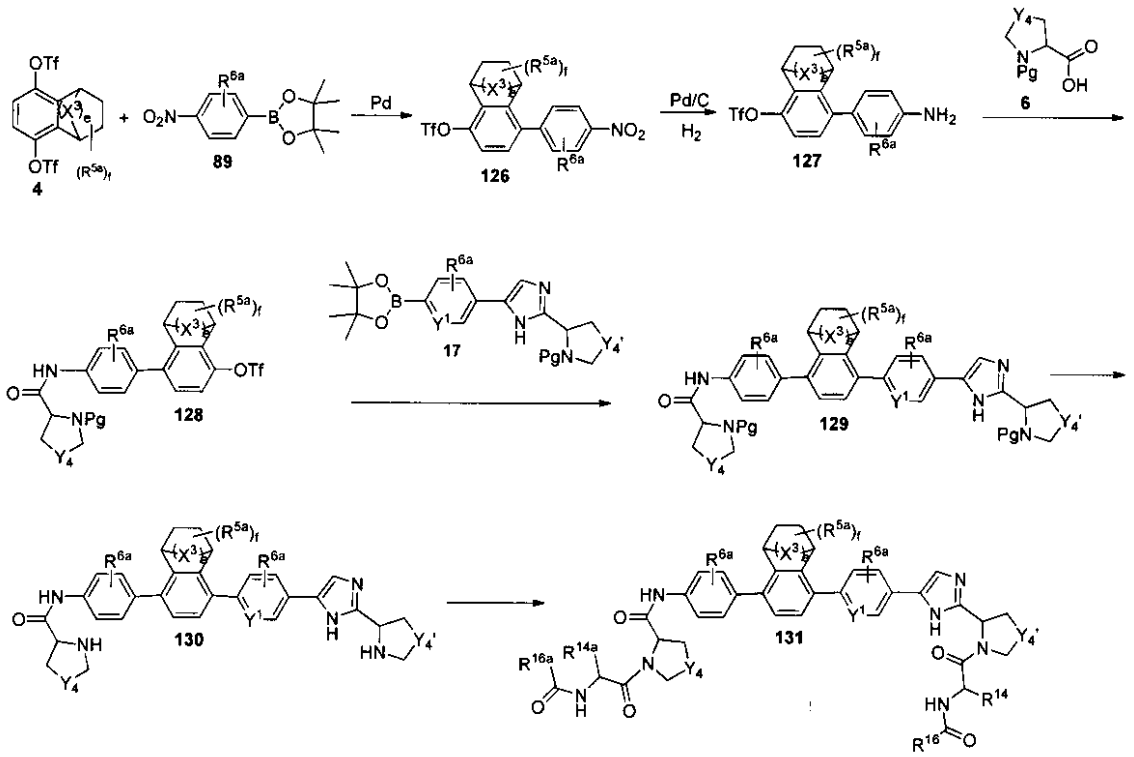
【０３２０】

目的化合物１２５は合成方法１７により調製されてもよく、ただし、X^5はＦ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉなどの脱離基であり、各Y_4’、Y_4、R^{5a}、R^{6a}、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}及びR^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物１１２は亜硫酸ナトリウムの作用下で反応して化合物１１３が得られ、その後、塩化チオニル、アンモニア水の反応系において化合物１１４が得られ、化合物１１４がＨＩの作用下で反応して化合物１１５が得られ、化合物１１５が化合物１０４と縮合して化合物１１６が得られ、化合物１１６を脱保護して化合物１１７が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物１１８が得られ、化合物１１８がパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物１１９が得られ、化合物１１９及び化合物１２０がパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物１２１が得られ、化合物１２１を三臭化ホウ素の作用下で脱メチルして化合物１２２が得られ、化合物１２２がトリフルオロメタンスルホン酸無水物及びアルカリの系において反応して化合物１２３が得られ、化合物１２３及び化合物１２４がパラジウム触媒下でカップリング反応して目的化合物１２５が得られる。

【０３２１】

合成方法１８

【化１１８】



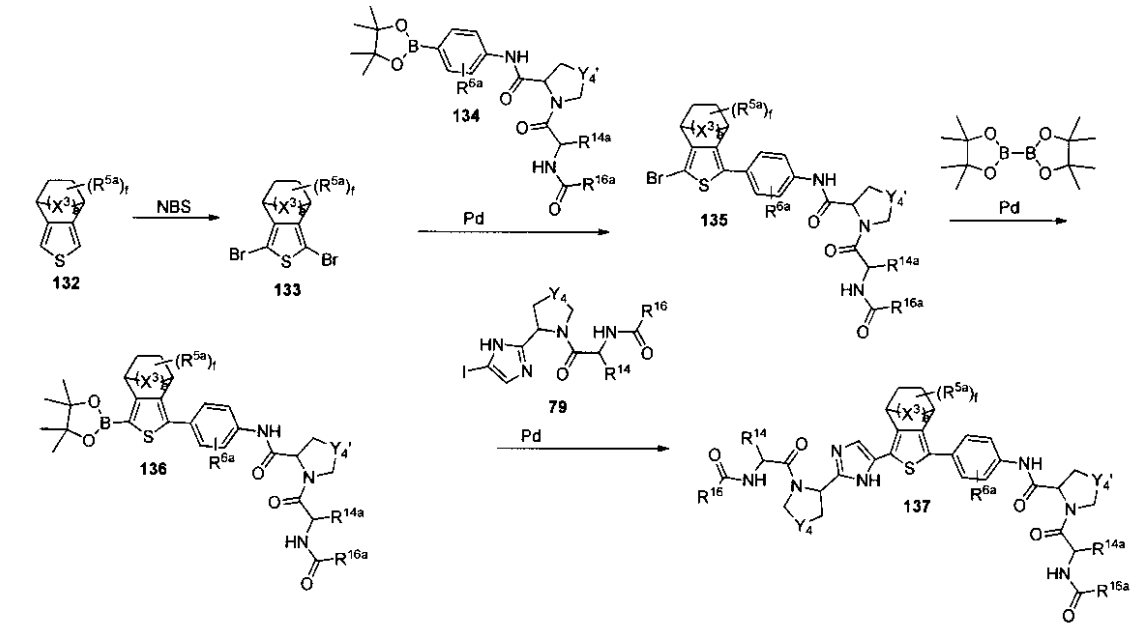
【０３２２】

目的化合物１３１は合成方法１８により調製されてもよく、ただし、各Ｙ４’、Ｙ４、Ｒ５ａ、Ｒ６ａ、Ｘ３、ｅ、ｆ、Ｒ１４、Ｒ１４ａ、Ｒ１６及びＲ１６ａは本発明に定義されている通りであり、ＰｇはＢＯＣ、Ｆｍｏｃ、Ｃｂｚなどのようなアミノ保護基である。化合物４及び化合物８９はパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物１２６が得られ、その後、Ｐｄ／Ｃ水素ガス系において還元反応して化合物１２７が得られ、化合物１２７が化合物６と縮合して化合物１２８が得られ、化合物１２８及び化合物１７がパラジウム触媒下でカップリング反応して化合物１２９が得られ、化合物１２９を脱保護して化合物１３０が得られ、さらにアミノ酸と縮合して目的化合物１３１が得られる。

【０３２３】

合成方法１９

【化１１９】



【０３２４】

目的化合物１３１合成方法１９により調製されてもよく、ただし、各Y_4’、Y_4、R^{5a}、R^{6a}、X^3、ｅ、ｆ、R^{14}、R^{14a}、R^{16}及びR^{16a}は本発明に定義されている通りである。化合物１３２はＮＢＳの作用下で反応して化合物１３３が得られ、その後、化合物１３４とパラジウムの触媒作用下でカップリング反応して化合物１３５が得られ、化合物１３５がさらにパラジウムの触媒下でビス（ピナコラト）ジボロンと反応して化合物１３６が得られ、化合物１３６及び化合物７９がパラジウム触媒下でカップリング反応して目的化合物１３７が得られる。

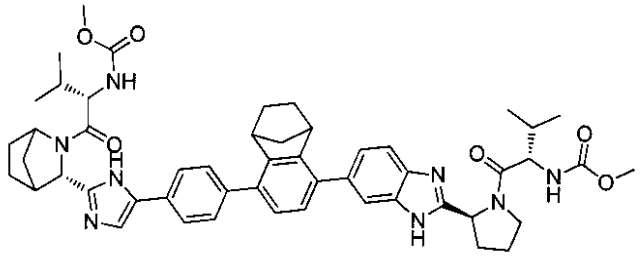
【０３２５】

実施例

【０３２６】

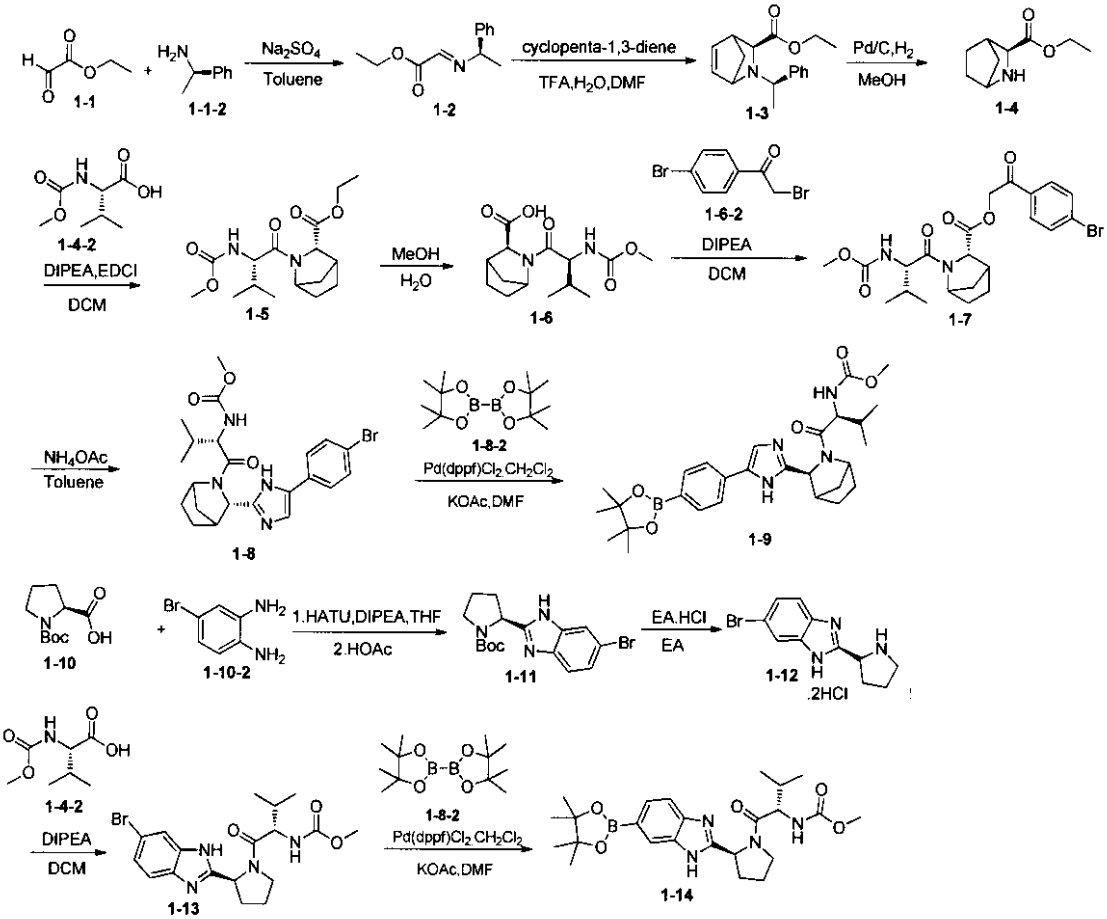
実施例１

【化１２０】

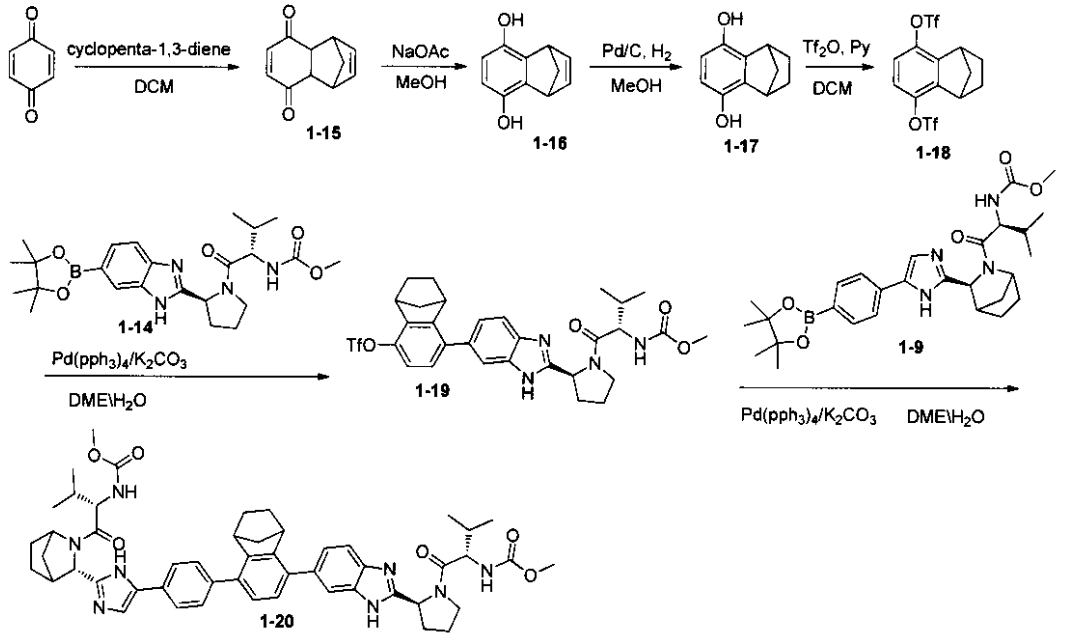


合成経路：

【化１２１－１】



【化１２１－２】



【０３２７】

ステップ１）化合物１－２の合成

室温で、無水硫酸ナトリウム（３．４８ｇ，２４．５ｍｍｏｌ）を（Ｒ）－１－フェニルエチルアミン（１．３ｍＬ，１０．１ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）溶液に加え、さらにグリオキシル酸エチル（１ｍＬ，１０．１ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、１時間反応し続け、固体を濾去し、濃縮後、目的化合物１－２である黄色の液体１．９ｇが得られ、収率が９１．８％であった。さらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【０３２８】

ステップ２）化合物１－３の合成

室温で、ＴＦＡ（０．７５ｍＬ，１０．１ｍｍｏｌ）を化合物１－２（２．０ｇ，９．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に加え、２分間後、さらに蒸留直後の１，３－シクロペンタジエン（１．２９ｇ，１９．５ｍｍｏｌ）及び二滴の水を順に加え、１２時間反応させた後、先にＤＭＦを除去し、（２０ｍＬ）１０％の$NaHCO_3$溶液を加え、さらにNa_2CO_3で溶液のｐＨ値を８まで調整し、石油エーテル（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離・精製し、目的化合物１－３である淡黄色の液体２．３８ｇが得られ、収率が９０．０％であった。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．１７－７．３５（ｍ，５Ｈ），６．４２（ｂｒ，１Ｈ），６．２６－６．２８（ｂｒ，１Ｈ），４．３０－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｂｒ，１Ｈ），２．２０（ｂｒ，１Ｈ），２．１３（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），０．９５（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０３２９】

ステップ３）化合物１－４の合成

Ｐｄ／Ｃ（０．７ｇ）を化合物１－３（２ｇ，７．３７ｍｍｏｌ）のエタノール（６０ｍＬ）溶液に加え、２０大気圧H_2雰囲気下で、室温で２４時間反応させた。Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物１－４である黄色の液体１．２ｇが得られ、収率が９６．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．１５－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｂｒ，１Ｈ），３．３３（ｂｒ，１Ｈ），２．６３（ｂｒ，１Ｈ），２．３２（

ｂｒ，１Ｈ），１．６０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０３３０】

ステップ４）化合物１－５の合成

化合物１－４（０．６８ｇ，４．０２ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１．０５７ｇ，６．０３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１．５４３ｇ，８．０５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．１ｍＬ，１２．７ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で一晩反応させた。反応終了後、水（３０ｍＬ）を加え、CH_2Cl_2（３５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（展開剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、目的化合物１－５である白色の固体０．７４ｇが得られ、収率が５６．４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．４４（ｂｒ，１Ｈ），４．４０（ｂｒ，１Ｈ），４．３０－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０２（ｂｒ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｂｒ，１Ｈ），２．０４（ｂｒ，１Ｈ），１．８８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．０７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．９７（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０３３１】

ステップ５）化合物１－６の合成

０℃で、水酸化リチウム一水和物（０．４７６７ｇ，１１．３５ｍｍｏｌ）の水（１０ｍＬ）溶液を化合物１－５（０．７４ｇ，２．２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、４０℃まで昇温して１２時間反応させた。ＴＨＦを除去した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で水層を洗浄し、分液後、水相を１０％のＨＣｌでｐＨ値を１まで調整し、さらにＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、目的化合物１－６である白色の固体０．５５ｇが得られ、収率が８１．３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ４．５２（ｂｒ，１Ｈ），４．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），３．９３（ｂｒ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｂｒ，１Ｈ），１．９８－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．０５（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），０．９８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０３３２】

ステップ６）化合物１－７の合成

化合物１－６－２（３０８ｍｇ，１．１０７４ｍｍｏｌ）、化合物１－６（３００ｍｇ，１．００６７ｍｍｏｌ）をCH_3CN（３０．０ｍＬ）に溶解し、N_2で保護した。０℃で、化合物ＤＩＰＥＡ（０．２０ｍＬ，１．２０８１ｍｍｏｌ）を上記系にゆっくり加え、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、反応液に水（２０ｍＬ）を加え、減圧下で大部のCH_3CNを蒸発除去し、残留物に水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、淡黄色の固体３３２．６ｍｇが得られ、収率が６６．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５２Ｈｚ），７．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ），５．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．４Ｈｚ），５．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１６．５６Ｈｚ，），４．５５－４．５９（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，１Ｈ），１．７７－１．８４（ｍ，２Ｈ）

，１．４６－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．０７－１．０８（ｂｒ，１Ｈ），１．０３－１．０５（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３３】

ステップ７）化合物１－８の合成

化合物１－７（３３２．６ｍｇ，０．６７１４ｍｍｏｌ）をトルエン（８ｍＬ）に溶解し、NH_4OAc（１．０３５ｇ，１３．４３ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で反応させた。反応終了後、自然冷却し、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、黄色の固体１８８ｍｇが得られ、収率が５８．９４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．３５（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．５２Ｈｚ），７．４５－７．５５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１．８４Ｈｚ），７．１６（ｓ，１Ｈ），５．４６－５．５４（ｂｒ，２Ｈ），４．５３－４．５７（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．５４（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．４７（ｍ，２Ｈ），０．８１－０．８５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３４】

ステップ８）化合物１－９の合成

化合物１－８（１８８．１ｍｇ，０．３９５７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１５０．７５ｍｇ，０．５９３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３３ｍｇ，０．０３９５６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１１６．４５ｍｇ，１．１８７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させた。反応終了後、加熱を停止し、自然冷却し、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、ベージュ色の固体（化合物１－９）２００ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．４８（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．８１（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．３９－５．４９（ｍ，２Ｈ），４．５３－４．５８（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５７（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ），０．８１－０．８５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３５】

ステップ９）化合物１－１１の合成

０℃で、ＤＩＰＥＡ（１９．５ｍＬ，１１８ｍｍｏｌ）を化合物１－１０（２０ｇ，１０７ｍｍｏｌ）及び化合物ＨＡＴＵ（４８．８２ｇ，１２８．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液に加え、恒温で０．５時間反応させ、化合物１－１０－２（２５．６ｇ，１１９ｍｍｏｌ）を複数回に分けて加えた後、室温に移して４時間反応させた。反応終了後、水（１００ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、氷酢酸（１００ｍＬ）に溶解し、４０℃で一晩反応させた。反応終了後、氷酢酸をスピン乾燥させ、残留物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で溶解し、炭酸ナトリウム溶液（１５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、化合物１－１１（３５ｇ，収率８１％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６８（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３６】

ステップ１０）化合物１－１２の合成

化合物１－１１（１０ｇ，２７．３９ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で塩化水素の酢酸エチル溶液（６０ｍＬ，４Ｎ）を滴下した後、室温に移して反応させた。反応終了後、濾過し、酢酸エチルで繰り返してリンスした後、淡黄色の固体８．０ｇが得られ、収率が８６．４９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．７６（ｍ，２Ｈ），５．２５－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３７】

ステップ１１）化合物１－１３の合成

化合物１－１２（６．０ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（４．９ｇ，２８．２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（５．４ｇ，２８．２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１８．６４ｍＬ，１１２．８ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で反応させた。反応終了後、水（１００ｍＬ）を加え、CH_2Cl_2（１５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、固体５．７７ｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．５９－７．５１（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２１（ｍ，２Ｈ），５．４２－５．３８（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９４（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．８４（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３８】

ステップ１２）化合物１－１４の合成

化合物１－１３（３．０ｇ，７．１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．７２ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６５３ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．０９ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（３０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して反応させた。反応終了後、加熱を停止し、自然冷却し、水（６０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　＝１／２）により分離し、ベージュ色の固体２．１ｇが得られ、収率が６２．８７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８７－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６６（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４２（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ），０．８８－０．８４（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３３９】

ステップ１３）化合物１－１５の合成

－１０℃で、蒸留直後の１，３－シクロペンタジエン（９．２０ｇ，１３８．８ｍｍｏｌ）をベンゾキノン（１０ｇ，９２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で０．５時間反応させた。反応終了後、溶媒を除去し、ｎ－ヘキサン（５００ｍＬ）を加え、撹拌後、濾過し、濾液を濃縮乾燥させ、淡黄色の固体１０．５ｇが得られ、収率が６５．２％であった。さらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．５７（ｓ，２Ｈ），６．６８（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．２１（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４０】

ステップ１４）化合物１－１６の合成

窒素ガスの保護下で、化合物１－１５（５．５０ｇ，３１．６ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（７．７７ｇ，９４．７ｍｍｏｌ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、５０℃で３時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ）により分離し、白色の固体５．１０ｇが得られ、収率が９２．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．８０－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．３５（ｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），４．１０－４．０９（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４１】

ステップ１５）化合物１－１７の合成

化合物１－１６（４．７０ｇ，２７．０ｍｍｏｌ）及び触媒量のパラジウム炭素（４７０ｍｇ）をメタノール（５０ｍＬ）に懸濁し、常圧の水素ガス系下で、室温で１．５時間反応させた。反応終了後、濾過し、濾液を減圧濃縮した後、再結晶によって精製し、白色の固体３．５５ｇが得られ、収率が７４．６％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）：δ８．２７（ｓ，２Ｈ），６．２９（ｓ，２Ｈ），３．４７（ｓ，２Ｈ），１．７９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４２】

ステップ１６）化合物１－１８の合成

０℃で、ピリジン（９．００ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を化合物１－１７（３．３５ｇ，１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２１ｇ，７６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに滴下し、滴下終了後、室温で１時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝１０／１）により分離し、無色の油状物８．２ｇが得られ、収率が９８．０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０５（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４３】

ステップ１７）化合物１－１９の合成

化合物１－１８（４４７ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、化合物１－１４（４７８ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１７ｍｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０．７ｍｇ，３．０４８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（１０ｍＬ）及び純水（２．５ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ

）を加えて希釈した後、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体３４０ｍｇが得られ、収率が５３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），４．９５－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８９（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．８７（ｍ，６Ｈ），０．９１－１．０２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４４】

ステップ１８）化合物１－２０の合成

化合物１－１９（３３２ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物１－９（３００ｍｇ，０．５７４ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び純水（１．５ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体２３０．４ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

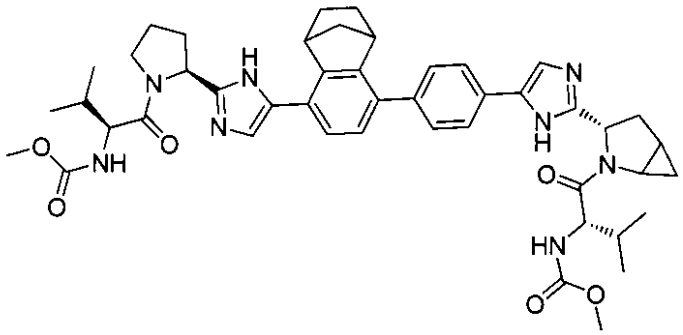
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８９－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．３３（ｍ，２Ｈ），５．４０－５．４４（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．３０（ｂｒ，１Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），３．４９－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．０－３．０２（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．５１－２．６０（ｂｒ，１Ｈ），２．３２－２．４１（ｂｒ，１Ｈ），２．１７－２．２０（ｂｒ，２Ｈ），２．１０（ｓ，１Ｈ），２．０４（ｓ，１Ｈ），１．９１－１．９６（ｂｒ，２Ｈ），１．５８－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１４（ｓ，６Ｈ），０．８１－０．８５（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４５】

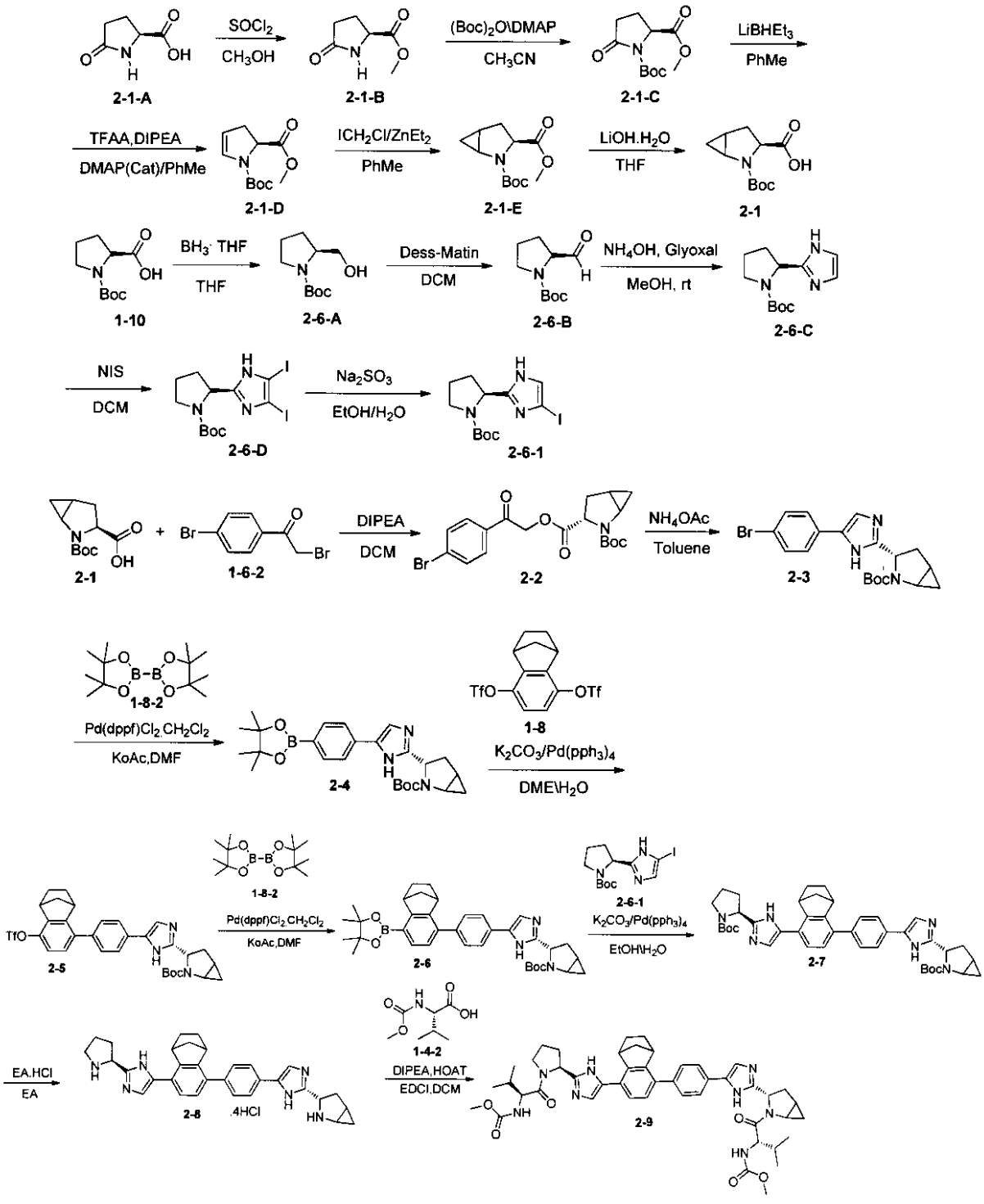
実施例２

【化１２２】



合成経路：

【化１２３】



【０３４６】

ステップ１）化合物２－１－Ｂの合成

０℃で、塩化チオニル（５．５ｍＬ，７５．８ｍｍｏｌ）を化合物２－１－Ａ（１０ｇ，７７．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＮａＨＣＯ$_3$溶液を加え、メタノールを除去し、さらに水（３０ｍＬ）を加え、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離し、目的化合物２－１－Ｂである無色の液体７．５ｇが得られ、収率が６７．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．３８（ｂｒ，１Ｈ），４．１６－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０７－２．１４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４７】

ステップ２）化合物２－１－Ｃの合成

０℃で、ＤＭＡＰ（０．５５０３ｇ，４．５ｍｍｏｌ）を化合物２－１－Ｂ（６．４５ｇ，４５．０６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（３０ｍＬ）溶液に加え、さらに二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１０．８１６ｇ，４９．５６ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、恒温で３０分間反応させた後、室温で２時間反応させた。反応終了後、反応液を直接濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、目的化合物２－１－Ｃである無色の液体５．０ｇが得られ、収率が４５．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４４．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．５７－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４８】

ステップ３）化合物２－１－Ｄの合成

－７８℃で、水素化トリエチルホウ素リチウム（１．７９３ｇ，１６．９ｍｍｏｌ）を化合物２－１－Ｃ（３．７４ｇ，１５．４ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、恒温で７０分間反応させた後、ＤＩＰＥＡ（３．２ｍＬ，１９．４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．１８７７ｇ，１．５４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡＡ（３ｍＬ、４０．４ｍｍｏｌ）を順に加えた後、室温に移して２時間反応させた。反応終了後、反応液を直接濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、目的化合物２－１－Ｄである黄色の液体２．２６ｇが得られ、収率が６４．８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１２８．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．５２－６．６５（ｂｒ，１Ｈ），４．９１－４．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．５７－４．６８（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．００－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．４９（ｂｒ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３４９】

ステップ４）化合物２－１－Ｅの合成

０℃で、クロロヨードメタン（１．３９４ｇ，７．９ｍｍｏｌ）をジエチル亜鉛（０．４８７１ｇ，３．９４ｍｍｏｌ）のトルエン（６ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、４５分間反応させた後、さらに化合物２－１－Ｄ（３００ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ）のトルエン（４ｍＬ）溶液を加え、恒温で１８時間反応させた。反応終了後、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（１５ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、目的化合物２－１－Ｅである黄色の液体０．１９ｇが得られ、収率が５９．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４２．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．５１－４．６４（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５０，１．４１（ｓ，ｓ，９Ｈ），０．６５－０．７５（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５０】

ステップ５）化合物２－１の合成

０℃で、水酸化リチウム一水和物（０．８８８８ｇ，２１．２ｍｍｏｌ）の水溶液（１０ｍＬ）を化合物２－１－Ｅ（１．０２ｇ，４．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶

液にゆっくり滴下し、４０℃で１２時間反応させた。反応終了後、ＴＨＦを除去し、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、分液し、水相を１０％塩酸でｐＨ値を1まで調整し、さらにＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、目的化合物２－１である白色の固体０．８３７１ｇが直接得られ、収率が８７．０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２６．２［Ｍ－Ｈ］$^-$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ４．４６－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８，１．４１（ｓ，ｓ，９Ｈ），０．８０－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．７３（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５１】

ステップ６）化合物２－６－Ａの合成

化合物１０－１（１０．０ｇ，４６．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で、窒素ガスの保護下で、ボラン（１００ｍＬ，１Ｍ／Ｌｉｎ ＴＨＦ）を反応フラスコにゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で3時間反応させた。反応終了後、メタノール（８０ｍＬ）で反応をクエンチし、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離・精製し、化合物２－６－Ａである無色の油状物７．０ｇが得られ、収率が７５．２％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．８７－３．９９（ｂｒ，１Ｈ），３．５１－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３４（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５２】

ステップ７）化合物２－６－Ｂの合成

化合物２－６－Ａ（７．０ｇ，３４．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、デスーマーチン酸化剤（２０．７ｇ，４８．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、添加終了後、室温で2時間反応させた。反応終了後、反応液に水（２５０ｍＬ）を加え、濾過し、濾液を分層した後、飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離・精製し、化合物２－６－Ｂである無色の油状物３．５ｇが得られ、収率が５０．７％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．４６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），４．０３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．５１（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５３】

ステップ８）化合物２－６－Ｃの合成

化合物２－６－Ｂ（３．５ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）及びアンモニア水（１３ｍＬ）をメタノール（３０ｍＬ）に溶解し、０℃で、グリオキサール（８ｍＬ、４０％水溶液）を反応フラスコにゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物２－６－Ｃである白色の固体２．０ｇが得られ、収率が４７．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．９６（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６８，２．４０Ｈｚ），３．３８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ，），２．０３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５４】

ステップ９）化合物２－６－Ｄの合成

化合物２－６－Ｃ（２．０ｇ，８．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、０℃

で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（３．８ｇ，１６．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、１．５時間反応し続けた。反応終了後、飽和食塩水で反応液を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物２－６－Ｄである白色の固体２．６ｇが得られ、収率が６３．１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ４．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６４，２．５２Ｈｚ），３．３６（ｔ，２Ｈ），２．０２－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５５】

ステップ１０）化合物２－６－１の合成

化合物２－６－Ｄ（１．６ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）を５０ｍＬエタノール及び水（ｖ／ｖ＝３／７）の混合液に懸濁し、亜硫酸ナトリウム（３．７ｇ，２９ｍｍｏｌ）を混合液に加えて１７時間還流した。反応終了後、減圧下で大部のエタノールを蒸発除去した後、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で水相を抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物２－６－１である白色の固体１．０ｇが得られ、収率が８４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８４Ｈｚ），４．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７２，２．５６Ｈｚ），３．３６（ｔ，２Ｈ），２．０３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５６】

ステップ１１）化合物２－２の合成

室温で、化合物２－１（４．７９ｇ，１７．２２８ｍｍｏｌ）及び化合物１－６－２（４．５ｇ，１９．８１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３．４ｍＬ、２０．６７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（８０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥＡ＝５／１）により分離し、白色の固体４．５ｇが得られ、収率が６１．７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７３－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．０９－５．５３（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），０．９６－１．００（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．７６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５７】

ステップ１２）化合物２－３の合成

化合物２－２（４．５ｇ，１０．６４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（１６．４ｇ，２１２．７３ｍｍｏｌ）をトルエン（５０ｍＬ）に混合し、１２０℃で５時間反応させた。反応終了後、冷却し、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、生成物１．３８ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５２－７．６２（ｂｒ，２Ｈ），７．４６－７．４９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．２４－５

．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），３．２７－３．３１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），０．８６－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．６９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５８】

ステップ１３）化合物２－４の合成

化合物２－３（２．１ｇ，５．２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．５９ｇ，６．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４２５ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．５４ｇ，１５．６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（３０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液に水（１５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物２．２７ｇが得られ、収率が９７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７９－７．８１（ｄ，，２Ｈ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ），７．６０（ｂｒ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，），３．５３（ｂｒ，１Ｈ），３．２７－３．３０（ｂｒ，１Ｈ），１．６６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．６９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３５９】

ステップ１４）化合物２－５の合成

化合物１－１８（５００ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）、化合物２－４（５１２．４ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１３１ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３９１ｍｇ，２．８４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１０ｍＬ）及び純水（２．４ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させた。反応終了後、加熱を停止し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、灰白色の固体３９２ｍｇが得られ、収率が５６．１６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７３（ｂｒ，１Ｈ），７．４２－７．４５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１２Ｈｚ），７．２９（ｓ，２Ｈ），７．１８－７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０２－７．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ），５．２９－５．３２（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｂｒ，１Ｈ），３．３３－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５８（ｍ，８Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６０】

ステップ１５）化合物２－６の合成

化合物２－５（２５０ｍｇ，０．４０６ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１２３．８ｍｇ，０．４８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３３．１８ｍｇ，０．０４０６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１２０ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）を注ぎ、上記反応系を９０℃まで昇温して３時間反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却した。酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５０／１）により分離し、淡黄色の固体０．１５ｇが得られ、収率が６２．２４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４９－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｄ，，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．３３－５．３４（ｂｒ，１Ｈ），３．９８（ｂｒ，１Ｈ），２．１１－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｂｒ，１Ｈ），１．８０－１．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．５６－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．４２（ｍ，１１Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６１】

ステップ１６）化合物２－７の合成

化合物２－６（１５０．３ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（９１．９５ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（２９．２６ｍｇ，０．０２５３３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１２３．２３ｍｇ，０．８８６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＥｔＯＨ（４．０ｍＬ）及び純水（１．０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）により分離し、淡黄色の固体１０３ｍｇが得られ、収率が５７．９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｂｒ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．２１（ｂｒ，１Ｈ），５．２７－５．２９（ｂｒ，１Ｈ），４．９６－４．９７（ｂｒ，１Ｈ），３．７７－３．９７（ｂｒ，２Ｈ），３．６６（ｂｒ，１Ｈ），３．５４－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．４５（ｓ，１８Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６２】

ステップ１７）化合物２－８の合成

化合物２－７（１５３ｍｇ，０．２１７８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて混合懸濁した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体１０３ｍｇが得られ、収率が７３％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３６３】

ステップ１８）化合物２－９の合成

化合物２－８（１０３ｍｇ，０．１５９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（５８．４２ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６３．８４ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（３２．４２ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相をそれぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体３３．９ｍｇが得られ、収率が２６．２７％であった。

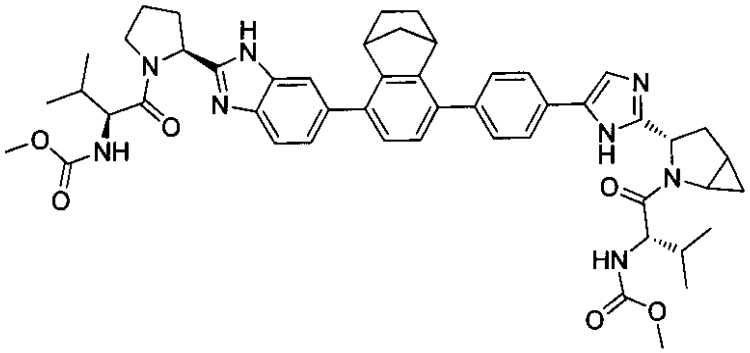
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０９．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８５－７．８７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｂｒ，２Ｈ），５．１６－５．２２（ｂｒ，２Ｈ），４．６４（ｂｒ，２Ｈ），４．１９－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｂｒ

，２Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．２６（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｍ，２Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６４】

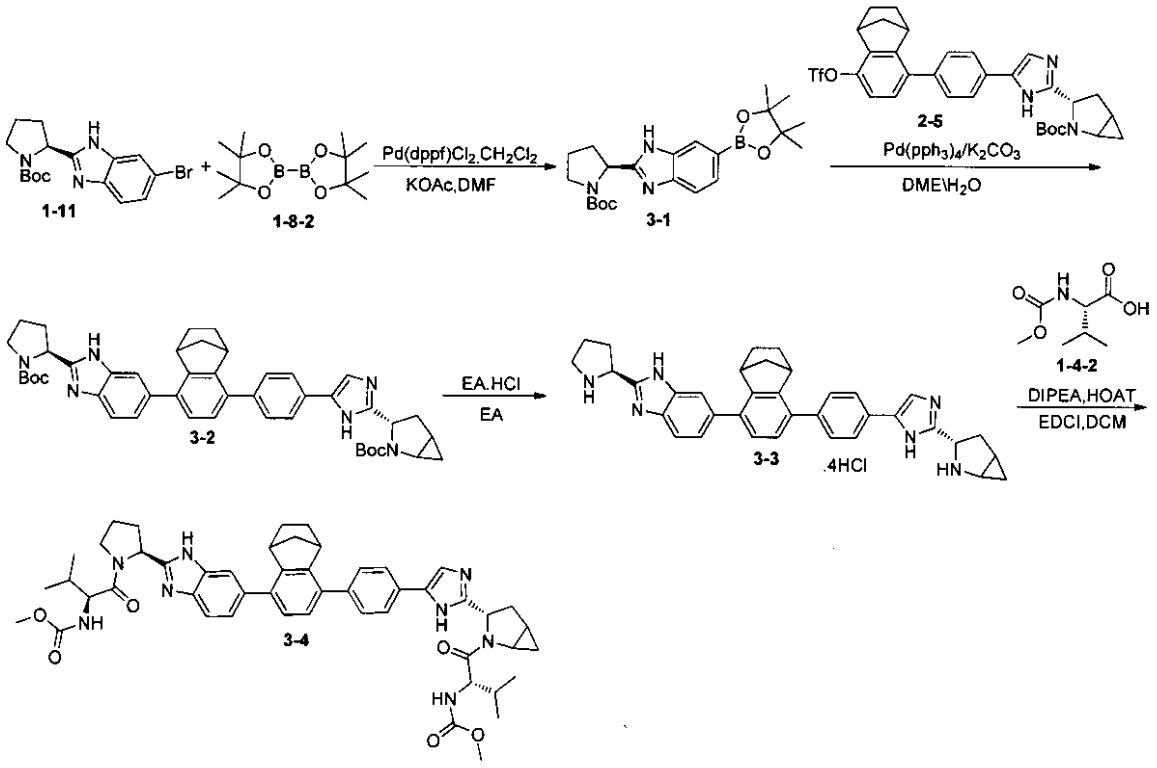
実施例３

【化１２４】



合成経路：

【化１２５】



【０３６５】

ステップ１）化合物３－１の合成

化合物１－１１（３．０ｇ，１１．２７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４．２９ｇ，１６．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６５３ｍｇ，０．８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．０９ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（３０ｍＬ）を加え、９０℃まで昇温して３時間反応させた。反応終了後、加熱を停止し、自然冷却し、水（６０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、ベージュ色の固体２．２ｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．１０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６６】

ステップ２）化合物３－２の合成

化合物２－５（１２７．７ｍｇ，０．２０７ｍｍｏｌ）、化合物３－１（８９．５３ｍｇ，０．２０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（２３．９７ｍｇ，０．０２０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８５．９３ｍｇ，０．６２２７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び純水（１．０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して反応させ、反応終了後、加熱を停止し、冷却した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、黄色の固体１４９．６ｍｇが得られ、収率が９５．７２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７８．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５１－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．３３－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．２５－５．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．１４－５．１６（ｂｒ，１Ｈ），３．６０（ｂｒ，２Ｈ），３．４４－３．５３（ｍ，３Ｈ），２．０１－２．２１（ｍ，１２Ｈ），１．５１（ｓ，１８Ｈ），０．８０－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．６１－０．６３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６７】

ステップ３）化合物３－３の合成

化合物３－２（１４９．６ｍｇ，０．１９８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて混合懸濁し、濾過し、淡黄色の粉末状固体１１４ｍｇが得られ、収率が８２．４％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

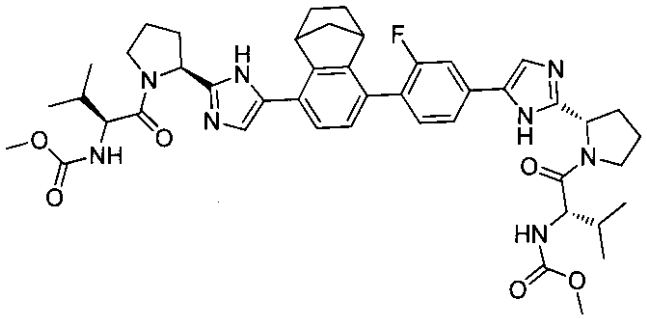
【０３６８】

ステップ４）化合物３－４の合成

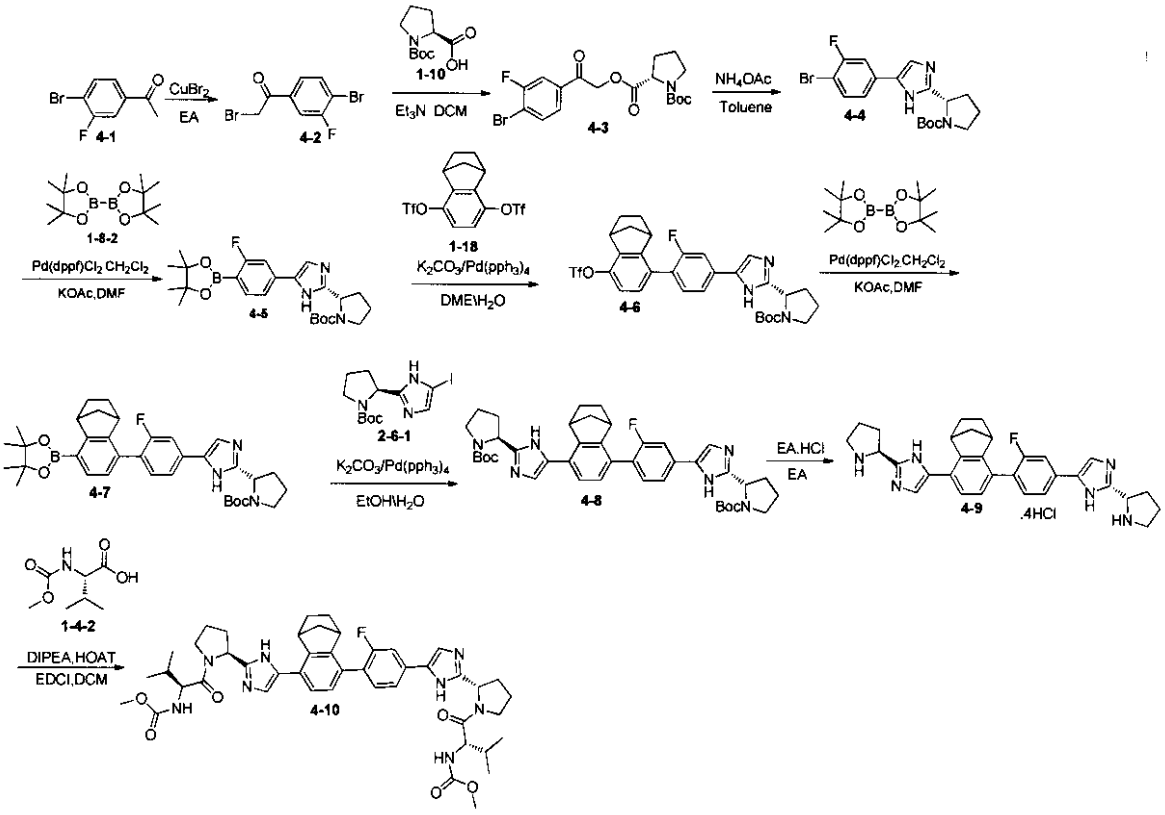
化合物３－３（１１４．３ｍｇ，０．１６３ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（６０．２２ｍｇ，０．３４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６５．８９ｍｇ，０．３４３ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（３３．４１ｍｇ，０．２４５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．２１６ｍＬ，１．３０９ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温に移して３時間反応させた。ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体８５ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３４．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５６－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．５３（ｍ，５Ｈ），７．３５－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．１４－５．１６（ｂｒ，１Ｈ），４．８３－４．８５（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．６１（ｂｒ，２Ｈ），３．４４－３．５３（ｍ，４Ｈ），１．９５－２．１８（ｍ，１３Ｈ），１．０５－１．０８（ｍ，１２Ｈ），０．８０－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．６１－０．６３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３６９】
実施例４
【化１２６】



合成経路：
【化１２７】



【０３７０】
ステップ１）化合物４－２の合成
化合物４－１（０．５ｇ，２．３ｍｍｏｌ）及び$CuBr_2$（１．１３ｇ，４．８４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）に溶解し、６０℃で４時間反応させた。反応終了後、冷却し、濾過し、濾液に水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、黄色の固体０．７８ｇが得られた。さらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。
【０３７１】
ステップ２）化合物４－３の合成
化合物４－２（０．７８ｇ，２．６４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、－１０℃まで冷却し、Et_3N（０．５５ｍＬ，３．９６ｍｍｏｌ）を滴下し、さらに化合物１－１０（０．６８ｇ，３．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間反応させた。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナ

トリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、化合物４－３である白色の固体０．４８ｇが得られ、収率が４２．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．０５（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４４（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７２】

ステップ３）化合物４－４の合成

化合物４－３（５．１２ｇ，１１．９３ｍｍｏｌ）、酢酸アンモニウム（９．１９ｇ，１１９．３ｍｍｏｌ）をトルエン（６０ｍＬ）に懸濁し、１１０℃で３時間反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、黄色の油状液体３．６ｇが得られ、収率が７３．６２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１１．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．３６Ｈｚ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９８（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．３８（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７３】

ステップ４）化合物４－５の合成

化合物４－４（３．６ｇ，８．７７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．２７ｇ，８．９５ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_{2}$（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$（０．３１ｇ，０．４４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．１５ｇ，２１．９ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＥ（５０ｍＬ）を注ぎ、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、濾過し、濾液に水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム液で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、黄色の固体２．６３ｇが得られ、収率が６５．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．３６Ｈｚ），７．３５－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．０２－５．００（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．３８（ｍ，９Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７４】

ステップ５）化合物４－６の合成

化合物４－５（１．０ｇ，２．６６５ｍｍｏｌ）、化合物５－２（１．１７ｇ，２．６６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．１５４ｇ，０．１３３ｍｍｏｌ）及びＫＦ（０．３１ｇ，５．３２９ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＥ（６ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（１．５ｍＬ）を注ぎ、９０℃で３時間反応させ、反応終了後、濾過し、濾液に水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、黄色の固体０．９６ｇが得られ、収率が７０．５９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１８（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３

．６３－３．６０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．０５（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．６２－２１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７５】

ステップ６）化合物４－７の合成

化合物４－６（０．９４ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４６ｇ，１．８１ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．CH_2Cl_2（０．１２３ｇ，０．１５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．３７ｇ，３．７８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＥ（１５ｍＬ）を注ぎ、１２０℃で反応させた。反応終了後、水を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、白色の固体０．６１ｇが得られ、収率が６７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０４（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．０９（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７６】

ステップ７）化合物４－８の合成

化合物４－７（０．６１ｇ，１．０２ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（０．４０６ｇ，１．１２ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（５８．８ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（０．４２１ｇ，３．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＥｔＯＨ（６．０ｍＬ）及びH_2O（１．５ｍＬ）を注ぎ、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、濾過し、濾液に水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、黄色の固体７００ｍｇが得られ、収率が９７．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０９．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５６－７．５８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４５（ｂｒ，１Ｈ），７．３１（ｂｒ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ，１Ｈ），７．１３－７．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，），５．０３（ｂｒ，１Ｈ），３．５４（ｂｒ，１Ｈ），３．４２（ｂｒ，２Ｈ），２．１１－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｂｒ，１Ｈ），１．８０－１．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．５６－１．５９（ｍ，１２Ｈ），１．３９－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７７】

ステップ８）化合物４－９の合成

化合物４－８（０．７ｇ，０．９９８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、室温で一晩反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、得られた固体をＥｔＯＡｃで洗浄し、濾過し、茶褐色の固体４５０ｍｇが得られ、収率が６９．２３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３７８】

ステップ９）化合物４－１０の合成

化合物４－９（０．４５ｇ，０．６８７ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．２６５ｇ，１．５１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２８ｇ，１．５１ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１８７ｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、ＤＣＭ（５．０ｍＬ）を加え、－１０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ，０．８７ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で反応させた。反応終了後、飽和NH_4Cl溶液で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の固体３８０ｍｇ

が得られ、収率が６７．１８％であった。

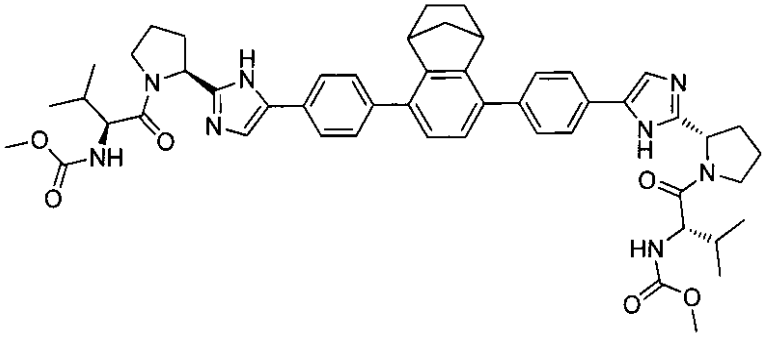
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１２．２５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８５－７．８７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｂｒ，２Ｈ），５．１６－５．２２（ｂｒ，２Ｈ），４．６４（ｂｒ，２Ｈ），４．１９－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．２４（ｂｒ，２Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．２６（ｍ，４Ｈ），１．７３－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｍ，２Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３７９】

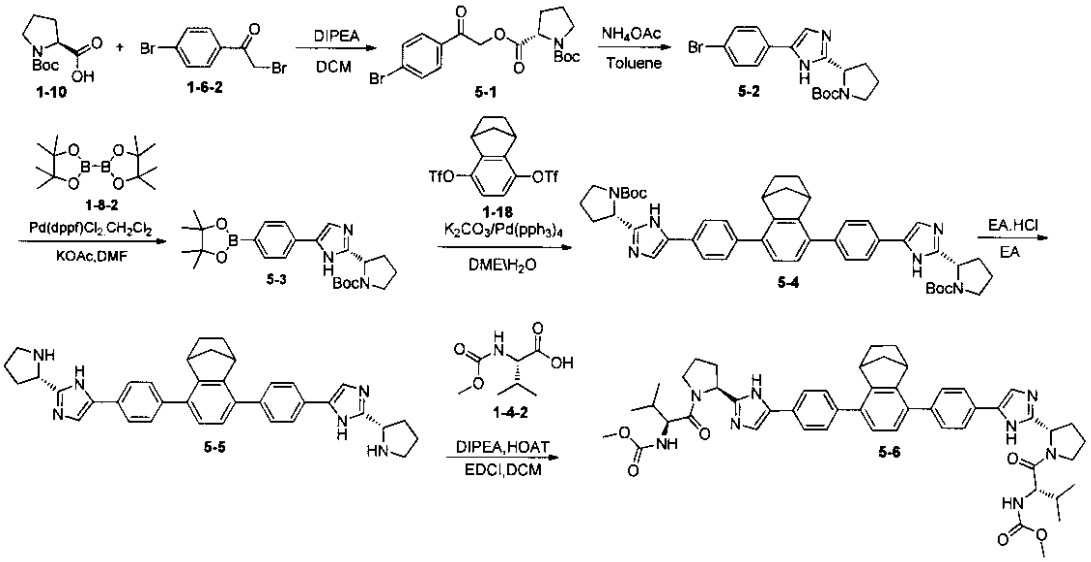
実施例５

【化１２８】



合成経路：

【化１２９】



【０３８０】

ステップ１）化合物５－１の合成

室温で、化合物１－６－２（３０ｇ，１０７．９ｍｍｏｌ）及び化合物１－１０（２５．６ｇ，１１８．７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２１．４ｍＬ，１２９．５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、氷水（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の固体４０ｇが得られ、収率が９１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７

．６５－７．６３（ｍ，２Ｈ），５．５３－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８１】

ステップ２）化合物５－２の合成

室温で、化合物５－１（１５ｇ，３６．４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（４２ｇ，５４．６ｍｍｏｌ）をトルエン（１５０ｍＬ）に懸濁し、１２０℃まで昇温して反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水$NaSO_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、化合物５－２（１２．１２ｇ、収率８５％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８２】

ステップ３）化合物５－３の合成

化合物５－２（４．０ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．８６ｇ，１１．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（４０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させた。反応終了後、加熱を停止し、冷却した。酢酸エチル（８０ｍＬ）を加えて希釈し、珪藻土で濾過し、濾液に水（１５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物３．６ｇが得られ、収率が８０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３５（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．８８－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８３】

ステップ４）化合物５－４の合成

化合物１－１８（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物５－３（３．２４ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して反応させ、反応終了後、加熱を停止し、冷却した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．５６ｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７２（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．５２（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２４（ｓ，２Ｈ），５．００－５．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．５９－３．６３（ｂｒ，２Ｈ），３．３７－３．４７（ｂｒ，２Ｈ），２．９４－３．０６（ｂｒ，２Ｈ），２．１１－２．２４（ｍ，４Ｈ），１．９８－２．０６（ｍ，８Ｈ），１．７３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，１

８Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８４】

ステップ５）化合物５－５の合成

化合物５－４（７５０ｍｇ，０．９７８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で固体を洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体６９７ｍｇが得られ、収率が１００％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３８５】

ステップ６）化合物５－６の合成

化合物５－５（４８０ｍｇ，０．６７４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２３５．８ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２７１．３ｍｇ，１．４１５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１３７．５８ｍｇ，１．０１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ，５．３９ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相をそれぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、白色の泡状固体３５６ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

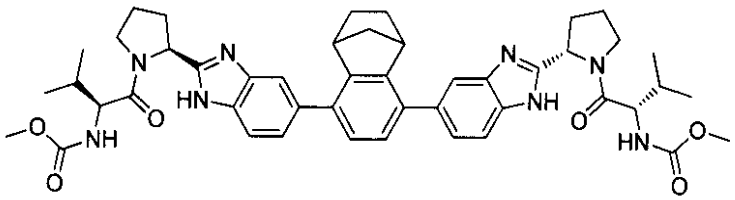
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４１．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），５．２６－５．３４（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．６４－３．６８（ｂｒ，２Ｈ），３．６０－３．６３（ｂｒ，２Ｈ），２．２０－２．３２（ｍ，６Ｈ），２．０５－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．９３（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．９７（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８６】

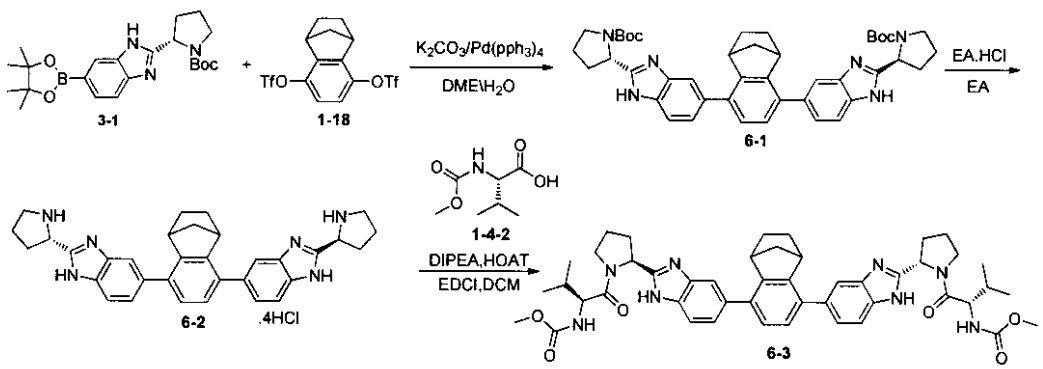
実施例６

【化１３０】



合成経路：

【化１３１】



【０３８７】

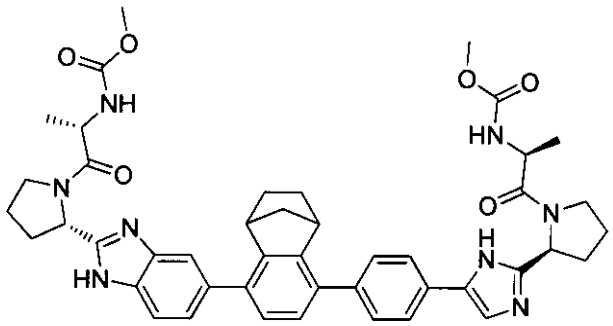
ステップ１）化合物６－１の合成
化合物１－１８（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物３－１（２．８８６ｇ，６．９８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＥ（１２ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注ぎ、９０℃まで昇温して３時間反応させ、反応終了後、加熱を停止し、室温まで冷却した。酢酸エチル（４０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．０ｇが得られ、収率が４２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．５２－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．４０（ｍ，３Ｈ），５．１５－５．１６（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｂｒ，２Ｈ），３．０５（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．２４（ｂｒ，４Ｈ），１．６７－１．６９（ｂｒ，６Ｈ），１．４０－１．４３（ｂｒ，６Ｈ），１．２６（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０３８８】
ステップ２）化合物６－２の合成
化合物６－２（７５０ｍｇ，１．０４９ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体６９２．７ｍｇが得られ、収率が１００％であった。そのまま次の反応に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３８９】
ステップ３）化合物６－３の合成
化合物６－２（６１７ｍｇ，０．９３４４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（３４４ｍｇ，１．９６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３７６ｍｇ，１．９６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１９０．７８ｍｇ，１．４０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．２３ｍＬ，７．４７ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。ジクロロメタン（３０ｍＬ）反応液を加えて希釈し、有機相をそれぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、白色の泡状固体３８７ｍｇが得られ、収率が５０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１５．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$　；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，），７．８０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．２３（ｍ，５Ｈ），５．７２－５．３６（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．３２（ｍ，１２Ｈ），０．９８－０．８０（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

