

明 細 書

発明の名称： 環状ペプチド誘導体とその製造方法および組成物

技術分野

[0001] 本開示は、環状ペプチド誘導体とその製造方法および組成物に関するものである。

背景技術

[0002] グリア細胞の一種であるアストロサイト（星状膠細胞）は、脳の全細胞の約半数を占める。従来は、情報処理機能は神経細胞が担うという観点から、神経細胞の周囲に存在するアストロサイトの機能としては、神経細胞の支持・保護・栄養供給などが知られている。

発明の概要

課題を解決するための手段

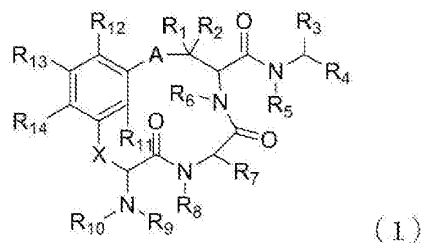
[0003] 本開示は、環状ペプチド誘導体とその製造方法および組成物を提供する。

[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）がアストロサイトに対し、顕著な増殖活性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]



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。

[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2)

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、

先行する項目に記載の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。

(項目3)

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。

(項目 4)

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。

(項目 5)

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。

(項目 6)

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。

(項目 7)

R_5 は水素原子である、先行する項目のいずれか一項の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。

(項目 8)

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。

(項目 9)

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。

(項目 10)

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}

R_0 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。

(項目 1 1)

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、アミノエチル基、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。

(項目 1 2)

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。

(項目 1 3)

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。

(項目 1 4)

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。

(項目 1 5)

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C₅₋₁₀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。

(項目16)

R₉およびR₁₀は水素原子、またはC₁₋₆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。

(項目17)

R₉およびR₁₀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。

(項目18)

R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄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。

(項目19)

R₁₂は、水素原子、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。

(項目20)

R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄は各々独立して、水素原子、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。

(項目21)

Xは、CH₂またはCOである、先行する項目のいずれか一項に記載の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。

(項目22)

Aは、O、C₁₋₆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。

(項目 2 3)

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。

(項目 2 4)

先行する項目のいずれか一項に記載の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医薬組成物。

(項目 2 5)

先行する項目のいずれか一項に記載の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、神経系細胞活性調節剤。

(項目 2 6)

前記神経系細胞はグリア細胞である、先行する項目のいずれか一項に記載の調節剤。

(項目 2 7)

神経系細胞の活性を調節するための、先行する項目のいずれか一項に記載の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。

(項目 2 8)

神経系細胞の活性を調節するための方法であって、有効量の先行する項目のいずれか一項に記載の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、剤、または組成物を被験者に投与することを包含する、方法。

(項目 2 9)

神経系細胞の活性を調節するための医薬を製造するための、先行する項目のいずれか一項に記載の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、剤、または組成物の使用。

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、優れたアストロサイト増殖活性をはじめとする生理活性機能を有することにおいて有用な新規環状ペプチド誘導体が提供される。

発明を実施するための形態

- [0006] 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。

- [0007] （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。

- [0008] 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、式（1）で表される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。

- [0009] 式（1）で表される化合物は、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。

[0010] また、一般式（1）で表される化合物のいずれか1つまたは2つ以上の ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も一般式（1）で表される化合物に包含される。

[0011] 結晶として得られる一般式（1）で表される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ます、本開示の化合物には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

[0012] 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る。

[0013] 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。

[0014] 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)
C₁₋₆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) $-OC(=O)NR^{10z}R^{11u}$

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「C₁₋₆」とは、炭素原子数が1～6であることを意味し、ヘテロアリアルなどの特定を意味するときはヘテロ原子と炭素原子とを合わせた数が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、「C₁₋₄」とは炭素原子数（ヘテロ原子を含むときはそれらを含む）が1～4であること、「C₁₋₃」とは炭素原子数（ヘテロ原子を含むときはそれらを含む）が1～3であることを意味する。本明細書において炭素数（ヘテロ原子を含むときはそれらを含む）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（ヘテロ原子を含むときはそれらを含む）以外の炭素数（ヘテロ原子を含むときはそれらを含む）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、ヘテロアリアル基（アリア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」は、 -NH_2 の一価基である。この基は、「アミノ基」と呼ばれる場合もある。

[0026] 本明細書において「チオ」は、 -SH の一価基である。この基は、「チオ基」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。

[0028] 本明細書において「アルキル」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」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。「C₂₋₆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「C₂₋₄アルケニル」が挙げられる。「C₂₋₆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」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。「C₂₋₁₂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。「C₂₋₆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「C₂₋₄アルキニル」が挙げられる。「C₂₋₆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」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、「C₆₋₁₀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、C₆アリール、C₁₀アリール等が挙げられるが、これらに限定されない。C₆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。C₁₀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」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」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」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」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」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」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」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、アリア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「C₅₋₁₀ヘテロアリアル」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。「C₅₋₁₀ヘテロアリアル」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「ヘテロアリアルアルキル」は、少なくとも一つのヘテロアリアルで置換されたアルキルを意味する。「C₅₋₁₀ヘテロアリアルC₁₋₆アルキル」は、少なくとも一つのC₅₋₁₀ヘテロアリアルで置換されたC₁₋₆アルキルを意味する。C₅₋₁₀ヘテロアリアルC₁₋₆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」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。「C₃₋₂₀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。「C₃₋₆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、シクロヘキサンの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」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」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」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もしくは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」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」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

ルヘテロ環チオ」が挙げられ、「C₄₋₁₀非アリールヘテロ環チオ」として、好ましくは、「C₄₋₆非アリールヘテロ環チオ」である。「C₄₋₁₀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」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、「C₄₋₁₀非アリールヘテロ環カルボニル」が挙げられ、「C₄₋₁₀非アリールヘテロ環カルボニル」として、好ましくは、「C₄₋₆非アリールヘテロ環カルボニル」である。「C₄₋₁₀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」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、「C₄₋₁₀非アリールヘテロ環スルホニル」が挙げられ、「C₄₋₁₀非アリールヘテロ環スルホニル」として、好ましくは、「C₄₋₆非アリールヘテロ環スルホニル」である。「C₄₋₁₀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「C₅₋₁₀ヘテロシクロアルキル」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」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」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、C₁₋₆アルキルカルボニルが挙げられる。C₁₋₆アルキルカルボニルの具体例としては、アセチル(CH₃C(=O)-)、n-プロパノイル(CH₃CH₂C(=O)-)、

n-ブタノイル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$)、n-ペンタノイル ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})-$)、n-ヘキサノイル ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})-$)、n-ヘプタノイル ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})-$) 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」は、 $-\text{O}-$ 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- $\text{O}-$ ）、 C_{1-4} アルコキシ（即ち、 C_{1-4} アルキル- $\text{O}-$ ）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 ($\text{CH}_3\text{O}-$)、エトキシ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$)、n-プロポキシ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-$)、イソプロポキシ ($(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$)、n-ブトキシ ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$)、イソブトキシ ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{O}-$)、tert-ブトキシ ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$)、sec-ブトキシ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$) 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 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$)、イソペンチルオキシ ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)、ネオペンチルオキシ ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{O}-$)、tert-ペンチルオキシ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$)、1, 2-ジメチルプロポキシ ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}-$) 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「アルコシカルボニル」は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ アルキルの一価基である。アルコシカルボニルの例としては、 C_{1-6} アルコシカルボニル、好ましくは C_{1-4} アルコ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} アルコシカルボニルの具体例としては、メトシカルボニル、エトシカルボニル、n-プロポシカルボニル、イソプロポシカルボニル、n-ブトシカルボニル、sec-ブトシカルボニル、tert-ブトシカルボニル、イソブトシカルボニル等が挙げられる。 C_{1-6} アルコシカルボニルの具体例としては、 C_{1-4} アルコシカルボニル、n-ペンチルオシカルボニル、イソペンチルオシカルボニル、ネオペンチルオシカルボニル、tert-ペンチルオシカルボニル、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」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」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」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、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ であり、ペルクロロ-*n*-プロピルは、 $-\text{CCl}_2\text{CCl}_2\text{CCl}_3$ 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} 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} 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} 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」および「ハロアルキルオキシ」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、 $-\text{O}-$ 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、 $-OCF_2CF_3$ であり、ペルクロロ- n -プロポキシは、 $-OCCl_2CCl_2CCl_3$ 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} 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} 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} 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」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、プロピオニルスルホニル、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」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」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」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」は、 $-C(=O)-$ ヘテロアリールの一価基である。

[0066] 本明細書において「ヘテロアリールカルボニル基」とは、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。

[0067] 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。

[0068] 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。「C₅₋₁₀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。

[0069] 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、 $-\text{C}(=\text{O})-$ （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、アルコシカルボニル、アルケニルカルボニル、アルケニルオシカルボニル、アルキニルカルボニル、アルキニルオシカルボニル、アリールカルボニル、アリールオシカルボニル、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。

[0070] 本明細書において、「必要に応じて置換されたオキシ」基は、 $-\text{O}-$ （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。

[0071] 本明細書において「カルバモイル」は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ の一価基である。

[0072] 本明細書において「アミジノアミノ」は、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ の

一価基である。

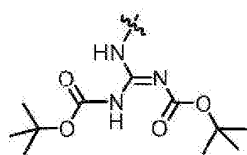
- [0073] 本明細書において、「ある置換基で置換された基」という記載は、該基が少なくとも一つの置換基で置換されていることを意味する。例えば、「ヒドロキシ置換された C_{1-6} アルキル」は、 C_{1-6} アルキルが少なくとも一つのヒドロキシで置換されていることを意味する。
- [0074] 本明細書において「カルバモイル C_{1-6} アルキル」は、少なくとも一つの $-C(=O)-NH_2$ 基で置換された C_{1-6} アルキルである。「カルバモイル C_{1-4} アルキル」の具体例としては、2-アミノ-2-オキソエチル（即ち、 $H_2NC(=O)-CH_2-$ 、ま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、 $H_2NC(=O)-CH_2CH_2-$ 、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、 $H_2NC(=O)-(CH_2)_3-$ 、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、 $H_2NC(=O)-(CH_2)_4-$ 、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、 $H_2NC(=O)-(CH_2)_5-$ 、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、 $H_2NC(=O)-(CH_2)_6-$ 、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。
- [0075] 本明細書において「チオアルキル」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。
- [0076] 本明細書において「アルキルチオアルキル」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。

[0077] 本明細書において「アミノアルキル」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、アミノメチル、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。

[0078] 本明細書において「アミジノアミノアルキル」または「グアニジノアルキル」は、少なくとも一つのアミノ基(=NH)-NH₂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2]



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。

[0079] 本明細書において「カルボキシアルキル」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

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C₁₋₆アルキル」の具体例としては、カルボキシ置換されたC₁₋₄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。

[0080] 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R₁~R₄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、tert-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、tert-ブチルジフェニ

ルシリル (TBDS)、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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 本明細書において「神経系」とは、神経組織により構成される器官系を指す。また、本明細書中に用いられる場合、「神経系細胞」とは、少なくとも脳、脊髄など中枢神経系に含まれる神経細胞および神経膠細胞 (グリア細胞) を含み、さらに、小膠細胞、星状膠細胞、乏突起膠細胞、脳室上衣細胞、脳血管内皮細胞などを含んでもよい。

[0084] 本明細書において「活性調節」とは、活性を抑制または促進することを意味し、「活性調節剤」という用語は活性の抑制剤 (阻害剤) または促進剤を意味する。「活性を促進する」とは、活性調節剤を使用しない場合と比較して、その活性 (例えば、細胞分裂の促進) が、1%以上、好ましくは5%以上、より好ましくは10%以上、さらに好ましくは20%以上、さらに好ましくは30%以上増加することを意味する。「活性を抑制する」とは、活性調節剤を使用しない場合と比較して、その活性 (例えば、細胞分裂の促進)

が、１％以上、好ましくは５％以上、より好ましくは１０％以上、さらに好ましくは２０％以上、さらに好ましくは３０％以上低減することを意味する。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 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含まれる。

[0089] また、本開示には、式（１）で表される化合物、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、式（１）で表される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。

[0090] 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。

[0091] 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)、Wilén et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)、およびWilén, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame 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。

[0092] 式(1)で表される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。

[0093] 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。

[0094] 「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。

[0095] 「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。

[0096] 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

分解されて前記式（１）の化合物を与える誘導体をいう。例えば、前記式（１）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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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。

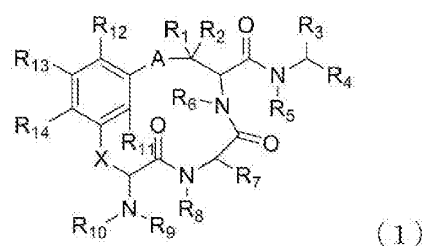
[0104] (好ましい実施形態)

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。

[0105] (本開示の化合物および組成物)

一つの局面において、本開示の化合物は、下記式

[化3]



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、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。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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

水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコ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るアルキル基であり、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あって、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、

水素、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコ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るアルキル基、カルボキシル基、または

アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキルカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルコ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る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、アリア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るアルコキシ基であり、

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はアルキル、アルキルカルボニル、アリア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。

- [0109] 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} アリアル C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル基、 C_{5-10} ヘテロアリアル 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 CO 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。

[0110] 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、4-アミノブチル基、アミノエチル基、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 CO であり、 A は、 O 、 NH または S である。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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。

[0115] 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。

- [0116] 一実施形態において、 R_5 は水素原子である。
- [0117] 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。
- [0118] 一実施形態において、 R_6 は水素原子である。
- [0119] 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、またはアミノアミノ C_{1-6} アルキル基である。
- [0120] 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、4-アミノブチル基、アミノエチル基、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。
- [0121] 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。
- [0122] 一実施形態において、 R_8 は水素原子である。
- [0123] 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。
- [0124] 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必要に応じて C_{5-10} ヘテロシクロアルキル基を形成する。
- [0125] 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。
- [0126] 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。
- [0127] 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。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 一実施形態において、 X は、 CH_2 または CO である。

[0131] 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。

[0132] 一実施形態において、 A は、 O 、 NH または S である。

[0133] 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。

[0134] 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。

[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。

[0136] 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。

[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。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[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。

[0146] 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、

R₃およびR₄は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R₅は水素原子であり、R₆は水素原子であり、R₇はイソプロピル基であり、R₈は水素原子であり、R₉およびR₁₀は水素原子またはメチル基であり、R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄は水素原子であり、Xは、CH₂であり、AはOである。

[0147] 一実施形態において、R₁およびR₂は、メチル基またはエチル基であり、R₃およびR₄は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R₅は水素原子であり、R₆は水素原子であり、R₇はイソプロピル基であり、R₈は水素原子であり、R₉およびR₁₀は水素原子であり、R₁₁、R₁₃、およびR₁₄は水素原子であり、R₁₂はヒドロキシ基であり、Xは、CH₂であり、AはOである。

[0148] 一実施形態において、R₁およびR₂は、メチル基であり、R₃およびR₄は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、R₅は水素原子であり、R₆は水素原子であり、R₇はイソプロピル基であり、R₈は水素原子であり、R₉およびR₁₀は水素原子またはメチル基であり、R₁₁、R₁₃、およびR₁₄は水素原子であり、R₁₂はヒドロキシ基であり、Xは、CH₂であり、AはOである。

[0149] 一実施形態において、R₁およびR₂は、メチル基であり、R₃およびR₄は、カルボキシル基またはカルボキシメチル基であり、R₅は水素原子であり、R₆は水素原子であり、R₇はイソプロピル基であり、R₈は水素原子であり、R₉およびR₁₀は水素原子またはメチル基であり、R₁₁、R₁₃、およびR₁₄は水素原子であり、R₁₂はヒドロキシ基であり、Xは、CH₂であり、AはOである。

[0150] 一実施形態において、R₁およびR₂は、メチル基またはエチル基であり、R₃およびR₄は、水素原子またはカルボキシプロピル基であり、R₅は水素原子であり、R₆は水素原子であり、R₇はイソプロピル基であり、R₈は水素原子であり、R₉およびR₁₀は水素原子またはメチル基であり、R₁₁、R₁₃、およびR₁₄は水素原子であり、R₁₂はヒドロキシ基であり、Xは、CH₂であ

り、AはO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。
- [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。
- [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。
- [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、 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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

[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。

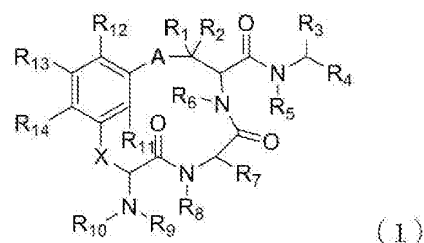
[0162] 一実施形態において、 R_1 および R_2 は、メチル基またはエチル基であり、 R_3 および R_4 は、カルボキシル基またはカルボキシエチル基であり、 R_5 は水素原子であり、 R_6 は水素原子であり、 R_7 はカルバモイルメチル基であり、 R_8 は水素原子であり、 R_9 および R_{10} は水素原子またはメチル基であり、 R_{11} 、 R_{13} 、および R_{14} は水素原子であり、 R_{12} はヒドロキシ基であり、 X は、 CH_2 であり、 A は O である。

[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 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。

[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。

- [0165] 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。
- [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} はメトキシ基であり、 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、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。
- [0168] 一実施形態において、上記実施形態の X は、 CO である。
- [0169] 一実施形態において、上記実施形態の A は NH である。
- [0170] 一実施形態において、上記実施形態の A は S である。
- [0171] 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4]



[表1-1]

定義表													
順 換 基	X	A	R 1	R 2	R3	R4	R 5	R 6	R7	R8	R 9	R 10	R 11
1	C	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	C	N	M	M	カルボ キシメ チル	カルボ キシメ チル			R ₇ と一隣 になつて形 成されたヘ テロシクロ アルキル	R ₈ と一隣 になつて形 成されたヘ テロシクロ アルキル	メチル	メチル	R ₁₁ と ヒドロキ シ
3		S	E	E	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 ピロ ピル	カルボ キシプロ ピロ ピル			イソプロピ ル				
5					カルボ キシエ チル	カルボ キシエ チル			イソプロピ ル				
6									sec ブチ 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				
10									カルボキシ メチル				
11									カルボキシ エチル				

[表1-5]

[illegible]

[表1-11]

[illegible]

[表1-12]

[illegible]

[表1-13]

[illegible]

[表1-15]

[illegible]

[表1-17]

[illegible]

[表1-19]

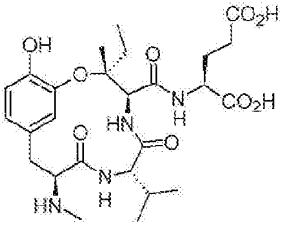
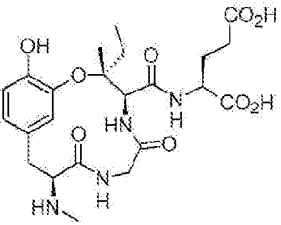
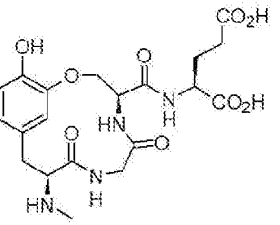
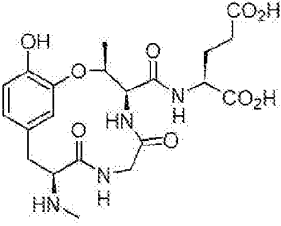
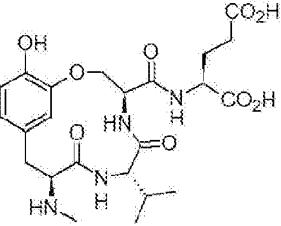
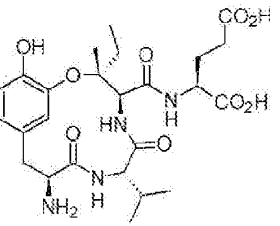
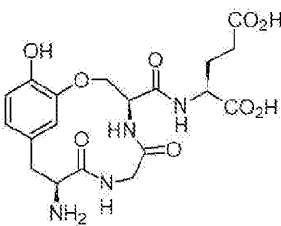
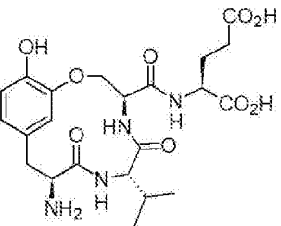
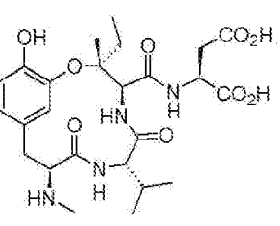
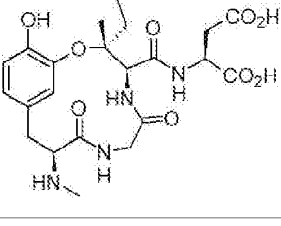
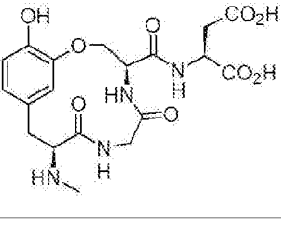
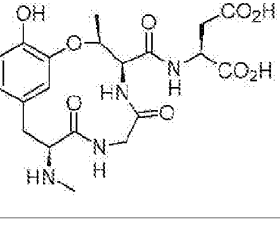
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
 (1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
 (1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 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, R 1, R 2, R 3, R 4, R 5, R 6, R 7, R 8, R 9, R 10, R 11, R 12, R 13, F 14 の番号は上記定義表で示される対応する置換基である。

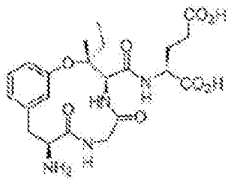
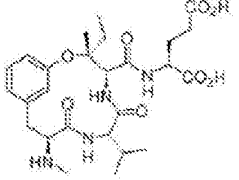
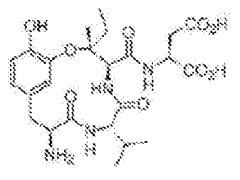
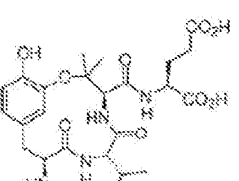
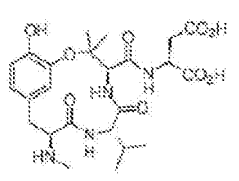
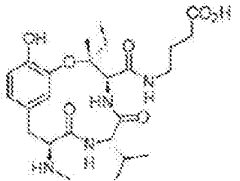
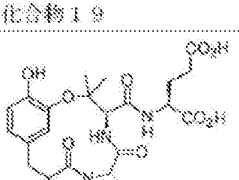
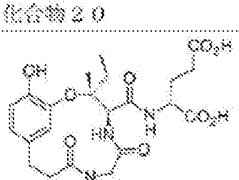
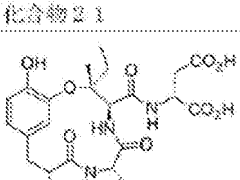
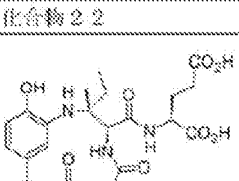
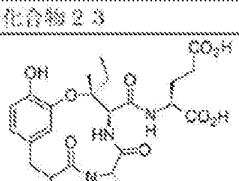
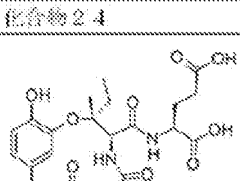
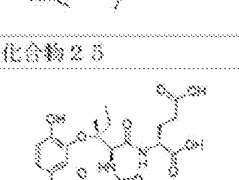
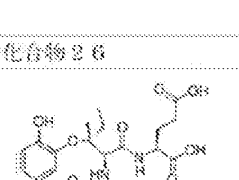
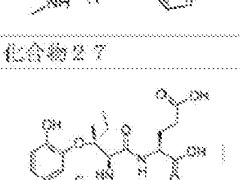
本開示は、上記定義表で示される置換基の任意の組合せの化合物であってもよい。

