明　細　書

発明の名称 ： 脳機能を改善するための環状ペプチド誘導体組成物

技術分野

[0001]　本開示は、脳機能を改善するための環状ペプチド誘導体組成物に関するものである。

背景技術

[0002]　脳の機能には一次機能と高次脳機能がある。一次機能には知覚機能や運動機能などが含まれる。高次脳機能（認知機能）とは、知覚、記憶、学習、思考、判断などの認知過程と行為の感情（情動）を含めた精神（心理）機能を総称する。認知機能は、加齢により低下したり、あるいは病気（脳血管障害、脳症、脳炎など）や事故（脳外傷）による脳損傷により低下したりする（又は障害を受ける）。その代表的な症状としては、記憶低下（又は障害）、注意低下（又は障害）等がある。これらの認知機能を改善できれば、認知機能低下に関連する疾患の処置または予防に有用となり得る。

発明の概要

課題を解決するための手段

[0003]　本開示は、脳機能（特に認知機能）を改善するための環状ペプチド誘導体組成物を提供する。

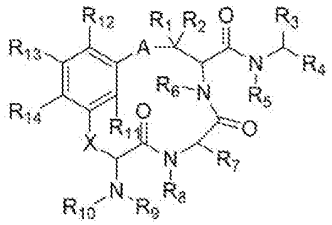
[0004]　本開示者らは鋭意研究を行った結果、下記式ならびにその関連構造式で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩（以下、「本開示の化合物」または「本開示化合物」（ｔｈｅ　ｃｏｍｐｏｕｎｄ（ｓ）　ｏｆ　ｔｈｅ　ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ）と称することもある）が顕著な脳機能改善作用を有することを見出し、本開示の技術事項を完成させた。

即ち、本開示は以下のとおりである。

（項目１）

下記式（１）

[化1]



（1）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、脳機能を改善するための組成物。

［式中、

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、ヒドロキシ基、

必要に応じて置換されたアルコキシ基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

Ｘは、CH_2または$C=O$であり、

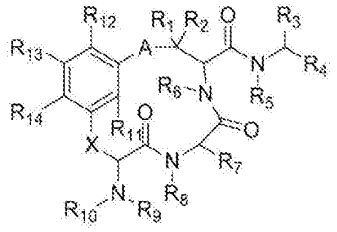
Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、ここでＮＨは必要に応じて置換され得る。

］

（項目２）

下記式（１）

[化2]



（Ｉ）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するための組成物。

［式中、

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、ヒドロキシ基、

必要に応じて置換されたアルコキシ基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

Ｘは、CH_2またはCOであり、

Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、ここでＮＨは必要に応じて置換され得る。

］

（項目３）

前記脳機能が、認知機能である、先行する項目のいずれか一項に記載の組

成物。

（項目４）

前記認知機能が、記憶である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目５）

前記認知機能が、学習記憶である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目６）

認知機能低下に関連する疾患が、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、または前頭側頭型認知症である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目７）

R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目８）

R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、メチル基またはエチル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目９）

R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基またはカルボキシル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１０）

R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基またはカルボキシル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１１）

R_5は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１２）

R_5は水素原子である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１３）

R_6は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１４）

R_6は水素原子である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１５）

R_7は水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、カルバモイルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{5-10}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、カルボキシC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、チオC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル基、またはアミジノアミノC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１６）

R_7は水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃブチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、４－ヒドロキシベンジル基、４－アミノブチル基、チオメチル基、２－メチルチオエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、アミジノアミノプロピル基、インドリルメチル基または４－イミダゾールメチル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１７）

R_8は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１８）

R_8は水素原子である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目１９）

R_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成する、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２０）

R_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になってC_{5-10}ヘテロシクロアルキル基を形成する、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２１）

R_9およびR_{10}は各々独立して、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２２）

R_9およびR_{10}は各々独立して、水素原子またはメチル基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２３）

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２４）

R_{12}は、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２５）

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２６）

R_{12}は、水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２７）

Ｘは、CH_2である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目２８）

Ａは、Ｏ、C_{1-6}アルキル基で置換されたＮＨ、ＮＨまたはＳである、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

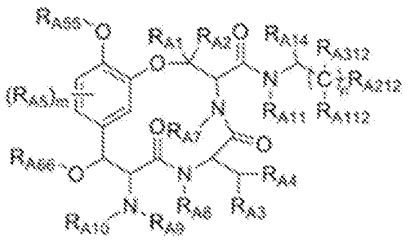
（項目２９）

Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳである、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目Ａ１）

下記式（Ａ２）

[化3]



（Ａ２）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、脳機能を改善するための組成物。

（式中、ｍは０～３、ｎ≧１であり、R_{A1}～R_{A4}、R_{A7}～R_{A11}、R_{A312}、およびR_{A112}は各々独立して、水素原子、もしくは炭化水素基、R_{A14}、およびR_{A212}は各々独立して、水素、カルボキシル基またはその塩、もしくはアルコキシカルボニル基、R_{A5}は、炭化水素基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基、R_{A55}、およびR_{A66}は各々独立して、水素原子、炭化水素基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基である。）

（項目Ａ２）

前記脳機能が、認知機能である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目Ａ３）

前記認知機能が、記憶である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

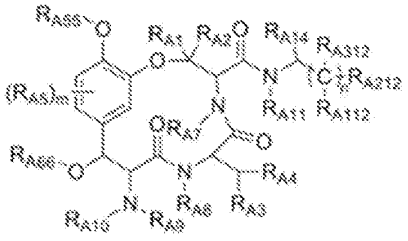
（項目Ａ４）

前記認知機能が、学習記憶である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

（項目Ａ５）

下記式（Ａ２）

[化4]



（Ａ２）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するための組成物。

（式中、ｍは０～３、ｎ≧１であり、R_{A1}～R_{A4}、R_{A7}～R_{A11}、R_{A312}、およびR_{A112}は各々独立して、水素原子、もしくは炭化水素基、R_{A14}、およびR_{A212}は各々独立して、水素、カルボキシル基またはその塩、もしくはアルコキシカルボニル基、R_{A5}は、炭化水素基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基、R_{A55}、およびR_{A66}は各々独立して、水素原子、炭化水素基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基である。）

（項目Ａ６）

認知機能低下に関連する疾患が、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、または前頭側頭型認知症である、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

本開示において、上記１または複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供されうることが意図される。本開示のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解す

れば、当業者に認識される。

発明の効果

[0005] 本開示によれば、脳機能（特に認知機能）を改善でき、よって、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するのに有用となり得る新規環状ペプチド誘導体および組成物等が提供される。

図面の簡単な説明

[0006] [図1]図１は、Ｙ迷路試験で使用するＹ字型迷路を示す。

[図2]図２は、偽手術群、媒体対照群、化合物９投与群（５ｍｇ／ｋｇ）、化合物９投与群（２５ｍｇ／ｋｇ）およびドネペジル投与群（０．５ｍｇ／ｋｇ）のＹ迷路試験の結果を示す図であり、図２－１が総エントリー数、図２－２が自発的交替行動数および図２－３が自発的交替行動率を示す。

[図3]図３は、偽手術群、媒体対照群、化合物９投与群（５ｍｇ／ｋｇ）、化合物９投与群（２５ｍｇ／ｋｇ）、及びドネペジル投与群（０．５ｍｇ／ｋｇ）の受動回避試験の結果を示す図であり、図３－１が獲得試行の反応潜時、図３－２が保持試行の反応潜時を示す。

発明を実施するための形態

[0007] 以下に、本開示をさらに詳細に説明する。

本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」等）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用されるすべての専門用語および科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0008] （定義）

最初に本開示において使用される用語および一般的な技術を説明する。

[0009] 本開示の化合物は、水和物および／または溶媒和物の形で存在することもあるので、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の水和物および／または溶媒和物もまた本開示の化合物に包含される。

[0010] 本開示の化合物は、１個または場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があり、また幾何異性や軸性キラリティーを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本開示においては、これらの立体異性体、それらの混合物およびラセミ体も本開示化合物に包含される。したがって、本明細書に記載の化合物は１つまたは２つ以上の不斉中心を含み得るため、種々の異性体形態、例えばエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個別のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得、または立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および１つまたは２つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む）。本開示は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個別の異性体およびその代わりに種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物を包含する。

[0011] また、本開示の化合物のいずれか１つまたは２つ以上の^{1}Ｈを^{2}Ｈ（Ｄ）に変換した重水素変換体も本開示の化合物に包含される。

[0012] 結晶として得られる本開示の化合物およびその薬学的に許容される塩には、結晶多型が存在する場合があり、本開示の化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

[0013] つぎに、本明細書における用語について以下に説明する。

本明細書において「基」なる用語は、別途指定されない限り、一価基を意味する。一価基でない例としては、アルキレン基（２価）等が挙げられる。また、下記の置換基等の説明において、「基」なる用語を省略する場合もあり、用語の説明では併記される場合がある。

[0014] 本明細書において、「必要に応じて置換された」、「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で定義される場合における置換基の数は、特に限定がない場合、置換可能であれば特に制限はなく、１または複数であ

る。また、特に指示した場合を除き、各々の置換基の説明はその置換基が他の置換基の一部分または置換基である場合にも該当する。

本開示における置換基としては、水素原子、水酸基、カルボキシル基、スルフィン酸基、スルホン酸基、リン酸基、グアニジン基、シアノ基、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子等）、アルキル基、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキルスルフィニル基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アリール基、アリールカルボニル基、アリールチオ基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリール基、複素環基、アミノ基、環状アミノ基、アミノカルボニル基、アミノスルフィニル基、アミノスルホニル基、複素環オキシカルボニル基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、複素環カルボニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルホニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、トリフェニルホスホニウムカチオン基が挙げられる。上記置換基は、上述の置換基でさらに置換されていてもよい。

[0015] 本明細書において、「最大置換可能数」とは、ある基が有することができる置換基の最大数であり、各基において異なり得る。例えば、メチル基では３であり、エチル基では５であり、ベンジル基では７であり、ナフタレニルエチル基では１１である。

[0016] 本明細書において「必要に応じて置換された」「置換されていてもよい」もしくは「置換されている」で修飾されている基において、該基のいずれの部分が置換されていてもよい。例えば、「必要に応じて置換されたアリールアルキル」および「置換されているアリールアルキル」は、アリール部分が置換されていても、アルキル部分が置換されていてもよく、アリール部分およびアルキル部分の両方が置換されていてもよい。

[0017] 本明細書において「置換されていてもよい」または「必要に応じて置換された」場合における置換基としては、置換基群αおよび置換基群βが例示される。「置換されていてもよい」または「必要に応じて置換された」場合における置換基としては、置換基群αから選択されていてもよく、また、同一または異なる１～５個の置換基で置換されていてもよい。結合に関与する置換基内の原子の種類は、置換基の種類によって特に制限されないが、置換基が結合する原子が酸素原子、窒素原子、硫黄原子の場合は、下記の置換基の中から結合する原子が炭素原子のものに限定される。

置換基群αは、

１）ハロゲン原子

２）水酸基

３）カルボキシル基

４）シアノ基

５）C_{1-6}アルキル

６）C_{2-6}アルケニル

７）C_{2-6}アルキニル

８）C_{1-6}アルコキシ

９）C_{1-6}アルキルチオ

１０）C_{1-6}アルキルカルボニル

１１）C_{1-6}アルキルスルホニル

（但し、５）から１１）の各置換基は、置換基群βから選択される、同一または異なる１～５個の置換基で置換されていてもよい）

１２）C_{3-10}シクロアルキル基

１３）C_{3-10}シクロアルキルオキシ

１４）C_{6-10}アリールオキシ

１５）C_{5-10}ヘテロアリールオキシ

１６）C_{4-10}非アリールヘテロ環オキシ

１７）C_{3-10}シクロアルキルチオ

１８）C_{6-10}アリールチオ

１９）C_{5-10}ヘテロアリールチオ

２０）C_{4-10}非アリールヘテロ環チオ

２１）C_{6-10}アリール

２２）C_{5-10}ヘテロアリール

２３）C_{4-10}非アリールヘテロ環

２４）C_{3-10}シクロアルキルカルボニル

２５）C_{6-10}アリールカルボニル

２６）C_{5-10}ヘテロアリールカルボニル

２７）C_{4-10}非アリールヘテロ環カルボニル

２８）C_{3-10}シクロアルキルスルホニル

２９）C_{6-10}アリールスルホニル

３０）C_{5-10}ヘテロアリールスルホニル

３１）C_{4-10}非アリールヘテロ環スルホニル

（但し１２）から３１）の各置換基は、１～５個の置換基群βまたは前記５）C_{1-6}アルキルによって置換されていてもよい）

３２）$-NR^{10a}R^{11a}$

３３）$-SO_2-NR^{10b}R^{11b}$

３４）$-NR^{10c}-C(=O)R^{11c}$

３５）$-NR^{10d}-C(=O)OR^{11d}$

３６）$-NR^{12a}-C(=O)NR^{10e}R^{11e}$

３７）$-NR^{10i}-SO_2-R^{11i}$

３８）$-NR^{12c}-SO_2-NR^{10j}R^{11j}$

３９）$-C(=O)OR^{10k}$

４０）$-C(=O)NR^{10l}R^{11k}$

４１）$-C(=O)NR^{10m}OR^{11l}$

４２）$-C(=O)NR^{12d}-NR^{10n}R^{11m}$

４３）$-C(=NR^{13a})R^{10s}$

４４）－Ｃ（＝ＮＲ^{13c}）ＮＲ^{10t}Ｒ^{11q}

４５）－Ｃ（＝ＮＲ^{13d}）ＮＲ^{12f}－ＮＲ^{10u}Ｒ^{11r}

４６）－ＮＲ^{17c}－Ｃ（＝ＮＲ^{13k}）Ｒ^{17d}

４７）－ＮＲ^{12g}－Ｃ（＝ＮＲ^{13e}）－ＮＲ^{10v}Ｒ^{11s}

４８）－ＮＲ^{14}－Ｃ（＝ＮＲ^{13f}）－ＮＲ^{12h}－ＮＲ^{10w}Ｒ^{11t}

４９）－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{10x}

５０）－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{10y}

５１）－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ^{10z1}Ｒ^{11u}

５２）－ＮＲ^{12i}－ＮＲ^{10z2}Ｒ^{11v}

５３）－ＮＲ^{10z3}ＯＲ^{11w}

５４）保護基

が挙げられ、

置換基群βは、

１）ハロゲン原子、

２）水酸基、

３）カルボキシル基、

４）シアノ基、

５）Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル基、

６）Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、

７）Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルオキシ、

８）Ｃ$_{1-6}$アルキルチオ、

９）Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリールチオ、

１０）Ｃ$_{6-10}$アリール、

１１）Ｃ$_{5-10}$ヘテロアリール、

１２）Ｃ$_{4-10}$非アリールヘテロ環、

１３）Ｃ$_{1-6}$アルキルカルボニル、

１４）Ｃ$_{3-10}$シクロアルキルカルボニル、

１５）Ｃ$_{6-10}$アリールカルボニル、

１６）C_{5-10}ヘテロアリールカルボニル、

１７）C_{4-10}非アリールヘテロ環カルボニル、

１８）－$NR^{15a}R^{16a}$、

１９）－SO_2－$NR^{15b}R^{16b}$、

２０）－NR^{15c}－Ｃ（＝Ｏ）R^{16c}

２１）－NR^{17a}－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{15d}R^{16d}$、

２２）－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{15e}R^{16e}$、

２３）－Ｃ（＝NR^{13g}）R^{15f}、

２４）－Ｃ（＝NR^{13h}）$NR^{15g}R^{16f}$

２５）－NR^{16g}－Ｃ（＝NR^{13i}）R^{15h}

２６）－NR^{17b}－Ｃ（＝NR^{13j}）－$NR^{15i}R^{16h}$

２７）保護基

（但し、置換基群βのうち、５）から１７）の各置換基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、カルボキシル基、－$NR^{18a}R^{18b}$からなる群より選択される１～５個の置換基によって置換されていてもよい）からなる群であり、

R^{13a}、R^{13a2}、R^{13c}、R^{13c2}、R^{13d}、R^{13d2}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13g2}、R^{13h}、R^{13h2}、R^{13i}、R^{13j}、R^{13k}は、各々独立して、同一または異なって、水素原子、水酸基、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、またはC_{1-6}アルコキシカルボニルであり、

R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{10d}、R^{10e}、R^{10i}、R^{10j}、R^{10k}、R^{10l}、R^{10m}、R^{10n}、R^{10s}、R^{10s2}、R^{10t}、R^{10t2}、R^{10u}、R^{10u2}、R^{10v}、R^{10w}、R^{10x}、R^{10y}、R^{10z1}、R^{10z2}、R^{10z3}、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{11e}、R^{11i}、R^{11j}、R^{11k}、R^{11l}、R^{11m}、R^{11q}、R^{11q2}、R^{11r}、R^{11r2}、R^{11s}、R^{11t}、R^{11u}、R^{11v}、R^{11w}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12f}、R^{12f2}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}、R^{14}、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}、R^{15d}、R^{15e}、R^{15f}、R^{15f2}、R^{15g}、R^{15g2}、R^{15h}、R^{15i}、R^{16a}、R^{16b}、R^{16c}、R^{16d}、R^{16e}、R^{16f}、R^{16f2}、R^{16g}、R^{16h}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c}、R^{17d}は、各々独立して、同一または異なって、水

素原子、C_{1-6}アルキル（該C_{1-6}アルキルは、水酸基、シアノ基、C_{1-6}アルコキシ、－$NR^{18a}R^{18b}$より選ばれる同一または異なる、１～３個の置換基によって置換されていてもよい）、またはC_{1-6}アルコキシカルボニルであり、

R^{18a}およびR^{18b}は、各々独立して、同一または異なって、水素原子またはC_{1-6}アルキルである。

例示的な実施形態において、置換基群αおよびβにおける任意の水酸基およびアミノ基の水素は、保護基で置換されていてもよい。

[0018] 本明細書において「C_{1-6}」とは、炭素原子数が１～６であることを意味する。他の数字の場合も同様であり、例えば、「C_{1-4}」とは炭素原子数が１～４であること、「C_{1-3}」とは炭素原子数が１～３であることを意味する。本明細書において炭素数の限定がある記載はあくまで好ましい数値範囲であり、本開示は規定される炭素数以外の炭素数の置換基を有する基も本開示の範囲内であることが意図される。

[0019] 本明細書において「炭化水素基」とは、「ヒドロカルビル基」ともいい、少なくとも１個の炭素と少なくとも１個の水素とを含む「炭化水素」から少なくとも１個の水素を除去することにより生成される基（ｇｒｏｕｐ）をいう。

[0020] 本明細書において「官能基」とは、何らかの官能性（ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｔｙ）を付与する任意の基をいい、カルボキシル基、ニトリル基、カルボニル基、ヒドロキシ基、アミノ基、イミノ基、ニトロ基、ハロゲン基の他、アルキル基も包含され、広義には、酸無水物、エステル結合、アミド結合、エーテル結合等の結合によって形成される基も包含される。

[0021] 本明細書において「ヘテロ原子」は、炭素原子および水素原子以外の原子をいい、例えば、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等を意味する。ヘテロ原子を含む基は、ヘテロ・・・基（例えば、ヘテロアリール基（アリール基に少なくともヘテロ原子を含むことを意味する。））または複素・・・基（例えば、複素環基（環基（炭素環基）に少なくとも１つのヘテロ原子を含むこと

を意味する。））などと称することがある。

[0022] 本明細書において「ハロゲン原子」は、ハロゲン族に属する原子であって、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等を意味する。好ましくはフッ素原子、または塩素原子である。さらに好ましくは、フッ素原子である。「ハロゲン原子」を「ハロゲン」、「ハロ」と称する場合もある。

[0023] 本明細書において「水酸基」は、－ＯＨの一価基である。この基は、「ヒドロキシ基」、「ヒドロキシ」と呼ばれる場合もある。

[0024] 本明細書において「カルボキシル基」は、－ＣＯＯＨの一価基である。この基は、「カルボキシ基」、「カルボキシ」、「カルボキシル」と呼ばれる場合もある。

[0025] 本明細書において「アミノ基」は、－NH_2の一価基である。この基は、「アミノ」と呼ばれる場合もある。

[0026] 本明細書において「チオ基」は、－ＳＨの一価基である。この基は、「チオ」と呼ばれる場合もある。

[0027] 本明細書において「シアノ基」は、－ＣＮの一価基である。この基は、「シアノ」と呼ばれる場合もある。

[0028] 本明細書において「アルキル」基は、直鎖または分枝鎖状の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。「C_{1-12}アルキル」は、炭素原子数１～１２のアルキル基であり、例としては、C_{1-6}アルキル、ヘプチル、イソヘプチル、オクチル、イソオクチル、ノニル、イソノニル、デシル、イソデシル、ウンデシル、イソウンデシル、ドデシル、イソドデシル等が挙げられるが、これらに限定されない。「C_{1-6}アルキル」は、炭素原子数１～６のアルキル基であり、好ましい例としては、「C_{1-4}アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C_{1-3}アルキル」であり、さらに好ましくは「C_{1-2}アルキル」である。「C_{1-4}アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル等が挙げられる。「C_{1-6}アルキル」の具体例としては、C_{1-4}アルキル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、１，２－ジメチルプロ

ピル、ｎ－ヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0029] 本明細書において「アルケニル」基は、少なくとも１個の炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。「C_{2-12}アルケニル」は、炭素原子数２～１２のアルケニル基であり、例としては、ヘプテニル、イソヘプテニル、オクテニル、イソオクテニル、ノネニル、イソノネニル、デセニル、イソデセニル、ウンデセニル、イソウンデセニル、ドデセニル、イソドデセニル等が挙げられるが、これらに限定されない。「C_{2-6}アルケニル」は、炭素原子数２～６のアルケニル基であり、好ましい例としては「C_{2-4}アルケニル」が挙げられる。「C_{2-6}アルケニル」の具体例としては、ビニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－メチル－１－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0030] 本明細書において「アルキニル」基は、少なくとも１個の炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖状の不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。「C_{2-12}アルキニル」は、炭素原子数２～１２のアルキニル基であり、例としては、ヘプチニル、イソヘプチニル、オクチニル、イソオクチニル、ノニニル、イソノニニル、デシニル、イソデシニル、ウンデシニル、イソウンデシニル、ドデシニル、イソドデシニル等が挙げられるが、これらに限定されない。「C_{2-6}アルキニル」は、炭素原子数２～６のアルキニル基であり、好ましい例としては「C_{2-4}アルキニル」が挙げられる。「C_{2-6}アルキニル」の具体例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、１－メチル－２－プロピニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、１－ヘキシニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0031] 本明細書において「アリール」基は、単環式または二環式の芳香族炭化水素環の一価基を意味し、「C_{6-10}アリール」は、炭素原子数６から１０のアリール基を意味する。「アリール」の例としては、C_6アリール、C_{10}アリール等が挙げられるが、これらに限定されない。C_6アリールの具体例としては、フェニル等が挙げられるが、これらに限定されない。C_{10}アリールの具体

例としては、１－ナフチル、２－ナフチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0032] 置換基またはその一部としてのアリール基は、脂環式基と縮合していてもよい。例えば、フェニル基が、シクロヘキサン環と縮合して１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル基を形成してもよく、この場合、ベンゼン環上の可能な炭素原子のいずれかが、母骨格または母骨格に近い基もしくはその原子に結合する。アリール基は、５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－１－イル、５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イルを包含する。

[0033] 本明細書において「アリールアルキル」基は、少なくとも一つのアリールで置換されたアルキルを意味する。「C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル」は、少なくとも一つのC_{6-10}アリールで置換されたC_{1-6}アルキルを意味する。C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキルの具体例としては、ベンジル（フェニル－CH_2－）、フェネチル（フェニル－CH_2CH_2－）、ナフタレン－１－イルメチル、ナフタレン－２－イルメチル、２－（ナフタレン－１－イル）エチル、２－（ナフタレン－２－イル）エチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0034] 本明細書において「（置換されていてもよいアミノ）－アリールアルキル」基は、置換されていてもよいアミノ基で置換されているアリールアルキルを意味し、ここで、該アルキル基もしくは該アリール基またはそれら両方が、アミノ基で置換されている。当該アリールアルキル基のアミノ基は、非置換であってもよく、また、１、２、または３個の置換基、例えば、置換されていてもよいアルキル（例えば、非置換C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル－C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキルカルボニルなど）で置換されていてもよい。（置換されていてもよいアミノ）－C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキルの例としては、（ジ（アルキル）アミノ）ベンジル、（（シクロアルキルアルキル）アミノ）ベンジル、（（シクロアルキルカルボニル）アミノ）ベンジル、（（カルバモイルアルキル）カルボニルアミノ）ベンジル、（（カ

ルボキシアルキル）カルボニル）アミノベンジル、（ジ（アルキル）アミノ）ナフタレニルメチル、（（シクロアルキルアルキル）アミノ）ナフタレニルメチル、（（シクロアルキルカルボニル）アミノ）ナフタレニルメチル、（（カルバモイルアルキル）カルボニルアミノ）ナフタレニルメチル、または（（カルボキシアルキル）カルボニル）アミノナフタレニルメチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0035] 本明細書において「ヒドロキシアリール」基は、少なくとも一つのヒドロキシで置換されたアリールを意味する。「ヒドロキシC_{6-10}アリール」は、少なくとも一つのヒドロキシで置換されたC_{6-10}アリールを意味する。ヒドロキシC_{6-10}アリールの具体例としては、２－ヒドロキシフェニル、３－ヒドロキシナフタレン等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0036] 本明細書において「ヒドロキシアリールアルキル」基は、少なくとも一つのヒドロキシアリールで置換されたアルキルを意味する。「ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル」は、少なくとも一つのヒドロキシC_{6-10}アリールで置換されたC_{1-6}アルキルを意味する。ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキルの具体例としては、２－ヒドロキシベンジル（２－ヒドロキシフェニル－CH_2－）、２－ヒドロキシフェネチル（２－ヒドロキシフェニル－CH_2CH_2－）、３－ヒドロキシナフタレン－１－イルメチル、３－ヒドロキシナフタレン－２－イルメチル、２－（３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）エチル、２－（３－ヒドロキシナフタレン－２－イル）エチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0037] 本明細書において「アリールチオ」基のアリール部分は、上記アリールと同義である。「C_{6-10}アリールチオ」として、好ましくは「C_6もしくはC_{10}アリールチオ」が挙げられる。「C_{6-10}アリールチオ」の具体例としては、フェニルチオ、１－ナフチルチオ、２－ナフチルチオ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0038] 本明細書において「アリールスルホニル」基とは、上記「アリール」で置換されたスルホニルを意味する。「C_{6-10}アリールスルホニル」として、好

ましくは「C_6またはC_{10}のアリールスルホニル」である。「C_{6-10}アリールスルホニル」の具体例としては、フェニルスルホニル、１－ナフチルスルホニル、２－ナフチルスルホニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0039] 本明細書において「ヘテロアリール」基は、酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選択される同一または異なるヘテロ原子を含む、単環式または二環式の芳香族ヘテロ環の一価基を意味する。ヘテロ原子の数は、アリールにある炭素の数までの任意であってよいが、例えば、１～４個が代表的にあげられ、１個、２個、３個などであってもよい。

[0040] 本明細書において「C_{5-10}ヘテロアリール」基は、酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選択される同一または異なる、代表的に１～４個のヘテロ原子を含む、５から１０個の原子からなる単環式または二環式の芳香族ヘテロ環の一価基を意味する。「C_{5-10}ヘテロアリール」の具体例としては、キノリル、イソキノリル、ナフチリジニル、キノキサリニル、シンノリニル、キナゾリニル、フタラジニル、イミダゾピリジル、イミダゾチアゾリル、イミダゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ピロロピリジル、チエノピリジル、フロピリジル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ピリドピリミジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ［１，３］ジオキソール、チエノフリル、クロメニル、クロマニル、クマリニル、キノロニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0041] 本明細書において「ヘテロアリールアルキル」基は、少なくとも一つのヘテロアリールで置換されたアルキルを意味する。「C_{5-10}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル」は、少なくとも一つのC_{5-10}ヘテロアリールで置換されたC_{1-6}アルキルを意味する。C_{5-10}ヘテロアリールC_{1-6}アルキルの具体例としては、ピリジン－２－イルメチル、ピリジン－４－イルメチル、２－（キノリン－８－イル）エチル、２－（キノリン－５－イル）エチル、２－（キノキサリン－５－イル）エチル、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル等

が挙げられるが、これらに限定されない。

[0042] 本明細書において「シクロアルキル」基は、非芳香族の飽和炭化水素環基を意味し、一部架橋構造を有するもの、一部スピロ化されたものおよび１もしくは２個またはそれより多くのカルボニル構造を有するものも含む。「C_{3-20}シクロアルキル」は、炭素原子数３から２０の単環式または二環式シクロアルキルを意味する。「C_{3-6}シクロアルキル」は、炭素原子数３から６の単環式シクロアルキルを意味する。C_{3-6}シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

[0043] 置換基またはその一部としてのシクロアルキル基は、アリールおよび／またはヘテロアリール環と縮合していてもよい。例えば、シクロヘキシル基が、ベンゼン環と縮合して１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル基を形成してもよく、この場合、シクロヘキサン環上の可能な炭素原子のいずれかが、母骨格または母骨格に近い基もしくはその原子に結合する。シクロアルキル基は、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル、インダン－１－イル、インダン－２－イル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－５－イル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルを包含する。

[0044] 本明細書において「シクロアルキルアルキル」基は、少なくとも一つのシクロアルキルで置換されたアルキルを意味する。「C_{3-6}シクロアルキルC_{1-6}アルキル」は、少なくとも一つのC_{3-6}シクロアルキルで置換されたC_{1-6}アルキルを意味する。C_{3-6}シクロアルキルC_{1-6}アルキルの具体例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、２－シクロプロピルエチル、２－シクロブチルエチル、２－シクロペンチルエチル、２－シクロヘキシルエチル、３－シクロプロピルプロピル、３－シクロブチルプロピル、３－シクロペンチルプロピル、３－シクロヘキシルプロピル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0045] 本明細書において「ヘテロシクロアルキル」基は、酸素原子、窒素原子お

よび硫黄原子からなる群より選択される同一または異なる１もしくは２個またはそれより多くのヘテロ原子を含む、３個以上の原子で構成される非芳香族の飽和もしくは一部不飽和ヘテロ環を意味し、一部架橋された構造を有するものおよび一部スピロ化されたものを含む。「ヘテロシクロアルキル」は、「非アリールヘテロ環」を包含する。ヘテロシクロアルキルは、非芳香族複素環が、アリール環および／またはヘテロアリール環と縮合した構造を有し得る。

[0046] 本明細書において「非アリールヘテロ環」基は、酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群より選択される同一または異なる１もしくは２個またはそれより多くのヘテロ原子を含む、３個以上の原子で構成される単環式または二環式の非芳香族のヘテロ環を意味し、飽和の非アリールヘテロ環、一部不飽和結合を有するもの、一部架橋された構造を有するものおよび一部スピロ化されたものを含む。非アリールヘテロ環は、アリールまたはヘテロアリールと縮合環を形成してもよい。例えば、C_{6-10}アリールまたはC_{5-10}ヘテロアリールと縮合した場合もヘテロ環に含まれる。また、当該非アリールヘテロ環を構成するのに、１もしく２個またはそれより多くのカルボニル、チオカルボニル、スルフィニルまたはスルホニルを含んでいてもよく、例えば、ラクタム、チオラクタム、ラクトン、チオラクトン、環状のイミド、環状のカルバメート、環状のチオカルバメート等の環状基も当該非アリールヘテロ環に含まれる。ここにおいて、カルボニル、スルフィニルおよびスルホニルの酸素原子およびチオカルボニルの硫黄原子は、環員の数（環の大きさ）および環を構成しているヘテロ原子の数には含まれない。

[0047] 本明細書において「C_{4-10}非アリールヘテロ環」は、上記「非アリールヘテロ環」のうち、「C_{4-10}非アリールヘテロ環」が一価基となっている置換基を意味する。

[0048] 本明細書において「非アリールヘテロ環オキシ」基の非アリールヘテロ環部分は、上記「非アリールヘテロ環」と同義である。例えば、「C_{4-10}非アリールヘテロ環オキシ」が挙げられ、「C_{4-10}非アリールヘテロ環オキシ」

として、好ましくは、「C_{4-10}非アリールヘテロ環オキシ」である。「C_{4-10}非アリールヘテロ環オキシ」の具体例としては、テトラヒドロフラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ、アゼチジニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0049] 本明細書において「非アリールヘテロ環チオ」基の非アリールヘテロ環部分は、上記「非アリールヘテロ環」と同義である。例えば、「C_{4-10}非アリールヘテロ環チオ」が挙げられ、「C_{4-10}非アリールヘテロ環チオ」として、好ましくは、「C_{4-6}非アリールヘテロ環チオ」である。「C_{4-10}非アリールヘテロ環チオ」の具体例としては、テトラヒドロピラニルチオ、ピペリジニルチオ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0050] 本明細書において「非アリールヘテロ環カルボニル」基とは、上記「非アリールヘテロ環」で置換されたカルボニル基を意味する。例えば、「C_{4-10}非アリールヘテロ環カルボニル」が挙げられ、「C_{4-10}非アリールヘテロ環カルボニル」として、好ましくは、「C_{4-6}非アリールヘテロ環カルボニル」である。「C_{4-10}非アリールヘテロ環カルボニル」の具体例としては、アゼチジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0051] 本明細書において「非アリールヘテロ環スルホニル」基とは、上記「非アリールヘテロ環」で置換されたスルホニル基を意味する。例えば、「C_{4-10}非アリールヘテロ環スルホニル」が挙げられ、「C_{4-10}非アリールヘテロ環スルホニル」として、好ましくは、「C_{4-6}非アリールヘテロ環スルホニル」である。「C_{4-10}非アリールヘテロ環スルホニル」の具体例としては、アゼチジニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、ピペリジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0052] 本明細書において「C_{5-10}ヘテロシクロアルキル」基は、酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなるより選択される同一または異なる１または２個またはそれより多くのヘテロ原子を含む、５～１０個の環原子から構成されるヘテロシクロアルキルを意味する。

[0053] 本明細書において「ヘテロシクロアルキルアルキル」基は、少なくとも一つのヘテロシクロアルキルで置換されたアルキルを意味する。

[0054] 本明細書において「アルキルカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－アルキルの一価基である。アルキルカルボニルの好ましい例としては、$Ｃ_{1-6}$アルキルカルボニルが挙げられる。$Ｃ_{1-6}$アルキルカルボニルの具体例としては、アセチル（$ＣＨ_3Ｃ$（＝Ｏ）－）、ｎ－プロパノイル（$ＣＨ_3ＣＨ_2Ｃ$（＝Ｏ）－）、ｎ－ブタノイル（$ＣＨ_3ＣＨ_2ＣＨ_2Ｃ$（＝Ｏ）－）、ｎ－ペンタノイル（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_3$Ｃ（＝Ｏ）－）、ｎ－ヘキサノイル（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_4$Ｃ（＝Ｏ）－）、ｎ－ヘプタノイル（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_5$Ｃ（＝Ｏ）－）等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0055] 本明細書において「アルコキシ」基は、－Ｏ－アルキルの一価基である。アルコキシの好ましい例としては、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ（即ち、$Ｃ_{1-6}$アルキル－Ｏ－）、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ（即ち、$Ｃ_{1-4}$アルキル－Ｏ－）等が挙げられる。$Ｃ_{1-4}$アルコキシの具体例としては、メトキシ（$ＣＨ_3Ｏ$－）、エトキシ（$ＣＨ_3ＣＨ_2Ｏ$－）、ｎ－プロポキシ（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_2Ｏ$－）、イソプロポキシ（（$ＣＨ_3$）$_2ＣＨＯ$－）、ｎ－ブトキシ（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_3Ｏ$－）、イソブトキシ（（$ＣＨ_3$）$_2ＣＨＣＨ_2Ｏ$－）、ｔｅｒｔ－ブトキシ（（$ＣＨ_3$）$_3ＣＯ$－）、ｓｅｃ－ブトキシ（$ＣＨ_3ＣＨ_2ＣＨ$（$ＣＨ_3$）Ｏ－）等が挙げられる。$Ｃ_{1-6}$アルコキシの具体例としては、$Ｃ_{1-4}$アルコキシ、ｎ－ペンチルオキシ（$ＣＨ_3$（$ＣＨ_2$）$_4Ｏ$－）、イソペンチルオキシ（（$ＣＨ_3$）$_2ＣＨＣＨ_2ＣＨ_2Ｏ$－）、ネオペンチルオキシ（（$ＣＨ_3$）$_3ＣＣＨ_2Ｏ$－）、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシ（$ＣＨ_3ＣＨ_2Ｃ$（$ＣＨ_3$）$_2Ｏ$－）、１，２－ジメチルプロポキシ（$ＣＨ_3ＣＨ$（$ＣＨ_3$）$ＣＨ$（$ＣＨ_3$）Ｏ－）等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0056] 本明細書において「アルコキシカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－アルキルの一価基である。アルコキシカルボニルの例としては、$Ｃ_{1-6}$アルコキシカルボニル、好ましくは$Ｃ_{1-4}$アルコキシカルボニルが挙げられるが、これらに限定されない。$Ｃ_{1-4}$アルコキシカルボニルの具体例としては、メトキシ

カルボニル、エトキシカルボニル、ｎ－プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｎ－ブトキシカルボニル、ｓｅｃ－ブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等が挙げられる。C_{1-6}アルコキシカルボニルの具体例としては、C_{1-4}アルコキシカルボニル、ｎ－ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニル、１，２－ジメチルプロピルオキシカルボニル、ｎ－ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0057] 本明細書において「アルコキシカルボニルオキシ」基は、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－アルキルの一価基である。アルコキシカルボニルオキシの例としては、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ、好ましくはC_{1-4}アルコキシカルボニルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。C_{1-4}アルコキシカルボニルオキシの具体例としては、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、ｎ－プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ｎ－ブトキシカルボニルオキシ、ｓｅｃ－ブトキシカルボニルオキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ等が挙げられる。C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシの具体例としては、C_{1-4}アルコキシカルボニルオキシ、ｎ－ペンチルオキシカルボニルオキシ、イソペンチルオキシカルボニルオキシ、ネオペンチルオキシカルボニルオキシ、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニルオキシ、１，２－ジメチルプロピルオキシカルボニルオキシ、ｎ－ヘキシルオキシカルボニルオキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0058] 本明細書において「アルコキシカルボニルアミノ」基は、－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－アルキルの一価基である。アルコキシカルボニルアミノの例としては、C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノ、好ましくはC_{1-4}アルコキシカルボニルアミノが挙げられるが、これらに限定されない。C_{1-4}アルコキシカルボニルアミノの具体例としては、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、ｎ－プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニ

ルアミノ、ｎ－ブトキシカルボニルアミノ、ｓｅｃ－ブトキシカルボニルアミノ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ等が挙げられる。C_{1-6}アルコキシカルボニルアミノの具体例としては、C_{1-4}アルコキシカルボニルアミノ、ｎ－ペンチルオキシカルボニルアミノ、イソペンチルオキシカルボニルアミノ、ネオペンチルオキシカルボニルアミノ、ｔｅｒｔ－ペンチルオキシカルボニルアミノ、１，２－ジメチルプロピルオキシカルボニルアミノ、ｎ－ヘキシルオキシカルボニルアミノ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0059] 本明細書において「ハロアルキル」基は、ハロゲン化アルキルの一価基であり、アルキル基上の１個または複数の水素がハロゲンで置換されている。また、用語「ペルハロアルキル」は、アルキル基上の全ての水素がハロゲンで置換されたハロアルキルを意味する。例えば、ペルフルオロエチルは、－CF_2CF_3であり、ペルクロロ－ｎ－プロピルは、－$CCl_2CCl_2CCl_3$である。ハロアルキルの例としては、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{1-3}ハロアルキル等が挙げられる。C_{1-3}ハロアルキルの具体例としては、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、フルオロクロロメチル、ジフルオロクロロメチル、フルオロジクロロメチル、フルオロエチル、クロロエチル、ブロモエチル、トリフルオロエチル、トリクロロエチル、トリブロモエチル、ペルフルオロエチル、ペルクロロエチル、ペルブロモエチル、ペルフルオロプロピル、ペルクロロプロピル、ペルブロモプロピル、ペルフルオロイソプロピル、ペルクロロイソプロピル、ペルブロモイソプロピル等が挙げられるが、これらに限定されない。C_{1-4}ハロアルキルの具体例としては、C_{1-3}ハロアルキル、ペルフルオロブチル、ペルクロロブチル、ペルブロモブチル、ペルフルオロイソブチル、ペルフルオロ－ｔ－ブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。C_{1-6}ハロアルキルの具体例としては、C_{1-4}ハロアルキル、ペルフルオロ－ｎ－ペンチル、ペルフルオロイソペンチル、ペルフルオロネオペンチル

、ペルフルオロｔｅｒｔ－ペンチル、ペルフルオロ－１，２－ジメチルプロピル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0060] 本明細書において「ハロアルコキシ」基および「ハロアルキルオキシ」基は、アルキル基上の１個または複数の水素がハロゲンで置換された、－Ｏ－ハロアルキルの一価基である。また、用語「ペルハロアルコキシ」は、アルキル基上の全ての水素がハロゲンで置換されたハロアルコキシを意味する。例えば、ペルフルオロエトキシは、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$であり、ペルクロロ－ｎ－プロポキシは、－ＯＣＣｌ$_2$ＣＣｌ$_2$ＣＣｌ$_3$である。ハロアルコキシの好ましい例としては、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ等が挙げられる。Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシの具体例としては、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、ブロモメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジクロロメトキシ、ジブロモメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリブロモメトキシ、フルオロクロロメトキシ、ジフルオロクロロメトキシ、フルオロジクロロメトキシ、フルオロエトキシ、クロロエトキシ、ブロモエトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ、トリブロモエトキシ、ペルフルオロエトキシ、ペルクロロエトキシ、ペルブロモエトキシ、ペルフルオロプロポキシ、ペルクロロプロポキシ、ペルブロモプロポキシ、ペルフルオロイソプロポキシ、ペルクロロイソプロポキシ、ペルブロモイソプロポキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシの具体例としては、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、ペルフルオロブトキシ、ペルクロロブトキシ、ペルブロモブトキシ、ペルフルオロイソブトキシ、ペルフルオロ－ｔ－ブトキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシの具体例としては、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、ペルフルオロ－ｎ－ペンチルオキシ、ペルフルオロイソペンチルオキシ、ペルフルオロネオペンチルオキシ、ペルフルオロｔｅｒｔ－ペンチルオキシ、ペルフルオロ－１，２－ジメチルプロポキシ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0061] 本明細書において「アルキルスルホニル」基とは、上記「アルキル」で置換されたスルホニル基を意味する。「Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル」として、好

ましくは「C_{1-4}アルキルスルホニル」である。「C_{1-6}アルキルスルホニル」の具体例としては、メチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0062] 本明細書において「アルキルチオ」基のアルキル部分は、上記アルキルと同義である。「C_{1-6}アルキルチオ」の例としては、「C_{1-4}アルキルチオ」、好ましくは「C_{1-3}アルキルチオ」が挙げられる。「C_{1-6}アルキルチオ」の具体例としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソプロピルチオ、イソブチルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、ｓｅｃ－ブチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ｔｅｒｔ－ペンチルチオ、１，２－ジメチルプロピルチオ等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0063] 本明細書において「アリールカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－アリールの一価基である。アリールカルボニルの好ましい例としては、C_{6-10}アリールカルボニルが挙げられる。C_{6-10}アリールカルボニルの具体例としては、ベンゾイル（即ち、フェニル－Ｃ（＝Ｏ）－）、１－ナフチルカルボニル、２－ナフチルカルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0064] 本明細書において「アリールオキシ」基のアリール部分は、上記アリールと同義である。「C_{6-10}アリールオキシ」として、好ましくは「C_6もしくはC_{10}のアリールオキシ」が挙げられる。「C_{6-10}アリールオキシ基」の具体例としては、フェノキシ基、１－ナフチルオキシ基、２－ナフチルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0065] 本明細書において「ヘテロアリールカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－ヘテロアリールの一価基であり、上記「ヘテロアリール」で置換されたカルボニル基を意味する。「C_{5-10}ヘテロアリールカルボニル基」の具体例としては、ピラゾイルカルボニル基、トリアゾイルカルボニル基、チアゾイルカルボニル基、チアジアゾイルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピリダゾイルカルボニル基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0066] 本明細書において「ヘテロアリールオキシ」基のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」と同義である。「C_{5-10}ヘテロアリールオキシ基」

の具体例としては、ピラゾイルオキシ基、トリアゾイルオキシ基、チアゾイルオキシ基、チアジアゾイルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダゾイルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0067] 本明細書において「ヘテロアリールチオ」基のヘテロアリール部分は、上記「ヘテロアリール」と同義である。「C_{5-10}ヘテロアリールチオ基」の具体例としては、ピラゾイルチオ基、トリアゾイルチオ基、チアゾイルチオ基、チアジアゾイルチオ基、ピリジルチオ基、ピリダゾイルチオ基等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0068] 本明細書において、「必要に応じて置換されたカルボニル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－（水素または本明細書中に記載の置換基群から選択される任意の基）の一価基を意味する。「必要に応じて置換されたカルボニル」基の例としては、ホルミル、必要に応じて置換された、カルバモイル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロシクロアルキルカルボニル、ヘテロシクロアルキルオキシカルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。水素で置換されたカルボニル基は、ホルミル基である。アミノで置換されたカルボニル基は、カルバモイル基である。

[0069] 本明細書において、「必要に応じて置換されたオキシ」基は、－Ｏ－（水素または本明細書中に記載の置換基群から選択される任意の基）の一価基を意味する。「必要に応じて置換されたオキシ」基の例としては、ヒドロキシ、必要に応じて置換された、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロアルキルオキシ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、ヘテロシクロアルキルカルボニルオキシ等が挙げられるが、こ

れらに限定されない。水素で置換されたオキシ基は、ヒドロキシ基である。

[0070] 本明細書において「カルバモイル」基は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ$_2$の一価基である。

[0071] 本明細書において「アミジノアミノ」基は、－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－ＮＨ$_2$の一価基である。

[0072] 本明細書において、「ある置換基で置換された基」という記載は、該基が少なくとも一つの置換基で置換されていることを意味する。例えば、「ヒドロキシ置換されたＣ$_{1-6}$アルキル」は、Ｃ$_{1-6}$アルキルが少なくとも一つのヒドロキシで置換されていることを意味する。

[0073] 本明細書において「カルバモイルＣ$_{1-6}$アルキル」基は、少なくとも一つの－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＨ$_2$基で置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。「カルバモイルＣ$_{1-4}$アルキル」基の具体例としては、２－アミノ－２－オキソエチル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$－、またはカルバモイルメチル）、３－アミノ－３－オキソプロピル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、またはカルバモイルエチル）、４－アミノ－４－オキソブチル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_3$－、またはカルバモイルプロピル）、５－アミノ－５－オキソペンチル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_4$－、またはカルバモイルブチル）等が挙げられるが、これらに限定されない。「カルバモイルＣ$_{1-6}$アルキル」の具体例としては、カルバモイル置換されたＣ$_{1-4}$アルキル、６－アミノ－６－オキソヘキシル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_5$－、またはカルバモイルペンチル）、７－アミノ－７－オキソヘプチル（即ち、Ｈ$_2$ＮＣ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_6$－、またはカルバモイルヘキシル）等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0074] 本明細書において「チオアルキル」基は、少なくとも一つのチオ基で置換されたアルキルである。「チオＣ$_{1-6}$アルキル」の具体例としては、チオメチル、２－チオエチル、３－チオプロピル、４－チオブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

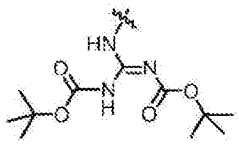
[0075] 本明細書において「アルキルチオアルキル」基は、少なくとも一つのアル

キルチオで置換されたアルキルを意味する。「C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル」は、少なくとも一つのC_{1-6}アルキルチオで置換されたC_{1-6}アルキルを意味する。C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキルの具体例としては、メチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオメチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0076] 本明細書において「アミノアルキル」基は、少なくとも一つのアミノ基で置換されたアルキルである。「アミノC_{1-6}アルキル」の具体例としては、アミメチル、２－アミノエチル、３－アミノプロピル、４－アミノブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0077] 本明細書において「アミジノアミノアルキル」基または「グアニジノアルキル」基は、少なくとも一つの－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2基で置換されたアルキルであり、ここで、アミジノアミノ基の窒素原子は、窒素保護基（例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基）で保護されていてもよい。「アミジノアミノC_{1-6}アルキル」の例としては、「アミジノアミノC_{1-4}アルキル」等が挙げられるが、これに限定されない。「アミジノアミノC_{1-4}アルキル」の具体例としては、（アミジノアミノ）メチル、２－（アミジノアミノ）エチル、３－（アミジノアミノ）プロピル、４－（アミジノアミノ）ブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。「アミジノアミノC_{1-6}アルキル」の具体例としては、アミジノアミノ置換されたC_{1-4}アルキル、５－（アミジノアミノ）ペンチル、６－（アミジノアミノ）ヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。窒素保護基で保護されたアミジノアミノ基の例としては、

[化5]



が挙げられる。本明細書において「アミジノアミノ」と「グアニジノ」は同

義である。

[0078] 本明細書において「カルボキシアルキル」基は、少なくとも一つの－ＣＯＯＨ基で置換されたアルキルである。「カルボキシC_{1-4}アルキル」の具体例としては、カルボキシメチル、２－カルボキシエチル、３－カルボキシプロピル、４－カルボキシブチル等が挙げられるが、これらに限定されない。「カルボキシC_{1-6}アルキル」の具体例としては、カルボキシ置換されたC_{1-4}アルキル、５－カルボキシペンチル、６－カルボキシヘキシル等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0079] 本明細書において「保護基」は、分子内の反応性官能基に結合した場合、官能基の反応性を遮蔽するか、減少させるか、または防止する原子群を指す。本開示の化合物は、任意のR_1～R_4またはそれらの置換基あるいはそれら以外の置換基等の任意の位置において適切または必要な場合保護基で置換されていてもよく、それらの保護基を含む化合物も本開示の範囲内である。典型的には、保護基は、所望する場合、合成過程の最中に選択的に除去され得る。保護基の例は、ＧｒｅｅｎｅおよびＷｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、第５版、２０１４年、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＮＹおよびＨａｒｒｉｓｏｎら、Ｃｏｍｐｅｎｄｉｕｍ ｏｆ Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｍｅｔｈｏｄｓ、１～８巻、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、ＮＹ等に見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル（「ＣＢＺ」）、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（「Ｂｏｃ」）、トリメチルシリル（「ＴＭＳ」）、２－トリメチルシリルエタンスルホニル（「ＴＥＳ」）、トリチルおよび置換トリチル基、アリルオキシカルボニル、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（「ＦＭＯＣ」）、およびニトロ－ベラトリルオキシカルボニル（「ＮＶＯＣ」）、などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基として、ヒドロキシル基が、アシル化（エステル化）またはアルキル化されるもの、例えば、ベンジルおよびトリチ

ルエーテルなど、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル（例えば、ＴＭＳ、トリエチルシリル、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ））、アルキルジアリールシリルエーテル（例えば、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ））、トリアリールシリルエーテル（例えば、トリフェニルシリル）、グリコールエーテル（例えば、エチレングリコールエーテル、プロピレングリコールエーテルなど）、およびアリルエーテルが挙げられるが、これらに限定されない。

[0080] 本開示の化合物が有するアミノ基（例えば、母骨格が有するアミノ基、置換基としてのアミノ基、該化合物が有する置換基中のアミノ基など）は、窒素保護基または「Ｐｒｏｔｅｃｔ」により表される基で保護されていてもよい。置換基群中に列挙される置換基中のアミノ基が、窒素保護基または「Ｐｒｏｔｅｃｔ」により表される基でさらに保護されていてもよく、保護された置換基が、置換基として利用されてもよい。

[0081] 本開示の化合物が有するヒドロキシ基（例えば、置換基としてのヒドロキシ基、該化合物が有する置換基中のヒドロキシ基、上記置換基群中のヒドロキシ基など）も、ヒドロキシ基の保護基で保護されていてもよい。置換基群中に列挙される置換基中のヒドロキシ基が、本明細書中に記載のヒドロキシル保護基でさらに保護されていてもよく、保護された置換基が、置換基として利用されてもよい。

[0082] 本明細書において、「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に使用することが許容されている酸付加塩および塩基付加塩を意味する。「薬学的に許容される塩」の具体例としては、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、マロン酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸塩（トシル酸塩）、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスコルビン酸塩、マンデル酸塩、サッカリン

酸塩、キシナホ酸塩、パモ酸塩、ケイヒ酸塩、アジピン酸塩、システイン塩、Ｎ－アセチルシステイン塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマー塩、カルボキシビニルポリマー等の酸付加塩；リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の無機塩基付加塩；モルホリン、ピペリジン等の有機塩基付加塩；アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸との付加塩等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0083] 出発化合物および目的化合物の好適な塩および薬学的に許容される塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩またはパラ－トルエンスルホン酸塩など）および無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩など）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸またはグルタミン酸など）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩またはカリウム塩など）およびアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩またはマグネシウム塩など）などの金属塩、アンモニウム塩、または有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩またはＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩など）などの他、当業者が適宜選択することができる。

[0084] 本開示の化合物の塩を取得したいとき、本開示の化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解もしくは懸濁させ、酸または塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

また、本開示の化合物およびその薬学的に許容される塩は、水或いは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本開示に包含される。

[0085] また、本開示には、本開示の化合物、またはその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、これらの水和物またはエタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。さらに、本開示には、本開示の化合物のあらゆる互変異性体、存在するあらゆる立体異性体、およびあらゆる様態の結晶形のものも含まれる。

[0086] 句「化合物もしくはそのエナンチオマーまたはそれらの塩またはそれらの溶媒和物」は、ある化合物、前記化合物のエナンチオマー、前記化合物の塩、前記エナンチオマーの塩、前記化合物の溶媒和物、前記エナンチオマーの溶媒和物、前記化合物の塩の溶媒和物、または前記エナンチオマーの塩の溶媒和物を意味する。

[0087] 本明細書に記載の化合物は１つまたは２つ以上の不斉中心を含み得、それゆえに種々の異性体形態、例えばエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーとして存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個別のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得、または立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および１つまたは２つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む）。異性体は当業者に公知の方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）によって混合物から単離され得る。または、好ましい異性体が不斉合成によって調製され得る。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．, Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ, Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ (Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ, Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ, １９８１)、Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．, Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５ (１９７７)；Ｅｌｉｅｌ, Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ (ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ, ＮＹ, １９６２)、およびＷｉｌｅｎ, Ｓ．Ｈ．Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８ (Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ, Ｅｄ．, Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍ

ｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２）参照。本開示は、加えて、他の異性体を実質的に含まない個別の異性体およびその代わりに種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載の化合物を包含する。

[0088] 本開示の化合物の中には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性または面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、および幾何異性体などが存在し得るものがあるが、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物は本開示の範囲に包含される。

[0089] 特に光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として、または光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。必要であれば、下記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体または最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離方法によって、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。具体的には、例えばジアステレオマー法では、光学分割剤を用いる反応によってラセミ体から２種のジアステレオマーを形成する。この異なるジアステレオマーは一般に物理的性質が異なるため、分別結晶化などの公知の方法によって分割することができる。

[0090] 「薬学的に許容される」という句は、本明細書中で採用されることによって、健全な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性も、刺激も、アレルギー応答も、他の問題も、合併症もなしに、妥当な損益比に見合って、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適切である化合物、材料、組成物、および／または剤形を指す。

[0091] 「薬学的に許容される担体」という句は、本明細書で使用する場合、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と相容性であり、患者に対し有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。薬学的に許容される担体として機能することができる材料の一部の例として、以下が挙げられる：（１）糖、例えば

、ラクトース、グルコースおよびスクロースなど；（２）デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど；（３）セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど；（４）粉末状トラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックスなど；（９）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油など；（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコールなど；（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど；（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど；（１３）寒天；（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど；（１５）アルギン酸；（１６）パイロジェンを含まない水；（１７）等張生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；ならびに（２１）薬学的製剤に採用される他の無毒性の相容性物質。

[0092] さらに本開示の範囲には本開示化合物のプロドラッグも含まれる。本開示においてプロドラッグとは、生体内で酸加水分解により、あるいは酵素的に分解されて前記本開示の化合物を与える誘導体をいう。例えば、前記本開示の化合物が水酸基やアミノ基、またはカルボキシル基を有する場合は、これらの基を常法に従って修飾してプロドラッグを製造することができる。

[0093] 例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

[0094] また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アルカノイルオキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

[0095] また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アルカノイル基により置換されてアルカノイルオキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアルカノイルオキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

[0096] これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は例えばアルコキシ基等により置換されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

[0097] 例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、C_{1-12}アルコキシカルボニル、C_4アルコキシカルボニル、C_6アルコキシカルボニル、C_8アルコキシカルボニル、C_{10}アルコキシカルボニル、C_{12}アルコキシカルボニル、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピロキシカルボニル、イソプロピロキシカルボニル、ｎ－ブチロキシカルボニル、イソブチロキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチロキシカルボニル、ｓｅｃ－ブチロキシカルボニル、ｎ－ペンチロキシカルボニル、イソペンチロキシカルボニル、ネオペンチロキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ペンチロキシカルボニル、１，２－ジメチルプロピロキシカルボニル、ｎ－ヘキシロキシカルボニル、ヘプトキシカルボニル、イソヘプトキシカルボニル、オクトキシカルボニル、イソオクトキシカルボニル、ノニロキシカルボニル、イソノニロキシカルボニル、デシロキシカルボニル、イソデシロキシカルボニル、ウンデシロキシカルボニル、イソウンデシロキシカルボニル、ドデシロキシカルボニルまたはイソドデシロキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル、またはC_{1-12}アルコキシC_{1-12}アルコキシカルボニル、C_{1-12}アルコキシエトキシカルボニル、具体的にはメトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、２－メトキシエトキシカルボニル、２－メトキシエトキシメトキシカルボニルまたはピバロイルオキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基、またはC_{1-12}アルキルＰＥＧ、C_4アルキルＰＥＧ、C_6アルキルＰＥＧ、C_8アルキルＰＥＧ、C_{10}アルキルＰＥＧ、C_{12}アルキルＰＥＧにより置換されたアルコキシカルボニルが挙げられる。ここで

ＰＥＧはポリエチレングリコールを指し、アルキルは、直鎖でも分岐していてもよい。

[0098] 本明細書において「または」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも１つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「２つの値の範囲内」と明記した場合、その範囲には２つの値自体も含む。

[0099] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願等の参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0100] （好ましい実施形態）

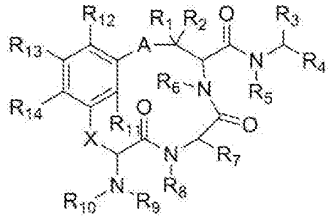
以下に本開示の好ましい実施形態を説明する。以下に提供される実施形態は、本開示のよりよい理解のために提供されるものであり、本開示の範囲は以下の記載に限定されるべきでないことが理解される。従って、当業者は、本明細書中の記載を参酌して、本開示の範囲内で適宜改変を行うことができることは明らかである。また、本開示の以下の実施形態は単独でも使用されあるいはそれらを組み合わせて使用することができることが理解される。

[0101] （認知機能低下に関連する疾患のための医薬）

本開示は、本明細書で開示される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、認知機能低下に関連する疾患の治療または予防のための医薬または組成物などを提供する。

一つの局面において、本開示で利用される化合物は、下記式

[化6]



(1)

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくは

プロドラッグとして例示することができる。

式中、

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたアリール基、必要に応じて置換されたヘテロアリール基、必要に応じて置換されたシクロアルキル基または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、ヒドロキシ基、

必要に応じて置換されたアルコキシ基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

Xは、

CH_2またはCOであり、

Aは、O、NHまたはSであり、ここでNHは必要に応じて置換され得る。

[0102] 一実施形態において、R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、
R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、
水素原子、ヒドロキシ基、
必要に応じて置換されたアルコキシ基、または
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、
Xは、
CH_2またはCOであり、
Aは、O、NHまたはSであり、ここでNHは必要に応じて置換され得る。

[0103] 一実施形態において、R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、
水素原子、または
必要に応じて置換されたアルキル基であり、あるいは、
R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、
R_3およびR_4は各々独立して、
水素原子、必要に応じて置換されたアルキル基、カルボキシル基、
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、
R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、
水素原子、ヒドロキシ基、
必要に応じて置換されたアルコキシ基、または
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、
Xは、CH_2またはCOであり、
Aは、O、NHまたはSであり、ここでNHは必要に応じて置換され得る。

[0104] 一実施形態において、R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、
水素原子、または

アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、アルコキシカルボニル置換されたグアニジノ、カルバモイル、およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択される１個から最大置換可能数までの同一または異なる置換基で置換されていてもよいアルキル基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、

アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、アルコキシカルボニル置換されたグアニジノ、カルバモイル、およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択される１個から最大置換可能数までの同一または異なる置換基で置換されていてもよいアルキル基、カルボキシル基、または

アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、シクロアルキル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、アルコキシカルボニル置換されたグアニジノ、カルバモイル、およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択される１個から最大置換可能数までの同一または異なる置換基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、ヒドロキシ基、または

アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、およびヘテロシクロアルキルからなる群より選択される１個から最大置換可能数までの同一または異なる置換基で置換されていてもよいアルコキシ基であり、

Xは、CH_2または$C=O$であり、

Aは、O、NHまたはSであり、ここでNHはアルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、カルボキシおよびヘテロシクロアルキルからなる群より選択される1個から最大置換可能数までの同一または異なる置換基で置換され得る。

[0105] 一実施形態において、R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基であり、R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基またはカルボキシル基であり、R_5は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基であり、R_6は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基であり、R_7は水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、カルバモイルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{5-10}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、カルボキシC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、チオC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル基、またはアミジノアミノC_{1-6}アルキル基であり、R_8は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基であり、ここでR_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成してもよく、R_9およびR_{10}は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基であり、R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基であり、Xは、CH_2または$C=O$であり、Aは、O、C_{1-6}アルキル基で置換されたNH、NHまたはSである。

[0106] 一実施形態において、R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基またはカルボキシル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃブチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カル

ボキシエチル基、４－ヒドロキシベンジル基、アミノエチル基、４－アミノブチル基、チオメチル基、２－メチルチオエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、アミジノアミノプロピル基、インドリルメチル基または４－イミダゾールメチル基であり、R_8は水素原子であり、ここでR_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になってC_{5-10}ヘテロシクロアルキル基を形成してもよく、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子であり、R_{12}は水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2または$C=O$であり、Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳである。

[0107] 一実施形態において、R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である。

[0108] 一実施形態において、R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、メチル基またはエチル基である。

[0109] 一実施形態において、R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基またはカルボキシル基である。

[0110] 一実施形態において、R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基またはカルボキシル基である。

[0111] 一実施形態において、R_5は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である。

[0112] 一実施形態において、R_5は水素原子である。

一実施形態において、R_5は水素原子またはメチル基である。

[0113] 一実施形態において、R_6は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である。

[0114] 一実施形態において、R_6は水素原子である。

一実施形態において、R_6は水素原子またはメチル基である。

[0115] 一実施形態において、R_7は水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、カルバモイルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{5-10}ヘテロアリールC_{1-6}アルキル基、カルボキシC_{1-6}アルキル基、アミノC_{1-6}アルキル基、

チオC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルキルチオC_{1-6}アルキル基、またはアミジノアミノC_{1-6}アルキル基である。

[0116] 一実施形態において、R_7は水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃブチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、４－ヒドロキシベンジル基、アミノエチル基、４－アミノブチル基、チオメチル基、２－メチルチオエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、アミジノアミノプロピル基、インドリルメチル基または４－イミダゾールメチル基である。

[0117] 一実施形態において、R_7は水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃブチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、４－ヒドロキシベンジル基、アミノエチル基、４－アミノブチル基、チオメチル基、２－メチルチオエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、アミジノアミノプロピル基、インドリルメチル基、４－イミダゾールメチル基、４－トリフルオロメチルベンジル基、フェニル基、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、４－フルオロベンジル基またはナフチルメチル基である。

[0118] 一実施形態において、R_8は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である。

[0119] 一実施形態において、R_8は水素原子である。

一実施形態において、R_8は水素原子またはメチル基である。

[0120] 一実施形態において、R_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成する。

[0121] 一実施形態において、R_7およびR_8は、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になってC_{5-10}ヘテロシクロアルキル基を形成する。

[0122] 一実施形態において、R_9およびR_{10}は、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である。

[0123] 一実施形態において、R_9およびR_{10}は各々独立して、水素原子またはメチル基である。

[0124] 一実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である。

[0125] 一実施形態において、R_{12}は、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である。

[0126] 一実施形態において、R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、メトキシ基、またはヒドロキシ基である。

[0127] 一実施形態において、R_{12}は、水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基である。

[0128] 一実施形態において、Xは、CH_2または$C=O$である。

[0129] 一実施形態において、Aは、O、C_{1-6}アルキル基で置換されたNH、NHまたはSである。

[0130] 一実施形態において、Aは、O、NHまたはSである。

[0131] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0132] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0133] 一実施形態において、R_1およびR_2は水素原子であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R

$_6$は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0134] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子またはメチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子あり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0135] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0136] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0137] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0138] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、

R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0139] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0140] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0141] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0142] 一実施形態において、R_1およびR_2は、水素原子またはメチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0143] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、

R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は水素原子であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0144] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0145] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0146] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0147] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0148] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、水素原子またはカルボキシプロピル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは酸素である。

[0149] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは酸素である。

[0150] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは酸素である。

[0151] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは酸素である。

[0152] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はカルボキシエチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、C

H_2であり、ＡはＯである。

[0153] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はカルボキシメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0154] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はヒドロキシメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0155] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は１－ヒドロキシエチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0156] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－ヒドロキシベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0157] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－アミノブチル基であり、R_8

は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0158] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はアミジノアミノプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0159] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はカルバモイルエチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0160] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はカルバモイルメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0161] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－イミダゾールメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0162] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、

R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は、インドリルメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0163] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になってピロリジン環を形成し、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0164] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は、イソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0165] 一実施形態において、R_1およびR_2は、エチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は、イソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0166] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはO

である。

[0167] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はカルボキシエチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0168] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8はメチル基であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0169] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8はメチル基であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0170] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6はメチル基であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0171] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6はメチル基であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水

素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0172] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5はメチル基であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0173] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0174] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0175] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はｓｅｃ－ブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、Aは Oである。

[0176] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、

R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5はメチル基であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0177] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0178] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はｓｅｃ－ブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0179] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0180] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はｓｅｃ－ブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2

であり、ＡはＯである。

[0181] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0182] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0183] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0184] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0185] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はｓｅｃ－ブチル基であり、R_8は

水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0186] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0187] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はｓｅｃ－ブチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0188] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0189] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0190] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、

R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0191] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はメトキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0192] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－トリフルオロメチルベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0193] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、水素原子またはカルボキシル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0194] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はフェニル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であ

り、ＡはＯである。

[0195] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0196] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はペンタフルオロベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0197] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7は４－フルオロベンジル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0198] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はナフチルメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}は水素原子またはメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Ｘは、CH_2であり、ＡはＯである。

[0199] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、水素原子またはカルボキシル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はイソプロピル基であり、R_8は水素原子であ

り、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0200] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はインドリルメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

[0201] 一実施形態において、R_1およびR_2は、メチル基またはエチル基であり、R_3およびR_4は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R_5は水素原子であり、R_6は水素原子であり、R_7はインドリルメチル基であり、R_8は水素原子であり、R_9およびR_{10}はメチル基であり、R_{11}、R_{13}、およびR_{14}は水素原子であり、R_{12}はヒドロキシ基であり、Xは、CH_2であり、AはOである。

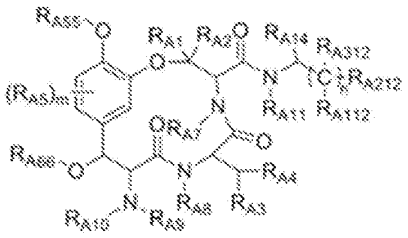
[0202] 一実施形態において、上記実施形態のXは、ＣＯである。

[0203] 一実施形態において、上記実施形態のＡはＮＨである。

[0204] 一実施形態において、上記実施形態のＡはＳである。

[0205] 別の局面において、本開示で利用される化合物は、下記式

[化7]



（Ａ２）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するための組成物。

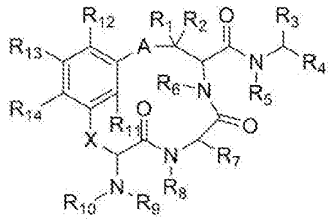
（式中、ｍは０～３、ｎ≧１であり、R_{A1}～R_{A4}、R_{A7}～R_{A11}、R_{A312}、

およびＲ$_{A112}$は各々独立して、水素原子、もしくは炭化水素基、Ｒ$_{A14}$、およびＲ$_{A212}$は各々独立して、水素、カルボキシル基またはその塩、もしくはアルコキシカルボニル基、Ｒ$_{A5}$は、炭化水素基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基、Ｒ$_{A55}$、およびＲ$_{A66}$は各々独立して、水素原子、炭化水素基、もしくはアルキルカルボニルオキシ基である。）

[0206] 上記の環状ペプチド誘導体としては、前記一般式（１）において、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$、およびＲ$_4$が各々独立して、アルキル基であって、ｎ＝２～４、Ｒ$_5$、およびＲ$_6$が水素原子、Ｒ$_7$、およびＲ$_8$がカルボキシル基であること等が好ましい。

[0207] 本開示は、以下のいずれかで表される置換基を有する化合物であってもよい。

[化8]



（１）

[表A1-1]

定義表

置換基	X	A	R 1	R 2	R 3	R 4	R 5	R 6	R 7	R 8	R 9	R 1 0	R 1 1	R 1 2	R 1 3	R 1 4
1	CH_2	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	CO	NH	メチル	メチル	カルボキシメチル	カルボキシメチル			R7とR8が一緒になって形成されたシクロアルキル	R7とR8が一緒になって形成されたシクロアルキル	メチル	メチル		ピロリル		
3		S	エチル	エチル	カルボキシエチル	カルボキシエチル			メチル					メトキシ		
4					カルボキシプロピル	カルボキシプロピル			インプロピル							
5					カルボキシル	カルボキシル			イソプチル							
6									s e c プチル							
7									ベンジル							
8									ヒドロキシメチル							
9									1－ヒドロキシエチル							
1 0									カルボキシメチル							
1 1									カルボキシエチル							

[表A1-2]

12	4－ヒドロキシベンジル							
13	4－アミノブチル							
14	チオメチル							
15	2－メチルチオエチル							
16	カルバモイルメチル							
17	カルバモイルエチル							
18	アミノブチル							
19	インドリルメチル							
20	4－イミダゾリルメチル							

なお、上記表中１９のインドリルメチルは２－インドリルメチルまたは３

－インドリルメチルを各場合において独立して示す。

[表A1-3]

(X, A, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14) =

(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),

[表A1-4]

(1,1,3,3,4,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-5]

(1,1,3,3,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-6]

(1,1,3,3,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-7]

(1,1,2,2,3,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,11,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-8]

(1,1,2,2,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-9]

(1,1,2,2,4,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,16,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-10]

(1,1,2,2,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),

[表A1-11]

(1,1,2,2,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),

[表A1-12]

(1,1,2,2,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,2,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,2,2,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),	(1,1,3,3,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-13]

(1,1,2,2,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-14]

(1,1,2,2,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,7,1,2,3,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,7,1,2,3,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,7,1,2,3,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-15]

(1,1,2,2,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-16]

(1,1,2,2,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-17]

(1,1,2,2,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-18]

(1,1,2,2,5,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,17,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,18,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),

[表A1-19]

(1,1,2,2,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), または(1,1,3,3,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1)

ここで各Ｘ，Ａ，Ｒ１，Ｒ２，Ｒ３，Ｒ４，Ｒ５，Ｒ６，Ｒ７，Ｒ８，Ｒ９，Ｒ１０，Ｒ１１，Ｒ１２，Ｒ１３，Ｒ１４の番号は上記定義表で示される対応する置換基である。

本開示は、上記定義表で示される置換基の任意の組合せの化合物であってもよい。

また、本開示は、上記定義表で示される置換基の任意の組合せの化合物において、

(1) Ｒ５がメチル基に置き換わった組合せの化合物、

(2) Ｒ６がメチル基に置き換わった組合せの化合物、

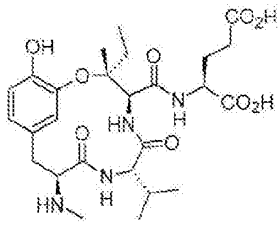
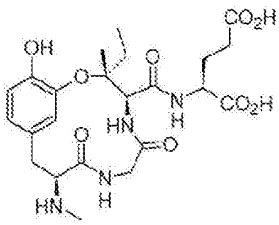
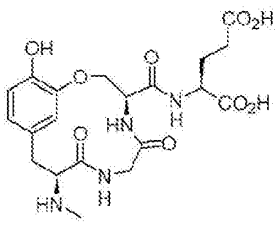
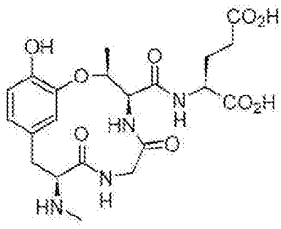
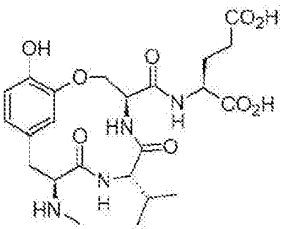
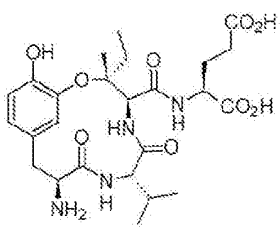
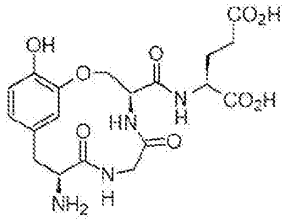
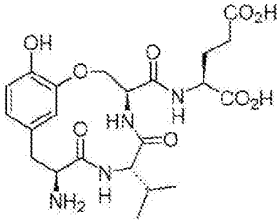
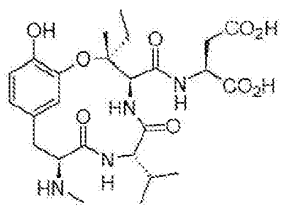
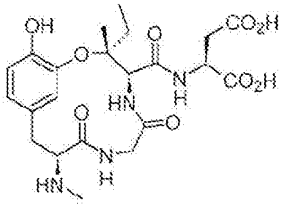
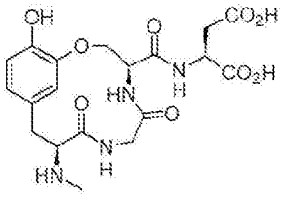
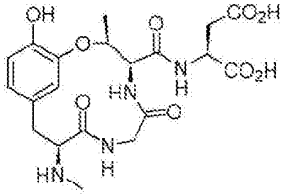
(3) Ｒ７が４－トリフルオロメチルベンジル基、フェニル基、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、４－フルオロベンジル基またはナフチルメチル基に置き換わった組合せの化合物、

(4) Ｒ８がメチル基に置き換わった組合せの化合物、

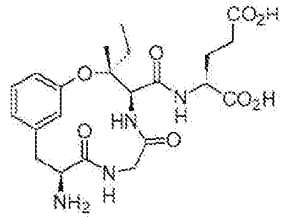
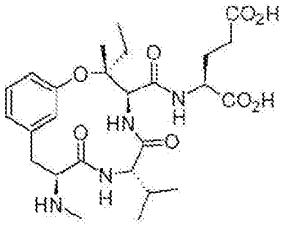
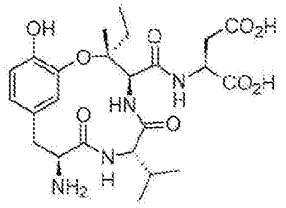
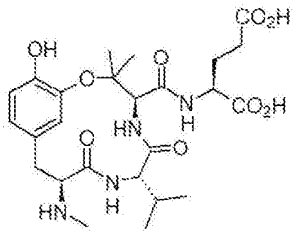
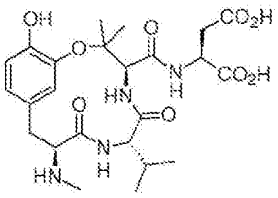
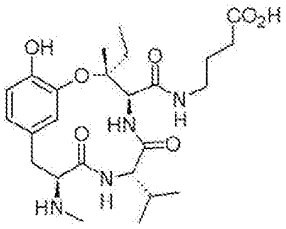
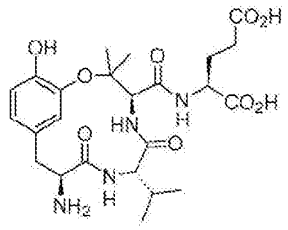
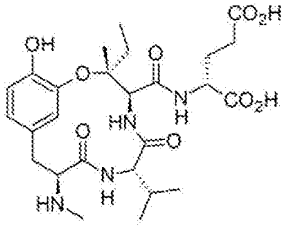
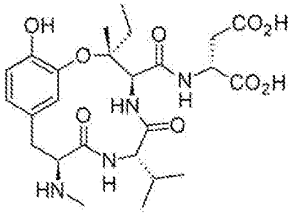
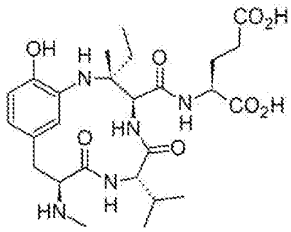
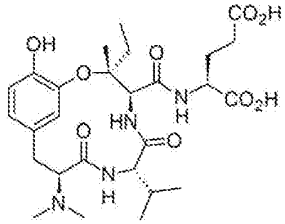
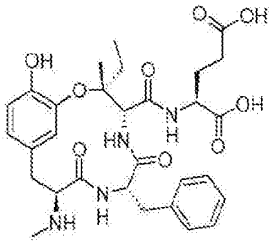
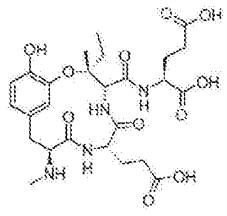
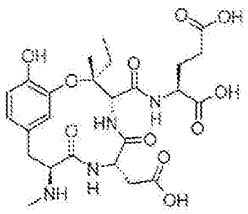
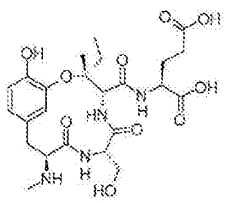
であってもよい。

[0208] 一実施形態において、本明細書に開示される化合物は以下の表に表される。

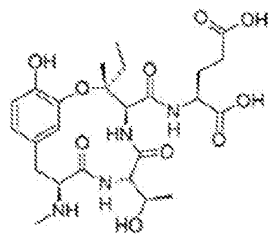
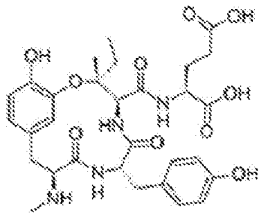
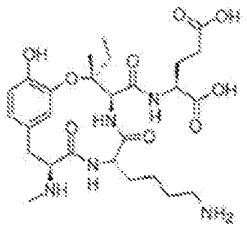
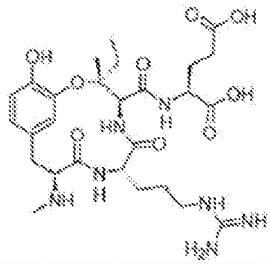
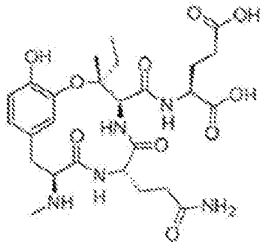
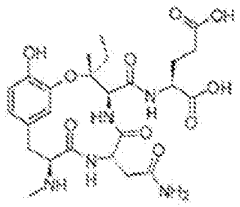
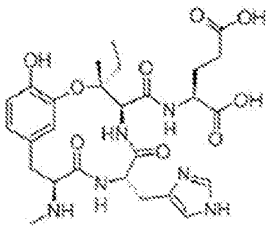
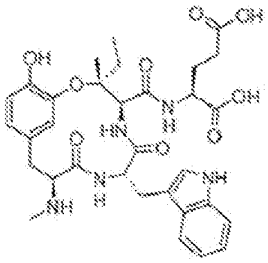
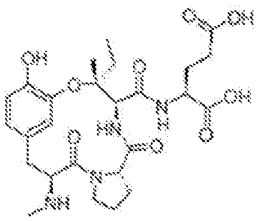
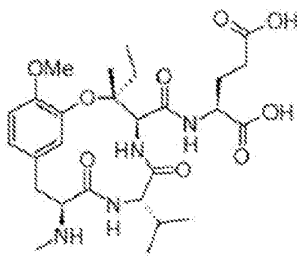
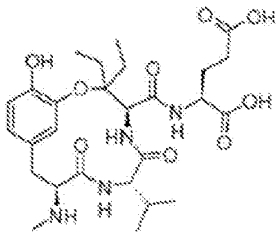
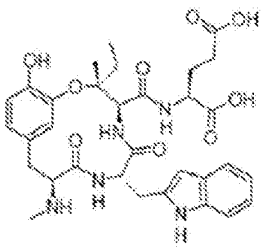
[表A2-1]

化合物１	化合物２	化合物３
		
化合物４	化合物５	化合物６
		
化合物７	化合物８	化合物９
		
化合物１０	化合物１１	化合物１２
		

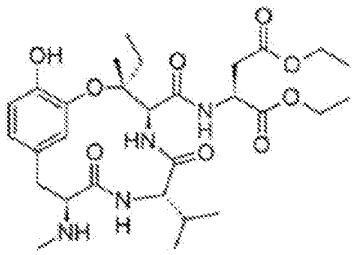
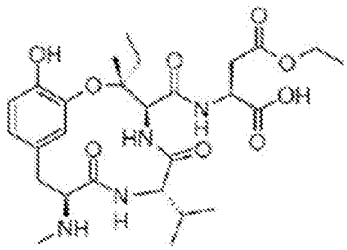
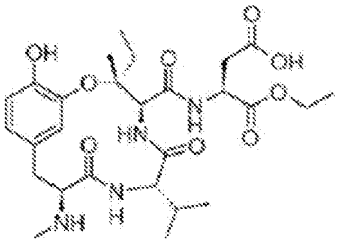
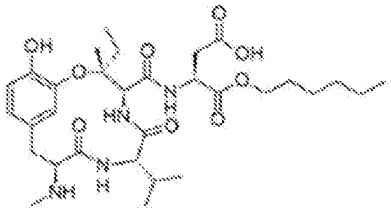
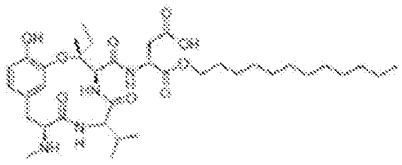
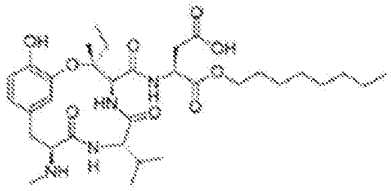
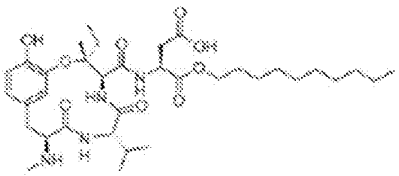
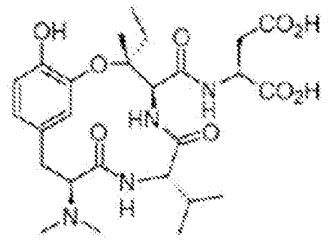
[表A2-2]

化合物１３	化合物１４	化合物１５
		
化合物１６	化合物１７	化合物１８
		
化合物１９	化合物２０	化合物２１
		
化合物２２	化合物２３	化合物２４
		
化合物２５	化合物２６	化合物２７
		

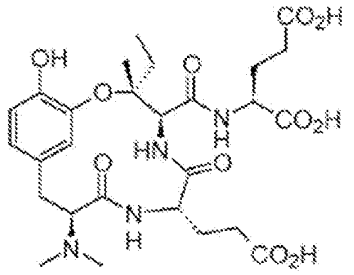
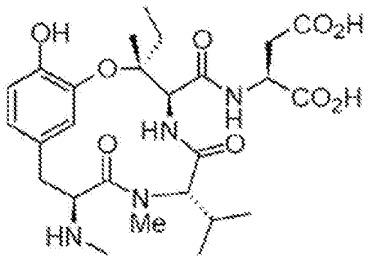
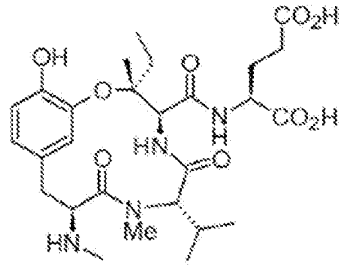
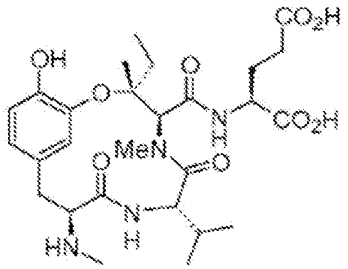
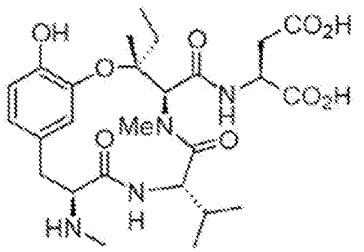
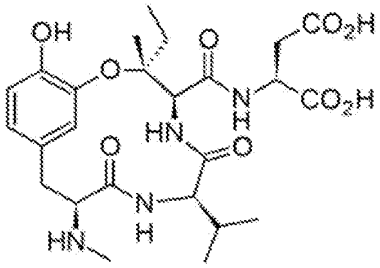
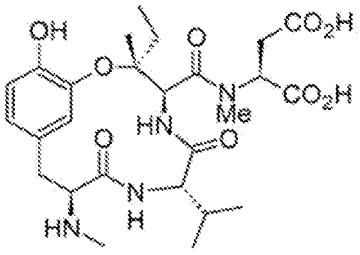
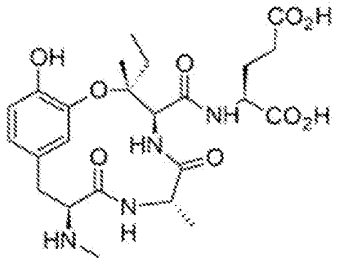
[表A2-3]

化合物２８	化合物２９	化合物３０
		
化合物３１	化合物３２	化合物３３
		
化合物３４	化合物３５	化合物３６
		
化合物３７	化合物３８	化合物３５Ａ
		

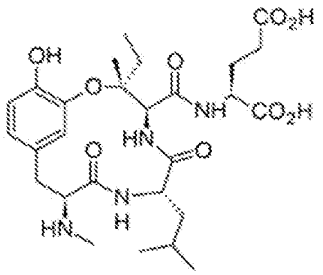
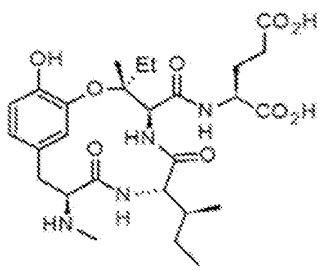
[表A2-4]

化合物9A	化合物9B
	
化合物9C	化合物9D
	
化合物9E	化合物9F
	
化合物9G	化合物39
	

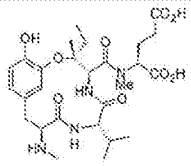
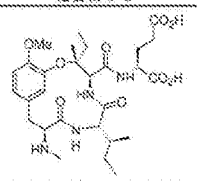
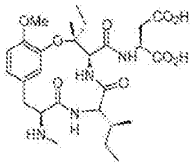
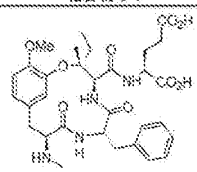
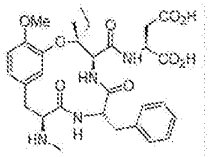
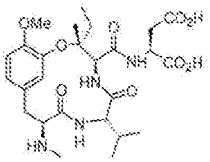
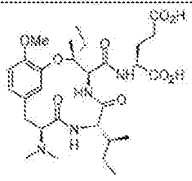
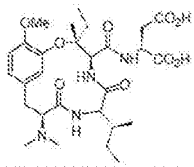
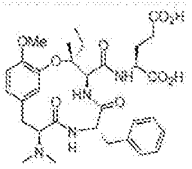
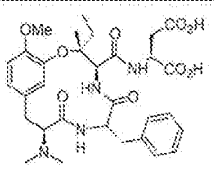
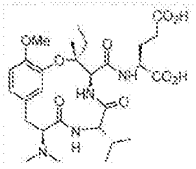
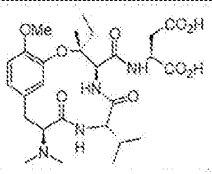
[表A2-5]

化合物40	化合物41
	
化合物42	化合物43
	
化合物44	化合物45
	
化合物47	化合物48
	

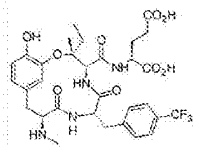
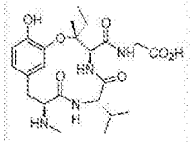
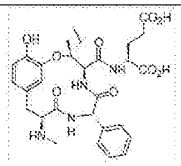
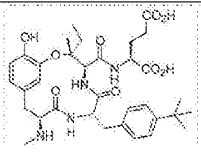
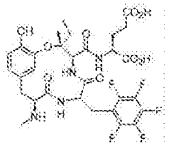
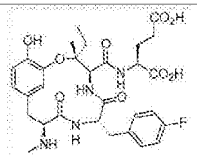
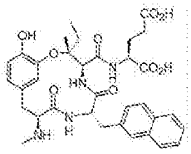
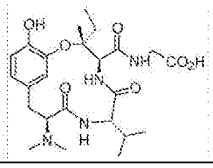
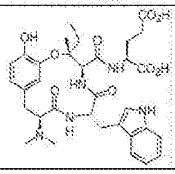
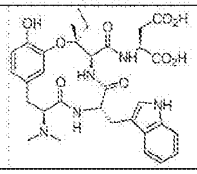
[表A2-6]

化合物49	化合物50
	

[表A2-7]

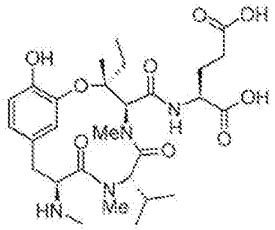
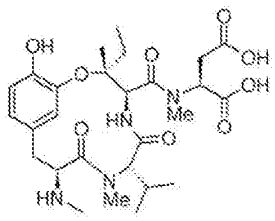
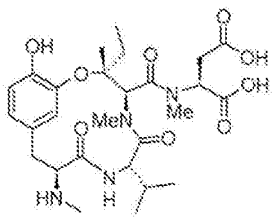
化合物54	化合物55	化合物56	化合物57
			
化合物58	化合物59	化合物60	化合物61
			
化合物62	化合物63	化合物64	化合物65
			

[表A2-8]

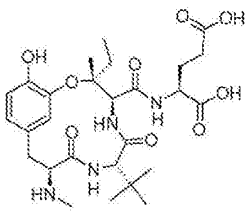
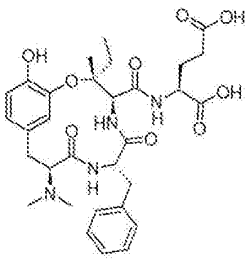
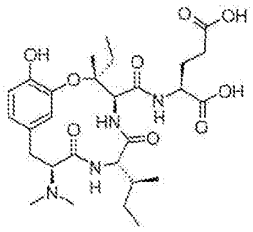
化合物67	化合物68	化合物69	化合物70
			
化合物71	化合物72	化合物73	化合物74
			
化合物75	化合物76		
			

また、本開示の化合物としては以下も例示され得る。

[表A2-9]

[表A2-10]

[0209] 本開示の組成物は、環状ペプチド誘導体またはその塩を有効成分とすることが好ましい。

[0210] 一つの実施形態において、本開示の化合物は、脳機能（特に認知機能）改

善作用を有する。

本開示においてβアミロイド１－４２脳室内単回投与モデルに被験物質を投与した際、学習記憶の改善が観察される本開示の化合物は、学習記憶を初めとする認知機能の低下に関連する疾患、例えば、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などの処置または予防に有効であると考えられる。

（医薬・治療法等）

一般説明

[0211] 一つの実施形態において、本開示の化合物は、経口投与または非経口投与により、直接または適当な剤形を用いて製剤、医薬または医薬組成物にし、投与することができる。これらの剤形の具体例としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるが、これらに限定されない。また、これらの製剤は、通常の医薬品添加物として使用されている添加剤を用いて、公知の方法で製造することができる。

[0212] これらの添加剤としては、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。これらの添加剤の具体例としては、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分α化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられるが、これらに限定されない。

[0213] 一つの実施形態において、本開示の化合物は、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防することができる化合物である。

[0214] 一つの実施形態において、認知機能低下に関連する疾患は、脳機能（特に認知機能）を改善することにより処置できることが期待できる疾患、例えば

、認知症、具体的には、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などである。

[0215] したがって、本開示の化合物は、認知機能低下に関連する疾患を予防、改善、または治療する。

認知症は、１種、または２種以上であり得る。

本開示の対象となる好適な患者は、上記認知機能低下に関連する疾患の患者である。

[0216] 本開示の化合物およびそれらの治療剤の投与時期は限定されず、これらを投与される被験体に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示の化合物とそれらの治療剤の合剤としてもよい。それらの治療剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の化合物とそれらの治療剤との配合比は、投与される被験体、投与経路、対象疾患、障害、症状、組合せ等により適宜選択することができる。

[0217] 本開示の一つの実施形態において、医薬組成物を使用する際に、本開示の化合物を、同時または異時に組み合わせて投与することができる。このような医薬組成物もまた本開示の範囲内にある。

[0218] このような医薬、製剤、医薬組成物は、当該分野で公知の任意の技術を用いて、本開示の化合物および／または追加の薬剤（例えば、抗菌薬、抗ウイルス剤（例えば、リバビリン、アマンタジン等）、鎮静剤（例えば、ケタミン、ミダゾラム等）等）を、一緒にまたは別々に、合剤としてまたは別々の薬剤として、適宜の任意の成分と混合することによって製造することができ、当該分野で公知の任意の技術を用いて、適宜の製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤とすることで製剤化することができる。本開示の化合物および／または追加の薬剤（例えば、抗菌薬、抗ウイルス剤（例えば、リバビリン、アマンタジン等）、鎮静剤（例えば、ケタミン、ミダゾラム等）等）が別々の薬剤として調製される場合は、２つの薬剤のキットとして提供されてもよく、一方の成分の単

剤として提供され、他方の成分（本開示の化合物の場合は、追加の薬剤であり、追加の薬剤（例えば、抗菌薬、抗ウイルス剤（例えば、リバビリン、アマンタジン等）、鎮静剤（例えば、ケタミン、ミダゾラム等）等）の場合は、本開示の化合物である）を同時または異時に組み合わせて投与されることを指示する指示書（添付文書等）とともに提供されてもよい。

[0219] 特定の実施形態では、本開示の化合物と、１種または複数種の追加の治療剤（複数可）（例えば、１種または複数種の追加の化学療法剤（複数可））との共同投与は、本開示の化合物（例えば、式（１）、（Ａ２）または（２）の化合物）または１種もしくは複数種の追加の治療剤（複数可）の個々の投与のそれぞれと比較して、改善された効力を提供する。特定のこのような実施形態では、共同投与は、相加効果を提供し、ここで、相加効果とは、本開示の化合物および１種または複数種の追加の治療剤（複数可）の個々の投与の効果のそれぞれの和を指す。

[0220] 本開示の方法における使用に対して、活性化合物それ自体が与えられてもよく、または、例えば、０．１～９９．５％（より好ましくは、０．５～９０％）の活性成分を、薬学的に許容される担体と組み合わせて含有する医薬組成物として与えられてもよい。

[0221] 本開示の化合物の投与量は、投与対象動物、投与経路、疾患、患者の年齢、体重および症状によって適宜選択される。例えば、経口投与の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として０．０１ｍｇ、上限として１００００ｍｇであり、この量を１日１回または数回に分けて投与することができる。

[0222] 本開示の化合物およびそれらの治療剤の投与時期は限定されず、これらを投与される被験体に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示の化合物とそれらの治療剤の合剤としてもよい。それらの治療剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の化合物とそれらの治療剤との配合比は、投与される被験体、投与経路、対象疾患、障害もしくは症状、被験体の年齢もしくは体重、またはこれらの組合せ等により適宜選択することができる。

[0223] 本開示の一つの実施形態において、医薬組成物を使用する際に、本開示の化合物を、同時または異時に組み合わせて投与することができる。このような医薬組成物もまた本開示の範囲内にある。

[0224] 本開示の化合物を医薬の活性成分として使用する場合、それはヒトだけに使用することを意図するのではなく、ヒト以外のその他の動物（ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、コウモリ、キツネ、マングース、アライグマ等）にも使用することが可能である。

[0225] （予防または治療方法）

本開示はまた、認知機能低下に関連する疾患を予防または治療する方法であって、その予防または治療を必要とする被験体に、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいはそれを含む医薬組成物を投与する工程を含む、方法を提供する。一実施形態において、認知機能低下に関連する疾患を予防または治療する方法は、治療有効量の、その予防または治療を必要とする被験体に、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物、あるいはそれを含む医薬組成物を投与する工程を含む。

[0226] （予防または治療のための使用）

本開示の一つの実施形態において、認知機能低下に関連する疾患を予防または治療するための医薬の製造のための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

[0227] 本開示はまた、認知機能低下に関連する疾患の予防または治療において使用するための、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

[0228] （合成例）

例えば、本開示は、４つの化合物（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ，Ｂ，ＣおよびＤ）との結合反応により得ることができるが、これに限定されるものではない。使用する化合物は、市販のものを使用してもよく、合成したものを用いてもよい。

[0229] 結合反応は、一般的に有機合成化学で用いることができる手法全般を指し、

例えば、環化反応、付加反応、開環付加反応、脱水縮合反応などがあげられる。また、結合反応に加えて、保護反応、脱保護反応、酸化反応、還元反応、水素付加反応などを用いることができる。反応温度、反応時間などの反応条件は、適宜設定することができる。

[0230] 各反応において、使用する化合物に含まれる官能基は、保護基などにより保護されていてもよい。

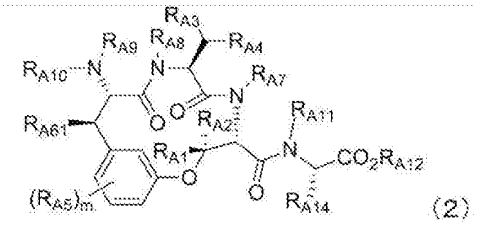
[0231] 反応の順序は特に限定されず、４つの化合物を結合させた後に環化反応を行ってもよく、３つの化合物を結合させた段階で環化反応を行い、得られた環化化合物に４つ目の化合物を結合させてもよい。

[0232] 各反応に使用する化合物は、精製したものを用いてもよく、前段の反応生成物をそのまま用いてもよい。

[0233] １．環状ペプチド誘導体の製造方法

本開示の環状ペプチド誘導体の製造方法では、下記一般式（２）で表される環状ペプチド誘導体が製造される。

[0234] [化9]



(2)

[0235] ここで、式（２）中、

R_{A1}は水素原子または炭化水素基を示し、

R_{A2}は水素原子または炭化水素基を示し、

R_{A3}は水素原子または炭化水素基を示し、

R_{A4}は水素原子または炭化水素基を示し、

R_{A5}は－Ｏ－R_{A51}（R_{A51}は水素原子または保護基を示す）を示し、

R_{A61}は－Ｏ－R_{A6}（R_{A6}は水素原子、炭化水素基または保護基を示す）を示し、R_{A7}は水素原子、炭化水素基または保護基を示し、

R_{A8}は水素原子、炭化水素基または保護基を示し、

R_{A9}は水素原子、炭化水素基または保護基を示し、

R_{A10}は水素原子、炭化水素基または保護基を示し、

R_{A11}は水素原子、炭化水素基または保護基を示し、

R_{A12}は水素原子または保護基を示し、

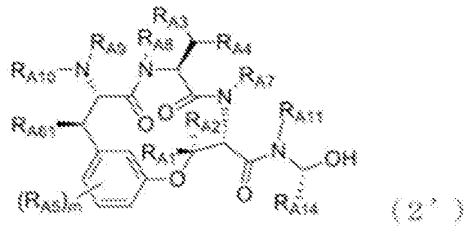
R_{A14}は－（CH_2）$_n$－Hまたは－（CH_2）$_n$－$COOR_{A13}$（R_{A13}は水素原子または保護基を示し、ｎは１以上の数である）を示し、

ただし、R_{A51}、R_{A6}、R_{A12}、およびR_{A13}のうちの少なくとも一つは水素原子以外であり、

ｍは１である。

[0236] 特に本開示の製造方法は、下記一般式（２’）で表される化合物の酸化反応により得られる生成物を、カルボキシ基およびアミノ基の両方を有する化合物、若しくは、その化合物の塩またはエステルと縮合反応させる工程（以下、この工程を本明細書において「工程Ａ」と略記する）を含む。

[0237] [化10]



（２’）

[0238] ここで、式（２’）中、R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびｍはそれぞれ、前記式（２）のR_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびｍと同義である。特には、式（２’）におけるR_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびｍはそれぞれ、前記式（２）のR_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびｍと同一である。

[0239] 本開示において、炭化水素基とは、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基のいずれであってもよい。炭化水素基の炭素数は特に限定されず、

例えば、１～１０であり、１～５であることが好ましく、１～４であることがより好ましく、１～３であることが特に好ましい。具体的には、炭化水素基として、メチル基、エチル基、ビニル基、アセチニル基、プロピル基、イソプロピル基、プロペニル基等を挙げることができる。炭化水素基は、直鎖状であってもよく、分岐鎖状であってもよい。

[0240] 本開示において、保護基とは、前記炭化水素基以外であって、芳香族基；複素環基；アルコキシアルキル基、カルボニル基、エステル等を有する含酸素官能基；シリル基等のケイ素原子を有する基等を挙げることができる。

[0241] 保護基が芳香族基である場合、例えば、フェニル基、ベンジル基、オキシベンジル基（－Ｏ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ）、２－ニトロベンゼンスルホニル基（ノシル基）等を挙げることができる。保護基が含酸素官能基である場合、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ基）を挙げることができる。保護基がケイ素原子を有する基である場合、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（－Ｓｉ（ｔ－Ｂｕ）（ＣＨ$_3$）$_2$）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基（－Ｓｉ（ｔ－Ｂｕ）Ｐｈ$_2$）等を挙げることができる。

[0242] 式（２）および（２’）において、Ｒ$_{A1}$が炭化水素基である場合、炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

[0243] 式（２）および（２’）において、Ｒ$_{A1}$が炭化水素基である場合、炭素数１～５のアルキル基、炭素数２～５のアルケニル基または炭素数２～５のアルキニル基であることが好ましく、水素原子、炭素数１～３のアルキル基、炭素数２～３のアルケニル基または炭素数２～３のアルキニル基であることがさらに好ましく、アセチニル基（－Ｃ≡Ｃ）であることが特に好ましい。特に式（２）において、Ｒ$_{A2}$がアセチニル基である場合、エチル基等に比べて立体障害が小さいので、後記する縮合反応が進行しやすくなる。

[0244] 式（２）および（２’）において、Ｒ$_{A3}$が炭化水素基である場合、炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３の

アルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

[0245] 式（２）および（２’）において、R_{A4}が炭化水素基である場合、水素原子または炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

[0246] 式（２）および（２’）において、R_{A5}は、－Ｏ－R_{A51}（R_{A51}は水素原子または保護基を示す）であり、R_{A51}は保護基であることが好ましく、中でも、芳香族基であることがより好ましく、オキシベンジル基（－Ｏ－CH_2－Ｐｈ）であることが特に好ましい。

[0247] 式（２）および（２’）において、R_{A61}は－Ｏ－R_{A6}（R_{A6}は水素原子、炭化水素基または保護基を示す）であり、R_{A6}は炭化水素基または保護基であることが好ましく、R_{A6}が炭化水素基である場合はアリル基であることが好ましく、保護基である場合は、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（－Ｓｉ（ｔ－Ｂｕ）（CH_3）$_2$）、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基（－Ｓｉ（ｔ－Ｂｕ）Ph_2）、ベンジル基、メトキシメチル基（ＭＯＭ）等を挙げることができる。R_{A6}はｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基であることが好ましい。

[0248] 式（２）および（２’）において、R_{A7}は、水素原子、炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることが好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

[0249] 式（２）および（２’）において、R_{A8}は、水素原子または炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

[0250] 式（２）および（２’）において、R_{A9}は、水素原子または炭素数１～５

のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、メチル基であることが特に好ましい。

[0251] 式（２）および（２’）において、R_{A10}は、前記保護基であることが好ましく、２－ニトロベンゼンスルホニル基（ノシル基）であることが特に好ましい。

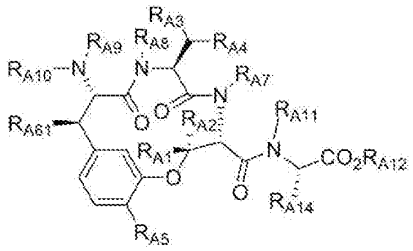
[0252] 式（２）において、R_{A11}は、水素原子または炭素数１～５のアルキル基であることが好ましく、水素原子または炭素数１～３のアルキル基であることがより好ましく、水素原子、メチル基またはエチル基であることがさらに好ましく、水素原子であることが特に好ましい。

[0253] 式（２）において、R_{A12}は保護基であることが好ましく、芳香族基であることがさらに好ましく、ベンジル基であることが特に好ましい。

[0254] 式（２）において、R_{A14}は－（CH_2）$_n$－Hまたは－（CH_2）$_n$－$COOR_{A13}$（ｎは１～４）であることが好ましく、－（CH_2）$_2$－$COOR_{A13}$であることがより好ましい。R_{A13}は保護基であることが好ましく、芳香族基であることがさらに好ましく、ベンジル基であることが特に好ましい。

[0255] 式（２）および式（２’）において、R_{A5}の結合位置は特に限定されず、例えば、下記式（２’’）で表される結合位置とすることができる。

[0256] [化11]



（２’’）

[0257] ここで、式（２’’）中、R_{A1}～R_{A5}、R_{A7}～R_{A12}およびR_{A14}は前記式（２）のR_{A1}～R_{A5}、R_{A7}～R_{A12}およびR_{A14}と同義であり、R_{A61}は前記式（２）のR_{A61}と同義である。

[0258] 工程Ａでは、式（２’）で表される化合物の酸化反応を含む。具体的に当

該酸化反応は、アルコールをカルボン酸に酸化させるための反応である。これにより、式（２’）で表される化合物中の矢印で示される水酸基がカルボキシ基に変化する。

[0259] 工程Ａにおいて、酸化反応の種類は特に限定されず、例えば、公知のアルコール化合物の酸化反応を広く採用することができる。酸化反応は、例えば、アルコールをアルデヒドに酸化し、次いで、このアルデヒドをカルボン酸に酸化する、二段階の反応であってもよい。このように酸化反応を二段階で行う場合は、意図しない官能基の酸化反応が起こることを防止しやすい。

[0260] 工程Ａにおいて、前記酸化反応は、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ酸化およびＰｉｎｎｉｃｋ酸化を含むことが好ましい。これにより、ラセミ化を抑制しやすく、また、温和な反応条件で酸化が起こりやすい。例えば、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ酸化により、前記水酸基はアルデヒドに酸化され、次いで、Ｐｉｎｎｉｃｋ酸化によりアルデヒドがカルボン酸へと酸化される。