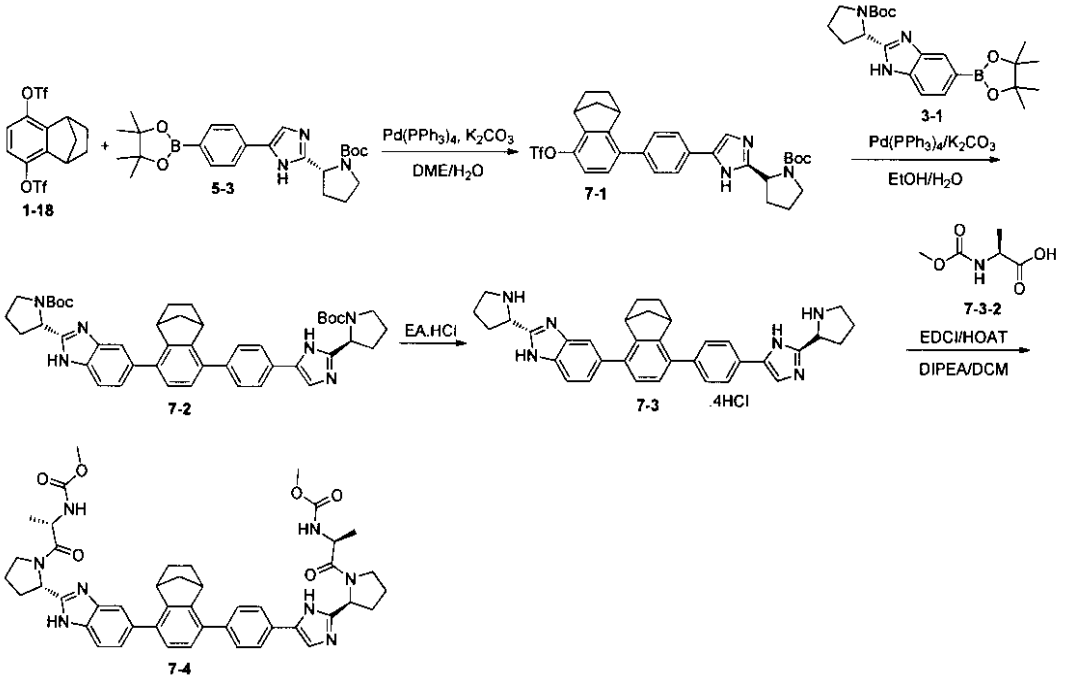
【０３９０】
実施例７

【化１３２】



合成経路：

【化１３３】



【０３９１】

ステップ１）化合物７－１の合成

化合物１－１８（８．３０ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、化合物５－３（８．４５ｇ，１９．２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１０ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１０．４ｇ，７５．４ｍｍｏｌ）を８０ｍＬのＤＭＥ／$Ｈ_2Ｏ$（ｖ／ｖ＝３：１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体５．５０ｇが得られ、収率が４８．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９２】

ステップ２）化合物７－２の合成

化合物３－１（０．３４ｇ，０．８３ｍｍｏｌ）、化合物７－１（０．５ｇ，０．８３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．２８ｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を８ｍＬのＥｔＯＨ／$Ｈ_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、反応液を水（３０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の粉末状固体０．５４ｇが得られ、収率が８８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．８０（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８０－７．７２（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３８（ｍ，２Ｈ），５．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），５．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．６４（ｓ，２Ｈ），３．４３（ｓ，４Ｈ），３．０８－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，６Ｈ），１．８０－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．７４（ｍ，８Ｈ），１．５１（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９３】

ステップ３）化合物７－３の合成

化合物７－２（０．５４ｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（８．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（４ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で濾過ケーキを洗浄した後、白色の粉末状固体０．３６ｇが得られ、収率が７２％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０３９４】

ステップ４）化合物７－４の合成

化合物７－３（３６０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）、化合物７－３－２（１９３ｍｇ，１．３１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２２１ｍｇ，１．１５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１４２ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＰＥＡ（０．８７ｍＬ，５．２４ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の泡状固体４００ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

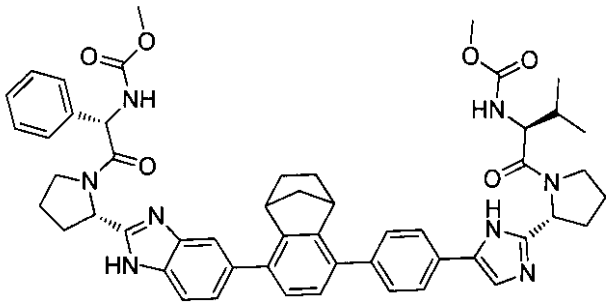
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７９９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．６４（ｂｒｓ，２Ｈ），７．８５－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２２（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．６７（ｍ，２Ｈ），５．４６－５．４５（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．５４（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．９０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９５】

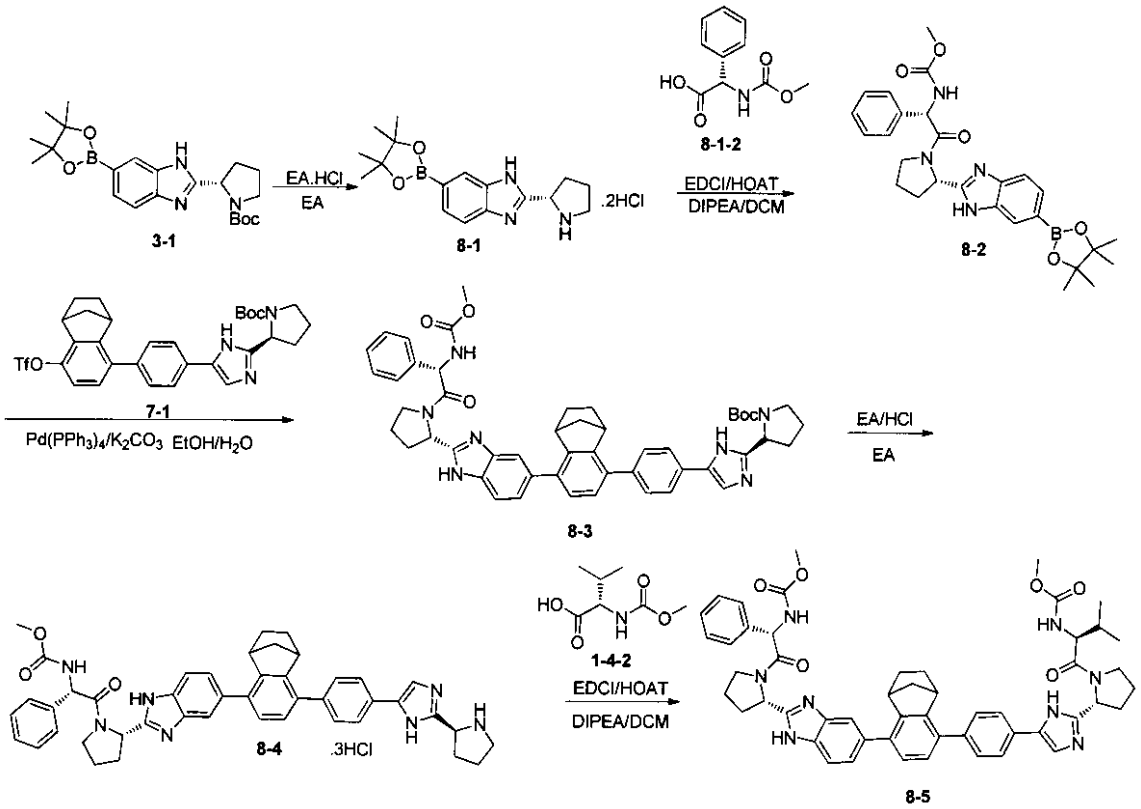
実施例８

【化１３４】



合成経路：

【化１３５】



【０３９６】

ステップ１）化合物８－１の合成

化合物３－１（５．０ｇ，１２．１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（１５ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えて洗浄し、濾過し、白色の固体３．５ｇが得られ、収率が７５％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０３９７】

ステップ２）化合物８－２の合成

化合物８－１（１．０ｇ，２．６ｍｍｏｌ）、化合物８－１－２（０．６ｇ，２．８６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．５５ｇ，２．８６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．３６ｇ，２．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．７２ｍＬ，１０．４ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグ

ラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、白色の泡状固体０．７５ｇが得られ、収率が５８％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．８１（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．００－６．０２（ｍ，１Ｈ），５．４７－５．４２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．２５－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９８】

ステップ３）化合物８－３の合成

化合物８－２（０．４１ｇ，０．８１ｍｍｏｌ）、化合物７－１（０．４９ｇ，０．８１ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４７ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．２９ｇ，２．０４ｍｍｏｌ）を７．５ｍＬのＥｔＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して４時間反応させた。反応終了後、反応液を水（４０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の粉末状固体０．３５ｇが得られ、収率が５２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８９０．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８６－７．７８（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，６Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．０３－５．９８（ｍ，１Ｈ），５．４９－５．４５（ｍ，２Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，５Ｈ），１．５１（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０３９９】

ステップ４）化合物８－４の合成

化合物８－３（０．３５ｇ，０．４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した後、白色の粉末状固体０．２８ｇが得られ、収率が８２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３２．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４００】

ステップ５）化合物８－５の合成

化合物８－４（２８８ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（７５ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７３ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（４７ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＰＥＡ（０．２８ｍＬ，１．７２ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の泡状固体２２０ｍｇが得られ、収率が７５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８９０．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

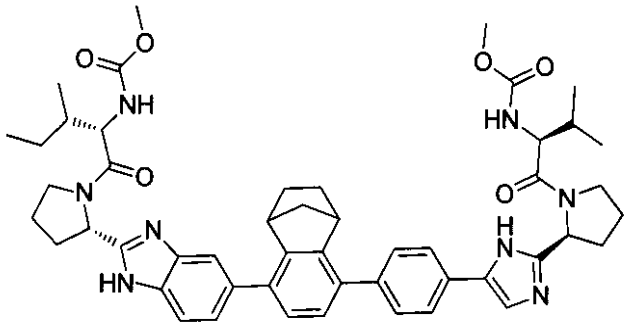
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８４－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．７０－５．５０（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ

，２Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．５８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．７１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０１】

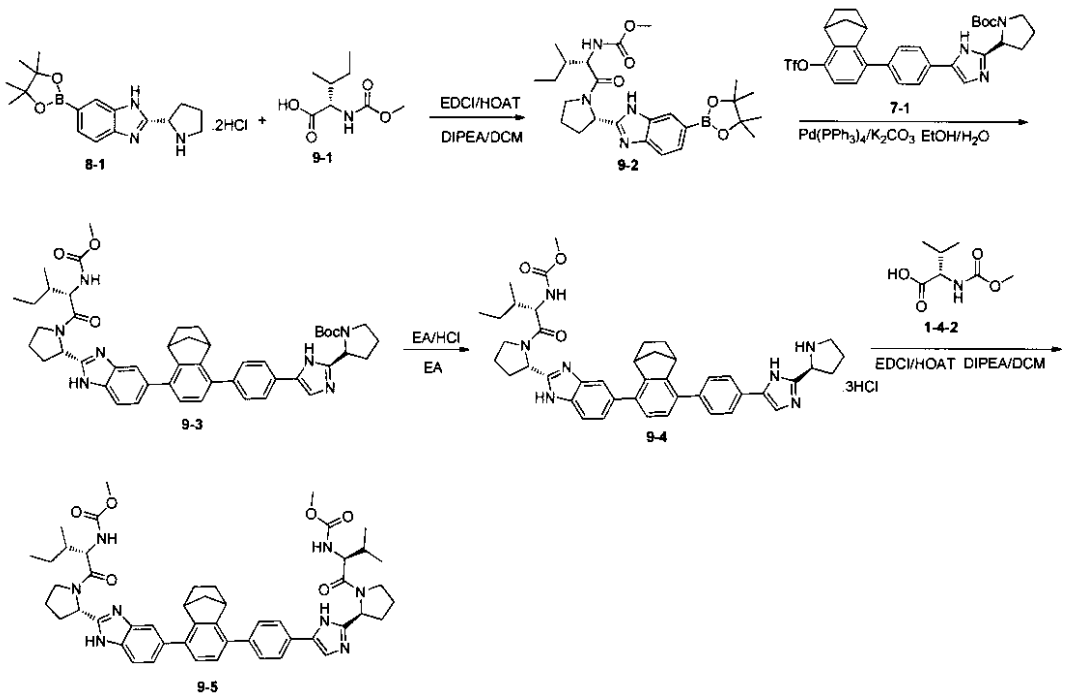
実施例９

【化１３６】



合成経路：

【化１３７】



【０４０２】

ステップ１）化合物９－２の合成

化合物８－１（１．０ｇ，２．６ｍｍｏｌ）、化合物９－１（０．５９ｇ，３．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．５５ｇ，２．８６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．３５ｇ，２．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．７２ｍＬ，１０．４ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、白色の泡状固体１．１７ｇが得られ、収率が９３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２

２（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，２Ｈ），５．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，），５．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．０８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），１．７４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ），１．２４（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．１２－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０３】

ステップ２）化合物９－３の合成

化合物９－２（０．６６ｇ，１．０９６ｍｍｏｌ）、化合物７－１（０．５３ｇ，１．０９６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（６０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．３８ｇ，２．７４ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＥｔＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、反応液を水（４０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の粉末状固体０．６４ｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８１３．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．６４（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８４－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．７０－５．５０（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．５８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．７１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０４】

ステップ３）化合物９－４の合成

化合物９－３（０．６４ｇ，０．４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（８ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（４ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した後、白色の粉末状固体０．５６ｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１２．８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．８８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈｚ），７．６８（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．４８－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．２６－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．５２（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４８－２．２０（ｍ，５Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．１７－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．９１－０．８５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０５】

ステップ４）化合物９－５の合成

化合物９－４（２７９ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（７５ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７３ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（４７ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＰＥＡ（０．２８４ｍＬ，１．７２ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１２時

間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の泡状固体１７７．１６ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

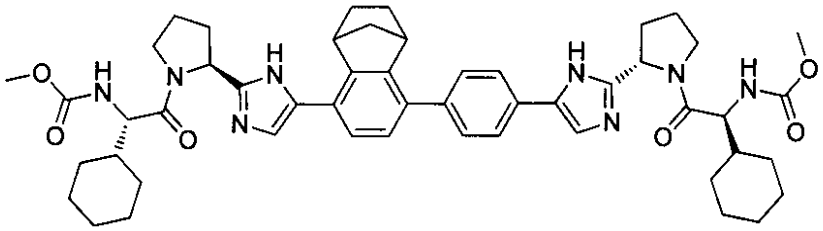
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７０．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８４－７．６１（ｍ，４Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２６－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．７０－５．５０（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．５８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．７１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０６】

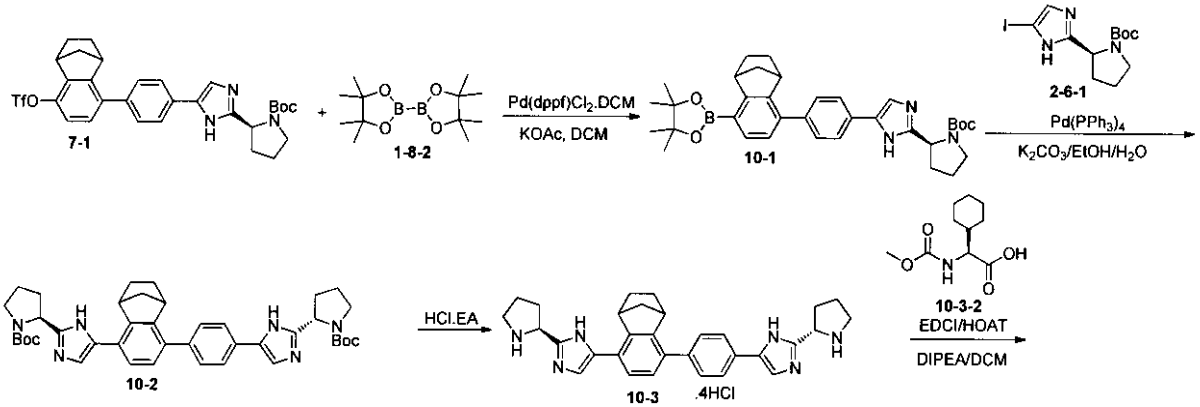
実施例１０

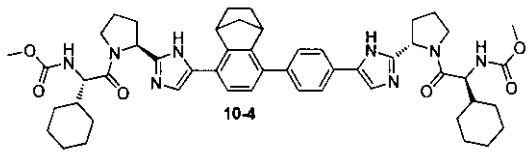
【化１３８】



合成経路：

【化１３９】





【０４０７】

ステップ１）化合物１０－１の合成

化合物７－１（２ｇ，３．３２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．６８ｇ，６．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．５４ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．９８ｇ，９．９６ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１５ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶

によって精製し、白色の固体１．５６ｇが得られ、収率が８１％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５３（ｂｒ，１Ｈ），７．６３－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．９８－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３６（ｄ，１２Ｈ，Ｊ＝３．０８Ｈｚ），１．２５－１．２６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０８】

ステップ２）化合物１０－２の合成

化合物１０－１（１．２７ｇ，２．１８ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（０．９５ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．２５ｇ，０．２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９ｇ，６．５４ｍｍｏｌ）を１８ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝５：１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．１２ｇが得られ、収率が８８．１％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．３２（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４０９】

ステップ３）化合物１０－３の合成

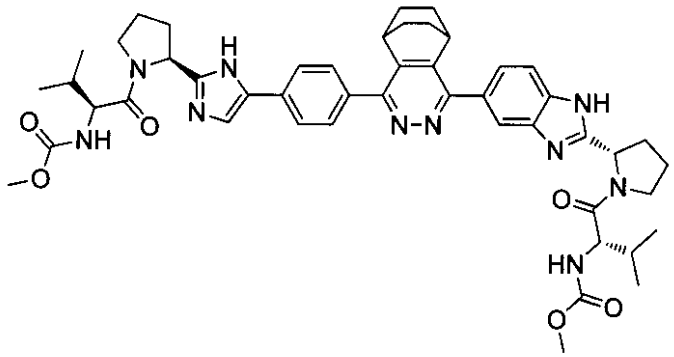
室温で、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を化合物１０－２（１．５０ｇ，２．１７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１５ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、一晩反応させた。反応終了後、濾過し、固体１．１９ｇが得られ、収率が８６％であった。さらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

【０４１０】

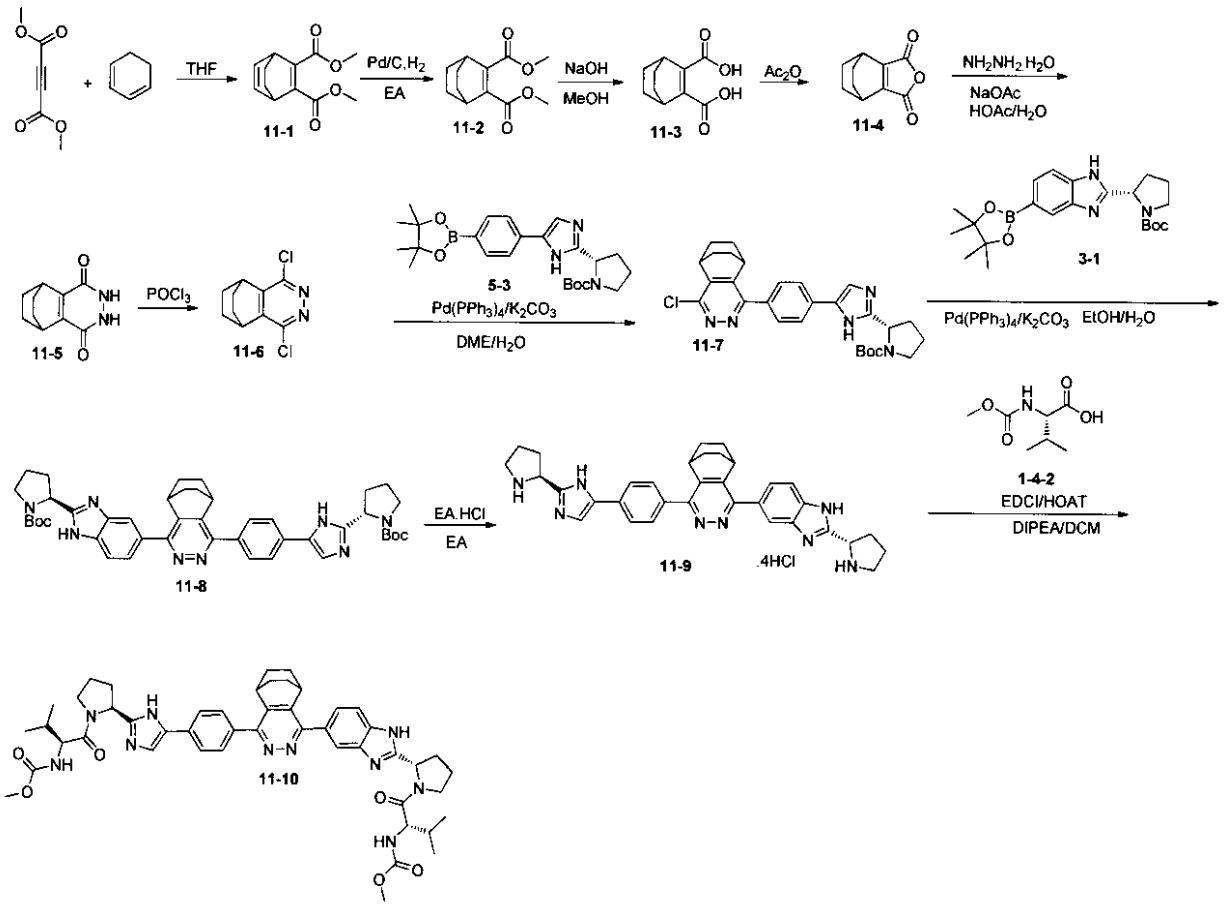
ステップ４）化合物１０－４の合成

化合物１０－３（０．２７ｇ，０．４２６ｍｍｏｌ）、化合物１０－３－２（０．２０ｇ，０．９３７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１８ｇ，０．９３７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１１ｇ，０．８５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＰＥＡ（０．６９４ｍＬ，４．２ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で６時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の泡状固体０．２ｇが得られ、収率が５３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．４８（ｂｒ，１Ｈ），７．８５－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１４（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．５０（ｍ，２Ｈ），５．２９－５．２８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，６Ｈ），２．９８－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．５９（ｍ，１０Ｈ），１．５０－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．１８－１．１０（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４１１】
実施例１１
【化１４０】



合成経路：
【化１４１】



【０４１２】
ステップ１）化合物１１－１の合成
ブチンジカルボン酸ジメチル（２．０ｇ，１４ｍｍｏｌ）及び１，３－シクロヘキサジエン（１．２ｇ，１５．４８ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）に溶解し、系を６０℃に移して１８時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）により分離し、無色の油状物２．４ｇが得られ、収率が７６．０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．３５（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４．４Ｈｚ），４．００（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，６Ｈ），１．４５（ｍ，２Ｈ

），１．３８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。
【０４１３】
ステップ２）化合物１１－２の合成
化合物１１－１（０．８ｇ，３．６ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０．０ｍＬ）に溶解し、触媒量のパラジウム炭素（０．０４ｇ）を加え、真空を引いた後、水素ガスで三回置換し、常温下で２時間反応させた。珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液濃縮後、無色の液体０．７８ｇが得られ、精製を必要しない。収率が９５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．７８（ｓ，６Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。
【０４１４】
ステップ３）化合物１１－３の合成
化合物１１－２（０．７８ｇ，３．５ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（１０％，３．５ｍＬ）を加え、系を６０℃に移して８時間反応させた。反応終了後、メタノールを除去し、１Ｎ塩酸でｐＨを１まで調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、白色の固体０．６８ｇが得られ、収率が９８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），１．６６（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。
【０４１５】
ステップ４）化合物１１－４の合成
化合物１１－３（３．７ｇ，１８．８８ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（２０ｍＬ）を混合し、１００℃まで昇温して１．５時間反応させ、室温まで冷却した。溶媒をスピン乾燥させ、白色の固体３．１５ｇが得られ、収率が９２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．２６（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．３５（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０４１６】
ステップ５）化合物１１－５の合成
化合物１１－４（０．３１ｇ，１．７４ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（２２０ｍｇ，２．６ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．１３ｍＬ，２．６ｍｍｏｌ）を酢酸水溶液（１０ｍＬ、５０％）に混合し、１００℃まで昇温して１６時間還流した。反応終了後、室温まで冷却し、濾過し、白色の固体が得られ、水洗し、ＭＴＢＥで洗浄した後、乾燥させ、生成物０．２８ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．１７（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．１５（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０４１７】
ステップ６）化合物１１－６の合成
化合物１１－５（７０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）及び塩化ホスホリル（３．０ｍＬ）を混合し、１１０℃まで昇温して５時間還流した。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒をスピン乾燥させ、白色の固体８０ｍｇが得られ、収率が９５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．４６（ｓ，２Ｈ），１．９０（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．３７（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０４１８】
ステップ７）化合物１１－７の合成
化合物１１－６（０．３ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）、化合物５－３（０．５７ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（７５ｍｇ，０．９４

ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４５ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）を８ｍＬのＤＭＥ／$Ｈ_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して４時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、生成物０．４１ｇが得られ、収率が６７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０７．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，１Ｈ），２．８８（ｓ，１Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８３（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．２７（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４１９】

ステップ８）化合物１１－８の合成

化合物１１－７（０．３９７ｇ，０．７８ｍｍｏｌ）、化合物３－１（０．３２ｇ，０．７８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４５ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．２７ｇ，１．９５ｍｍｏｌ）を８ｍＬのＥｔＯＨ／$Ｈ_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して２時間反応させた。反応終了後、反応液を水（２０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の粉末状固体０．２４ｇが得られ、収率が４２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７５７．９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ１０．９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９５－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．７２－７．７０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．１８－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４４（ｍ，６Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．４８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．２７（ｄ，１８Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４２０】

ステップ９）化合物１１－９の合成

化合物１１－８（０．２４ｇ，０．３２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄した後、白色の粉末状固体０．１６ｇが得られ、収率が７３％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４２１】

ステップ１０）化合物１１－１０の合成

化合物１１－９（１６０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（９４ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（９０ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（５８．５ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で５分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．３５５ｍＬ，２．１５ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）により分離し、白色の固体１８０ｍｇが得られ、収率が９６％であった。

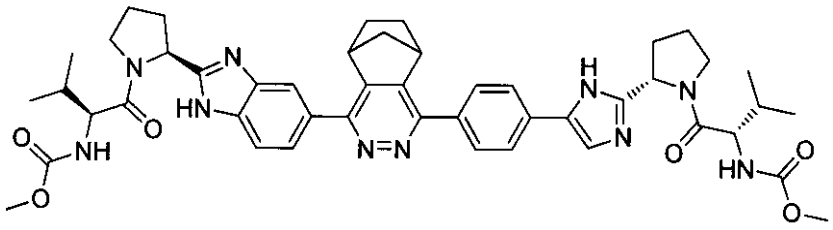
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７２．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ11.19（brs，1H），10.91（brs，1H），7.96－7.91（m，3H），7.71－7.67（m，3H），7.54－7.51（m，2H），5.82－5.78（m，1H），5.65－5.64（m，1H），5.45（m，1H），5.30（m，1H），5.05－4.93（m，1H），4.37－4.32（m，1H），3.91－3.85（m，1H），3.70（s，6H），3.67－3.63（m，1H），3.51－3.45（m，2H），3.07－3.03（m，2H），2.39－1.85（m，6H），1.66－1.63（m，2H），1.08－1.06（m，2H），0.88（s，12H）ppm。

【0422】

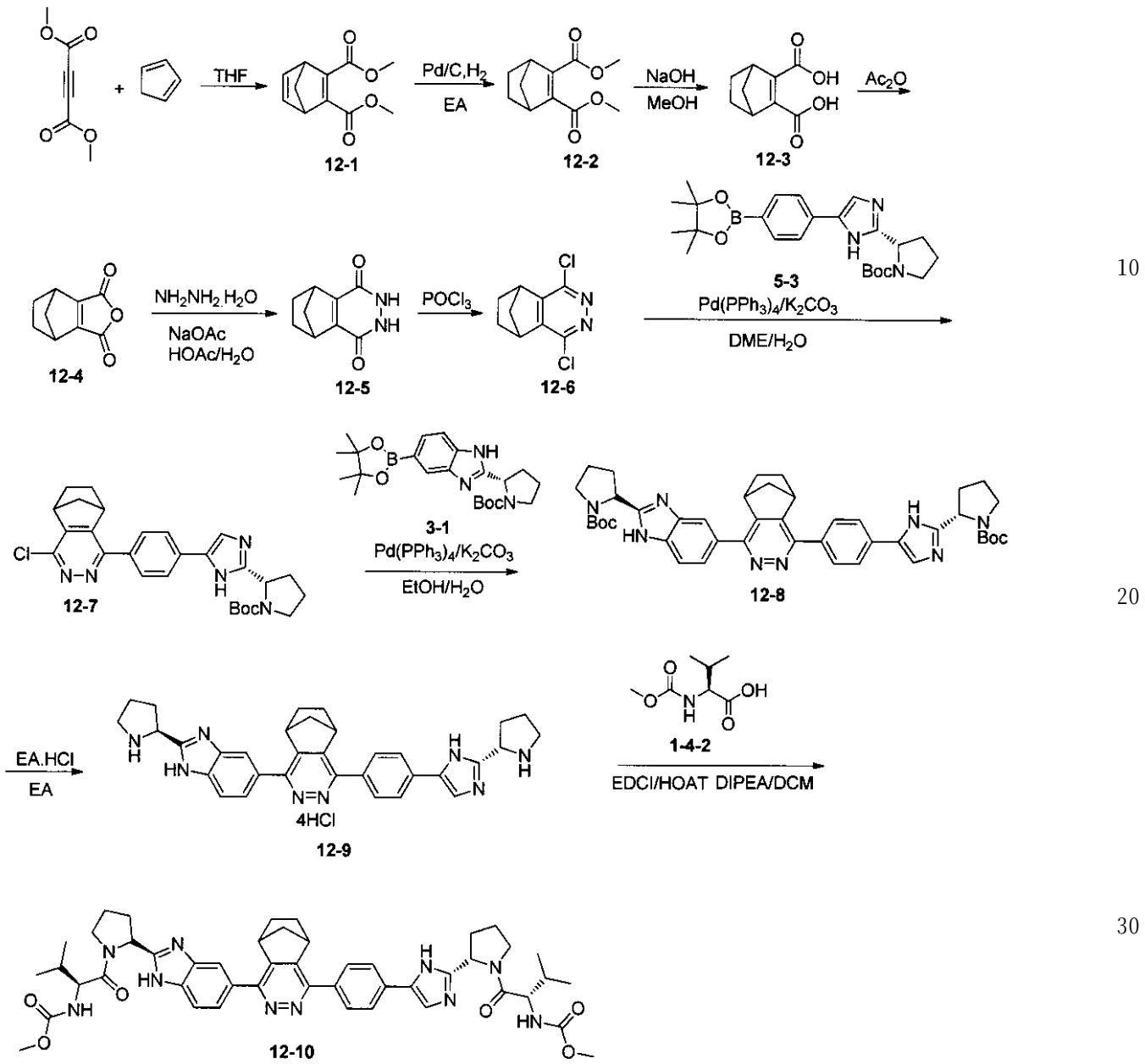
実施例12

【化142】



合成経路：

【化１４３】



【０４２３】

ステップ１）化合物１２－１の合成

ブチンジカルボン酸ジメチル（１０ｇ，７０．４ｍｍｏｌ）及び蒸留直後の１，３－シクロペンタジエン（５．１２ｇ，７７．４６ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、系を６０℃に移して１８時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）により分離し、無色の油状物９．６ｇが得られ、収率が６９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０９．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．９１（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．９３（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ），３．７８（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０４２４】

ステップ２）化合物１２－２の合成

化合物１２－１（０．５ｇ，２．４ｍｍｏｌ）をアセトン（８．０ｍＬ）に溶解し、触媒量のパラジウム炭素（０．０２ｇ）を加え、真空を引いた後、水素ガスで三回置換し、常温で０．５時間反応させた。珪藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液濃縮後、カラ

ムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２５／１）により分離し、無色の液体０．３６ｇが得られ、収率が７２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．６４（ｓ，６Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．５５－２．５４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４２５】

ステップ３）化合物１２－３の合成
化合物１２－２（７．３ｇ，３４．７６ｍｍｏｌ）をメタノール（３５ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（１０％，３５ｍＬ）を加え、６０℃の系で１０時間反応させた。反応終了後、メタノールを除去し、２Ｎ塩酸でｐＨを１まで調整し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、白色の固体３．７ｇが得られ、収率が５９％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６２（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），１．９６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４２６】

ステップ４）化合物１２－４の合成
化合物１２－３（１．１ｇ，６．０４ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（１６ｍＬ）を混合し、１００℃まで昇温して１．５時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、そのまま反応液を濃縮した後、黄色の固体０．８ｇが得られ、収率が８０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．４６（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．３２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４２７】

ステップ５）化合物１２－５の合成
化合物１２－４（０．１８ｇ，０．９８ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（１２３ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（０．０７４ｍＬ，１．５ｍｍｏｌ）を酢酸水溶液（６ｍＬ、５０％）に混合し、１００℃まで昇温して１６時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸を除去し、残留物をそれぞれ水及びＭＴＢＥで洗浄した後、乾燥させ、生成物０．１１ｇが得られ、収率が５９％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．１７（ｓ，２Ｈ），１．６９（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．１５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４２８】

ステップ６）化合物１２－６の合成
化合物１２－５（０．１１ｇ，０．６２ｍｍｏｌ）及び塩化ホスホリル（３．０ｍＬ）を混合し、１１０℃まで昇温して３時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、白色の固体０．１３ｍｇが得られ、収率が９５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．６７（ｓ，２Ｈ），２．１５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．９５－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４２９】

ステップ７）化合物１２－７の合成
化合物１２－６（０．２９ｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、化合物５－３（０．５７ｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（７８ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４５ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）を８．０ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱し

て４時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、生成物０．５２ｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９３．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，１Ｈ），３．６５（ｓ，１Ｈ），３．４３（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２７（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４３０】

ステップ８）化合物１２－８の合成

化合物１２－７（０．５２ｇ，１．０５ｍｍｏｌ）、化合物３－１（０．４３ｇ，１．０５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（６０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．３６ｇ，２．６ｍｍｏｌ）を８．０ｍＬのＥｔＯＨ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して２時間反応させた。反応終了後、反応液を水（２０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、固体が得られ、酢酸エチル（３０ｍＬ）に溶解し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の粉末状固体０．７ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４３．９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．９０（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．５０（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９５－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．７２－７．７０（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．１８－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．０７－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．４８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．２７（ｄ，１８Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４３１】

ステップ９）化合物１２－９の合成

化合物１２－８（０．７ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。濾過し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、白色の粉末状固体０．４ｇが得られ、収率が６２％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４３２】

ステップ１０）化合物１２－１０の合成

化合物１２－９（４００ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２５４ｍｇ，１．４５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２４４ｍｇ，１．２７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１５８ｍｇ，１．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で５分間撹拌した後、ＤＩＰＥＡ（０．９６ｍＬ，５．８ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）により分離し、白色の固体４６０ｍｇが得られ、収率が９２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５８．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

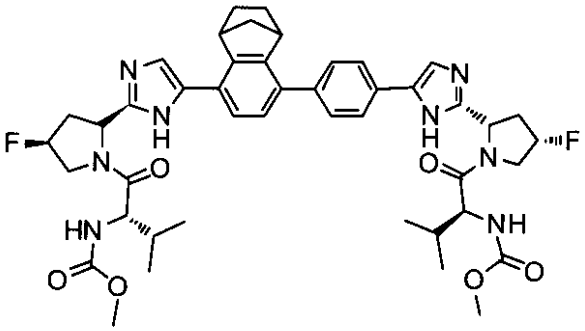
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１１．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９６－７．９１（ｍ，３Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，３

Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），５．８２－５．７８（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｍ，１Ｈ），５．３０（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｓ，６Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．３９－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３３】

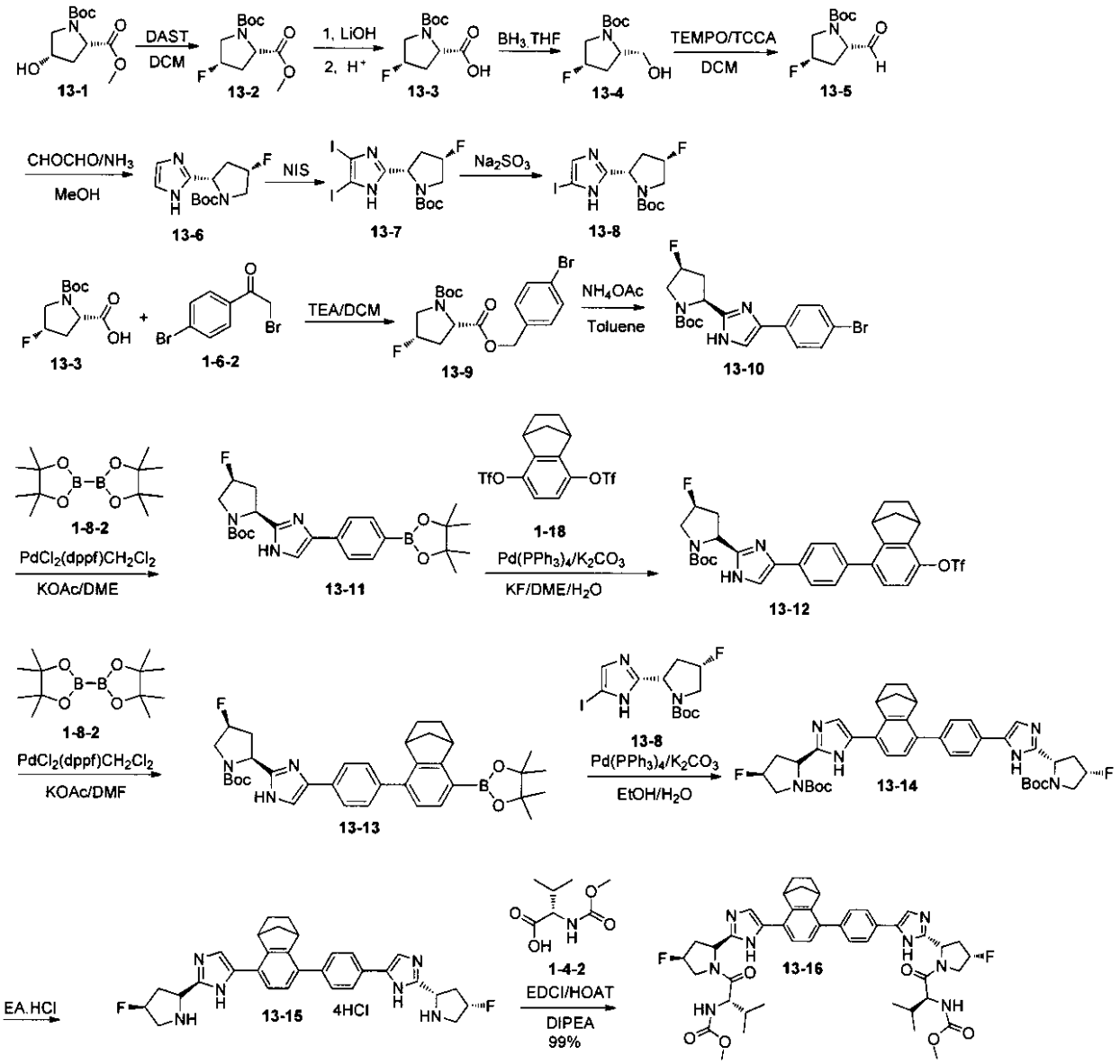
実施例１３

【化１４４】



合成経路：

【化１４５】



【０４３４】

ステップ１）化合物１３－２の合成

化合物１３－１（１１ｇ，４４．８４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、Et_2NSF_3（８．８５ｍＬ，６７．３ｍｍｏｌ）を系にゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で２時間反応させた後、室温で１９時間反応させた。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）により分離し、淡黄色の液体５．０ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４８．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．２６，５．１３（ｄ，ｄ，１Ｈ），４．５５－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．４７（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝２０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４３５】

ステップ２）化合物１３－３の合成

化合物１３－２（５．８３ｇ，２３．５８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、

０℃で、水酸化リチウムの水溶液（１．９８ｇ，３０ｍＬ）を系に加え、室温で２時間反応させた。希塩酸（１Ｎ）でｐＨを５まで調整し、ＴＨＦを除去し、水層を１Ｎ希塩酸でｐＨを２まで調整し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、白色の固体５．３ｇが得られ、収率が９６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３４．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．７６（ｂｒｓ，１Ｈ），５．２８－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４４（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝１６Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４３６】

ステップ３）化合物１３－４の合成

化合物１３－３（１．３ｇ，５．５７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ボラン（８．３ｍＬ，１Ｎ　ｉｎ　ＴＨＦ）を系に加え、室温で２時間反応させた。反応終了後、メタノール（４．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、残留物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で溶解し、水（２０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、無色のスラリー状物１．１５ｇが得られ、収率が８８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２０．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．１９－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．００（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３７】

ステップ４）化合物１３－６の合成

化合物１３－４（１．１５ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＴＣＣＡ（１．２２ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）を系に加え、続いて、ＴＥＭＰＯのＤＣＭ溶液（８２ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ，３ｍＬ）を滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で１時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、アンモニアメタノール溶液（７ｍＬ，７Ｎ）に溶解し、０℃で０．５時間反応させた後、室温で１時間反応させた。系の温度をさらに０℃まで下げた後、グリオキサール水溶液（１．１ｍＬ、４０％）を滴下し、滴下終了後、室温で２４時間反応させた。濃縮後、残留物をＤＣＭ（２０ｍＬ）に加えて溶解した後、水洗し、水層をジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体０．６３ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５６．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．９８（ｓ，２Ｈ），５．３６－５．１３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４３８】

ステップ５）化合物１３－７の合成

化合物１３－６（０．６３ｇ，２．４７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＮＩＳ（１．２３ｇ，５．４３ｍｍｏｌ）を系に加え、恒温で２時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（２０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒をスピンアウトし、黄色の固体１．０７ｇが得られ、そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０８．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．３４－５．０８（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ

）ｐｐｍ。
【０４３９】
ステップ６）化合物１３－８の合成
化合物１３－７（１．０７ｇ，２．１２ｍｍｏｌ）をエタノール（６．０ｍＬ）に溶解し、亜硫酸ナトリウム（２．１４ｇ，１７ｍｍｏｌ）及び水（６ｍＬ）を加え、９０℃で３０時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液をスピン乾燥させ、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて溶解した後、水洗し、水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、白色の固体０．５８ｇが得られ、収率が７３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８２．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０４（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．０９（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０４４０】
ステップ７）化合物１３－９の合成
室温で、化合物１３－３（５．０ｇ，２１．４５ｍｍｏｌ）及び化合物１－６－２（４．９３ｇ，１７．８７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＴＥＡ（４．３４ｇ，４２．９ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、生成物４．８ｇが得られ、収率が５２．２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０３．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０４４１】
ステップ８）化合物１３－１０の合成
化合物１３－９（４．８ｇ，１１．１９ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（１２．５ｇ，１６２ｍｍｏｌ）を混合した後、トルエン（５０ｍＬ）を加え、１１０℃で５時間還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、生成物４．２ｇが得られ、収率が９２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），５．３８－５．２９（ｍ，１Ｈ），５．２５－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０７，３．６２－３．３９（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．６８－３．５８（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．３８（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０４４２】
ステップ９）化合物１３－１１の合成
化合物１３－１０（２．０ｇ，４．８７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．２６ｇ，４．９７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（０．０７ｇ，０．０９７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．１９ｇ，１２．２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＥ（２０ｍＬ）を注入し、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、精製し、生成物１．４ｇが得られ、収率が６４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５８．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８１－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．３９－５．２６（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９９，３．５９－３．４１（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６２（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４３】

ステップ１０）化合物１３－１２の合成

化合物１２－１１（１．１６ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（１．２ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１２０ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）及びフッ化カリウム（０．３０ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２ｍＬ）及び純水（３ｍＬ）を注入し、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離し、白色の固体１．０ｇが得られ、収率が６２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８４－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，１Ｈ），５．４６－５．３８（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．２１（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．６０（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．６２－２１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４４】

ステップ１１）化合物１３－１３の合成

化合物１３－１２（１．０ｇ，１．６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４５ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（８０ｍｇ，０．０９６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．４ｇ，４．０２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＦ（１０ｍＬ）を注入し、１２０℃まで昇温して４時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過した。濾液を水洗し（３０ｍＬ×３）、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、白色の固体０．７ｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６００．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８１－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．４２－５．２９（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．２０－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ），１．２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４５】

ステップ１２）化合物１３－１４の合成

化合物１３－８（０．１７ｇ，０．４４６ｍｍｏｌ）、化合物１３－１３（０．２５ｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２５ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．１７ｇ，１．２７ｍｍｏｌ）を８ｍＬのＥｔＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して２時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体３７０ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７２７．８５［Ｍ＋Ｈ］＋；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．４９－５．４３（ｍ，４Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．３１（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｄ，１８Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４４６】

ステップ１３）化合物１３－１５の合成

化合物１３－１４（０．３７ｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）を加えて撹拌して、スラリー化した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体０．２ｇが得られ、収率が６０％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２７．８５［Ｍ＋Ｈ］＋．

【０４４７】

ステップ１４）化合物１３－１６の合成

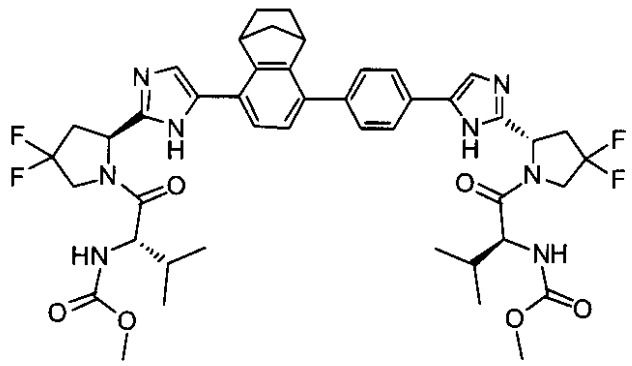
化合物１３－１５（０．２ｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．１１ｇ，０．６５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１２ｇ，０．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．０８ｇ，０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４９ｍＬ，２．９７ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の泡状固体０．２ｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４１．９６［Ｍ＋Ｈ］＋；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３４－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２７－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．４９－５．４３（ｍ，４Ｈ），５．３７－５．３４（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．３１（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４４８】

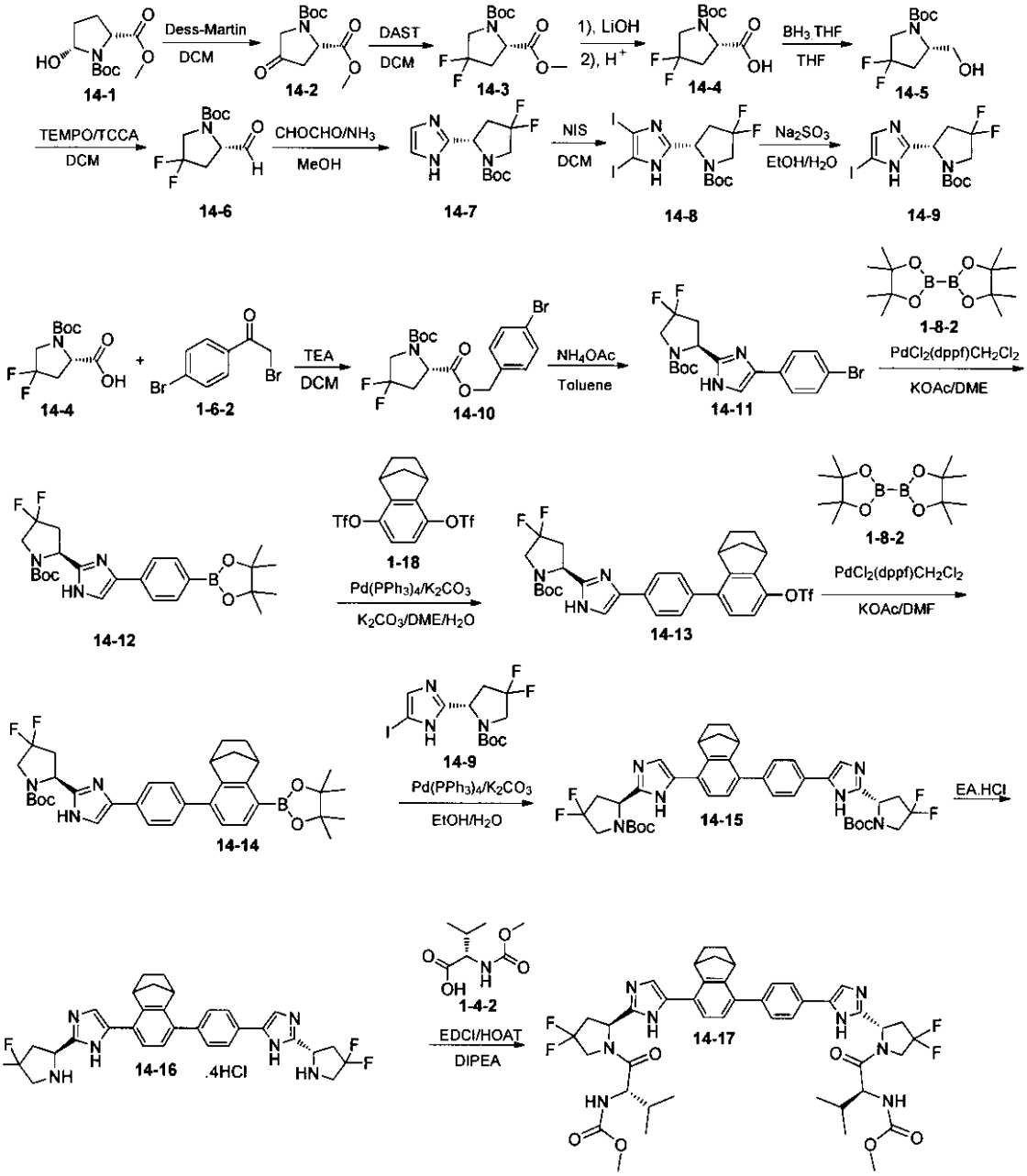
実施例１４

【化１４６】



合成経路：

【化１４７】



【０４４９】

ステップ１）化合物１４－２の合成

化合物１４－１（６．８ｇ，２７．９７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７０ｍＬ）に溶解し、０℃で、デス－マーチン試薬（２３．７ｇ，５６ｍｍｏｌ）を系に複数回に分けて加え、添加終了後、室温で７．０時間反応させた。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で反応をクエンチし、珪藻土で濾過し、濾液をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、淡黄色の液体５．８６ｇが得られ、収率が８５％であった。

【０４５０】

ステップ２）化合物１４－３の合成

化合物１４－２（５．８ｇ，２３．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、Et_2NSF_3（４．８５ｍＬ，３５．９ｍｍｏｌ）を系にゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で２時間反応させ、室温に移して１９時間反応させた。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（６０ｍＬ×３）で抽出し

、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）により分離し、淡黄色の液体５．０ｇが得られ、収率が７９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：４．６８－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝１６Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４５１】

ステップ３）化合物１４－４の合成

化合物１４－３（５．０ｇ，１８．８６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解し、０℃で、水酸化リチウム水溶液（１．５ｇ、２０ｍＬ）を系に加え、室温で２時間反応させた。反応終了後、反応液を希塩酸（１Ｎ）でｐＨ値を５まで調整し、ＴＨＦを除去し、水層を１Ｎ希塩酸でｐＨ値を２まで調整し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、白色の固体４．５４ｇが得られ、収率が９４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５２．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．６０（ｂｒｓ，１Ｈ），４．９４－４．７２，４．６０－４．５７（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７４（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝１６Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４５２】

ステップ４）化合物１４－５の合成

化合物１４－４（２．３７ｇ，９．４３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ボラン（１４．２ｍＬ，１Ｎ　ｉｎ　ＴＨＦ）を系に加え、室温で２時間反応させた。反応終了後、メタノール（４．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で残留物を溶解し、水（４０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、無色のスラリー状物１．８ｇが得られ、収率が８０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ４．４３－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，９Ｈ，Ｊ＝１６Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４５３】

ステップ５）化合物１４－７の合成

化合物１４－５（１．８ｇ，７．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＴＣＣＡ（１．７７ｇ，７．５９ｍｍｏｌ）を系に加え、続いて、ＴＥＭＰＯのＤＣＭ溶液（１２０ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ，５ｍＬ）を系に滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で１時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（４０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、アンモニアメタノール（２０ｍＬ，７Ｎ）溶液に溶解し、０℃で０．５時間反応させた後、さらに室温で１時間反応させた。さらに温度を０℃まで下げた後、グリオキサールの水溶液（２ｍＬ、４０％）を滴下し、固体を析出しし、滴下した後、室温で２４時間反応させた。溶媒をスピン乾燥させ、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて残留物を溶解した後、水洗し、水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体０．９３ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２７４．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．００（ｓ，２Ｈ），５．８３－５．８０（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４５４】

ステップ６）化合物１４－８の合成
化合物１４－７（０．９３ｇ，３．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＮＩＳ（１．７ｇ，７．５ｍｍｏｌ）を系に加え、恒温で２時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、黄色の固体１．０３ｇが得られ、収率が６０％であった。そのまま次の反応に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２５．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．１３－５．０８（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．７２（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４５５】
ステップ７）化合物１４－９の合成
化合物１４－８（１．０３ｇ，１．９６ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１０ｍＬ）に溶解し、亜硫酸ナトリウム（２．４７ｇ，１９．６ｍｍｏｌ）及び水（１０ｍＬ）を加え、９０℃で３０時間反応させた。固体を濾去し、濾液をスピン乾燥させ、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて残留物を溶解した後、水洗し、水層をＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、白色の固体０．２２ｇが得られ、収率が３３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４００．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０８（ｓ，１Ｈ），５．３３－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．５５（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４５６】
ステップ８）化合物１４－１０の合成
室温で、化合物１－６－２（２．４１ｇ，８．６６ｍｍｏｌ）及び化合物１４－４（２．１７ｇ，８．６６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＴＥＡ（２．５ｍＬ，１７．３２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、粗生成物３．６ｇが得られ、そのまま次の反応に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４５７】
ステップ９）化合物１４－１１の合成
化合物１４－１０（３．６ｇ，８．６ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（７．０ｇ，８６ｍｍｏｌ）を混合した後、トルエン（３０ｍＬ）を加え、１１０℃で５時間還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水（６０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、生成物１．４ｇが得られ、収率が４０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２９．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１８（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４５８】
ステップ１０）化合物１４－１２の合成
化合物１４－１１（１．４ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．９２ｇ，３．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（０．１３ｇ，１．１６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．８１ｇ，８．１７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＥ（２５ｍＬ）を注入し、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡ

ｃ（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、固体１．５ｇが得られ、収率が９６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７６．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１８（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４５９】

ステップ１１）化合物１４－１３の合成

化合物１４－１２（１．９８ｇ，４．５ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（２．１４ｇ，４．５ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（２６０ｍｇ，０．２２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．２４ｇ，９．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（２０ｍＬ）及び純水（４．０ｍＬ）を注入し、９０℃まで昇温して２時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝７／１）により分離・精製し、白色の固体１．４５ｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４０．６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７７－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，３Ｈ），２．７５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６０】

ステップ１２）化合物１４－１４の合成

化合物１４－１３（１．４５ｇ，２．３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．６４ｇ，２．５３ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（９０ｍｇ，０．１１５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．６ｇ，５．７５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１５ｍＬ）を注入し、１２０℃で４時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、白色の固体１．０６ｇが得られ、収率が７６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１８．５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７７－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２３（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．８５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，１２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６１】

ステップ１３）化合物１４－１５の合成

化合物１４－９（０．２２ｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、化合物１４－１４（０．３４ｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３２ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．１９ｇ，１．３７ｍｍｏｌ）を７．５ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して２時間還流した。反応終了後、溶媒をスピン乾燥させ、酢酸エチル（５０ｍＬ

）を加え、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により精製し、白色の固体０．２４ｇが得られ、収率が５８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６３．８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４２－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），５．２８－５．２１（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．６２（ｍ，６Ｈ），２．８３－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｓ，２Ｈ），１．７７－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，１８Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６２】

ステップ１４）化合物１４－１６の合成

化合物１４－１５（０．２４ｇ，０．３１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。反応液を濃縮し、酢酸エチル（４．０ｍＬ）を加えて撹拌して、スラリー化した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体０．２ｇが得られ、収率が６０％であった。そのまま次の反応に用いた。

【０４６３】

ステップ１５）化合物１４－１７の合成

化合物１４－１６（０．１８ｇ，０．２６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．１ｇ，０．５７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１１ｇ，０．５７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．０７ｇ，０．５２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４３ｍＬ，２．６ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の泡状固体０．２ｇが得られ、収率が８０％であった。

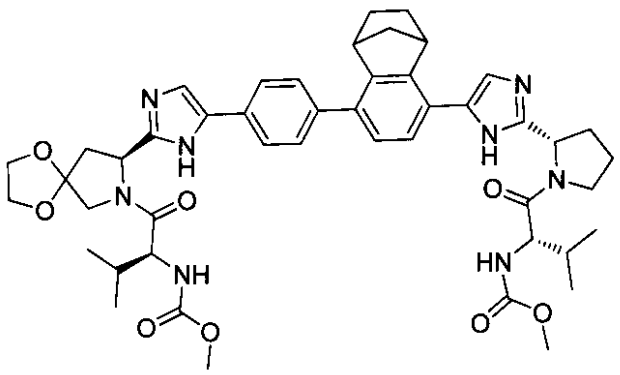
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７７．９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．３４（ｂｒｓ，２Ｈ），７．９４（ｂｒｓ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，２Ｈ），５．５０－５．４４（ｍ，４Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ）３．５８－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．０７（ｍ，６Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ），１．０９（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．８５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６４】

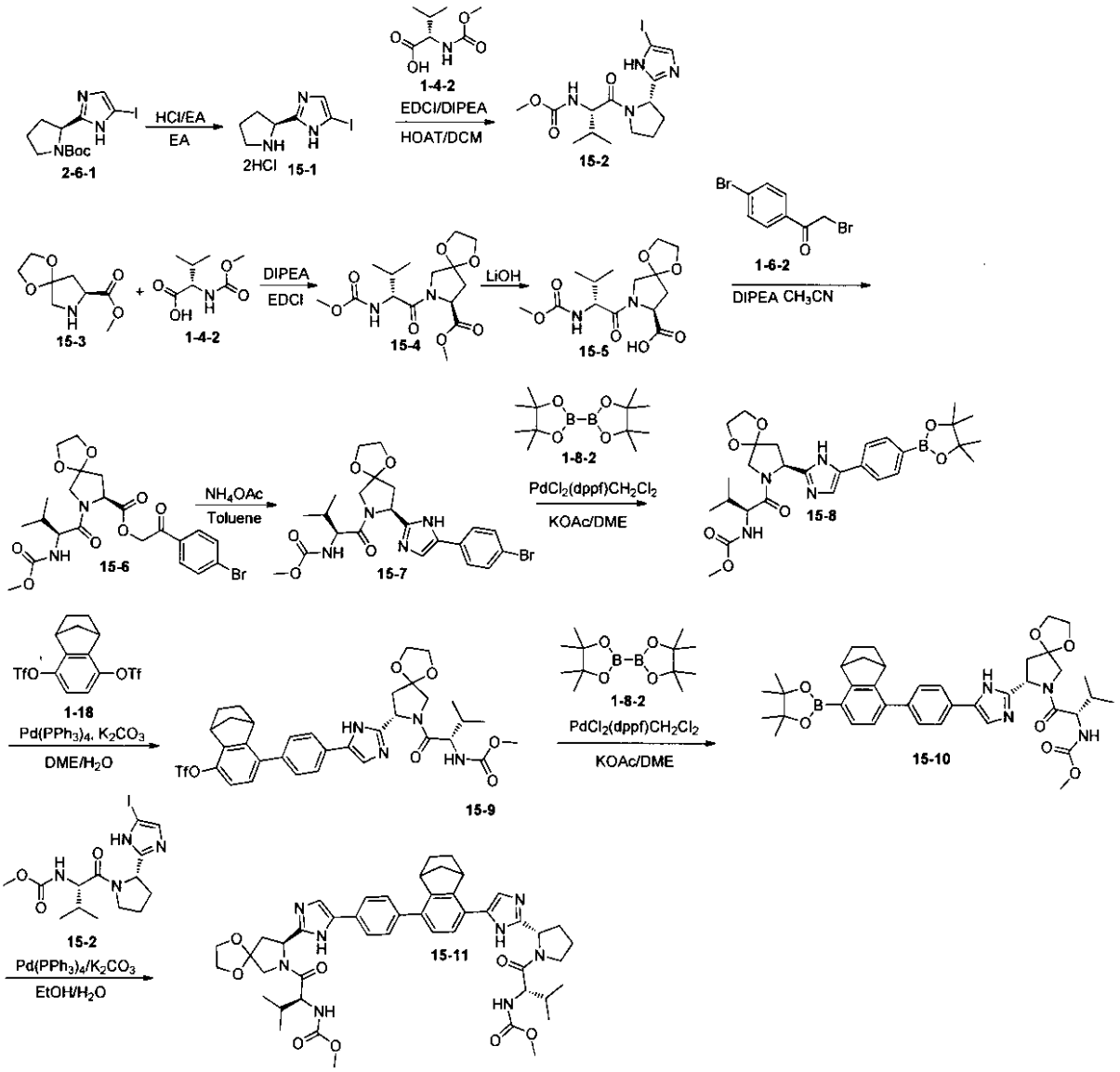
実施例１５

【化１４８】



合成経路：

【化１４９】



【０４６５】

ステップ１）化合物１５－１の合成

室温で、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を化合物２－６－１（１．５０ｇ，４．１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、一晩反応させた。反応終了後、濾過し、固体１．２ｇが得られ、そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０４６６】