[0172] 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。

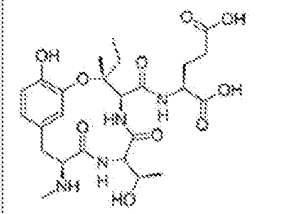
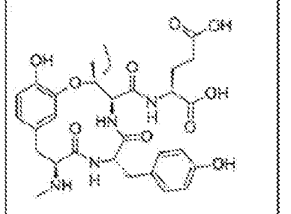
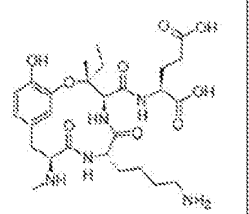
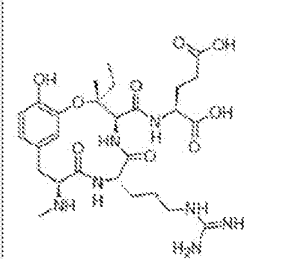
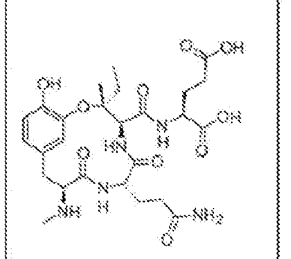
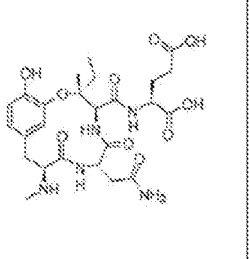
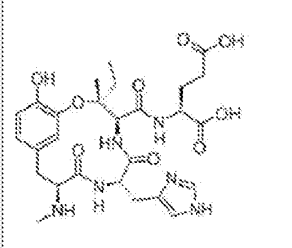
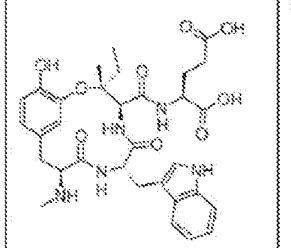
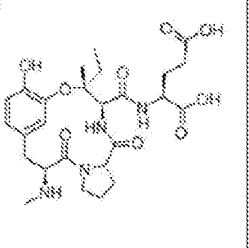
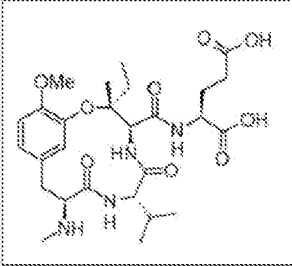
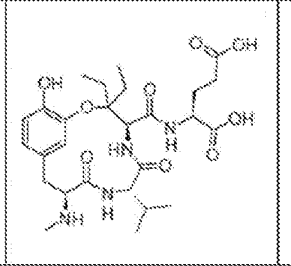
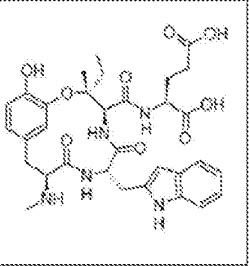
[表2-1]

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
		

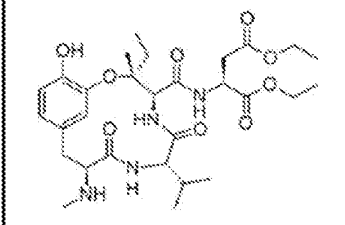
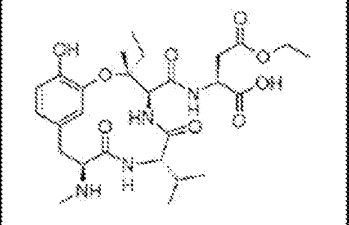
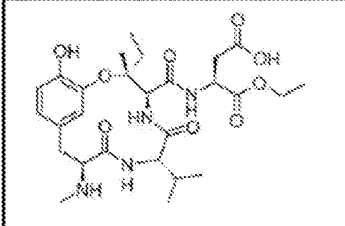
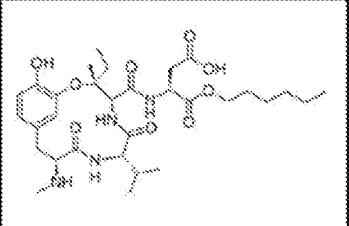
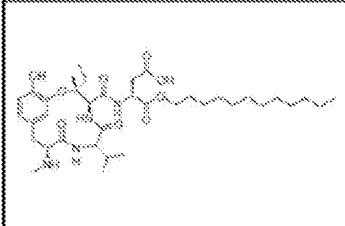
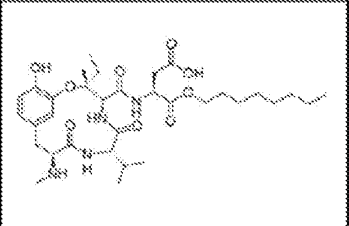
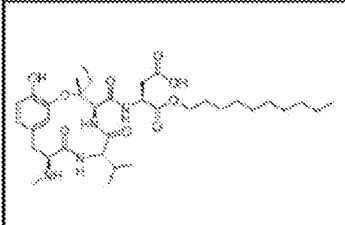
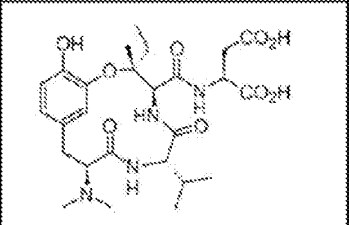
[表2-2]

化合物 1 3	化合物 1 4	化合物 1 5
		
化合物 1 6	化合物 1 7	化合物 1 8
		
化合物 1 9	化合物 2 0	化合物 2 1
		
化合物 2 2	化合物 2 3	化合物 2 4
		
化合物 2 5	化合物 2 6	化合物 2 7
		

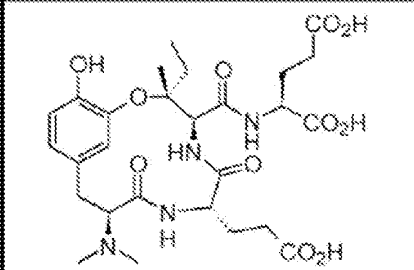
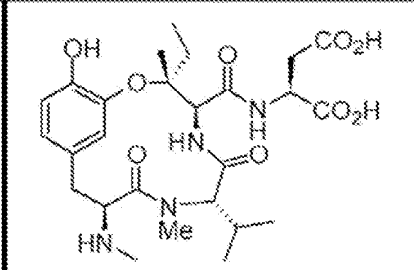
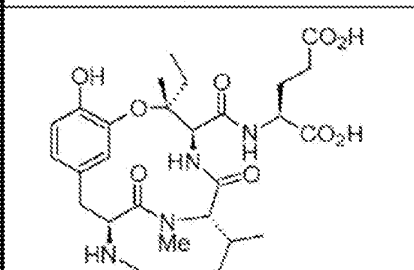
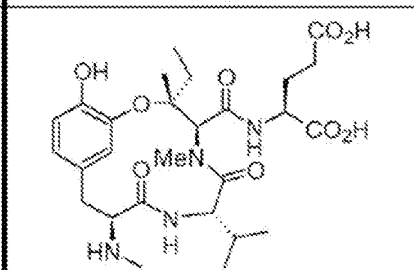
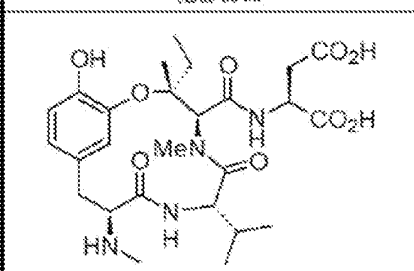
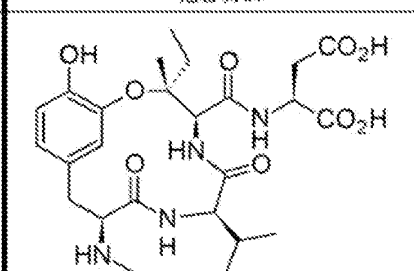
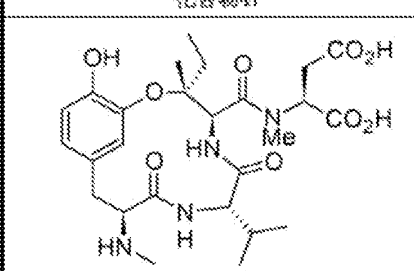
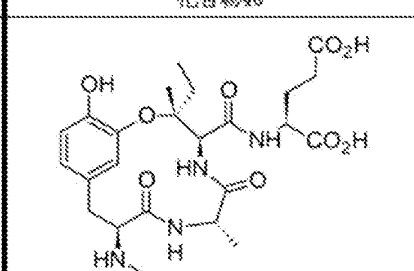
[表2-3]

化合物 2 8	化合物 2 9	化合物 3 0
		
化合物 3 1	化合物 3 2	化合物 3 3
		
化合物 3 4	化合物 3 5	化合物 3 6
		
化合物 3 7	化合物 3 8	化合物 3 5 A
		

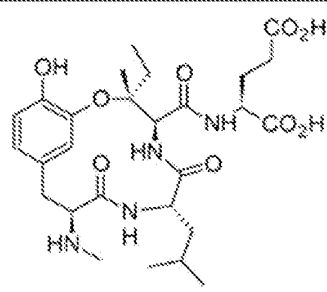
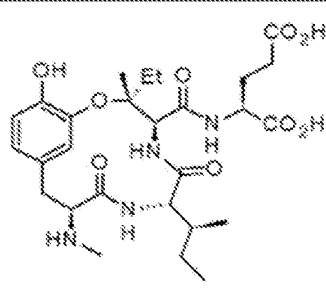
[表2-4]

化合物3A	化合物3B
	
化合物3C	化合物3D
	
化合物3E	化合物3F
	
化合物3G	化合物3H
	

[表2-5]

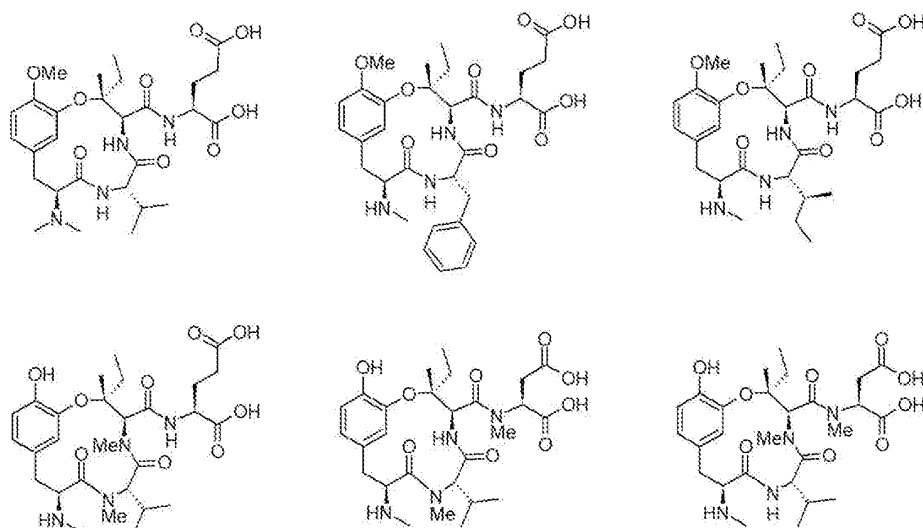
化合物40	化合物41
	
化合物42	化合物43
	
化合物44	化合物45
	
化合物47	化合物48
	

[表2-6]

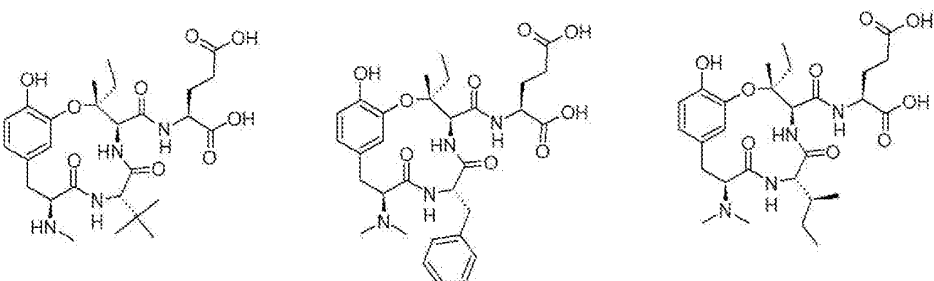
化合物49	化合物50
	

また、本開示の化合物としては以下も例示され得る。

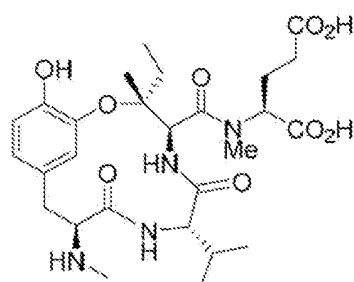
[表2-7]



[表2-8]



[表2-9]



[0173] (医薬・治療等)

一般説明

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。

[0174] 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。

[0175] 一つの実施形態において、本開示の化合物は、神経系細胞の活性を調節することができる化合物である。前記神経系細胞は、グリア細胞である。

[0176] 一つの実施形態において、本開示の神経系細胞は、グリア細胞である。例

えば、前記グリア細胞は、アストロサイト、またはミクログリアである。

[0177] 一つの実施形態において、本開示の化合物は、神経系細胞の活性を調節することができる化合物である。前記神経系細胞は、アストロサイト、またはミクログリアである。

[0178] 一つの実施形態において、本開示の神経系細胞の活性を調節することは細胞分裂を促進することである。

[0179] 一つの実施形態において、本開示の神経系細胞の活性を調節することは細胞の形質変換を含む。

[0180] 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、必要に応じて他の医薬とともに投与することができる。その場合、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、必要に応じて他の医薬とともに投与する場合、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、临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。

[0181] 本開示の一つの実施形態において、他の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。

[0182] 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る。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。

[0183] 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1000mg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。

[0184] 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。

[0185] （合成例）

例えば、本開示は、4つの化合物F r a g m e n t（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。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] 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。

[0189] 各反応に使用する化合物は、精製したものをを用いてもよく、前段の反応生成物をそのまま用いてもよい。

[0190] (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。

[0191] 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。

[0192] 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）、ボールス、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、直腸でまたは経腔的に（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。

[0193] 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。

[0194] 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。

[0195] 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。

[0196] 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。

[0197] 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。

[0198] 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る過により、または使用直前に滅菌水、もしくは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。

[0199] 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。

[0200] 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。

[0201] 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。

[0202] 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。

[0203] 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。

[0204] 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。

[0205] 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、ベッサリー、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。

[0206] 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。

- [0207] 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。
- [0208] 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。
- [0209] 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。
- [0210] 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。

[0211] 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、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0212] 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。

A c : アセチル

A c O H : 酢酸

a q . : 水溶液

A r g : アルギニン

A s p : アスパラギン酸

B H T : ジブチルヒドロキシルエン

B n : ベンジル

B o c : t e r t - ブトキシカルボニル

B o c 2 O : 二炭酸ジ- t e r t - ブチル

B z l : ベンジル

C b z : ベンジルオキシカルボニル

C P M E : シクロペンチルメチルエーテル

D B U : ジアザビシクロウンデセン

D E P B T : 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 (3 H) - オン

D I A D : アゾジカルボン酸ジイソプロピル

D I P E A : N, N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A P : 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

Gln : グルタミン

Glu : 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

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

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 : ブロモートリス-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]

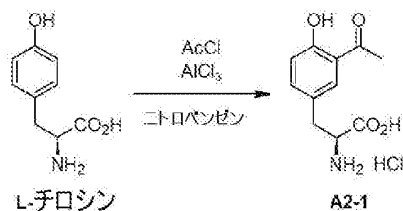
Fragment 番号	製品名	販売元
Fragment C-1	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-valine	T C I
Fragment C-1'	N-(tert-Butoxycarbonyl)-L-valine	T C I
Fragment C-1''	L-Valine Methyl Ester Hydrochloride	ナカライ
Fragment C-1d	D-Valine Methyl Ester Hydrochloride	T C I
Fragment C-3	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]glycine	T C I
Fragment C-3'	N-(tert-Butoxycarbonyl)glycine	T C I
Fragment C-6	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-L-phenylalanine	T C I
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	T C I
Fragment C-10	N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N-methyl-L-valine	T C I
Fragment C-11	Fmoc-O-benzyl-L-tyrosine	ナカライ
Fragment C-13	N α -FMOC-N δ -トリチル-L-グルタミン	富士フイルム和光純薬
Fragment C-14	N α -[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-N ω -(2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl)-L-arginine	T C I
Fragment C-15	L-alanine Methyl Ester Hydrochloride	T C I
Fragment C-16	L-leucine Methyl Ester Hydrochloride	T C I
Fragment C-17	L-isoleucine Methyl Ester Hydrochloride	T C I
Fragment C-18	L-Tryptophan Methyl Ester Hydrochloride	T C I

[表2B]

Fragment 番号	製品名	販売元
Fragment D-1	Dibenzyl L-Glutamate Hydrochloride	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

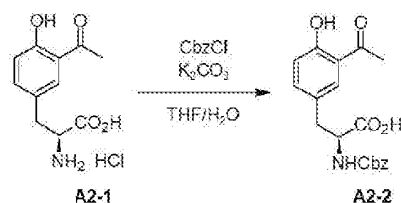
[0213] (実施例 1 : F r a g m e n t A-2. の合成)

[化5]



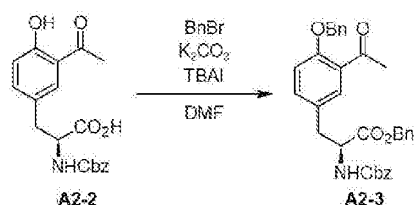
L-チロシン (1.0 eq., 6.51 g, 35.9 mmol) のニトロベンゼン (130 mL) 溶液に、氷冷下で塩化アルミニウム (4.0 eq., 19.1 g, 143 mmol) および塩化アセチル (1.2 eq., 3.42 g, 43.6 mmol) を加え、室温に昇温しながら10分間攪拌した。反応液を100℃まで昇温させ8時間攪拌し、室温に降温しながら16時間攪拌した。反応液を氷冷し水 (200 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL) で1回分液洗浄し、有機層を水 (100 mL) で1回分液抽出した。水層を合一させ、水溶液 (300 mL) としてA2-1を得た。

[0214] [化6]



A2-1 (1.0 eq., 水溶液300 mL, 35.9 mmolとして計算)に氷冷下で炭酸カリウム(7.5 eq., 36.9 g, 267 mmol)を加えてpHを9とし、THF(150 mL)およびCbzCl(1.2 eq., 7.3 g, 42.8 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に2 N塩酸水溶液(200 mL)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(200 mL)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(200 mL)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(11.4 g)を得た。

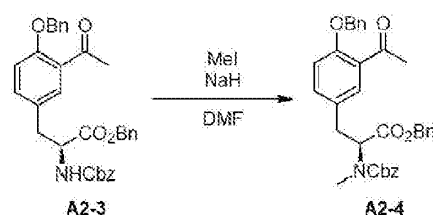
[0215] [化7]



窒素雰囲気下、A2-2(1.0 eq., 11.4 g, 35.9 mmolとして計算)のDMF(50 mL)溶液に、氷冷下で炭酸カリウム(3.0 eq., 14.9 g, 108 mmol)、TBAI(0.10 eq., 1.33 g, 3.59 mmol)およびBnBr(2.2 eq., 13.5 g, 79.1 mmol)を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に水(100 mL)を加え、ヘキサン(40 mL)／酢酸エチル(80 mL)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(100 mL)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

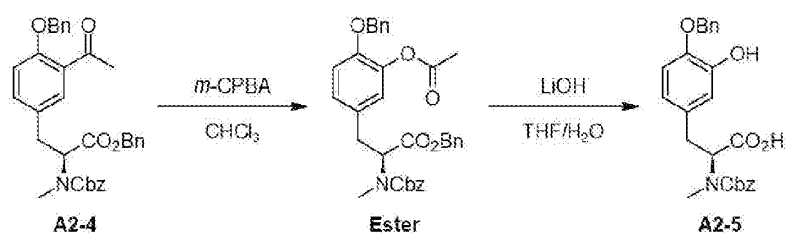
別し、減圧濃縮して粗体（23.2 g）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル200 g，ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～50／50）し、黄色粘体としてA2-3（9.56 g，L-チロシンから3段階の収率50％）を得た。なお、本明細書において、混合液は全て、溶媒A（X mL）／溶媒B（Y mL）混合液という表記をする。

[0216] [化8]



窒素雰囲気下、A2-3（1.0 eq.，8.88 g，16.5 mmol）のDMF（80 mL）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（1.2 eq.，60%，dispersion in Paraffin Liquid，796 mg，19.9 mmol）およびヨウ化メチル（3.0 eq.，7.07 g，49.8 mmol）を加え、氷冷下で1.5時間攪拌した。反応液にメタノール（12 mL）を加えてクエンチし、水（100 mL）を加え、ヘキサン（50 mL）／酢酸エチル（100 mL）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（100 mL）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（13.1 g）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50 g，ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～0／100）し、橙色液状物としてA2-4（9.54 g）を得た。

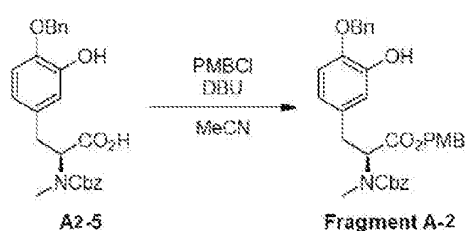
[0217] [化9]



A2-4 (1.0 eq., 10.1 g, 17.6 mmol として計算) のクロロホルム (90 mL) 溶液に、室温で *m*-CPBA (3.0 eq., 35% 水分含有, 14.0 g, 52.7 mmol) を加え、還流条件下で5時間攪拌した。反応液に室温で、水 (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) 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 (100 mL) 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 (100 mL) 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* (10.6 g) を得た。

[0218] *Ester* (1.0 eq., 10.6 g, 17.6 mmol として計算) のTHF (40 mL) / 水 (40 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (4.0 eq., 1.68 g, 70.3 mmol) を加え、同温で16時間攪拌した。反応液をヘキサン (100 mL) で2回分液洗浄した後、水層に6 N 塩酸水溶液 (11 mL) を加えてpHを2とした。水層を酢酸エチル (100 mL) 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 (100 mL) 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 (9.3 g) を得た。

[0219] [化10]

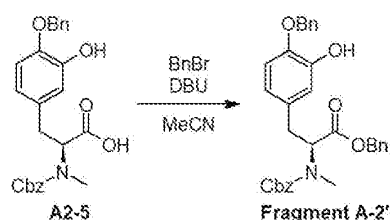


A2-5 (1.0 eq., 9.3 g, 17.6 mmol として計算) のアセトニトリル (80 mL) 溶液に、室温でDBU (1.1 eq., 2.96 g, 19.4 mmol) およびPMBCl (1.1 eq., 3.00 g, 19.2 mmol) を加え、外温60℃で19時間攪拌した。反応液に酢酸 (

3.0 eq., 3.15 g, 52.5 mmol)を加えてクエンチした後、減圧濃縮することで粗体(16.7 g)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120 g, ヘキサン/酢酸エチル=75/25~50/50、2回目:順相シリカゲル30 g, 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(50 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル(50 mL)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(50 mL)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(3.54 g, A2-3から3段階の収率36%)を得た。

[0220] (実施例2A: Fragment A-2'の合成)

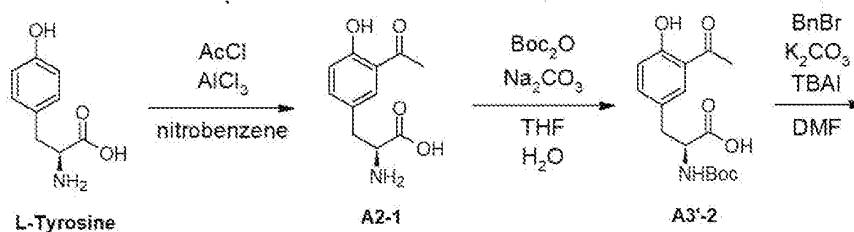
[化10A]