[0261] 工程Ａにおいて、前記酸化反応を行う場合、酸化剤を式（２’）で表される化合物１モルあたり、１～５モル使用することが好ましい。酸化剤の種類は特に限定されず、酸化反応で使用される公知の酸化剤を広く使用することができる。

[0262] Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ酸化では、酸化剤として１，１，１－Ｔｒｉａｃｅｔｏｘｙ－１，１－ｄｉｈｙｄｒｏ－１，２－ｂｅｎｚｉｏｄｏｘｏｌ－３（１Ｈ）－ｏｎｅ（ＤＭＰ）を用いることが好ましい。Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ酸化の場合、式（２’）で表される化合物１モルあたり、酸化剤を１～５モル使用することが好ましく、１～３モル使用することがより好ましい。

[0263] Ｐｉｎｎｉｃｋ酸化では、酸化剤として次亜塩素酸ナトリウム（$NaClO_2$）を用いることが好ましい。Ｐｉｎｎｉｃｋ酸化の場合、式（２’）で表される化合物１モルあたり、酸化剤を１～５モル使用することが好ましく、２～５モル使用することがより好ましい。

[0264] 前記酸化反応は、その他の酸化剤を使用することもでき、例えば、２，２

，６，６－ｔｅｔｒａｍｅｔｈｙｌｐｉｐｅｒｉｄｉｎｅ　１－ｏｘｙｌ等のニトロキシルラジカル種とｉｏｄｏｓｏｂｅｎｚｅｎｅ　ｄｉａｃｅｔａｔｅとを組み合わせた酸化剤を例示することができる。

[0265] 工程Ａにおいて、前記酸化反応では必要に応じて溶媒を使用することもできる。酸化反応における溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の含塩素化合物、アセトリトリル、ｔｅｒｔ－ブタノールを使用できる。

[0266] 工程Ａにおいて、前記酸化反応の反応温度は特に限定されず、例えば、－２０～６０℃で行うことができ、０～３０℃で行うことが好ましい。

[0267] 工程Ａでは、前記酸化反応後、当該酸化反応で得られた生成物（カルボン酸化合物）と、カルボキシ基およびアミノ基の両方を有する化合物、若しくは、その化合物の塩またはエステルと縮合反応させる。以下、カルボキシ基およびアミノ基の両方を有する化合物、若しくは、その化合物の塩またはエステルを「化合物Ｃ」と略記する。

[0268] 化合物Ｃのうち、カルボキシ基およびアミノ基の両方を有する化合物は特に限定されず、例えば、アミノ酸を挙げることができ、中でもグルタミン酸またはアスパラギン酸であることが好ましい。

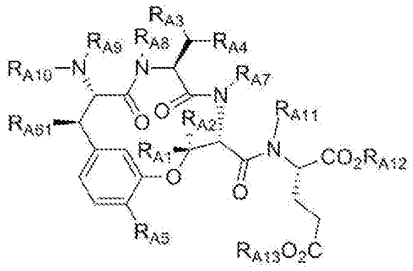
[0269] 特に、工程Ａでは、前記酸化反応で得られた生成物（カルボン酸化合物）と、グルタミン酸エステルまたはアスパラギン酸エステルと縮合反応させることが好ましい。縮合反応でグルタミン酸エステルを使用することで、得られる環状ペプチド誘導体、すなわち、一般式（２）で表される環状ペプチド誘導体は、式（２）のR_{A14}が－（CH_2）$_2$－$COOR_{A13}$となる。縮合反応でアスパラギン酸エステルを使用する場合、得られる環状ペプチド誘導体、すなわち、一般式（２）で表される環状ペプチド誘導体は、式（２）のR_{A14}が－（CH_2）－$COOR_{A13}$である。いずれの場合も、R_{A13}としては、保護基であることが好ましく、芳香族基であることがより好ましく、ベンジル基であることが特に好ましい。

[0270] 工程Ａの縮合反応では、酸化反応で得られたカルボン酸化合物１モルあた

り、化合物Ｃの使用量は１～５モルであることが好ましく、２～５モルであることがより好ましく、３～４モルであることがさらに好ましい。

[0271] 例えば、工程Ａにおいて、前記酸化反応で得られた生成物（カルボン酸化合物）と、グルタミン酸エステルとを縮合反応させた場合、得られる式（２）で表される環状ペプチド誘導体は、下記一般式（２Ａ）で表される。

[0272] [化12]



（２Ａ）

[0273] ここで、式（２Ａ）中、R_{A1}～R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}～R_{A13}およびｍは前記式（２）のR_{A1}～R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}～R_{A13}およびｍと同義である。

[0274] 工程Ａにおいて、縮合反応の方法は特に限定されず、例えば、公知の縮合反応の条件を広く採用することができる。ラセミ化を抑制しやすく、また、温和な反応条件で酸化を促進させる観点から、縮合反応では縮合剤を使用するもできる。

[0275] 縮合剤の種類は特に限定されず、例えば、公知の縮合剤を広く使用することができる。特に、工程Ａの縮合反応では、縮合剤としてリン系縮合剤が使用されることが好ましい。このような縮合剤としては、例えば、3-(Diethoxyphosphoryloxy)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one（ＤＥＰＢＴ）、1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide Hydrochloride, 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride、1-[Bis(dimethylamino)methylene]-１H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxide hexafluorophosphate, 1-[Bis(dimethylamino)methylene]-１H-benzotriazolium 3-Oxide Hexafluorophosphate、 N-[1-(Cyano-2-ethoxy-2-oxoethylideneaminooxy)dimethylamino(morpholino)]uronium hexafluorophosphate等が

例示される。リン系縮合剤は、リン酸アジド化合物が好ましく、ＤＥＰＢＴであることが特に好ましい。

[0276] 縮合剤を使用する場合、その使用量は特に限定されず、例えば、酸化反応で得られたカルボン酸化合物１モルあたり、縮合剤の使用量は１～３モルであることが好ましく、１．２～２．５モルであることがより好ましい。

[0277] 工程Ａの縮合反応では必要に応じて溶媒を使用することができる。この溶媒としては特に限定されず、例えば、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素；シクロヘキサン等の脂環式炭化水素；ベンゼン、トルエンおよびキシレン等の芳香族炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等の塩素系炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよびｔ－ブタノール等のアルコール；Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド等のアミド系溶媒；等が挙げられる。

[0278] 縮合反応は、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の塩基触媒の存在下で行ってもよい。

[0279] 工程Ａにおいて、前記縮合反応の反応温度は特に限定されず、例えば、－２０～６０℃で行うことができ、０～３０℃で行うことが好ましい。

[0280] 工程Ａにて、酸化反応およびこれに次ぐ縮合反応をすることで、式（２）で表される環状ペプチド誘導体が高収率で生成し得る。従来は、β－ヒドロキシドーパユニットと、β－ヒドロキシイソロイシンユニットのような非天然型アミノ酸由来の構造を含むマクロラクタム構造と、グルタミン酸誘導体等のアミノ酸誘導体とが縮合して連結された環状ペプチド誘導体を立体選択的に反応させる方法は知られていなかった。これに対し、本開示では、式（２’）で表される化合物を使用する工程Ａを採用したことにより、式（２）で表される環状ペプチド誘導体を可能としている。従って、式（２）で表される環状ペプチド誘導体は、β－ヒドロキシドーパユニットおよびβ－ヒドロキシイソロイシンユニットを含む構造を有する。

[0281] 一般的に、生合成ではペプチドを全て結合してから環化することで、環状ペプチド誘導体が製造されることが知られている。これに対し、本開示の環

状ペプチド誘導体の製造方法では、環化構造を有する化合物に対して化合物Ｃ（例えば、グルタミン酸エステル）を結合させるものである。つまり、本開示の環状ペプチド誘導体の製造方法では、最後に化合物Ｃを結合させるものであるので、化合物Ｃの種類に応じて、種々のアミノ酸等が結合した環状ペプチド誘導体を得ることができるという利点を有する。また、本開示のように、あらかじめ環構造を構築し、その後に側鎖（化合物Ｃ）を導入する経路は、保護基の脱着にかかる工程の簡略化をもたらすことを可能とし、目的物を高い収率で与えることができるという利点も有する。

[0282] ２．環状ペプチド化合物の製造方法

本開示の環状ペプチド化合物の製造方法では、前記環状ペプチド誘導体の製造方法で得られた環状ペプチド誘導体を、水素化還元反応をすることで環状ペプチド化合物を得る工程を含む。つまり、本開示の環状ペプチド化合物の製造方法は、環状ペプチド誘導体の製造方法における工程Ａの縮合反応の後、水素化還元反応をする工程を含む。

[0283] 環状ペプチド化合物の製造方法において、水素化還元反応の方法は特に限定されず、例えば、公知の水素化還元反応条件を広く採用することができる。例えば、触媒の存在下、水素を使用することで、水素化還元反応を行うことができる。触媒としては、例えば、水素化還元反応で使用される公知の触媒を使用することができ、具体的にはパラジウム炭素を挙げることができる。水素化還元反応では必要に応じて溶媒を使用することもできる。この溶媒としては、メタノール、エタノール等の低級アルコールを挙げることができる。

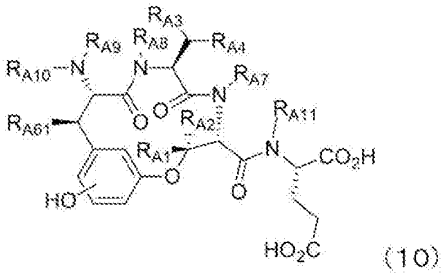
[0284] 工程Ａの縮合反応で得られた式（２）で表される環状ペプチド誘導体が、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基（Ｂｏｃ基）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（ＴＢＳ基）、２－ニトロベンゼンスルホニル基（ノシル基）等の保護基を有する場合は、あらかじめ当該保護基を脱保護してから、水素化還元反応を行うこともできる。脱保護の方法は特に限定されず、例えば、公知の脱保護の方法を広く採用することができる。例えば、ＴＢＳ基の

脱保護およびノシル基の脱保護をこの順に行うことができる。

[0285] 式（２）で表される環状ペプチド誘導体がアルキニル基を有する場合（例えば、式（２）のR_{A2}）、前記水素化還元反応によりアルキニル基はアルキル基へと変化し得る。例えば、式（２）で表される環状ペプチド誘導体中にアセチニル基が存在する場合、前記水素化還元反応によりエチル基へと変化し得る。

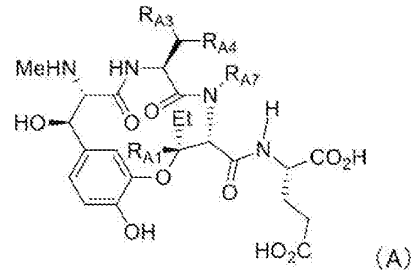
[0286] 本開示の環状ペプチド化合物の製造方法の一態様では、例えば、工程Ａの縮合反応で得られた式（２）で表される環状ペプチド誘導体を脱保護し、その後、水素化還元反応をする。これにより、例えば、下記式（１０）で表される化合物が生成し、具体例としては下記式（Ａ）で表される化合物が生成し得る。

[0287] [化13]



(10)

[化14]



(A)

[0288] 式（１０）中、R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびR_{A11}はそれぞれ、前記式（２）のR_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}およびR_{A11}と同義である。この場合、R_{A61}は水酸基であることが好ましい。

[0289] また、式（Ａ）中、R_{A1}、R_{A3}およびR_{A4}は、前記式（２）のR_{A1}、R_{A3}およびR_{A4}と同義である。具体的に式（Ａ）で表される化合物は、式（２）におけるR_{A5}が水酸基（ただし、ｍは１としている）であり、R_{A12}が水素原子であり、R_{A14}は－（CH_2）$_2$－ＣＯＯＨである。なお、式（Ａ）において、R_{A2}はエチル基、R_{A61}はＯＨ、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}およびR_{A11}は水素原子、R_{A10}はメチル基としているが、これに限定されるものではない。

[0290] 水素化還元反応において、式（２）で表される環状ペプチド誘導体がアルキニル基を有する場合はアルキル基へと変化する他、例えば、化合物Ｃに由来するエステル部位はカルボン酸に変化する。また、R_{A5}が保護基を有する場合（例えば、オキシベンジル基等のエーテル構造を含有する基である場合）は、水素化還元反応によってR_{A5}は水酸基に変化し得る（前記式（Ａ）を参照）。

[0291] 水素化還元反応で得られる環状ペプチド化合物は、式（２）で表される化合物が水素化還元されて生成され得る化合物である限りは特に制限されず、好ましくは、式（２）中のR_{A5}が水酸基であり、R_{A12}が水素原子であり、R_{A14}のＣＯＯR_{A13}中のR_{A13}が水素原子である化合物である。この場合において、R_{A2}がエチル基であることも好ましい。環状ペプチド化合物は、R_{A14}が－（CH_2）$_2$－ＣＯＯＨまたは－CH_2－ＣＯＯＨであることがさらに好ましい。最も好ましくは、水素化還元反応で得られる環状ペプチド化合物は、前記一般式（Ａ）で表される化合物において、R_{A1}、R_{A3}およびR_{A4}がいずれもメチル基である化合物である。

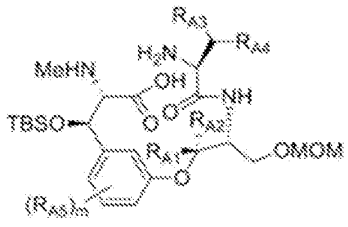
[0292] 本開示の環状ペプチド化合物の製造方法では、前述の環状ペプチド誘導体の製造方法で得られた環状ペプチド誘導体を、水素化還元反応をすることで環状ペプチド化合物を得ることができることから、高収率で環状ペプチド化合物得ることができる。その上、環状ペプチド誘導体の製造方法で使用する化合物Ｃの種類に応じて、種々のアミノ酸等が結合した環状ペプチド化合物を得ることができる。

[0293] ３．本開示で使用する原料の調製方法

以下、本開示の環状ペプチド誘導体の製造方法において、工程Ａで使用する式（２’）で表される化合物の製造方法の一例について説明する。式（２’）で表される化合物の製造方法は特に制限されず、例えば、公知の製造方法を広く採用することができる。

[0294] 式（２’）で表される化合物の製造方法は、R_{A6}が保護基である場合、例えば、下記式（２１ａ）で表される環化前駆体の分子内環化反応によって下記式（２２ａ）で表される化合物を得る工程（以下、環化工程という）を備えることができる。

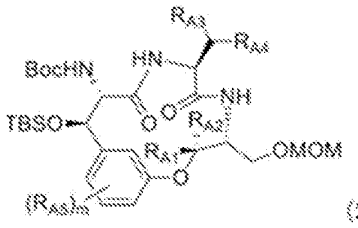
[0295] [化15]



(21a)

[0296] 式（２１ａ）中、R_{A1}～R_{A5}およびｍは前記式（１）のR_{A1}～R_{A5}およびｍと同義である。式（２１ａ）中、ＭＯＭはメトキシメチル基（以下、同じ）を表す。ＴＢＳは、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基を表す。

[0297] [化16]



(22a)

[0298] 式（２２ａ）中、R_{A1}～R_{A5}およびｍは前記式（１）のR_{A1}～R_{A5}およびｍと同義である。

[0299] 環化工程では、式（２１ａ）で表される環化前駆体の分子内環化反応により、β－ヒドロキシイソロイシンユニットと、β－ヒドロキシドーパユニットの間にアミド結合が形成し、式（２２ａ）で表される化合物が形成される

。

[0300] 前記分子内環化反応について、従来公知の方法（例えば、Ｐ．Ｌｉ，Ｃ．Ｄ．Ｅｖａｎｓ，Ｍ．Ｍ．Ｊｏｕｌｌｉｅ，Ｏｒｇ．Ｌｅｔｔ．，２００５，７，５３２５に記載の方法）では、その収率は１０～２０％に留まり、環化前駆体の２量体が多く副生することが知られていた。また、他の方法（例えば、Ｐ．Ｌｉ，Ｃ．Ｄ．Ｅｖａｎｓ，Ｙ．Ｗｕ，Ｂ．Ｃａｏ，Ｅ．Ｈａｍｅｌ，Ｍ．Ｍ．Ｊｏｕｌｌｉｅ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２００８，１３０，２３５１）では、収率が３０～４０％に向上するものの、依然として収率４０％を超えることはなかった。

[0301] この点、本開示では、環化工程において、結合剤を含む溶媒中に、希薄な基質溶液を滴下することにより、基質（つまり、式（２１ａ）で表される化合物）の濃度を薄め、分子間での反応の進行を抑えるとともに、分子内での環化反応の進行を促進することで、従来よりも高い収率で分子内環化反応を行うことができる。このような分子内環化反応を行うことで、分子間の反応を抑制できることから、目的の環化化合物（つまり、式（２２ａ）で表される化合物）の収率が高くなるものと推察される。

[0302] 環化工程において結合剤の種類は特に限定されず、分子内環化反応で使用される結合剤を広く使用することができる。結合剤としては、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、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート、３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン（ＤＥＰＢＴ）を挙げることができる。

[0303] 環化工程において結合剤および基質の溶解に用いる溶媒としては特に限定されず、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等の塩素系炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールおよびｔ－ブタノール等のアルコール；Ｎ，Ｎ－ジメチルアクリルアミド等のアミド系溶媒；等の極性溶媒であることが好ましい。溶媒は、１種単独もしくは２種以上を併用してもよい。

[0304] 結合剤の濃度としては、例えば、使用する溶媒を基準として、１ｍＭ～１５ｍＭの範囲とすることができる。また、基質の濃度は、使用する溶媒を基準として、０．１ｍＭ～１．５ｍＭの範囲とすることができる。

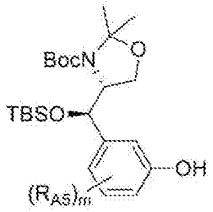
[0305] 分子内環化反応における温度は特に限定されず、例えば、－２０～６０℃で行うことができ、０～３０℃で行うことが好ましい。反応時間は、反応温度等に応じて適宜設定することができ、例えば、基質を６～２４時間かけて滴下した後、６～２４時間反応を続けることができるが、これに限定されるわけではない。特に、低温下で時間をかけて反応させることにより、分子内での環化反応が促進され、環化化合物（式（２２ａ）で表される化合物）の収率を、従来の環化反応に比べて１．５～２．５倍程度向上させることができる。

[0306] 分子内環化反応により式（２２ａ）で表される化合物を得た後、ＭＯＭの脱保護をすることで、式（２）で表される化合物を得ることができる。ＭＯＭの脱保護の方法は特に限定されず、例えば、公知のＭＯＭの脱保護の方法と同様の条件とすることができる。ＭＯＭの脱保護をする前に、例えば、式（２２ａ）で表される化合物における保護基を他の保護基で置換（例えば、Ｎ原子に置換されているＢｏｃ基をノシル基に置換）することもできる。さらに、ＭＯＭの脱保護をする前に、ノシル基等の保護基が結合しているＮ原子をメチル化することもできる。メチル化は例えば公知の方法を広く採用でき、ｐ－ニトロベンゼンスルホン酸メチルにメチル化が例示される。

[0307] 環化工程で使用する式（２１ａ）で表される化合物を得るための製造方法は特に限定されず、例えば、公知の反応によって式（２１ａ）で表される化合物を得ることができる。一例として、下記式（７ａ）で表される化合物と、下記式（８ａ）で表される化合物とを反応させる工程を経て、式（２１ａ）で表される化合物を得ることができる。

[0308]

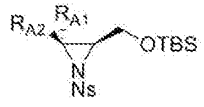
[化17]



（７ａ）

[0309] 式（７ａ）中、R_{A5}およびｍは前記式（１）のR_{A5}およびｍと同義である。式（７ａ）で表される化合物は、β－ヒドロキシドーパユニットである。

[0310] [化18]



（８ａ）

[0311] 式（８ａ）中、R_{A1}およびR_{A2}は、前記式（２）のR_{A1}およびR_{A2}と同義である。式（８ａ）で表される化合物は、アジリジン化合物である。

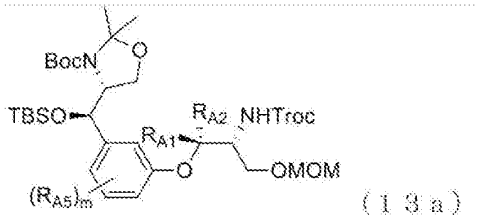
[0312] 式（７ａ）で表される化合物と、式（８ａ）で表される化合物との反応は、例えば、公知の開環反応と同様の条件を採用することができる。この開環反応では、例えば、１，５，７－トリアザビシクロ［４．４．０］デカ－５－エン（ＴＢＤ）の存在下で行うことができる。

[0313] 式（８ａ）において、R_{A2}がアセチニル基である場合、求核反応速度が極めて速く、これにより、β－ヒドロキシドーパユニットとアジリジンとの求核付加反応が速やかに進行し、その反応生成物の収率も高くなる。従って、本開示の製造方法では、アミノ酸と反応していないアジリジンを用いることができる点にも利点を有する。

[0314] 式（７ａ）で表される化合物と、式（８ａ）で表される化合物との反応の後、保護基（ＭＯＭ）を導入する反応を経て、下記式（１３ａ）で表される化合物が合成される。保護基を導入する反応条件は特に限定されず、公知の方法と同様とすることができる。

[0315]

[化19]

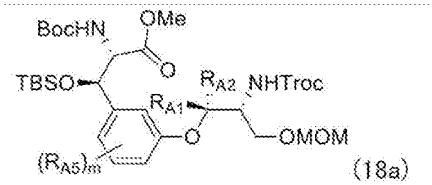


（１３ａ）

[0316] 式（１３ａ）中、R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}およびｍは、前記式（２）のR_{A1}、R_{A2}、R_{A5}およびｍと同義である。

[0317] その後、式（１３ａ）で表される化合物の脱保護反応およびエステル化反応を経ることで、下記式（１８ａ）で表される化合物を得ることができる。脱保護反応およびエステル化反応条件は特に限定されず、公知の方法と同様とすることができる。

[0318] [化20]



(18a)

[0319] 式（１８ａ）中、R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}およびｍは、前記式（２）のR_{A1}、R_{A2}、R_{A5}およびｍと同義である。

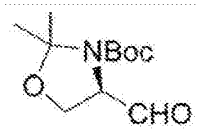
[0320] 得られた式（１８ａ）で表される化合物のＴｒｏｃ基（２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基）の脱保護をした後、例えば、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基を有するバリン化合物と縮合反応を行い、さらに脱保護を行うことで、式（２１ａ）で表される化合物（環化前駆体）が製造される。この縮合反応では、適宜の縮合剤を使用することができる。

[0321] なお、R_{A2}がアセチニル基である場合は、必要に応じて還元をすることができる。この還元は、前述のように工程Ａの縮合反応の後、水素化還元反応をする工程で行うことができ、あるいは、前記アジリジンとの求核付加反応の後である限りは任意の時点で行うことができる。この点、R_{A2}がアセチニル基である場合、アセチニル基は、アルキル基と比較して比較的嵩高くない

ため、反応を阻害しにくいことから、水素化還元反応までアセチニル基を還元せずに維持しておくことができる。

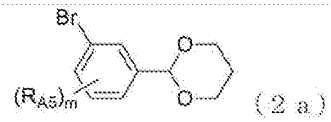
[0322] なお、式（７ａ）で表される化合物の製造方法は特に限定されない。例えば、下記式（１ａ）で表される化合物および下記式（２ａ）で表される化合物を出発原料とする反応により製造することができる。

[0323] [化21]



（１ａ）

[0324] [化22]



（２ａ）

[0325] 式（２ａ）中、R_{A5}およびmは、前記式（２’）のR_{A5}と同義である。

[0326] 一方、式（８ａ）で表される化合物は、例えば、公知の製造方法で得ることができ、あるいは、市販品から入手することも可能である。

[0327] （医薬組成物）

本開示の組成物および方法は、それを必要とする個体を処置するために利用することができる。特定の実施形態では、個体は、哺乳動物、例えばヒトなど、または非ヒト哺乳動物である。動物、例えばヒトなどに投与された場合、組成物または化合物は、好ましくは、例えば、本開示の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水溶液、例えば、水もしくは緩衝生理食塩水など、または他の溶媒もしくはビヒクル、例えば、グリコール、グリセロール、油、例えば、オリーブ油など、または注射用の有機エステルが挙げられる。好ましい実施形態では、このような医薬組成物がヒトへの投与、特に侵襲経路の投与のためである場合（すなわち、例えば、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する注射またはインプランテーションなどの経路）、水溶液はパイロジェンを含まない、またはパイロジェンを実

質的に含まない。賦形剤は、例えば、剤の遅延放出を実行するように、または１つもしくは複数の細胞、組織または器官を選択的にターゲットとするよう選択することができる。医薬組成物は、単位剤形、例えば、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、顆粒剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、または注射などであり得る。組成物はまた、経皮的送達システム、例えば、皮膚パッチ中に存在することもできる。組成物はまた、局所的投与に対して適切な液剤、例えば点眼剤などの中に存在することもできる。

[0328] 薬学的に許容される担体は、化合物、例えば、本開示の化合物などを、例えば、安定化させるか、溶解度を増加させるか、または吸収を増加させるように作用する、生理学的に許容される剤を含有することができる。このような生理学的に許容される剤として、例えば、炭水化物、例えば、グルコース、スクロースまたはデキストランなど、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸またはグルタチオンなど、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤などが挙げられる。生理学的に許容される剤を含めた、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物または医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システムまたは自己マイクロ乳化型薬物送達システムであってよい。医薬組成物（調製物）はまた、リポソームであっても他のポリマーマトリクスであってよく、これらの中に、例えば、本開示の化合物を組み込むことができる。リポソーム、例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームなどは、作製および投与が比較的簡単な、非毒性の、生理学的に許容される、代謝可能な担体である。

[0329] 医薬組成物（調製物）は、例えば、経口的に（例えば、水性または非水性の液剤または懸濁剤などの中の飲薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、ボーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）；口腔粘膜を通しての吸収（例えば、舌下）；肛門で、直腸でまたは経膣的に（例えば、ペッサリー、クリーム剤または発泡体などとして）；非経口的に（筋肉内、静脈内、皮下または髄腔内を含む

、例えば、滅菌の液剤または懸濁剤として）；経鼻；腹腔内；皮下；経皮的に（例えば、皮膚に適用されるパッチとして）；および局所的に（例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤もしくはスプレー剤、または点眼剤として）などを含めた、いくつかの投与経路のうちのいずれかにより被験体に投与することができる。化合物はまた、吸入用に製剤化され得る。特定の実施形態では、化合物は単に滅菌水中に溶解または懸濁させるだけでよい。適切な投与経路およびそれに適する組成物の詳細は、例えば、米国特許第６，１１０，９７３号、同第５，７３１，０００号、同第５，５４１，２３１号、同第５，４２７，７９８号、同第５，３５８，９７０号および同第４，１７２，８９６号、ならびにこれらの中に引用された特許の中に見出すことができる。

[0330] 製剤は、便利よく、単位剤形で与えられてよく、薬学の技術分野で周知の任意の方法により調製されてよい。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、処置を受けている宿主、特定の投与モードに応じて異なる。担体物質と組み合わせて単一剤形を生成することができる活性成分の量は、一般的に治療効果を生じる化合物の量である。一般的に、この量は、１００パーセントのうち、約１パーセント～約９９パーセントの活性成分、好ましくは約５パーセント～約７０パーセントの活性成分、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの活性成分の範囲におよぶ。

[0331] これらの製剤または組成物を調製する方法は、活性化合物、例えば、本開示の化合物などを、担体および、必要に応じて、１つまたは複数の副成分と会合させるステップを含む。一般的に、製剤は、本開示の化合物を、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、またはこれらの両方と均一かつ密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

[0332] 経口投与に対して適切な本開示の製剤は、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼン

ジ剤（香味づけたベース、通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカントを使用）、凍結乾燥されたもの、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型の液体乳剤として、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、またはパステル剤として（不活性ベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリンなど、またはスクロースおよびアカシアを使用）および／または洗口剤としての形態などであってよく、これらのそれぞれが活性成分として本開示の化合物の既定量を含有する。組成物または化合物はまた、ボーラス、舐剤またはペースト剤として投与されてもよい。

[0333] 経口投与のための固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、および顆粒剤など）を調製するために、活性成分は、１種もしくは複数の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウム、および／または以下のうちのいずれかと混合する：（１）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸など；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなど；（３）保湿剤、例えば、グリセロールなど；（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなど；（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィンなど；（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物など；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど；（８）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土など；（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物など；（１０）錯化剤、例えば、修飾および未修飾のシクロデキストリンなど；ならびに（１１）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を

含む）、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物はまた緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖などの賦形剤、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として採用することができる。

[0334] 錠剤は、必要に応じて１つまたは複数の副成分と一緒に、圧縮または成型により作製することができる。圧縮錠は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製することができる。成型錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を適切な機器の中で成型することによって作製することができる。

[0335] 医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤および顆粒剤などは、必要に応じて刻みを入れるか、またはコーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化技術において周知の他のコーティングなどを用いて調製してもよい。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために異なる割合でヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、リポソームおよび／またはミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の持続性放出または制御性放出を提供するために製剤化されていてもよい。これらは、例えば、細菌保留フィルターを通す濾過により、または使用直前に滅菌水、もしくはある他の滅菌注射用媒体に溶解させることができる滅菌された固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されていてもよい。これらの組成物はまた、乳化剤を必要に応じて含有してもよく、活性成分（単数または複数）を、消化管の特定の部分のみにおいて、またはこの部分において優先的に、必要に応じて、遅延型方式で放出する組成物であってよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。活性成分はまた、適切な場合、上に記載された賦形剤の１種または複数種を用いて、マイ

クロカプセル化した形態にすることができる。

[0336] 経口投与に対して有用な液体剤形として、薬学的に許容される乳剤、再構成用に凍結乾燥されたもの、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなど、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

[0337] 不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、香料ならびに保存剤などを含むことができる。

[0338] 懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。

[0339] 直腸、膣、または尿道への投与のための医薬組成物の製剤は坐剤として与えられてもよく、この坐剤は、１種または複数種の活性化合物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートなどを含む、１種または複数種の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは、室温では固体であるが、体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解して、活性化合物を放出する。

[0340] 口への投与のための医薬組成物の製剤は、洗口剤、または経口スプレー剤、または経口軟膏剤として与えられてもよい。

[0341] 代わりにまたは追加的に、組成物は、カテーテル、ステント、ワイヤ、または他の腔内デバイスを介した送達用に製剤化することができる。このようなデバイスを介した送達は、特に膀胱、尿道、尿管、直腸、または腸への送達に対して有用であり得る。

[0342] 経膣投与に対して適切な製剤はまた、当技術分野で適当であることが公知であるような担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、発泡体またはスプレー製剤を含む。

[0343] 局所的または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチおよび吸入剤を含む。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要であり得る任意の保存剤、緩衝剤、または噴霧剤と混合することができる。

[0344] 軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、動物性および植物性の油脂、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはこれらの混合物などを含有してもよい。

[0345] 散剤およびスプレー剤は、活性化合物に加えて、賦形剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などを含有することができる。スプレー剤は、慣習的噴霧剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素などおよび揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンなどをさらに含有することができる。

[0346] 経皮的パッチにより、本開示の化合物の制御送達を身体に提供するという利点が加わった。このような剤形は、活性化合物を適正な媒体中に溶解または分散させることによって作製することができる。吸収増強剤を使用することによって、皮膚を横断する化合物のフラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供すること、または化合

物をポリマーマトリクスまたはゲル内で分散させることのいずれかによって制御することができる。

[0347] 眼用製剤、眼軟膏剤、散剤、および液剤などもまた本開示の範囲内にあると想定されている。例示的眼用製剤は、米国特許出願公開第２００５／００８００５６号、同第２００５／００５９７４４号、同第２００５／００３１６９７号および同第２００５／００４０７４号ならびに米国特許第６，５８３，１２４号（これらの内容は、本明細書に参考として援用される）に記載されている。所望する場合、液体眼用製剤は、涙液、房水または硝子体液と同様の特性を有するか、またはこのような流体と相容性である。好ましい投与経路は、局部への投与（例えば、局所的投与、例えば点眼剤など、またはインプラントを介した投与）である。

[0348] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0349] 実施例において、記載の簡略化のために、上記で示した略語および下記に示す略語を使用することがある。

Ａｃ ：アセチル

ＡｃＯＨ ：酢酸

ａｑ． ：水溶液

Ａｒｇ ：アルギニン

Ａｓｐ ：アスパラギン酸

ＢＨＴ ：ジブチルヒドロキシトルエン

Ｂｎ ：ベンジル

Ｂｏｃ ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

Ｂｏｃ２Ｏ ：二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル

Ｂｚｌ　：ベンジル

Ｃｂｚ　：ベンジルオキシカルボニル

ＣＰＭＥ　：シクロペンチルメチルエーテル

ＤＢＵ　：ジアザビシクロウンデセン

ＤＥＰＢＴ　：３－（ジエトキシホスホリルオキシ）－１，２，３－ベンゾトリアジン－４（３Ｈ）－オン

ＤＩＡＤ　：アゾジカルボン酸ジイソプロピル

ＤＩＰＥＡ　：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＡＰ　：４－ジメチルアミノピリジン

ＤＭＥＡＤ　：アゾジカルボン酸ビス（２－メトキシエチル）

ＤＭＥ　：１，２－ジメトキシエタン

ＤＭＦ　：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＰ　：２，２－ジメトキシプロパン

ＤＭＴ－ＭＭ　：４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド

ＤＭＴ－ＭＭＴ　：４－（４，６－ジメトキシトリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリンテトラフルオロホウ酸塩

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

Ｅｔ　：エチル

ｅｑ．　：当量

Ｆｍｏｃ　：９－フルオレニルメチルオキシカルボニル

ＧＩｎ　：グルタミン

ＧＩｕ　：グルタミン酸

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

ＨＢＴＵ　：１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－ベンゾトリア

ゾリウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート

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

Ｉｌｅ　：イソロイシン

ｍ－ＣＰＢＡ　：メタクロロ過安息香酸

Ｍｅ　：メチル

ＭＳ　：モレキュラーシーブ

ＭＴＢＥ　：メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル

ＮＢＳ　：Ｎ－ブロモスクシンイミド

ＮＭＭ　：Ｎ－メチルモルホリン

Ｎｓ　：２－ニトロベンゼンスルホニル

ＰＭＢ　：パラメトキシベンジル

Ｓｅｒ　：セリン

Ｓｕ　：スクシンイミド

ＴＢＡＦ　：テトラブチルアンモニウムフルオリド

ＴＢＡＩ　：テトラブチルアンモニウムヨージド

ＴＢＤ　：１，５，７－トリアザビシクロ［４．４．０］デカ－５－エン

ＴＢＳ　：ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル

ｔ－Ｂｕ　：ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＦＡ　：トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ　：テトラヒドロフラン

Ｔｈｒ　：トレオニン

ＴＥＭＰＯ　：２，２，６，６－テトラメチルピペリジン－１－オキシルラジカル

Ｔｒ　：トリチル

Ｔｒｔ　：トリチル

Ｔｓ　：トシル

ＴｓＯＨ　：パラトルエンスルホン酸

Ｔｙｒ　：チロシン

Ｐｂｆ　：２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル

Ｐｈ　：フェニル

ＰｙＢＯＰ　：（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

ＰｙＢｒｏｐ　：ブロモ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウム　ヘキサフルオロホスフェート

Ｖａｌ　：バリン

なお、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ群およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ群については以下から入手した。

[表2A-1]

Ｆｒａｇｍｅｎｔ番号	製品名	販売元
Fragment C-1	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valine	ＴＣＩ
Fragment C-1 '	N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-valine	ＴＣＩ
Fragment C-1 "	L-Valine Methyl Ester Hydrochloride	ナカライ
Fragment C-1d	D-Valine Methyl Ester Hydrochloride	ＴＣＩ
Fragment C-3	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]glycine	ＴＣＩ
Fragment C-3 '	N-(tert-Butoxycarbonyl)glycine	ＴＣＩ
Fragment C-6	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanine	ＴＣＩ
Fragment C-7	Fmoc-O-benzyl-L-serine	ナカライ
Fragment C-8	Fmoc-O-benzyl-L-threonine	ナカライ
Fragment C-9	5-tert-Butyl N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-glutamate	ＴＣＩ
Fragment C-10	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-methyl-L-valine	ＴＣＩ
Fragment C-11	Fmoc-O-benzyl-L-tyrosine	ナカライ
Fragment C-13	Nα-FMOC-Nδ-ﾄﾘﾁﾙ-L-ｵﾙﾆﾁﾝ	富士フイルム和光純薬
Fragment C-14	Nα-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-Nω-(2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl)-L-arginine	ＴＣＩ
Fragment C-15	L-alanine Methyl Ester Hydrochloride	ＴＣＩ
Fragment C-16	L-leucine Methyl Ester Hydrochloride	ＴＣＩ
Fragment C-17	L-Isoleucine Methyl Ester Hydrochloride	ＴＣＩ
Fragment C-18	L-Tryptophan Methyl Ester Hydrochloride	ＴＣＩ

[表2A-2]

Fragment番号	製品名	製造元
Fragment C-18'	Fmoc-Trp(Boc)-OH	渡辺化学工業
Fragment C-19	Fmoc-Phe(4-CF_3)-OH	渡辺化学工業
Fragment C-20	Fmoc-Phg-OH	渡辺化学工業
Fragment C-21	Fmoc-Phe(4-tBu)-OH	渡辺化学工業
Fragment C-22	Fmoc-Phe(F_5)-OH	渡辺化学工業
Fragment C-23	Fmoc-Phe(4-F)-OH	渡辺化学工業
Fragment C-24	Fmoc-L-naphtylalanine	渡辺化学工業

[表2B-1]

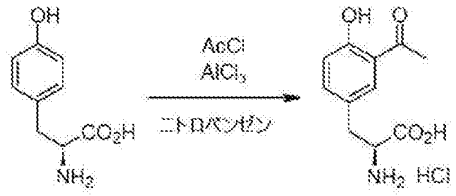
Fragment 番号	製品名	販売元
Fragment D-1	Dibenzyl L-Glutamate Hydrochlride	TCI
Fragment D-2	H-Asp(OBzl)-OBzl hydrochloride	富士フイルム和光純薬
Fragment D-2'	1,4-Dibenzyl L-Aspartate p-Toluenesulfon	TCI
Fragment D-4	H-g-Abu-OBzl.TosOH	富士フイルム和光純薬
Fragment D-5	(R)-Dibenzyl 2-aminopentanedioate hydrochloride	富士フイルム和光純薬
Fragment D-6	D-Aspartic acid dibenzyl ester-p-toluenesulfonate	富士フイルム和光純薬
Fragment D-7	Diethyl L-Aspartate Hydrochloride	TCI

[表2B-2]

Fragment番号	製品名	製造元
Fragment D-1''	H-Glu(OtBu)-OtBu・HCl	TCI
Fragment D-2''	L-Glutamic acid di-tert-buthyl ester hydrochloride	Sigma-Ardlich
Fragment D-16	Glycine Benzyl Ester *p*-Toluenesulfonate	TCI
Fragment D-16'	H-Gly-Obzl・HCl	渡辺化学工業

[0350] （実施例１：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２．の合成）

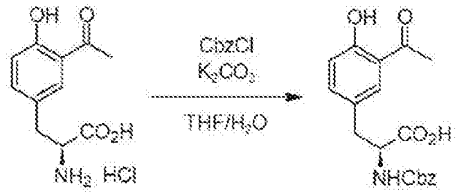
[化23]



L-チロシン A2-1

Ｌ－チロシン（１．０ｅｑ．，６．５１ｇ，３５．９ｍｍｏｌ）のニトロベンゼン（１３０ｍＬ）溶液に、氷冷下で塩化アルミニウム（４．０ｅｑ．，１９．１ｇ，１４３ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（１．２ｅｑ．，３．４２ｇ，４３．６ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温しながら１０分間撹拌した。反応液を１００℃まで昇温させ８時間撹拌し、室温に降温しながら１６時間撹拌した。反応液を氷冷し水（２００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３００ｍＬ）で１回分液洗浄し、有機層を水（１００ｍＬ）で１回分液抽出した。水層を合一させ、水溶液（３００ｍＬ）としてＡ２－１を得た。

[0351] [化24]

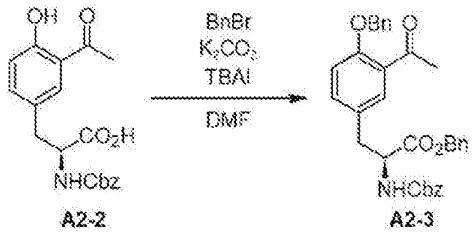


A2-1 A2-2

Ａ２－１（１．０ｅｑ．，水溶液３００ｍＬ，３５．９ｍｍｏｌとして計算）に氷冷下で炭酸カリウム（７．５ｅｑ．，３６．９ｇ，２６７ｍｍｏｌ）を加えてｐＨを９とし、ＴＨＦ（１５０ｍＬ）およびＣｂｚＣｌ（１．２ｅｑ．，７．３ｇ，４２．８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（２００ｍＬ）を加えてｐＨを３とし、ＴＨＦを減圧留去した。濃縮物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸

マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物としてＡ２－２（１１．４ｇ）を得た。

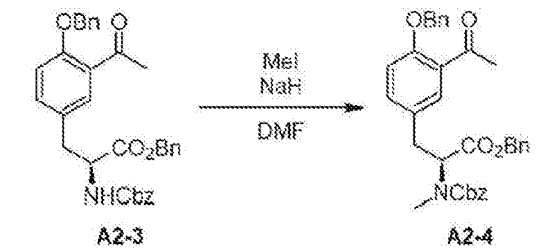
[0352] [化25]



A2-2 A2-3

窒素雰囲気下、Ａ２－２（１．０ｅｑ．，１１．４ｇ，３５．９ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（３．０ｅｑ．，１４．９ｇ，１０８ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＩ（０．１０ｅｑ．，１．３３ｇ，３．５９ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（２．２ｅｑ．，１３．５ｇ，７９．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液に水（１００ｍＬ）を加え、ヘキサン（４０ｍＬ）／酢酸エチル（８０ｍＬ）混合液で２回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２３．２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、黄色粘体としてＡ２－３（９．５６ｇ，Ｌ－チロシンから３段階の収率５０％）を得た。なお、本明細書において、混合液は全て、溶媒Ａ（ＸｍＬ）／溶媒Ｂ（ＹｍＬ）混合液という表記をする。

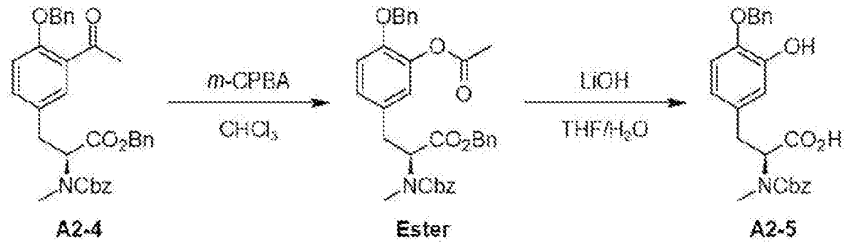
[0353] [化26]



A2-3 A2-4

窒素雰囲気下、Ａ２－３（１．０ｅｑ．，８．８８ｇ，１６．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（１．２ｅｑ．，６０％，ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ ｉｎ Ｐａｒａｆｆｉｎ Ｌｉｑｕｉｄ，７９６ｍｇ，１９．９ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（３．０ｅｑ．，７．０７ｇ，４９．８ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１．５時間撹拌した。反応液にメタノール（１２ｍＬ）を加えてクエンチし、水（１００ｍＬ）を加え、ヘキサン（５０ｍＬ）／酢酸エチル（１００ｍＬ）混合液で２回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１３．１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、橙色液状物としてＡ２－４（９．５４ｇ）を得た。

[0354] [化27]

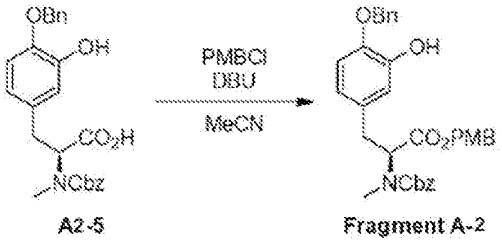


Ａ２－４（１．０ｅｑ．，１０．１ｇ，１７．６ｍｍｏｌとして計算）のクロロホルム（９０ｍＬ）溶液に、室温でｍ－ＣＰＢＡ（３．０ｅｑ．，３５％水分含有，１４．０ｇ，５２．７ｍｍｏｌ）を加え、還流条件下で５時間撹拌した。反応液に室温で、水（５０ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加えた後、クロロホルムを減圧留去した。反応液を酢酸エチル（１００ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＥｓｔｅｒ（１０．６ｇ）を得た。

[0355] Ｅｓｔｅｒ（１．０ｅｑ．，１０．６ｇ，１７．６ｍｍｏｌとして計算）

のＴＨＦ（４０ｍＬ）／水（４０ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，１．６８ｇ，７０．３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１６時間撹拌した。反応液をヘキサン（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した後、水層に６Ｎ塩酸水溶液（１１ｍＬ）を加えてｐＨを２とした。水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙色固体としてＡ２－５（９．３ｇ）を得た。

[0356] [化28]



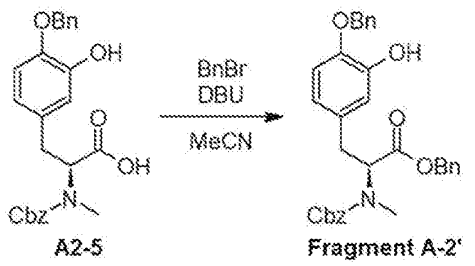
A2-5 Fragment A-2

Ａ２－５（１．０ｅｑ．，９．３ｇ，１７．６ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（８０ｍＬ）溶液に、室温でＤＢＵ（１．１ｅｑ．，２．９６ｇ，１９．４ｍｍｏｌ）およびＰＭＢＣｌ（１．１ｅｑ．，３．００ｇ，１９．２ｍｍｏｌ）を加え、外温６０℃で１９時間撹拌した。反応液に酢酸（３．０ｅｑ．，３．１５ｇ，５２．５ｍｍｏｌ）を加えてクエンチした後、減圧濃縮することで粗体（１６．７ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０、２回目：順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６７／２３）し、得られたＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２を酢酸エチル（５０ｍＬ）に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（３．５４ｇ，Ａ２－

３から３段階の収率３６％）を得た。

[0357] （実施例２Ａ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２’の合成）

[化29]

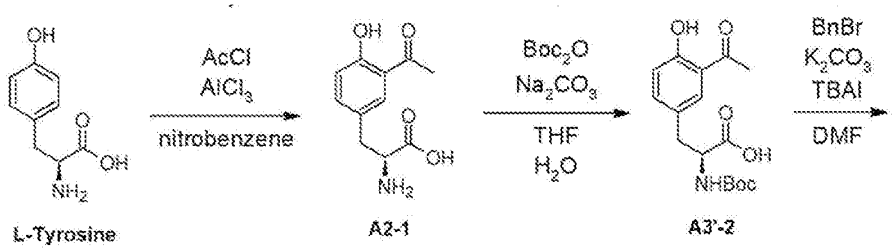


A2-5 Fragment A-2'

Ａ２－５（１．０ｅｑ．，３．４ｇ，７．１２ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（７０ｍＬ）溶液に、室温でＤＢＵ（１．５ｅｑ．，１．６ｍＬ，１０．７ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（１．２ｅｑ．，１．０ｍＬ，８．５４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）を加えクエンチした後、水（３０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４．８３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、黄色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２’（１．８７ｇ，３段階収率５０％）を得た。

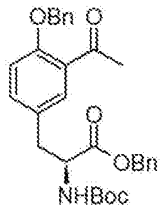
[0358] （実施例２ＡＡ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２”の合成）

[化30]



L-Tyrosine A2-1 A3'-2

[化31]

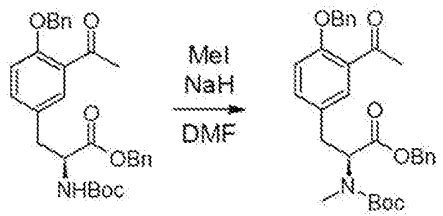


A3'-3

Ｌ－Ｔｙｒｏｓｉｎｅ → Ａ２－１の合成は実施例１に記載のとおりである。Ａ２－１からＡ３’－２を経てＡ３’－３への合成は、実施例２に記載のとおりである。

[0359] Ａ３’－３からＡ２”－１への合成は以下のとおりである。

[化32]



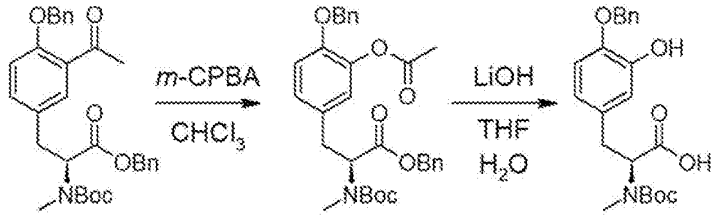
A3'-3 A2"-1

[0360] 窒素雰囲気下、Ａ３’－３（１．０ｅｑ．，１８．３ｇ，３６．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５０ｍＬ）溶液に外温－２０℃でヨウ化メチル（３．０ｅｑ．，６．８ｍＬ，１０９．２３ｍｍｏｌ）および水素化ナトリウム（６０％，ｄｉｓｐｅｒｓｉｏｎ ｉｎ Ｐａｒａｆｆｉｎ Ｌｉｑｕｉｄ，１．２ｅｑ．，１．７ｇ，４３．４５ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。外温－２０℃で１Ｎ塩酸水溶液（５０ｍＬ）を加えた後、水（１００ｍＬ）を加えた。ヘキサン（５０ｍＬ）／酢酸エチル（１００ｍＬ）混合液で２回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（２０．２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４０ｇ，

ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～３／１）した後、得られた淡黄色粘体をヘキサンで洗浄することでＡ２”－１（１８．９ｇ，収率１０１％）を得た。

[0361] Ａ２”－１からＡ２”－２への合成は以下のとおりである。

[化33]



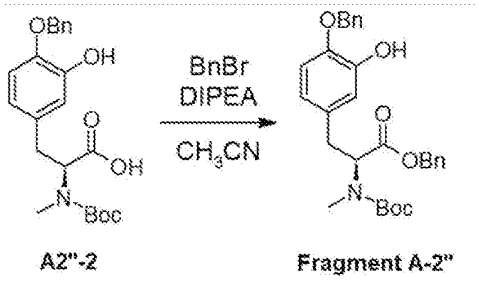
[0362] 窒素雰囲気下、Ａ２”－１（１．０ｅｑ．，１８．９ｇ，３６．３４ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５０ｍＬ）溶液に室温下でｍ－ＣＰＢＡ（３０％水分含有，２．０ｅｑ．，１８．０ｇ，７３．０１ｍｍｏｌ）を加え、外温６０℃で４．５時間撹拌した。ｍ－ＣＰＢＡ（０．５ｅｑ．，４．８ｇ，１９．４７ｍｍｏｌ）を室温下で追加し、外温６０℃で１時間撹拌した後、外温４０℃で１５時間撹拌した。氷冷下で２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）を加えた。反応液の有機層を回収し、有機層に２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（７５ｍＬ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）および酢酸エチル（４００ｍＬ）を加え、１回分液洗浄した。水層を合一し酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色粘体として粗体（２０．６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９／１～３／１）し、黄色粘体としてＥｓｔｅｒ（１７．２ｇ，収率８９％）を得た。

[0363] Ｅｓｔｅｒ（１．０ｅｑ．，１７．２ｇ，３２．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７５ｍＬ）／水（７５ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（２．５ｅｑ．，１．９ｇ，８０．２５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。水

酸化リチウム（１．０ｅｑ．，７９０ｍｇ，３２．９７ｍｍｏｌ）を追加し、１時間撹拌した後、さらに水酸化リチウム（０．５ｅｑ．，３９２ｍｇ，１６．３７ｍｍｏｌ）を追加して３０分間撹拌した。反応液をヘキサン（７５ｍＬ）で２回分液洗浄した後、有機層を合一し、水（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。水層を合一し、氷冷下で２Ｎ塩酸水溶液（６５ｍＬ）を加えてｐＨを１にした後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶褐色粘体として粗体のＡ２”－２（１４．３ｇ，粗収率１１０％）を得た。

[0364] Ａ２”－２からＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２”への合成は以下のとおりである。

[化34]



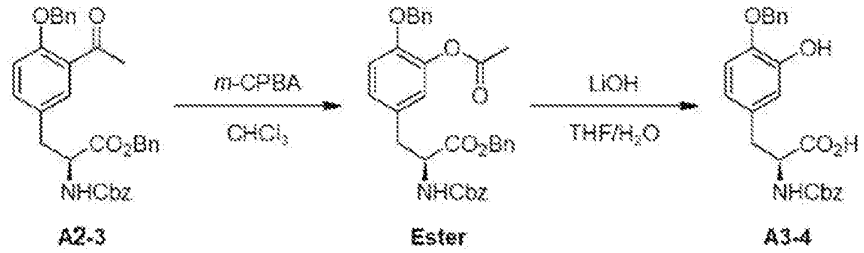
A2"-2 Fragment A-2"

[0365] 窒素雰囲気下、Ａ２”－２（１．０ｅｑ．，１４．２ｇ，３２．１７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５０ｍＬ）溶液に室温下でＤＩＰＥＡ（１．２ｅｑ，６．６ｍＬ，３８．８１ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（１．２ｅｑ．，３．８ｍＬ，３８．６６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。ＤＩＰＥＡ（０．２ｅｑ，１．１ｍＬ，６．４７ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（０．２ｅｑ．，６５０μＬ，６．６１ｍｍｏｌ）を追加して１時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（７５ｍＬ）および水（７５ｍＬ）を加えた。反応液の有機層を回収した後、水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色油状物として粗体（１８．０ｇ）を得た。粗

体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～０／１）し、淡黄色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－２”（７．１ｇ，２段階収率４５％）を得た。

[0366] （実施例２：Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－３の合成）

[0367] [化35]



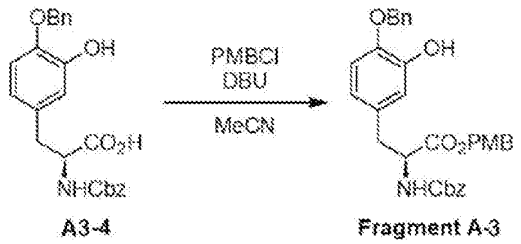
A2-3 Ester A3-4

[0368] Ａ２－３（１．０ｅｑ．，１３．１ｇ，２４．４ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１２０ｍＬ）溶液に、氷冷下でｍ－ＣＰＢＡ（２．０ｅｑ．，３５％水分含有，１３．０ｇ，４８．９ｍｍｏｌ）を加え、還流条件下で１８時間撹拌した。反応液に室温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加えてクエンチした後、クロロホルムを減圧留去した。反応液を酢酸エチル（２００ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＥｓｔｅｒを得た。

[0369] Ｅｓｔｅｒ（１．０ｅｑ．，２４．４ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（６０ｍＬ）／水（６０ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，２．３４ｇ，９７．７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１９時間撹拌した。反応液に室温で水酸化リチウム（２．０ｅｑ．，１．１７ｇ，４８．９ｍｍｏｌ）を追加し、同温で４．５時間撹拌した。反応液に水（１００ｍＬ）を加え、ヘキサン（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した後、水層に６Ｎ塩酸水溶液を加えてｐＨを３とした。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮

して暗褐色油状物としてＡ３－４（１１．２ｇ）を得た。

[0370] [化36]



A3-4 Fragment A-3

Ａ３－４（１．０ｅｑ．，１１．２ｇ，２４．４ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１２０ｍＬ）溶液に、室温でＤＢＵ（１．１ｅｑ．，４．０９ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）およびＰＭＢＣｌ（１．１ｅｑ．，４．２０ｇ，２６．８ｍｍｏｌ）を加え、外温６０℃で１６時間撹拌した。反応液に酢酸（３．０ｅｑ．，４．４１ｇ，７３．４ｍｍｏｌ）を加えてクエンチした後、減圧濃縮することで粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１８０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、橙色油状物としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３（７．８３ｇ，Ａ２－３から２段階の収率５９％）を得た。

[0371] [化37]

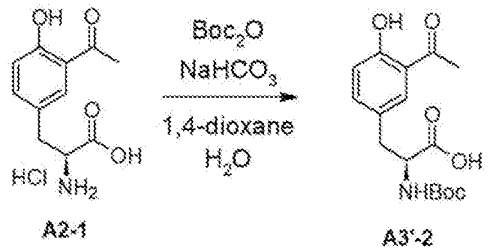


L-tyrosine A2-1

窒素雰囲気下、Ｌ－チロシン（１．０ｅｑ．，３．０４ｇ，１６．７８ｍｍｏｌ）のニトロベンゼン（７０ｍＬ）溶液に氷冷下で塩化アルミニウム（４．１ｅｑ．，９．０８ｇ，６８．１１ｍｍｏｌ）および塩化アセチル（１．３ｅｑ．，１．５ｍＬ，２１．１２ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で２０分間撹拌した後、外温１００℃で、７時間撹拌した。反応液を放冷した後、氷冷した１Ｎ塩酸水溶液（１００ｍＬ）に加え、クエンチした。酢酸エチル（

１００ｍＬ）で３回分液洗浄し、水溶液（１００ｍＬ）としてＡ２－１を得た。

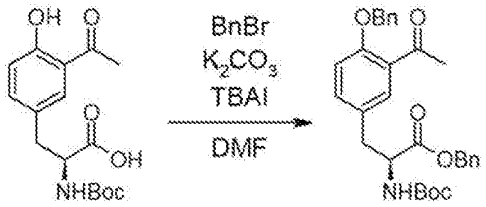
[0372] [化38]



Ａ２－１（１．０ｅｑ．，水溶液１００ｍＬ，１６．７８ｍｍｏｌとして計算）に水（１００ｍＬ）および１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）を加えた後、氷冷下で炭酸水素ナトリウム（２５．０ｅｑ．，３５．２ｇ，４１９．０５ｍｍｏｌ）を加えて塩基性にした。続いて氷冷下でＢｏｃ$_2$Ｏ（１．２ｅｑ．，４．６ｍＬ，２０．０２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４．５時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム（２．１ｅｑ．，３．０３ｇ，３６．０７ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（１．０ｅｑ．，４ｍＬ，１７．４１ｍｍｏｌ）を追加し、さらに１７時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して１，４－ジオキサンを留去した後、２Ｎ塩酸水溶液（約３００ｍＬ）を加えてｐＨを１～２にした。酢酸エチル（３００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を１Ｎ塩酸水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を合一し、酢酸エチル（２００ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色粘体としてＡ３’－２（５．６３ｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0373]

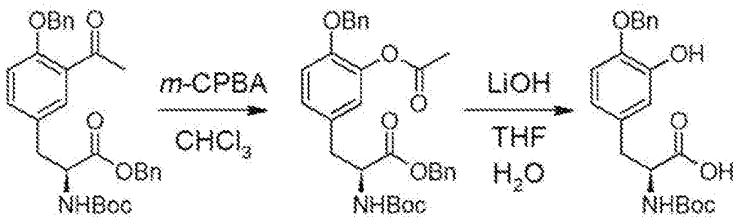
[化39]



A3'-2 A3'-3

窒素雰囲気下、Ａ３’－２（１．０ｅｑ．，５．６３ｇ，１６．７８ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（８０ｍＬ）溶液に氷冷下で炭酸カリウム（３．０ｅｑ．，７．０３ｇ，５０．８５ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＩ（０．１ｅｑ．，６４０ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（２．２ｅｑ．，３．６ｍＬ，３６．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水（８０ｍＬ）を加え、ヘキサン（２５ｍＬ）／酢酸エチル（７５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶褐色油状物として粗体（９．８４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／１）し、淡橙色粘体としてＡ３’－３（６．１８ｇ，３段階収率７３％）を得た。

[0374] [化40]



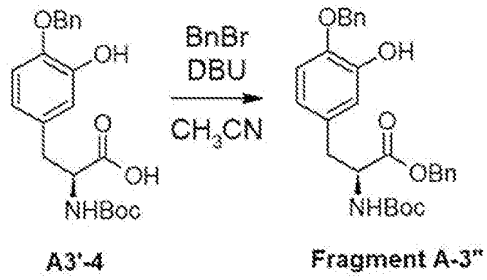
A3'-3 Ester A3'-4

窒素雰囲気下、Ａ３’－３（１．０ｅｑ．，１９．３２ｇ，３８．３６ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２００ｍＬ）溶液に氷冷下でｍ－ＣＰＢＡ（３５％水分含有，２．０ｅｑ．，１９．０ｇ，７７．０７ｍｍｏｌ）を加え、外

温６０℃で６時間撹拌した。反応液を液量が半分程度になるまで減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（２００ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体としてＥｓｔｅｒ（２４．９ｇ，粗収率１２５％）を得た。

[0375] Ｅｓｔｅｒ（１．０ｅｑ．，２４．９ｇ，３８．３６ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１００ｍＬ）／水（１００ｍＬ）混合液に氷冷下で水酸化リチウム（２．５ｅｑ．，２．３１ｇ，９６．４３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。続いて、水酸化リチウム（１．０ｅｑ．，９２９ｍｇ，３８．８０ｍｍｏｌ）を追加し、さらに２時間撹拌した。さらに水酸化リチウム（１．５ｅｑ．，１．３９ｇ，５７．８７ｍｍｏｌ）を追加し、１時間撹拌した。反応液をヘキサン（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層に氷冷下で６Ｎ塩酸水溶液（３０ｍＬ）を加え、ｐＨを２～３にした後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した。水層に６Ｎ塩酸水溶液（５ｍＬ）を加え、ｐＨを１～２にした後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色粘体として粗体（２１．６ｇ）を得た。粗体をヘキサン／酢酸エチル混合液（４／１～１／１）を用いて再結晶することで、白色固体としてＡ３’－４（１２．４ｇ，見かけ収率８３％，ｍ－ＣＰＢＡを約３０％含む）を得た。

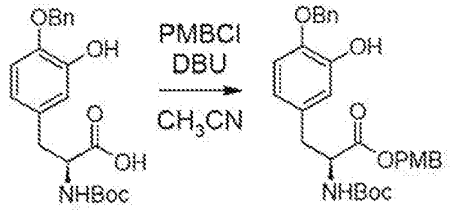
[0376] [化41]



A3'-4 Fragment A-3"

窒素雰囲気下、Ａ３”－４（１．０ｅｑ．，３．０３ｇ，ｍ－ＣＰＢＡを約３０％含む，７．８３ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４０ｍＬ）溶液に氷冷下でＤＢＵ（１．１ｅｑ，１．３ｍＬ，８．７１ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（１．１ｅｑ．，８５０μＬ，８．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液（４０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（４０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、水（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色油状物として粗体（３．７ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～３／１）し、淡黄色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３”（１．８ｇ，収率４８％）を得た。

[0377] [化42]



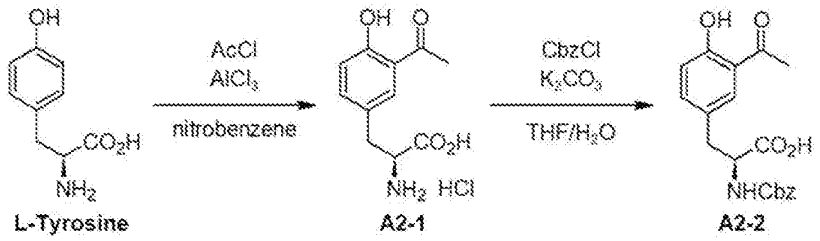
A3'-4　　Fragment A-3'

窒素雰囲気下、Ａ３’－４（１．０ｅｑ．，４．４２ｇ，Ａ３’－３の加水分解体を約３０％含む，１１．４３ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（６０ｍＬ）溶液に氷冷下でＤＢＵ（１．１ｅｑ，１．９ｍＬ，１２．７３ｍｍｏｌ）およびＰＭＢＣｌ（１．１ｅｑ．，１．７ｍＬ，１２．４８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（６０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（６．１７ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘ

キサン／酢酸エチル＝５／１～２／１）し、淡黄色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３’（３．４７ｇ，Ａ３’－３のＰＭＢエステル体を約３０％含む、見かけ収率６０％）を得た。

[0378]　（実施例２Ａ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１３の合成）

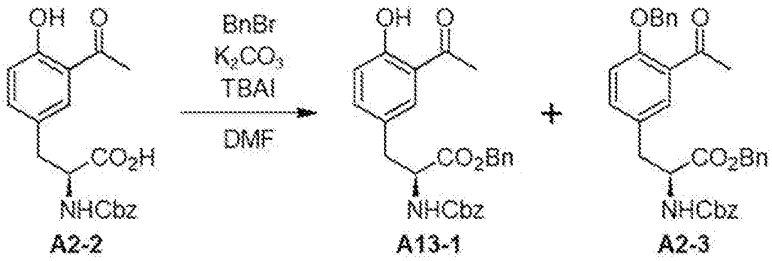
[化43]



Ｌ－ＴｙｒｏｓｉｎｅからＡ２－２の２工程は実施例２に記載の通りに行った。

[0379]　Ａ２－２からＡ１３－１への合成は以下のとおりである。

[化44]

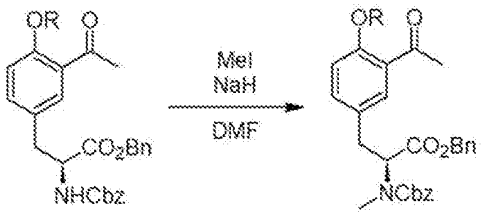


窒素雰囲気下、Ａ２－２（１．０ｅｑ．，２０．３ｇ，５５．２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１１０ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（３．０ｅｑ．，２２．９ｇ，１６６ｍｍｏｌ）、ＴＢＡＩ（０．１０ｅｑ．，２．０４ｇ，５．５２ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（２．０ｅｑ．，１３．１ｇ，１１０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液に水（２００ｍＬ）を加え、ヘキサン（５０ｍＬ）／酢酸エチル（１５０ｍＬ）混合液で２回分液抽出した。有機層を合一し、水（１００ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色液体と

して粗体（３４．３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、黄色液体としてＡ１３－１とＡ２－３の混合物（２４．３ｇ）を得た。

[0380] Ａ１３－１からＡ１３－２への合成は以下のとおりである。

[化45]



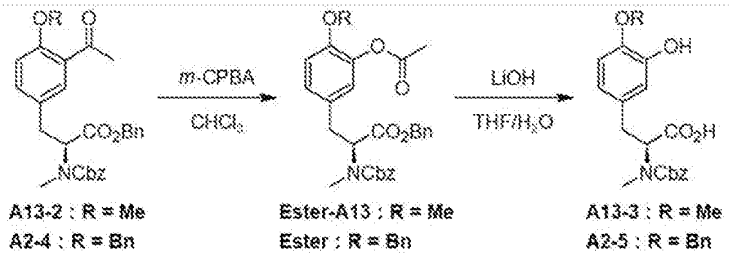
A13-1 : R = H
A2-3 : R = Bn

A13-2 : R = Me
A2-4 : R = Bn

窒素雰囲気下、Ａ１３－１とＡ２－３の混合物（１．０ｅｑ．，２４．３ｇ，４５．２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（９０ｍＬ）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（１．２ｅｑ．，２．１７ｇ，５４．３ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（３．０ｅｑ．，８．４ｍＬ，１３５ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で４時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、水（２００ｍＬ）を加えた。ヘキサン（５０ｍＬ）／酢酸エチル（１５０ｍＬ）混合液で１回、ヘキサン（４０ｍＬ）／酢酸エチル（１２０ｍＬ）混合液で１回分液抽出した。有機層を合一し、水（１００ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＡ１３－２とＡ２－４の混合物（２４．６ｇ）を得た。

[0381] Ａ１３－２からＡ１３－３への合成は以下のとおりである。

[化46]



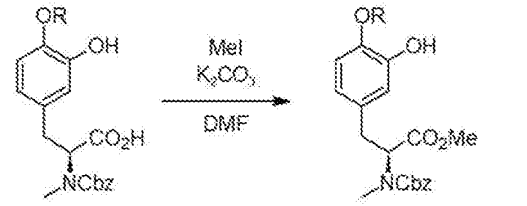
窒素雰囲気下、Ａ１３－２とＡ２－４の混合物（１．０ｅｑ．，２４．６ｇ，４４．６ｍｍｏｌとして計算）のクロロホルム（１８０ｍＬ）溶液に、室温でｍ－ＣＰＢＡ（３５％水分含有，２．０ｅｑ．，２３．７ｇ，８９．３ｍｍｏｌ）を加え、外温４５℃で１７時間撹拌した。反応液を氷冷し、２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）混合液を加えてクエンチした。反応液に酢酸エチル（５００ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（２６．２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８３／１７～５０／５０）し、黄色液体としてＥｓｔｅｒ－Ａ１３とＥｓｔｅｒの混合物（２２．２ｇ）を得た。

[0382] Ｅｓｔｅｒ－Ａ１３とＥｓｔｅｒの混合物（１．０ｅｑ．，２２．２ｇ，３９．１ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（８０ｍＬ）／水（８０ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，３．７４ｇ，１５６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した。反応液をヘキサン（１００ｍＬ）で３回分液洗浄した後、水層に２Ｎ塩酸水溶液（７２ｍＬ）を加えてｐＨを１にした。水層を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃

縮して褐色粘体としてＡ１３－３とＡ２－５の混合物（１７．９ｇ）を得た。

[0383] Ａ１３－３からＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１３への合成は以下のとおりである。

[化47]

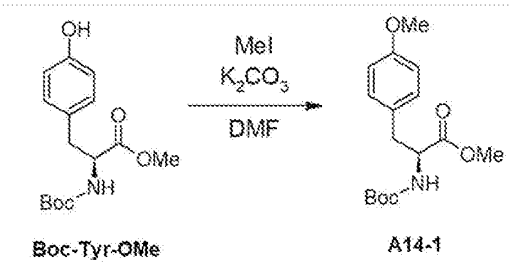


Ａ１３－３とＡ２－５の混合物（１．０ｅｑ．，１７．４ｇ，３９．１ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（８０ｍＬ）溶液に、室温で炭酸カリウム（３．１ｅｑ．，１６．６ｇ，１２０ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（１．１ｅｑ．，２．７ｍＬ，４３．４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に水（２００ｍＬ）を加え、ヘキサン（６０ｍＬ）／酢酸エチル（１８０ｍＬ）混合液で１回、ヘキサン（３０ｍＬ）／酢酸エチル（９０ｍＬ）混合液で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色粘体として粗体（１７．９ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル２００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０、２回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、褐色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１３（２．４２ｇ）と淡黄色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１０（１１．８ｇ）を得た。

[0384] （実施例２Ｂ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１４の合成）

Ｂｏｃ－Ｔｙｒ－ＯＭｅからＡ１４－１への合成は以下のとおりに行った。

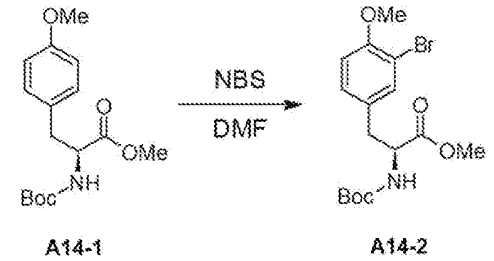
[化48]



窒素雰囲気下、Ｂｏｃ－Ｔｙｒ－ＯＭｅ（１．０ｅｑ．，１０．００ｇ，３３．８６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２．０ｅｑ．，９．３６ｇ，６７．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下でヨードメタン（１．２ｅｑ．，５．７７ｇ，４０．６５ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間、室温で３時間撹拌した。不溶解物をろ別し、ろ過残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で２回洗浄した。ろ液を水（１００ｍＬ）で１回分液洗浄し、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄色油状物としてＡ１４－１（１１．０３ｇ，ＤＭＦ４．１ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0385] Ａ１４－１からＡ１４－２への合成は以下のとおりに行った。

[化49]

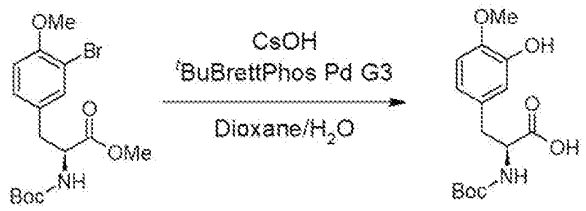


窒素雰囲気下、Ａ１４－１（１．０ｅｑ．，１．００ｇ，３．０７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、室温でＮ－ブロモスクシンイミド（１．３ｅｑ．，０．７１ｇ，３．９９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１９時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％アスコルビン酸水溶液（２０ｍＬ）、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）、５％炭酸水

素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回ずつ分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄色油状物としてＡ１４－２（１．３０ｇ，不純物を含有）を得た。

[0386] Ａ１４－２からＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１４_ＣＯＯＨへの合成は以下のとおりに行った。

[化50]

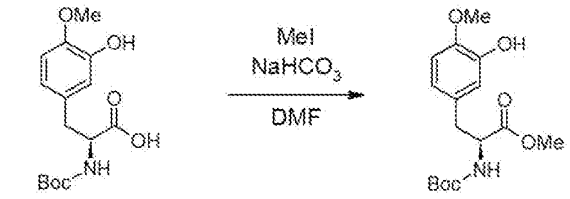


A14-2 Fragment A-14_COOH

窒素雰囲気下、Ａ１４－２（１．０ｅｑ．，１．３０ｇ，３．０７ｍｍｏｌとして計算）の１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）溶液に、室温で水酸化セシウム一水和物（５．０ｅｑ．，２．５８ｇ，１５．３６ｍｍｏｌ）の水（６ｍＬ）溶液を加え、外温１００度で０．５時間撹拌した。同温でｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（０．０５ｅｑ．，０．１３ｇ，０．１５ｍｍｏｌ、［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホン酸、シグマアルドリッチ社製）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）溶液を加え、同温で０．５時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後に水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４０ｍＬ）で３回分液洗浄した。水層にクエン酸（２．００ｇ，１０．４１ｍｍｏｌ）を加えて酢酸エチル（４０ｍＬ）で１回分液抽出し、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、褐色アモルファスとしてＦｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１４_ＣＯＯＨ（８５１ｍｇ，不純物を含有，見かけ収率８９％）を得た。

[0387] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４_ＣＯＯＨからＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４への合成は以下のとおりに行った。

[化51]



Fragment A-14_COOH　　Fragment A-14

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４_ＣＯＯＨ（１．０ｅｑ．，１．３３ｇ，４．２７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム（２．０ｅｑ．，０．７２ｇ，８．５７ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．５ｅｑ．，０．４０ｍＬ，６．４３ｍｍｏｌ）を加え、同温で２３時間撹拌した。この間、以下の通り試薬を追加した。

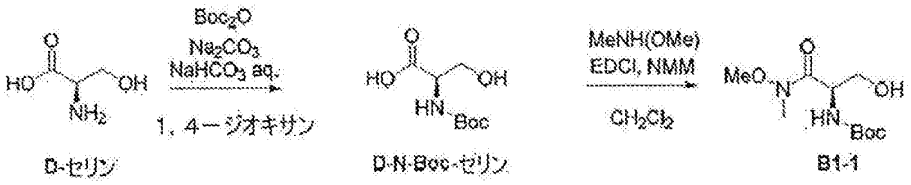
１５時間後：ヨードメタン（２．０ｅｑ．，０．５３ｍＬ，８．５１ｍｍｏｌ）

１８．５時間後：炭酸水素ナトリウム（２．０ｅｑ．，０．７２ｇ，８．５７ｍｍｏｌ）

反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．４４ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、橙色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４（９５３ｍｇ，酢酸エチル８．５ｗｔ％含有，Ａ１４－２からの換算収率６３％）を得た。

[0388] （実施例３：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１の合成）

[化52]

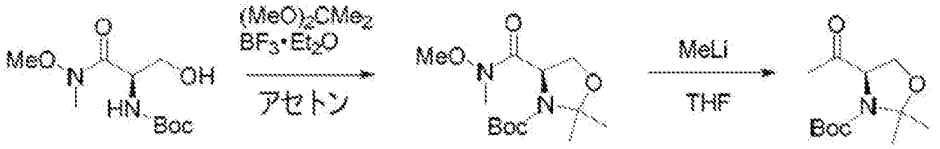


窒素雰囲気下、Ｄ－セリン（１．０ｅｑ．，２５．０ｇ，０．２３８ｍｏｌ）の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）の溶液に室温で水（１５０ｍＬ）および炭酸ナトリウム（１．０ｅｑ．，２５．２ｇ，０．２３８ｍｏｌ）を加えた。氷冷下でBoc_2O（１．２ｅｑ．，６２．４ｇ，０．２８６ｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２５ｍＬ）溶液を加え、同温で０．５時間、室温で終夜撹拌した。減圧濃縮して１，４－ジオキサンを留去後、濃縮残渣にＭＴＢＥ（２００ｍＬ）を加えて不溶解物をろ別した。ろ液の水層を回収し、水層をＭＴＢＥ（２００ｍＬ）で１回分液洗浄した後、氷冷下で濃塩酸（約２５ｍＬ）を加えてｐＨを２～３とした。塩化ナトリウム（６０ｇ）を加えた後、酢酸エチル（２００ｍＬ）で４回分液抽出した。水層に濃塩酸（５ｍＬ）および塩化ナトリウム（２０ｇ）を加えて酢酸エチル（２００ｍＬ）で４回分液抽出した。さらに水層に塩化ナトリウムおよび濃塩酸を加えた後、酢酸エチル（１００ｍＬ）で６回、酢酸エチル（５０ｍＬ）／ＴＨＦ（５０ｍＬ）で６回分液抽出した。有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して無色油状物としてＤ－Ｎ－Ｂｏｃ－セリン（５０．８１ｇ，収率９２％）を得た。

[0389] 窒素雰囲気下、Ｄ－Ｎ－Ｂｏｃ－セリン（１．０ｅｑ．，５０．８ｇ，Ｎｅｔ４４．９ｇ，０．２１９ｍｏｌ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液に、内温－１０℃でＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．０３ｅｑ．，２２．２７ｇ，０．２２８ｍｏｌ）、ＮＭＭ（１．０３ｅｑ．，２３．１０ｇ，０．２２８ｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．１ｅｑ．，４６．７４ｇ，０．２４４ｍｏｌ）を加えた。この溶液を－１０℃から室温で終夜撹拌した。反応液に、氷冷下で１Ｍ塩酸水溶液を加えて１回分液洗浄した後、

水層をジクロロメタン（１００ｍＬ）で１回分液抽出し、有機層を合一して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を再度ジクロロメタン（５０ｍＬ）で１回分液抽出して有機層を合一した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して白色固体としてＢ１－１（５０．４ｇ，収率９３％）を得た。

[0390] [化53]



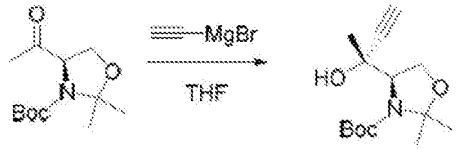
B1-1 B1-2(1) B1-2

窒素雰囲気下、Ｂ１－１（１．０ｅｑ．，５０．４ｇ，０．２０３ｍｏｌ）のアセトン（３２７ｍＬ）溶液に室温で２，２－ジメトキシプロパン（１６４ｍＬ）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（０．０６ｅｑ．，１．６４ｍＬ，０．０１３ｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン（０．１４６ｅｑ．，３．００ｇ，２９．６５ｍｍｏｌ）を加えて減圧濃縮した。濃縮残渣にＴＨＦ（１００ｍＬ）を加えて再度濃縮することを３回繰り返すことで、淡黄色油状物としてＢ１－２（１）（６０．４ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

窒素雰囲気下、Ｂ１－２（１）（１．０ｅｑ．，６０．４ｇ，０．２０３ｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（５７０ｍＬ）溶液に、内温－５７～－４０℃でメチルリチウム（１．５Ｍ　ｉｎ　Et_2O，２．０ｅｑ．，２７９ｍＬ，０．４１９ｍｍｏｌ）を４０分かけて加え、同温で２時間撹拌した。同温で反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１３０ｍＬ）を加え、室温まで昇温した後、分液洗浄した。水層を酢酸エチル（２００ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して淡黄色油状物として粗体（５１．５６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１～４／１）し、無色油状物としてＢ１－２（３４．８ｇ，収

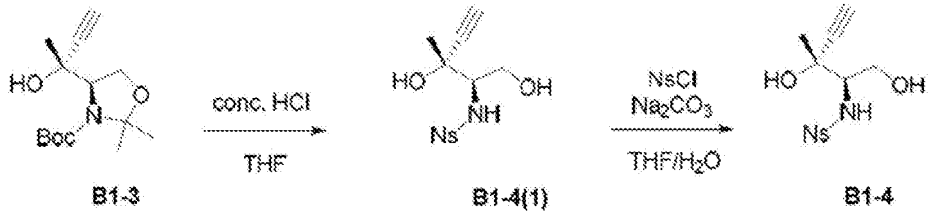
率７０％）を得た。

[0391] [化54]



窒素雰囲気下、Ｂ１－２（１．０ｅｑ．，３４．８ｇ，０．１４３ｍｏｌ）のＴＨＦ（６９６ｍＬ）溶液に、室温でエチニルマグネシウムブロミド（０．５Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．５ｅｑ．，７１５ｍＬ，０．３５８ｍｏｌ）を１．５時間かけて加え、同温で２時間撹拌した。反応液に－５５℃で、飽和塩化アンモニウム水溶液（１６０ｍＬ）を加え、－５℃まで昇温した後、減圧濃縮した。濃縮残渣に水（３００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３００ｍＬ）で１回，酢酸エチル（１５０ｍＬ）で１回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して黄色固体として粗体（４０．３６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３７０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝１００／０～２０／１）し、白色固体としてＢ１－３（ジアステレオマー混合物，３３．９ｇ，収率８８％）を得た。

[0392] [化55]

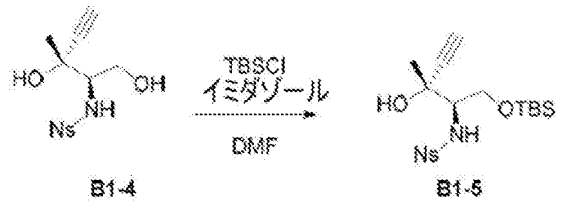


窒素雰囲気下、Ｂ１－３（ジアステレオマー混合物，１．０ｅｑ．，３３．９ｇ，０．１２６ｍｏｌ）のＴＨＦ（４５０ｍＬ）溶液に、室温で濃塩酸（１２ｅｑ．，１３０ｍＬ，１．５６ｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌し

た。反応液を減圧濃縮し、Ｂ１－４（１）の粗体溶液を得た。

[0393] 窒素雰囲気下、Ｂ１－４（１）の粗体溶液にＴＨＦ（２６０ｍＬ）および水（６５ｍＬ）を加えた。この溶液に炭酸ナトリウム（５．０ｅｑ．，６６．７０ｇ，０．６２９ｍｏｌ）およびＮｓＣｌ（１．０ｅｑ．，２７．９０ｇ，０．１２５ｍｏｌ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（６５ｍＬ）を加えて分液洗浄した後、水層を酢酸エチル（２６０ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して褐色粘体として粗体（４０．０１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～３／７）し、淡褐色粘体としてＢ１－４（ジアステレオマー混合物，３８．０５ｇ，酢酸エチル４．０ｗｔ％含有，換算収率９２％）を得た。

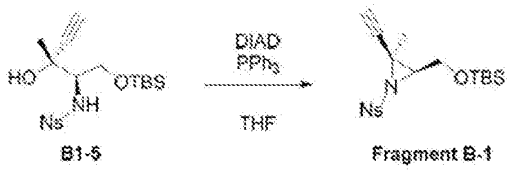
[0394] [化56]



B1-4 B1-5

窒素雰囲気下、Ｂ１－４（ジアステレオマー混合物，１．０ｅｑ．，３６．０ｇ，酢酸エチル４．０ｗｔ％含有，０．１１０ｍｏｌ）のＤＭＦ（３６０ｍＬ）溶液に、室温でイミダゾール（１．５ｅｑ．，１１．７１ｇ，０．１７２ｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（１．２ｅｑ．，２０．７４ｇ，０．１３８ｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３５０ｍＬ）および水（３００ｍＬ）を加えて１回分液抽出した後、水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して褐色粘体として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５４０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１／０～１／１）し、黄色粘体としてＢ１－５（ジアステレオマー混合物，４８．３ｇ，収率９８％）を得た。

[0395] [化57]

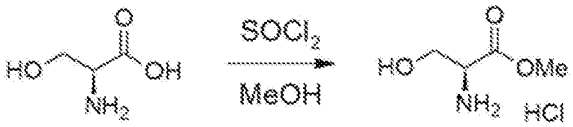


窒素雰囲気下、Ｂ１－５（ジアステレオマー混合物，１．０ｅｑ．，２４．１ｇ，０．０５６ｍｏｌ）のＴＨＦ（５６０ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリフェニルホスフィン（１．５ｅｑ．，１７．１０ｇ，０．０８５ｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（１．５ｅｑ．，１７．０９ｇ，０．０８４ｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（６５０ｍＬ）、水（３００ｍＬ）および５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）を加えて１回分液抽出した後、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して黄色油状物として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）し、白色固体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１２．６ｇ，収率５４％）を得た。また、ジアステレオマーを１６％含有する混合物として４．０９ｇ得た。

[0396] ジアステレオマー混合物（３．４１ｇ）にヘキサン（８．５ｍＬ）／ジイソプロピルエーテル（８．５ｍＬ）混合液を加え、外温４５℃に加温して溶解させた。この溶液を内温１１℃まで放冷した後、析出した固体をろ取し、固体をヘキサン（１．５ｍＬ）／ジイソプロピルエーテル（１．５ｍＬ）で１回、ヘキサン（３ｍＬ）で１回洗浄し、白色固体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（２．４１ｇ，ジアステレオマー０．７％含有，収率１０％）を得た。

[0397] （実施例４：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２の合成）

[化58]



L-セリン　　B2-1

窒素雰囲気下、氷冷下でメタノール（４７ｍＬ）に塩化チオニル（１．５ｅｑ．，５ｍＬ，６９．３５ｍｍｏｌ）を滴下した。同温でＬ－セリン（１．０ｅｑ．，５．００ｇ，４７．６６ｍｍｏｌ）を加えた後、還流条件下で２．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを留去することで淡黄色固体としてＢ２－１（７．６１ｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0398] [化59]

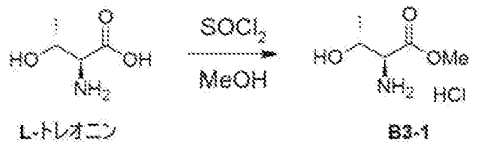


B2-1　　Fragment B-2

窒素雰囲気下、Ｂ２－１（１．０ｅｑ．，４．５６ｇ，２９．６９ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に氷冷下でトリエチルアミン（２．１ｅｑ．，８．３ｍＬ，６２．０１ｍｍｏｌ）およびＴｒＣｌ（１．０５ｅｑ．，８．７１ｇ，３１．２３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にジクロロメタン（３０ｍＬ）を加え、水（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層をジクロロメタン（６０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１０．９９ｇ）を得た。粗体に氷冷下で酢酸エチル（２０ｍＬ）およびヘキサン（４０ｍＬ）を加えた。不溶の白色固体をろ取することで、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２（７．６７ｇ，２段階収率７１％）を得た。

[0399]　（実施例５：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３の合成）

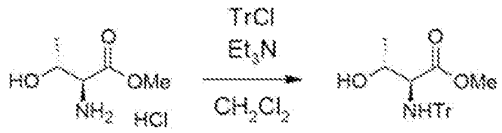
[化60]



L-トレオニン　　B3-1

窒素雰囲気下、氷冷下でメタノール（４２ｍＬ）に塩化チオニル（１．５ｅｑ．，４．５ｍＬ，６２．０３ｍｍｏｌ）を滴下した。同温でＬ－トレオニン（１．０ｅｑ．，５．０１ｇ，４２．１０ｍｍｏｌ）を加えた後、還流条件下で５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールを留去することで淡黄色固体としてＢ３－１（８．２９ｇ，粗収率１１６％）を得た。

[0400] [化61]

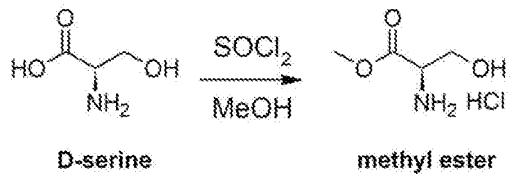


B3-1　　Fragment B-3

窒素雰囲気下、Ｂ３－１（１．０ｅｑ．，４．０１ｇ，２３．６６ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（４８ｍＬ）溶液に氷冷下でトリエチルアミン（２．１ｅｑ．，６．９ｍＬ，４９．５０ｍｍｏｌ）およびＴｒＣｌ（１．０６ｅｑ．，６．９９ｇ，２５．０８ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。氷冷下でトリエチルアミン（１．１ｅｑ．，３．６ｍＬ，２５．８３ｍｍｏｌ）およびＴｒＣｌ（０．５３ｅｑ．，３．５０ｇ，１２．５５ｍｍｏｌ）を追加し、室温でさらに１８時間撹拌した。反応液を水（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層をジクロロメタン（６０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１３．４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１）し、白色固体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３（７．２７ｇ，２段階収率８２％）を得た。

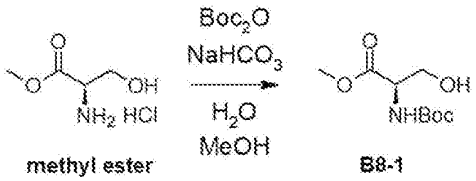
[0401] （実施例６：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－９の合成）

[化62]



窒素雰囲気下、メタノール（２４０ｍＬ）に氷冷下で塩化チオニル（１．４５ｅｑ．，２５ｍＬ，３４５ｍｍｏｌ）を加えた。同温でＤ－セリン（１．０ｅｑ．，２５ｇ，２３８ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１６．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し粗体のｍｅｔｈｙｌ　ｅｓｔｅｒ（３７ｇ）を得た。

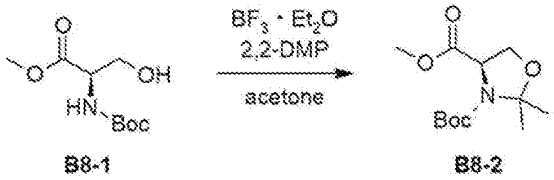
[0402] [化63]



窒素雰囲気下、ｍｅｔｈｙｌ　ｅｓｔｅｒ（１．０ｅｑ．，３７．０ｇ，２３８ｍｍｏｌとして計算）の水（１００ｍＬ）／メタノール（１００ｍＬ）混合液に氷冷下で炭酸水素ナトリウム（２．５ｅｑ．，４９．９ｇ，５９５ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（１．０５ｅｑ．，６５ｍＬ，２５０ｍｍｏｌ）を加えて、室温で５．５時間撹拌した。反応液に水（２００ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（２００ｍＬ）で２回分液抽出をした。有機層を水（１００ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し粗体としてＢ８－１（５８．７ｇ）を得た。

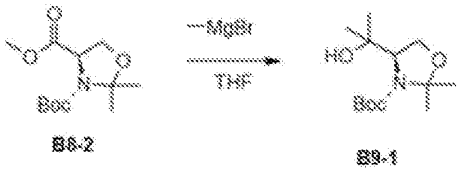
[0403]

[化64]



窒素雰囲気下、Ｂ８－１（１．０ｅｑ．，５８．７ｇ，２３８ｍｍｏｌとして計算）のアセトン（３５０ｍＬ）溶液に室温で２，２－ジメトキシプロパン（２６８ｍＬ）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（０．０５ｅｑ．，１．５ｍＬ，１１．９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン（０．０７５ｅｑ．，２．５ｍＬ，１７．９ｍｍｏｌ）を加えて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗体としてＢ８－２（６８．０ｇ）を得た。

[0404] [化65]

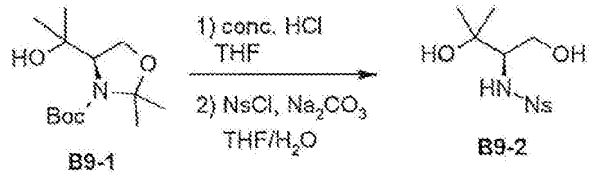


窒素雰囲気下、Ｂ８－２（１．０ｅｑ．，１６．０２ｇ，６１．０ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液に、氷冷下で臭化メチルマグネシウム（１２．４％，３．０ｅｑ．，１７６．０６ｇ，１８３ｍｍｏｌ）を１４分間かけて加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１０％塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮した。

同様の操作でＢ８－２（２．００ｇ）から得た粗体と先の濃縮残渣を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン

／酢酸エチル＝８０／２０～２０／８０）し、淡黄色油状物としてＢ９－１（１７．２２ｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，換算収率９５％）を得た。

[0405] [化66]

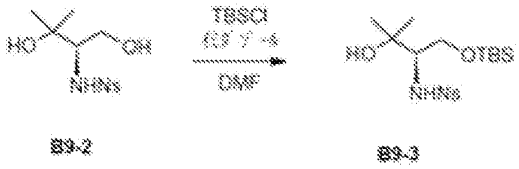


窒素雰囲気下、Ｂ９－１（１．０ｅｑ．，１６．２２ｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，６１．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２４８ｍＬ）溶液に、室温で濃塩酸（１２ｅｑ．，６２ｍＬ，７４４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間、続いて外温５０℃で３時間撹拌した後、反応液を濃縮して紫色油状物として粗体（１４．０４ｇ）を得た。

[0406] 同様の操作でＢ９－１（１．００ｇ）から得た粗体と先の粗体を合一してＴＨＦ（１３０ｍＬ）に溶解し、室温下で水（３３ｍＬ）および炭酸ナトリウム（５．０ｅｑ．，３４．５９ｇ，３２６ｍｍｏｌ）を加えてｐＨを９とした。ＮｓＣｌ（１．０ｅｑ．，１４．４６ｇ，６５．３ｍｍｏｌ）を加えて同温で１６時間撹拌した後、ＮｓＣｌ（０．３ｅｑ．，４．３４ｇ，１９．６ｍｍｏｌ）を追加し、同温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）、酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（１８０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、褐色油状物としてＢ９－２（１９．７０ｇ，不純物含有，見かけ収率９９％）を得た。

[0407]

[化67]

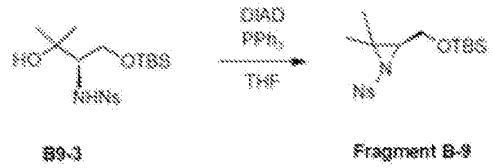


B9-2 B9-3

窒素雰囲気下、Ｂ９－２（１．０ｅｑ．，１９．５９ｇ，６４．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６５ｍＬ）溶液に、室温下でＴＢＳＣｌ（１．２ｅｑ．，１１．６４ｇ，７７．３ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（１．５ｅｑ．，６．５７ｇ，９６．６ｍｍｏｌ）を加えて同温で３０分間撹拌した。

[0408] Ｂ９－２（１００ｍｇ）を用いて同様に処理した反応液と先の反応液を合一し、酢酸エチル（１３０ｍＬ）および水（２００ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液(１５０ｍＬ)および飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮後、濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～６４／３６）し、白色粘体としてＢ９－３（２２．０９ｇ，酢酸エチル３．１ｗｔ％含有，Ｂ９－１からの３段階の換算収率７９％）を得た。

[0409] [化68]



B9-3 Fragment B-9

窒素雰囲気下、Ｂ９－３（１．０ｅｑ．，２１．９５ｇ，酢酸エチル３．１ｗｔ％含有，５０．８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．５ｅｑ．，１９．９９ｇ，７６．２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０８ｍＬ）溶液に、室温下でＤＩＡＤ（９０％，１．５ｅｑ．，１７．１２ｇ，７６．２ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。Ｂ９－３（１３０ｍｇ）を用いて同

様に処理した反応液と先の反応液を合一して減圧濃縮し、濃縮残渣を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル４８０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１０／０～５／１、２回目：順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９１／９～８５／１５）した。得られた淡赤色固体にヘキサンを加えて超音波照射し、氷冷してからろ取することで白色固体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－９（１５．０７ｇ，収率７４％）を得た。

[0410] （実施例６Ａ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－８の合成）

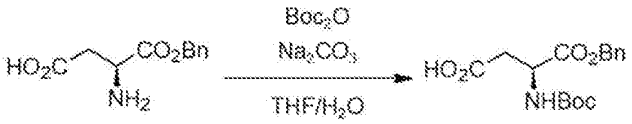
Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－８は以下のように合成を行った。

[化69]



[0411] Ｈ－Ｌ－Ａｓｐ－ＯＢｚｌからＤ８－１への合成は以下のとおりに行った。

[化70]



Ｈ－Ｌ－Ａｓｐ－ＯＢｚｌ（１．０ｅｑ．，５０１ｍｇ，２．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）／水（６ｍＬ）混合液に、室温で炭酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，４７７ｍｇ，４．５０ｍｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（１．９ｅｑ．，１．０ｍＬ，４．３５ｍｍｏｌ）を加え、同温で５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（２５ｍＬ）で２回分液抽出した。水層を合一して１Ｎ塩酸水溶液（０．５ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、減圧濃縮した。濃縮により析出した固体をろ過した後、残渣をＤＭＦで洗浄した。ろ液と洗液を合一し、減圧濃縮することで白濁油状物としてＤ８－１（７５３．３ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0412] Ｄ８－１からＤ８－２への合成は以下のとおりに行った。

[化71]

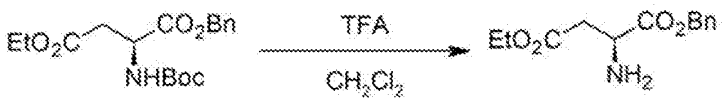


D8-1 D8-2

Ｄ８－１（１．０ｅｑ．，７５３ｍｇ，２．２４ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、ＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，４１３ｍｇ，２．６９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，５１６ｍｇ，２．６９ｍｍｏｌ）、エタノール（２．０ｅｑ．，０．２６ｍＬ，４．４５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，２７４ｍｇ，２．２４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）およびヘキサン（１０ｍＬ）を加えた後、水（２０ｍＬ）で２回、水（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色液体としてＤ８－２（５１１ｍｇ，２段階収率６５％）を得た。

[0413] Ｄ８－２からＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－８への合成は以下のとおりに行った。

[化72]



D8-2 Fragment D-8

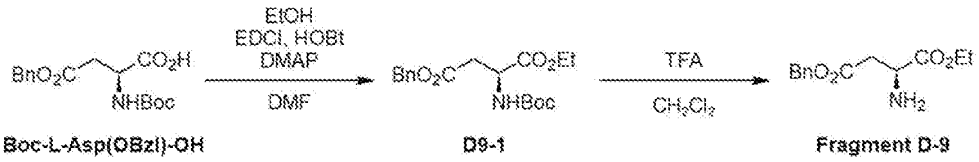
Ｄ８－２（１．０ｅｑ．，４７２ｍｇ，１．３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（９．７ｅｑ．，１．０ｍＬ，１３．１ｍｍｏｌ）を加えて、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、水（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別

し、減圧濃縮して無色透明液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－８（２２９ｍｇ，収率６８％）を得た。

[0414] （実施例６Ｂ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－９の合成）

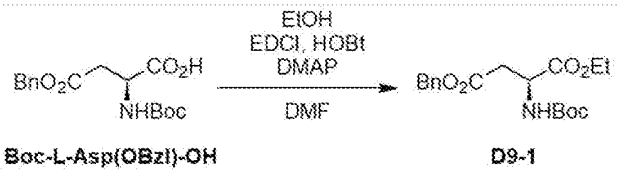
Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－９は以下のように合成を行った。

[化73]



[0415] Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨからＤ９－１への合成は以下のとおりに行った。

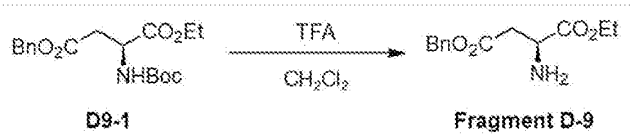
[化74]



[0416] Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（１．０ｅｑ．，８９３ｍｇ，２．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，５１０ｍｇ，３．３３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，６３９ｍｇ，３．３４ｍｍｏｌ）、エタノール（１．２ｅｑ．，１５０ｍｇ，３．２６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，３３９ｍｇ，２．７７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）およびヘキサン（１０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で２回、水（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてＤ９－１（８８１ｍｇ，収率９１％）を得た。

[0417] Ｄ９－１からＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－９への合成は以下のとおりに行った。

[化75]

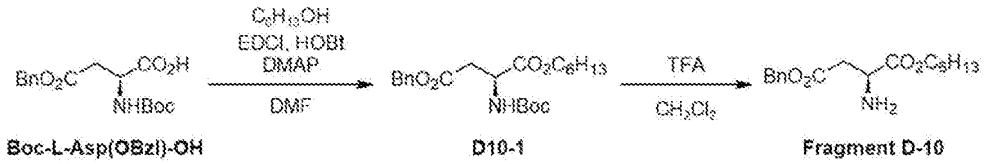


[0418] Ｄ９－１（１．０ｅｑ．，８６４ｍｇ，２．４６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１０ｅｑ．，２．８３ｇ，２４．８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２２ｍＬ）を加えてｐＨを９にした。酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－９（５２４ｍｇ，収率８５％）を得た。

[0419] （実施例６Ｃ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１０の合成）

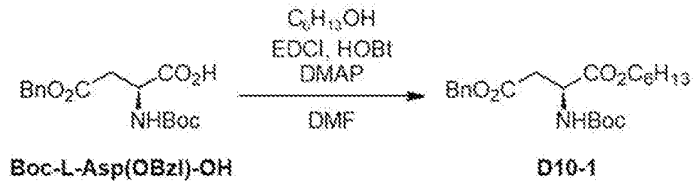
Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１０は以下のように合成を行った。

[化76]



[0420] Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨからＤ１０－１への合成は以下のとおりに行った。

[化77]

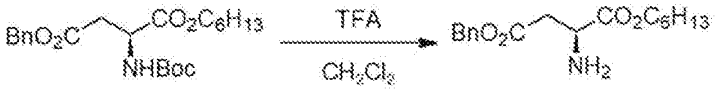


Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（１．０ｅｑ．，５．０１ｇ，１５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２．８５ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，

３．５７ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、ヘキサノール（１．２ｅｑ．，１．８９ｇ，１８．５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，１．９０ｇ，１５．６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（９０ｍＬ）およびヘキサン（３０ｍＬ）を加えた後、水（１００ｍＬ）で２回、水（５０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてＤ１０－１（６．０８ｍｇ，収率９６％）を得た。

[0421] Ｄ１０－１からＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１０への合成は以下のとおりに行った。

[化78]



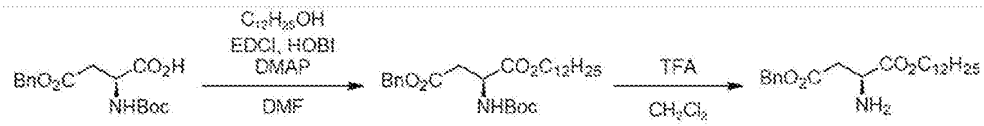
D10-1　　Fragment D-10

Ｄ１０－１（１．０ｅｑ．，６．０７ｇ，１４．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１０ｅｑ．，１７．０ｇ，１４９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１４０ｍＬ）を加えてｐＨを９にした。酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を水（５０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１０（４．４８ｇ，収率９８％）を得た。

[0422] （実施例６Ｄ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１１の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１１は以下のように合成を行った。

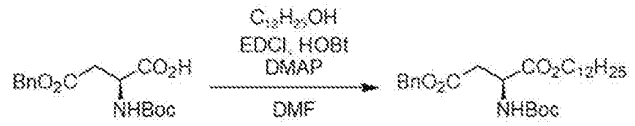
[化79]



Boc-L-Asp(OBzl)-OH　　D11-1　　Fragment D-11

[0423] Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨからＤ１１－１への合成は以下のとおりに行った。

[化80]

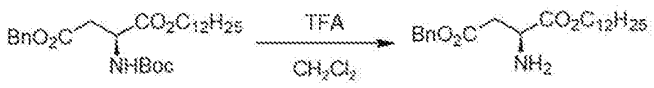


Boc-L-Asp(OBzl)-OH D11-1

Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（１．０ｅｑ．，５．０４ｇ，１５．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２．８７ｇ，１８．７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３．５９ｇ，１８．７ｍｍｏｌ）、ドデカノール（１．２ｅｑ．，３．４９ｇ，１８．７ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，１．９１ｇ，１５．６ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（９０ｍＬ）およびヘキサン（３０ｍＬ）を加えた後、水（１００ｍＬ）で２回、水（５０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてＤ１１－１（７．８７ｍｇ，粗収率１０３％）を得た。

[0424] Ｄ１１－１からＦｒａｇｍｅｎｔ Ｄ－１１への合成は以下のとおりに行った。

[化81]



D11-1 Fragment D-11

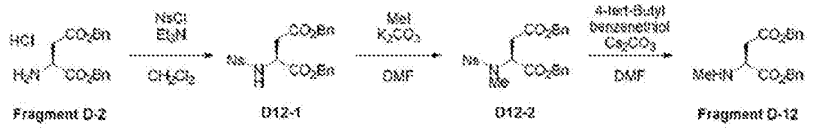
Ｄ１１－１（１．０ｅｑ．，７．８７ｇ，１５．６ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（８．０ｅｑ．，１４．２ｇ，１２４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１１３ｍＬ）を加えてｐＨを９にした。酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を水（５０ｍＬ）で２回、飽

和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体として粗体（６．５６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～２５／７５）し、淡黄色液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１１（４．７３ｇ，Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨからの２段階収率７７％）を得た。

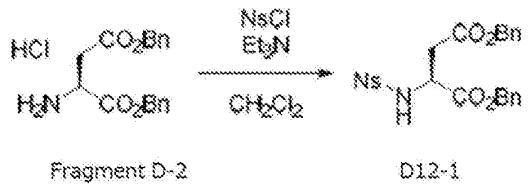
[0425]　（実施例６Ｅ：ＦｒａｇｍｅｎｔＤ－１２の合成）

ＦｒａｇｍｅｎｔＤ－１２は以下のように合成を行った。

[化82]



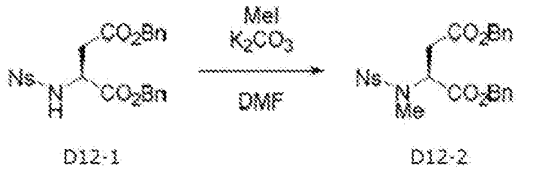
[化83]



[0426]　窒素気流下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２（１．０ｅｑ．，１０．００ｇ，２８．５８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（２．５ｅｑ．，７．２３ｇ，７１．４４ｍｍｏｌ）および、ＮｓＣｌ（１．２ｅｑ．，７．６０ｇ，３４．２９ｍｍｏｌ）を加え、同温で０．５時間、室温に昇温しながら１７時間撹拌した。反応液を水（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１４．７８ｇ）を得た。この粗体を酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解させ、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄色固体としてＤ１２－１（１４．５５ｇ，酢酸エチル０．６ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た

。

[0427] [化84]



D12-1 D12-2

窒素雰囲気下、Ｄ１２－１（１．０ｅｑ．，１４．５５ｇ，２８．５８ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（２．０ｅｑ．，７．９０ｇ，５７．１６ｍｍｏｌ）および、ヨウ化メチル（２．０ｅｑ．，８．１１ｇ，５７．１４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にトルエン（２００ｍＬ）を加え、水（２００ｍＬ）で１回、５％食塩水（２００ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色粘体としてＤ１２－２（１４．７８ｇ，ＤＭＦ０．４ｗｔ％，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２から２段階の換算収率９９％）を得た。

[0428] [化85]