ステップ２）化合物１５－２の合成

化合物１５－１（１．２ｇ，３．６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．６９ｇ，３．９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（０．７５ｇ，３．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間反応させた後、ＤＩＰＥＡ（２．３８ｍＬ，１４．４ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の泡状固体１．３１ｇが得られ、収率が８６．８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３５（ｓ，１Ｈ），５．３２，５

．２９（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），５．２０－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６７】

ステップ３）化合物１５－４の合成

化合物１５－３（３．４８ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（３．２６ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（７．１ｇ，３７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１２．３ｍＬ，７４．４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、室温で３時間反応させた。反応終了後、反応液に水（５０ｍＬ）を加え、水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、化合物１５－４である淡黄色の油状液体２．５ｇが得られ、収率が３９．１％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，CD_3Cl）：δ５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），４．９５－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．０１－４．００（ｍ，４Ｈ），３．８０－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６８】

ステップ４）化合物１５－５の合成

化合物１５－４（０．９ｇ，２．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、水酸化リチウム一水和物の水溶液（０．１２ｇ，５．０ｍｍｏｌ，５．０ｍＬ）を加え、４０℃で１２時間反応させた。反応終了後、ＴＨＦを除去し、残留物に水（２０ｍＬ）を加え、希塩酸（１Ｍ，）でｐＨ値を２まで調整した後、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、白色の固体０．８５ｇが得られ、収率が９９．０％であり、そのまま次の反応に用いた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，CD_3Cl）：δ９．８０（ｓ，１Ｈ），４．５４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２５Ｈｚ），４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｍ，３Ｈ），０．８１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４６９】

ステップ５）化合物１５－６の合成

化合物１５－５（１．７８ｇ，５．４ｍｍｏｌ）及び化合物１－６－２（１．６５ｇ，５．９ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３０ｍＬ）に溶解し、０℃でＤＩＰＥＡ（１．１ｍＬ，６．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、室温で３時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２．７６ｇが得られ、収率が９７．３％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００Ｈｚ，CD_3Cl）：δ９．３０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２７Ｈｚ），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ），５．７２－５．３４（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｍ，３Ｈ），０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７０】

ステップ６）化合物１５－７の合成

化合物１５－６（３．０ｇ，５．７ｍｍｏｌ）をトルエン（２０ｍＬ）に懸濁し、酢酸アンモニウム（４．４ｇ，５７．１ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で一晩反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、黄色の固体２．６ｇが得られ、収率

が８９．９％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００Ｈｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ９．３０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２７Ｈｚ，），７．７１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２５Ｈｚ，），４．５２（ｄ，１Ｈ），４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｍ，３Ｈ），０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０４７１】
ステップ７）化合物１５－８の合成
化合物１５－７（１．６８ｇ，３．３２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．６８ｇ，６．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．５４ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．９８ｇ，９．９６ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（２０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して４時間還流した。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．４６ｇが得られ、収率が７９．２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．５８（ｍ，４Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），４．４２－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．８３－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｂｒ，６Ｈ），１．３２（ｂｒ，６Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０４７２】
ステップ８）化合物１５－９の合成
化合物１５－８（１．３ｇ，２．３４ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（１．０５ｇ，２．４ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１４ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３０ｇ，９．４ｍｍｏｌ）を１６ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で有機層を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．４５ｇが得られ、収率が８６．１％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６２－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．００（ｍ，３Ｈ），０．９３－０．９１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０４７３】
ステップ９）化合物１５－１０の合成
化合物１５－９（１．３ｇ，１．８ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．９２ｇ，３．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．２９ｇ，０．３６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．５３ｇ，５．４ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１５ｍＬ）に懸濁し、窒

素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．１０ｇが得られ、収率が８７．８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７９，７．７７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），４．４２－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｂｒ，６Ｈ），１．２９（ｂｒ，６Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７４】

ステップ１０）化合物１５－１１の合成

化合物１５－１０（１．０ｇ，１．４ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（０．７２ｇ，１．７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１６ｇ，０．１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．５８ｇ，４．２ｍｍｏｌ）を１６ｍＬのＥｔＯＨ及びＨ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）の混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体０．４１ｇが得られ、収率が３４．２％であった。

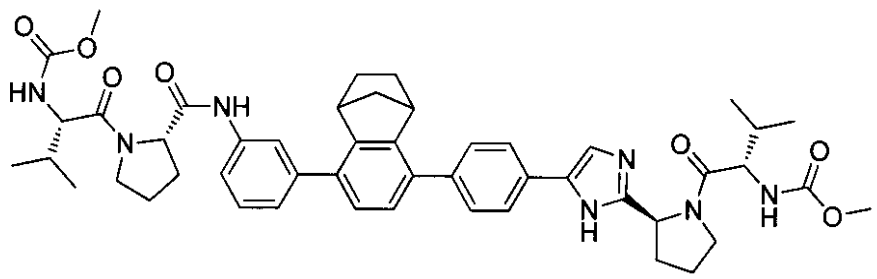
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９５－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．３５（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．５６－４．２９（ｍ，６Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．９１－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．８８（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．１８－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．７９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７５】

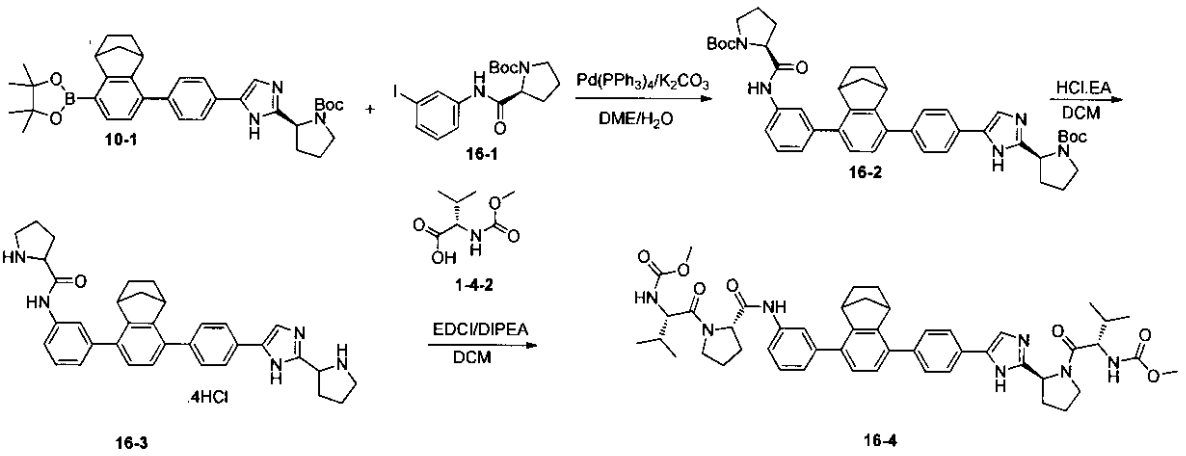
実施例１６

【化１５０】



合成経路：

【化１５１】



【０４７６】

ステップ１）化合物１６－２の合成

化合物１０－１（２．０ｇ，３．４４ｍｍｏｌ）、化合物１６－１（１．５８ｇ，３．７８ｍｍｏｌ）、無水炭酸カリウム（１．１９ｇ，８．６２ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３９７ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れた。N_2保護下で、ＤＭＥ（１２ｍＬ）及び蒸留水（４ｍＬ）を注入し、９０℃で４時間反応させた。反応終了後、ＤＭＥを除去し、蒸留水（１５ｍＬ）を加え、CH_2Cl_2（１５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー分離（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）を行い、黄色の固体２．１ｇが得られ、収率が８２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６６－７．６９（ｍ，４Ｈ），７．６４－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，３Ｈ），５．２９（ｓ，１Ｈ），５．００－５．０１（ｂｒ，１Ｈ），３．６１（ｂｒ，２Ｈ），３．４３（ｂｒ，４Ｈ），２．１８（ｂｒ，２Ｈ），１．９４－２．０４（ｍ，８Ｈ），１．７２（ｂｒ，５Ｈ），１．４１－１．５１（ｍ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７７】

ステップ２）化合物１６－３の合成

化合物１６－２（２．１ｇ，２．８２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５ｍＬ）に溶解し、さらに塩化水素の酢酸エチル溶液（２０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で一晩反応させた。反応終了後、濾過し、酢酸エチルで繰り返してリンスした後、黄色の固体２．０ｇが得られ、収率が１００％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ７．６９－７．７６（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｓ，３Ｈ），５．１５（ｓ，１Ｈ），３．４２－３．５５（ｍ，６Ｈ），２．４３－２．６３（ｍ，４Ｈ），１．９９－２．０６（ｍ，６Ｈ），１．４９（ｂｒ，２Ｈ），１．２８（ｂｒ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７８】

ステップ３）化合物１６－４の合成

化合物１６－３（６８９．３ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（５２５ｍｇ，３．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（９５８ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１８ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．６５ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で一晩反応させた。反応終了後、水（１５ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー分離（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／３）を行い、淡黄色の固体４２０ｍｇが得られ、収率

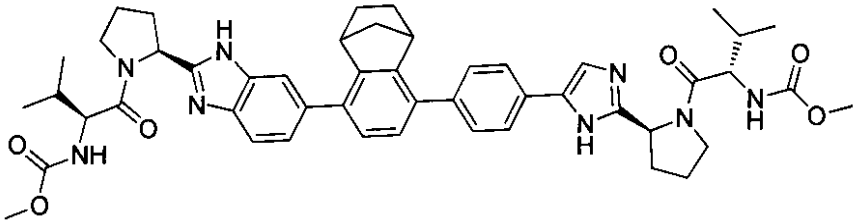
が５０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ７．６２－７．８５（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．５４（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．２４（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），４．８３－４．８５（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ），３．６６－３．７０（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．２１（ｍ，９Ｈ），２．０７－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．２０－１．２８（ｍ，９Ｈ），０．８２－０．８９（ｍ，９Ｈ），０．７８－０．７９（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４７９】

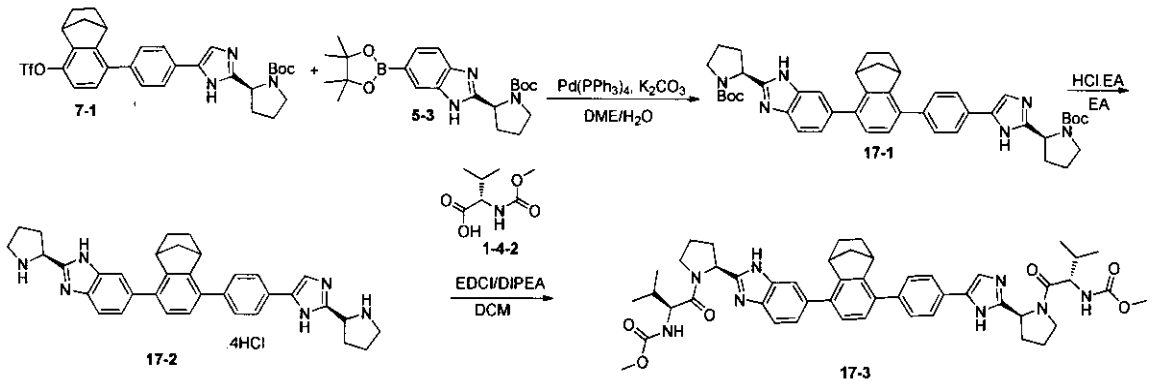
実施例１７

【化１５２】



合成経路：

【化１５３】



【０４８０】

ステップ１）化合物１７－１の合成

化合物７－１（１．５ｇ，２．５ｍｍｏｌ）、化合物５－３（１．１３ｇ，２．７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１４ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を２５ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．７６ｇが得られ、収率が９５．１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３９．２［Ｍ－Ｈ］$^-$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）：δ７．６２－７．５９（ｍ，５Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４２，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２３ ，７．２１（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．８７－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８１】

ステップ２）化合物１７－２の合成

室温で、塩化水素の酢酸エチル（１０ｍＬ，４Ｎ）を化合物１７－１（２．２０ｇ，２．９７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、一晩反応させた。反応終了後、濾過し、固体を再結晶によって精製し、白色の固体１．５０ｇが得られ、収率が７３．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{-}$．

【０４８２】

ステップ３）化合物１７－３の合成

化合物１７－２（１．５０ｇ，２．２ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．８ｇ，４．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．８８ｇ，４．６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．４５ｇ，３．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間反応させた後、ＤＩＰＥＡ（２．９１ｍＬ，１７．６ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の泡状固体１．２ｇが得られ、収率が６３．８％であった。

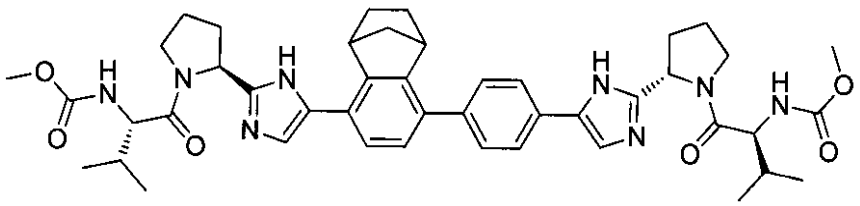
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０３－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１４（ｍ，３Ｈ），５．７０－５．５０（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４４（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．５８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．７１（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８３】

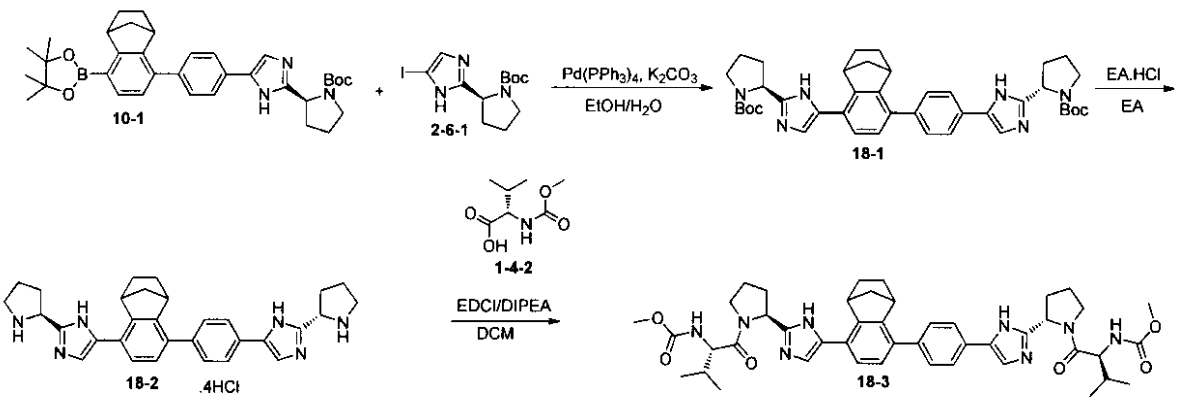
実施例１８

【化１５４】



合成経路：

【化１５５】



【０４８４】

ステップ１）化合物１８－１の合成

化合物１０－１（１．２７ｇ，２．１８ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（０．９５ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．２５ｇ，０．２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９ｇ，６．５４ｍｍｏｌ）を１８ｍＬのＤＭＥ／H_2O（ｖ／ｖ＝５／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．１２ｇが得られ、収率が８８．１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．９８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．３２（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８５】

ステップ２）化合物１８－２の合成

室温で、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を化合物１８－１（１．５０ｇ，２．１７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）溶液に滴下し、一晩反応させた。反応終了後、濾過し、得られた固体をそのまま次の反応に用いた。

【０４８６】

ステップ３）化合物１８－３の合成

化合物１８－２（０．４３ｇ，０．６７６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．２４９ｇ，１．４１９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２７２ｇ，１．４１９ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１３８ｇ，１．０１３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間反応させた後、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ，５．４０５ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（４０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体０．０６ｇが得られ、収率が１１％であった。

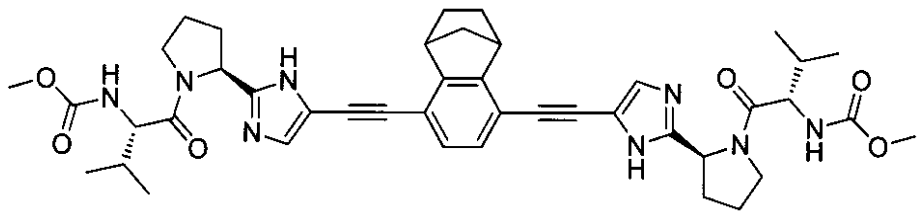
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８５－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．３５（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．９０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．７５（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８７】

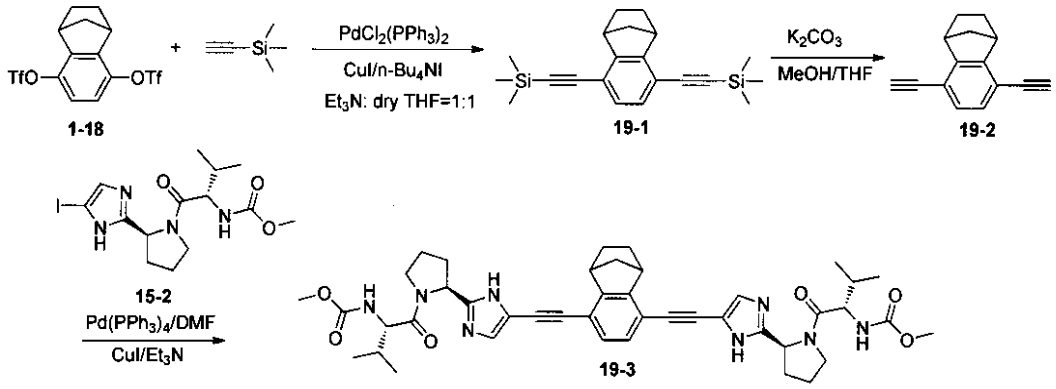
実施例１９

【化１５６】



合成経路：

【化１５７】



【０４８８】

ステップ１）化合物１９－１の合成

化合物１－１８（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムヨージド（３．７７ｇ，１０．２ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（１９５ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィンパラジウムクロリド（２３９ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れた。N_2保護下で、無水ＴＨＦ（８．０ｍＬ）を加えた後、さらにEt_3N（８．０ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌した後、トリメチルシリルアセチレン（２．４ｍＬ）を加え、５０℃で２時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離し、淡黄色の液体６００ｍｇが得られ、収率が５３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０９（ｓ，２Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），１．９４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．７２－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．２０（ｍ，２Ｈ），０１９－０．２６（ｍ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０４８９】

ステップ２）化合物１９－２の合成

化合物１９－１（３００ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４．０ｍＬ）及びＴＨＦ（４．０ｍＬ）の混合溶液に溶解し、炭酸カリウム（４９２ｍｇ，３．５６ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、濾過し、濾液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離し、灰色の固体１４０ｍｇが得られ、収率が８２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ７．１３（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），１．９５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５２－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．２０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９０】

ステップ３）化合物１９－３の合成

化合物１９－２（１４０ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（６７３．３ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（２８ｍｇ，０．１４７ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（８４ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2保護下で無水ＤＭＦ（６．０ｍＬ）を加えた後、さらにEt_3N（０．２ｍＬ）を加え、室温で２０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離し、黄色の固体２００ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

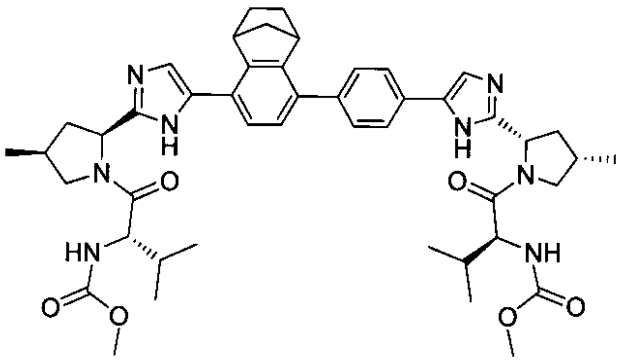
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：δ７．７８（ｓ，２Ｈ），７．２８（ｓ，２Ｈ），５．２０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ），４．２２－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．０４－４．０９（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．０１－２．５４（ｂｒ，１０Ｈ），１．６４－１．７７（ｂｒ，６Ｈ），１．１６－１．３４（ｍ，８Ｈ），０．８７－１．００（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０４９１】

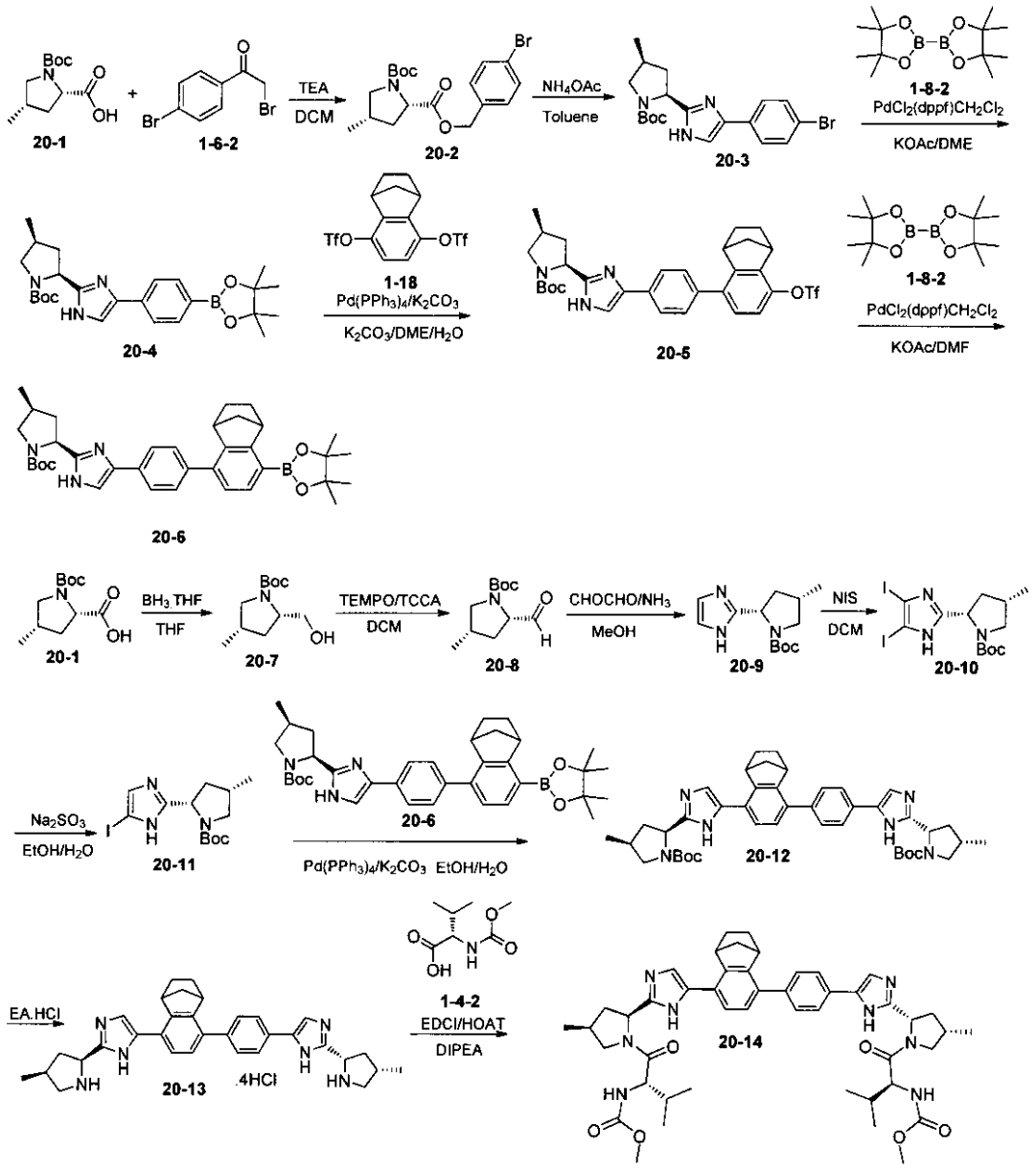
実施例２０

【化１５８】



合成経路：

【化１５９】



【０４９２】

ステップ１）化合物２０－２の合成

室温で、化合物２０－１（３．０ｇ，１３．１ｍｍｏｌ）及び化合物１－６－２（３．６３ｇ，１３．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、０℃で、Et_3N（２．７３ｍＬ，１９．６５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、粗生成物３．２７ｇが得られ、そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９９．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０４９３】

ステップ２）化合物２０－３の合成

化合物２０－２（３．２７ｇ，８．２ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（５．１ｇ，６６ｍｍｏｌ）を混合した後、トルエン（３４ｍＬ）を加え、１１０℃で５時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離し、生成物２．８ｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０７．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４５（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．８８－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，７Ｈ），１．２６（ｓ，２Ｈ），１．１２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９４】

ステップ３）化合物２０－４の合成

化合物２０－３（２．８ｇ，６．９ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．９３ｇ，７．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．２８ｇ，０．３４ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．７ｇ，１７．２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＥ（３０ｍＬ）を注入し、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（４０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、淡黄色の固体３．０ｇが得られ、収率が８８．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５４．３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３５（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．８８－３．６６（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８Ｈｚ），２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ），１．０２（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９５】

ステップ４）化合物２０－５の合成

化合物２０－４（３．４ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（３．４ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（４５０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．１ｇ，１５．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（３２ｍＬ）及び純水（８．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した。酢酸エチル（４０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２．８７ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１８．６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．９７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．９２－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），２．９４－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，１Ｈ），２．５２（ｓ，１Ｈ），２．２８（ｓ，２Ｈ），２．０２（ｄ，５Ｈ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．８１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ），１．５８（ｓ，１Ｈ），１．５７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．０Ｈｚ），１．５０（ｓ，７Ｈ），１．４１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ），１．２４（ｓ，１８Ｈ），１．１３（ｄ，４Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９６】

ステップ５）化合物２０－６の合成

化合物２０－５（１．０ｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４２ｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．４ｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＦ（１０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ

）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により精製し、淡黄色の固体０．６７ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９６．５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７１（ｓ，２Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．９７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），２．６５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｔ，１２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．１３（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９７】

ステップ６）化合物２０－７の合成

化合物２０－１（１．１２ｇ，４．８８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ボラン（７．３ｍＬ，１Ｎ　ｉｎ　ＴＨＦ）を系に加え、室温で２時間反応させた。反応終了後、メタノール（４．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で残留物を溶解し、水（２０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、無色のスラリー状物１．０３ｇが得られ、収率が１００％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１６．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．０２（ｓ，１Ｈ），３．９９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．６，２．０Ｈｚ），３．５７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．６，７．４Ｈｚ），２．７６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），２．１９－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．０１（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９８】

ステップ７）化合物２０－９の合成

化合物２０－７（１．０ｇ，４．６４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１２ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＴＣＣＡ（１．０８ｇ，４．６４ｍｍｏｌ）を加えた後、ＴＥＭＰＯのＤＣＭ溶液（６４ｍｇ，０．４６ｍｍｏｌ，５．０ｍＬ）を系に滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で１時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、化合物２０－８である無色のスラリー状物が得られた。

化合物２０－８をアンモニアメタノール溶液（１０ｍＬ，７Ｎ）に溶解し、０℃で０．５時間反応させた後、室温で１時間反応させた。系の温度をさらに０℃まで下げた後、グリオキサールの水溶液（１．２ｍＬ、４０％）を滴下し、系に固体を析出しし、滴下した後、室温で２４時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて残留物を溶解した後、水洗し、水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体０．５１ｇが得られ、収率が４４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５２．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．９７（ｓ，２Ｈ），４．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．７６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０Ｈｚ，７．２Ｈｚ），２．８３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．６４－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．０９（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０４９９】
ステップ８）化合物２０－１０の合成
化合物２０－９（０．５１ｇ，２．０３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＮＩＳ（１．０ｇ，４．４６ｍｍｏｌ）を加え、恒温で２時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液を飽和亜硫酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、黄色の固体０．９ｇが得られ、収率が９０％であった。そのまま次の反応に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０４．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．８５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．７５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０Ｈｚ，７．２Ｈｚ），２．８４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１０Ｈｚ），２．５２－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．０８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０５００】
ステップ９）化合物２０－１１の合成
化合物２０－１０（０．９ｇ，１．８ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、亜硫酸ナトリウム（２．０ｇ，１６ｍｍｏｌ）及び水（１０ｍＬ）を加え、９０℃まで加熱して３０時間反応させた。反応終了後、固体を濾去し、濾液をスピン乾燥させ、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて溶解した後、水洗し、水層をＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、白色の固体０．３８ｇが得られ、収率が６０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７８．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０４（ｓ，１Ｈ），４．８５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．７５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．３，７．３Ｈｚ），２．８２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ），２．５８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｄ，３Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０５０１】
ステップ１０）化合物２０－１２の合成
化合物２０－６（０．３４ｇ，０．５８ｍｍｏｌ）、化合物２０－１１（０．２４ｇ，０．６３ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（３５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．０８ｇ，１．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び純水（２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体０．２７ｇが得られ、収率が７０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１９．９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１０（ｍ，２Ｈ），５．０２－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ），２．７３－２．４４（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，１８Ｈ），１．１３（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ）ｐｐｍ。
【０５０２】
ステップ１１）化合物２０－１３の合成
化合物２０－１２（０．２７ｇ，０．３７５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって反応が終了したかどうかを検出した。反応液を濃縮し、

酢酸エチル（４．０ｍＬ）を加えて撹拌して、スラリー化した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体０．２ｇが得られ、収率が９０％であった。そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１９．９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５０３】

ステップ１２）化合物２０－１４の合成

化合物２０－１３（０．２ｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．１２ｇ，０．６８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．１３ｇ，０．６８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８５ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）に混合懸濁した。０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．５１ｍＬ，３．１ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の泡状固体０．２ｇが得られ、収率が７６％であった。

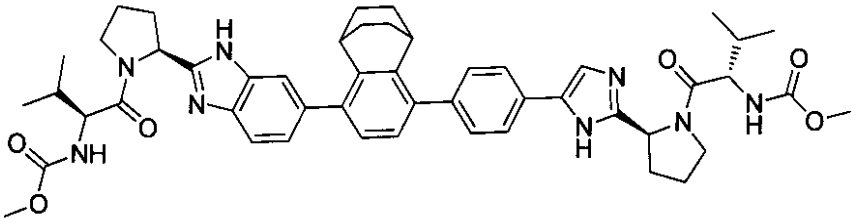
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８３４．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１１．０２（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，２Ｈ），５．５０－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．２３－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．５４（ｓ，６Ｈ），１．４５（ｓ，６Ｈ），１．２４（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０５０４】

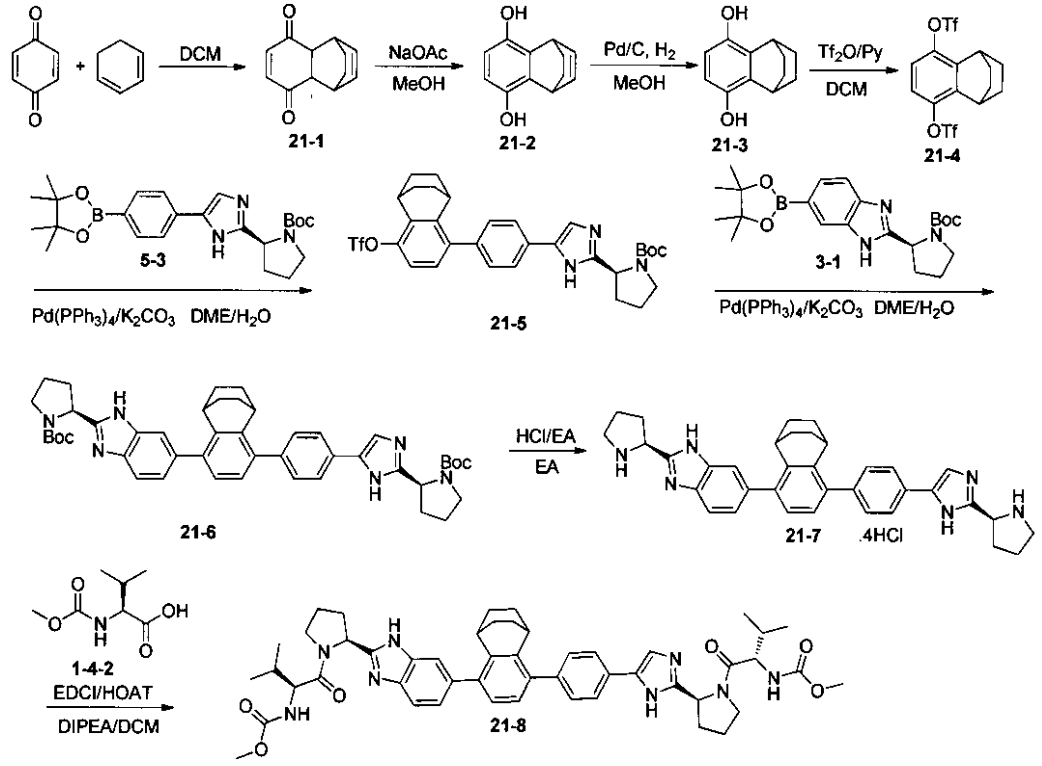
実施例２１

【化１６０】



合成経路：

【化１６１】



【０５０５】

ステップ１）化合物２１－１の合成

遮光－１０℃で、１，３－シクロヘキサジエン（１１．１２ｇ，１３８．８ｍｍｏｌ）をベンゾキノン（１０．０ｇ，９２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９０ｍＬ）溶液に滴下し、恒温で１時間反応させた後、室温で４８時間反応させた。反応終了後、溶媒を除去し、ｎ－ヘキサン（５００ｍＬ）を加え、撹拌後、濾過し、濾液を乾燥させ、濃縮後、淡黄色の固体１２．５ｇが得られ、収率が７１．８％であり、そのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８９．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．５９（ｓ，２Ｈ），６．４７（ｓ，２Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），３．２０－３．１８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０６】

ステップ２）化合物２１－２の合成

窒素ガスの保護下で、化合物２１－１（５．０ｇ，２６．６ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（６．５４ｇ，７９．７ｍｍｏｌ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、５０℃で４時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ）により分離し、白色の固体４．５６ｇが得られ、収率が９１．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８９．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．４３－６．３９（ｍ，２Ｈ），６．２８（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０７】

ステップ３）化合物２１－３の合成

化合物２１－２（４．０ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）及び触媒量のパラジウム炭素（０．４ｇ）をメタノール（５０ｍＬ）に懸濁し、常圧の水素ガス系において、室温で１．５時間反応させた。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮した後、再結晶によって精製し、白色の固体３．０６ｇが得られ、収率が７５．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）：δ７．１８（ｓ，２Ｈ），６．２１（ｓ，２Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．３８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０８】

ステップ４）化合物２１－４の合成

０℃で、ピリジン（９．０ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を化合物２１－３（３．６１ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２１．０ｇ，７６．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに滴下し、滴下終了後、室温で１時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝１０／１）により分離し、無色の油状物８．４ｇが得られ、収率が９７．３％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１５（ｓ，２Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５０９】

ステップ５）化合物２１－５の合成

化合物２１－４（８．０ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）、化合物５－３（７．８９ｇ，１８．０ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．０２ｇ，０．８８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（９．７３ｇ，７０．４ｍｍｏｌ）を８０ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体６．１ｇが得られ、収率が５６．１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．００（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．８８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．６１（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，５Ｈ），１．２１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

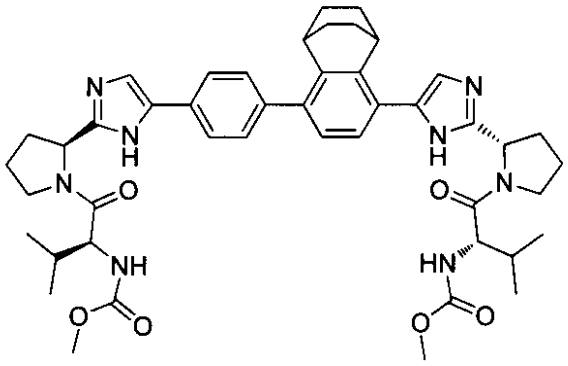
【０５１０】

ステップ６）化合物２１－６の合成

化合物２１－５（１．５４ｇ，２．５ｍｍｏｌ）、化合物３－３（１．１３ｇ，２．７ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１４ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．３８ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を２５ｍＬのＤＭＥ／Ｈ$_{2}$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．５６ｇが得られ、収率が８２．７％であった。

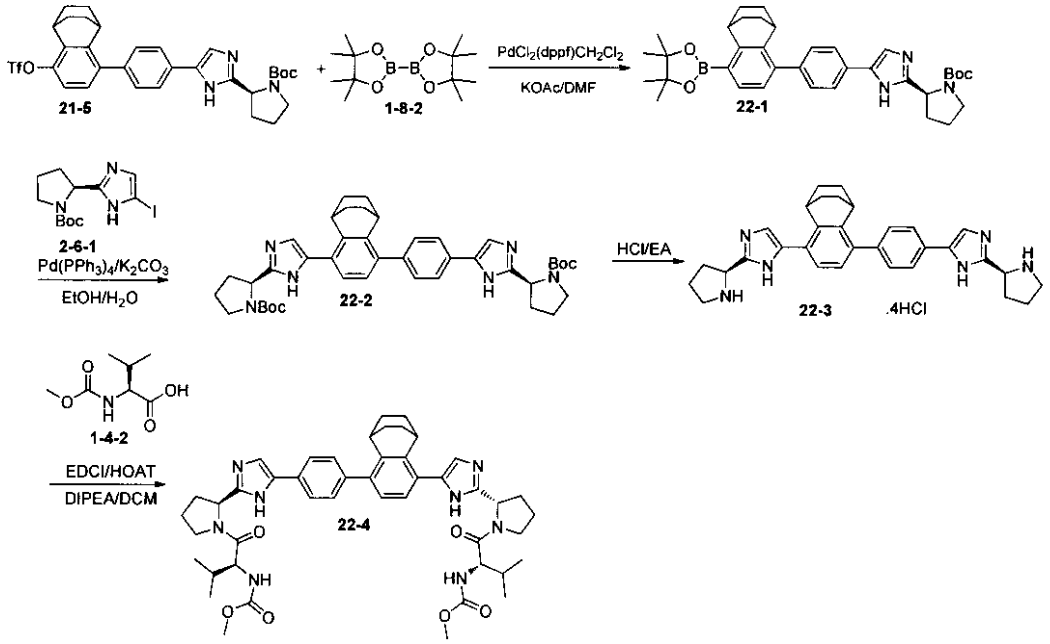
ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７５３．４［Ｍ－Ｈ］$^{-}$．
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６１－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３９，７．３７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２８－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ），１．３８－１．２６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１１】
ステップ７）化合物２１－７の合成
室温で、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を化合物２１－６（２．２０ｇ，２．９１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）に滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、濾過し、固体が得られ、再結晶によって精製し、白色の固体１．６０ｇが得られ、収率が７８．４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０５１２】
ステップ８）化合物２１－８の合成
化合物２１－７（１．５４ｇ，２．２ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．８０ｇ，４．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．８８ｇ，４．６ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．４５ｇ，３．３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間撹拌後、ＤＩＰＥＡ（２．９１ｍＬ，１７．６ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の泡状固体１．１ｇが得られ、収率が５７．６％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８６９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０１－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１４（ｍ，３Ｈ），５．７４－５．５２（ｍ，２Ｈ），５．４６－５．４１（ｍ，１Ｈ），５．３０－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．６８－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．７１（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。
【０５１３】
実施例２２
【化１６２】



合成経路：

【化１６３】



【０５１４】

ステップ１）化合物２２－１の合成

化合物２１－５（２．０５ｇ，３．３２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．６８ｇ，６．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（０．５４ｇ，０．６６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（０．９８ｇ，９．９６ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１５ｍＬ）溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して３時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．５６ｇが得られ、収率が７８．９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．４７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．９８－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．３５－１．３６（ｄ，１２Ｈ，Ｊ＝３．０８Ｈｚ），１．２５－１．２６（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１５】

ステップ２）化合物２２－２の合成

化合物２２－１（１．３０ｇ，２．１８ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（０．９５ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．２５ｇ，０．２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．９ｇ，６．５４ｍｍｏｌ）を１８ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで加熱して５時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、再結晶によって精製し、白色の固体１．１４ｇが得られ、収率が７４．３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．８７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８０－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１９（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ

，６Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），１．１１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１６】

ステップ３）化合物２２－３の合成

室温で、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を化合物２２－２（１．５３ｇ，２．１７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）に滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、濾過し、得られた固体をそのまま次の反応に用いた。

【０５１７】

ステップ４）化合物２２－４の合成

化合物２２－３（０．４４ｇ，０．６７６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．２４９ｇ，１．４１９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２７２ｇ，１．４１９ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１３８ｇ，１．０１３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間反応させた後、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ，５．４０５ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の発泡固体０．４４ｇが得られ、収率が８０．０％であった。

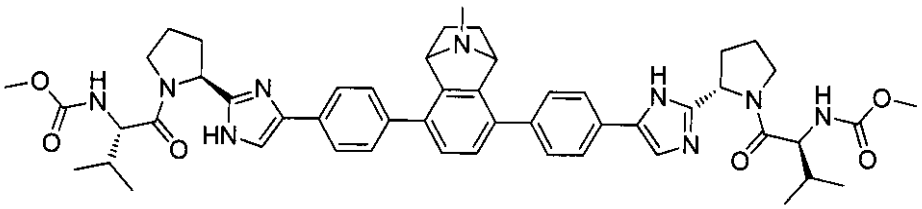
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．３５（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．９０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．８１（ｍ，８Ｈ），１．６８－１．３５（ｍ，６Ｈ），１．１２－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．７５（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５１８】

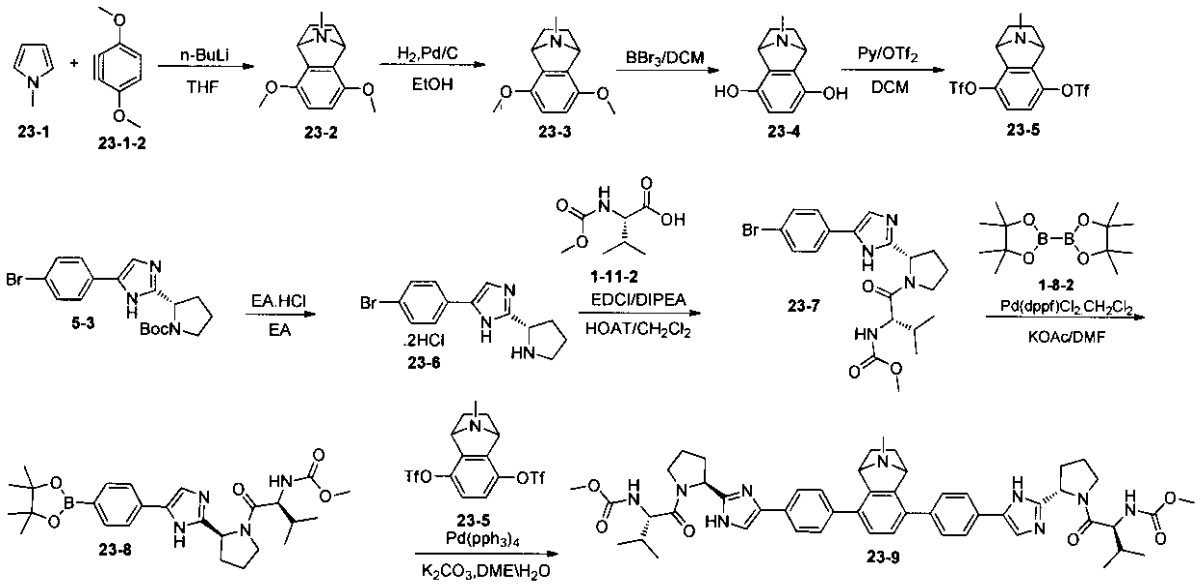
実施例２３

【化１６４】



合成経路：

【化１６５】



【０５１９】

ステップ１）化合物２３－２の合成

化合物２３－１（１．５４ｇ，１９ｍｍｏｌ）、化合物２３－１－２（１．３６ｇ，１０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液，６．７ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温（２５℃）までゆっくり昇温して一晩反応させた。反応終了後、反応液を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の固体１．０９ｇが得られ、収率が５０．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．９３－６．９１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），６．８３（ｍ，２Ｈ），４．７１－４．６９（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２０】

ステップ２）化合物２３－３の合成

Ｐｄ／Ｃ（１０％，０．３５ｇ）を化合物２３－２（１．７４ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、H_2雰囲気下で、室温（２５℃）で２４ｈ反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物２３－３である白色の固体１．５１ｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．６０－６．２４（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．２６－１．１１（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２１】

ステップ３）化合物２３－４の合成

化合物２３－３（２．１９ｇ，１０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、この溶液に三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１時間反応させ、反応終了後、反応液を氷水（５０ｍＬ）に滴下してクエンチし、CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、無色の油状液１．７２が得

られ、収率が９０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．４２（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｂｒ，２Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２２】

ステップ４）化合物２３－５の合成
０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０ｍｍｏｌ）を化合物２３－４（１．９１ｇ，１０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液に加え、１０分間反応させた後、この溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１時間反応させた。反応終了後、氷水（２５ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離・精製し、白色の油状液４．３２ｇが得られ、収率が９５％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２９（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３７（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．２４－１．０９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２３】

ステップ５）化合物２３－６の合成
化合物５－３（１０．０ｇ，２５．５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（２０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）で撹拌して、スラリー化した後、濾過し、化合物２３－６である淡黄色の固体８．０ｇが得られ、収率が８６．２％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７６－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．５０－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２４】

ステップ６）化合物２３－７の合成
化合物２３－６（７．０３ｇ，１９．２６ｍｍｏｌ）、化合物１－１１－２（５．０６ｇ，２８．８８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（５．５６ｇ，２８．８８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２１ｍＬ，１２７ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で２時間反応させた。反応終了後、水（１００ｍＬ）を加えた後、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、固体７．６ｇが得られ、収率が８８％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．３４－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９５（ｍ，５Ｈ），１．０４－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．８６（ｄ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２５】

ステップ７）化合物２３－８の合成
化合物２３－７（５．０ｇ，１１．１３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４．３ｇ，１６．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．９１ｇ，１．１１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３．３ｇ，３３．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、ＤＭＦ（５０．０ｍＬ）を注入し、Ｎ$_{2}$保護下で、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、自然冷

却し、水（８０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、ベージュ色の固体４ｇが得られ、収率が７２．４％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６５（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．５－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．００（ｓ，１Ｈ），２．３４－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９５（ｍ，５Ｈ），１．３２－１．４５（ｍ，１２Ｈ），１．０４－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．８６（ｄ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２６】

ステップ８）化合物２３－９の合成

化合物２３－５（４．５５ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（１０．４２ｇ，２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．１６ｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０ｍＬ）及び純水（１２ｍＬ）を注入し、９０℃で反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体５．３７ｇが得られ、収率が６０％であった。

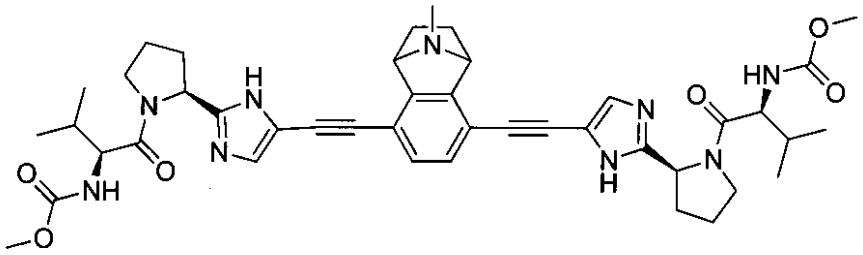
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６３－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，４Ｈ），５．３２－５．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．３０－５．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．２３－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０８－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，４Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２７】

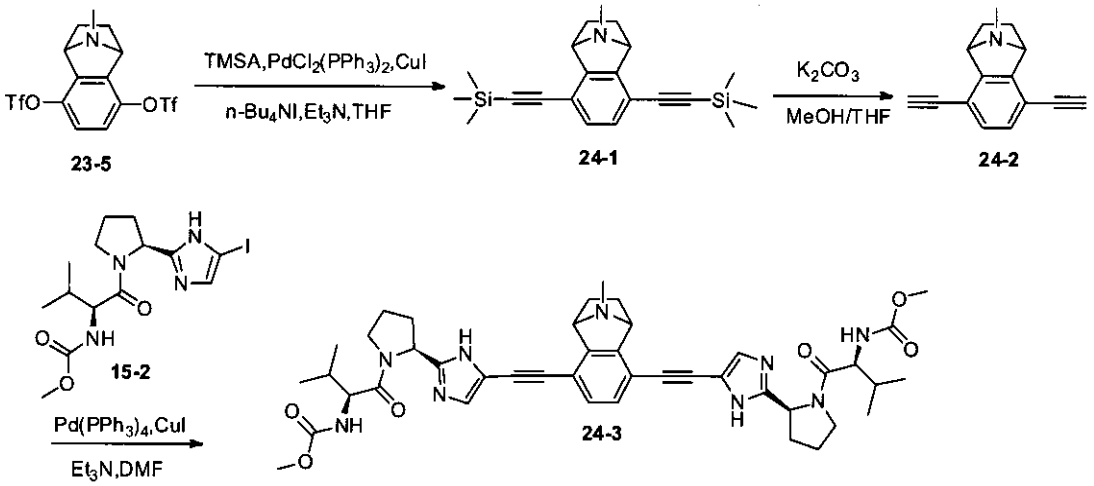
実施例２４

【化１６６】



合成経路：

【化１６７】



【０５２８】

ステップ１）化合物２４－１の合成

化合物２３－５（９１０ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムヨージド（２．２１ｇ，６ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（１１４ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロライド（１４０ｍｇ，０．２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、N_2保護下で無水ＴＨＦ（８．０ｍＬ）を加えた後、Et_3N（８．０ｍＬ）を加え、１０分間撹拌後、化合物ＴＭＳＡ（１．４ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で２時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３０／１）により分離し、目的化合物である黄色の固体５９７ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３２（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．４３（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．２９（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０５２９】

ステップ２）化合物２４－２の合成

化合物２４－１（７０２ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４．０ｍＬ）及びＴＨＦ（４．０ｍＬ）の混合液に溶解し、炭酸カリウム（１．１ｇ，８．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で溶解し、それぞれ水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、茶褐色の固体３３１ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．２３（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．４３（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．０７－１．０１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３０】

ステップ３）化合物２４－３の合成

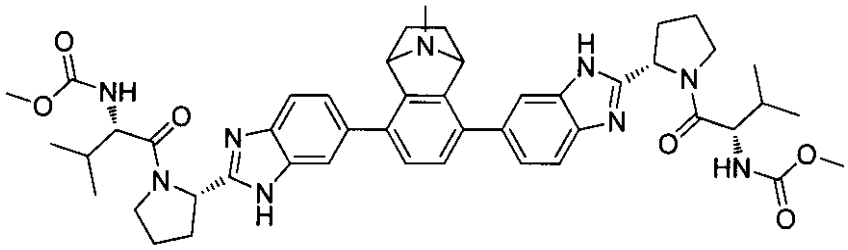
それぞれ化合物２４－２（１２４ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（５４６ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）、ヨウ化第一銅（２．２８ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（６９．２４ｍｇ，０．０６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、N_2保護下で無水ＤＭＦ（５．０ｍＬ）を加えた後、さらにEt_3N（０．２ｍＬ）を加え、室温で２０時間反応させた。反応終了後、そのまま反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、目的化合物２４－３である淡黄色の固体３３２．４ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５４（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），５．５１－５．４７（ｍ，２Ｈ），５．３２－５．３１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．３０－５．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．４５－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３１－１．９４（ｍ，１３Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３１】

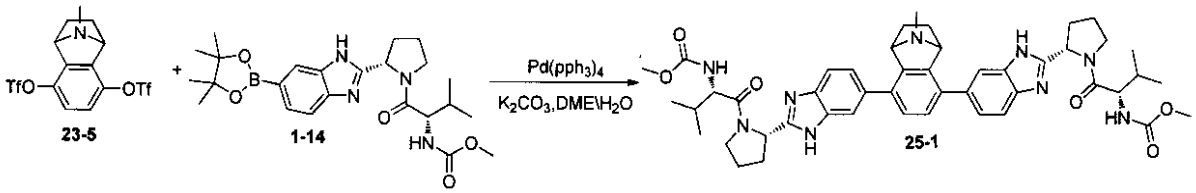
実施例２５

【化１６８】



合成経路：

【化１６９】



【０５３２】

ステップ１）化合物２５－１の合成

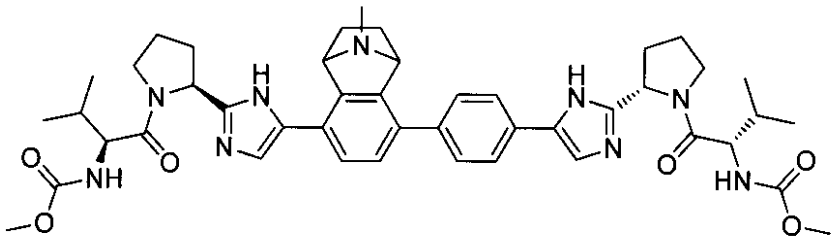
化合物２３－５（４．５５ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物１－１４（９．８７ｇ，２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１．１６ｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０ｍＬ）及び純水（１２ｍＬ）を注入し、９０℃で反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体４．８９ｇが得られ、収率が５８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６５（ｓ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，４Ｈ），５．５６－５．５５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．５４－５．５３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．２４－５．２０（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．１１（ｍ，６Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．０２－１．０１（ｍ，６Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３３】

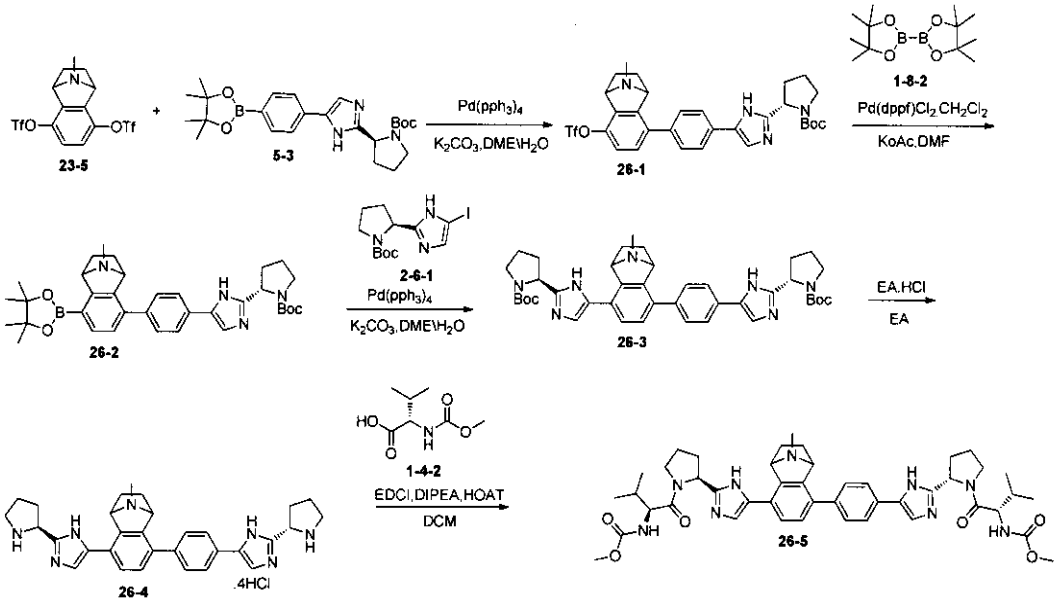
実施例２６

【化１７０】



合成経路：

【化１７１】



【０５３４】

ステップ１）化合物２６－１の合成

化合物２３－５（５１８．７ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）、化合物５－３（５００ｍｇ，１．１４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１３１ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３９１ｍｇ，２．８４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１０ｍＬ）及び純水（２．４ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、灰白色の固体４５８ｍｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２０，７．１８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０７，７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３５】

ステップ２）化合物２６－２の合成

化合物２６－１（２５１ｍｇ，０．４０６ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１２３．８

ｍｇ，０．４８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３３．１８ｍｇ，０．０４０６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１２０ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１５０ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８１，７．７９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４５，７．４３（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｂｒ，６Ｈ），１．２９（ｂｒ，６Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３６】

ステップ３）化合物２６－３の合成

化合物２６－２（１５１ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（９１．９５ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２９．２６ｍｇ，０．０２５３３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１２３．２３ｍｇ，０．８８６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び純水（１．０ｍＬ）を注入し、９０℃で反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）により分離し、淡黄色の固体１０７．２ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０７－５．００（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，１８Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３７】

ステップ４）化合物２６－４の合成

化合物２６－３（１５３．６ｍｇ，０．２１７８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加えて洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体１２０．５ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５３８】

ステップ５）化合物２６－５の合成

化合物２６－４（１８８．９ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１０７ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１１７ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（７９ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４２ｍＬ，２．５３ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応さ

せた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体１１８ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

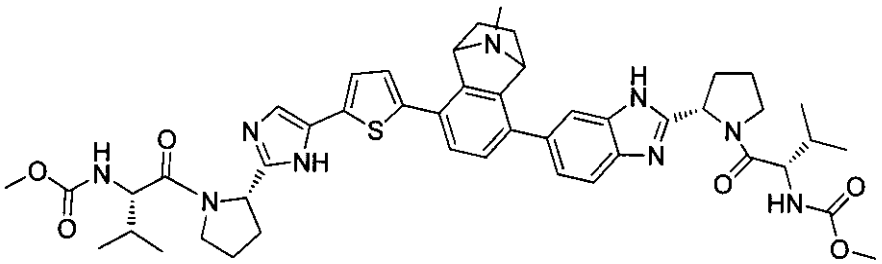
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８２０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒｓ，ｂｒｓ，２Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５３９】

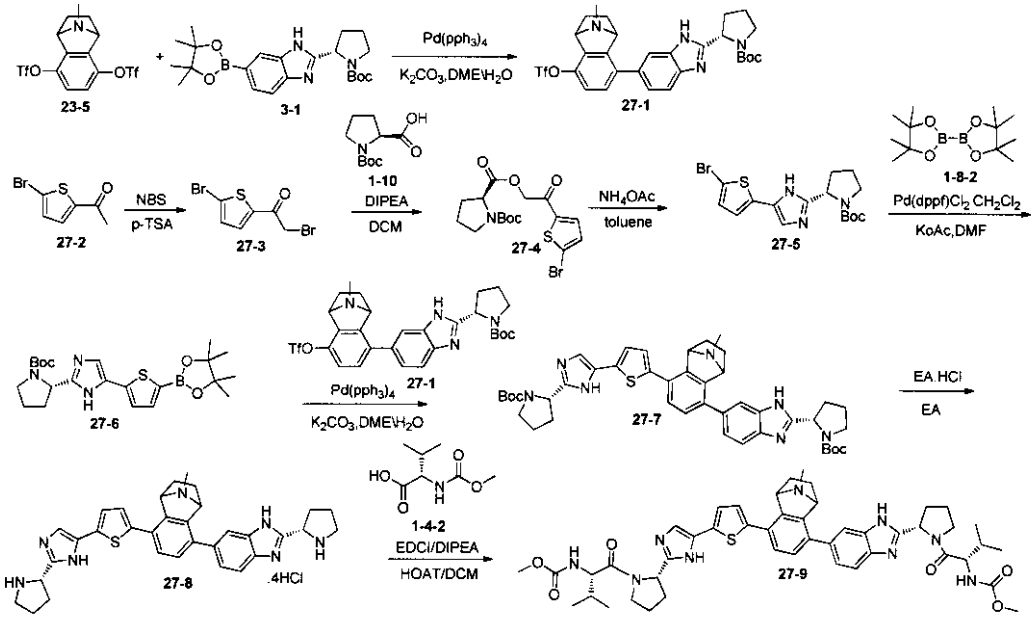
実施例２７

【化１７２】



合成経路：

【化１７３】



【０５４０】

ステップ１）化合物２７－１の合成

化合物２３－５（４．５５ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物３－１（４．５４ｇ，１１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１．１６ｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０ｍＬ）及び純水（１２ｍＬ）を注入し、９０℃で反応させた。反応終了後、室温まで冷却した