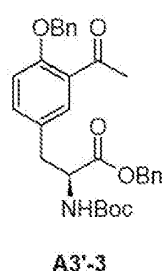
A2-5(1.0 eq., 3.4 g, 7.12 mmolとして計算)のアセトニトリル(70 mL)溶液に、室温でDBU(1.5 eq., 1.6 mL, 10.7 mmol)およびBnBr(1.2 eq., 1.0 mL, 8.54 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を加えてクエンチした後、水(30 mL)で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体(4.83 g)を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製(順相シリカゲル53 g, ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1)し、黄色粘体としてFragment A-2'(1.87 g, 3段階収率50%)を得た。

[0221] (実施例2AA: Fragment A-2''の合成)

[化10B]



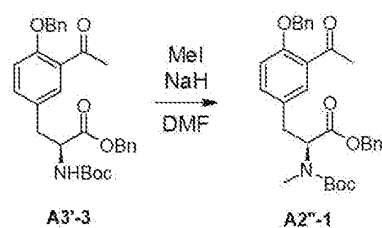
[化10B1]



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。

[0222] A3'-3からA2''-1への合成は以下のとおりである。

[化10C]

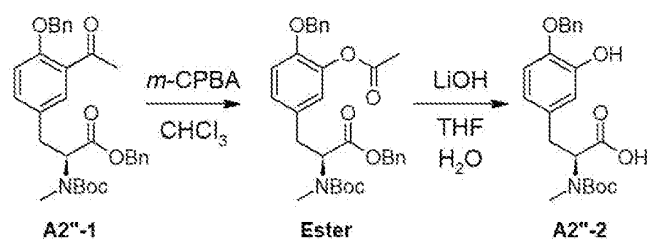


[0223] 窒素雰囲気下、A3'-3 (1.0 eq., 18.3 g, 36.34 mmol) のDMF (150 mL) 溶液に外温-20℃でヨウ化メチル (3.0 eq., 6.8 mL, 109.23 mmol) および水素化ナトリウム (60%, dispersion in Paraffin Liquid, 1.2 eq., 1.7 g, 43.45 mmol) を加え、同温で3時間攪拌した。外温-20℃で1 N塩酸水溶液 (50 mL) を加えた後、水 (100 mL)

L)を加えた。ヘキサン(50 mL)/酢酸エチル(100 mL)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(150 mL)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(20.2 g)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40 g, 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(18.9 g, 収率101%)を得た。

[0224] A2''-1からA2''-2への合成は以下のとおりである。

[化10D]



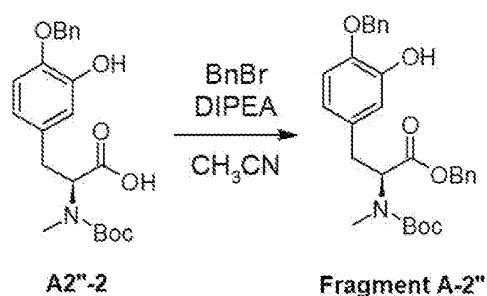
[0225] 窒素雰囲気下、A2''-1(1.0 eq., 18.9 g, 36.34 mmol)のクロロホルム(150 mL)溶液に室温下でm-CPBA(30%水分含有, 2.0 eq., 18.0 g, 73.01 mmol)を加え、外温60℃で4.5時間攪拌した。m-CPBA(0.5 eq., 4.8 g, 19.47 mmol)を室温下で追加し、外温60℃で1時間攪拌した後、外温40℃で15時間攪拌した。氷冷下で20%亜硫酸ナトリウム水溶液(75 mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75 mL)を加えた。反応液の有機層を回収し、有機層に20%亜硫酸ナトリウム水溶液(75 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液(250 mL)および酢酸エチル(400 mL)を加え、1回分液洗浄した。水層を合一し酢酸エチル(100 mL)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(20.6 g)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40 g, ヘキサン/酢酸エチル=9/1~

3/1) し、黄色粘体としてEster (17.2 g, 収率89%) を得た。

[0226] Ester (1.0 eq., 17.2 g, 32.17 mmol) のTHF (75 mL) / 水 (75 mL) 混合液に室温下で水酸化リチウム (2.5 eq., 1.9 g, 80.25 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。水酸化リチウム (1.0 eq., 790 mg, 32.97 mmol) を追加し、1時間攪拌した後、さらに水酸化リチウム (0.5 eq., 392 mg, 16.37 mmol) を追加して30分間攪拌した。反応液をヘキサン (75 mL) で2回分液洗浄した後、有機層を合一し、水 (20 mL) で1回分液抽出した。水層を合一し、氷冷下で2 N 塩酸水溶液 (65 mL) を加えてpHを1にした後、酢酸エチル (100 mL) 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 (14.3 g, 粗収率110%) を得た。

[0227] A2''-2 から Fragment A-2'' への合成は以下のとおりである。

[化10E]

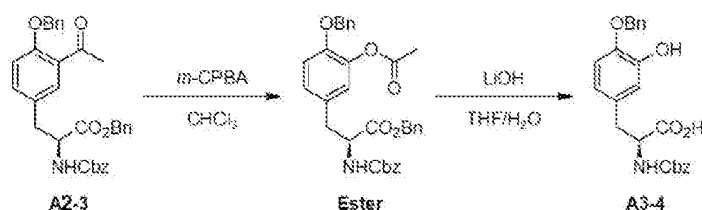


[0228] 窒素雰囲気下、A2''-2 (1.0 eq., 14.2 g, 32.17 mmol) のアセトニトリル (150 mL) 溶液に室温下でDIPEA (1.2 eq, 6.6 mL, 38.81 mmol) およびBnBr (1.2 eq., 3.8 mL, 38.66 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。DIPEA (0.2 eq, 1.1 mL, 6.47 mmol) およびBnBr (0.

2 eq., 650 μ L, 6.61 mmol) 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 (75 mL) および水 (75 mL) 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 (100 mL) 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 (100 mL) 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 (18.0 g) 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100 g, 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'' (7.1 g, 2段階収率45%) を得た。

[0229] (実施例2: Fragment A-3の合成)

[0230] [化11]

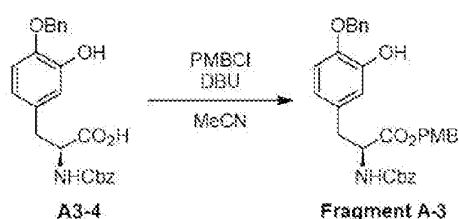


[0231] A2-3 (1.0 eq., 13.1 g, 24.4 mmol) のクロロホルム (120 mL) 溶液に、氷冷下で m-CPBA (2.0 eq., 35% 水分含有, 13.0 g, 48.9 mmol) を加え、還流条件下で18時間撹拌した。反応液に室温で、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えてクエンチした後、クロロホルムを減圧留去した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で3回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) で1回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して Ester を得た。

[0232] Ester (1.0 eq., 24.4 mmol として計算) の THF (60 mL) / 水 (60 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (4.0 eq., 2.34 g, 97.7 mmol) 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 (2.0 eq., 1.17 g, 48.9 mmol

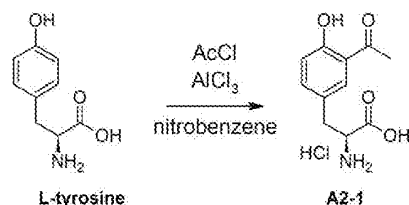
）を追加し、同温で4.5時間撹拌した。反応液に水（100 mL）を加え、ヘキサン（100 mL）で2回分液洗浄した後、水層に6 N塩酸水溶液を加えてpHを3とした。水層を酢酸エチル（200 mL）で2回分液抽出し、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液（200 mL）で1回分液洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して暗褐色油状物としてA3-4（11.2 g）を得た。

[0233] [化12]



A3-4（1.0 eq., 11.2 g, 24.4 mmolとして計算）のアセトニトリル（120 mL）溶液に、室温でDBU（1.1 eq., 4.09 g, 26.8 mmol）およびPMBCl（1.1 eq., 4.20 g, 26.8 mmol）を加え、外温60℃で16時間撹拌した。反応液に酢酸（3.0 eq., 4.41 g, 73.4 mmol）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180 g, 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（7.83 g, A2-3から2段階の収率59%）を得た。

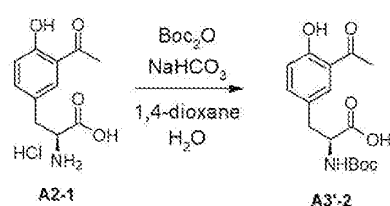
[0234] [化13]



窒素雰囲気下、L-チロシン（1.0 eq., 3.04 g, 16.78 mmol）のニトロベンゼン（70 mL）溶液に氷冷下で塩化アルミニウム（

4. 1 eq., 9.08 g, 68.11 mmol) および塩化アセチル (1.3 eq., 1.5 mL, 21.12 mmol) を加えた。氷冷下で20分間攪拌した後、外温100℃で、7時間攪拌した。反応液を放冷した後、氷冷した1 N塩酸水溶液 (100 mL) に加え、クエンチした。酢酸エチル (100 mL) で3回分液洗浄し、水溶液 (100 mL) としてA2-1を得た。

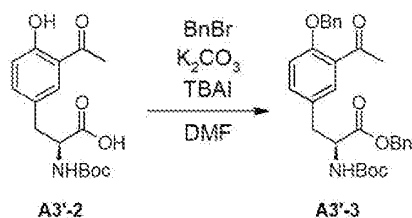
[0235] [化14]



A2-1 (1.0 eq., 水溶液100 mL, 16.78 mmolとして計算) に水 (100 mL) および1,4-ジオキサン (100 mL) を加えた後、氷冷下で炭酸水素ナトリウム (25.0 eq., 35.2 g, 419.05 mmol) を加えて塩基性にした。続いて氷冷下でBoc₂O (1.2 eq., 4.6 mL, 20.02 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム (2.1 eq., 3.03 g, 36.07 mmol) およびBoc₂O (1.0 eq., 4 mL, 17.41 mmol) を追加し、さらに17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して1,4-ジオキサンを留去した後、2 N塩酸水溶液 (約300 mL) を加えてpHを1~2にした。酢酸エチル (300 mL) で1回分液抽出した後、有機層を1 N塩酸水溶液 (100 mL) で1回分液洗浄した。水層を合一し、酢酸エチル (200 mL) 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 (5.63 g, 粗収率104%) を得た。

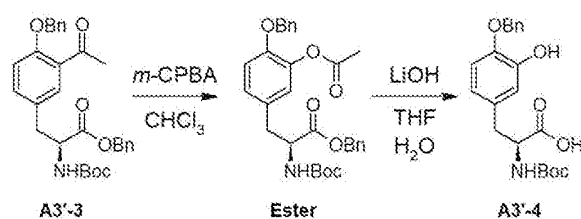
[0236]

[化15]



窒素雰囲気下、A3'-2 (1.0 eq., 5.63 g, 16.78 mmol) として計算) のDMF (80 mL) 溶液に氷冷下で炭酸カリウム (3.0 eq., 7.03 g, 50.85 mmol)、TBAI (0.1 eq., 640 mg, 1.73 mmol) およびBnBr (2.2 eq., 3.6 mL, 36.62 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水 (80 mL) を加え、ヘキサン (25 mL) / 酢酸エチル (75 mL) 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 (200 mL) 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 (9.84 g) 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70 g, ヘキサン/酢酸エチル=5/1~1/1) し、淡橙色粘体としてA3'-3 (6.18 g, 3段階収率73%) を得た。

[0237] [化16]

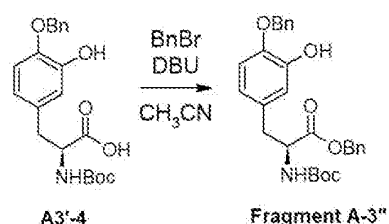


窒素雰囲気下、A3'-3 (1.0 eq., 19.32 g, 38.36 mmol) のクロロホルム (200 mL) 溶液に氷冷下でm-CPBA (35%水分含有, 2.0 eq., 19.0 g, 77.07 mmol) を加え、外温60℃で6時間攪拌した。反応液を液量が半分程度になるまで減圧濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) を加えた。酢酸エチル

(200 mL) で1回、酢酸エチル (100 mL) 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 (200 mL) 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 (24.9 g, 粗収率125%) を得た。

[0238] Ester (1.0 eq., 24.9 g, 38.36 mmol) として計算) のTHF (100 mL) / 水 (100 mL) 混合液に氷冷下で水酸化リチウム (2.5 eq., 2.31 g, 96.43 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。続いて、水酸化リチウム (1.0 eq., 929 mg, 38.80 mmol) を追加し、さらに2時間攪拌した。さらに水酸化リチウム (1.5 eq., 1.39 g, 57.87 mmol) を追加し、1時間攪拌した。反応液をヘキサン (100 mL) で2回分液洗浄した。水層に氷冷下で6 N塩酸水溶液 (30 mL) を加え、pHを2~3にした後、酢酸エチル (100 mL) で1回分液抽出した。水層に6 N塩酸水溶液 (5 mL) を加え、pHを1~2にした後、酢酸エチル (100 mL) 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 (21.6 g) 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 (12.4 g, 見かけ収率83%, m-CPBAを約30%含む) を得た。

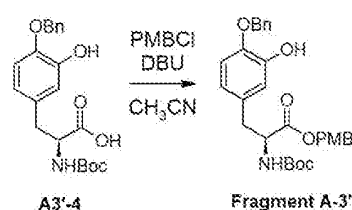
[0239] [化17]



窒素雰囲気下、A3''-4 (1.0 eq., 3.03 g, m-CPBAを約30%含む, 7.83 mmol) として計算) のアセトニトリル (40 mL

）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。

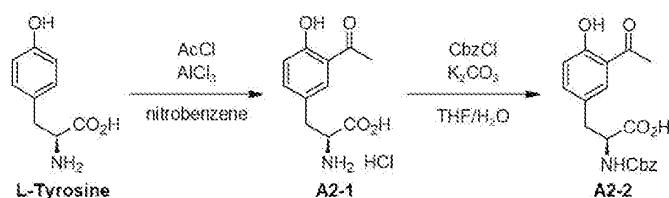
[0240] [化18]



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。

[0241] (実施例 2 A : F r a g m e n t A - 1 3 の合成)

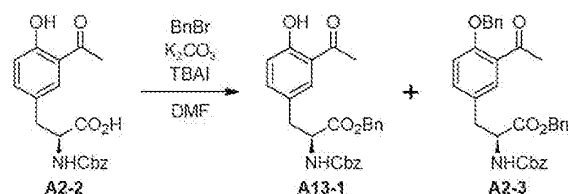
[化18A]



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。

[0242] A2-2 から A13-1 への合成は以下のとおりである。

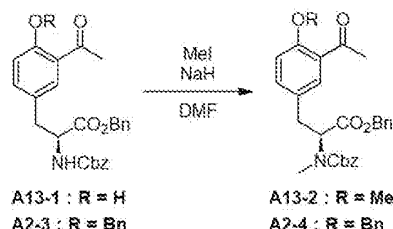
[化18B]



窒素雰囲気下、A2-2 (1.0 eq., 20.3 g, 55.2 mmol として計算) の DMF (110 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (3.0 eq., 22.9 g, 166 mmol)、TBAI (0.10 eq., 2.04 g, 5.52 mmol) および BnBr (2.0 eq., 13.1 g, 110 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加え、ヘキサン (50 mL) / 酢酸エチル (150 mL) 混合液で 2 回分液抽出した。有機層を合一し、水 (100 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) 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 (34.3 g) 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 200 g, 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 (24.3 g) を得た。

[0243] A13-1からA13-2への合成は以下のとおりである。

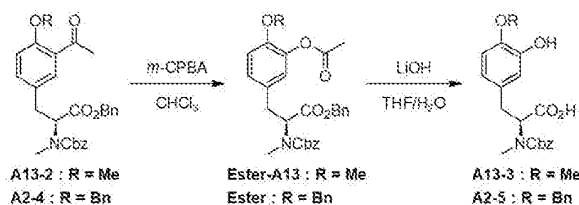
[化18C]



窒素雰囲気下、A13-1とA2-3の混合物（1.0 eq., 24.3 g, 45.2 mmolとして計算）のDMF（90 mL）溶液に、氷冷下で水素化ナトリウム（1.2 eq., 2.17 g, 54.3 mmol）およびヨウ化メチル（3.0 eq., 8.4 mL, 135 mmol）を加え、氷冷下で4時間撹拌した。反応液に2 N塩酸水溶液（20 mL）を加えてクエンチし、水（200 mL）を加えた。ヘキサン（50 mL）／酢酸エチル（150 mL）混合液で1回、ヘキサン（40 mL）／酢酸エチル（120 mL）混合液で1回分液抽出した。有機層を合一し、水（100 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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（24.6 g）を得た。

[0244] A13-2からA13-3への合成は以下のとおりである。

[化18D]



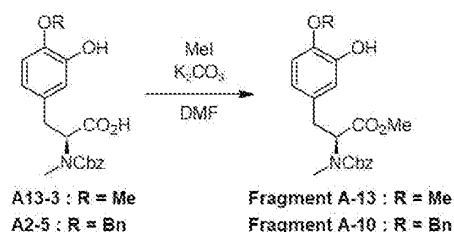
窒素雰囲気下、A13-2とA2-4の混合物（1.0 eq., 24.6 g, 44.6 mmolとして計算）のクロロホルム（180 mL）溶液に、室温でm-CPBA（35%水分含有, 2.0 eq., 23.7 g, 89.3 mmol）を加え、外温45℃で17時間撹拌した。反応液を氷冷し、2

0%亜硫酸ナトリウム水溶液（80 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（80 mL）混合液を加えてクエンチした。反応液に酢酸エチル（500 mL）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（80 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（80 mL）混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 mL）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（26.2 g）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220 g，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（22.2 g）を得た。

[0245] Ester-A13とEsterの混合物（1.0 eq.，22.2 g，39.1 mmolとして計算）のTHF（80 mL）／水（80 mL）混合液に、室温で水酸化リチウム（4.0 eq.，3.74 g，156 mmol）を加え、同温で3.5時間攪拌した。反応液をヘキサン（100 mL）で3回分液洗浄した後、水層に2 N塩酸水溶液（72 mL）を加えてpHを1にした。水層を酢酸エチル（150 mL）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（100 mL）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（17.9 g）を得た。

[0246] A13-3からFragment A-13への合成は以下のとおりである。

[化18E]

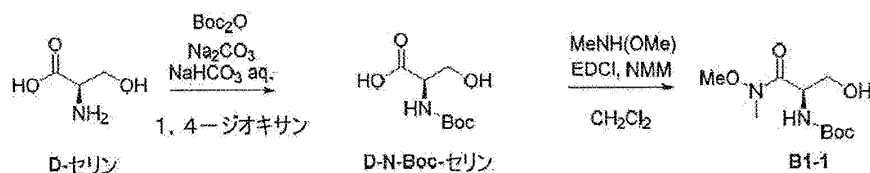


A13-3とA2-5の混合物（1.0 eq.，17.4 g，39.1 m

molとして計算)のDMF(80 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム(3.1 eq., 16.6 g, 120 mmol)およびヨウ化メチル(1.1 eq., 2.7 mL, 43.4 mmol)を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え、ヘキサン(60 mL)/酢酸エチル(180 mL)混合液で1回、ヘキサン(30 mL)/酢酸エチル(90 mL)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(100 mL)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(17.9 g)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200 g, ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50、2回目:順相シリカゲル25 g, ヘキサン/酢酸エチル=75/25~50/50)し、褐色粘体としてFragment A-13(2.42 g)と淡黄色粘体としてFragment A-10(11.8 g)を得た。

[0247] (実施例3: Fragment B-1の合成)

[化19]

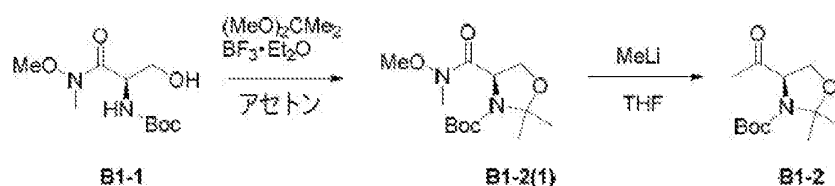


窒素雰囲気下、D-セリン(1.0 eq., 25.0 g, 0.238 mol)の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(150 mL)の溶液に室温で水(150 mL)および炭酸ナトリウム(1.0 eq., 25.2 g, 0.238 mol)を加えた。氷冷下でBoc₂O(1.2 eq., 62.4 g, 0.286 mol)の1,4-ジオキサン(125 mL)溶液を加え、同温で0.5時間、室温で終夜攪拌した。減圧濃縮して1,4-ジオキサンを留去後、濃縮残渣にMTBE(200 mL)を加えて不溶解物をろ別した。ろ液の水層を回収し、水層をMTBE(200 mL)で1回分液洗浄した後、氷冷下で濃塩酸(約25 mL)を加えてpHを2~3とした。塩化ナトリウム(6

0 g)を加えた後、酢酸エチル(200 mL)で4回分液抽出した。水層に濃塩酸(5 mL)および塩化ナトリウム(20 g)を加えて酢酸エチル(200 mL)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(100 mL)で6回、酢酸エチル(50 mL)/THF(50 mL)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(50.81 g, 収率92%)を得た。

[0248] 窒素雰囲気下、D-N-Boc-セリン(1.0 eq., 50.8 g, Net 44.9 g, 0.219 mol)のジクロロメタン(300 mL)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(1.03 eq., 22.27 g, 0.228 mol)、NMM(1.03 eq., 23.10 g, 0.228 mol)およびEDCI(1.1 eq., 46.74 g, 0.244 mol)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1 M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(100 mL)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(100 mL)で1回分液洗浄した。水層を再度ジクロロメタン(50 mL)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(50.4 g, 収率93%)を得た。

[0249] [化20]

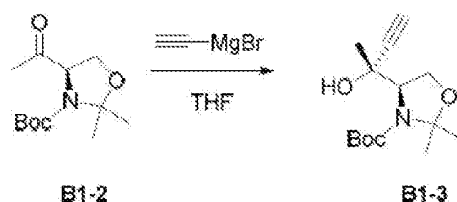


窒素雰囲気下、B1-1(1.0 eq., 50.4 g, 0.203 mol)のアセトン(327 mL)溶液に室温で2,2-ジメトキシプロパン(164 mL)および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.06 eq., 1.64 mL, 0.013 mol)を加え、同温で1時間撹拌した。反応

液にトリエチルアミン (0.146 eq., 3.00 g, 29.65 mmol) を加えて減圧濃縮した。濃縮残渣に THF (100 mL) 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) (60.4 g, quant.) を得た。

窒素雰囲気下、B1-2 (1) (1.0 eq., 60.4 g, 0.203 mol とし計算) の THF (570 mL) 溶液に、内温 $-57 \sim -40^{\circ}\text{C}$ でメチルリチウム (1.5 M in Et_2O , 2.0 eq., 279 mL, 0.419 mmol) を40分かけて加え、同温で2時間攪拌した。同温で反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (130 mL) 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 (200 mL) 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 (51.56 g) 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 750 g, ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 4/1) し、無色油状物として B1-2 (34.8 g, 収率 70%) を得た。

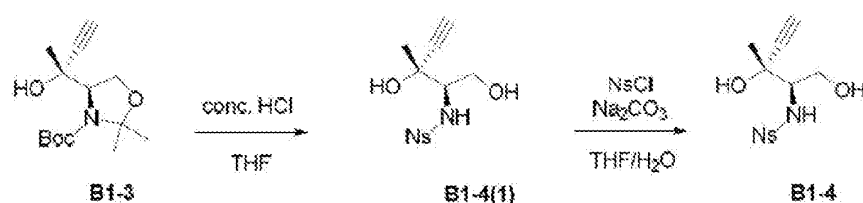
[0250] [化21]