D12-2 Fragment D-2

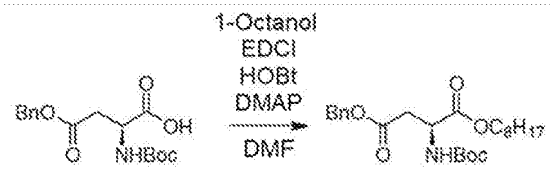
窒素雰囲気下、Ｄ１２－２（１．０ｅｑ．，１４．７８ｇ，２８．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４０ｍＬ）溶液に室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１３．８４ｇ，４２．４８ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，７．０６ｇ，４２．４６ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液にトルエン（３００ｍＬ）を加え、水（３００ｍＬ）で１回、５％炭酸カリウム水溶液（３００ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１９．６６ｇ）

をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、橙色油状物としてＦｒａｇｍｅｎｔＤ－１２（７．５２ｇ，収率８１％）を得た。

[0429] （実施例６Ｆ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１３の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１３は以下のように合成を行った。

[化86]



Boc-Asp(OBzl)-OH　　D13-1

窒素雰囲気下、Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（１．０ｅｑ．，５．００ｇ，１５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２．８５ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３．５７ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、１－オクタノール（１．２ｅｑ．，３．０ｍＬ，１９．１ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，１．８９ｇ，１５．５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にヘキサン（２５ｍＬ）および酢酸エチル（７５ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）／水（２５ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体としてＤ１３－１（７．０９ｇ）を得た。

[化87]



D13-1　　Fragment D-13

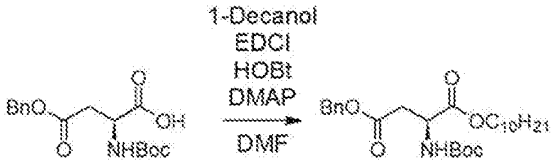
窒素雰囲気下、Ｄ１３－１（１．０ｅｑ．，７．０９ｇ，１５．５ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１０

ｅｑ．，１２．３ｍＬ，１６１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１４５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を水（５０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体の粗体（５．６２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４１ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、淡黄色液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１３（４．２０ｇ，２段階収率８１％）を得た。

[0430] （実施例６Ｇ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１４の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１４は以下のように合成を行った。

[化88]



Boc-Asp(OBzl)-OH　　D14-1

窒素雰囲気下、Ｂｏｃ－Ｌ－Ａｓｐ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（１．０ｅｑ．，５．００ｇ，１５．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２．８５ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３．５７ｇ，１８．６ｍｍｏｌ）、１－デカノール（１．２ｅｑ．，３．５ｍＬ，１８．４ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１．０ｅｑ．，１．９０ｇ，１５．５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にヘキサン（２５ｍＬ）および酢酸エチル（７５ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）／水（２５ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体としてＤ１４－１（７．８０ｇ）を得た。

[化89]



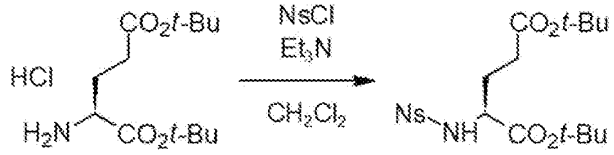
D14-1 Fragment D-14

窒素雰囲気下、Ｄ１４－１（１．０ｅｑ．，７．８０ｇ，１５．５ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１０ｅｑ．，１２．０ｍＬ，１５７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を水（５０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体の粗体（６．６１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、淡黄色液体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１４（４．００ｇ，２段階収率７１％）を得た。

[0431] （実施例６Ｈ：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１５’の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１’からＤ１５’－１への合成は以下のとおりに行った。

[化90]



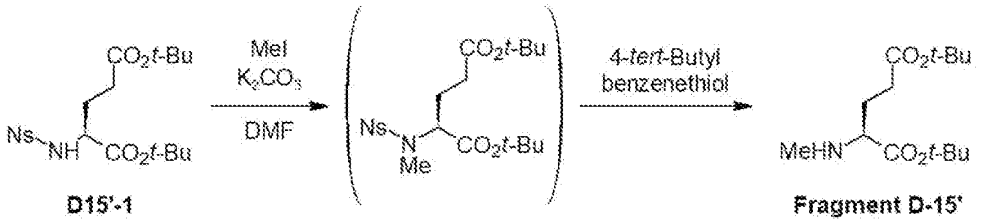
Fragment D-1' D15'-1

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１’（１．０ｅｑ．，２．００ｇ，６．７６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（２．５ｅｑ．，１．７１ｇ，１６．９ｍｍｏｌ）およびＮｓＣｌ（１．２ｅｑ．，１．８０ｇ，８．１２ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．

５時間、室温で１４時間撹拌した。減圧濃縮して大まかに溶媒を留去した後、濃縮物に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮し、褐色油状物としてＤ１５’－１（３．２５ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0432] Ｄ１５’－１からＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１５’への合成は以下のとおりに行った。

[化91]



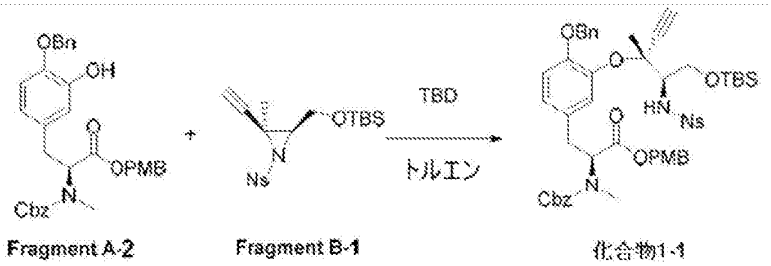
窒素雰囲気下、Ｄ１５’－１（１．０ｅｑ．，３．０５ｇ，６．３５ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（４．０ｅｑ．，３．５１ｇ，２５．４０ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１．５ｅｑ．，１．３５ｇ，９．５１ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。同温で４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（２．０ｅｑ．，２．１１ｇ，１２．６９ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間、室温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（４０ｍＬ）を加え、水（４０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で２回分液洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（５．６７ｇ）を得た。

同様の操作でＤ１５’－１（０．２０ｇ）から得た粗体（０．３３ｇ）と上記粗体を合一し、２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～３０／７０、２回目：順相シリカゲル４０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、橙色油状物としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１５’（１．８８ｇ，不純

物を含有，見かけ収率ｑｕａｎｔ．）を得た。

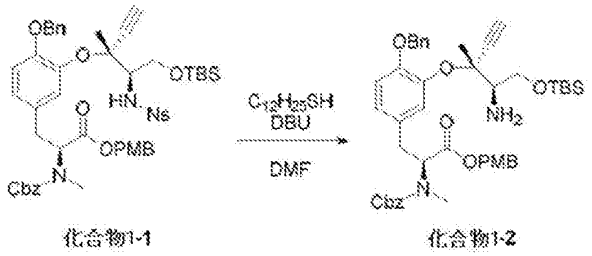
[0433] （実施例７：化合物１の合成）

[化92]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（１．０５ｅｑ．，５．８１ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，１０．２３ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，４．００ｇ，９．７４ｍｍｏｌ）のトルエン（１１１ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，１．４２ｇ，１０．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２２時間撹拌した。反応液に５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）を加えて１回分液洗浄し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）混合液で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色粘体として粗体（１０．９０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、黄色粘体として化合物１－１（８．４９ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２，ＰＭＢＯＨ，酢酸エチル含有，見かけ収率９０％）を得た。

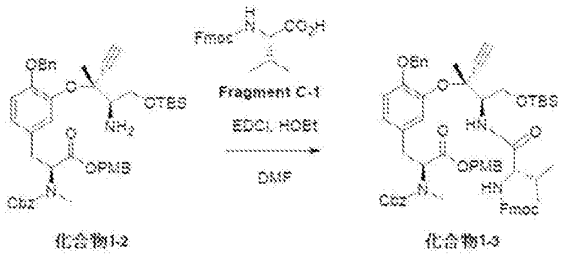
[0434] [化93]



窒素雰囲気下、化合物１－１（１．０ｅｑ．，２．９７ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２，ＰＭＢＯＨ，酢酸エチル含有，３．０７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に氷冷下で１－ドデカンチオール（６．０ｅｑ．，３．７３ｇ，１８．４３ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（６．０ｅｑ．，２．８１ｇ，１８．４６ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応液にトルエン（３０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（４０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、水層をトルエン（３０ｍＬ）で再度分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（６．５４ｇ）を得た。

同様の操作で化合物１－１（１．０３ｇ）から得た粗体（２．４７ｇ）と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、淡黄色油状物として化合物１－２（２．３２ｇ，ＰＭＢＯＨおよび酢酸エチル含有，見かけ収率７１％）を得た。

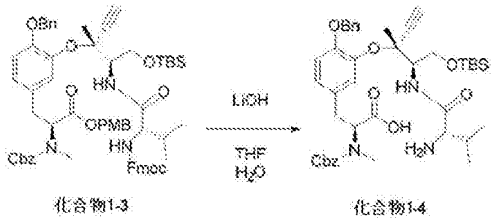
[0435] [化94]



窒素雰囲気下、化合物１－２（１．０ｅｑ．，２．３２ｇ，酢酸エチル２．１ｗｔ％含有，２．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２４ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，２．０ｅｑ．，１．３９ｇ，４．１０ｍｍｏｌ），ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，０．７９ｇ，４．１２ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，０．６３ｇ，４．１１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液にトルエン（５０ｍＬ）

および５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として粗体（３．４９ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物１－３（２．２２ｇ，収率９８％）を得た。

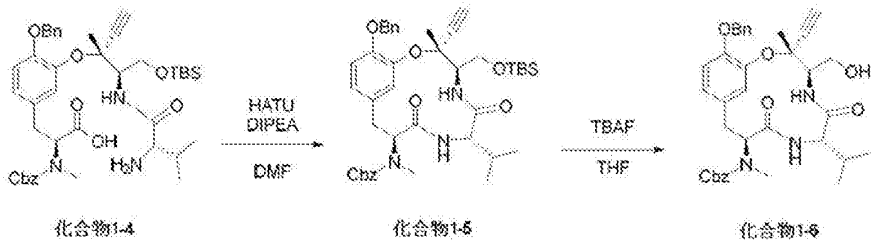
[0436] [化95]



窒素雰囲気下、化合物１－３（１．０ｅｑ．，２．２２ｇ，２．０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（４．０ｅｑ．，０．３４ｇ，８．１０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を氷冷し、５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）を加えてｐＨを３とし、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色粘体として粗体（２．４５ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９０／１０）し、白色アモルファスとして化合物１－４（１．３６ｇ，酢酸エチル４．４ｗｔ％含有，換算収率８５％）を得た。

[0437]

[化96]



化合物1-4　　化合物1-5　　化合物1-6

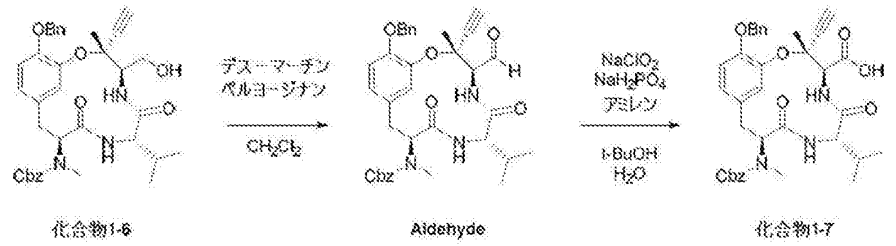
窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．６３ｇ，４．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８４２ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．１１ｇ，８．５９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物１－４（１．０ｅｑ．，０．６８ｇ，酢酸エチル４．４ｗｔ％含有，０．８５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を１７時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに１．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（１５ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして化合物１－５および化合物１－６の混合物（１．０５ｇ）を得た。

[0438] 窒素雰囲気下、化合物１－５および化合物１－６の混合物（１．０ｅｑ．，０．９５ｇ，０．７７４ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１９ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，８．０ｅｑ．，５．６３ｍＬ，６．１９３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら４時間撹拌した。反応液を氷冷し、１０％塩化アンモニウム水溶液（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色粘体として粗体（１．１９ｇ）を得た。

[0439] 同様の操作で化合物１－５および化合物１－６の混合物（０．１０ｇ，０．０８１ｍｍｏｌとして計算）から得た粗体（１０６ｍｇ）と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン

／酢酸エチル＝５０／５０）し、淡橙色固体として化合物１－６（０．６０ｇ，異性体混合物。酢酸エチル０．７ｗｔ％，ＴＢＡＦ３６．４ｗｔ％含有，化合物１－４から２段階の換算収率７０％）を得た。

[0440] [化97]



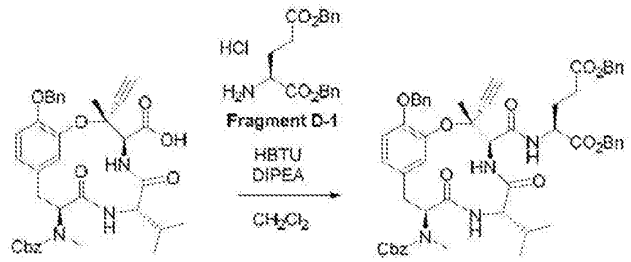
化合物1-6　Aldehyde　化合物1-7

窒素雰囲気下、化合物１－６（１．０ｅｑ．，０．６６ｇ，異性体混合物，酢酸エチル３．９ｗｔ％，ＴＢＡＦ３８．９ｗｔ％含有，０．６０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１３ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，０．３８ｇ，０．９０ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１６時間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えた後、１回分液洗浄した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（０．３９２ｇ，異性体含有）を得た。

[0441] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，０．３９ｇ，異性体含有，０．６０ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１６ｍＬ）／アミレン（４ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，０．３３ｇ，２．１２ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，０．３０ｇ，２．６５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を水（２０ｍＬ）で２回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡橙色固体として化合

物１－７（０．３５１ｇ，異性体混合物，ＴＢＡＦ１２．５ｗｔ％含有，化合物１－６から２段階の換算収率８０％）を得た。

[0442] [化98]

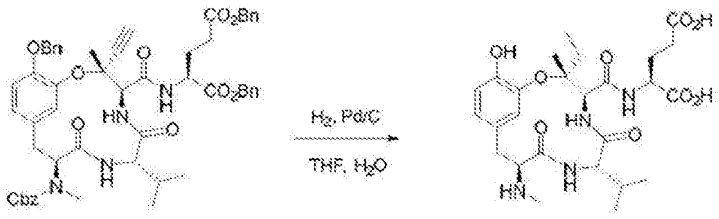


窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，１３０ｍｇ，異性体混合物，ＴＢＡＦ２４．８ｗｔ％含有，０．１５ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，８３ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，７８μＬ，０．４６ｍｍｏｌ）およびＨＢＴＵ（１．５ｅｑ．，８７ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら３．５時間撹拌した。

[0443] 同様の操作で化合物１－７（１００ｍｇ）を処理した反応液を先の反応液と合一し、トルエン（２０ｍＬ）、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）および５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した。有機層を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮し、淡褐色粘体として得た粗体（２９０ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６．５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）し、黄色粘体として化合物１－８（３７ｍｇ，収率１４％）を得た。

[0444]

[化99]



化合物1-8　　化合物1

窒素雰囲気下、化合物１－８（１．０ｅｑ．，３７ｍｇ，０．０３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．８５ｍＬ）／水（１．８５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１１．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した後、濃縮残渣にＴＨＦ（１．８５ｍＬ）／水（１．８５ｍＬ）混合液を加え、系内を窒素置換後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１１．１ｍｇ）を加えた。系内を水素置換後、同温で３時間撹拌した。反応の進行とともに目的物が固体として析出したため、ＴＦＡ（２．０ｅｑ．，６．０μＬ，０．０７８ｍｍｏｌ）を加えて目的物を溶解させた後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡橙色アモルファスとして粗体（２７ｍｇ）を得た。

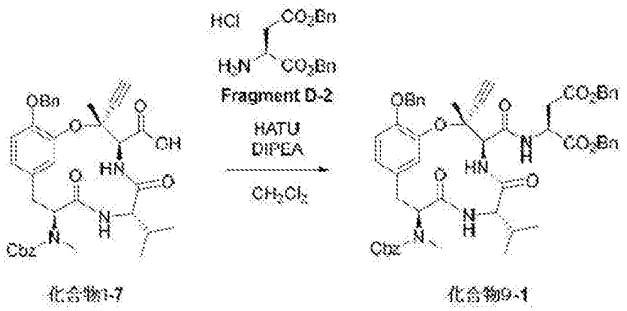
[0445] 同様の操作で化合物１－８（２１ｍｇ）から得た粗体（１５．５ｍｇ）と先の粗体を合一し、２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，１回目：０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９９／１～９０／１０，２回目：０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１のＴＦＡ塩（１８ｍｇ，収率４５％，純度９７．１％）を得た。

[0446] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９４－６．８７（ｍ，３Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，１

Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0447] （実施例８：化合物９の合成）

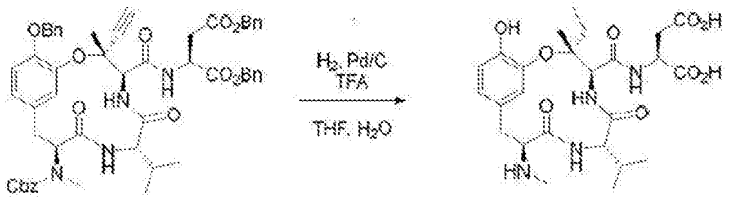
[化100]



窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，２６４ｍｇ，異性体混合物，ＴＢＡＦ１２．５ｗｔ％含有，０．３６ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，１８８ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．６ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，９１μＬ，０．５４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，２０４ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）を加え、同温で６時間撹拌した。反応液に５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液洗浄し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して得た淡褐色粘体の粗体（４９６ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，１回目：クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０，２回目：クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～８５／１５）し、低純度の化合物９－１（１２９ｍｇ）を得た。

[0448] 低純度の化合物９－１をトルエン（１０ｍＬ）に溶解し、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で５回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、黄色アモルファスとして化合物９－１（９３ｍｇ，収率２８％）を得た。

[0449] [化101]



化合物9-1 化合物9

窒素雰囲気下、化合物９－１（１．０ｅｑ．，５０ｍｇ，０．０５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）／水（２．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．５ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，８．２μＬ，０．１０７ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で２３時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．５ｍｇ）を追加して２７時間撹拌した。再度１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．５ｍｇ）を追加してさらに２４時間撹拌した。

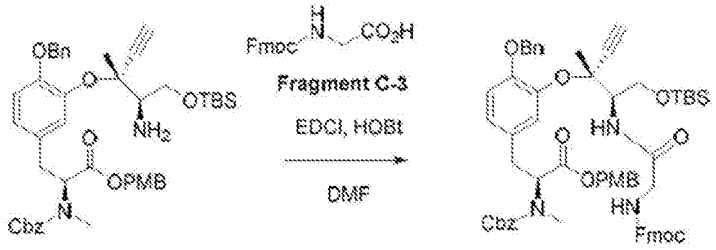
[0450] 同様の操作で化合物９－１（１０ｍｇ）を処理した反応液と先の反応液を合一し、セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して橙色粘体として粗体（５８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物９のＴＦＡ塩（３０．５ｍｇ，収率７３％，純度９７．８％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９４－６．８７（ｍ，３Ｈ），４．６６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝

１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0451] （実施例９：化合物２の合成）

[化102]

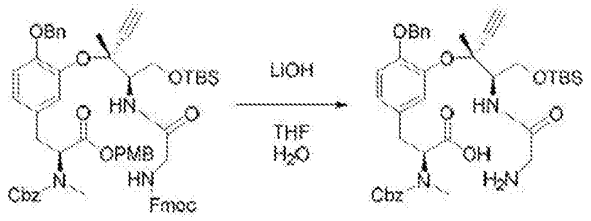


化合物1-2 化合物2-9

窒素雰囲気下、化合物１－２（１．０ｅｑ．，２．３２ｇ，ＰＭＢＯＨ，酢酸エチル含有，２．９７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（３５ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３，２．０ｅｑ．，１．７７ｇ，５．９５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，１．１４ｇ，５．９５ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，０．９１ｇ，５．９４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にトルエン（７０ｍＬ）および５％炭酸水素ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（７０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として粗体（４．５６ｇ）を得た。粗体に酢酸エチル（４５ｍＬ）を加えて超音波照射後に不溶解物をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣をＴＨＦに溶解し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物２－９（３．５０ｇ，不純物，ＴＨＦおよびＤＭＦを含有）を得た。

[0452]

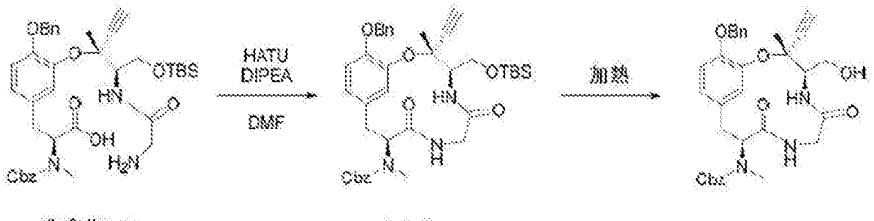
[化103]



化合物2-9　　化合物2-10

窒素雰囲気下、化合物２－９（１．０ｅｑ．，３．５０ｇ，２．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２８ｍＬ）／水（１４ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（４．０ｅｑ．，０．５０ｇ，１１．９２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を氷冷し、５％クエン酸水溶液（４５ｍＬ）を加えてｐＨを３とし、酢酸エチル（４５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色粘体として粗体（３．５５ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～７０／３０）し、淡橙色アモルファスとして化合物２－１０（１．６３ｇ，酢酸エチル７．３ｗｔ％含有，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１から４段階の換算収率４２％）を得た。

[0453] [化104]



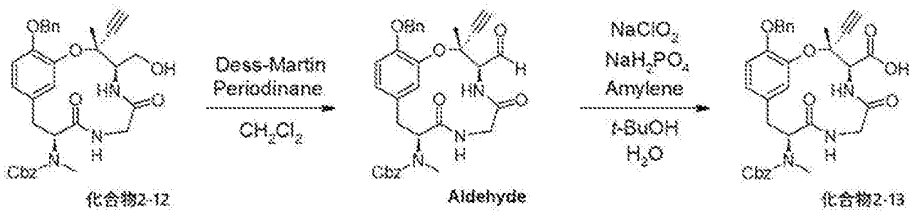
化合物2-10　　化合物2-11　　化合物2-12

窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．６３ｇ，４．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８４２ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．１１ｇ，８．５９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物２－１０（１

．０ｅｑ．，０．６６ｇ，酢酸エチル７．３ｗｔ％含有，０．８５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を１７時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに１時間撹拌した。反応液が数ｍＬになるまで減圧濃縮した。

[0454] 窒素雰囲気下、濃縮残渣を外温５０℃で１７時間、次いで外温７０℃で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色粘体として粗体（０．９８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～５／９５）し、橙色固体として化合物２－１２（０．１６８ｇ，異性体および不純物含有，化合物２－１０から２段階の見かけ収率３４％）を得た。

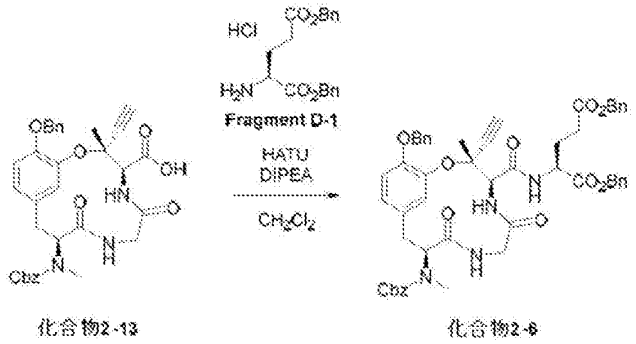
[0455] [化105]



窒素雰囲気下、化合物２－１２（１．０ｅｑ．，１６５ｍｇ，異性体および不純物含有，０．２８２ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３．３ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１７９ｍｇ，０．４２２ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２時間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加えた後、１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１３３ｍｇ，異性体含有，見かけ収率８１％）を得た。

[0456] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１３１ｍｇ，異性体含有，０．２２４ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（５．６ｍＬ）／アミレン（１．４ｍＬ）／水（１．４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１２３ｍｇ，０．７８８ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１１４ｍｇ，１．００８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）、水（１５ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して黄色固体として化合物２－１３（９７ｍｇ，異性体含有，化合物２－１２から２段階の換算収率５８％）を得た。

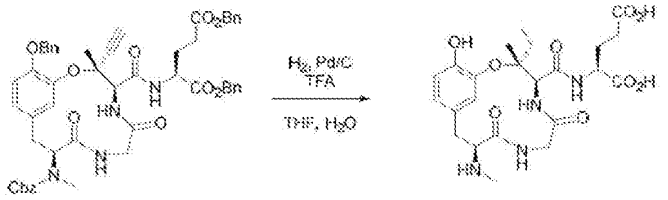
[0457] [化106]



窒素雰囲気下、化合物２－１３（１．０ｅｑ．，７９ｍｇ，異性体含有，０．１３２ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，７２ｍｇ，０．１９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，３４μＬ，０．１９７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，７５ｍｇ，０．２００ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）、５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫

酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡褐色粘体として得た粗体（１６０ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目および２回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０）し、黄色アモルファスとして化合物２－６（６７ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，酢酸エチル含有，見かけ収率５６％）を得た。

[0458] [化107]



化合物2-6　　化合物2

窒素雰囲気下、化合物２－６（１．０ｅｑ．，６４ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，酢酸エチル含有，０．０７０ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）／水（３．２ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．２ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１０．７μＬ，０．１４０ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で６６時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．２ｍｇ）を追加して２１．５時間撹拌した後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した後に再反応を行った。濃縮残渣にＴＨＦ（３．２ｍＬ）／３．２ｍＬ）混合液を加え、系内を窒素置換後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．８ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１０．７μＬ，０．１４０ｍｍｏｌ）を加えた。系内を水素置換後、同温で２３時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡褐色粘体として粗体（５９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５）した後、凍結乾燥を行い白色固体として

化合物２のＴＦＡ塩（５．２ｍｇ，収率１２％，純度９７．１％）を得た。

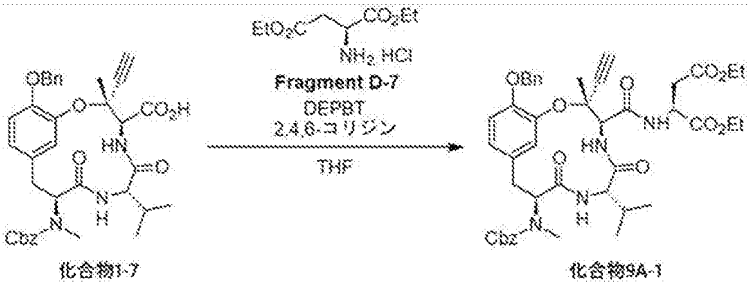
[0459] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．４５（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0460] （実施例９Ａ：化合物９Ａの合成）

化合物１－７までの工程は化合物１の合成方法と同様である。

[0461] 化合物１－７から化合物９Ａ－１

[化108]

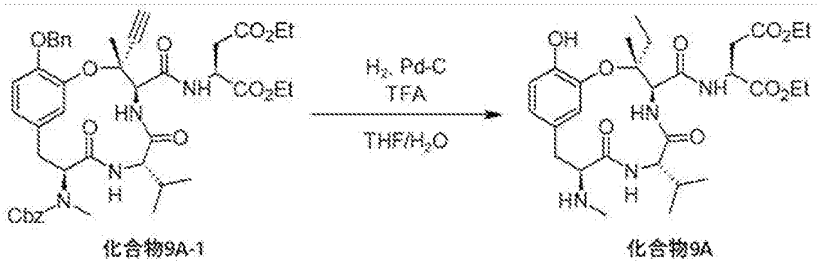


窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，８２．２ｍｇ，０．１２８ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジエチルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－７，１．５ｅｑ．，４３．２ｍｇ，０．１９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，５７．５ｍｇ，０．１９２ｍｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，４６．７ｍｇ，０．３８３ｍｍｏｌ）を加え、同温で７時間撹拌後、室温で１５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナ

トリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して緑色油状物として粗体（１６２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物９Ａ－１（４８．５ｍｇ，収率４７％）を得た。

[0462] 化合物９Ａ－１から化合物９Ａへの合成は以下のとおりに行った。

[化109]



[0463] 窒素雰囲気下、化合物９Ａ－１（１．０ｅｑ．，２０ｍｇ，０．０２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８００μＬ）/水（４０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２．０ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，３．７μＬ，０．０４８ｍｍｏｌ）を加えた。系内を水素置換し、同温で２３時間撹拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。

[0464] 化合物９Ａ－１（１．０ｅｑ．，１５ｍｇ，０．０１８ｍｍｏｌ）から同様にして得られたろ液を上記ろ液を合一して減圧濃縮して粗体を得た。得られた粗体（３６．６ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７５／２５）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＡのＴＦＡ塩（１６．３ｍｇ，収率５４％，純度９４．４％）を得た。

[0465] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９８－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．０９（ｍ，５Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．

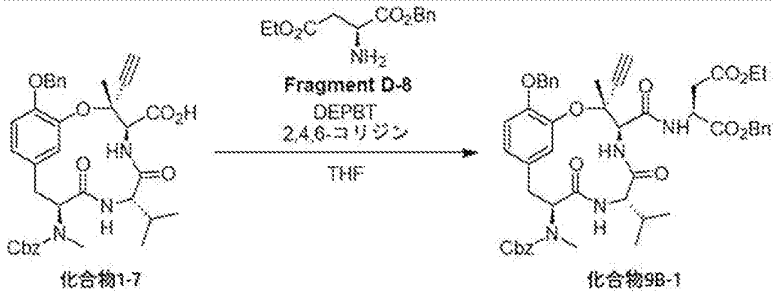
００－２．８０（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｍ，６Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0466] （実施例９Ｂ：化合物９Ｂの合成）

化合物１－７までの工程は実施例７に記載の通りに行った。

化合物１－７から化合物９Ｂ－１への合成は以下のとおりに行った。

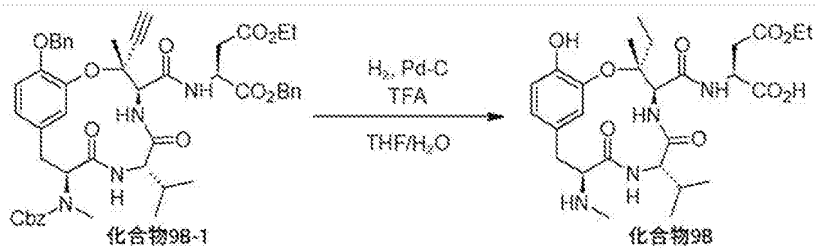
[化110]



窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，７８．０ｍｇ，０．１２２ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－８（１．５ｅｑ．，４７．２ｍｇ，０．１８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，５５．０ｍｇ，０．１８４ｍｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，４４．２ｍｇ，０．３６４ｍｍｏｌ）を加え、同温で６時間撹拌後、室温で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して緑色油状物として粗体（１６６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物９Ｂ－１（５４．５ｍｇ，収率５１％）を得た。

[0467] 化合物９Ｂ－１から化合物９Ｂへの合成は以下のとおりに行った。

[化111]



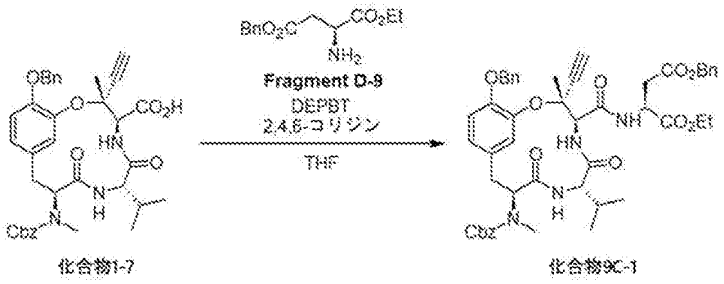
[0468] 窒素雰囲気下、化合物９Ｂ－１（１．０ｅｑ．，３９ｍｇ，０．０４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５６０μＬ）／水（７８μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．９ｍｇ）およびＴＦＡ（５．０ｅｑ．，１７μＬ，０．２２３ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で４時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（３５ｍｇ）を得た。同様の操作で化合物９Ｂ－１（１５ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）から得られた粗体（１７ｍｇ）と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８０／２０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＢのＴＦＡ塩（２４．３ｍｇ，収率５８％，純度９５．２％）を得た。

[0469] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９７－６．８６（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0470] （実施例９Ｃ：化合物９Ｃの合成）

化合物１－７から化合物９Ｃ－１への合成は以下のとおりに行った。

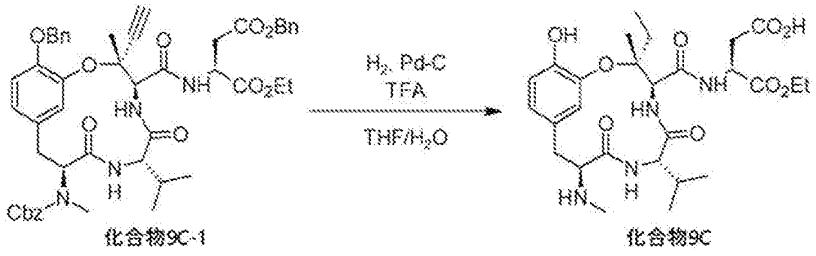
[化112]



[0471] 窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，５９．７ｍｇ，９３．０μｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－９（１．５ｅｑ．，３４．６ｍｇ，１３８μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，４２．７ｍｇ，１４３μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，３４．０ｍｇ，２８１μｍｏｌ）を加え、同温で５時間撹拌後、室温で１５．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して緑色油状物として粗体（１７１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物９Ｃ－１（４２．３ｍｇ，収率５６％）を得た。

[0472] 化合物９－１から化合物９Ｃへの合成は以下のとおりに行った。

[化113]



窒素雰囲気下、化合物９Ｃ－１（１．０ｅｑ．，４１ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６４０μＬ）／水（８２μＬ）混合液に、室温で１０

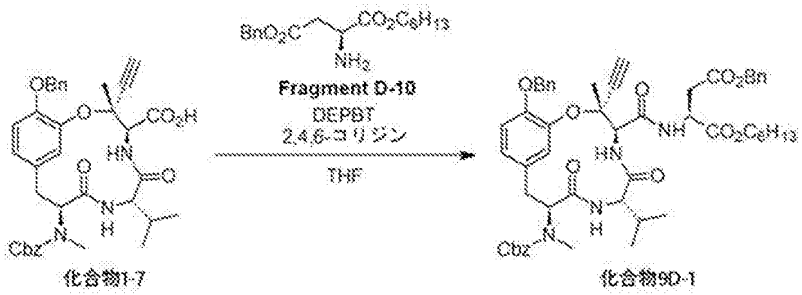
％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．１ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，７．２μＬ，０．０９４ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（３５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８０／２０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＣのＴＦＡ塩（２９．０ｍｇ，収率９１％，純度９６．０％）を得た。

[0473] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９８－６．８５（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0474] （実施例９Ｄ：化合物９Ｄの合成）

化合物１－７は実施例７に記載の通り合成した。化合物１－７から化合物９Ｄ－１への合成は以下のとおりに行った。

[化114]

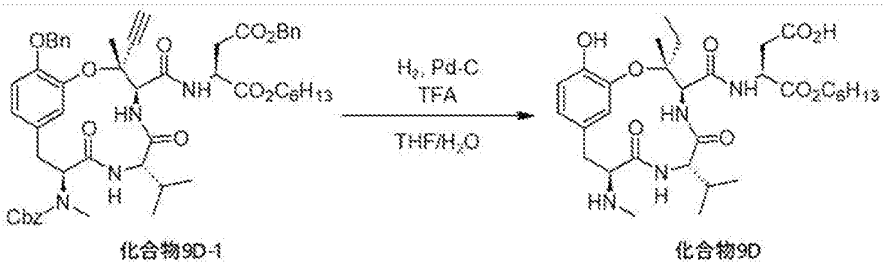


窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，６９．０ｍｇ，１０８μｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１０（１．５ｅｑ．，５０．１ｍｇ，

１６３μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，４８．８ｍｇ，１６３μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，３８．６ｍｇ，３１９μｍｏｌ）を加え、同温で６時間撹拌後、室温で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して緑色油状物として粗体（１５２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物９Ｄ－１（５４．０ｍｇ，収率５４％）を得た。

[0475] 化合物９Ｄ－１から化合物９Ｄへの合成は以下のとおりに行った。

[化115]



化合物9D-1 化合物9D

化合物９Ｄ－１（１．０ｅｑ．，３８．０ｍｇ，０．０４１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６００μＬ）／水（８０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．８ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，６．３μＬ，０．０８２ｍｍｏｌ）を加えた。系内を水素置換し、同温で１９時間撹拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。得られた粗体（３２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＤのＴＦＡ塩（１４．９ｍｇ，収率５０％，純度９５．６％）を得た。

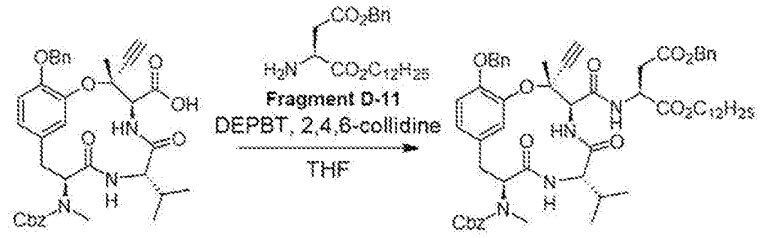
[0476] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９６－６．８６（ｍ，３Ｈ）

，４．２２－４．０９（ｍ，３Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８８（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，５Ｈ），１．３８－１．１９（ｍ，６Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９０－０．８０（ｍ，６Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0477] （実施例９Ｅ：化合物９Ｅの合成）

化合物９Ｅの合成を行った。

[化116]

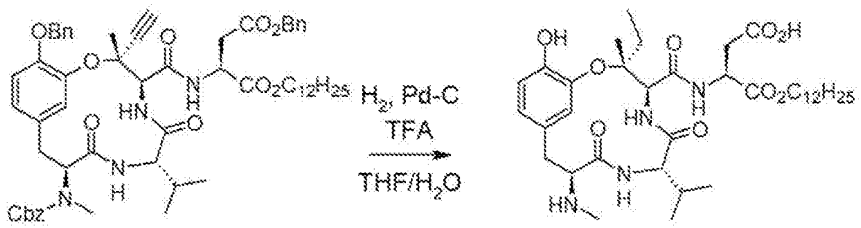


化合物1-7　　化合物9E-1

窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，９０．３ｍｇ，１４１μｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１１（１．４ｅｑ，７８．５ｍｇ，２００μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．４ｍＬ）溶液に氷冷下で２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，５５μＬ，４１８μｍｏｌ）およびＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，６２．９ｍｇ，２１０μｍｏｌ）を加えて氷冷下で７時間撹拌した後、室温で１６．５時間撹拌した。室温でＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１１（０．５ｅｑ．，２７．１ｍｇ，６９μｍｏｌ）加えた後、氷冷下でＤＥＰＢＴ（０．５ｅｑ．，２２．５ｍｇ，７５μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した後、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１．５ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回，酢酸エチル（４ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で２回、水（２ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（

２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで深緑粘体として粗体（２４４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル４．９ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、淡黄色透明粘体として化合物９Ｅ－１（７１．３ｍｇ，収率５０％）を得た。

[0478] [化117]



化合物9E-1　　化合物9E

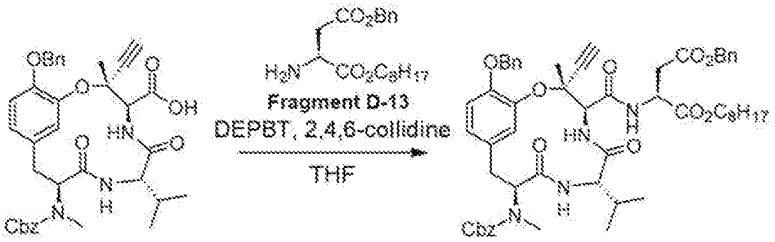
化合物９Ｅ－１（１．０ｅｑ．，５３ｍｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２２００μＬ）／水（１１０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．３ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，８．０μＬ，０．１０４ｍｍｏｌ）を加えた。系内を水素置換し、同温で２３時間撹拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（４４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～５０／５０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＥのＴＦＡ塩（３６．６ｍｇ，収率８６％，純度９４．３％）を得た。

[0479] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７２（ｍ，３Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．０

Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．１４（ｍ，２１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９２－０．７３（ｍ，９Ｈ）

[0480] （実施例９Ｆ：化合物９Ｆの合成）

[化118]

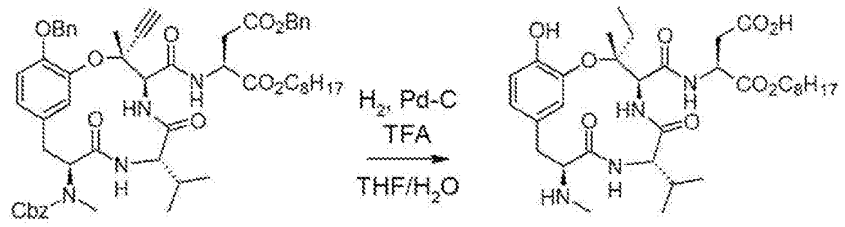


化合物1-7 化合物9F-1

窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，９３．３ｍｇ，１４１μｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１３（１．６ｅｑ，７５．６ｍｇ，２２５μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．４５ｍＬ）溶液に氷冷下で２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，５７μＬ，４３３μｍｏｌ）およびＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，６５．８ｍｇ，２２０μｍｏｌ）を加えて氷冷下で６時間撹拌した後、室温で１６時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２．０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（６ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で２回、水（３ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで深緑粘体として粗体（２３８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル５．２ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物９Ｆ－１（７３．３ｍｇ，収率５３％）を得た。

[0481]

[化119]



化合物9F-1　　化合物9F

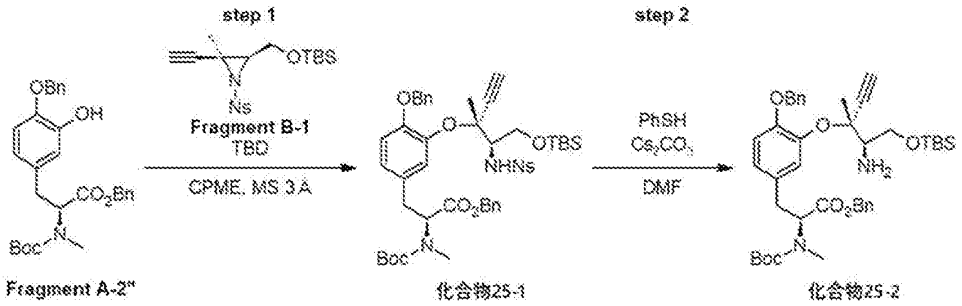
窒素雰囲気下、化合物９Ｆ－１（１．０ｅｑ．，７２ｍｇ，０．０７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２８８０μＬ）／水（１４４μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，７ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，２５．５μＬ，０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。系内を水素置換し、同温で７時間撹拌した後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（５９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～５５／４５）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＦのＴＦＡ塩（３１．４ｍｇ，収率５５％，純度９５．４％）を得た。

[0482] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，３Ｈ），４．８６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．１６（ｍ，１３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），

０．９２－０．７５（ｍ，９Ｈ）．

[0483] （実施例９Ｇ：化合物９Ｇの合成）

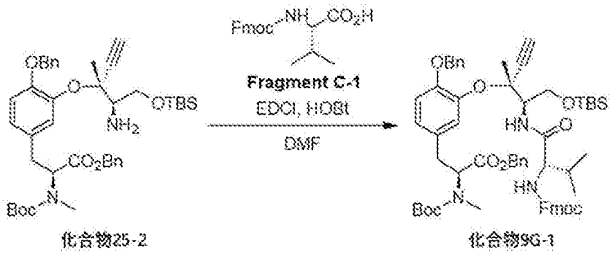
[化120]



[0484] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－２”から化合物２５－２の２工程は下記実施例２９Ｂに記載のとおりであった。

[0485] 化合物２５－２から化合物９Ｇ－１への合成は以下のとおりに行った。

[化121]

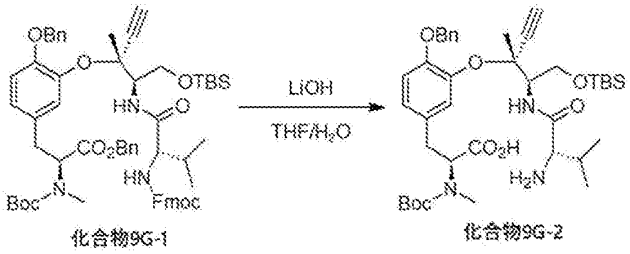


化合物２５－２（１．０ｅｑ．，１．０３ｇ，１．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２６５ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３３３ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｃ－１，１．２ｅｑ．，５８７ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応液にヘキサン（１５ｍＬ）／酢酸エチル（４５ｍＬ）混合液を加え、水（４０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして化合物９Ｇ－１（１．７１ｇ，粗収率１１５％）を得

た。

[0486] 化合物９Ｇ－１から化合物９Ｇ－２への合成は以下のとおりに行った。

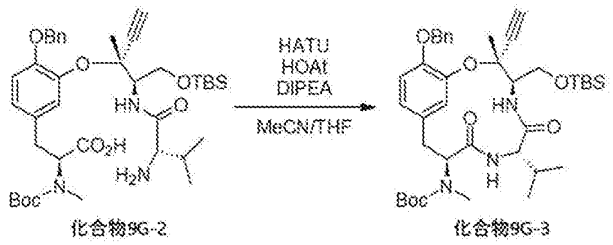
[化122]



化合物９Ｇ－１（１．０ｅｑ．，１．７１ｇ，１．４４ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１０ｍＬ）／水（５ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（６．０ｅｑ．，２０７ｍｇ，８．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（５．０ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、褐色粘状として粗体（１．８４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～４０／６０）し、淡褐色アモルファスとして化合物９Ｇ－２（１．０６ｇ，２段階収率１０２％）を得た。

[0487] 化合物９Ｇ－２から化合物９Ｇ－３への合成は以下のとおりに行った。

[化123]

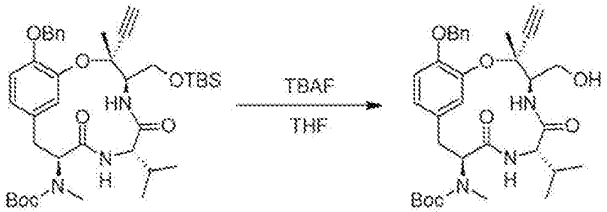


化合物９Ｇ－２（１．０ｅｑ．，１．０５ｍｇ，１．４４ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１４．５ｍＬ）／ＴＨＦ（１４．５ｍＬ）混合液

を室温で、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，１．１０ｇ，２．８８ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．０ｅｑ．，３９１ｍｇ，２．８７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，０．４９ｍＬ，２．８９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７１８ｍＬ）溶液に約１００μＬ／ｍｉｎで５時間かけて滴下した後、室温で１５．５時間撹拌した。反応液を約２５０ｍＬになるまで減圧濃縮した後、酢酸エチル（２００ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）混合液で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、赤褐色粘体として粗体（１．９２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物９Ｇ－３（２３１ｍｇ，３段階収率２３％）を得た。

[0488] 化合物９Ｇ－３から化合物９Ｇ－４への合成は以下のとおりに行った。

[化124]



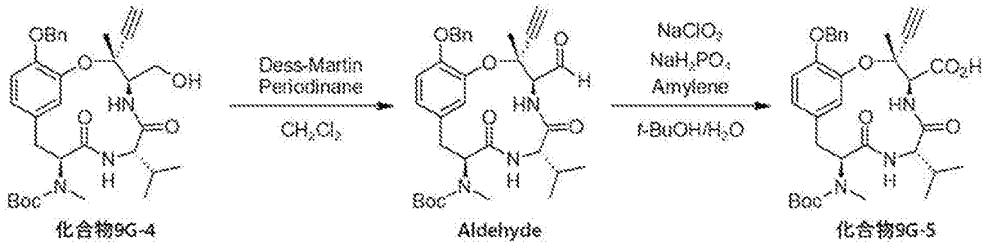
化合物9G-3 化合物9G-4

化合物９Ｇ－３（１．０ｅｑ．，２３０ｍｇ，０．３２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．５ｅｑ．，０．８１ｍＬ，０．８１０ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、淡黄色アモルファスとして粗体（２１４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５

０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物９Ｇ－４（１９１ｍｇ，収率９９％）を得た。

[0489] 化合物９Ｇ－４から化合物９Ｇ－５への合成は以下のとおりに行った。

[化125]



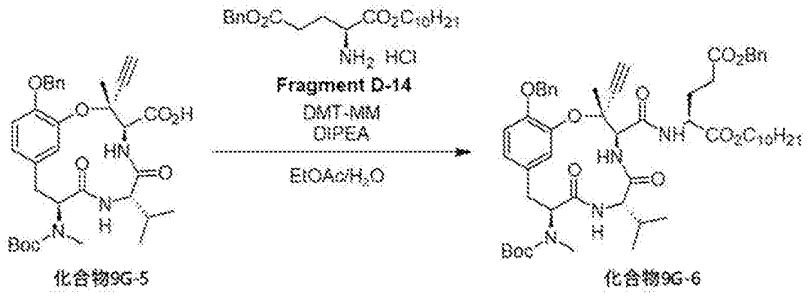
窒素雰囲気下、化合物９Ｇ－４（１．０ｅｑ．，１８９ｍｇ，０．３１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，２０３ｍｇ，０．４７７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液を加えてクエンチし、ジクロロメタン（２０ｍＬ）で１回、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１８７ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0490] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１８６ｍｇ，０．３１４ｍｍｏｌ）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，１６７ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１６０ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、白色アモルファス

として粗体（２１５ｍｇ，収率９９％）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３３／６７）し、白色アモルファスとして化合物９Ｇ－５（１７８ｍｇ，収率９３％）を得た。

[0491] 化合物９Ｇ－５から化合物９Ｇ－６への合成は以下のとおりに行った。

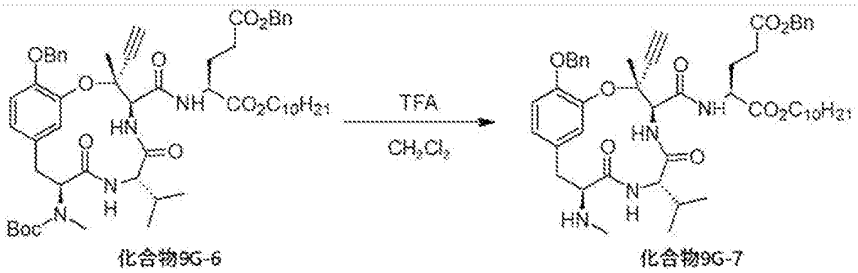
[化126]



化合物９Ｇ－５（１．０ｅｑ．，１７７ｍｇ，０．２９１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．８ｍＬ）／水（５４０μＬ）混合液に、室温でＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１４（１．５ｅｑ．，１６４ｍｇ，０．４３５ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，０．１２ｍＬ，０．７０６ｍｍｏｌ）を加えて１０分間撹拌した後、ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１３８ｍｇ，０．４９７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（１５ｍＬ）で１回、水（１０ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で１回、水（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色油状物として粗体（３６０ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６７／３３、２回目：順相シリカゲル４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物９Ｇ－６（２３５ｍｇ，収率８３％）を得た。

[0492] 化合物９Ｇ－６から化合物９Ｇ－７への合成は以下のとおりに行った。

[化127]

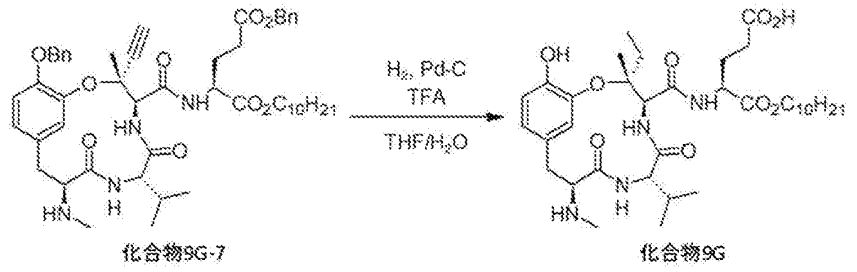


化合物9G-6　　化合物9G-7

化合物９Ｇ－６（１．０ｅｑ．，２３５ｍｇ，０．２４３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．４ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（９．７ｅｑ．，０．１８ｍＬ，２．３５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。その後、ＴＦＡ（９．７ｅｑ．，０．１８ｍＬ，２．３５ｍｍｏｌ）を追加し、同温で７時間撹拌した。反応液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）を加えてｐＨを８にした。反応液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、淡黄色アモルファスとして化合物９Ｇ－７（２１０ｍｇ，収率９９％）を得た。

[0493]　化合物９Ｇ－７から化合物９Ｇへの合成は以下のとおりに行った。

[化128]



化合物9G-7　　化合物9G

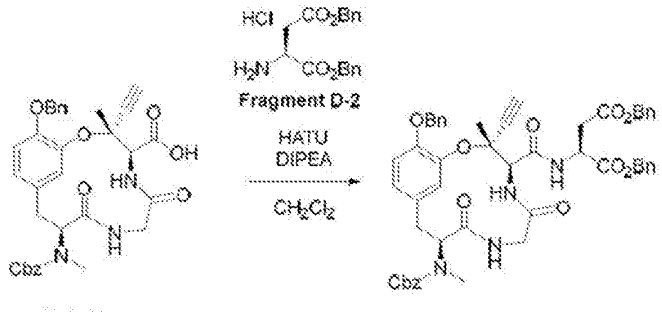
窒素雰囲気下、化合物９Ｇ－７（１．０ｅｑ．，１８６ｍｇ，０．２１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．４ｍＬ）／水（３７０μＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（５．０ｅｑ．，８３μＬ，１．０８５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイ

プ，５０％含水品，１８．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で６．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（１７１ｍｇ）を得た。同様の操作で化合物９Ｇ－７（４０ｍｇ）から得られた粗体（４０ｍｇ）と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～５５／４５）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物９ＧのＴＦＡ塩（１０７ｍｇ，収率５１％，純度９６．４％）を得た。

[0494] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０－６．７５（ｍ，３Ｈ），４．８７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６０－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．１５（ｍ，１７Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９２－０．７４（ｍ，９Ｈ）．

[0495] （実施例１０：化合物１０の合成）

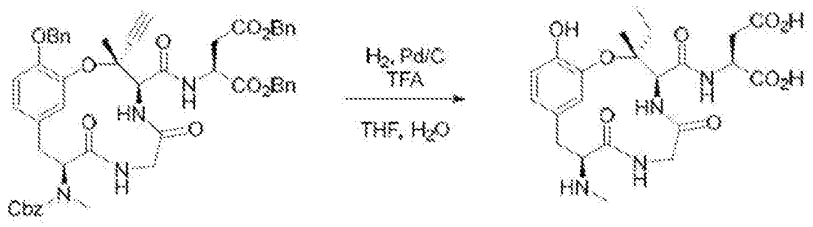
[化129]



化合物2-13　　化合物10-1

窒素雰囲気下、化合物２－１３（１．０ｅｑ．，９５ｍｇ，異性体含有，０．１５８ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，８３ｍｇ，０．２３７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，４０μＬ，０．２３５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，９０ｍｇ，０．２３７ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら３時間撹拌した。反応液に５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した後、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡褐色粘体として得た粗体（１９７ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝４０／６０，２回目：NH_2シリカゲル６．５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝４０／６０～０／１００）し、白色固体として化合物１０－１（５４ｍｇ，ヘキサン５．０ｗｔ％含有，換算収率３６％）を得た。

[0496] [化130]



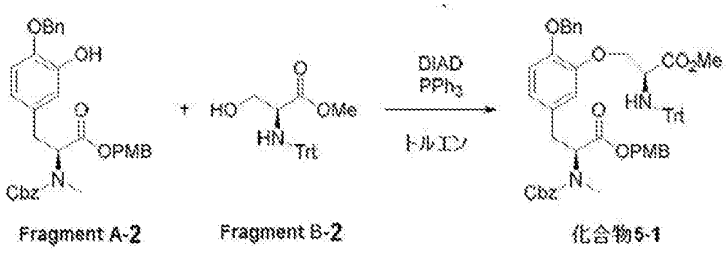
窒素雰囲気下、化合物１０－１（１．０ｅｑ．，５２ｍｇ，ヘキサン５．０ｗｔ％含有，０．０５５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）／水（２．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．６ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，８．４μＬ，０．１１０ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で２５時間撹拌した。ＴＨＦ（２．５ｍＬ）を追加し、さらに６４時間撹拌した。

１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．６ｍｇ）を追加して２４時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して淡橙色粘体として粗体（４１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１０のＴＦＡ塩（１８．３ｍｇ，収率５４％，純度９９．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．４４（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0497] （実施例１１：化合物５の合成）

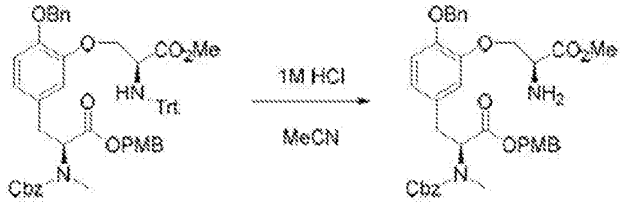
[化131]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（１．０ｅｑ．，２．８１ｇ，５．０６ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２（１．５ｅｑ．，２．７４ｇ，７．５８ｍｍｏｌ）のトルエン（２８ｍＬ）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（１．５ｅｑ．，１．９９ｇ，７．５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（１．５ｅｑ．，１．６３ｍＬ，７．５８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１５分、外温７５℃で２時間撹拌した。トリフェニルホスフィン（０．７５

ｅｑ．，０．９９ｇ，３．７７ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（１．５ｅｑ．，０．８１ｍＬ，３．７７ｍｍｏｌ）を加えてさらに０．５時間撹拌し、反応液を放冷した後、減圧濃縮した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～６７／３３）し、淡黄褐色油状物として化合物５－１（５．９５ｇ，不純物含有，見かけ収率１３０％）を得た。

[0498] [化132]

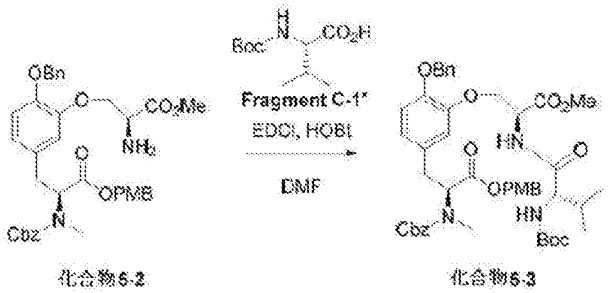


化合物5-1　　化合物5-2

窒素雰囲気下、化合物５－１（１．０ｅｑ．，５．３５ｇ，不純物含有，４．５５ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４５ｍＬ）溶液に氷冷下で１Ｍ塩酸水溶液（１．１ｅｑ．，５．００ｍＬ，５．００ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を数滴加えてｐＨを５～７とした後、減圧濃縮した。濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄褐色油状物として粗体（５．４２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，クロロホルム／アセトニトリル＝９０／１０～８０／２０）し、淡黄色油状物として化合物５－２（１．５９ｇ，不純物含有，見かけ収率７５％）を得た。

[0499]

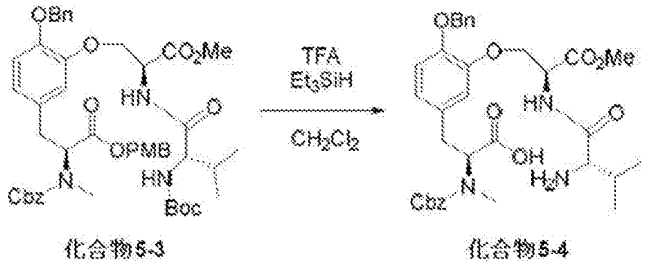
[化133]



化合物5-2　　化合物5-3

窒素雰囲気下、化合物５－２（１．０ｅｑ．，０．８０ｇ，不純物含有，１．２２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液にＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１’，２．０ｅｑ．，５２８ｍｇ，２．４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，４６６ｍｇ，２．４３ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，３７２ｍｇ，２．４３ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応液に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色油状物として粗体（１．５０ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０，２回目：逆相シリカゲル１２０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物５－３（０．７４ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２から３段階の収率３８％）を得た。

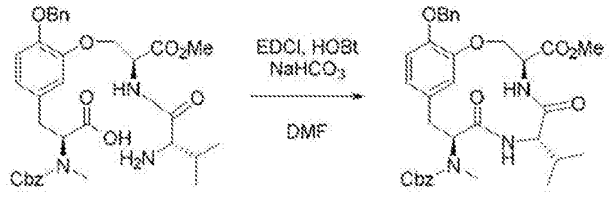
[0500] [化134]



化合物5-3　　化合物5-4

窒素雰囲気下、化合物５－３（１．０ｅｑ．，０．７４ｇ，０．８７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７．５ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，３．３５ｍＬ，２１．０３ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（３．７５ｍＬ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）を加えて減圧濃縮する操作を２回行った。濃縮残渣に１，４－ジオキサンを加えて減圧濃縮する操作を３回行い、無色油状物として化合物５－４（１．３９ｇ）を得た。

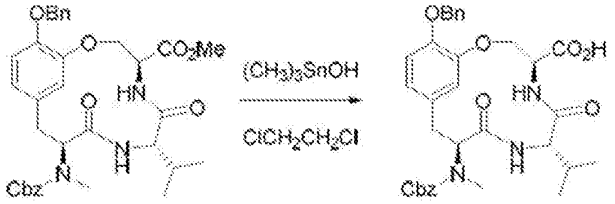
[0501] [化135]



化合物 5-4　　化合物 5-5

窒素雰囲気下、ＥＤＣＩ（５．０ｅｑ．，８３０ｍｇ，４．３３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（５．０ｅｑ．，６６３ｍｇ，７．３３ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１０．０ｅｑ．，７２６ｍｇ，８．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８００ｍＬ）溶液に、室温で化合物５－４（１．０ｅｑ．，１．３９ｇ，０．８６５ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（６５ｍＬ）溶液を２時間かけて加え、滴下完了後、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄土色固体として粗体（０．７１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～８０／２０）し、白色固体として化合物５－５（２２６ｍｇ，不純物含有，化合物５－３から２段階の見かけ収率４２％）を得た。

[0502] [化136]

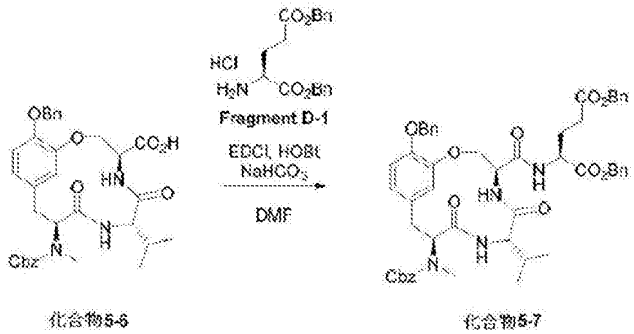


化合物5-5 化合物5-6

窒素雰囲気下、化合物５－５（１．０ｅｑ．，１３８ｍｇ，不純物含有，０．２２ｍｍｏｌとして計算）の１，２－ジクロロエタン（３．４５ｍＬ）溶液に水酸化トリメチルスズ（４．０ｅｑ．，１５９ｍｇ，０．８８ｍｍｏｌ）を加え、外温８０℃で４時間撹拌した。反応液を放冷し、酢酸エチル（２０ｍＬ）および１Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として粗体（１６９ｍｇ）を得た。

[0503] 同様の操作で化合物５－５（２０ｍｇ）から粗体（２０ｍｇ）を得た。先の粗体と合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９０／１０）し、化合物５－６（１４７ｍｇ，不純物含有，見かけ収率９３％）を得た。

[0504] [化137]



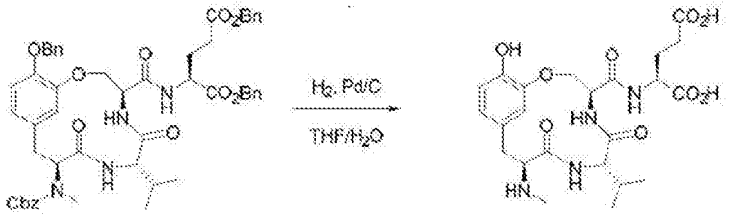
化合物5-6 化合物5-7

窒素雰囲気下、化合物５－６（１．０ｅｑ．，７３ｍｇ，不純物含有，０

．１２ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，６５ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．７３ｍＬ）溶液に、室温でＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，３４ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，２７ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（３．０ｅｑ．，３０ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。

[0505] 反応液にトルエン（３ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で２回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡黄色固体として粗体（１１５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６．５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、白色固体（５２ｍｇ）を得た。この固体にヘキサン（４ｍＬ）、トルエン（２ｍＬ）を加えて超音波照射後、室温で１５分間撹拌した。この懸濁液をろ過し、白色固体として化合物５－７（３７ｍｇ，収率３４％）を得た。

[0506] [化138]



化合物5-7　　化合物5

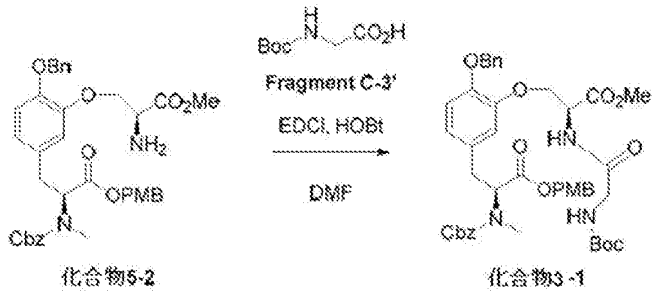
窒素雰囲気下、化合物５－７（１．０ｅｑ．，３５ｍｇ，０．０３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．２ｍＬ）／水（１．２ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，８．８ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、０．０５％ＴＦＡ水溶液で固体を洗浄後、ろ液を減圧濃縮して白色固体として粗体（２０ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッ

シュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，１回目：，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９９／１～９０／１０，２回目：０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９９／１～０／１００）し、凍結乾燥を行い白色固体として化合物５のＴＦＡ塩（１４ｍｇ，収率５９％，純度９９．７％）を得た。

[0507] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８５（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

[0508] （実施例１２：化合物３の合成）

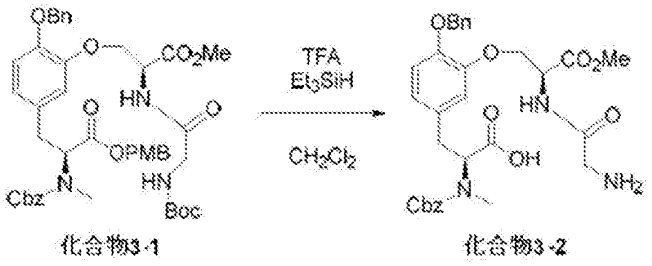
[化139]



窒素雰囲気下、化合物５－２（１．０ｅｑ．，０．７９ｇ，不純物含有，１．２０ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液にＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３’，２．０ｅｑ．，０．４２ｇ，２．４０ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，０．４６ｍｇ，２．４０ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，０．３７ｍｇ，２．４０ｍｍ

ｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水（３０ｍＬ）およびトルエン（３０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を水（３０ｍＬ）で１回、１０％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として粗体（１．１７５ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル１４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物３－１（０．８７ｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，換算収率８６％）を得た。

[0509] [化140]

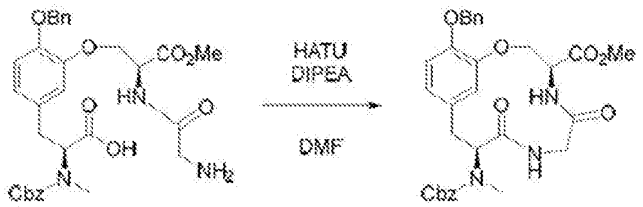


化合物3-1 化合物3-2

窒素雰囲気下、化合物３－１（１．０ｅｑ．，０．８７ｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，１．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８．７ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，３．０１ｇ，２５．８９ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（４．３５ｍＬ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（１５ｍＬ）を加えて再度減圧濃縮し、無色粘体として化合物３－２（１．１９６ｇ，１，４－ジオキサン含有）を得た。

[0510]

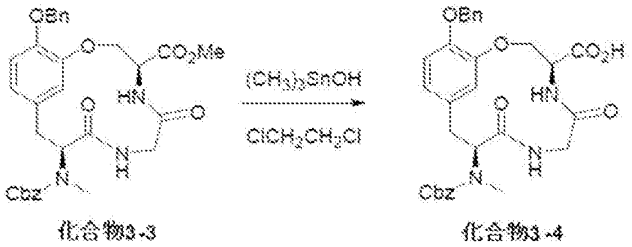
[化141]



窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．３６ｇ，３．５８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，０．９２ｇ，７．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７０４ｍＬ）溶液に、室温で化合物３－２（１．０ｅｑ．，０．８３ｇ，１，４－ジオキサン含有，０．７２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液を１８．５時間かけて加え、滴下完了後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（１５ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして粗体（０．８１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）し、白色固体として化合物３－３（１９０ｍｇ，収率４６％）を得た。これと同様の操作で取得して得た化合物３－３（８９ｍｇ）を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル１４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）し、目的物を含む画分を合一して減圧濃縮した。濃縮残渣を１，２－ジクロロエタン（３ｍＬ）に溶解して減圧濃縮する操作を２回行い、無色粘体として化合物３－３（１１８ｍｇ，１，２－ジクロロエタン１６．５ｗｔ％含有，収率３５％）を得た。

[0511]

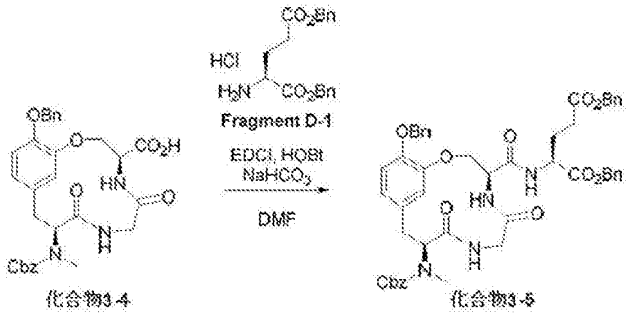
[化142]



化合物3-3　　化合物3-4

窒素雰囲気下、化合物３－３（１．０ｅｑ．，１１８ｍｇ，１，２－ジクロロエタン１６．５ｗｔ％含有，０．１７ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（２．７ｍＬ）溶液に水酸化トリメチルスズ（４．０ｅｑ．，１２４ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）を加え、外温８０℃で３．５時間撹拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル（２０ｍＬ）および１Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し白色固体として化合物３－４（１０４ｍｇ，不純物含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0512] [化143]



化合物3-4　　化合物3-5

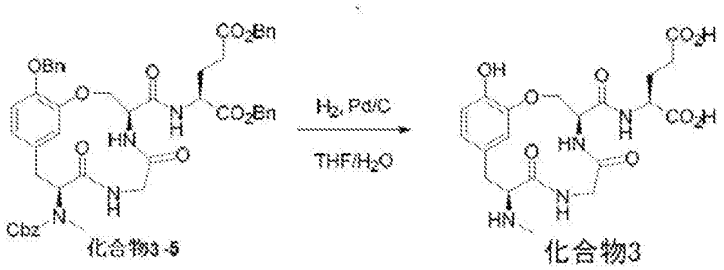
窒素雰囲気下、化合物３－４（１．０ｅｑ．，５０ｍｇ，不純物含有，０．０８２ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ

Ｄ－１，１．５ｅｑ．，４５ｍｇ，０．１２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に、室温でＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，２４ｍｇ，０．１２５ｍ

ｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，１９ｍｇ，０．１２４ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１．５ｅｑ．，１０ｍｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡黄色粘体として粗体（８２ｍｇ）を得た。

[0513] 同様の操作で化合物３－４（１．０ｅｑ．，５０ｍｇ）から粗体（６０ｍｇ）を得た。先の粗体と合一後、フラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６．５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝４０／６０）し、白色アモルファスとして化合物３－５（６９ｍｇ，収率４８％）を得た。

[0514] [化144]



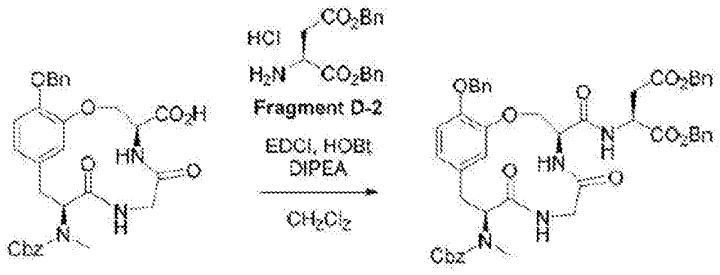
窒素雰囲気下、化合物３－５（１．０ｅｑ．，６７ｍｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．３５ｍＬ）／水（３．３５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１９．５時間撹拌した。反応液にＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１２μＬ，０．１５７ｍｍｏｌ）を加えた後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（４５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９９／１～０／１００）した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物３のＴＦＡ塩（３４ｍｇ，収率

７６％，純度９９．９％）を得た。

[0515] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．００－６．８５（ｍ，３Ｈ），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９０（ｍ，１Ｈ）．

[0516] （実施例１３：化合物１１の合成）

[化145]



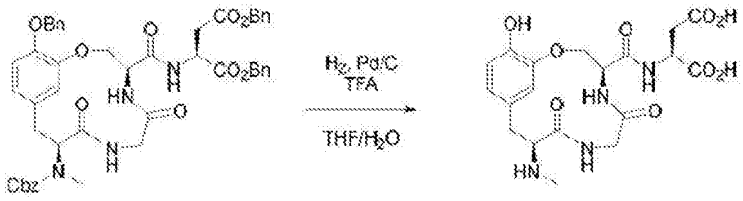
化合物3-4 化合物11-1

窒素雰囲気下、化合物３－４（１．０ｅｑ．，３６６．６ｍｇ，０．４０８ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３．７ｍＬ）溶液に、Ｌ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，２．０ｅｑ．，２８６ｍｇ，０．８１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．９ｅｑ．，１３５μＬ，０．７７５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．５ｍＬ）溶液を氷冷下で加えた。続いてＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，１２５ｍｇ，０．８１６ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，１５６ｍｇ，０．８１６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。

[0517] 同様の条件で化合物３－４（３０ｍｇ）を用いて行った反応液と先の反応液を合一し、酢酸エチル（４０ｍＬ）および１Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を

加えて１回分液抽出し、水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別、減圧濃縮し、黄色油状物として粗体（６３３．８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル８０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝４３／５７～０／１００）し、得られた白色固体（２９４．０ｍｇ）にトルエンを加え超音波照射により粉砕後、固体をろ取することで、白色固体として化合物１１－１（２３４．３ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，化合物３－３からの２段階の換算収率６１％）を得た。

[0518] [化146]



化合物11-1　　化合物11

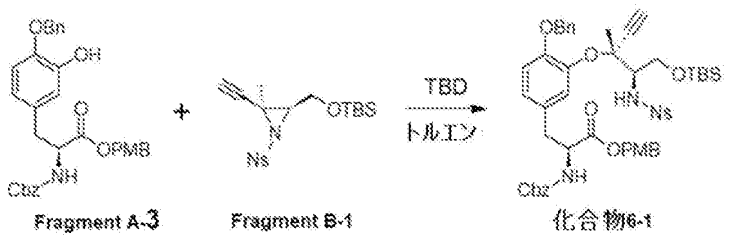
窒素雰囲気下、化合物１１－１（１．０ｅｑ．，２３４ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，０．２６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２時間撹拌した。ＴＦＡ（２．０ｅｑ．，４１μＬ，０．５３６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡橙色固体として粗体（１８９．５ｍｇ）を得た。得られた粗体に酢酸エチルを加え超音波照射にて粉砕し、不溶物をろ取、減圧乾燥した。得られた固体を水に溶解し不溶物をろ別後、ろ液を濃縮することで淡橙色固体として化合物１１のＴＦＡ塩（１５０．９ｍｇ，収率９９．６％，純度９９．４％）を得た。

[0519] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８９－６．７６（ｍ，３Ｈ）

，４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝１３．２，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ）．

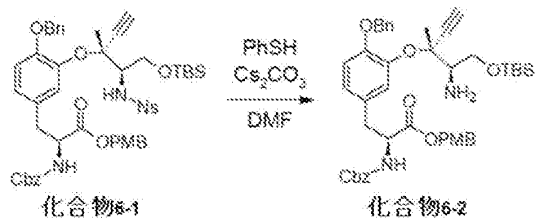
[0520] （実施例１４：化合物６の合成）

[化147]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３（１．０ｅｑ．，３．１０ｇ，５．７２ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．２ｅｑ．３．１７ｇ，ＤＩＡＤ２０ｍｏｌ％含有，６．８７ｍｍｏｌ）のトルエン（５７ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＤ（１．０８ｅｑ．，８５７ｍｇ，６．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。減圧濃縮によりトルエンを留去して、茶褐色アモルファスとして粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～２／１）し、淡黄色アモルファスとして化合物６－１（３．８４ｇ，収率７０％）を得た。

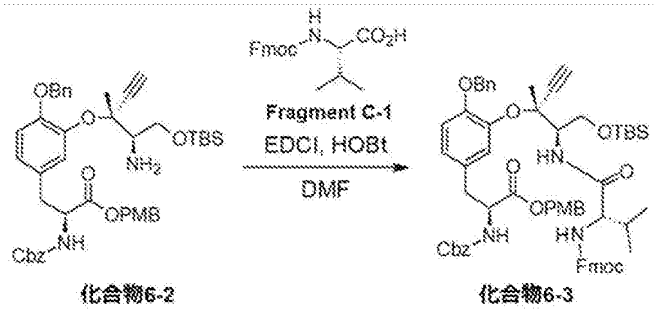
[0521] [化148]



窒素雰囲気下、化合物６－１（１．０ｅｑ．，１．４１ｇ，１．４８ｍｍ

ｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に室温下で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，７８１ｍｇ，２．２１ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（１．５ｅｑ．，２３０μＬ，２．２５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えた後、ヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（２．０１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／１）し、淡黄色粘体として化合物６－２（１．０２ｇ，収率９０％）を得た。

[0522] [化149]

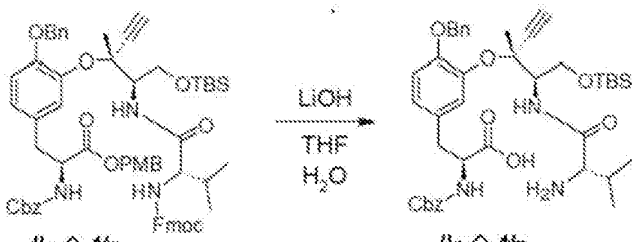


化合物6-2　　化合物6-3

窒素雰囲気下、化合物６－２（１．０ｅｑ．，４．４４ｇ，５．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５８ｍＬ）溶液に氷冷下でＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．２．２３ｇ，１１．６５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，１．７７ｇ，１１．５９ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ（２．０ｅｑ．，３．９７ｇ，１１．６９ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水（６０ｍＬ）を加え、ヘキサン（１５ｍＬ）／酢酸エチル（４５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（９．０１ｇ）を得た。粗体を

フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～２／１）し、白色アモルファスとして化合物６－３（５．６９ｇ，収率９０％）を得た。

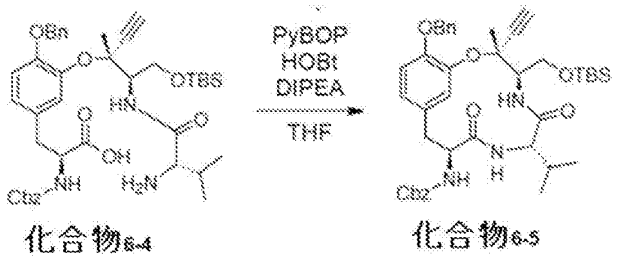
[0523] [化150]



化合物6-3　　化合物6-4

化合物６－３（１．０ｅｑ．，２．０７ｇ，１．９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）／水（６ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，１８１ｍｇ，７．５８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液に氷冷下で１Ｎ塩酸水溶液（５ｍＬ）を加えてｐＨを７とした後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２．２１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝２０／１～５／１）し、白色アモルファスとして化合物６－４（１．０３ｇ，収率７３％）を得た。

[0524] [化151]

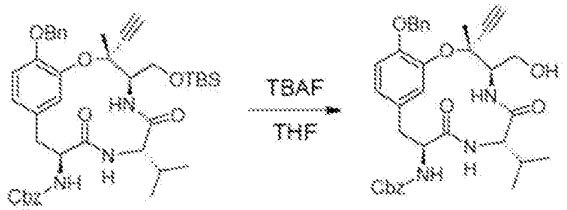


化合物6-4　　化合物6-5

化合物６－４（１．０ｅｑ．，２．８０ｇ，３．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３７５ｍＬ）溶液を室温下で、ＰｙＢＯＰ（５．０ｅｑ．，９．７６ｇ，

１８．７６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（５．０ｅｑ．，２．８７ｇ，１８．７６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５．０．ｅｑ，３．２ｍＬ，１８．８２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５Ｌ）溶液に約８０μＬ／ｍｉｎで４日間かけて滴下した。反応液の液量が１０分の１程度になるまで減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１６．８０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物６－５（１．１８ｇ，収率４３％）を得た。

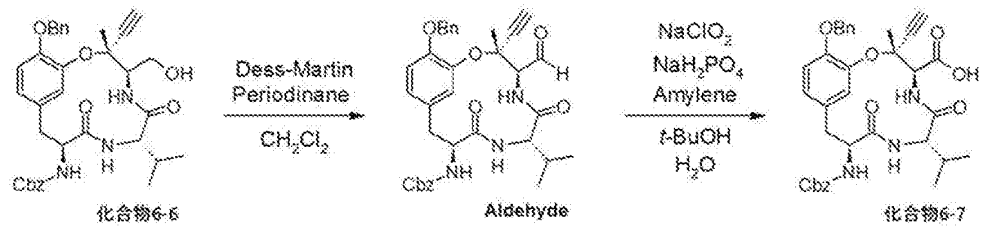
[0525] [化152]



化合物6-5　　化合物6-6

窒素雰囲気下、化合物６－５（１．０ｅｑ．，６１９ｍｇ，８５０μｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．８８ｅｑ．，１．６ｍＬ，１．６０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（６７７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～０／１）し、白色固体として化合物６－６（４９５ｍｇ，収率９５％）を得た。

[0526] [化153]

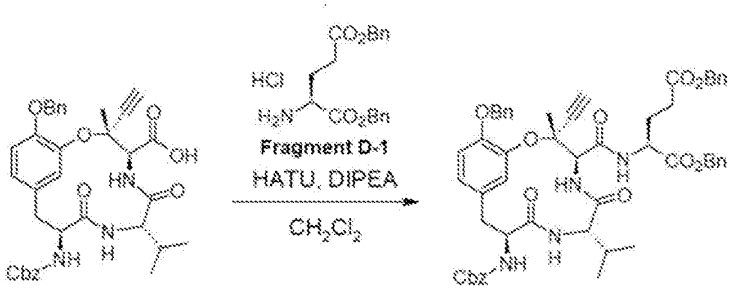


窒素雰囲気下、化合物６－６（１．０ｅｑ．，４９５ｍｇ，８０７μｍｏｌ）のジクロロメタン（８ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，５０８ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、１回分液洗浄した。水層をジクロロメタン（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＡｌｄｅｈｙｄｅ（５１５ｍｇ、粗収率１０４％）を得た。

[0527] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，５１５ｍｇ，８０７μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（６ｍＬ）／アミレン（２ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，４２９ｍｇ，２．７４ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，４１２ｍｇ，３．６５ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮して粗体（５２６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／１～３０／１）し、白色アモルファスとして化合物６－７（４１０ｍｇ，２段階収率８３％）を得た。

[0528]

[化154]

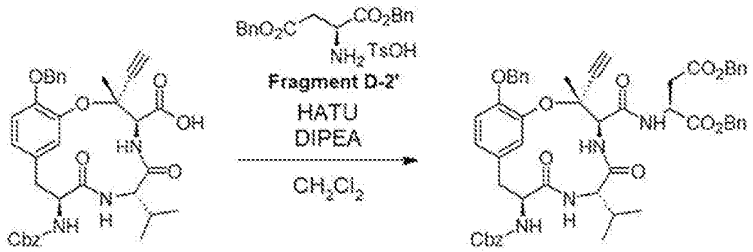


化合物6-7　　化合物6-8

窒素雰囲気下、化合物６－７（１．０ｅｑ．，２５４ｍｇ，４０４μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｄ－１，１．２ｅｑ．，１７６ｍｇ，４８３μｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，１００μＬ，５８８μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．２ｅｑ．，１８６ｍｇ，４９０μｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（４ｍＬ）を加え、１回分液洗浄した。その後、水層をジクロロメタン（４ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４６３ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／１、２回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～３０／７０）し、白色アモルファスとして化合物６－８（４０ｍｇ，収率１０％）を得た。

[0529]

[化155]

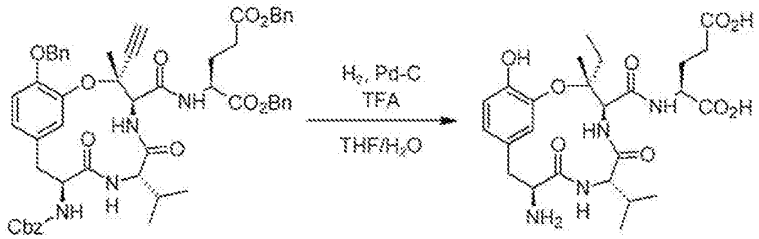


化合物6-7　　化合物6-9

窒素雰囲気下、化合物６－７（１．０ｅｑ．，３６９ｍｇ，５８９μｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．３ｅｑ．，３７２ｍｇ，７６６μｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．３ｅｑ．，２３０μＬ，１．３５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．１ｅｑ．，２３７ｍｇ，６２３μｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、１回分液洗浄した。その後、水層をジクロロメタン（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（７６１ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～３０／７０、２回目：順相シリカゲル７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～２０／８０）し、白色アモルファスとして化合物６－９（４５ｍｇ，収率８％）を得た。

[0530]

[化156]



化合物6-8　　化合物6

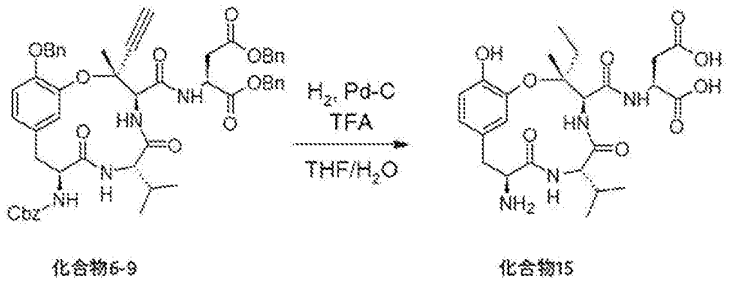
窒素雰囲気下、化合物６－８（１．０ｅｑ．，２９ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．８ｍＬ）／水（０．２９ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．９ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１１．６μＬ，０．１５２ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６．５時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，０．６ｍｇ）を追加してさらに３時間撹拌した。

[0531] 化合物６－８（１．０ｅｑ．，５ｍｇ，５．３４μｍｏｌ）を同様に処理した反応液と、先の反応液を合一し、セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（２５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物６のＴＦＡ塩（２０．３ｍｇ，収率８６％，純度９９．６％）を得た。

[0532] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９９－６．８３（ｍ，３Ｈ），４．９０（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５１－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0533] （実施例１５：化合物１５の合成）

[化157]



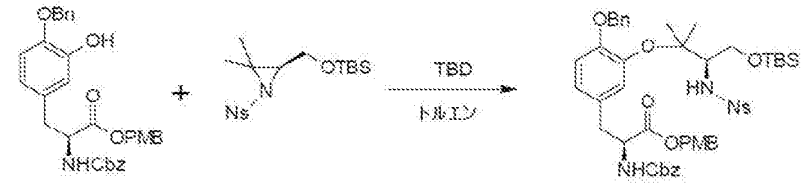
化合物6-9　　化合物15

化合物６と同様に反応を行い、化合物６－９から化合物１５のＴＦＡ塩（２３．１ｍｇ，収率７４％，純度９８．６％）を得た。

[0534] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９２－６．７１（ｍ，３Ｈ），４．８４（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0535] （実施例１６：化合物１９の合成）

[化158]

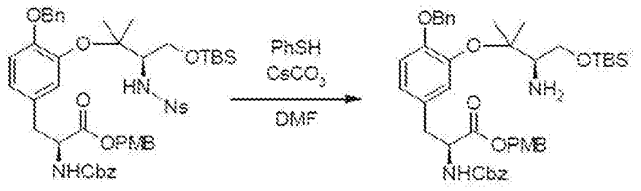


Fragment A-3　　Fragment B-9　　化合物19-1

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３（１．０ｅｑ．，５１４ｍｇ，０．９４９ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－９（１．１２ｅｑ．，４２５ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に氷冷下でＴ

ＢＤ（１．１０ｅｑ．，１４５ｍｇ，１．０４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。４０℃に昇温し１．５時間撹拌後、６０℃に昇温して１６時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し粗体（１．２１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／１）し、橙色アモルファスとして化合物１９－１（６０１ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0536] [化159]

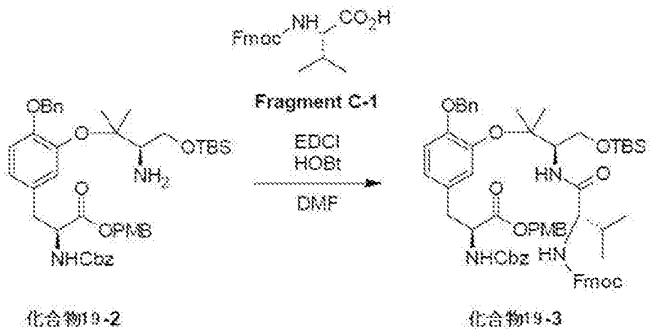


化合物19-1 化合物19-2

窒素雰囲気下、化合物１９－１（１．０ｅｑ．，６０１ｍｇ，６３８μｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５１ｅｑ．，３３９ｍｇ，９６０μｍｏｌ）およびチオフェノール（１．５４ｅｑ．，１００μｌ，９８０μｍｏｌ）を加えて、同温で２時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（６ｍＬ）を加えた。ヘキサン（３．７５ｍＬ）／酢酸エチル（１１．２５ｍＬ）で３回分液抽出を行った。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し黄色油状物の粗体（８１４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／２）し、淡黄色液体として化合物１９－２（３９２ｍｇ，２段階収率５５％）を得た。

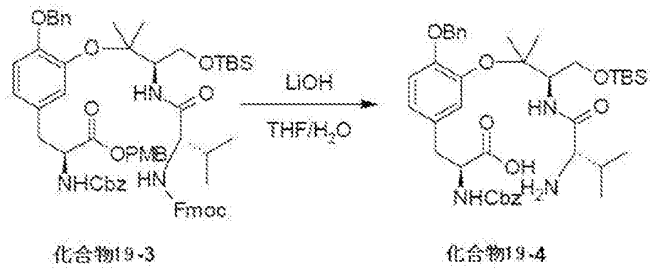
[0537]

[化160]



窒素雰囲気下、化合物１９－２（１．０ｅｑ．，３９２ｍｇ，５１８μｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，１．２ｅｑ．，２１１ｍｇ，６２０μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，１２２ｍｇ，６３８μｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，９７．５ｍｇ，６３７μｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。ヘキサン（２．５ｍＬ）／酢酸エチル（７．５ｍＬ）で３回分液抽出を行った。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し白色アモルファスの化合物１９－３（６０８ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

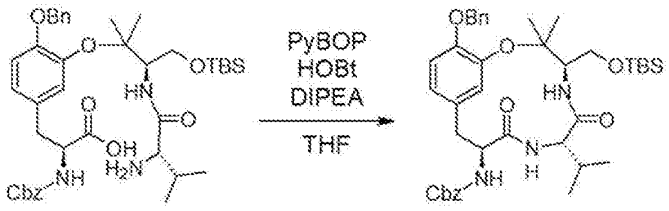
[0538] [化161]



窒素雰囲気下、化合物１９－３（１．０ｅｑ．，６０８ｍｇ，５１８μｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に水酸化リチウム（４．１ｅｑ．，５０．８ｍｇ，２．１２ｍｍｏｌ）を室温で加え、同温で４．５時

間撹拌した。氷冷下で１Ｎ塩酸水溶液（約１ｍＬ）を加え、ｐＨを７にした。水を加えて希釈後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出を行った後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し粗体（５２８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１／０～４／１）し、白色アモルファスとして化合物１９－４（１５５ｍｇ，２段階収率４１％）を得た。

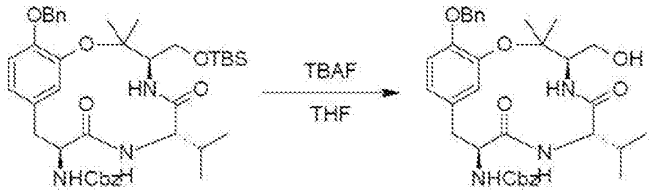
[0539] [化162]



化合物19-4　　化合物19-5

窒素雰囲気下、ＰｙＢＯＰ（５ｅｑ．，５．３６ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（５ｅｑ．，１．５８ｇ，１０．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０３０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（５ｅｑ．，１．８ｍＬ，１０．３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで同温で化合物１９－４（１．０ｅｑ．，１．５２ｇ，２．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０６ｍＬ）溶液を５０時間かけて加え、滴下終了後、室温でさらに６２．５時間撹拌した。反応液を浴温４０℃で減圧濃縮し、反応液を２００ｍＬ程度にした。反応液を酢酸エチル（４００ｍＬ）で希釈後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）で３回、水（１００ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（７．８４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２３４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／３）し、白色アモルファスとして化合物１９－５（６７３ｍｇ，収率４６％）を得た。

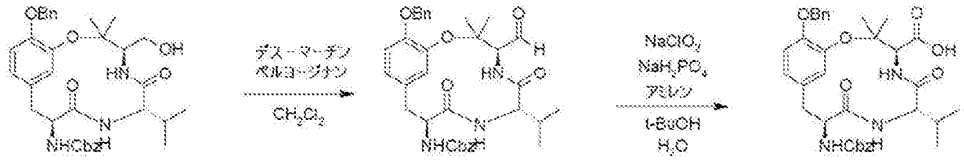
[0540] [化163]



化合物19-5 化合物19-6

窒素雰囲気下、化合物１９－５（１．０ｅｑ．，６７３ｍｇ，０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．２ｅｑ．，１．２ｍＬ，１．２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで室温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈後、水（３０ｍＬ）で３回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（６００ｍｇ）を得た。粗体にヘキサン（７．３ｍＬ）／酢酸エチル（０．７３ｍＬ）混合液を加え、超音波照射した。次いで、析出した白色固体をろ別して回収し、白色固体として化合物１９－６（５０５ｍｇ，収率８９％）を得た。

[0541] [化164]



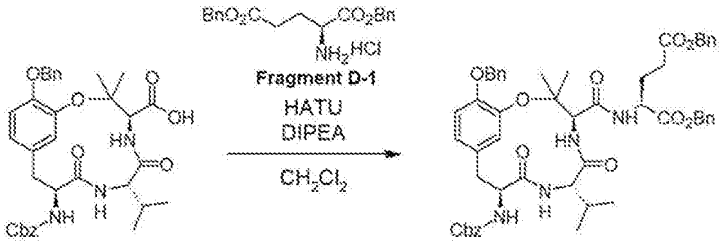
化合物19-6 aldehyde 化合物19-7

窒素雰囲気下、化合物１９－６（１．０ｅｑ．，５０５ｍｇ，０．８４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，５４０ｍｇ，１．２６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（７０ｍＬ）で希釈し、１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１２．５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１２．５ｍＬ）の混合液で２回、水（２０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して

白色固体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（４８２ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0542] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，４８２ｍｇ，０．８４ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（７．５ｍＬ）／アミレン（２．５ｍＬ）混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，４４６ｍｇ，２．８６ｍｍｏｌ）および８０％亜硫酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，３４２ｍｇ，３．７８ｍｍｏｌ）の水（２．５ｍＬ）溶液を室温で滴下し、同温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、水（３０ｍＬ）で３回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し粗体（６４７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル８．０ｇ，クロロホルム／メタノール＝３０／１）し、白色アモルファスとして化合物１９－７（５１４ｍｇ，収率９９％）を得た。

[0543] [化165]

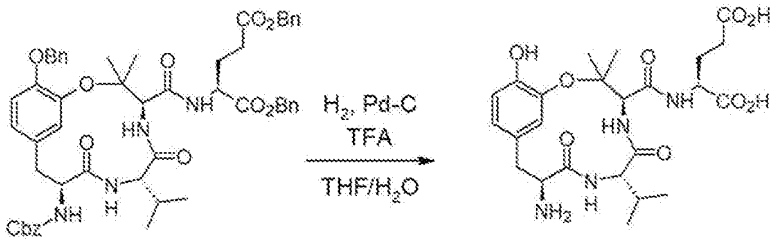


化合物19-7 化合物19-8

窒素雰囲気下、化合物１９－７（１．０ｅｑ．，２５１ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．０５ｅｑ，１５４ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液に氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．０５ｅｑ．，７０μＬ，０．４２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．０５ｅｑ．，１６１ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を加えて氷冷下で１時間撹拌後、室温で１９時間撹拌した。氷冷下でさらにＤＩＰＥＡ（０．２ｅｑ．，１４μＬ，０．０８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（０．２ｅｑ．，３１．２ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）を加えて

２．５時間撹拌した。次いで、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し粗体（３９６ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル６．４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～３０／７０、２回目：順相シリカゲル３．９ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４０／６０）し、白色アモルファスとして化合物１９－８を含む粗体を得た。粗体を酢酸エチル（１ｍＬ）に溶解しヘキサン（３ｍＬ）を滴下して析出した白色固体をろ取して化合物１９－８（２０．５ｍｇ，収率５．５％）を得た。

[0544] [化166]



化合物19-8　　化合物19

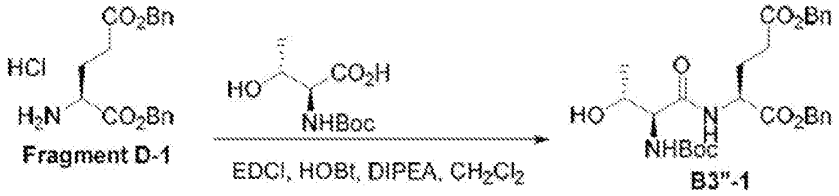
化合物６と同様に反応を行い、化合物１９－８から化合物１９のＴＦＡ塩（１０．１ｍｇ，収率７３％，純度９８．５％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８５（ｓ，２Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），４．８４（ｓ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ

），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

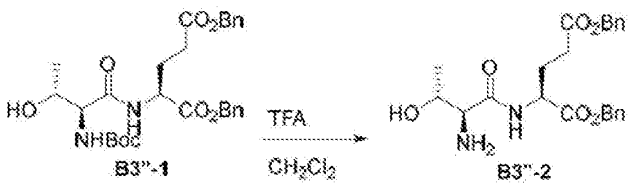
[0545] （実施例１７：化合物４の合成）

[化167]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１（２．６１ｇ，７．１７ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）およびＢｏｃ－Ｌ－Ｔｈｒ－ＯＨ（１．７３ｇ，７．８９ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．７５ｍＬ，１５．８ｍｍｏｌ，２．２ｅｑ．）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．３２ｇ，８．６１ｍｍｏｌ，１．２ｅｑ．）およびＥＤＣＩ（１．６５ｇ，８．６１ｍｍｏｌ，１．２ｅｑ．）を加えた。同温で１０分間撹拌後、室温で２時間撹拌してからＥＤＣＩ（４１３ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ，０．３ｅｑ．）を追加し、更に室温で４０分間撹拌した。反応液に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（９０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して１Ｍ塩酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を濃縮することで、Ｂ３”－１（４．１７ｇ，ｑｕａｎｔ．）を淡橙色油状物として得た。

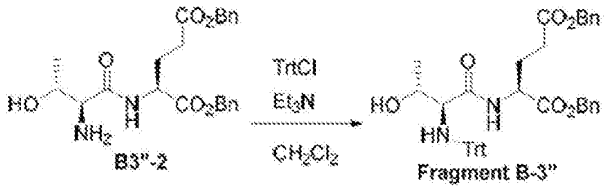
[0546] [化168]



窒素雰囲気下、Ｂ３”－１（４．１７ｇ，７．１７ｍｍｏｌとして計算，

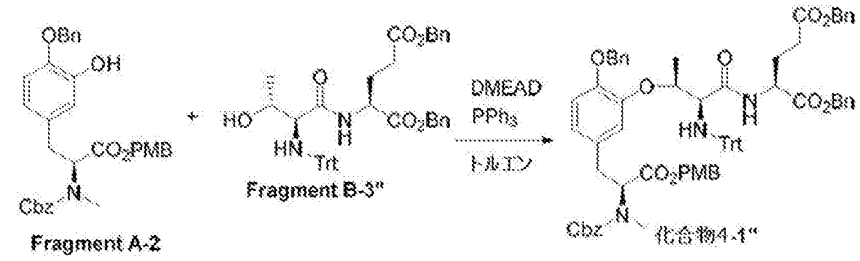
１．０ｅｑ．）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（７．０ｍＬ）を加え、同温で３時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣について、トルエン（２０ｍＬ）による共沸留去を３回行うことで、Ｂ３”－２（４．６１ｇ，ｑｕａｎｔ．）を淡橙色油状物として得た。

[0547] [化169]



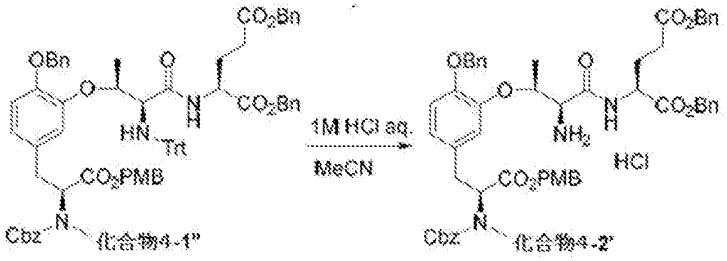
窒素雰囲気下、Ｂ３”－２（４．６１ｇ，７．１７ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（４．０ｍＬ，２８．７ｍｍｏｌ，４．０ｅｑ．）およびＴｒＣｌ（２．２０ｇ，７．８９ｍｏｌ，１．１ｅｑ．）を加えた。同温で１．５時間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル８０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、白色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３”（４．２０ｇ，Ｎｅｔ：４．１０ｇ，酢酸エチル：２．４ｗｔ％含有，換算収率８５％，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１からの３段階）を得た。

[0548] [化170]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（１．０ｅｑ．，１．１０ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，１．９４ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３”（２．５ｅｑ．，３．３４ｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，４．８６ｍｍｏｌ）のトルエン（５ｍＬ）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（３．０ｅｑ．，１．５３ｇ，５．８３ｍｍｏｌ）を加えた後に、氷冷下でＤＭＥＡＤ（３．０ｅｑ．，１．３７ｇ，５．８３ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌してから室温で４５分間撹拌した。トリフェニルホスフィン（１．５ｅｑ．，０．７７ｇ，２．９１ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（１．５ｅｑ．，０．６９ｇ，２．９１ｍｍｏｌ）を室温で追加してから同温で４５分間撹拌して、反応液を減圧濃縮し、橙色油状物として粗体（９．４９ｇ）を得た。この粗体と、同様の操作でＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（２０４ｍｇ）から得た粗体（２．２２６ｇ）を合一しフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１１７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～３／２）を行い、黄色油状物として化合物４－１”（１．８１ｇ，不純物含有，見かけ収率６５％）を得た。

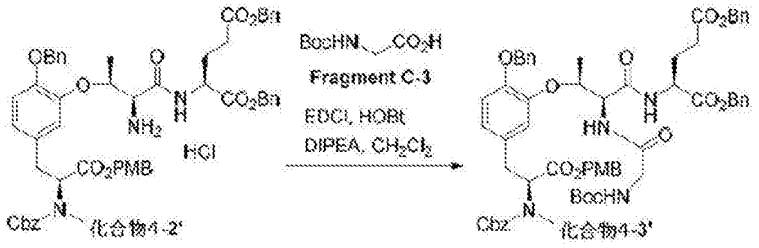
[0549] [化171]



窒素雰囲気下、化合物４－１”（１．０ｅｑ．，１．７０ｇ，１．４１ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１７ｍＬ）溶液に室温で１Ｍ塩酸水溶液（１．１ｅｑ．，１．５５ｍＬ，１．５５ｍｍｏｌ）を加え、同温で４５分間撹拌してから反応液を浴温３０℃で減圧濃縮し、黄色油状物として粗体（２．２３ｇ）を得た。この粗体と同様の操作で化合物４－１”（１００ｍｇ）から得た粗体（８９．２ｍｇ）を混合し、フラッシュシリカゲルカラ

ム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１→クロロホルム／メタノール＝３０／１～２０／１）を行い、黄色油状物として化合物４－２’（０．８５ｇ，酢酸エチル６．３ｗｔ％含有，換算収率５３％）を得た。

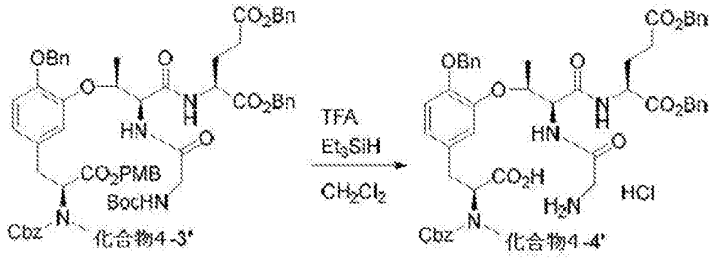
[0550] [化172]



窒素雰囲気下、化合物４－２’（１．０ｅｑ．，０．８５ｇ，酢酸エチル６．３ｗｔ％含有，０．８０ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３，１．５ｅｑ．，０．２１ｇ，１．２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，０．４１７ｍＬ，２．３９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，０．１８ｇ，１．２０ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，０．２３ｇ，１．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１９時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に１Ｍ塩酸水溶液（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色油状物として粗体（０．９４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～２／３）を行い、無色油状物として化合物４－３’（０．８２４２ｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，換算収率９０％）を得た。

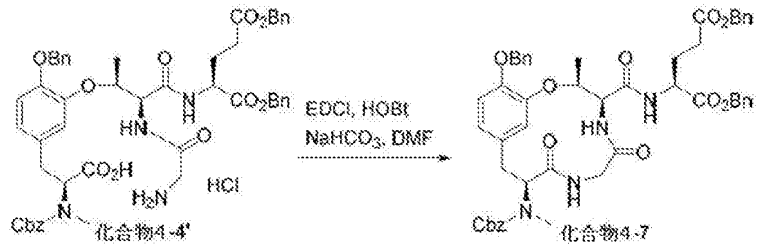
[0551]

[化173]



窒素雰囲気下、化合物４－３’（１．０ｅｑ．，０．８２ｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，０．７１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．３ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５．６ｅｑ．，２．９１ｍＬ，１８．３ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（３．２ｍＬ）を加え、同温で２０分間撹拌後、室温で４時間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を２回繰り返した後、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を３回繰り返すことで、淡黄色油状物として化合物４－４’（１．３５ｇ，１，４－ジオキサン含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

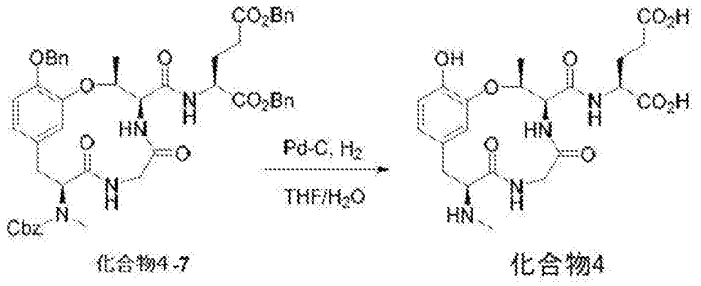
[0552] [化174]