後、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３．４３ｇが得られ、収率が５８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６２，７．６０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．２６，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４１】

ステップ２）化合物２７－３の合成

化合物２７－２（６．０ｇ，２９ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（５．７６ｇ，３２ｍｍｏｌ）、ｐ－ＴＳＡ（１．０ｇ，５．２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、１００℃で、０．５ｈ反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝５／１）により分離し、目的化合物２７－３である黄色のスラリー状物５．６４ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８４．９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．１４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．２９（ｓ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４２】

ステップ３）化合物２７－４の合成

化合物２７－３（５．６４ｇ，１９．８ｍｍｏｌ）及び化合物１－１０（４．７ｇ，２１．８ｍｍｏｌ）をCH_3CN（１００ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（３．６２ｍＬ，２１．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．０ｈ反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、黄色の固体５．８ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．１３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．０２－５．２３（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４３】

ステップ４）化合物２７－５の合成

化合物２７－４（８．０ｇ，１９ｍｍｏｌ）をキシレン（１００ｍＬ）に溶解し、NH_4OAc（２２．２ｇ，２８８ｍｍｏｌ）を加えて混合した後、１４０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離・精製し、黄色の固体７．０ｇが得られ、収率が９２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９８．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．５１（ｂｒ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｓ，２Ｈ），４．９０－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．

４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４４】

ステップ５）化合物２７－６の合成

化合物２７－５（１．０ｇ，２．５ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．９６ｇ，３．８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・CH_2Cl_2（０．１１ｇ，０．１３ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．７４ｇ，７．５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、窒素ガスで保護し、無水ＤＭＦ（１２ｍＬ）を加え、９０℃で４時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）で希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、白色の固体０．８９ｇが得られ、収率が８０％であった。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１０．５１（ｂｒ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），４．９３－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｓ，２Ｈ），２．９９（ｓ，１Ｈ），１．９４－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），１．２４（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４５】

ステップ６）化合物２７－７の合成

化合物２７－６（４７０ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、化合物２７－１（４１４ｍｇ，０．７ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（８０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５０ｍｇ，１．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、窒素ガスの保護下で、ＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、淡黄色の固体３２０ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６９，７．６７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．２１，７．２０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．１６－５．１０（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．１３－０．９７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４６】

ステップ７）化合物２７－８の合成

化合物２７－７（３０４ｍｇ，０．４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５ｍＬ，４Ｎ）を加え、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体２８２．９ｍｇが得られ、収率が１００％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０５４７】

ステップ８）化合物２７－９の合成

化合物２７－８（２７５．８ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２００ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３００ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、ＤＣＭ（８．０ｍＬ）を加え、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ，３．６ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液及び食塩水で洗浄し、無水Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の粉末状固体２０４．８ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

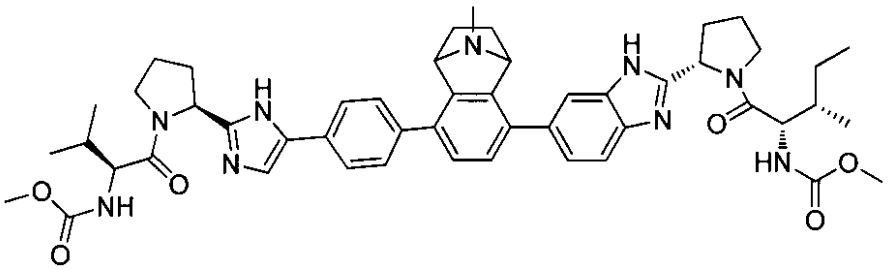
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６９，７．６７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．６９，７．６７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２１，７．２０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４２，５．３７（ｍ，ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒｓ，ｂｒｓ，２Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．３２－１．８７（ｍ，１０Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．１３－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５４８】

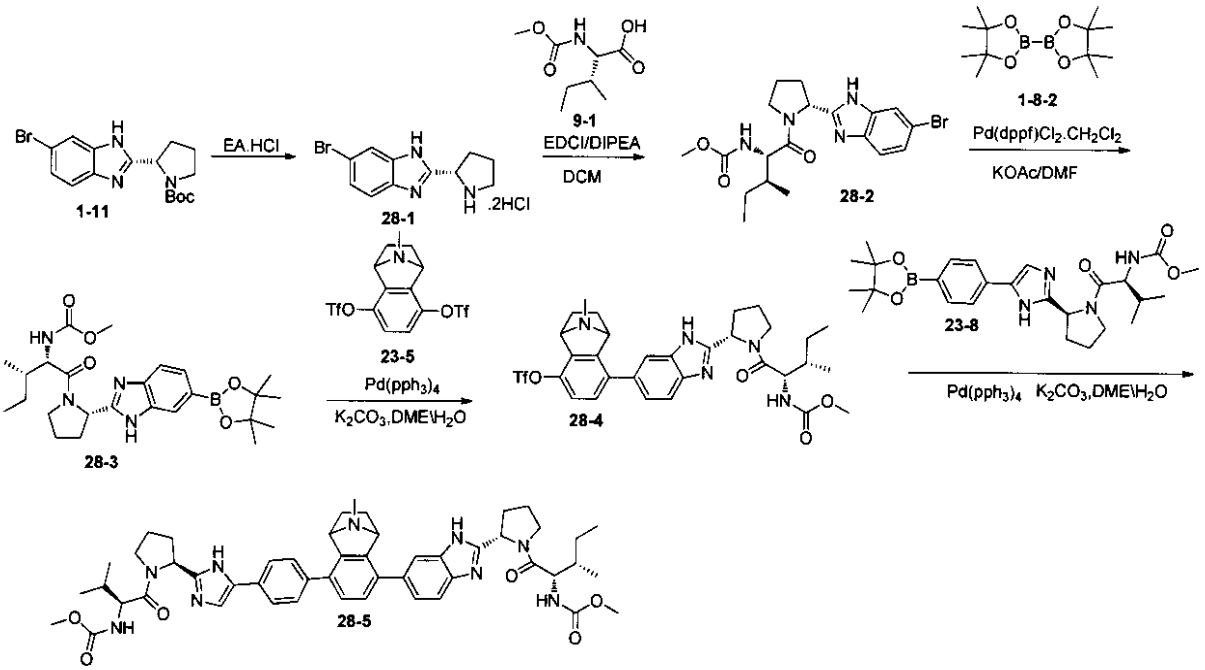
実施例２８

【化１７４】



合成経路：

【化１７５】



【０５４９】

ステップ１）化合物２８－１の合成

化合物１－１１（３６６ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（３．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で８時間反応させた

。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、ベージュ色の固体２６０ｍｇが得られ、収率が９７．８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１３．２［Ｍ＋Ｈ］＋；
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．７６（ｍ，２Ｈ），５．２５－５．２７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１０（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。
【０５５０】
ステップ２）化合物２８－２の合成
化合物２８－１（７７１ｍｇ，２．２７４ｍｍｏｌ）、化合物９－１（６４４．８ｍｇ，３．４１ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（６５４ｍｇ，３．４１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６５ｍＬ，３．９４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、CH_2Cl_2（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、淡黄色の固体６９４ｍｇが得られ、収率が７０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３７．３［Ｍ＋Ｈ］＋；
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ７．７３－７．７２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．３３，７．３０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．３９，５．３６（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），５．１０－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．４０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．８４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９６（ｍ，３Ｈ），０．９２－０．８９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０５５１】
ステップ３）化合物２８－３の合成
化合物２８－２（４２０ｍｇ，０．９６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（３６６ｍｇ，１．４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（７９ｍｇ，０．０９６１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２８３ｍｇ，２．８８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（６．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）を加え、珪藻土で濾過し、濾液を水（３０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、ベージュ色の固体２８０ｍｇが得られ、収率が６０．２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８５．３［Ｍ＋Ｈ］＋；
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ７．８８（ｓ，１Ｈ），７．７１－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６７（ｍ，１Ｈ），５．３３－５．４０（ｂｒ，２Ｈ），４．３０－４．３４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．７２Ｈｚ），３．８９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．２－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ），１．２７－１．３０（ｍ，２Ｈ），０．８８－０．８４（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０５５２】
ステップ４）化合物２８－４の合成
化合物２３－５（４．５５ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物２８－３（４．８４ｇ，１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．５７８ｇ，０．５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（５０．０ｍＬ）及び純水（１０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、

有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、ベージュ色の固体３．８４ｇが得られ、収率が５８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６２，７．６０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．２６，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５７，５．５４（ｂｒｓ，ｂｒｓ，１Ｈ），５．１３－５．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），４．４６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．８８－０．８１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５３】

ステップ５）化合物２８－５の合成

化合物２３－８（４．９６ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物２８－４（６．６３ｇ，１０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．５７８ｇ，０．５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（５０．０ｍＬ）及び純水（１０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、ベージュ色の固体３．８４ｇが得られ、収率が５８％であった。

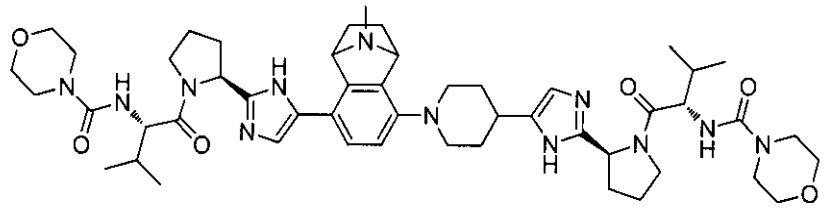
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４２．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５８－７．５０（ｍ，５Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５７，５．５４（ｂｒｓ，ｂｒｓ，２Ｈ），５．２３，５．１９（ｍ，ｍ，１Ｈ），５．１３－５．０９（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３０－１．８８（ｍ，９Ｈ），１．６３－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．００（ｂｒ，３Ｈ），０．９３－０．９２（ｂｒ，３Ｈ），０．８８－０．８１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５４】

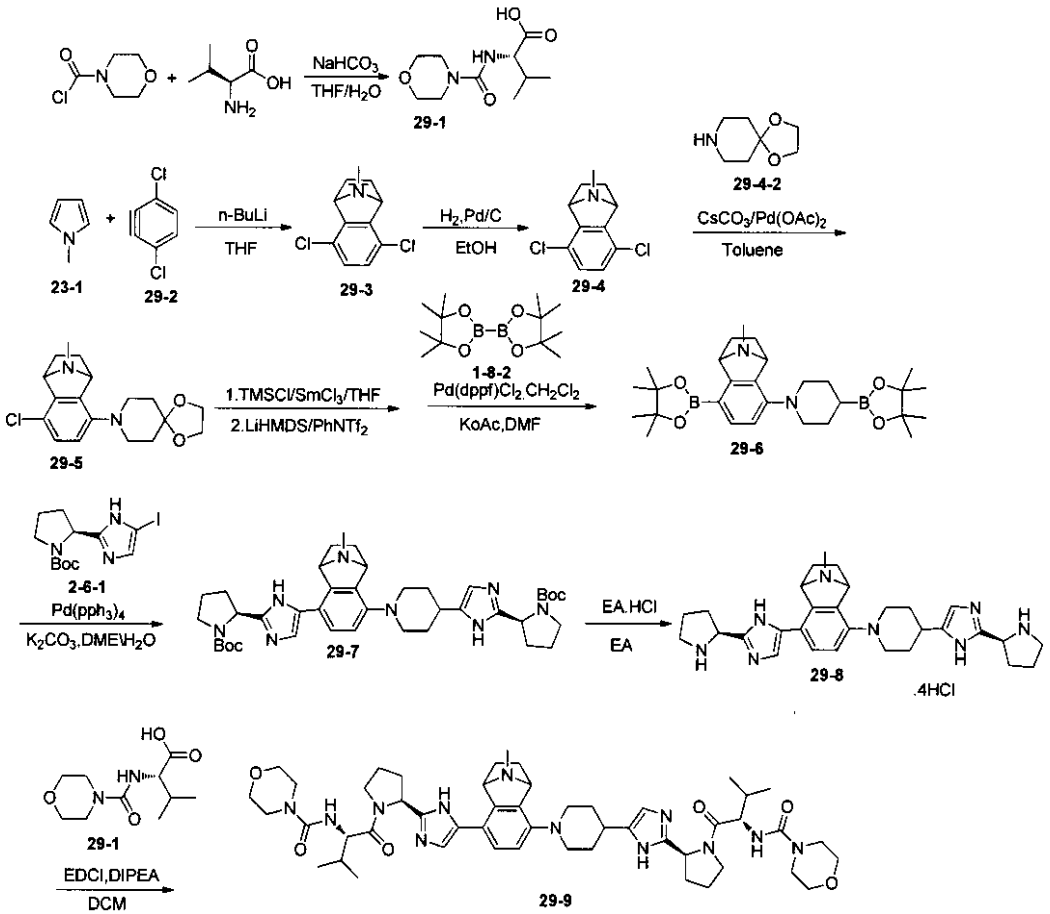
実施例２９

【化１７６】



合成経路：

【化１７７】



【０５５５】

ステップ１）化合物２９－１の合成

Ｌ－バリン（２．４９ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６４．５ｍＬ）に溶解し、ＮａＨＣＯ$_3$（５．３７ｇ，６４ｍｍｏｌ）水溶液（６４．５ｍＬ）を加え、室温で１０分間撹拌した後、４－モルホリニルカルボニルクロリド　（２．８ｍＬ，２３．５ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、１Ｎ希塩酸を加えてｐＨ値を３まで調整した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、目的化合物である白色の固体２．９ｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ９．３１（ｂｒ，１Ｈ），５．７５，５．７３（ｂｒ，１Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．８５（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５６】

ステップ２）化合物２９－３の合成

化合物２３－１（１．５４ｇ，１９ｍｍｏｌ）、化合物２９－２（１．４４ｇ，１０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液，６．７ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温（２５℃）までゆっくり昇温して一晩反応させた。反応終了後、反応液を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の固体１．１３ｇが得られ、収率が５０．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９４（ｓ，２Ｈ），６．９１－６．９０（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４Ｈｚ），４．８８－４．８６（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５７】

ステップ３）化合物２９－４の合成

触媒量のＰｄ／Ｃ（０．１８ｇ）を化合物２９－３（１．８ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、Ｈ$_{2}$雰囲気下で、室温（２５℃）で２４ｈ反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物２９－４である白色の固体１．５７ｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．９６（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．２０（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．５３－１．４０（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５８】

ステップ４）化合物２９－５の合成

それぞれ化合物２９－４（６０１ｍｇ，２．６５ｍｍｏｌ）、化合物２９－４－２（４１７．８ｍｇ，２．９２ｍｍｏｌ），Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５４ｇ，７．９５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（６０ｍｇ，０．２６５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、Ｎ$_{2}$保護下でトルエン（１０ｍＬ）を加え、１００℃で１０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）反応液で希釈し、水（２０ｍＬ）を加え、珪藻土で濾過し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、黄色の液体７０８ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０７，７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．２１，６．１９（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．２４－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．２１－３．１７（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１５（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５５９】

ステップ５）化合物２９－６の合成

化合物２９－５（１．７ｇ，５．１ｍｍｏｌ）及びＳｍＣｌ$_{3}$（１３１ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、Ｎ$_{2}$保護下でＴＨＦ（２０ｍＬ）を加え、室温で１５分間反応させた後、ＴＭＳＣｌ（６１０ｍｇ，５．６１ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、室温で１０時間反応させた。反応終了後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、生成物（ａ）１．５ｇが得られ、さらなる分離なしにそのまま次の反応に用いた。

上記生成物（ａ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（６．５ｍＬ，６．４６ｍｍｏｌ，１Ｎ　ｉｎ　ＴＨＦ）溶液をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で０．５時間反応させ、ＰｈＮＴｆ$_{2}$（２．７７ｇ，７．７６ｍｍｏｌ）を滴下し続け、０．５時間反応し続けた後、室温で１０時間反応させ、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、生成物１．０ｇ（生成物ｂ）が得られ、精製なしにそのまま次の反応に用いた。

化合物ｂ（１．０ｇ，２．０ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．２７ｇ，５．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．１６ｇ，０．２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．７８ｇ，８．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＦ（２０ｍＬ）を注入し、９０℃で一晩反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）及び水（４０ｍＬ）で反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液を水（４０．０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分

離し、ベージュ色の固体９６０ｍｇが得られ、収率が３８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５７，７．５５（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９１，６．８９（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．４３－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０８（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２５（ｍ，６Ｈ），１．２２（ｍ，６Ｈ），０．８１－０．７８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６０】

ステップ６）化合物２９－７の合成

化合物２９－６（２．９２ｇ，５．９１ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（４．９４ｇ，１３．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３４２ｍｇ，０．２９６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．４７ｇ，１７．７３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０．０ｍＬ）及び純水（１２ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、冷却し、溶媒を濃縮し、残留物に水（１００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１）により分離・精製し、ベージュ色の固体２．５３ｇが得られ、収率が６０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５５（ｓ，１Ｈ），６．９５，６．９３（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．１６，６．１４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０５－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，９Ｈ），２．３６（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６１】

ステップ７）化合物２９－８の合成

化合物２９－７（１．０ｇ，１．４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で８時間反応させ、反応液を直接にスピン乾燥させ、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した後、合計で目的化合物２９－８である淡黄色の固体８２９ｍｇが得られ、収率が９０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５６２】

ステップ８）化合物２９－９の合成

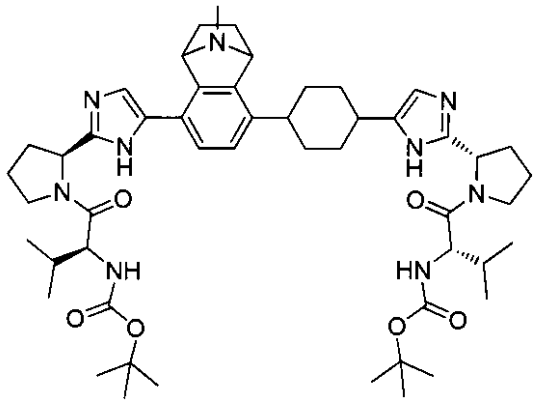
化合物２９－８（４３８ｍｇ，０．６６５４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１９２ｍｇ，０．９９８ｍｍｏｌ）、化合物２９－１（２４６ｍｇ，０．９９８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）を加えた。０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．７４ｍＬ，４．５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で反応液を希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液及び食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、目的化合物２９－９である淡黄色の粉末状固体２４９ｍｇが得られ、収率が４０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４９（ｓ，１Ｈ），６．９５，６．９３（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．１６，６．１４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．６７，５．６５（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．３６－５．３１（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，１０Ｈ），３．

３５－３．２５（ｍ，１２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，１０Ｈ），２．１５－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．０２－１．０１（ｍ，６Ｈ），０．９２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６３】

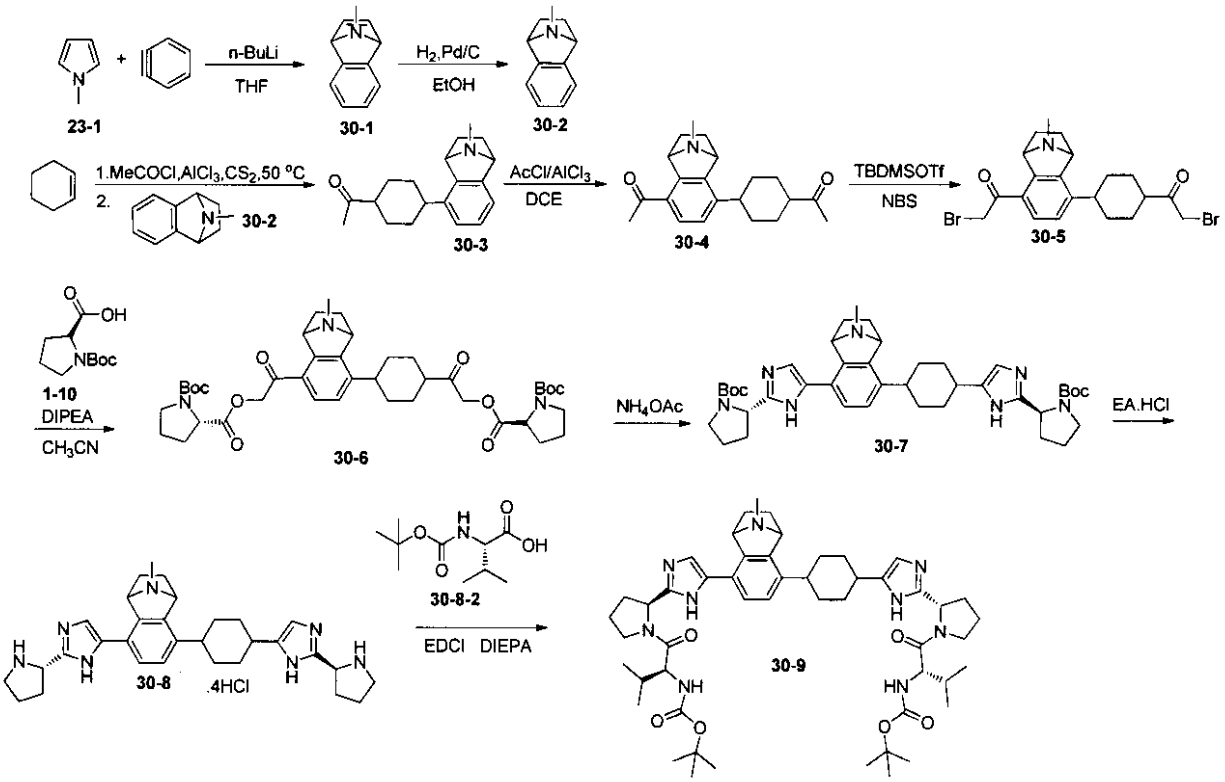
実施例３０

【化１７８】



合成経路：

【化１７９】



【０５６４】

ステップ１）化合物３０－１の合成

化合物２３－１（１．５４ｇ，１９ｍｍｏｌ）、ベンザイン（７６０ｍｇ，１０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液，６．７ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温（２５℃）までゆっくり昇温して２４時間反応させた。反応終了後、反応液を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー

（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の固体６２８ｍｇが得られ、収率が４０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７６（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．４５－４．４２（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６５】

ステップ２）化合物３０－２の合成
触媒量のＰｄ／Ｃ（０．１２６ｇ）を化合物３０－１（１．２６ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０ｍＬ）溶液に加え、１０気圧Ｈ$_{2}$雰囲気下で、室温（２５℃）で２４ｈ反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物３０－２である白色の固体１．１ｇが得られ、収率が８６％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２１－７．１３（ｍ，４Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６６】

ステップ３）化合物３０－３の合成
塩化アセチル（１．４ｍＬ，１９．７ｍｍｏｌ）を無水塩化アルミニウム（２．１５ｇ，１６．２ｍｍｏｌ）及び二硫化炭素（４０ｍＬ）の混合懸濁液に加え、その後、化合物シクロヘキセン（１ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）の二硫化炭素溶液（２０ｍＬ）を上記系にゆっくり滴下し、滴下終了後、常温下で２時間反応させた。溶媒をスピン乾燥させ、スラリー状物が得られ、反応物３０－２（２．３８ｇ，１５ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４時間反応させた後、氷水（４０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝１０／１）により分離し、目的化合物３０－３である無色の油状物１．４２ｇが得られ、収率が３０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６７】

ステップ４）化合物３０－４の合成
塩化アセチル（１．２ｍＬ，１６．８ｍｍｏｌ）を無水塩化アルミニウム（２．１２ｇ，１５．９ｍｍｏｌ）及び１，２－ジクロロエタン（４０ｍＬ）の混合懸濁液に加えた後、化合物３０－３（３．６８ｇ，１３ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン溶液（２０ｍＬ）を上記系にゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、氷水（４０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、目的化合物３０－４である白色の固体１．６３ｇが得られ、収率が３８．５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４，７．６１（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９７，６．９５（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．２４－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．４６（ｍ，１０Ｈ），１．２６－１．１８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５６８】
ステップ５）化合物３０－５の合成
化合物３０－４（１．５４ｇ，４．７３ｍｍｏｌ）を無水ＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．３３ｍＬ，１４．１ｍｍｏｌ）を加えた後、ＴＢＤＭＳＯＴｆ（３．５ｍＬ，１１．５ｍｍｏｌ）を加え、添加終了後、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、黄色のゲル状物が得られた。黄色のゲル状物をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＮＢＳ（１．５６ｇ，８．７６ｍｍｏｌ）を加え、恒温で４時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、系に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、目的化合物３０－５である白色のスラリー状物１．６ｇが得られ、収率が５７．７６％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７２，７．７０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２７，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．２７－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．５２（ｍ，１０Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。
【０５６９】
ステップ６）化合物３０－６の合成
化合物３０－５（１．０５ｇ，２．１８ｍｍｏｌ）を無水アセトニトリル（２２ｍＬ）に溶解し、０℃で、それぞれＤＩＰＥＡ（１．０２ｍＬ，６．２ｍｍｏｌ）及び化合物１－１０（１．０８ｇ，５．０１４ｍｍｏｌ）を上記系に加え、添加終了後、室温で１時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／３）により分離し、目的化合物３０－６である淡黄色のスラリー状物１．４ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０５７０】
ステップ７）化合物３０－７の合成
化合物３０－６（１．３８ｇ，１．８３ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（２．８２ｇ，３６．６ｍｍｏｌ）をキシレン（２０ｍＬ）に混合懸濁し、１４０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、目的化合物３０－７である淡黄色の固体０．９５ｇが得られ、収率が７３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６０（ｓ，１Ｈ），７．１６，７．１４（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７０，６．６８（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，３Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０５７１】
ステップ８）化合物３０－８の合成
化合物３０－７（９５０ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０ｍＬ，４Ｎ）を加え、室温で８時間反応させた。反応

終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した後、濾過し、目的化合物３０－８である淡黄色の粉末状固体７３０ｍｇが得られ、収率が８３．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７２】

ステップ９）化合物３０－９の合成

化合物３０－８（３９４ｍｇ，０．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３００．５６ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）、化合物３０－８－２（３４１ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．０２ｍＬ，６．１４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウム及び食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、目的化合物３０－９である淡黄色の粉末状固体３５０ｍｇが得られ、収率が６４．１３％であった。

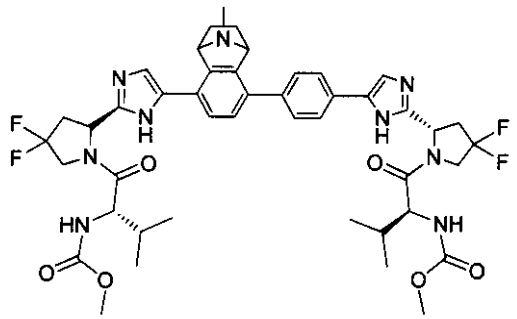
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５６．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．５４（ｓ，１Ｈ），７．１６，７．１４（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７０，６．６８（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２０，５．１８（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．１２－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．６５（ｍ、２０Ｈ），１．４３（ｓ，１８Ｈ），１．３０－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５７３】

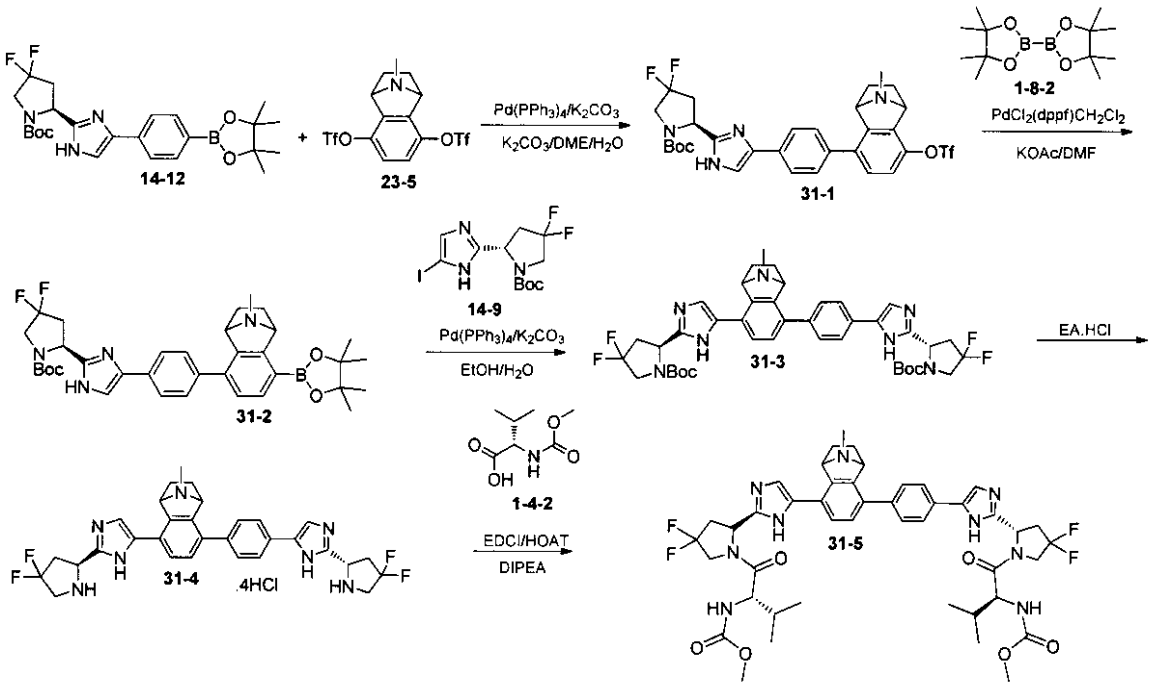
実施例３１

【化１８０】



合成経路：

【化１８１】



【０５７４】

ステップ１）化合物３１－１の合成

化合物１４－１２（１．９８ｇ，４．５ｍｍｏｌ）、化合物２３－５（２．０５ｇ，４．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２６０ｍｇ，０．２２５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．２４ｇ，９．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（２０ｍＬ）及び純水（４．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離・精製し、白色の固体１．４５ｇが得られ、収率が４９．３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５４．６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７２（ｍ，４Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２０，７．１８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０７，７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９３－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８０（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１６（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５７５】

ステップ２）化合物３１－２の合成

化合物３１－１（１．５０ｇ，２．３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．６４ｇ，２．５３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（９０ｍｇ，０．１１５ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．６ｇ，５．７５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＦ（１５ｍＬ）を注入し、１２０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液を水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、白色の固体１．０６ｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８１，７．７９（ｓ，ｓ，１Ｈ）

，７．７８－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．４５，７．４３（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９３－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０５（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２７（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５７６】

ステップ３）化合物３１－３の合成

化合物１４－９（２２０ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、化合物３１－２（３４７ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（３２ｍｇ，０．０２７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１９０ｍｇ，１．３７ｍｍｏｌ）を７．５ｍＬのＥｔＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で２時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、白色の固体２４０ｍｇが得られ、収率が５６．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４３，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５７７】

ステップ４）化合物３１－４の合成

化合物３１－３（２４０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体２００ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５７８】

ステップ５）化合物３１－５の合成

化合物３１－４（１８８ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１００ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１１０ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（７０ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ，２．８１ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離・精製し、白色の固体２００ｍｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

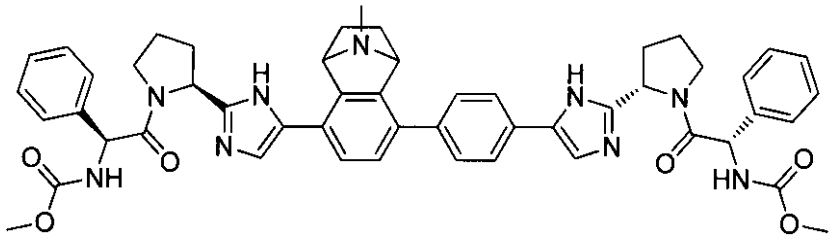
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６（ｂｒ，１Ｈ），５．５５（ｂｒ，１Ｈ），５．１９－５．１１（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），２．９２－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６７

（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ），１．０２－１．００（ｍ，６Ｈ），０．９３－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５７９】

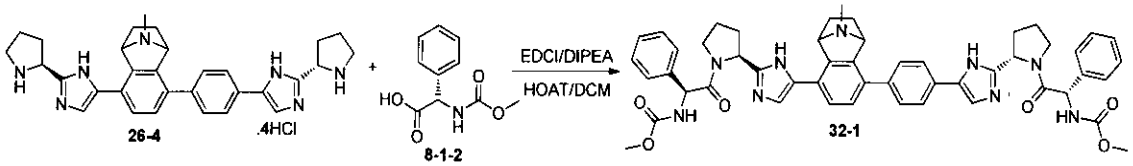
実施例３２

【化１８２】



合成経路：

【化１８３】



【０５８０】

ステップ１）化合物３２－１の合成

化合物２６－４（２２１ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）、化合物８－１－２（１５０ｍｇ，７１．４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（７３ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（４７ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４ｍＬ，２．４２ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の固体２２０ｍｇが得られ、収率が７３％であった。

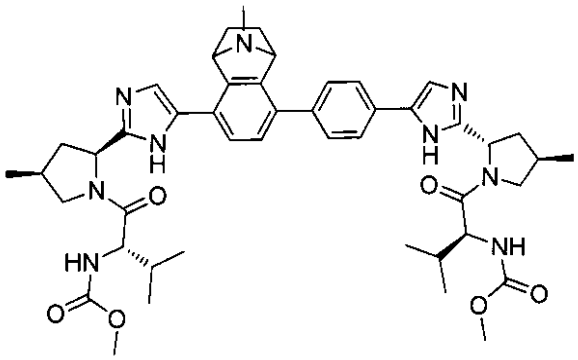
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３５－７．２７（ｍ，７Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，４Ｈ），５．９１（ｂｒ，１Ｈ），５．８９（ｂｒ，１Ｈ），５．３５－５．３４（ｍ，２Ｈ），５．３３－５．３２（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５８１】

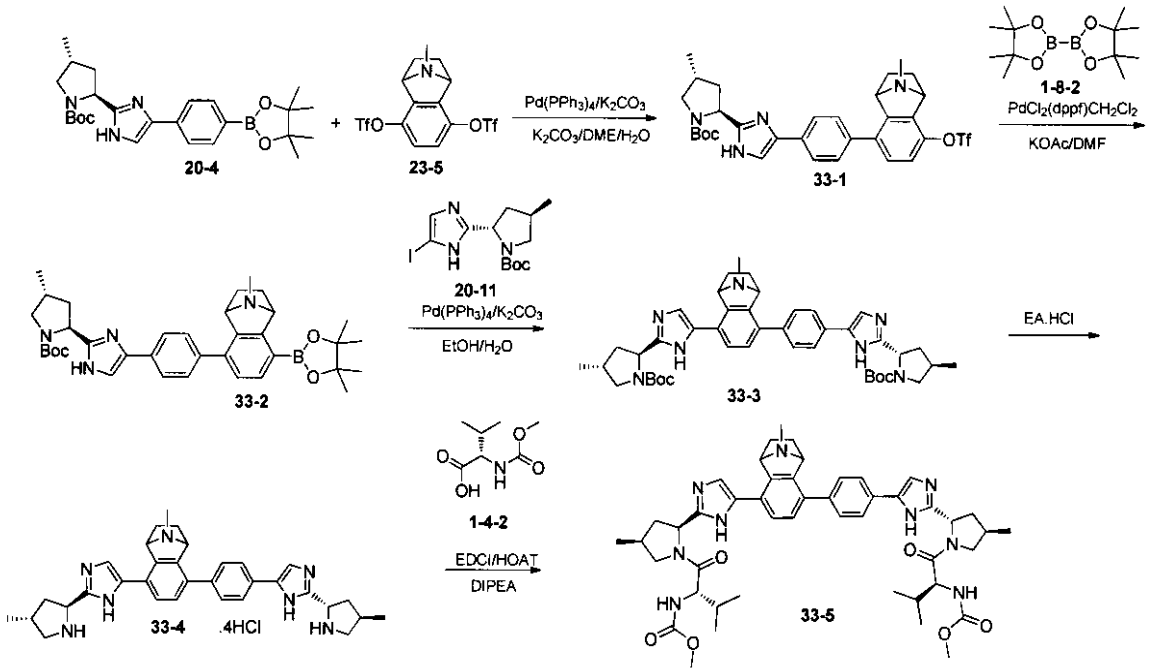
実施例３３

【化１８４】



合成経路：

【化１８５】



【０５８２】

ステップ１）化合物３３－１の合成

化合物２０－４（３．４ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、化合物２３－５（３．５ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４５０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．１ｇ，１５．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（３２ｍＬ）及び純水（８．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（４０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２．８７ｇが得られ、収率が５８．９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７２（ｓ，４Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．２０，７．１８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０７，７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１９（ｍ，５Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０５８３】
ステップ２）化合物３３－２の合成
化合物３３－１（１．０２ｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４２ｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．４ｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、淡黄色の固体０．６７ｇが得られ、収率が６７．８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８１，７．７９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７８－７．７０（ｍ，４Ｈ），７．４５，７．４３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．８０－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１９（ｍ，５Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。
【０５８４】
ステップ３）化合物３３－３の合成
化合物３３－２（３５４ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）、化合物２０－１１（２４０ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（３５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）を１０ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝４／１）混合溶媒に懸濁し、N_2で保護し、９０℃で４時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて残留物を溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２７０ｍｇが得られ、収率が６３．５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２４（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０５８５】
ステップ４）化合物３３－４の合成
化合物３３－３（２７５ｍｇ，０．３７５ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を加えて洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体０．２ｇが得られ、収率が７８．７％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０５８６】
ステップ５）化合物３３－５の合成
化合物３３－４（２１０ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１２０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１３０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（８５ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に混合懸濁した。０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．５６ｍＬ，３．３９ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた

。反応終了後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、白色の固体０．２ｇが得られ、収率が７６．１％であった。

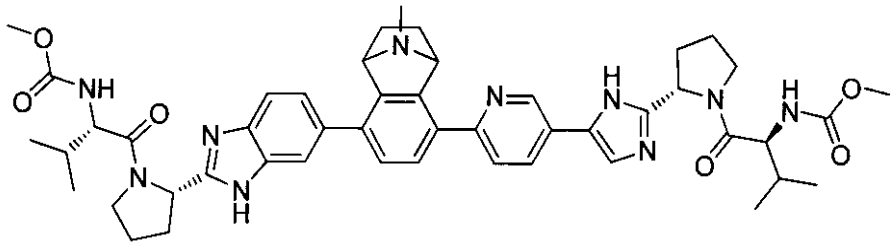
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４，７．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６（ｂｒ，１Ｈ），５．５５（ｂｒ，１Ｈ），５．３５－５．３０（ｍ，１Ｈ），５．０７－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．１４（ｍ，６Ｈ），１．８４－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．０２－１．００（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．９０（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５８７】

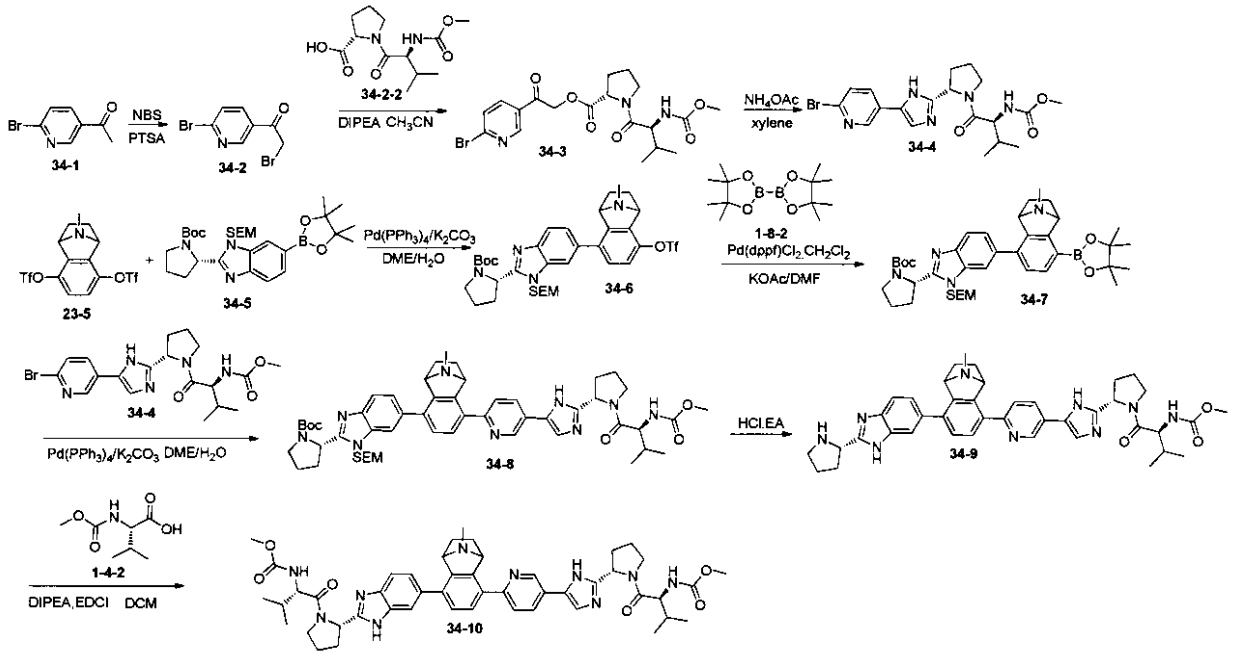
実施例３４

【化１８６】



合成経路：

【化１８７】



【０５８８】

ステップ１）化合物３４－２の合成

化合物３４－１（２５ｇ，１２５．６ｍｍｏｌ）、ＮＢＳ（２４．５ｇ，１３８．２ｍｍｏｌ）及びｐ－ＴＳＡ（３．４ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、窒素ガスの保護下で、１００℃で２時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＤＣＭ（２

００ｍＬ）を加えて溶解し、水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離・精製し、生成物２５ｇが得られ、収率が７１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．１２Ｈｚ），８．１１－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６８（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５８９】

ステップ２）化合物３４－３の合成

化合物３４－２（５．０ｇ，１７．９ｍｍｏｌ）及び化合物３４－２－２（５．４ｇ，１９．７ｍｍｏｌ）を（１００ｍＬ）ＭｅＣＮに溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３．３ｍＬ，１９．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、氷水（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、生成物８．０ｇが得られ、収率が９６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．８８（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．８８Ｈｚ），７．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１６Ｈｚ），５．５９－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３２Ｈｚ），５．２３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．３Ｈｚ），４．６７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．７２Ｈｚ），４．３１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ），３．８４－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，４Ｈ），１．０１（ｔ，３Ｈ），０．９３－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．８５－０．８８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９０】

ステップ３）化合物３４－４の合成

化合物３４－３（２．０ｇ，４．２５ｍｍｏｌ）及び化合物酢酸アンモニウム（４．９ｇ，８３ｍｍｏｌ）をキシレン（５０ｍＬ）に溶解し、１３０℃で５時間還流した。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物１．３９ｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．７０（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．９２Ｈｚ），７．４５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．２８Ｈｚ），５．４１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ），５．２２－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．０３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．０３－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９１】

ステップ４）化合物３４－６の合成

化合物２３－５（３２７ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、化合物３４－５（３９０ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、化合物$Pd(PPh_3)_4$（８３ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３００ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、水（１０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物４２４ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．０３－８．０２，８．０１－８．

００（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．３９，７．３７（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３３，７．３１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２７，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９２】

ステップ５）化合物３４－７の合成

化合物３４－６（６５７ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４６３ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（７１ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２６８ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物５５９ｍｇが得られ、収率が８７．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．２５－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．９９，７．９７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７８，７．７６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，２Ｈ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２４－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．３２（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９３】

ステップ６）化合物３４－８の合成

化合物３４－７（４２７ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物３４－４（２７４ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）、化合物Ｐｄ（PPh_3）$_4$（７０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、生成物５２８ｍｇが得られ、収率が９３．３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７２．７５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．７７－８．７６（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．０９，８．０８－８．０７（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．９０，７．８８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６８，７．６６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．３１，５．３０－５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｍ，３Ｈ），２．３０－１．９４（ｍ，８Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５３

（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９８（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．５７－０．５２（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９４】

ステップ７）化合物３４－９の合成

塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を化合物３４－８（７５ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）溶液に加え、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、酢酸エチル（５．０ｍＬ）で洗浄し、濾過後、淡黄色の固体６０ｍｇが得られ、収率が９５．３８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９５】

ステップ８）化合物３４－１０の合成

化合物３４－９（５２．６８ｍｇ，０．０６７ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２１ｍｇ，０．１１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（３０ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ，０．５３９ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で反応液を希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離・精製し、生成物３０ｍｇが得られ、収率が５１．４４％であった。

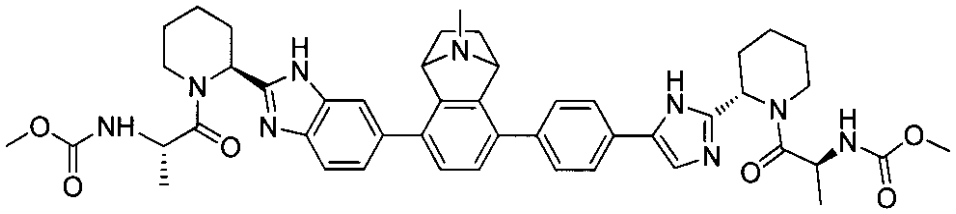
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．７７－８．７６（ｍ，１Ｈ），７．９４，７．９２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．５０（ｍ，２Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．３８－１．８９（ｍ，１０Ｈ），１．７４－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９８（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９６（ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９６】

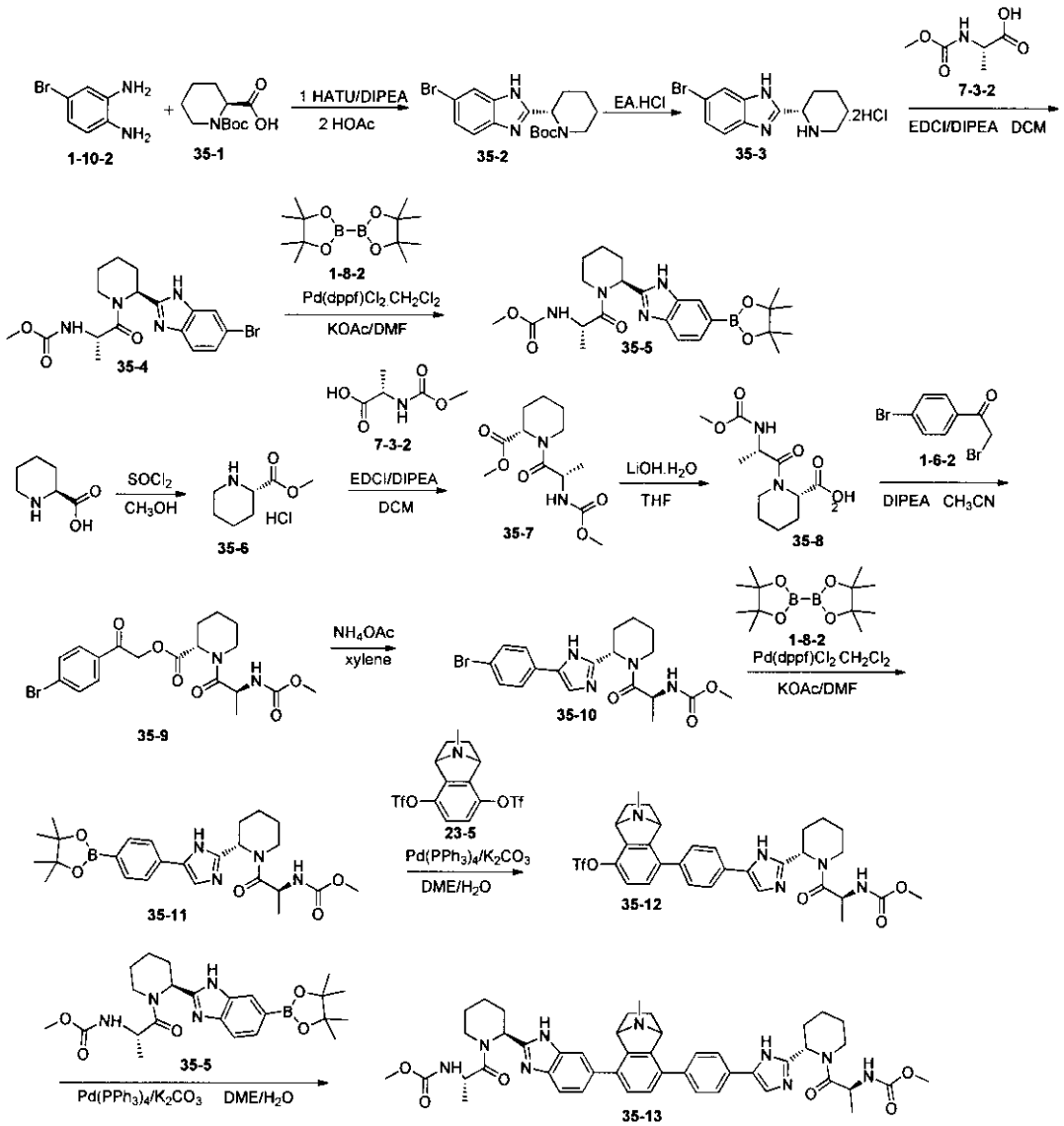
実施例３５

【化１８８】



合成経路：

【化１８９】



【０５９７】

ステップ１）化合物３５－２の合成

化合物３５－１（３０．８６ｇ，１３４．７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５３．９９ｇ，１４１．４６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、ＴＨＦ（３００ｍＬ）を加えて混合し、N_2で保護した。０℃で、ＤＩＰＥＡ（２６．７ｍＬ，１６１．６ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で０．５時間反応させた後、系の温度をさらに０℃まで下げて、化合物１－１０－２（２７．７１ｇ，１４８．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４０ｍＬ）溶液をゆっくり加え、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液に水（２００ｍＬ）を加え、ＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、氷酢酸（１４０ｍＬ）に溶解し、４０℃で一晩反応させた。反応終了後、氷酢酸をスピン乾燥させ、さらに水（２００ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ×３）で抽出し、ＥｔＯＡｃ相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、茶褐色の固体４０ｇが得られ、収率が７４．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７５－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３６，７．３３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２０，７．１９，７．１７（ｓ，ｓ，ｓ，１Ｈ

），５．１２－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２２（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．０６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０５９８】

ステップ２）化合物３５－３の合成

化合物３５－２（３７９ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（３．０ｍＬ）に溶解し、さらに塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で一晩反応させた。反応終了後、濾過し、酢酸エチルで繰り返してリンスした後、淡黄色の固体２８０ｍｇが得られ、収率が７９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０５９９】

ステップ３）化合物３５－４の合成

化合物３５－３（８００ｍｇ，２．２７４ｍｍｏｌ）、化合物７－３－２（５０１．７３ｍｇ，３．４１２ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（６５４ｍｇ，３．４１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ，４．２３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、淡黄色の固体４２１ｍｇが得られ、収率が４５．３６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７５－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．３６，７．３３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２０，７．１９，７．１７（ｓ，ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．７８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．２３－１．０４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６００】

ステップ４）化合物３５－５の合成

化合物３５－４（３９２ｍｇ，０．９６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（３６６ｍｇ，１．４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（７９ｍｇ，０．０９６１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２８３ｍｇ，２．８８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（６．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、ベージュ色の固体２８０ｍｇが得られ、収率が６３．８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８８（ｍ，１Ｈ），７．６５，７．６３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３７，７．３５（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．８４－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．０４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０１】

ステップ５）化合物３５－６の合成

０℃で、塩化チオニル（８．５ｍＬ，１１７．２ｍｍｏｌ）をＬ－ピペリジン－２－カルボン酸（１０．０ｇ，７７．４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下

し、恒温で１時間反応させた後、７０℃で３時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、白色の固体１１．０ｇが得られ、収率が７９．１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．０２（ｂｒ，１Ｈ），４．００（ｂｒ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｂｒ，１Ｈ），３．１５（ｂｒ，１Ｈ），２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｂｒ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０２】

ステップ６）化合物３５－７の合成

化合物３５－６（１．０ｇ，５．５７ｍｍｏｌ）、化合物７－３－２（１．２３ｇ，８．３８ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．１４２ｇ，１１．１７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（５．０ｍＬ，３０．２５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、水（４０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（３５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、無色の液体１．３６ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．０４－５．０２，５．０２－５．０１（ｍ，ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４９（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．１８－１．０２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０３】

ステップ７）化合物３５－８の合成

０℃で、水酸化リチウム一水和物（０．９８７ｇ，２３．５ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）溶液を化合物３５－７（１．２８ｇ，４．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、４０℃で１２時間反応させた。反応終了後、ＴＨＦを除去し、水（２０ｍＬ）を加え、さらにＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で水層を抽出し、水相を１０％塩酸でｐＨ値を１まで調整し、さらにＥｔＯＡｃ（３５ｍＬ×３）で水相を抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、目的化合物３５－８である白色の固体１．１ｇが得られ、収率が９０．９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．３４－５．３２（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４４，４．４４－４．４２（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．４５，１．４３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．２１－１．０５（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０４】

ステップ８）化合物３５－９の合成

化合物１－６－２（３０ｇ，１０７．９ｍｍｏｌ）及び化合物３５－８（３０．６４ｇ，１１８．７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２１．４ｍＬ，１２９．５ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、氷水（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＭｅＣＮを除去し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離・精製し、白色の固体４４．５８ｇが得られ、収率が９１％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．４４－５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），５．１８－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．

７９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．１９－０．９９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０５】

ステップ９）化合物３５－１０の合成

化合物３５－９（１６．５３ｇ，３６．４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（４２ｇ，５４．６ｍｍｏｌ）をトルエン（１５０ｍＬ）に懸濁し、１２０℃で５時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水$NaSO_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離し、化合物３５－１０である黄色の固体１３．４３ｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，２Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９９－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，１Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０６】

ステップ１０）化合物３５－１１の合成

化合物３５－１０（４．４４ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．８６ｇ，１１．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（４０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加えて希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（１２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、淡黄色の固体３．９４ｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６４－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｍ，６Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２２－１．００（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０７】

ステップ１１）化合物３５－１２の合成

化合物２３－５（８．５５ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、化合物３５－１１（９．２６ｇ，１９．２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１０ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１０．４ｇ，７５．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（６０ｍＬ）及びH_2O（２０．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、精製し、白色の固体６．２１ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７

．５７（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．２０，７．１８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０７－７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９４－４．８８（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４１（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，３Ｈ），１．２８－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０８】

ステップ１２）化合物３５－１３の合成

化合物３５－５（３７８ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）、化合物３５－１３（５４８．８ｍｇ，０．８３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（４８ｍｇ，０．０４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２８０ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及びH_2O（２．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体６１４．５８ｍｇが得られ、収率が８８％であった。

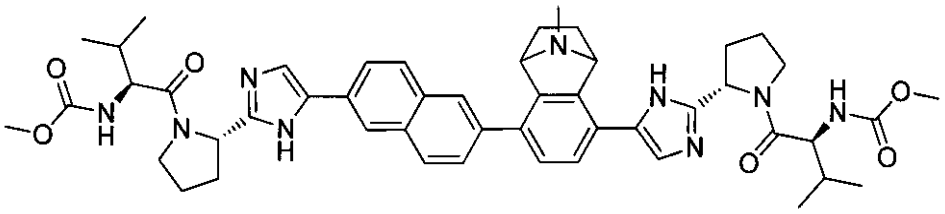
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，５Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．４４，５．４２（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．３４－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３５，１．３３（ｓ，ｓ，６Ｈ），１．２８－０．８６（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０６０９】

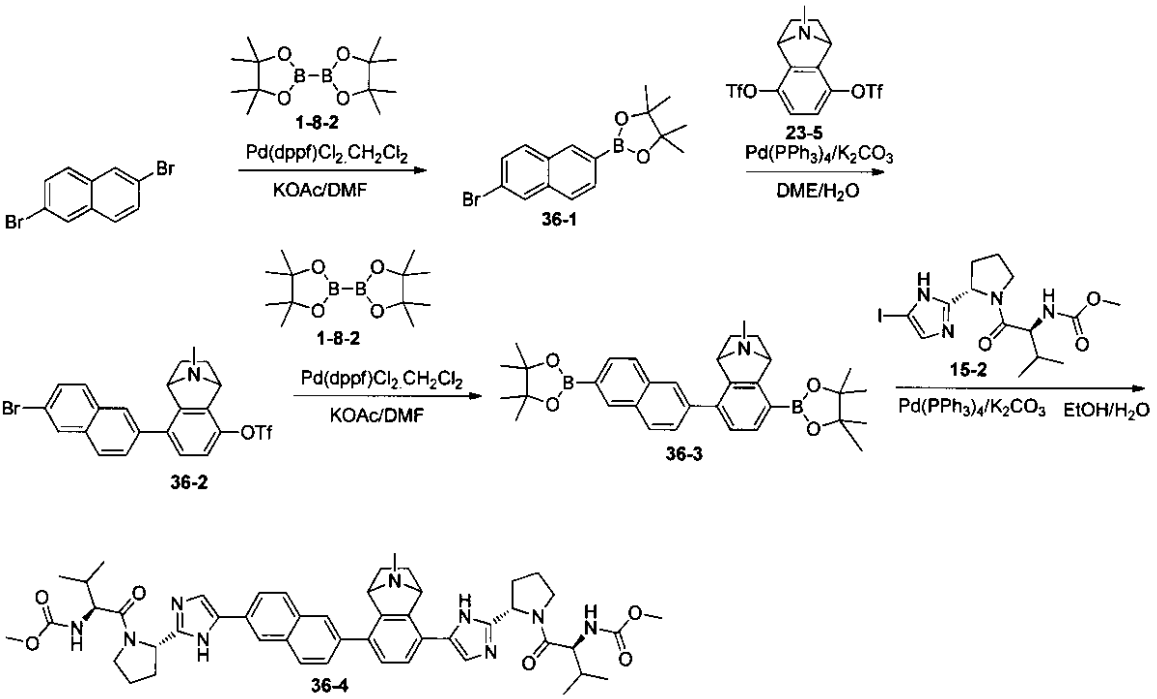
実施例３６

【化１９０】



合成経路：

【化１９１】



【０６１０】

ステップ１）化合物３６－１の合成

化合物２，６－ジブロモナフタレン（２．９３ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．６ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（４０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液を水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離し、淡黄色の固体２．７２ｇが得られ、収率が８０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１９（ｍ，１Ｈ），８．０９，８．０７（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．９７，７．９４（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．２９，７．２６（ｍ，ｍ，１Ｈ），１．３３－１．３２（ｍ，６Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１１】

ステップ２）化合物３６－２の合成

化合物２３－５（８．５５ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、化合物３６－１（６．２４ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１０ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１０．４ｇ，７５．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（６０．０ｍＬ）及びH_2O（２０．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離し、淡黄色の固体４．８ｇが得られ、収率が５０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．１１－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．００－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７１，７．７０－７．６９（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．５７－７．５６，７．５５－７．５４（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．２１，７．１９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１０，７．０８（ｓ，ｓ，１

Ｈ），４．４６－４．４３（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．０３－０．９４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１２】

ステップ３）化合物３６－３の合成

化合物３６－２（５．２２ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（５．４６ｇ，２１．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（６０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて希釈し、珪藻土で濾過し、濾液を水（１２０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、生成物２．７５ｇが得られ、収率が５０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２４－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．２０－８．１９，８．１８－８．１７（ｍ，ｍ，１Ｈ），８．０２，８．００（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．９２，７．９１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７９，７．７８－７．７７（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．５４，７．５２（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．５９－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．０２（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，ｍ，２４Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１３】

ステップ４）化合物３６－４の合成

化合物３６－３（５．３７ｇ，１０ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（８．８２ｇ，２１ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１５６ｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５ｍｍｏｌ）を８０ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝４０／１）により分離し、淡黄色の固体３．４７ｇが得られ、収率が４０％であった。

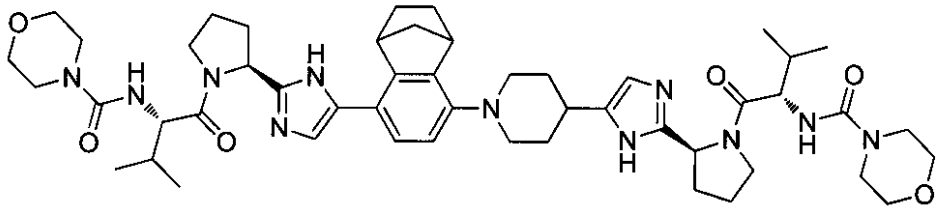
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２５－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．１４（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８８，７．８７－７．８５（ｍ，ｍ，２Ｈ），７．８４－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．８１，７．８０－７．７９（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５０，７．４８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２８（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１４】