窒素雰囲気下、B1-2 (1.0 eq., 34.8 g, 0.143 mol) の THF (696 mL) 溶液に、室温でエチルマグネシウムブロミド (0.5 M in THF, 2.5 eq., 715 mL, 0.358 mol) を1.5時間かけて加え、同温で2時間攪拌した。反応液に -55°C で、飽和塩化アンモニウム水溶液 (160 mL) を加え、 -5°C まで昇温した後、減圧濃縮した。濃縮残渣に水 (300 mL) を加え、酢酸エチル (300 mL) で1回、酢酸エチル (150 mL) 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 (150 mL) 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（40.36 g）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370 g，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，33.9 g，収率88％）を得た。

[0251] [化22]

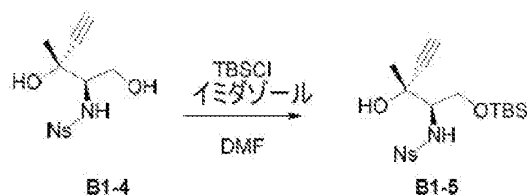


窒素雰囲気下、B1-3（ジアステレオマー混合物，1.0 eq.，33.9 g，0.126 mol）のTHF（450 mL）溶液に、室温で濃塩酸（12 eq.，130 mL，1.56 mol）を加え、同温で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、B1-4（1）の粗体溶液を得た。

[0252] 窒素雰囲気下、B1-4（1）の粗体溶液にTHF（260 mL）および水（65 mL）を加えた。この溶液に炭酸ナトリウム（5.0 eq.，66.70 g，0.629 mol）およびNsCl（1.0 eq.，27.90 g，0.125 mol）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（65 mL）を加えて分液洗浄した後、水層を酢酸エチル（260 mL）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（40.01 g）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200 g，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，38.05 g，酢酸エチル4.0 wt %含有，換算収率92％）を得た。

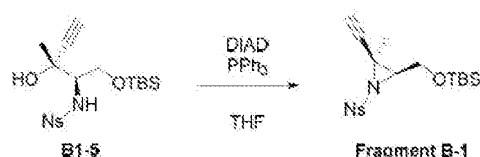
[0253]

[化23]



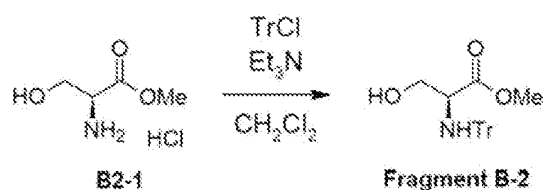
窒素雰囲気下、B1-4（ジアステレオマー混合物，1.0 eq.，36.0 g，酢酸エチル4.0 wt %含有，0.110 mol）のDMF（360 mL）溶液に、室温でイミダゾール（1.5 eq.，11.71 g，0.172 mol）およびTBSCl（1.2 eq.，20.74 g，0.138 mol）を加え、同温で1時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（350 mL）および水（300 mL）を加えて1回分液抽出した後、水層を酢酸エチル（100 mL）で2回分液抽出し、有機層を合して硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別後、減圧濃縮して褐色粘体として粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル540 g，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，48.3 g，収率98%）を得た。

[0254] [化24]



窒素雰囲気下、B1-5（ジアステレオマー混合物，1.0 eq.，24.1 g，0.056 mol）のTHF（560 mL）溶液に、氷冷下でトリフェニルホスフィン（1.5 eq.，17.10 g，0.085 mol）およびDIAD（1.5 eq.，17.09 g，0.084 mol）を加え、同温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（650 mL）、水（300 mL）および5%炭酸水素ナトリウム水溶液（300 mL）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（300 mL）で1回

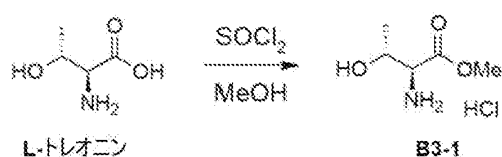
[化26]



窒素雰囲気下、B2-1 (1.0 eq., 4.56 g, 29.69 mmol) として計算) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に氷冷下でトリエチルアミン (2.1 eq., 8.3 mL, 62.01 mmol) および TrCl (1.05 eq., 8.71 g, 31.23 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液にジクロロメタン (30 mL) を加え、水 (60 mL) で1回分液洗浄した。水層をジクロロメタン (60 mL) 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 (150 mL) 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 (10.99 g) を得た。粗体に氷冷下で酢酸エチル (20 mL) およびヘキサン (40 mL) を加えた。不溶の白色固体をろ取することで、Fragment B-2 (7.67 g, 2段階収率71%) を得た。

[0258] (実施例5: Fragment B-3の合成)

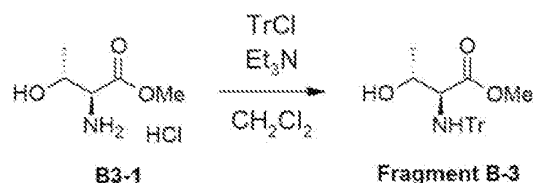
[化27]



窒素雰囲気下、氷冷下でメタノール (42 mL) に塩化チオニル (1.5 eq., 4.5 mL, 62.03 mmol) を滴下した。同温でL-トレオニン (1.0 eq., 5.01 g, 42.10 mmol) 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 (8.29 g, 粗収率116%) を得た。

[0259]

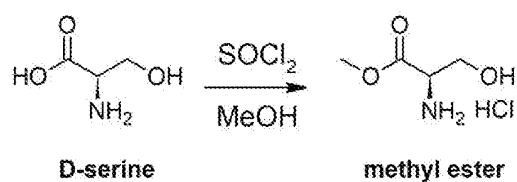
[化28]



窒素雰囲気下、B3-1 (1.0 eq., 4.01 g, 23.66 mmol として計算) のジクロロメタン (48 mL) 溶液に氷冷下でトリエチルアミン (2.1 eq., 6.9 mL, 49.50 mmol) および TrCl (1.06 eq., 6.99 g, 25.08 mmol) 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 (1.1 eq., 3.6 mL, 25.83 mmol) および TrCl (0.53 eq., 3.50 g, 12.55 mmol) を追加し、室温でさらに18時間撹拌した。反応液を水 (60 mL) で1回分液洗浄した。水層をジクロロメタン (60 mL) 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 (150 mL) 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 (13.4 g) 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70 g, ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) し、白色固体として Fragment B-3 (7.27 g, 2段階収率82%) を得た。

[0260] (実施例6: Fragment B-9の合成)

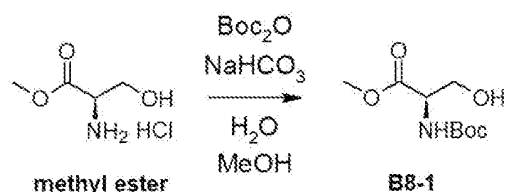
[化29]



窒素雰囲気下、メタノール (240 mL) に氷冷下で塩化チオニル (1.45 eq., 25 mL, 345 mmol) を加えた。同温でD-セリン (1.0 eq., 25 g, 238 mmol) 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* (37 g) を得た。

[0261] [化30]



窒素雰囲気下、*methyl ester* (1.0 eq., 37.0 g, 238 mmol とし計算) の水 (100 mL) / メタノール (100 mL) 混合液に氷冷下で炭酸水素ナトリウム (2.5 eq., 49.9 g, 595 mmol) および Boc_2O (1.05 eq., 65 mL, 250 mmol) を加えて、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水 (200 mL) を加えた後、酢酸エチル (200 mL) で 2 回分液抽出をした。有機層を水 (100 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) 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 (58.7 g) を得た。

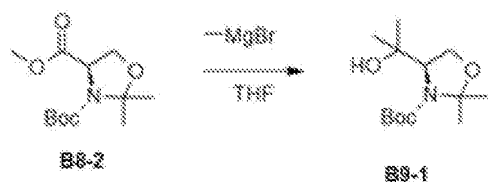
[0262] [化31]



窒素雰囲気下、B8-1 (1.0 eq., 58.7 g, 238 mmol とし計算) のアセトン (350 mL) 溶液に室温で 2,2-ジメトキシプロパン (268 mL) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.05 eq., 1.5 mL, 11.9 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (0.075 eq., 2.5 mL, 17.9 mmol) を加えて減圧濃縮し、淡黄色油状物の粗体として B8-2 (68.0 g) を得た。

[0263]

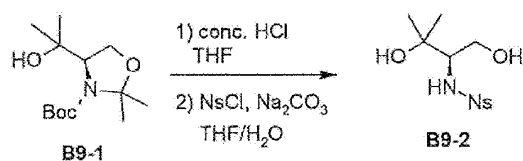
[化32]



窒素雰囲気下、B8-2 (1.0 eq., 16.02 g, 61.0 mmol) として計算) のTHF (300 mL) 溶液に、氷冷下で臭化メチルマグネシウム (12.4%, 3.0 eq., 176.06 g, 183 mmol) を14分間かけて加え、同温で1時間攪拌した。反応液に10%塩化アンモニウム水溶液 (200 mL)、酢酸エチル (100 mL) および水 (30 mL) を加えて1回分液抽出し、水層を酢酸エチル (50 mL) 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 (200 mL) 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 (2.00 g) 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100 g, ヘキサン/酢エチル=80/20~20/80) し、淡黄色油状物としてB9-1 (17.22 g, 酢酸エチル1.7 wt%含有, 換算収率95%) を得た。

[0264] [化33]



窒素雰囲気下、B9-1 (1.0 eq., 16.22 g, 酢酸エチル1.7 wt%含有, 61.5 mmol) のTHF (248 mL) 溶液に、室温で濃塩酸 (12 eq., 62 mL, 744 mmol) を加え、同温で2時間、続いて外温50℃で3時間攪拌した後、反応液を濃縮して紫色油状物として粗体 (14.04 g) を得た。

[0265] 同様の操作でB9-1 (1.00 g) から得た粗体と先の粗体を合一してTHF (130 mL) に溶解し、室温下で水 (33 mL) および炭酸ナトリウム (5.0 eq., 34.59 g, 326 mmol) を加えてpHを9とした。NaCl (1.0 eq., 14.46 g, 65.3 mmol) を加えて同温で16時間攪拌した後、NaCl (0.3 eq., 4.34 g, 19.6 mmol) を追加し、同温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液 (150 mL)、酢酸エチル (50 mL) および水 (180 mL) を加えて1回分液抽出し、水層を酢酸エチル (30 mL) 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100 g, ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/100) し、褐色油状物としてB9-2 (19.70 g, 不純物含有, 見かけ収率99%) を得た。

[0266] [化34]

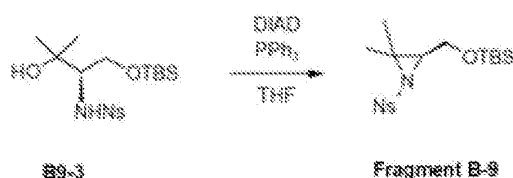


窒素雰囲気下、B9-2 (1.0 eq., 19.59 g, 64.4 mmol) のDMF (65 mL) 溶液に、室温下でTBSCl (1.2 eq., 11.64 g, 77.3 mmol) およびイミダゾール (1.5 eq., 6.57 g, 96.6 mmol) を加えて同温で30分間攪拌した。

[0267] B9-2 (100 mg) 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 (130 mL) および水 (200 mL) を加えて1回分液抽出した。水層を酢酸エチル (30 mL) 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 (150 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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。

[0268] [化35]

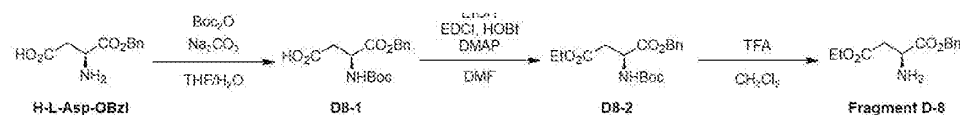


窒素雰囲気下、B9-3（1.0eq.，21.95g，酢酸エチル3.1wt%含有，50.8mmol）およびトリフェニルホスフィン（1.5eq.，19.99g，76.2mmol）のTHF（508mL）溶液に、室温下でDIAD（90%，1.5eq.，17.12g，76.2mmol）を加え、同温で3時間攪拌した。B9-3（130mg）を用いて同様に処理した反応液と先の反応液を合一して減圧濃縮し、濃縮残渣を2回フラッシュシリカゲルカラム精製（1回目：順相シリカゲル480g，ヘキサン／酢酸エチル＝10／0～5／1、2回目：順相シリカゲル100g，ヘキサン／酢酸エチル＝91／9～85／15）した。得られた淡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。

[0269] （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。

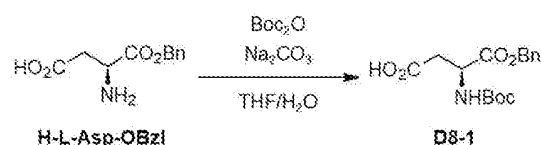
[化35A]



[0270] H-L-Asp-OBzlからD8-1への合成は以下のとおりに行った。

。

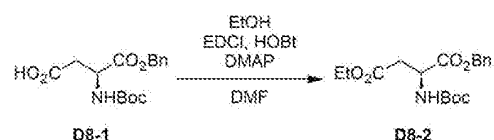
[化35B]



H-L-Asp-OBzl (1.0 eq., 501 mg, 2.24 mmol) の THF (3 mL) / 水 (6 mL) 混合液に、室温で炭酸ナトリウム (2.0 eq., 477 mg, 4.50 mmol) および Boc_2O (1.9 eq., 1.0 mL, 4.35 mmol) を加え、同温で5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (25 mL) で2回分液抽出した。水層を合一して1 N塩酸水溶液 (0.5 mL) 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 (753.3 mg, quant.) を得た。

[0271] D8-1 からD8-2への合成は以下のとおりに行った。

[化35C]

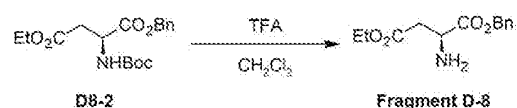


D8-1 (1.0 eq., 753 mg, 2.24 mmolとして計算) の DMF (6 mL) 溶液に、HOBT · H_2O (1.2 eq., 413 mg, 2.69 mmol)、EDCI (1.2 eq., 516 mg, 2.69 mmol)、エタノール (2.0 eq., 0.26 mL, 4.45 mmol) および DMAP (1.0 eq., 274 mg, 2.24 mmol) を加え、同温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) およびヘキサン (10 mL) を加えた後、水 (20 mL) で2回、水 (10 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (5

11 mg, 2段階収率65%)を得た。

[0272] D8-2からFragment D-8への合成は以下のとおりに行った。

[化35D]

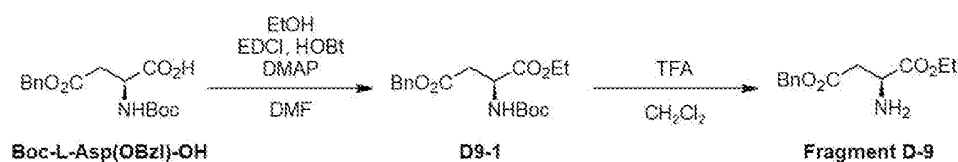


D8-2 (1.0 eq., 472 mg, 1.34 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温で TFA (9.7 eq., 1.0 mL, 13.1 mmol) を加えて、同温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えた後、水 (10 mL) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して無色透明液体として Fragment D-8 (229 mg, 収率68%) を得た。

[0273] (実施例6B: Fragment D-9の合成)

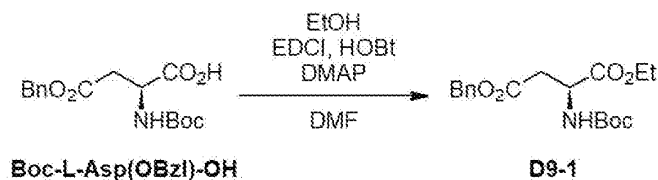
Fragment D-9は以下のように合成を行った。

[化35E]



[0274] 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35F]

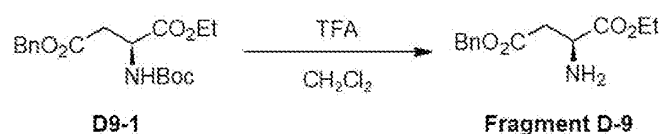


[0275] Boc-L-Asp(OBzl)-OH (1.0 eq., 893 mg, 2

、76 mmol) のDMF (8 mL) 溶液に、室温でHOBt・H₂O (1.2 eq., 510 mg, 3.33 mmol)、EDCI (1.2 eq., 639 mg, 3.34 mmol)、エタノール (1.2 eq., 150 mg, 3.26 mmol) およびDMAP (1.0 eq., 339 mg, 2.77 mmol) を加え、同温で18時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) およびヘキサン (10 mL) を加え、水 (20 mL) で2回、水 (10 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (881 mg, 収率91%) を得た。

[0276] D9-1からFragment D-9への合成は以下のとおりに行った。

[化35G]

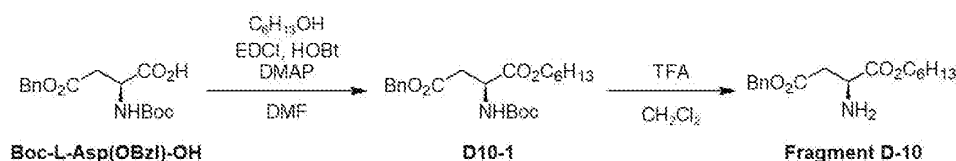


[0277] D9-1 (1.0 eq., 864 mg, 2.46 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、室温でTFA (10 eq., 2.83 g, 24.8 mmol) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液に1M水酸化ナトリウム水溶液 (22 mL) を加えてpHを9にした。酢酸エチル (30 mL) で1回分液抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体としてFragment D-9 (524 mg, 収率85%) を得た。

[0278] (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35H]



[0279] Boc-L-Asp(OBzl)-OHからD10-1への合成は以下のとおりに行った。

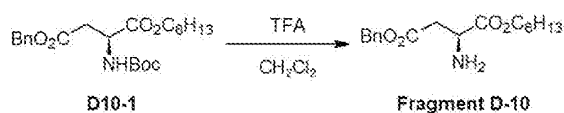
[化35I]



Boc-L-Asp(OBzl)-OH (1.0 eq., 5.01 g, 15.5 mmol) のDMF (45 mL) 溶液に、室温でHOBT・H₂O (1.2 eq., 2.85 g, 18.6 mmol)、EDCI (1.2 eq., 3.57 g, 18.6 mmol)、ヘキサノール (1.2 eq., 1.89 g, 18.5 mmol) およびDMAP (1.0 eq., 1.90 g, 15.6 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (90 mL) およびヘキサン (30 mL) を加えた後、水 (100 mL) で2回、水 (50 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (6.08 mg, 収率96%) を得た。

[0280] D10-1からFragment D-10への合成は以下のとおりに行った。

[化35H]



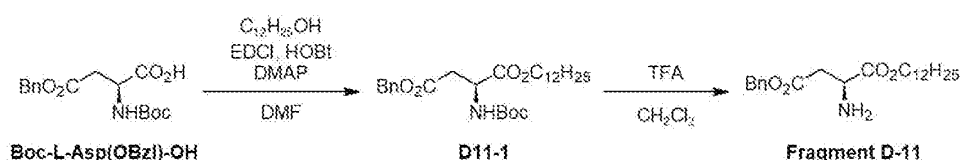
D10-1 (1.0 eq., 6.07 g, 14.9 mmol) のジクロロ

メタン（30 mL）溶液に、室温でTFA（10 eq. , 17.0 g, 149 mmol）を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に1 M水酸化ナトリウム水溶液（140 mL）を加えてpHを9にした。酢酸エチル（100 mL）で1回分液抽出した後、有機層を水（50 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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（4.48 g, 収率98%）を得た。

[0281] （実施例6D：Fragment D-11の合成）

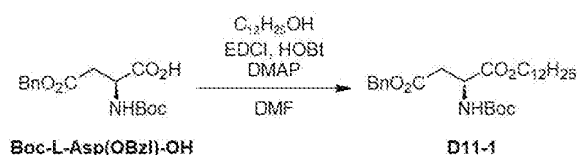
Fragment D-11は以下のように合成を行った。

[化35I]



[0282] 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35J]

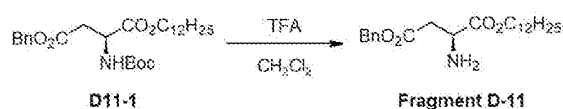


Boc-L-Asp(OBzl)-OH（1.0 eq. , 5.04 g, 15.6 mmol）のDMF（45 mL）溶液に、室温でHOBt・H₂O（1.2 eq. , 2.87 g, 18.7 mmol）、EDCI（1.2 eq. , 3.59 g, 18.7 mmol）、ドデカノール（1.2 eq. , 3.49 g, 18.7 mmol）およびDMAP（1.0 eq. , 1.91 g, 15.6 mmol）を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（90 mL）およびヘキサン（30 mL）を加えた後、水（100 mL）で2回、水（50 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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 (7.87 mg, 粗収率103%)を得た。

[0283] D11-1からFragment D-11への合成は以下のとおりに行った。

[化35K]

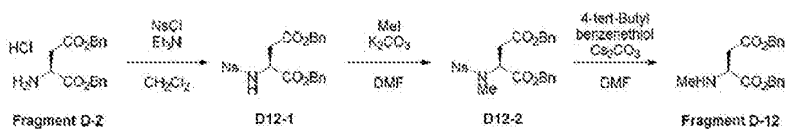


D11-1 (1.0 eq., 7.87 g, 15.6 mmolとして計算)のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、室温でTFA (8.0 eq., 14.2 g, 124 mmol)を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (113 mL)を加えてpHを9にした。酢酸エチル (100 mL)で1回分液抽出した後、有機層を水 (50 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL)で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色液体として粗体 (6.56 g)を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル30 g, 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 (4.73 g, Boc-L-Asp (OBzl)-OHからの2段階収率77%)を得た。

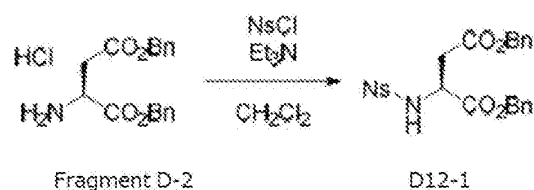
[0284] (実施例6E: Fragment D-12の合成)

Fragment D-12は以下のように合成を行った。

[化35K1]

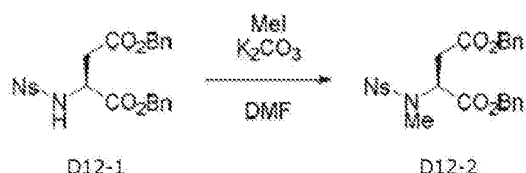


[化35K2]



[0285] 窒素気流下、Fragment D-2 (1.0 eq., 10.00 g, 28.58 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (2.5 eq., 7.23 g, 71.44 mmol) および、NsCl (1.2 eq., 7.60 g, 34.29 mmol) を加え、同温で0.5時間、室温に昇温しながら17時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (14.78 g) を得た。この粗体を酢酸エチル (100 mL) に溶解させ、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (14.55 g, 酢酸エチル0.6 wt%含有, quant.) を得た。

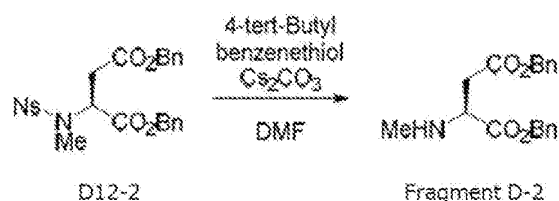
[0286] [化35K3]