窒素雰囲気下、ＨＯＢｔ・H_2O（５．０ｅｑ．，５４５ｍｇ，３．５６ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１０．０ｅｑ．，５９８ｍｇ，７．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７１２ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（５．０ｅｑ．，６８２ｍｇ，３．５６ｍｍｏｌ）を加え、続いて化合物４－４’（１．０ｅｑ．，１．３５ｇ，０．７１２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（６２ｍＬ）溶液を室温で２時間かけて滴下した。同温で１８．５時間撹拌後、反応液を浴

温５０℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色油状物として粗体（０．７７ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～３４／６６）し、黄色油状物として化合物４－７（１５０．７ｍｇ，酢酸エチル４．６ｗｔ％含有，換算収率２３％）を得た。

[0553] [化175]



化合物4-7 化合物4

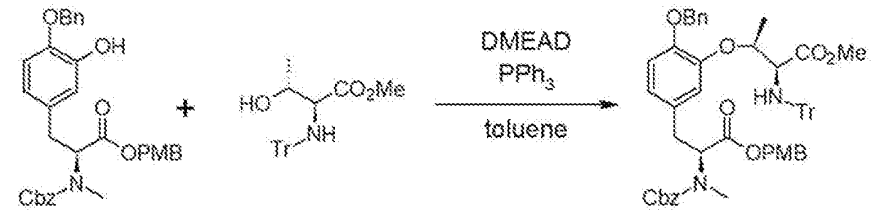
窒素雰囲気下、化合物４－７（１．０ｅｑ．，５１．９ｍｇ，酢酸エチル４．６ｗｔ％含有，０．０５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）／水（２．０ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１３．０ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で４時間１５分撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して無色アモルファスとして粗体（３６．５ｍｇ）を得た。得られた粗体に酢酸エチル（約２ｍＬ）を加え超音波照射にて粉砕し、固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。この固体を水（１０ｍＬ）で溶解した後、減圧濃縮して無色アモルファス（２９．１ｍｇ）を得た。これに酢酸エチルを加え超音波照射にて粉砕し、固体をろ取、減圧乾燥することで白色固体として化合物４（２３．９ｍｇ，収率８９％，純度９５．１％）を得た。

[0554] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９４－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．４１（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｄ

ｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0555] （実施例１８：化合物１２の合成）

[化176]

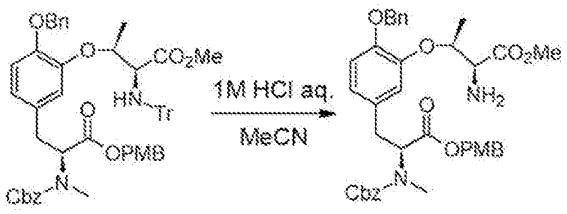


Fragment A-2　　Fragment B-3　　化合物12-1

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（１．０ｅｑ．，１．１０ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，１．９４ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３（１．５ｅｑ．，１．１５ｇ，酢酸エチル４．９ｗｔ％含有，２．９２ｍｍｏｌ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（３．０ｅｑ．，１．５３ｇ，５．８３ｍｍｏｌ）および、ＤＭＥＡＤ（３．０ｅｑ．，１．３７ｇ，５．８３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１５分間撹拌してから外温５０℃で２時間撹拌した。Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３（１．５ｅｑ．，１．１５ｇ，酢酸エチル４．９ｗｔ％含有，２．９２ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．７５ｅｑ．，３８３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（０．７５ｅｑ．，３４３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）を追加してから同温で１５．５時間撹拌し、再度トリフェニルホスフィン（０．７５ｅｑ．，３８３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（０．７５ｅｑ．，３４３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）を追加した。この後、同温で撹拌しながら１．５時間おきにＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－３（０．５ｅｑ．，３８３ｍｇ，酢酸エチル４．９ｗｔ％含有，０．９７ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．７５ｅｑ．，３８３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）および

ＤＭＥＡＤ（０．７５ｅｑ．，３４３ｍｇ，１．４６ｍｍｏｌ）を４回繰り返し追加した。その後、同温で５０分間撹拌してから室温で１５．５時間撹拌して反応液を減圧濃縮し、橙色油状物として粗体（１４．２ｇ）を得た。得られた粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～３／１）を行い、黄色油状物として化合物１２－１（１．６１ｇ，不純物含有，見かけ収率９１％）を得た。

[0556] [化177]

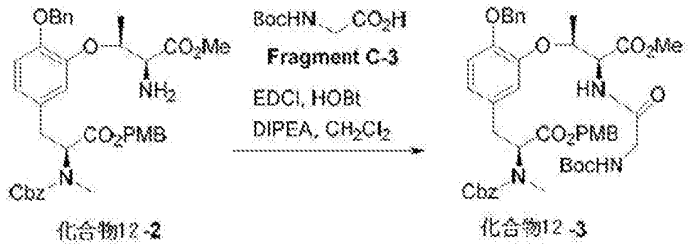


化合物12-1　　化合物12-2

窒素雰囲気下、化合物１２－１（１．０ｅｑ．，１．６１ｇ，１．７７ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１６ｍＬ）溶液に氷冷下で１Ｍ塩酸水溶液（１．５ｅｑ．，２．６５ｍＬ，２．６５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌してから、１Ｍ塩酸水溶液（０．５ｅｑ．，０．８８ｍＬ，０．８８ｍｍｏｌ）を追加した。室温で１５分間撹拌後、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（４０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体を含む黄色油状物として粗体（１．４９ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0557] 同様の操作で化合物１２－１（２５７ｍｇ）から得た粗体（２５４ｍｇ）と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１→クロロホルム／メタノール＝３０／１）を行い、淡黄色油状物として化合物１２－２（９５８．１ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，換算収率６７％，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２からの２段階）を得た。

[0558] [化178]

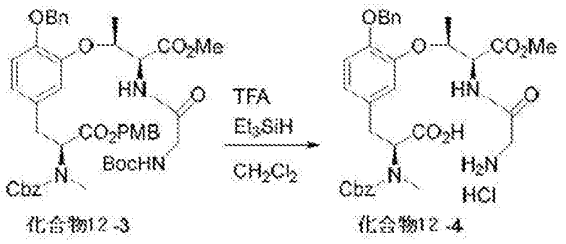


化合物12-2 化合物12-3

窒素雰囲気下、化合物１２－２（１．０ｅｑ．，９５８ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，１．３８ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３，１．５ｅｑ．，３６２ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，０．４８ｍＬ，２．７６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，３１７ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，３９６ｍｇ，２．０７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１７時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に１Ｍ塩酸水溶液（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色油状物として粗体（１．１８ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝５０／５０，２回目：NH_2シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１）し、無色油状物として化合物１２－３（１．１３ｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，換算収率９６％）を得た。

[0559]

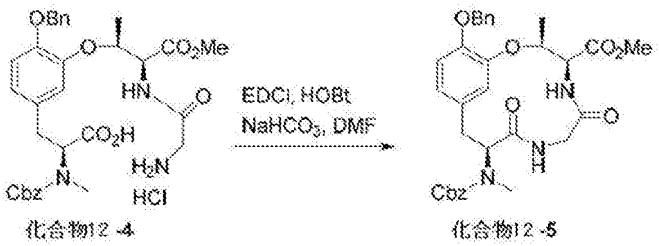
[化179]



化合物12-3　　化合物12-4

窒素雰囲気下、化合物１２－３（１．０ｅｑ．，１．１３ｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，１．３１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１１．８ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，５．２３ｍＬ，３２．８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（５．９ｍＬ）を加え、同温で１０分間撹拌後、室温で２．５時間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（３７ｍＬ）の添加および減圧濃縮を２回繰り返した後、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を３回繰り返すことで、淡黄色油状物として化合物１２－４（３．０２ｇ，１，４－ジオキサン含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0560] [化180]

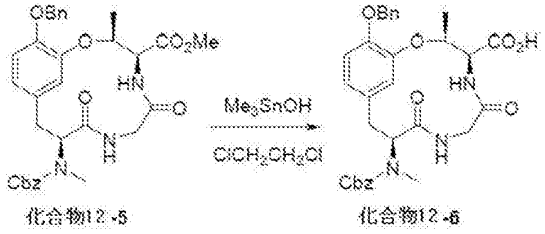


化合物12-4　　化合物12-5

窒素雰囲気下、ＨＯＢｔ・H_2O（５．０ｅｑ．，１．０１ｇ，６．５７ｍｍｏｌ）および炭酸水素ナトリウム（１０．０ｅｑ．，１．１０ｇ，１３．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２００ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（５．０ｅｑ．，１．２６ｇ，６．５７ｍｍｏｌ）を加え、続いて化合物１２－４（１．０ｅｑ．，３．０２ｇ，１．３１ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１１３ｍＬ）溶液を室温で２時間かけて滴下した。同温で２１時間撹拌後、反応液を浴温

４３℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色油状物として粗体（０．８９ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、無色油状物として化合物１２－５（１０７．３ｍｇ，酢酸エチル１．６ｗｔ％含有，換算収率１４％）を得た。

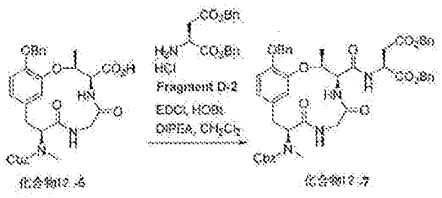
[0561] [化181]



化合物12-5 化合物12-6

窒素雰囲気下、化合物１２－５（１．０ｅｑ．，１０７ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（３．４ｍＬ）溶液に、室温で水酸化トリメチルすず（６．０ｅｑ．，１９６ｍｇ，１．０９ｍｍｏｌ）を加え、外温８０℃で２３時間撹拌した。放冷後、１Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別、減圧濃縮し、無色油状物として化合物１２－６（１７２．２ｍｇ，不純物含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0562] [化182]

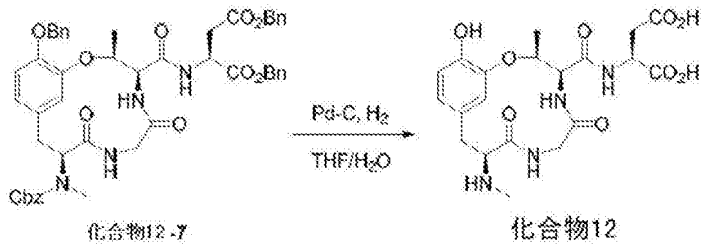


化合物12-6 化合物12-7

窒素雰囲気下、化合物１２－６（１．０ｅｑ．，１５４．７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌとして計算）、Ｌ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，２．０ｅｑ．，１１９ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，５２ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３．４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，５９μＬ，０．３４ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，６５ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌後、室温で１４．５時間撹拌した。反応液に１Ｍ塩酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別、減圧濃縮し、黄色油状物として粗体（２３９ｍｇ）を得た。

[0563] 同様の操作で化合物１２－６（１０ｍｇ）から得た粗体（１２ｍｇ）と先の粗体を混合し、２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／３～１／３，２回目：NH_2シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～０／１）を行い、無色油状物として化合物１２－７（７０．２ｍｇ，化合物１２－５からの２段階収率４５％）を得た。

[0564] [化183]



化合物12-7　　化合物12

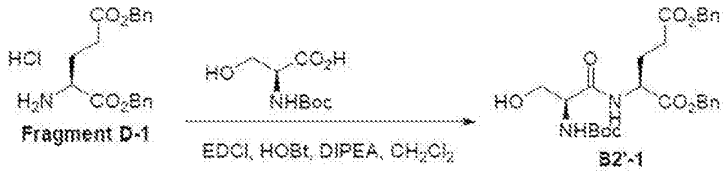
窒素雰囲気下、化合物１２－７（１．０ｅｑ．，６８ｍｇ，０．０７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．８ｍＬ）／水（２．８ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２時間５０分撹拌した。セ

ライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡橙色アモルファスとして粗体（３６．３ｍｇ）を得た。得られた粗体に酢酸エチル（約２ｍＬ）を加え超音波照射にて粉砕し、固体をろ取、減圧乾燥することで淡橙色固体として化合物１２（３４．２ｍｇ，収率９４％，純度９５．６％）を得た。

[0565] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９２－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0566] （実施例１９：化合物７の合成）

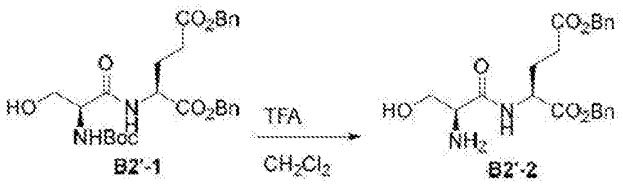
[化184]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１（２．６１ｇ，７．１７ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）およびＢｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ－ＯＨ（１．６２ｇ，７．８９ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．７５ｍＬ，１５．８ｍｍｏｌ，２．２ｅｑ．）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．３２ｇ，８．６１ｍｍｏｌ，１．２ｅｑ．）およびＥＤＣＩ（１．６５ｇ，８．６１ｍｍｏｌ，１．２ｅｑ．）を加えた。同温で１５分間撹拌後、室温で１時間４５分撹拌してからＥＤＣＩ（４１３ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ，０．３ｅｑ．）を追加し、更に室温で４５分間撹拌した。反応液に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（９０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して１Ｍ塩酸水溶液（３０ｍＬ

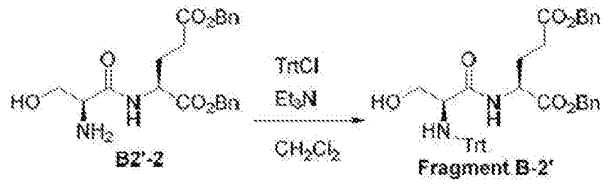
）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮することで白色固体としてＢ２’－１（４．００ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0567] [化185]



窒素雰囲気下、Ｂ２’－１（４．００ｇ，７．１７ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（７．０ｍＬ）を加え、同温で１時間２０分撹拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣について、トルエン（２０ｍＬ）による共沸留去を３回行うことで、Ｂ２’－２（４．６５ｇ，ｑｕａｎｔ．）を淡橙色油状物として得た。

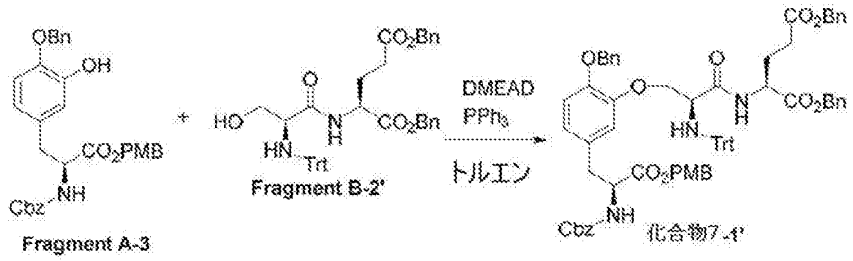
[0568] [化186]



窒素雰囲気下、Ｂ２’－２（４．６５ｇ，７．１７ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルアミン（４．０ｍＬ，２８．７ｍｍｏｌ，４．０ｅｑ．）およびＴｒＣｌ（２．２０ｇ，７．８９ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）を加えた。同温で４０分間撹拌後、反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した

後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮することで粗体（５．２３ｇ）を淡黄色粘体として得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル，７８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～３／２）を行い、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２’（３．０５ｇ，Ｎｅｔ：２．９９ｇ，酢酸エチル：２．０ｗｔ％含有，換算収率６３％，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１からの３段階収率）を白色粘体として得た。

[0569] [化187]

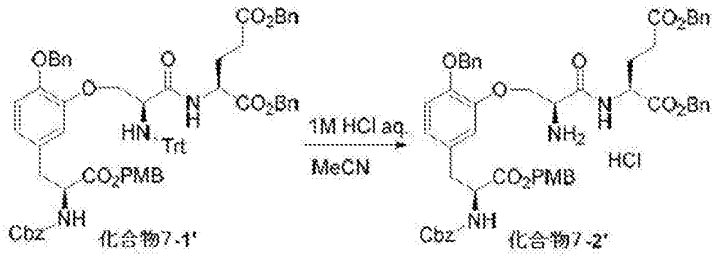


窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３（１．０ｅｑ．，１．９９ｇ，３．７０ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２’（１．６５ｅｑ．，３．９９ｇ，６．１１ｍｍｏｌ）のトルエン（６０ｍＬ）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（１．５ｅｑ．，１．４７ｇ，５．５５ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（１．５ｅｑ．，１．３１ｇ，５．５５ｍｍｏｌ）を加え、同温で４０分間撹拌した。トリフェニルホスフィン（１．０ｅｑ．，０．９８ｇ，３．７４ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（１．０ｅｑ．，０．８９ｇ，３．８０ｍｍｏｌ）を追加して同温で１時間２０分撹拌後、再度トリフェニルホスフィン（０．５ｅｑ．，０．４８ｇ，１．８３ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ（０．５ｅｑ．，０．４４ｇ，１．８８ｍｍｏｌ）を追加して同温で４０分間撹拌した。Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２’（０．２０ｅｑ．，０．４９ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）を追加して同温で２５分間撹拌後、再度Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－２’（０．２０ｅｑ．，０．４９ｇ，０．７５ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１９時間撹拌した。ＤＭＥＡＤ（０．１ｅｑ．，９３ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）を追加して同温で１時間２５分撹拌後、トリフェニルホスフィン（０．２ｅｑ．，１９８ｍｇ，０．７５ｍｍｏｌ）およびＤＭＥＡＤ

（０．２ｅｑ．，１７７ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）を追加し、同温で４５分間撹拌した。

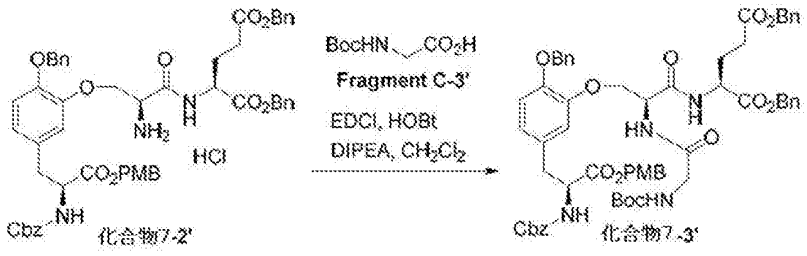
[0570] 反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，１回目：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０，２回目：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）することで、白色固体として化合物７－１’（１．７４ｇ，収率４０％）を得た。

[0571] [化188]



窒素雰囲気下、化合物７－１’（１．０ｅｑ．，１．７４ｇ，１．４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１８ｍＬ）溶液に室温で１Ｍ塩酸水溶液（１．１ｅｑ．，１．６２ｍＬ，１．６２ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／０～９０／１０）することで、淡黄色アモルファスとして化合物７－２’（１．２３ｇ，メタノール１．４ｗｔ％含有、換算収率３３％，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３からの２段階収率）を得た。

[0572] [化189]

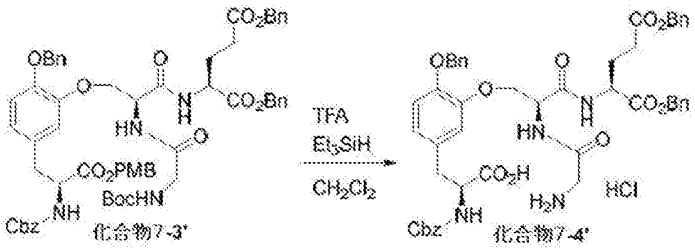


窒素雰囲気下、化合物７－２’（１．０ｅｑ．，０．６１ｇ，０．６２５

ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，０．３２７ｍＬ，１．８８ｍｍｏｌ）、Ｎ－Ｂｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３’，１．５ｅｑ．，０．１６ｇ，０．９３８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，０．１４ｇ，０．９３８ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，０．１８ｇ，０．９３８ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。ＥＤＣＩ（０．３ｅｑ．，３４ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌ）を追加して同温で１時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。

[0573] 化合物７－２’（７１ｍｇ）を用いて同様に処理した反応液と先の濃縮残渣を合一した。この混合液に１Ｍ塩酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（約４０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１５ｍＬ）で３回分液抽出し、有機層を合一して５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル１５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色固体として化合物７－３’（７０６ｍｇ，収率８６％）を得た。

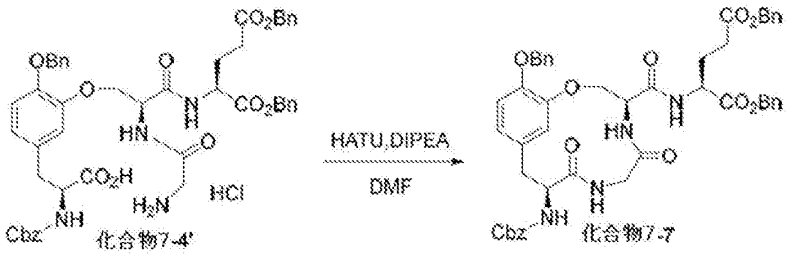
[0574] [化190]



窒素雰囲気下、化合物７－３’（１．０ｅｑ．，０．６８３ｇ，０．６２４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．８ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，２．４９ｍＬ，１５．６ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（３．４ｍＬ）を加え、室温で５０分間撹拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を２回繰り返した後、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ

）の添加および減圧濃縮を２回繰り返すことで、白色固体として化合物７－４’（７００ｍｇ，１，４－ジオキサン含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0575] [化191]



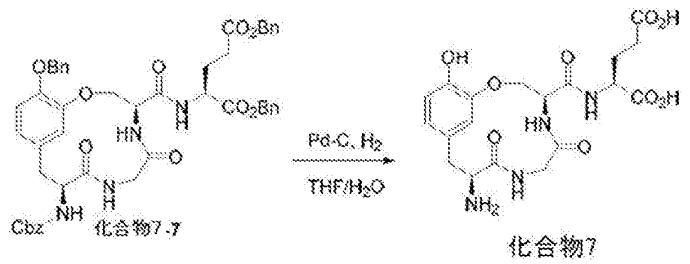
窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．１８ｇ，３．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５９０ｍＬ）溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．０８ｍＬ，６．２０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物７－４’（１．０ｅｑ．，０．７００ｇ，０．６２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液を１７．５時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに２時間５０分撹拌した。反応液を浴温５０℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に水（２５ｍＬ）を加えて酢酸エチル（３５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（２５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色固体として粗体（８６６．４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２２ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／０～９７／３）し、黄色固体を得た。この固体にメタノールを加え超音波照射にて粉砕し、固体をろ取することで白色固体１（２０９ｍｇ）およびろ液１を得た。

[0576] ろ液１を減圧濃縮して得られた固体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．１％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡ　アセトニトリル溶液＝６０／４０～２０／８０）し、凍結乾燥することで化合物７－７（１０６．９ｍｇ，ＴＦＡ含有）を得た。

[0577] また、白色固体１をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．１％ＴＦＡ　水溶液／０．０５％ＴＦＡ　アセトニトリル溶液＝６０／４０～２０／８０）し、得られた固体をろ取、酢酸エチル（約２０ｍＬ）で洗浄することで固体２、ろ液２を得た。固体２を減圧乾燥することで白色固体として化合物７－７（１０９．０ｍｇ，ＴＦＡ含有）を得た。

[0578] ろ液２から析出した固体をろ取、減圧乾燥することで白色固体として化合物７－７（４１．７ｍｇ，ＴＦＡ含有）を得た。得量合計２５７．６ｍｇ（見かけ収率４７％、化合物７－３’からの２段階収率）

[0579] [化192]



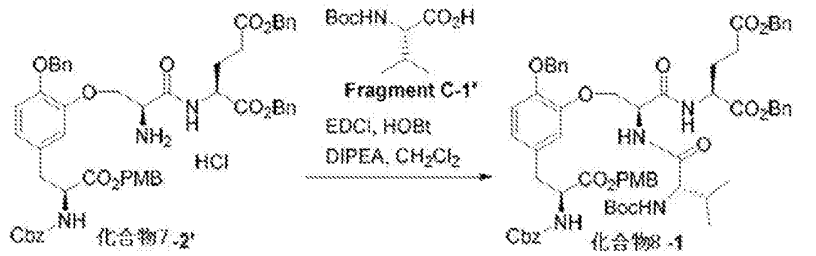
窒素雰囲気下、化合物７－７（１．０ｅｑ．，７７．５ｍｇ，０．０８０ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）／水（３．２ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１９．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で４時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色固体として粗体（４３．９ｍｇ）を得た。得られた粗体に酢酸エチル（約２ｍＬ）を加え超音波照射にて粉砕後、固体をろ取し、減圧乾燥することで淡黄色固体として化合物７（４０．６ｍｇ，収率９０％，純度９９．１％）を得た。

[0580] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８８－６．７３（ｍ，３Ｈ），４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝９．

６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８１（ｍ，１Ｈ）．

[0581] （実施例２０：化合物８の合成）

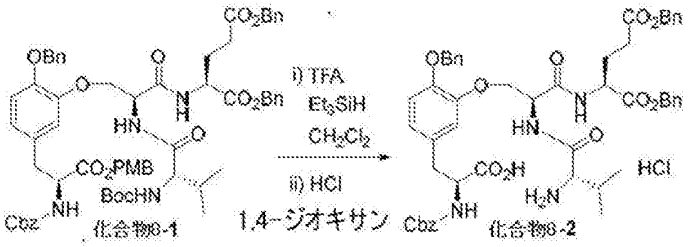
[化193]



窒素雰囲気下、化合物７－２’（１．０ｅｑ．，６２０ｍｇ，０．６３６ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１’，１．５ｅｑ．，２０７ｍｇ，０．９５４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，３３２μＬ，１．９１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，１４６ｍｇ，０．９５４ｍｍｏｌ）および、ＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，１８３ｍｇ，０．９５４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に、１Ｍ塩酸水溶液（１０ｍＬ）および水（６ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として粗体（８１７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１）を行い、白色固体として化合物８－１（６３６．８ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，換算収率８７％）を得た。

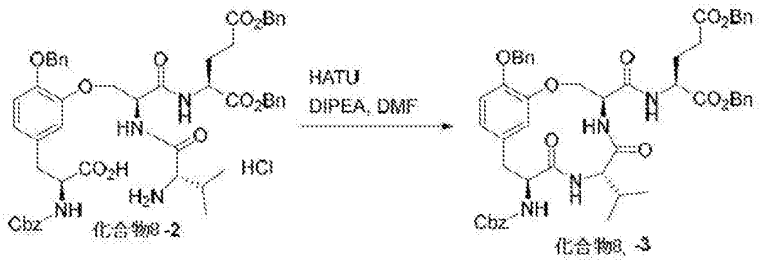
[0582]

[化194]



窒素雰囲気下、化合物８－１（１．０ｅｑ．，６３６ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，０．５５０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，２．１９ｍＬ，１３．８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（２．５ｍＬ）を加え、同温で１０分間撹拌後、室温で１時間４５分撹拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、０．０５Ｍ塩化水素／１，４－ジオキサン溶液（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を２回繰り返した後、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）の添加および減圧濃縮を３回繰り返すことで、無色油状物として化合物８－２（１．４２１７ｇ，１，４－ジオキサン含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

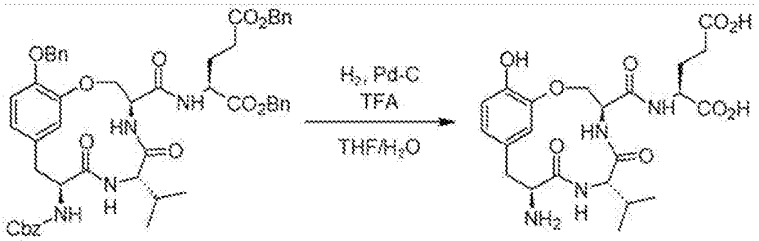
[0583] [化195]



窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．０５ｇ，２．７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５４４ｍＬ）溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，９５８μＬ，５．５０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物８－２（１．０ｅｑ．，１．４１ｇ，０．５５０ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液を１７．５時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに２時間撹拌した。反応液を浴温５０℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（３５ｍＬ

）および水（１５ｍＬ）を加えて室温で１６時間撹拌した。固体をろ取し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、水（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回洗浄し、得られた固体を減圧乾燥することで淡黄色固体として粗体（４０３．６ｍｇ）を得た。粗体にＴＨＦ（６０ｍＬ）を加え、浴温６０℃で加熱しながら溶解し、熱時ろ過後、ろ液を濃縮することで白色固体として化合物８－３（０．４３ｇ，ＢＨＴ５．０ｗｔ％含有，換算収率８３％）を得た。

[0584] [化196]



化合物8-3　　化合物8

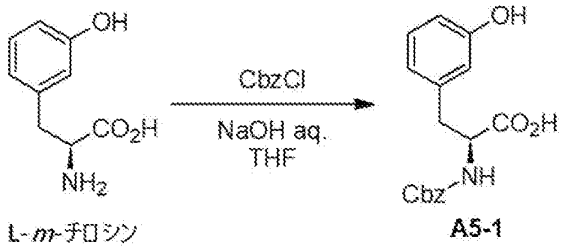
窒素雰囲気下、化合物８－３（１．０ｅｑ．，２１１ｍｇ，ＢＨＴ５．０ｗｔ％含有，０．２２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９．０ｍＬ）／水（９．０ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５０ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１時間４０分撹拌した。ＴＨＦ（９．０ｍＬ）を追加して同温で２時間撹拌後、ＴＦＡ（２．０ｅｑ．，３４μＬ，０．４４４ｍｍｏｌ）を加えて、更に同温で２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡赤色アモルファスとして粗体（１５１．７ｍｇ）を得た。得られた粗体に酢酸エチル（約２ｍＬ）を加え超音波照射にて粉砕後、固体をろ取し、減圧乾燥することで淡黄色固体として化合物８のＴＦＡ塩（１２９．６ｍｇ，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，換算収率９４％，純度９８．６％）を得た。

[0585] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．０９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６５

（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．７７（ｍ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0586] （実施例２１：化合物１３の合成）

[化197]

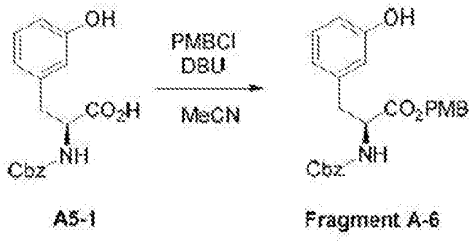


L-m-チロシン A5-1

窒素雰囲気下、Ｌ－ｍ－チロシン（１０．１７ｇ，５６．１ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５６ｍＬ，５６ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）を加えた。続いて氷冷下でＣｂｚＣｌ（１１．０１ｇ，６４．６ｍｍｏｌ，１．１５ｅｑ．）および１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（６５ｍＬ，６５ｍｍｏｌ，１．１５ｅｑ．）を交互に６分間で加えた。同温で２０分間撹拌後、室温で１時間３０分撹拌し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）を加え２０分間撹拌した。１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２８ｍＬ，２８ｍｍｏｌ，０．５ｅｑ．）およびＣｂｚＣｌ（１．９２ｇ，１１．２ｍｍｏｌ，０．２ｅｑ．）を室温で追加して５０分間撹拌後、再度ＣｂｚＣｌ（０．９６ｇ，５．６１ｍｍｏｌ，０．１ｅｑ．）を追加して同温で１時間１５分撹拌した。反応液を氷冷し５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．９３ｍＬ，１９．６ｍｍｏｌ，０．３５ｅｑ．）およびＣｂｚＣｌ（５．２７ｇ，３０．９ｍｍｏｌ，０．５５ｅｑ．）を２分間で加え室温で３０分間撹拌した。その後５Ｍ水酸

化ナトリウム水溶液（１１．２ｍＬ，５６．１ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）を室温下で加え３５分間撹拌後、更に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５６．１ｍＬ，２８１ｍｍｏｌ，５．０ｅｑ．）を追加して１時間撹拌した。反応液にヘキサン（２００ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した後、水層に６Ｍ塩酸水溶液（８４ｍＬ）を加えｐＨを１とした。水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、Ａ５－１（２１．８４ｇ，Ｎｅｔ：１７．９１ｇ，酢酸エチル：８．２ｗｔ％，ＢｎＯＨ：９．１ｗｔ％，ＴＨＦ：０．７ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を白色固体として得た。

[0587] [化198]

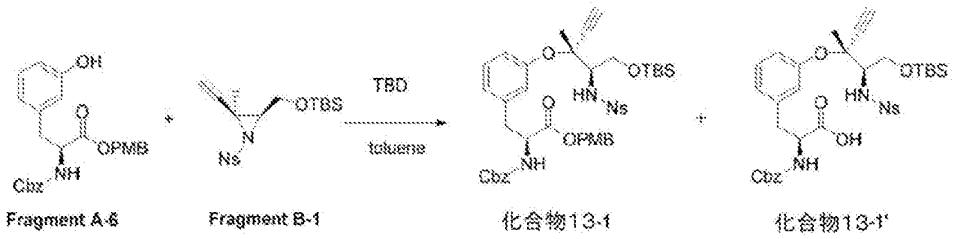


A5-1 Fragment A-6

窒素雰囲気下、Ａ５－１（６．５８ｇ，１６．９ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のアセトニトリル（２００ｍＬ）溶液にＤＢＵ（２．７８ｍＬ，１８．６ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）およびＰＭＢＣｌ（２．５３ｍＬ，１８．６ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）を室温で加え、外温６０℃で２０時間撹拌した。ＰＭＢＣｌ（４６１μＬ，３．３８ｍｍｏｌ，０．２ｅｑ．）およびＤＢＵ（５０５μＬ，３．３８ｍｍｏｌ，０．２ｅｑ．）を追加して同温で１．５時間撹拌後、反応液を放冷し、酢酸（２９０μＬ，５．０７ｍｍｏｌ，０．３ｅｑ．）を加えて減圧濃縮して粗体を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，１回目：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００、２回目：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－６（５．６１ｇ，Ｎｅｔ：５．２５ｇ，酢酸エチル：６．３ｗｔ％，換算収率７１％，Ｌ－ｍ－チロシ

ンからの２段階収率）を無色油状物として得た。

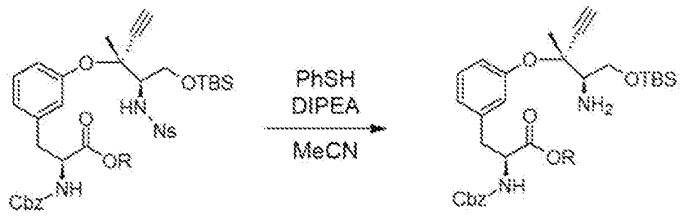
[0588] [化199]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－６（１．２０ｅｑ．，１．８３ｇ，酢酸エチル６．３ｗｔ％含有，３．９５ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，１．３５ｇ，３．２９ｍｍｏｌ）のトルエン（３６ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＤ（１．２０ｅｑ．，５４９ｍｇ，３．９５ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で３時間撹拌した。続いて外温６０℃に昇温して２．５時間撹拌後、ＴＢＤ（０．５ｅｑ．，２２９ｍｇ，１．６４ｍｍｏｌ）を追加し、同温で更に１．５時間撹拌してから放冷した。反応液に５％クエン酸水溶液（２７ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色油状物として粗体（３．９０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝６０／４０）した。Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１５０ｍｇ）から得た化合物１３－１’（２０１ｍｇ）と合一し、橙色油状物として化合物１３－１および化合物１３－１’の混合物（２．６２ｇ，酢酸エチルおよび不純物少量含有，化合物１３－１：化合物１３－１’＝およそ２：１，見かけ収率化合物１３－１：５９％，化合物１３－１’：３０％）を得た。

[0589]

[化200]



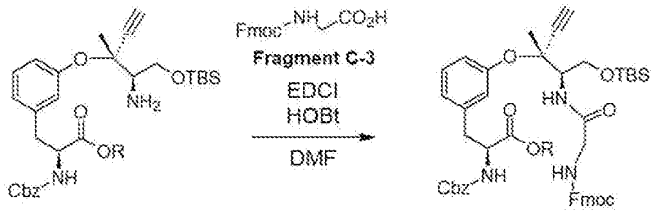
化合物13-1：R = PMB
化合物13-1'：R = H

化合物13-2：R = PMB
化合物13-2'：R = H

窒素雰囲気下、化合物１３－１および化合物１３－１’の混合物（２．３３ｇ，化合物１３－１：化合物１３－１’＝２：１として計算，合計：２．８９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１２ｍＬ）溶液に室温でチオフェノール（３．０ｅｑ．，８８３μＬ，８．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，１．５１ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。チオフェノール（３．０ｅｑ．，８８３μＬ，８．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，１．５１ｍＬ，８．６６ｍｍｏｌ）を追加して同温で更に２時間撹拌してから反応液を減圧濃縮し、褐色油状物として粗体（４．７１ｇ）を得た。化合物１３－１および化合物１３－１’（３００ｍｇ）を用いて同様にして得られた粗体（２６１ｍｇ）と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝９０／１０～６０／４０）し、褐色油状物として化合物１３－２および化合物１３－２’の混合物（１．７８ｇ，不純物含有，化合物１３－２：化合物１３－２’＝およそ１：１，見かけ収率化合物１３－２：４５％，化合物１３－２’：４５％）を得た。

[0590]

[化201]



化合物13-2：R = PMB
化合物13-2'：R = H

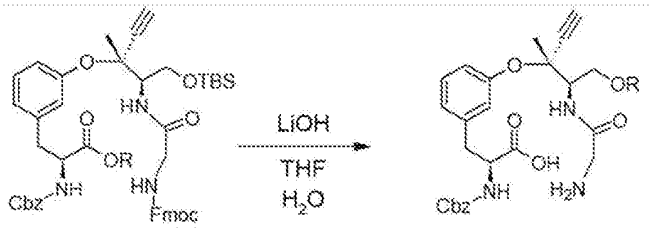
化合物13-3：R = PMB
化合物13-3'：R = H

窒素雰囲気下、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－グリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－３，２．０ｅｑ．，７８０ｍｇ，２．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液にＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，５０３ｍｇ，２．６２ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，４０２ｍｇ，２．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌後、化合物１３－２および化合物１３－２’の混合物（１．０ｅｑ．，７９０ｍｇ，化合物１３－２：化合物１３－２’＝１：１として計算，合計：１．３１ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。

[0591] 同様の条件で化合物１３－２および化合物１３－２’の混合物（１００ｍｇ）を用いた反応液と先の反応液を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色粘体として粗体（１．４６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝８０／２０）し、淡褐色粘体として化合物１３－３および化合物１３－３’の混合物（１．２８ｇ，不純物含有，化合物１３－３：化合物１３－３’＝およそ１：１，見かけ収率化合物１３－３：４９％，化合物１３－３’：４９％）を得た。

[0592]

[化202]



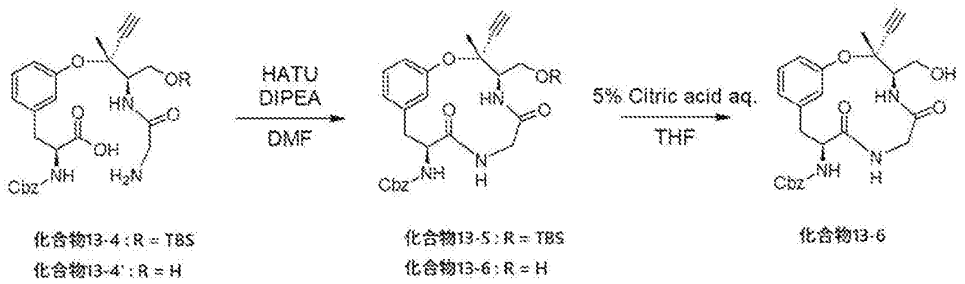
化合物13-3：R = PMB
化合物13-3'：R = H

化合物13-4：R = TBS
化合物13-4'：R = H

窒素雰囲気下、化合物１３－３および化合物１３－３’の混合物（１．０ｅｑ．，１．２８ｇ，化合物１３－３：化合物１３－３’＝１：１として計算，合計：１．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４ｍＬ）／水（７ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（４．０ｅｑ．，２４４ｍｇ，５．８２ｍｍｏｌ）を加えた。同温で２時間撹拌後、水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，１２２ｍｇ，２．９１ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１時間撹拌してから反応液を氷冷後、５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）を加えてｐＨを３とした。酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を合一した後、飽和するまで塩化ナトリウムを加え、ＴＨＦ（１０ｍＬ）で５回分液抽出した。有機層を合一後、減圧濃縮して固体を含む黄色油状物（２．０３ｇ）を得た。これにＴＨＦ（１００ｍＬ）を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して橙色油状物として粗体（１．７０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５／９５）し、淡橙色粘体として化合物１３－４および化合物１３－４’の混合物（０．６２ｇ，不純物含有，化合物１３－４：化合物１３－４’＝およそ１：２，見かけ収率化合物１３－４：２７％，化合物１３－４’：５５％）を得た。

[0593]

[化203]

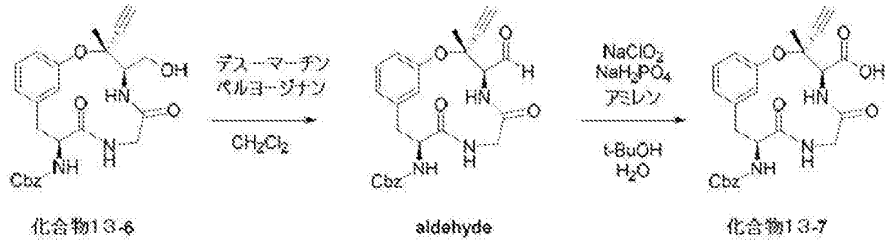


窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，２．２６ｇ，５．９４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１９０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，２．０７ｍＬ，１１．８８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物１３－４および化合物１３－４’の混合物（１．０ｅｑ．，０．６２ｇ，化合物１３－４：化合物１３－４’＝１：２として計算，合計：１．１９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を１８時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに１時間撹拌した。反応液を浴温５０℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で４回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色固体として化合物１３－５および化合物１３－６の混合物（２．３２ｇ）を得た。

[0594] 窒素雰囲気下、化合物１３－５および化合物１３－６の混合物（２．３２ｇ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に室温で５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）および飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して褐色固体として粗体（２．７０ｇ）を得た。粗体に酢酸エチルを加え不溶物をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して、濃縮残渣を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２０／８０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝８５／１５，２回目：逆相シリカゲル６０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００）し、橙色粘体と

して化合物１３－６（０．２２ｇ，少量の不純物および異性体含有、見かけ収率４０％）を得た。

[0595] [化204]

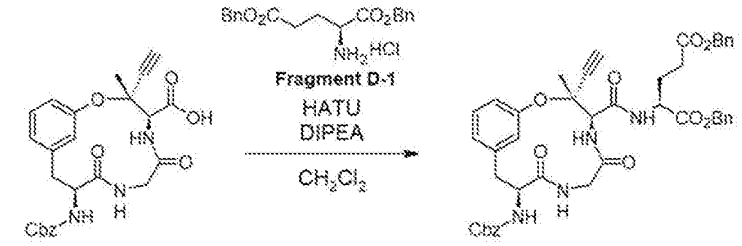


窒素雰囲気下、化合物１３－６（１．０ｅｑ．，０．２２ｇ，異性体混合物，０．４７３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，０．３０ｇ，０．７１０ｍｍｏｌ）を加え、室温で６時間撹拌した。反応液を氷冷し５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色油状物としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（０．２３ｇ，異性体含有）を得た。

窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，０．２３ｇ，異性体混合物，０．４７３ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１３ｍＬ）／アミレン（３．２ｍＬ）／水（３．２ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，２５８ｍｇ，１．６６ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，２４１ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、水層に塩化ナトリウム（１０ｇ）を溶解してから更にＴＨＦ（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、橙色油状物として化合物１３－７（

０．３０ｇ，異性体混合物，不純物含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0596] [化205]



化合物13-7　　化合物13-8

窒素雰囲気下、化合物１３－７（１．０ｅｑ．，０．３０ｇ，異性体混合物，０．４７３ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，２５８ｍｇ，０．７１０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，１２４μＬ，０．７１０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，２７０ｍｇ，０．７１０ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した後、室温で１９．５時間撹拌した。反応液に５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮し、褐色粘体として得た粗体（０．４６ｇ）を以下の通りフラッシュカラムシリカゲル精製し、橙色油状物（８０ｍｇ）を得た。

１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～０／１００

２回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～０／１００

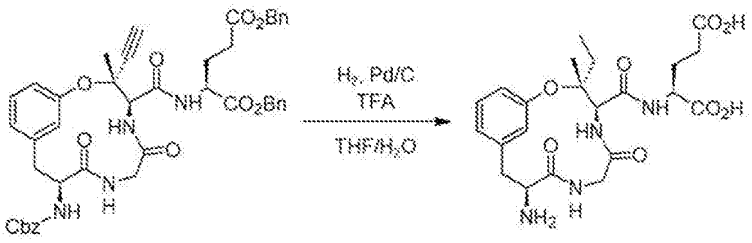
３回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～４５／５５

４回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～４７／５３

５回目：逆相シリカゲル６０ｇ，０．０５％ＴＦＡ　水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝４０／６０～１／９９

[0597] 得られた橙色油状物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮することで橙色油状物として化合物１３－８（６７ｍｇ，収率１８％）を得た。

[0598] [化206]



化合物13-8　　化合物13

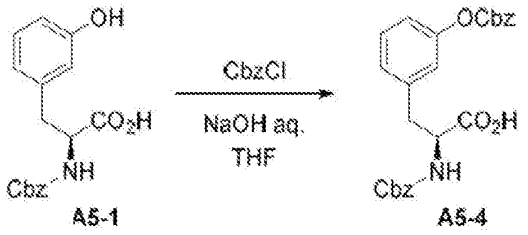
窒素雰囲気下、化合物１３－８（１．０ｅｑ．，６３ｍｇ，０．０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）／水（０．３２ｍＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１２．２μＬ，０．１６ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．２ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２４時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．２ｍｇ）を追加して同温で更に２３時間撹拌してからセライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色粘体として粗体（７３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝９５／５～７９／２１）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１３のＴＦＡ塩（２０．８ｍｇ，収率５４％，純度９７．１％）を得た。

[0599] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ８．６７－８．６０（ｍ，０．３Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．４Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝８

．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．６８（ｍ，０．４Ｈ），４．５６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

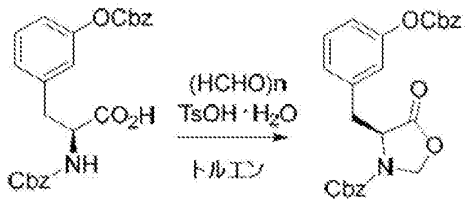
[0600] （実施例２２：化合物１４の合成）

[化207]



窒素雰囲気下、Ａ５－１（３．００ｇ，７．７１ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１６．３ｍＬ，１６．３ｍｍｏｌ，２．１ｅｑ．）を加えた。続いて氷冷下でＣｂｚＣｌ（１．２０ｍＬ，８．５１ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）を加え、室温で２０分間撹拌を行った。反応液に水（１０ｍＬ）およびヘキサン（３０ｍＬ）を加え、１回分液洗浄を行った。水層に２Ｍ塩酸水溶液（５ｍＬ）を加え、ｐＨを１としてから、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、Ａ５－４（３．９９ｇ，ｑｕａｎｔ．）を白色固体として得た。

[0601] [化208]

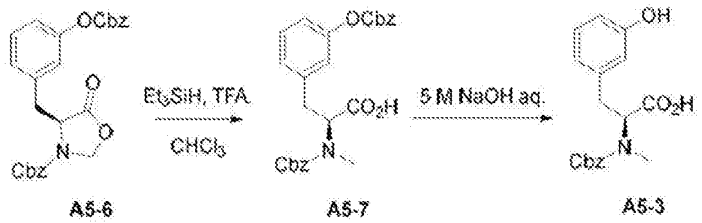


A5-4 A5-6

窒素雰囲気下、Ａ５－４（３．４９ｇ，６．７７ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のトルエン（１００ｍＬ）溶液にパラホルムアルデヒド（１．７５ｇ）およびＴｓＯＨ・H_2O（１２９ｍｇ，０．６８ｍｍｏｌ，０．１ｅｑ．）を加え外温１２５℃で１時間撹拌を行った。反応液を放冷後、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えた。

[0602] Ａ５－４（０．５ｇ）を用いて同様に処理した反応液と合一し、酢酸エチル（６０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５～０／１００）にて精製し、Ａ５－６（３．５７ｇ，Ｎｅｔ：３．４２ｇ，酢酸エチル：４．３ｗｔ％含有，換算収率９６％，Ｌ－ｍ－チロシンからの３段階収率）を無色油状物として得た。

[0603] [化209]



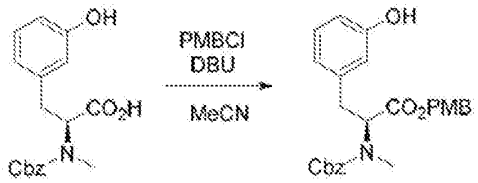
A5-6 A5-7 A5-3

窒素雰囲気下、Ａ５－６（３．５０ｇ，Ｎｅｔ：３．３５ｇ，７．２６ｍｍｏｌ，１．０ｅｑ．）のクロロホルム（３６ｍＬ）溶液にトリエチルシラン（３．６３ｍＬ）を室温で加えた。氷冷下でＴＦＡ（３６ｍＬ）を加えて

同温で５分間、室温で４７．５時間撹拌した。反応液を濃縮後、濃縮残渣（９．８９ｇ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）で希釈し、氷冷下５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、同温で３０分間撹拌後、室温で６時間撹拌した。

Ａ５－６（４６ｍｇ）を用いて同様に処理した反応液と先の反応液を合一し、クエン酸（４．７ｇ）を加えてｐＨを４とし、水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、ろ液を濃縮し、得られた白色固体にトルエンを加えて超音波照射にて砕いた後、固体をろ取、減圧乾燥することで、Ａ５－３（２．００ｇ，不純物含有，見かけ収率８３％，２段階収率）を白色固体として得た。

[0604] [化210]



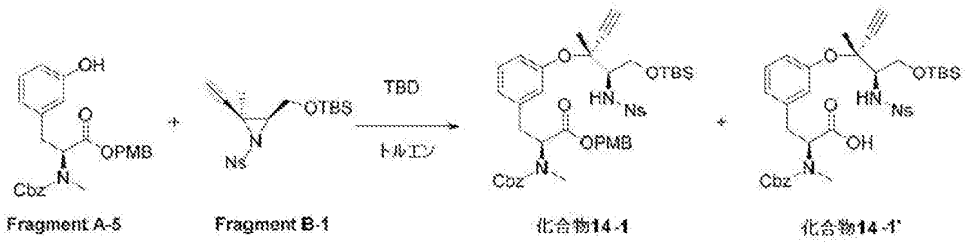
A5-3 Fragment A-5

窒素雰囲気下、Ａ５－３（１．７５ｇ，５．３１ｍｍｏｌとして計算，１．０ｅｑ．）のアセトニトリル（６４ｍＬ）溶液にＤＢＵ（８７２μＬ，５．８５ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）およびＰＭＢＣｌ（７９６μＬ，５．８５ｍｍｏｌ，１．１ｅｑ．）を室温で加え、外温６０℃で１６時間２０分撹拌した。ＰＭＢＣｌ（１４５μＬ，１．０６ｍｍｏｌ，０．２ｅｑ．）を追加し、同温で３時間３０分撹拌後、放冷してから酢酸（３０μＬ，０．５３ｍｍｏｌ，０．１ｅｑ．）を加えた。

[0605] Ａ５－３（０．２５ｇ）を用いて同様に処理した反応液と、先の反応液を合一して減圧濃縮した。濃縮残渣をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～３０／７０）し

、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－５（１．６７ｇ，Ｎｅｔ：１．５９ｇ，酢酸エチル：４．６ｗｔ％，換算収率４８％，Ａ５－６からの３段階収率）を無色油状物として得た。

[0606] [化211]

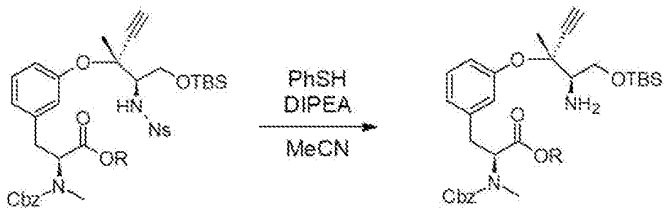


窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－５（１．０５ｅｑ．，１．４９ｇ，酢酸エチル４．６ｗｔ％含有，３．１６ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，１．２４ｇ，３．０１ｍｍｏｌ）のトルエン（３３ｍＬ）溶液に室温でＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，４４０ｍｇ，３．１６ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で１７時間撹拌した。ＴＢＤ（０．５ｅｑ．，２２９ｍｇ，１．６４ｍｍｏｌ）を追加し、同温で更に６時間２０分撹拌してから放冷した。

[0607] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１５０ｍｇ）を用いて同様に処理した反応液と、先の反応液を合一し、５％クエン酸水溶液（２５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色油状物として粗体（３．８６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝６０／４０）し、褐色油状物として化合物１４－１と化合物１４－１’の混合物（２．６４ｇ，酢酸エチルおよび不純物少量含有，化合物１４－１：化合物１４－１’＝およそ２：１，見かけ収率化合物１４－１：６４％，化合物１４－１’：３２％）を得た。

[0608]

[化212]

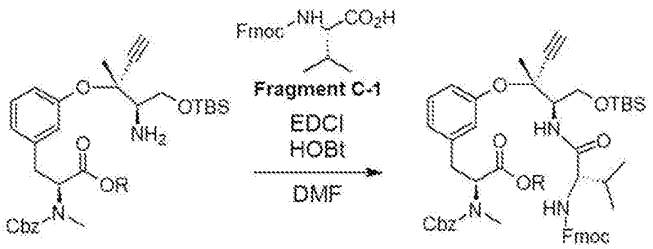


化合物14-1：R = PMB
化合物14-1'：R = H

化合物14-2：R = PMB
化合物14-2'：R = H

窒素雰囲気下、化合物１４－１と化合物１４－１’の混合物（２．６４ｇ，化合物１４－１：化合物１４－１’＝２：１として計算，合計：３．２２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１４ｍＬ）溶液に室温でチオフェノール（３．０ｅｑ．，９８５μＬ，９．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，１．６８ｍＬ，９．６６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間３０分撹拌した。チオフェノール（３．０ｅｑ．，９８５μＬ，９．６６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，１．６８ｍＬ，９．６６ｍｍｏｌ）を追加して同温で更に３時間撹拌してから反応液を減圧濃縮し、褐色油状物として粗体（５．４３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝９０／１０～６０／４０）し、橙色油状物として化合物１４－２と化合物１４－２’の混合物（２．０２ｇ，不純物少量含有，化合物１４－２：化合物１４－２’＝およそ２：１，見かけ収率　化合物１４－２：６５％，化合物１４－２’：３３％）を得た。

[0609] [化213]

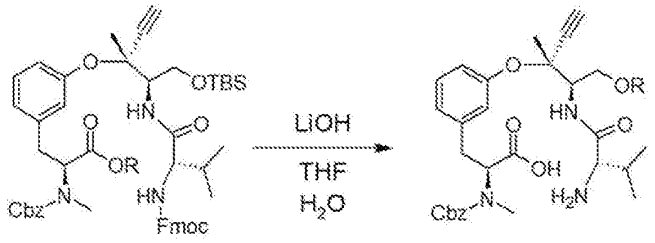


化合物14-2：R = PMB
化合物14-2'：R = H

化合物14-3：R = PMB
化合物14-3'：R = H

窒素雰囲気下、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，２．０ｅｑ．，１．０８ｇ，３．１８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，６１０ｍｇ，３．１８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，４８７ｍｇ，３．１８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１７ｍＬ）に溶解し室温で１時間１０分撹拌後、化合物１４－２と化合物１４－２’の混合物（１．０ｅｑ．，１．０１ｇ，化合物１４－２：化合物１４－２’＝２：１として計算，合計：１．５９ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間３０分撹拌した。反応液に、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色油状物として粗体（２．０８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝８０／２０）し、白色粘体として化合物１４－３と化合物１４－３’の混合物（１．７１ｇ，不純物含有，化合物１４－３：化合物１４－３’＝およそ２：１，見かけ収率定量的）を得た。

[0610] [化214]



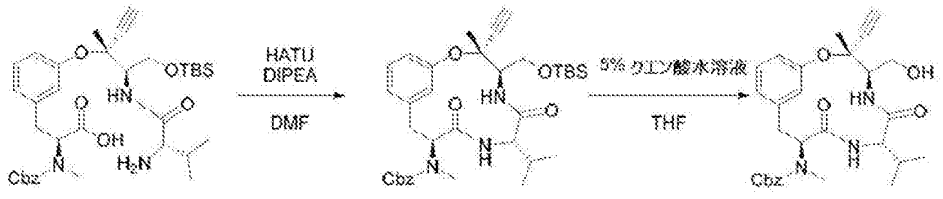
化合物14-3：R = PMB
化合物14-3'：R = H

化合物14-4：R = TBS
化合物14-4'：R = H

窒素雰囲気下、化合物１４－３と化合物１４－３’の混合物（１．０ｅｑ．，１．７１ｇ，１．５９ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１５ｍＬ）／水（７ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（６．０ｅｑ．，４００ｍｇ，９．５４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２１時間撹拌した。反応液を氷冷

して５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）および塩化ナトリウム（１０ｇ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回、ＴＨＦ（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して固体を含む黄色油状物として粗体（１．７２ｇ）を得た。これにＴＨＦ（１００ｍＬ）を加え、不溶物をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１．６１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２０／８０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝５／９５）し、白色粘体として化合物１４－４と化合物１４－４’の混合物（０．７４ｇ，不純物含有，化合物１４－４：化合物１４－４’＝およそ１：１，見かけ収率化合物１４－４：３９％，化合物１４－４’：３９％）を得た。

[0611] [化215]



窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，２．３６ｇ，６．２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２２５ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，２．１６ｍＬ，１２．４０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物１４－４と化合物１４－４’の混合物（１．０ｅｑ．，０．７４ｇ，化合物１４－４：化合物１４－４’＝１：１として計算，合計：１．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を１８時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに４．５時間撹拌した。反応液を浴温５０℃で減圧濃縮し、褐色固体として化合物１４－５と化合物１４－６の混合物（３．８０ｇ）を得た。

[0612] 窒素雰囲気下、化合物１４－５と化合物１４－６の混合物（３．８０ｇ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に室温で５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え

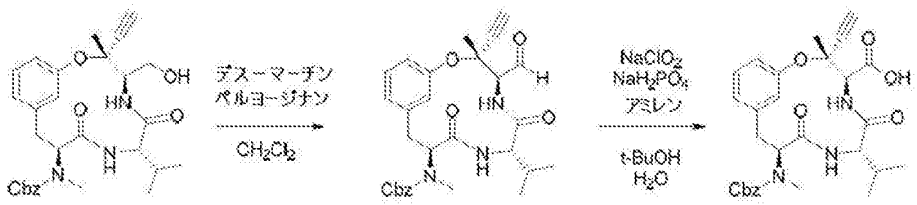
、同温で４５．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色固体として粗体（３．４４ｇ）を得た。粗体に酢酸エチルを加え不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して、濃縮残渣を以下の通りフラッシュシリカゲルカラム精製し、淡黄色粘体として化合物１４－６（０．３２ｇ，少量の不純物および異性体含有、見かけ収率４９％）を得た。

[0613] １回目：順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝９０／１０

２回目：逆相シリカゲル６０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００

３回目：逆相シリカゲル６０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００

[0614] [化216]



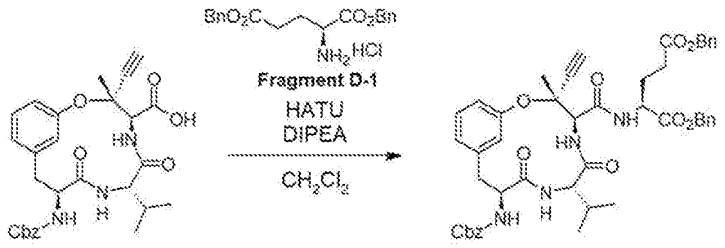
化合物14-6　aldehyde　化合物14-7

窒素雰囲気下、化合物１４－６（１．０ｅｑ．，０．３２ｇ，異性体混合物，０．６１３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１３ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，０．３９ｇ，０．９２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間３０分撹拌した。反応液を氷冷し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウ

ムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（０．３２ｇ，異性体含有）を得た。

[0615] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，０．３２ｇ，異性体混合物，０．６１３ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１７ｍＬ）／アミレン（４．１ｍＬ）／水（４．１ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，３３５ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，３１２ｍｇ，２．７６ｍｍｏｌ）を加え、同温で５０分間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡黄色粘体として化合物１４－７（０．３４ｇ，異性体混合物，不純物含有，化合物１４－６から２段階の見かけ収率定量的）を得た。

[0616] [化217]



窒素雰囲気下、化合物１４－７（１．０ｅｑ．，０．３４ｇ，異性体混合物，０．６１３ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，３３５ｍｇ，０．９２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，１６０μＬ，０．９２０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，３５０ｍｇ，０．９２０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間１５分撹拌後、室温で４時間１５分撹拌した。

[0617] 反応液に５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ

）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮して得られた赤褐色油状の粗体（０．６０ｇ）を以下の通りフラッシュシリカゲルカラム精製し、無色粘体として化合物１４－８（７８ｍｇ，酢酸エチル１．２ｗｔ％含有，換算収率１５％）を得た。

[0618] １回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０

２回目：NH_2シリカゲル２３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～８０／２０

３回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝８５／１５～５０／５０

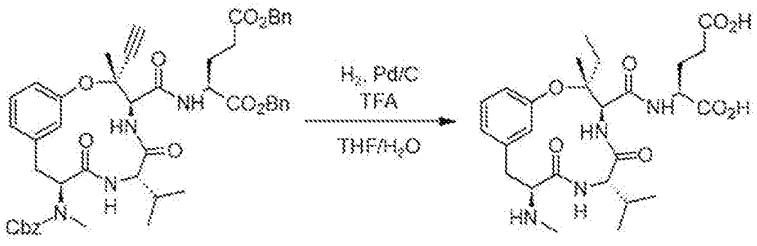
４回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００

５回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝７５／２５～７０／３０

６回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝７５／２５～６０／４０

７回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝７８／２２～４０／６０

[0619] [化218]



化合物14-8　　化合物14

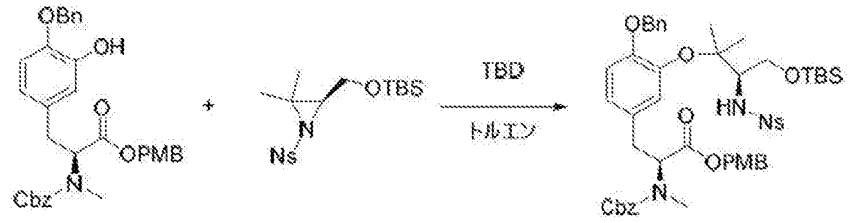
窒素雰囲気下、化合物１４－８（１．０ｅｑ．，７８ｍｇ，酢酸エチル１

．２ｗｔ％含有，０．０９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．９ｍＬ）／水（０．３９ｍＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，１４．０μＬ，０．１８２ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．９ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で４時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．９ｍｇ）を追加して同温で更に３時間撹拌後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色粘体として粗体（６８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝９５／５～７３／２７）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１４のＴＦＡ塩（４２．６ｍｇ，収率７２％，純度９９．６％）を得た。

[0620] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，０．１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，０．４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．７７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0621] （実施例２３：化合物１６の合成）

[化219]

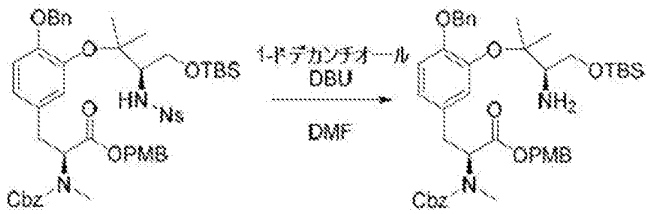


Fragment A-2　　Fragment B-9　　化合物16-1

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２（１．０５ｅｑ．，１．００ｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％，酢酸０．３ｗｔ％含有，１．７６ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－９（１．０ｅｑ．，６７１ｍｇ，１．６８ｍｍｏｌ）のトルエン（１８ｍＬ）溶液に室温でＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，２４５ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）を加え、外温５０℃で２時間２０分撹拌した。ＴＢＤ（０．３ｅｑ．，７０ｍｇ，０．５０３ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１５．５時間撹拌してから再度ＴＢＤ（０．２ｅｑ．，４７ｍｇ，０．３３５ｍｍｏｌ）を追加し、同温で更に４時間撹拌し放冷した。反応液に５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１．９２８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、無色油状物として化合物１６－１と化合物１６－１の脱ＰＭＢ体の混合物（１．５３７ｇ，不純物含有，化合物１６－１：脱ＰＭＢ体＝およそ２：１，見かけ収率定量的）を得た。

[0622]

[化220]



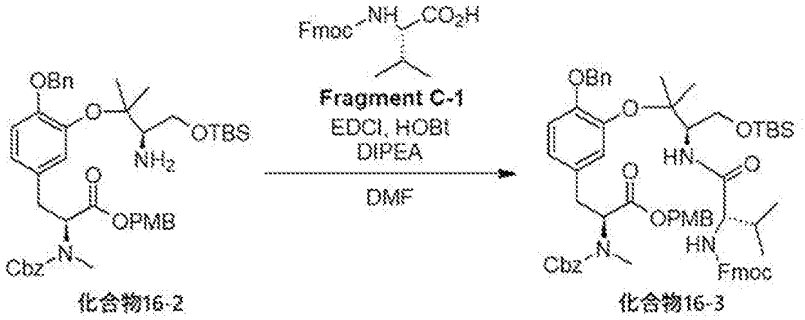
化合物16-1　　化合物16-2

窒素雰囲気下、化合物１６－１と化合物１６－１の脱ＰＭＢ体の混合物（１．０ｅｑ．，１．５３ｇ，１．６７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（７．６５ｍＬ）溶液に室温で１－ドデカンチオール（６．０ｅｑ．，２．３８ｍＬ，１０．０ｍｍｏｌ）を加えてから氷冷し、ＤＢＵ（６．０ｅｑ．，１．５０ｍＬ，１０．０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（４０ｍＬ）、５％クエン酸水溶液（１３．４ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。水層に５％クエン酸水溶液（１ｍＬ）を追加して酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（３．４３ｇ）を得た。

同様の操作で化合物１６－１（２１９ｍｇ）から得た粗体（５０５ｍｇ）と先の粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝６０／４０～２０／８０）し、黄色油状物として化合物１６－２と化合物１６－２の脱ＰＭＢ体の混合物（１．２７２ｇ，不純物含有，化合物１６－２：脱ＰＭＢ体＝およそ２：１，化合物１６－２：見かけ収率６１％，脱ＰＭＢ体：見かけ収率３０％）を得た。

[0623]

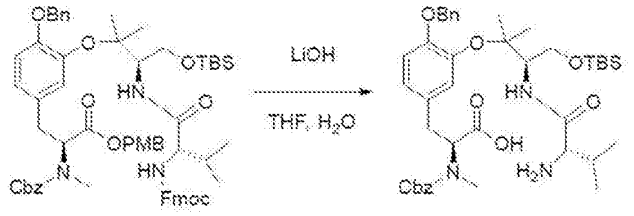
[化221]



窒素雰囲気下、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，２．０ｅｑ．，１．１８ｇ，３．４８ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２．０ｅｑ．，６６７ｍｇ，３．４８ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（２．０ｅｑ．，５３３ｍｇ，３．４８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２０ｍＬ）に溶解し室温で１時間撹拌後、化合物１６－２と化合物１６－２の脱ＰＭＢ体の混合物（１．０ｅｑ．，１．２７２ｇ，化合物１６－２：脱ＰＭＢ体＝２：１，１．７４ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を加えて同温で１時間５０分撹拌した。その後、外温４０℃に昇温して１時間２０分撹拌し、室温に戻して５０分間撹拌して、別途３０分間撹拌したＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，１．０ｅｑ．，５９１ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．０ｅｑ．，３３４ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（１．０ｅｑ．，２６７ｍｇ，１．７４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を加えた。室温で３０分間撹拌後、ＤＩＰＥＡ（０．２ｅｑ．，６１μＬ，０．３５ｍｍｏｌ）を加え同温で２０分間撹拌後、再度ＤＩＰＥＡ（０．５ｅｑ．，１５２μＬ，０．８７ｍｍｏｌ）を加え同温で４０分間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、トルエン（９０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色粘体として化合物１６－３（２．９４ｇ，不純物含有

，見かけ収率定量的）を得た。

[0624] [化222]



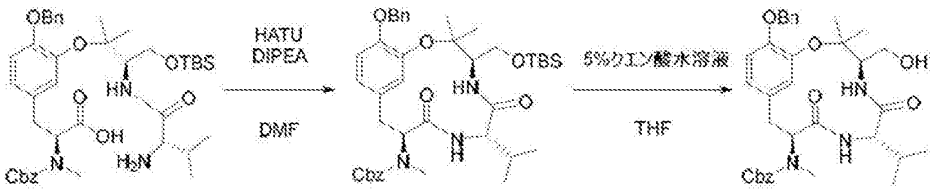
化合物16-3　　化合物16-4

窒素雰囲気下、化合物１６－３（１．０ｅｑ．，２．７５ｇ，１．５５ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（２４ｍＬ）／水（１２ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（１０ｅｑ．，６５０ｍｇ，１５．５ｍｍｏｌ）を加えた。同温で１６．５時間撹拌後、反応液を氷冷し、５％クエン酸水溶液（４３ｍＬ）を加えてｐＨを３とし、塩化ナトリウム（１４ｇ）を溶解してから酢酸エチル（２５ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。水層をＴＨＦ（１５ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色油状物として粗体（２．４９ｇ）を得た。

[0625] 同様の条件で化合物１６－３（０．３２ｇ）から得た粗体（０．１６ｇ）と先の粗体を合一してＴＨＦ（５０ｍＬ）を加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮後、濃縮残渣に酢酸エチルを加え、再度不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して橙色油状物として粗体（２．７２ｇ）を得た。粗体を４回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，１回目：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝３０／７０，２回目：酢酸エチル／メタノール＝１００／０～３０／７０，３回目：クロロホルム／メタノール＝１００／０～３０／７０，４回目：クロロホルム／メタノール＝１００／０～５０／５０）し、淡褐色粘体として化合物１６－４（５４３ｍｇ，酢酸エチル４．７ｗｔ％含有，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ

－９から４段階の換算収率３６％）および、褐色粘体として化合物１６－４の脱ＴＢＳ体（２３２ｍｇ，酢酸エチル３．９ｗｔ％含有，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－９から４段階の換算収率１８％）を得た。

[0626] [化223]



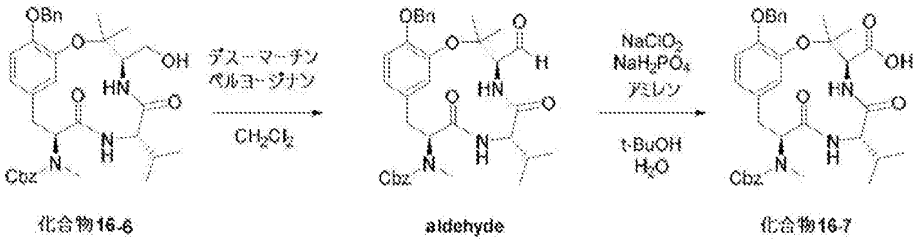
化合物16-4　　化合物16-5　　化合物16-6

窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．３１ｇ，３．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６８０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．２０ｍＬ，６．８９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物１６－４（１．０ｅｑ．，５４２ｍｇ，酢酸エチル４．７ｗｔ％含有，０．６８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を１６．５時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに１時間撹拌した。反応液を浴温５０℃で減圧濃縮して褐色油状物として化合物１６－５および化合物１６－６の混合物（５．７４９ｇ）を得た。

[0627] 窒素雰囲気下、化合物１６－５および化合物１６－６の混合物（５．７４９ｇ）を外温７０℃で３．５時間撹拌後、室温まで放冷しＴＨＦ（１５ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、同温で１７時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、水層に水（８０ｍＬ）を加えてから酢酸エチル（２０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（０．６２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～２０／８０

）し、黄色粘体として化合物１６－６（１６４ｍｇ，酢酸エチル５．４ｗｔ％含有，２段階の換算収率３６％）を得た。

[0628] [化224]



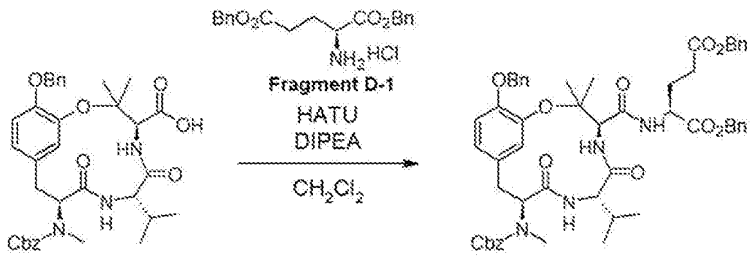
化合物16-6　aldehyde　化合物16-7

窒素雰囲気下、化合物１６－６（１．０ｅｑ．，２２５ｍｇ，０．３４９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，２２２ｍｇ，０．５２４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷し５％炭酸水素ナトリウム水溶液（６ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（６ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１９３ｍｇ，収率９０％）を得た。

[0629] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１９１ｍｇ，０．３４９ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１０ｍＬ）／アミレン（２．４ｍＬ）／水（２．４ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１９１ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１７８ｍｇ，１．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（７ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡黄色粘体として化合物１６－７（２０１ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，２段階の換算収率８９％）を得た。

[0630]

[化225]

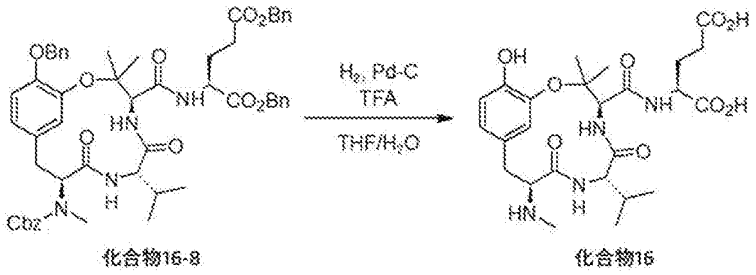


化合物16-7　　化合物16-8

窒素雰囲気下、化合物１６－７（１．０ｅｑ．，９８ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，０．１５１ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，８２．５ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，３９．５μＬ，０．２２７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，８６．３ｍｇ，０．２２７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌後、室温で３時間撹拌した。室温でＤＩＰＥＡ（１．０ｅｑ．，２６．３μＬ，０．１５１ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１．５時間撹拌後、再度ＤＩＰＥＡ（１．０ｅｑ．，２６．３μＬ，０．１５１ｍｍｏｌ）を追加した。同温で１７時間撹拌してから、５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（７ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）混合液で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮し、黄色油状物として得た粗体（１８３ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝６０／４０～１０／９０，２回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～６０／４０）し、無色粘体として化合物１６－８（２８ｍｇ，収率２０％）を得た。

[0631]

[化226]



化合物16-8　　化合物16

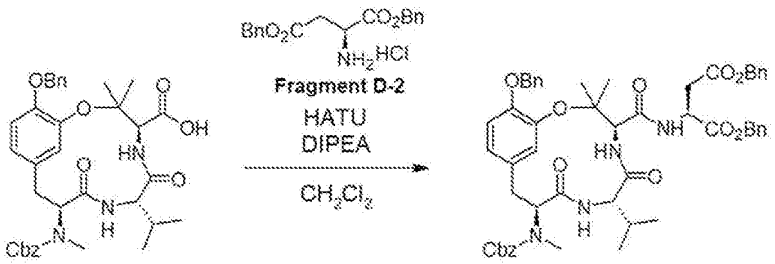
窒素雰囲気下、化合物１６－８（１．０ｅｑ．，２７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．４ｍＬ）／水（０．１４ｍＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，４．４μＬ，０．０５７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２．５時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．７ｍｇ）を追加して同温で更に２０．５時間撹拌してからセライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘体として粗体（３７ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，１回目：０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝９５／５～７０／３０，２回目：０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝９９／１～７０／３０）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１６のＴＦＡ塩（１７．５ｍｇ，収率９４％，純度９９．０％）を得た。

[0632] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ８．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，０．３Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，０．１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，０．８Ｈ），６．８４（ｓ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２０

－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｓ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0633] （実施例２４：化合物１７の合成）

[化227]



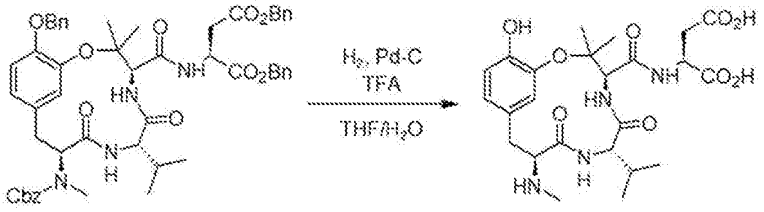
化合物16-7　　化合物17-1

窒素雰囲気下、化合物１６－７（１．０ｅｑ．，１００ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，０．１５４ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，８１．０ｍｇ，０．２３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，４０．３μＬ，０．２３２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，８８．０ｍｇ，０．２３２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌後、室温で５時間撹拌した。

[0634] 室温でＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，５３．７μＬ，０．３０８ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１７時間撹拌後、５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（７ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮し、黄色油状物として得た粗体（１８１ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０，２回目：順相シリカゲル２５ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～６７／３３）し、無色粘体として化合物１７－１（３０ｍｇ，収率２１％）

を得た。

[0635] [化228]



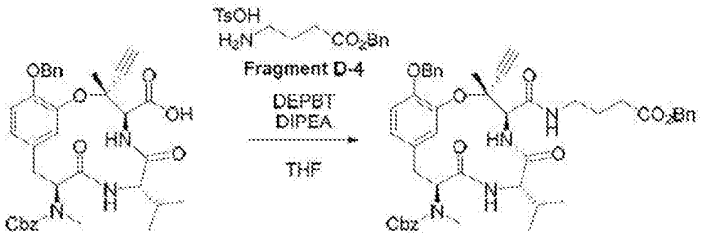
化合物17-1 化合物17

窒素雰囲気下、化合物１７－１（１．０ｅｑ．，２７ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．４ｍＬ）／水（０．１４ｍＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，４．５μＬ，０．０５８ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１９時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘体として粗体（４０ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液＝９９／１～７０／３０）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物１７のＴＦＡ塩（２０．１ｍｇ，ｑｕａｎｔ．，純度９９．６％）を得た。

[0636] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８４（ｓ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｄｄ，Ｊ＝７．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．７８（ｍ，１Ｈ，１．４８（ｓ，３Ｈ），１．４６（ｓ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0637] （実施例２５：化合物１８の合成）

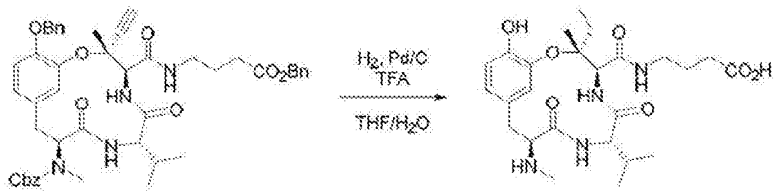
[化229]



化合物1-7　　化合物18-1

窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，６６ｍｇ，０．１０３ｍｍｏｌ）、４－アミノ酪酸ベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－４，１．５ｅｑ．，５７ｍｇ，０．１５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．６４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，４６ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．５ｅｑ．，５３μＬ，０．３１２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間、室温で１７時間撹拌した。化合物１－７（５ｍｇ）を用いて、同様の操作で反応させた反応液と上記の反応液を合一し、酢酸エチル（１０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した後、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮し、淡褐色粘体として粗体（８９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～０／１００）し、白色固体として化合物１８－１（４４ｍｇ，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，換算収率４８％）を得た。

[化230]



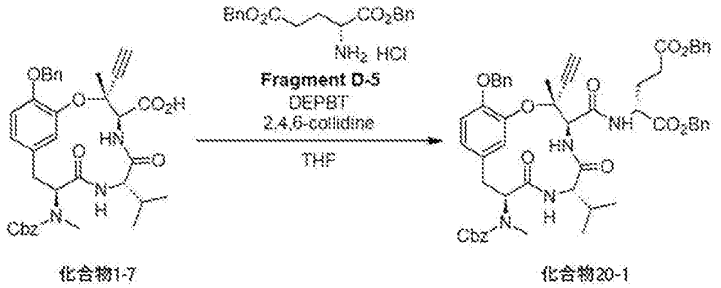
化合物18-1　　化合物18

窒素雰囲気下、化合物１８－１（１．０ｅｑ．，４４ｍｇ，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，０．０５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．２ｍＬ）／水（０．１１ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．４ｍｇ）およびＴＦＡ（５．０ｅｑ．，２０μＬ，０．２６１ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で２４時間撹拌した。反応液にＴＨＦ（６．６ｍＬ）、水（０．３３ｍＬ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．２ｍｇ）を加えて６時間撹拌し、再度１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．２ｍｇ）を加えて１７時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（４３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物１８のＴＦＡ塩（１６．９ｍｇ，収率５１％，純度９５．０％）を得た。

[0638] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９０－６．７５（ｍ，３Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－３．１２（ｍ，３Ｈ），２．８４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0639] （実施例２６：化合物２０の合成）

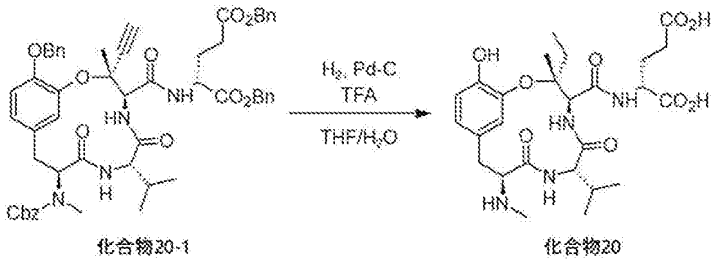
[化231]



化合物1-7　　化合物20-1

窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，１２３ｍｇ，０．１９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下で２，４，６－コリジン（１．５ｅｑ．，３５．０ｍｇ，０．２８８ｍｍｏｌ）、ＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，８６．６ｍｇ，０．２８９ｍｍｏｌ）および、Ｄ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－５，１．５ｅｑ．，１０６ｍｇ，０．２９０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、水（５ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）混合液で２回、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（３０１ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００、２回目：順相シリカゲル４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０）し、淡白色液体として化合物２０－１（２８．１ｍｇ，収率１５％）を得た。

[0640] [化232]



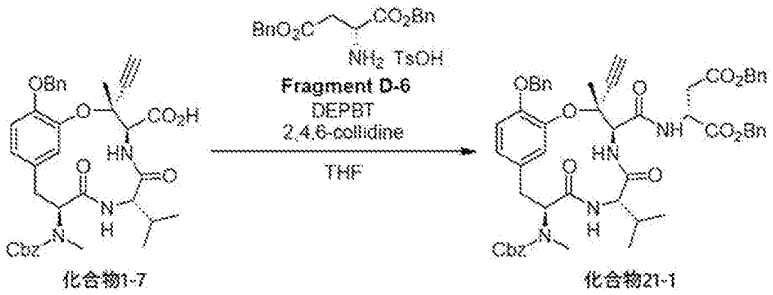
化合物20-1　　化合物20

窒素雰囲気下、化合物２０－１（１．０ｅｑ．，２８ｍｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８４０μＬ）／水（４２μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．５ｍｇ）およびＴＦＡ（５．０ｅｑ．，１１．３μＬ，０．１４８ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で６．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（２４．８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物２０のＴＦＡ塩（１３．４ｍｇ，収率６８％，純度９４．３％）を得た。

[0641] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９３－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．８８（ｓ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

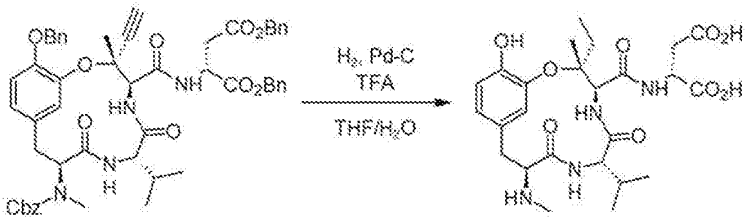
[0642] （実施例２７：化合物２１の合成）

[化233]



窒素雰囲気下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，２０７ｍｇ，０．３２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）溶液に、氷冷下で２，４，６－コリジン（２．８ｅｑ．，１１０ｍｇ，０．９１１ｍｍｏｌ）、ＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，１４５ｍｇ，０．４８３ｍｍｏｌ）およびＤ－アスパラギン酸ジベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－６，１．５ｅｑ．，２３６ｍｇ，０．４８６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、水（５ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）混合液で２回、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で２回分液洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４３８ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００、２回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／２３～５０／５０）し、淡白色液体として化合物２１－１（３２．４ｍｇ，収率１１％）を得た。

[0643] [化234]



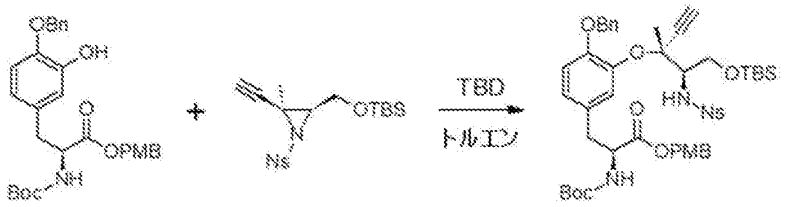
化合物２０の合成と同様に反応を行い、化合物２１－１から化合物２１のＴＦＡ塩（１２．１ｍｇ，収率５８％，純度９５．２％）を得た。

[0644] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９２－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．７４－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ

），１．９８－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

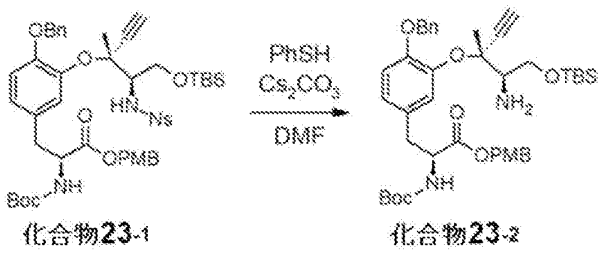
[0645] （実施例２８：化合物２３の合成）

[化235]



窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－３’（１．０ｅｑ．，３．４６ｇ，Ａ３’－４のＰＭＢエステル体を約３０％含む，４．７８ｍｍｏｌとして計算）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．３ｅｑ．２．５２ｇ，６．１４ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＤ（１．３ｅｑ．，８５３ｍｇ，６．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。減圧濃縮によりトルエンを留去して、茶褐色アモルファスとして粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～１／１）し、黄色粘体として化合物２３－１（４．０２ｇ，不純物を含む，見かけ収率９２％）を得た。

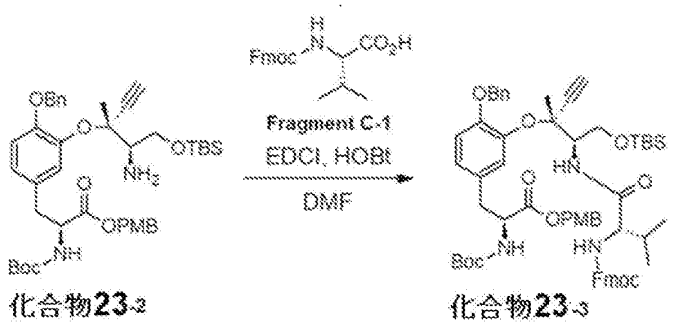
[0646] [化236]



窒素雰囲気下、化合物２３－１（１．０ｅｑ．，４．０２ｇ，４．３７ｍ

ｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に氷冷下で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，２．３３ｇ，６．６１ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（１．５ｅｑ．，６５０μＬ，６．３７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）加え、ヘキサン（１２．５ｍＬ）／酢酸エチル（３７．５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムを加え乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５／１～２／１）し、淡黄色粘体として化合物２３－２（２．７０ｇ，収率８４％）を得た。

[0647] [化237]

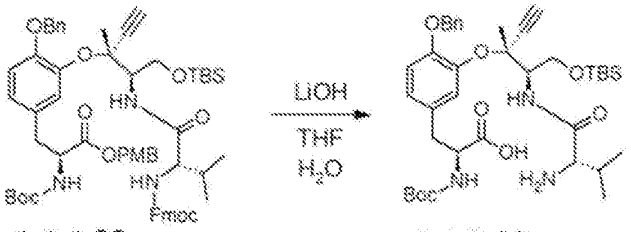


化合物23-2　　化合物23-3

窒素雰囲気下、化合物２３－２（１．０ｅｑ．，２．７０ｇ，３．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に氷冷下でＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，８６７ｍｇ，４．５２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，６７９ｍｇ，４．４３ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｖａｌ（１．２ｅｑ．，１．５２ｇ，４．４７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液に水（４０ｍＬ）を加え、ヘキサン（１２．５ｍＬ）／酢酸エチル（３７．５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物２３－３（４

．３４ｇ，粗収率１１２％）を得た。

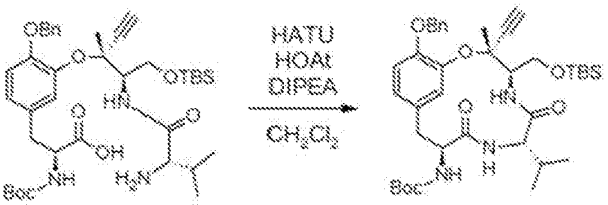
[0648] [化238]



化合物23-3　　化合物23-4

化合物２３－３（１．０ｅｑ．，４．３４ｇ，３．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２４ｍＬ）／水（１２ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，３５３ｍｇ，１４．７２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に氷冷下で２Ｎ塩酸水溶液を加えてｐＨを７とし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（３．８１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１／０～３／１）し、白色アモルファスとして化合物２３－４（１．８４ｇ，２段階収率７０％）を得た。

[0649] [化239]

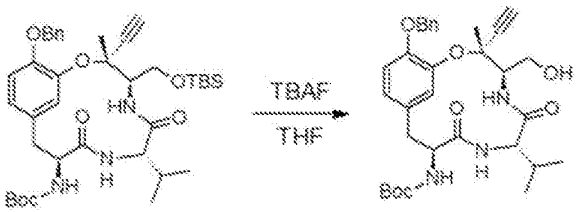


化合物23-4　　化合物23-5

化合物２３－４（１．０ｅｑ．，７９６ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１１０ｍＬ）溶液を室温で、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，２．１２ｇ，５．５７ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（５．０ｅｑ．，２７６４ｍｇ，５．６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５．０．ｅｑ，９５０μＬ，５．５９ｍ

ｍｏｌ）のジクロロメタン（５６０ｍＬ）溶液に約１００μＬ／ｍｉｎで１９時間かけて滴下した後、室温で２３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）で２回、水（３０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。飽和塩化アンモニウム水溶液の水層と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の水層をそれぞれ酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色アモルファスとして粗体（１．０４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物２３－５（５９８ｍｇ，収率７７％）を得た。

[0650] [化240]

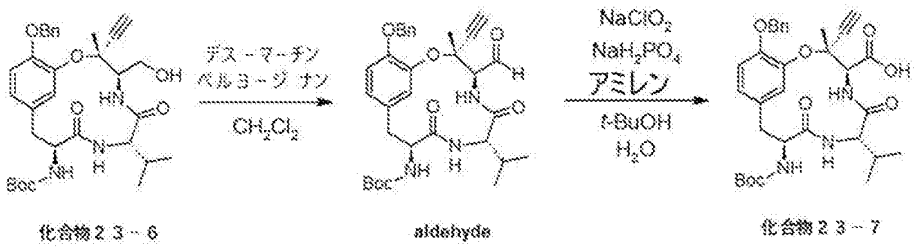


化合物23-5　　化合物23-6

窒素雰囲気下、化合物２３－５（１．０ｅｑ．，５９８ｍｇ，８６１μｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（1Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，１．３ｍＬ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（７４７ｍｇ）を得た。粗体をフラ

ッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／アセトン＝１／１～１／１０）し、白色固体（４８２ｍｇ）を得た。得られた白色固体をさらにヘキサン／酢酸エチル（１／１）混合液を用いて再結晶することで不純物を除去し、化合物２３－６（２５９ｍｇ，収率５２％）を得た。

[0651] [化241]



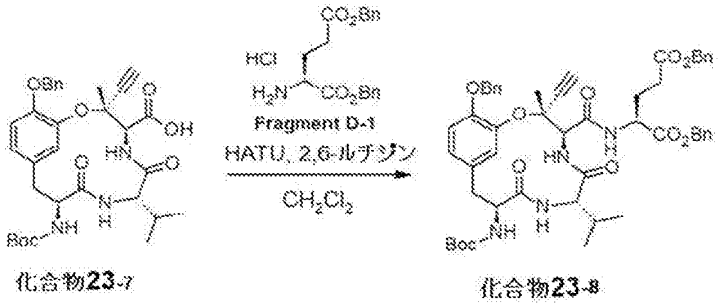
化合物２３－６　　aldehyde　　化合物２３－７

窒素雰囲気下、化合物２３－６（１．０ｅｑ．，２５６ｍｇ，４４２μｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，２８４ｍｇ，６７０μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＡｌｄｅｈｙｄｅ（２６７ｍｇ、粗収率１０４％）を得た。

[0652] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，２６７ｍｇ，４４２μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（３ｍＬ）／アミレン（１ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，２３８ｍｇ，１．５３ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．６ｅｑ．，２２８ｍｇ，２．０２ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮して粗体（２７３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，クロロ

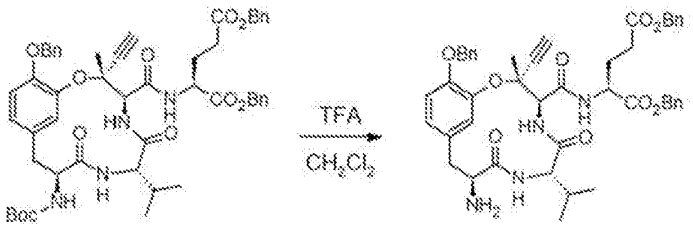
ホルム／メタノール＝１００／１～３０／１）し、白色アモルファスとして化合物２３－７（２１８ｍｇ，２段階収率８３％）を得た。

[0653] [化242]



窒素雰囲気下、化合物２３－７（１．０ｅｑ．，２１１ｍｇ，３５６μｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）溶液に、氷冷下で２，６－ルチジン（１．１ｅｑ．，４５μＬ，３８６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．１ｅｑ．，１５１ｍｇ，３９７μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．１ｅｑ．，１４４ｍｇ，３９５μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した。２，６－ルチジン（０．２４ｅｑ．，１０μＬ，８６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．５ｅｑ．，７０ｍｇ，１８４μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，０．５ｅｑ．，６６ｍｇ，１８０μｍｏｌ）を追加し、氷冷下で２時間撹拌した後、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（４ｍＬ）を加え、１回分液洗浄した。その後、水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４４３ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～３０／７０、２回目：順相シリカゲル７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／３）し、白色アモルファスとして化合物２３－８（３２ｍｇ，収率１０％）を得た。

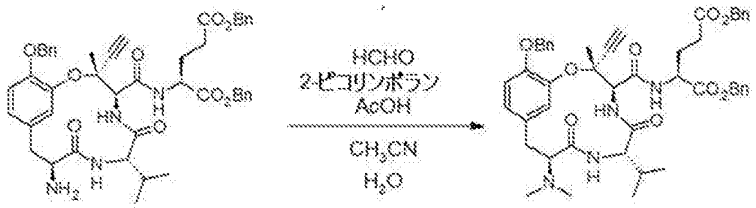
[0654] [化243]



化合物23-8　　化合物23-9

窒素雰囲気下、化合物２３－８（１．０ｅｑ．，２８ｍｇ，３１μｍｏｌ）のジクロロメタン（５００μＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（１０．５ｅｑ．，２５μＬ，３２７μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。氷冷下でＴＦＡ（３１．５ｅｑ．，７５μＬ，９８０μｍｏｌ）を追加し、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して化合物２３－９（２６ｍｇ、粗収率１０５％）を得た。

[0655] [化244]

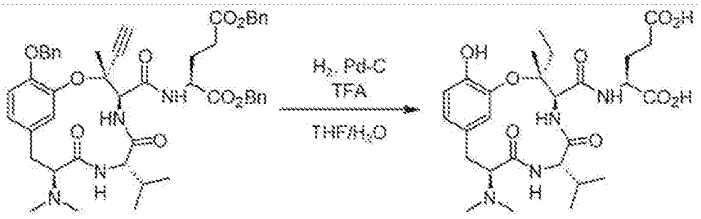


化合物23-9　　化合物23-10

化合物２３－９（１．０ｅｑ．，２６ｍｇ，３１μｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（６００μＬ）／水（３００μＬ）混合液に、室温で３７％ホルムアルデヒド水溶液（９．９ｅｑ．，２５μＬ，３０８μｍｏｌ）および酢酸（２．８ｅｑ．，５μＬ，８７μｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。次に氷冷下で、２－ピコリンボラン（３．０ｅｑ．，１０ｍｇ，９

４μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，クロロホルム／メタノール＝５０／１～２０／１）し、白色アモルファスとして化合物２３－９（１３ｍｇ，２段階収率５０％）を得た。

[0656] [化245]



化合物23-10　　化合物23

窒素雰囲気下、化合物２３－１０（１．０ｅｑ．，１２ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．４ｍＬ）／水（１２０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１．２ｍｇ）およびＴＦＡ（５．０ｅｑ．，５．５μＬ，０．０７２ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加えて酢酸エチル（２ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して化合物２３－１０（１２ｍｇ）を回収した。

[0657] （再反応）

回収した化合物２３－１０（１２ｍｇ）のＴＨＦ（２．４ｍＬ）／水（１２０μＬ）混合液に、窒素雰囲気下で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１．２ｍｇ）およびＴＦＡ（５

．０ｅｑ．，５．５μＬ，０．０７２ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、触媒を追加しながら室温で７４時間撹拌した。触媒を追加した時間（再反応の仕込みからの経過時間を表す）と追加量を以下に示す。

時間（ｈ）	触媒の追加量（ｍｇ）
１．５	０．７
４．５	０．７
２０	０．６
２４．５	０．６
２７	０．６
２９	０．６
４４	１．２
５２．５	１．２
６９	１．２
７２	１．２

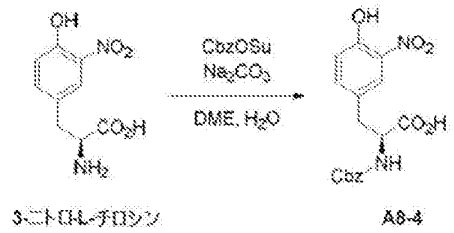
[0658] セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物２３のＴＦＡ塩（５．１ｍｇ，収率５２％，純度９３．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９３－６．８８（ｍ，３Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｂｒｓ，６Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ

），０．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0659] （実施例２９：化合物２２の合成）

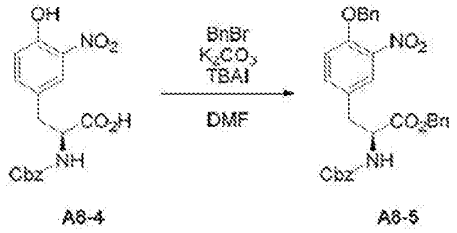
[化246]



3-ニトロ-L-チロシン A8-4

窒素雰囲気下、３－ニトロ－Ｌ－チロシン（１．０ｅｑ．，５．１１ｇ，２２．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（２００ｍＬ）／水（２２０ｍＬ）混合液に、室温で１０％炭酸ナトリウム水溶液（１．１ｅｑ．，２６．３４ｇ，２４．８５ｍｍｏｌ）およびＣｂｚＯＳｕ（１．１ｅｑ．，６．１９ｇ，２４．８４ｍｍｏｌ）のＤＭＥ（２０ｍＬ）溶液を加え、同温で２時間撹拌した。ＤＭＥを減圧留去後、残渣に１Ｍ塩酸水溶液（５２ｍＬ）を加えてｐＨを２～３とし、析出した固体をろ取した。固体を水洗後、減圧乾燥して黄土色固体としてＡ８－４（８．６１ｇ，不純物含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0660] [化247]



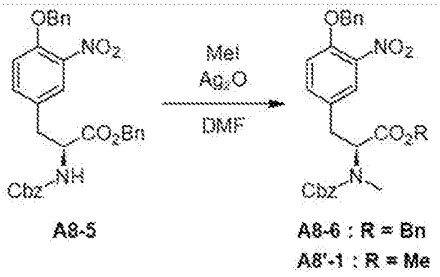
A8-4 A8-5

窒素雰囲気下、Ａ８－４（１．０ｅｑ．，８．６１ｇ，不純物含有，２２．５９ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸カリウム（２．２ｅｑ．，６．８７ｇ，４９．７０ｍｍｏｌ）、ＢｎＢｒ（２．２ｅｑ．，８．５０ｇ，４９．７０ｍｍｏｌ）およびＴＢＡＩ（０．１ｅｑ．，８３４ｍｇ，２．２６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間、外温３０℃

で１．５時間撹拌した。

[0661] Ａ８－４（３２２ｍｇ）を用いて処理した反応液と先の反応液を合一し、水（９０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（２５ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた褐色油状の粗体（１５．２４ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、淡橙色固体としてＡ８－５（１２．３３ｇ，Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド０．７ｗｔ％含有，３－ニトロ－Ｌ－チロシンから２段階の換算収率９７％）を得た。

[0662] [化248]

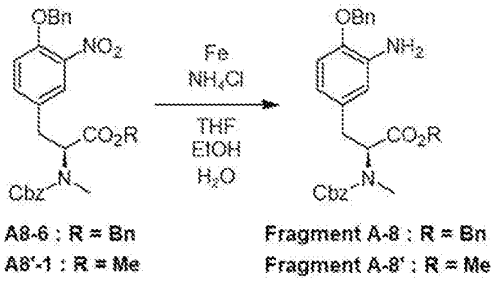


窒素雰囲気下、Ａ８－５（１．０ｅｑ．，２．００ｇ，Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド０．７ｗｔ％含有，３．６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１６ｍＬ）溶液に、酸化銀（Ｉ）（２．０ｅｑ．，１．７０ｇ，７．３４ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（２．４ｅｑ．，１．２４ｇ，８．７４ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波照射下（８０℃）で２５分間撹拌した。

[0663] Ａ８－５（９．０１ｇ）を用いて同様に処理して得られた反応液と先の反応液を合一し、セライトろ過により不溶解物をろ別した。残渣を酢酸エチル（２５０ｍＬ）で洗浄後、ろ液を５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色粘体を得た。この橙色粘体をトルエン（１００ｍＬ）に溶解し、水（１００ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、橙色粘体としてＡ８－６およびＡ８’－１の混合物（４：１，１０．９１ｇ，トルエン１．３ｗｔ％含有，換算収率９７％）を得た。

[0664] [化249]

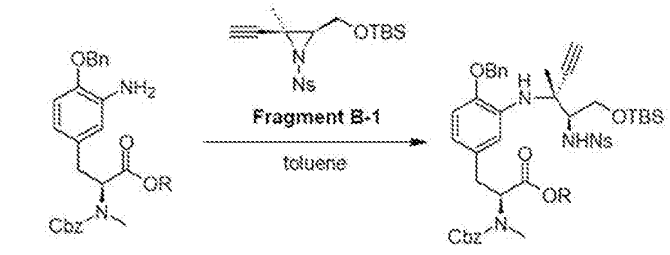


A8-6 ; R = Bn
A8'-1 ; R = Me

Fragment A-8 ; R = Bn
Fragment A-8' ; R = Me

窒素雰囲気下、Ａ８－６およびＡ８’－１の混合物（４：１，１．０ｅｑ．，１０．９１ｇ，トルエン１．３ｗｔ％含有，１９．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７７ｍＬ）／エタノール（７７ｍＬ）／水（１６ｍＬ）混合液に、鉄粉（５．０ｅｑ．，５．４２ｇ，９７．０８ｍｍｏｌ）および塩化アンモニウム（２．５ｅｑ．，２．６０ｇ，４８．６１ｍｍｏｌ）を加え、外温７５℃で４．５時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、セライトろ過により不溶解物をろ別し、残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）および水（２００ｍＬ）で洗浄した。ろ液の有機層を回収して５％塩化ナトリウム水溶液（２００ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄褐色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８’の混合物（４：１，１０．１６ｇ，酢酸エチル０．３ｗｔ％含有，換算収率９９％）を得た。

[0665] [化250]

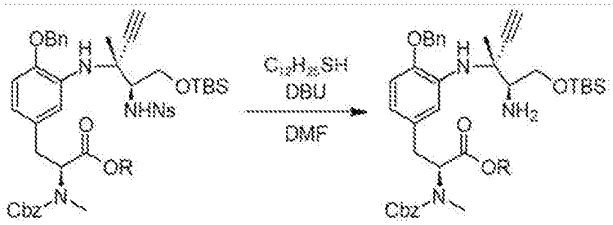


Fragment A-8 : R = Bn
Fragment A-8' : R = Me

化合物22-1 : R = Bn
化合物22-1' : R = Me

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８’の混合物（４：１，２．０ｅｑ．，５．１５ｇ，酢酸エチル０．３ｗｔ％含有，９．７９ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，２．０１ｇ，４．９０ｍｍｏｌ）のトルエン（４９ｍＬ）溶液を外温５０℃で１９．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して淡褐色粘体として化合物２２－１および化合物２２－１’の混合物（７．４５ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0666] [化251]

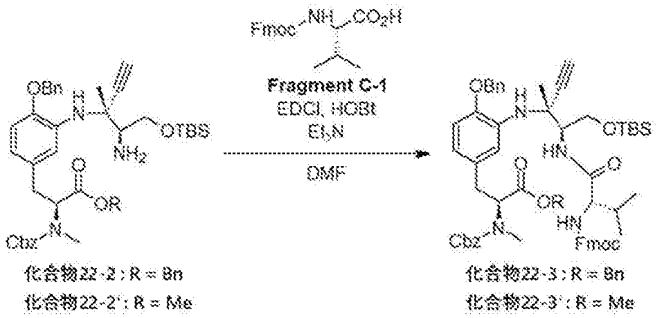


化合物22-1：R = Bn
化合物22-1’：R = Me

化合物22-2：R = Bn
化合物22-2’：R = Me

窒素雰囲気下、化合物２２－１および化合物２２－１’の混合物（１．０ｅｑ．，７．４５ｇ，４．９０ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（３７ｍＬ）溶液に室温で１－ドデカンチオール（９．０ｅｑ．，８．９３ｇ，４４．１２ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（９．０ｅｑ．，６．７１ｇ，４４．０８ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した。反応液にトルエン（８０ｍＬ）を加えて５％クエン酸水溶液（８０ｍＬ）で２回分液洗浄し、有機層に酢酸エチル（８０ｍＬ）を加えて５％炭酸水素ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）／飽和塩化ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（８０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた黄色油状の粗体（１６．３７ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、淡橙色粘体として化合物２２－２および化合物２２－２’の混合物（５．２０ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８および酢酸エチル含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

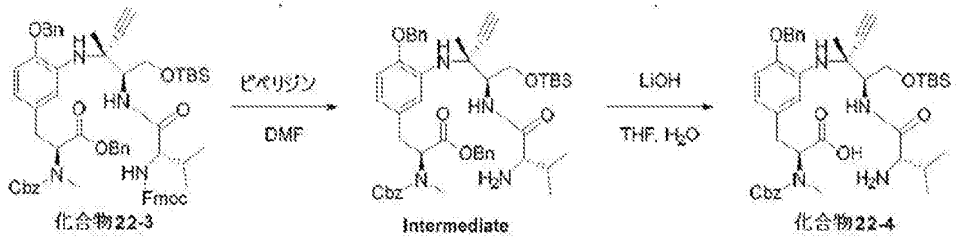
[0667] [化252]



窒素雰囲気下、化合物２２－２および化合物２２－２’の混合物（１．０ｅｑ．，４．６８ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－８および酢酸エチル含有，４．４１ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（４４ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，１．１ｅｑ．，１．６５ｇ，４．８６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．１ｅｑ．，０．９３ｇ，４．８５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．１ｅｑ．，０．７４ｇ，４．８３ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．５ｅｑ．，０．６７ｇ，６．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にトルエン（９０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（９０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として粗体（６．７６ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９２／８～３４／６６，２回目：順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０）し、白色アモルファスとして化合物２２－３（２．５０ｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１から３段階の換算収率４７％）を得た。

[0668]

[化253]