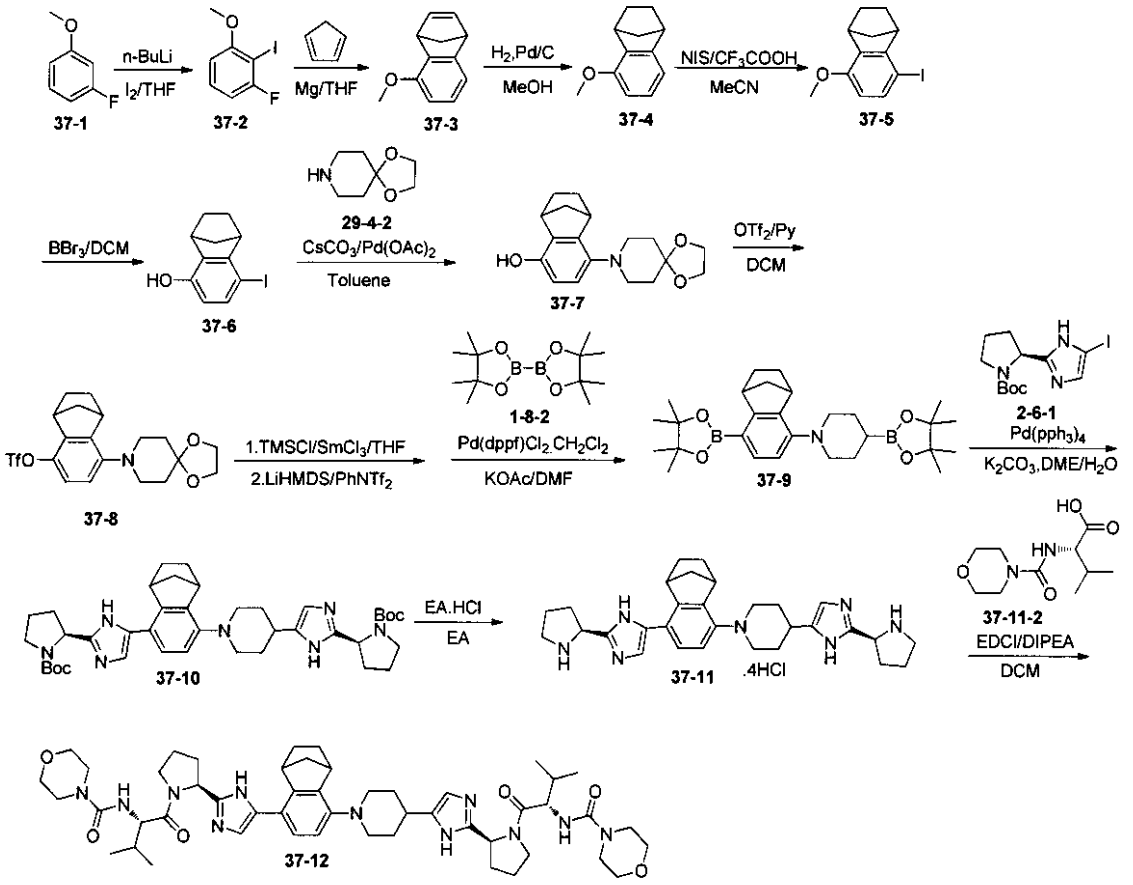
実施例３７

【化１９２】



合成経路：

【化１９３】



【０６１５】

ステップ１）化合物３７－２の合成

N_2保護下で、ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液，７．９３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、蒸留直後のＴＨＦ（２０ｍＬ）を加え、－７０℃で、それぞれ化合物３７－１（１．０ｇ，７．９３ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）液、I_2（２．３２ｇ，９．１２ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（１５ｍＬ）を上記反応フラスコに滴下し、恒温で１０分間撹拌した後、ゆっくり昇温した。温度が－６０℃まで昇温した後、１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加えた。反応終了後、反応液を水（１０ｍＬ）に注ぎ、有機相を分け、水相をｎ－ヘキサン（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、それぞれ１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、油状物１．６ｇが得られ、収率が８０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．４３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．７８－６．５３（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１６】

ステップ２）化合物３７－３の合成
マグネシウムロッド（１５２ｍｇ，６．３５ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を反応フラスコに加え、$Ｎ_2$保護下で、それぞれ化合物３７－２（１．６ｇ，６．３５ｍｍｏｌ）／ＴＨＦ（２０ｍＬ）液及び蒸留直後のシクロペンタジエン（７１３ｍｇ，１０．８ｍｍｏｌ）を上記反応フラスコに滴下し、７０℃で反応させた。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相をそれぞれ１０％チオ硫酸ナトリウム水溶液、清水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）により分離し、油状物７５４ｍｇが得られ、収率が６９％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．１５－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８１－６．７５（ｍ，２Ｈ），５．８０（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．３９（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１７】
ステップ３）化合物３７－４の合成
それぞれ化合物３７－３（７５０ｍｇ，４．３６ｍｍｏｌ）及び触媒量のＰｄ／Ｃ（７５ｍｇ）を反応フラスコに加え、さらに無水メタノール（１０．０ｍＬ）を加え、真空を引き、$Ｈ_2$で保護し、５０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）により分離し、淡黄色の固体６４５ｍｇが得られ、収率が８５％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ６．８１－６．６９（ｍ，１Ｈ），６．４８－６．３２（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．４５（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１８】
ステップ４）化合物３７－５の合成
それぞれ化合物３７－４（６４５ｍｇ，３．７ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（９１６ｍｇ，４．０７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、さらにアセトニトリル（１０．０ｍＬ）を加え、５０℃で一晩反応させた。反応終了後、アセトニトリルを除去し、水（２０ｍＬ）を加え、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離し、無色の液体８３２ｍｇが得られ、収率が７５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．８５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．５１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６１９】
ステップ５）化合物３７－６の合成
化合物３７－５（８３２ｍｇ，２．７７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、$ＢＢｒ_3$（０．３６ｍＬ，３．８８ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１２／１）により分離し、無色の液体７９２ｍｇが得られ、収率が１００％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．０９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），６．０５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．１５（ｂｒ，１Ｈ），２．８３（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．５１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２０】
ステップ６）化合物３７－７の合成
それぞれ化合物３７－６（７５８ｍｇ，２．６５ｍｍｏｌ）、化合物２９－４－２（４

１７．８ｍｇ，２．９２ｍｍｏｌ），Cs_2CO_3（１．５４ｇ，７．９５ｍｍｏｌ）及び$Pd(OAc)_2$（６０ｍｇ，０．２６５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、トルエン（８．０ｍＬ）を加え、N_2保護下で、１００℃で１０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、目的化合物である黄色の液体７０８ｍｇが得られ、収率が８８．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．５０，６．４８（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４１，６．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．７７（ｂｒ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，４Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２１】

ステップ７）化合物３７－８の合成

化合物３７－７（２．３２ｇ，７．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、N_2で保護し、０℃で、ピリジン（３．１ｍＬ，３８．６ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸無水物（３．９ｍＬ，２３．１ｍｍｏｌ）をゆっくり注入し、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、CH_2Cl_2（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離・精製し、目的化合物３７－８である淡黄色の油状液体２．７６８ｇが得られ、収率が８３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．９５，６．９３（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４０，６．３７（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．５１－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１６（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２２】

ステップ８）化合物３７－９の合成

化合物３７－８（２．２ｇ，５．１ｍｍｏｌ）及び$SmCl_3$（１３１ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、N_2保護下でＴＨＦ（２０．０ｍＬ）を加え、室温で１５分間反応させた後、ＴＭＳＣｌ（６１０ｍｇ，５．６１ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、添加終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、珪藻土で濾過し、濾液を濃縮し、生成物（ｄ）１．５ｇが得られ、さらなる分離なしにそのまま次の反応に用いた。

上記生成物（ｄ）をＴＨＦ（２０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃下でＬｉＨＭＤＳ（６．５ｍＬ，６．４６ｍｍｏｌ，１Ｎ ｉｎ ＴＨＦ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で３０分間反応させた後、さらに$PhNTf_2$（２．７７ｇ，７．７６ｍｍｏｌ）を滴下し、０．５時間反応し続けた後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、生成物ｅ １．０ｇが得られ、精製なしにそのまま次の反応に用いた。

化合物ｅ（１．０ｇ，２．０ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．２７ｇ，５．０ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（０．１６ｇ，０．２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．７８ｇ，８．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、N_2で保護し、９０℃で一晩反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、水（３０．０ｍＬ）を加え、珪藻土で濾過し、水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で有機相を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥

させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、ベージュ色の固体９２９ｍｇが得られ、収率が３８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５５，７．５３（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４３，６．４１（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，４Ｈ），１．９９－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２５（ｍ，６Ｈ），１．２２（ｍ，６Ｈ），１．１７－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．００－０．８７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２３】

ステップ９）化合物３７－１０の合成
化合物３７－９（２．８３ｇ，５．９１ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（４．５ｇ，１２．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３４２ｍｇ，０．２９６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．４７ｇ，１７．７３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０．０ｍＬ）及び純水（１２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、それぞれ水（５０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２００／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２．４７ｇが得られ、収率が６０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６６（ｓ，１Ｈ），６．９４，６．９２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．４４，６．４２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０６－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，５Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．９１（ｍ，８Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２４】

ステップ１０）化合物３７－１１の合成
化合物３７－１０（９７６ｍｇ，１．４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）に溶解し、さらに塩化水素の酢酸エチル溶液（１２．０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、添加終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、目的化合物３７－１１である淡黄色の固体８１０ｍｇが得られ、収率が９０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６２５】

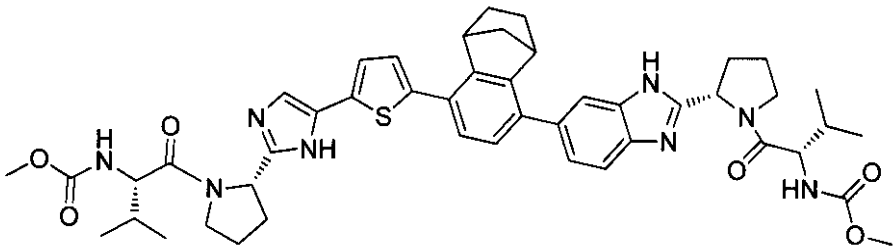
ステップ１１）化合物３７－１２の合成
化合物３７－１１（４２８ｍｇ，０．６６５４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１９２ｍｇ，０．９９８ｍｍｏｌ）及び化合物３７－１１－２（２３０ｍｇ，０．９９８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．８ｍＬ，４．８４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、目的化合物３７－１２である淡黄色の粉末状固体２４５ｍｇが得られ、収率が４０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６１．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５９（ｓ，１Ｈ），６．９４，６．９２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．４４，６．４２（ｓ，ｓ，１Ｈ）

，５．６７，５．６５（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．３６－５．３１（ｍ，１Ｈ），５．１２－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４７（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７７（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，１０Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．２６（ｍ，１２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３１－１．９０（ｍ，１４Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．０１，１．００－０．９９（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９３－０．９２，０．９１－０．９０（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２６】

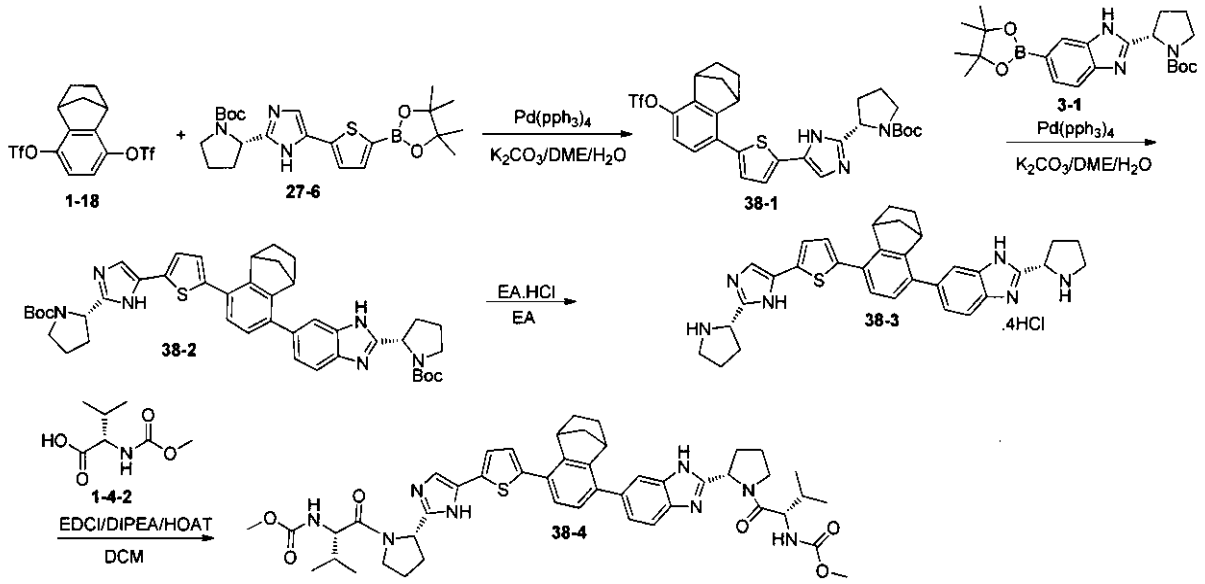
実施例３８

【化１９４】



合成経路：

【化１９５】



【０６２７】

ステップ１）化合物３８－１の合成

化合物１－１８（４．４ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）、化合物２７－６（４．４５ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．１６ｇ，１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５．０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（６０．０ｍＬ）及び純水（１２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３．５３ｇが得られ、収率が５８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．５４－７．５２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１３（

ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９７，６．９６（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．１６－５．１０（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２８】

ステップ２）化合物３８－２の合成

化合物３－１（４１３ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、化合物３８－１（４２６ｍｇ，０．７０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８０ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５０ｍｇ，１．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに混合し、Ｎ$_2$保護下で、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、水（２０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、淡黄色の固体３１３．４ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６７，７．６４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２３，７．２１（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．１４，７．１３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．８７，１．６８－１．６４（ｍ，ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ），１．３１－１．２２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６２９】

ステップ３）化合物３８－３の合成

化合物３８－２（２９８ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（２．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を加え、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体２７６．９ｍｇが得られ、収率が１００％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

【０６３０】

ステップ４）化合物３８－４の合成

化合物３８－３（２７０ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３００ｍｇ，１．６ｍｍｏｌ）及び化合物１－４－２（２００ｍｇ，１．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（８．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６４ｍＬ，３．８７ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の粉末状固体２０１．３ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

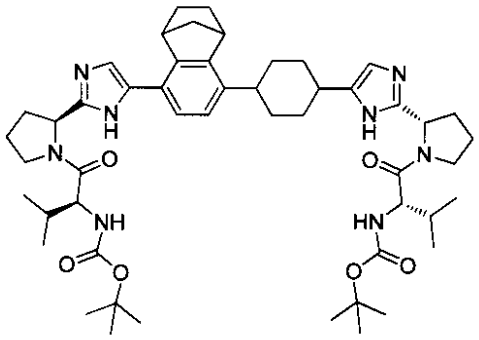
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６７，７．６４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２３，７．２１（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．１４，７．１３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４２－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３７－２．０５（ｍ，９Ｈ），２．０３－１．８

７（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６３１】

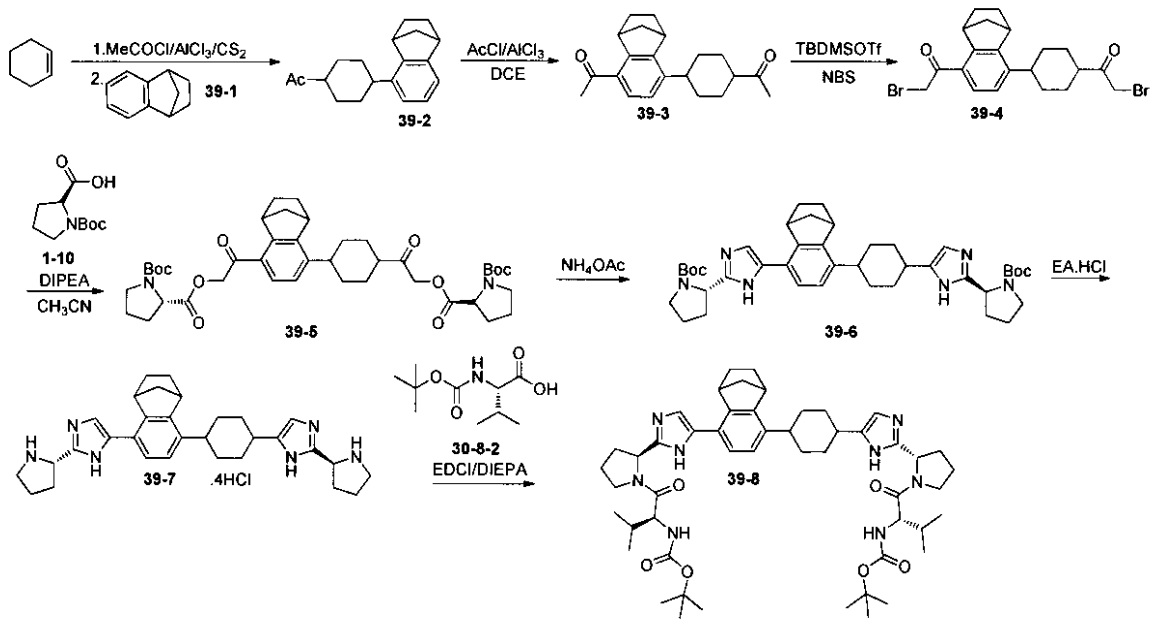
実施例３９

【化１９６】



合成経路：

【化１９７】



【０６３２】

ステップ１）化合物３９－２の合成

塩化アセチル（１．４ｍＬ，１９．７ｍｍｏｌ）を無水塩化アルミニウム（２．１５ｇ，１６．２ｍｍｏｌ）及び二硫化炭素（４０．０ｍＬ）の混合懸濁液に滴下し、淡黄色の溶液を得た後、化合物シクロヘキセン（１．０ｍＬ，１０．０ｍｍｏｌ）の二硫化炭素溶液（２０．０ｍＬ）を上記系にゆっくり滴下し、滴下終了後、常温で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、スラリー状物が得られ、化合物３９－１（２．１６ｇ，１５．０ｍｍｏｌ）を加え、５０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、氷水（４０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝１０／１）により分離し、目的化合物３９－２である無色の油状物１．２ｇが得られ、収率が３０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．０１，７．００－６．９９（ｍ，ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８９，６．８

８－６．８７（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，６Ｈ），１．７２－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６３３】

ステップ２）化合物３９－３の合成

塩化アセチル（１．２ｍＬ，１６．８ｍｍｏｌ）を無水塩化アルミニウム（２．１２ｇ，１５．９ｍｍｏｌ）と１，２－ジクロロエタン（４０．０ｍＬ）との混合懸濁液に滴下し、淡黄色の溶液を得た後、化合物３９－２（３．４８ｇ，１３．０ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン溶液（２０．０ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、常温で２．０時間反応させた。反応終了後、氷水（４０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、目的化合物３９－３である白色の固体１．５５ｇが得られ、収率が３８．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６１，７．５９（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９５－６．９２（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，６Ｈ），１．７２－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６３４】

ステップ３）化合物３９－４の合成

化合物３９－３（１．４７ｇ，４．７３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、それぞれＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ，１５．１２ｍｍｏｌ）及びＴＢＤＭＳＯＴｆ（３．５ｍＬ，１１．５ｍｍｏｌ）を加え、添加終了後、室温で２時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（４０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、黄色のゲル状物が得られた。黄色のゲル状物をＴＨＦ（２０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＮＢＳ（１．５６ｇ，８．７６ｍｍｏｌ）を加え、恒温で４．０時間反応させた。反応終了後、ＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、水（２０．０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離・精製し、目的化合物３９－４である白色のスラリー状物１．２７ｇが得られ、収率が５７．６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７０，７．６８（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９４，６．９１（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．４０（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．５７（ｍ，９Ｈ），１．５２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

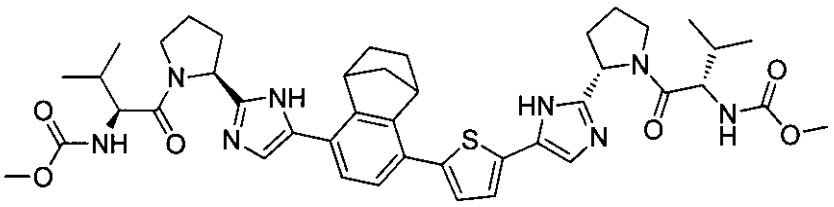
【０６３５】

ステップ４）化合物３９－５の合成

化合物３９－４（１．０１ｇ，２．１８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２２．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、それぞれＤＩＰＥＡ（１．１ｍＬ，６．６ｍｍｏｌ）及び化合物１－１０（１．０８ｇ，５．０１４ｍｍｏｌ）を加え、添加終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／Ｅ

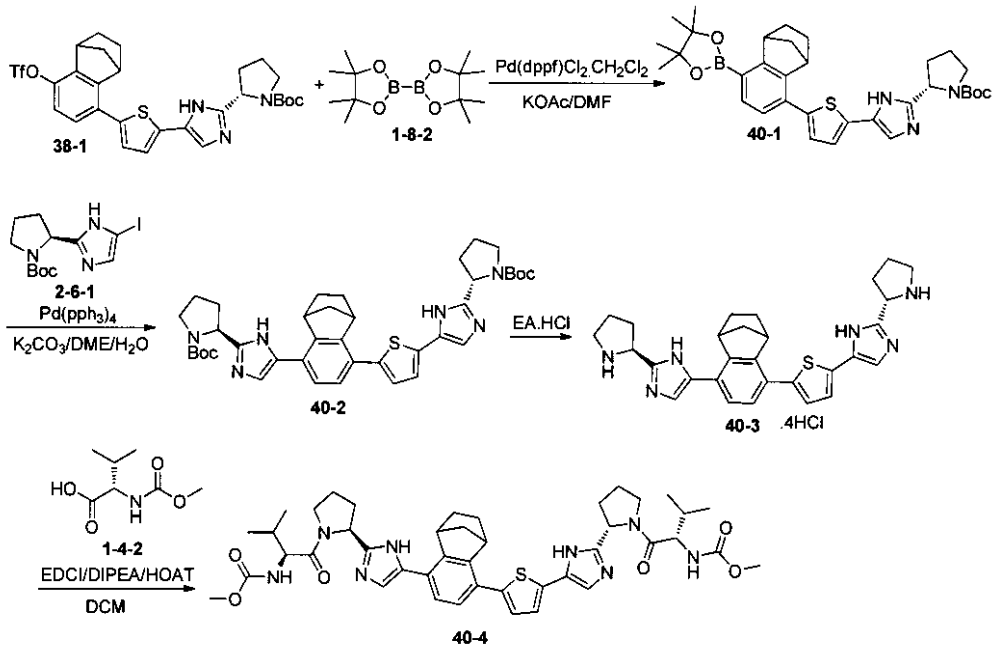
ｔＯＡｃ＝２／３）により分離し、目的化合物３９－５である淡黄色のスラリー状物１．３６ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６３６】
ステップ５）化合物３９－６の合成
化合物３９－５（１．３４５ｇ，１．８３ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（２．８２ｇ，３６．６ｍｍｏｌ）をキシレン（２０．０ｍＬ）に懸濁し、１４０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、水（４０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体０．９３ｇが得られ、収率が７３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８１（ｄ，１Ｈ），６．７７，６．７５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．０６－５．００（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，６Ｈ），１．９２－１．７６（ｍ，６Ｈ），１．５７－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。
【０６３７】
ステップ６）化合物３９－７の合成
化合物３９－６（９２６ｍｇ，１．３３ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（１０．０ｍＬ，４Ｎ）を加え、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体５３６ｍｇが得られ、収率が８３．５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６３８】
ステップ７）化合物３９－８の合成
化合物３９－７（３８５．４ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３００．５６ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）及び化合物３０－８－２（３４１ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．０９ｍＬ，６．６０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ飽和塩化アンモニウム溶液及び食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の粉末状固体３４３．５ｍｇが得られ、収率が６４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６６（ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７７，６．７５（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２０，５．１８（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．１２－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６１（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．７６（ｍ，１８Ｈ），１．５７－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，１８Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９０，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０６３９】
実施例４０

【化１９８】



合成経路：

【化１９９】



【０６４０】

ステップ１）化合物４０－１の合成

化合物３８－１（２４７．３１ｍｇ，０．４０６ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１２３．８ｍｇ，０．４８７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（３３．１８ｍｇ，０．０４０６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１２０ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（４．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液に水（３０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５０／１）により分離し、淡黄色の固体１４３ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８７，７．８５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７５，７．７３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．１６－５．１０（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６４１】

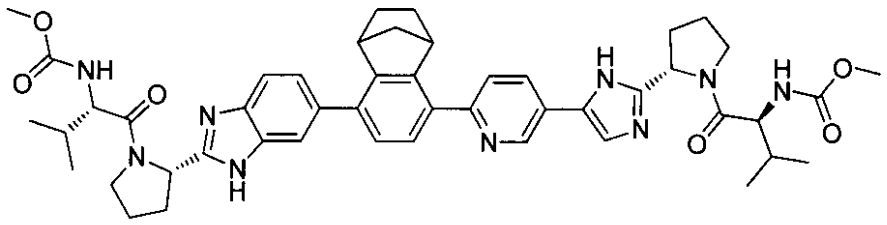
ステップ２）化合物４０－２の合成
化合物４０－１（１４８．７６ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（９２ｍｇ，０．２５３３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２９．２６ｍｇ，０．０２５３３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１２３．２３ｍｇ，０．８８６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＥｔＯＨ（４．０ｍＬ）及び純水（１．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて残留物を溶解した後、それぞれ水（１０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝８０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１０２ｍｇが得られ、収率が５７．９％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），７．１４，７．１３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．１６－５．１０（ｍ，１Ｈ），５．０５－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，６Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６４２】
ステップ３）化合物４０－３の合成
化合物４０－２（１５１．６６ｍｇ，０．２１７８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体１３９．８８ｍｇが得られ、収率が７３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０６４３】
ステップ４）化合物４０－４の合成
化合物４０－３（１０２．１１ｍｇ，０．１５９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（５８．４２ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６３．８４ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（３２．４２ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍＬ，１．３３ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体４３．８ｍｇが得られ、収率が３４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０６．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），７．１４，７．１３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１，７．００（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４２－５．３７（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２８－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，６Ｈ），２．１５－１．９０（ｍ，６Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１－０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

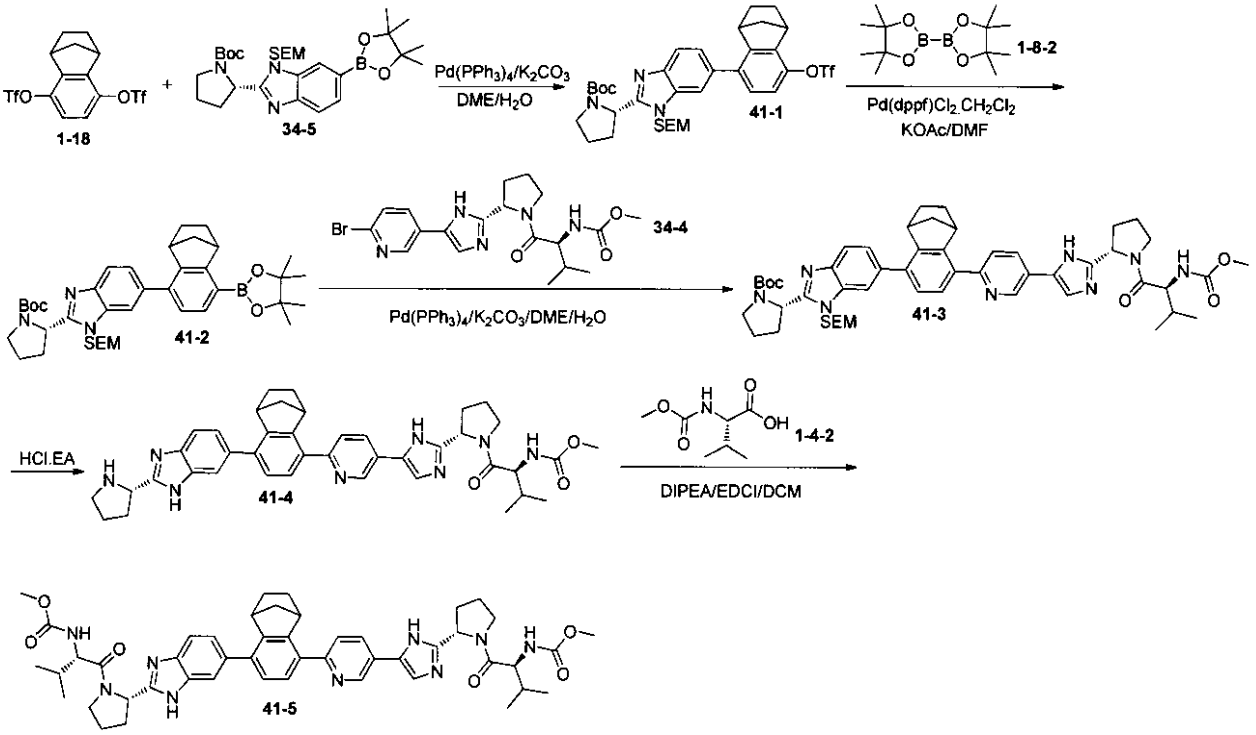
【０６４４】
実施例４１

【化２００】



合成経路：

【化２０１】



【０６４５】

ステップ１）化合物４１－１の合成

化合物１－１８（３１６．８ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、化合物３４－５（３９０ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（８３ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３００ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに懸濁し、それぞれＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）を注入し、Ｎ$_2$保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、水（１０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物４０７．３８ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

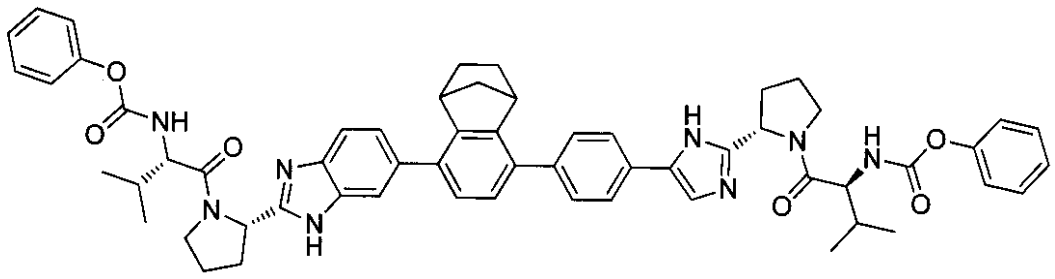
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．０５－８．０４，８．０３－８．０２（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．５４－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１－７．４０，７．３９－７．３８（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．２９，７．２７（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，３Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６４６】
ステップ２）化合物４１－２の合成
化合物４１－１（６４３．６ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４６３ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（７１ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２６８ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６．０ｍＬ）に懸濁し、N_2保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物５４７ｍｇが得られ、収率が８７．７％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．２７，８．２５（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），８．０１，７．９８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１－７．４０，７．３９－７．３８（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．２９，７．２７（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，３Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

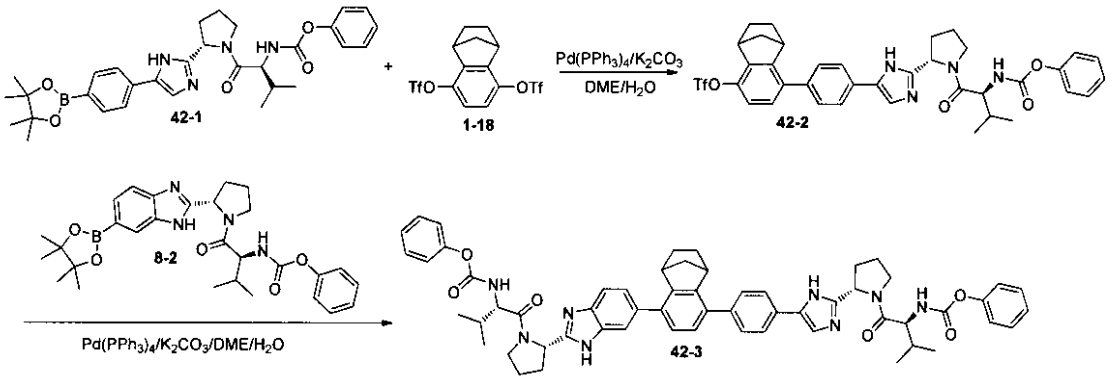
【０６４７】
ステップ３）化合物４１－３の合成
化合物４１－２（４１８ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物３４－４（２７４ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（７０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）の混合液に懸濁し、N_2保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、淡黄色の固体５２８ｍｇが得られ、収率が９３．３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：９４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．８４，８．８３（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），８．１３，８．１１（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．８８，７．８６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６７，７．６５（ｄ，ｄ，２Ｈ），７．６０，７．５８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４９，７．４８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１－７．４０，７．３９－７．３８（ｍ，ｍ，２Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９９－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．９３（ｍ，１１Ｈ），１．９２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．２２（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．５８－０．５１（ｍ，２Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６４８】
ステップ４）化合物４１－４の合成
塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を化合物４１－３（５２８ｍｇ，０．５６８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、室温で８．０

時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過し、淡黄色の固体４１６ｍｇが得られ、収率が９５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０６４９】
ステップ５）化合物４１－５の合成
化合物４１－４（５１．６８ｍｇ，０．０６７ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２１．０ｍｇ，０．１１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（３０．０ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．０９ｍＬ，０．５４４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離・精製し、生成物２９．８ｍｇが得られ、収率が５２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８４，８．８３（ｄ，ｄ，１Ｈ），８．１０，８．０８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６７，７．６５（ｄ，ｄ，２Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．２１（ｍ，１Ｈ），５．３８－５．３３（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７７（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３８－１．８７（ｍ，１３Ｈ），１．６９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．０１－０．００（ｍ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０６５０】
実施例４２
【化２０２】



合成経路：
【化２０３】



【０６５１】
ステップ１）化合物４２－２の合成
化合物１－１８（２．９２ｇ，６．６５ｍｍｏｌ）、化合物４２－１（３．７１ｇ，６

．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７６８ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．７７ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（５０．０ｍＬ）及び純水（１０．０ｍＬ）を注入し、Ｎ$_2$で保護し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、ベージュ色の固体３．９５ｇが得られ、収率が８２．３％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４９，５．４６（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４４（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５２】

ステップ２）化合物４２－３の合成

化合物４２－２（２．６３ｇ，３．６５ｍｍｏｌ）、化合物８－２（１．９４ｇ，３．６５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４０４ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．２３ｇ，０．８９ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（２０．０ｍＬ）及び純水（４．０ｍＬ）を注入し、Ｎ$_2$で保護し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）で溶解し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．２１ｇが得られ、収率が３３．８９％であった。

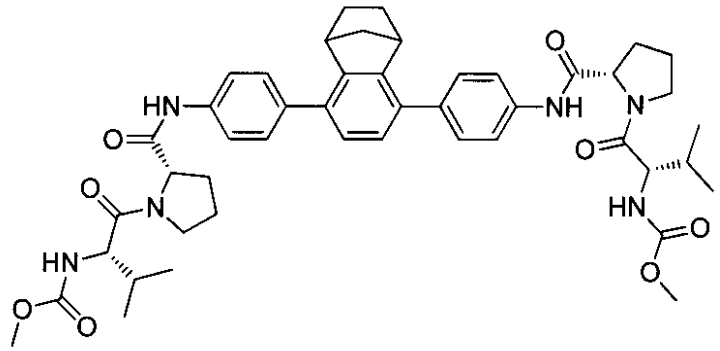
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６２－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．６０－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４２，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，４Ｈ），５．４９，５．４６（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２４－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．４２（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，３Ｈ），２．３８－１．８４（ｍ，１３Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５３】

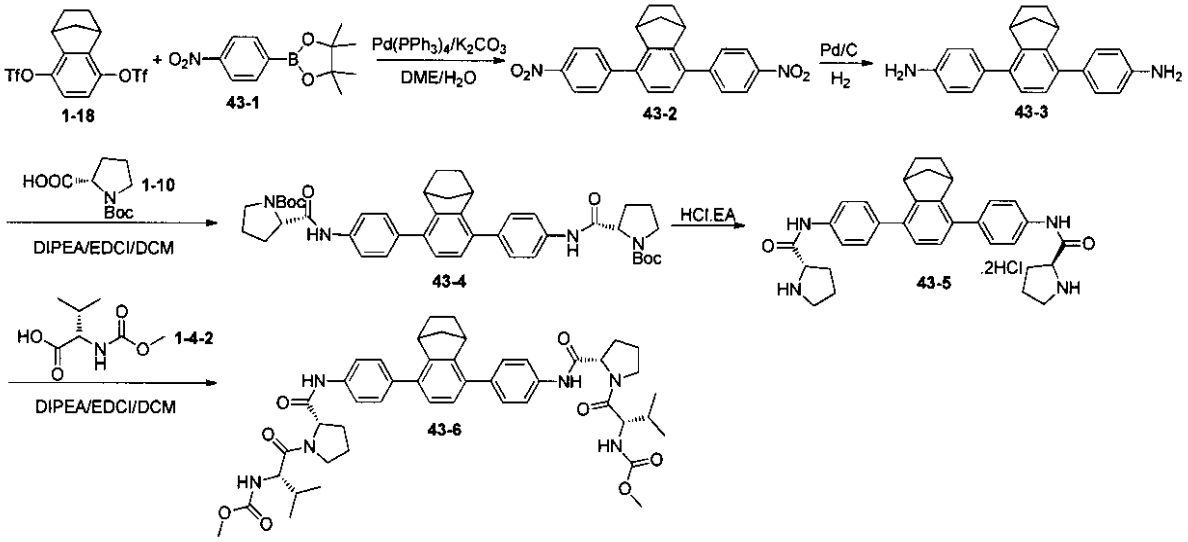
実施例４３

【化２０４】



合成経路：

【化２０５】



【０６５４】

ステップ１）化合物４３－２の合成

化合物４３－１（３８０ｍｇ，１．５２６ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（３２４．６ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（８０．１ｍｇ，０．０６９３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４７８．６ｍｇ，３．４６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、ＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び蒸留水（２．０ｍＬ）を注入し、N_2保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１５．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離・精製し、黄色の固体２５４．２ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．３６－８．３３（ｍ，４Ｈ），７．５９－７．５６（ｍ，４Ｈ），７．４９（ｓ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５５】

ステップ２）化合物４３－３の合成

化合物４３－２（２７０ｍｇ，０．６５１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５．０ｍＬ）に溶解し、触媒量のＰｄ／Ｃ（２７ｍｇ）を加えた後、H_2雰囲気下で、室温で４．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物４３－３である白色の固体２０１．７ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４８（ｓ，２Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，４Ｈ），６．６２－６．５９（ｍ，４Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｂｒ，４Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５６】

ステップ３）化合物４３－４の合成

化合物４３－３（１１０．６ｍｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）、化合物１－１０（２１８．６ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２５９．９ｍｇ，１．３５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．３３６ｍＬ，２．０３３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、蒸留水（２０．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、白色の固体１９５．３ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７２１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．９６（ｂｒ，２Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，１８Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ．

【０６５７】

ステップ４）化合物４３－５の合成

化合物４３－４（９１．３ｍｇ，０．１２６８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（５．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下した後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過し、淡黄色の固体７１．４６ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６１．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$．

【０６５８】

ステップ５）化合物４３－６の合成

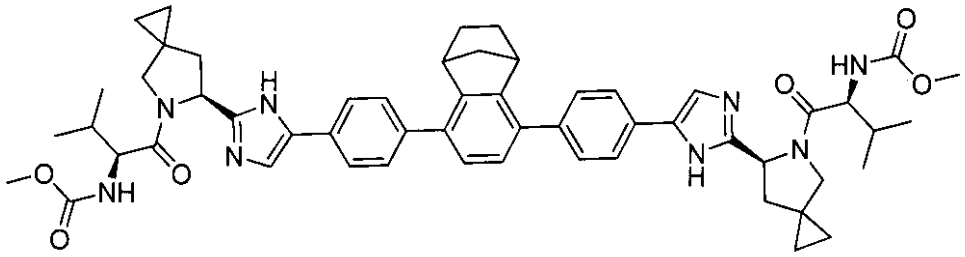
化合物４３－５（１０７．４ｍｇ，０．１８１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（９５．２ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１３９ｍｇ，０．７２５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ，１．８１５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させ、反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離し、白色の固体１４３．５ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８３５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．９６（ｂｒ，１Ｈ），８．９０（ｂｒ，１Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｓ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，４Ｈ），５．３２－５．２９（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），４．３１－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，６Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，５Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６５９】

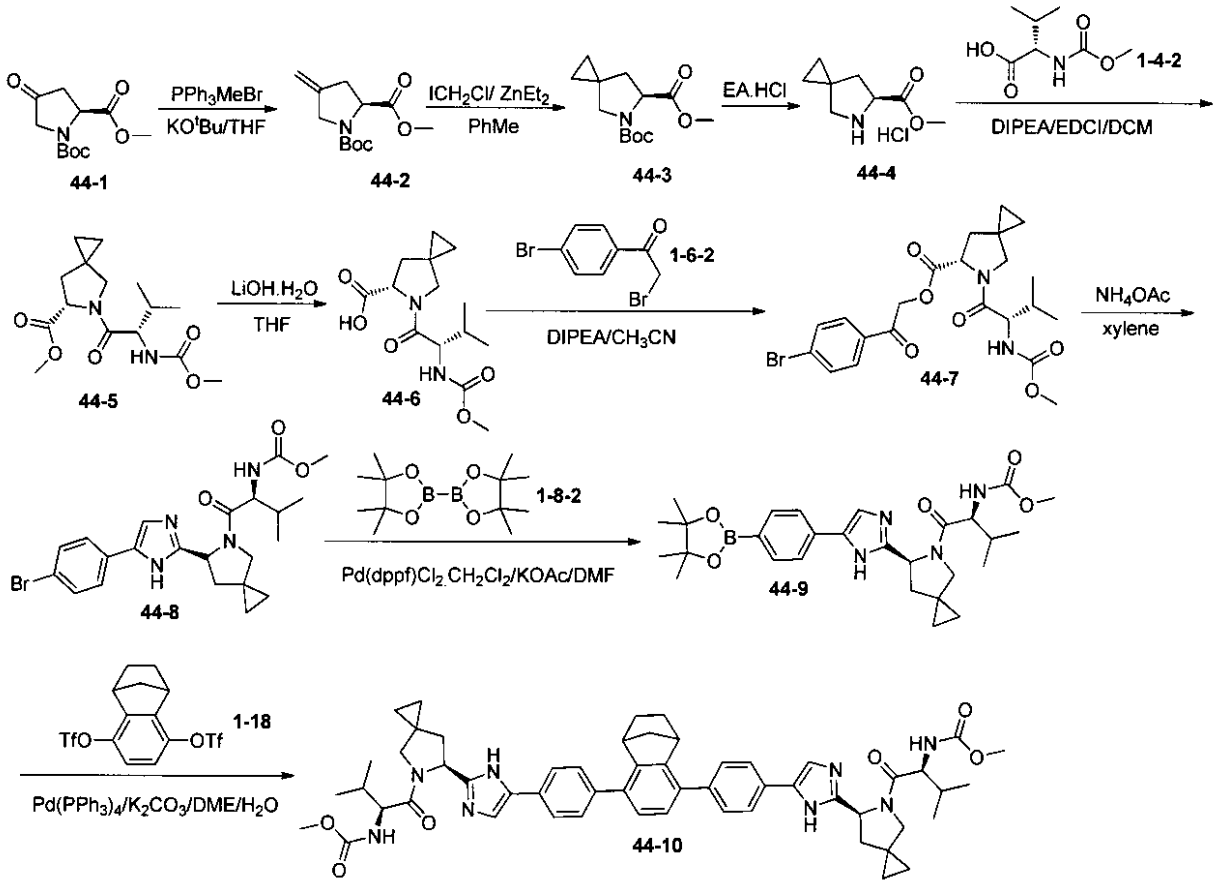
実施例４４

【化２０６】



合成経路：

【化２０７】



【０６６０】

ステップ１）化合物４４－２の合成

PPh_3MeBr（５．０５ｇ，１４．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０．０ｍＬ）に懸濁し、－２０℃で、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４．９ｍＬ，１４．９ｍｍｏｌ，１．０Ｎ　ｉｎ　ＴＨＦ）液をゆっくり滴下し、滴下終了後、－５．０℃まで昇温して３０分間反応させた後、化合物４４－１（１．７２ｇ，７．０７ｍｍｏｌ）を反応系に加え、室温まで昇温して３．０時間反応させた。反応終了後、水（１０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の油状液体１．０７ｇが得られ、収率が６２．９％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４２．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ５．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），４．３６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６４

（ｓ，３Ｈ），３．０１（ｑ，１Ｈ，Ｊ＝１４．６Ｈｚ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６１】

ステップ２）化合物４４－３の合成

０℃で、クロロヨードメタン（６．５６９ｇ，３７．２４ｍｍｏｌ）をジエチル亜鉛（２．２９７ｇ，１８．６０ｍｍｏｌ）のトルエン（３０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、恒温で４５分間反応させた後、化合物４４－２（１．５ｇ，６．２２ｍｍｏｌ）のトルエン（１５ｍＬ）溶液をゆっくり滴下し、恒温で１８時間反応させた。反応終了後、飽和NH_4Cl溶液（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の液体０．５８ｇが得られ、収率が３６．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１５６．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．３３－４．４７（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．２９－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４４，１．４０（ｓ，ｓ，９Ｈ），０．５０－０．６２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６２】

ステップ３）化合物４４－４の合成

化合物４４－３（０．６９ｇ，２．７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（６．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、無色の油状液体０．５ｇが得られ、収率が９６．５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$　；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ４．６２－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．８７－０．８８（ｍ，１Ｈ），０．７９－０．８１（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６３】

ステップ４）化合物４４－５の合成

化合物４４－４（０．５３ｇ，２．７７ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．７２９ｇ，４．１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１．０６３ｇ，５．５５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ，１４．５２ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、白色の液体０．６０６７ｇが得られ、収率が７０．２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ５．４２－５．４４（ｂｒ，１Ｈ），４．６８－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．９３－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．６１－０．６６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６４】

ステップ５）化合物４４－６の合成

０℃で、水酸化リチウム一水和物（０．１３４６ｇ，３．２０ｍｍｏｌ）の水（５．０ｍＬ）溶液を化合物４４－５（０．２０ｇ，０．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、４０℃で１２時間反応させた。反応終了後、ＴＨＦを除去し、水

（１０．０ｍＬ）を加え、さらにＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出し、水相を収集し、１０％塩酸でｐＨ値を１まで調整し、さらにＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、白色の固体０．１５８１ｇが得られ、収率が８２．８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０６（ｂｒ，１Ｈ），５．７６（ｂｒ，１Ｈ），４．６９－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９．７Ｈｚ），２．１８－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．０７（ｍ，２Ｈ），０．９４－１．００（ｍ，６Ｈ），０．６４－０．６８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６５】

ステップ６）化合物４４－７の合成

化合物１－６－２（３０８ｍｇ，１．１０７４ｍｍｏｌ）及び化合物４４－６（３００ｍｇ，１．００６７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３０．０ｍＬ）に溶解し、N_2で保護した。０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ，１．２７ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液に水（２０．０ｍＬ）を加え、ＭｅＣＮを除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ）で溶解し、塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、淡黄色の固体３３１．７ｍｇが得られ、収率が６６．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３１（ｓ，２Ｈ），４．７２－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．５２－０．３９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６６】

ステップ７）化合物４４－８の合成

化合物４４－７（３３１．７ｍｇ，０．６７１４ｍｍｏｌ）をキシレン（１０．０ｍＬ）に溶解した後、NH_4OAc（１．０３５ｇ，１３．４３ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（２０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、ＥｔＯＡｃ相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、黄色の固体１８７．６ｍｇが得られ、収率が５８．９４％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４７５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５８（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，２Ｈ），５．４６，５．４４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．５２－０．３９（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６７】

ステップ８）化合物４４－９の合成

化合物４４－８（１８７．６ｍｇ，０．３９５７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１５０．７５ｍｇ，０．５９３５ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（３３ｍｇ，０．０３９５６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１１６．４５ｍｇ，１．１８７ｍｍｏｌ

）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（５０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ×３）で抽出し、ＥｔＯＡｃ相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、ベージュ色の固体１６５．３４ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６４－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．４６，５．４４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．５５－０．４２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６８】

ステップ９）化合物４４－１０の合成

化合物１－１８（２３０ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物４４－９（５７２．５ｍｇ，１．０９６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（１０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２４３．４ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

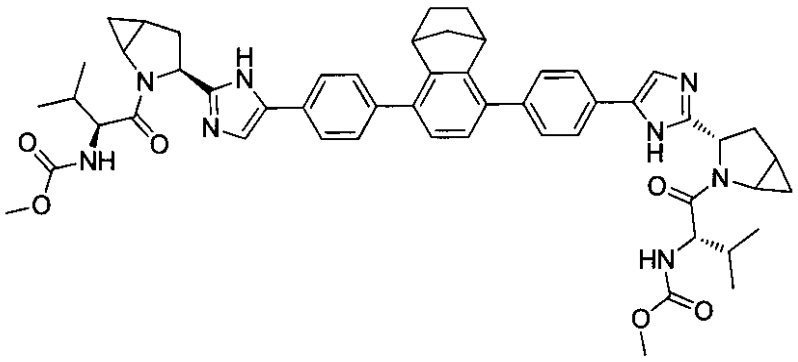
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６７．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６２－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５７（ｓ，２Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，６Ｈ），５．４６，５．４４（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），４．９３－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．３７（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．５０－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９０，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．５５－０．４２（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

【０６６９】

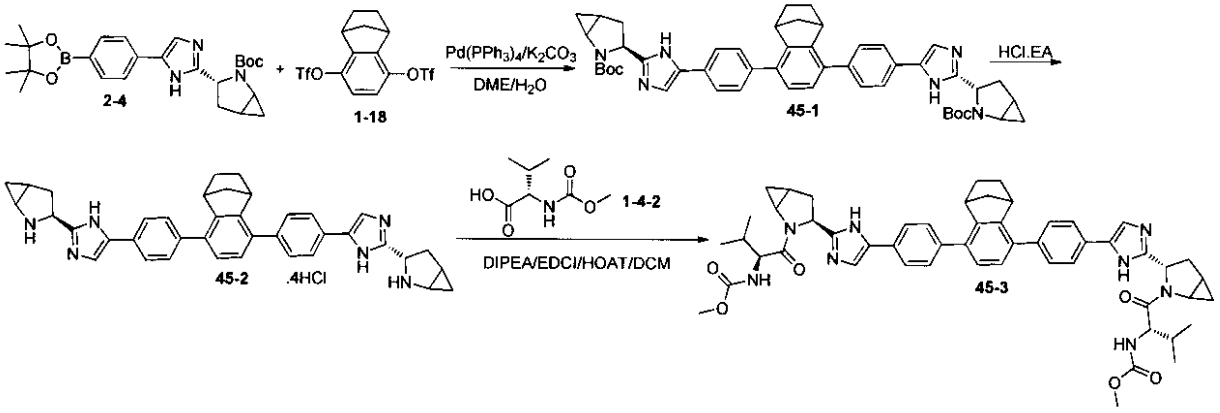
実施例４５

【化２０８】



合成経路：

【化２０９】



【０６７０】

ステップ１）化合物４５－１の合成

化合物１－１８（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物２－４（３．３３ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$保護下で、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．６１ｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６２－７．５９（ｍ，４Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，６Ｈ），７．４７（ｓ，２Ｈ），４．７５－４．７２（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６７１】

ステップ２）化合物４５－２の合成

化合物４５－１（７７３ｍｇ，０．９７８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（５．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、常温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体７２０ｍｇが得られ、収率が１００％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９１．５［Ｍ＋ｌＨ］$^+$．

【０６７２】

ステップ３）化合物４５－３の合成

化合物４５－２（４９６．３ｍｇ，０．６７４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２３５．８ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２７１．３ｍｇ，１．４１５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１３７．５８ｍｇ，１．０１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．９３ｍＬ，５．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、白色の固体３６５．７ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

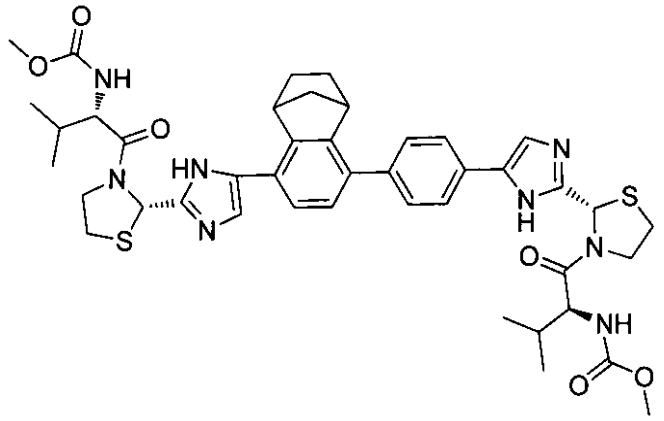
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５３．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}H NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ7.62－7.59（m，6H），7.56－7.52（m，6H），5.32，5.29（br，br，2H），4.89－4.85（m，2H），4.09－4.04（m，2H），3.89－3.84（m，2H），3.63（s，6H），3.45－3.38（m，2H），2.46－2.39（m，2H），2.22－2.09（m，2H），2.00－1.94（m，4H），1.88－1.84（m，1H），1.65－1.61（m，1H），1.43－1.36（m，2H），1.28－1.21（m，2H），0.97，0.95（m，m，6H），0.94－0.92（m，4H），0.91，0.89（m，m，6H）ppm。

【0673】

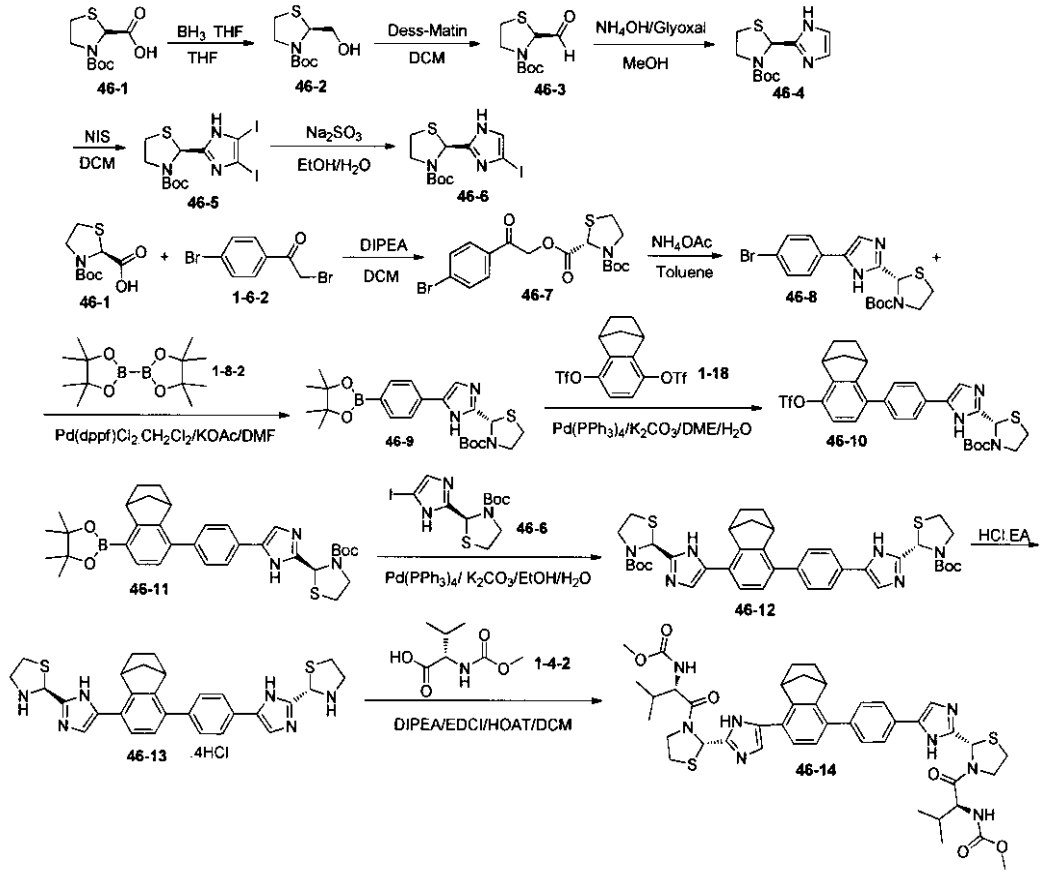
実施例46

【化210】



合成経路：

【化211】



【0674】

ステップ１）化合物４６－２の合成
化合物４６－１（１０．８６ｇ，４６．６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１００．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、窒素ガスの保護下で、ボランのテトラヒドロフラン溶液（１００．０ｍＬ，１Ｍ／Ｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で３．０時間反応させた。反応終了後、メタノール（８０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離・精製し、化合物４６－２である無色の油状物７．６５ｇが得られ、収率が７５％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．１６－５．１２（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．００（ｂｒ，１Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６７５】
ステップ２）化合物４６－３の合成
化合物４６－２（７．６２ｇ，３４．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、デス－マーチン酸化剤（２０．７ｇ，４８．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、添加終了後、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液に水（２５０ｍＬ）を加え、濾過し、濾液を分層した後、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離・精製し、化合物４６－３である無色の油状物３．８３ｇが得られ、収率が５０．７％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．６７－８．６５（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６７６】
ステップ３）化合物４６－４の合成
化合物４６－３（３．８２ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）及びアンモニア水（１３．０ｍＬ）をメタノール（３０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、グリオキサールの水溶液（８．０ｍＬ、４０％）を反応フラスコにゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物４６－４である白色の固体２．１４ｇが得られ、収率が４７．６％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１６（ｓ，２Ｈ），６．４６－６．４３（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６７７】
ステップ４）化合物４６－５の合成
化合物４６－４（２．１４ｇ，８．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（３．８ｇ，１６．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、１．５時間反応し続けた。反応終了後、飽和食塩水で反応液を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、白色の固体２．６８ｇが得られ、収率が６３．１％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．９７－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０６７８】
ステップ５）化合物４６－６の合成
化合物４６－５（１．６６ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）を５０．０ｍＬのエタノール及び水（ｖ／ｖ＝３／７）の混合液に懸濁し、亜硫酸ナトリウム（３．７ｇ，２９．０ｍｍｏｌ）を加えた後、１７．０時間還流した。反応終了後、エタノールを除去した後、水（２０．０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物４６－６である白色の固体１．０４ｇが得られ、収率が８４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７１－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０６７９】
ステップ６）化合物４６－７の合成
化合物１－６－２（３０ｇ，１０７．９ｍｍｏｌ）及び化合物４６－１（２７．６６ｇ，１１８．７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）に溶解した。０℃で、ＤＩＰＥＡ（２１．４ｍＬ，１２９．４８ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、氷水（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の固体４２．１２ｇが得られ、収率が９１％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．５２（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｓ，２Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．８６（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０６８０】
ステップ７）化合物４６－８の合成
化合物４６－７（１５．６２ｇ，３６．４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（４２．０ｇ，５４．６ｍｍｏｌ）をトルエン（１５０．０ｍＬ）に溶解し、１２０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１００ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水ＮａＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、淡黄色の固体１２．６５ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０６８１】
ステップ８）化合物４６－９の合成
化合物４６－８（４．１８ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．８６ｇ，１１．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$保護下で、ＤＭＦ（４０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（１００ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１

）により分離し、生成物３．７４ｇが得られ、収率が８０％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３５（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０６８２】
ステップ９）化合物４６－１０の合成
化合物４６－９（１．１９ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（１．２ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２０ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）及びフッ化カリウム（０．３０ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（６０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、白色の固体１．０ｇが得られ、収率が６２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。
【０６８３】
ステップ１０）化合物４６－１１の合成
化合物４６－１０（１．０ｇ，１．６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４５ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（８０ｍｇ，０．０９６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．４ｇ，４．０２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、１２０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（４０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液を水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、精製し、白色の固体０．７ｇが得られ、収率が７３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。
【０６８４】
ステップ１１）化合物４６－１２の合成
化合物４６－６（０．１７ｇ，０．４４６ｍｍｏｌ）、化合物４６－１１（０．２５ｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２５ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．１７ｇ，１．２７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（６．０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（１．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で２．０時

間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体３７０ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７２７．８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７４（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．０６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６８５】

ステップ１２）化合物４６－１３の合成

化合物４６－１２（０．３７ｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過後、淡黄色の粉末状固体０．２ｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２７．８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６８６】

ステップ１３）化合物４６－１４の合成

化合物４６－１３（１９５ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１１０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１２０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８０ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ，３．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の発泡固体１９５ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

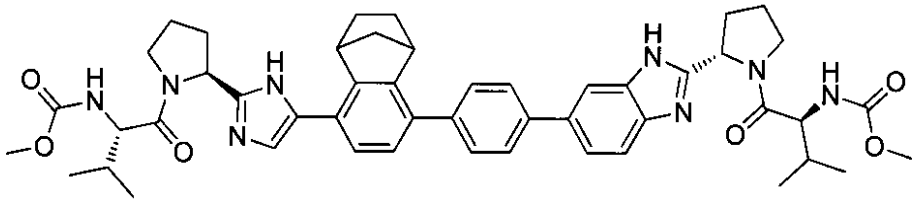
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４１．９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．２９－６．２６（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），４．４３－４．３０（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６８７】