窒素雰囲気下、D12-1 (1.0 eq., 14.55 g, 28.58 mmolとして計算) のDMF (100 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (2.0 eq., 7.90 g, 57.16 mmol) および、ヨウ化メチル (2.0 eq., 8.11 g, 57.14 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にトルエン (200 mL) を加え、水 (200 mL) で1回、5%食塩水 (200 mL) 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 (14.78 g, DMF 0.4 wt %, Fragment D-2 から2段階の換算収率99%)を得た。

[0287] [化35K4]

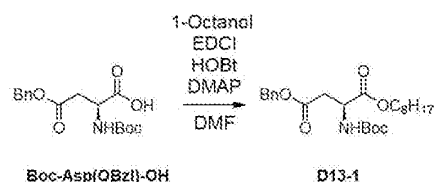


窒素雰囲気下、D12-2 (1.0 eq., 14.78 g, 28.29 mmol) のDMF (140 mL) 溶液に室温で炭酸セシウム (1.5 eq., 13.84 g, 42.48 mmol) および4-tert-ブチルベンゼンチオール (1.5 eq., 7.06 g, 42.46 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液にトルエン (300 mL) を加え、水 (300 mL) で1回、5%炭酸カリウム水溶液 (300 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (300 mL) で1回分液洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体 (19.66 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル100 g, ヘキサン/酢酸エチル=90/10~0/100) し、橙色油状物としてFragment D-12 (7.52 g, 収率81%)を得た。

[0288] (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。

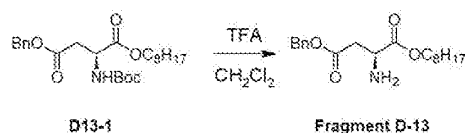
[化35L]



窒素雰囲気下、Boc-L-Asp(OBzl)-OH (1.0 eq., 5.00 g, 15.5 mmol) のDMF (45 mL) 溶液に室温でHOB

t · H₂O (1.2 eq., 2.85 g, 18.6 mmol)、EDCI (1.2 eq., 3.57 g, 18.6 mmol)、1-オクタノール (1.2 eq., 3.0 mL, 19.1 mmol) および DMAP (1.0 eq., 1.89 g, 15.5 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にヘキサン (25 mL) および酢酸エチル (75 mL) を加え、水 (50 mL) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) / 水 (25 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (7.09 g) を得た。

[化35M]

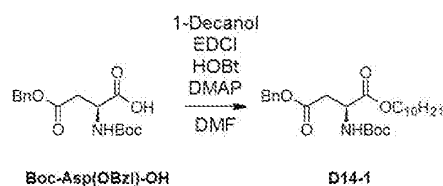


窒素雰囲気下、D13-1 (1.0 eq., 7.09 g, 15.5 mmol) として計算) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、室温で TFA (1.0 eq., 12.3 mL, 161 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (145 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で1回分液抽出した。有機層を水 (50 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で1回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体の粗体 (5.62 g) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル 41 g, 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 (4.20 g, 2段階収率 81%) を得た。

[0289] (実施例 6F : Fragment D-14 の合成)

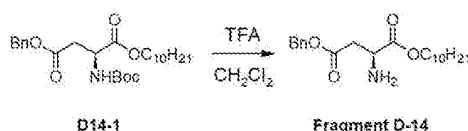
Fragment D-14 は以下のように合成を行った。

[化35N]



窒素雰囲気下、Boc-L-Asp(OBzl)-OH (1.0 eq., 5.00 g, 15.5 mmol) のDMF (45 mL) 溶液に室温でHOBT・H₂O (1.2 eq., 2.85 g, 18.6 mmol)、EDCI (1.2 eq., 3.57 g, 18.6 mmol)、1-デカノール (1.2 eq., 3.5 mL, 18.4 mmol) およびDMAP (1.0 eq., 1.90 g, 15.5 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にヘキサン (25 mL) および酢酸エチル (75 mL) を加え、水 (50 mL) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) / 水 (25 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) 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 (7.80 g) を得た。

[化350]

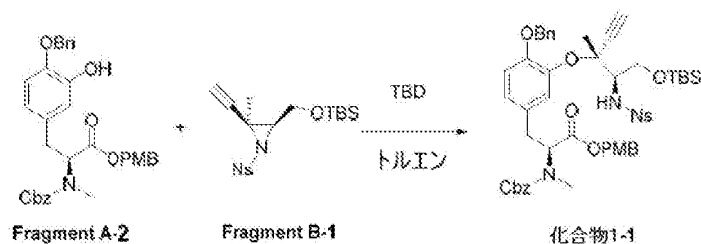


窒素雰囲気下、D14-1 (1.0 eq., 7.80 g, 15.5 mmol) として計算) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、室温でTFA (10 eq., 12.0 mL, 157 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (130 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で1回分液抽出した。有機層を水 (50 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) で1回分液洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、硫酸マグネシウムをろ別し減圧濃縮を行うことで淡黄色液体の粗体 (6.61 g) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精

製（順相シリカゲル 33 g，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（4.00 g，2段階収率 71％）を得た。

[0290] （実施例 7：化合物 1 の合成）

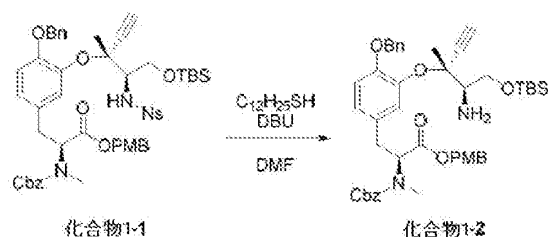
[化36]



窒素雰囲気下、Fragment A-2（1.05 eq.，5.81 g，酢酸エチル 2.2 wt % 含有，10.23 mmol）および Fragment B-1（1.0 eq.，4.00 g，9.74 mmol）のトルエン（111 mL）溶液に氷冷下で TBD（1.05 eq.，1.42 g，10.20 mmol）を加え、室温まで昇温しながら 22 時間攪拌した。反応液に 5 % クエン酸水溶液（50 mL）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（50 mL）／5 % 塩化ナトリウム水溶液（50 mL）混合液で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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（10.90 g）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 100 g，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（8.49 g，Fragment A-2，PMBOH，酢酸エチル含有，見かけ収率 90％）を得た。

[0291]

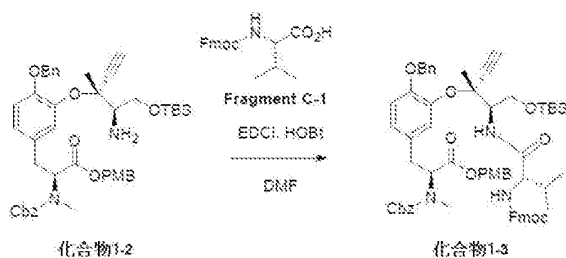
[化37]



窒素雰囲気下、化合物1-1 (1.0 eq., 2.97 g, Fragment A-2, PMBOH, 酢酸エチル含有, 3.07 mmolとして計算) のDMF (15 mL) 溶液に氷冷下で1-ドデカンチオール (6.0 eq., 3.73 g, 18.43 mmol) およびDBU (6.0 eq., 2.81 g, 18.46 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にトルエン (30 mL) および5%クエン酸水溶液 (40 mL) を加えて1回分液抽出し、水層をトルエン (30 mL) 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 (30 mL) / 5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (6.54 g) を得た。

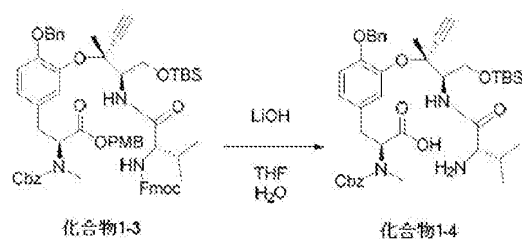
同様の操作で化合物1-1 (1.03 g) から得た粗体 (2.47 g) と先の粗体を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル100 g, ヘキサン/酢酸エチル=90/10~50/50) し、淡黄色油状物として化合物1-2 (2.32 g, PMBOHおよび酢酸エチル含有, 見かけ収率71%) を得た。

[0292] [化38]



窒素雰囲気下、化合物 1-2 (1.0 eq., 2.32 g, 2.06 mmol) の DMF (24 mL) 溶液に N-Fmoc-L-バリン (Fragment C-1, 2.0 eq., 1.39 g, 4.10 mmol)、EDCI (2.0 eq., 0.79 g, 4.12 mmol) および HOBt・H₂O (2.0 eq., 0.63 g, 4.11 mmol) を加え、室温で 3.5 時間撹拌した。反応液にトルエン (50 mL) および 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (50 mL) 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 (3.49 g) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (NH₂シリカゲル 28 g, 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 (2.22 g, 収率 98%) を得た。

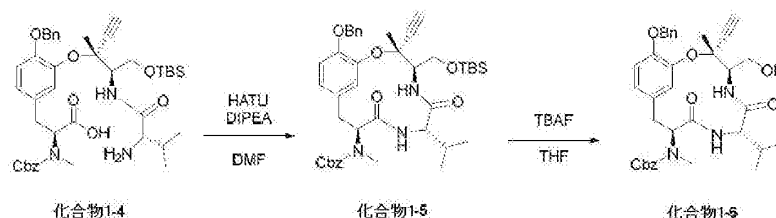
[0293] [化39]



窒素雰囲気下、化合物 1-3 (1.0 eq., 2.22 g, 2.01 mmol) の THF (20 mL) / 水 (10 mL) 混合液に水酸化リチウム水和物 (4.0 eq., 0.34 g, 8.10 mmol) 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 (30 mL) を加えて pH を 3 とし、酢酸エチル (30 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を 5% 塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (2.45 g) 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 25 g, 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 (1.36 g, 酢酸エチル 4.4 wt % 含有, 換算収率 85 %) を得た。

[0294] [化40]



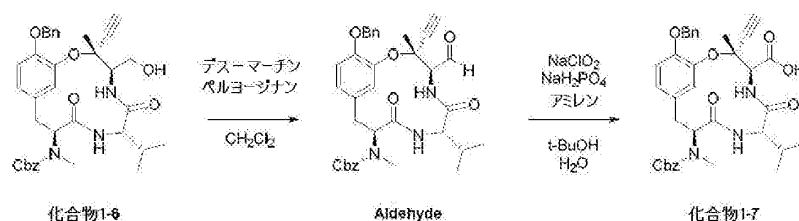
窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 1.63 g, 4.29 mmol) のDMF (842 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 1.11 g, 8.59 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物 1-4 (1.0 eq., 0.68 g, 酢酸エチル 4.4 wt % 含有, 0.855 mmol) のDMF (8 mL) 溶液を17時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル (15 mL) および5%クエン酸水溶液 (15 mL) を加えて1回分液洗浄した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (1.05 g) を得た。

[0295] 窒素雰囲気下、化合物 1-5 および化合物 1-6 の混合物 (1.0 eq., 0.95 g, 0.774 mmol として計算) のTHF (19 mL) 溶液に氷冷下でTBAF (1.1 M in THF, 8.0 eq., 5.63 mL, 6.193 mmol) を加え、室温まで昇温しながら4時間攪拌した。反応液を氷冷し、10%塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL) で1回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (40 mL) 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 (1.19 g) を得た。

[0296] 同様の操作で化合物 1-5 および化合物 1-6 の混合物 (0.10 g, 0

、0.81 mmolとして計算)から得た粗体(106 mg)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10 g, 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(0.60
g, 異性体混合物。酢酸エチル0.7 wt%, TBAF 36.4 wt%含有
、化合物1-4から2段階の換算収率70%)を得た。

[0297] [化41]

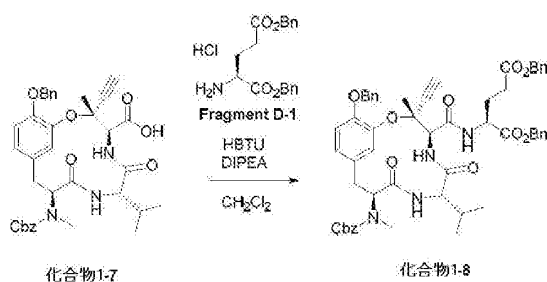


窒素雰囲気下、化合物1-6(1.0 eq., 0.66 g, 異性体混合物
、酢酸エチル3.9 wt%, TBAF 38.9 wt%含有, 0.60 mmol)
のジクロロメタン(13 mL)溶液に、氷冷下でデスマーチンペル
ヨージナン(1.5 eq., 0.38 g, 0.90 mmol)を加え、室温ま
で昇温しながら16時間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液
(10 mL)、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)を加えた後、1
回分液洗浄した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液(20 mL)で1回分
液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮し
て淡橙色アモルファスとしてAldehyde(0.392 g, 異性体含有
)を得た。

[0298] 窒素雰囲気下、Aldehyde(1.0 eq., 0.39 g, 異性体含
有, 0.60 mmolとして計算)のt-ブチルアルコール(16 mL)／
アミレン(4 mL)／水(4 mL)混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム
二水和物(3.5 eq., 0.33 g, 2.12 mmol)および80%亜
塩素酸ナトリウム(4.5 eq., 0.30 g, 2.65 mmol)を加え
、同温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(20 mL)および水(20 mL)を加えて1回分液抽出し、有機層を水(20 mL)で2回、5%

塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（0.351 g，異性体混合物，TBAF 12.5 wt %含有，化合物1-6から2段階の換算収率80%）を得た。

[0299] [化42]

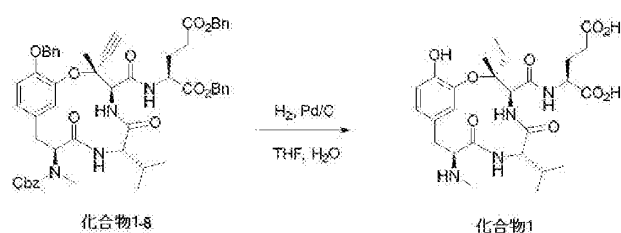


窒素雰囲気下、化合物1-7（1.0 eq.，130 mg，異性体混合物，TBAF 24.8 wt %含有，0.15 mmol）およびL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1，1.5 eq.，83 mg，0.23 mmol）のジクロロメタン（1.3 mL）溶液に、氷冷下でDIPEA（3.0 eq.，78 μ L，0.46 mmol）およびHBTU（1.5 eq.，87 mg，0.23 mmol）を加え、室温まで昇温しながら3.5時間撹拌した。

[0300] 同様の操作で化合物1-7（100 mg）を処理した反応液を先の反応液と合一し、トルエン（20 mL）、5%クエン酸水溶液（20 mL）および5%塩化ナトリウム水溶液（10 mL）を加えて1回分液洗浄した。有機層を5%クエン酸水溶液（20 mL）で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）で1回、5%塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（290 mg）をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル6.5 g，ヘキサン／酢酸エチル＝50／50）し、黄色粘体として化合物1-8（37 mg，収率14%）を得た。

[0301]

[化43]



窒素雰囲気下、化合物1-8（1.0 eq., 37 mg, 0.039 mmol）のTHF（1.85 mL）／水（1.85 mL）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%含水晶, 11.1 mg）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（1.85 mL）／水（1.85 mL）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%含水晶, 11.1 mg）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（2.0 eq., 6.0 μ L, 0.078 mmol）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（27 mg）を得た。

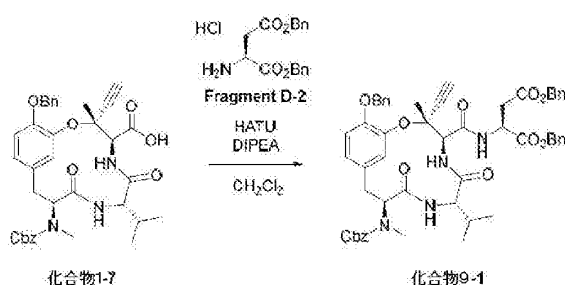
[0302] 同様の操作で化合物1-8（21 mg）から得た粗体（15.5 mg）と先の粗体を合一し、2回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル60 g, 1回目：0.05% TFA水溶液／アセトニトリル＝99／1～90／10, 2回目：0.05% TFA水溶液／アセトニトリル＝95／5）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物1のTFA塩（18 mg, 収率45%, 純度97.1%）を得た。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, D_2O ） δ 6.94–6.87（m, 3H）, 4.86（s, 1H）, 4.37（dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H）, 4.12（d, $J=10.0$ Hz, 1H）, 4.05（dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H）, 3.23（dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1

H), 2.92 (dd, $J=13.2, 8.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0304] (実施例8：化合物9の合成)

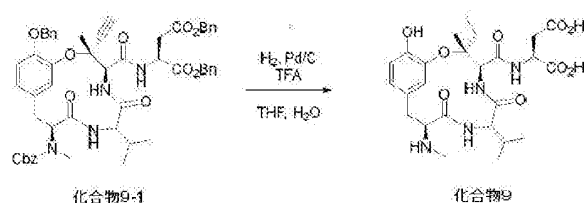
[化44]



窒素雰囲気下、化合物1-7 (1.0 eq., 264 mg, 異性体混合物, TBAF 12.5 wt %含有, 0.36 mmol) 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, 1.5 eq., 188 mg, 0.54 mmol) のジクロロメタン (6.6 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (1.5 eq., 91 μ L, 0.54 mmol) およびHATU (1.5 eq., 204 mg, 0.54 mmol) を加え、同温で6時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液 (10 mL) 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 (10 mL) / 5%塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (496 mg) 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10 g, 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 (129 mg) を得た。

[0305] 低純度の化合物 9-1 をトルエン (10 mL) に溶解し、5%塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (93 mg, 収率 28%) を得た。

[0306] [化45]



窒素雰囲気下、化合物 9-1 (1.0 eq., 50 mg, 0.053 mmol) の THF (2.5 mL) / 水 (2.5 mL) 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, 2.5 mg) および TFA (2.0 eq., 8.2 μ L, 0.107 mmol) を加え、系内を水素置換後、同温で 23 時間攪拌した。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, 2.5 mg) を追加して 27 時間攪拌した。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, 2.5 mg) を追加してさらに 24 時間攪拌した。

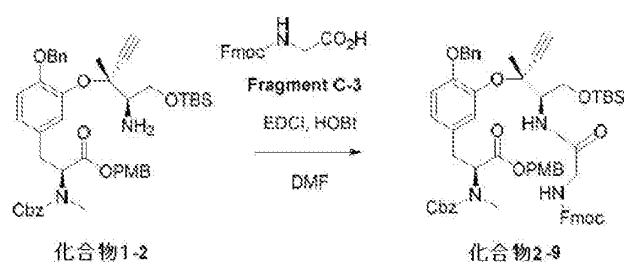
[0307] 同様の操作で化合物 9-1 (10 mg) を処理した反応液と先の反応液を合一し、セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して橙色粘体として粗体 (58 mg) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル 30 g, 0.05% TFA 水溶液 / アセトニトリル = 95 / 5 ~ 90 / 10) した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物 9 の TFA 塩 (30.5 mg, 収率 73%, 純度 97.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.94–6.87 (m, 3H), 4.66 (dd, $J=7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H)

, 3.24 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0308] (実施例9：化合物2の合成)

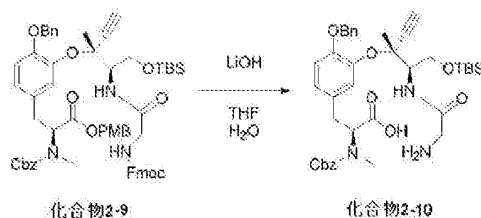
[化46]



窒素雰囲気下、化合物1-2 (1.0 eq., 2.32 g, PMBOH, 酢酸エチル含有, 2.97 mmolとして計算) のDMF (35 mL) 溶液にN-Fmoc-L-グリシン (Fragment C-3, 2.0 eq., 1.77 g, 5.95 mmol)、EDCI (2.0 eq., 1.14 g, 5.95 mmol) およびHOBT・H₂O (2.0 eq., 0.91 g, 5.94 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液にトルエン (70 mL) および5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) 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 (70 mL) 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 (4.56 g) を得た。粗体に酢酸エチル (45 mL) 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 (3.50 g, 不純物, THFおよびDMFを含有) を得た。

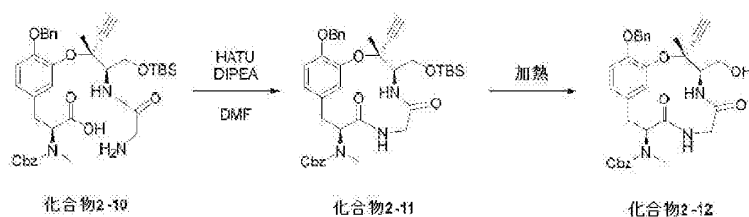
[0309]

[化47]



窒素雰囲気下、化合物2-9 (1.0 eq., 3.50 g, 2.97 mmol) のTHF (28 mL) / 水 (14 mL) 混合液に水酸化リチウム水和物 (4.0 eq., 0.50 g, 11.92 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、5%クエン酸水溶液 (45 mL) を加えてpHを3とし、酢酸エチル (45 mL) で1回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (45 mL) 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 (3.55 g) 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25 g, 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 (1.63 g, 酢酸エチル7.3 wt%含有, Fragment B-1から4段階の換算収率42%) を得た。

[0310] [化48]

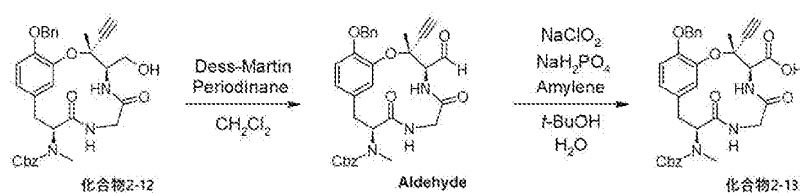


窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 1.63 g, 4.29 mmol) のDMF (842 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 1.11 g, 8.59 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物2-10 (1.0 eq., 0.66 g, 酢酸エチル7.3 wt%含有, 0.852 mmol) のDMF (8 mL) 溶液を17時間かけて加え、滴下完了後、室温でさ

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。

[0311] 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。

[0312] [化49]

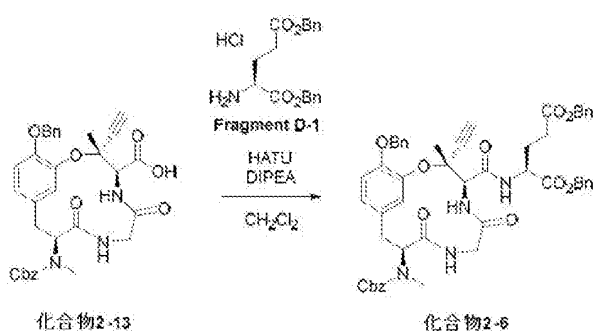


窒素雰囲気下、化合物2-12(1.0eq., 165mg, 異性体および不純物含有, 0.282mmolとして計算)のジクロロメタン(3.3mL)溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン(1.5eq., 179mg, 0.422mmol)を加え、室温まで昇温しながら2時間撹拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液(3mL)および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(3mL)を加えた後、1回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液(3mL)で1回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡橙色アモルファスとしてAldehyde(133mg, 異性体含有, 見かけ収率81%)を得た。

[0313] 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。

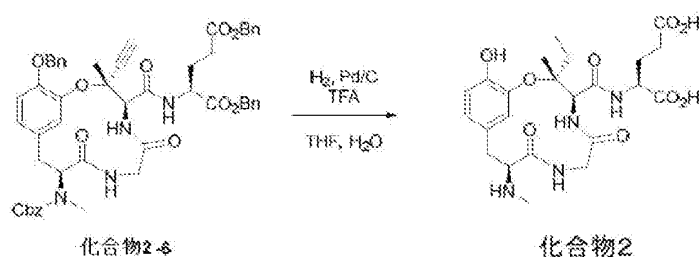
[0314] [化50]