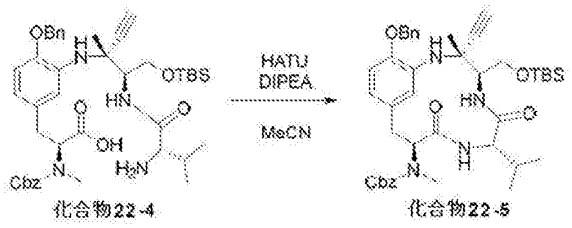
化合物22-3　Intermediate　化合物22-4

窒素雰囲気下、化合物２２－３（１．０ｅｑ．，２．５０ｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，２．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液にピペリジン（１．２５ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）を加え、トルエン（５０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２．６１ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、黄色粘体としてＩｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（１．９３ｇ，酢酸エチル４．０ｗｔ％含有，換算収率９５％）を得た。

[0669] 窒素雰囲気下、Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（１．０ｅｑ．，１．９３ｇ，酢酸エチル４．０ｗｔ％含有，２．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１９ｍＬ）／水（９．５ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，０．１８ｇ，４．２９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスの粗体（２．０３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～８０／２０）し、淡黄色アモルファス（１．７８ｇ）を得た。この淡黄色アモルファスを酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解し、５％塩化ナトリ

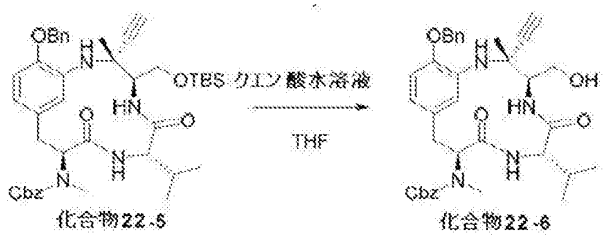
ウム水溶液（２０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体の淡黄色アモルファスの化合物２２－４（１．７２ｇ，酢酸エチル４．２ｗｔ％，酢酸０．２ｗｔ％含有，換算収率９９％）を得た。

[0670] [化254]



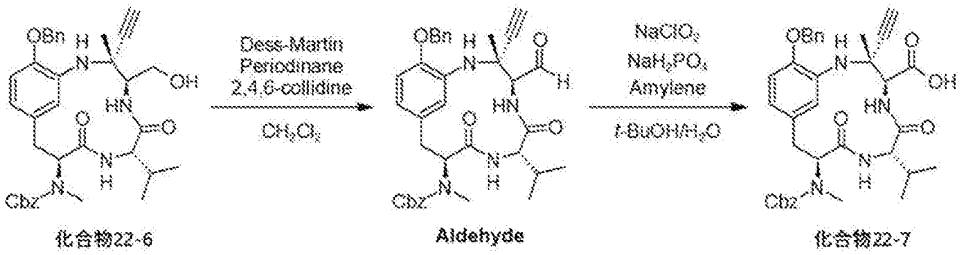
窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，４．１２ｇ，１０．８４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２１５０ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，２．８０ｇ，２１．６７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、同温で化合物２２－４（１．０ｅｑ．，１．７２ｇ，酢酸エチル４．２ｗｔ％，酢酸０．２ｗｔ％含有，２．１７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１１．５ｍＬ）／ＴＨＦ（１１．５ｍＬ）溶液を４４時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色アモルファスとして粗体（２．５０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０）し、白色アモルファスとして化合物２２－５（４３９ｍｇ，酢酸エチル０．４ｗｔ％含有，換算収率２７％）を得た。

[化255]



窒素雰囲気下、化合物２２－５（１．０ｅｑ．，３６４ｍｇ，０．４８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０８ｍＬ）／水（１．０８ｍＬ）混合液にクエン酸（１０．０ｅｑ．，９３９ｍｇ，４．８９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して淡黄色粘体の粗体（３７１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色固体として化合物２２－６（２８５ｍｇ，酢酸エチル３．０ｗｔ％含有，換算収率９０％）を得た。

[0671] [化256]



窒素雰囲気下、化合物２２－６（１．０ｅｑ．，２３５ｍｇ，酢酸エチル３．０ｗｔ％含有，０．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．４ｍＬ）溶液に、氷冷下で２，４，６－コリジン（５．０ｅｑ．，０．２４ｍＬ，１．８２ｍｍｏｌ）およびデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，２３１ｍｇ，０．５４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。同温で反応液

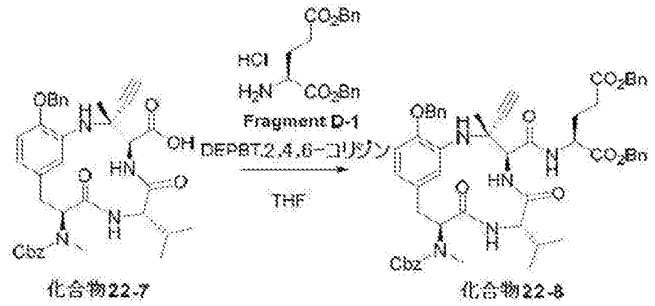
に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色アモルファスのＡｌｄｅｈｙｄｅ（２６２ｍｇ）を得た。

[0672] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，２５８ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１０ｍＬ）／アミレン（２．５ｍＬ）／水（２．５ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１９７ｍｇ，１．２６ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１８３ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）を加え、同温で０．５時間撹拌した。

[0673] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（９．４ｍｇ）を用いて、同様に処理して得られた反応液と先の反応液を合一し、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えて５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して淡褐色アモルファスの粗体（３０３ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，１回目：酢酸エチル／メタノール＝１００／０～７０／３０，２回目：ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～７０／３０）し、化合物２２－７（１８２ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，化合物２２－６から２段階の換算収率７５％）を得た。

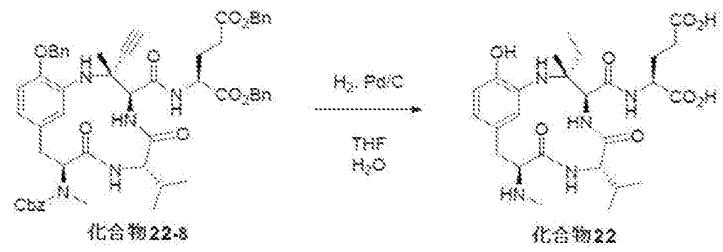
[0674]

[化257]



窒素雰囲気下、化合物２２－７（１．０ｅｑ．，１５６ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，０．２３５ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１２８ｍｇ，０．３５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下で２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，９３μＬ，０．７０６ｍｍｏｌ）およびＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，１０５ｍｇ，０．３５１ｍｍｏｌ）を加え、同温で５時間、室温で２１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。減圧濃縮して得られた淡褐色粘体の粗体（２６２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、黄色粘体として化合物２２－８（８９．６ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，換算収率３９％）を得た。

[0675] [化258]

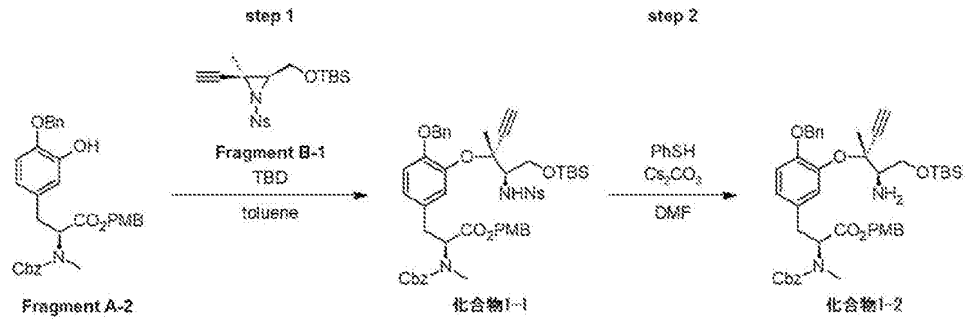


窒素雰囲気下、化合物２２－８（１．０ｅｑ．，２０ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，０．０２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／水（５０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物２２のＴＦＡ塩（１２．４ｍｇ，収率７７％，純度９８．８％）を得た。

[0676] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．２２－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．００－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0677] （実施例２９Ａ：化合物２４の合成）

[化259]

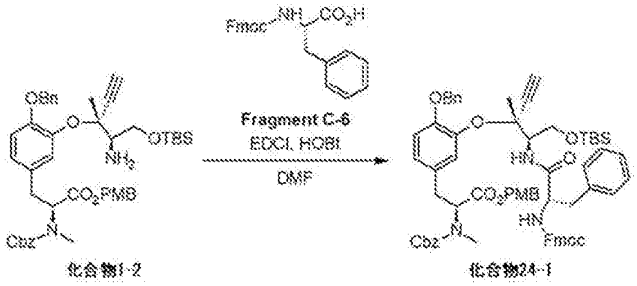


[0678] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－２から化合物１－２までの２工程は実施例７に記

載の通りに行った。

[0679] 化合物１－２から化合物２４－１への合成は以下のとおりに行った。

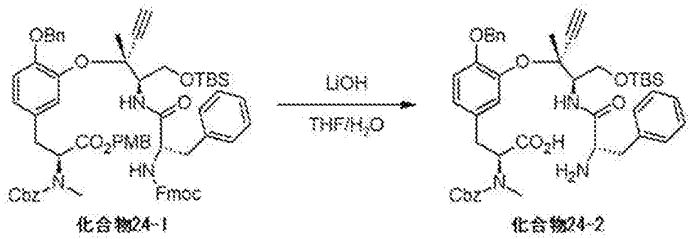
[化260]



化合物１－２（１．０ｅｑ．，３００ｍｇ，０．３８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に、氷冷下でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，７２．８ｍｇ，０．４７５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，８８．５ｍｇ，０．４６２ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－フェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－６，１．２ｅｑ．，１８２ｍｇ，０．４７０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液にヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液を加えた後、水（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物２４－１（４６０ｍｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0680] 化合物２４－１から化合物２４－２への合成は以下のとおりに行った。

[化261]

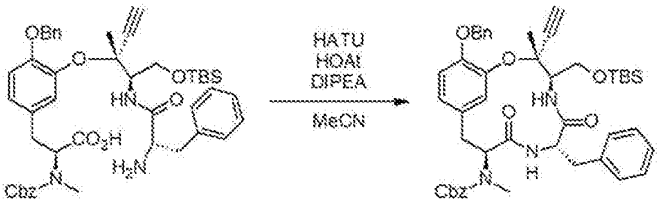


[0681] 化合物２４－１（１．０ｅｑ．，４６０ｍｇ，０．３８４ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（３ｍＬ）／水（１．５ｍＬ）混合液に、氷冷下で水酸化リ

チウム（６．０ｅｑ．，５５．５ｍｇ，２．３２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応液に氷冷下で２Ｎ塩酸水溶液（０．７ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、水（１０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体として粗体（４７４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２４－２（２６７ｍｇ，化合物１－２から２段階の収率８６％）を得た。

[0682] 化合物２４－２から化合物２４－３への合成は以下のとおりに行った。

[化262]



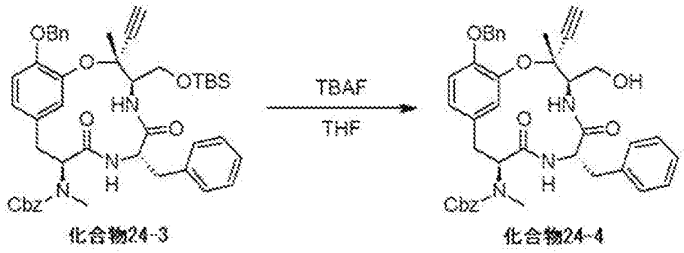
化合物24-2　　化合物24-3

化合物２４－２（１．０ｅｑ．，２５７ｍｇ，０．３１８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３２ｍＬ）溶液を室温で、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，６０４ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（５．０ｅｑ．，２１６ｍｇ，１．５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０ｅｑ．，４１０ｍｇ，２４．９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１６０ｍＬ）溶液に約３３μＬ／ｍｉｎで１６時間かけて滴下した後、室温で８時間撹拌した。反応液を水（５０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色液体として粗体（９

６３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～１７／８３）し、淡黄色固体として化合物２４－３（１０９ｍｇ，収率４３％）を得た。

[0683] 化合物２４－３から化合物２４－４への合成は以下のとおりに行った。

[化263]

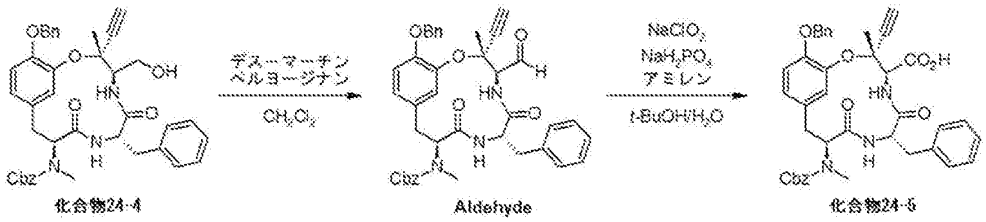


化合物24-3 化合物24-4

化合物２４－３（１．０ｅｑ．，１０７ｍｇ，０．１３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．５ｅｑ．，０．３４ｍＬ，０．３４０ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体（１２２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物２４－４（７０．７ｍｇ，収率７７％）を得た。

[0684] 化合物２４－４から化合物２４－５への合成は以下のとおりに行った。

[化264]



化合物24-4 Aldehyde 化合物24-5

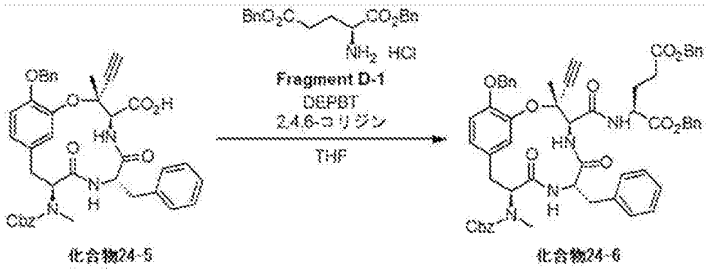
窒素雰囲気下、化合物２４－４（１．０ｅｑ．，６８．８ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１１ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチ

ンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，６５．５ｍｇ，０．１５４ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。同温で反応液にデス－マーチンペルヨージナン（１．０ｅｑ．，４３．３ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌ）を追加した後、１９時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（７７．３ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0685] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，７７．３ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌとして計算）のアミレン（０．５ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（２ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，５６．１ｍｇ，０．３６０ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，５１．３ｍｇ，０．４５４ｍｍｏｌ）の水（０．５ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えた。酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体として粗体（７４．８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２５／７５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物２４－５（４９．５ｍｇ，化合物２４－４から２段階収率７０％）を得た。

[0686] 化合物２４－５から化合物２４－６への合成は以下のとおりに行った。

[化265]

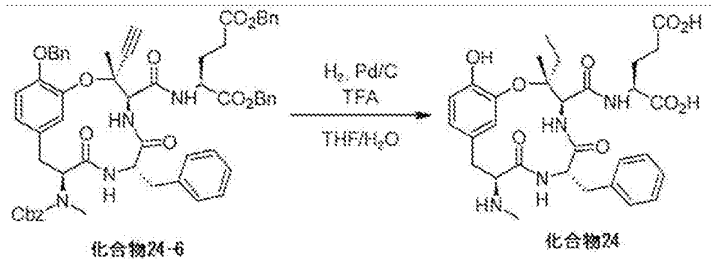


化合物24-5　　化合物24-6

窒素雰囲気下、化合物２４－５（１．０ｅｑ．，４９．０ｍｇ，７１．０μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，３８．９ｍｇ，１０７μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，３１．８ｍｇ，１０７μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，２５．８ｍｇ，２１３μｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌し、室温で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、水（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（９６．９ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０，２回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／２３～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２４－６（２２．９ｍｇ，収率３２％）を得た。

[0687]　化合物２４－６から化合物２４への合成は以下のとおりに行った。

[化266]



化合物24-6　　化合物24

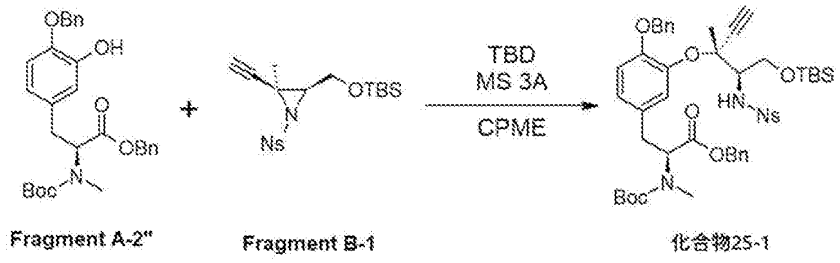
窒素雰囲気下、化合物２４－６（１．０ｅｑ．，２３ｍｇ，０．０２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４００μＬ）／水（７０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．１ｍｇ）およびＴＦＡ（５．０ｅｑ．，８．８μＬ，０．１１５ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で２９．５時間撹拌した。この間、２０時間後、２６時間後の時点で１０％パラジウム－炭素を１．２ｍｇずつ追加した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８５／１５）し、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物２４のＴＦＡ塩（８．７ｍｇ，収率５３％，純度９９．８％）を得た。

[0688] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．３８－７．１５（ｍ，５Ｈ），６．９２（ｓ，３Ｈ），４．７４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．２７（ｍ，５Ｈ），２．１８－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0689] （実施例２９Ｂ：化合物２５の合成）

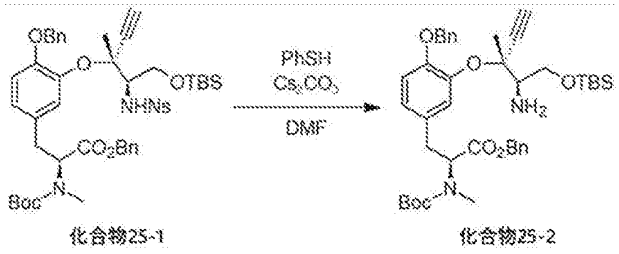
化合物２５を合成した。

[化267]



Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２”（１．２ｅｑ．，９．４７ｇ，１６．０ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（４０ｍＬ）溶液に、ＭＳ３Å（３．０ｇ）を加えた。氷冷下でＴＢＤ（１．１ｅｑ．，２．４６ｇ，１７．６ｍｍｏｌ）を加え、そこにＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，６．５９ｇ，１６．０ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（４０ｍＬ）溶液を３５分間かけて滴下した。系内を窒素置換し、室温で４時間撹拌した後、ＴＢＤ（０．２０ｅｑ．，４４７ｍｇ，３．２１ｍｍｏｌ）を追加し同温で１９時間撹拌した。ＭＳ３Åをろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘状の粗体（２０．４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、黄色粘状として化合物２５－１（１３．１ｇ，収率９１％）を得た。

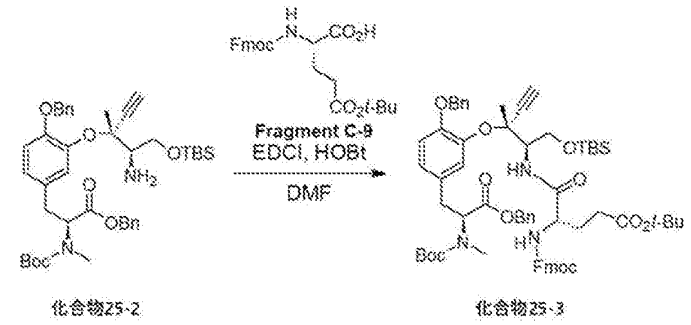
[0690] [化268]



化合物25-1　　化合物25-2

窒素雰囲気下、化合物２５－１（１．０ｅｑ．，２．５６ｇ，２．８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２８ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１．４０ｇ，４．２９ｍｍｏｌ）、チオフェノール（１．６ｅｑ．，０．４５ｍＬ，４．４１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液にヘキサン（４０ｍＬ）／酢酸エチル（１２０ｍＬ）混合液を加え、水（１００ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（３．０８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル６０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、褐色油状物として化合物２５－２（２．１３ｇ，粗収率１０５％）を得た。

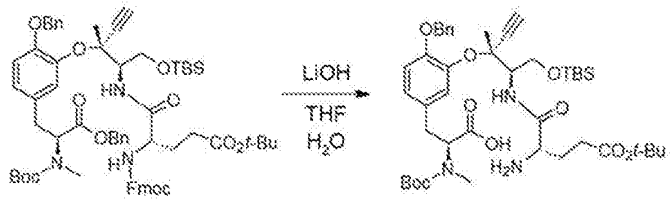
[0691] [化269]



化合物25-2　　化合物25-3

窒素雰囲気下、化合物２５－２（１．０ｅｑ．，７２７ｍｇ，１．０１ｍｍｏｌ）および５－ｔ－Ｂｕ－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－グルタミン酸（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－９：１．２ｅｑ．，５１９ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，１８７ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，２３２ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液にヘキサン（４ｍＬ）／酢酸エチル（１２ｍＬ）混合液を加え、水（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層をヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（５ｍＬ）混合液で１回分液抽出した後、有機層を合一し、水（１０ｍＬ）で２回、塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物２５－３（１．２２ｇ，粗収率１０８％）を得た。

[0692] [化270]

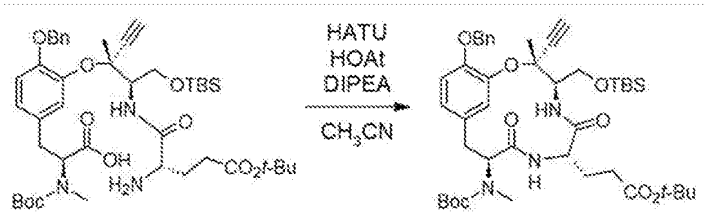


化合物25-3　　化合物25-4

窒素雰囲気下、化合物２５－３（１．０ｅｑ．，１．２２ｇ，１．０１ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（７ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，９５．３ｍｇ，４．００ｍｍｏｌ）を室温で加え、同

温で２．５時間撹拌した。氷冷下で２Ｎ塩酸水溶液（１．０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色液体として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル８．８ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１／０～３／１）し、白色アモルファスとして化合物２５－４（５６５ｍｇ，２段階収率６９％）を得た。

[0693] [化271]

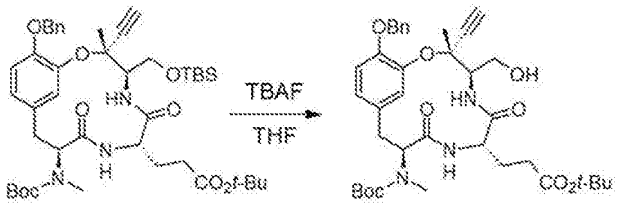


化合物25-4　　化合物25-5

化合物２５－４（１．０ｅｑ．，５６５ｍｇ，６９６μｍｏｌ）のアセトニトリル（１８ｍＬ）／ＴＨＦ（１８ｍＬ）溶液を、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，５３１ｍｇ，１．４０ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．０ｅｑ．，１９０ｍｇ，１．３９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，２４０μＬ，１．４１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３５０ｍＬ）溶液に室温で５．５時間かけて滴下した後、室温でさらに１８時間撹拌した。反応液を約２０ｍＬになるまで減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（８ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（８ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（８ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（８６８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７．３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、白色アモルファスとして化合物２５－５（１６０ｍｇ，２９％）を得た。

[0694]

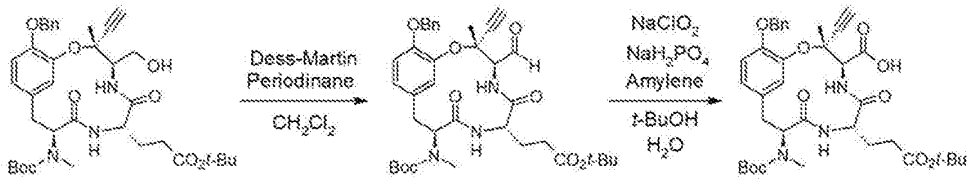
[化272]



化合物25-5　　化合物25-6

窒素雰囲気下、化合物２５－５（１．０ｅｑ．，１６０ｍｇ，２０１μｍｏｌ，）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，３００μＬ，３００μｍｏｌ）を加えた後、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして粗体（１５６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル６．０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／２～０／１）し、白色アモルファスとして化合物２５－６（１１６ｍｇ，８５％）を得た。

[0695] [化273]



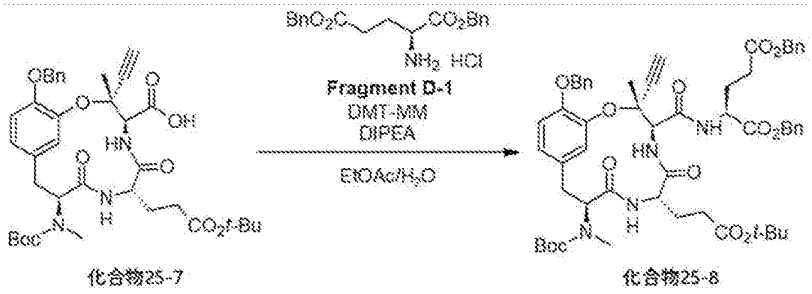
化合物25-6　　Aldehyde　　化合物25-7

窒素雰囲気下、化合物２５－６（１．０ｅｑ．，１１６ｍｇ，１７１μｍｏｌ）のジクロロメタン（１．７ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１０９ｍｇ，２５７μｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）混合液を加えた、酢酸エチル

（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を１０％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）混合液で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１２１ｍｇ）を得た。

[0696] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１２１ｍｇ，１７１μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（０．９ｍＬ）／アミレン（０．４ｍＬ）混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．３ｅｑ．，８８．８ｍｇ，５６９μｍｏｌ）および８０％亜硫酸ナトリウム（３．６ｅｑ．，６９．６ｍｇ，６１６μｍｏｌ）の水（０．４ｍＬ）溶液を室温で滴下し、同温で２．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（７ｍＬ）で１回、酢酸エチル（２ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（１３５ｍｇ）を得た。粗体をヘキサン（１．８ｍＬ）／酢酸エチル（０．２ｍＬ）混合液でスラリー洗浄し、白色アモルファスとして化合物２５－７（１２２ｍｇ，粗収率１０３％，不純物含有）を得た。

[0697] [化274]

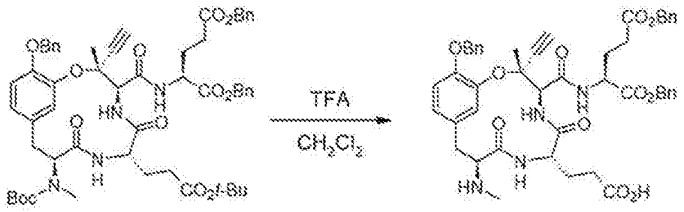


化合物25-7　　化合物25-8

窒素雰囲気下、化合物２５－７（１．０ｅｑ．，１２２ｍｇ，１７１μｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１：１．５ｅｑ，９５．９ｍｇ，２６４μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．３ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）混合液に氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，７３μＬ，４２９μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅ

ｑ．，８２．１ｍｇ，２９７μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（７ｍＬ）を加えた後、水（２ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２０３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル５．０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物２５－８（１２８ｍｇ，３段階収率７５％）を得た。

[0698] [化275]

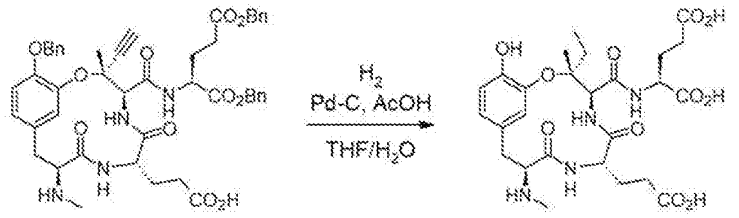


化合物25-8　　化合物25-9

窒素雰囲気下、化合物２５－８（１．０ｅｑ．，１２８ｍｇ，１２８μｍｏｌ）のジクロロメタン（１．２ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１２ｅｑ．，１２０μＬ，１．５６ｍｍｏｌ）を加え、室温で６時間撹拌した。室温でＴＦＡ（４．０ｅｑ．，４０μＬ，３９２μｍｏｌ）を追加し、室温で１８時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ）および水（２ｍＬ）を加えた後、ジクロロメタン（５ｍＬ）で１回、ジクロロメタン（３ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして粗体（１０７ｍｇ）を得た。粗体を酢酸エチル（１ｍＬ）に溶解した後、ヘキサン（０．５ｍＬ）を滴下して析出した白色固体をろ取することで化合物２５－９（１０１ｍｇ，収率９３％）を得た。

[0699]

[化276]



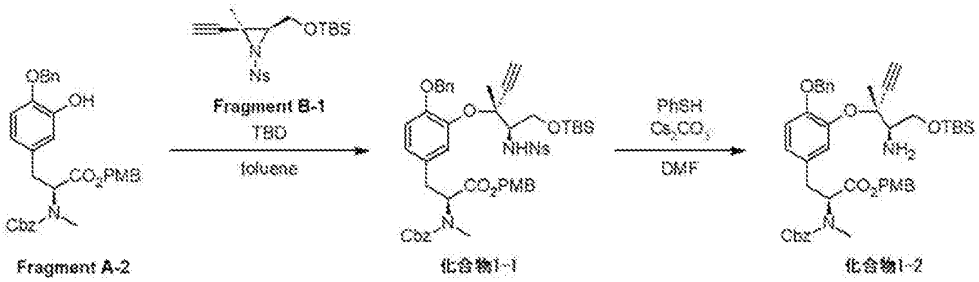
化合物25-9　　化合物25

化合物２５－９（１．０ｅｑ．，１０１ｍｇ，４５．８μｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，３４μＬ，５９５μｍｏｌ）を加え、室温で２０分間撹拌した。室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１０．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，１回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～０／１００、２回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９２／５）し、凍結乾燥を行い白色固体として化合物２５酢酸塩（３．０ｍｇ，収率４．４％，純度９６．９％）を得た。

[0700] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８９－６．７９（ｍ，３Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ）２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，１Ｈ，），１．６７－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0701] （実施例２９Ｃ：化合物２７の合成）

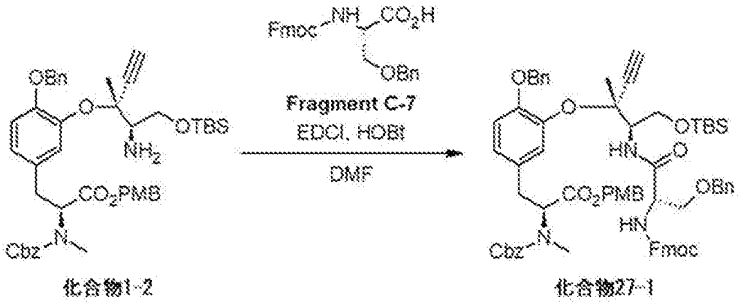
[化277]



[0702] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２から化合物１－２までの２工程は実施例７に記載の通りに行った。

[0703] 化合物１－２から化合物２７－１への合成は以下のとおりに行った。

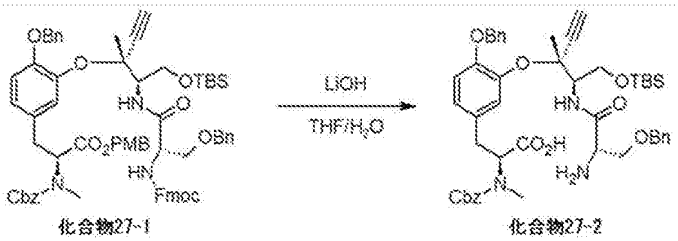
[化278]



化合物１－２（１．０ｅｑ．，５８３ｍｇ，０．７４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、氷冷下でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，１３９ｍｇ，０．９０６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，１７４ｍｇ，０．９０６ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨ（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－７，１．２ｅｑ．，３７５ｍｇ，０．８９７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液を加えた後、水（２０ｍＬ）で２回、水（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物２７－１（８９８ｍｇ，粗収率１０２％）を得た。

[0704] 化合物２７－１から化合物２７－２への合成は以下のとおりに行った。

[化279]

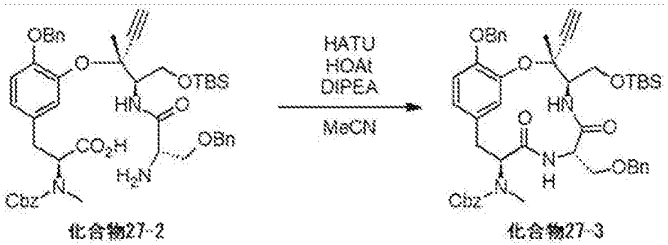


化合物27-1　　化合物27-2

化合物２７－１（１．０ｅｑ．，８９８ｍｇ，０．７４７ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（８ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に、氷冷下で水酸化リチウム（６．１ｅｑ．，１１０ｍｇ，４．５７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（１．３ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１．１３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２７－２（６２１ｍｇ，化合物１－２から２段階の収率９９％）を得た。

[0705]　化合物２７－２から化合物２７－３への合成は以下のとおりに行った。

[化280]



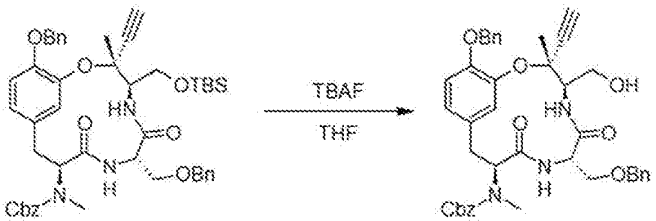
化合物27-2　　化合物27-3

化合物２７－２（１．０ｅｑ．，６０５ｍｇ，０．７２２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７２ｍＬ）溶液を室温で、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．３７ｍｇ，３．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（５．０ｅｑ．，４９３ｍｇ，３．６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９．８ｅｑ．，９１２ｍｇ，７．０６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３６０ｍＬ）溶液に約５３μｌ／ｍｉｎで２３

時間かけて滴下した後、室温で１７時間撹拌した。反応液を水（２００ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）混合液で１回、水（５０ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（１．９４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～２５／７５）し、白色アモルファスとして化合物２７－３（１５４ｍｇ，収率２６％）を得た。

[0706] 化合物２７－３から化合物２７－４への合成は以下のとおりに行った。

[化281]



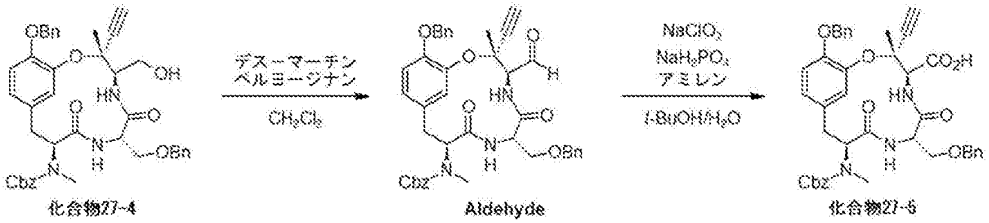
化合物27-3　　化合物27-4

化合物２７－３（１．０ｅｑ．，１３５ｍｇ，０．１６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，０．２５ｍＬ，０．２５０ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，０．７３ｅｑ．，０．１２ｍＬ，０．１２０ｍｍｏｌ）を追加し、さらにに同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（１２２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～１７／８３）し、白色アモルファスとして化合物２７－４

（８９．９ｍｇ，収率７７％）を得た。

[0707] 化合物２７－４から化合物２７－５への合成は以下のとおりに行った。

[化282]



化合物27-4　Aldehyde　化合物27-5

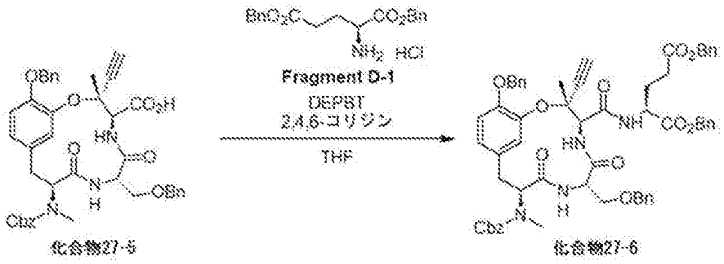
窒素雰囲気下、化合物２７－４（１．０ｅｑ．，８９．９ｍｇ，０．１２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，８１．７ｍｇ，０．１９３ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（９ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（９ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（８７．７ｍｇ，収率９８％）を得た。

[0708] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，８７．０ｍｇ，０．１２４ｍｍｏｌ）のアミレン（０．５ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（２ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，６６．５ｍｇ，０．４２６ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．４ｅｑ．，６１．９ｍｇ，０．５４８ｍｍｏｌ）の水（０．５ｍＬ）溶液を加え、同温で１７時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１５ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（９３．２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝

５０／５０～４０／６０）し、白色アモルファスとして化合物２７－５（８１．４ｍｇ，収率９１％）を得た。

[0709] 化合物２７－５から化合物２７－６への合成は以下のとおりに行った。

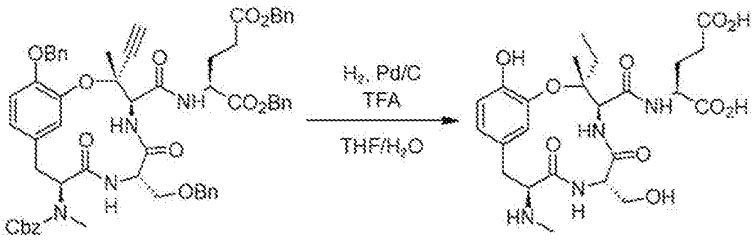
[化283]



窒素雰囲気下、化合物２７－５（１．０ｅｑ．，７９．４ｍｇ，１１０μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｄ－１，１．５ｅｑ．，６１．０ｍｇ，１６８μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，５０．２ｍｇ，１６８μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．０ｅｑ．，４０．５ｍｇ，３３４μｍｏｌ）を加え、同温で６．５時間撹拌し、室温で１５．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１５１ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０，２回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／２３～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２７－６（３１．４ｍｇ，収率２８％）を得た。

[0710] 化合物２７－６から化合物２７への合成は以下のとおりに行った。

[化284]



化合物27-6　　化合物27

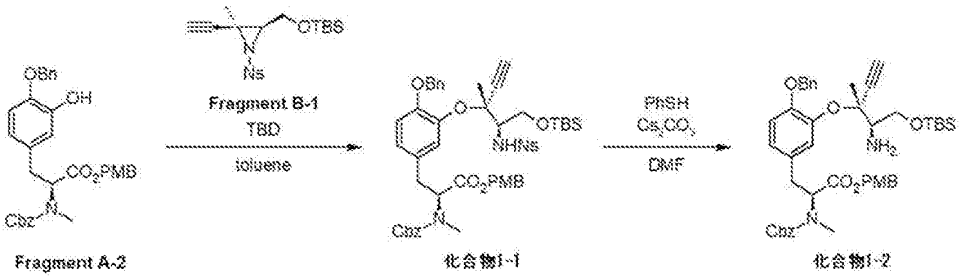
窒素雰囲気下、化合物２７－６（１．０ｅｑ．，２０ｍｇ，０．０１９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０００μＬ）／水（１００μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．０ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，３μＬ，０．０３９２ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で２３時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。同様の操作で化合物２７－６（１０ｍｇ，０．００９７ｍｍｏｌ）から得られた粗体と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）し、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物２７のＴＦＡ塩（１２．８ｍｇ，収率６７％，純度９６．８％）を得た。

[0711] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．１９（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｓ，３Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0712] （実施例２９Ｄ：化合物２８の合成）

化合物２８の合成を行った。

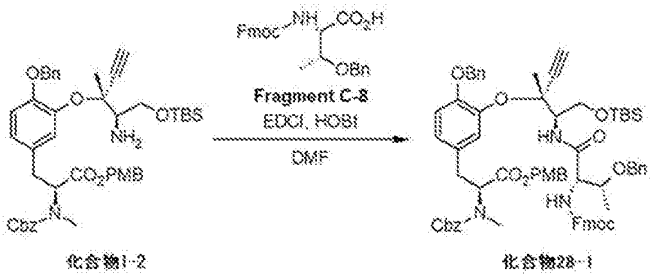
[化285]



[0713] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２から化合物１－２までの２工程は実施例７に記載の通りに行った。

[0714] 化合物１－２から化合物２８－１への合成は以下のとおりに行った。

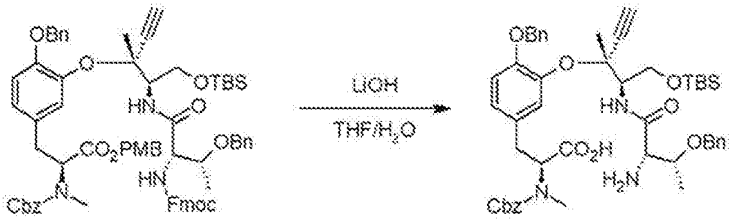
[化286]



化合物１－２（１．０ｅｑ．，５８２ｍｇ，０．７４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）溶液に、氷冷下でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，１３８ｍｇ，０．８９６ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，１７２ｍｇ，０．８９９ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｌ－Ｔｈｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨ（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－８，１．２ｅｑ．，３８７ｍｇ，０．８９７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液にヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液を加えた後、水（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体の化合物２８－１（８３７ｍｇ，粗収率９４％）を得た。

[0715] 化合物２８－１から化合物２８－２への合成は以下のとおりに行った。

[化287]

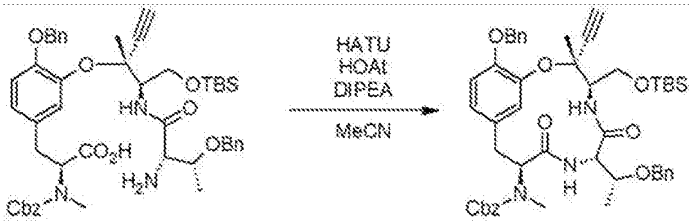


化合物28-1 化合物28-2

化合物２８－１（１．０ｅｑ．，８２５ｍｇ，０．６９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）／水（３．５ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（６．０ｅｑ．，１００ｍｇ，４．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（１．２ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色油状物として粗体（９５７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１５ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２８－２（５２６ｍｇ，収率８９％）を得た。

[0716] 化合物２８－２から化合物２８－３への合成は以下のとおりに行った。

[化288]



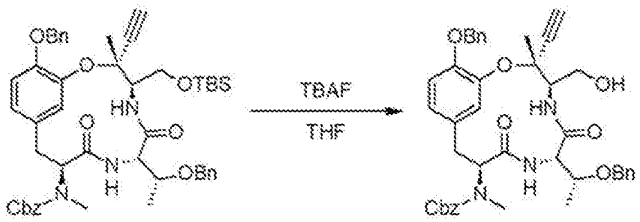
化合物28-2 化合物28-3

化合物２８－２（１．０ｅｑ．，５２３ｍｇ，０．６１４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６２ｍＬ）溶液を室温で、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．１

７ｍｇ，３．０７ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（５．０ｅｑ．，４１９ｍｇ，３．０８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９．８ｅｑ．，７６０ｍｇ，５．８８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３１０ｍＬ）溶液に約５７μｌ／ｍｉｎで１８時間かけて滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を水（１６０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）混合液で１回、水（８０ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（１００ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色油状物として粗体（１．２０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６７／２３）し、白色アモルファスとして化合物２８－３（１４６ｍｇ，収率２８％）を得た。

[0717] 化合物２８－３から化合物２８－４への合成は以下のとおりに行った。

[化289]



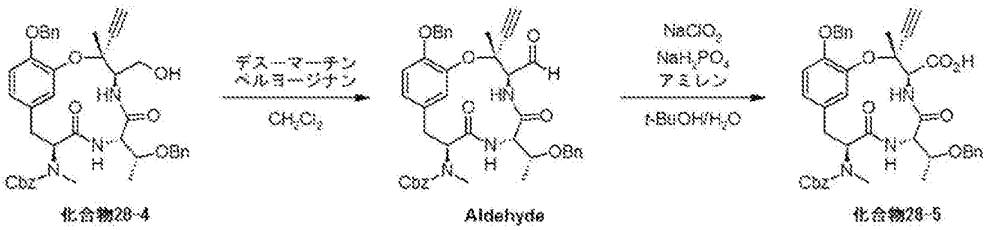
化合物28-3　　化合物28-4

化合物２８－３（１．０ｅｑ．，１４１ｍｇ，０．１６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．５ｅｑ．，０．４２ｍＬ，０．４２０ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体（１０６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢

酸エチル＝５０／５０～１７／８３）し、白色アモルファスとして化合物２８－４（５８．７ｍｇ，収率４８％）を得た。

[0718] 化合物２８－４から化合物２８－５への合成は以下のとおりに行った。

[化290]



化合物28-4 Aldehyde 化合物28-5

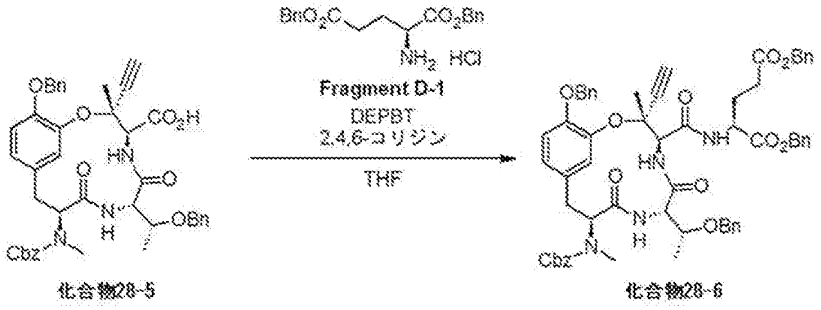
窒素雰囲気下、化合物２８－４（１．０ｅｑ．，５５．９ｍｇ，７７．７μｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，４９．９ｍｇ，１１８μｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。氷冷下で反応液にデス－マーチンペルヨージナン（０．４９ｅｑ．，１６．３ｍｇ，３８．４μｍｏｌ）を追加し、室温で２．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（９ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（９ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（５７．９ｍｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0719] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，５７．１ｍｇ，７７．７μｍｏｌとして計算）のアミレン（０．５ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（２ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，４１．４ｍｇ，２６５μｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（３．８ｅｑ．，３３．２ｍｇ，２９４μｍｏｌ）の水（０．５ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥

した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（６１．８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３３／６７）し、白色アモルファスとして化合物２８－５（４７．８ｍｇ，化合物２８－４から２段階収率８４％）を得た。

[0720] 化合物２８－５から化合物２８－６への合成は以下のとおりに行った。

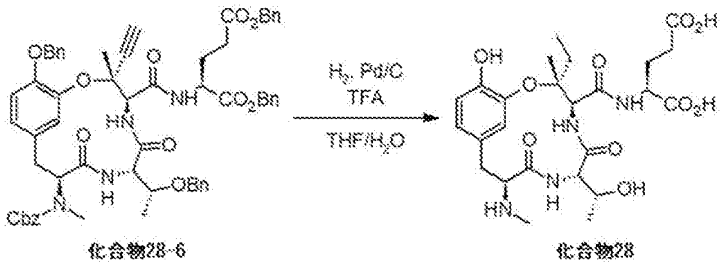
[化291]



窒素雰囲気下、化合物２８－５（１．０ｅｑ．，４７．４ｍｇ，６４．６μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，３５．５ｍｇ，９７．６μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，２９．２ｍｇ，９７．６μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（２．９ｅｑ．，２３．０ｍｇ，１９０μｍｏｌ）を加え、同温で７時間撹拌し、室温で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（９０．３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２８－６（１８．２ｍｇ，収率２７％）を得た。

[0721] 化合物２８－６から化合物２８への合成は以下のとおりに行った。

[化292]



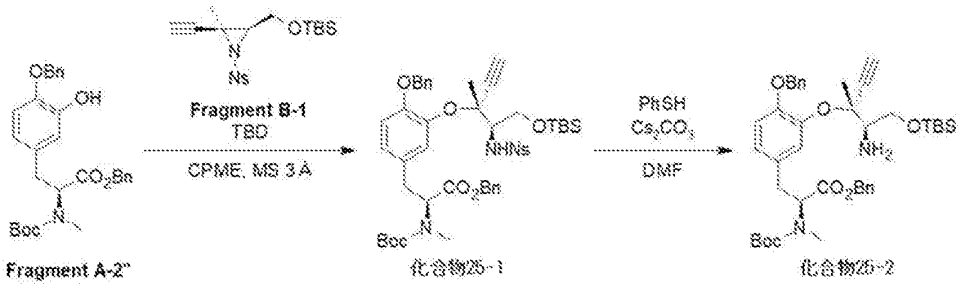
化合物28-6　　化合物28

窒素雰囲気下、化合物２８－６（１．０ｅｑ．，１８ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１８００μＬ）／水（９０μＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１．８ｍｇ）およびＴＦＡ（２．０ｅｑ．，２．６μＬ，０．０３５ｍｍｏｌ）を加え、系内を水素置換後、同温で３１．５時間撹拌した。この間、２３時間後、２９時間後の時点で１０％パラジウム－炭素を１．８ｍｇずつ追加した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）し、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物２８のＴＦＡ塩（６．６ｍｇ，収率５７％，純度９８．３％）を得た。

[0722] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0723] （実施例２９Ｅ：化合物２９の合成）

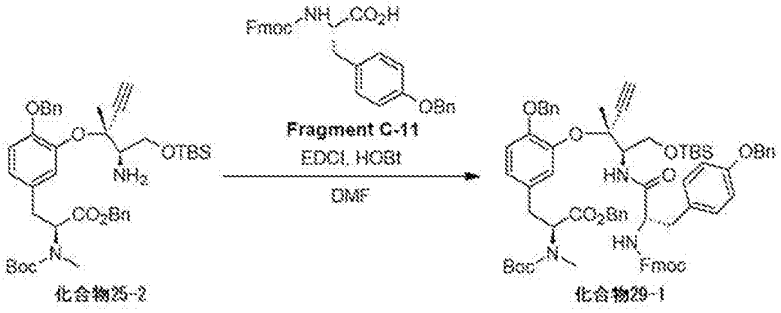
[化293]



[0724] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２’’→化合物２５－２の２工程は、実施例２９Ｂに記載の通りに行った。

[0725] 化合物２５－２から化合物２９－１への合成は以下のとおりに行った。

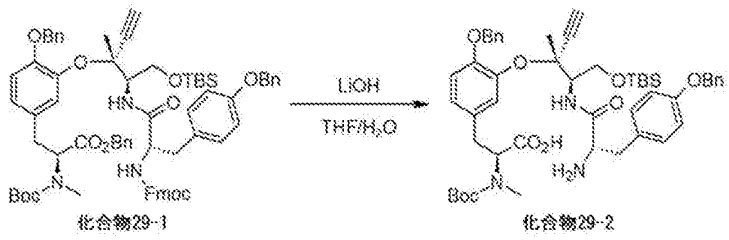
[化294]



化合物２５－２（１．０ｅｑ．，８４７ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２１８ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，２７２ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｌ－Ｔｙｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨ（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｃ－１１，１．２ｅｑ．，７０１ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にヘキサン（１５ｍＬ）／酢酸エチル（４５ｍＬ）混合液を加え、水（４０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして粗体の化合物２９－１（１．５５ｇ，粗収率１１０％）を得た。

[0726] 化合物２９－１から化合物２９－２への合成は以下のとおりに行った。

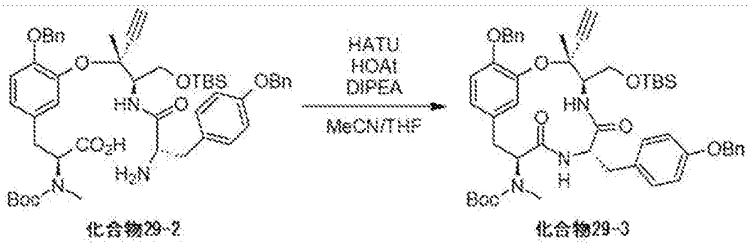
[化295]



化合物２９－１（１．０ｅｑ．，１．５５ｇ，１．１８ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（８ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（６．０ｅｑ．，１７０ｍｇ，７．０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（４．２ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、分液洗浄中に生じた白色固体をろ別した。ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色粘体として粗体（１．４６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～４０／６０）し、淡褐色アモルファスとして化合物２９－２（９９６ｍｇ，２段階収率９６％）を得た。

[0727] 化合物２９－２から化合物２９－３への合成は以下のとおりに行った。

[化296]

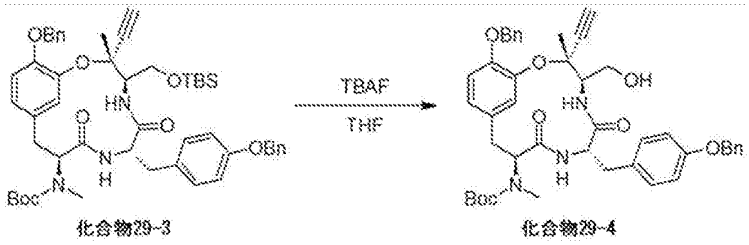


化合物２９－２（１．０ｅｑ．，９３７ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２７ｍＬ）／ＴＨＦ（２７ｍＬ）混合液を室温で、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，８０９ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．０ｅｑ．，２９０ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，３６

０μＬ，２．１２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５３２ｍＬ）溶液に約５６μＬ／ｍｉｎで１６時間かけて滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮物に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（２５ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）混合液で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して赤褐色粘体として粗体（１．６６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２９－３（２４３ｍｇ，収率２７％）を得た。

[0728] 化合物２９－３から化合物２９－４への合成は以下のとおりに行った。

[化297]

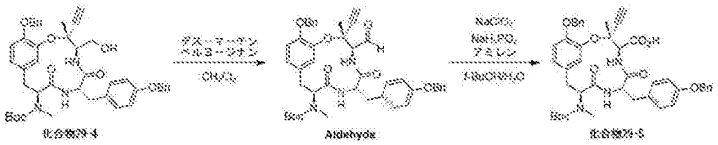


化合物29-3　　化合物29-4

化合物２９－３（１．０ｅｑ．，２３８ｍｇ，０．２７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．８ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．０ｅｑ．，５５２μＬ，０．５５２ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（２２６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物２９－４（２０１ｍｇ，収率９７％）を得た。

[0729] 化合物２９－４から化合物２９－５への合成は以下のとおりに行った。

[化298]

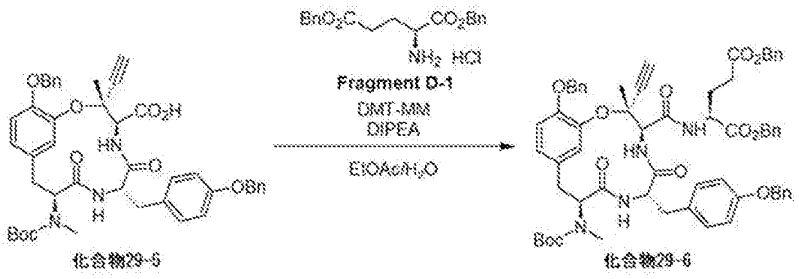


窒素雰囲気下、化合物２９－４（１．０ｅｑ．，１９６ｍｇ，０．２６２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．６ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１６９ｍｇ，０．３９８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１９９ｍｇ）を得た。

[0730] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１９７ｍｇ，０．２６２ｍｍｏｌとして計算）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，１４１ｍｇ，０．９０４ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．６ｅｑ．，１３５ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（５ｍＬ）／飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として化合物２９－５（１９７ｍｇ，収率９９％）を得た。

[0731] 化合物２９－５から化合物２９－６への合成は以下のとおりに行った。

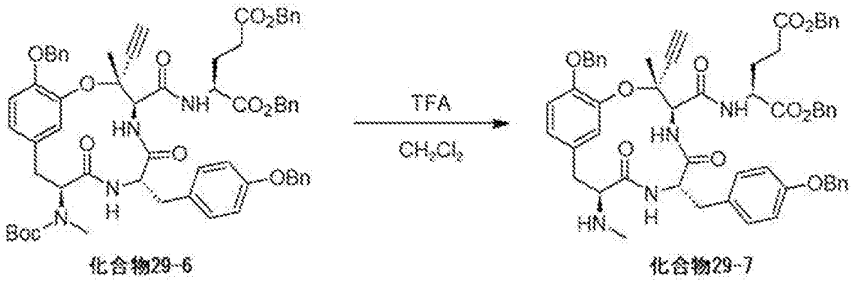
[化299]



化合物２９－５（１．０ｅｑ．，１９５ｍｇ，０．２５６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（３ｍＬ）／水（９００μＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１４１ｍｇ，０．３８７ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，１０３μＬ，０．６０６ｍｍｏｌ）を加えて５分間撹拌した後、ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１２２ｍｇ，０．４３９ｍｍｏｌ）加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（３１６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８８／１２～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物２９－６（２０６ｍｇ，収率７５％）を得た。

[0732]　化合物２９－６から化合物２９－７への合成は以下のとおりに行った。

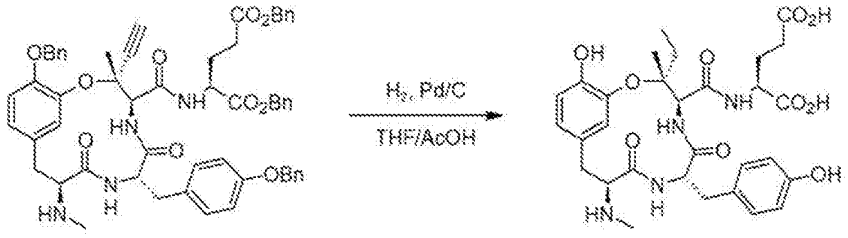
[化300]



窒素雰囲気下、化合物２９－６（１．０ｅｑ．，２０４ｍｇ，０．１９０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１０ｅｑ．，１４５μＬ，１．８９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。その後、ＴＦＡ（１０ｅｑ．，１４５μＬ，１．８９ｍｍｏｌ）を追加し、同温で６時間撹拌した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてｐＨを８にした。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、白色アモルファスとして粗体の化合物２９－７（１８２ｍｇ，粗収率９８％）を得た。

[0733] 化合物２９－７から化合物２９への合成は以下のとおりに行った。

[化301]



化合物29-7　　化合物29

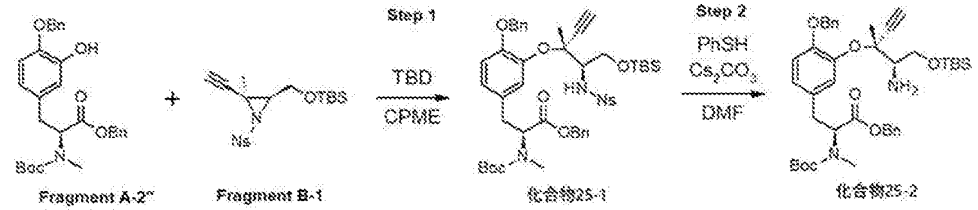
窒素雰囲気下、化合物２９－７（１．０ｅｑ．，１８２ｍｇ，０．１８７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／酢酸（１ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１８．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２３時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣にアセトンを加えることで析出した白色固体をろ取した。この固体を水に溶解した後、０．４５μｍのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮して灰色固体の粗体（５２．７ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，１回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０，２回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８８／１２）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物２９の酢酸

塩（１０．３ｍｇ，収率９％，純度９８．３％）を得た。

[0734] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，０．４Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），６．７８－６．６８（ｍ，３Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｂｒｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，５Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），０．８７７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0735] （実施例２９Ｆ：化合物３１の合成）

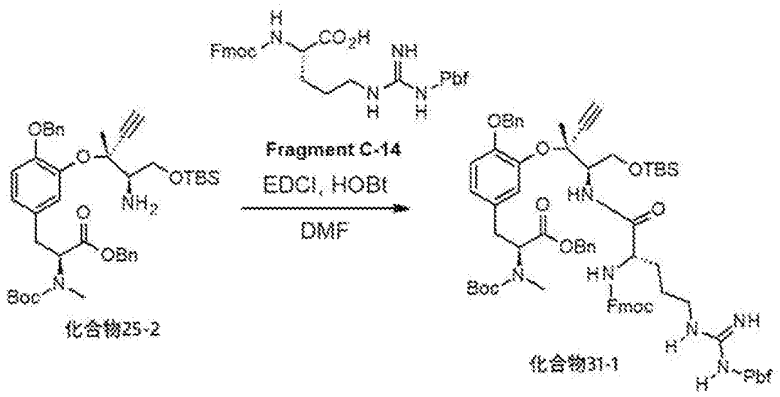
[化302]



[0736] 化合物２５－２までの実験項は実施例２９Ｂに記載の通りに行った。

[0737] 化合物２５－２から化合物３１－１への合成は以下のとおりに行った。

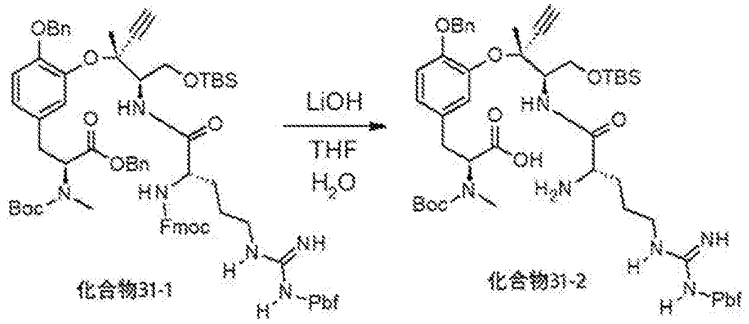
[化303]



窒素雰囲気下、化合物２５－２（１．０ｅｑ．，１．００ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に氷冷下でＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３２１ｍｇ，１．６８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２５６ｍｇ，１．６７ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｒｇ（Ｐｂｆ）－ＯＨ（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１４，１．２ｅｑ．，１．０８ｇ，１．６７ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。氷冷下で水（４０ｍＬ）を滴下した後、ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして粗体（２．１８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物３１－１（１．７８ｇ，収率９５％）を得た。

[0738] 化合物３１－１から化合物３１－２への合成は以下のとおりに行った。

[化304]

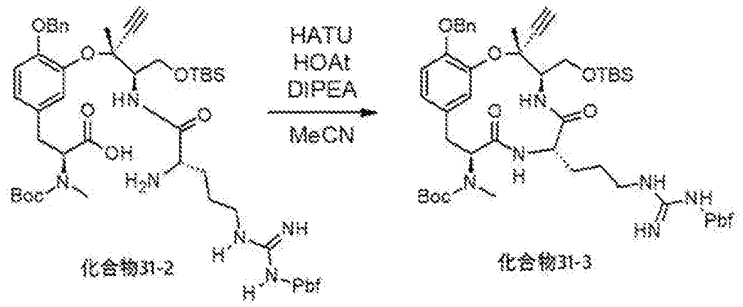


化合物３１－１（１．０ｅｑ．，１．５７ｇ，１．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム（４．１ｅｑ．，１１５ｍｇ，４．７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。氷冷下で１Ｎ塩酸水溶液（２．５ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体を得た。得

られた固体をヘキサン／酢酸エチル＝２／１混合液、次いで水で洗浄することで、粗体（１．３６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１０／１～３／１）し、白色固体として化合物３１－２（７７５ｍｇ，収率６４％）を得た。

[0739] 化合物３１－２から化合物３１－３への合成は以下のとおりに行った。

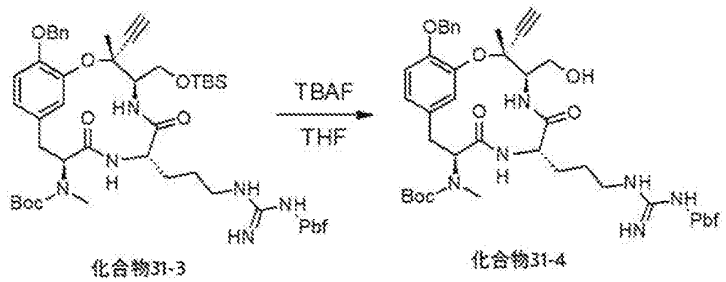
[化305]



化合物３１－２（１．０ｅｑ．，５５３ｍｇ，５３４μｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液にアセトニトリル（２７ｍＬ）を加え、この溶液を室温でＨＡＴＵ（３．０ｅｑ．，６１１ｍｇ，１．６１ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（３．１ｅｑ．，２２２ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０．ｅｑ，２７５μＬ，１．６２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２７０ｍＬ）溶液に約３０μＬ／ｍｉｎで１７時間かけて滴下した後、室温で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してアセトニトリルを留去した後、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色アモルファスとして粗体（５６６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色固体として化合物３１－３（２３７ｍｇ，収率４４％）を得た。

[0740] 化合物３１－３から化合物３１－４への合成は以下のとおりに行った。

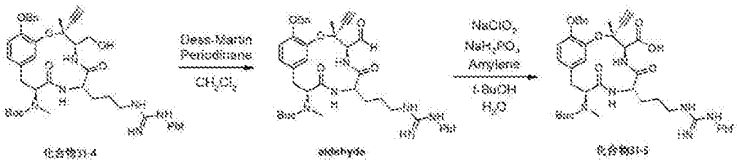
[化306]



窒素雰囲気下、化合物３１－３（１．０ｅｑ．，３１６ｍｇ，３１１μｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，４７０μＬ，４７０μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，４７０μＬ，４７０μｍｏｌ）を追加し、２時間撹拌した。さらにＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，０．５ｅｑ．，１５０μＬ，１５０μｍｏｌ）を追加し、１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加えた。反応液の有機層を回収した後、水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（４３３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／０～８５／１５）し、白色アモルファスとして化合物３１－４（２９７ｍｇ，不純物含有，見かけ収率１０６％）を得た。

[0741]　化合物３１－４から化合物３１－５への合成は以下のとおりに行った。

[化307]



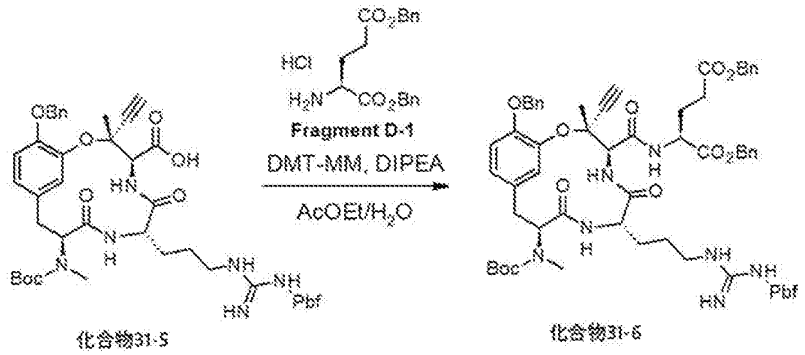
窒素雰囲気下、化合物３１－４（１．０ｅｑ．，２９７ｍｇ，３１１μｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨー

ジナン（１．５ｅｑ．，２０１ｍｇ，４７４μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮してＡｌｄｅｈｙｄｅ（２９７ｍｇ、粗収率１０６％）を得た。

[0742] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，２９７ｍｇ，３１１μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（３ｍＬ）／アミレン（１ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．６ｅｑ．，１７２ｍｇ，１．１１ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．６ｅｑ．，１６１ｍｇ，１．４２ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体（２８２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／０～７５／２５）し、白色アモルファスとして化合物３１－５（２３６ｍｇ，２段階収率８３％）を得た。

[0743] 化合物３１－５から化合物３１－６への合成は以下のとおりに行った。

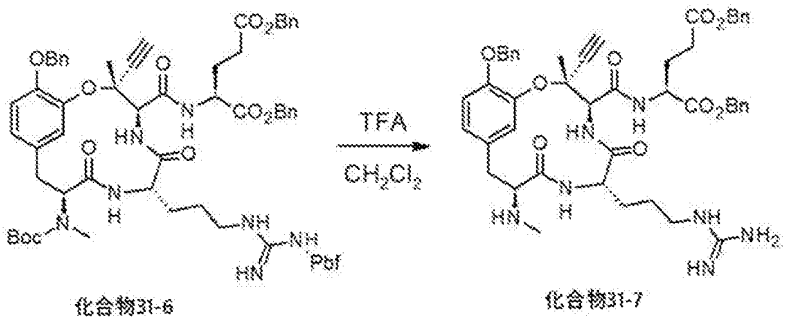
[化308]



窒素雰囲気下、化合物３１－５（１．０ｅｑ．，２３２ｍｇ，２５３μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．４ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．６ｅｑ．，１１０μＬ，６４７μｍｏｌ）、Ｌ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１３９ｍｇ，３８３μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．８ｅｑ．，１２７ｍｇ，４６０μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した後、室温で１時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、水（１０ｍＬ）で１回、１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄褐色アモルファスとして粗体（２９９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、黄色アモルファスとして化合物３１－６（２２２ｍｇ，収率７２％）を得た。

[0744] 化合物３１－６から化合物３１－７への合成は以下のとおりに行った。

[化309]



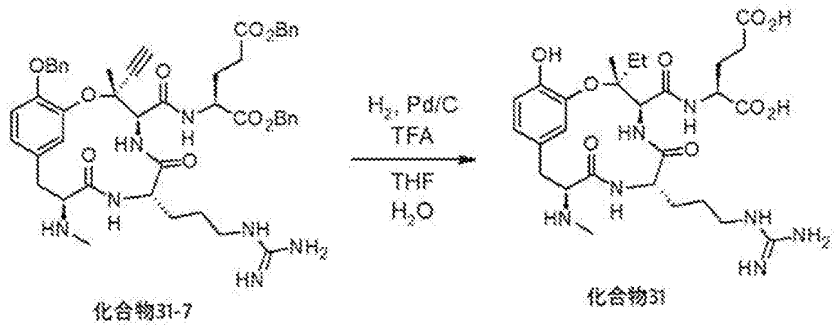
化合物31-6　　化合物31-7

窒素雰囲気下、化合物３１－６（１．０ｅｑ．，１９３ｍｇ，１５７μｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、室温下でＴＦＡ（１６．７ｅｑ．，２００μＬ，２．６１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。ＴＦＡ（２５．０ｅｑ．，３００μＬ，３．９２ｍｍｏｌ）を追加し、さらに１７時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加

え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙黄色アモルファスとして粗体（１５６ｍｇ）を得た。粗体に酢酸エチル（２ｍＬ）を加えた後、４０℃に加温して溶解させた。そこにヘキサン（２ｍＬ）を加え、生じた淡黄色固体をろ取し、ヘキサン／酢酸エチル＝２／１混合液で洗浄することで淡黄色固体として化合物３１－７（１２６ｍｇ，収率９２％）を得た。

[0745] 化合物３１－７から化合物３１への合成は以下のとおりに行った。

[化310]



化合物31-7　　化合物31

窒素雰囲気下、化合物３１－７（１．０ｅｑ．，１２０ｍｇ，１３７μｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）／水（０．２ｍＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（９．５ｅｑ．，１００μＬ，１．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。次に室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１２．５ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２０時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液をさらに０．４５μｍフィルターでろ過した後、ろ液を減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（１４２ｍｇ）を得た。粗体を３回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６ｇ，１回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９７／３～２０／８０，２回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９７／３，３回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９７／３）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物３１の酢酸塩（５．８ｍｇ，

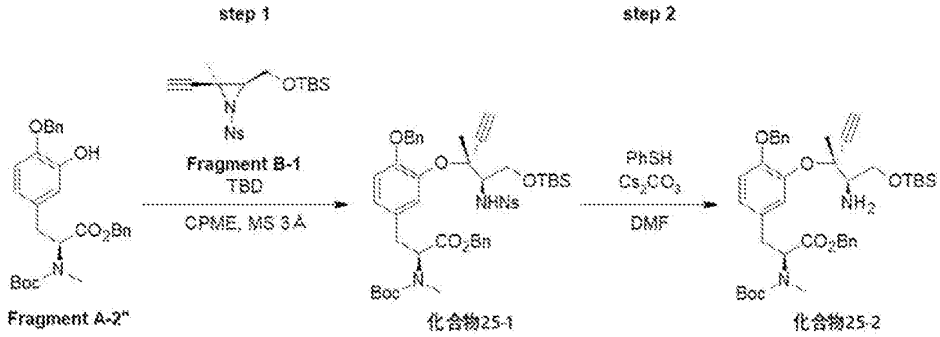
収率７％，純度９４％）を得た。

[0746] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８０－６．７１（ｍ，３Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．５４．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３１（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．１８（ｍ，１Ｈ），０．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0747] （実施例２９Ｈ：化合物３２の合成）

本実施例では化合物３２の合成を行った。

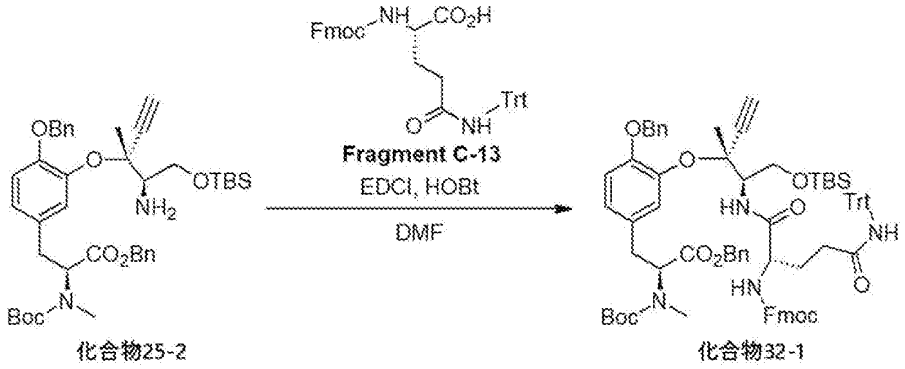
[化311]



[0748] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２’’→化合物２５－２の２工程は、実施例２９Ｂに記載の方法と同様に行った。

[0749] 化合物２５－２から化合物３２－１への合成は以下のとおりに行った。

[化312]

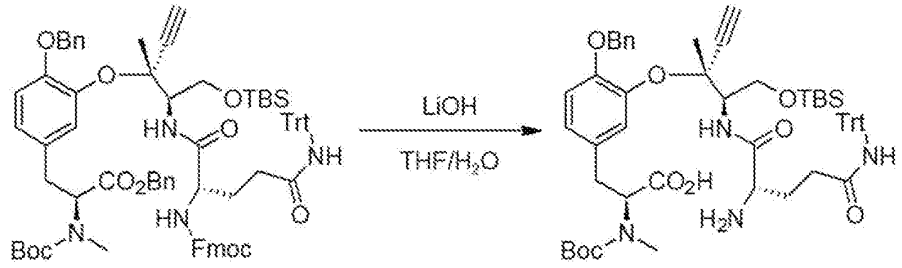


化合物25-2　　化合物32-1

化合物２５－２（１．０ｅｑ．，１．１４ｇ，１．５９ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１．６ｍＬ）溶液に、室温でＨＯＢｔ・H_2O（１．２ｅｑ．，２９４ｍｇ，１．９２ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３６７ｍｇ，１．９１ｍｍｏｌ）およびＦｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１３，１．２ｅｑ．，１．１７ｇ，１．９２ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にヘキサン（１５ｍＬ）／酢酸エチル（４５ｍＬ）混合液を加え、水（４０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮して白色アモルファスの粗体（２．４２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６０／４０）し、白色アモルファスとして化合物３２－１（１．７７ｇ，収率８５％）を得た。

[0750]　化合物３２－１から化合物３２－２への合成は以下のとおりに行った。

[化313]

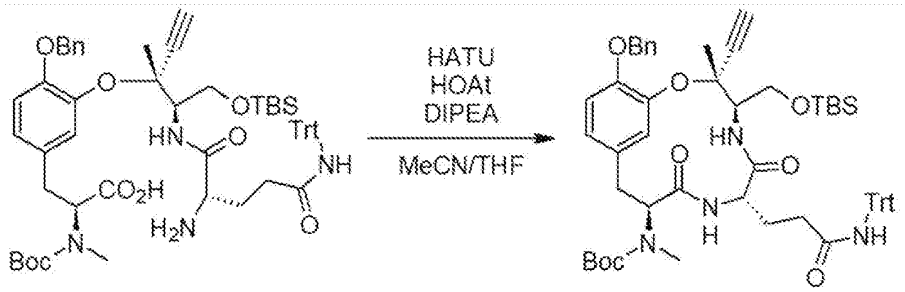


化合物32-1　　化合物32-2

化合物３２－１（１．０ｅｑ．，１．３４ｇ，１．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（６．０ｅｑ．，１９４ｍｇ，８．１１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（５．２ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、淡黄色アモルファスとして粗体（１．４３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～４０／６０）した。その後、濃縮物に酢酸エチルを加えることで析出した白色固体をろ別し、ろ液を減圧濃縮することで白色アモルファスとして化合物３２－２（９７９ｍｇ，収率７３％）を得た。

[0751]　化合物３２－２から化合物３２－３への合成は以下のとおりに行った。

[化314]



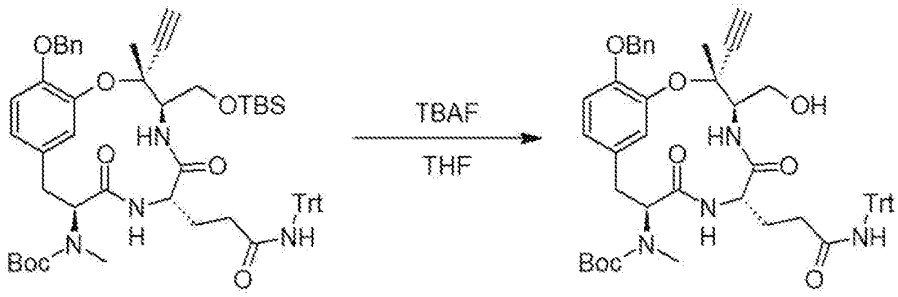
化合物32-2　　化合物32-3

化合物３２－２（１．０ｅｑ．，９７６ｍｇ，０．９７８ｍｍｏｌ）のア

セトニトリル（２５ｍＬ）／ＴＨＦ（２５ｍＬ）混合液を、室温でＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，７４５ｍｇ，１．９６ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．０ｅｑ．，２６８ｍｇ，１．９７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，３３２μＬ，１．９５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４９０ｍＬ）溶液に約４６μＬ／ｍｉｎで１８時間かけて滴下した後、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加えた後、減圧濃縮により有機溶媒を留去した。濃縮物に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（５０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（２５ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（９６４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２５／７５～０／１００）し、淡黄色油状物として化合物３２－３（１７２ｍｇ，収率１８％）を得た。

[0752] 化合物３２－３から化合物３２－４への合成は以下のとおりに行った。

[化315]



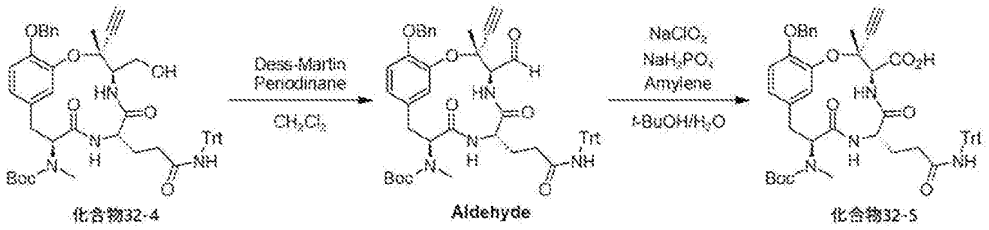
化合物32-3　　化合物32-4

化合物３２－３（１．０ｅｑ．，１７２ｍｇ，０．１７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．０ｅｑ．，３５１μＬ，０．３５１ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチした。酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有

機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体（１４７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～０／１００）し、淡黄色油状物として化合物３２－４（９２．３ｍｇ，収率６１％）を得た。

[0753] 化合物３２－４から化合物３２－５への合成は以下のとおりに行った。

[化316]



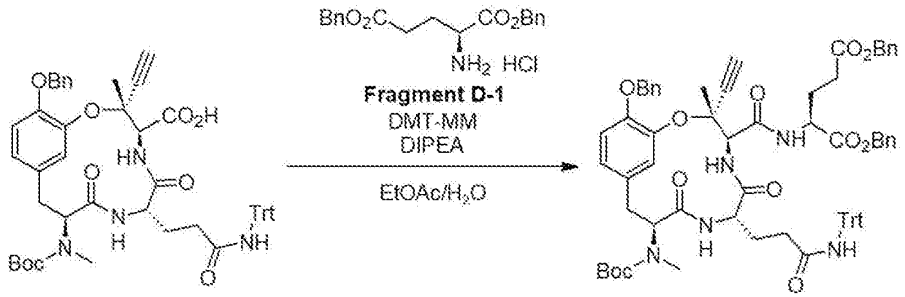
窒素雰囲気下、化合物３２－４（１．０ｅｑ．，９２．３ｍｇ，０．１０７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、室温でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，６８．５ｍｇ，０．１６２ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液を加えた後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（８０．７ｍｇ，収率８８％）を得た。

[0754] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，７９．６ｍｇ，９２．２μｍｏｌ）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，４９．２ｍｇ，０．３１５ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，４６．９ｍｇ，０．４１３ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液

洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（８８．２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３３／６７～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物３２－５（７１．０ｍｇ，収率８８％）を得た。

[0755] 化合物３２－５から化合物３２－６への合成は以下のとおりに行った。

[化317]

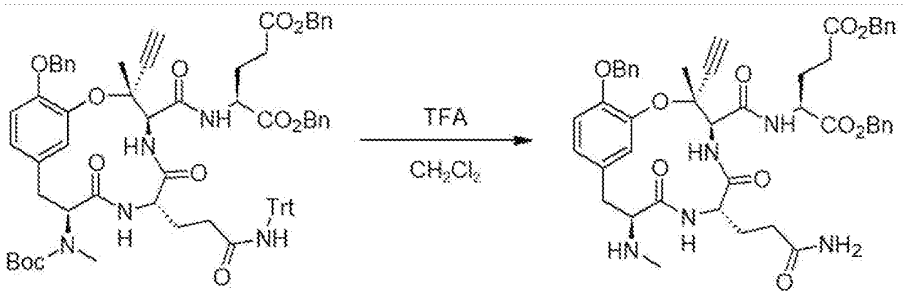


化合物32-5 化合物32-6

化合物３２－５（１．０ｅｑ．，７０．２ｍｇ，７９．９μｍｏｌ）の酢酸エチル（１ｍＬ）／水（３００μＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，４４．４ｍｇ，０．１２２ｍｍｏｌ）を加え、氷冷した。その後、ＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，３２．６μＬ，０．１９２ｍｍｏｌ）を添加し１０分間撹拌した。ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，３８．２ｍｇ，０．１３８ｍｍｏｌ）を添加した後、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（１１０ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８８／１２～３１／６９）し、黄色固体として化合物３２－６（７９．２ｍｇ，収率８３％）を得た。

[0756] 化合物３２－６から化合物３２－７への合成は以下のとおりに行った。

[化318]

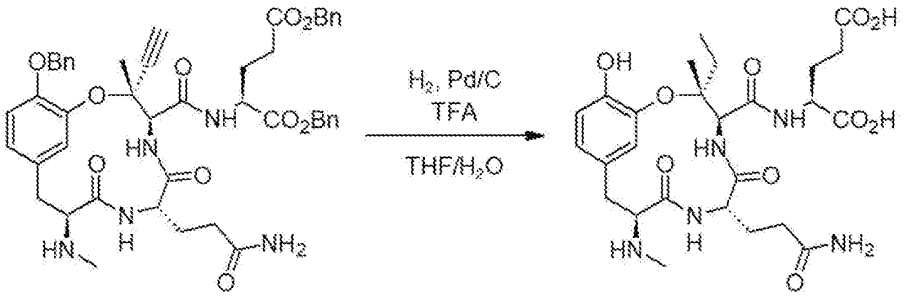


化合物32-6 化合物32-7

窒素雰囲気下、化合物３２－６（１．０ｅｑ．，７９．２ｍｇ，６６．６μｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１５ｅｑ．，７６．５μＬ，１．００ｍｍｏｌ）を加え、同温で７時間撹拌した。その後、ＴＦＡ（１５ｅｑ．，７６．５μＬ，１．００ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１７時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチルを加えることで析出した白色固体をろ取することで化合物３２－７（３４．６ｍｇ，収率３６％）を得た。

[0757] 化合物３２－７から化合物３２への合成は以下のとおりに行った。

[化319]



化合物32-7 化合物32

化合物３２－７（１．０ｅｑ．，３４．６ｍｇ，４０．９μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．３８ｍＬ）／水（６９．２μＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（５．０ｅｑ．，１５．６μＬ，０．２０４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。その後、系内を窒素置換し、１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１７時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した。ろ液をさらに０．４５μｍのフィルターでろ過した後、減圧濃縮して淡桃色固体として粗体（４３．４ｍｇ）を得た。粗体を３回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：逆相シリカゲル６ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０，２回目：逆相シリカゲル１０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９９／１～９５／５，３回目：逆相シリカゲル６ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９８／２）することにより、化合物３２の酢酸塩と不純物の混合物（７．３ｍｇ）を得た。

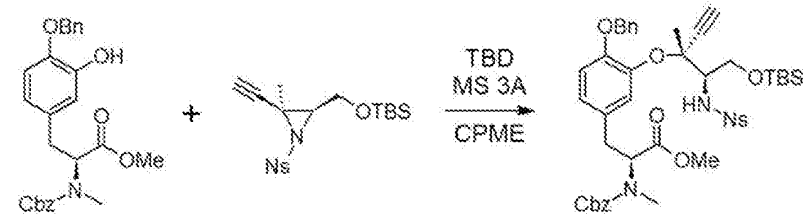
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８５－６．７９（ｍ，３Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），０．８８９（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

[0758] （実施例２９Ｉ：化合物３５の合成）

[0759] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１０＋Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｂ－１から化合物３５－１への合成は以下のとおりに行った。

[0760]

[化320]

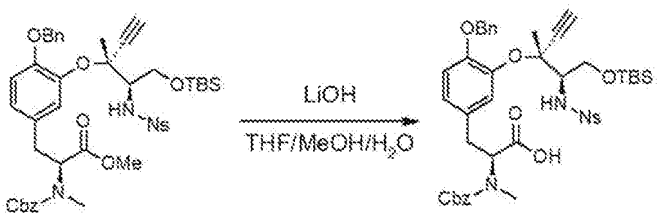


Fragment A-10　　Fragment B-1　　化合物35-1

窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１０（１．０ｅｑ．，７．６１ｇ，１６．９３ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（８５ｍＬ）溶液に室温でＭＳ３Å（３．８ｇ）、氷冷下でＴＢＤ（１．１ｅｑ．，２．４９ｇ，１７．８６ｍｍｏｌ）を加えた。同温で、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．２ｅｑ．８．４２ｇ，２０．５１ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（８０ｍＬ）溶液を滴下した後、室温で１６時間撹拌した。減圧濃縮によりＣＰＭＥを留去して、粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、淡黄色粘体として化合物３５－１（１２．２１ｇ，収率８４％）を得た。

[0761]　化合物３５－１から化合物３５－２への合成は以下のとおりに行った。

[化321]



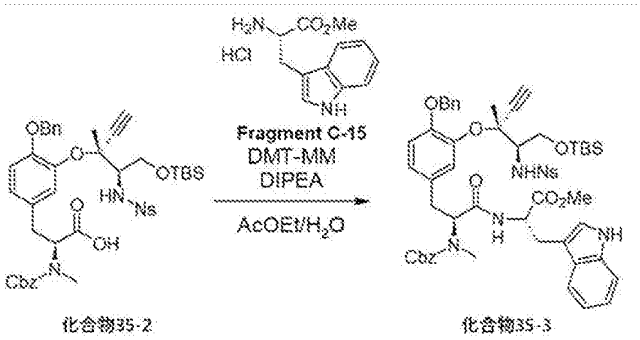
化合物35-1　　化合物35-2

化合物３５－１（１．０ｅｑ．，４．７３ｇ，５．５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）／メタノール（１５ｍＬ）／水（１５ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，３９０ｍｇ，１６．２９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。１Ｎ塩酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、ｐＨを約５にした後、酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合

一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体の化合物３５－２（４．８２ｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0762] 化合物３５－２から化合物３５－３への合成は以下のとおりに行った。

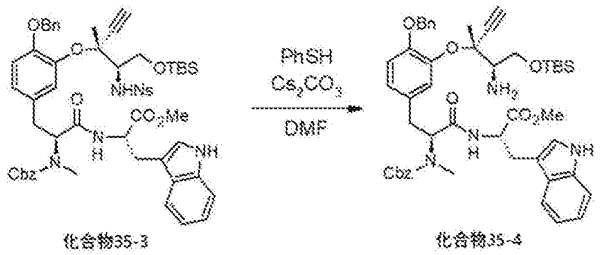
[化322]



窒素雰囲気下、化合物３５－２（１．０ｅｑ．，１．２１ｇ，１．４３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に室温でＬ－トリプトファン－ＯＭｅ塩酸塩（１．５ｅｑ．，５５１ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，４１０μＬ，２．４１ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，６７８ｍｇ，２．４５ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えた後、１Ｎ塩酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体の化合物３５－３（１．６１ｇ，粗収率１０７％）を得た。

[0763] 化合物３５－３から化合物３５－４への合成は以下のとおりに行った。

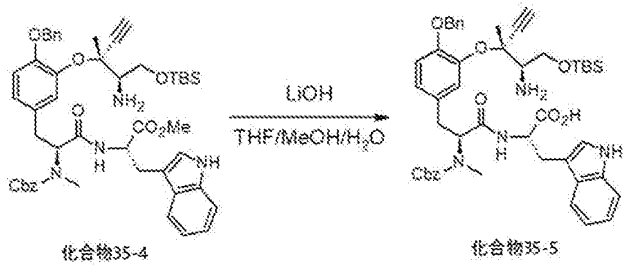
[化323]



窒素雰囲気下、化合物３５－３（１．０ｅｑ．，１．６１ｇ，１．４３ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に室温下で炭酸セシウム（１．３ｅｑ．，６５８ｍｇ，１．８７ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（１．３ｅｑ．，１９０μＬ，１．８６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。水（１５ｍＬ）を加えた後、ヘキサン（７．５ｍＬ）／酢酸エチル（２２．５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１．９８ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物３５－４（１．１５ｇ，収率８７％）を得た。

[0764] 化合物３５－４から化合物３５－５への合成は以下のとおりに行った。

[化324]

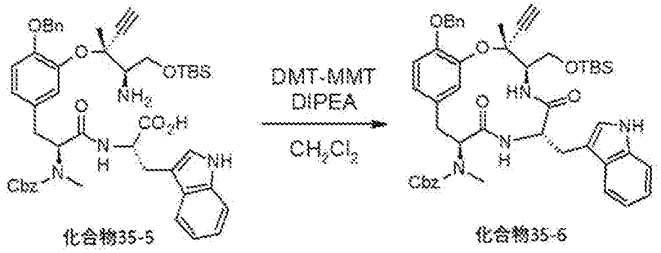


化合物３５－４（１．０ｅｑ．，１．１５ｇ，１．３４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）／メタノール（４ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（３．１ｅｑ．，１００ｍｇ，４．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温

で３時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（２．５ｍＬ）を加え、ｐＨを７にした後、水（１０ｍＬ）を加えた。減圧濃縮により有機溶媒を留去した後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体の化合物３５－５（１．０９ｇ，粗収率９６％）を得た。

[0765] 化合物３５－５から化合物３５－６への合成は以下のとおりに行った。

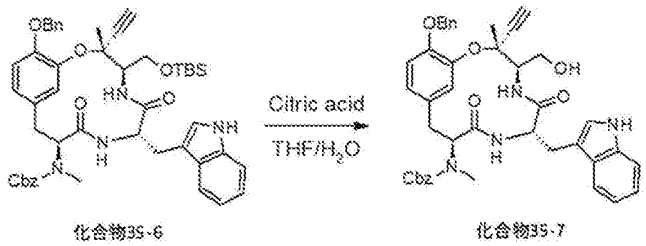
[化325]



化合物３５－５（１．０ｅｑ．，１．０９ｇ，１．２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３３ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，８５０ｍｇ，２．５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ，４４０μＬ，２．５９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０９ｍＬ）溶液に約１２０μＬ／ｍｉｎで４．５時間かけて滴下した後、室温で１９時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、１Ｎ塩酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）１回で分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して灰色アモルファスとして粗体（１．２４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、白色固体として化合物３５－６（２３７ｍｇ，収率２２％）を得た。

[0766] 化合物３５－６から化合物３５－７への合成は以下のとおりに行った。

[化326]

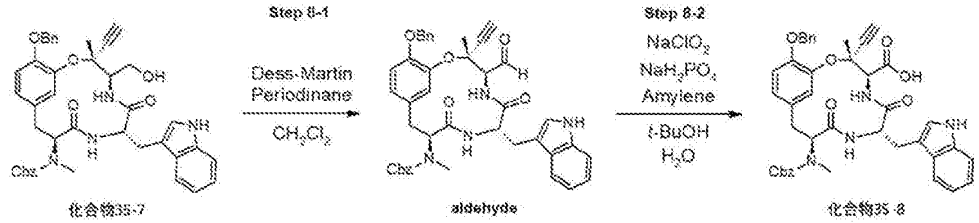


化合物35-6　　化合物35-7

窒素雰囲気下、化合物３５－６（１．０ｅｑ．，２３７ｍｇ，２８６μｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，５５０ｍｇ，２．８６ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で１５時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（２２７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／アセトニトリル＝５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物３５－７（１８７ｍｇ，９１％）を得た。

[0767]　化合物３５－６から化合物３５－７への合成は以下のとおりに行った。

[化327]



化合物35-7　　aldehyde　　化合物35-8

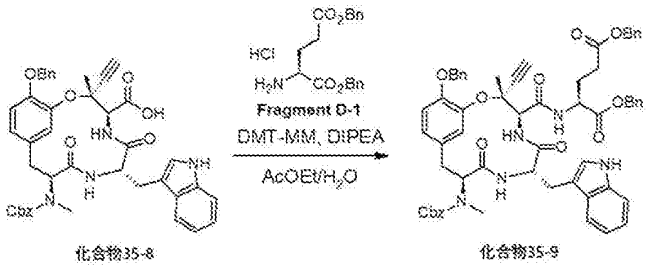
窒素雰囲気下、化合物３５－７（１．０ｅｑ．，１８７ｍｇ，２６１μｍｏｌ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に室温下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１６７ｍｇ，３９４μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、この洗液をジクロロメタン（１０ｍＬ）で再度２回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色アモルファスとして粗体のＡｌｄｅｈｙｄｅ（１９７ｍｇ、粗収率１０６％）を得た。

[0768] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１９７ｍｇ，２６１μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１．８ｍＬ）／アミレン（０．６ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１４４ｍｇ，９２３μｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１３４ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）の水（０．６ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。水（１０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して茶色アモルファスとして粗体（２０１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、淡橙色固体として化合物３５－８（１２１ｍｇ，６４％）を得た。

[0769] 化合物３５－８から化合物３５－９への合成は以下のとおりに行った。

[化328]

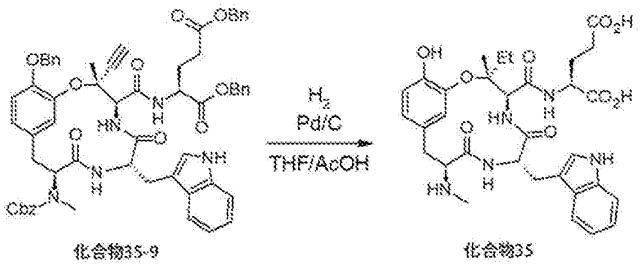


窒素雰囲気下、化合物３５－８（１．０ｅｑ．，１２１ｍｇ，１６６μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．４ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、室温下でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，

１．５ｅｑ．，９０ｍｇ，２４７μｍｏｌ）、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，７０μＬ，４１２μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，８０ｍｇ，２８９μｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した。酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた後、１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（１７０ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～２５／７５、２回目：NH_2シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／７）し、白色アモルファスとして化合物３５－９（２９ｍｇ，１７％）を得た。

[0770] 化合物３５－９から化合物３５への合成は以下のとおりに行った。

[化329]



窒素雰囲気下、化合物３５－９（１．０ｅｑ．，２９ｍｇ，２７．９μｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）／酢酸（０．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．３ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２０時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．９ｍｇ）を追加し、系内を水素置換後、室温で２０時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、灰色固体を得た。この固体に適当量のアセトニトリル／水＝１／１混合液を加えた後、０．４５μｍフィルターでろ過し、黒色不溶物を除去した。ろ液を減圧濃縮し、灰色固体として粗体（１８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製

（逆相シリカゲル６ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９９／１～１０／９０）し、白色固体として化合物３５の酢酸塩と不純物の混合物（１１．８ｍｇ）を得た。

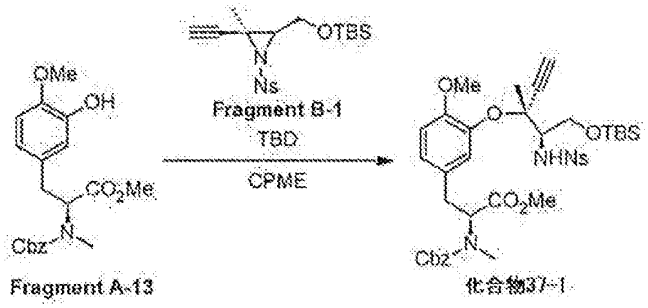
［Ｍ＋Ｈ］＋＝６３８．２７

質量分析の結果から、目的物が生成していると判断される。

[0771] （実施例２９１２：化合物３７の合成）

[0772] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１３およびＦｒａｇｍｅｎｔ Ｂ－１から化合物３７－１への合成は以下のとおり行った。

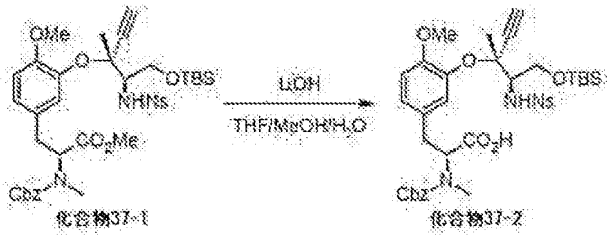
[化330]



[0773] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１３（１．０ｅｑ．，２．３７ｇ，６．３５ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（１６ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，９２９ｍｇ，６．６８ｍｍｏｌ）を加え、そこにＦｒａｇｍｅｎｔ Ｂ－１（１．４ｅｑ．，３．７６ｇ，９．１６ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（１６ｍＬ）溶液を３５分間かけて滴下し、室温で６時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して褐色粘状の粗体（７．８２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～４０／６０）し、白色アモルファスとして化合物３７－１（４．１７ｇ，収率８４％）を得た。

[0774] 化合物３７－１から化合物３７－２への合成は以下のとおりに行った。

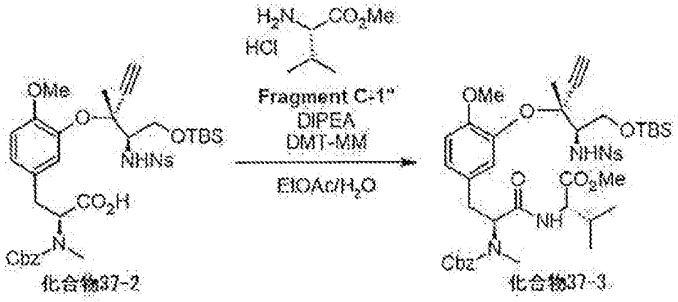
[化331]



[0775] 化合物３７－１（１．０ｅｑ．，４．１２ｇ，５．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２６ｍＬ）／メタノール（１３ｍＬ）／水（１３ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，３７８ｍｇ，１５．８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（９ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、反応液に酢酸エチル（４０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物３７－２（４．３５ｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0776] 化合物３７－２から化合物３７－３への合成は以下のとおりに行った。

[化332]

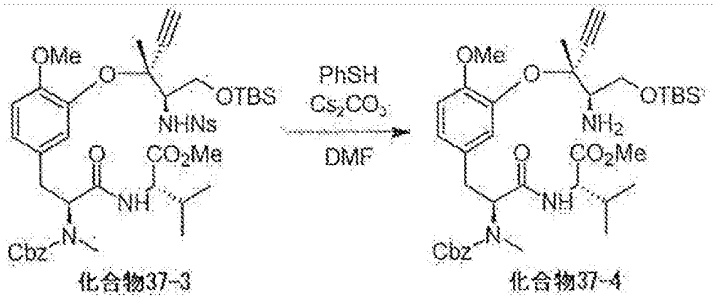


[0777] 化合物３７－２（１．０ｅｑ．，１．０７ｇ，１．３９ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１４ｍＬ）／水（４．２ｍＬ）混合液に、室温でＬ－バリン－ＯＭｅ塩酸塩（１．５ｅｑ．，３５０ｍｇ，２．０９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，４０２μＬ，２．３６ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－

ＭＭ（１．７ｅｑ．，６５４ｍｇ，２．３６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物３７－３（１．２１ｇ，粗収率９９％）を得た。

[0778] 化合物３７－３から化合物３７－４への合成は以下のとおりに行った。

[化333]

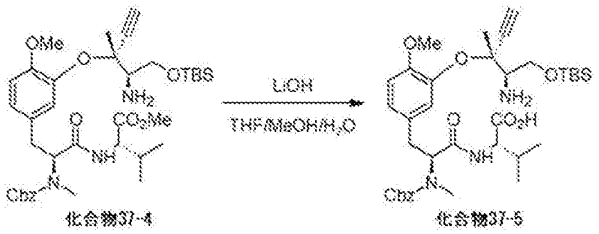


化合物37-3　　化合物37-4

窒素雰囲気下、化合物３７－３（１．０ｅｑ．，１．２２ｇ，１．３８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（３．０ｅｑ．，１．３５ｇ，４．１３ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（３．０ｅｑ．，４２１μＬ，４．１３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液を加え、水（２０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状の粗体（１．３４ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～４０／６０）し、黄色油状として化合物３７－４（８３３ｍｇ，収率８７％）を得た。

[0779] 化合物３７－４から化合物３７－５への合成は以下のとおりに行った。

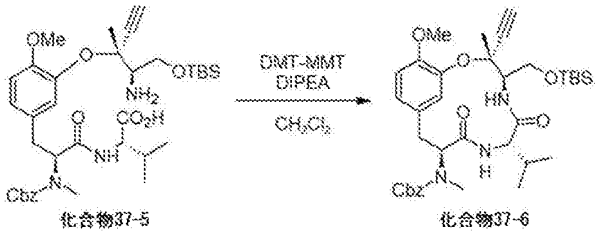
[化334]



[0780] 化合物３７－４（１．０ｅｑ．，８２２ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）／メタノール（３ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，８５．０ｍｇ，３．５５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（１．５ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物３７－５（７６４ｍｇ，粗収率９５％）を得た。

[0781] 化合物３７－５から化合物３７－６への合成は以下のとおりに行った。

[化335]

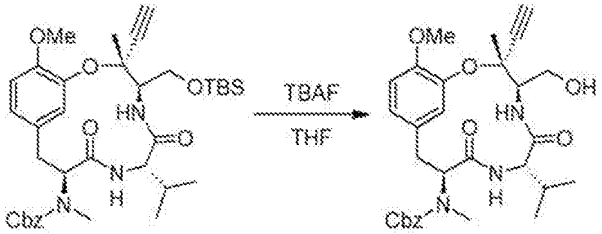


[0782] 化合物３７－５（１．０ｅｑ．，６９９ｍｇ，１．０２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４２ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，６７１ｍｇ，２．０４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，３４８μＬ，２．０５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（７０ｍＬ）溶液に約４０μＬ／ｍｉｎで滴下し、同温で１９．５時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で

１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体を得た。化合物３７－５（５０．３ｍｇ，７３．５μｍｏｌ）から同様の反応により得られた粗体を、先に取得した粗体と混合した。酢酸エチルを加えることで析出した白色固体をろ別し、ろ液を減圧濃縮することで淡黄色アモルファスとして粗体（７８９ｍｇ）を得た。粗体を３回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５９／４１、２回目：NH_2シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００、３回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～７４／２６）し、白色アモルファスとして化合物３７－６（２３４ｍｇ，収率３２％）を得た。

[0783] 化合物３７－６から化合物３７－７への合成は以下のとおりに行った。

[化336]

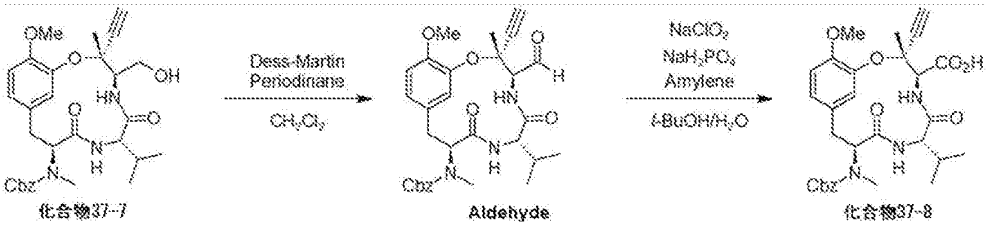


化合物37-6 化合物37-7

[0784] 化合物３７－６（１．０ｅｑ．，２３１ｍｇ，０．３４８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．５ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．０ｅｑ．，６９５μＬ，０．６９５ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（２１１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物３７－７（１４４ｍｇ，収率７５％）を得た。

[0785] 化合物３７－７から化合物３７－８への合成は以下のとおりに行った。

[化337]

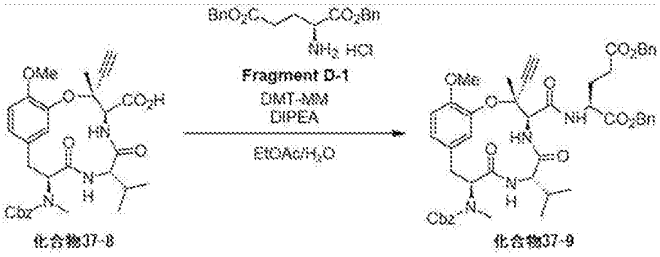


窒素雰囲気下、化合物３７－７（１．０ｅｑ．，１３９ｍｇ，０．２５２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．５ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１６１ｍｇ，０．３７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．０ｅｑ．，１０７ｍｇ，０．２５２ｍｍｏｌ）を追加し、室温で１．５時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）の混合液を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和重曹水（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１３２ｍｇ，粗収率９５％）を得た。

[0786] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１３１ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌ）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，１２７ｍｇ，０．８１６ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１２１ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物３７－８（１４３ｍｇ，粗収率１０６％）を得た。

[0787] 化合物３７－８から化合物３７－９への合成は以下のとおりに行った。

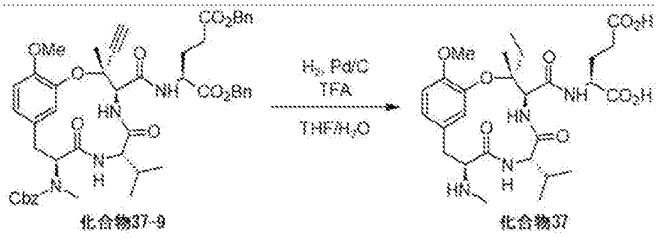
[化338]



[0788] 化合物３７－８（１．０ｅｑ．，１３８ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１．４ｍＬ）／水（０．４２ｍＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１３０ｍｇ，０．３５７ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，９７．２μＬ，０．５７２ｍｍｏｌ）を加えて３０分間撹拌した後、ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１１３ｍｇ，０．４０８ｍｍｏｌ）加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状として粗体（２５０ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物３７－９（１５５ｍｇ，収率７５％）を得た。

[0789] 化合物３７－９から化合物３７への合成は以下のとおりに行った。

[化339]