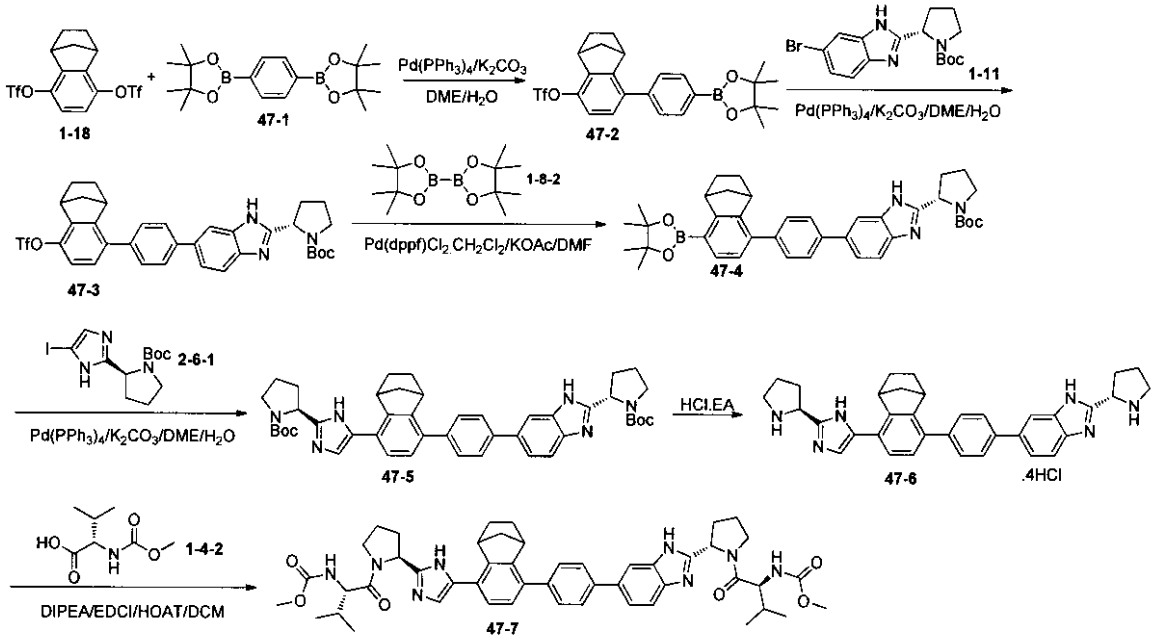
実施例４７

【化２１２】



合成経路：

【化２１３】



【０６８８】

ステップ１）化合物４７－２の合成

化合物１－１８（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物４７－１（１．１２ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させ、反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（６０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離・精製し、淡黄色の固体５００ｍｇが得られ、収率が３０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７９－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０８，７．０６（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６８９】

ステップ２）化合物４７－３の合成

化合物４７－２（１０２．２８ｍｇ，０．２０７ｍｍｏｌ）、化合物１－１１（８９．５３ｍｇ，０．２０７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（２３．９７ｍｇ，０．０２０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８５．９３ｍｇ，０．６２２７ｍｍｏｌ）を反応フラスコ

に入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び純水（１．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、それぞれ水（１０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、黄色の固体１２８ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６９－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｓ，４Ｈ），７．４５，７．４３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９０】

ステップ３）化合物４７－４の合成

化合物４７－３（７．３６ｇ，１１．２７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４．２９ｇ，１６．９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６５３ｍｇ，０．８０ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．０９ｇ，２１．３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（３０．０ｍＬ）を加え、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（６０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離し、ベージュ色の固体３．５５ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７９，７．７７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７５－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４５，７．４３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０４－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９１】

ステップ４）化合物４７－５の合成

化合物４７－４（２．１５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物２－６－１（１．２３ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、それぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．２６ｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ

），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４５，７．４３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．０５－４．９９（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，６Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９２】

ステップ５）化合物４７－６の合成

化合物４７－５（１４６．６ｍｇ，０．１９８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過し、淡黄色の粉末状固体１２２．３ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０６９３】

ステップ６）化合物４７－７の合成

化合物４７－６（４６２．５ｍｇ，０．６７４ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（２３５．８ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２７１．３ｍｇ，１．４１５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（１３７．５８ｍｇ，１．０１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に混合懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．９３ｍＬ，５．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、白色の発泡固体３４５．５ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

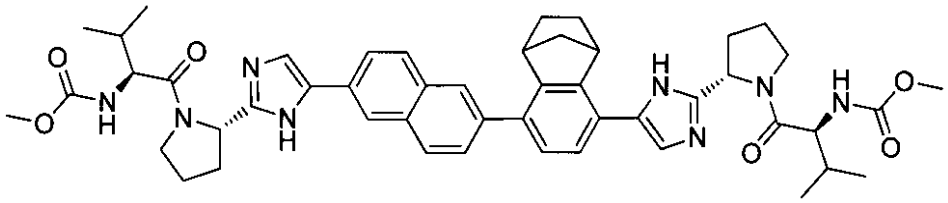
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２８．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４５，７．４３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．４６，５．４４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），２．３７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．２０－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９４】

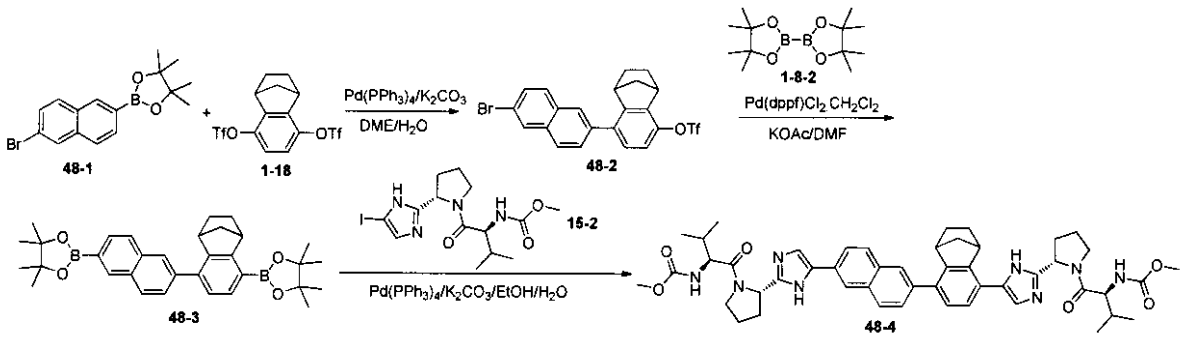
実施例４８

【化２１４】



合成経路：

【化２１５】



【０６９５】

ステップ１）化合物４８－２の合成

化合物１－１８（８．２７ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、化合物４８－１（６．２４ｇ，１８．８ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１０ｇ，０．９４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１０．４ｇ，７５．４ｍｍｏｌ）を８０．０ｍＬのＤＭＥ／$Ｈ_2$Ｏ（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（５０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離し、淡黄色の固体４．６６ｇが得られ、収率が５０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ８．１１－８．１０（ｂｒ，１Ｈ），８．００－７．９９（ｂｒ，１Ｈ），７．８１，７．７９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．７８，７．７６（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．７１，７．６９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．５６，７．５４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．２８，７．２５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１２（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９６】

ステップ２）化合物４８－３の合成

化合物４８－２（５．０７４ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（５．４６ｇ，２１．４８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$．$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、$Ｎ_2$で保護し、ＤＭＦ（６０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（３００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（１００ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離し、生成物２．６７ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５２３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ８．２４（ｂｒ，１Ｈ），８．０３，８．００（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．９６－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．８７（ｂｒ，１Ｈ），７．７１，７．６８（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．５４，７．５２（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．８８－３．８５（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．３２（ｍ，１２Ｈ），１．３０－１．２９（ｍ，１２Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９７】

ステップ３）化合物４８－４の合成

化合物４８－３（５．２２ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（８．８２ｇ，２１．０ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（１．１５６ｇ，

１．０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３．４５ｇ，２５．０ｍｍｏｌ）を８０ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３．４１ｇが得られ、収率が４０％であった。

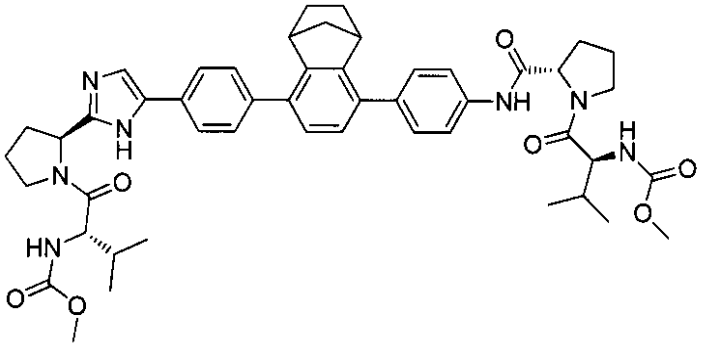
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２４（ｂｒ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ，１Ｈ），７．８８，７．８６（ｍ，ｍ，２Ｈ），７．８５，７．８３（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５５，７．５３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．５１，７．４９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．９１－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３０－１．８７（ｍ，１３Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０６９８】

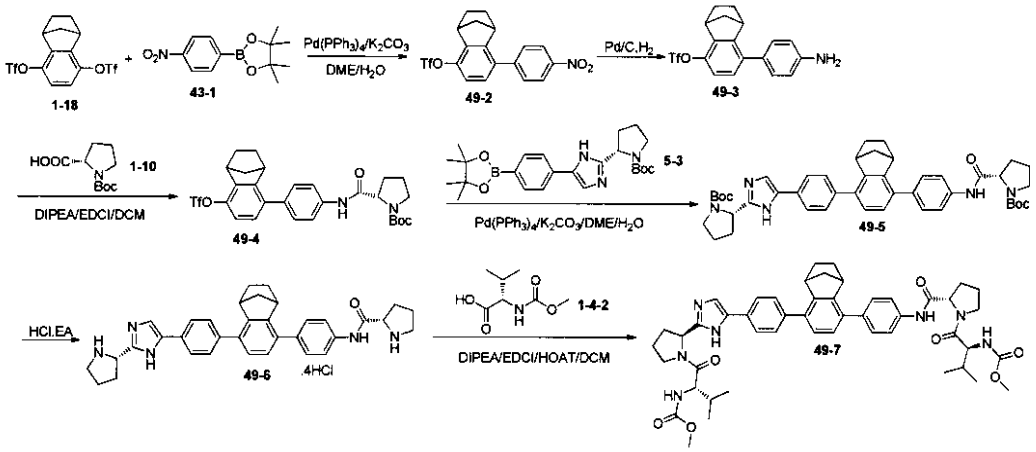
実施例４９

【化２１６】



合成経路：

【化２１７】



【０６９９】

ステップ１）化合物４９－２の合成

化合物４３－１（１７２．６４ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（３２４．６ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（８０．１ｍｇ，０．０６９３ｍｍｏｌ）及び無水炭酸カリウム（４７８．６ｍｇ，３．４

６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、N_2保護下で、ＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び純水（２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、さらに水（１５．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離・精製し、黄色の固体２５７．６ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．３７－８．３３（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１４，７．１２（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７００】

ステップ２）化合物４９－３の合成

化合物４９－２（２６８．８９ｍｇ，０．６５１ｍｍｏｌ）及び触媒量のＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、H_2雰囲気下で、室温で４．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物４９－３である白色の固体２３７ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３８４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０７，７．０５（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．６２－６．５９（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ，２Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０１】

ステップ３）化合物４９－４の合成

化合物４９－３（１２９．９ｍｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）、化合物１－１０（７２．９ｍｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２５９．９ｍｇ，１．３５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．３３６ｍＬ，２．０３３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、それぞれ塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、白色の固体１５７．３ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９６（ｂｒ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５８，７．５６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．４０－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０２】

ステップ４）化合物４９－５の合成

化合物４９－４（４０２ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）、化合物５－３（３０４ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（８０．１ｍｇ，０．０６９３ｍｍｏｌ）及び無水炭酸カリウム（４７８．６ｍｇ，３．４６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに加え、N_2保護下で、それぞれＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び蒸留水（２

．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、水（１５．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、黄色の固体４６３．６ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９６（ｂｒ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，５Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．５１－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２８－１．７５（ｍ，９Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０３】

ステップ５）化合物４９－６の合成

化合物４９－５（２７８．７ｍｇ，０．３７５ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体２３２．６ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７０４】

ステップ６）化合物４９－７の合成

化合物４９－６（２１３．６ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１２０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１３０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８５ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．５６ｍＬ，３．４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の固体２０２ｍｇが得られ、収率が７６％であった。

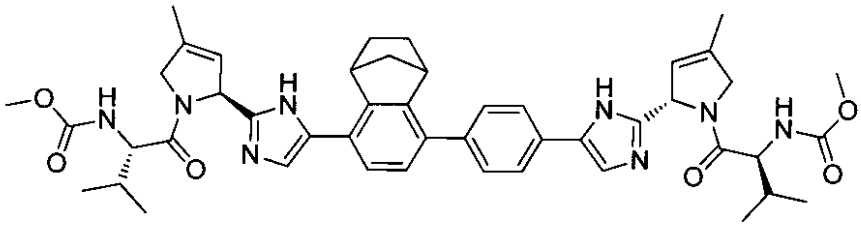
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９６（ｂｒ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，５Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．４６，５．４４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２３（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６５－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０５】

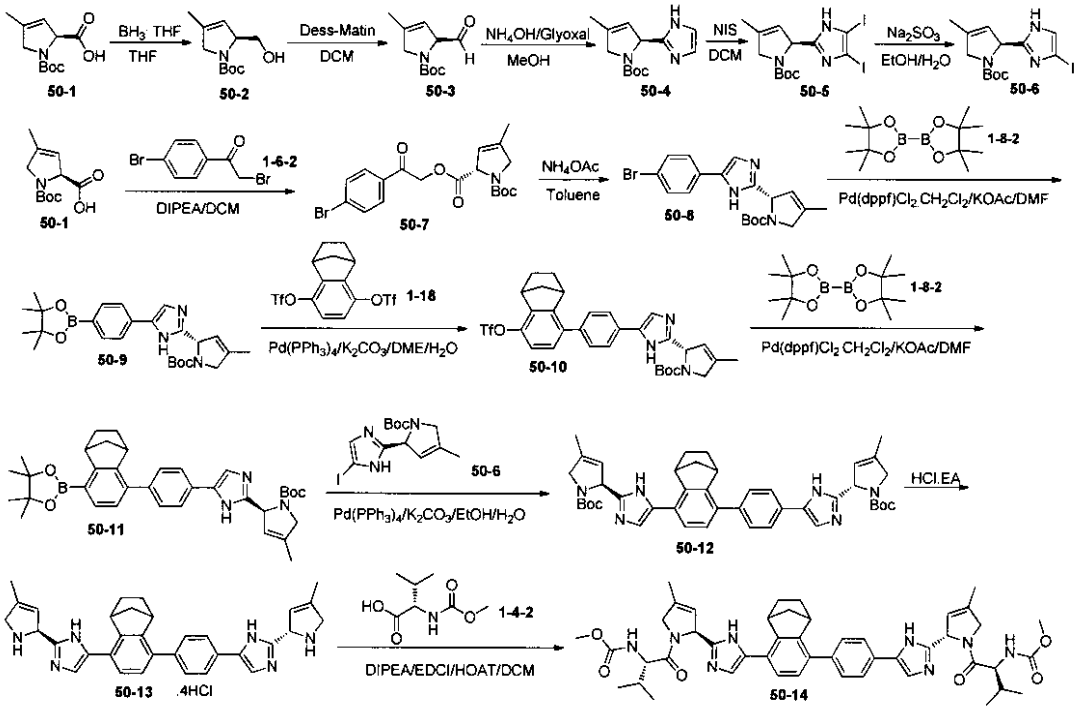
実施例５０

【化２１８】



合成経路：

【化２１９】



【０７０６】

ステップ１）化合物５０－２の合成

化合物５０－１（１０．５８ｇ，４６．６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で、窒素ガスの保護下で、ボランのテトラヒドロフラン溶液（１００ｍＬ，１Ｎ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で３．０時間反応させた。反応終了後、メタノール（８０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離精製、化合物５０－２である無色の油状物７．４５ｇが得られ、収率が７５％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．３２－５．２９（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｂｒ，１Ｈ），１．６２－１．６１（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０７０７】

ステップ２）化合物５０－３の合成

化合物５０－２（７．４２ｇ，３４．８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５０ｍＬ）に溶解し、０℃で、デスーマーチン酸化剤（２０．７ｇ，４８．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、添加終了後、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液に水（１５０ｍＬ）を加え、濾過し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、化合物５０－３である無色の油状物３．７２ｇが得られ、収率が５０．７％

であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ９．７７－９．７５（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０７０８】
ステップ３）化合物５０－４の合成
化合物５０－３（３．７１ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）及びアンモニア水（１３．０ｍＬ）をメタノール（３０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、グリオキサールの水溶液（８ｍＬ、４０％）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離し、化合物５０－４である白色の固体２．０８ｇが得られ、収率が４７．６％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０５（ｓ，２Ｈ），６．３２－６．２８（ｍ，１Ｈ），５．３８－５．３５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．８０（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０７０９】
ステップ４）化合物５０－５の合成
化合物５０－４（２．０９ｇ，８．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、Ｎ－ヨードスクシンイミド（３．８ｇ，１６．８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに複数回に分けて加え、恒温で１．５時間反応させた。反応終了後、飽和食塩水で反応液を洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、白色の固体２．６５ｇが得られ、収率が６３％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ５．５２－５．４５（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０７１０】
ステップ５）化合物５０－６の合成
化合物５０－５（１．６３８ｇ，３．２７ｍｍｏｌ）を５０．０ｍＬのエタノール及び水（ｖ／ｖ＝３／７）の混合液に懸濁し、亜硫酸ナトリウム（３．７ｇ，２９ｍｍｏｌ）を加え、１７時間還流した。反応終了後、エタノールを除去した後、水（２０．０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／２）により分離し、化合物５０－６である白色の固体１．０３ｇが得られ、収率が８４％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１８（ｓ，１Ｈ），５．３５－５．３２（ｍ，１Ｈ），５．２８－５．２４（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。
【０７１１】
ステップ６）化合物５０－７の合成
化合物１－６－２（３．０ｇ，１０．７９ｍｍｏｌ）及び化合物５０－１（２．６９ｇ，１１．８７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（２５０ｍＬ）溶液に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．１４ｍＬ，１２．９５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、氷水（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の固体４

．１ｇが得られ、収率が９０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．６１－５．５９（ｍ，１Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ），４．７３－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１２】

ステップ７）化合物５０－８の合成
化合物５０－７（１．５４ｇ，３．６４ｍｍｏｌ）及び酢酸アンモニウム（４．２ｇ，５．４６ｍｍｏｌ）をトルエン（３０．０ｍＬ）に懸濁し、１２０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水ＮａＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝６／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．２５ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．３２（ｍ，２Ｈ），５．７８－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１３】

ステップ８）化合物５０－９の合成
化合物５０－８（４．１２ｇ，１０．２３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（２．８６ｇ，１１．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４１８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２．５１ｇ，２５．５７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＦ（４０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（８０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物３．６９ｇが得られ、収率が８０％であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７５－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），５．７８－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１４】

ステップ９）化合物５０－１０の合成
化合物５０－９（１．１８ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－１８（１．２ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２０ｍｇ，０．１ｍｍｏｌ）及びフッ化カリウム（０．３０ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、白色の固体９９９ｍｇが得られ、収率が６２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２５，７．２３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．７８－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７８－

１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１５】

ステップ１０）化合物５０－１１の合成

化合物５０－１０（９９０ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４５０ｍｇ，１０．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（８０ｍｇ，０．０９６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、１２０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、精製し、白色の固体６９７ｍｇが得られ、収率が７３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７９，７．７７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．７８－５．７５（ｍ，１Ｈ），５．５５－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．０５（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１６】

ステップ１１）化合物５０－１２の合成

化合物５０－６（１６７ｍｇ，０．４４６ｍｍｏｌ）、化合物５０－１１（２４９ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２５．０ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１７０ｍｇ，１．２７ｍｍｏｌ）を８．０ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）を加えて残留物を溶解し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体２８５ｍｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．９５（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．７８－５．７５（ｍ，２Ｈ），５．５９－５．５２（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７７（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１７】

ステップ１２）化合物５０－１３の合成

化合物５０－１２（３６４．３３ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体２０２ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７１８】

ステップ１３）化合物５０－１４の合成

化合物５０－１３（１４９ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１１０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１２０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８０ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ，３．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の発泡固体１９２．２ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

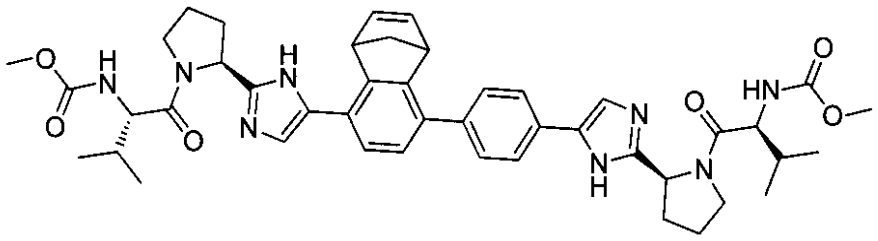
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４１，７．３９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．８０－５．５５（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．６６（ｍ，２Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，２Ｈ），４．４５－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．８０（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７１９】

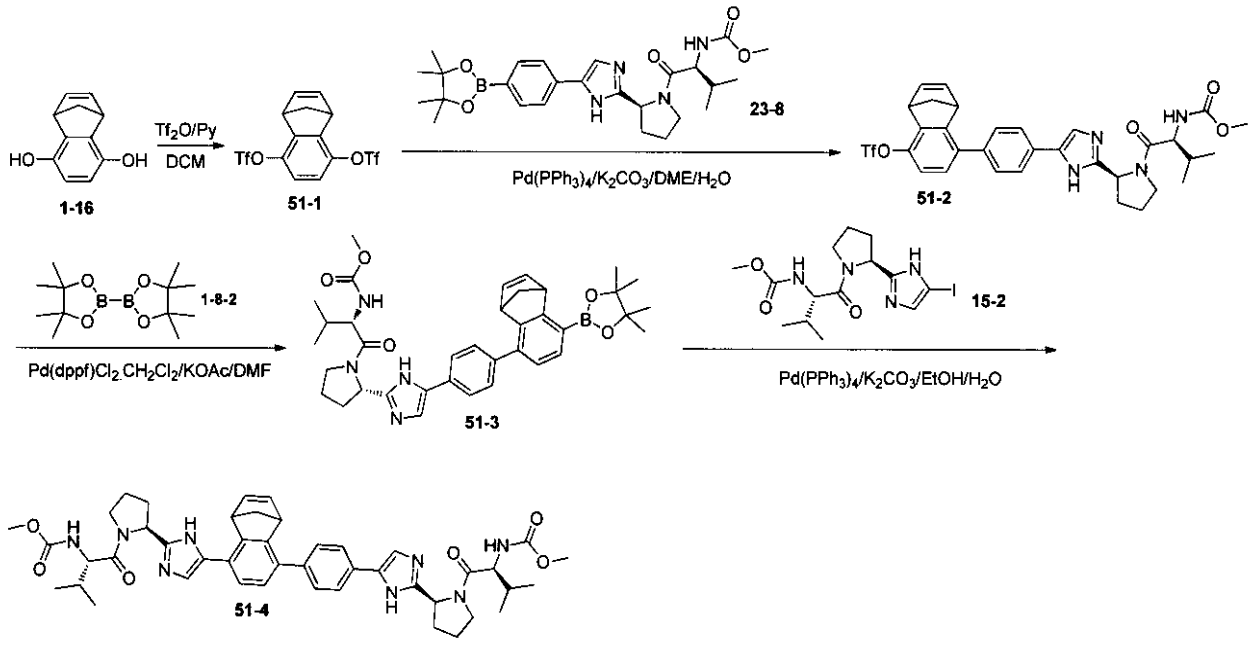
実施例５１

【化２２０】



合成経路：

【化２２１】



【０７２０】

ステップ１）化合物５１－１の合成

０℃で、ピリジン（９．０ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を化合物１－１６（３．３０７ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２１．０ｇ，７６．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍＬ）を加えて希釈し、有機相をそれぞれ水（４０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝２０／１）により分離し、無色の油状物７．９ｇが得られ、収率が９５．０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３４（ｓ，２Ｈ），６．６４－６．６１（ｍ，２Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２１】

ステップ２）化合物５１－２の合成

化合物５１－１（３１５ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（３５７．３ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）、化合物Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（８３ｍｇ，０．０７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３００ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）を反応液に入れ、それぞれＤＭＥ（４．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、酢酸エチル（４０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、淡黄色の固体３７９ｍｇが得られ、収率が８０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３３，７．３１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１０，７．０８（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９３－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．６２－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１６（ｍ，５Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２２】

ステップ３）化合物５１－３の合成

化合物５１－２（５９９ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４６３ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（７１ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２６８ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（８０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物４９２ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８０，７．７８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７０，７．６８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．８１（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，５Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２３】

ステップ４）化合物５１－４の合成

化合物５１－３（３８８ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（２５６ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（７０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃まで昇温して４．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、生成物４４０ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

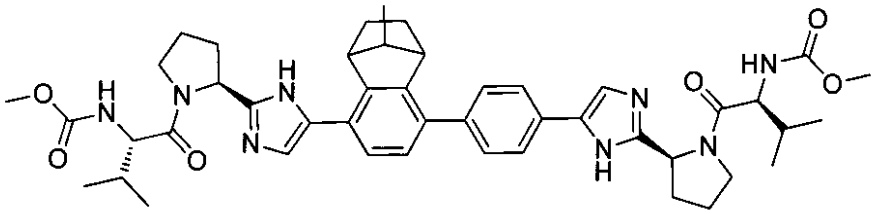
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５７－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．５１，７．４９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３９，７．３７（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８９（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３２－１．９２（ｍ，１１Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２４】

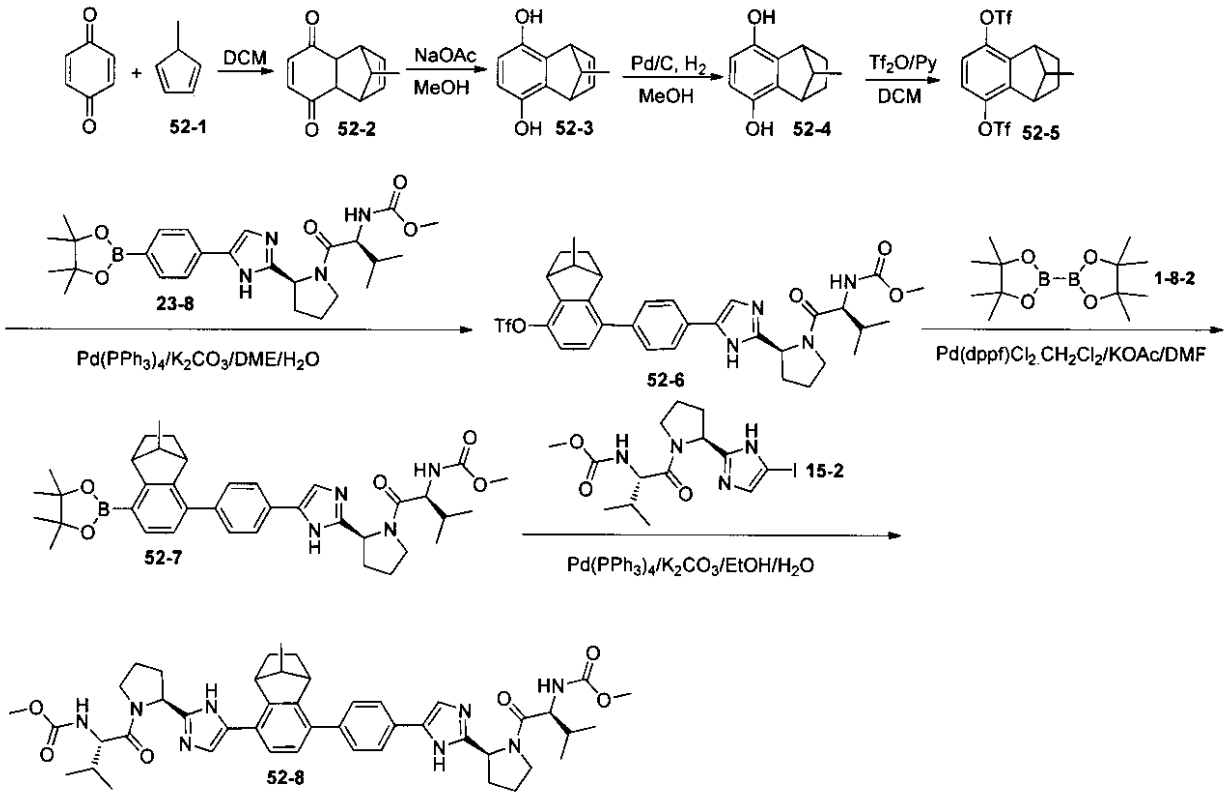
実施例５２

【化２２２】



合成経路：

【化２２３】



【０７２５】

ステップ１）化合物５２－２の合成

－１０℃で、化合物５２－１（１１．１２ｇ，１３８．８ｍｍｏｌ）をベンゾキノン（１０．０ｇ，９２．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．０ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温で０．５時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物にｎ－ヘキサン（５００ｍＬ）を加え、撹拌後、濾過し、濾液を乾燥濃縮した後、淡黄色の固体１１．３ｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．７１（ｄ，２Ｈ），６．２０－６．１９（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２６】

ステップ２）化合物５２－３の合成

化合物５２－２（５．９４ｇ，３１．６ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（７．７７ｇ，９４．７ｍｍｏｌ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、５０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、白色の固体５．５ｇが得られ、収率が９２．７％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．６５－６．６４（ｍ，２Ｈ），６．４７（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｂｒ，２Ｈ），３．７６－３．７２（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．１２（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２７】

ステップ３）化合物５２－４の合成

化合物５２－３（５．０７ｇ，２７．０ｍｍｏｌ）及び触媒量のＰｄ／Ｃ（５００ｍｇ）をメタノール（５０．０ｍＬ）に懸濁し、常圧の水素ガス系で、室温で１．５時間反応させた。反応終了後、濾過し、濾液を濃縮した後、再結晶によって精製し、白色の固体３．５９ｇが得られ、収率が７０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．４０（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｂｒ，２Ｈ），３．１０－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．３０（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．８７（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２８】

ステップ４）化合物５２－５の合成

０℃で、ピリジン（９．０ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を化合物５２－４（３．６１ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（９０．０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２１．０ｇ，７６．０ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、水（５０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）を加えて希釈し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝２０／１）により分離し、無色の油状物８．４５ｇが得られ、収率が９８．０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．２７（ｓ，２Ｈ），３．２２－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．０３－１．０１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７２９】

ステップ５）化合物５２－６の合成

化合物５２－５（４６１ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（５０４ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１７ｍｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０．７ｍｇ，３．０４８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１０．０ｍＬ）及び純水（２．５ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させ、反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（４０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、淡黄色の固体４４０ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６２－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２３，７．２１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２４（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ），０．８５－０．８３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３０】

ステップ６）化合物５２－７の合成

化合物５２－６（３．５ｇ，５．２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．５９ｇ，６．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４２５ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．５４ｇ，１５．６３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３０．０ｍＬ）に懸濁し、Ｎ$_2$保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液にそれぞれ水（１００ｍＬ×３）及び飽和食塩水を加えて洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物３．０５ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８５，７．８３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６５，７．６３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９

（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，１４Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ），０．８２－０．８０（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３１】

ステップ７）化合物５２－８の合成

化合物５２－７（３４０．５ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（２４１．１ｍｇ，０．５７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び純水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体２１３．６ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

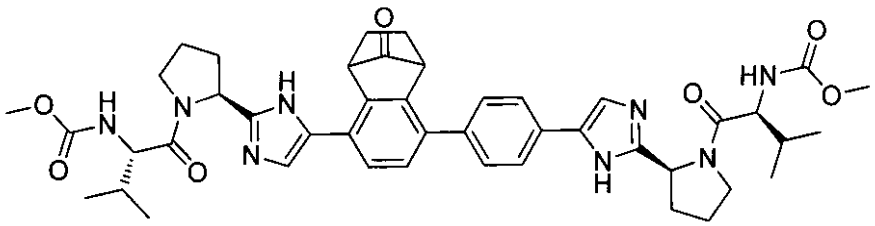
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１０．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４５，７．４２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３３，７．３１（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，６Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ），０．８８－０．８６（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３２】

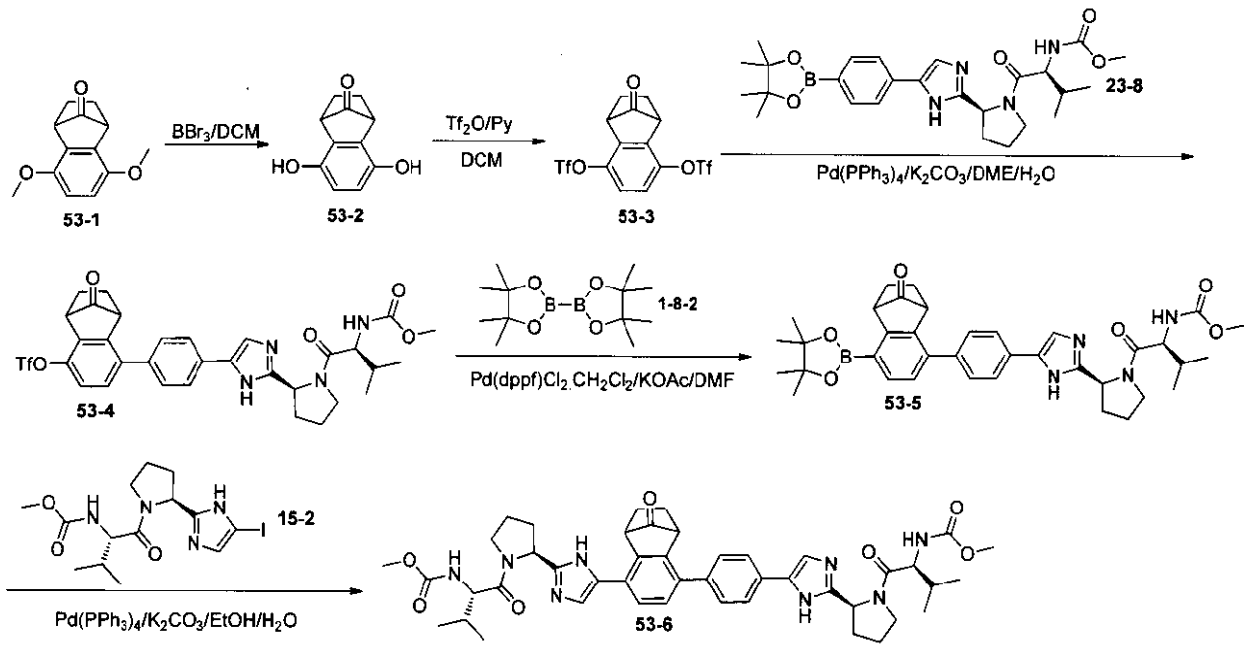
実施例５３

【化２２４】



合成経路：

【化２２５】



【０７３３】

ステップ１）化合物５３－２の合成

－７８℃で、三臭化ホウ素（９．０ｍＬ，２２．５ｍｍｏｌ，２．５Ｍ／ＬのＤＣＭ溶液）を化合物５３－１（１．４８ｇ，６．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、反応液を氷水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の液体１．１９ｇが得られ、収率が９２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．５９（ｓ，２Ｈ），５．４９（ｂｒ，２Ｈ），３．６４－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．５０－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３４】

ステップ２）化合物５３－３の合成

０℃で、ピリジン（９．００ｇ，１１４ｍｍｏｌ）を化合物５３－２（３．６１ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０．０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２１．０ｇ，７６ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させ、反応終了後、水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＤＣＭ＝２０／１）により分離し、無色の油状物７．７６ｇが得られ、収率が９０．０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．３６（ｓ，２Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３５】

ステップ３）化合物５３－４の合成

化合物５３－３（４６１ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（５０４ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１７ｍｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０．７ｍｇ，３．０４８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１０．０ｍＬ）及び純水（２．５ｍＬ）を注入し、９０℃で４．

０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（１０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体３６３ｍｇが得られ、収率が５３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６４－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．２６，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１１，７．０９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，７Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３６】

ステップ４）化合物５３－５の合成

化合物５３－４（１．７５ｇ，２．６０ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（７９５ｍｇ，３．１２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２１２．５ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（７７０ｍｇ，７．８２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１５．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（５０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物１．５３ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８０，７．７８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．５５，７．５２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３７】

ステップ５）化合物５３－６の合成

化合物５３－５（３４０．５ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（２４１．１ｍｇ，０．５７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び純水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体２１３．６ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１０．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

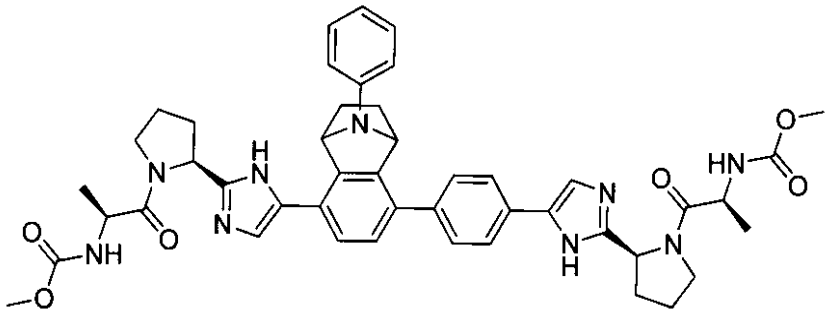
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．５１，７．４９（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．２６（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，

７Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７３８】

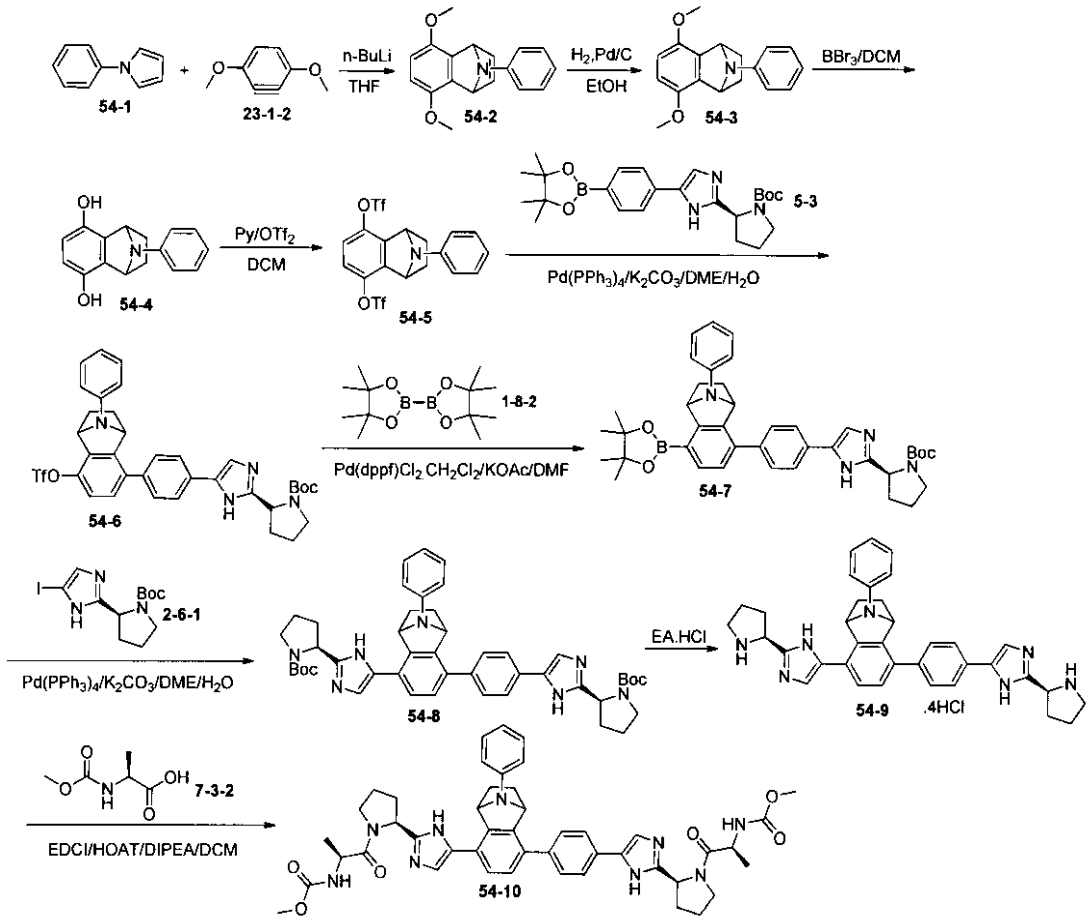
実施例５４

【化２２６】



合成経路：

【化２２７】



【０７３９】

ステップ１）化合物５４－２の合成

化合物５４－１（２．７２ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）、化合物２３－１－２（１．３６ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（５０．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（６．７ｍＬ，１．６Ｎ　ｎ－ヘキサン溶液）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温（２５℃）までゆっくり昇温して一晩反応させた。反応終了後、反応液を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離

し、淡黄色の固体１．３９５ｇが得られ、収率が５０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３６－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０１－７．００（ｔ，２Ｈ），６．８２－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．７０－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．５０（ｍ，２Ｈ），５．５２－５．５１（ｔ，２Ｈ），３．６９（ｂｒ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０７４０】
ステップ２）化合物５４－３の合成
触媒量のＰｄ／Ｃ（０．３５ｇ）を化合物５４－２（２．２４ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０．０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、Ｈ$_{2}$雰囲気下で、室温で２４時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物５４－３である白色の固体１．８ｇが得られ、収率が８０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．６９（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｂｒ，２Ｈ），５．０１－４．９６（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，６Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４１】
ステップ３）化合物５４－４の合成
化合物５４－３（２．８１ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）により分離・精製し、油状液２．１５ｇが得られ、収率が８５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．８１－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．７６－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．４８（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｂｒ，２Ｈ），４．８９－４．８４（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４２】
ステップ４）化合物５４－５の合成
０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物５４－４（２．５３ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液４．６５ｇが得られ、収率が９０％であった。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３０－７．２５（ｍ，４Ｈ），６．８１－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．７６－６．７４（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４３】
ステップ５）化合物５４－６の合成
化合物５－３（１．１５ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、化合物５４－５（１．３５ｇ，２．６２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１２０ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及びフッ化カリウム（０．３０ｇ，５．２４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させ

た。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、それぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、白色の固体１．１ｇが得られ、収率が６２％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．１９，７．１７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０５，７．０３（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．７８－６．７４（ｍ，３Ｈ），４．９８－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．９１－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．８５－４．８３（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４４】

ステップ６）化合物５４－７の合成

化合物５４－６（１．１ｇ，１．６１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４５０ｍｇ，１０．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（８０ｍｇ，０．０９６ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、１２０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（３０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離し、精製し、白色の固体７４６ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８３－７．８０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４７，７．４５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７４（ｍ，３Ｈ），５．２１－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６２－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ），１．４８－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４５】

ステップ７）化合物５４－８の合成

化合物２－６－１（１６７ｍｇ，０．４４６ｍｍｏｌ）、化合物５４－７（２７６．５ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２５．０ｍｇ，０．０２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１７０ｍｇ，１．２７ｍｍｏｌ）を８．０ｍＬのＥｔＯＨ／H_2O（ｖ／ｖ＝３／１）混合溶媒に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物にＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ）を加え、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体２７４ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７３（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３６，７．３４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７１（ｍ，３Ｈ），５．０５－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．９７－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．

５８（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，５Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４６】

ステップ８）化合物５４－９の合成

化合物５４－８（３９１．３８ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（２０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体３０９ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０７４７】

ステップ９）化合物５４－１０の合成

化合物５４－９（２０７ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（９５．５８ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１２０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＡＴ（８０ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．６ｍＬ，３．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の発泡固体１０７．７ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

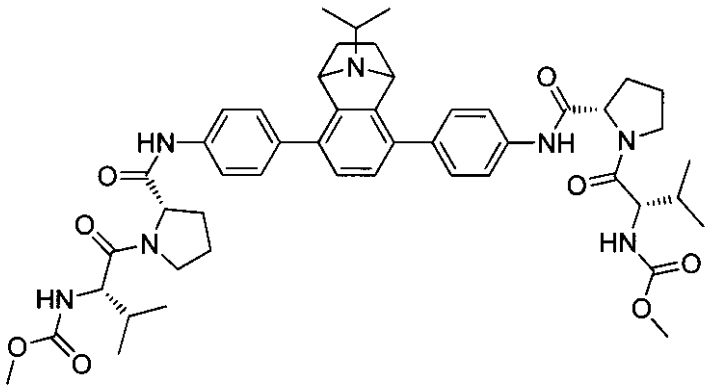
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８２６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３６，７．３４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，２Ｈ），６．７８－６．７１（ｍ，３Ｈ），５．４４（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．１１（ｍ，１Ｈ），５．１０－５．０５（ｍ，１Ｈ），５．０４－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５７（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），２．３３－２．０６（ｍ，８Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，３Ｈ），１．３４（ｄ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７４８】

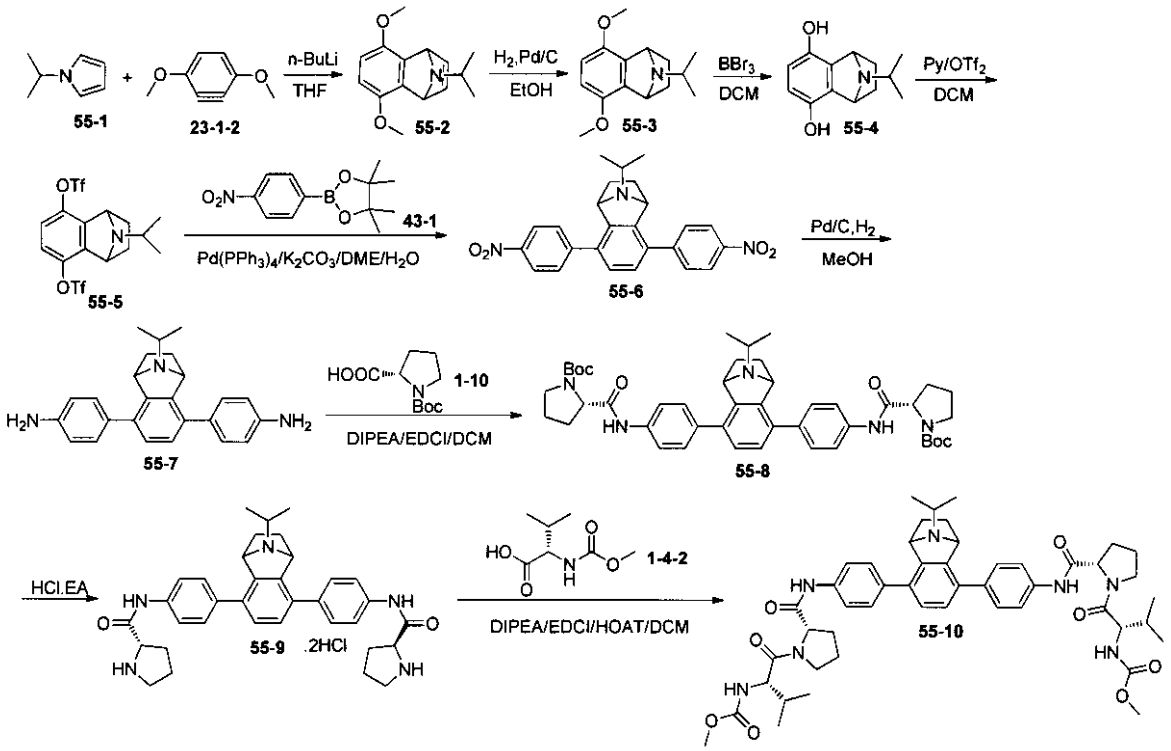
実施例５５

【化２２８】



合成経路：

【化２２９】



【０７４９】

ステップ１）化合物５５－２の合成

化合物５５－１（２．０７ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）、化合物２３－１－２（１．３６ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（５０．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（６．７ｍＬ，１．６Ｍ　ｎ－ヘキサン溶液）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温までゆっくり昇温して一晩反応させた。反応終了後、反応液を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の固体１．２２５ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．８６－６．８５（ｔ，２Ｈ），６．８２（ｂｒ，２Ｈ），５．０９－５．０７（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），２．９２－２．８６（ｍ，１Ｈ），１．１３，１．１２（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７５０】

ステップ２）化合物５５－３の合成

触媒量のＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ）を化合物５５－２（１．９７ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０．０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、H_2雰囲気下で、室温で２４時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物５５－３である白色の固体１．３９ｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．６０（ｂｒ，２Ｈ），４．２８－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１２（ｍ，２Ｈ），０．８９，０．８７（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７５１】

ステップ３）化合物５５－４の合成

化合物５５－３（２．４７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了

後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、油状液１．８６ｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．４５（ｓ，２Ｈ），５．７７（ｂｒ，２Ｈ），４．２５－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２２（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９１，０．８９（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７５２】

ステップ４）化合物５５－５の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０ｍｍｏｌ）を化合物５５－４（２．１９ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液４．３５ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３２（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．９６（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９２（ｍ，２Ｈ），０．９１，０．８９（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７５３】

ステップ５）化合物５５－６の合成

化合物４３－１（３８０ｍｇ，１．５２６ｍｍｏｌ）、化合物５５－５（３３５ｍｇ，０．６９３ｍｍｏｌ），テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（８０．１ｍｇ，０．０６９３ｍｍｏｌ）及び無水炭酸カリウム（４７８．６ｍｇ，３．４６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2保護下で、それぞれＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、水（１５．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、黄色の固体２６８ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４３０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．３８－８．３４（ｍ，４Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，４Ｈ），７．４６（ｓ，２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．８３，０．８１（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７５４】

ステップ６）化合物５５－７の合成

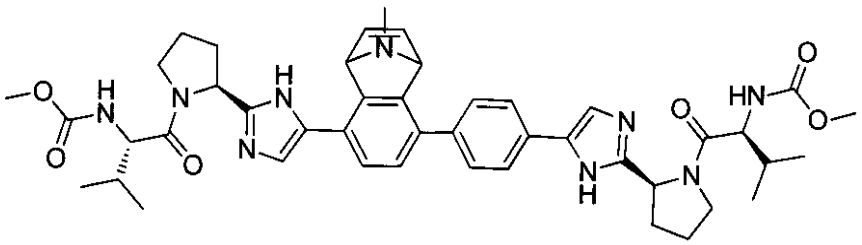
化合物５５－６（２７９ｍｇ，０．６５１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に溶解し、触媒量のＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ）を加えた後、１０大気圧、H_2雰囲気下で、室温で４．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物５５－７である白色の固体２１６ｍｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４９（ｓ，２Ｈ），７．４０－７．３６（ｍ，４Ｈ），６．６１－６．５８（ｍ，４Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），３．４７（ｂｒ，４Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．８３，０．８１（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。

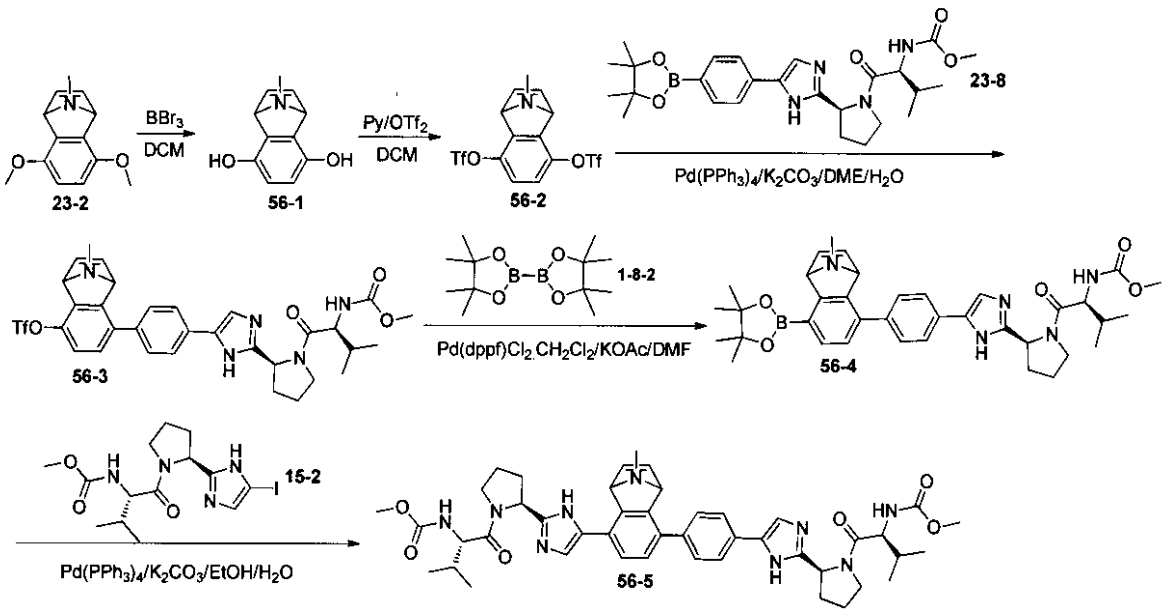
【０７５５】
ステップ７）化合物５５－８の合成
化合物５５－７（１２５．１６ｍｇ，０．３３９ｍｍｏｌ）、化合物１－１０（２１８．６ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２５９．９ｍｇ，１．３５６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．３３６ｍＬ，２．０３３ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、白色の固体２０７ｍｇが得られ、収率が８０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９６（ｂｒ，２Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，８Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），４．５０－４．４４（ｍ，４Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，１８Ｈ），０．９４－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．８３，０．８１（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０７５６】
ステップ８）化合物５５－９の合成
化合物５５－８（９６．８ｍｇ，０．１２６８ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を加えた後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて残留物を洗浄し、濾過後、白色の固体７６．６５ｍｇが得られ、収率が９５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０７５７】
ステップ９）化合物５５－１０の合成
化合物５５－９（１１５．２ｍｇ，０．１８１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（９５．２ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（１３９ｍｇ，０．７２５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．３ｍＬ，１．８１５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の固体１０７．７ｍｇが得られ、収率が４５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９６（ｂｒ，１Ｈ），８．９０（ｂｒ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．４３（ｓ，２Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，２Ｈ），４．４９－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９４－０．９３（ｍ，１Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．８８（ｍ，１Ｈ），０．８３，０．８１（ｓ，ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０７５８】
実施例５６

【化２３０】



合成経路：

【化２３１】



【０７５９】

ステップ１）化合物５６－１の合成

化合物２３－２（２．１７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、油状液１．７ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０４－７．０３（ｔ，２Ｈ），６．４９（ｓ，２Ｈ），５．６６（ｓ，２Ｈ），４．６７－４．６５（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｔ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６０】

ステップ２）化合物５６－２の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物５６－１（１．８９ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液４．０７ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３８（ｓ，２Ｈ），６．６９－６

．６８（ｍ，２Ｈ），４．８２－４．８０（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｔ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６１】

ステップ３）化合物５６－３の合成

化合物５６－２（４６０ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（５０４ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１１７ｍｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０．７ｍｇ，３．０４８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１０．０ｍＬ）及び純水（２．５ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３６２．５ｍｇが得られ、収率が５３％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６４－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．２８，７．２６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１２，７．１０（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８７－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７４－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，８Ｈ），１．０２－１．００（ｍ，３Ｈ），０．９３，０．９１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６２】

ステップ４）化合物５６－４の合成

化合物５６－３（３．５ｇ，５．２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．５９ｇ，６．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４２５ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．５４ｇ，１５．６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＦ（３０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（１００ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離し、生成物２．９１ｇが得られ、収率が８６％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８３，７．８１（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７６－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．７２，７．７０（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），６．８１－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．７０（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．４１（ｔ，３Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．０２－１．００（ｍ，３Ｈ），０．９４，０．９１（ｍ，３Ｈ）．

【０７６３】

ステップ５）化合物５６－５の合成

化合物５６－４（３４０ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（２４１．１ｍｇ，０．５７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び純水（１．５ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（３０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、それぞれ水（１０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離し、淡黄色の固体２１３．４ｍｇが得られ、収率が５０％であった。

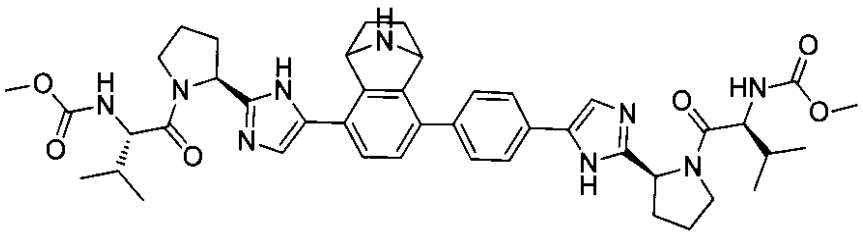
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０９．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６４－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４７，７．４５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９７，６．９３（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．９５，４．９３（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．４４（ｔ，３Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，６Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６４】

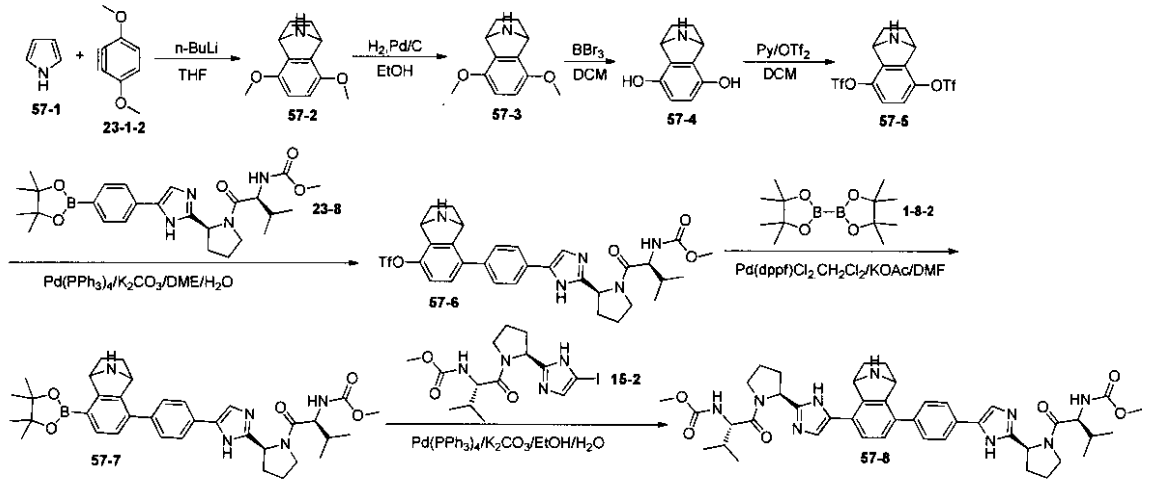
実施例５７

【化２３２】



合成経路：

【化２３３】



【０７６５】

ステップ１）化合物５７－２の合成

化合物５７－１（１．２７ｇ，１９．０ｍｍｏｌ）、化合物２３－１－２（１．３６ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）を蒸留直後のＴＨＦ（２５．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスで保護し、－７８℃で、ｎ－ブチルリチウム（１．６Ｍ ｎ－ヘキサン溶液，６．７ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１．０時間反応させた後、室温までゆっくり昇温して一晩反応させた。反応終了後、反応液を水（５０．０ｍＬ）に注ぎ、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝５／１）により分離し、淡黄色の固体１．９３ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．９７－６．９５（ｍ，２Ｈ），６．４５（ｓ，２Ｈ），５．２１－５．１９（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．７３（ｓ，６Ｈ），２．７７（ｂｒ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６６】

ステップ２）化合物５７－３の合成

触媒量のＰｄ／Ｃ（１７０ｍｇ）を化合物５７－２（１．６３ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）の無水エタノール（４０．０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、Ｈ$_{2}$雰囲気下で、室温で２４．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物５７－３である白色の固体１．４ｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．５０（ｂｒ，２Ｈ），４．７１－４．６５（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．４３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６７】

ステップ３）化合物５７－４の合成

化合物５７－３（２．０５ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、無色の油状液１．５９３ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ６．４２（ｓ，２Ｈ），４．６８－４．６１（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６８】

ステップ４）化合物５７－５の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物５７－４（１．７７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液４．１９ｇが得られ、収率が９５％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３２（ｓ，２Ｈ），４．８０－４．７８（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７６９】

ステップ５）化合物５７－６の合成

化合物５７－５（４４８ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（５０４ｍｇ，１．０１６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１７ｍｇ，０．１０１６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（４２０．７ｍｇ，３．０４８ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、それぞれＤＭＥ（１０．０ｍＬ）及び純水（２．５ｍＬ）を注入し、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（１０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＥｔＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３０２．３ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０９，７．０７（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４７（ｂｒｓ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７０】

ステップ６）化合物５７－７の合成

化合物５７－６（３．４４ｇ，５．２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．５９ｇ，６．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４２５ｍｇ，０．５２ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（１．５４ｇ，１５．６３ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$で保護し、ＤＭＦ（３０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（１００ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、白色の固体２．６６ｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７５，７．７２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４２，７．４０（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４７（ｂｒ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．００－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．６７－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０２，１．００（ｍ，３Ｈ），０．９４，０．９１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７１】