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 (67 mg, Fragment D-1, 酢酸エチル含有, 見かけ収率56%)を得た。

[0315] [化51]



窒素雰囲気下、化合物2-6 (1.0 eq., 64 mg, Fragment D-1, 酢酸エチル含有, 0.070 mmolとして計算)のTHF (3.2 mL) / 水 (3.2 mL) 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%含水晶, 3.2 mg) およびTFA (2.0 eq., 10.7 μ L, 0.140 mmol)を加え、系内を水素置換後、同温で66時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 3.2 mg)を追加して21.5時間攪拌した後、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 (3.2 mL) / 3.2 mL) 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%含水晶, 5.8 mg) およびTFA (2.0 eq., 10.7 μ L, 0.140 mmol)を加えた。系内を水素置換後、同温で23時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡褐色粘体として粗体 (59 mg)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30 g, 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 (5.2 mg, 収率12%, 純度97.1%)を得た。

[0316] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.45 (s, 1H), 7.05–7.03 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.6

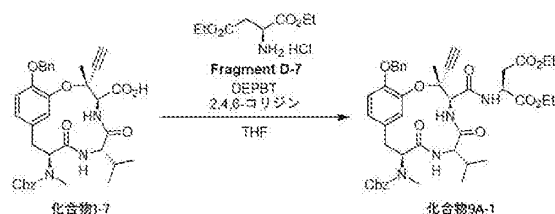
3 (s, 1H), 4.45 (dd, $J=8.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.98 (dd, $J=10.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=13.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.07–3.01 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.25–2.20 (m, 1H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.76–1.70 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0317] (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。

[0318] 化合物1–7から化合物9A–1

[化51A]

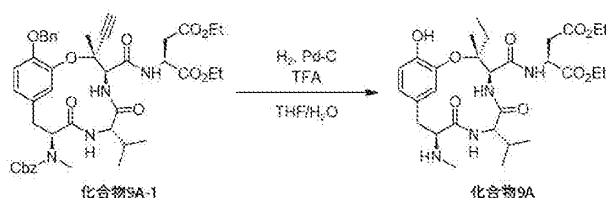


窒素雰囲気下、化合物1–7 (1.0 eq., 82.2 mg, 0.128 mmol) およびL-アスパラギン酸ジエチルエステル塩酸塩 (Fragment D-7, 1.5 eq., 43.2 mg, 0.191 mmol) のTHF (1.2 mL) 溶液に、氷冷下でDEPBT (1.5 eq., 57.5 mg, 0.192 mmol) および2, 4, 6-コリジン (3.0 eq., 46.7 mg, 0.383 mmol) を加え、同温で7時間攪拌後、室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (162 mg) 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 g, 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 9 A-1 (48.5 mg, 収率 47%) を得た。

[0319] 化合物 9 A-1 から化合物 9 A への合成は以下のとおりに行った。

[化51B]



[0320] 窒素雰囲気下、化合物 9 A-1 (1.0 eq., 20 mg, 0.025 mmol) の THF (800 μ L) / 水 (40 μ L) 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, 2.0 mg) および TFA (2.0 eq., 3.7 μ L, 0.048 mmol) を加えた。系内を水素置換し、同温で 23 時間攪拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。

[0321] 化合物 9 A-1 (1.0 eq., 15 mg, 0.018 mmol) から同様に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 (36.6 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル 30 g, 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 9 A の TFA 塩 (16.3 mg, 収率 54%, 純度 94.4%) を得た。

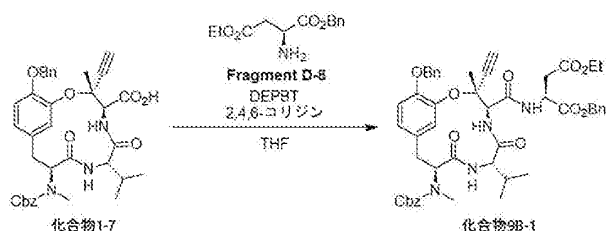
[0322] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.98–6.82 (m, 3H), 4.24–4.09 (m, 5H), 4.04 (dd, $J=8.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.00–2.80 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.07–1.87 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0323] (実施例 9 B : 化合物 9 B 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 9 B - 1 への合成は以下のとおりに行った。

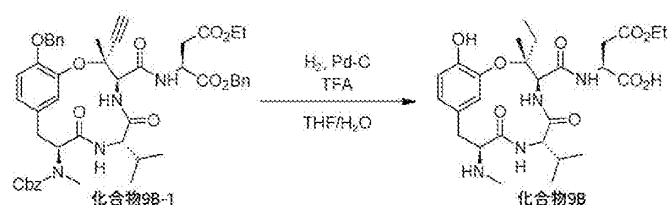
[化51C]



窒素雰囲気下、化合物 1 - 7 (1.0 eq., 78.0 mg, 0.122 mmol) および Fragment D-8 (1.5 eq., 47.2 mg, 0.188 mmol) の THF (1.2 mL) 溶液に、氷冷下で DEPBT (1.5 eq., 55.0 mg, 0.184 mmol) および 2,4,6-コリジン (3.0 eq., 44.2 mg, 0.364 mmol) を加え、同温で 6 時間攪拌後、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (166 mg) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (NH₂シリカゲル 6 g, 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 9 B - 1 (54.5 mg, 収率 51%) を得た。

[0324] 化合物 9 B - 1 から化合物 9 B への合成は以下のとおりに行った。

[化51D]



[0325] 窒素雰囲気下、化合物 9 B - 1 (1.0 eq., 39 mg, 0.045 mmol)

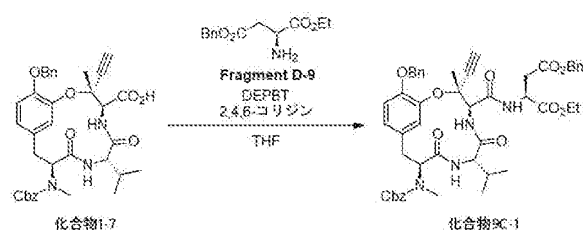
o l) の THF (1560 μ L) / 水 (78 μ L) 混合液に、室温で 10% パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャット NX タイプ, 50% 含水晶, 3.9 mg) および TFA (5.0 eq., 17 μ L, 0.223 mmol) を加え、系内を水素置換後、同温で 4 時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体 (35 mg) を得た。同様の操作で化合物 9B-1 (15 mg, 0.017 mmol) から得られた粗体 (17 mg) と上記粗体を合一してフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル 30 g, 0.05% TFA 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 (24.3 mg, 収率 58%, 純度 95.2%) を得た。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.97–6.86 (m, 3H), 4.69 (dd, $J=7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.18–4.10 (m, 3H), 4.06 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0327] (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51E]



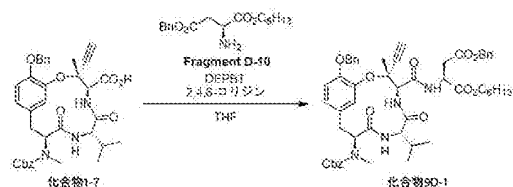
[0328] 窒素雰囲気下、化合物 1-7 (1.0 eq., 59.7 mg, 93.0 μ mol) および Fragment D-9 (1.5 eq., 34.6 mg, 138 μ mol) の THF (1 mL) 溶液に、氷冷下で DEPBT (1.5

), 4.05 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0331] (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。

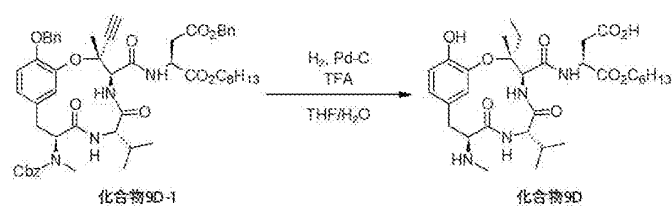
[化51G]



窒素雰囲気下、化合物1–7 (1.0 eq., 69.0 mg, 108 μ mol) および Fragment D–10 (1.5 eq., 50.1 mg, 163 μ mol) のTHF (1 mL) 溶液に、氷冷下でDEPBT (1.5 eq., 48.8 mg, 163 μ mol) および2, 4, 6–コリジン (3.0 eq., 38.6 mg, 319 μ mol) を加え、同温で6時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加え、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (152 mg) 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 g, 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 (54.0 mg, 収率54%) を得た。

[0332] 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51H]



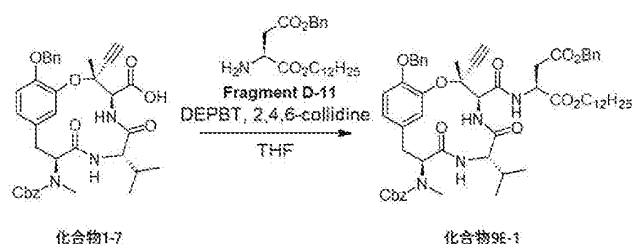
化合物9D-1 (1.0 eq., 38.0 mg, 0.041 mmol) の THF (1600 μ L) / 水 (80 μ L) 混合液に、室温で10%パラジウム炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 3.8 mg) およびTFA (2.0 eq., 6.3 μ L, 0.082 mmol) を加えた。系内を水素置換し、同温で19時間攪拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。得られた粗体 (32 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 0.05% TFA水溶液 / アセトニトリル = 95 / 5 ~ 70 / 30) した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物9DのTFA塩 (14.9 mg, 収率50%, 純度95.6%) を得た。

[0333] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.96–6.86 (m, 3H), 4.22–4.09 (m, 3H), 4.04 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.90–0.80 (m, 6H), 0.78 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) .

[0334] (実施例9E：化合物9Eの合成)

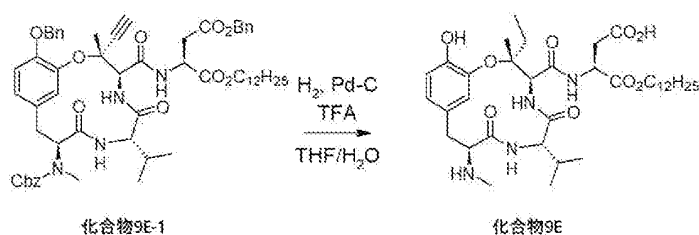
化合物9Eの合成を行った。

[化51I]



窒素雰囲気下、化合物1-7 (1.0 eq., 90.3 mg, 141 μ mol) および Fragment D-11 (1.4 eq, 78.5 mg, 200 μ mol) の THF (1.4 mL) 溶液に氷冷下で2,4,6-コリジン (3.0 eq., 55 μ L, 418 μ mol) および DEPBT (1.5 eq., 62.9 mg, 210 μ mol) を加えて氷冷下で7時間攪拌した後、室温で16.5時間攪拌した。室温で Fragment D-11 (0.5 eq., 27.1 mg, 69 μ mol) を加えた後、氷冷下で DEPBT (0.5 eq., 22.5 mg, 75 μ mol) を加え、氷冷下で2時間攪拌した後、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (1.5 mL) を加えた後、酢酸エチル (8 mL) で1回、酢酸エチル (4 mL) 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 (2 mL) で2回、水 (2 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (244 mg) 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 4.9 g, 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 (71.3 mg, 収率 50%) を得た。

[0335] [化51J]

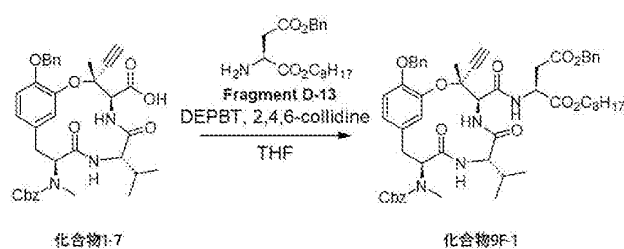


化合物9E-1 (1.0 eq., 53 mg, 0.052 mmol) のTHF (2200 μ L) / 水 (110 μ L) 混合液に、室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ. イー. ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 5.3 mg) およびTFA (2.0 eq., 8.0 μ L, 0.104 mmol) を加えた。系内を水素置換し、同温で23時間攪拌後にセライトろ過により触媒をろ別してろ液を得た。ろ液を減圧濃縮して得られた粗体 (44 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 0.05% TFA水溶液 / アセトニトリル = 95 / 5 ~ 50 / 50) した。凍結乾燥を行い、白色固体として化合物9EのTFA塩 (36.6 mg, 収率86%, 純度94.3%) を得た。

[0336] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.80–6.72 (m, 3H), 4.86 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=13.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=9.2, 9.2$ Hz, 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, $J=16.8, 6.0$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92–0.73 (m, 9H)

[0337] (実施例9F : 化合物9Fの合成)

[化51K]

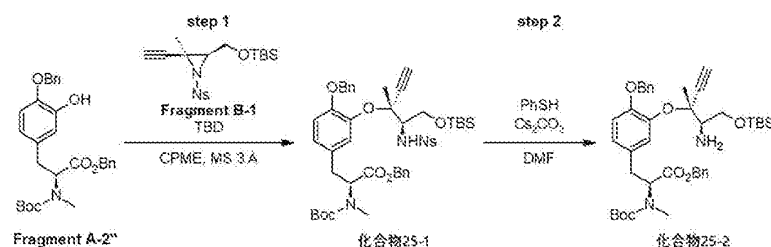


、白色固体として化合物9 FのT F A塩（3 1 . 4 m g , 収率5 5 % , 純度9 5 . 4 %）を得た。

[0339] $^1\text{H-NMR}$ （4 0 0 M H z , D M S O - d 6） δ 9 . 1 1（s , 1 H） , 8 . 7 7（d , J = 8 . 4 H z , 1 H） , 8 . 6 2（d , J = 7 . 6 H z , 1 H） , 7 . 8 6（d , J = 9 . 6 H z , 1 H） , 6 . 8 0 - 6 . 7 5（m , 3 H） , 4 . 8 6（d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H） , 4 . 5 7（dd , J = 1 3 . 6 , 7 . 2 H z , 1 H） , 4 . 2 3（dd , J = 9 . 2 , 9 . 2 H z , 1 H） , 4 . 0 7 - 3 . 8 5（m , 3 H） , 3 . 0 5 - 2 . 9 5（m , 1 H） , 2 . 8 9（dd , J = 1 4 . 4 , 5 . 6 H z , 1 H） , 2 . 7 3（dd , J = 1 6 . 8 , 6 . 0 H z , 1 H） , 2 . 5 9 - 2 . 5 2（m , 1 H） , 2 . 1 0 - 1 . 9 3（m , 1 H） , 1 . 8 6 - 1 . 7 5（m , 1 H） , 1 . 7 4 - 1 . 6 1（m , 1 H） , 1 . 5 9 - 1 . 4 6（m , 2 H） , 1 . 3 7 - 1 . 1 6（m , 1 3 H） , 1 . 0 0（t , J = 7 . 2 H z , 3 H） , 0 . 9 2 - 0 . 7 5（m , 9 H） .

[0340]（実施例9 G：化合物9 Gの合成）

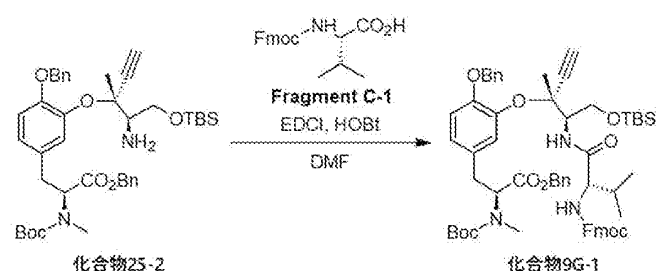
[化51M]



[0341] F r a g m e n t A - 2'' から化合物2 5 - 2 の2 工程は下記実施例2 9 Bに記載のとおりであった。

[0342] 化合物2 5 - 2 から化合物9 G - 1 への合成は以下のとおりに行った。

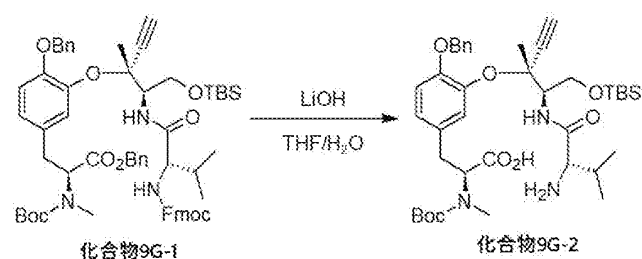
[化51N]



化合物25-2 (1.0 eq., 1.03 g, 1.44 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に、室温でHOBt・H₂O (1.2 eq., 265 mg, 1.73 mmol)、EDCI (1.2 eq., 333 mg, 1.74 mmol) およびN-Fmoc-L-バリン (Fragment C-1, 1.2 eq., 587 mg, 1.73 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液にヘキサン (15 mL) / 酢酸エチル (45 mL) 混合液を加え、水 (40 mL) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (1.71 g, 粗収率115%) を得た。

[0343] 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510]

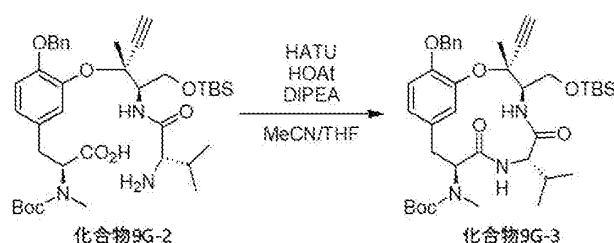


化合物9G-1 (1.0 eq., 1.71 g, 1.44 mmolとして計算) のTHF (10 mL) / 水 (5 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (6.0 eq., 207 mg, 8.62 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に1 N塩酸水溶液 (5.0 mL) を加えてpHを7にした。

反応液に水（10 mL）を加え、酢酸エチル（20 mL）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（10 mL）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（1.84 g）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20 g，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（1.06 g，2段階収率102％）を得た。

[0344] 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51P]

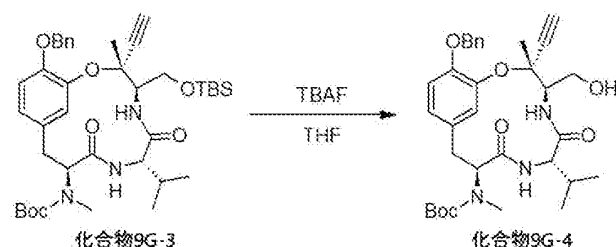


化合物9G-2（1.0 eq.，1.05 mg，1.44 mmolとして計算）のアセトニトリル（14.5 mL）／THF（14.5 mL）混合液を室温で、HATU（2.0 eq.，1.10 g，2.88 mmol）、HOAt（2.0 eq.，391 mg，2.87 mmol）およびDIPEA（2.0 eq.，0.49 mL，2.89 mmol）のアセトニトリル（718 mL）溶液に約100 μ L/minで5時間かけて滴下した後、室温で15.5時間攪拌した。反応液を約250 mLになるまで減圧濃縮した後、酢酸エチル（200 mL）を加え、水（50 mL）／飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）混合液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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（1.92 g）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25 g，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（231

mg, 3段階収率23%)を得た。

[0345] 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。

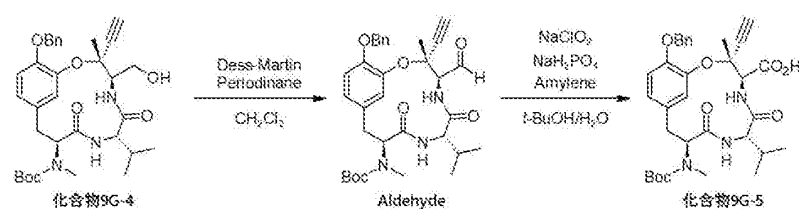
[化51Q]



化合物9G-3 (1.0 eq., 230 mg, 0.324 mmol) のTHF (3.2 mL) 溶液に、室温でTBAF (1M in THF, 2.5 eq., 0.81 mL, 0.810 mmol) を加え、同温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (214 mg) 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 g, 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9G-4 (191 mg, 収率99%) を得た。

[0346] 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51R]



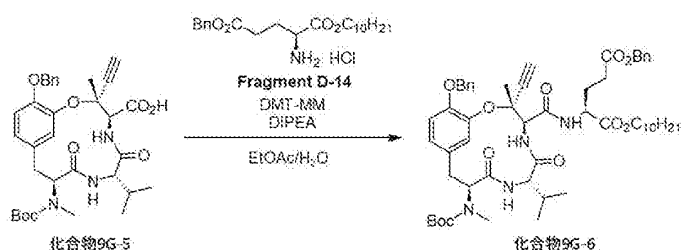
窒素雰囲気下、化合物9G-4 (1.0 eq., 189 mg, 0.318 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 203 mg, 0.477 mmol) を加え、同温で1時間撹拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL)

／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）混合液を加えてクエンチし、ジクロロメタン（20 mL）で1回、ジクロロメタン（10 mL）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（10 mL）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（187 mg, quant.）を得た。

[0347] Aldehyde（1.0 eq., 186 mg, 0.314 mmol）のアミレン（1 mL）／*t*-ブチルアルコール（4 mL）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.4 eq., 167 mg, 1.07 mmol）および80%亜塩素酸ナトリウム（4.5 eq., 160 mg, 1.42 mmol）の水（1 mL）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（10 mL）を加えて、酢酸エチル（20 mL）で1回、酢酸エチル（10 mL）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（20 mL）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（215 mg, 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5 g, 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（178 mg, 収率93%）を得た。

[0348] 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51S]

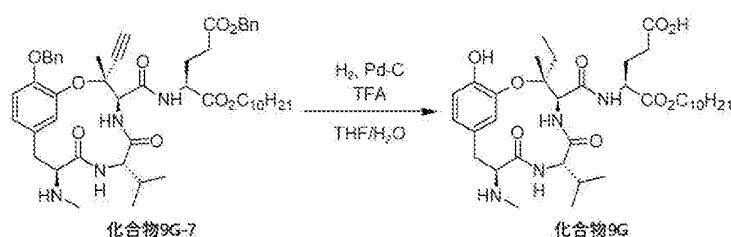


化合物9G-5（1.0 eq., 177 mg, 0.291 mmol）の酢酸エチル（1.8 mL）／水（540 μ L）混合液に、室温でF r a g m e

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 9 G-7 (210 mg, 収率 99%) を得た。

[0350] 化合物 9 G-7 から化合物 9 G への合成は以下のとおりに行った。

[化51U]



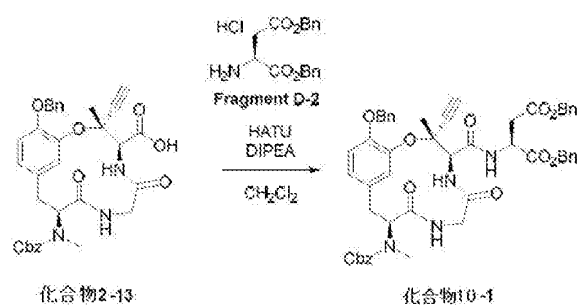
窒素雰囲気下、化合物 9 G-7 (1.0 eq., 186 mg, 0.218 mmol) の THF (7.4 mL) / 水 (370 μ L) 混合液に、室温で TFA (5.0 eq., 83 μ L, 1.085 mmol) を加え、同温で 1 時間撹拌した。10%パラジウム-炭素(エヌ・イー・ケムキャット NX タイプ, 50%含水品, 18.6 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で 6.5 時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体 (171 mg) を得た。同様の操作で化合物 9 G-7 (40 mg) から得られた粗体 (40 mg) と上記粗体を合してフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル 30 g, 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 9 G の TFA 塩 (107 mg, 収率 51%, 純度 96.4%) を得た。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.11 (s, 1H), 8.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.80–6.75 (m, 3H), 4.87 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=9.2, 9.2$ Hz, 1H), 4.05–3.85 (m, 3H), 3.05–2.95 (m, 1H), 2.89 (dd, $J=14.4, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=16.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.60–2.50 (m, 1

H), 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.92–0.74 (m, 9H).