窒素雰囲気下、化合物３７－９（１．０ｅｑ．，１５４ｍｇ，０．１７６

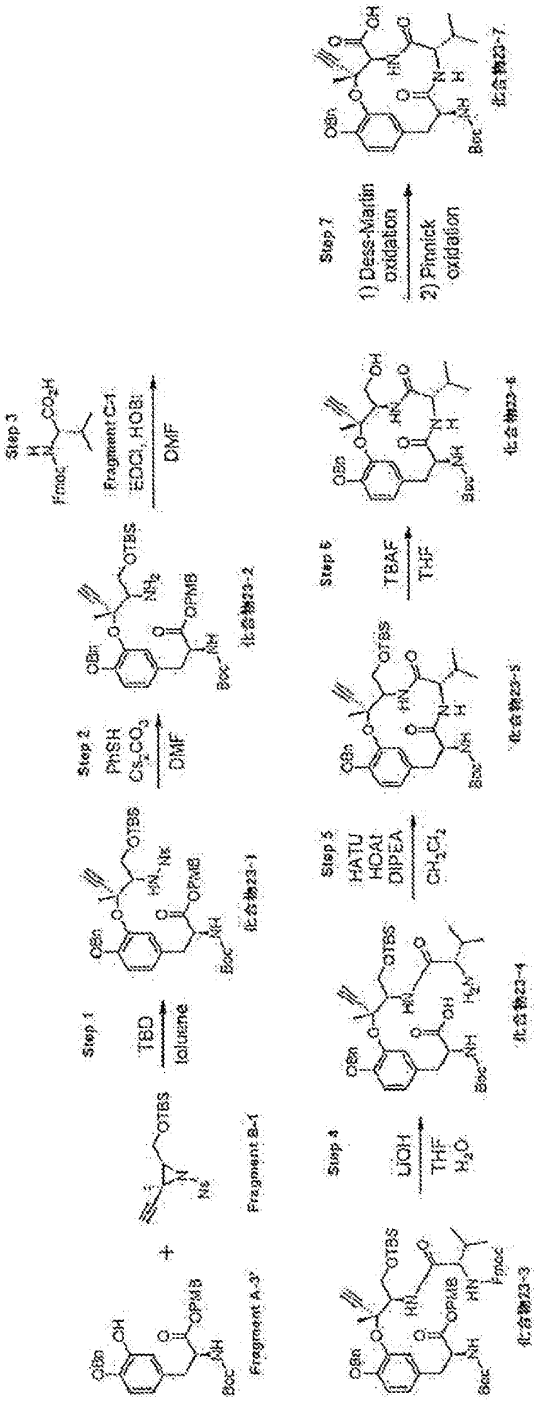
ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）混合液に室温でＴＦＡ（５．０ｅｑ．，６７．１μＬ，０．８７７ｍｍｏｌ）を加え、同温で４０分間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１５．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を０．４５μｍのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮して白色固体の粗体（１３７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，水／アセトニトリル＝９５／５～８１／１９）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物３７のＴＦＡ塩（５０．１ｍｇ，収率５１％，純度９９．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，３Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，５Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．

[0790] （実施例２９Ｊ：化合物３９の合成）

[0791]

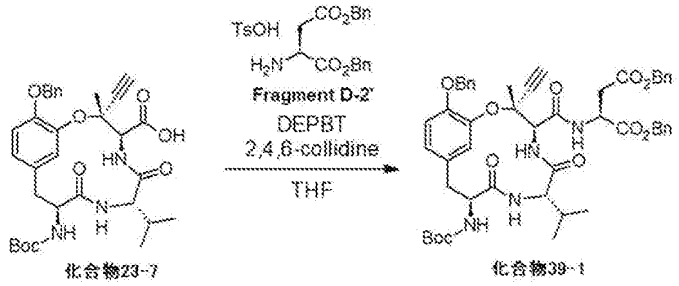
[化340]



[0792] 化合物２３－７の合成は実施例２８に記載の通りに行った。

[0793] 化合物２３－７から化合物３９－１への合成は以下のとおりに行った。

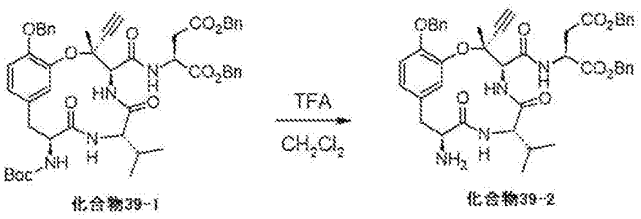
[化341]



窒素雰囲気下、化合物２３－７（１．０ｅｑ．，２０１ｍｇ，３３９μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステルパラトルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．６ｅｑ．，２５５ｍｇ，５２４μｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に、氷冷下でＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，１５４ｍｇ，５１６μｍｏｌ）および２，４，６－コリジン（３．１ｅｑ．，１４０μＬ，１．０６ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で８時間撹拌した後、室温で２０時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）／飽和塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（５２４ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル８ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～１０／９０、２回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／２）し、淡黄色アモルファスとして化合物３９－１（５１ｍｇ，収率１７％）を得た。

[0794] 化合物３９－１から化合物３９－２への合成は以下のとおりに行った。

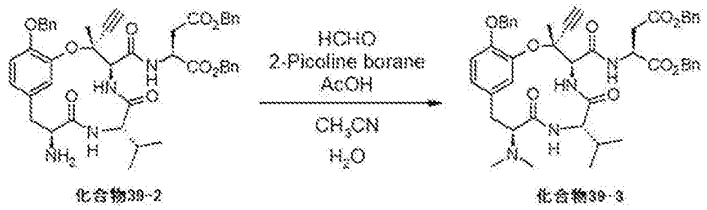
[化342]



窒素雰囲気下、化合物３９－１（１．０ｅｑ．，５１ｍｇ，５７μｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（２３．０ｅｑ．，１００μＬ，１．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して化合物３９－２（４５ｍｇ、粗収率１００％）を得た。

[0795] 化合物３９－２から化合物３９－３への合成は以下のとおりに行った。

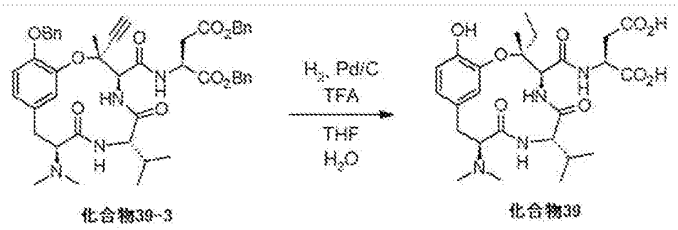
[化343]



化合物３９－２（１．０ｅｑ．，４５ｍｇ，５７μｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４００μＬ）／水（２００μＬ）混合液に、室温下で３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０．８ｅｑ．，５０μＬ，６１６μｍｏｌ）および酢酸（２．２ｅｑ．，７μＬ，１２２μｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。次に氷冷下で、２－ピコリンボラン（２．５ｅｑ．，１５ｍｇ，１４２μｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７ｇ，クロロホルム／メタノール＝５０／１～３０／１）し、白色アモルファスとして化合物３９－３（２６ｍｇ，２段階収率５７％）を得た。

[0796] 化合物３９－３から化合物３９への合成は以下のとおりに行った。

[化344]



化合物39-3　　化合物39

窒素雰囲気下、化合物３９－３（１．０ｅｑ．，２６ｍｇ，３２μｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（１００μＬ）混合液に、室温下でＴＦＡ（４．０ｅｑ．，１０μＬ，１３１μｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。次に室温下で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（２４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１２ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝１００／０～０／１００）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物３９のＴＦＡ塩（８．０ｍｇ，収率３７％，純度９３％）を得た。

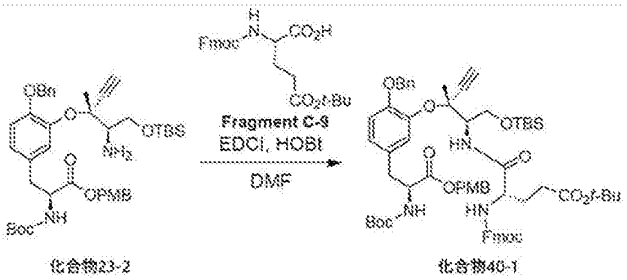
[0797] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８１－６．７６（ｍ，３Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），２．８１－２．６５（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，４Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．５９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0798] （実施例２９Ｋ：化合物４０の合成）

化合物４０を合成した。

[0799] 合成は以下の通りに行った。

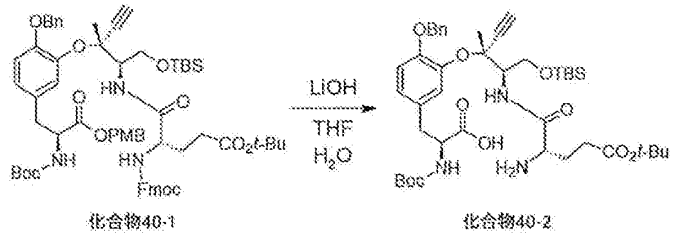
[化345]



化合物23-2　　化合物40-1

窒素雰囲気下、化合物２３－２（１．０ｅｑ．，１．０２ｇ，１．３９ｍｍｏｌとして計算）および５－ｔ－Ｂｕ－Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－アスパラギン酸（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－９，１．２ｅｑ．，６９７ｍｇ，１．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に室温で$HOBt \cdot H_2O$（１．２ｅｑ．，２５１ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（１．２ｅｑ．，３１２ｍｇ，１．６３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１９時間撹拌した。ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液を加えた後、水（１０ｍＬ）で３回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体の化合物４０－１（１．５９ｇ，粗収率１００％）を得た。

[0800] [化346]

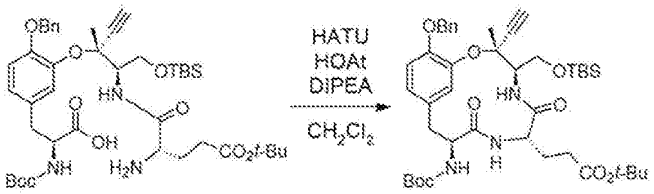


化合物40-1　　化合物40-2

窒素雰囲気下、化合物４０－１（１．０ｅｑ．，１．５９ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）／水（５ｍＬ）混合液に水酸化リチウム（３．９ｅｑ．，１３０ｍｇ，５．４４ｍｍｏｌ）を室温で加え、同温で２．５時間撹拌した。氷冷下で２Ｎ塩酸水溶液（１．８ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、

減圧濃縮して粗体（２．３６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１７．８ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１／０～１０／１）し、白色アモルファスとして化合物４０－２（６０１ｍｇ，２段階収率５４％）を得た。

[0801] [化347]

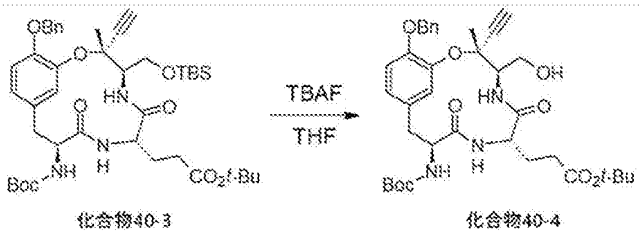


化合物40-2　　化合物40-3

化合物４０－２（１．０ｅｑ．，６０１ｍｇ，７５４μｍｏｌ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）溶液を、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，５７６ｍｇ，１．５２ｍｍｏｌ）、ＨＯＡｔ（２．０ｅｑ．，２０６ｍｇ，１．５２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，２５０μＬ，１．４７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３８０ｍＬ）溶液に室温で２．５時間かけて滴下した後、同温で２．５時間撹拌した。反応液を５０ｍＬになるまで減圧濃縮した後、飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（７５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、水（２０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（７５８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７．９ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、白色アモルファスとして化合物４０－３（２５４ｍｇ，見かけ収率４３％，約２５％のジアステレオマー含有）を得た。

[0802]

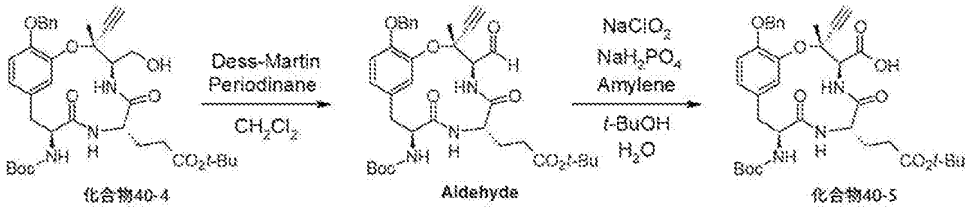
[化348]



化合物40-3　　化合物40-4

窒素雰囲気下、化合物４０－３（１．０ｅｑ．，２５４ｍｇ，３２５μｍｏｌ，約２５％のジアステレオマー含有）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（1Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，５００μＬ，５００μｍｏｌ）を加えた後、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（３ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で分液抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（３ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（２４３ｍｇ）を得た。粗体をヘキサン（２．７ｍＬ）／酢酸エチル（０．３ｍＬ）で３回スラリー洗浄することで白色固体として化合物４０－４（２０７ｍｇ，収率９５％，約２５％のジアステレオマー含有）を得た。

[0803] [化349]



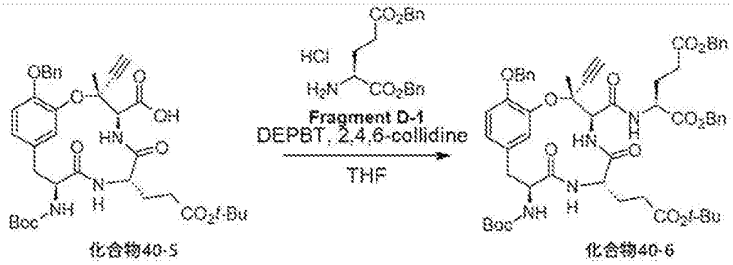
化合物40-4　　Aldehyde　　化合物40-5

窒素雰囲気下、化合物４０－４（１．０ｅｑ．，２０７ｍｇ，３１０μｍｏｌ，約２５％のジアステレオマー含有）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１９８ｍｇ，４６６μｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）混合液を加えた後、酢酸エチル（１５ｍＬ）で分液抽出した。有機層を飽

和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で２回、水（３ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１９６ｍｇ）を得た。

Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１９６ｍｇ，３１０μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１．５ｍＬ）／アミレン（０．７ｍＬ）混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１６９ｍｇ，１．０８ｍｍｏｌ）および８０％亜硫酸ナトリウム（４．６ｅｑ．，１６０ｍｇ，１．４１ｍｍｏｌ）の水（０．７ｍＬ）溶液を室温で滴下し、同温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（２３３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４．３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１→酢酸エチル／メタノール＝５／１）し、白色アモルファスとして化合物４０－５（７４．８ｍｇ，収率３５％）を得た。

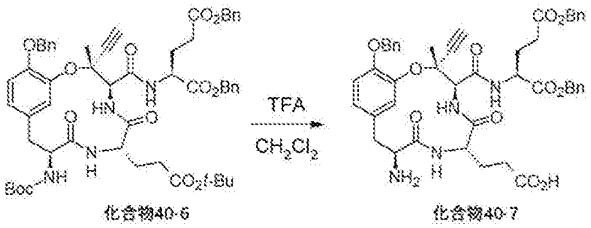
[0804] [化350]



窒素雰囲気下、化合物４０－５（１．０ｅｑ．，１１６ｍｇ，１７０μｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ，９３．８ｍｇ，２５７μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．７ｍＬ）溶液に氷冷下で２，４，６－コリジン（３．１ｅｑ．，７０μＬ，５３１μｍｏｌ）およびＤＥＰＢＴ（１．５ｅｑ．，７８．０ｍｇ，２６１μｍｏｌ）を加え、氷冷下で６時間撹拌した後、室温で１８時間撹拌した。

反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回、酢酸エチル（５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して深緑色粘体として粗体（２４４ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル４．１ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１、２回目：順相シリカゲル５．７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物４０－６（４５．３ｍｇ，収率２７％）を得た。

[0805] [化351]

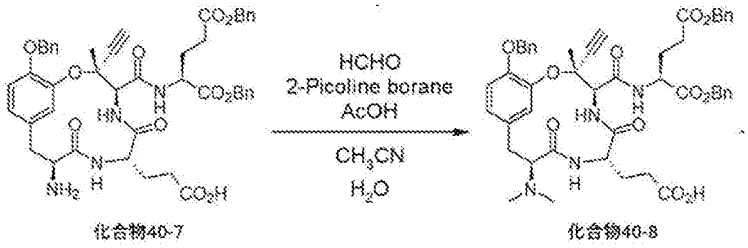


化合物40-6　　化合物40-7

窒素雰囲気下、化合物４０－６（１．０ｅｑ．，４５．３ｍｇ，４５．８μｍｏｌ）のジクロロメタン（４００μＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１４ｅｑ．，５０μＬ，６５３μｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。氷冷下でＴＦＡ（７．１ｅｑ．，２５μＬ，３２７μｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を水（１ｍＬ）で１回分液洗浄した後、水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で再度分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して化合物４０－７の粗体（４４．９ｍｇ，粗収率１１８％）を得た。

[0806]

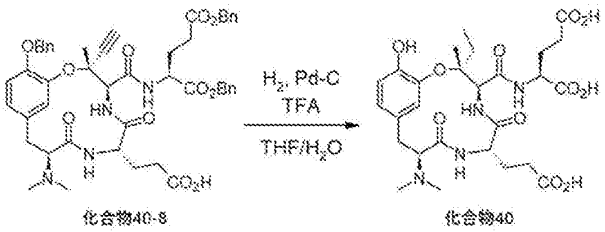
[化352]



化合物40-7　　化合物40-8

化合物４０－７（１．０ｅｑ．，４５．３ｍｇ，４５．８μｍｏｌ）のアセトニトリル（３００μＬ）／水（１５０μＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，５．３μＬ，９２．７μｍｏｌ）および３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０ｅｑ．，３４．３μＬ，４６５μｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。次に氷冷下で２－ピコリンボラン（２．６ｅｑ．，１２．５ｍｇ，１１７μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００μＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４２．１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５．７ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１／０～３／１）し、白色アモルファスとして化合物４０－８（２３．８ｍｇ，２段階収率６０％）を得た。

[0807] [化353]



化合物40-8　　化合物40

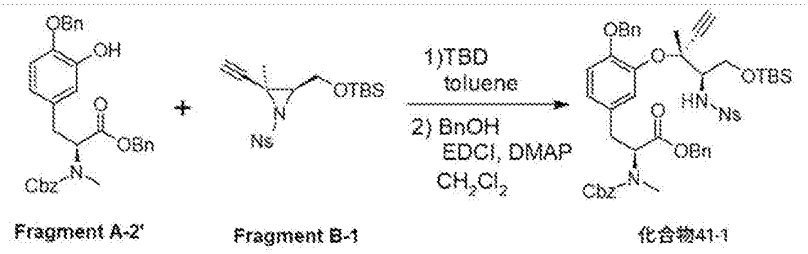
窒素雰囲気下、化合物４０－８（１．０ｅｑ．，３６ｍｇ，０．０４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１４４０μＬ）／水（７２μＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（５．０ｅｑ．，１６μＬ，０．２０９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，３．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２３．５

時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）し、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４０のＴＦＡ塩（１５．３ｍｇ，収率５２％，純度９５．０％）を得た。

[0808] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．０４（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，２Ｈ），４．７７－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｂｒｓ，６Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１３－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0809] （実施例２９Ｍ２：化合物４１および４２の合成）

[化354]

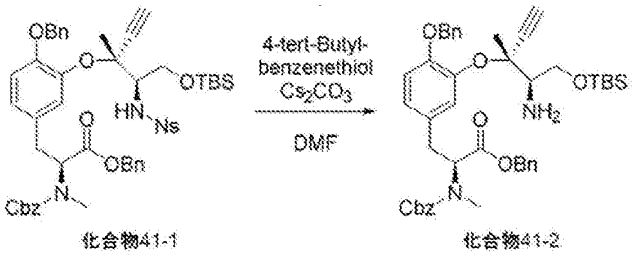


[0810] 窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－２’（１．０５ｅｑ．，４．００ｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，７．５３ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．０ｅｑ．，２．９４ｇ，７．１６ｍｍｏｌ）のトルエン（７２ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，１．０５ｇ，７．５４ｍｍｏｌ）を加えて２１時間撹拌した。反応液に５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）を加えて分液洗浄し、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として化合物４１－１と化合物４１－１の脱

Ｂｎ体の混合物（７．２８ｇ）を得た。

[0811] 窒素雰囲気下、化合物４１－１と化合物４１－１の脱Ｂｎ体の混合物（１．０ｅｑ．，７．２８ｇ，７．１６ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３０ｍＬ）溶液に室温でベンジルアルコール（０．２ｅｑ．，０．１５ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．０５ｅｑ．，４４ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（０．２ｅｑ．，０．２７ｇ，１．４１ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液を５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）の混合液で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７．６７ｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、淡黄色粘体として化合物４１－１（５．５６ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，換算収率８１％）を得た。

[化355]

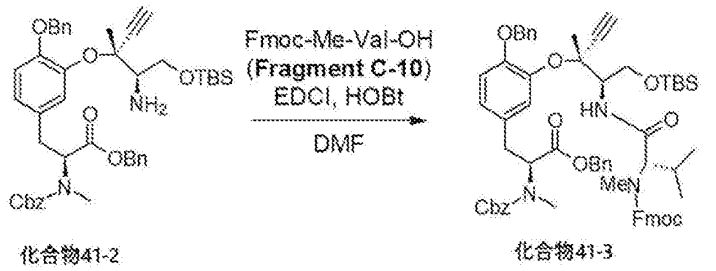


化合物41-1 化合物41-2

[0812] 窒素雰囲気下、化合物４１－１（１．０ｅｑ．，１．００ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，１．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に室温で４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（３．０ｅｑ．，０．５２ｇ，３．１３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３．０ｅｑ．，１．０２ｇ，３．１３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（２０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸カリウム水溶液（２０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗

体（１．３７ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル，２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色油状物として化合物４１－２（０．７６ｇ，酢酸エチル３．０ｗｔ％含有，換算収率９４％）を得た。

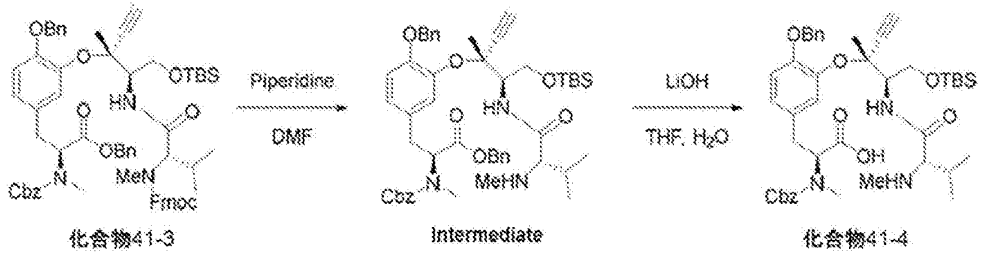
[化356]



化合物41-2　　化合物41-3

[0813]　窒素雰囲気下、化合物４１－２（１．０ｅｑ．，６６０ｍｇ，酢酸エチル３．０ｗｔ％含有，０．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６．６ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｎ－メチル－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１０，１．５ｅｑ．，０．４５ｇ，１．２７ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１．５ｅｑ．，０．２５ｇ，１．３０ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ・H_2O（１．５ｅｑ．，０．２０ｇ，１．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１９．５時間撹拌した。反応液にトルエン（１５ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色粘体として化合物４１－３（０．９９ｇ）を得た。

[化357]



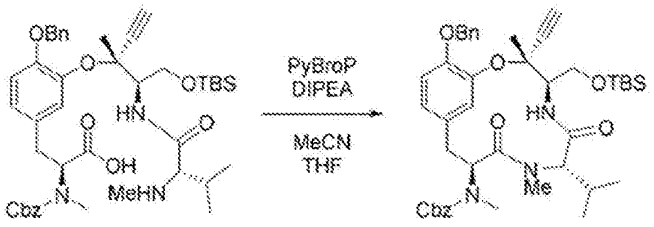
化合物41-3　　Intermediate　　化合物41-4

[0814]　窒素雰囲気下、化合物４１－３（１．０ｅｑ．，０．９９ｇ，０．８５ｍ

ｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液にピペリジン（０．５ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にトルエン（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（０．９２ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体としてＩｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（７００ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，化合物４１－２から２段階の換算収率９０％）を得た。

[0815] 窒素雰囲気下、Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（１．０ｅｑ．，８００ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，０．８８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，７４ｍｇ，１．７６ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７８０ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／７０／３０）し、淡黄色アモルファスとして化合物４１－４（６８８ｍｇ，酢酸エチル３．８ｗｔ％，酢酸０．１ｗｔ％含有，換算収率９７％）を得た。

[化358]

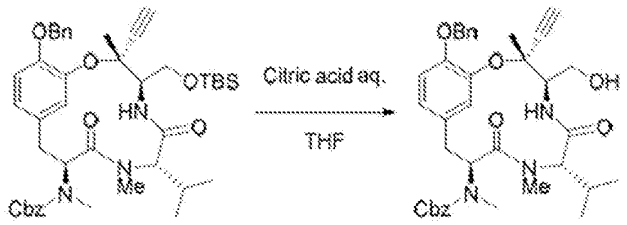


化合物41-4　　化合物41-5

[0816] 窒素雰囲気下、ＰｙＢｒｏＰ（５．０ｅｑ．，１．５４ｇ，３．３０ｍｍ

ｏｌ）のアセトニトリル（６４８ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，０．８５ｇ，６．５８ｍｍｏｌ）を加えた。外温５０℃で化合物４１－４（１．０ｅｑ．，５２９ｍｇ，酢酸エチル３．８ｗｔ％，酢酸０．１ｗｔ％含有，０．６６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６．３ｍＬ）／ＴＨＦ（６．３ｍＬ）混合液を２１時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに０．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．６５ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物４１－５（１１３ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，換算収率２２％）を得た。

[化359]

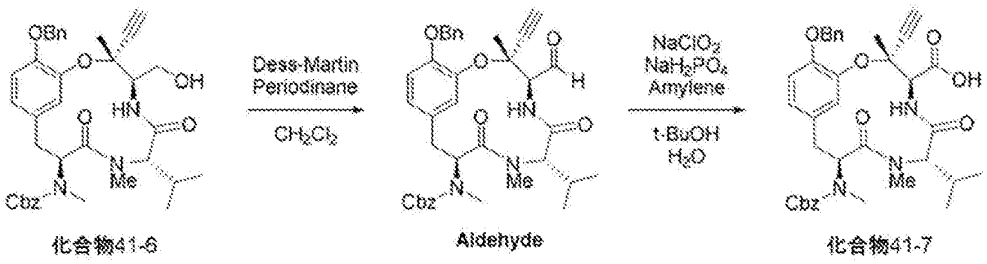


化合物41-5　　化合物41-6

[0817]　窒素雰囲気下、化合物４１－５（１．０ｅｑ．，０．１７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液にクエン酸（１０．０ｅｑ．，３４３ｍｇ，１．７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５．５時間撹拌した後、外温４０℃で４．５時間撹拌した。反応液を放冷した後、酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、水（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１３６ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１

０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３５／６５）し、白色アモルファスとして化合物４１－６（９２ｍｇ，酢酸エチル２．１ｗｔ％含有，換算収率７８％）を得た。

[化360]



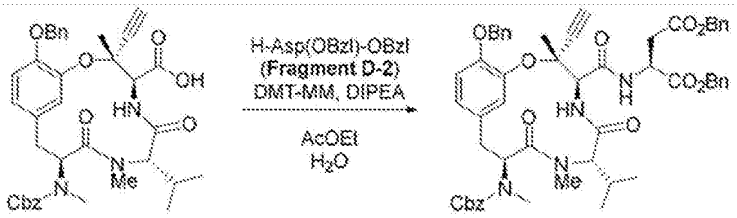
化合物41-6　Aldehyde　化合物41-7

[0818] 窒素雰囲気下、化合物４１－６（１．０ｅｑ．，９２ｍｇ，酢酸エチル２．１ｗｔ％含有，０．１４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，８９ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を加えて３時間撹拌した後、さらに室温で１４時間撹拌した。室温でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，８９ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を加え、同温でさらに２．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（３ｍＬ）を加えて酢酸エチル（６ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（６ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１０２ｍｇ）を得た。

[0819] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１０２ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（２ｍＬ）／アミレン（０．５ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，７７ｍｇ，０．４９ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，７１ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（６ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（６ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して得られた粗体（１１４ｍｇ）をフ

ラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／８０／２０）し、淡黄色アモルファスとして化合物４１－７（９３ｍｇ，酢酸エチル４．３ｗｔ％含有，化合物４１－６から２段階の換算収率９７％）を得た。

[化361]

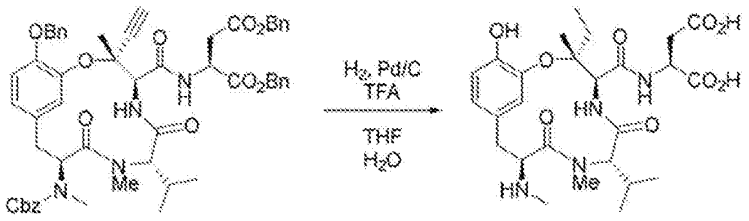


化合物41-7　　化合物41-8

[0820]　窒素雰囲気下、化合物４１－７（１．０ｅｑ．，２０ｍｇ，酢酸エチル４．３ｗｔ％含有，０．０２９ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，１５ｍｇ，０．０４３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２００μＬ）／水（６０μＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１２．４μＬ，０．０７３ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１５．１％含水，１．７ｅｑ．，１４ｍｇ，０．０５１ｍｍｏｌ）を加えて３時間撹拌した後、さらに室温で１４．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（１ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２５ｍｇ）を得た。

[0821]　同様の操作で化合物４１－７（２０ｍｇ）から得られた粗体と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）し、淡黄色アモルファスとして化合物４１－８（４９ｍｇ，不純物８．９％，酢酸エチル０．４ｗｔ％含有，換算収率８０％）を得た。

[化362]



化合物41-8　　化合物41

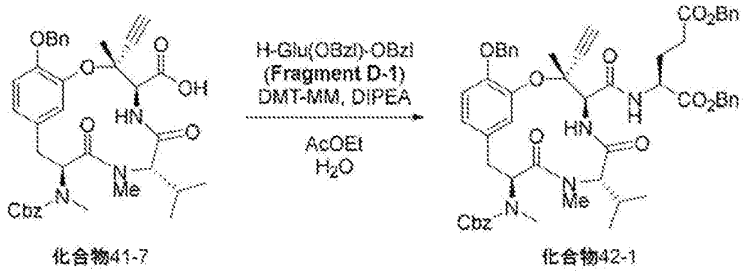
[0822] 窒素雰囲気下、化合物４１－８（１．０ｅｑ．，２６ｍｇ，不純物８．９％，酢酸エチル０．４ｗｔ％含有，０．０２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／水（５０μＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，３．８μＬ，０．０５０ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（３４ｍｇ）を得た。

[0823] 同様の操作で化合物４１－８（２０ｍｇ）から得られた粗体と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４１のＴＦＡ塩（２３．４ｍｇ，収率８０％，純度９７．７％）を得た。

[0824] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．６５（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．

[0825]

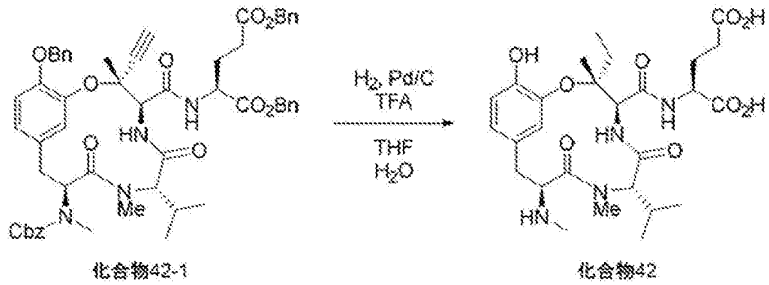
[化363]



化合物41-7　　化合物42-1

[0826]　窒素雰囲気下、化合物４１－７（１．０ｅｑ．，５１ｍｇ，酢酸エチル４．３ｗｔ％含有，０．０７４ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，４１ｍｇ，０．１１３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５００μＬ）／水（１５０μＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，３２μＬ，０．１８８ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１５．１％含水，１．７ｅｑ．，４１ｍｇ，０．１２６ｍｍｏｌ）を加えて３時間撹拌した後、さらに室温で２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）し、淡黄色アモルファスとして化合物４２－１（７６ｍｇ，不純物１３．４％含有，換算収率９２％）を得た。

[化364]



化合物42-1　　化合物42

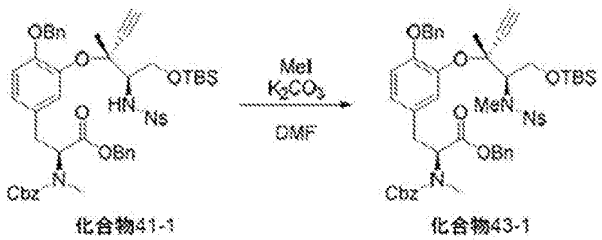
[0827]　窒素雰囲気下、化合物４２－１（１．０ｅｑ．，６４ｍｇ，不純物１３．

４％含有，０．０５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（１００μＬ）混合液に、室温でＴＦＡ（２．０ｅｑ．，８．８μＬ，０．１１５ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，６．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１９．５時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，６．４ｍｇ）を加え、同温でさらに４．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（４２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４２のＴＦＡ塩（２１．４ｍｇ，収率５５％，純度９８．６％）を得た。

[0828] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．９２－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．

[0829] （実施例２９Ｍ３：化合物４３および４４の合成）

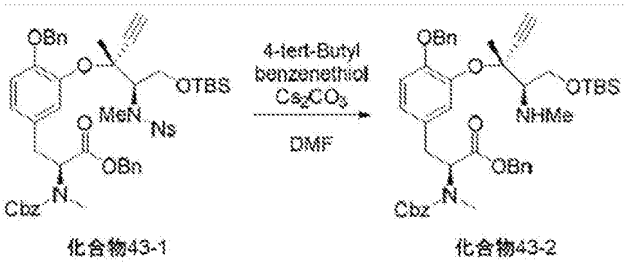
[化365]



化合物41-1 化合物43-1

[0830] 窒素雰囲気下、化合物４１－１（１．０ｅｑ．，２．００ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，２．０９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に氷冷下で炭酸カリウム（２．０ｅｑ．，０．５８ｇ，４．２０ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（２．０ｅｑ．，０．５９ｇ，４．１６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した後、室温で１４時間撹拌した。反応液にトルエン（３０ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で３回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して無色油状物として化合物４３－１（２．０１ｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，換算収率９８％）を得た。

[0831] [化366]

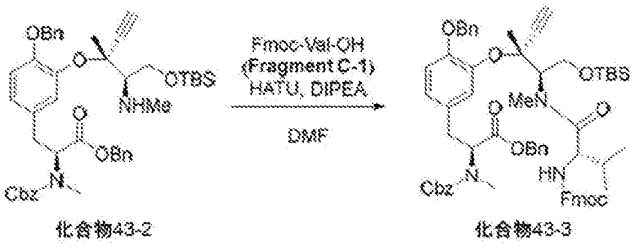


化合物43-1 化合物43-2

[0832] 窒素雰囲気下、化合物４３－１（１．０ｅｑ．，２．２２ｇ，２．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１１ｍＬ）溶液に室温で炭酸セシウム（３．０ｅｑ．，２．２２ｇ，６．８１ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（３．０ｅｑ．，１．１３ｇ，６．８０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（３０ｍＬ）を加え、水（３０ｍＬ）で１回、５％炭酸カリウム水溶液（３０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）混合液で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３．２８ｇ）をフラッシュシリカゲル精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色油状物として化合物４３－２（１．７１ｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，換算収率９５％）を得た。

[0833]

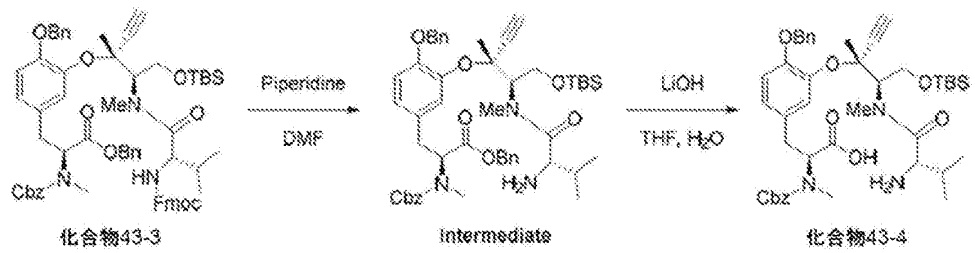
[化367]



化合物43-2　　化合物43-3

[0834]　窒素雰囲気下、化合物４３－２（１．０ｅｑ．，０．７６ｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，０．９６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．５ｍＬ）溶液にＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１，１．５ｅｑ．，０．４９ｇ，１．４４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，０．５５ｇ，１．４５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０ｅｑ．，０．３７ｇ，２．８６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応液にトルエン（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．２９ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５）し、淡橙色アモルファスとして化合物４３－３（０．９９ｇ，酢酸エチル及び不純物を含有，見かけ収率９５％）を得た。

[0835] [化368]



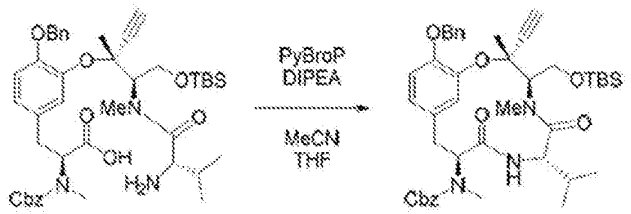
化合物43-3　　Intermediate　　化合物43-4

[0836]　窒素雰囲気下、化合物４３－３（１．０ｅｑ．，０．９９ｇ，酢酸エチル及び不純物を含有，０．９１ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（９ｍＬ）溶液にピペリジン（０．４５ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にト

ルエン（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（０．９１ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、黄色粘体としてＩｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（７２９ｍｇ，酢酸エチル３．８ｗｔ％含有，化合物４３－２から２段階の換算収率８５％）を得た。

[0837] 窒素雰囲気下、Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅ（１．０ｅｑ．，７２７ｍｇ，酢酸エチル３．８ｗｔ％含有，０．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（２．４ｅｑ．，８２ｍｇ，１．９４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７２０ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／５０／５０）し、淡褐色アモルファスとして化合物４３－４（６５７ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ）を得た。

[0838] [化369]

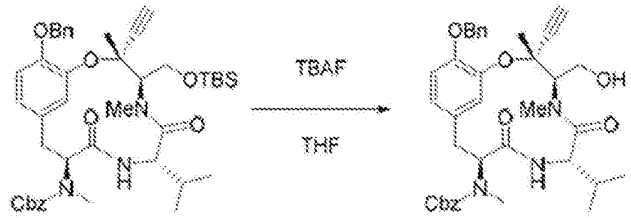


化合物43-4 化合物43-5

[0839] 窒素雰囲気下、ＰｙＢｒｏＰ（５．０ｅｑ．，１．８９ｇ，４．０５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７９７ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．０５ｇ，８．１２ｍｍｏｌ）を加えた。外温５０℃で化合物４

３－４（１．０ｅｑ．，６５４ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，０．８１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７．５ｍＬ）／ＴＨＦ（７．５ｍＬ）混合液を２０時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに０．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．４６ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５）し、白色アモルファスとして化合物４３－５（２０１ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，換算収率３２％）を得た。

[0840] [化370]



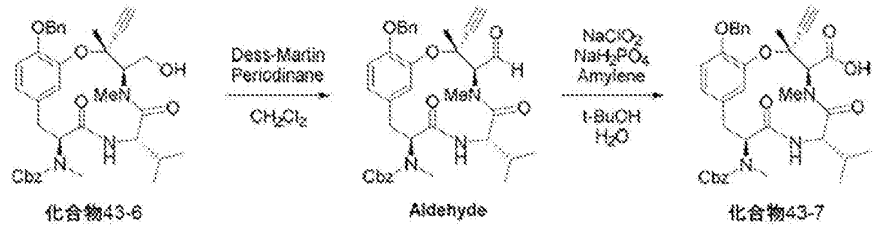
化合物43-5　　化合物43-6

[0841] 窒素雰囲気下、化合物４３－５（１．０ｅｑ．，１８９ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，０．２４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．９ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．１ｅｑ．，０．２４７ｍＬ，０．２７２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１０分間撹拌した後、室温で１時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）を加え、１０％塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１６４ｍｇ）を得た。

[0842] 同様の操作で化合物４３－５（１０ｍｇ）から得られた粗体（８ｍｇ）と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファ

スとして化合物４３－６（１６５ｍｇ，酢酸エチル４．９ｗｔ％含有，換算収率９４％）を得た。

[0843] [化371]

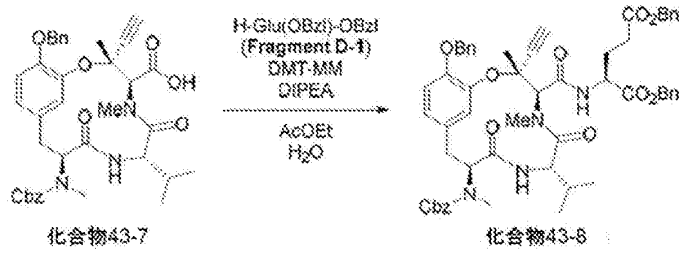


[0844] 窒素雰囲気下、化合物４３－６（１．０ｅｑ．，７１ｍｇ，酢酸エチル４．９ｗｔ％含有，０．１０５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．６ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，６７ｍｇ，０．１５８ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。デス－マーチンペルヨージナン（０．５ｅｑ．，２２ｍｇ，０．０５２ｍｍｏｌ）を加え、同温でさらに１時間撹拌した後、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）および５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加えて酢酸エチル（４ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（７１ｍｇ）を得た。

[0845] 窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，６９ｍｇ，０．１０２ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１．２ｍＬ）／アミレン（０．３ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，５７ｍｇ，０．３６５ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，５３ｍｇ，０．４６９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して得られた粗体（７５ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／８０／２０）

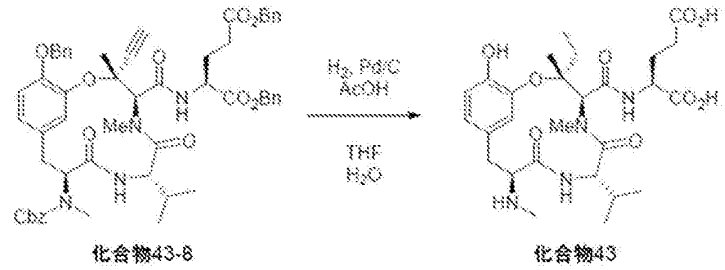
し、淡黄色アモルファスとして化合物４３－７（７０ｍｇ，酢酸エチル４．１ｗｔ％含有，化合物４３－６から２段階の換算収率９７％）を得た。

[0846] [化372]



[0847] 窒素雰囲気下、化合物４３－７（１．０ｅｑ．，６３ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，０．０９１ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，５０ｍｇ，０．１３７ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６３０μＬ）／水（１９０μＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，３９μＬ，０．２２９ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１５．１％含水，１．７ｅｑ．，５１ｍｇ，０．１５６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物４３－８（６４ｍｇ，不純物２．１％，酢酸エチル０．２ｗｔ％含有，換算収率７１％）を得た。

[0848] [化373]

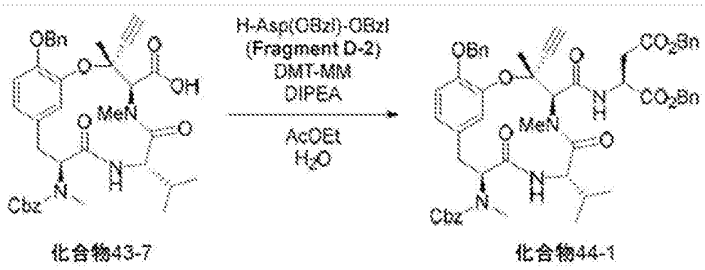


[0849] 窒素雰囲気下、化合物４３－８（１．０ｅｑ．，５６ｍｇ，不純物２．１％，酢酸エチル０．２ｗｔ％含有，０．０５７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（４００μＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，１６．２μＬ，０．２８３ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．８ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６．５時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．９ｍｇ）を追加し、３．５時間撹拌した。さらに１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１１．２ｍｇ）を追加し、６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（２７．６ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４３（１７．２ｍｇ，酢酸１．０ｗｔ％含有，換算収率５３％，純度９９．０％）を得た。

[0850] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0851]

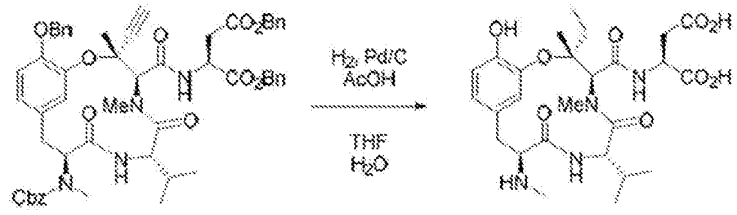
[化374]



化合物43-7　　化合物44-1

[0852]　窒素雰囲気下、化合物４３－７（１．０ｅｑ．，６７ｍｇ，酢酸エチル４．１ｗｔ％含有，０．０９８ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，５１ｍｇ，０．１４６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６７０μＬ）／水（２００μＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，４２μＬ，０．２４７ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１５．１％含水，１．７ｅｑ．，５４ｍｇ，０．１６６ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物４４－１（７１ｍｇ，不純物１．４％，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，換算収率７５％）を得た。

[0853] [化375]



化合物44-1　　化合物44

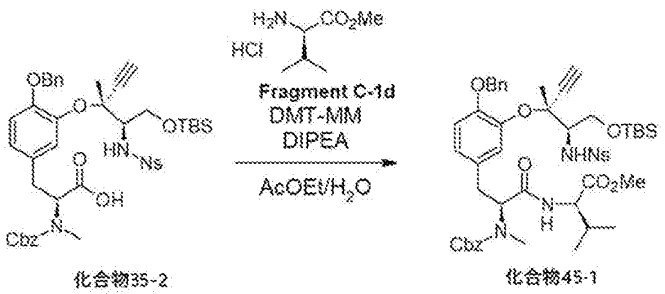
[0854]　窒素雰囲気下、化合物４４－１（１．０ｅｑ．，６８ｍｇ，不純物１．４％，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，０．０７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ

）／水（５００μＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２０μＬ，０．３５０ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，６．８ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（４９ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４４（３２．６ｍｇ，酢酸１．２ｗｔ％含有，換算収率８３％，純度９７．４％）を得た。

[0855] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３６（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１６．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0856] （実施例２９Ｍ４：化合物４５の合成）

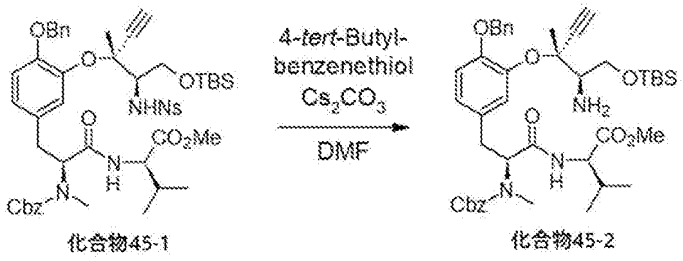
[化376]



化合物35-2　　化合物45-1

[0857] 化合物３５－２（１．０ｅｑ．，３．００ｇ，３．５５ｍｍｏｌ）およびＤ－Ｖａｌ－ＯＭｅ塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１ｄ，１．５ｅｑ．，０．８９ｇ，５．３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（３０ｍＬ）／水（９．０ｍＬ）混合液に室温でＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，１．０ｍＬ，５．９ｍｍｏｌ）を加えた。室温でＤＭＴ－ＭＭ（１５．１％含水，１．７ｅｑ．，１．９６ｇ，６．０１ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液の有機層を回収した後、有機層を１０％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）で１回、１０％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、１０％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して黄色粘体として化合物４５－１（３．５０ｇ）を取得した。

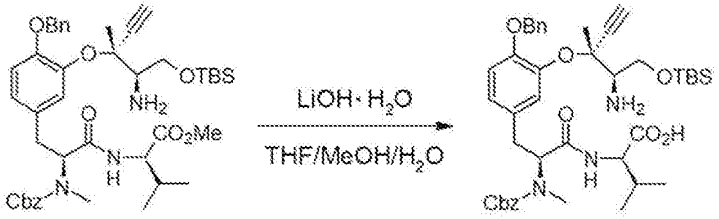
[0858] [化377]



化合物45-1　　化合物45-2

[0859] 窒素雰囲気下、化合物４５－１（１．０ｅｑ．，３．５０ｇ，３．５５ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（８．５ｍＬ）溶液に、室温で４－ｔｅｒｔ－ブチル－ベンゼンチオール（３．０ｅｑ．，１．７７ｇ，１０．６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３．０ｅｑ．，３．４７ｇ，１０．７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。酢酸エチル（１７．０ｍＬ）および水（２５．５ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（１７．０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３４ｇ，ｎ－ヘプタン／酢酸エチル＝４／１～１／１）し、黄色液体として化合物４５－２（２．６８ｇ，化合物３５－２からの２段階収率９７．７％）を取得した。

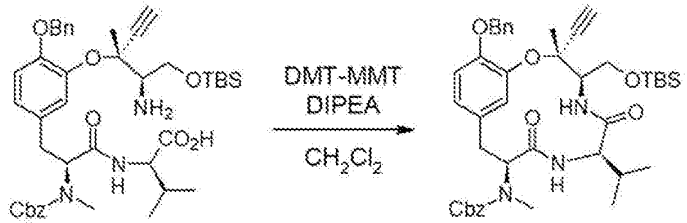
[0860] [化378]



化合物45-2　　化合物45-3

[0861] 窒素雰囲気下、化合物４５－２（１．０ｅｑ．，２．６８ｇ，３．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０．７ｍＬ）／メタノール（５．３６ｍＬ）／水（５．３６ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．５ｅｑ．，０．３６３ｇ，８．６５ｍｍｏｌ）を加えた。同温で１時間撹拌した後、酢酸エチル（１３．４ｍＬ）および水（８．０ｍＬ）を加え１回分液抽出した後、有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（１３．４ｍＬ）で２回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮した。白色固体として化合物４５－３（２．４４ｇ，収率９２．７％）を得た。

[0862] [化379]

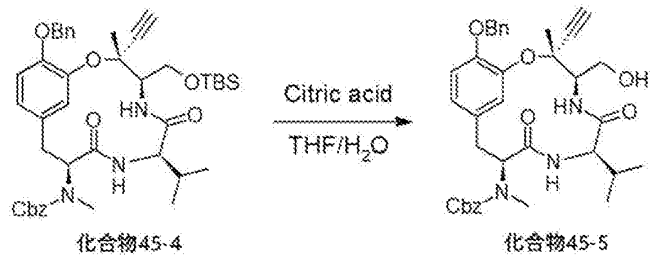


化合物45-3　　化合物45-4

[0863] 窒素雰囲気下、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，０．８８ｇ，２．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，４５３μＬ，２．６６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０１．２５ｍＬ）溶液に、化合物４５－３（１．０ｅｑ．，１．０１２５ｇ，１．３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３２．４ｍＬ）溶液を、室温で１９時間かけて滴下した後、同温で２時間撹拌した。３５℃で５．０ｗｔ％以下まで減圧濃縮した後、濃縮残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、１０％クエン酸水溶液（５．０ｍＬ）で１回、１０％塩化

ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ）で１回、１０％塩化ナトリウム水溶液（５．０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（１．１４ｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル４１．５０ｇ，ｎ－ヘプタン／酢酸エチル＝５／１～３／１，２回目：NH_2シリカゲル１７．７３ｇ，ｎ－ヘプタン／酢酸エチル＝２／１）し、無色油状物として化合物４５－４（１８７．９４ｍｇ，収率１９．０％）を取得した。

[0864] [化380]

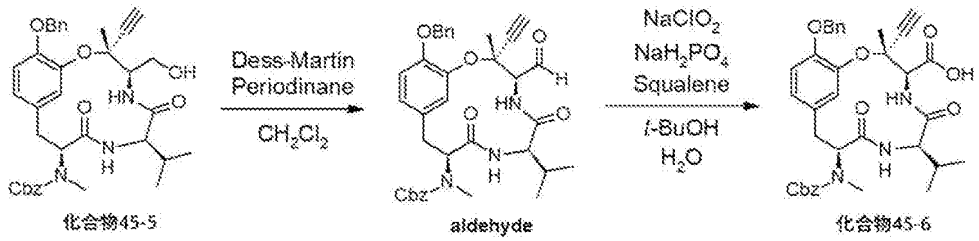


化合物45-4　　化合物45-5

[0865] 窒素雰囲気下、化合物４５－４（１．０ｅｑ．，１８７．９０ｍｇ，０．２５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６９ｍＬ）／水（０．５６ｍＬ）混合液に、室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，４８６．５ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）を加えた後、３５℃で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（４ｍＬ）および水（３．８ｍＬ）を加え、１回分液抽出した。有機層を水（３．８ｍＬ）で１回分液洗浄した後、水層のｐＨが８以上になるまで５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３．８ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（３．８ｍＬ）で１回分液洗浄した後、各水層を酢酸エチルで再度分液抽出した。有機層を合一し、硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して粗体（２０６．２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３．８ｇ，ｎ－ヘプタン／酢酸エチル＝４／１～２／３）し、無色液体として化合物４５－５（１７４．７ｍｇ）を得た。

[0866]

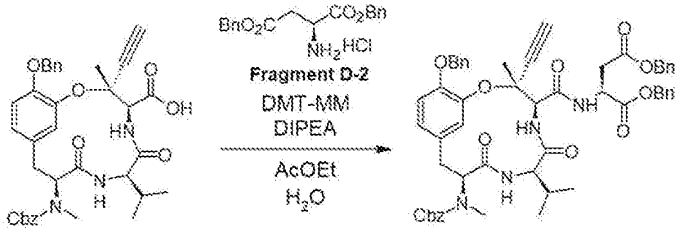
[化381]



[0867] 窒素雰囲気下、化合物４５－５（１．０ｅｑ．，１０９．９ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，０．１０１３ｇ，０．２４ｍｍｏｌ）を加えて同温で３時間撹拌した後、室温で１３時間撹拌した。氷冷下で５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ）および１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（２．０ｍＬ）を加え３０分間撹拌した。反応液の有機層を回収し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で２回、１０％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して茶色固体としてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１１３．７ｍｇ）を得た。

[0868] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１１３．７ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１．４９５ｍＬ）／スクアレン（０．０９９ｍＬ）／水（０．３９９ｍＬ）混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，８７．０ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）を加えた後、８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，８１．０ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ）を加え同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（４ｍＬ）および水（３ｍＬ）を加えて１回分液抽出した。有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で２回分液洗浄した後、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して粗体（１８０．８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２ｇ，クロロホルム→酢酸エチル→酢酸エチル／メタノール＝２／１）し、淡黄色液体として化合物４５－６（１０８．４ｍｇ）を得た。

[0869] [化382]

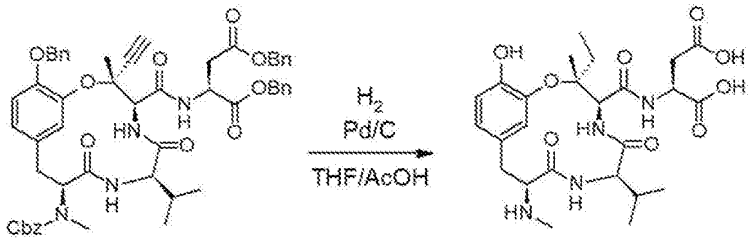


化合物45-6　　化合物45-7

化合物４５－６（１．０ｅｑ．，１０８．４ｍｇ，０．１６ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，８３．６ｍｇ，０．２４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０２２μＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，５１．５ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）を室温で加えた後、氷冷下でＤＭＴ－ＭＭ（１４．６％含水，１．７ｅｑ．，８７．７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）および水（３３０７μＬ）を加え、同温で６時間撹拌した。反応液の有機層を回収した後、有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）および１０％クエン酸水溶液（４ｍＬ）を加えて１回分液洗浄した。その後、１０％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回、１０％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１５２．２ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４．０ｇ，ｎ－ヘプタン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、黄色液体として化合物４５－７（１３２．４ｍｇ，化合物４５－４からの３段階収率８８．７％）を取得した。

[0870]

[化383]



化合物45-7　　化合物45

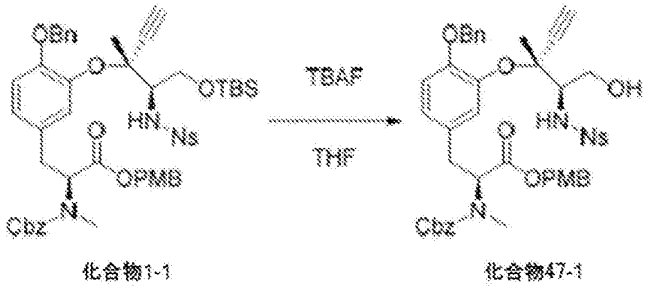
[0871] 窒素雰囲気下、化合物４５－７（１．０ｅｑ．，１８６．３ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１８６３μＬ）／酢酸（１８６３μＬ）混合液に室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１９．８２ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（１０７．１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物４５（４３．７ｍｇ，収率４０．４％，純度９８．９％）を得た。

[0872] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．００－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．５５－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）．

[0873] （実施例２９Ｌ：化合物４７の合成）

[0874]

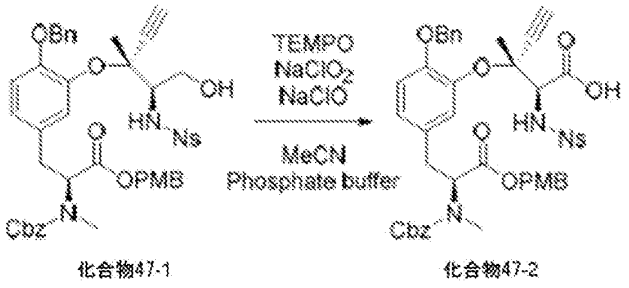
[化384]



化合物1-1　　化合物47-1

[0875]　窒素雰囲気下、化合物１－１（１．０ｅｑ．，１．６９ｇ，１．４９ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．２ｅｑ．，１．６２ｍＬ，１．７８ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液にトルエン（３０ｍＬ）を加え、１０％塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）で３回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．６４ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物４７－１（１．１９ｇ）を得た。

[化385]

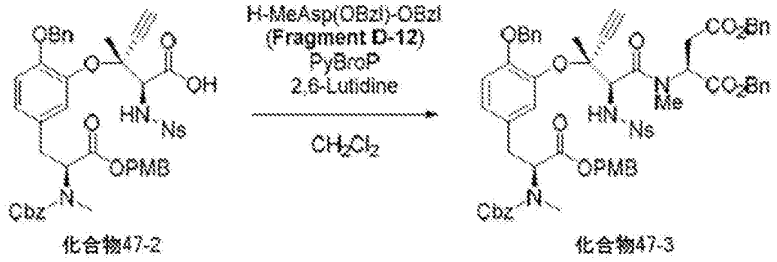


化合物47-1　　化合物47-2

[0876]　窒素雰囲気下、化合物４７－１（１．０ｅｑ．，１．１９ｇ，１．３７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（８．７ｍＬ）／０．６７Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ６．８，７．３ｍＬ）混合液にＴＥＭＰＯ（０．１ｅｑ．，２２ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）、８０％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，０．３１ｇ，

２．７４ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０２ｅｑ．，５ｍｇ，０．０３０ｍｍｏｌ）を加え、外温３０℃で１６．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２５ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１．２１ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／８０／２０）し、白色アモルファスとして化合物４７－２（１．１８ｇ，換算収率９７％）を得た。

[0877] [化386]

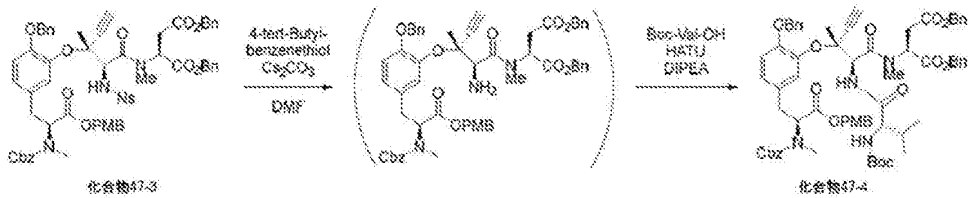


[0878] 窒素雰囲気下、化合物４７－２（１．０ｅｑ．，１．４５ｍｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１２（１．５ｅｑ．，０．７１ｇ，２．１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、氷冷下でＰｙＢｒｏＰ（１．５ｅｑ．，１．０１ｇ，２．１７ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（３．０ｅｑ．，０．５１ｍＬ，４．３８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間、室温に昇温しながら２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２．５４ｇ）を得た。

[0879] 同様の操作で化合物４７－２（５０ｍｇ）から得られた粗体（８４ｍｇ）と上記粗体を合一し、２回フラッシュカラムシリカゲル精製（１回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０，２回

目：NH_2シリカゲル１６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、黄色アモルファスとして化合物４７－３（１．５３ｇ，換算収率８５％）を得た。

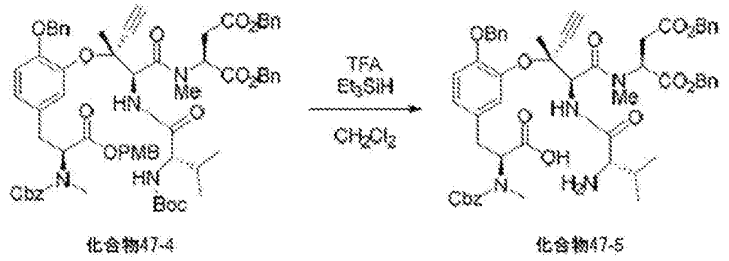
[0880] [化387]



[0881] 窒素雰囲気下、化合物４７－３（１．０ｅｑ．，５００ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸セシウム（１．０ｅｑ．，１３８ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．０ｅｑ．，７１μＬ，０．４２ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。同温でＮ－Ｂｏｃ－Ｌ－バリン（１．５ｅｑ．，１３８ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．５ｅｑ．，２４１ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１８０μＬ，１．０６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液にトルエン（４ｍＬ）を加え、水（４ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（４ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（７３７ｍｇ）を得た。同様の操作で化合物４７－３（５０ｍｇ）から得られた粗体（６６ｍｇ）と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル１６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物４７－４（２７３ｍｇ，換算収率４９％）を得た。

[0882]

[化388]

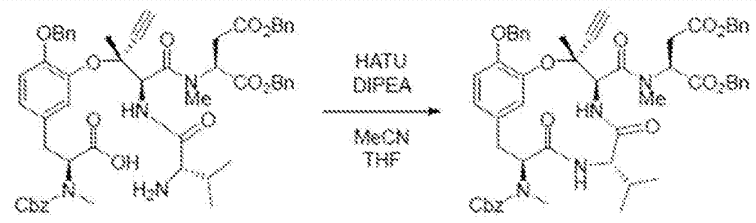


化合物47-4　　化合物47-5

[0883]　窒素雰囲気下、化合物４７－４（１．０ｅｑ．，２４９ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．７５ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，０．８２４ｍＬ，５．１７ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＴＦＡ（５０ｅｑ．，０．７９１ｍＬ，１０．３４ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮した。

同様の操作で化合物４７－４（２０ｍｇ）から得られた濃縮残渣をジクロロメタンに溶解し、上記の濃縮残渣と合一して再度減圧濃縮し、黄色粘体として化合物４７－５（３６９ｍｇ）を得た。

[0884] [化389]

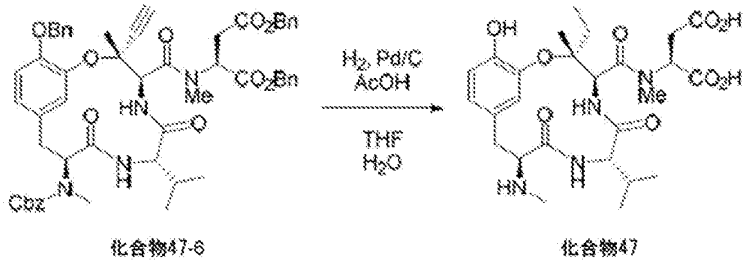


化合物47-5　　化合物47-6

[0885]　窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，３６５ｍｇ，０．９６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１８６ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，０．３２７ｍＬ，１．９２ｍｍｏｌ）を加え、同温で化合物４７－５（１．０ｅｑ．，３１７ｍｇ，０．１９ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（３ｍＬ）／ＴＨＦ（３ｍＬ）混合液を２０時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに２．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチルを加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（５ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回、

５％塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（３７８ｍｇ）を得た。同様の操作で化合物４７－５（３７ｍｇ）から得られた粗体（２１ｍｇ）と上記粗体を合一し、２回フラッシュカラムシリカゲル精製（順相シリカゲル１０ｇ，１回目：ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～５０／５０、２回目：クロロホルム／酢酸エチル＝８５／１５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物４７－６（６１ｍｇ，化合物４７－４から２段階の換算収率３０％）を得た。

[0886] [化390]



化合物47-6　　化合物47

[0887] 窒素雰囲気下、化合物４７－６（１．０ｅｑ．，５６ｍｇ，０．０５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（０．１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，１７μＬ，０．２９７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１９時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．６ｍｇ）を追加し、同温でさらに８時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（３５．５ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物４７（１８．７ｍｇ，換算収率５７％，純度９７．１％）を得た。

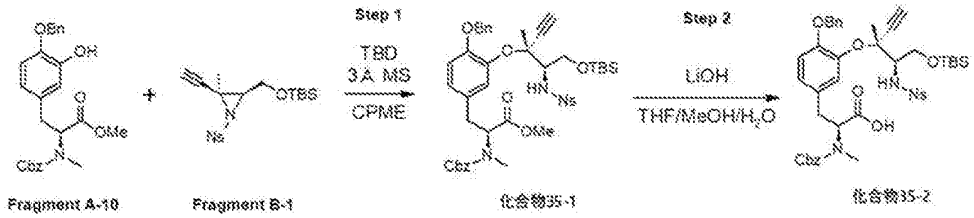
[0888] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），５．４９（ｓ，１Ｈ），４．７３－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．

０８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１６．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，Ｈ），１．７１－１．５５（ｍ，４Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0889]　（実施例２９Ｍ：化合物４８の合成）

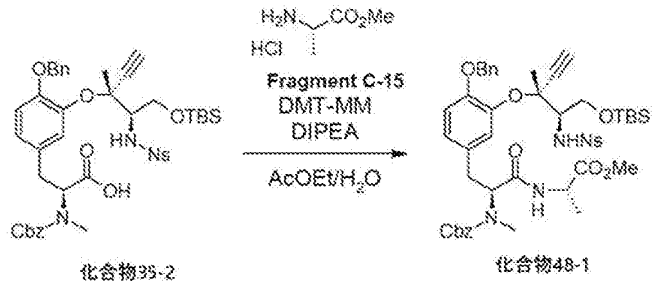
化合物４８を合成した。

[0890] [化391]



[0891]　化合物３５－２から化合物４８－１への合成は以下のとおりに行った。

[化392]

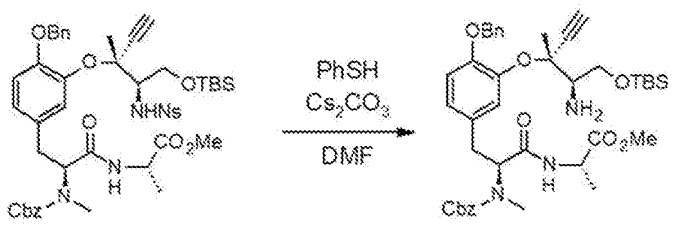


窒素雰囲気下、化合物３５－２（１．０ｅｑ．，１．１２ｇ，１．３２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１０ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に室温でＬ－アラニン－ＯＭｅ塩酸塩（１．５ｅｑ．，２７８ｍｇ，１．９９ｍｍｏｌ）、氷冷下でＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，３８０μＬ，２．２３ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，６２８ｍｇ，２．２７ｍｍｏｌ）を加え、室

温で２時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、水（２０ｍＬ）で１回、１Ｎ塩酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、水（２０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体の化合物４８－１（１．２４ｇ，粗収率１００％）を得た。

[0892] 化合物４８－１から化合物４８－２への合成は以下のとおりに行った。

[化393]

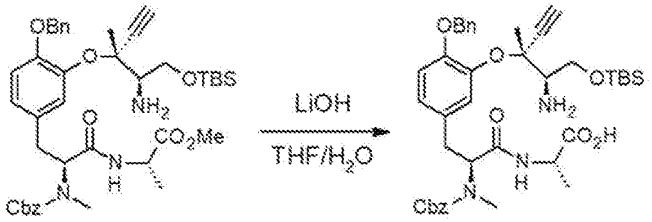


化合物48-1　　化合物48-2

窒素雰囲気下、化合物４８－１（１．０ｅｑ．，１．２４ｇ，１．３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１３ｍＬ）溶液に室温下で炭酸セシウム（１．２ｅｑ．，５７２ｍｇ，１．６２ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（１．２ｅｑ．，１６０μＬ，１．５７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。水（１５ｍＬ）を加えた後、ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物として粗体（１．４５ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、化合物４８－２（８３６ｍｇ，収率８４％）を得た。

[0893] 化合物４８－２から化合物４８－３への合成は以下のとおりに行った。

[化394]

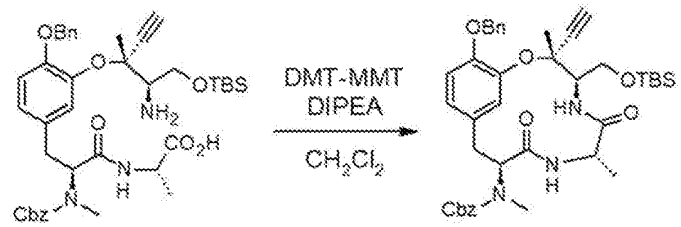


化合物48-2　　化合物48-3

化合物４８－２（１．０ｅｑ．，８３６ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に室温下で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，８１ｍｇ，３．３９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。１Ｎ塩酸水溶液（２．５ｍＬ）を加え、ｐＨを７にした後、水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体の化合物４８－３（８３３ｍｇ，粗収率１０２％）を得た。

[0894]　化合物４８－３から化合物４８－４への合成は以下のとおりに行った。

[化395]



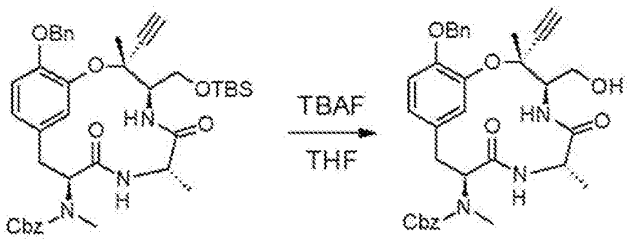
化合物48-3　　化合物48-4

化合物４８－３（１．０ｅｑ．，８３３ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５０ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，７３５ｍｇ，２．２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ，３８０μＬ，２．２３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（８３ｍＬ）溶液に約５０μＬ／ｍｉｎで１６時間かけて滴下した後、室温で５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、水（３０ｍＬ）で１回、１Ｎ塩酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、水（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（８２８ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～６５／３５）し、白色アモルファスとして化合物４８－４（３４５ｍｇ，不純物含有，見かけ収率４３％）を得た。

[0895] 化合物４８－４から化合物４８－５への合成は以下のとおりに行った。

[化396]

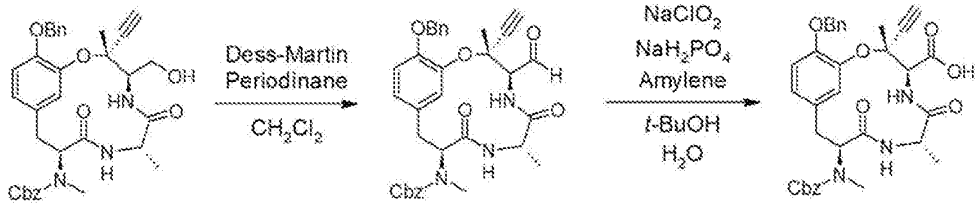


化合物48-4　　化合物48-5

窒素雰囲気下、化合物４８－４（１．０ｅｑ．，３４５ｍｇ，４８３μｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，７３０μＬ，７３０μｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）を加えた後、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（３３３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色固体として化合物４８－５（１１０ｍｇ，収率３８％）を得た。

[0896] 化合物４８－５から化合物４８－６への合成は以下のとおりに行った。

[化397]



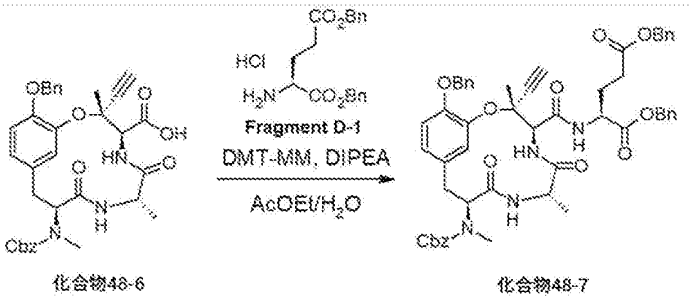
化合物48-5　　aldehyde　　化合物48-6

窒素雰囲気下、化合物４８－５（１．０ｅｑ．，１１０ｍｇ，１８３μｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１１６ｍｇ，２７４μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。デス－マーチンペルヨージナン（１．０ｅｑ．，７９ｍｇ，１８５μｍｏｌ）を追加し、３０分間撹拌した。２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体のＡｌｄｅｈｙｄｅ（１１９ｍｇ、粗収率１０９％）を得た。

[0897] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１１９ｍｇ，１８３μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（１．２ｍＬ）／アミレン（０．４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１００ｍｇ，６３８μｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．６ｅｑ．，９４ｍｇ，８３３μｍｏｌ）の水（０．４ｍＬ）溶液を加え、室温で３０分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体の化合物４８－６（１２１ｍｇ，粗収率１０８％）を得た。

[0898] 化合物４８－６から化合物４８－７への合成は以下のとおりに行った。

[化398]

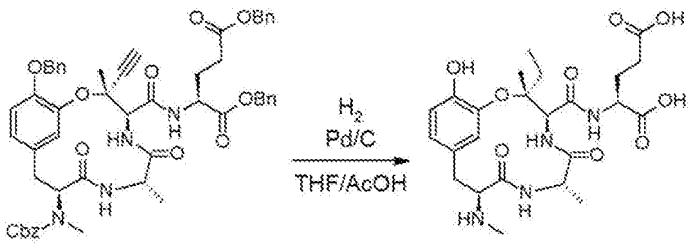


化合物48-6　　化合物48-7

窒素雰囲気下、化合物４８－６（１．０ｅｑ．，１２１ｍｇ，１８３μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．４ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．６ｅｑ．，８０μＬ，４７０μｍｏｌ）、Ｌ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１００ｍｇ，２７５μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．８ｅｑ．，８９ｍｇ，３２１μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、水（１０ｍＬ）で１回、１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして粗体（１５７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～２５／７５）し、白色アモルファスとして化合物４８－７（１３６ｍｇ，３段階収率８０％）を得た。

[0899]　化合物４８－７から化合物４８への合成は以下のとおりに行った。

[化399]



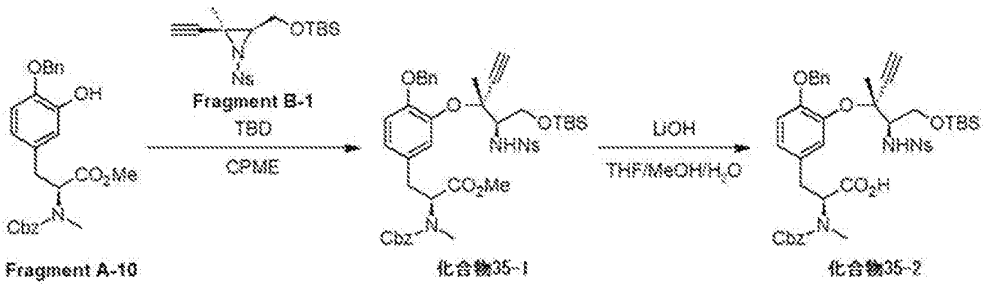
化合物48-7　　化合物48

窒素雰囲気下、化合物４８－７（１．０ｅｑ．，１３６ｍｇ，１４７μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／酢酸（１ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，７．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（１０６ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６ｇ，１回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～２０／８０，２回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝１００／０～８７／１３）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物４８の酢酸塩（１２．８ｍｇ，収率１７％，純度９６％）を得た。

[0900] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．０８（ｓ，１Ｈ），６．８７－６．８０（ｍ，２Ｈ），４．５６（ｓ，１Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝９．７，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[0901] （実施例２９Ｎ：化合物４９の合成）

[0902] [化400]

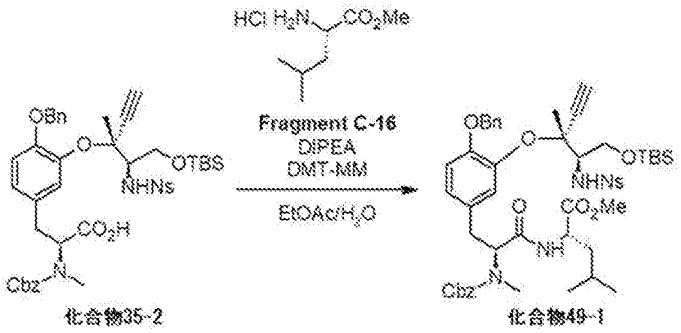


[0903] Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１０から化合物３５－２までの２工程は、実施例

２９Ｉに記載の通りに行った。

[0904] 化合物３５－２から化合物４９－１への合成は以下の通りに行った。

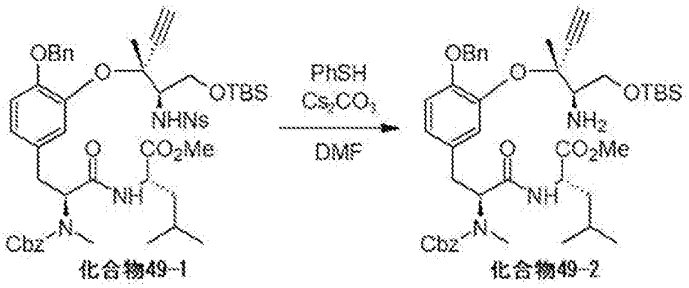
[0905] [化401]



[0906] 化合物３５－２（１．０ｅｑ．，１．１７ｇ，１．３９ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１４ｍＬ）／水（５．２ｍＬ）混合液に、室温でＬ－ロイシン－ＯＭｅ塩酸塩（１．５ｅｑ．，３８０ｍｇ，２．０９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，４０１μＬ，２．３６ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，６５３ｍｇ，２．３６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物４９－１（１．４０ｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0907] 化合物４９－１から化合物４９－２への合成は以下のとおりに行った。

[0908] [化402]

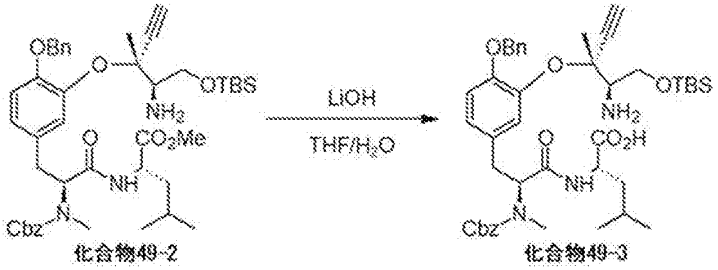


窒素雰囲気下、化合物４９－１（１．０ｅｑ．，１．４０ｇ，１．３９ｍ

ｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（３．０ｅｑ．，１．３６ｇ，４．１６ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（３．０ｅｑ．，４２４μＬ，４．１６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液にヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液を加え、水（２０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～３３／６６）し、淡黄色粘状として化合物４９－２（９５３ｍｇ，２段階収率８７％）を得た。

[0909] 化合物４９－２から化合物４９－３への合成は以下のとおりに行った。

[0910] [化403]



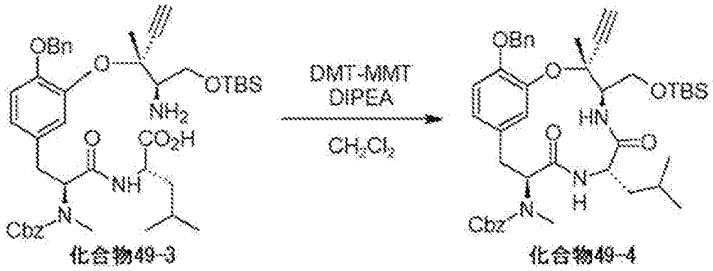
化合物49-2 化合物49-3

[0911] 化合物４９－２（１．０ｅｑ．，９３２ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，８６．０ｍｇ，３．５９ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（１．８ｍＬ）を加えてｐＨを７にした。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物４９－３（９２１ｍｇ，粗収率１０１％）を得た。

[0912] 化合物４９－３から化合物４９－４への合成は以下のとおりに行った。

[0913]

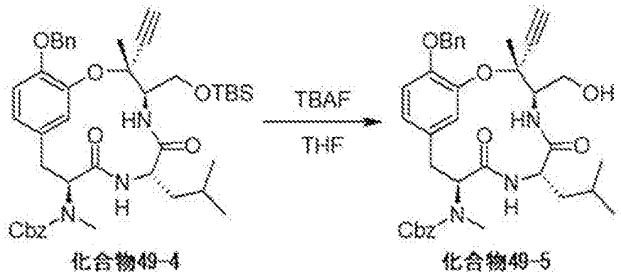
[化404]



化合物４９－３（１．０ｅｑ．，９２１ｍｇ，１．１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５５ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（１．７ｅｑ．，６５５ｍｇ，２．００ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，４０２μＬ，２．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９２ｍＬ）溶液に約３４μＬ／ｍｉｎで滴下し、同温で１９時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮残渣に酢酸エチル（４０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスの粗体（９８７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、白色アモルファスとして化合物４９－４（４９０ｍｇ，不純物含有，見かけ収率５５％）を得た。

[0914] 化合物４９－４から化合物４９－５への合成は以下のとおりに行った。

[0915] [化405]

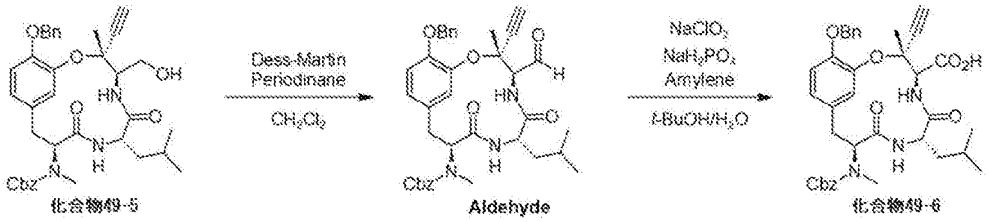


[0916] 化合物４９－４（１．０ｅｑ．，４８０ｍｇ，０．６３５ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．０ｅｑ．，１．２７ｍＬ，１．２７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹

拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（４５９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物４９－５（３４５ｍｇ，不純物含有，収率８５％）を得た。

[0917] 化合物４９－５から化合物４９－６への合成は以下のとおりに行った。

[0918] [化406]



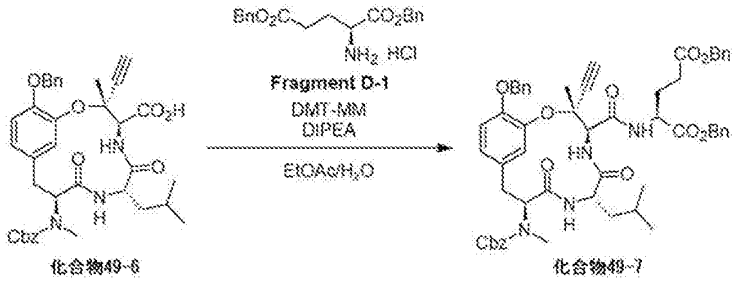
[0919] 窒素雰囲気下、化合物４９－５（１．０ｅｑ．，３３８ｍｇ，０．５２６ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（５．３ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（２．０ｅｑ．，４４６ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和重曹水（１０ｍＬ）混合液を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和重曹水（１０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（３３８ｍｇ，粗収率１００％）を得た。

[0920] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，３３８ｍｇ，０．５２６ｍｍｏｌとして計算）のアミレン（１．２ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（５ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，２７８ｍｇ，１．７８ｍｍｏｌ）および、８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，２６８ｍｇ，２．３７ｍｍｏｌ）の水（１．２ｍＬ）溶液を加え、同温で１

時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（３６７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３３／６７～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物４９－６（３３５ｍｇ，不純物含有，見かけ収率９７％）を得た。

[0921]　化合物４９－６から化合物４９－７への合成は以下のとおりに行った。

[0922] [化407]

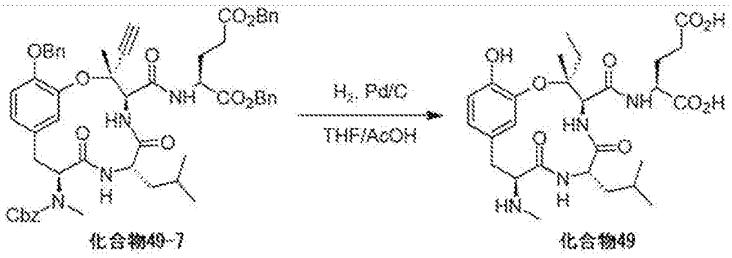


化合物４９－６（１．０ｅｑ．，３３４ｍｇ，０．５１０ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（５ｍＬ）／水（２．５ｍＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，２７９ｍｇ，０．７６８ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，２１７μＬ，１．２８ｍｍｏｌ）を加え、１０分間撹拌した後、ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，２４１ｍｇ，０．８７１ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（５６１ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～５０／５０、２回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物４９－

７（１３２ｍｇ，収率２８％）を得た。

[0923] 化合物４９－７から化合物４９への合成は以下のとおりに行った。

[0924] [化408]



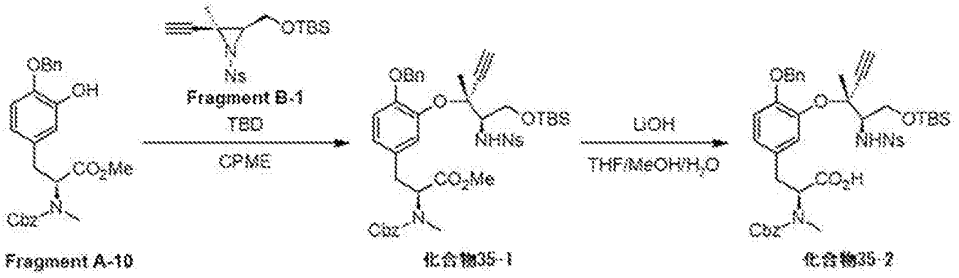
[0925] 窒素雰囲気下、化合物４９－７（１．０ｅｑ．，１３１ｍｇ，０．１４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）／酢酸（１．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１３．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を０．４５μｍのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、灰色固体の粗体（１０２ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，１回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～６９／３１、２回目：０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８２／１８）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物４９の酢酸塩（３９．０ｍｇ，収率４９％，純度９９．０％）を得た。

[0926] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８７－６．７８（ｍ，３Ｈ），４．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝４．６，８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７２（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄ

，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[0927] （実施例２９０：化合物５０の合成）

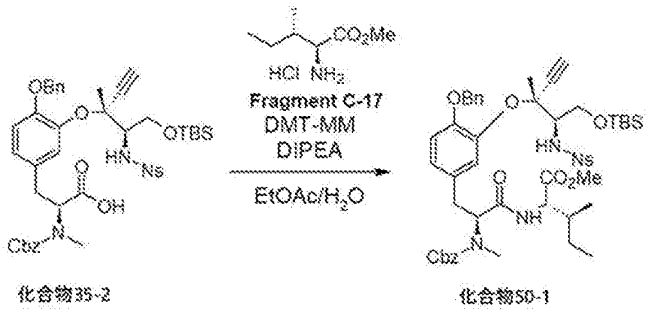
[0928] [化409]



[0929] Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ａ－１０から化合物３５－２の２工程は実施例２９Ｉに記載の通りに行った。

[0930] 化合物３５－２から化合物５０－１への合成は以下のとおりに行った。

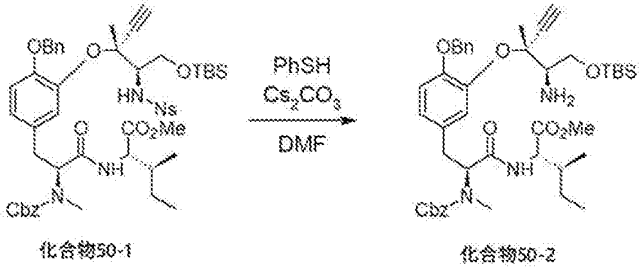
[化410]



化合物３５－２（１．０ｅｑ．，１．２０ｇ，１．４２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１１ｍＬ）／水（３．３ｍＬ）混合液に、室温でＬ－イソロイシン－ＯＭｅ塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｃ－１７，１．５ｅｑ．，３８８ｍｇ，２．１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，４００μＬ，２．３５ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，６６８ｍｇ，２．４１ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物５０－１（１．５４ｇ，粗収率１１１％）を得た。

[0931] 化合物５０－１から化合物５０－２への合成は以下のとおりに行った。

[化411]

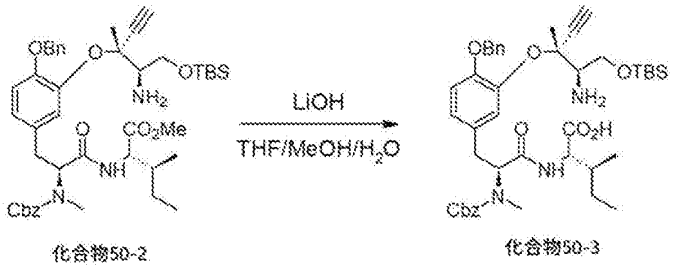


化合物50-1　　化合物50-2

窒素雰囲気下、化合物５０－１（１．０ｅｑ．，１．５４ｇ，１．４２ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸セシウム（１．２ｅｑ．，５５８ｍｇ，１．７１ｍｍｏｌ）およびチオフェノール（１．２ｅｑ．，１７５μＬ，１．７１ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液を加え、水（１４ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層をヘキサン（３．７ｍＬ）／酢酸エチル（１．３ｍＬ）混合液で３回分液抽出した後、有機層を合一して水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／２）し、淡黄色粘体として化合物５０－２（１．２１ｇ，収率１０８％）を得た。

[0932] 化合物５０－２から化合物５０－３への合成は以下のとおりに行った。

[化412]



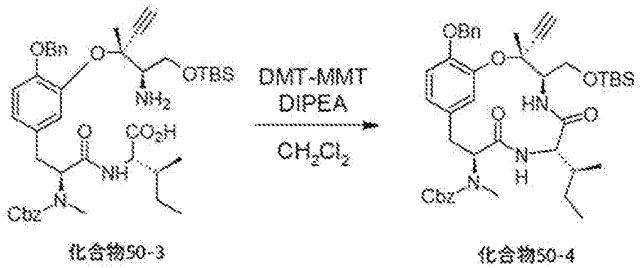
化合物50-2　　化合物50-3

化合物５０－２（１．０ｅｑ．，１．２１ｇ，１．４２ｍｍｏｌとして計

算）のＴＨＦ（７ｍＬ）／メタノール（３．５ｍＬ）／水（４ｍＬ）混合液に、氷冷下で水酸化リチウム（２．５ｅｑ．，８５．７ｍｇ，３．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（１．１ｍＬ）を加えた後、１０ｍＬ程度反応液を減圧濃縮により留去した。水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で１回、酢酸エチル（３ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物５０－３（１．０５ｇ，３段階収率９５％）を得た。

[0933] 化合物５０－３から化合物５０－４への合成は以下のとおりに行った。

[化413]



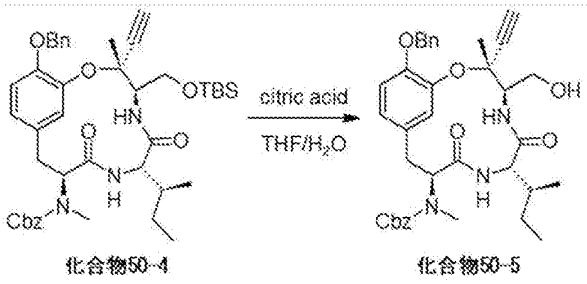
化合物50-3　　化合物50-4

化合物５０－３（１．０ｅｑ．，１．０５ｇ，１．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３４ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，８３４ｍｇ，２．７２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，４６０μＬ，２．７０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０５ｍＬ）溶液に４時間かけて滴下し、滴下後に同温で１９時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスの粗体（１．３０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１３ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／１）し、

白色アモルファスとして化合物５０－４（２６７ｍｇ，不純物含有，見かけ収率２６％）を得た。

[0934] 化合物５０－４から化合物５０－５への合成は以下のとおりに行った。

[化414]

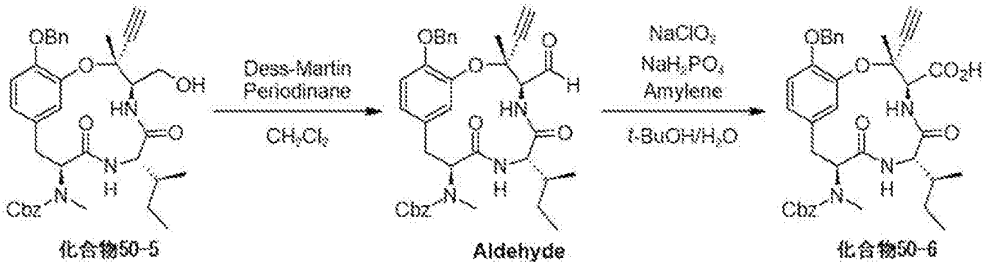


化合物50-4 化合物50-5

窒素雰囲気下、化合物５０－４（１．０ｅｑ．，２６４ｍｇ，０．３４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．５ｍＬ）／水（１．８ｍＬ）混合液に、室温でクエン酸（１０ｅｑ．，６７１ｍｇ，３．４９ｍｍｏｌ）を加え、外温３５℃で１９時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体を得た。粗体に酢酸エチルを加えた後、減圧濃縮した際に析出した白色固体をろ取することで化合物５０－５（１７７ｍｇ，収率７９％）を得た。

[0935] 化合物５０－５から化合物５０－６への合成は以下のとおりに行った。

[化415]



化合物50-5 Aldehyde 化合物50-6

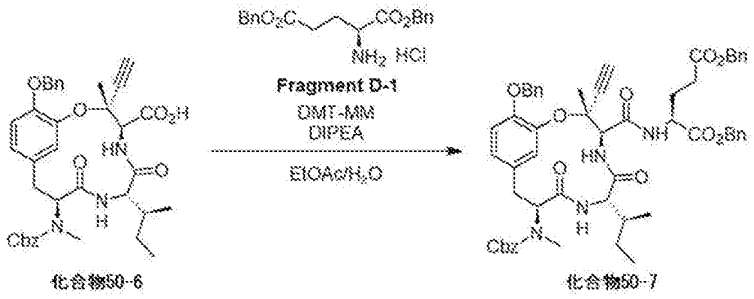
窒素雰囲気下、化合物５０－５（１．０ｅｑ．，１７７ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．８ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，１７４ｍｇ，０．４１２ｍｍｏｌ）を加

え、室温で４時間撹拌した。反応液にデス－マーチンペルヨージナン（０．５０ｅｑ．，５８．９ｍｇ，０．１３９ｍｍｏｌ）を加え、同温でさらに２時間撹拌した。氷冷下で１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液を加えた後、酢酸エチル（１５ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１８４ｍｇ，粗収率１０４％）を得た。

[0936] Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１８１ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌとして計算）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（４ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，１５１ｍｇ，０．９６７ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，１４０ｍｇ，１．２４ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物５０－６（１９２ｍｇ，粗収率１０６％）を得た。

[0937] 化合物５０－６から化合物５０－７への合成は以下のとおりに行った。

[化416]

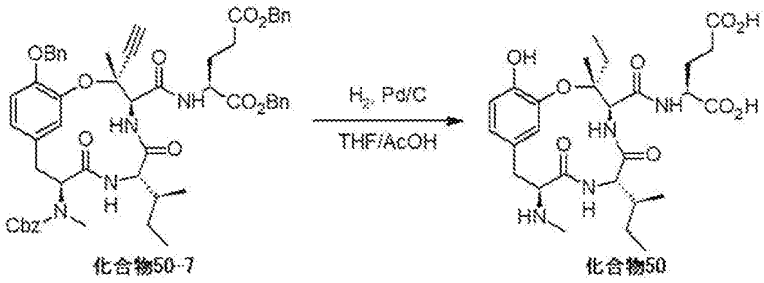


化合物５０－６（１．０ｅｑ．，１９０ｍｇ，０．２７５ｍｍｏｌとして

計算）の酢酸エチル（２．８ｍＬ）／水（１．４ｍＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１５０ｍｇ，０．４１３ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１１７μＬ，０．６８８ｍｍｏｌ）を加え、５分間撹拌した後、ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１３０ｍｇ，０．４７０ｍｍｏｌ）加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（３２１ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～５０／５０、２回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６０／４０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物５０－７（１９４ｍｇ，収率７３％）を得た。

[0938]　化合物５０－７から化合物５０への合成は以下のとおりに行った。

[化417]



窒素雰囲気下、化合物５０－７（１．０ｅｑ．，１９３ｍｇ，０．２００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／酢酸（２ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１９．５ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１７時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を０．４５μｍのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮して灰色固体の粗体（１２５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液

／アセトニトリル＝９５／５～８２／１８）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物５０の酢酸塩（７０．７ｍｇ，収率６３％，純度９９％）を得た。

[0939] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８２－６．７５（ｍ，３Ｈ），４．１３－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．０１－０．９１（ｍ，４Ｈ），０．６８（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．６２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

[0940]（実施例３０：化合物５１の合成）

化合物５１は、特開2022-73598の実施例（段落0115～0137）を参照することで製造する。

[0941]（実施例３１：化合物５２の合成）

化合物５２は、特開2022-73598に記載の方法により製造する。

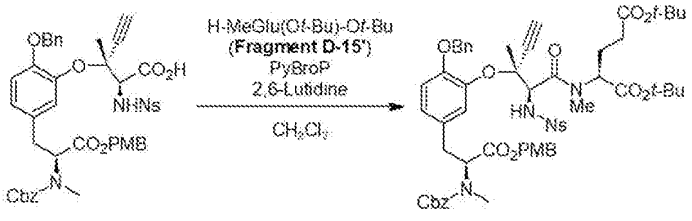
[0942]（実施例３２：化合物５３の合成）

化合物５３は、特開2022-73598記載の方法に準じた方法で製造する。

[0943]（実施例３３：化合物５４の合成）

[0944] 化合物４７－２から化合物５４－１への合成は以下のとおりに行った。

[化418]



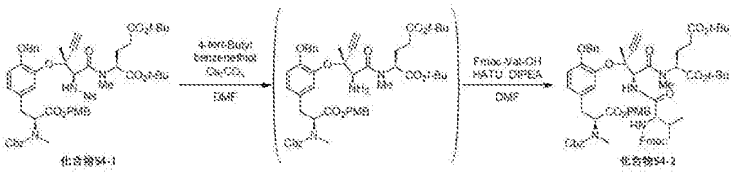
窒素雰囲気下、化合物４７－２（１．０ｅｑ．，４００ｍｇ，０．４６ｍ

ｍｏｌ）およびＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１５’（１．５ｅｑ．，１８９ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）溶液に、氷冷下でＰｙＢｒｏＰ（１．５ｅｑ．，３２３ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（３．０ｅｑ．，１６１μＬ，０．６９ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間、室温で１３．５時間撹拌した。その後、反応液にＰｙＢｒｏＰ（０．５ｅｑ．，１０８ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）および２，６－ルチジン（１．０ｅｑ．，５４μＬ，０．４６ｍｍｏｌ）を追加し、室温で２４時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（５ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（７７６ｍｇ）を得た。

同様の操作で化合物４７－２（５０ｍｇ）から得た粗体（６７ｍｇ）と上記粗体を合一し、２回フラッシュシリカゲル精製（１回目：順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０、２回目：順相シリカゲル１６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物５４－１（４１９ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，換算収率７１％）を得た。

[0945] 化合物５４－１から化合物５４－２への合成は以下のとおりに行った。

[化419]

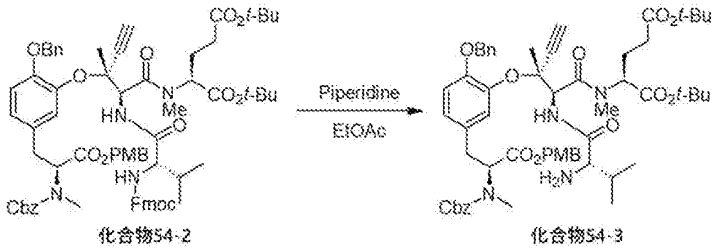


窒素雰囲気下、化合物５４－１（１．０ｅｑ．，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，３５７ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．４ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１５３ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，７９μＬ，０．４７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。その後、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（２．０ｅｑ．，２１２ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（

２．０ｅｑ．，２３８ｍｇ，０．６３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，１０６μＬ，０．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．７ｍＬ）溶液を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（５ｍＬ）を加え、水（５ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（５ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（６７１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物５４－２（４４０ｍｇ，不純物を含有）を得た。

[0946] 化合物５４－２から化合物５４－３への合成は以下のとおりに行った。

[化420]

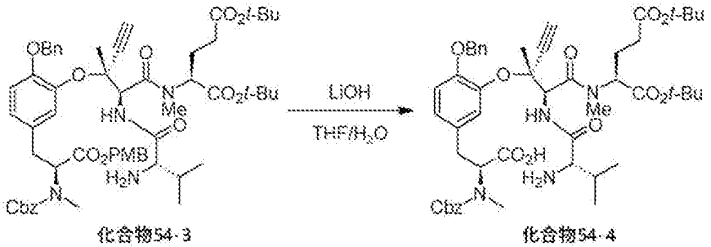


化合物54-2 化合物54-3

窒素雰囲気下、化合物５４－２（１．０ｅｑ．，４３７ｍｇ，不純物を含有，０．３１ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（４ｍＬ）溶液に、室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．３１ｍＬ，３．１３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物５４－３（２９５ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，化合物５４－１から２段階の換算収率９０％）を得た。

[0947] 化合物５４－３から化合物５４－４への合成は以下のとおりに行った。

[化421]



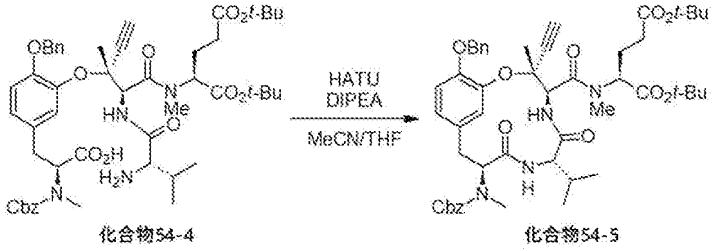
化合物54-3　　化合物54-4

窒素雰囲気下、化合物５４－３（１．０ｅｑ．，２９２ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，０．２８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）／水（０．７５ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，２４ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（６ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３ｍＬ）で１回分液抽出後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２９９ｍｇ）を得た。

同様の操作で化合物５４－３（３０ｍｇ）から得た粗体（３８ｍｇ）と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～８０／２０）し、淡黄色アモルファスとして化合物５４－４（２９８ｍｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0948] 化合物５４－４から化合物５４－５への合成は以下のとおりに行った。

[化422]



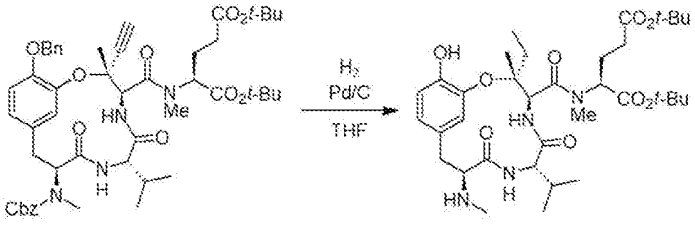
化合物54-4　　化合物54-5

窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，５６１ｍｇ，１．４８ｍｍｏｌ

）のアセトニトリル（２８９ｍＬ）溶液に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，０．５０１ｍＬ，２．９５ｍｍｏｌ）を加え、同温で化合物５４－４（１．０ｅｑ．，２８６ｍｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，０．３０ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（３ｍＬ）／ＴＨＦ（３ｍＬ）混合液を２０時間かけて加えた後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（５ｍＬ）を加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（５ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（５１２ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０～６０／４０、２回目：順相シリカゲル１０ｇ，クロロホルム／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物５４－５（８０ｍｇ，酢酸エチル２．９ｗｔ％含有，収率３０％）を得た。

[0949] 化合物５４－５から化合物５４－６への合成は以下のとおりに行った。

[化423]



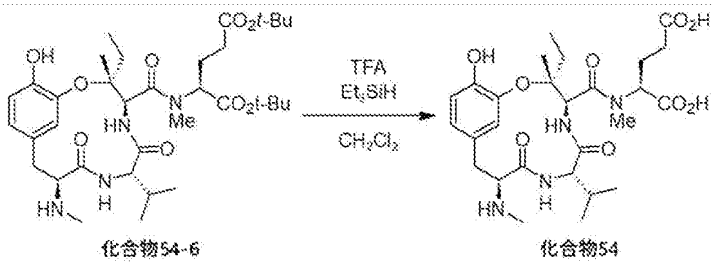
化合物54-5　　化合物54-6

窒素雰囲気下、化合物５４－５（１．０ｅｑ．，５５ｍｇ，酢酸エチル２．９ｗｔ％含有，０．０６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．５ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１９時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（５．７ｍｇ）を追加し、同温でさらに２３時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（４２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１

０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～８０／２０）し、白色固体として化合物５４－６（３１ｍｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，換算収率７５％）を得た。

[0950] 化合物５４－６から化合物５４への合成は以下のとおりに行った。

[化424]



化合物54-6 化合物54

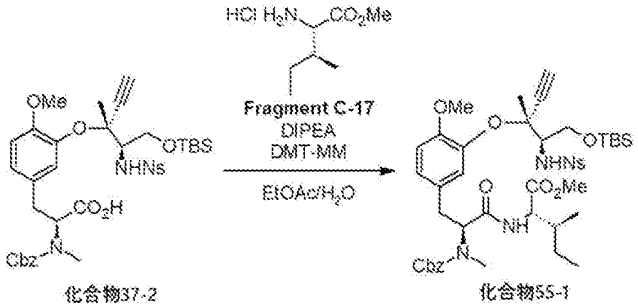
窒素雰囲気下、化合物５４－６（１．０ｅｑ．，２７ｍｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，０．０３９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．５ｍＬ）溶液に、室温でトリエチルシラン（２５ｅｑ．，１５５μＬ，０．９７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を氷冷してＴＦＡ（５０ｅｑ．，１４９μＬ，１．９４７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２０．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８５／１５）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物５４（１７．８ｍｇ，収率６７％，純度９５．２％）を得た。

[0951] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．２９（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１８－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0952]（実施例３４：化合物５５の合成）

化合物３７－２から化合物５５－１への合成は以下のとおりに行った。

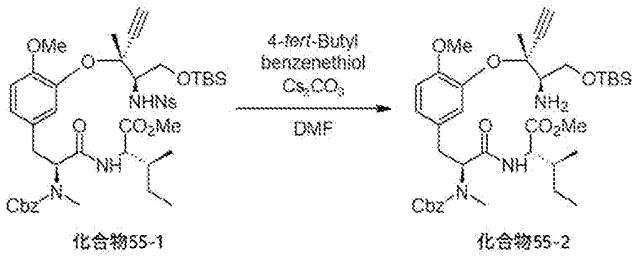
[化425]



化合物３７－２（１．０ｅｑ．，１．５１ｇ，１．９７ｍｍｏｌ）およびＬ－イソロイシン－ＯＭｅ塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１７，１．５ｅｑ．，５３６ｍｇ，２．９５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２０ｍＬ）／水（６ｍＬ）混合液に、ＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，５６８μＬ，３．３４ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，９２７ｍｇ，３．３５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、白色アモルファスとして化合物５５－１（１．８５ｇ，粗収率１０５％）を得た。

[0953]　化合物５５－１から化合物５５－２への合成は以下のとおりに行った。

[化426]

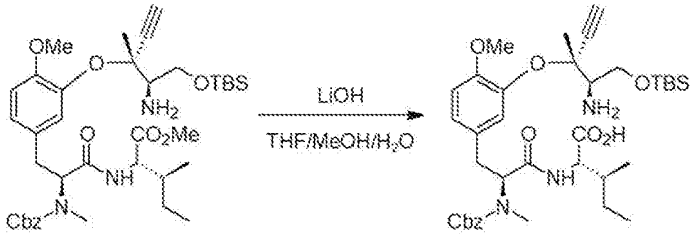


窒素雰囲気下、化合物５５－１（１．０ｅｑ．，１．８５ｇ，１．９７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（３