ステップ７）化合物５７－８の合成

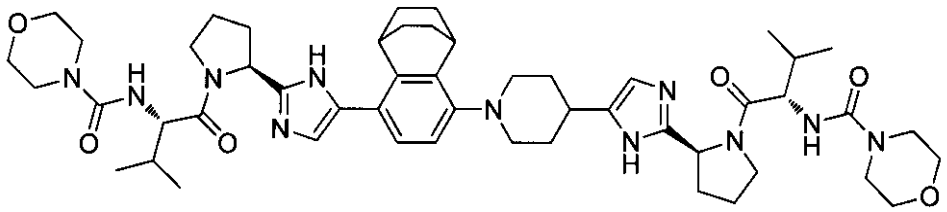
化合物５７－７（３３３．７ｍｇ，０．５２２ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（２４１．１ｍｇ，０．５７４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（６０．２９ｍｇ，０．０５２２ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２１６ｍｇ，１．５６６ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（６．０ｍＬ）及び純水（１．５ｍＬ）に懸濁し、Ｎ$_{2}$保護下で、９０℃で２．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（１０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体２７４ｍｇが得られ、収率が８５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｂｒｓ，３Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．９９－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１２Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７２】

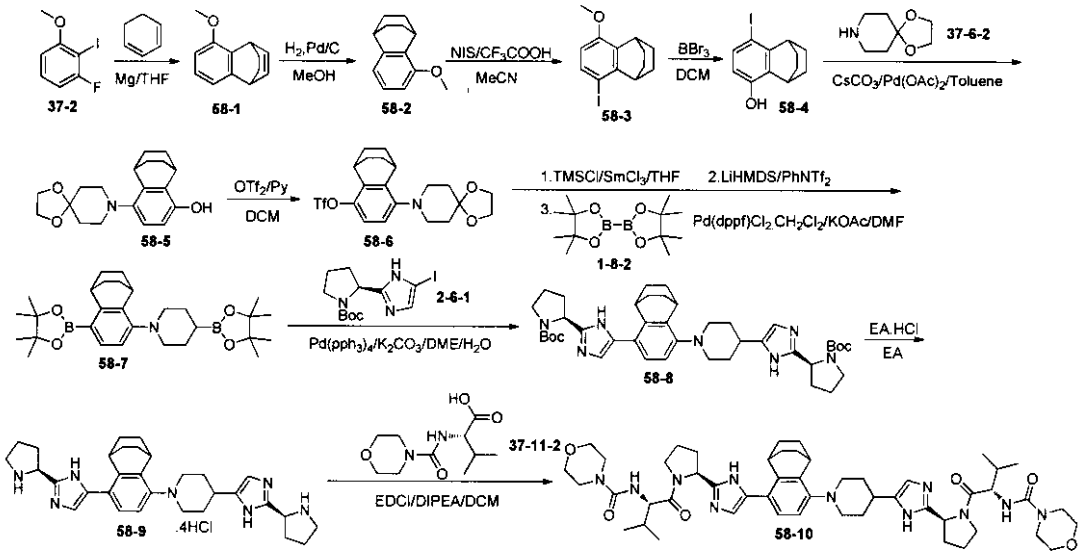
実施例５８

【化２３４】



合成経路：

【化２３５】



【０７７３】

実施例２９の合成方法により以下のものが調製された：

【０７７４】

化合物５８－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．０５－７．００（ｍ，２Ｈ），６．７７－６．７３（ｍ，１Ｈ），６．３６－６．２７（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．３８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７５】

化合物５８－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１８９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．７１（ｍ，１Ｈ），６．５８－６．５７，６．５６－６．５５（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２２（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７６】

化合物５８－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．４６，７．４４（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．４７，６．４５（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．０９－２．８９（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７７７】

化合物５８－４：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．３６，７．３４（ｓ，ｓ，１Ｈ）

, 6.39, 6.37 (s, s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 3.10-2.94 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H) ppm。

【0778】

化合物58-5：MS (ESI, pos. ion) m/z：316.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl)：δ6.58, 6.56 (s, s, 1H), 6.54, 6.52 (s, s, 1H), 5.77 (brs, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.05-2.84 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 4H), 1.24-1.04 (m, 4H) ppm。

【0779】

化合物58-6：MS (ESI, pos. ion) m/z：448.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl)：δ7.01, 6.99 (s, s, 1H), 6.43, 6.40 (s, s, 1H), 4.01-3.87 (m, 4H), 3.17-3.13 (m, 4H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 4H), 1.51-1.30 (m, 4H), 1.19-1.09 (m, 4H) ppm。

【0780】

化合物58-7：MS (ESI, pos. ion) m/z：494.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl)：δ7.56, 7.54 (s, s, 1H), 6.75, 6.73 (s, s, 1H), 3.07-3.01 (m, 4H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.32, 1.29 (m, m, 12H), 1.25, 1.22 (m, m, 12H), 0.95-1.87 (m, 1H) ppm。

【0781】

化合物58-8：MS (ESI, pos. ion) m/z：712.5 $[M+H]^+$；^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl)：δ7.63 (s, 1H), 6.98, 6.96 (s, s, 1H), 6.81, 6.80 (s, s, 2H), 6.47, 6.45 (s, s, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.87-4.80 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 6H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 5H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 5H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.53 (s, 18H), 1.29-1.19 (m, 2H) ppm。

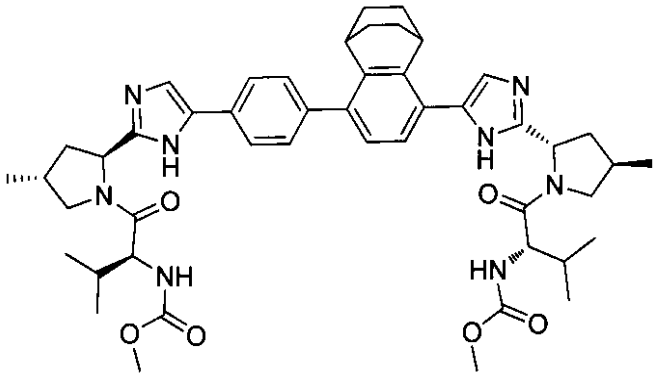
【0782】

化合物58-10：MS (ESI, pos. ion) m/z：468.5 $[M+H]^{2+}$；^{1}H NMR (400MHz, CD_3Cl)：δ7.57 (s, 1H), 6.98, 6.96 (s, s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.47, 6.45 (s, s, 1H), 5.67, 5.65 (d, d, 2H), 5.36-5.31 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 2H), 3.74-3.62 (m, 8H), 3.35-3.18 (m, 13H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.30-2.16 (m, 6H), 2.13-1.91 (m, 7H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 2H), 1.02-0.99 (m, m, 6H), 0.93, 0.90 (m, m, 6H) ppm。

【0783】

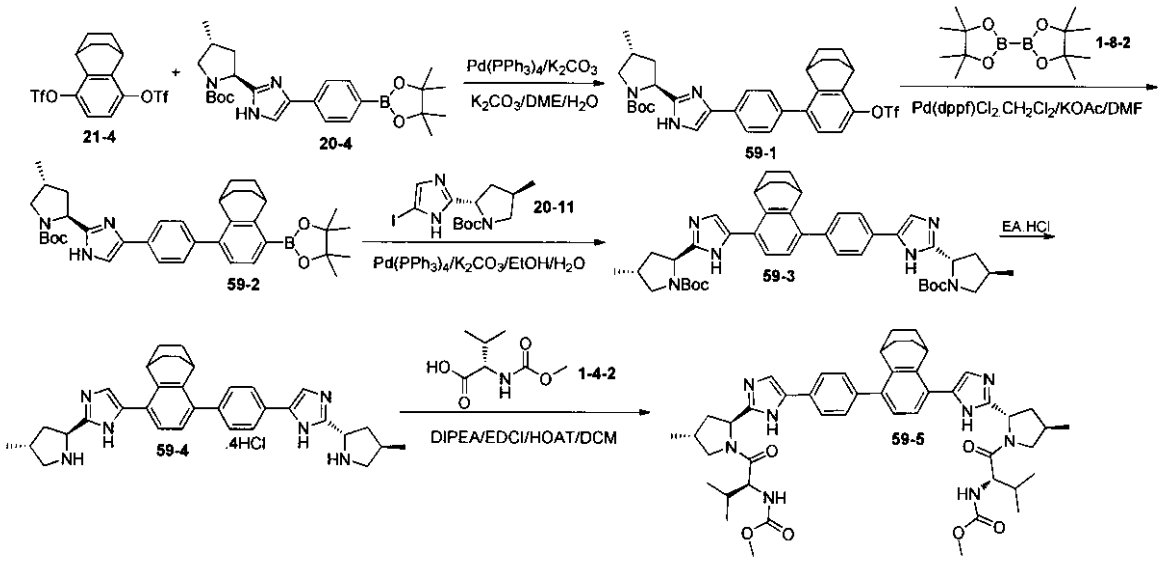
実施例５９

【化２３６】



合成経路：

【化２３７】



【０７８４】

ステップ１）化合物５９－１の合成

化合物２０－４（３．４ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、化合物２１－４（３．５ｇ，７．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（４５０ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２．１ｇ，１５．４ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（３２．０ｍＬ）及び純水（８．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（３０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３．１６ｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ：７．７３－７．６７（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０５，７．０２（ｓ，ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７８５】

ステップ２）化合物５９－２の合成

化合物５９－１（９８８ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（０．４２ｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（０．４ｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、淡黄色の固体６９１ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８４，７．８２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．６５，７．６３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．３２，１．２９（ｍ，ｍ，１２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，３Ｈ）．

【０７８６】

ステップ３）化合物５９－３の合成

化合物５９－２（３５３．４ｍｇ，０．５８ｍｍｏｌ）、化合物２０－１１（２４０ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（３５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（８０ｍｇ，１．４０ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（８．０ｍＬ）及び純水（２．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（２０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２５５ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．９１（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．７６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１６（ｍ，４Ｈ），１．７６－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，１８Ｈ），１．４１－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．９３（ｍ，６Ｈ）．

【０７８７】

ステップ４）化合物５９－４の合成

化合物５９－３（２７５ｍｇ，０．３７５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（３．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、酢酸エチル（１０．０ｍＬ）を加えて洗浄した後、濾過し、淡黄色の粉末状固体２２９ｍｇが得られ、収率が９０％であった。さらなる精製なしにそのまま次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．

【０７８８】

ステップ５）化合物５９－５の合成

化合物５９－４（２１０．３ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１２０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１３０ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８５ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．５６ｍＬ，３．３９ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反

応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、白色の発泡固体１１８ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

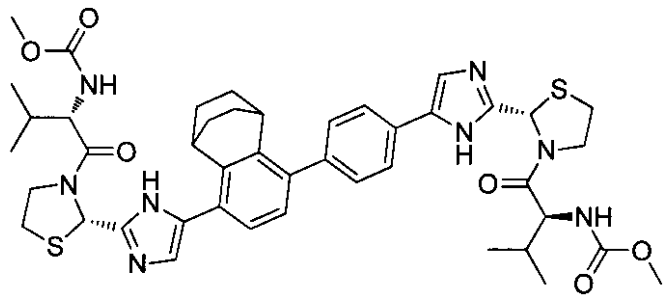
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８４７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８，７．３６（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．０８，６．０６（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３５－５．２９（ｍ，１Ｈ），５．０７－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１４（ｍ，６Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０２，１．００（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７８９】

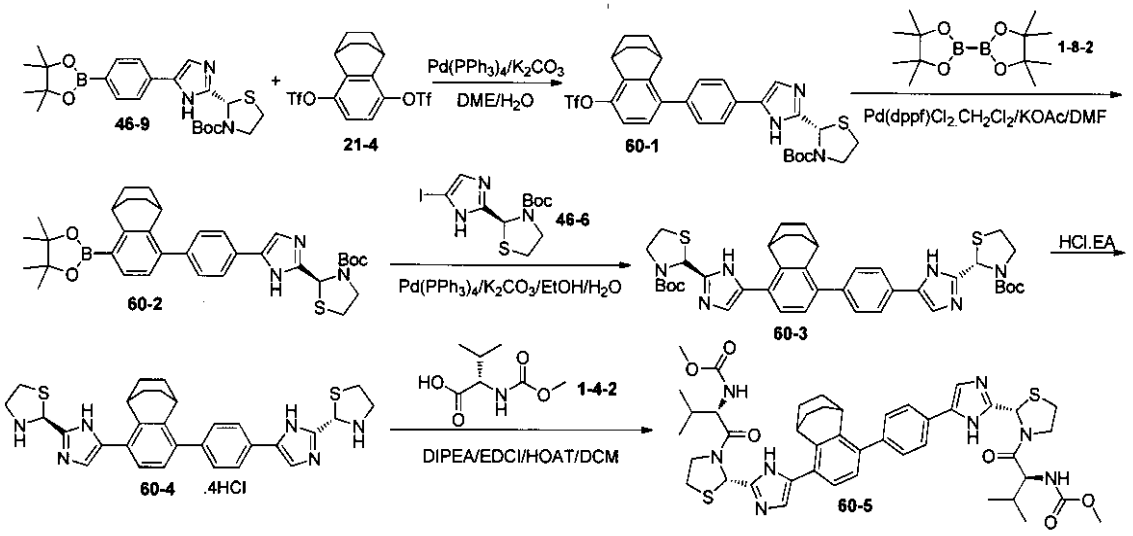
実施例６０

【化２３８】



合成経路：

【化２３９】



【０７９０】

実施例４６の合成方法により以下のものが調製された：

【０７９１】

化合物６０－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６３６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３１，７．２８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０５，７．

０２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７９２】

化合物６０－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８４，７．８２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．５４－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｍ，６Ｈ），１．２９（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７９３】

化合物６０－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．１７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８，７．３６（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．０６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

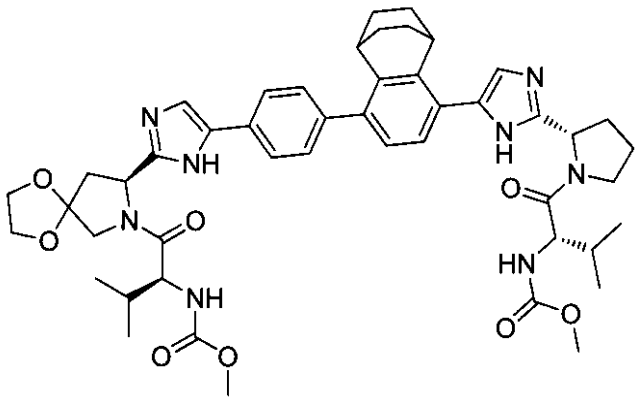
【０７９４】

化合物６０－５：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．６４－７．６０（ｍ，４Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８，７．３６（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．２９－６．２６（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），４．４３－４．３０（ｍ，４Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０７９５】

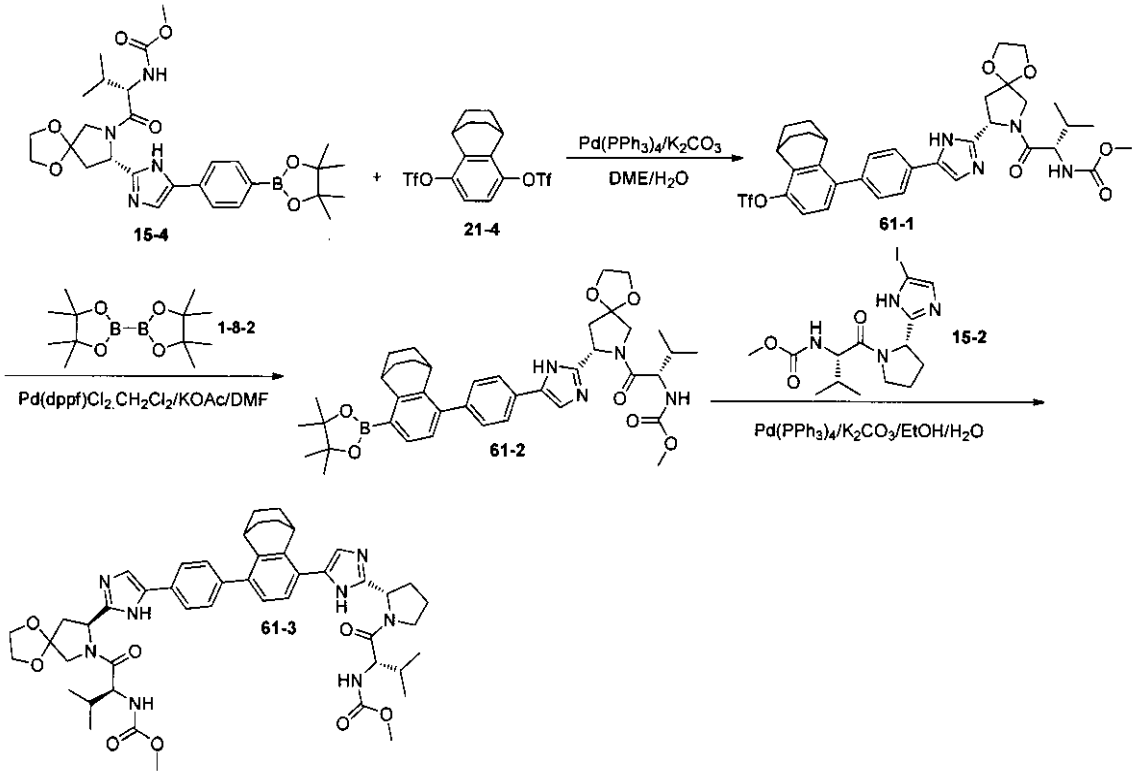
実施例６１

【化２４０】



合成経路：

【化２４１】



【０７９６】

実施例１５の合成方法により以下のものが調製された：

【０７９７】

化合物６１－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０５，７．０２（ｓ，ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３５－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．０２，１．００（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９３，０．９１（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０７９８】

化合物６１－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８４，７．８２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６５，７．６３（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），４．４３－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３３，１．２９（ｍ，ｍ，１２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）．

【０７９９】

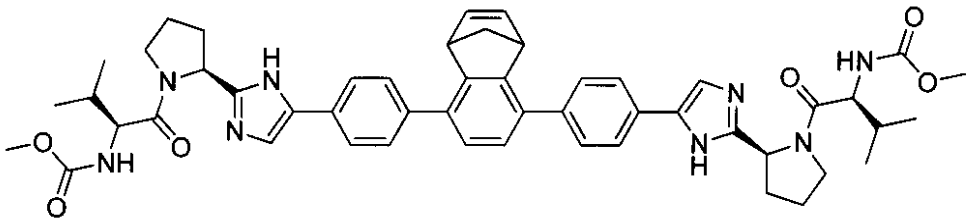
化合物６１－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$Ｃｌ）：δ７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８，７．３６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２９，５．２５（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８００】

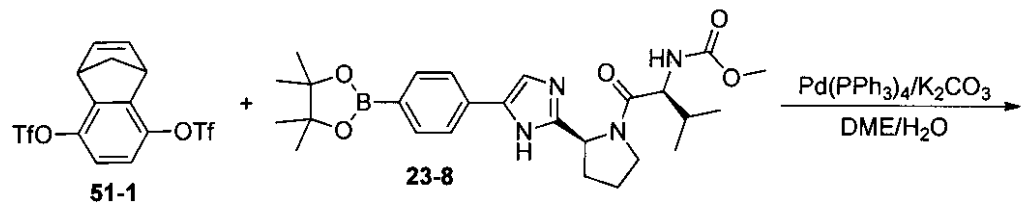
実施例６２

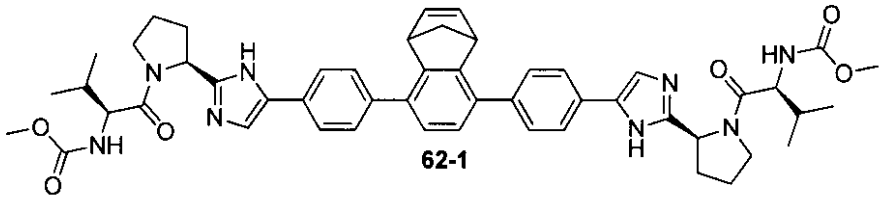
【化２４２】



合成経路：

【化２４３】





【０８０１】

ステップ１）化合物６２－１の合成

化合物５１－１（１．４９ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（３．６６ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．３４４ｇが得られ、収率が４５％であった。

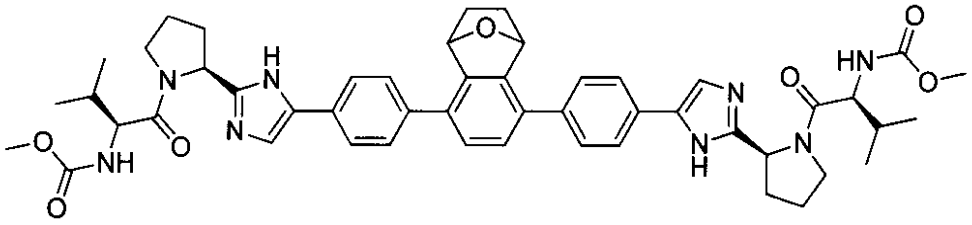
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４０．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６３－７．５９（ｍ，６Ｈ），７．５７－７．５４（ｍ，６Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，７Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．０２，１．００（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．９１（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０２】

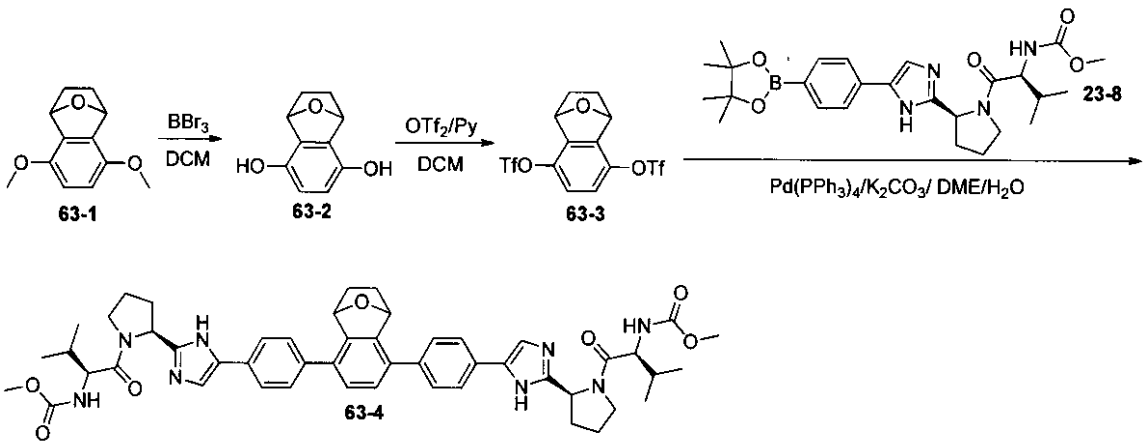
実施例６３

【化２４４】



合成経路：

【化２４５】



【０８０３】

ステップ１）化合物６３－２の合成

化合物６３－１（２．０６ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０．０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、三臭化ホウ素（７．７ｍＬ，８０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、恒温で１０分間反応させた後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、油状液１．６ｇが得られ、収率が９０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ６．５５（ｓ，２Ｈ），６．５１（ｂｒ，２Ｈ），５．５１－５．４５（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．００－０．８７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０４】

ステップ２）化合物６３－３の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物６３－２（１．７８ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴

下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液３．９８ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３６（ｓ，２Ｈ），５．５３－５．４７（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，２Ｈ），０．９１－０．７８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０５】

ステップ３）化合物６３－４の合成

化合物６３－３（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（３．６６ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．３５ｇが得られ、収率が４５％であった。

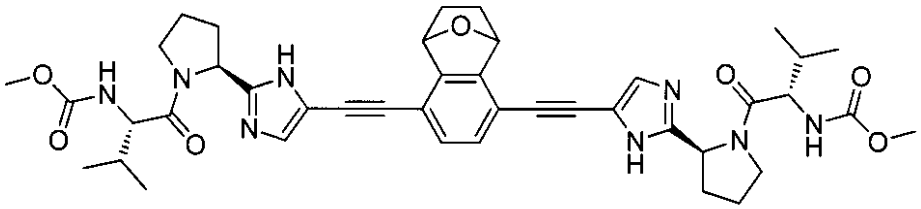
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４２．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６６（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，１０Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．３７－５．３０（ｍ，２Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６５－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．０２，１．０１（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９７－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．９３，０．９１（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０６】

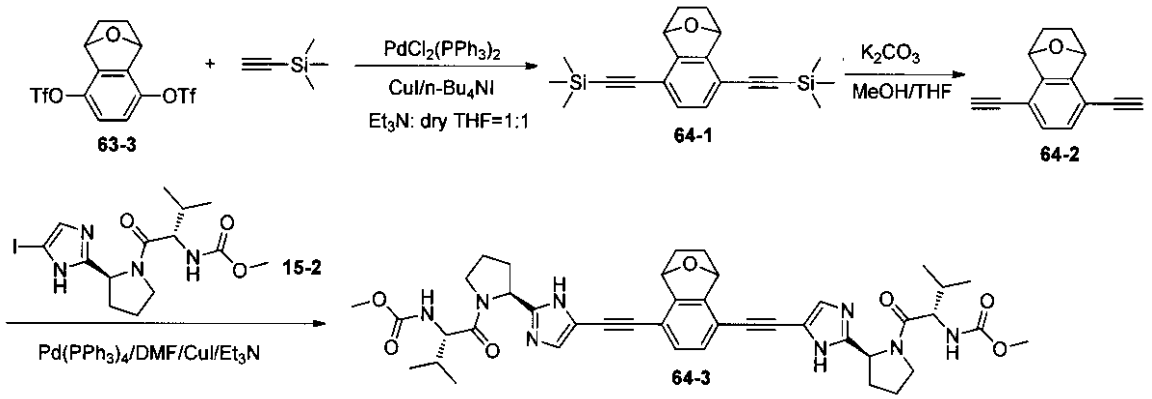
実施例６４

【化２４６】



合成経路：

【化２４７】



【０８０７】

実施例１９の方法により以下のものが調製された：

【０８０８】

化合物６４－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１５（ｓ，２Ｈ），５．９２－５．８６（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９１（ｍ，２Ｈ），０．３０（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０８０９】

化合物６４－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．９１（ｓ，２Ｈ），５．７２－５．６５（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，２Ｈ），１．９６－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

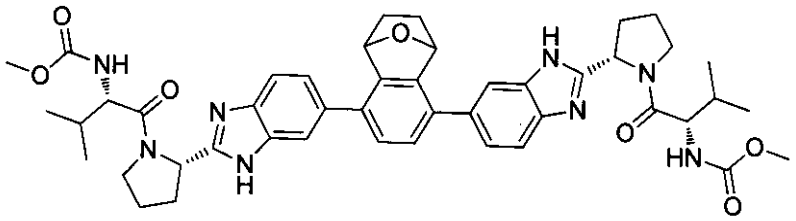
【０８１０】

化合物６４－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７７９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）：δ７．４６（ｓ，２Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８，７．３６（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．０８－６．０６（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８１１】

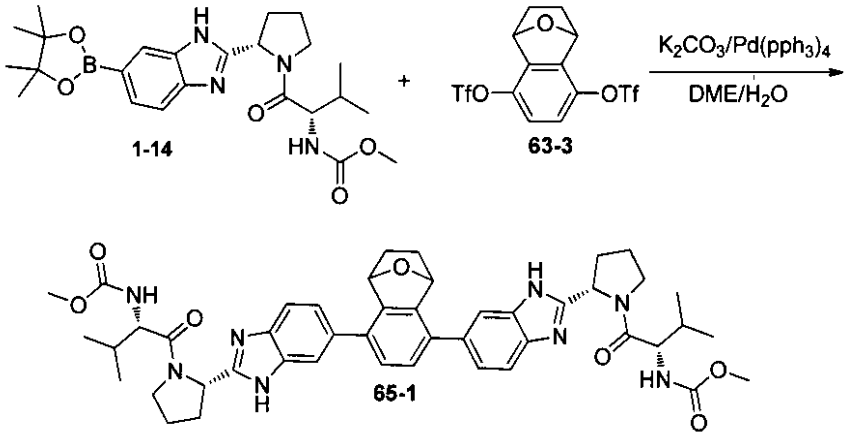
実施例６５

【化２４８】



合成経路：

【化２４９】



【０８１２】

ステップ１）化合物６５－１の合成

化合物６３－３（１．５ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物１－１４（３．４７ｇ，７．３

８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を加えて希釈した後、水（５０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．２７ｇが得られ、収率が４５％であった。

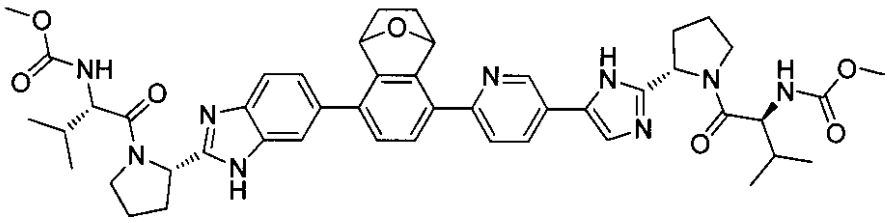
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１６．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６５－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．４０（ｓ，２Ｈ），７．２６，７．２４（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．６５－５．５９（ｍ，２Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．２５－５．２０（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．８４－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．６６（ｓ，６Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．１１（ｍ，８Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．０２，１．００（ｍ，６Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．９３，０．９２（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８１３】

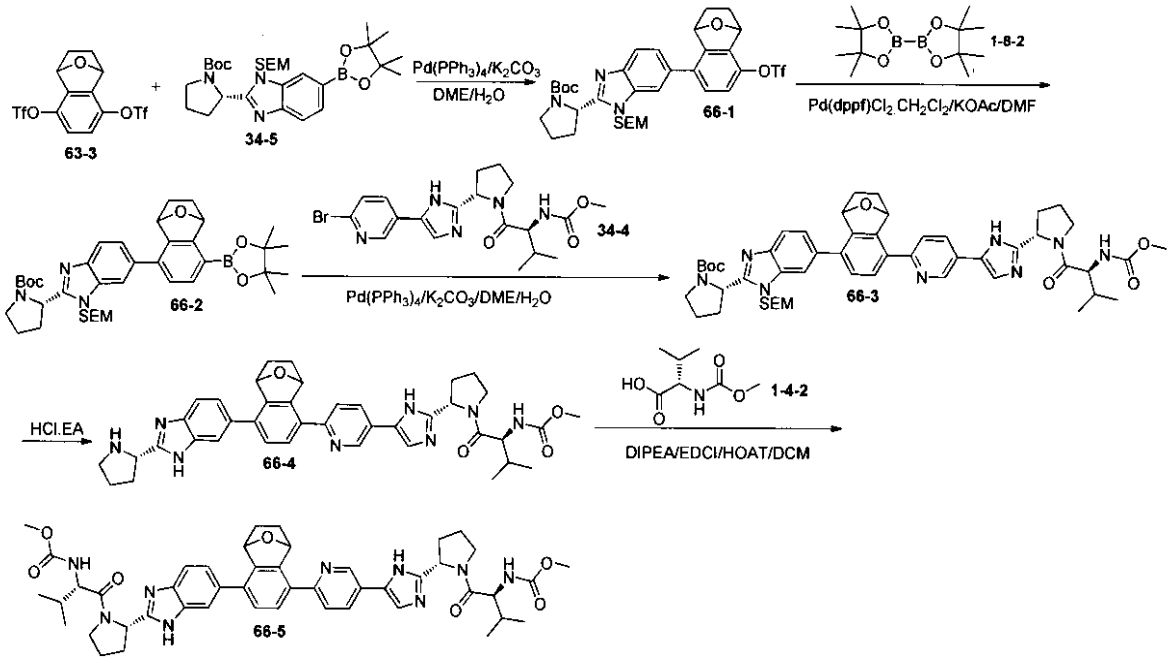
実施例６６

【化２５０】



合成経路：

【化２５１】



【０８１４】

実施例４１の合成方法により以下のものが調製された：

【０８１５】

化合物６６－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}H NMR（400MHz, $CDCl_3$）：δ8.13－8.12, 8.11－8.10（d, d, 1H, J＝4.0Hz）, 7.56－7.55（q, 1H）, 7.46, 7.44（d, d, 1H）, 7.42, 7.40（s, s, 1H）, 7.37, 7.35（s, s, 1H）, 5.60－5.57（m, 3H）, 5.48－5.45（m, 1H）, 5.03－4.99（m, 1H）, 3.75－3.69（m, 1H）, 3.57－3.48（m, 3H）, 2.59－2.50（m, 1H）, 2.27－1.94（m, 3H）, 1.79－1.61（m, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.01－0.83（m, 4H）, 0.01－0.00（m, 9H）ppm。

【0816】

化合物66－2：MS（ESI, pos. ion）m／z：688.5［M＋H］$^+$；

^{1}H NMR（400MHz, $CDCl_3$）：δ8.36－8.35, 8.34－8.33（d, d, 1H, J＝4.0Hz）, 7.96, 7.94（s, s, 1H）, 7.82, 7.80（s, s, 1H）, 7.61－7.60（m, 1H）, 7.46, 7.44（d, d, 1H）, 5.75－5.72（m, 1H）, 5.59（t, 2H）, 5.53－5.50（m, 1H）, 5.03－4.99（m, 1H）, 3.75－3.69（m, 1H）, 3.57－3.48（m, 3H）, 2.59－2.50（m, 1H）, 2.27－1.94（m, 3H）, 1.83－1.69（m, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.32, 1.29（m, m, 12H）, 1.05－0.86（m, 4H）, 0.01－0.00（m, 9H）ppm。

【0817】

化合物66－3：MS（ESI, pos. ion）m／z：931.5［M＋H］$^+$；

^{1}H NMR（400MHz, CD_3Cl）：δ8.84, 8.83（d, d, 1H）, 8.23－8.21（m, 1H）, 7.71－7.70, 7.69－7.68（d, d, 1H, J＝4.0Hz）, 7.67（s, 1H）, 7.60（t, 1H）, 7.59, 7.57（s, s, 1H）, 7.56（s, 1H）, 7.54（s, 1H）, 7.46, 7.44（d, d, 1H）, 5.67－5.64（m, 1H）, 5.59（t, 2H）, 5.52－5.49（m, 1H）, 5.38－5.33（m, 1H）, 5.32－5.29（d, d, 1H）, 5.03－4.99（m, 1H）, 4.41－4.36（m, 1H）, 3.85－3.78（m, 1H）, 3.75－3.64（m, 2H）, 3.63（s, 3H）, 3.57－3.49（m, 3H）, 2.59－2.50（m, 1H）, 2.30－1.92（m, 8H）, 1.82－1.64（m, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.03－0.86（m, 10H）, 0.01－0.00（m, 9H）ppm。

【0818】

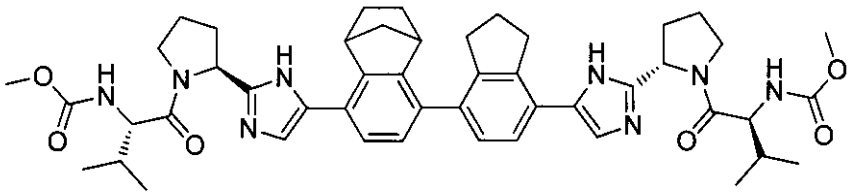
化合物66－5：MS（ESI, pos. ion）m／z：858.5［M＋H］$^+$；

^{1}H NMR（400MHz, CD_3Cl）：δ8.84, 8.83（d, d, 1H）, 8.18, 8.16（s, s, 1H）, 7.71, 7.68（d, d, 1H）, 7.68, 7.66（s, s, 1H）, 7.67（s, 1H）, 7.65（s, 1H）, 7.63－7.62（m, 2H）, 7.56, 7.54（d, d, 1H）, 5.66－5.63（m, 1H）, 5.52－5.49（m, 1H）, 5.38－5.33（m, 1H）, 5.32, 5.30（d, d, 2H）, 5.24－5.20（m, 1H）, 4.41－4.35（m, 2H）, 3.85－3.78（m, 2H）, 3.68－3.64（m, 2H）, 3.63（s, 6H）, 2.38－1.87（m, 10H）, 1.81－1.65（m, 2H）, 1.03－0.87（m, 14H）ppm。

【0819】

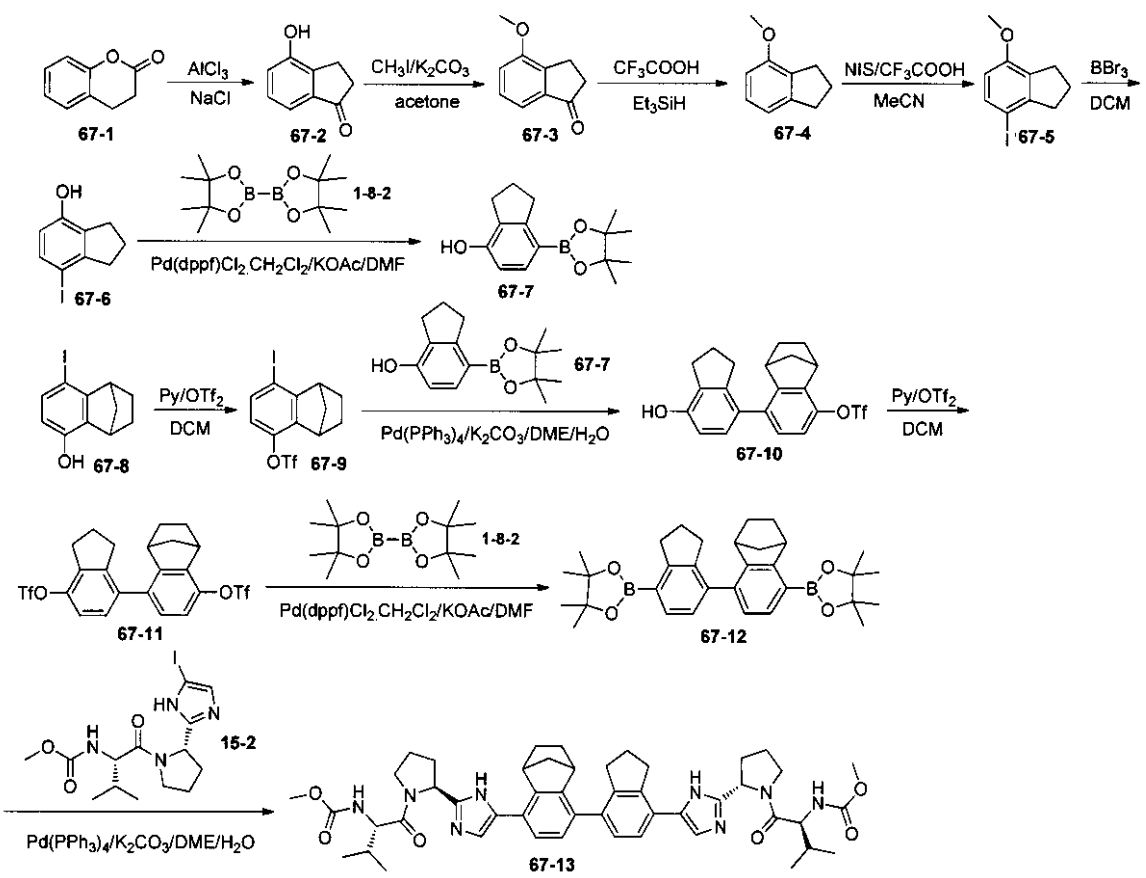
実施例67

【化２５２】



合成経路：

【化２５３】



【０８２０】

ステップ１）化合物６７－２の合成

塩化アルミニウム（９０．０ｇ，６７６ｍｍｏｌ）及び塩化ナトリウム（２５．０ｇ，４３２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、１５０℃まで昇温し、混合物が溶融状となった後、化合物６７－１（２０．０ｇ，１３５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、添加終了後、２００℃まで昇温し、恒温で１．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を氷水（５００ｍＬ）に注ぎ、濾過し後、灰色の固体が得られ、メタノールでスラリー化し、生成物１９．０ｇが得られ、収率が９５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．４１－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７９，６．７８－６．７７（ｄ，ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），５．４６（ｂｒ，１Ｈ），３．０６－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０８２１】

ステップ２）化合物６７－３の合成

化合物６７－２（５．０ｇ，３３．７ｍｍｏｌ）及びＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２３．４ｇ，１６８．５ｍｍｏｌ）をアセトン（５０．０ｍＬ）に混合し、ヨードメタン（３．１５ｍＬ、５

０．５５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、６０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物に水（１５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を加え、珪藻土で濾過し、水相をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×２）で抽出し、有機相を合わせ、飽和ＮａＣｌ液で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離・精製し、黄色の固体２．５ｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１６３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２２】

ステップ３）化合物６７－４の合成

０℃で、トリフルオロ酢酸（３０．０ｍＬ）を化合物６７－３（７．２９ｇ，４５．０ｍｍｏｌ）とトリエチルシラン（２０．９８ｇ，１８０ｍｍｏｌ）との混合物にゆっくり加え、滴下終了後、４０℃で一晩反応させた。反応終了後、トリフルオロ酢酸をスピン乾燥させ、残留物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で溶解し、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離・精製し、化合物６７－４（５．２ｇ、収率７８％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．６８－６．６６（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．０５（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２３】

ステップ４）化合物６７－５の合成

化合物６７－４（１０．３４ｇ，６９．８ｍｍｏｌ）及びＮＩＳ（１７．２ｇ，７６．８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２００ｍＬ）に溶解し、０℃で、トリフルオロ酢酸（０．５２ｍＬ，６．９８ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で一晩反応させた。反応終了後、飽和$NaHCO_3$溶液で反応をクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離・精製し、化合物６７－５（１６．４４ｇ、収率８６％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４２，７．４０（ｔ，ｔ，１Ｈ），６．４１－６．４０，６．３９－６．３８（ｍ，ｍ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．９６－２．７６（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．１８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２４】

ステップ５）化合物６７－６の合成

化合物６７－５（１６．３５ｇ，５９．７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１５０ｍＬ）に溶解し、－７８℃で、BBr_3（７４．７ｇ，２９８．８ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２００ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離・精製し、化合物６７－６（１４．２８ｇ、収率９２％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．３２，７．３０（ｔ，ｔ，１Ｈ），６．３２，６．３０（ｔ，ｔ，１Ｈ），４．８１（ｂｒ，１Ｈ），２．９０－２．７４（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２５】

ステップ６）化合物６７－７の合成

化合物６７－６（４２１ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４２０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（５０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体２９５ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．９４，７．９２（ｔ，ｔ，１Ｈ），６．７１，６．６９（ｔ，ｔ，１Ｈ），４．８１（ｂｒ，１Ｈ），２．９７－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．３２，１．２９（ｍ，ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２６】

ステップ７）化合物６７－９の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物６７－８（２．８６ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（２５．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ）により分離し、白色の油状液３．７６ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．６０，７．５９（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．８０，６．７７（ｓ，ｓ，１Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２７】

ステップ８）化合物６７－１０の合成

化合物６７－７（８８４．５ｍｇ，３．４０ｍｍｏｌ）、化合物６７－９（１．４２ｇ，３．４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させ、反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体６４８．８ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４０，７．３８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１３，７．１１（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９２，６．９０（ｔ，ｔ，１Ｈ），６．５０，６．４８（ｔ，ｔ，１Ｈ），４．８１（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７９－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２８】

ステップ９）化合物６７－１１の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物６７－１０（４．２４ｇ

，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液５．０ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．４０，７．３８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．１０，７．０８（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．０１－６．９９（ｔ，ｔ，１Ｈ），６．９６，６．９４（ｔ，ｔ，１Ｈ），３．７９－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８２９】

ステップ１０）化合物６７－１２の合成

化合物６７－１１（９００．７ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４２０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（８．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（８０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離・精製し、淡黄色の固体５８１ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５７，７．５５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４４，７．４２（ｔ，ｔ，１Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｍ，１２Ｈ），１．２９（ｍ，１２Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３０】

ステップ１１）化合物６７－１３の合成

化合物６７－１２（１．７４ｇ，３．４０ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（３．１ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（５０．０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．２９ｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２３．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

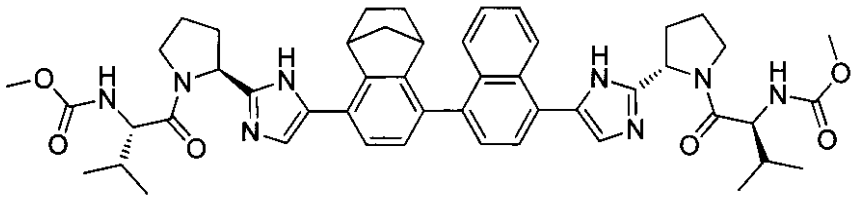
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．４９，７．４７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４０，７．３７（ｔ，ｔ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，１Ｈ），６．９９－６．９７（ｔ，ｔ，１Ｈ），５．３２－５．２５（ｍ，４Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７６（ｍ，３Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，４Ｈ），２．８１－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３０－１．９２（ｍ，１４Ｈ），１

．９０－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３１】

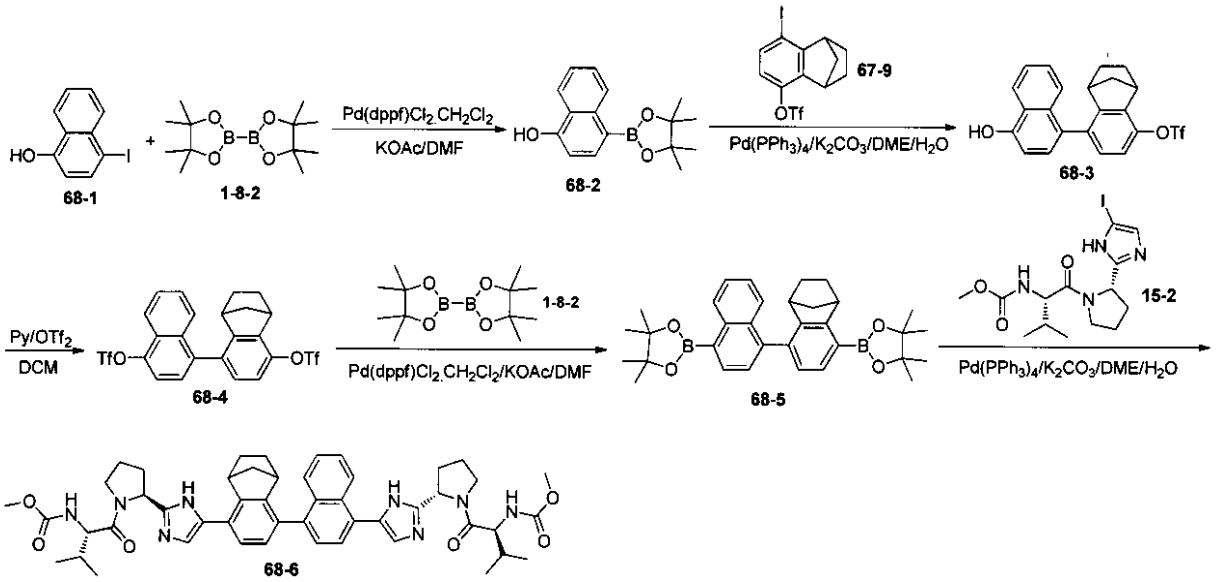
実施例６８

【化２５４】



合成経路：

【化２５５】



【０８３２】

ステップ１）化合物６８－２の合成

化合物６８－１（４３７ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４２０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（６７．０ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、N_2で保護し、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１５／１）により分離・精製し、淡黄色の固体３０６ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．５３－８．５０（ｍ，１Ｈ），８．４５－８．４３（ｍ，１Ｈ），７．８３，７．８１（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），６．１７（ｂｒ，１Ｈ），１．５７（ｍ，６Ｈ），１．５４（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３３】

ステップ２）化合物６８－３の合成

化合物６８－２（９１８ｍｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物６７－９（１．４２ｇ，３．

４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させ、反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（２０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体６６４ｍｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．２８，８．２５（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３３，７．３０（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．２６，７．２４（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．２０，７．１７（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．０６，７．０４（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），６．１７（ｂｒ，１Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３４】

ステップ３）化合物６８－４の合成

０℃で、ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物６８－３（４．３４ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、１０分間撹拌後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４０／１）により分離し、白色の油状液５．０９ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．４１，８．３９（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．７３，７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１７（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３５】

ステップ４）化合物６８－５の合成

化合物６８－４（９１７ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４２０ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（６７ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４００ｍｇ，４．０５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、ＤＭＦ（１０．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、珪藻土で濾過し、濾液をそれぞれ水（２０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝８／１）により分離・精製し、淡黄色の固体５９２ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．８０，８．７８（ｍ，１Ｈ），７．９３，７．９１（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．８９，７．８７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．８５，７．８３（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７５，７．７４－７．７３（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．６９，７．６７（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１９（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．５４（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５

６，１．５４（ｍ，ｍ，１２Ｈ），１．３２，１．２９（ｍ，ｍ，１２Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０８（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３６】

ステップ５）化合物６８－６の合成

化合物６８－５（１．８２ｇ，３．４ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（３．１ｇ，７．３８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１９６．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１．４１２ｇ，１０．２２ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_2$で保護し、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）を加えて反応液を希釈した後、水（２０．０ｍＬ×３）を加えて洗浄し、有機相を分け、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、淡黄色の固体１．１６ｇが得られ、収率が４０％であった。

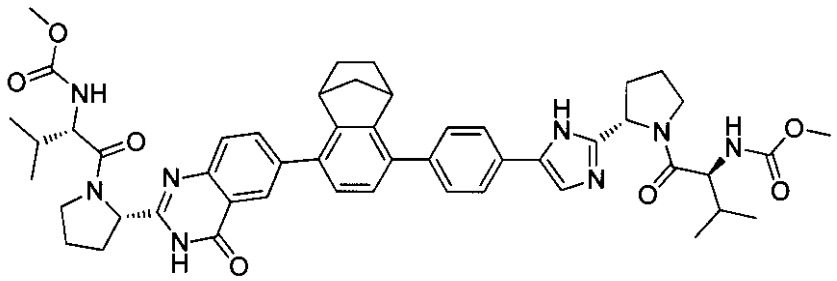
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２８．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．８８，７．８６（ｍ，ｍ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．７３，７．７０（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），７．５４，７．５２（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．２５（ｍ，４Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），２．３０－１．９０（ｍ，１３Ｈ），１．７１－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２３（ｍ，２Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３７】

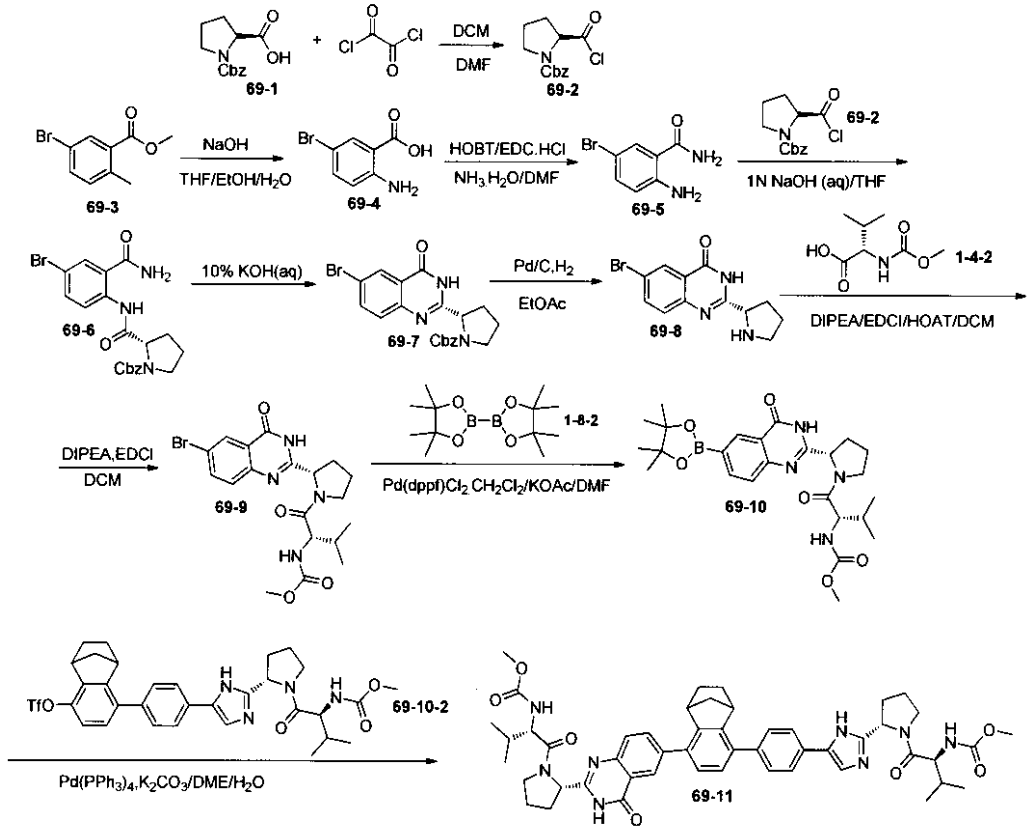
実施例６９

【化２５６】



合成経路：

【化２５７】



【０８３８】

ステップ１）化合物６９－２の合成

化合物６９－１（１．５７ｇ，６．３１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）に溶解し、ＤＭＦ（０．１５ｍＬ）を加え、室温で塩化オキサリル（１．３５ｍＬ，１５．７５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で０．５時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮した後、次の反応に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．２８－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．１４－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８３９】

ステップ２）化合物６９－４の合成

化合物６９－３（１０．０ｇ，４３．５ｍｍｏｌ）及びＮａＯＨ（５．２ｇ，１３０．４ｍｍｏｌ）を水（６０．０ｍＬ）、エタノール（６０．０ｍＬ）及びＴＨＦ（１８０ｍＬ）に溶解し、室温で１２時間反応させた。反応終了後、溶媒を除去し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出し、捨てた。水相を１Ｎ塩酸でｐＨ値を４まで調整した後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、化合物６９－４（９．１ｇ，９７％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．０３（ｄ，１Ｈ），７．３４，７．３１（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，３Ｈ），６．８６，６．８４（ｄ，ｄ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４０】

ステップ３）化合物６９－５の合成

化合物６９－４（９．１ｇ，４２．１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（１３．６ｇ，１０１．１

ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ．ＨＣｌ（１９．４ｇ，１０１．１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６０．０ｍＬ）に溶解し、アンモニア水（３０．０ｍＬ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１５時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、残留物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で溶解し、それぞれ１Ｎ水酸化ナトリウム溶液（２０．０ｍＬ）、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、化合物６９－５（７．６ｇ、収率８４％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．５７（ｄ，１Ｈ），７．２２，７．１９（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．５８，６．５６（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．４０（ｓ，２Ｈ），５．９８（ｂｒｓ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４１】

ステップ４）化合物６９－６の合成

化合物６９－５（７．６ｇ，３５．５ｍｍｏｌ）及び１Ｎ ＮａＯＨ（ａｑ．８５．０ｍＬ，８５．０ｍｍｏＬ）を化合物６９－２（２２．０ｇ，粗製品）の蒸留直後のＴＨＦ（２５０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、それぞれ１Ｎ水酸化ナトリウム溶液（１５．０ｍＬ）、飽和食塩水で有機相を洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、化合物６９－６が直接に得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ９．０６（ｂｒ，１Ｈ），７．７５（ｄ，１Ｈ），７．３５，７．３３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，５Ｈ），６．６９，６．６７（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．６８（ｂｒｓ，２Ｈ），５．１４－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４２】

ステップ５）化合物６９－７の合成

化合物６９－６（１７．０ｇ，３８．１ｍｍｏｌ）及びＫＯＨ（３４．０ｍＬ，１０％ａｑ．）をエタノール（２００ｍＬ）に溶解し、８０℃まで昇温して３．０時間反応させた。反応終了後、温度を０℃まで下げて、濃塩酸でｐＨ値を７まで調整し、濾過し、残渣をＥｔＯＡｃ／ｈｅｘａｎｅ（ｖ／ｖ＝５／１）混合液で洗浄した後、化合物６９－７（１２．６ｇ、収率７７．０％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．０２，８．０１（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．６５，７．６２（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，５Ｈ），７．２０，７．１８（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．１４－５．１３（ｍ，２Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８１（ｍ，１Ｈ）．

【０８４３】

ステップ６）化合物６９－８の合成

触媒量のＰｄ／Ｃ（３５０ｍｇ）を化合物６９－７（３．４３ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、Ｈ$_{2}$雰囲気下で、４０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物６９－８（２．０２ｇ、収率８６％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２９４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８４４】

ステップ７）化合物６９－９の合成

化合物６９－８（２．９３ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１．９３ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．１０ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．０

ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６．６ｍＬ，３９．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を合わせ、それぞれ塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離・精製し、生成物２．２５ｇが得られ、収率が５０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．０２，８．０１（ｍ，１Ｈ），７．６５，７．６３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２２，７．２０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｂｒ，ｂｒ，１Ｈ），５．２１－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．８９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４５】

ステップ８）化合物６９－１０の合成

化合物６９－９（４０９ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４６３ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（７１．０ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２６８ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、ＥｔＯＡｃ（６０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物３９９ｍｇが得られ、収率が８８％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．５０（ｄ，１Ｈ），７．７８，７．７６（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．６３，７．６１（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２１－５．１６（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．２４，１．２０（ｍ，１２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９０，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４６】

ステップ９）化合物６９－１１の合成

化合物６９－１０（３０４ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物６９－１０－２（４０２．８ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）化合物Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（３５．２６ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相を水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＡｃ）により分離・精製し、生成物３５０ｍｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４３．５［Ｍ ＋２Ｈ］$^{2+}$；

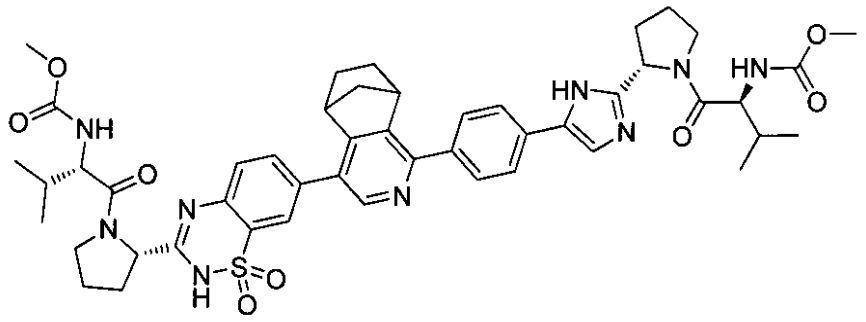
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９７－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，５Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，２Ｈ），５．２３－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．００（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，

１Ｈ），２．４４－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．７３（ｍ，１０Ｈ），１．６５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４７】

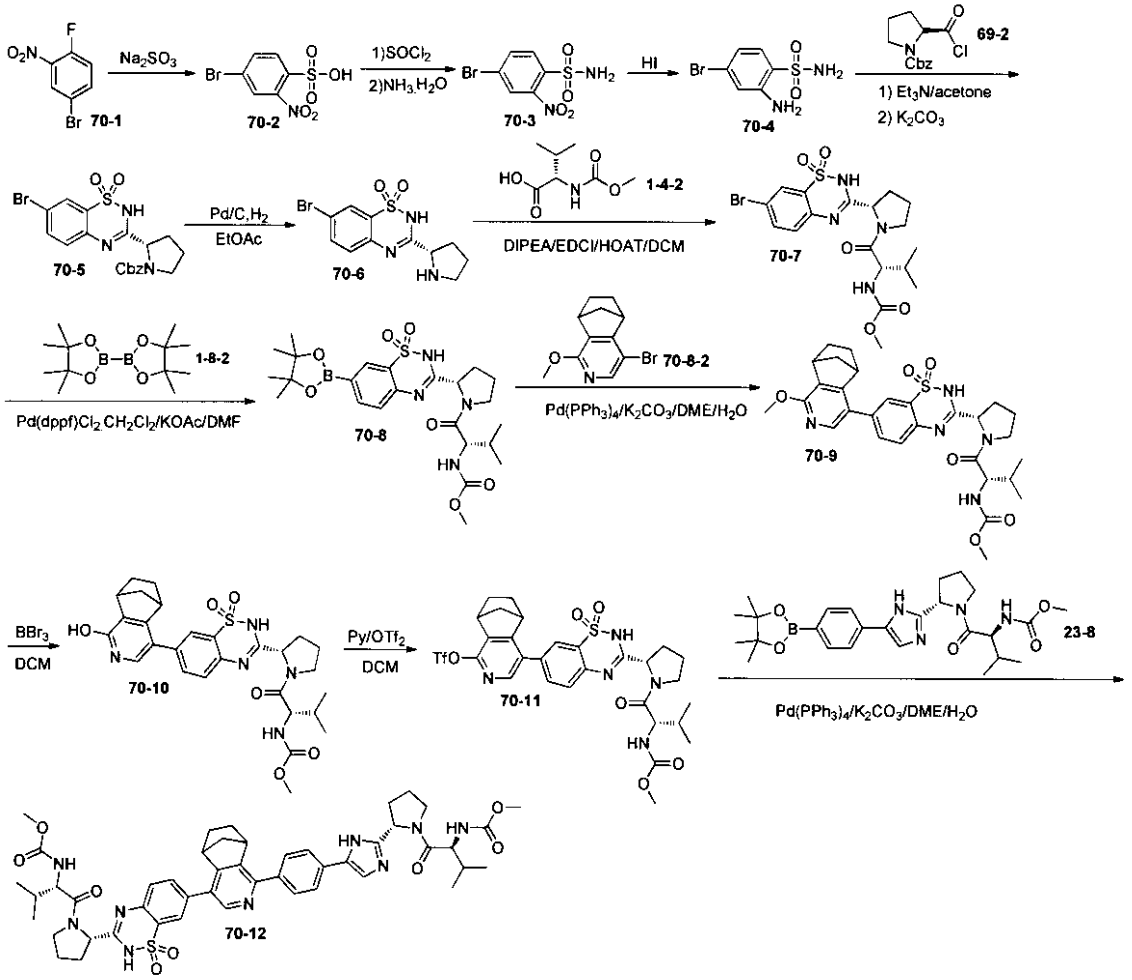
実施例７０

【化２５８】



合成経路：

【化２５９】



【０８４８】

ステップ１）化合物７０－２の合成

Na_2SO_3（７．１６ｇ，５６．８ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）と水（１２５ｍＬ）との混合液を化合物７０－１（５．０ｇ，２２．７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６