[0352] (実施例10: 化合物10の合成)

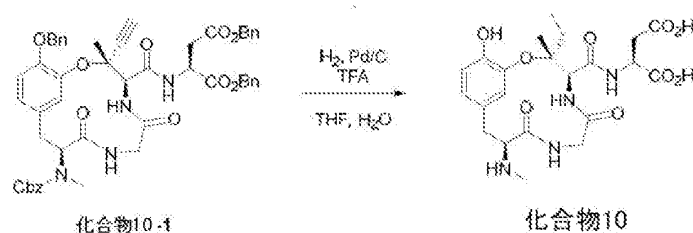
[化52]



窒素雰囲気下、化合物2-13 (1.0 eq., 95 mg, 異性体含有, 0.158 mmol) 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, 1.5 eq., 83 mg, 0.237 mmol) のジクロロメタン (2.4 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (1.5 eq., 40 μ L, 0.235 mmol) およびHATU (1.5 eq., 90 mg, 0.237 mmol) 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 (3 mL) 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 (3 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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 (197 mg) 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10 g, ヘキサン/酢酸エチル=40/60, 2回目: NH_2 シリカゲル6.5 g, 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 (54 mg, ヘキサン5.0 wt%含有, 換算収率36%) を得た。

[0353]

[化53]

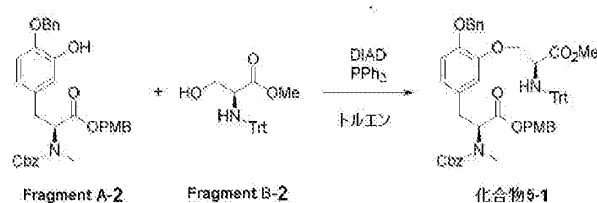


窒素雰囲気下、化合物10-1 (1.0 eq., 52 mg, ヘキサン5.0 wt %含有, 0.055 mmol) のTHF (2.5 mL) / 水 (2.5 mL) 混合液に、室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 2.6 mg) およびTFA (2.0 eq., 8.4 μ L, 0.110 mmol) を加え、系内を水素置換後、同温で25時間攪拌した。THF (2.5 mL) を追加し、さらに64時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 2.6 mg) を追加して24時間攪拌した。セラ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 (41 mg) 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30 g, 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 (18.3 mg, 収率54%, 純度99.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.44 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.25 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=10.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J=13.2, 4.0$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H)。

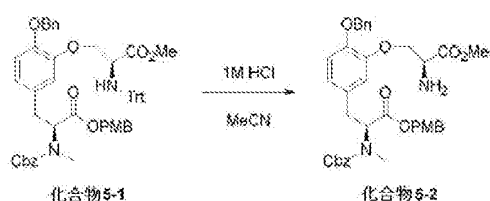
[0354] (実施例11: 化合物5の合成)

[化54]



窒素雰囲気下、Fragment A-2 (1.0 eq., 2.81 g, 5.06 mmol) および Fragment B-2 (1.5 eq., 2.74 g, 7.58 mmol) のトルエン (28 mL) 溶液に室温でトリフェニルホスフィン (1.5 eq., 1.99 g, 7.59 mmol) および DIAD (1.5 eq., 1.63 mL, 7.58 mmol) を加え、同温で 15 分、外温 75℃ で 2 時間攪拌した。トリフェニルホスフィン (0.75 eq., 0.99 g, 3.77 mmol) および DIAD (1.5 eq., 0.81 mL, 3.77 mmol) を加えてさらに 0.5 時間攪拌し、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 50 g, 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 (5.95 g, 不純物含有, 見かけ収率 130%) を得た。

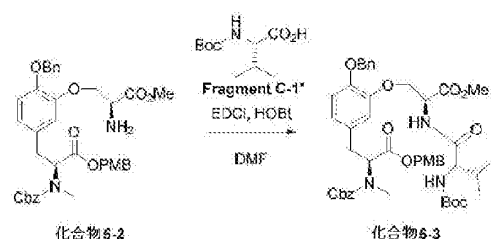
[0355] [化55]



窒素雰囲気下、化合物 5-1 (1.0 eq., 5.35 g, 不純物含有, 4.55 mmol として計算) のアセトニトリル (45 mL) 溶液に氷冷下で 1 M 塩酸水溶液 (1.1 eq., 5.00 mL, 5.00 mmol) を加え、室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。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

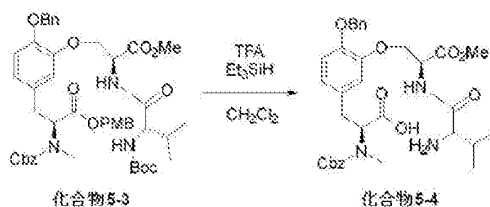
和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）を加え、酢酸エチル（25 mL）で3回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で1回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄褐色油状物として粗体（5.42 g）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル50 g，クロロホルム／アセトニトリル＝90／10～80／20）し、淡黄色油状物として化合物5-2（1.59 g，不純物含有，見かけ収率75%）を得た。

[0356] [化56]



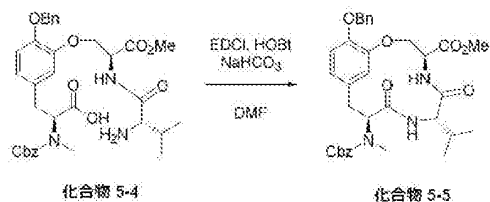
窒素雰囲気下、化合物5-2（1.0 eq.，0.80 g，不純物含有，1.22 mmolとして計算）のDMF（12 mL）溶液にN-Boc-L-バリン（Fragment C-1'，2.0 eq.，528 mg，2.43 mmol）、EDCI（2.0 eq.，466 mg，2.43 mmol）およびHOBT・H₂O（2.0 eq.，372 mg，2.43 mmol）を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水（50 mL）を加え、酢酸エチル（25 mL）で3回分液抽出した。有機層を合一し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（25 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（25 mL）で1回分液洗浄した後、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（1.50 g）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50 g，ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～50／50，2回目：逆相シリカゲル120 g，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（0.74 g，Fragment A-2から3段階の収率38%）を得た。

[0357] [化57]



窒素雰囲気下、化合物 5-3 (1.0 eq., 0.74 g, 0.87 mmol) のジクロロメタン (7.5 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (25 eq., 3.35 mL, 21.03 mmol) および TFA (3.75 mL) 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 0.05 M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) 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 (1.39 g) を得た。

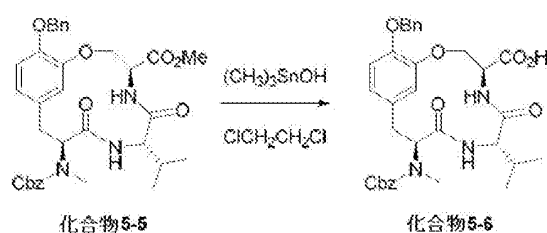
[0358] [化58]



窒素雰囲気下、EDCI (5.0 eq., 830 mg, 4.33 mmol)、HOBt · H₂O (5.0 eq., 663 mg, 7.33 mmol) および炭酸水素ナトリウム (10.0 eq., 726 mg, 8.64 mmol) の DMF (800 mL) 溶液に、室温で化合物 5-4 (1.0 eq., 1.39 g, 0.865 mmol として計算) の DMF (65 mL) 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 (20 mL) および水 (20 mL) 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 (10 mL) 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（0.71 g）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25 g，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（226 mg，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。

[0359] [化59]

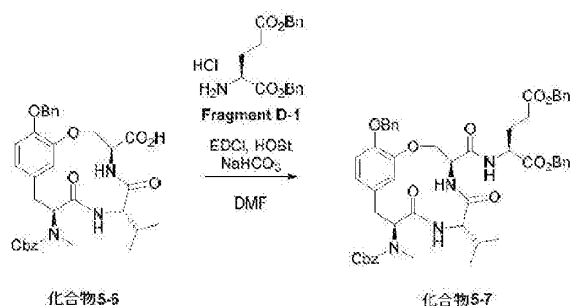


窒素雰囲気下、化合物5-5（1.0 eq.，138 mg，不純物含有，0.22 mmolとして計算）の1,2-ジクロロエタン（3.45 mL）溶液に水酸化トリメチルスズ（4.0 eq.，159 mg，0.88 mmol）を加え、外温80℃で4時間撹拌した。反応液を放冷し、酢酸エチル（20 mL）および1 M塩酸水溶液（20 mL）を加えて1回分液抽出した。有機層を10％塩化ナトリウム水溶液（20 mL）で1回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して白色固体として粗体（169 mg）を得た。

[0360] 同様の操作で化合物5-5（20 mg）から粗体（20 mg）を得た。先の粗体と合してフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル10 g，酢酸エチル／メタノール＝100／0～90／10）し、化合物5-6（147 mg，不純物含有，見かけ収率93％）を得た。

[0361]

[化60]

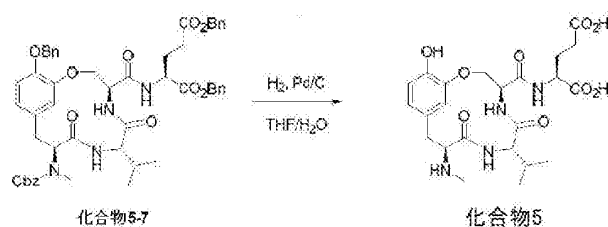


窒素雰囲気下、化合物5-6（1.0 eq., 73 mg, 不純物含有, 0.12 mmol）およびL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1, 1.5 eq., 65 mg, 0.18 mmol）のDMF（0.73 mL）溶液に、室温でEDCI（1.5 eq., 34 mg, 0.18 mmol）、HOBT・H₂O（1.5 eq., 27 mg, 0.18 mmol）および炭酸水素ナトリウム（3.0 eq., 30 mg, 0.36 mmol）を加え、同温で1.5時間撹拌した。

[0362] 反応液にトルエン（3 mL）を加え、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（3 mL）で2回、5%塩化ナトリウム水溶液（3 mL）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（115 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル6.5 g, ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～50／50）し、白色固体（52 mg）を得た。この固体にヘキサン（4 mL）、トルエン（2 mL）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（37 mg, 収率34%）を得た。

[0363]

[化61]

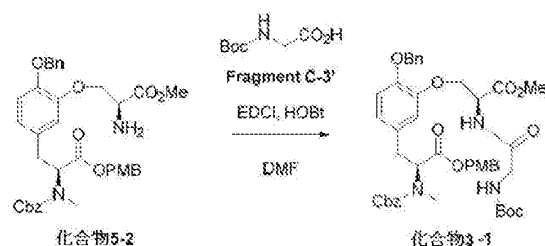


窒素雰囲気下、化合物5-7（1.0 eq., 35 mg, 0.038 mmol）のTHF（1.2 mL）／水（1.2 mL）混合液に、室温で10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 8.8 mg）を加え、系内を水素置換後、同温で22時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、0.05% TFA水溶液で固体を洗浄後、ろ液を減圧濃縮して白色固体として粗体（20 mg）を得た。粗体を2回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル60 g, 1回目: 0.05% TFA水溶液／アセトニトリル=99／1～90／10, 2回目: 0.05% TFA水溶液／アセトニトリル=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（14 mg, 収率59%, 純度99.7%）を得た。

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J=13.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=13.2, 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.2, 8.8$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.03–1.85 (m, 2H), 0.84 (t, $J=6.8$ Hz, 6H).

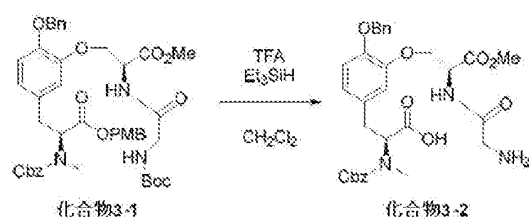
[0365] (実施例12: 化合物3の合成)

[化62]



窒素雰囲気下、化合物5-2（1.0 eq.，0.79 g，不純物含有，1.20 mmolとして計算）のDMF（12 mL）溶液にN-Boc-L-グリシン（Fragment C-3'，2.0 eq.，0.42 g，2.40 mmol）、EDCI（2.0 eq.，0.46 mg，2.40 mmol）およびHOBt・H₂O（2.0 eq.，0.37 mg，2.40 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水（30 mL）およびトルエン（30 mL）を加えて1回分液抽出した。有機層を水（30 mL）で1回、10%塩化ナトリウム水溶液（30 mL）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（1.175 g）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル14 g，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（0.87 g，酢酸エチル3.2 wt %含有，換算収率86%）を得た。

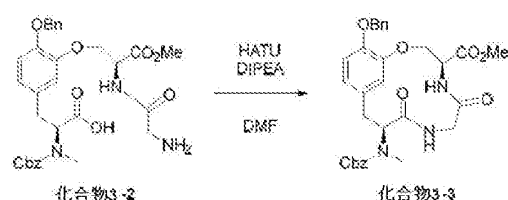
[0366] [化63]



窒素雰囲気下、化合物3-1（1.0 eq.，0.87 g，酢酸エチル3.2 wt %含有，1.03 mmol）のジクロロメタン（8.7 mL）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（25 eq.，3.01 g，25.89 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水（30 mL）およびトルエン（30 mL）を加えて1回分液抽出した。有機層を水（30 mL）で1回、10%塩化ナトリウム水溶液（30 mL）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（1.175 g）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル14 g，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（0.87 g，酢酸エチル3.2 wt %含有，換算収率86%）を得た。

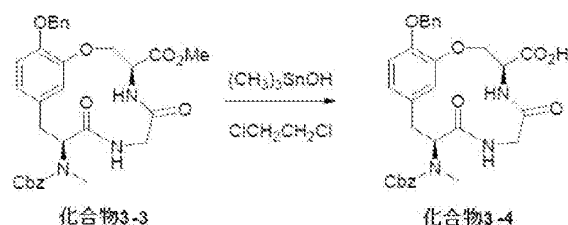
o l) および T F A (4.35 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に0.05 M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液(15 mL)を加えて再度減圧濃縮し、無色粘体として化合物3-2(1.196 g, 1,4-ジオキサン含有)を得た。

[0367] [化64]



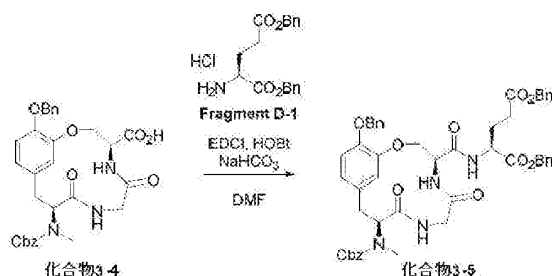
窒素雰囲気下、HATU(5.0eq., 1.36 g, 3.58 mmol) およびDIPEA(10.0eq., 0.92 g, 7.12 mmol)のDMF(704 mL)溶液に、室温で化合物3-2(1.0eq., 0.83 g, 1,4-ジオキサン含有, 0.72 mmolとして計算)のDMF(8 mL)溶液を18.5時間かけて加え、滴下完了後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル(15 mL)および5%クエン酸水溶液(15 mL)を加えて1回分液抽出し、有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(15 mL)で1回、5%塩化ナトリウム水溶液(15 mL)で1回分液洗浄した後、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(0.81 g)を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製(NH₂シリカゲル10 g, ヘキサン／酢酸エチル=50／50)し、白色固体として化合物3-3(190 mg, 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(89 mg)を合一し、フラッシュシリカゲルカラム精製(NH₂シリカゲル14 g, 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(3 mL)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(118 mg, 1,2-ジクロロエタン16.5 wt%含有, 収率35%)を得た。

[0368] [化65]



窒素雰囲気下、化合物 3-3 (1.0 eq., 118 mg, 1,2-ジクロロエタン 16.5 wt% 含有, 0.17 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (2.7 mL) 溶液に水酸化トリメチルスズ (4.0 eq., 124 mg, 0.69 mmol) を加え、外温 80℃ で 3.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (20 mL) および 1 M 塩酸水溶液 (20 mL) 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 (20 mL) 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 (104 mg, 不純物含有, quant.) を得た。

[0369] [化66]

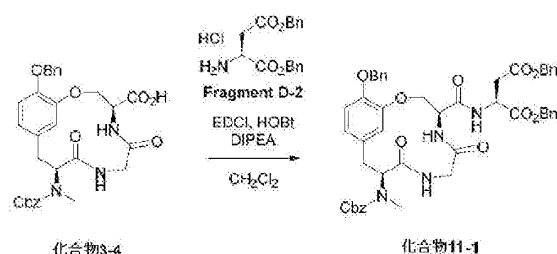


窒素雰囲気下、化合物 3-4 (1.0 eq., 50 mg, 不純物含有, 0.082 mmol とし計算) および L-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-1, 1.5 eq., 45 mg, 0.124 mmol) の DMF (0.5 mL) 溶液に、室温で EDCI (1.5 eq., 24 mg, 0.125 mmol)、HOBT · H₂O (1.5 eq., 19 mg, 0.124 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.5 eq., 1

$J = 13.2, 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.42 (dd , $J = 8.8, 5.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.36 (d , $J = 15.2 \text{ Hz}$, 1 H), 3.96 (dd , $J = 10.0, 4.8 \text{ Hz}$, 1 H), $3.36 - 3.29$ (m , 2 H), 2.98 (dd , $J = 13.2, 10.0 \text{ Hz}$, 1 H), 2.73 (s , 3 H), 2.50 (t , $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2 H), $2.28 - 2.19$ (m , 1 H), $2.08 - 1.90$ (m , 1 H).

[0373] (実施例 13 : 化合物 11 の合成)

[化68]

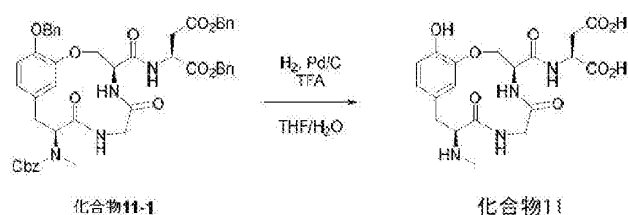


窒素雰囲気下、化合物 3-4 (1.0 eq., 366.6 mg, 0.408 mmol) として計算) のジクロロメタン (3.7 mL) 溶液に、L-アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-2, 2.0 eq., 286 mg, 0.816 mmol) および DIPEA (1.9 eq., 135 μL , 0.775 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液を氷冷下に加えた。続いて $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.0 eq., 125 mg, 0.816 mmol) および EDCI (2.0 eq., 156 mg, 0.816 mmol) を加え、同温で 3 時間攪拌した。

[0374] 同様の条件で化合物 3-4 (30 mg) 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 (40 mL) および 1 M 塩酸水溶液 (20 mL) を加えて 1 回分液抽出し、水層を酢酸エチル (5 mL) 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 (20 mL) 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 (633.8 mg) 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 80 g, 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碎後、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。

[0375] [化69]

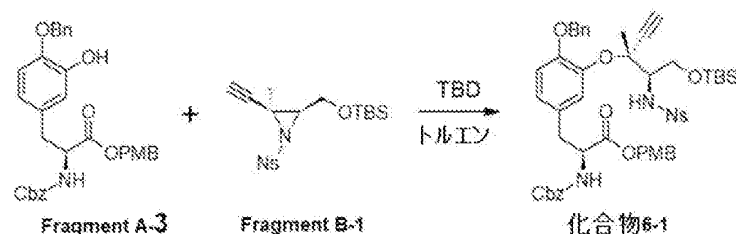


窒素雰囲気下、化合物11-1(1.0eq., 234mg, 酢酸エチル1.9wt%含有, 0.268mmol)のTHF(10mL)／水(10mL)混合液に、室温で10%パラジウム炭素(エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 57mg)を加え、系内を水素置換後、同温で2時間攪拌した。TFA(2.0eq., 41μL, 0.536mmol)を加え、同温で1時間攪拌した後、セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡橙色固体として粗体(189.5mg)を得た。得られた粗体に酢酸エチルを加え超音波照射にて粉碎し、不溶物をろ取、減圧乾燥した。得られた固体を水に溶解し不溶物をろ別後、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。

[0376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.89–6.76 (m, 3H), 4.58 (dd, $J=13.2, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=13.2$, 1H), 4.21 (d, $J=15.2\text{ Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J=9.6, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 3.26 (d, $J=15.2\text{ Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J=13.2, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 2.95–2.82 (m, 3H), 2.63 (s, 3H).