．０ｅｑ．，１．９３ｇ，５．９２ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（３．０ｅｑ．，９９０μＬ，５．９０ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液にヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液を加え、水（６０ｍＬ）で１回、水（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を合一して、ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液で１回分液抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を合一して硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として粗体（２．６０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル４０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～４０／６０）し、黄色粘状として化合物５５－２（１．２７ｇ，化合物３７－２から収率９１％）を得た。

[0954] 化合物５５－２から化合物５５－３への合成は以下のとおりに行った。

[化427]



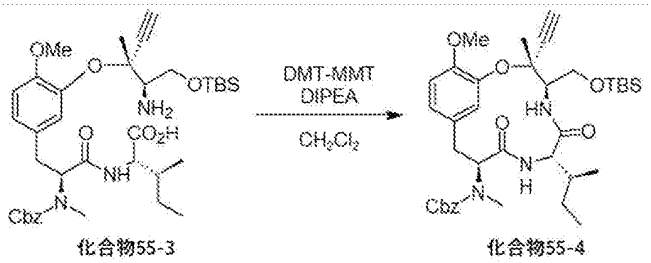
化合物55-2　　化合物55-3

化合物５５－２（１．０ｅｑ．，１．２５ｇ，１．７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）／メタノール（５ｍＬ）／水（５ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，１２７ｍｇ，５．２８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に１Ｎ塩酸水溶液（２．３ｍＬ）を加えてｐＨを７にした後、メタノールおよびＴＨＦを減圧留去した。水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色アモルファスとして化合物５５－３（１．１

７ｇ，収率９５％）を得た。

[0955] 化合物５５－３から化合物５５－４への合成は以下のとおりに行った。

[化428]

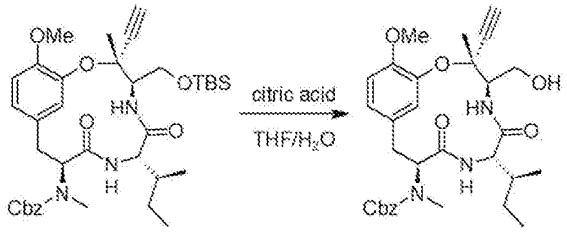


化合物55-3　　化合物55-4

化合物５５－３（１．０ｅｑ．，１．１６ｇ，１．６６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５３ｍＬ）溶液を、室温でＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，１．０９ｇ，３．３４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，５６４μＬ，３．３２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１６６ｍＬ）溶液に９時間かけて滴下し、滴下後に同温で１４．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮残渣に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加え、水（３０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一して、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、濃縮残渣を酢酸エチルで洗浄することで、黄色アモルファスとして粗体（１．２５ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物５５－４（４０６ｍｇ，収率３６％）を得た。

[0956] 化合物５５－４から化合物５５－５への合成は以下のとおりに行った。

[化429]

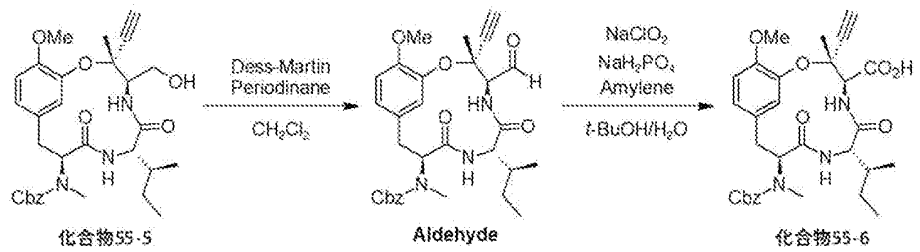


化合物55-4　　化合物55-5

窒素雰囲気下、化合物５５－４（１．０ｅｑ．，４０６ｍｇ，０．５９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、室温でクエン酸（１０ｅｑ．，１．１５ｇ，５．９８ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（３８０ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～４０／６０）し、白色アモルファスとして化合物５５－５（２９５ｍｇ，収率８７％）を得た。

[0957]　化合物５５－５から化合物５５－６への合成は以下のとおりに行った。

[化430]



化合物55-5　　Aldehyde　　化合物55-6

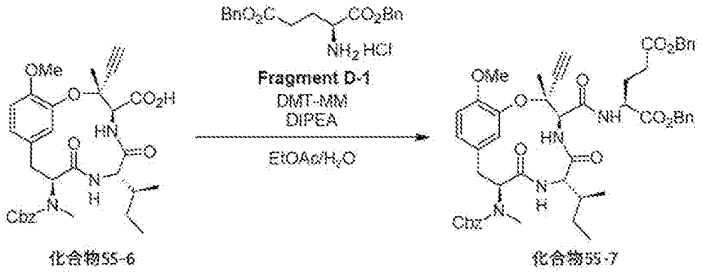
窒素雰囲気下、化合物５５－５（１．０ｅｑ．，２９４ｍｇ，０．５２０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．２ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（２．０ｅｑ．，４４４ｍｇ，１．０５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。氷冷下で反応液に１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液を加え、

酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を１０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（２８８ｍｇ，収率９８％）を得た。

Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，２８４ｍｇ，０．５０３ｍｍｏｌ）のアミレン（１ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（５ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．４ｅｑ．，２７０ｍｇ，１．７３ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，２５７ｍｇ，２．２７ｍｍｏｌ）の水（１．３ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物５５－６（３１６ｍｇ，粗収率１０９％）を得た。

[0958] 化合物５５－６から化合物５５－７への合成は以下のとおりに行った。

[化431]

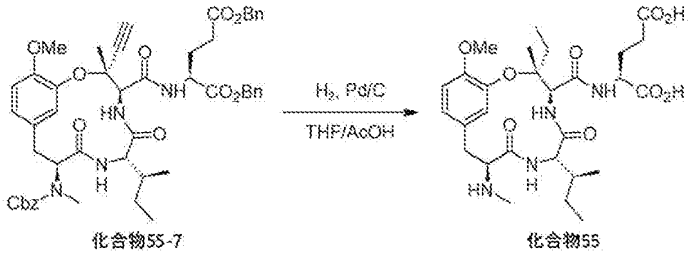


化合物５５－６（１．０ｅｑ．，１５２ｍｇ，０．２４２ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（２．４ｍＬ）／水（７２０μＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１３２ｍｇ，０．３６３ｍｍｏｌ）を加えた。氷冷下で反応液にＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，９８．６μＬ，０．５８０ｍｍｏｌ）および

ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１１４ｍｇ，０．４１２ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色アモルファスとして粗体（２５２ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１、２回目：順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物５５－７（１６２ｍｇ，収率７５％）を得た。

[0959] 化合物５５－７から化合物５５への合成は以下のとおりに行った。

[化432]



化合物55-7　　化合物55

化合物５５－７（１．０ｅｑ．，１６０ｍｇ，０．１８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．８ｍＬ）／酢酸（１．８ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１６．０ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１７．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別して、ろ液を０．４５μｍのフィルターに通した後に減圧濃縮して淡黄色固体の粗体（１１８ｍｇ）を得た。粗体を水およびアセトニトリルで順次洗浄し、淡黄色固体として化合物５５の酢酸塩（７２．１ｍｇ，収率６９％，純度９８．５％）を得た。

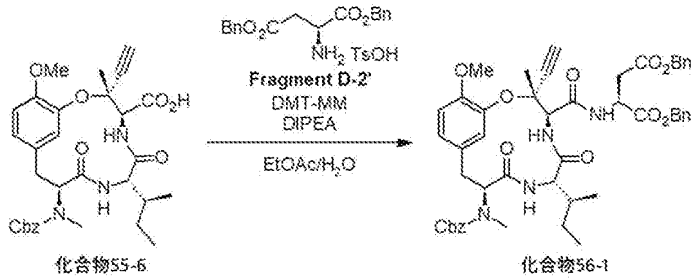
[0960] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．３０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，３Ｈ），４．７４（ｄ，

Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｄｔ，Ｊ＝７．３，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１７（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，１Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７９－０．７４（ｍ，６Ｈ）．

[0961]（実施例３５：化合物５６の合成）

化合物５５－６から化合物５６－１への合成は以下のとおりに行った。

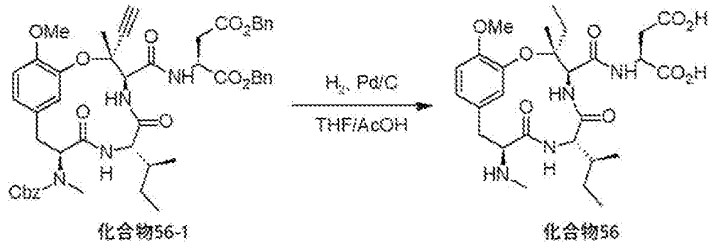
[化433]



化合物５５－６（１．０ｅｑ．，１５９ｍｇ，０．２７４ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（２．７ｍＬ）／水（８１０μＬ）混合液に、室温でＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステルｐ－トルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．５ｅｑ．，２００ｍｇ，０．４１１ｍｍｏｌ）を加えた。氷浴下で反応液にＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，１１２μＬ，０．６５９ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１２９ｍｇ，０．４６６ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色アモルファスとして粗体（２７１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル６ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７１／２９～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物５６－１（１６７ｍｇ，収率７０％）を得た。

[0962] 化合物５６－１から化合物５６への合成は以下のとおりに行った。

[化434]



化合物56-1 化合物56

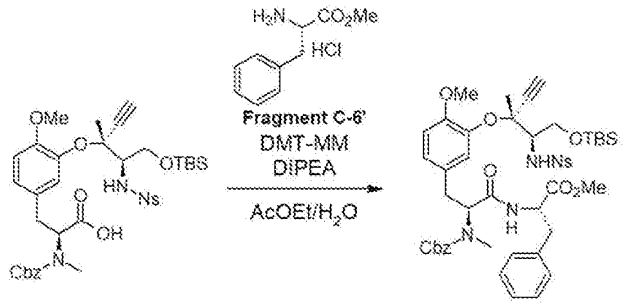
化合物５６－１（１．０ｅｑ．，１６６ｍｇ，０．１９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．９ｍＬ）／酢酸（１．９ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１６．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１８．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を０．４５μｍのフィルターに通した後、減圧濃縮して淡橙色アモルファスの粗体（１４７ｍｇ）を得た。粗体を水およびアセトニトリルで順次洗浄することにより、淡黄色固体として化合物５６の酢酸塩（６０．０ｍｇ，収率５６％，純度９７．６％）を得た。

[0963] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．８１（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．４，９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ），１．１４－０．９８（ｍ，４Ｈ），０．８１－０．７５（ｍ，６Ｈ）．

[0964] （実施例３６：化合物５７の合成）

化合物３７－２から化合物５７－１への合成は以下のとおりに行った。

[化435]

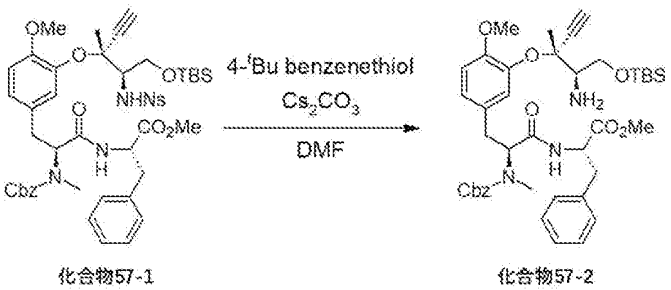


化合物37-2　　化合物57-1

化合物３７－２（１．０ｅｑ．，１．５０ｇ，１．９５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１５ｍＬ）／水（４．５ｍＬ）混合液に、氷冷下でＬ－フェニルアラニン－ＯＭｅ塩酸塩（ＦｒａｇｍｅｎｔＣ－６’，１．５ｅｑ．，６３２ｍｇ，２．９３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．７ｅｑ．，４０２μＬ，２．３６ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，９１６ｍｇ，３．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物５７－１（１．９０ｇ，粗収率１０５％）を得た。

[0965]　化合物５７－１から化合物５７－２への合成は以下のとおりに行った。

[化436]



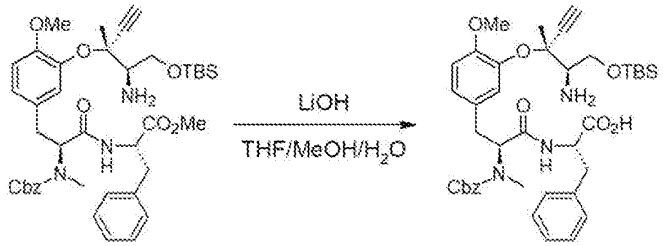
化合物57-1　　化合物57-2

窒素雰囲気下、化合物５７－１（１．０ｅｑ．，１．９０ｇ，１．９５ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（１９．５ｍＬ）溶液に、氷冷下で炭酸セシウ

ム（２．０ｅｑ．，１．２７ｇ，３．９１ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（３．０ｅｑ．，９８０μＬ，５．８３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液に水（２０ｍＬ）を加えた後、ヘキサン（５ｍＬ）／酢酸エチル（１５ｍＬ）混合液で１回、ヘキサン（９ｍＬ）／酢酸エチル（３ｍＬ）混合液で２回分液抽出した。有機層を合一し、水（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状の粗体（２．９６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～３／２）し、淡黄色アモルファスとして化合物５７－２（１．２７ｇ，収率８７％）を得た。

[0966] 化合物５７－２から化合物５７－３への合成は以下のとおりに行った。

[化437]



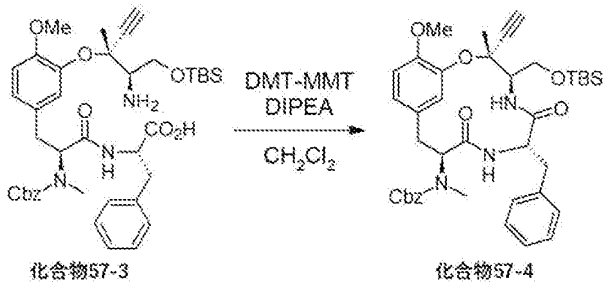
化合物57-2　　化合物57-3

化合物５７－２（１．０ｅｑ．，１．２７ｇ，１．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８．５ｍＬ）／メタノール（４．２ｍＬ）／水（４．２ｍＬ）混合液に、氷冷下で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，８５．０ｍｇ，３．５５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（１．０ｍＬ）を加えた後、反応液が１０ｍＬになるまで減圧留去した。酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（６ｍＬ）で２回分液抽出した後、有機層を合一し飽和塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物５７－３（１．２８ｇ，粗収率１０２％）を得

た。

[0967] 化合物５７－３から化合物５７－４への合成は以下のとおりに行った。

[化438]

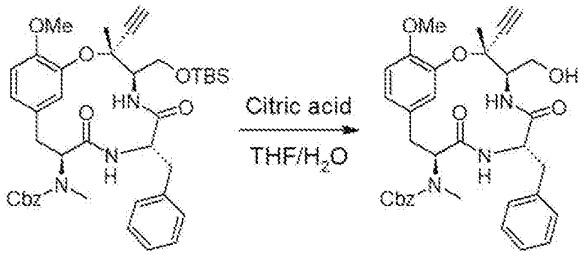


化合物57-3 化合物57-4

化合物５７－３（１．０ｅｑ．，１．２８ｇ，１．７０ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（４０ｍＬ）溶液を室温で、ＤＭＴ－ＭＭＴ（２．０ｅｑ．，１．１２ｇ，３．４０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．１ｅｑ．，６００μＬ，３．５３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２５ｍＬ）溶液に約１２０μＬ／ｍｉｎで滴下し、同温で１８時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、濃縮残渣を酢酸エチル（２５ｍＬ）に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一した後、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して濃縮残渣（１．４３ｇ）を得た。濃縮残渣に酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、不溶の固体をフィルターろ過で除去し減圧濃縮することで粗体（１．２２ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物５７－４（５７４ｍｇ，収率４８％，ジアステレオマー３５％含有）を得た。

[0968] 化合物５７－４から化合物５７－５への合成は以下のとおりに行った。

[化439]

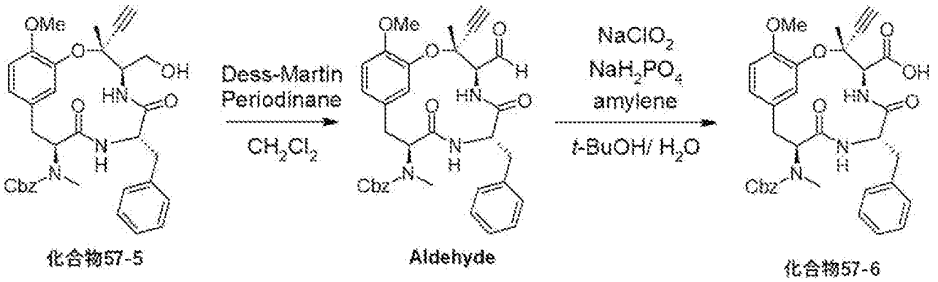


化合物57-4　　化合物57-5

化合物５７－４（１．０ｅｑ．，５７４ｍｇ，８０４μｍｏｌ，ジアステレオマー３５％含有）のＴＨＦ（５．２ｍＬ）／水（２．６ｍＬ）混合液に、氷冷下でクエン酸（１０ｅｑ．，１．５４ｇ，８．０４ｍｍｏｌ）を加え、外温３５℃で１６時間撹拌した。氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（８．０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体（５８９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／２～０／１）し、白色固体として化合物５７－５（２６３ｍｇ，収率５５％）を得た。

[0969]　化合物５７－５から化合物５７－６への合成は以下のとおりに行った。

[化440]



化合物57-5　　Aldehyde　　化合物57-6

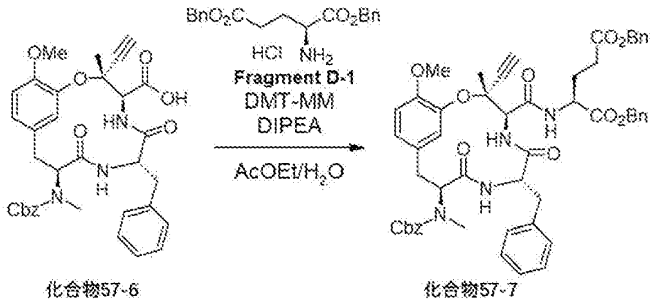
窒素雰囲気下、化合物５７－５（１．０ｅｑ．，２６３ｍｇ，４３８μｍ

ｏｌ）のジクロロメタン（４．４ｍＬ）溶液に氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，２８２ｍｇ，６６６μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に１０％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）混合液を加えた後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（６ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、１０％亜硫酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）混合液で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（５ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（２７６ｍｇ）を得た。

Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，２７６ｍｇ，４３８μｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（２．２ｍＬ）／アミレン（１．１ｍＬ）混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．６ｅｑ．，２４４ｍｇ，１．５６ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，６９．６ｍｇ，６１６μｍｏｌ）の水（０．４ｍＬ）溶液を室温で滴下し、同温で１時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回、酢酸エチル（６ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物５７－６（２８８ｍｇ，粗収率１０７％）を得た。

[0970] 化合物５７－６から化合物５７－７への合成は以下のとおりに行った。

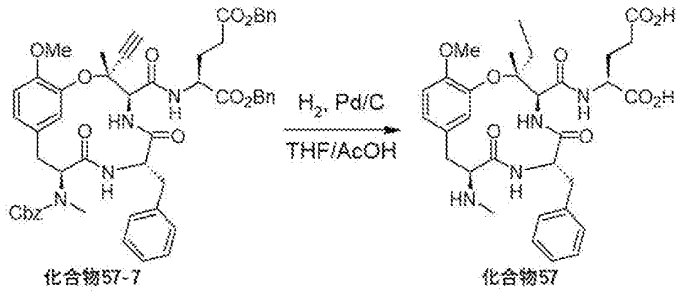
[化441]



化合物５７－６（１．０ｅｑ．，１４４ｍｇ，２１９μｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ Ｄ－１，１．５ｅｑ，１１９ｍｇ，３２６μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．７ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，９３μＬ，５４７μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１０５ｍｇ，３７８μｍｏｌ）を加え、氷冷下で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回、酢酸エチル（６ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（４ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮して粗体（２３３ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル５．７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～２／３）し、白色アモルファスとして化合物５７－７（１３７ｍｇ，３段階収率６８％）を得た。

[0971] 化合物５７－７から化合物５７への合成は以下のとおりに行った。

[化442]



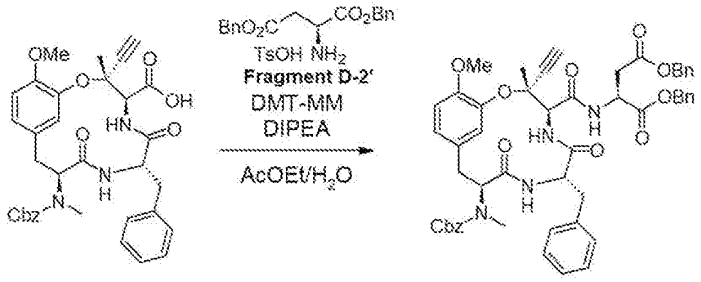
化合物５７－７（１．０ｅｑ．，１３７ｍｇ，４５．８μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）／酢酸（１．５ｍＬ）混合液を室温で６０分間撹拌した。室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１３．７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣を水およびアセトニトリルで順次洗浄し、白色固体として化合物５７（３４．１ｍｇ，収率３７％，ＬＣ純度８５．４％）を得た。

[0972] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O（Na_2CO_3添加））δ７．１７－７．０５（ｍ，５Ｈ），７．２０－７．８６（ｍ，８Ｈ），３．８６（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．９１（ｂｒｓ，１Ｈ），２．７９（ｂｒｓ，１Ｈ），２．６３（ｂｒｓ，１Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ），２．０２－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．６５（ｍ，７Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，４Ｈ），０．８５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0973] （実施例３７：化合物５８の合成）

化合物５７－６から化合物５８－１への合成は以下のとおりに行った。

[化443]

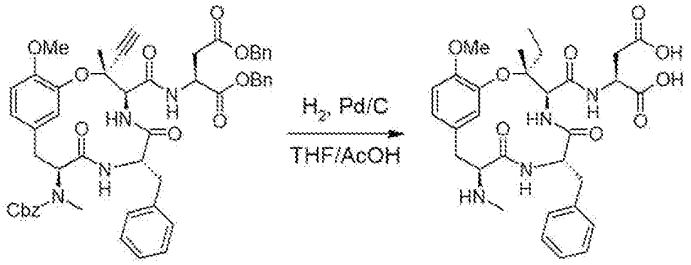


化合物57-6　　化合物58-1

化合物５７－６（１．０ｅｑ．，１４４ｍｇ，２１９μｍｏｌとして計算）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル　ｐ－トルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．５ｅｑ，１６０ｍｇ，３２９μｍｏｌ）の酢酸エチル（１．７ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，９３μＬ，５４７μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１０４ｍｇ，３７５μｍｏｌ）を加えて氷冷下で１．５時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（８ｍＬ）で１回、酢酸エチル（６ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化アンモニウム水溶液（４ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２３７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル５．７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～２／３）し、白色アモルファスとして化合物５８－１（１６９ｍｇ，３段階収率８５％）を得た。

[0974]　化合物５８－１から化合物５８への合成は以下のとおりに行った。

[化444]



化合物58-1　　化合物58

化合物５８－１（１．０ｅｑ．，１６９ｍｇ，１８６μｍｏｌ）のＴＨＦ（１．９ｍＬ）／酢酸（１．９ｍＬ）混合液を室温で６０分間撹拌した。室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１３．７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣を水およびアセトニトリルで順次洗浄して化合物５８と反応中間体の混合物（５８．０ｍｇ）を得た。

（再反応）

上記混合物（５８．０ｍｇ）の水（１．０ｍＬ）／メタノール（１．０ｍＬ）／酢酸（１．０ｍＬ）混合液に室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，１３．７ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１６時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。水、アセトニトリルおよび水／アセトニトリル混合液で順次洗浄し、灰色固体として化合物５８（２８．９ｍｇ，収率２６％，ＬＣ純度８６．１％）を得た。

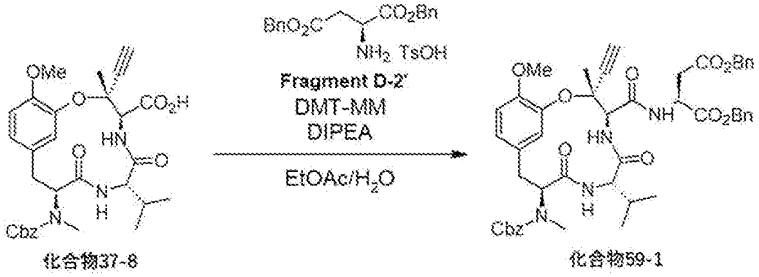
[0975] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O（Na_2CO_3添加））δ７．１７－７．０６（ｍ，５Ｈ），６．８９（ｂｒｓ，２Ｈ），６．７６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｓ，３Ｈ），０．８５（ｓ，３Ｈ

）．

[0976]（実施例３８：化合物５９の合成）

化合物３７－８から化合物５９－１への合成は以下のとおりに行った。

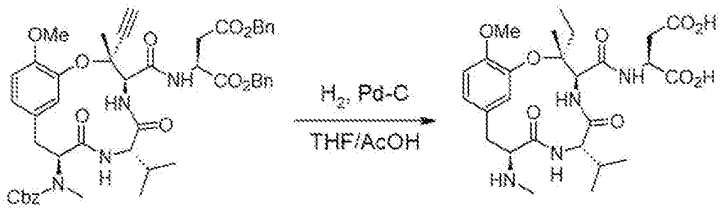
[化445]



化合物３７－８（１．０ｅｑ．，２２２ｍｇ，３６７μｍｏｌ）の酢酸エチル（３ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温下でＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステルｐ－トルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．５ｅｑ．，２６７ｍｇ，５５０μｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．６ｅｑ．，１６０μＬ，９４１μｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１７５ｍｇ，６３１μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２．５時間撹拌した。反応液を１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（３５４ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６７／３３～２５／７５）し、白色アモルファスとして化合物５９－１（２７１ｍｇ，収率８６％）を得た。

[0977]　化合物５９－１から化合物５９への合成は以下のとおりに行った。

[化446]



化合物59-1　　化合物59

窒素雰囲気下、化合物５９－１（１．０ｅｑ．，２６９ｍｇ，３１２μｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）／酢酸（３ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１３．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で１７時間撹拌した。未反応であったため、セライトろ過により触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮することで原料（２８７ｍｇ）を回収した。

[0978]（再反応）

回収した原料（２８７ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）／酢酸（１．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１４．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で４間撹拌したが、未反応であったため１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１３．０ｍｇ）を追加し、さらに１９時間撹拌した。反応は極一部進行したのみで、原料が残存していたため、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮することで原料と目的物の混合物（２７０ｍｇ）を回収した。

[0979]（再々反応）

回収した混合物（２７０ｍｇ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）／酢酸（１．５ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２６．９ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２１間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２６．５ｍｇ）を追加し、さらに５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮することで粗体

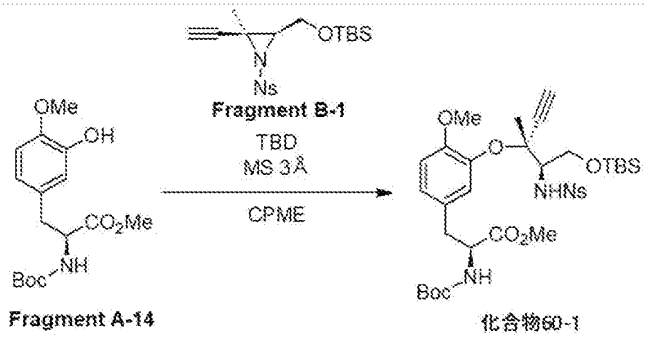
を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル６ｇ，水／アセトニトリル＝９９／１～２０／８０）し、白色固体（１１１ｍｇ）を得た。得られた白色固体を水およびアセトニトリルで順次洗浄した後、真空乾燥することで白色固体として化合物５９の酢酸塩（６２．７ｍｇ，収率３７％，純度９８．６％）を得た。

[0980] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．６２（ｂｒｓ，１Ｈ），７．９７－７．８９（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２３（ｍ，５Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．８３－０．７８（ｍ，６Ｈ）．

[0981] （実施例３９：化合物６０の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４から化合物６０－１への合成は以下のとおりに行った。

[化447]

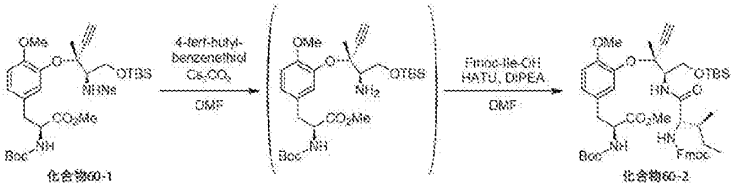


窒素雰囲気下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１４（１．０ｅｑ．，０．９５ｇ，酢酸エチル８．５ｗｔ％含有，２．６７ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（９ｍＬ）溶液に、室温でＭＳ３Å（０．４８ｇ）およびＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，０．３９ｇ，２．８０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで氷冷下で、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．２ｅｑ．，１．３２ｇ，３．２２ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（

３ｍＬ）溶液を加え、同温で３時間、室温で１６時間撹拌した。不溶解物をろ別し、ろ過残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回洗浄した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２．３４ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、淡黄色アモルファスとして化合物６０－１（１．８９ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，換算収率９４％）を得た。

[0982] 化合物６０－１から化合物６０－２への合成は以下のとおりに行った。

[化448]

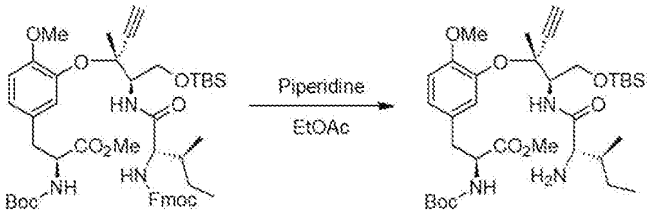


窒素雰囲気下、化合物６０－１（１．０ｅｑ．，１．８９ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，２．５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（９ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１．２３ｇ，３．７８ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，０．６３ｇ，３．７９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。次いで、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－イソロイシン（２．０ｅｑ．，１．７７ｇ，５．０１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，１．９１ｇ，５．０２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，０．６５ｇ，５．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（３０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３．８７ｇ）をフラッシュシリカゲル

カラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６０－２（２．５７ｇ，不純物を含有）を得た。

[0983] 化合物６０－２から化合物６０－３への合成は以下のとおりに行った。

[化449]

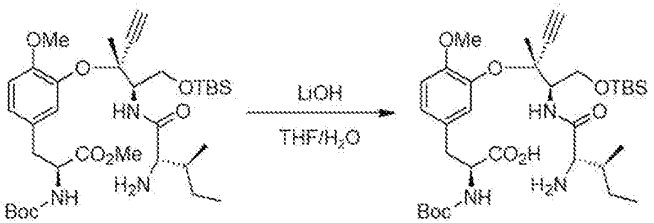


化合物60-2　　化合物60-3

窒素雰囲気下、化合物６０－２（１．０ｅｑ．，２．５７ｇ，不純物を含有，２．５１ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１３ｍＬ）溶液にピペリジン（１０．０ｅｑ．，２．１４ｇ，２５．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．９０ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物６０－３（１．５３ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，化合物６０－１からの換算収率８９％）を得た。

[0984] 化合物６０－３から化合物６０－４への合成は以下のとおりに行った。

[化450]

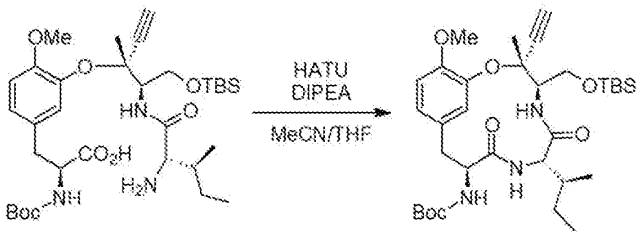


化合物60-3　　化合物60-4

窒素雰囲気下、化合物６０－３（１．０ｅｑ．，１．５３ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，２．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，０．１９ｇ，４．５３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１５ｍＬ）で１回分液抽出後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白茶色アモルファスとして化合物６０－４（１．４９ｇ，酢酸０．３ｗｔ％，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[0985] 化合物６０－４から化合物６０－５への合成は以下のとおりに行った。

[化451]



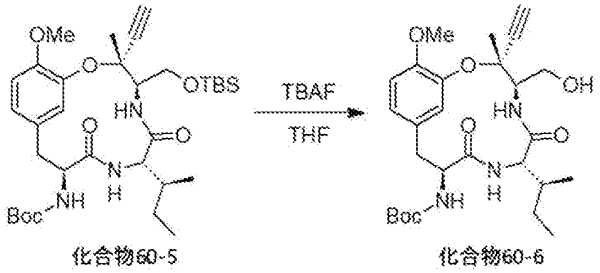
窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，３．３８ｇ，８．８９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１７６５ｍＬ）に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，２．３０ｇ，１７．７９ｍｍｏｌ）を加え、同温で化合物６０－４（１．０ｅｑ．，１．１９ｇ，酢酸０．３ｗｔ％，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，１．７８ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（８ｍＬ）／ＴＨＦ（８ｍＬ）混合液を２０時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２．３６ｇ）を得た。

同様の操作で化合物６０－４（０．３０ｇ）から得た粗体（０．５３ｇ）

と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、黄色アモルファスとして化合物６０－５（１．１４ｇ，酢酸エチル１．４ｗｔ％含有，化合物６０－３からの換算収率８０％）を得た。

[0986] 化合物６０－５から化合物６０－６への合成は以下のとおりに行った。

[化452]

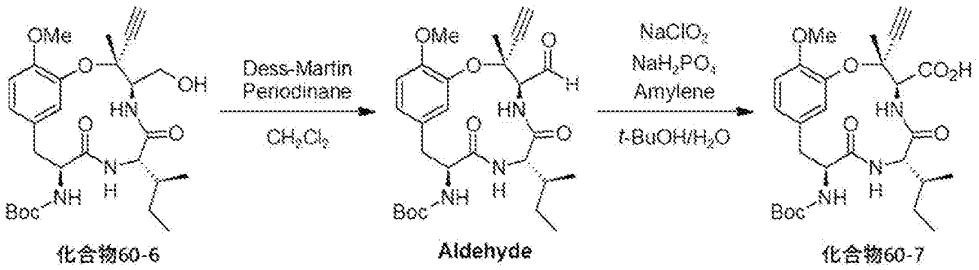


化合物60-5 化合物60-6

窒素雰囲気下、化合物６０－５（１．０ｅｑ．，６００ｍｇ，酢酸エチル１．４ｗｔ％含有，０．９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．１ｅｑ．，０．９４ｍＬ，１．０３ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間、室温で１．５時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）を加え、１０％塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６０－６（４８０ｍｇ，トルエン２．３ｗｔ％含有，換算収率９７％）を得た。

[0987] 化合物６０－６から化合物６０－７への合成は以下のとおりに行った。

[化453]



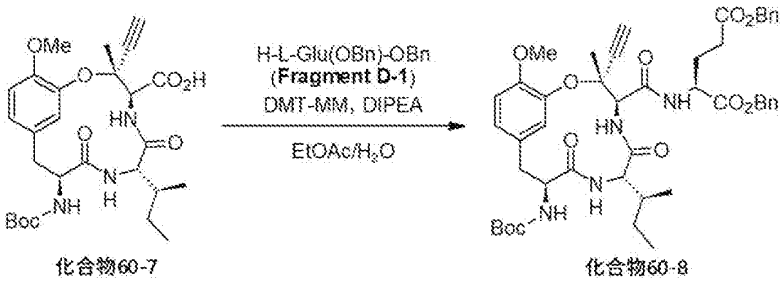
化合物60-6 Aldehyde 化合物60-7

窒素雰囲気下、化合物６０－６（１．０ｅｑ．，４７７ｍｇ，トルエン２．３ｗｔ％含有，０．９０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，５７３ｍｇ，１．３５ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間、室温で１８時間撹拌した。反応液を氷冷後に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（５１８ｍｇ）を得た。

窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，５１５ｍｇ，０．９０ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（６ｍＬ）／アミレン（１．５ｍＬ）／水（１．５ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，４８８ｍｇ，３．１３ｍｍｏｌ）及び８１．５％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，４４７ｍｇ，４．０３ｍｍｏｌ）を加え、同温で０．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で２回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６０－７（４５１ｍｇ，化合物６０－６からの収率９５％）を得た。

[0988] 化合物６０－７から化合物６０－８への合成は以下のとおりに行った。

[化454]

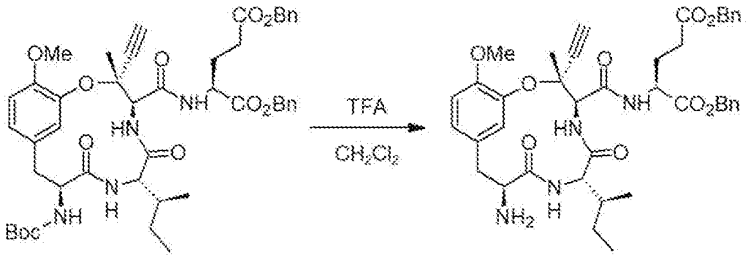


窒素雰囲気下、化合物６０－７（１．０ｅｑ．，２２０ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，２２６ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）の酢酸エチ

ル（２．２ｍＬ）／水（０．７ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１７６μＬ，１．０３ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，２２９ｍｇ，０．７０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、水（２ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３８９ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、黄色アモルファスとして化合物６０－８（２５８ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１及び酢酸エチルを含有，見かけ収率７４％）を得た。

[0989]　化合物６０－８から化合物６０－９への合成は以下のとおりに行った。

[化455]



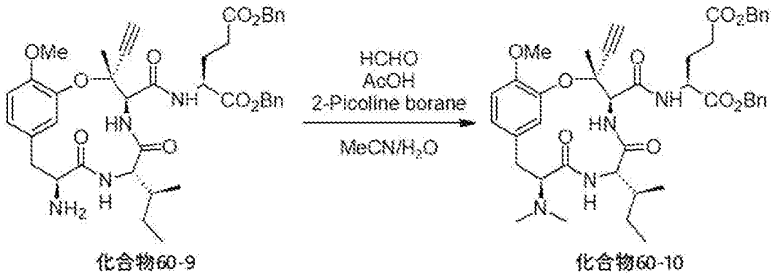
化合物60-8　　化合物60-9

窒素雰囲気下、化合物６０－８（１．０ｅｑ．，２５５ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１及び酢酸エチルを含有，０．３０ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（１３ｅｑ．，０．３０ｍＬ，３．９２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間、室温で６．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で中和後に１回分液洗浄した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６０－９（２２３ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１および酢酸エチルを含有，見かけ収率９９％

）を得た。

[0990] 化合物６０－９から化合物６０－１０への合成は以下のとおりに行った。

[化456]

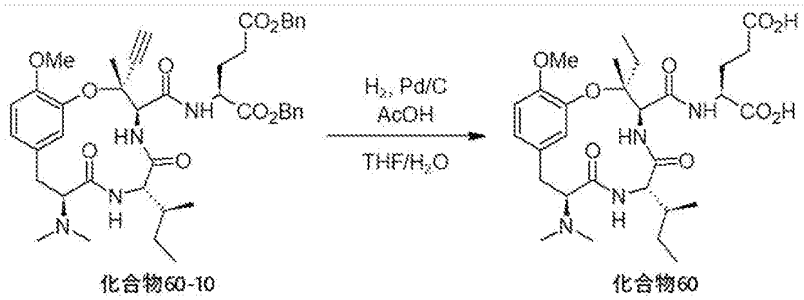


窒素雰囲気下および化合物６０－９（１．０ｅｑ．，２００ｍｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，酢酸エチルを含有，０．２７ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（２ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，３１μＬ，０．５４ｍｍｏｌ）および３７．４％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，１９９μＬ，２．７１ｍｍｏｌ）を加えて、同温で０．５時間撹拌した。次いで反応液を氷冷し、８７．７％　２－ピコリンボラン（２．６ｅｑ．，８６ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）混合液を加え、酢酸エチル（６ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（６ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（２４４ｍｇ）を得た。

同様の操作で化合物６０－９（２０ｍｇ）から得た粗体（２２ｍｇ）と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９０／１０）し、淡黄色アモルファスとして化合物６０－１０（９７ｍｇ，酢酸エチル３．７ｗｔ％含有，換算収率４１％）を得た。

[0991] 化合物６０－１０から化合物６０への合成は以下のとおりに行った。

[化457]



化合物60-10　　化合物60

窒素雰囲気下、化合物６０－１０（１．０ｅｑ．，９４ｍｇ，酢酸エチル３．７ｗｔ％含有，０．１１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，３４μＬ，０．５９５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，９．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２０時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（７４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物６０の酢酸塩（４１．４ｍｇ，酢酸０．７ｗｔ％含有，換算収率５９％，ＬＣ純度９３．９％）を得た。

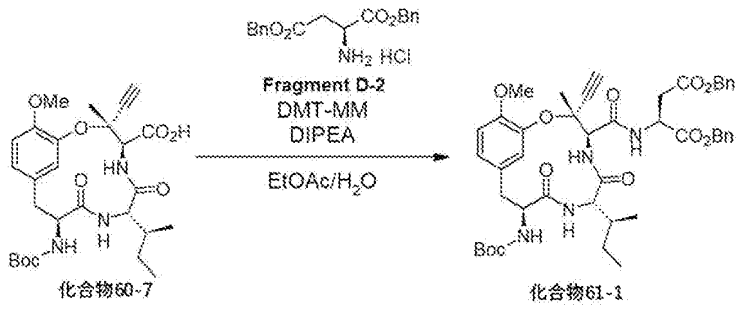
[0992] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｓ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｂｒｓ，６Ｈ），２．８０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．１２－０．９７（ｍ，４Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６６（ｄ，Ｊ＝６．８

Ｈｚ，３Ｈ）．

[0993]（実施例４０：化合物６１の合成）

化合物６０－７から化合物６１－１への合成は以下のとおりに行った。

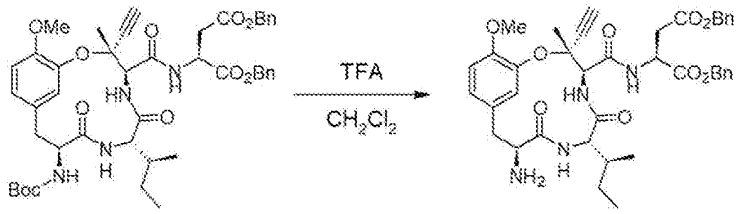
[化458]



窒素雰囲気下、化合物６０－７（１．０ｅｑ．，２２８ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，２２５ｍｇ，０．６４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（２．２ｍＬ）／水（０．７ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１８２μＬ，１．０７ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，２３８ｍｇ，０．７３ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、水（２ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（４７４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、黄色アモルファスとして化合物６１－１（２４３ｍｇ，酢酸エチル１．５ｗｔ％含有，換算収率６７％）を得た。

[0994]　化合物６１－１から化合物６１－２への合成は以下のとおりに行った。

[化459]

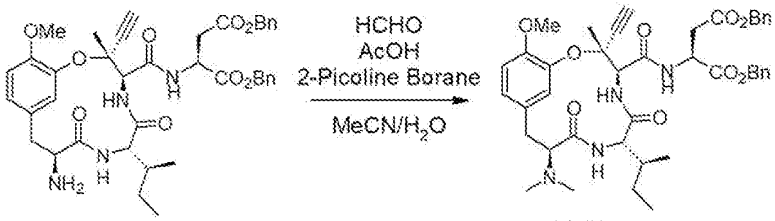


化合物61-1　　化合物61-2

窒素雰囲気下、化合物６１－１（２４０ｍｇ，酢酸エチル１．５ｗｔ％含有，０．２９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．８ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（１３ｅｑ．，０．２８５ｍＬ，３．７２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１０分、室温で７．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で中和後に分液した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６１－２（２０７ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，換算収率９９％）を得た。

[0995]　化合物６１－２から化合物６１－３への合成は以下のとおりに行った。

[化460]



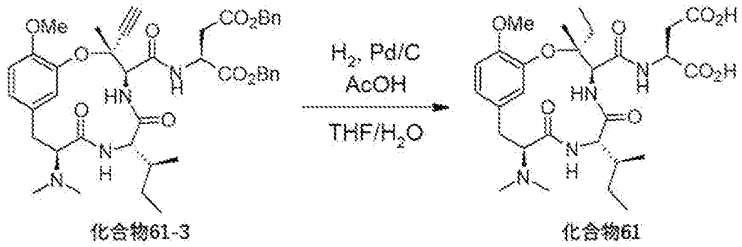
化合物61-2　　化合物61-3

窒素雰囲気下、化合物６１－２（１．０ｅｑ．，２０４ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，０．２８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，３２μＬ，０．５６ｍｍｏｌ）および３７．４％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，２０５μＬ，２．７９ｍｍｏｌ）を加えて同温で０．５時間撹拌した。次いで反応液

を氷冷し、８７．７％　２－ピコリンボラン（２．６ｅｑ．，８８ｍｇ，０．７２ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応液に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２４５ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～８０／２０）し、淡黄色アモルファスとして化合物６１－３（１１１ｍｇ，酢酸エチル０．８ｗｔ％含有，換算収率５２％）を得た。

[0996]　化合物６１－３から化合物６１への合成は以下のとおりに行った。

[化461]



化合物61-3　　化合物61

窒素雰囲気下、化合物６１－３（１．０ｅｑ．，１０８ｍｇ，酢酸エチル０．８ｗｔ％含有，０．１３９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．４ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，４０μＬ，０．６９９ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，５．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で２０時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（８８ｍｇ）を得た。粗体に水（３ｍＬ）を加え、超音波照射後にろ取することにより、白色固体として化合物６１（４４．５ｍｇ，収率５５％，純度９７．８％）を得た。

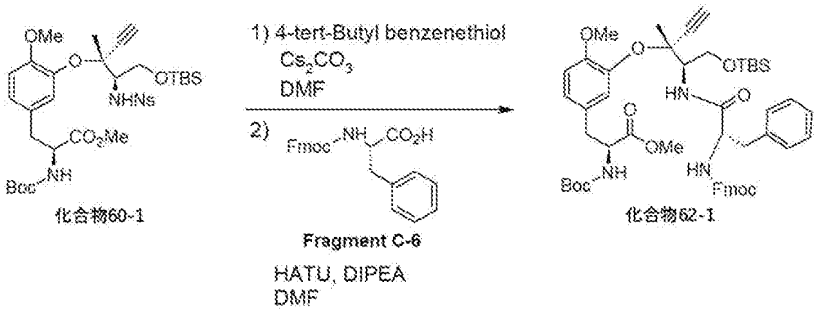
[0997] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ

＝７．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｂｒｓ，６Ｈ），２．８５－２．６５（ｍ，３Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５５（ｍ，５Ｈ），１．４２－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．１３－０．９４（ｍ，４Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[0998]（実施例４１：化合物６２の合成）

化合物６０－１から化合物６２－１への合成は以下のとおりに行った。

[化462]

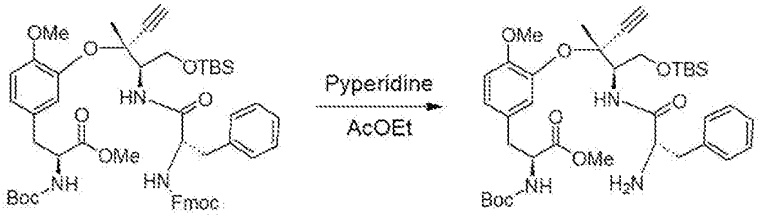


窒素雰囲気下、化合物６０－１（１．０ｅｑ．，２．１０ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，２．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１．３６ｇ，４．１７ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，０．６９ｇ，４．１５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。次いで、Ｎ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－フェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－６，２．０ｅｑ．，２．１４ｇ，５．５２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，２．１０ｇ，５．５２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，０．７１ｇ，５．４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５．５ｍＬ）溶液を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（３０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナ

トリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（４．５０ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）し、淡褐色アモルファスとして化合物６２－１（２．５４ｇ，不純物を含有）を得た。

[0999] 化合物６２－１から化合物６２－２への合成は以下のとおりに行った。

[化463]

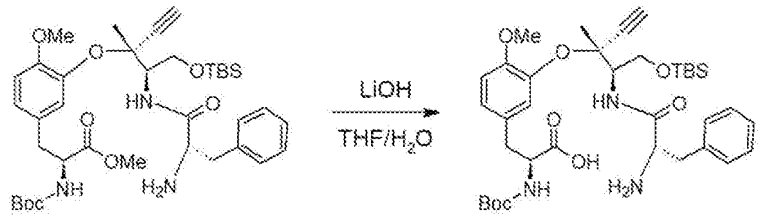


化合物62-1　　化合物62-2

窒素雰囲気下、化合物６２－１（１．０ｅｑ．，２．５４ｇ，不純物を含有，２．７６ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１４ｍＬ）溶液にピペリジン（１０．０ｅｑ．，２．１４ｇ，２５．１３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．９３ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物６２－２（１．７１ｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，化合物６０－１からの換算収率８７％）を得た。

[1000] 化合物６２－２から化合物６２－３への合成は以下のとおりに行った。

[化464]

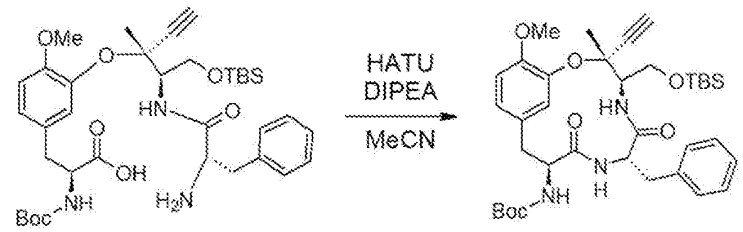


化合物62-2　　化合物62-3

窒素雰囲気下、化合物６２－２（１．０ｅｑ．，１．７１ｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，２．４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，０．２０ｇ，４．７７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白茶色アモルファスとして化合物６２－３（１．７１ｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1001]　化合物６２－３から化合物６２－４への合成は以下のとおりに行った。

[化465]



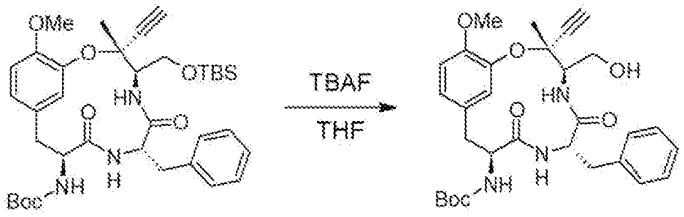
化合物62-3　　化合物62-4

窒素雰囲気下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，２．２７ｇ，５．９７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１１８０ｍＬ）に室温でＤＩＰＥＡ（１０．０ｅｑ．，１．５４ｇ，１１．９１ｍｍｏｌ）を加え、同温で化合物６２－３（１．０ｅｑ．，０．８５ｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，１．１９ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに２．５時間撹

拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．３５ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～０／１００）し、黄色アモルファスとして化合物６２－４（５３６ｍｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，化合物６２－２からの換算収率６５％）を得た。

[1002] 化合物６２－４から化合物６２－５への合成は以下のとおりに行った。

[化466]

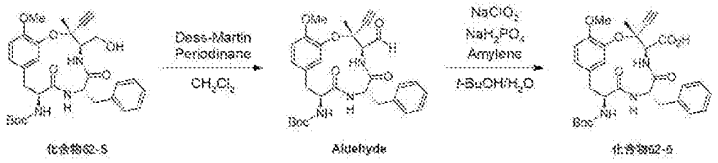


化合物62-4　　化合物62-5

窒素雰囲気下、化合物６２－４（１．０ｅｑ．，５３３ｍｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，０．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．１ｅｑ．，０．７７ｍＬ，０．８５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にトルエン（１０ｍＬ）を加え、１０％塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で３回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄色固体として化合物６２－５（４４２ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1003] 化合物６２－５から化合物６２－６への合成は以下のとおりに行った。

[化467]

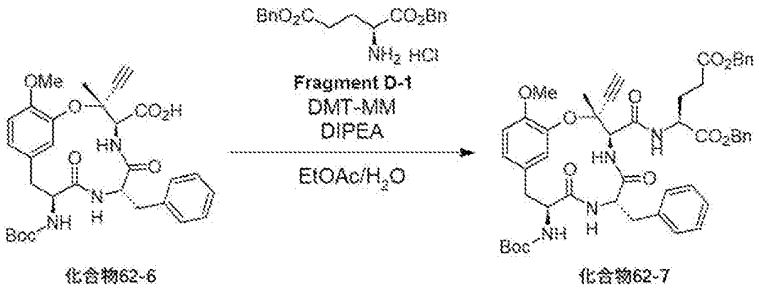


窒素雰囲気下、化合物６２－５（１．０ｅｑ．，４３９ｍｇ，０．７７ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨージナン（１．５ｅｑ．，４８９ｍｇ，１．１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６．５時間撹拌した。反応液を氷冷後に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（４６０ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

窒素雰囲気下、Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，４５７ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌとして計算）のｔ－ブチルアルコール（５ｍＬ）／アミレン（１．２５ｍＬ）／水（１．２５ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，４１７ｍｇ，２．６７ｍｍｏｌ）及び８１．５％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，３８１ｍｇ，３．４３ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で２回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮して得られた粗体（４８６ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～７０／３０）し、淡黄色アモルファスとして化合物６２－６（４１４ｍｇ，酢酸エチル６．７ｗｔ％含有，化合物６２－４からの換算収率９０％）を得た。

[1004] 化合物６２－６から化合物６２－７への合成は以下のとおりに行った。

[化468]

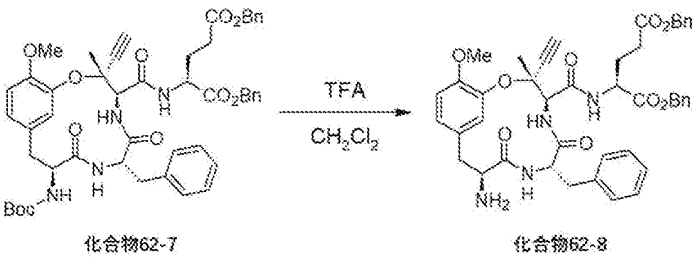


化合物62-6　　化合物62-7

窒素雰囲気下、化合物６２－６（１．０ｅｑ．，２０４ｍｇ，酢酸エチル６．７ｗｔ％含有，０．３４ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，１８４ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．８ｍＬ）／水（０．５７ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１４３μＬ，０．８４ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１８６ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、水（２ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３４３ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、黄色固体として化合物６２－７（２４４ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，換算収率８２％）を得た。

[1005]　化合物６２－７から化合物６２－８への合成は以下のとおりに行った。

[化469]

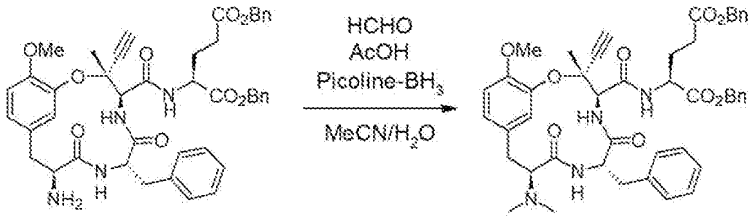


化合物62-7　　化合物62-8

窒素雰囲気下、化合物６２－７（１．０ｅｑ．，２４０ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，０．２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．７ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（１３ｅｑ．，０．２７ｍＬ，３．５３ｍｍｏｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で中和後に分液した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６２－８（２１７ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1006] 化合物６２－８から化合物６２－９への合成は以下のとおりに行った。

[化470]



化合物62-8　　化合物62-9

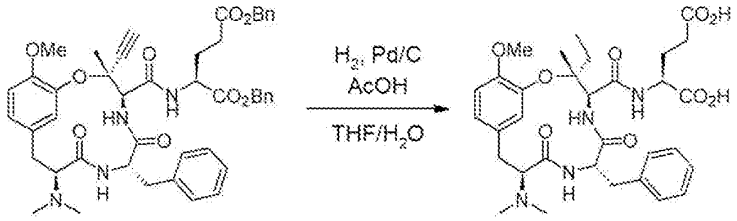
窒素雰囲気下、化合物６２－８（１．０ｅｑ．，１７４ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１．７４ｍＬ）／水（０．８７ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，２５μＬ，０．４４ｍｍｏｌ）および３７．４％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，１６２μＬ，２．２０ｍｍｏｌ）を加えて同温で０．５時間撹拌した。次いで反応液を氷冷し、８７．７％　２－ピコリンボラン（１．３ｅｑ．，３５ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）を加え、室温で５０分撹拌した。室温で再度８７．７％　２－ピコリンボラン（０．２ｅｑ．，５．６ｍｇ，０．０５ｍｍｏｌ）を加えて同温で４０分撹拌後、同温で反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）、１Ｍ塩酸水溶液（２ｍＬ）を加えてさらに１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（２ｍＬ）、１Ｍ塩酸水溶液（２ｍＬ）で希釈後に分液し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧

濃縮して粗体（１８２ｍｇ）を得た。

用いた２－ピコリンボランの当量が異なる以外は同様の操作で反応を行い、化合物６２－８（２０ｍｇ）から得た粗体（１８ｍｇ）と上記粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９０／１０）し、白色アモルファスとして化合物６２－９（１６３ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，化合物６２－７からの換算収率８２％）を得た。

[1007] 化合物６２－９から化合物６２への合成は以下のとおりに行った。

[化471]



化合物62-9　　化合物62

窒素雰囲気下、化合物６２－９（１．０ｅｑ．，８０ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，０．０９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２８μＬ，０．４９０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，２．０ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１５．５時間撹拌した。

触媒量変更の検討で化合物６２－９（４０ｍｇ×２）を処理した反応混合物と上記反応混合物を合一し、セライトろ過により触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（１２１ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物６２（５３．０ｍｇ，不純物を含有，見かけ収率４３％）を得た。

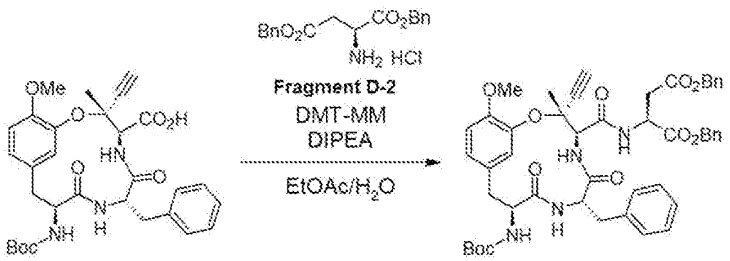
[1008] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．３１－７．１５（ｍ，５Ｈ），

７．０６－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．６５（ｍ，８Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

[1009]（実施例４２：化合物６３の合成）

化合物６２－６から化合物６３－１への合成は以下のとおりに行った。

[化472]

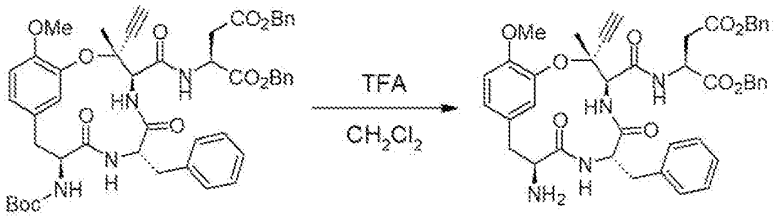


窒素雰囲気下、化合物６２－６（１．０ｅｑ．，２０４ｍｇ，酢酸エチル６．７ｗｔ％含有，０．３４ｍｍｏｌ）およびＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２，１．５ｅｑ．，１７７ｍｇ，０．５１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．８ｍＬ）／水（０．５７ｍＬ）混合液に、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，１４３μＬ，０．８４ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１８６ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、水（２ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３４０ｍｇ）をフラッシュシリカゲル

カラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、黄色固体として化合物６３－１（２４６ｍｇ，酢酸エチル３．７ｗｔ％含有，換算収率８２％）を得た。

[1010] 化合物６３－１から化合物６３－２への合成は以下のとおりに行った。

[化473]

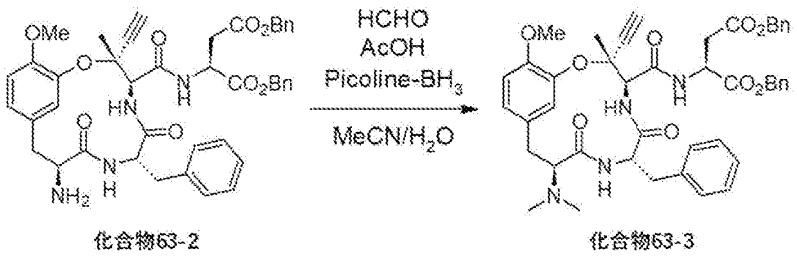


化合物63-1　　化合物63-2

窒素雰囲気下、化合物６３－１（１．０ｅｑ．，２４３ｍｇ，酢酸エチル３．７ｗｔ％含有，０．２７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．７ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（１３ｅｑ．，０．２７ｍＬ，３．５３ｍｍｏｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で中和後に分液した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、淡黄色固体として化合物６３－２（２２０ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1011] 化合物６３－２から化合物６３－３への合成は以下のとおりに行った。

[化474]



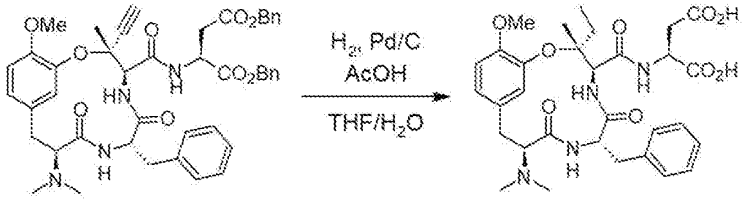
化合物63-2　　化合物63-3

窒素雰囲気下、化合物６３－２（１．０ｅｑ．，２１７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（２．２ｍＬ）／水（１．１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，３１μＬ，０．５４ｍｍｏｌ）および

３７．４％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，１９７μＬ，２．６８ｍｍｏｌ）を加えて同温で０．５時間撹拌した。次いで反応液を氷冷し、８７．７％　２－ピコリンボラン（１．５ｅｑ．，４９ｍｇ，０．４０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。同温で反応液に酢酸エチル（２．５ｍＬ）、１Ｍ塩酸水溶液（２．５ｍＬ）を加えてさらに１時間撹拌した。反応液を酢酸エチル（３ｍＬ）、１Ｍ塩酸水溶液（２．５ｍＬ）で希釈後に分液し、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２．５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２．５ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２２４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００→酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９０／１０）し、白色アモルファスとして化合物６３－３（１８６ｍｇ，酢酸エチル２．６ｗｔ％含有，化合物６３－１からの換算収率８６％）を得た。

[1012]　化合物６３－３から化合物６３への合成は以下のとおりに行った。

[化475]



化合物63-3　　化合物63

窒素雰囲気下、化合物６３－３（１．０ｅｑ．，１８３ｍｇ，酢酸エチル２．６ｗｔ％含有，０．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．６ｍＬ）／水（０．９ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，６５μＬ，１．１４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，４．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１５．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（１５８ｍｇ）をフラッシュシリカゲル

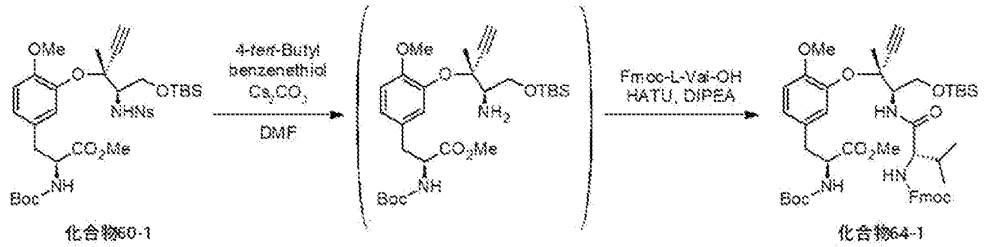
カラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物６３（６６．６ｍｇ，不純物を含有，見かけ収率４８％）を得た。

[1013] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．３４－７．１８（ｍ，５Ｈ），７．０８－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），４．７９－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），４．４５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８５－２．６７（ｍ，１２Ｈ），１．６３（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1014] （実施例４３：化合物６４の合成）

化合物６０－１から化合物６４－１への合成は以下のとおりに行った。

[化476]

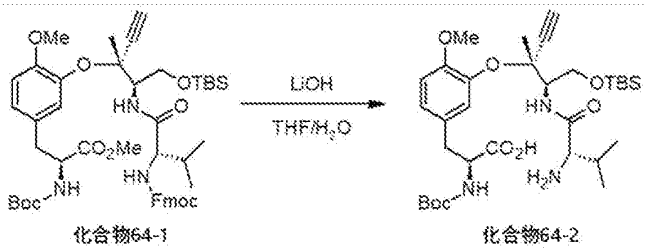


化合物６０－１（１．０ｅｑ．，２．１ｇ，２．８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，１．４０ｇ，４．２９ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，７１９μＬ，４．２８ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。同温でＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－バリン（２．０ｅｑ．，１．９３ｇ，５．７０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．０ｅｑ．，２．１７ｇ，５．７１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．０ｅｑ．，９７１μＬ，５．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１４ｍＬ）溶液を加え、同温で２時間撹拌した。反応液にヘキサン（２０ｍＬ）／酢酸エチル（６０ｍＬ）混合液を加え、水（３０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一後、

ヘキサン（１０ｍＬ）／酢酸エチル（３０ｍＬ）混合液で１回分液抽出した。有機層を合一後、飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスとして粗体（４．１６ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル８０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物６４－１（２．９４ｇ，粗収率１１８％）を得た。

[1015] 化合物６４－１から化合物６４－２への合成は以下のとおりに行った。

[化477]



化合物64-1　　化合物64-2

化合物６４－１（１．０ｅｑ．，２．９４ｇ，２．８５ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（２０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（４．０ｅｑ．，２７４ｍｇ，１１．５ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（２．８ｍＬ）を加えてｐＨを６～７にした後、水（２０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして原料と目的物の混合物（２．４５ｇ）を得た。

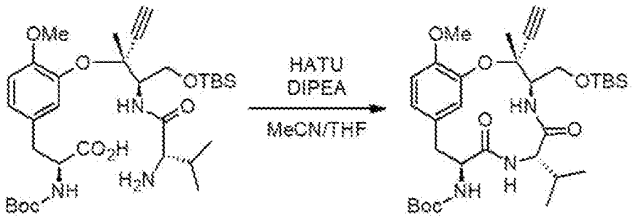
[1016]（再反応）

上記混合物（１．０ｅｑ．，２．４５ｇ，２．８５ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（２０ｍＬ）／水（１０ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム（３．０ｅｑ．，２０５ｍｇ，８．５５ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に２Ｎ塩酸水溶液（２．８ｍＬ）を加えてｐＨを７にした

後、水（２０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（３０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとして粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，酢酸エチル／メタノール＝１００／０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物６４－２（１．５３ｇ，化合物６０－１から２段階収率８５％）を得た。

[1017] 化合物６４－２から化合物６４－３への合成は以下のとおりに行った。

[化478]



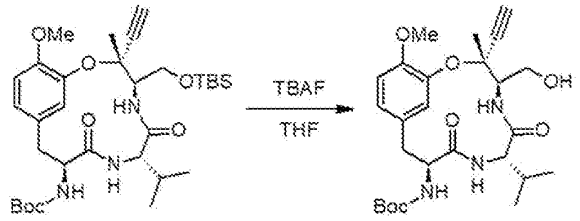
化合物64-2　　化合物64-3

化合物６４－２（１．０ｅｑ．，７６６ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６０ｍＬ）／ＴＨＦ（６０ｍＬ）混合液を、室温でＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，２．２９ｇ，６．０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０ｅｑ．，２．０５ｍＬ，１２．０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６００ｍＬ）溶液に約１３３μＬ／ｍｉｎで滴下し、同温で１７．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた濃縮物を、化合物６４－２（７６８ｍｇ，１．２１ｍｍｏｌ）から同様の反応により得られた濃縮物と混合し、酢酸エチル（１００ｍＬ）に溶解させ、水（２５ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）混合液で２回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（５０ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して褐色アモルファスの粗体（３．４３ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エ

チル＝６７／３３～６０／４０）し、淡黄色アモルファスとして化合物６４－３（１．１３ｇ，収率７６％）を得た。

[1018] 化合物６４－３から化合物６４－４への合成は以下のとおりに行った。

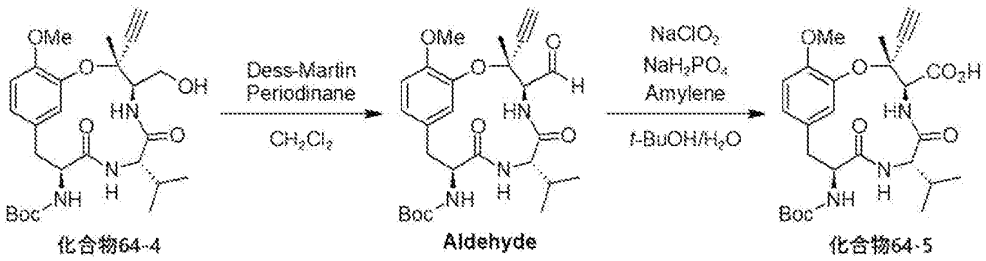
[化479]



化合物６４－３（１．０ｅｑ．，１．１３ｇ，１．８２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１８ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ ｉｎ ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，２．７３ｍＬ，２．７３ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で２回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体の粗体（１．１３ｇ）を得た。粗体をヘキサンおよびヘキサン／酢酸エチル＝３／１混合液で順次洗浄することにより、淡黄色固体として化合物６４－４（９５７ｍｇ，粗収率１０４％）を得た。

[1019] 化合物６４－４から化合物６４－５への合成は以下のとおりに行った。

[化480]



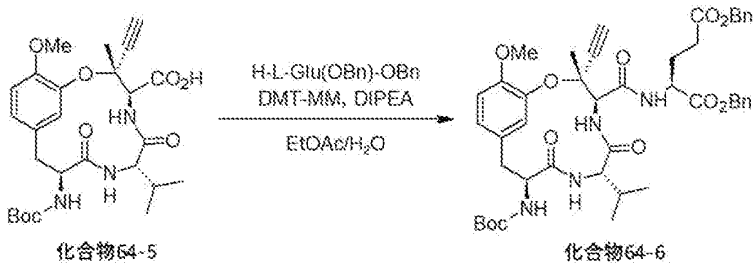
化合物６４－４（１．０ｅｑ．，９５７ｍｇ，１．８２ｍｍｏｌとして計算）のジクロロメタン（３６ｍＬ）溶液に、氷冷下でデス－マーチンペルヨ

ージナン（２．０ｅｑ．，１．５５ｇ，３．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応液を氷冷し、２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）混合液を加えてクエンチし、酢酸エチル（４０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）混合液で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとしてＡｌｄｅｈｙｄｅ（１．０２ｇ，粗収率１１１％）を得た。

Ａｌｄｅｈｙｄｅ（１．０ｅｑ．，１．０２ｇ，１．８２ｍｍｏｌとして計算）のアミレン（３ｍＬ）／ｔ－ブチルアルコール（１８ｍＬ）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（３．５ｅｑ．，９９７ｍｇ，６．３９ｍｍｏｌ）および８０％亜塩素酸ナトリウム（４．５ｅｑ．，９２８ｍｇ，８．２１ｍｍｏｌ）の水（４．５ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で２回分液洗浄後、水層を合一して酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、淡黄色アモルファスとして化合物６４－５（１．０４ｇ，粗収率１１０％）を得た。

[1020] 化合物６４－５から化合物６４－６への合成は以下のとおりに行った。

[化481]



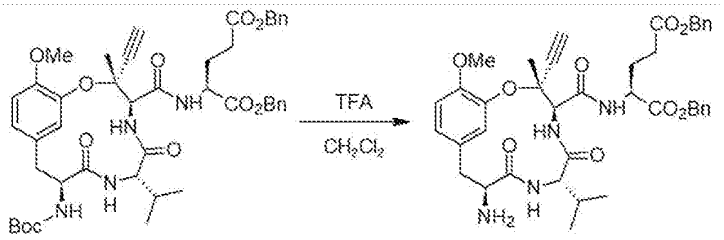
化合物64-5　　化合物64-6

化合物６４－５（１．０ｅｑ．，５１８ｍｇ，１．００ｍｍｏｌとして計

算）の酢酸エチル（１０ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、室温でＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，１．５ｅｑ．，５４７ｍｇ，１．５０ｍｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．４ｅｑ．，４０８μＬ，２．４０ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，４７０ｍｇ，１．７０ｍｍｏｌ）を加え、同温で３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、水層を合一して酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、黄色アモルファスとして粗体（９３５ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル２０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７１／２９～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物６４－６（４７０ｍｇ，収率５７％）を得た。

[1021]　化合物６４－６から化合物６４－７への合成は以下のとおりに行った。

[化482]



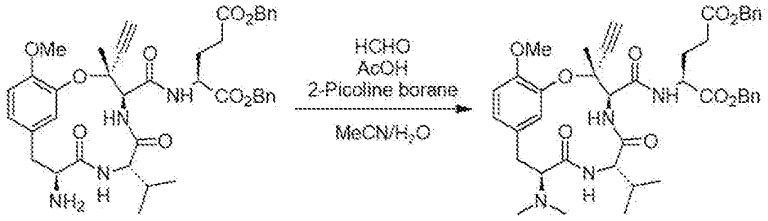
化合物64-6　　化合物64-7

化合物６４－６（１．０ｅｑ．，４７０ｍｇ，０．５６９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．７ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１３ｅｑ．，５６９μＬ，７．４４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。室温でＴＦＡ（１４ｅｑ．，６００μＬ，７．８４ｍｍｏｌ）を追加し、同温で１．５時間撹拌した。氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加えてクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネ

シウムをろ別して減圧濃縮し、白色固体として化合物６４－７（３６９ｍｇ，収率８９％）を得た。

[1022] 化合物６４－７から化合物６４－８への合成は以下のとおりに行った。

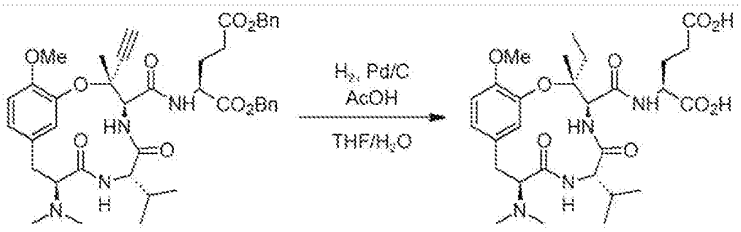
[化483]



化合物６４－７（１．０ｅｑ．，３６８ｍｇ，０．５０７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に、室温で３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０ｅｑ．，４１１μＬ，５．９６ｍｍｏｌ）および酢酸（２．０ｅｑ．，５８．０μＬ，１．０１ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。氷冷下で２－ピコリンボラン（２．６ｅｑ．，１４２ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で３０分間撹拌した。氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えてクエンチした。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別して減圧濃縮し、淡黄色アモルファスとして粗体（４２３ｍｇ）を得た。粗体を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：NH_2シリカゲル１５ｇ，クロロホルム／メタノール＝１００／０～９０／１０、２回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００→酢酸エチル／アセトニトリル＝１００／０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６４－８（１８５ｍｇ）を得た。

[1023] 化合物６４－８から化合物６４への合成は以下のとおりに行った。

[化484]



化合物64-8　　化合物64

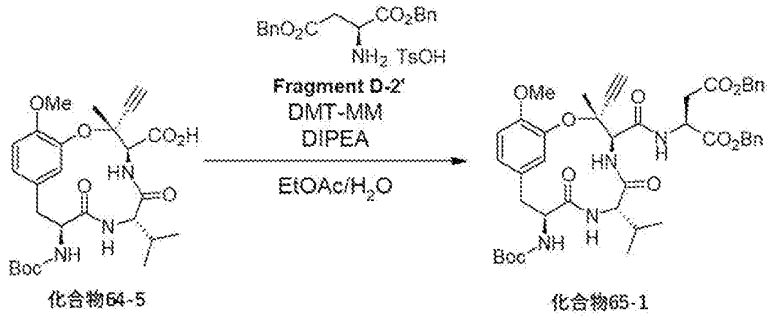
化合物６４－８（１．０ｅｑ．，１８４ｍｇ，０．２４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）／水（７５０μＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，３５μＬ，１．２２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。その後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャットＮＸタイプ，５０％含水品，９．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１８時間撹拌した。反応液に酢酸（３ｍＬ）を加え、セライトろ過により触媒をろ別した。ろ液を０．４５μｍのフィルターに通した後、減圧濃縮して淡黄色固体として粗体（１７０ｍｇ）を得た。粗体を水およびアセトニトリルで順次洗浄することにより、白色固体として化合物６４の酢酸塩（７１．２ｍｇ，収率５０％，純度９６．５％）を得た。

[1024] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ６．９４－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，　８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，　１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，　１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８７（ｓ，６Ｈ），２．７０（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，　１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．５９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[1025] （実施例４４：化合物６５の合成）

化合物６４－５から化合物６５－１への合成は以下のとおりに行った。

[化485]

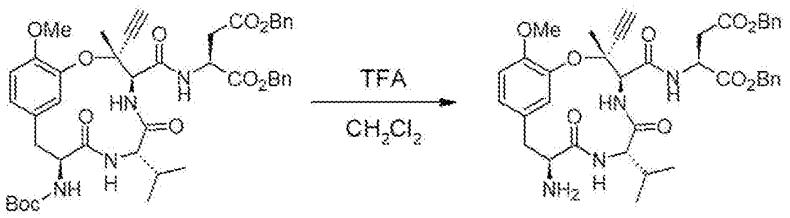


化合物64-5　　化合物65-1

化合物６４－５（１．０ｅｑ．，５２０ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（７ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、室温下でＬ－アスパラギン酸ジベンジルエステルｐ－トルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２’，１．５ｅｑ．，７３０ｍｇ，１．５ｍｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でＤＩＰＥＡ（２．５ｅｑ．，４３０μＬ，２．５ｍｍｏｌ）およびＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，４７３ｍｇ，１．７ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３．５時間撹拌した。反応液を１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で３回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮した。濃縮残渣にヘキサン／酢酸エチル＝１／１混合液を加え、生じた白色固体をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（７３９ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH_2シリカゲル３０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物６５－１（５０９ｍｇ，収率６３％）を得た。

[1026]　化合物６５－１から化合物６５－２への合成は以下のとおりに行った。

[化486]

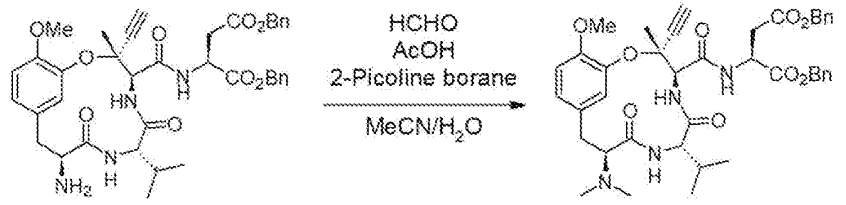


化合物65-1　　化合物65-2

窒素雰囲気下、化合物６５－１（１．０ｅｑ．，５０９ｍｇ，６２６μｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、氷冷下でＴＦＡ（２０．９ｅｑ．，１ｍＬ，１３．１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として化合物６５－２（４２８ｍｇ、粗収率９６％）を得た。

[1027] 化合物６５－２から化合物６５－３への合成は以下のとおりに行った。

[化487]

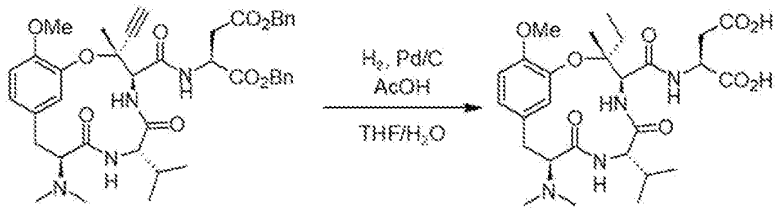


化合物65-2　　化合物65-3

化合物６５－２（１．０ｅｑ．，４２８ｍｇ，６００μｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に、室温で３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０．３ｅｑ．，５００μＬ，６．２ｍｍｏｌ）および酢酸（２．５ｅｑ．，８６μＬ，１．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。次に氷冷下で、２－ピコリンボラン（２．２ｅｑ．，１４１ｍｇ，１．３ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で１時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（４７１ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６５－３（２６１ｍｇ，二段階収率５９％）を得た。

[1028] 化合物６５－３から化合物６５への合成は以下のとおりに行った。

[化488]



化合物65-3　　化合物65

窒素雰囲気下、化合物６５－３（１．０ｅｑ．，２５９ｍｇ，３４９μｍｏｌ）のＴＨＦ（２．８ｍＬ）／水（０．７ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．１００μＬ，１．７ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。その後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１３．１ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で１８時間撹拌した。反応液中に生じた白色固体が溶解するまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、セライトろ過により触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮して白色固体を得た。この固体が溶解するまで５％酢酸水溶液を加え、再度減圧濃縮して乾固させた。次いで、この固体が溶解するまで水を加えた後、白色固体が析出し始めるまで減圧濃縮し、この濃縮液をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９９／１～６０／４０）し、白色固体として化合物６５と反応中間体の混合物（１２５ｍｇ）を得た。

[1029]（再反応）

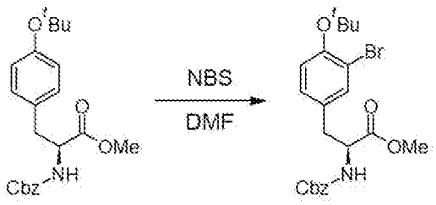
窒素雰囲気下、上記混合物（１２５ｍｇ）の酢酸（１ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，７．０ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、室温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣に少量の水を加えて、再度減圧濃縮することで生じた白色固体をろ別し、氷冷した水およびアセトニトリルで順次洗浄することで白色固体として化合物６５（３２．９ｍｇ，収率５６％，ＬＣ純度９７．０％）を得

た。

[1030] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９２－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８６（ｓ，６Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，３Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１，７２－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．５８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

[1031] （実施例４５：Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６の合成）

[化489]

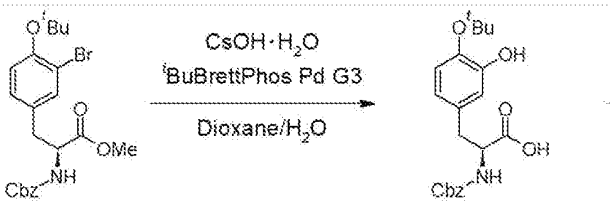


A16-1 A16-2

窒素気流下、Ａ１６－１（１．０ｅｑ．，９．００ｇ，２３．３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４５ｍＬ）溶液に、室温でＮ－ブロモスクシンイミド（１．３ｅｑ．，５．４０ｇ，３０．３４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１８０ｍＬ）を加え、５％アスコルビン酸水溶液（１８０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１８０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１８０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１８０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して橙色油状物としてＡ１６－２（１１．００ｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％，ＤＭＦ０．５ｗｔ％含有，換算収率９９％）を得た。

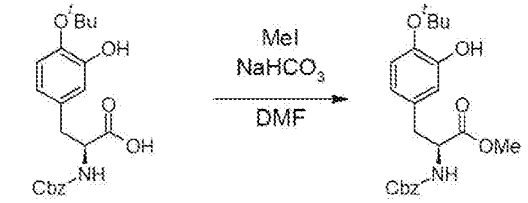
[1032]

[化490]



窒素気流下、Ａ１６－２（１．０ｅｑ．，５．４１ｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％，ＤＭＦ０．５ｗｔ％含有，１１．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４２ｍＬ）溶液に、室温で水酸化セシウム一水和物（５．０ｅｑ．，９．５４ｇ，５６．８１ｍｍｏｌ）の水（２３ｍＬ）溶液を加え、外温８０℃で０．５時間撹拌した。同温でｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０５ｅｑ．，０．４９ｇ，０．５７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）懸濁液を加え、同温で０．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に水（１１５ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１１５ｍＬ）で３回分液洗浄した。水層にクエン酸（７．４３ｇ，３８．６７ｍｍｏｌ）を加えて酢酸エチル（１１５ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、５％塩化ナトリウム水溶液（１１５ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して褐色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６_ＣＯＯＨ（３．９７ｇ，不純物含有）を得た。

[1033] [化491]



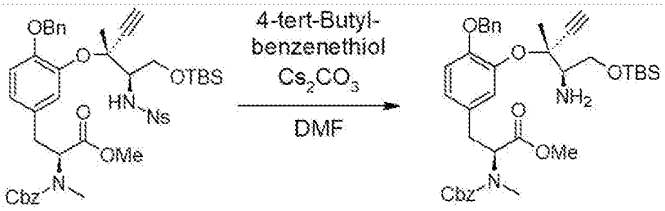
窒素気流下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６_ＣＯＯＨ（１．０ｅｑ．，３．９７ｇ，不純物含有，１１．３７ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（２３ｍＬ）溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム（４．０ｅｑ．，３．８２ｇ，４５

．４７ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（４．０ｅｑ．，６．４６ｇ，４５．５１ｍｍｏｌ）を加え、同温で２５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（８５ｍＬ）を加えて５％塩化ナトリウム水溶液（８５ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（４．２１ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、橙色粘体としてＦｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６（３．５６ｇ，酢酸エチル０．５ｗｔ％含有，Ａ１６－２から２段階の換算収率７８％）を得た。

[1034]　（実施例４６：化合物６７の合成）

化合物３５－１から化合物６７－１への合成は以下のように行った。

[化492]



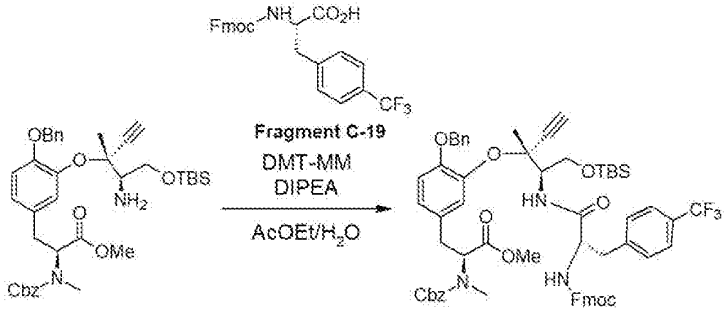
化合物35-1　　化合物67-1

窒素気流下、化合物３５－１（１．０ｅｑ．，２．６０ｇ，酢酸エチル２．３ｗｔ％含有，２．９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１３ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．２ｅｑ．，１．１６ｇ，３．５６ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．２ｅｑ．，０．５９ｇ，３．５５ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。同温で炭酸セシウム（０．２ｅｑ．，０．２０ｇ，０．６１ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（０．２ｅｑ．，０．１０ｇ，０．６０ｍｍｏｌ）を加え、さらに１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（６０ｍＬ）を加え、水（６０ｍＬ）で２回、５％塩化ナトリウム水溶液（６０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３．２９ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～５０／５０）し、黄色油

状物として化合物６７－１（１．９９ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，換算収率９７％）を得た。

[1035] 化合物６７－１から化合物６７－２への合成は以下のように行った。

[化493]

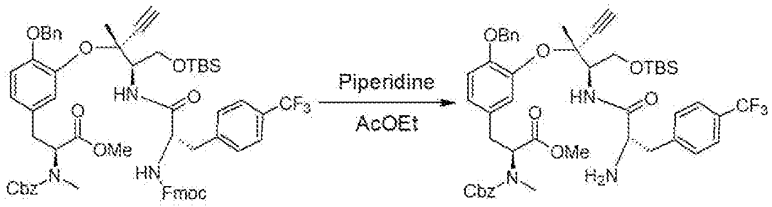


化合物67-1　　化合物67-2

窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．６５ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，０．９３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６．５ｍＬ）／水（２．０ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－４－トリフルオロメチルフェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１９，１．５ｅｑ．，０．６４ｇ，１．４１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，９５μＬ，０．５６ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．５２ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌した。セライトろ過により不溶解物をろ別した後、ろ過残渣を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色粘体として化合物６７－２（１．５０ｇ，不純物を含有）を得た。

[1036] 化合物６７－２から化合物６７－３への合成は以下のように行った。

[化494]

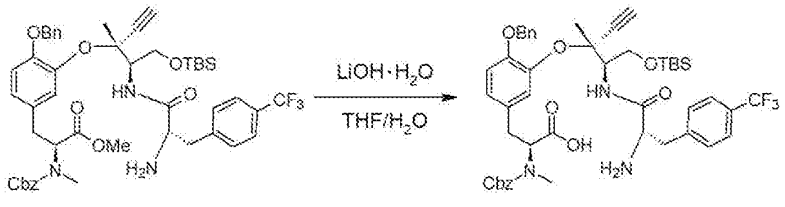


化合物67-2　　化合物67-3

窒素気流下、化合物６７－２（１．０ｅｑ．，１．５０ｇ，不純物を含有，０．９３ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．７９ｇ，９．２８ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（０．９６ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６７－３（８４９ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1037]　化合物６７－３から化合物６７－４への合成は以下のように行った。

[化495]



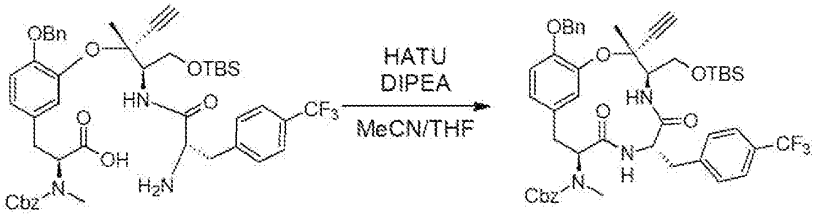
化合物67-3　　化合物67-4

窒素気流下、化合物６７－３（１．０ｅｑ．，８２４ｍｇ，酢酸エチル１．９ｗｔ％含有，０．９０ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（２．２ｍＬ）／水（１．１ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，７６ｍｇ，１．８１ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。氷冷下

で５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６７－４（８０５ｍｇ，酢酸０．１ｗｔ％，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1038] 化合物６７－４から化合物６７－５への合成は以下のように行った。

[化496]

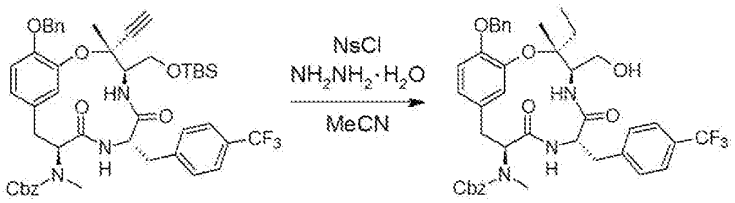


化合物67-4　　化合物67-5

窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．７１ｇ，４．５０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（８９０ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，１．１６ｇ，８．９７ｍｍｏｌ）を加え、同温で化合物６７－４（１．０ｅｑ．，８０１ｍｇ，酢酸０．１ｗｔ％，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，０．９０ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに０．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．１３ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、黄色アモルファスとして化合物６７－５（３５２ｍｇ，酢酸エチル１．０ｗｔ％含有，化合物６７－２からの換算収率４５％）を得た。

[1039] 化合物６７－５から化合物６７－６への合成は以下のように行った。

[化497]



化合物67-5　　化合物67-6

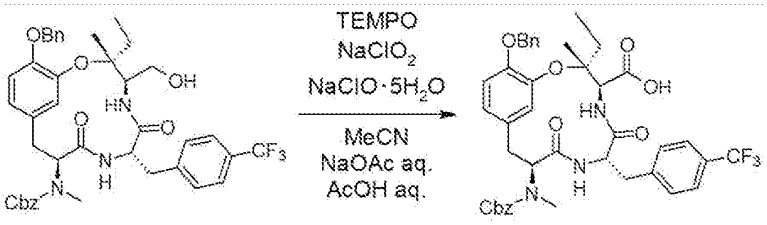
窒素気流下、化合物６７－５（１．０ｅｑ．，１８７ｍｇ，酢酸エチル１．０ｗｔ％含有，０．２２ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（３．０ｅｑ．，１４３ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３．８ｍＬ）溶液に氷冷下でヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，６３μＬ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら７４時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物６７－６を主とする混合物（２２２ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物６７－６を主とする混合物（１．０ｅｑ．，２２２ｍｇ，０．２２ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（３．０ｅｑ．，１４３ｍｇ，０．６５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３．８ｍＬ）溶液に氷冷下でヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，６３μＬ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２８０ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００，２回目：逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９０／１０～０／１

００）し、目的物を含む画分を合一した後、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加えて減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６７－６（１００ｍｇ，酢酸エチル１．８ｗｔ％含有，換算収率６１％）を得た。

[1040] 化合物６７－６から化合物６７－７への合成は以下のように行った。

[化498]

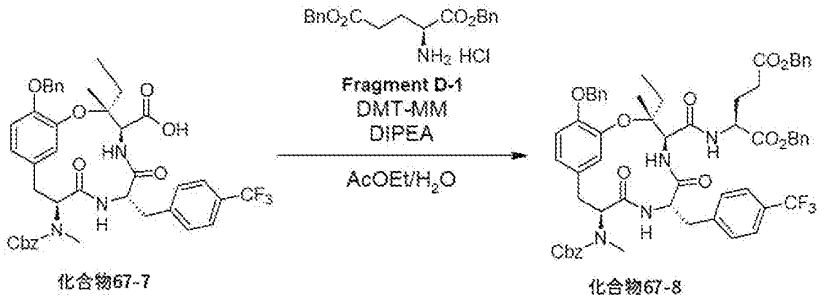


化合物67-6 化合物67-7

窒素気流下、化合物６７－６（１．０ｅｑ．，１１６ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１．５６ｍＬ）溶液に、室温で１Ｍ酢酸ナトリウム水溶液（０．５２ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．２６ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，１．２ｍｇ，７．６８μｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，３４ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，１．５ｍｇ，９．１２μｍｏｌ）を加え、同温で２３時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（４ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（４ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６７－７（１２５ｍｇ）を得た。

[1041] 化合物６７－７から化合物６７－８への合成は以下のように行った。

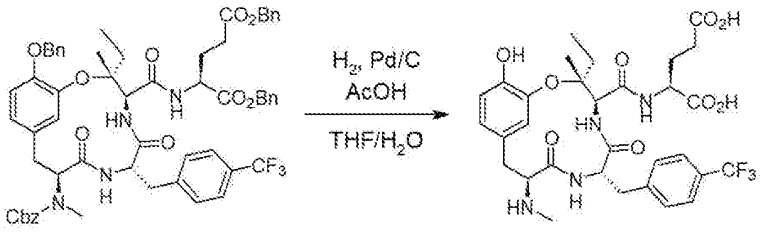
[化499]



窒素気流下、化合物６７－７（１．０ｅｑ．，１２２ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，１０８ｍｇ，０．３０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．２ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，８４μＬ，０．４９ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，１１２ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した後、室温で１４時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２４３ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０，２回目：逆相シリカゲル３０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６７－８（１３９ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，化合物６７－６からの換算収率８４％）を得た。

[1042]　化合物６７－８から化合物６７への合成は以下のように行った。

[化500]



化合物67-8　　化合物67

窒素気流下、化合物６７－８（１．０ｅｑ．，８４ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，０．０７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６８ｍＬ）／水（０．４２ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２２μＬ，０．３８５ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１６．８ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１７時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して粗体（５１．７ｍｇ）を得た。

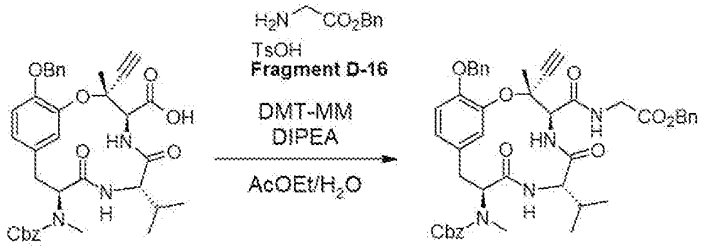
同様の操作で化合物６７－８（５０ｍｇ）から得た粗体（２７．５ｍｇ）と上記粗体を合一し、アセトニトリル（３ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に溶解させた後に減圧濃縮した。濃縮残渣に酢酸エチル（２ｍＬ）を加えて超音波照射した後、固体をろ取することで白色固体として化合物６７（５８．３ｍｇ，酢酸１．３ｗｔ％含有，換算収率７０％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９８．１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．８４（ｍ，３Ｈ），４．８９－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１８（ｍ，５Ｈ），２．０９－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1043]　（実施例４７：化合物６８の合成）

化合物１－７から化合物６８－１への合成は以下のように行った。

[化501]



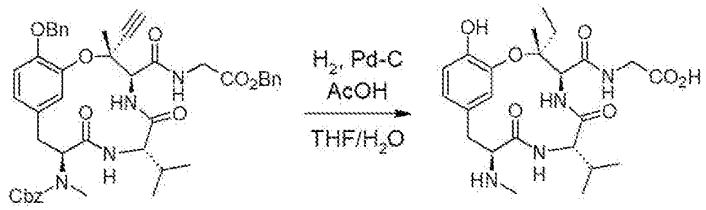
化合物1-7　　化合物68-1

窒素気流下、化合物１－７（１．０ｅｑ．，７８ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）およびＬ－グリシンベンジルエステル　ｐ－トルエンスルホン酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１６，１．５ｅｑ．，６２ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（０．８ｍＬ）／水（０．２４ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５ｅｑ．，５２μＬ，０．３０ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，６７ｍｇ，０．２１ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した後、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１０９ｍｇ）を得た。

同様の操作で化合物１－７（２０ｍｇ）から得られた粗体（２８ｍｇ）と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物６８－１（１０２ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，換算収率８３％）を得た。

[1044]　化合物６８－１から化合物６８への合成は以下のように行った。

[化502]



化合物68-1　　化合物68

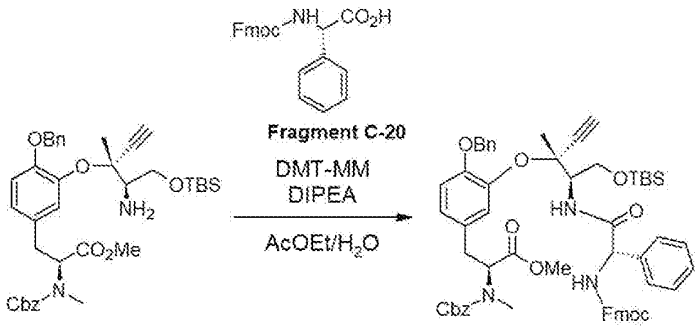
窒素雰囲気下、化合物６８－１（１．０ｅｑ．，９９ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，０．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）懸濁液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，３５μＬ，０．６１ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，９．９ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１５．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（６２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～９０／１０）した後、凍結乾燥して白色固体として化合物６８（３６．０ｍｇ，収率６１％，ＬＣ純度９８．３％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９５－６．８３（ｍ，３Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．７７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

[1045]　（実施例４８：化合物６９の合成）

化合物６７－１から化合物６９－１への合成は以下のように行った。

[化503]

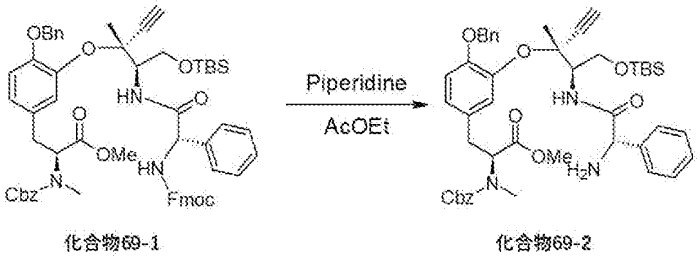


化合物67-1　　化合物69-1

窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．６５ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，０．９３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６．５ｍＬ）／水（２．０ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－Ｌ－フェニルグリシン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－２０，１．５ｅｑ．，０．５２ｇ，１．３９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，９５μＬ，０．５６ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．５２ｇ，１．６０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。セライトろ過により不溶解物をろ別した後、ろ過残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回洗浄した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６９－１（１．１３ｇ，不純物を含有）を得た。

[1046]　化合物６９－１から化合物６９－２への合成は以下のように行った。

[化504]

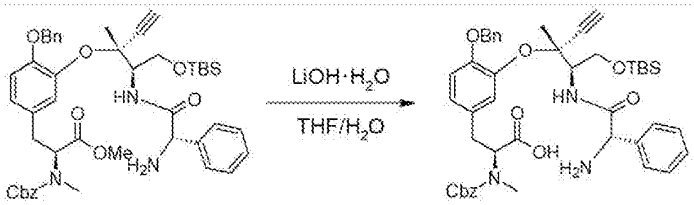


化合物69-1　　化合物69-2

窒素気流下、化合物６９－１（１．０ｅｑ．，１．１３ｇ，不純物を含有，０．９３ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に、室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．７９ｇ，９．２８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（０．８８ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物６９－２（７６９ｍｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，化合物６７－１からの換算収率９９％）を得た。

[1047] 化合物６９－２から化合物６９－３への合成は以下のように行った。

[化505]

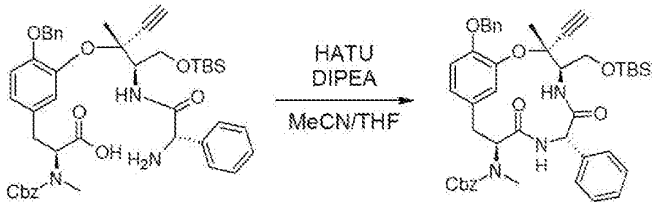


化合物69-2　　化合物69-3

窒素気流下、化合物６９－２（１．０ｅｑ．，７６６ｍｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，０．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．２ｍＬ）／水（１．１ｍＬ）混合液に、室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，７７ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６９－３（７９６ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．８ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1048] 化合物６９－３から化合物６９－４への合成は以下のように行った。

[化506]

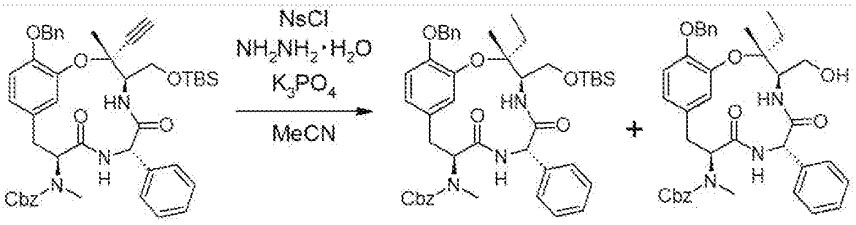


化合物69-3　　化合物69-4

窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．７３ｇ，４．５５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（９００ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，１．１８ｇ，９．１３ｍｍｏｌ）を加え、次いで同温で化合物６９－３（１．０ｅｑ．，７９０ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．８ｗｔ％含有，０．９１ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに２．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１．１０ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、黄色アモルファスとして化合物６９－４（４０７ｍｇ，酢酸エチル１．６ｗｔ％含有，化合物６９－２からの換算収率５７％）を得た。

[1049]　化合物６９－４から化合物６９－５および化合物６９－６への合成は以下のように行った。

[化507]



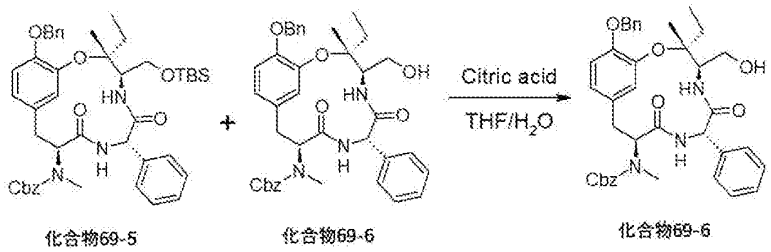
化合物69-4　　化合物69-5　　化合物69-6

窒素気流下、化合物６９－４（１．０ｅｑ．，２５０ｍｇ，酢酸エチル１．６ｗｔ％含有，０．３２ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４２２ｍｇ，１．９０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，５３８ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，９２μＬ，１．８９ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色固体として化合物６９－５を主とする混合物（２９３ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物６９－５を主とする混合物（１．０ｅｑ．，２９３ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４２２ｍｇ，１．９０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，５３８ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，９２μＬ，１．８９ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２０時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色固体として化合物６９－５と化合物６９－６の混合物（３０３ｍｇ）を得た。

[1050] 化合物６９－５から化合物６９－６への合成は以下のように行った。

[化508]

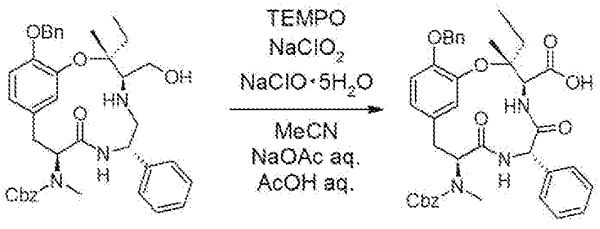


化合物69-5　　化合物69-6　　化合物69-6

窒素気流下、化合物６９－５と化合物６９－６の混合物（１．０ｅｑ．，３６８ｍｇ，０．３８ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（６ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，７３１ｍｇ，３．８０ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で１９．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３４８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、黄色アモルファスとして化合物６９－６（２４７ｍｇ，酢酸エチル３．５ｗｔ％含有，化合物６９－４からの換算収率９４％）を得た。

[1051] 化合物６９－６から化合物６９－７への合成は以下のように行った。

[化509]



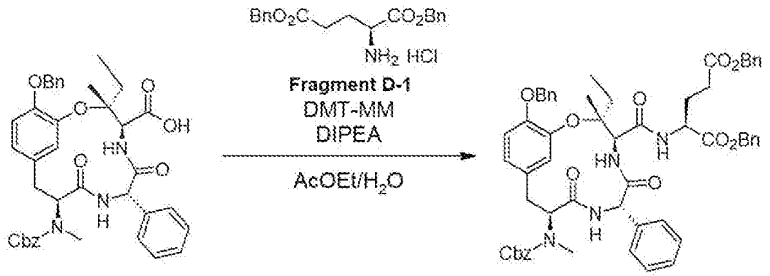
化合物69-6　　化合物69-7

窒素気流下、化合物６９－６（１．０ｅｑ．，２８３ｍｇ，０．４１ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４．２ｍＬ）溶液に、室温で１Ｍ　酢

酸ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．７ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，３．２ｍｇ，０．０２０ｍｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，９１ｍｇ，０．８２ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，４．０ｍｇ，０．０２４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回で分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物６９－７（２８８ｍｇ，酢酸エチル５．６ｗｔ％含有，換算収率９８％）を得た。

[1052]　化合物６９－７から化合物６９－８への合成は以下のように行った。

[化510]



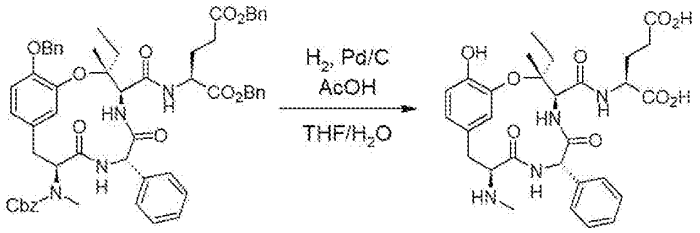
化合物69-7　　化合物69-8

窒素気流下、化合物６９－７（１．０ｅｑ．，７２ｍｇ，酢酸エチル５．６ｗｔ％含有，０．１０ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，７３ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（０．９ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，５６μＬ，０．３３ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，７５ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間、室温で１３．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナ

トリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２４３ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、白色固体として化合物６９－８（８２ｍｇ，酢酸エチル及び不純物含有，見かけ収率８３％）を得た。

[1053] 化合物６９－８から化合物６９への合成は以下のように行った。

[化511]



化合物69-8　　化合物69

窒素気流下、化合物６９－８（１．０ｅｑ．，７８ｍｇ，酢酸エチル及び不純物含有，０．０７９ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１．６８ｍＬ）／水（０．４２ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２３μＬ，０．４０２ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１５．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換後、同温で１８時間撹拌した。同温で１０％パラジウム－炭素（Ｎエヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，７．８ｍｇ）を加えてさらに１時間撹拌した後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（５０．８ｍｇ）を得た。粗体にアセトニトリル（５ｍＬ）を加えて超音波照射した後、固体をろ取することで白色固体として化合物６９（３２．７ｍｇ，酢酸０．５ｗｔ％含有，換算収率７１％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９４．３％）を得た。