０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、滴下終了後、７０℃で１５．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、２Ｎ塩酸でｐＨ値を２まで調整し、濃縮後、飽和食塩水（１００．０ｍＬ）を加え、残りのものが全て溶解するまで還流し、水（１０．０ｍＬ）を加えた後、反応液を０℃まで冷却し、固体を析出した。固体の析出が終了した後、濾過し、化合物７０－２（５．７３ｇ、収率８９％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．７５（ｂｒ，１Ｈ），８．３１（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８４９】

ステップ２）化合物７０－３の合成

塩化チオニル（５．０ｍＬ）を化合物７０－２（３．０ｇ，１０．６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｄ）のトルエン（５０．０ｍＬ）溶液に滴下し、滴下終了後、４．０時間還流した。反応終了後、冷却し、濃縮し、残留物をトルエン（４．０ｍＬ）で溶解し、温度を－１０℃まで下げて、飽和水酸化アンモニウム溶液（１．０ｍＬ）及びＴＨＦ（１０．０ｍＬ）を加え、恒温で２．０時間反応させた。反応終了後、塩酸（６Ｎ）でｐＨ値を４まで調整し、有機層を分離し、乾燥後、濃縮した。残りのスラリー状物にＰＥ（１５．０ｍＬ）を加え、固体を析出し、濾過後、化合物７０－３が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．１８，８．１７（ｄ，ｄ，１Ｈ），８．０３，８．００（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．８４，７．８１（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５０】

ステップ３）化合物７０－４の合成

化合物７０－３（２．１２ｇ，７．５ｍｍｏｌ）をＨＩ（２５．０ｍＬ，５７％ａｑ．）に溶解し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、冷却し、反応液が紫黒色となった後、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて希釈し、それぞれチオ亜硫酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、高速液体クロマトグラフィー（移動相：ＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝２２／７８－５２／４８（０．０１％ＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏ緩衝液含有））により分離し、生成物１．８６ｇが得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６２－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｂｒｓ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５１】

ステップ４）化合物７０－５の合成

トリエチルアミン（４．０５ｍＬ，２９．６ｍｍｏｌ）を化合物７０－４（１．８６ｇ，７．４ｍｍｏｌ）のアセトン（２０．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下した。０℃で、化合物６９－２（１．２８ｇ，４．８ｍｍｏｌ）を加え、恒温で５．０時間反応させた。反応終了後、水（１０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、塩酸（２Ｎ）でｐＨ値を４まで調整し、固体を析出し、濾過後、固体生成物が得られた。固体を反応フラスコに移し、炭酸カリウム（１．５ｇ，１０．８７ｍｍｏｌ）の水（１０．０ｍＬ）溶液を加え、２．０時間還流した。反応終了後、塩酸（２Ｎ）でｐＨ値を４まで調整し、固体を析出し、濾過後、固体粗製品が得られ、水で洗浄した後、高速液体クロマトグラフィー（移動相：ＣＨ$_{3}$ＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝３５／６５－６５／３５（０．７５％ＣＦ$_{3}$ＣＯＯＨ緩衝液含有））により分離し、生成物０．８３ｇが得られ、収率が４５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９３，７．９０（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４３，７．４１（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，５Ｈ），６．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．１４－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．４

３（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。
【０８５２】
ステップ５）化合物７０－６の合成
触媒量のＰｄ／Ｃ（３５０ｍｇ）を化合物７０－５（３．７２ｇ，８．０３ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（４０．０ｍＬ）溶液に加え、１０大気圧、$Ｈ_2$雰囲気下で、４０℃で５．０時間反応させた。反応終了後、Ｐｄ／Ｃを濾去し、濃縮後、目的化合物７０－６（２．２７ｇ、収率８６％）が得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．
【０８５３】
ステップ６）化合物７０－７の合成
化合物７０－６（３．２９ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（１．９３ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（２．１０ｇ，１１．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０．０ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６．６ｍＬ，３９．９ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ水（３０．０ｍＬ×３）、塩化アンモニウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物２．４３ｇが得られ、収率が５０％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４８７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ７．９３，７．９０（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．７７－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４３，７．４１（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０８５４】
ステップ７）化合物７０－８の合成
化合物７０－７（４４２．３ｍｇ，０．９１ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（４６３ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_2$．$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（７１．０ｍｇ，０．０９ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（２６８ｍｇ，２．７３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた後、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過した。濾液を水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物４２７．８ｍｇが得られ、収率が８８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ８．０２（ｔ，１Ｈ），７．８０，７．７８（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．４６，７．４４（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３２，５．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．３２，１．２９（ｍ，１２Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０８５５】
ステップ８）化合物７０－９の合成
化合物７０－８（３２５．８８ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物７０－８－２（１５４ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）$Ｐｄ（ＰＰｈ_3）_4$（７０．０ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、

水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／１）により分離・精製し、生成物２３０．４６ｍｇが得られ、収率が６５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．１１－８．０９（ｍ，３Ｈ），７．３９，７．３７（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０８（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５６】

ステップ９）化合物７０－１０の合成

－７８℃で、ＢＢｒ$_{3}$（７．４７ｇ，２９．８８ｍｍｏｌ）を化合物７０－９（３．４７ｇ，５．９７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１５．０ｍＬ）にゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）で反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２０／１）により分離・精製し、化合物７０－１０（３．０５ｇ、収率９０％）が得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．０３－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９８－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．３９，７．３７（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５７】

ステップ１０）化合物７０－１１の合成

ピリジン（４．８ｍＬ，６０．０ｍｍｏｌ）を化合物７０－１０（５．６７ｇ，１０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０．０ｍＬ）溶液に滴下し、１０分間撹拌後、０℃で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．７３ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で１．０時間反応させた。反応終了後、氷水（５０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＤＣＭ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０／１）により分離し、白色の油状液６．２９ｇが得られ、収率が９０％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．１０（ｍ，１Ｈ），８．０３，８．０１（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３９，７．３７（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．３０（ｂｒｓ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，１Ｈ），

１．１５－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５８】

ステップ１１）化合物７０－１２の合成

化合物７０－１１（４２６．５ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（３０２．７４ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（３５．２５ｍｇ，０．０３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２５４ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５．０ｍＬ）及び水（１．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＥｔＯＨ／ＥｔＯＡｃ＝１／６０）により分離・精製し、生成物３６４．５ｍｇが得られ、収率が６５％であった。

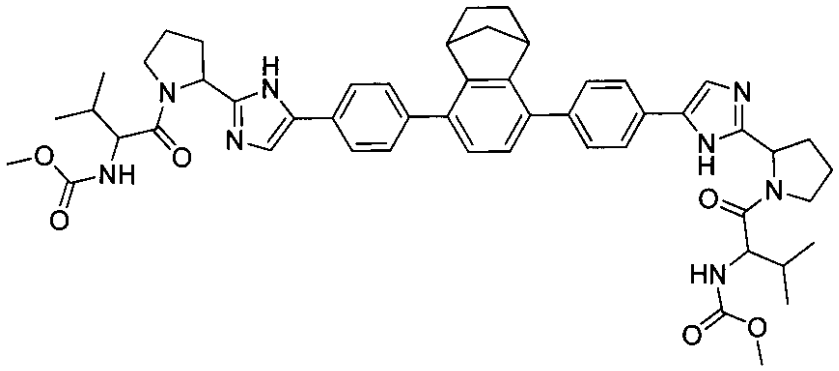
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４６０．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．６７（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２６（ｍ，３Ｈ），８．１５，８．１３（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．９４－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３９，７．３７（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１２Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，６Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．３８－１．６６（ｍ，１４Ｈ），１．３１－１．２５（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．１１（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９５（ｍ，ｍ，６Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８５９】

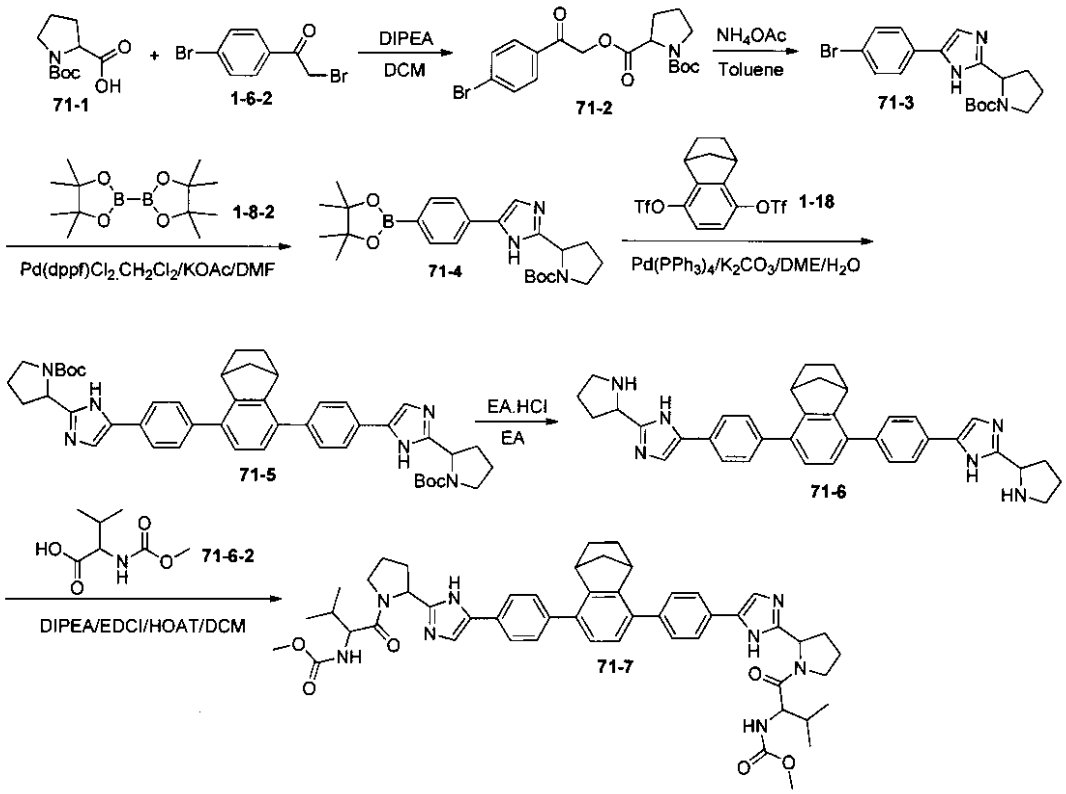
実施例７１

【化２６０】



合成経路：

【化２６１】



【０８６０】

実施例５の合成方法により以下のものが調製された：

【０８６１】

化合物７１－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６３（ｍ，２Ｈ），５．５３－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６２】

化合物７１－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．５３－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｄ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６３】

化合物７１－４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３５（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），３．８８－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），２．５０－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ），１．２６（ｓ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６４】

化合物７１－５：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７２（ｍ，４Ｈ），７．５０－７．５２（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．２４（ｓ，２Ｈ），５．００－５．０１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），３．５９－３．６３（ｂｒ，２Ｈ），３．３７－３．４７（ｂｒ，２Ｈ），２．９４－３．０６（ｂｒ，２Ｈ），２．１１－２．２４（ｍ，４Ｈ），

１．９８－２．０６（ｍ，８Ｈ），１．７３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｓ，１８Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６５】

化合物７１－６：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８６６】

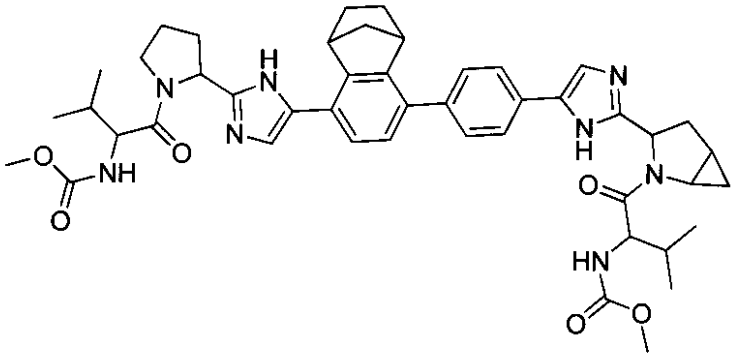
化合物７１－７：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４１．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７９－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，６Ｈ），７．２４（ｍ，２Ｈ），５．２６－５．３４（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．７５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，６Ｈ），３．６４－３．６８（ｂｒ，２Ｈ），３．６０－３．６３（ｂｒ，２Ｈ），２．２０－２．３２（ｍ，６Ｈ），２．０５－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．９３（ｍ，６Ｈ），０．９４－０．９７（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８６７】

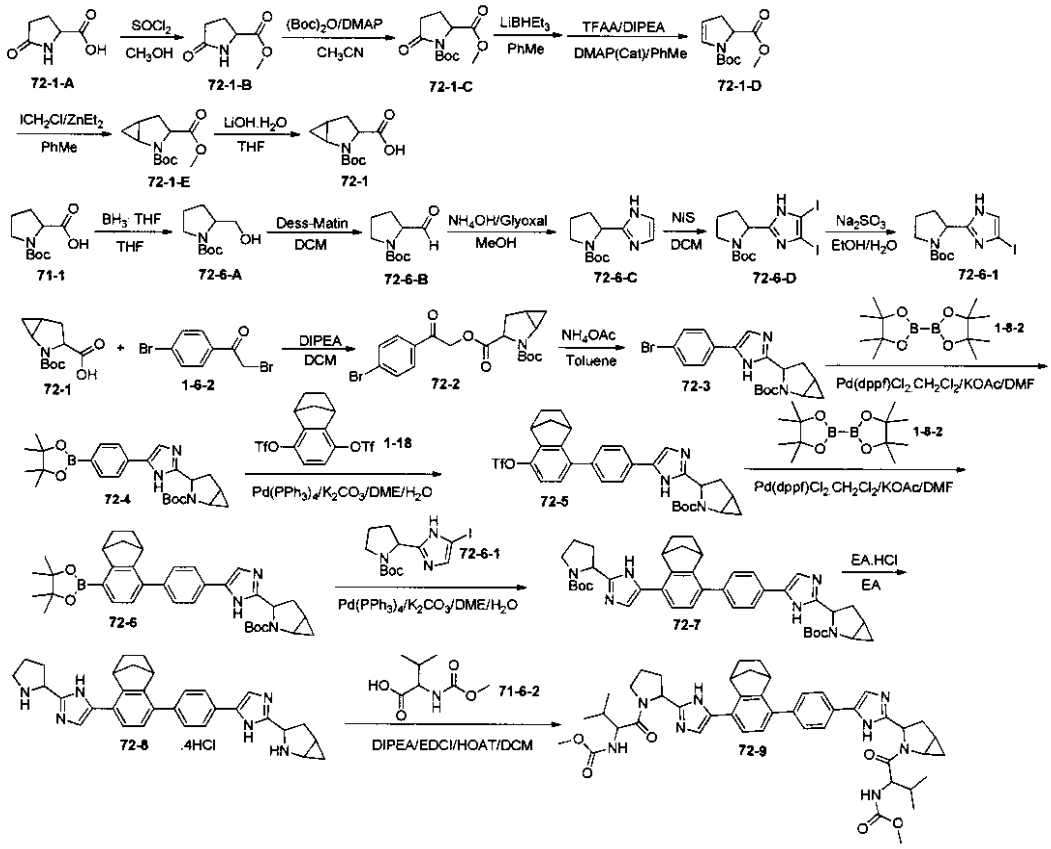
実施例７２

【化２６２】



合成経路：

【化２６３】



【０８６８】

実施例２の合成方法により以下のものが調製された：

【０８６９】

化合物７２－１－Ｂ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４４．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３８（ｂｒ，１Ｈ），４．１６－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．０７－２．１４（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７０】

化合物７２－１－Ｃ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４４．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ４．５７－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７１】

化合物７２－１－Ｄ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１２８．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．５２－６．６５（ｂｒ，１Ｈ），４．９１－４．９６（ｂｒ，１Ｈ），４．５７－４．６８（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．００－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．４９（ｂｒ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７２】

化合物７２－１－Ｅ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：１４２．２［Ｍ－Ｂｏｃ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ４．５１－４．６４（ｍ，１Ｈ），３

．７０（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５６（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５０，１．４１（ｓ，ｓ，９Ｈ），０．６５－０．７５（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７３】

化合物２－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２２６．２［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ４．４６－４．５３（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４８，１．４１（ｓ，ｓ，９Ｈ），０．８０－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．７３（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７４】

化合物７２－６－Ａ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．８７－３．９９（ｂｒ，１Ｈ），３．５１－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．３４（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７５】

化合物７２－６－Ｂ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．４６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），４．０３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．５１（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９３－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７６】

化合物７２－６－Ｃ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：２３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ６．９６（ｓ，１Ｈ），４．９４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６８，２．４０Ｈｚ），３．３８（ｔ，２Ｈ，Ｊ＝６．２４Ｈｚ），２．０３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７７】

化合物７２－６－Ｄ：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４９０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ４．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．６４，２．５２Ｈｚ），３．３６（ｔ，２Ｈ），２．０２－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７８】

化合物７２－６－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；ＭＳ（ＥＳＩ，ｎｅｇ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３６２．１［Ｍ－Ｈ］$^{-}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８４Ｈｚ），４．８９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７２，２．５６Ｈｚ），３．３６（ｔ，２Ｈ），２．０３－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。

【０８７９】

化合物７２－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７３－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．０９－５．５３（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），０．９６－１．００（ｍ，１Ｈ），０．６９－０．７６（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８０】

化合物７２－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．５２－７．６２（ｂｒ，２Ｈ），７．４６－７．４９（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝１２Ｈｚ），７．２１（ｓ，１Ｈ），５．２４－５

．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ），３．２７－３．３１（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），０．８６－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．６９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８１】

化合物７２－４：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７９－７．８１（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ），７．６０（ｂｒ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．２６－５．２８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），３．５３（ｂｒ，１Ｈ），３．２７－３．３０（ｂｒ，１Ｈ），１．６６－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｍ，１Ｈ），０．６４－０．６９（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８２】

化合物７２－５：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７３（ｂｒ，１Ｈ），７．４２－７．４５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．１２Ｈｚ），７．２９（ｓ，２Ｈ），７．１８－７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．０２－７．０４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ），５．２９－５．３２（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｂｒ，１Ｈ），３．３３－３．３６（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５８（ｍ，８Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８３】

化合物７２－６：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４９－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），５．３３－５．３４（ｂｒ，１Ｈ），３．９８（ｂｒ，１Ｈ），２．１１－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｂｒ，１Ｈ），１．８０－１．８２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．５６－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．４２（ｍ，１１Ｈ），１．２４（ｓ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８４】

化合物７２－７：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６４－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｂｒ，１Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．２１（ｂｒ，１Ｈ），５．２７－５．２９（ｂｒ，１Ｈ），４．９６－４．９７（ｂｒ，１Ｈ），３．７７－３．９７（ｂｒ，２Ｈ），３．６６（ｂｒ，１Ｈ），３．５４－３．６０（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．５４（ｍ，８Ｈ），１．４５（ｓ，１８Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８５】

化合物７２－８：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５０３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．

【０８８６】

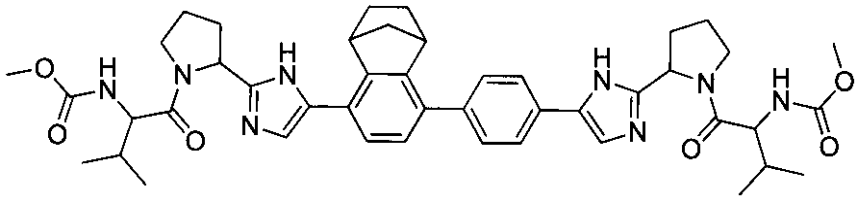
化合物７２－９：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４０９．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$．

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８５－７．８７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｂｒ，２Ｈ），５．１６－５．２２（ｂｒ，２Ｈ），４．６４（ｂｒ，２Ｈ），４．１９－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．６９（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｂｒ，２Ｈ），２．３３－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．２６（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．５１（ｍ，２Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，１２Ｈ），０．８６－０．８９（ｂｒ，１Ｈ），０．６４－０．７０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８８７】

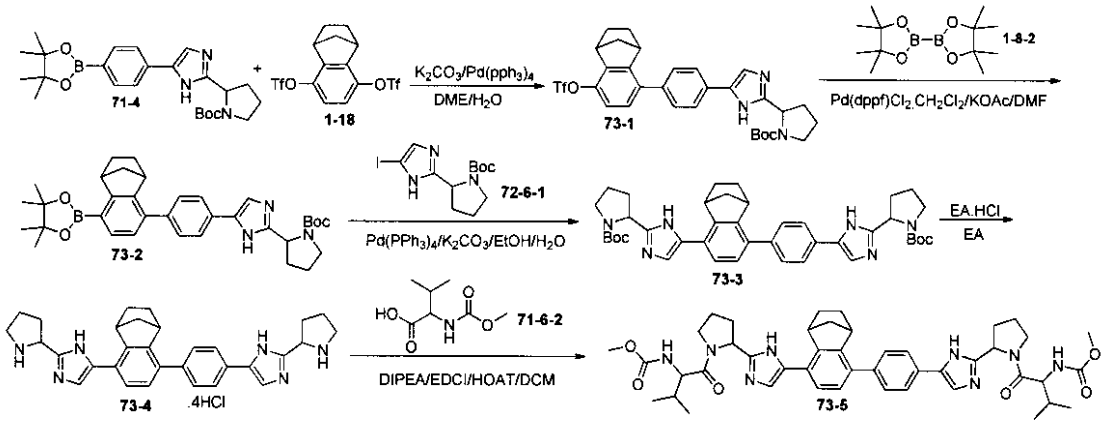
実施例７３

【化２６４】



合成経路：

【化２６５】



【０８８８】

実施例１８の合成方法により以下のものが調製された：

【０８８９】

化合物７３－１：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，２Ｈ，Ｊ　＝８．１Ｈｚ），７．２６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．０２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），４．９８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．３９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９０】

化合物７３－２：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．５３（ｂｒ，１Ｈ），７．６３－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，１Ｈ，Ｊ　＝７．８Ｈｚ），７．４７（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），４．９８－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３６（ｄ，１２Ｈ，Ｊ＝３．０８Ｈｚ），１．２５－１．２６（ｍ，４Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９１】

化合物７３－３：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．９８（ｂｒ，ｓ，１Ｈ），７．８２－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），３．７５－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，１Ｈ），３．３８－３．４９（ｍ，４Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．７５－１

．６３（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．３２（ｍ，８Ｈ）ｐｐｍ。

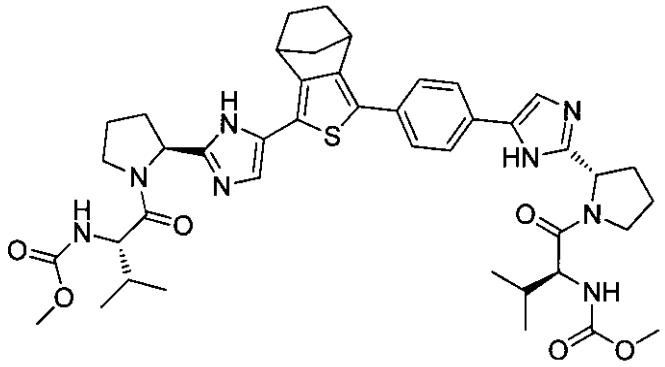
【０８９２】

化合物７３－５：ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８５－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．５５－５．３５（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．７０（ｓ，６Ｈ），２．９０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．６０－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，２Ｈ），０．９５－０．７５（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９３】

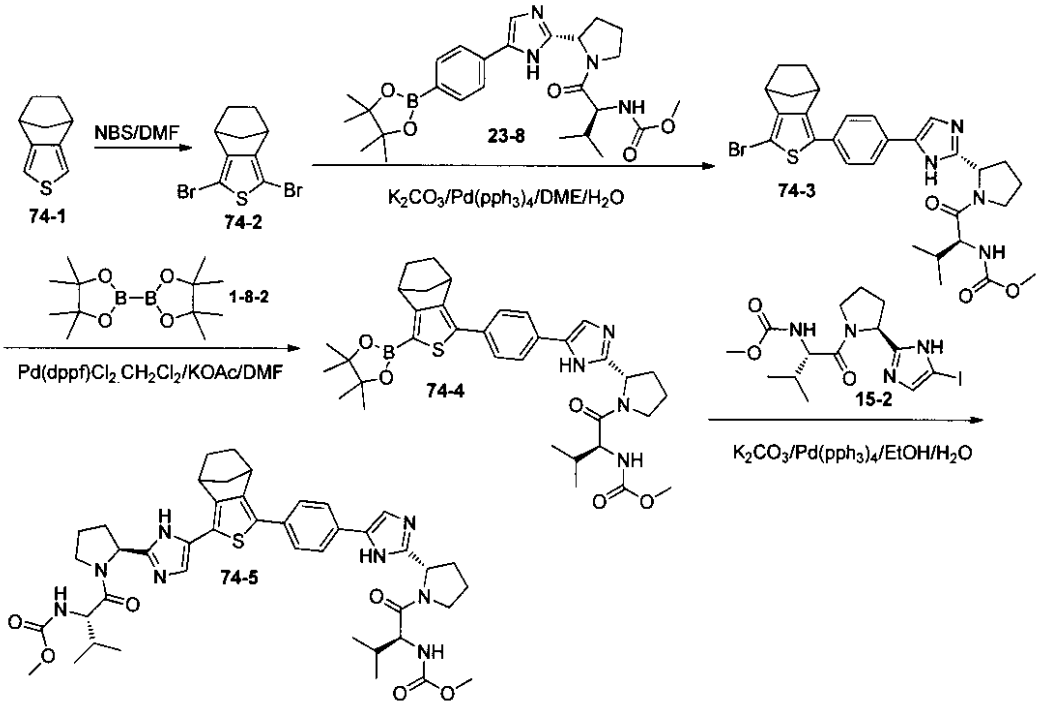
実施例７４

【化２６６】



合成経路：

【化２６７】



【０８９４】

ステップ１）化合物７４－２の合成

－１５℃遮光下で、ＮＢＳ（２．１６ｇ，１２．０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６．０ｍＬ）溶液を化合物７４－１（０．９ｇ，６．０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（６．０ｍＬ）溶液にゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で０．５時間反応させた後、６０℃で５．０時間

反応させた。反応終了後、反応液を氷水（５０．０ｍＬ）とジエチルエーテル（６０．０ｍＬ）との混合液に注ぎ、有機相を分け、水で溶液を中性となるまで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、生成物１．１６５ｇが得られ、収率が８０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：３０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ３．６７－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，１Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９５】

ステップ２）化合物７４－３の合成

化合物７４－２（５５９．７ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）、化合物２３－８（９０８．２１ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１０５．８ｍｇ，０．０９１５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（６３２．３１ｍｇ，４．５７５ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１０．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）に溶解し、窒素ガスの保護下で、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１／２）により分離・精製し、生成物７６３．６７ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５９７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６９－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５１（ｍ，２Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．４７－３．４４（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．８８（ｍ，８Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１０（ｍ，２Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９６】

ステップ３）化合物７４－４の合成

化合物７４－３（７５７．１ｍｇ，１．２７ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（３５４ｍｇ，１．３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０３ｍｇ，０．１３ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（３１１ｍｇ，３．１７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３時間反応させた後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、珪藻土で濾過した。濾液をそれぞれ水（２０．０ｍＬ×３）及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝２／１）により分離・精製し、生成物５７２．８ｍｇが得られ、収率が７０％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：６４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，２Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２９（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｍ，６Ｈ），１．３０（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．０９（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９８（ｍ，１Ｈ），０．９７，０．９６（ｍ，ｍ，３Ｈ），０．９１，０．８９（ｍ，ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９７】

ステップ４）化合物７４－５の合成

化合物７４－４（６４４．３２ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、化合物１５－２（４２８．４７ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１６ｍｇ，０．１０ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（３４６ｍｇ，２．５ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、それぞれＥｔＯＨ（１０．０ｍＬ）及び水（２．０ｍＬ）を注入し、窒素ガスの保護下で、９０℃で５．０

時間反応させた。反応終了後、水（２０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０．０ｍＬ×３）で水層を抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離・精製し、生成物４８６．２ｍｇが得られ、収率が６０％であった。

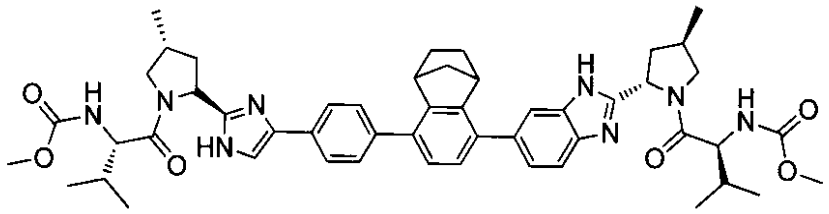
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８１１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．６８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），５．５６，５．５５（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．４５－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．３２，５．３０（ｄ，ｄ，１Ｈ），５．２３－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５３（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．９０（ｍ，１３Ｈ），１．８２－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８９（ｍ，１２Ｈ）ｐｐｍ。

【０８９８】

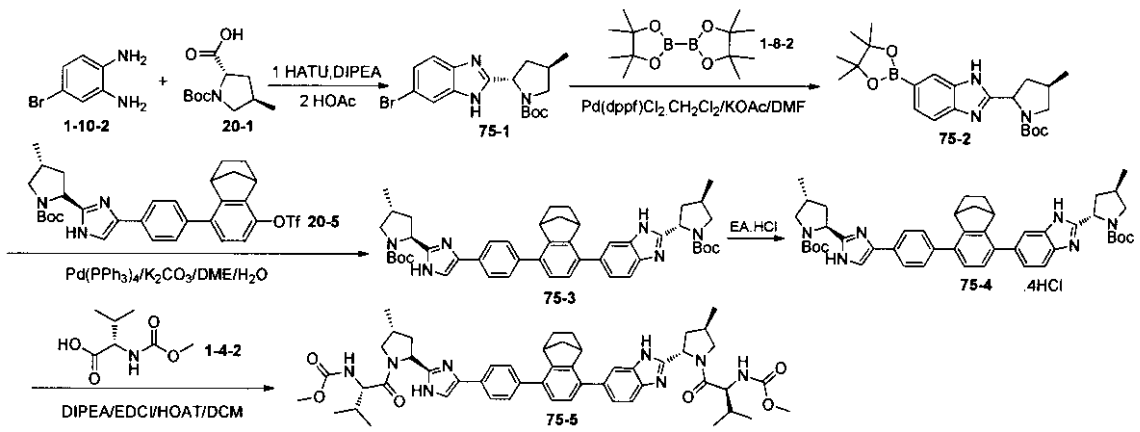
実施例７５

【化２６８】



合成経路：

【化２６９】



【０８９９】

ステップ１）化合物７５－１の合成

化合物２０－１（２．０ｇ，８．７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（３．５ｇ，９．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６．０ｍＬ，３６．３ｍｍｏｌ）を加え、滴下終了後、室温で０．５時間反応させた後、化合物１－１０－２（１．８ｇ，９．６ｍｍｏｌ）を反応系に加え、室温で２．０時間反応させた。反応終了後、水（１０．０ｍＬ）を加えて反応をクエンチし、ＴＨＦを除去し、水相をＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、得られた生成物をそのままに酢酸（３５．０ｍＬ）で溶解し、４０

℃で一晩反応させた。反応終了後、酢酸をスピン乾燥させ、残留物をＥｔＯＡｃ（１００．０ｍＬ）で溶解し、有機相を炭酸ナトリウム溶液（２０．０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝４／１）により分離・精製し、赤褐色の固体２．４ｇが得られ、収率が７２％であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０９００】

ステップ２）化合物７５－２の合成

化合物７５－１（２．４ｇ，６．３ｍｍｏｌ）、化合物１－８－２（１．８ｇ，７．０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．６ｇ，１６．０ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$．ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．１ｇ，０．１２ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（３０．０ｍＬ）に懸濁し、窒素ガスの保護下で、９０℃で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＭＥを除去し、水（２５．０ｍＬ）を加えた後、ＥｔＯＡｃ（５０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝３／１）により分離・精製し、化合物７５－２（２．１ｇ、収率７８％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８７（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．１１－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．２３（ｄ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０９０１】

ステップ３）化合物７５－３の合成

化合物２０－５（０．８ｇ，１．３ｍｍｏｌ）、化合物７５－２（０．５６ｇ，１．３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（７５ｍｇ，０．０６５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．３８ｇ，２．６ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、Ｎ$_{2}$保護下で、それぞれＤＭＥ（１２．０ｍＬ）及び純水（３．０ｍＬ）を注入し、９０℃で４．０時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて希釈した後、水（２０．０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（３０．０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により分離・精製し、淡黄色の固体０．５７ｇが得られ、収率が７５％であった。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７６９．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

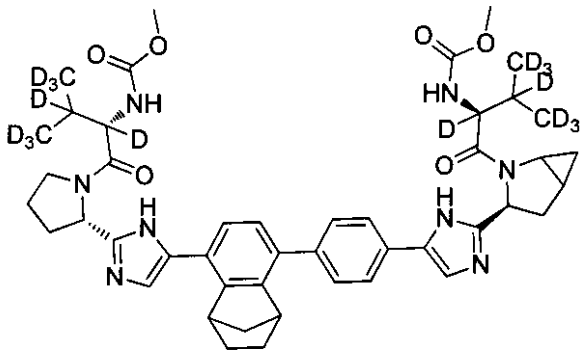
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．９２（ｂｒｓ，２Ｈ），７．７０（ｓ，３Ｈ），７．４９（ｓ，３Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．０３（ｍ，４Ｈ），５．１２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．２Ｈｚ），４．９８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．８１（ｄｄ，２Ｈ，Ｊ＝１９．７，１１．０Ｈｚ），３．６２（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），２．７６－２．４１（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），１．７３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），１．５１（ｓ，１８Ｈ），１．２６（ｔ，５Ｈ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），１．１４（ｄ，６Ｈ，Ｊ＝５．２Ｈｚ）ｐｐｍ。

【０９０２】

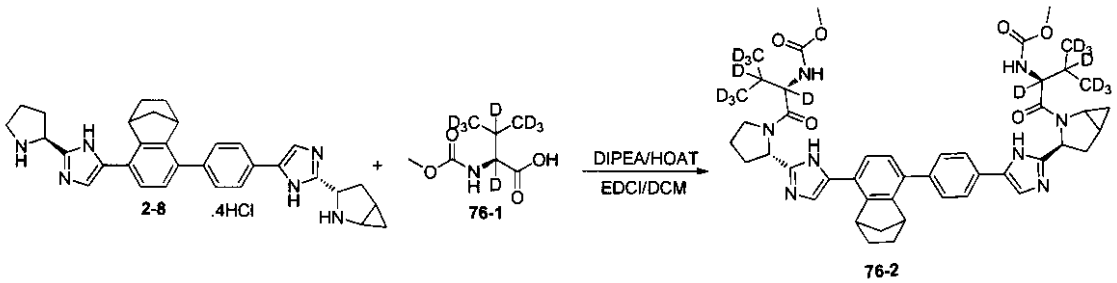
ステップ４）化合物７５－４の合成

化合物７５－３（０．５８ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（４．０ｍＬ）に溶解し、塩化水素の酢酸エチル溶液（５．０ｍＬ，４Ｎ）を滴下し、滴下終了後、室温で８．０時間反応させた。反応終了後、反応液を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１０．０ｍＬ）を加えて

スラリー化した後、濾過し、淡黄色の粉末０．４８ｇが得られ、収率が９０％であった。そのまま次の反応に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：５６９．９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．
【０９０３】
ステップ５）化合物７５－５の合成
化合物７５－４（０．４７ｇ，０．６７ｍｍｏｌ）、化合物１－４－２（０．２９ｇ，１．６７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２８ｇ，１．４７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１８ｇ，１．３４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．１８ｇ，１．３４ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相をそれぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離・精製し、白色の発泡固体０．３６ｇが得られ、収率が６２％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：８８４．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．８９（ｂｒｓ，１Ｈ），１０．６７（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８４－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３６（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，４Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），５．３５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），５．２１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），４．５４－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，６Ｈ），３．５９－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５２－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，４Ｈ），１．４５（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｓ，６Ｈ），０．８５（ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０９０４】
実施例７６
【化２７０】



合成経路：
【化２７１】



【０９０５】
ステップ１）化合物７６－２の合成
化合物２－８（１０３ｍｇ，０．１５９ｍｍｏｌ）、化合物７６－１（６１．２ｍｇ，

０．３３４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（６３．８４ｍｇ，０．３３３ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（３２．４２ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、有機相をそれぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１）により分離し、淡黄色の固体５０ｍｇが得られ、収率が３７．７７％であった。

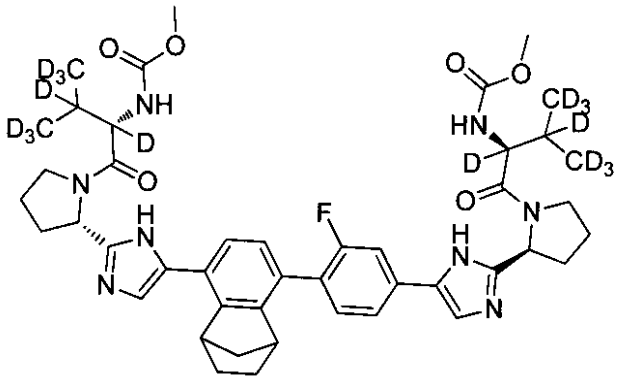
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４１７．３［Ｍ＋２Ｈ］２＋；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．０６（ｂｒｓ，２Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），４．８９－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．３８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．９０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０９０６】

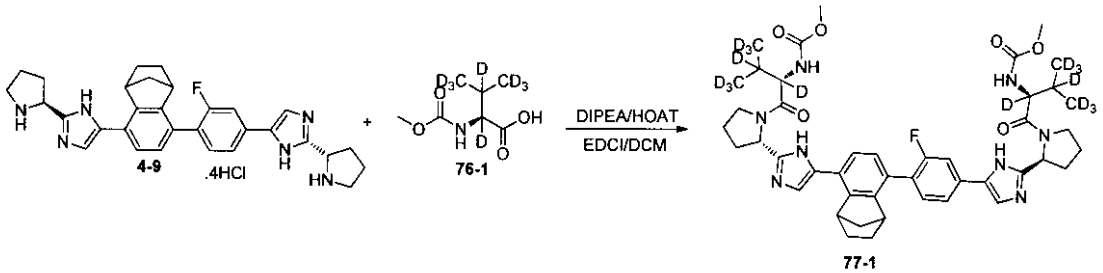
実施例７７

【化２７２】



合成経路：

【化２７３】



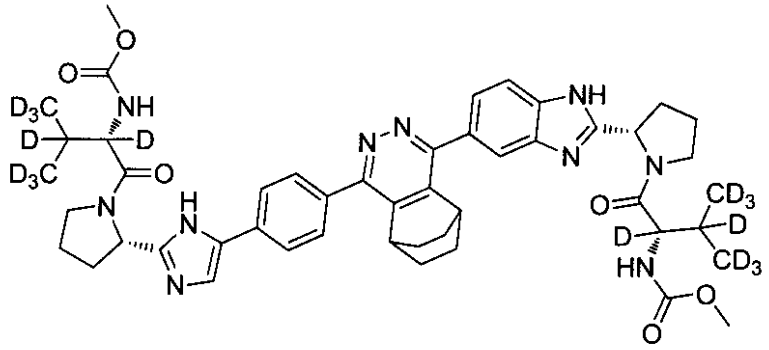
【０９０７】

ステップ１）化合物７７－１の合成

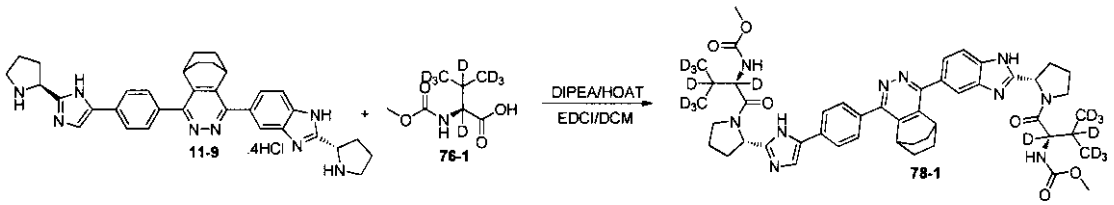
化合物４－９（０．４５ｇ，０．６８７ｍｍｏｌ）、化合物７６－１（０．２６５ｇ，１．４４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（０．２８ｇ，１．５１ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（０．１８７ｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）を反応フラスコに入れ、ＤＣＭ（５．０ｍＬ）を加え、－１０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．１４４ｍＬ，０．８７ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下終了後、室温で３時間反応させた。反応終了後、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液で反応をクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の固体３８０

ｍｇが得られ、収率が６５．９７％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４２０．２６［Ｍ＋２Ｈ］２＋；
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４２，７．４０（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．９８，６．９６（ｄｄ，ｄｄ，１Ｈ），６．０６（ｂｒｓ，２Ｈ），５．４０－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．２５（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．１３－１．８８（ｍ，７Ｈ），１．６９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２１（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０９０８】
実施例７８
【化２７４】

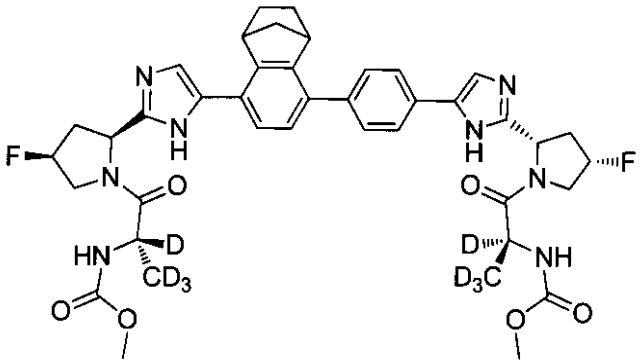


合成経路：
【化２７５】

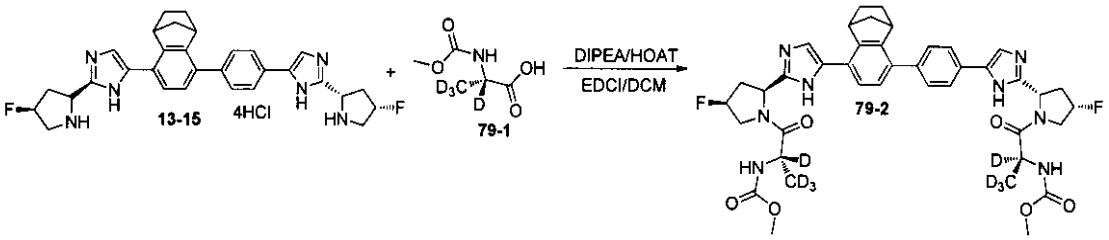


【０９０９】
ステップ１）化合物１１－１０の合成
化合物１１－９（１６０ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）、化合物７６－１（８０．８ｍｇ，０．４４１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（９０ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（５８．５ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６．０ｍＬ）に懸濁し、０℃で５分間撹拌し、ＤＩＰＥＡ（０．３５５ｍＬ，２．１５ｍｍｏｌ）を反応液に滴下し、滴下終了後、室温で１０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝３０／１）により分離し、白色の固体１５０ｍｇが得られ、収率が８０．５５％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：４４４．２８［Ｍ＋２Ｈ］２＋；
１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δ８．０７－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７８，７．７６（ｄ，ｄ，１Ｈ），７．７０－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．３１，７．２９（ｄ，ｄ，１Ｈ），６．０６（ｂｒｓ，２Ｈ），５．２５－５．１８（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．３９－１．８７（ｍ，８Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．３１（ｍ，４Ｈ）

ｐｐｍ。
【０９１０】
実施例７９
【化２７６】

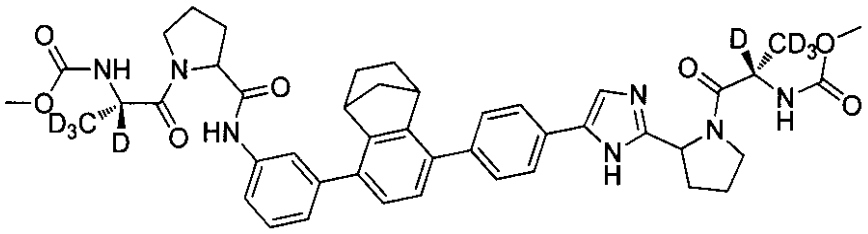


合成経路：
【化２７７】



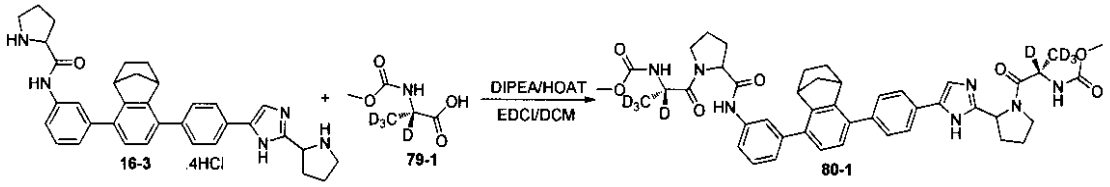
【０９１１】
ステップ１）化合物７９－２の合成
化合物１３－１５（２００ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）、化合物７９－１（９２２ｍｇ，０．６１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１２０ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）及びＨＯＡＴ（８０ｍｇ，０．５９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に混合して懸濁し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．４９ｍＬ，２．９７ｍｍｏｌ）を混合物に滴下し、滴下終了後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、ＤＣＭ（２０．０ｍＬ）を加えて反応液を希釈し、それぞれ塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝４０／１）により分離し、白色の発泡固体１５０ｍｇが得られ、収率が６５．２８％であった。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｐｏｓ．ｉｏｎ）ｍ／ｚ：７９３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．００（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８，７．４６（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３４，７．３２（ｓ，ｓ，１Ｈ），６．０６（ｍ，２Ｈ），５．３６－５．２８（ｍ，１Ｈ），５．２３－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．９７－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．９０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），２．９８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。
【０９１２】
実施例８０

【化２７８】



合成経路：

【化２７９】



【０９１３】

ステップ１）化合物８０－１の合成

化合物１６－３（６８９．３ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）、化合物７９－１（３０２．２４ｍｇ，２．０ｍｍｏｌ）及びＥＤＣＩ（９５８ｍｇ，５．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１８ｍＬ）に溶解し、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１．６５ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下した後、室温で３．０時間反応させた。反応終了後、水（１５ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮後、カラムクロマトグラフィー（溶離剤：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５０／１）により分離し、淡黄色の固体４００ｍｇが得られ、収率が４９．４４％であった。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ８．９３（ｍ，１Ｈ），８．００－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４７，７．４５（ｓ，ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．０６（ｍ，２Ｈ），５．０７－５．００（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．６４（ｓ，６Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．０３（ｍ，６Ｈ），１．９９－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８８－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．２２（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。

【０９１４】

生物学的活性

ＨＣＶレプリコンアッセイを本開示において利用し、Ｓｃｉｅｎｃｅ．１９９９Ｊｕｌ２；２８５（５４２４）：１１０－３、及びＪ．Ｖｉｒｏｌ．２００３ｍａｒ；７７（５）：３００７－１９に記載されている通りに、用意し、展開し、及び検証した。

【０９１５】

ＨＣＶＧＴ１ａ、ＧＴ１ｂ、及びＧＴ２ａレプリコン細胞、並びに野生型細胞ＨＣＶ１ｂ、並びに耐性細胞Ｙ９３Ｈ、Ｌ３１Ｆ、Ｐ３２Ｌ、及びＩ３０２Ｖを用いて、これまでに記載した化合物シリーズを試験した。ＧＴ１ａ及びＧＴ１ｂは、それぞれ、形質移入ＨＣＶ１ａ、１ｂ遺伝子型であるＨＣＶレプリコンシステムである。Ｇ４１８耐性遺伝子ＮＥＯ及びルシフェラーゼレポーター遺伝子を含むシステムは、定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）法を用いてＮＥＯを検出し、化学発光法を用いてルシフェラーゼレポーター遺伝子を試験することにより、ＨＣＶ複製のレベルを決定し、化合物のＨＣＶウィルス複製の阻害効果を評価するために使用することができる。

【０９１６】

操作手順

【０９１７】

１．ルシフェラーゼアッセイによる化合物のＥＣ$_{50}$試験

【０９１８】

ＧＴ１ｂ細胞及びＧＴ１ａ細胞を、それぞれ、９６ウェルプレートに播種し（１２５μｌ中８０００細胞／ウェル）、各化合物を、５倍連続希釈プロトコールを用いて所望の濃度に希釈し、１０用量を２系列作り、ＰＯＤＴＭ８１０プレートアッセンブラーを用いてウェルに添加した。ＤＭＳＯの最終濃度は０．５％であり、プレートを、CO_2インキュベーター中で７２時間インキュベートし、その後４０μｌのルシフェラーゼアッセイ基質（Promega Bright-Glo）を各ウェルに添加し、５分後に化学発光検出システム（Topcopunt Microplate Scintillation and Luminescence Counter）により検出し、データ解析した。

【０９１９】

２．抗生物質Ｇ４１８耐性遺伝子ＮＥＯ遺伝子を検出することによる化合物のＥＣ$_{50}$試験

【０９２０】

ＧＴ１ｂ細胞及びＧＴ１ａ細胞を、それぞれ、９６ウェルプレートに播種し（１２５μｌ中８０００細胞／ウェル）、各化合物を、５倍連続希釈プロトコールを用いて所望の濃度に希釈し、１０用量を２系列作り、ＰＯＤＴＭ８１０プレートアッセンブラーを用いてウェルに添加した。ＤＭＳＯの最終濃度は０．５％であり、細胞を、CO_2インキュベーター中で７２時間インキュベートし、定量的ＰＣＲを行った。

【０９２１】

試料の準備：上清を除去した。１００μｌのＦＣＷ緩衝溶液を各ウェルに添加し、注意深く洗浄し、溶液を廃棄した。５０μｌのライセートＦＣＰを各ウェルに添加し、細胞をＰＣＲテンプレートとして溶解し、ＤＥＰＣ水で希釈した。

【０９２２】

定量的ＰＣＲ：ＰＣＲシステムに従う反応混合物の調製：反応混合物を３８４ウェルＰＣＲ反応プレート（特別に定量用）に分配し、比例希釈した試料テンプレートをプレートに分配し、ついで３８４ウェルプレートを密封プレートメンブレンで密封し、定量的ＰＣＲマシーンを手順により操作し、データ解析した。

【０９２３】

３．データ処理：化合物のＥＣ５０値をＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウエアにより解析した。

【０９２４】

実験データによると、本開示の化合物は、ＨＣＶ１ｂ遺伝子型に対して効果的であり得、ＨＣＶ１ｂに対して異なる基を有する化合物のＥＣ$_{50}$の範囲は、１～９９９ｐＭ、１～９９ｎＭであり、本開示の化合物は、ＨＣＶの複数の遺伝子型（例えばＨＣＶ１ａ又はＨＣＶ２ａ）を阻害する。表２は、本開示の代表的な化合物のＨＣＶ１ａ及びＨＣＶ１ｂ遺伝子型に対するＥＣ$_{50}$値を示す１つの実施形態において、本開示の化合物は、１ａ、１ｂ、２ａ、２ｂ、３ａ、３ｂ、４ａ及び５ａ遺伝子型に対して活性である。

【０９２５】

野生型及び耐性細胞の実験結果、及び分子モンデリング及びドッキングのシミュレーション結果は、本開示が優れた抗ＨＣＶの役割を果たすことを示しており、このことはＨＣＶＮＳ５Ａタンパク質を妨害することによる新規な抗ＨＣＶメカニズムを示唆するものである。

【０９２６】

【表２】

表２

実施例	１ａ（ｎＭ）	１ｂ（ｎＭ）	実施例	１ａ（ｎＭ）	１ｂ（ｎＭ）	実施例	１ａ（ｎＭ）	１ｂ（ｎＭ）
1	0.029	0.008	19	0.087	0.026	45	3.073	0.113
3	0.053	0.013	20	＜0.001	0.045	46	0.439	0.035
4	0.497	0.007	21	0.093	0.013	47	0.053	0.013
5	1.053	0.098	22	11.400	0.004	48	0.043	0.029
6	0.047	0.006	24	0.453	0.096	49	0.855	0.083
7	0.094	0.076	25	0.083	0.032	59	0.037	0.008
8	0.033	0.019	26	0.653	0.077	61	0.088	0.011
9	0.104	0.009	28	0.063	0.015	63	2.254	0.815
10	0.374	0.013	31	0.077	0.038	65	0.064	0.013
11	0.049	0.023	33	0.038	0.009	67	0.953	0.053
12	0.658	0.373	34	0.054	0.006	76	0.127	0.013
13	0.530	0.034	35	0.103	0.017	77	0.206	0.009
14	0.487	0.006	38	0.064	0.017	78	0.045	0.007
16	3.496	0.009	40	0.083	0.012	79	0.314	0.043
17	0.767	0.007	41	0.067	0.010			
18	0.138	0.014	43	1.132	0.073			

【０９２７】

本開示が、上述の例示的実施例に限定されるものではないこと、及びその本質的な特性から逸脱することなく、他の具体的な形態に具体化されることができることは、当業者にとって明らかである。したがって、各実施例は、全ての面で例示的なものであり、限定するものではないと考えられることが望まれ、上述の実施例ではなく、添付の特許請求の範囲を参照すべきで、したがって、特許請求の範囲と同等の意味及び範囲内の全ての変更は、本明細書に包含されることが意図される。

【０９２８】

本開示の化合物は、ＮＳ５Ａ阻害に加えての、又はそれ以外のメカニズムによってＨＣＶを阻害できる。一実施形態において、本開示の化合物はＨＣＶレプリコンを阻害し、別の実施形態において、本開示の化合物はＮＳ５Ａを阻害する。本開示の化合物はＨＣＶの複数の遺伝子型を阻害できる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/000915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: C07D 403/-; C07D 401/-; A61K 31/-; A61P 31/-

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

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

WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; REGISTRY(STN); CAPLUS(STN): +cyclic, imidazole, benzimidazole, HCV, hepatitis C virus, ns5a

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010132601 A1 (GILEAD SCI. INC. et al.) 18 November 2010 (18.11.2010) see description, pages 919-974, especially page 927, the forth compound & page 965, the forth compound; claims 162-168, 171	1-64
A	WO 2010065674 A1 (PRESIDIO PHARM. INC. et al.) 10 June 2010 (10.06.2010) see examples	1-64
A	WO 2008021928 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO. et al.) 21 February 2008 (21.02.2008) see examples	1-64

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&"document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 October 2013 (10.10.2013)	**14 Nov. 2013 (14.11.2013)**
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer CHEN, Ning Telephone No. (86-10)82246779

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/000915

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 61-62, 64
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 61-62, 64 are directed to methods for treatment of the human body by therapy. This report has been established on the basis of the use of the said compounds or pharmaceutical compositions for manufacture of medicaments thereof.

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

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

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/000915

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010132601 A1	18.11.2010	US 2010310512 A1	09.12.2010
		TW 201105656 A	16.02.2011
		AU 2010249043 A1	18.11.2010
		US 8088368 B2	03.01.2012
		CA 2761258 A1	18.11.2010
		EP 2430014 A1	21.03.2012
		MXPA 11012058 A	30.04.2012
		US 2012157404 A1	21.06.2012
		US 8273341 B2	25.09.2012
		CN 102596936 A	18.07.2012
		JP 2012526838 A	01.11.2012
		HK 1162518 A0	31.08.2012
		ZA 201108436 A	30.01.2013
WO 2010065674 A1	10.06.2010	AU 2009322393 A1	10.06.2010
		CA 2746004 A1	10.06.2010
		KR 20110098780 A	01.09.2011
		EP 2373172 A1	12.10.2011
		MXPA 11005898 A	30.09.2011
		INMUMNP 201101369 E	13.01.2012
		JP 2012510524 A	10.05.2012
		US 2012122864 A1	17.05.2012
		WO 2010065674 A9	31.05.2012
		CN 102647909 A	22.08.2012
WO 2008021928 A2	21.02.2008	US 2008044379 A1	21.02.2008
		WO 2008021928 A3	27.03.2008
		NO 20090453 A	09.03.2009
		EP 2049116 A2	22.04.2009
		KR 20090040910 A	27.04.2009
		INDELNP 200900753 E	22.05.2009
		AU 2007286223 A1	21.02.2008

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2013/000915

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		CN 101528232 A	09.09.2009
		MXPA 09001436 A	28.02.2009
		CA 2660628 A1	21.02.2008
		JP 2010500414 A	07.01.2010
		US 7659270 B2	09.02.2010
		ZA 200900935 A	31.03.2010
		MX 283096 B	20.01.2011
		NZ 574769 A	29.07.2011
		EP 2049116 B1	29.02.2012
		AU 2007286223 B2	21.06.2012
		HK 1125576 A1	13.07.2012
		ES 2382005 T3	04.06.2012

Form PCT/ISA /210 (patent family annex) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2013/000915

Continuation of : A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/14 (2006.01) i

C07D 401/14 (2006.01) i

A61K 31/4178 (2006.01) i

A61K 31/4025 (2006.01) i

A61P 31/12 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/08	*(2006.01)*	C07D	487/08		4H045
C07D 409/14	*(2006.01)*	C07D	409/14		
A61K 38/00	*(2006.01)*	A61K	37/02		
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		
C07D 493/08	*(2006.01)*	C07D	493/08	A	
A61K 31/439	*(2006.01)*	A61K	31/439		
A61K 31/4178	*(2006.01)*	A61K	31/4178		
A61K 31/4184	*(2006.01)*	A61K	31/4184		
A61K 31/502	*(2006.01)*	A61K	31/502		
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/5377		
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4545		
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K	31/427		
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/517		
A61K 31/549	*(2006.01)*	A61K	31/549		
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61P	1/16		
C07K 5/06	*(2006.01)*	A61P	43/00	123	
C07D 405/14	*(2006.01)*	A61K	31/4439		
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07K	5/06		
		C07D	405/14		
		C07D	413/14		

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

(72)発明者 ジャン、インジュン
中華人民共和国、５２３８７１ カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ‐テック・パーク（番地なし）
(72)発明者 ジャン、ジエンツン
中華人民共和国、５２３８７１ カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ‐テック・パーク（番地なし）
(72)発明者 シエ、ホンミン
中華人民共和国、５２３８７１ カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ‐テック・パーク（番地なし）
(72)発明者 レン、チンユン
中華人民共和国、５２３８７１ カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ‐テック・パーク（番地なし）
(72)発明者 タン、ユーメイ
中華人民共和国、５２３８７１ カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ‐テック・パーク（番地なし）
(72)発明者 ルオ、フィチャオ

中華人民共和国、５２３８７１　カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、
ジェン・アン・ロード・ナンバー３６８、ドンヤングアン・ハイ－テック・パーク（番地なし）

Ｆターム(参考) 4C050 AA03 AA04 BB04 CC04 CC17 EE01 FF05 FF10 GG01 HH03
HH04
4C063 AA03 AA05 BB01 BB06 CC25 CC26 CC28 CC31 CC62 CC67
CC92 CC94 DD03 DD08 DD25 EE01
4C071 AA03 BB01 CC11 EE05 FF15 GG05 JJ01 JJ05 LL01
4C084 AA02 AA07 AA19 AA22 AA23 BA01 BA16 BA23 CA59 MA02
MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA57
MA59 MA60 MA63 MA65 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA751 ZA752
ZB331 ZB332 ZC021 ZC022 ZC201 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 BC41 BC45 BC82 BC89 CA01
CB03 CB22 GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02
MA03 MA04 NA05 NA14 NA15 ZA75 ZB33 ZC02 ZC20 ZC75
4H045 AA30 BA11 EA29 FA10