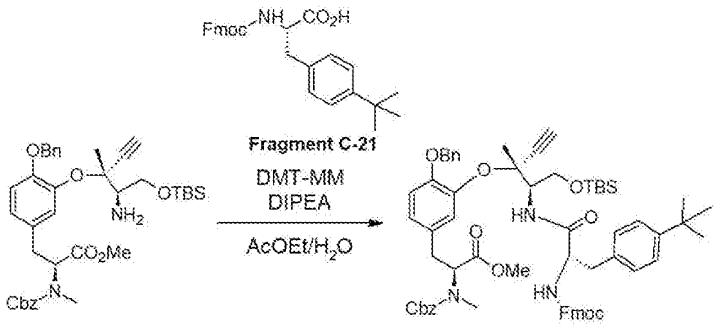
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．４４（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝

８．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｓ，３Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1054] （実施例４９：化合物７０の合成）

化合物６７－１から化合物７０－１への合成は以下のように行った。

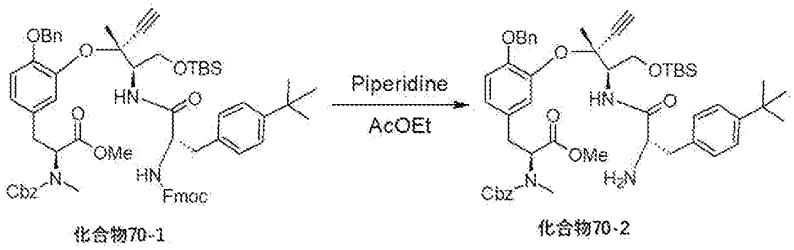
[化512]



窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．５８ｇ，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，０．８３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５．８ｍＬ）／水（１．８ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－４－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｌ－フェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－２１，１．５ｅｑ．，０．５５ｇ，１．２４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，８５μＬ，０．５０ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．４６ｇ，１．４１ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応混合物に５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７０－１（１．１７ｇ，不純物を含有）を得た。

[1055] 化合物７０－１から化合物７０－２への合成は以下のように行った。

[化513]

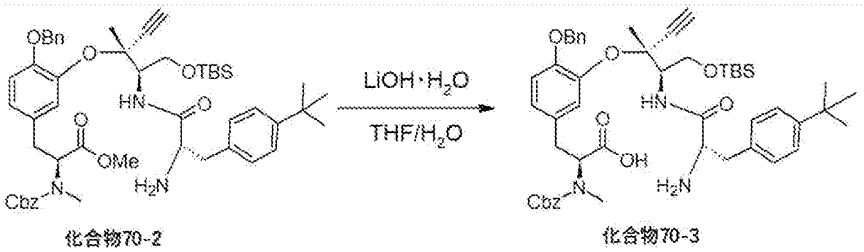


化合物70-1 化合物70-2

窒素気流下、化合物７０－１（１．０ｅｑ．，１．１７ｇ，不純物を含有，０．８３ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（５ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．７１ｇ，８．３４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７９９ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物７０－２（７０９ｍｇ，酢酸エチル２．０ｗｔ％含有，化合物６７－１からの換算収率９５％）を得た。

[1056] 化合物７０－２から化合物７０－３への合成は以下のように行った。

[化514]



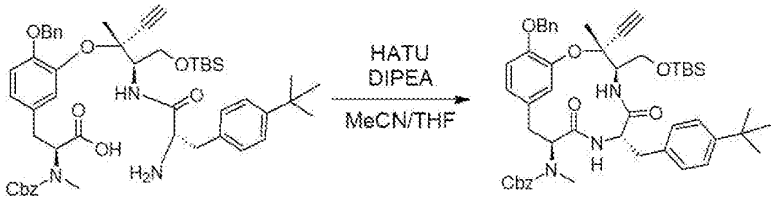
化合物70-2 化合物70-3

窒素気流下、化合物７０－２（１．０ｅｑ．，７０５ｍｇ，酢酸エチル２．０ｗｔ％含有，０．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．０ｍＬ）／水（１．０ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，６６ｍｇ，

１．５７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で１回分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７０－３（７１６ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル２．７ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1057] 化合物７０－３から化合物７０－４への合成は以下のように行った。

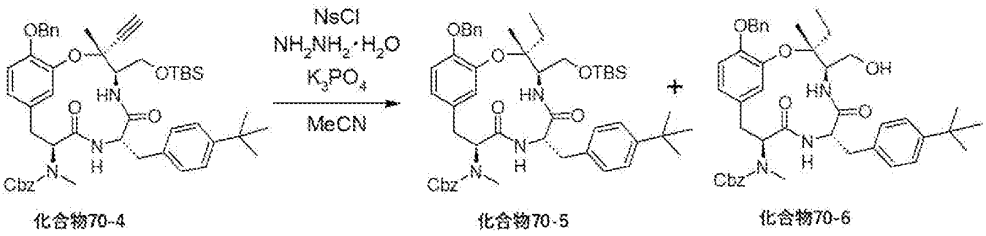
[化515]



窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．４９ｇ，３．９２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７７０ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，１．０１ｇ，７．８１ｍｍｏｌ）を加え、次いで同温で化合物７０－３（１．０ｅｑ．，７１３ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル２．７ｗｔ％含有，０．７８ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９０４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、淡黄色アモルファスとして化合物７０－４（３６１ｍｇ，酢酸エチル０．２ｗｔ％含有，化合物７０－２からの換算収率５４％）を得た。

[1058] 化合物７０－４から化合物７０－５および化合物７０－６への合成は以下のように行った。

[化516]



化合物70-4 化合物70-5 化合物70-6

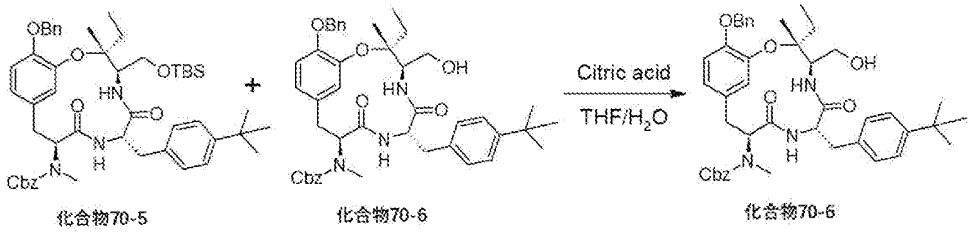
窒素気流下、化合物７０－４（１．０ｅｑ．，３５７ｍｇ，酢酸エチル０．２ｗｔ％含有，０．４２ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，５６０ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６．６ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，７１５ｍｇ，３．３７ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，１２３μＬ，２．５３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７０－５を主とする混合物（３７６ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７０－５を主とする混合物（１．０ｅｑ．，３７６ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，５６０ｍｇ，２．５３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（６．６ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，７１５ｍｇ，３．３７ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，１２３μＬ，２．５３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２０時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファ

スとして化合物７０－５と化合物７０－６の混合物（４２３ｍｇ）を得た。

[1059] 化合物７０－５から化合物７０－６への合成は以下のように行った。

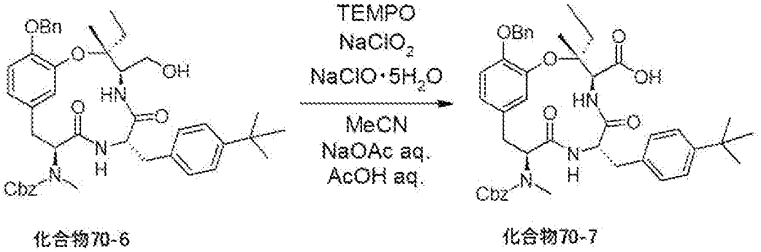
[化517]



窒素気流下、化合物７０－５と化合物７０－６の混合物（１．０ｅｑ．，４２３ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（６．６ｍＬ）／水（３．３ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，８０９ｍｇ，４．２１ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（４０８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物７０－６（２８７ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，化合物７０－４からの換算収率９０％）を得た。

[1060] 化合物７０－６から化合物７０－７への合成は以下のように行った。

[化518]

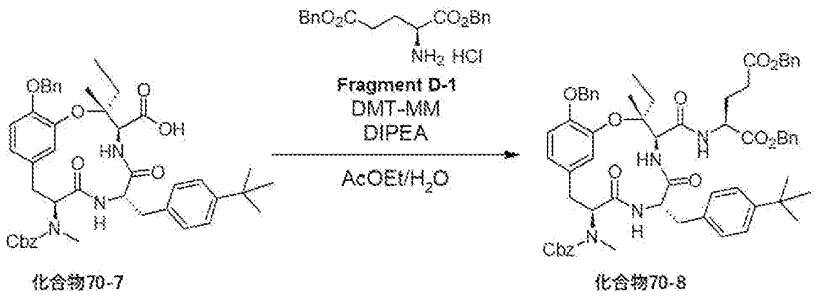


窒素気流下、化合物７０－６（１．０ｅｑ．，２８３ｍｇ，酢酸エチル２

．５ｗｔ％含有，０．３８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３．９ｍＬ）溶液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．６５ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，２．９ｍｇ，０．０１９ｍｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，８４ｍｇ，０．７６ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，３．７ｍｇ，０．０２２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１７．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７０－７（２８６ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，換算収率９９％）を得た。

[1061]　化合物７０－７から化合物７０－８への合成は以下のように行った。

[化519]

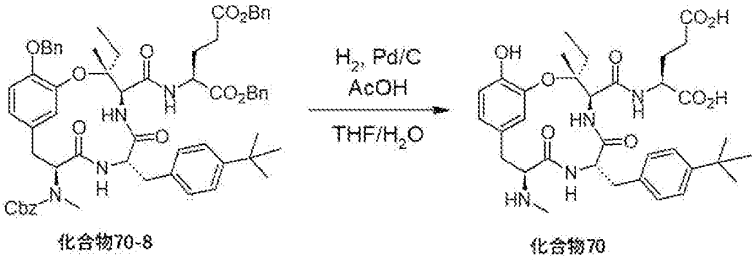


窒素気流下、化合物７０－７（１．０ｅｑ．，１４０ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，０．１８ｍｍｏｌ）、Ｌ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，１３２ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．５ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，１０２μＬ，０．６０ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，１３６ｍｇ，０．４２ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間、室温で１９時間撹拌し

た。反応混合物に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３００ｍｇ）を２回フラッシュシリカゲルカラム精製（１回目：順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０，２回目：逆相シリカゲル３０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物７０－８（１６６ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，換算収率８５％）を得た。

[1062] 化合物７０－８から化合物７０への合成は以下のように行った。

[化520]



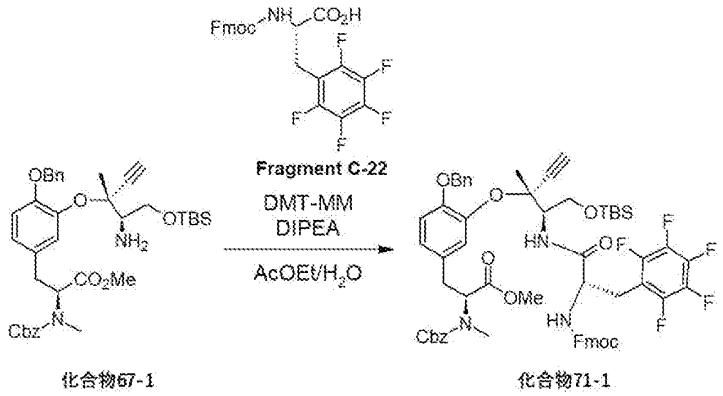
窒素気流下、化合物７０－８（１．０ｅｑ．，１６１ｍｇ，酢酸エチル１．７ｗｔ％含有，０．１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．２ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，４３μＬ，０．７５ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，３２．２ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で２３時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（９０．０ｍｇ）を得た。粗体にアセトニトリル（５ｍＬ）を加えて超音波照射した後、固体をろ取することで白色固体として化合物７０（７６．１ｍｇ，収率７８％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９７．５％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０２－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．２Ｈｚ

，１Ｈ），３．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１５－１．８３（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，９Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

[1063] （実施例５０：化合物７１の合成）

化合物６７－１から化合物７１－１への合成は以下のように行った。

[化521]

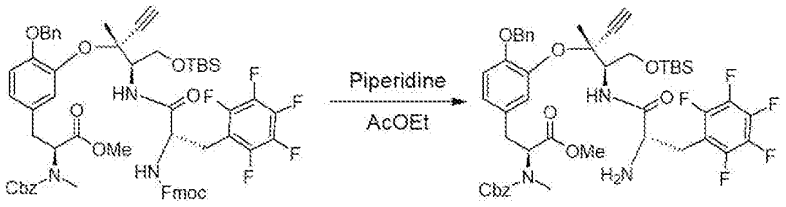


窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．４０ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有）の酢酸エチル（４．０ｍＬ）／水（１．２ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－２，３，４，５，６－ペンタフルオロ－Ｌ－フェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－２２，１．５ｅｑ．，０．４２ｇ，０．８８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，５９μＬ，０．３５ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．３２ｇ，０．９８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。セライトろ過により不溶解物をろ別した後、ろ過残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回洗浄した。ろ液を５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７１－１（

７８４ｍｇ，不純物を含有）を得た。

[1064] 化合物７１－１から化合物７１－２への合成は以下のように行った。

[化522]

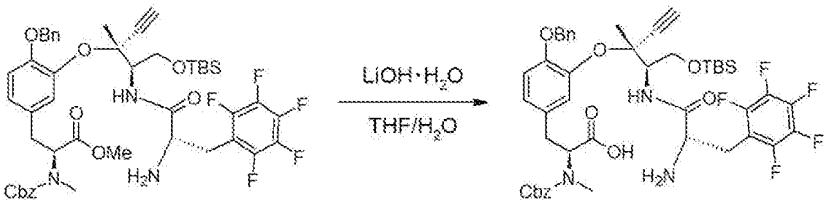


化合物71-1 化合物71-2

窒素気流下、化合物７１－１（１．０ｅｑ．，７８１ｍｇ，不純物を含有，０．５８ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（３．５ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．５７４ｍＬ，５．８０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（５７８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物７１－２（５１３ｍｇ，酢酸エチル５．１ｗｔ％含有，化合物６７－１からの換算収率９２％）を得た。

[1065] 化合物７１－２から化合物７１－３への合成は以下のように行った。

[化523]



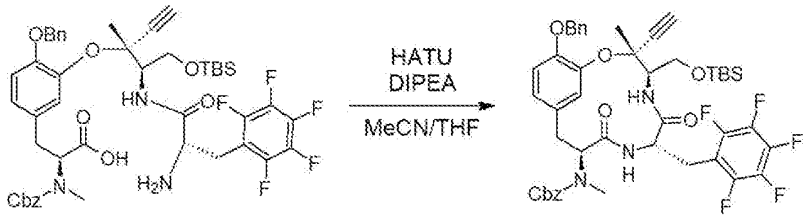
化合物71-2 化合物71-3

窒素気流下、化合物７１－２（１．０ｅｑ．，５１０ｍｇ，酢酸エチル５．１ｗｔ％含有，０．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．４ｍＬ）／水（０．７

ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，４５ｍｇ，１．０７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。氷冷下で５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物７１－３（５０５ｍｇ，酢酸０．４ｗｔ％，酢酸エチル２．６ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1066] 化合物７１－３から化合物７１－４への合成は以下のように行った。

[化524]



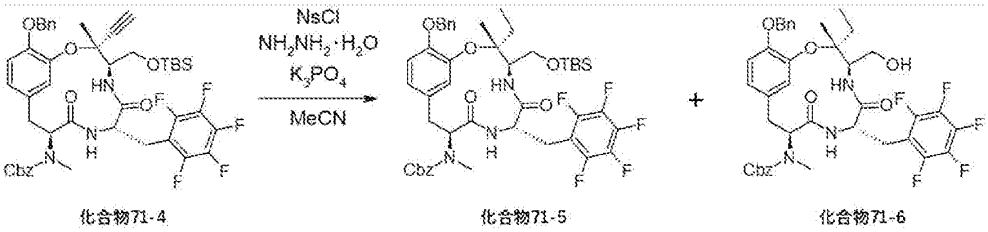
化合物71-3　　化合物71-4

気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．００ｇ，２．６３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５２０ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，０．６８ｇ，５．２６ｍｍｏｌ）を加え、次いで同温で化合物７１－３（１．０ｅｑ．，５００ｍｇ，酢酸０．４ｗｔ％，酢酸エチル２．６ｗｔ％含有，０．５３ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（４ｍＬ）／ＴＨＦ（４ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに２時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（５６８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、黄色アモルファスとして化合物７１－４（２４５ｍｇ，酢酸エチル０．２ｗｔ

％含有，化合物７１－２からの換算収率５３％）を得た。

[1067] 化合物７１－４から化合物７１－５および化合物７１－６への合成は以下のように行った。

[化525]



化合物71-4　化合物71-5　化合物71-6

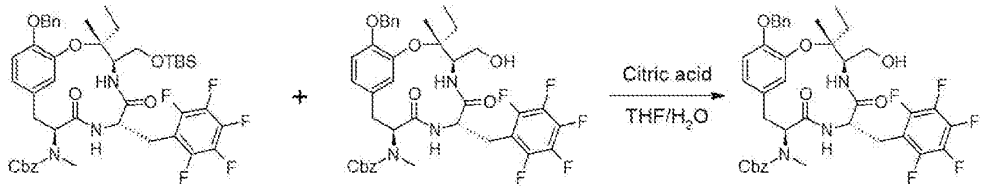
窒素気流下、化合物７１－４（１．０ｅｑ．，２４２ｍｇ，酢酸エチル０．２ｗｔ％含有，０．２７ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，３６５ｍｇ，１．６５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４．３ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，４６６ｍｇ，２．２０ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，８０μＬ，１．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１８．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７１－５を主とする混合物（２７５ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７１－５を主とする混合物（１．０ｅｑ．，２７５ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，３６５ｍｇ，１．６５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４．３ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，４６６ｍｇ，２．２０ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，８０μＬ，１．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１９．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色固体として化合物７１－５と化合物７１－６の混合物（２９５ｍｇ）を得た。

[1068] 化合物７１－５から化合物７１－６への合成は以下のように行った。

[化526]



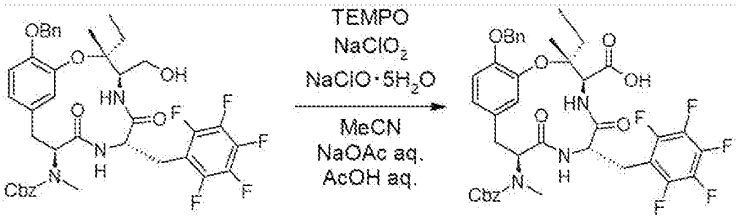
窒素気流下、化合物７１－５と化合物７１－６の混合物（１．０ｅｑ．，２９５ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（４．４ｍＬ）／水（２．２ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，５２６ｍｇ，２．７４ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で２１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７１－６を主とする混合物（２６６ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７１－６を主とする混合物（１．０ｅｑ．，２６６ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（４．４ｍＬ）／水（２．２ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，５２６ｍｇ，２．７４ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で２３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２５９ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色固体として化合物７１－

６（１８２ｍｇ，酢酸エチル０．６ｗｔ％含有，化合物７１－４からの換算収率８６％）を得た。

[1069] 化合物７１－６から化合物７１－７への合成は以下のように行った。

[化527]

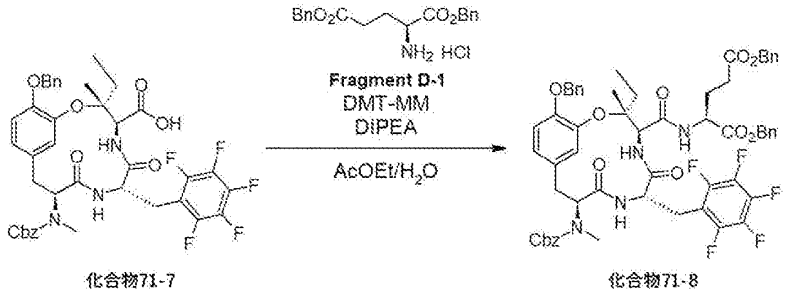


化合物71-6　　化合物71-7

窒素気流下、化合物７１－６（１．０ｅｑ．，１７９ｍｇ，酢酸エチル０．６ｗｔ％含有，０．２３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２．４ｍＬ）懸濁液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（０．８ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．４ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，１．８ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，５２ｍｇ，０．４７ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，２．３ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７１－７（１９４ｍｇ，酢酸エチル５．８ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1070] 化合物７１－７から化合物７１－８への合成は以下のように行った。

[化528]

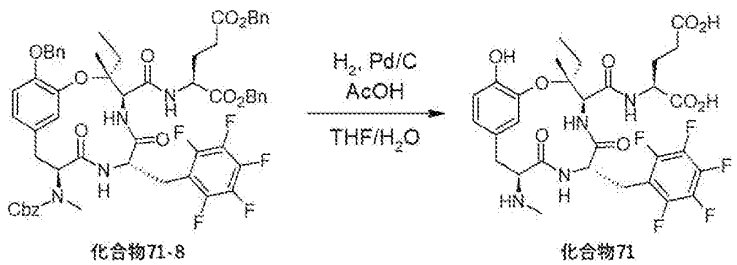


化合物71-7　　化合物71-8

窒素気流下、化合物７１－７（１．０ｅｑ．，９５ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，０．１１ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，８４ｍｇ，０．２３ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（０．９ｍＬ）／水（０．３ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，６３μＬ，０．３７ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，８７ｍｇ，０．２７ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した後、室温で２０時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（１７４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，水／アセトニトリル＝９０／１０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物７１－８（１１８ｍｇ，酢酸エチル０．９ｗｔ％含有，化合物７１－５からの換算収率９５％）を得た。

[1071]　化合物７１－８から化合物７１への合成は以下のように行った。

[化529]



化合物71-8　　化合物71

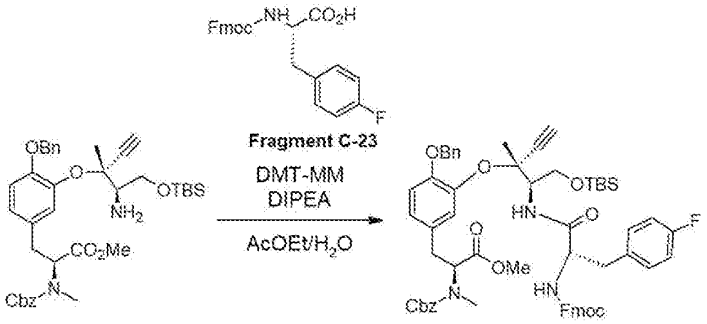
窒素気流下、化合物７１－８（１．０ｅｑ．，１１３ｍｇ，酢酸エチル０．９ｗｔ％含有，０．１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．２ｍＬ）／水（０．５５ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２９μＬ，０．５１ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２２．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で２３時間撹拌した。１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１１．３ｍｇ）を加えて同温でさらに４時間撹拌した後、セライトろ過により触媒をろ別した。ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（７１．７ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した後、減圧濃縮した。濃縮残渣を水（１０ｍＬ）に溶解させた後、凍結乾燥することで白色固体として化合物７１のＴＦＡ塩（５２．３ｍｇ，収率６４％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９９．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．９７－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．８８－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７５（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1072]　（実施例５１：化合物７２の合成）

化合物６７－１から化合物７２－１への合成は以下のように行った。

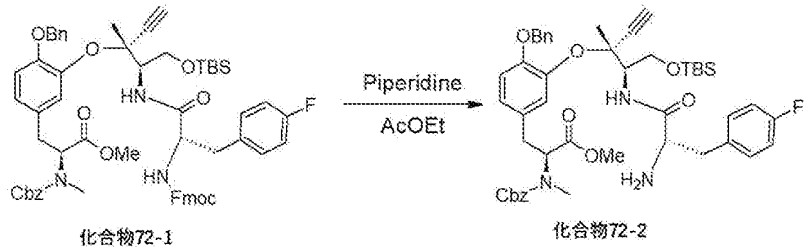
[化530]



窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．４５ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，０．６５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（４．５ｍＬ）／水（１．５ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－４－フルオロ－Ｌ－フェニルアラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－２３，１．５ｅｑ．，０．４０ｇ，０．９９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，６７μＬ，０．３９ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．３６ｇ，１．１０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物７２－１（８５１ｍｇ，不純物を含有）を得た。

[1073] 化合物７２－１から化合物７２－２への合成は以下のように行った。

[化531]

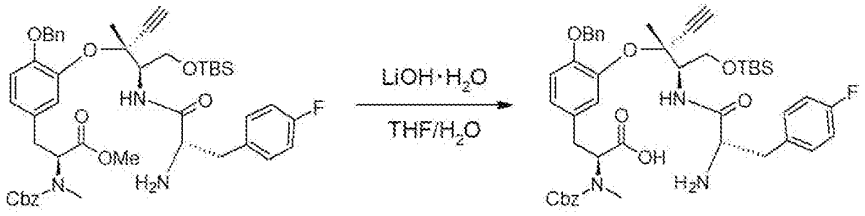


窒素気流下、化合物７２－１（１．０ｅｑ．，８４７ｍｇ，不純物を含有

，０．６５ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（４．０ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．６４６ｍＬ，６．５２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（６０６ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物７２－２（５６０ｍｇ，酢酸エチル９．０ｗｔ％含有，化合物６７－１からの換算収率９３％）を得た。

[1074] 化合物７２－２から化合物７２－３への合成は以下のように行った。

[化532]

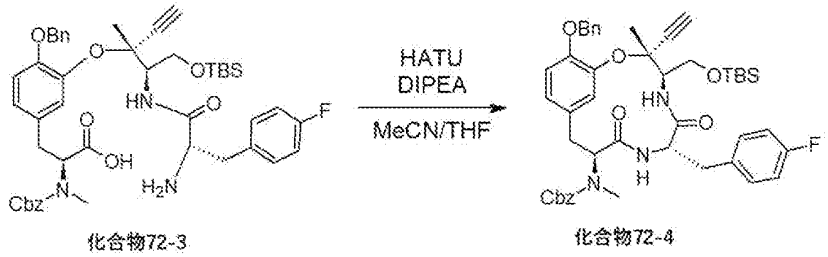


化合物72-2　　化合物72-3

窒素気流下、化合物７２－２（１．０ｅｑ．，５５７ｍｇ，酢酸エチル９．０ｗｔ％含有，０．６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，５１ｍｇ，１．２２ｍｍｏｌ）を加え、同温で３．５時間撹拌した。氷冷下で５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７２－３（５４７ｍｇ，酢酸０．５ｗｔ％，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1075] 化合物７２－３から化合物７２－４への合成は以下のように行った。

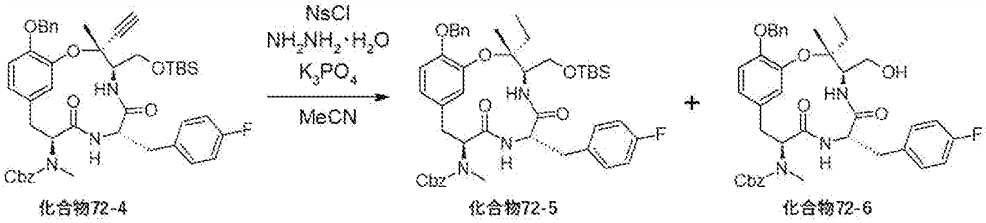
[化533]



窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．１４ｇ，３．００ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５９０ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，０．７７ｇ，５．９６ｍｍｏｌ）を加え、次いで同温で化合物７２－３（１．０ｅｑ．，５４２ｍｇ，酢酸０．５ｗｔ％，酢酸エチル３．３ｗｔ％含有，０．６０ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７０３ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、黄色アモルファスとして化合物７２－４（２９６ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，化合物７２－２からの換算収率６０％）を得た。

[1076] 化合物７２－４から化合物７２－５および化合物７２－６への合成は以下のように行った。

[化534]

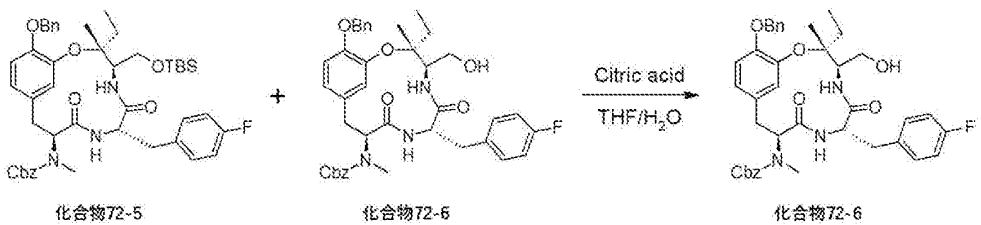


窒素気流下、化合物７２－４（１．０ｅｑ．，２９３ｍｇ，酢酸エチル０．７ｗｔ％含有，０．３６ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４７９ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５．６ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，６１１ｍｇ，２．８８ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，１０５μＬ，２．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７２－５を主とする混合物（３２２ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７２－５を主とする混合物（１．０ｅｑ．，３２２ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４７９ｍｇ，２．１６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５．６ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，６１１ｍｇ，２．８８ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，１０５μＬ，２．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１９．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色固体として化合物７２－５と化合物７２－６の混合物（３５１ｍｇ）を得た。

[1077] 化合物７２－５から化合物７２－６への合成は以下のように行った。

[化535]

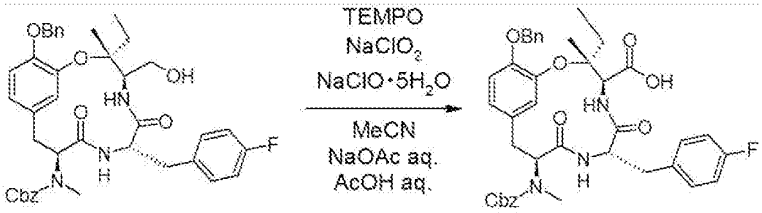


化合物72-5 化合物72-6 化合物72-6

窒素気流下、化合物７２－５と化合物７２－６の混合物（１．０ｅｑ．，３５１ｍｇ，０．３６ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（５．８ｍＬ）／水（２．９ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，６９２ｍｇ，３．６０ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で２３．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３４１ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物７２－６（２４７ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，化合物７２－４からの換算収率９３％）を得た。

[1078] 化合物７２－６から化合物７２－７への合成は以下のように行った。

[化536]



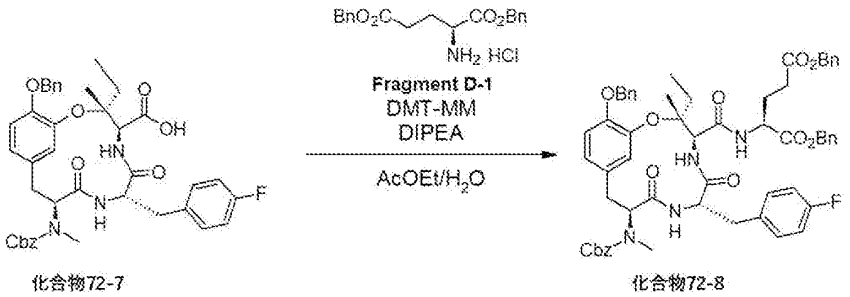
化合物72-6　　化合物72-7

窒素気流下、化合物７２－６（１．０ｅｑ．，２４４ｍｇ，酢酸エチル５．０ｗｔ％含有，０．３３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３．６ｍＬ）溶液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（１．２ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．６ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，２．６ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，７４ｍｇ，０．６７ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，３．３ｍｇ，０．０２０ｍｍｏｌ）を加え、同温で２０時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１

回、５％クエン酸水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７２－７（２４１ｍｇ，酢酸エチル４．３ｗｔ％含有，換算収率９８％）を得た。

[1079] 化合物７２－７から化合物７２－８への合成は以下のように行った。

[化537]

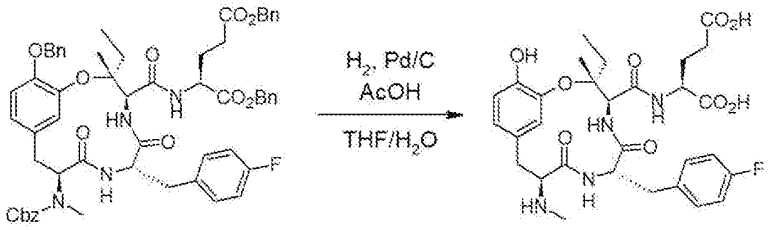


化合物72-7 化合物72-8

窒素気流下、化合物７２－７（１．０ｅｑ．，１１９ｍｇ，酢酸エチル４．３ｗｔ％含有，０．１６ｍｍｏｌ）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，１１６ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．３２ｍＬ）／水（０．４４ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，９０μＬ，０．５３ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，１２０ｍｇ，０．３７ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した後、室温で１２．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２４３ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物７２－８（１１１ｍｇ，酢酸エチル０．３ｗｔ％含有，換算収率６８％）を得た。

[1080] 化合物７２－８から化合物７２への合成は以下のように行った。

[化538]



化合物72-8　　化合物72

窒素気流下、化合物７２－８（１．０ｅｑ．，１０８ｍｇ，酢酸エチル０．３ｗｔ％含有，０．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．２ｍＬ）／水（０．５５ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，３０μＬ，０．５２ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２１．６ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（６４．７ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～７０／３０）した後、減圧濃縮した。濃縮残渣を水（１０ｍＬ）に溶解させた後、凍結乾燥することで白色固体として化合物７２（２９．２ｍｇ，酢酸０．５ｗｔ％含有，換算収率４５％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９９．５％）を得た。

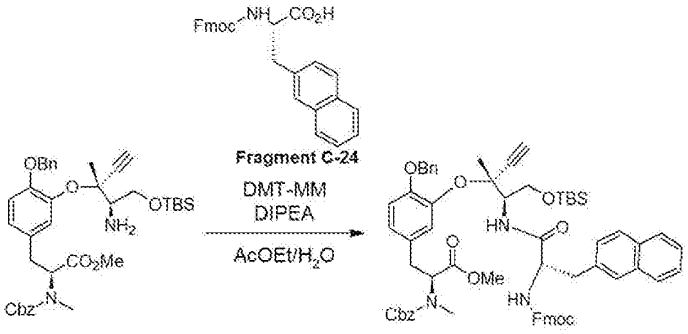
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．８３（ｍ，３Ｈ），４．８６－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，

３Ｈ）．

[1081] （実施例５２：化合物７３の合成）

化合物６７－１から化合物７３－１への合成は以下のように行った。

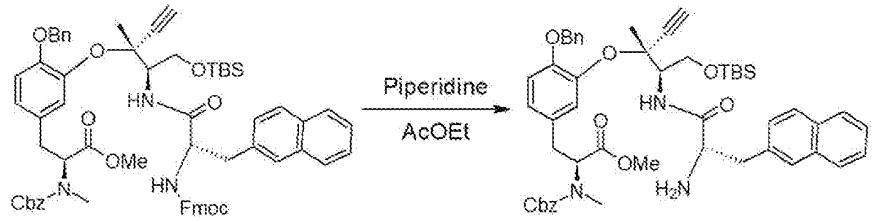
[化539]



窒素気流下、化合物６７－１（１．０ｅｑ．，０．４５ｇ，酢酸エチル２．２ｗｔ％含有，０．６５ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（４．５ｍＬ）／水（１．５ｍＬ）混合液に、室温でＮ－Ｆｍｏｃ－３－（２－ナフチル）－Ｌ－アラニン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－２４，１．５ｅｑ．，０．４３ｇ，０．９８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，６７μＬ，０．３９ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，０．３６ｇ，１．１０ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した後、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して白色アモルファスとして化合物７３－１（８６６ｍｇ，不純物を含有）を得た。

[1082] 化合物７３－１から化合物７３－２への合成は以下のように行った。

[化540]

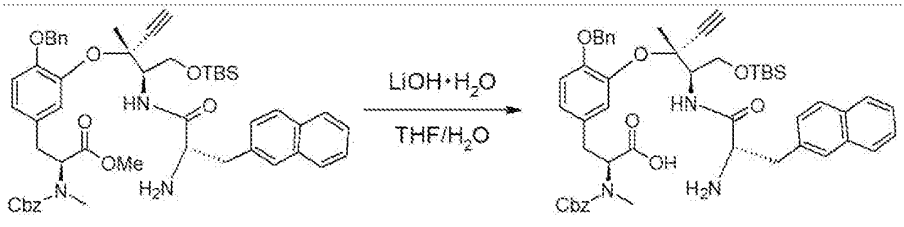


化合物73-1　　化合物73-2

窒素気流下、化合物７３－１（１．０ｅｑ．，８６１ｍｇ，不純物を含有，０．６５ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（４．０ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，０．６４６ｍＬ，６．５２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（５８４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色粘体として化合物７３－２（５０７ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，化合物６７－１からの換算収率８７％）を得た。

[1083]　化合物７３－２から化合物７３－３への合成は以下のように行った。

[化541]



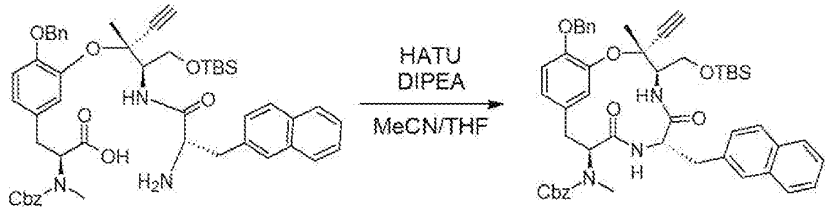
化合物73-2　　化合物73-3

窒素気流下、化合物７３－２（１．０ｅｑ．，５０３ｍｇ，酢酸エチル２．５ｗｔ％含有，０．５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（０．８ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，４７ｍｇ，１．１２ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液を氷冷して

５％クエン酸水溶液（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で分液抽出した後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７３－３（５２０ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル４．１ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1084] 化合物７３－３から化合物７３－４への合成は以下のように行った。

[化542]



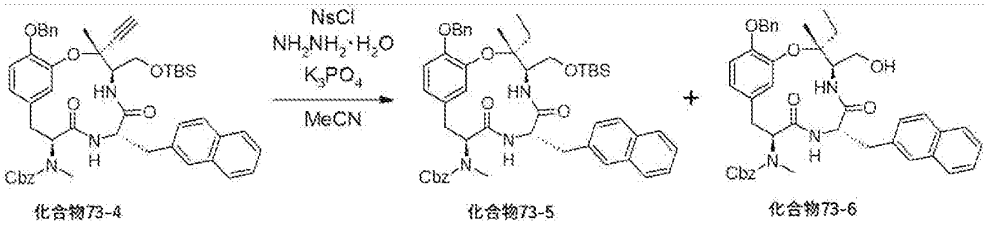
化合物73-3　　化合物73-4

窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，１．０６ｇ，２．７９ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５４８ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，０．７２ｇ，５．５７ｍｍｏｌ）を加え、次いで同温で化合物７３－３（１．０ｅｑ．，５１６ｍｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル４．１ｗｔ％含有，０．５６ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（５ｍＬ）／ＴＨＦ（５ｍＬ）混合液を２０時間かけて滴下した。滴下完了後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（６８２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～６５／３５）し、黄色アモルファスとして化合物７３－４（２７４ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，化合物７３－２からの換算収率５７％）を得た。

[1085] 化合物７３－４から化合物７３－５および化合物７３－６への合成は以下

のように行った。

[化543]



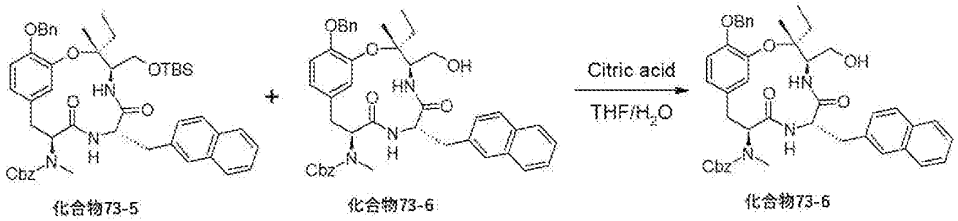
化合物73-4　化合物73-5　化合物73-6

窒素気流下、化合物７３－４（１．０ｅｑ．，２７０ｍｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，０．３２ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４２４ｍｇ，１．９１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５．０ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，５４２ｍｇ，２．５５ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，９３μＬ，１．９１ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら１４．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後に減圧濃縮し、黄色アモルファスとして化合物７３－５を主とする混合物（２９７ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７３－５を主とする混合物（１．０ｅｑ．，２９７ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，４２４ｍｇ，１．９１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５．０ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，５４２ｍｇ，２．５５ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，９３μＬ，１．９１ｍｍｏｌ）を加え、室温まで昇温しながら２０時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色固体として化合物７３－５と化合物７３－６の混合物（３３２ｍｇ）を得た。

[1086] 化合物７３－５から化合物７３－６への合成は以下のように行った。

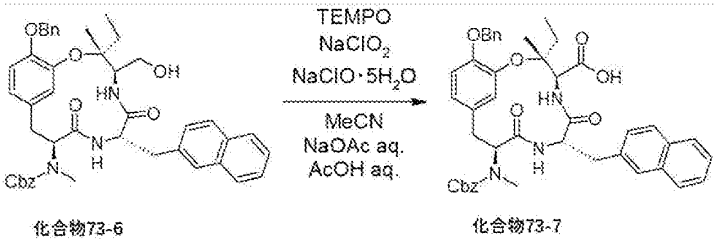
[化544]



窒素気流下、化合物７３－５と化合物７３－６の混合物（１．０ｅｑ．，３３２ｍｇ，０．３２ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（５．０ｍＬ）／水（２．５ｍＬ）混合液に室温でクエン酸（１０．０ｅｑ．，６１１ｍｇ，３．１８ｍｍｏｌ）を加え、外温４０℃で２６．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３２１ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡黄色アモルファスとして化合物７３－６（２２６ｍｇ，酢酸エチル７．３ｗｔ％含有，化合物７３－４からの換算収率９０％）を得た。

[1087] 化合物７３－６から化合物７３－７への合成は以下のように行った。

[化545]



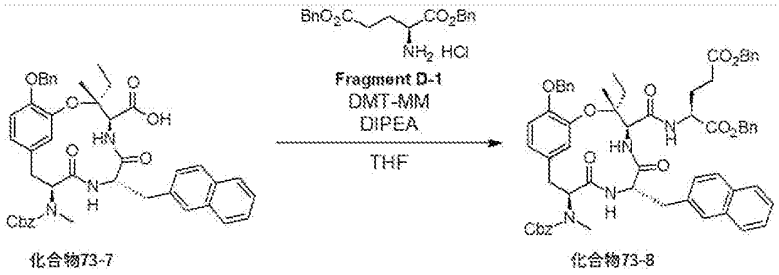
窒素気流下、化合物７３－６（１．０ｅｑ．，２２３ｍｇ，酢酸エチル７．３ｗｔ％含有，０．２８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（３．０ｍＬ）懸濁液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水

溶液（０．５ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，２．２ｍｇ，０．０１４ｍｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，６３ｍｇ，０．５７ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，２．８ｍｇ，０．０１７ｍｍｏｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。反応混合物にアセトニトリル（６．０ｍＬ）を加え、外温３０℃で３時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して白色固体として化合物７３－７を主とする混合物（２２６ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７３－７を主とする混合物（１．０ｅｑ．，１３７ｍｇ，０．１７ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（３．７２ｍＬ）／アセトニトリル（３．７２ｍＬ）混合液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（０．６２ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．３１ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，１．３ｍｇ，８．３２μｍｏｌ）、８１．５％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，３１ｍｇ，０．３４ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，１．７ｍｇ，１０．３３μｍｏｌ）を加え、同温で２１．５時間撹拌した。この間、反応開始から１７時間後と１９．５時間後に次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，１．７ｍｇ，１０．３３μｍｏｌ）を加えた。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色固体として化合物７３－７（１５６ｍｇ，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1088]　化合物７３－７から化合物７３－８への合成は以下のように行った。

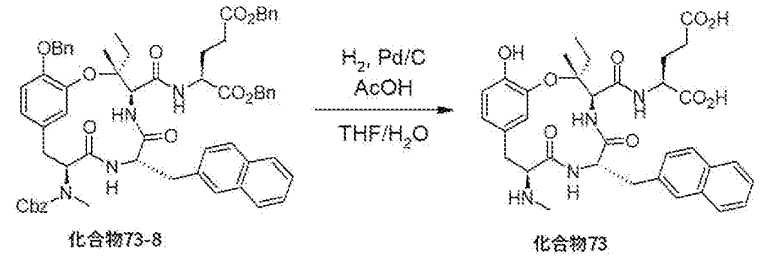
[化546]



窒素気流下、化合物７３－７（１．０ｅｑ．，４３ｍｇ，０．０４７ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１，２．０ｅｑ．，３４ｍｇ，０．０９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）懸濁液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．３ｅｑ．，２６μＬ，０．１５３ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（２．３ｅｑ．，３５ｍｇ，０．１０７ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した後、室温で１４時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（３ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（７１ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物７３－８（４０ｍｇ，酢酸エチル３．７ｗｔ％含有，化合物７３－６からの換算収率７７％）を得た。

[1089] 化合物７３－８から化合物７３への合成は以下のように行った。

[化547]



窒素気流下、化合物７３－８（１．０ｅｑ．，７７ｍｇ，０．０７３ｍｍ

ｏｌとして計算）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２１μＬ，０．３６７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１５．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で４４時間撹拌した。この間、１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品）を反応開始から２０時間後に７．８ｍｇ，２４．５時間後に７．７ｍｇ追加した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して化合物７３を主とする混合物（４６．７ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７３を主とする混合物（１．０ｅｑ．，４６．７ｍｇ，０．０７３ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（１．６ｍＬ）／水（０．４ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．０ｅｑ．，２１μＬ，０．３６７ｍｍｏｌ）および１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１５．４ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で２２時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（３７．０ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％酢酸水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８０／２０）した後、減圧濃縮した。濃縮残渣を水（０．６７ｍＬ）／アセトニトリル（０．３３ｍＬ）混合液に溶解させた後、凍結乾燥するで白色固体として化合物７３（２５．５ｍｇ，収率５４％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９９．１％）を得た。

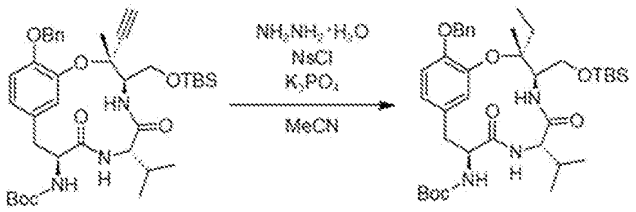
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９１－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．７９（ｍ，３Ｈ），４．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），３．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１

２（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1090] （実施例５３：化合物７４の合成）

化合物２３－５から化合物７４－１への合成は以下のように行った。

[化548]



化合物23-5　　化合物74-1

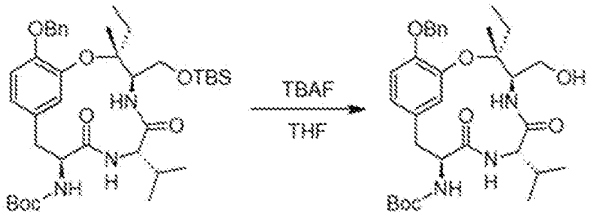
窒素雰囲気下、化合物２３－５（１．０ｅｑ．，４５４ｍｇ，０．６５４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０ｍＬ）溶液に、リン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，１．１１ｇ，５．２３ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，８７３ｍｇ，３．９４ｍｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でヒドラジン一水和物（６．３ｅｑ．，２００μＬ，４．１２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１９時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７４－１を主とする混合物（４４８ｍｇ）を得た。

窒素雰囲気下、化合物７４－１を主とする混合物（１．０ｅｑ．，４４８ｍｇ，０．６４５ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１０ｍＬ）溶液に、リン酸三カリウム（８．１ｅｑ．，１．１０ｇ，５．２０ｍｍｏｌ）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，８５８ｍｇ，３．８７ｍｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でヒドラジン一水和物（６．４ｅｑ

．，２００μＬ，４．１２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１９．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、水（２０ｍＬ）で１回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１５ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。水層を合一し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で１回分液抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を合一して硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色アモルファスの粗体（４８９ｍｇ）を得た。粗体にヘキサン／酢酸エチル＝３／１混合液を加え、不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮することで黄色アモルファスとして化合物７４－１（４０３ｍｇ，収率９０％）を得た。

[1091] 化合物７４－１から化合物７４－２への合成は以下のように行った。

[化549]

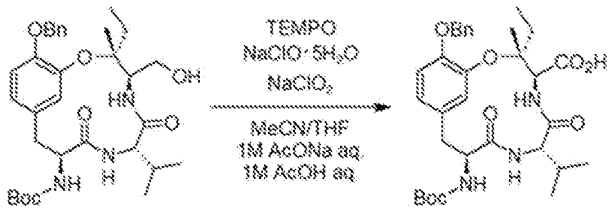


化合物74-1　　化合物74-2

化合物７４－１（１．０ｅｑ．，４０２ｍｇ，０．５７６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に、室温でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，２．１ｅｑ．，１．２ｍＬ，１．２ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。氷冷下で１Ｎ塩酸水溶液（５ｍＬ）および酢酸エチル（３０ｍＬ）を加えた後、１Ｎ塩酸水溶液（５ｍＬ）で１回、１Ｎ塩酸水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体を得た。粗体をヘキサン／酢酸エチル＝３／１混合液で洗浄することで黄色固体として化合物７４－２（２９１ｍｇ，収率８６％）を得た。

[1092] 化合物７４－２から化合物７４－３への合成は以下のように行った。

[化550]

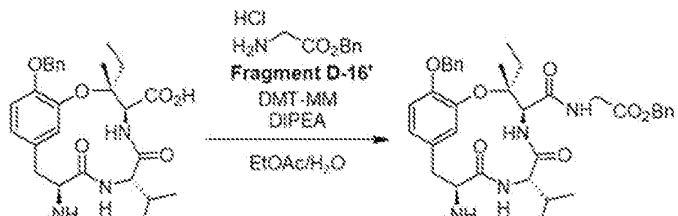


化合物74-2　　化合物74-3

窒素雰囲気下、化合物７４－２（１．０ｅｑ．，３２１ｍｇ，０．５５０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４ｍＬ）／ＴＨＦ（４ｍＬ）混合液に、室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（１．３ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶液（０．６７ｍＬ）を加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０７ｅｑ．，６．０ｍｇ，３８．４μｍｏｌ）、８０％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，１２４ｍｇ，１．１０ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．１９ｅｑ．，１７．６ｍｇ，０．１０７ｍｍｏｌ）を加え、同温で４時間撹拌した。その後、室温で次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．１１ｅｑ．，９．６ｍｇ，５８μｍｏｌ）を加え、同温で１６時間撹拌した。氷冷下で２０％亜硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）の混合液を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ）で１回、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して黄色固体として化合物７４－３（３１９ｍｇ，収率９７％）を得た。

[1093]　化合物７４－３から化合物７４－４への合成は以下のように行った。

[化551]

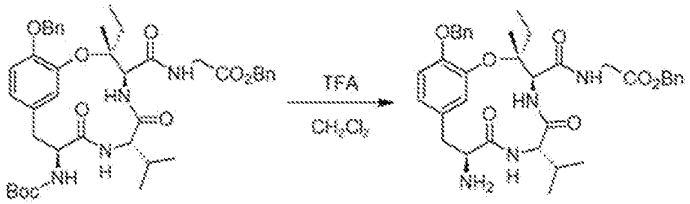


化合物74-3　　化合物74-4

窒素雰囲気下、化合物７４－３（１．０ｅｑ．，３１９ｍｇ，０．５３４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（６ｍＬ）／水（３ｍＬ）混合液に、室温でＬ－グリシンベンジルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１６’，１．４ｅｑ．，１５３ｍｇ，０．７６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．６ｅｑ．，２３７μＬ，１．３９ｍｍｏｌ）を加えた後、氷冷下でＤＭＴ－ＭＭ（１．６ｅｑ．，２３７ｍｇ，０．８５６ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。その後、室温で２時間撹拌し、反応液に酢酸エチル（２５ｍＬ）を加え、水（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮することで黄色固体として粗体（４１９ｍｇ）を得た。粗体に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、外温５０℃で加温して溶解させ、同温でヘキサン（１ｍＬ）を加えた。その後、室温に降温して析出した固体をろ取し、ヘキサン／酢酸エチル＝２／１混合液で洗浄することで黄色固体として化合物７４－４（３１６ｍｇ，収率７９％）を得た。

[1094] 化合物７４－４から化合物７４－５への合成は以下のように行った。

[化552]



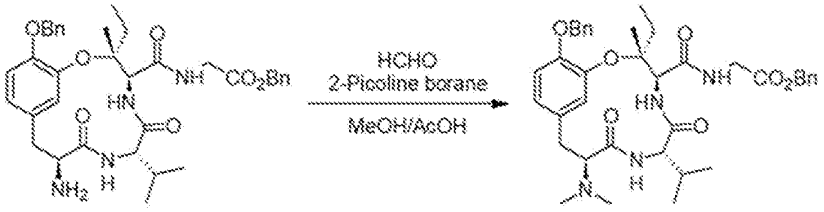
化合物74-4　　化合物74-5

化合物７４－４（１．０ｅｑ．，３１０ｍｇ，０．４１７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（１９ｅｑ．，６００μＬ，７．８４ｍｍｏｌ）を加え、同温で２時間撹拌した。室温でＴＦＡ（９．４ｅｑ．，３００μＬ，３．９２ｍｍｏｌ）を追加し、同温で２時間撹拌した。氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）および酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で２回

、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を減圧濃縮し、濃縮残渣を水で洗浄した後、ヘキサン／酢酸エチル＝１／１混合液で洗浄することで白色固体として化合物７４－５（１８３ｍｇ，収率６８％）を得た。

[1095] 化合物７４－５から化合物７４－６への合成は以下のように行った。

[化553]

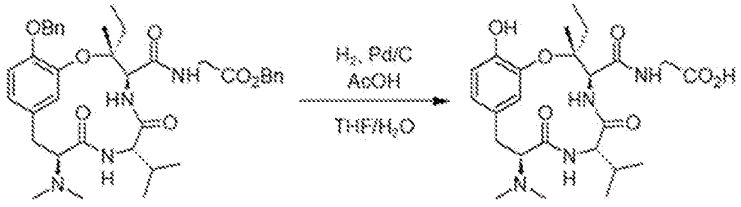


化合物74-5　　化合物74-6

化合物７４－５（１．０ｅｑ．，１８３ｍｇ，０．２８４ｍｍｏｌ）のメタノール（３．５ｍＬ）／酢酸（０．３５ｍＬ）混合液に、室温で３７％ホルムアルデヒド水溶液（１０ｅｑ．，２１０μＬ，２．８４ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。室温で２－ピコリンボラン（２．０ｅｑ．，６０．７ｍｇ，０．５６８ｍｍｏｌ）を加えた後、同温で１時間撹拌した。酢酸エチル（４ｍＬ）および１Ｎ　塩酸水溶液（４ｍＬ）を加えて１．５時間撹拌した後、１Ｎ　塩酸水溶液（６ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回、飽和塩化ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別した後、減圧濃縮することで白色固体として化合物７４－６（１７９ｍｇ，収率９４％）を得た。

[1096] 化合物７４－６から化合物７４への合成は以下のように行った。

[化554]



化合物74-6　　化合物74

化合物７４－６（１．０ｅｑ．，１７２ｍｇ，０．２５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．１ｅｑ．，３７μＬ，１．２９ｍｍｏｌ）を加え、同温で５０分間撹拌した。その後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１７．３ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１９時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を０．４５μｍフィルターでろ過した後、減圧濃縮することで淡黄色固体として化合物７４と反応中間体の混合物（１４２ｍｇ）を得た。

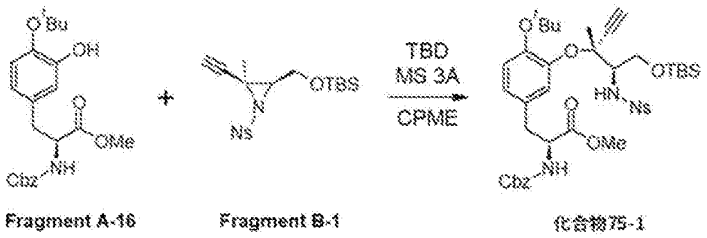
上記混合物（１．０ｅｑ．，１４２ｍｇ，０．２５６ｍｍｏｌとして計算）のＴＨＦ（２ｍＬ）／水（２ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（５．１ｅｑ．，３７μＬ，１．２９ｍｍｏｌ）を加え、同温で３０分間撹拌した。その後、室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，１４．２ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１７時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を０．４５μｍフィルターでろ過した後、減圧濃縮した。濃縮残渣をアセトニトリルで洗浄することで淡黄色固体として粗体（１３２ｍｇ）を得た。粗体を水（３ｍＬ）に溶解させた後、活性炭（粉末，１３．７ｍｇ）を加え、室温で２時間撹拌した。活性炭をろ別した後、ろ液を減圧濃縮することで白色固体として粗体（１１６ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル１０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８２／１８）して、白色固体として化合物７４（１０５ｍｇ，収率８３％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９７．７％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ６．８３－６．７７（ｍ，３Ｈ），４．６８（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１２．２Ｈｚ），２．８６（ｂｒｓ，６Ｈ），２．６９（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，１２．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４８（ｍ，４Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．７０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），０．６１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

[1097] （実施例５４：化合物７５の合成）

Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６から化合物７５－１への合成は以下のように行った。

[化555]

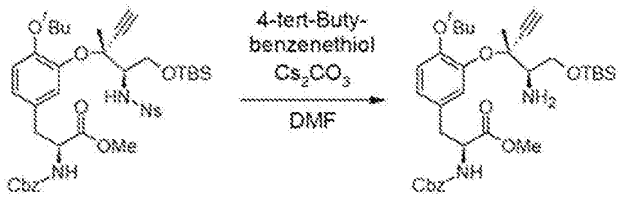


窒素気流下、Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６（１．０ｅｑ．，３．５６ｇ，酢酸エチル０．５ｗｔ％含有，８．８２ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（３１ｍＬ）溶液に、室温でＭＳ　３Ａ（１．７８ｇ）およびＴＢＤ（１．０５ｅｑ．，１．２９ｇ，９．２７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで氷冷下でＦｒａｇｍｅｎｔ　Ｂ－１（１．２ｅｑ．，４．３５ｇ，１０．６０ｍｍｏｌ）のＣＰＭＥ（８ｍＬ）溶液を加え、同温で１．５時間、室温に昇温しながら１７．５時間撹拌した。不溶解物をろ別し、ろ過残渣を酢酸エチル（１５ｍＬ）で２回洗浄した。ろ液を５％クエン酸水溶液（３０ｍＬ）／５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）混合液で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、

硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（８．３７ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、淡黄色粘体として化合物７５－１（６．２８ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６および酢酸エチル含有，見かけ収率８８％）を得た。

[1098]　化合物７５－１から化合物７５－２への合成は以下のように行った。

[化556]

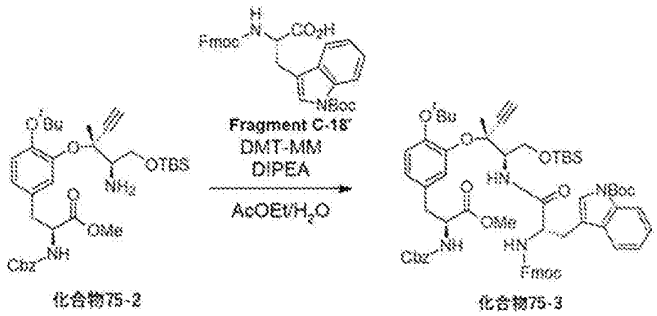


化合物75-1　　化合物75-2

窒素気流下、化合物７５－１（１．０ｅｑ．，７．３９ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６および酢酸エチル含有，９．１０ｍｍｏｌとして計算）のＤＭＦ（３７ｍＬ）溶液に、室温で炭酸セシウム（１．５ｅｑ．，４．４５ｇ，１３．６６ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルベンゼンチオール（１．５ｅｑ．，２．２７ｇ，１３．６５ｍｍｏｌ）を加え、同温で２．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（１５０ｍＬ）を加え、水（１５０ｍＬ）で２回、５％塩化ナトリウム水溶液（１５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９．８６ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル５０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、黄色油状物として化合物７５－２（５．６４ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６および酢酸エチル含有，見かけ収率９９％）を得た。

[1099]　化合物７５－２から化合物７５－３への合成は以下のように行った。

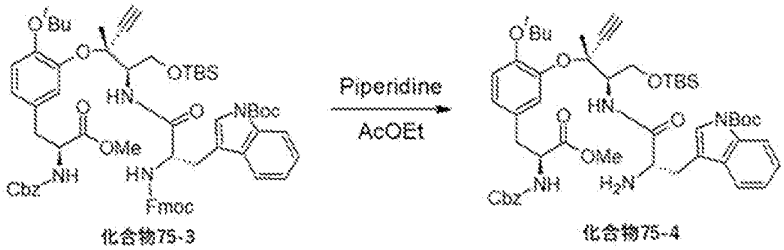
[化557]



窒素気流下、化合物７５－２（１．０ｅｑ．，１．８０ｇ，Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ａ－１６及び酢酸エチル含有，２．８７ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（２０ｍＬ）／水（５．９ｍＬ）混合液に、室温でＮ^{1}－Ｂｏｃ－Ｎ$^{\alpha}$－Ｆｍｏｃ－Ｌ－トリプトファン（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｃ－１８’，１．５ｅｑ．，２．２７ｇ，４．３１ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｅｑ．，０．２９ｍＬ，１．７１ｍｍｏｌ）および８４．９％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１．５９ｇ，４．８８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）を加えて分液抽出した後、有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡橙色アモルファスとして化合物７５－３（４．１０ｇ，不純物含有）を得た。

[1100]　化合物７５－３から化合物７５－４への合成は以下のように行った。

[化558]

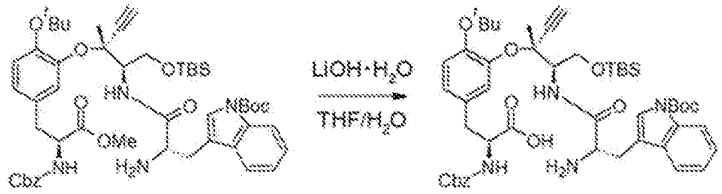


窒素気流下、化合物７５－３（１．０ｅｑ．，４．１０ｇ，不純物含有，

２．８７ｍｍｏｌとして計算）の酢酸エチル（１７ｍＬ）溶液に室温でピペリジン（１０．０ｅｑ．，２．８４ｍＬ，２８．６８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（４５ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（４５ｍＬ）で２回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３．２１ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝９０／１０～０／１００）し、淡橙色アモルファスとして化合物７５－４（２．２３ｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，化合物７５－２から２段階の換算収率８４％）を得た。

[1101] 化合物７５－４から化合物７５－５への合成は以下のように行った。

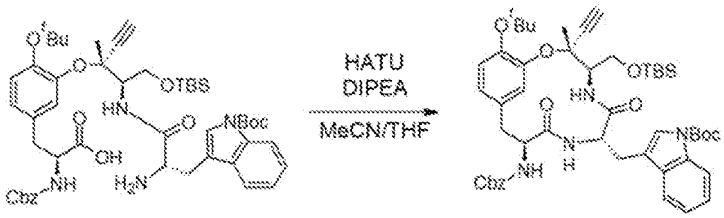
[化559]



窒素気流下、化合物７５－４（１．０ｅｑ．，２．２３ｇ，酢酸エチル１．１ｗｔ％含有，２．４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．６ｍＬ）／水（３．３ｍＬ）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（２．０ｅｑ．，２０３ｍｇ，４．８４ｍｍｏｌ）を加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液を氷冷して５％クエン酸水溶液（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（４０ｍＬ）で分液抽出した後、有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（４０ｍＬ）で１回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡褐色アモルファスとして化合物７５－５（２．３７ｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．９ｗｔ％含有，ｑｕａｎｔ．）を得た。

[1102] 化合物７５－５から化合物７５－６への合成は以下のように行った。

[化560]

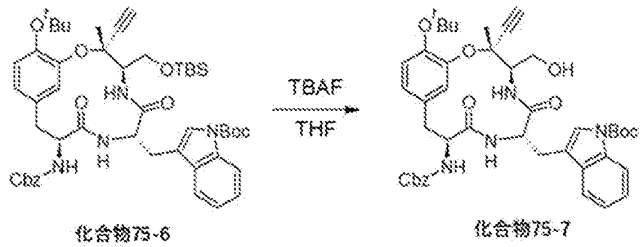


化合物75-5　　化合物75-6

窒素気流下、ＨＡＴＵ（５．０ｅｑ．，４．５９ｇ，１２．０７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２４００ｍＬ）溶液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０ｅｑ．，３．１２ｇ，２４．１４ｍｍｏｌ）を加え、次いで化合物７５－５（１．０ｅｑ．，２．３７ｇ，酢酸０．２ｗｔ％，酢酸エチル３．９ｗｔ％含有，２．４２ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１０ｍＬ）／ＴＨＦ（１０ｍＬ）混合液を２０時間かけて加え、滴下完了後、同温でさらに１時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えて超音波照射した後、不溶解物をろ別した。ろ液を５％クエン酸水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（３．２７ｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，１回目：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～５０／５０、２回目：ジクロロメタン／酢酸エチル＝１００／０～５０／５０）し、淡黄色アモルファスとして化合物７５－６（８５０ｍｇ，酢酸エチル２．８ｗｔ％含有，化合物７５－４から２段階の換算収率３９％）を得た。

[1103]　化合物７５－６から化合物７５－７への合成は以下のように行った。

[化561]

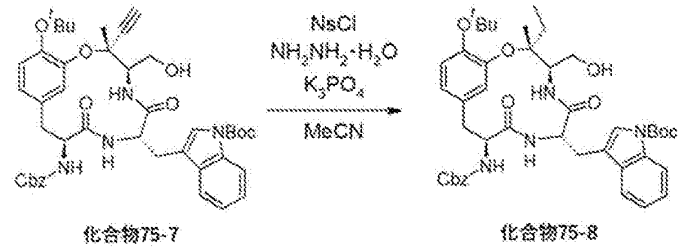


化合物75-6　　化合物75-7

窒素気流下、化合物７５－６（１．０ｅｑ．，８４７ｍｇ，酢酸エチル２．８ｗｔ％含有，０．９３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．５ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１．１　Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．５ｅｑ．，１．２７ｍＬ，１．４０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応液にトルエン（３５ｍＬ）を加え、１０％塩化アンモニウム水溶液（３５ｍＬ）で３回、５％塩化ナトリウム水溶液（３５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７５－７（７８９ｍｇ，不純物含有）を得た。

[1104]　化合物７５－７から化合物７５－８への合成は以下のように行った。

[化562]



化合物75-7　　化合物75-8

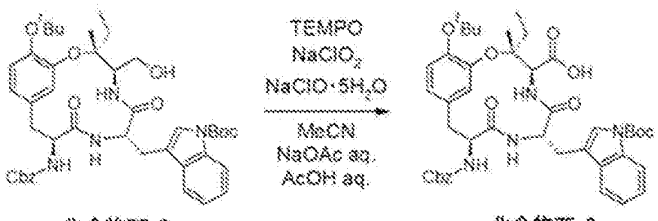
窒素気流下、化合物７５－７（１．０ｅｑ．，７８５ｍｇ，不純物含有，０．９３ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，１．２５ｇ，５．６４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）溶液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，１．５９ｇ，７．４９ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，２７３μＬ，５．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（４５ｍＬ）および水（４５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５

％炭酸水素ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して黄色アモルファスとして化合物７５－８を含有する混合物（８４３ｍｇ）を得た。

窒素気流下、化合物７５－８を含有する混合物（１．０ｅｑ．，８４３ｍｇ，０．９３ｍｍｏｌとして計算）および２－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（６．０ｅｑ．，１．２５ｇ，５．６４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１５ｍＬ）懸濁液に氷冷下でリン酸三カリウム（８．０ｅｑ．，１．５９ｇ，７．４９ｍｍｏｌ）およびヒドラジン一水和物（６．０ｅｑ．，２７３μＬ，５．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（４５ｍＬ）および水（４５ｍＬ）を加えて分液抽出した。有機層を５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（４５ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して得られた粗体（９２４ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル２５ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝６５／３５～０／１００）し、淡黄色固体として化合物７５－８（３３９ｍｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，化合物７５－６から２段階の換算収率４６％）を得た。

[1105] 化合物７５－８から化合物７５－９への合成は以下のように行った。

[化563]



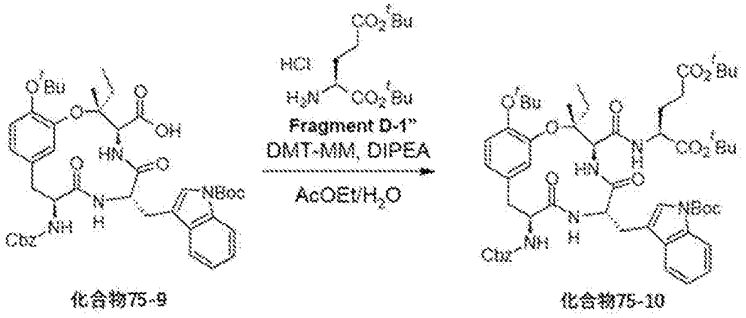
化合物75-8 化合物75-9

窒素気流下、化合物７５－８（１．０ｅｑ．，３３６ｍｇ，酢酸エチル３．４ｗｔ％含有，０．４２ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（４．２ｍＬ）溶液に室温で１Ｍ　酢酸ナトリウム水溶液（１．４ｍＬ）および１Ｍ　酢酸水溶

液（０．７ｍＬ）加えた。次いでＴＥＭＰＯ（０．０５ｅｑ．，３．３ｍｇ，２１．１２μｍｏｌ）、８１％亜塩素酸ナトリウム（２．０ｅｑ．，９４ｍｇ，０．８４ｍｍｏｌ）および次亜塩素酸ナトリウム五水和物（０．０６ｅｑ．，４．２ｍｇ，２５．５３μｍｏｌ）を加え、同温で１６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、５％チオ硫酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して淡黄色アモルファスとして化合物７５－９（３５６ｍｇ，不純物含有）を得た。

[1106] 化合物７５－９から化合物７５－１０への合成は以下のように行った。

[化564]

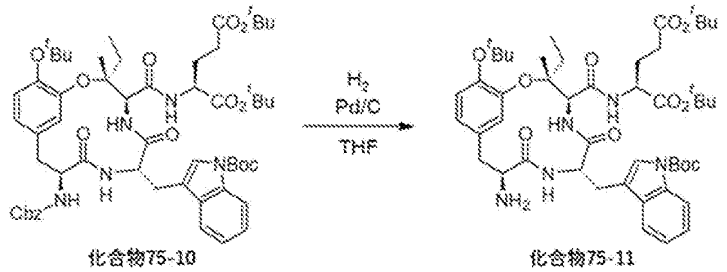


窒素気流下、化合物７５－９（１．０ｅｑ．，１７６ｍｇ，不純物含有，０．２１ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－グルタミン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸水溶液塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－１’’，１．５ｅｑ．，９２ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．８ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５ｅｑ．，８８μＬ，０．５２ｍｍｏｌ）および８６．６％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１１３ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間、室温で１６．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸

ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２５５ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色アモルファスとして化合物７５－１０（１０８ｍｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，化合物７５－８から２段階の換算収率４９％）を得た。

[1107] 化合物７５－１０から化合物７５－１１への合成は以下のように行った。

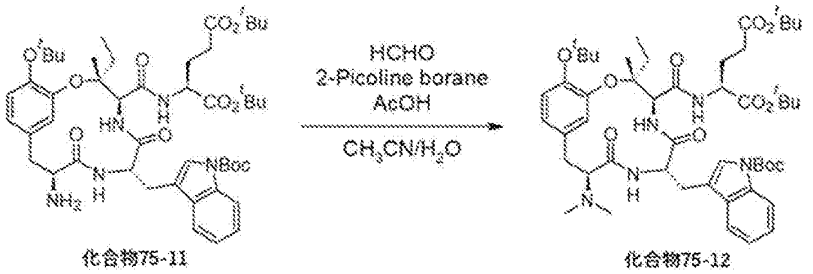
[化565]



窒素雰囲気下、化合物７５－１０（１．０ｅｑ．，１０８ｍｇ，酢酸エチル２．４ｗｔ％含有，０．１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．６ｍＬ）溶液に室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２２ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１７．５時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（８５ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／７０／３０）し、白色固体として化合物７５－１１（８０ｍｇ，不純物含有，見かけ収率８７％）を得た。

[1108] 化合物７５－１１から化合物７５－１２への合成は以下のように行った。

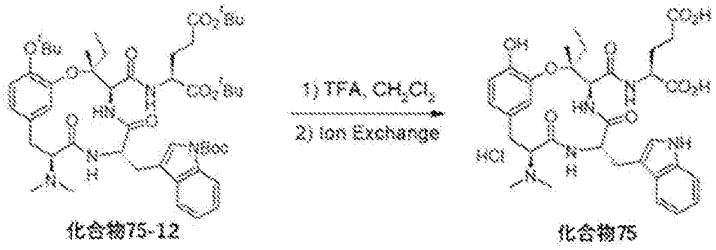
[化566]



窒素気流下、化合物７５－１１（１．０ｅｑ．，８０ｍｇ，不純物含有，０．０９ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１．０ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）混合液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，１０μＬ，０．１８ｍｍｏｌ）および３７．２％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，６６μＬ，０．９０ｍｍｏｌ）を加えて同温で０．５時間撹拌した。次いで氷冷下で９０．９％　２－ピコリンボラン（２．０ｅｑ．，２１ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）および１Ｍ塩酸水溶液（２ｍＬ）を加えて２．５時間撹拌した後に分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別した後、減圧濃縮して得られた粗体（８８ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物７５－１２（７０ｍｇ，酢酸エチル１．２ｗｔ％含有，換算収率８４％）を得た。

[1109]　化合物７５－１２から化合物７５への合成は以下のように行った。

[化567]



化合物75-12　　化合物75

窒素気流下、化合物７５－１２（１．０ｅｑ．，２５ｍｇ，酢酸エチル１．２ｗｔ％含有，０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．８ｍＬ）溶液に室温でＴＦＡ（４０ｅｑ．，８２μＬ，１．０７ｍｍｏｌ）を加え、同温で２４時間撹拌した。ＴＦＡ（４０ｅｑ．，８２μＬ，１．０７ｍｍｏｌ）を追加してさらに同温で８時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して粗体（２３．４ｍｇ）を得た。

同様にして化合物７５－１２（１０ｍｇ）から得られた粗体（９．６ｍｇ）と前述の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８５／１５）した後、減圧濃縮して白色固体（２６．６ｍｇ）を得た。

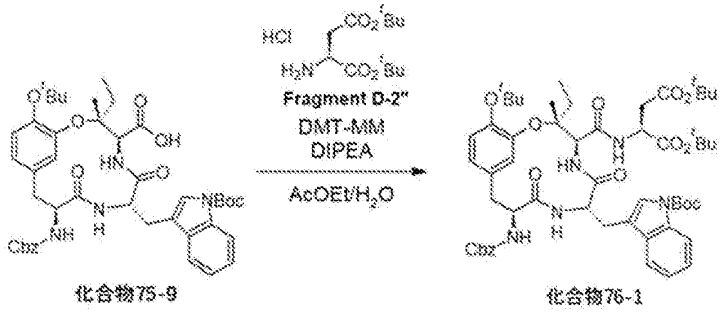
この白色固体をイオン交換（強塩基性陰イオン交換樹脂５ｍＬ，水／アセトニトリル＝１００／０～５０／５０）した後、減圧濃縮した。濃縮残渣を水に溶解させた後、凍結乾燥することで白色固体として化合物７５（１４．５ｍｇ，収率５６％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９９．１％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９９－６．８３（ｍ，３Ｈ），４．９２－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８４（ｂｒｓ，３Ｈ），２．７４（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｂｒｓ，３Ｈ），２．１５－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．７２－１．５３（ｍ，４Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ）．

[1110] （実施例５５：化合物７６の合成）

[1111] 化合物７５－９から化合物７６－１への合成は以下のように行った。

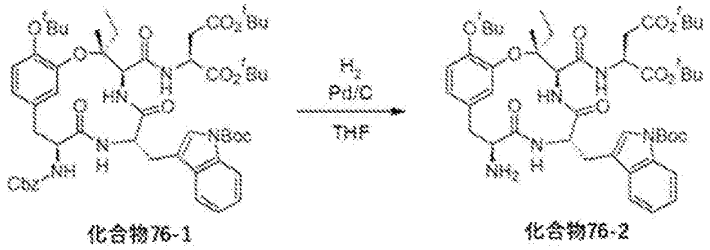
[化568]



窒素気流下、化合物７５－９（１．０ｅｑ．，１７６ｍｇ，不純物含有，０．２１ｍｍｏｌとして計算）およびＬ－アスパラギン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｄ－２”，１．５ｅｑ．，８８ｍｇ，０．３１ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１．８ｍＬ）／水（０．６ｍＬ）混合液に、氷冷下でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．５ｅｑ．，８８μＬ，０．５２ｍｍｏｌ）および８６．６％ＤＭＴ－ＭＭ（１．７ｅｑ．，１１３ｍｇ，０．３５ｍｍｏｌ）を加え、氷冷下で３時間撹拌した後、室温で２０時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２ｍＬ）を加え、５％クエン酸水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（２８２ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）し、白色固体として化合物７６－１（１０９ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，化合物７５－８から２段階の換算収率５１％）を得た。

[1112] 化合物７６－１から化合物７６－２への合成は以下のように行った。

[化569]

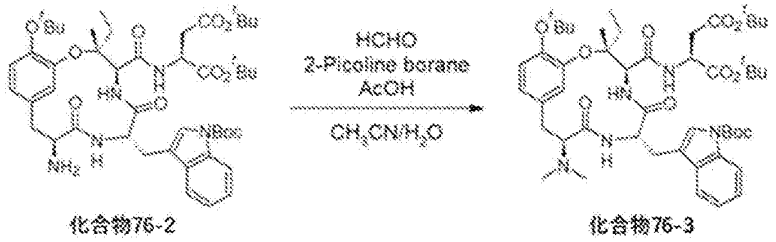


窒素雰囲気下、化合物７６－１（１．０ｅｑ．，１０９ｍｇ，酢酸エチル１．３ｗｔ％含有，０．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．６ｍＬ）溶液に室温で１０％パラジウム－炭素（エヌ・イー・ケムキャット　ＮＸタイプ，５０％含水品，２２ｍｇ）を加え、系内を水素置換した後、同温で１８時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体（９９ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０

ｇ，ヘキサン／酢酸エチル／メタノール＝９０／１０／０～０／１００／０～０／７０／３０）し、白色固体として化合物７６－２（８６ｍｇ，不純物含有，見かけ収率９２％）を得た。

[1113] 化合物７６－２から化合物７６－３への合成は以下のように行った。

[化570]

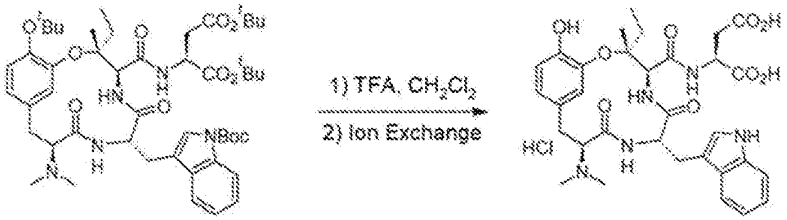


化合物76-2 化合物76-3

窒素気流下、化合物７６－２（１．０ｅｑ．，８６ｍｇ，不純物含有，０．１０ｍｍｏｌとして計算）のアセトニトリル（１．０ｍＬ）／水（０．５ｍＬ）溶液に、室温で酢酸（２．０ｅｑ．，１１μＬ，０．１９ｍｍｏｌ）および３７．２％ホルムアルデヒド水溶液（１０．０ｅｑ．，７２μＬ，０．９８ｍｍｏｌ）を加えて同温で０．５時間撹拌した。次いで、氷冷下で９０．９％　２－ピコリンボラン（２．０ｅｑ．，２３ｍｇ，０．２０ｍｍｏｌ）を加え、室温に昇温しながら２時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２ｍＬ）および１Ｍ塩酸水溶液（２ｍＬ）を加えて０．５時間撹拌した後、分液抽出した。有機層を５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回、５％塩化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で１回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体（９０ｍｇ）をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１０ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００）し、白色アモルファスとして化合物７６－３（６９ｍｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％，換算収率７５％）を得た。

[1114] 化合物７６－３から化合物７６への合成は以下のように行った。

[化571]



化合物76-3　　化合物76

窒素気流下、化合物７６－３（１．０ｅｑ．，３０ｍｇ，酢酸エチル３．２ｗｔ％含有，０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．９５ｍＬ）溶液に、室温でＴＦＡ（４０ｅｑ．，９８μＬ，１．２８ｍｍｏｌ）を加え、同温で１８時間撹拌した。ＴＦＡ（４０ｅｑ．，９８μＬ，１．２８ｍｍｏｌ）を追加してさらに同温で２４時間撹拌した後、反応液を減圧濃縮して粗体（３２．３ｍｇ）を得た。得られた粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル３０ｇ，０．０５％ＴＦＡ水溶液／アセトニトリル＝９５／５～８５／１５）した後、減圧濃縮して白色固体（２２．７ｍｇ）を得た。

この白色固体をイオン交換（強塩基性陰イオン交換樹脂５ｍＬ，水／メタノール＝１００／０～０／１００）した後、減圧濃縮した。濃縮残渣を水に溶解させた後、凍結乾燥することで白色固体として化合物７６（１０．１ｍｇ，収率４７％，波長２１０ｎｍにおけるＬＣ純度９８．６％）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）δ７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，２Ｈ），７．００－６．８６（ｍ，３Ｈ），４．６９（ｓ，１Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．６４（ｍ，７Ｈ），２．２２（ｂｒｓ，３Ｈ），２．０８－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，４Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

[1115]（実施例５６：化合物の活性評価）

（試験目的）

学習記憶障害に対する被験物質の改善作用をY迷路試験及び受動回避試験で評価した。

[1116] １．材料及び方法

（1）被験物質、陽性対照物質及びその媒体、モデル作製用物質及びその媒体、麻酔薬及び媒体

（被験物質）

名称：化合物9

保管条件：冷蔵（2.0～8.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室（冷蔵庫：BMS-501F3、日本フリーザー株式会社）

供給源：第一工業製薬株式会社

（陽性対照物質）

名称：アリセプト（登録商標）錠（ドネペジル塩酸塩、以下ドネペジル）

ロット番号：後日記載

使用期限：後日記載

換算係数：1.10

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：エーザイ株式会社

（媒体-1）

名称：生理食塩液

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：株式会社大塚製薬工場

（媒体-2）

名称：メトローズ（登録商標）SM-100（メチルセルロース、以下MC）

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：信越化学工業株式会社

（媒体-3）

名称：注射用水

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：株式会社大塚製薬工場

（モデル作製用物質）

名称：Amyloid β-Protein (Human, 1-42)（以下βアミロイド）

分子量：4514.0

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：冷凍（-30.0～-20.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室（冷凍庫：MDF-MU339H-PJ、PHC株式会社）

製造元：株式会社ペプチド研究所

（モデル作製用物質用媒体）

名称：生理食塩液

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：株式会社大塚製薬工場

（麻酔薬及び麻酔薬用媒体）

麻酔薬

名称：ペントバルビタールナトリウム

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）、防湿

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：東京化成工業株式会社

麻酔薬用媒体

名称：注射用水

ロット番号：最終報告書に記載

使用期限：最終報告書に記載

保管条件：室温（1.0～30.0℃）

保管場所：試験施設の被験物質保管室

製造元：株式会社大塚製薬工場

（残余被験物質の取り扱い）

残余被験物質は、被験物質責任者に移管し、試験委託者に返却した。

[1117]（2）投与検体

（調製法）

被験物質用媒体（生理食塩液）

必要量を準備する。

陽性対照物質用媒体（0.5%MC）

MCの必要量を秤量（電子天秤）後、注射用水で0.5 w/v%濃度となるように溶解した。調製後は被験物質保管室（冷蔵庫：FMS-504G、福島工業株式会社）に冷蔵（2.0～8.0℃）の条件下で保管し、調製後8日以内に使用した。

被験物質

被験物質の必要量を秤量（電子天秤）後、媒体（生理食塩液）を加えて溶解し、5 mg/mLとなるように調製し、媒体（生理食塩液）を用いて希釈調製し、所定濃度とした。

陽性対照物質

塩換算をして調製する（換算係数：1.10）。

ドネペジルの必要錠数をメノウ乳鉢に入れてよく磨砕し、媒体（0.5%MC）を少量ずつ加えながら混和して、0.05 mg/mLとなるように懸濁調製した。

モデル作製用物質

βアミロイドに生理食塩液を200 pmol/3 μLとなるように加え、ボルテックスで5秒以上混和して溶解した。調製したβアミロイド溶液は、冷蔵（2.0～8.0℃）の条件下で1日間インキュベーションした。なお、操作はクリーンベンチ内で行い、調製には滅菌済みの器具及び容器を用いた。偽手術群用に生理食塩液を用意した。なお、操作はクリーンベンチ内で行い、調製には滅菌済みの器具及び容器を用いた。

麻酔薬

必要量のペントバルビタールナトリウムを秤量（電子天秤）後、注射用水を加えて溶解し、ペントバルビタールナトリウム水溶液（40 mg/mL）を調製した。調製後のペントバルビタールナトリウム水溶液は濾過滅菌フィルターに通した。

（調製頻度）

被験物質、陽性対照物質、被験物質用媒体及び麻酔薬は用時とした。陽性対照物質用媒体（0.5%MC）は8日に1回以上とした。モデル作製用物質は投与前日に1回とした。

（残余投与検体の取り扱い）

残余投与検体は、廃棄した。

[1118] (3) 試験系

（動物種及び系統）

動物種：マウス（SPF）

系統：Slc: ddY

選択理由：背景データで有効性を確認した動物種であるため。

（入手日、性別、週齢及び発注匹数）

第1クール　2023年11月29日、雄、5週齢、30匹

第2クール　2023年12月27日、雄、5週齢、30匹

（発注時の体重範囲）

23.0～28.0 g

（供給源）

日本エスエルシー株式会社

（検疫及び馴化）

入手した動物は5日間の検疫期間、その後4日間あるいは7日間の馴化期間を設けた。この間に体重測定（電子天秤）を3回及び一般状態の観察を1日1回行った。体重推移及び一般状態に異常の認められない動物を群分けに用いた。体重推移及び一般状態に異常の認められた動物は、イソフルラン麻酔下で腹大動脈から放血あるいは過麻酔により安楽死させた。

（群分け法）

群分けはコンピュータプログラム（IBUKI、株式会社日本バイオリサーチセンター）を用いて、体重を層別に分けたのち、各群の平均体重がほぼ等しくなるように馴化終了日に行った。

（個体識別方法）

検疫及び馴化期間中は油性インクによる尾への記入法及び四肢への色素塗布法を併用して識別した。群分け後は、油性インクを用いて尾への記入法（下3桁）を用いて識別した。各ケージには、検疫・馴化期間中は試験番号、入手年月日、検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後は試験番号、群名称及び動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

（環境条件及び飼育方法）

管理温度：20.0～26.0℃、管理湿度：40.0～70.0%RH、明暗各12時間（照明：6時～18時）、換気回数：12回／時（フィルターを通した新鮮空気）に維持

された飼育室（C棟5号室）で動物を飼育した。動物はオートクレーブ処理した床敷を入れた平床式プラスチック製ケージ（W：310 × D：360 × H：175 mm）を用いて1ケージあたり10匹まで、群分け後は1ケージあたり6匹までの群飼育とした。給餌器の交換は2週間に1回以上行い、給水瓶及び平床式プラスチック製ケージの交換は1週間に2回以上行った。動物飼育室の清掃・消毒は毎日行った。

（エンリッチメント）

全期間を通して、実験動物用床敷（ペパークリーン、日本エスエルシー株式会社）を用いた。

（飼料）

製造後5ヵ月以内の固型飼料（MF、オリエンタル酵母工業株式会社）を、給餌器に入れ自由に摂取させた。使用した飼料のロットについて、飼料中の汚染物質濃度、細菌数及び栄養成分含量が試験施設の許容基準に適合していることを確認した。

分析機関：ユーロフィン・フード・テスティング株式会社（汚染物質）及びオリエンタル酵母工業株式会社（細菌数及び栄養成分）

（飲料水）

水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水中の汚染物質濃度及び細菌数をほぼ6ヵ月ごとに分析し、分析値が試験施設の許容基準に適合していることを確認した。

分析機関：株式会社環境公害センター

[1119] (4) 投与

（被験物質及び媒体（生理食塩液））

投与経路

投与経路：腹腔内

選択理由：委託先の基礎検討結果に基づいて設定。

投与方法

投与方法：26G注射針（テルモ株式会社）を取り付けたポリプロピレン製ディ

スポーザブル注射筒（テルモ株式会社）を用いて腹腔内投与した。投与操作時には、投与検体を転倒混和し、注射筒に吸引し投与した。

選択理由：試験施設で用いられている通常の方法に従った。

投与液量、投与回数及び投与時刻

投与液量：投与日の体重を基準として、10 mL/kgで算出した。

投与回数：投与開始日を投与1日とし、1日1回、11日間の合計11回とした。

投与時刻：βアミロイド注入日は、βアミロイド注入後（覚醒後）に投与した。検査日は、測定の約3時間（±10分）前に投与した。その他の投与日は午前中に投与した。

（陽性対照物質及び媒体（0.5%MC））

投与経路

投与経路：経口

選択理由：背景データに基づいて設定。

投与方法

投与方法：ディスポーザブルマウス用経口ゾンデ（有限会社フチガミ器械）を取り付けたポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒（テルモ株式会社）を用いて強制経口投与した。投与操作時において、陽性対照物質では、マグネチックスターラーで攪拌し、投与する注射筒を用いて投与液量を吸引した。

選択理由：試験施設で用いられている通常の方法に従った。

（投与液量、投与回数及び投与時刻）

投与液量：投与日の体重を基準として、10 mL/kgで算出した。

投与回数：投与開始日を投与1日とし、1日1回、11日間の合計11回とした。

投与時刻：βアミロイド注入日は、βアミロイド注入後（覚醒後）に投与した。検査日は、測定の約1時間（±10分）前に投与した。その他の投与日は午前中に投与した。

[1120] (5) 群構成

[表B-1]

	群名称	投与液量 (mg/kg)	ラベルの色	使用動物匹数（動物番号）*4
1.	偽手術*1	-	白	10 (M01101～M01112)
2.	媒体対照*1	-	茶	10 (M02201～M02212)
3.	化合物9*2	5	緑	10 (M03301～M03312)
4.	化合物9*2	25	青	10 (M04401～M04412)
5.	ドネペジル*3	0.5	赤	10 (M05501～M05512)

*1：媒体（生理食塩液）を腹腔内投与し、媒体（0.5%MC）を経口投与した。
*2：被験物質（化合物9）を腹腔内投与し、媒体（0.5%MC）を経口投与した。
*3：媒体（生理食塩液）を腹腔内投与し、ドネペジルを経口投与した。
*4：クールごとに動物番号の若い順からY迷路試験検査時に一般状態の異常が認められない動物の各群5匹を使用した。検査に用いなかった動物については、受動回避試験（保持試行）終了日にイソフルラン麻酔下で腹大動脈から放血あるいは過麻酔により安楽死させた。
第1クール対象動物：動物番号下2桁の01～06
第2クール対象動物：動物番号下2桁の07～12

[1121] (6) 観察及び検査項目

（実験スケジュール）

投与3日にβアミロイドを注入した。その後、投与9日にY迷路試験、投与10及び11日に受動回避試験を行い、投与11日の受動回避試験終了後に採血及び脳の摘出を行った。

（一般状態観察）

一般状態は、1日1回、投与日は投与前に観察した。

（体重測定）

体重は、投与日に測定（電子天秤）した。投与日は投与前に行った。

（βアミロイドの注入）

動物に濾過滅菌フィルターを通したペントバルビタールナトリウム水溶液（40 mg/kg）を腹腔内投与し、麻酔した。麻酔後、頭皮にレボブピバカイン塩酸塩（ポプスカイン（登録商標）0.25%注、丸石製薬株式会社）を皮下投与（0.1 mL）した。動物の頭頂部の毛を刈り、頭部を脳定位固定装置に固定した。頭頂部をイソジンで消毒後に切開して、頭蓋骨を露出させ、頭蓋骨上の結合組織を綿棒で取り除いたのち、ブロワーで乾燥させてbregmaの位置を見やすくした。歯科用ドリルを用いてbregmaより側方1 mm（右側）、後方0.2 m

mの頭蓋骨にステンレス製パイプ刺入用の穴を開けた。骨表面から2.5 mmの深さまで外径0.5 mmのシリコンチューブ及びマイクロシリンジに接続されたステンレス製パイプを垂直に刺入した。脳室内にβアミロイド溶液（偽手術群は生理食塩液を3 μL）3 μL（200 pmol/3 μL）をマイクロシリンジポンプで3分間かけて注入した。注入後は、ステンレス製パイプを挿入したまま3分間静置し、ステンレス製パイプをゆっくりと抜去した。頭蓋穴を非吸収性骨髄止血剤（ネストップ（登録商標）、アルフレッサファーマ株式会社）で塞ぎ、頭皮を縫合した。動物を脳定位固定装置から外し、飼育ケージに戻した。なお、ステンレス製パイプ及びシリコンチューブは滅菌済みのものを使用した。

（Y迷路試験（自発的交替行動試験））

装置

試験には、図１に示す、1本のアームの長さが39.5 cm、床の幅が4.5 cm、壁の高さが12cmで、3アームがそれぞれ120度に分岐しているプラスチック製のY字型迷路（有限会社ユニコム）を用いた。

測定方法

測定前に、装置の床面の照度が10～40 lxになるように調節した。

動物をY字型迷路のいずれかのアームに置き、8分間迷路内を自由に探索させた。動物が測定時間内に移動したアームの番号（A～C）を記録し、アームに移動した回数を数え、総エントリー数とした。次に、この中で連続して異なる3つのアームを選択した組み合わせを調べ、この数を自発的交替行動数とした。さらに以下の式を用いて自発的交替行動率を算出した。測定中は、観察者が正しく記録しているかを第三者が確認した。

自発的交替行動率（%）=［自発的交替行動数／（総エントリー数- 2）］×100

計算例

Y字型迷路の各アームをA、B、Cとし、動物がACBABACBABの順で移動した場合は、自発的交替行動数はACB、CBA、BAC、ACB、CBAの5となり、これを総エ

ントリー数10から2を引いた8で割った値に100を掛けた数値62.5が自発的交替行動率となる。

自発的交替行動率（%）＝［5／（10 - 2）］× 100 = 62.5

（受動回避試験）

試験には、中央のギロチンドアに仕切られた明室（W：100 × D：100 × H：300 mm）と床のグリッドから電気刺激を与える暗室（W：240 × D：245 × H：300 mm）を備えたstep through型受動的回避反応装置（明暗箱：自社製、SHOCK SCRAMBLER：有限会社ユニコム）を用いた。

動物を明室に入れて10秒後にギロチンドアを静かに開け、動物が暗室に入るまでの時間（反応潜時）を測定した。

獲得試行（投与10日）は、動物が暗室に入ると同時にギロチンドアを閉め電気刺激（0.2 mA、2 sec、スクランブル方式）を与え、電気刺激負荷時の動物の鳴き声の有無を確認する。反応潜時の測定は最長300秒までとした。

保持試行（投与11日）は、動物が暗室に入るか、明室で300秒経過したら終了とした。

（採血及び脳の摘出）

受動回避試験の保持試行終了後に、イソフルラン麻酔下で後大静脈からEDTA2K処理した注射針（テルモ株式会社）及び1 mL容のポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒（テルモ株式会社）を用いて血液を全血採取した。採取した血液は、遠心分離（4°C、2200 × g、15分間）後、血漿を分取した。分取した血漿は、後日、試験委託者に送付するまで超低温フリーザー（CLN-51UD2、日本フリーザー株式会社）内で凍結保存（管理温度：-90～-70°C）した。

採血後の動物は、腹大動脈から放血して安楽死させ、脳を摘出した。摘出した脳は、重量測定後、4% PFA入ったサンプル瓶に入れ冷凍冷蔵庫（MPR-214FS、三洋電機株式会社）内で冷蔵下（1～10℃）で浸漬固定した。固定した脳は、後日試験委託者に送付するまで冷凍冷蔵庫内で冷蔵保存（1～10℃）した。

（人道的エンドポイント）

回復の兆しが認められない体重減少あるいは瀕死（自発運動が低下し、呼吸の異常、体温低下、横臥、腹臥、斜頸などの姿勢を取り、外部からの刺激への反応が低下した状態）を人道的エンドポイントとし、その動物については、イソフルラン麻酔下で腹大動脈から放血、あるいは過麻酔により安楽死させた。

[1122] (7) 結果のまとめと統計学的方法

（結果のまとめ）

体重、Y迷路試験（総エントリー数、自発的交替行動数、自発的交替行動率）、受動回避試験（反応潜時）において、各群の平均及び標準誤差を算出した。

（統計学的方法）

有意差検定は以下の表中の組み合わせについて行った。

2群間比較検定はF検定による等分散性の検定を行い、等分散の場合はStudentのt検定を、不等分散の場合はWelchのt検定を行った。

多重比較はBartlett検定による等分散性の検定を行い、等分散の場合にはDunnett検定を、不等分散の場合にはSteel検定を行った。

有意水準は5%とし、5%未満（$p<0.05$）と1%未満（$p<0.01$）に分けて表示した。なお、有意差検定には、市販の統計プログラム（SASシステム ver. 9.4、SAS Institute Japan株式会社）を使用した。

[表B-2]

第1群	VS	第2群	2群間比較
第2群	VS	第3群、第4群	多重比較
第2群	VS	第5群	2群間比較

[1123] Ｙ迷路試験の結果を表１－１～表１－５および図２－１～図２－３に、受動回避試験の結果を表２－１～表２－５および図３－１～図３－２に示す。

[表1-1]

1群：偽手術			
動物番号	総ｴﾝﾄﾘｰ数	自発的交替行動数	自発的交替行動率(%)
M01101	37	20	57.1
M01102	42	34	85.0
M01103	35	26	78.8
M01104	40	28	73.7
M01105	31	19	65.5
M01107	45	34	79.1
M01108	43	33	80.5
M01109	42	29	72.5
M01110	41	33	84.6
M01111	38	31	86.1
平均値	39.4	28.7	76.3
標準誤差	1.3	1.8	2.9

[1124] [表1-2]

2群：Vehicle			
動物番号	総ｴﾝﾄﾘｰ数	自発的交替行動数	自発的交替行動率(%)
M02201	33	21	67.7
M02202	40	17	44.7
M02203	41	18	46.2
M02204	38	15	41.7
M02205	45	20	46.5
M02207	53	20	39.2
M02208	44	25	59.5
M02209	40	17	44.7
M02210	47	24	53.3
M02211	53	26	51.0
平均値	43	20	49.5
標準誤差	2	1.2	2.8

[1125] [表1-3]

3群：化合物9 5 mg/kg			
動物番号	総ｴﾝﾄﾘｰ数	自発的交替行動数	自発的交替行動率(%)
M03301	37	19	54.3
M03302	16	7	50.0
M03303	44	30	71.4
M03304	36	27	79.4
M03305	26	11	45.8
M03307	44	28	66.7
M03308	54	36	69.2
M03309	37	15	42.9
M03310	51	27	55.1
M03311	29	22	81.5
平均値	37	22	61.6
標準誤差	3.7	2.9	4.4

[1126] [表1-4]

4群：化合物9 25 mg/kg			
動物番号	総ｴﾝﾄﾘｰ数	自発的交替行動数	自発的交替行動率(%)
M04401	42	22	55.0
M04402	34	25	78.1
M04403	30	20	71.4
M04404	22	16	80.0
M04405	39	24	64.9
M04407	43	31	75.6
M04408	40	30	78.9
M04409	26	18	75.0
M04410	33	21	67.7
M04411	52	38	76.0
平均値	36	25	72.3
標準誤差	2.8	2.1	2.5

[1127] [表1-5]

5群：Donepzil 0.5 mg/kg			
動物番号	総ｴﾝﾄﾘｰ数	自発的交替行動数	自発的交替行動率(%)
M05501	32	22	73.3
M05502	33	22	71.0
M05503	28	12	46.2
M05504	42	33	82.5
M05505	31	20	69.0
M05507	37	30	85.7
M05508	43	27	65.9
M05509	31	20	69.0
M05510	37	28	80.0
M05511	33	22	71.0
平均値	35	24	71.4
標準誤差	1.6	1.9	3.5

[1128] [表2-1]

1群：偽手術		
動物番号	反応潜時(秒)	
	獲得試行（1日目）	保持試行（2日目）
M01101	3.30	300.00
M01102	1.62	283.72
M01103	5.79	300.00
M01104	2.84	300.00
M01105	7.25	300.00
M01107	3.99	300.00
M01108	15.54	300.00
M01109	3.68	284.45
M01110	9.00	300.00
M01111	4.67	277.69
平均	5.8	294.6
標準誤差	1.3	2.8

[1129] [表2-2]

2群：Vehicle		
動物番号	反応潜時（秒）	
	獲得試行（1日目）	保持試行（2日目）
M02201	2.06	87.68
M02202	4.59	60.51
M02203	11.17	300.00
M02204	4.14	74.05
M02205	4.93	85.27
M02207	6.14	71.47
M02208	6.46	300.00
M02209	3.19	102.75
M02210	6.74	300.00
M02211	3.51	48.44
平均	5.3	143.0
標準誤差	0.8	34.6

[1130] [表2-3]

3群：化合物9 5 mg/kg		
動物番号	反応潜時（秒）	
	獲得試行（1日目）	保持試行（2日目）
M03301	2.69	300.00
M03302	8.94	300.00
M03303	5.87	146.66
M03304	4.41	122.85
M03305	5.46	300.00
M03307	5.97	163.01
M03308	13.44	300.00
M03309	4.28	56.97
M03310	6.93	71.30
M03311	4.51	42.60
平均	6.3	180.3
標準誤差	1.0	34.7

[1131]

[表2-4]

4群：化合物9 25 mg/kg		
動物番号	反応潜時（秒）	
	獲得試行（1日目）	保持試行（2日目）
M04401	2.94	209.44
M04402	5.19	300.00
M04403	4.51	268.32
M04404	4.98	300.00
M04405	3.55	300.00
M04407	4.24	188.50
M04408	8.00	264.70
M04409	4.58	300.00
M04410	3.47	291.51
M04411	5.96	53.44
平均	4.7	247.6
標準誤差	0.5	25.0

[1132] [表2-5]

5群：Donepezil 0.5 mg/kg		
動物番号	反応潜時（秒）	
	獲得試行（1日目）	保持試行（2日目）
M05501	8.68	260.21
M05502	4.37	300.00
M05503	4.18	300.00
M05504	3.03	300.00
M05505	8.35	300.00
M05507	2.55	300.00
M05508	5.86	300.00
M05509	4.26	300.00
M05510	11.72	300.00
M05511	5.76	246.05
平均	5.9	290.6
標準誤差	0.9	6.3

[1133] 図２－１～図２－３および図３－１～図３－２より、化合物９（２５ｍｇ／ｋｇ）が陽性対象であるアルツハイマー型認知症等の治療薬のドネペシルと記憶力が同等であることから、化合物９の学習記憶改善効果が認められた。

[1134] （注記）

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の文献

は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。本出願は、特願２０２４－０１７５２５（日本国特許庁に２０２４年２月７日に出願）に対して優先権主張するものであり、その全体が本出願において参照引用されることが理解される。

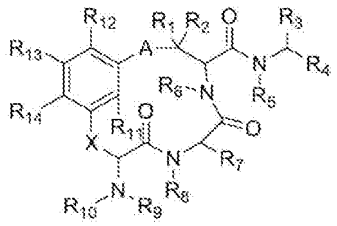
産業上の利用可能性

[1135] 本開示の組成物は、脳機能（特に認知機能）を改善できるので、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するため環状ペプチド誘導体および組成物に適用することができる。

請求の範囲

［請求項1］　下記式（１）

［化1］



（１）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、脳機能を改善するための組成物。

［式中、

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、ヒドロキシ基、

必要に応じて置換されたアルコキシ基、または

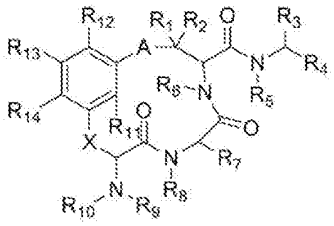
必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

Ｘは、CH_2または$C=O$であり、

Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、ここでＮＨは必要に応じて置換され得る。］

[請求項2] 下記式（１）

[化2]



（１）

により表される化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む、認知機能低下に関連する疾患を処置または予防するための組成物。

［式中、

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9およびR_{10}は各々独立して、

水素原子、または

必要に応じて置換された炭化水素基であり、あるいは、

R_7およびR_8が、R_7およびR_8が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成し、

R_3およびR_4は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、カルボキシル基、

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニル基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、

水素原子、必要に応じて置換された炭化水素基、ヒドロキシ基、

必要に応じて置換されたアルコキシ基、または

必要に応じて置換されたアルコキシカルボニルオキシ基であり、

Ｘは、CH_2または$C=O$であり、

Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳであり、ここでＮＨは必要に応じて置換され得る。］

[請求項3] 前記脳機能が、認知機能である、請求項１に記載の組成物。

[請求項4] 前記認知機能が、記憶である、請求項２または３に記載の組成物。

[請求項5] 前記認知機能が、学習記憶である、請求項２または３に記載の組成物。

[請求項6] 認知機能低下に関連する疾患が、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、または前頭側頭型認知症である、請求項５に記載の組成物。

[請求項7] R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、請求項１から６のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項8] R_1およびR_2は各々独立して、水素原子、メチル基またはエチル基である、請求項１から７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項9] R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシル基で置換されたC_{1-6}アルキル基またはカルボキシル基である、請求項１から８のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項10] R_3およびR_4は各々独立して、水素原子、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基またはカルボキシル基である、請求項１から９のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項11] R_5は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、請求項１から１０のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項12] R_5は水素原子である、請求項１から１１のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項13] R_6は水素原子、またはC_{1-6}アルキル基である、請求項１から１２のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項14] R_6は水素原子である、請求項１から１３のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項15] R_7は水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{1-6}アルキル基、カルバモイルC_{1-6}アルキル基、C_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、ヒドロキシC_{6-10}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{5-10}ヘテロアリー

ルＣ$_{1-6}$アルキル基、カルボキシＣ$_{1-6}$アルキル基、アミノＣ$_{1-6}$アルキル基、チオＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルチオＣ$_{1-6}$アルキル基、またはアミジノアミノＣ$_{1-6}$アルキル基である、請求項１から１４のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項16] Ｒ$_{7}$は水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、ｓｅｃブチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、１－ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、４－ヒドロキシベンジル基、４－アミノブチル基、チオメチル基、２－メチルチオエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、アミジノアミノプロピル基、インドリルメチル基または４－イミダゾールメチル基である、請求項１から１５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項17] Ｒ$_{8}$は水素原子、またはＣ$_{1-6}$アルキル基である、請求項１から１６のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項18] Ｒ$_{8}$は水素原子である、請求項１から１７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項19] Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になって必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項１から１８のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項20] Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$が結合する炭素原子および窒素原子と一緒になってＣ$_{5-10}$ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項１から１９のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項21] Ｒ$_{9}$およびＲ$_{10}$は各々独立して、水素原子、またはＣ$_{1-6}$アルキル基である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項22] Ｒ$_{9}$およびＲ$_{10}$は各々独立して、水素原子またはメチル基である、請求項１から２１のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項23] Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$、Ｒ$_{13}$、およびＲ$_{14}$は各々独立して、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である、請求項１から２２のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項24] R_{12}は、水素原子、アルコキシ基またはヒドロキシ基である、請求項１から２３のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項25] R_{11}、R_{12}、R_{13}、およびR_{14}は各々独立して、水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基である、請求項１から２４のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項26] R_{12}は、水素原子、メトキシ基またはヒドロキシ基である、請求項１から２５のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項27] Ｘは、CH_2である、請求項１から２６のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項28] Ａは、Ｏ、C_{1-6}アルキル基で置換されたＮＨ、ＮＨまたはＳである、請求項１から２７のいずれか一項に記載の組成物。

[請求項29] Ａは、Ｏ、ＮＨまたはＳである、請求項１から２８のいずれか一項に記載の組成物。