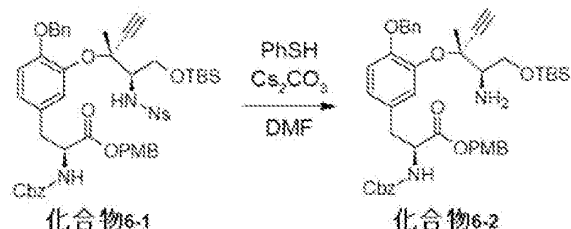
[0377] (実施例14: 化合物6の合成)

[化70]



窒素雰囲気下、Fragment A-3 (1.0 eq., 3.10 g, 5.72 mmol) および Fragment B-1 (1.2 eq. 3.17 g, DIAD 20 mol% 含有, 6.87 mmol) のトルエン (57 mL) 溶液に氷冷下で TBD (1.08 eq., 857 mg, 6.16 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。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 70 g, 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 (3.84 g, 収率 70%) を得た。

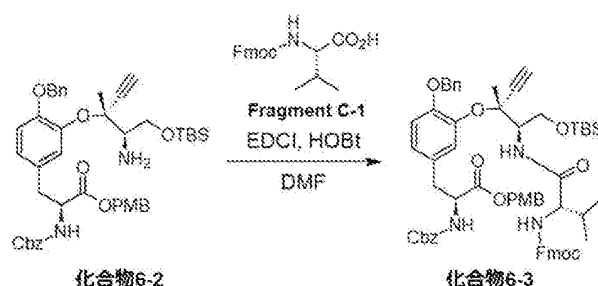
[0378] [化71]



窒素雰囲気下、化合物 6-1 (1.0 eq., 1.41 g, 1.48 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に室温下で炭酸セシウム (1.5 eq., 781 mg, 2.21 mmol) およびチオフェノール (1.5 eq., 230 μ L, 2.25 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) および水 (20 mL) を加えた後、ヘキサン (10 mL) / 酢酸エチル (30 mL) 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（60 mL）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（2.01 g）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20 g，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（1.02 g，収率90％）を得た。

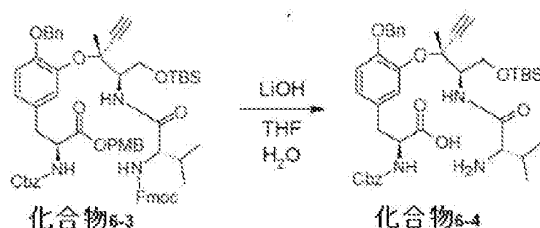
[0379] [化72]



窒素雰囲気下、化合物6-2（1.0 eq.，4.44 g，5.79 mmol）のDMF（58 mL）溶液に氷冷下でEDCI（2.0 eq. 2.23 g，11.65 mmol）、HOBt・H₂O（2.0 eq.，1.77 g，11.59 mmol）およびN-Fmoc-L-Val（2.0 eq.，3.97 g，11.69 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水（60 mL）を加え、ヘキサン（15 mL）／酢酸エチル（45 mL）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（100 mL）で2回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（100 mL）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（9.01 g）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70 g，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（5.69 g，収率90％）を得た。

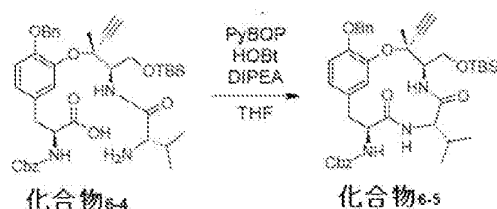
[0380]

[化73]



化合物6-3 (1.0 eq., 2.07 g, 1.90 mmol) のTHF (12 mL) / 水 (6 mL) 混合液に室温下で水酸化リチウム (4.0 eq., 181 mg, 7.58 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に氷冷下で1 N塩酸水溶液 (5 mL) を加えてpHを7とした後、酢酸エチル (10 mL) 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 (30 mL) 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 (2.21 g) 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25 g, 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 (1.03 g, 収率73%) を得た。

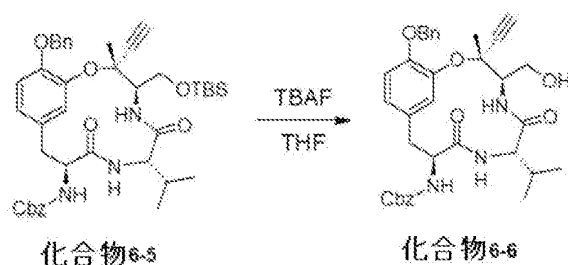
[0381] [化74]



化合物6-4 (1.0 eq., 2.80 g, 3.75 mmol) のTHF (375 mL) 溶液を室温下で、PyBOP (5.0 eq., 9.76 g, 18.76 mmol)、HOBt · H₂O (5.0 eq., 2.87 g, 18.76 mmol) およびDIPEA (5.0 eq, 3.2 mL, 18.82 mmol) のTHF (1.5 L) 溶液に約80 μL/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

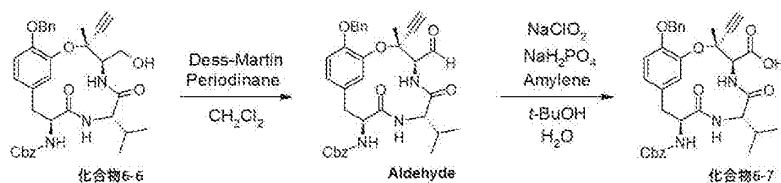
と炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で２回分液洗浄した。水層を合一し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で２回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（１６．８０ｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル１００ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝３／１～１／１）し、白色アモルファスとして化合物６－５（１．１８ｇ，収率４３％）を得た。

[0382] [化75]



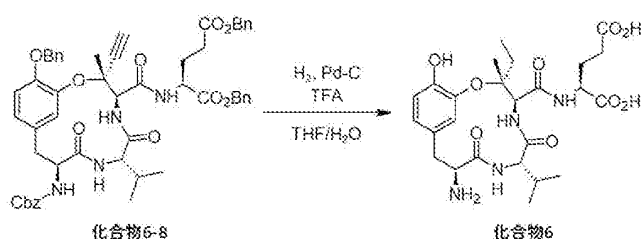
窒素雰囲気下、化合物６－５（１．０ｅｑ．，６１９ｍｇ，８５０μｍｏｌ）のＴＨＦ（９ｍＬ）溶液に氷冷下でＴＢＡＦ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ，１．８８ｅｑ．，１．６ｍＬ，１．６０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で１回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（６７７ｍｇ）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル７ｇ，ヘキサン／酢酸エチル＝１／１～０／１）し、白色固体として化合物６－６（４９５ｍｇ，収率９５％）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

[0383] [化76]



し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）で1回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（761 mg）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13 g，ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～30／70、2回目：順相シリカゲル7 g，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（45 mg，収率8%）を得た。

[0387] [化79]



窒素雰囲気下、化合物6-8（1.0 eq.，29 mg，0.031 mmol）のTHF（5.8 mL）／水（0.29 mL）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，2.9 mg）およびTFA（2.0 eq.，11.6 μ L，0.152 mmol）を加え、系内を水素置換後、同温で16.5時間攪拌した。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，0.6 mg）を追加してさらに3時間攪拌した。

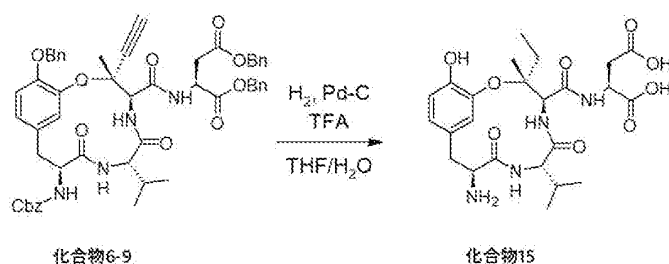
[0388] 化合物6-8（1.0 eq.，5 mg，5.34 μ mol）を同様に処理した反応液と、先の反応液を合一し、セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（25 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル30 g，0.05% TFA水溶液／アセトニトリル＝95／5～90／10）後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物6のTFA塩（20.3 mg，収率86%，純度99.6%）を得た。

[0389] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， D_2O ） δ 6.99–6.83（m，3H）

, 4.90 (s, 1H), 4.39 (dd, $J=9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.6, 8.4$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0390] (実施例15：化合物15の合成)

[化80]

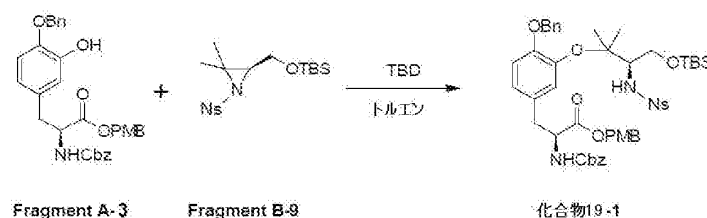


化合物6と同様に反応を行い、化合物6-9から化合物15のTFA塩 (23.1 mg, 収率74%, 純度98.6%) を得た。

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.92–6.71 (m, 3H), 4.84 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=7.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=13.6, 4.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.71 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

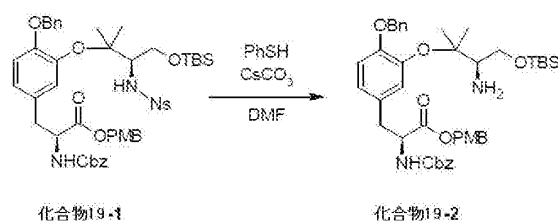
[0392] (実施例16：化合物19の合成)

[化81]



窒素雰囲気下、Fragment A-3 (1.0 eq., 514 mg, 0.949 mmol) および Fragment B-9 (1.12 eq., 425 mg, 1.06 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に氷冷下で TBS (1.10 eq., 145 mg, 1.04 mmol) 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 (1.21 g) 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 20 g, 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 (601 mg, quant.) を得た。

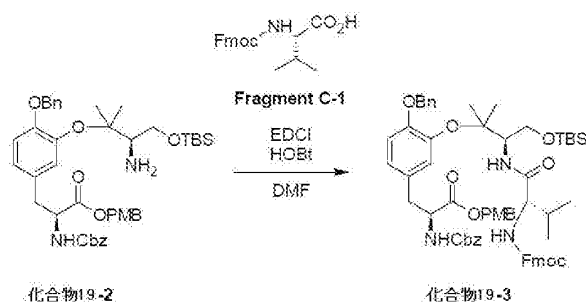
[0393] [化82]



窒素雰囲気下、化合物 19-1 (1.0 eq., 601 mg, 638 μmol) の DMF (6 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (1.51 eq., 339 mg, 960 μmol) およびチオフェノール (1.54 eq., 100 μl, 980 μmol) 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 (6 mL) を加えた。ヘキサン (3.75 mL)／酢酸エチル (11.25 mL) 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 (30 mL) で 1 回分液洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥

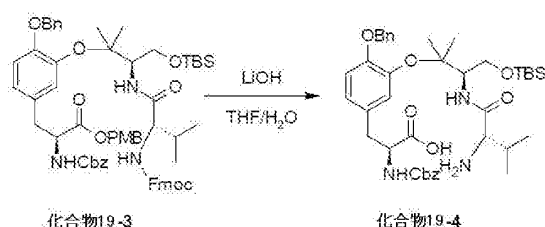
した。硫酸マグネシウムをろ別後、減圧濃縮し黄色油状物の粗体（814 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル10 g，ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～1／2）し、淡黄色液体として化合物19-2（392 mg，2段階収率55％）を得た。

[0394] [化83]



窒素雰囲気下、化合物19-2（1.0 eq.，392 mg，518 μmol）のDMF（5 mL）溶液にN-Fmoc-L-バリン（Fragment C-1，1.2 eq.，211 mg，620 μmol）、EDCI（1.2 eq.，122 mg，638 μmol）およびHOBT・H₂O（1.2 eq.，97.5 mg，637 μmol）を加え、室温で2時間撹拌した。ヘキサン（2.5 mL）／酢酸エチル（7.5 mL）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（20 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（608 mg，quant.）を得た。

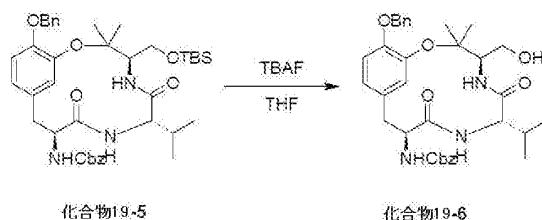
[0395] [化84]



窒素雰囲気下、化合物19-3（1.0 eq.，608 mg，518 μmol）

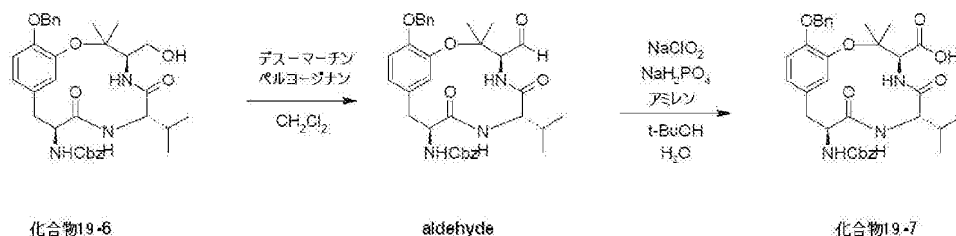
収率46%)を得た。

[0397] [化86]



窒素雰囲気下、化合物19-5 (1.0 eq., 673 mg, 0.94 mmol) のTHF (9 mL) 溶液に氷冷下でTBAF (1M in THF, 1.2 eq., 1.2 mL, 1.2 mmol) を加えた。次いで室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) で希釈後、水 (30 mL) 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 (600 mg) を得た。粗体にヘキサン (7.3 mL) / 酢酸エチル (0.73 mL) 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 (505 mg, 収率89%) を得た。

[0398] [化87]

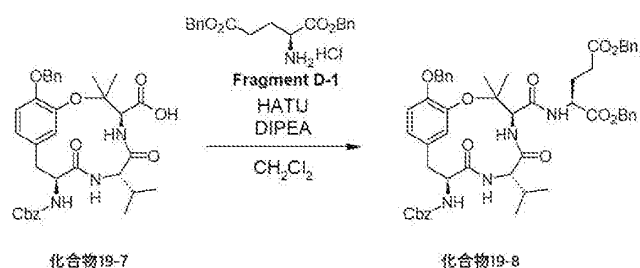


窒素雰囲気下、化合物19-6 (1.0 eq., 505 mg, 0.84 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 540 mg, 1.26 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (70 mL) で希釈し、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (12.5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (12.5 mL) の混合液で2回、水 (20 mL) で2回分液洗浄した後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して

白色固体として Aldehyde (482 mg, quant.) を得た。

[0399] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 482 mg, 0.84 mmol) として計算) の *t*-ブチルアルコール (7.5 mL) / アミレン (2.5 mL) 混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.4 eq., 446 mg, 2.86 mmol) および80%亜硫酸ナトリウム (4.5 eq., 342 mg, 3.78 mmol) の水 (2.5 mL) 溶液を室温で滴下し、同温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で1回、水 (30 mL) 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 (647 mg) 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8.0 g, 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 (514 mg, 収率99%) を得た。

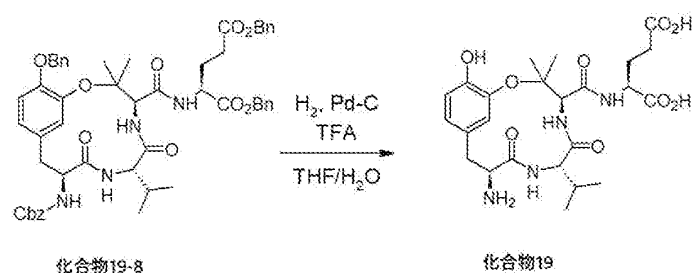
[0400] [化88]



窒素雰囲気下、化合物19-7 (1.0 eq., 251 mg, 0.40 mmol) 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, 1.05 eq, 154 mg, 0.42 mmol) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に氷冷下でDIPEA (1.05 eq., 70 μ L, 0.42 mmol) およびHATU (1.05 eq., 161 mg, 0.42 mmol) を加えて氷冷下で1時間攪拌後、室温で19時間攪拌した。氷冷下でさらにDIPEA (0.2 eq., 14 μ L, 0.08 mmol) およびHATU (0.2 eq., 31.2 mg, 0.08 mmol) を加えて2.5時間攪拌した。次いで、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5

mL)を加えた。酢酸エチル(30 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)で2回、水(10 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)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(396 mg)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6.4 g, ヘキサン/酢酸エチル=80/20~30/70、2回目:順相シリカゲル3.9 g, 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(1 mL)に溶解しヘキサン(3 mL)を滴下して析出した白色固体をろ取して化合物19-8(20.5 mg, 収率5.5%)を得た。

[0401] [化89]

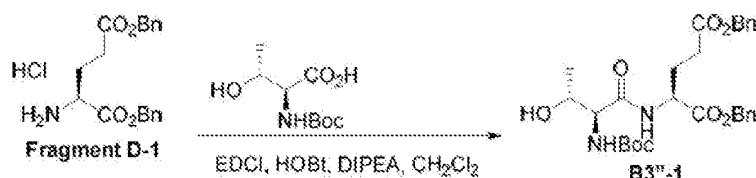


化合物6と同様に反応を行い、化合物19-8から化合物19のTFA塩(10.1 mg, 収率73%, 純度98.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.85 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.31 (dd, $J=9.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=7.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=14.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=14.0, 7.6$ Hz, 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, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

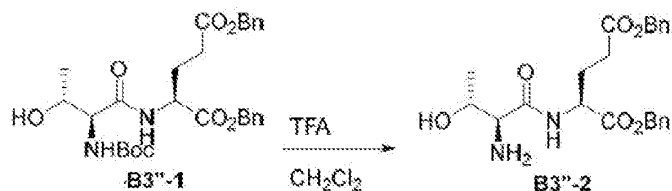
[0402] (実施例 17 : 化合物 4 の合成)

[化90]



窒素雰囲気下、Fragment D-1 (2.61 g, 7.17 mmol, 1.0 eq.) および Boc-L-Thr-OH (1.73 g, 7.89 mmol, 1.1 eq.) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下で DIPEA (2.75 mL, 15.8 mmol, 2.2 eq.)、HOBT · H₂O (1.32 g, 8.61 mmol, 1.2 eq.) および EDCI (1.65 g, 8.61 mmol, 1.2 eq.) を加えた。同温で 10 分間攪拌後、室温で 2 時間攪拌してから EDCI (413 mg, 2.15 mmol, 0.3 eq.) を追加し、更に室温で 40 分間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (90 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) で 3 回分液抽出した。有機層を合して 1 M 塩酸水溶液 (30 mL) で 1 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (4.17 g, quant.) を淡橙色油状物として得た。

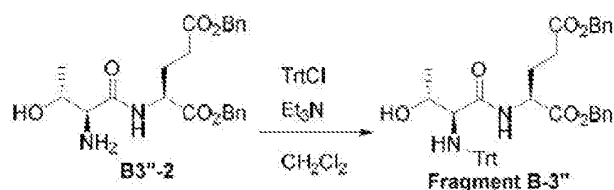
[0403] [化91]



窒素雰囲気下、B3''-1 (4.17 g, 7.17 mmol として計算, 1.0 eq.) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、室温で TFA (7.0 mL) を加え、同温で 3 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃

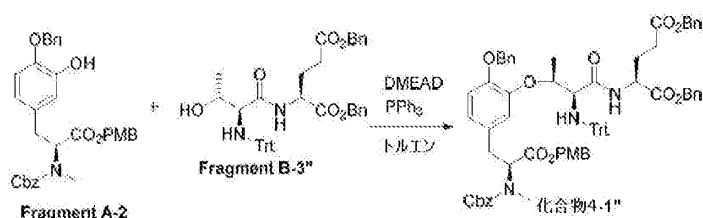
縮残渣について、トルエン（20 mL）による共沸留去を3回行うことで、
B3''-2（4.61 g, quant.）を淡橙色油状物として得た。

[0404] [化92]



窒素雰囲気下、B3''-2（4.61 g, 7.17 mmolとして計算、
1.0 eq.）のジクロロメタン（15 mL）溶液に、氷冷下でトリエチル
アミン（4.0 mL, 28.7 mmol, 4.0 eq.）およびTrCl（
2.20 g, 7.89 mmol, 1.1 eq.）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（20 mL）を加えて、酢
酸エチル（50 mL）で1回、酢酸エチル（10 mL）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（30 mL）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80 g, ヘキサン／酢酸エチル=3／1～2／1）し、白色粘体として
Fragment B-3''（4.20 g, Net: 4.10 g, 酢酸エチ
ル: 2.4 wt%含有, 換算収率85%, Fragment D-1からの
3段階）を得た。

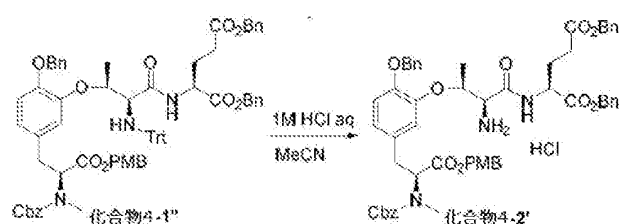
[0405] [化93]



窒素雰囲気下、Fragment A-2（1.0 eq., 1.10 g,
酢酸エチル2.2 wt%含有, 1.94 mmol）およびFragment

B-3" (2.5 eq., 3.34 g, 酢酸エチル 2.4 wt % 含有, 4.86 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に室温でトリフェニルホスフィン (3.0 eq., 1.53 g, 5.83 mmol) を加えた後に、氷冷下で DMEAD (3.0 eq., 1.37 g, 5.83 mmol) を加え、同温で 30 分間攪拌してから室温で 45 分間攪拌した。トリフェニルホスフィン (1.5 eq., 0.77 g, 2.91 mmol) および DMEAD (1.5 eq., 0.69 g, 2.91 mmol) を室温で追加してから同温で 45 分間攪拌して、反応液を減圧濃縮し、橙色油状物として粗体 (9.49 g) を得た。この粗体と、同様の操作で Fragment A-2 (204 mg) から得た粗体 (2.226 g) 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 117 g, 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" (1.81 g, 不純物含有, 見かけ収率 65%) を得た。

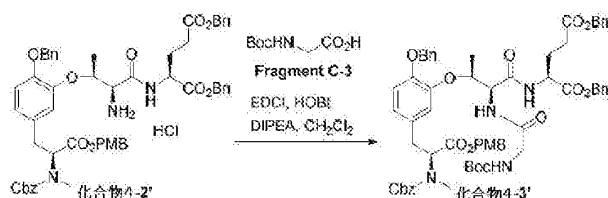
[0406] [化94]



窒素雰囲気下、化合物 4-1" (1.0 eq., 1.70 g, 1.41 mmol とし計算) のアセトニトリル (17 mL) 溶液に室温で 1 M 塩酸水溶液 (1.1 eq., 1.55 mL, 1.55 mmol) を加え、同温で 45 分間攪拌してから反応液を浴温 30 °C で減圧濃縮し、黄色油状物として粗体 (2.23 g) を得た。この粗体と同様の操作で化合物 4-1" (100 mg) から得た粗体 (89.2 mg) 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 50 g, 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' (0.85 g, 酢酸エチル 6.3 wt % 含有, 換算収率 5

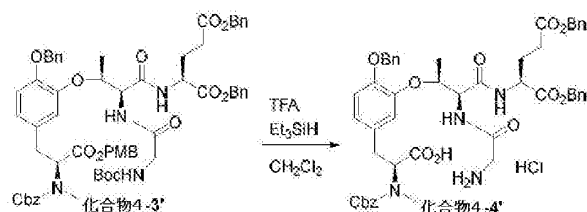
3%)を得た。

[0407] [化95]



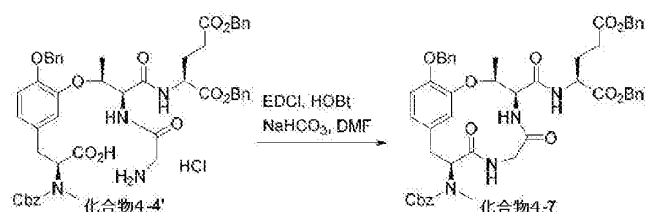
窒素雰囲気下、化合物4-2' (1.0 eq., 0.85 g, 酢酸エチル 6.3 wt%含有, 0.80 mmol) およびN-Boc-L-グリシン (Fragment C-3, 1.5 eq., 0.21 g, 1.20 mmol) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (3.0 eq., 0.417 mL, 2.39 mmol)、HOBt・H₂O (1.5 eq., 0.18 g, 1.20 mmol) およびEDCI (1.5 eq., 0.23 g, 1.20 mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に1 M塩酸水溶液 (15 mL) および水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (0.94 g) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (NH₂シリカゲル20 g, 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' (0.8242 g, 酢酸エチル2.4 wt%含有, 換算収率90%) を得た。

[0408] [化96]



窒素雰囲気下、化合物4-3' (1.0 eq., 0.82 g, 酢酸エチル 2.4 wt %含有, 0.712 mmol) のジクロロメタン (6.3 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (25.6 eq., 2.91 mL, 18.3 mmol) およびTFA (3.2 mL) を加え、同温で20分間攪拌後、室温で4時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、0.05 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) 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 (20 mL) 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' (1.35 g, 1,4-ジオキサン含有, quant.) を得た。

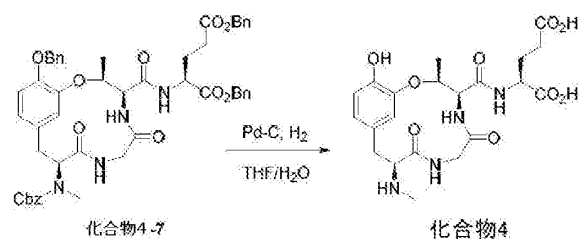
[0409] [化97]



窒素雰囲気下、HOBt · H₂O (5.0 eq., 545 mg, 3.56 mmol) および炭酸水素ナトリウム (10.0 eq., 598 mg, 7.12 mmol) のDMF (712 mL) 溶液に、EDCI (5.0 eq., 682 mg, 3.56 mmol) を加え、続いて化合物4-4' (1.0 eq., 1.35 g, 0.712 mmolとして計算) のDMF (62 mL) 溶液を室温で2時間かけて滴下した。同温で18.5時間攪拌後、反応液を浴温50℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に水 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) で3回分液抽出した。有機層を合して5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (0.77 g) 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25 g, 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 (150.7 mg, 酢酸エチル4.6 w

t %含有，換算収率23%)を得た。

[0410] [化98]

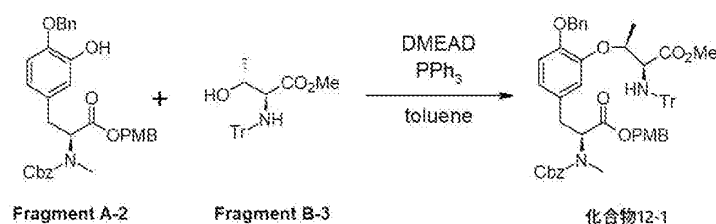


窒素雰囲気下、化合物4-7 (1.0 eq., 51.9 mg, 酢酸エチル 4.6 wt %含有, 0.056 mmol) のTHF (2.0 mL) / 水 (2.0 mL) 混合液に、室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 13.0 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で4時間15分撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して無色アモルファスとして粗体 (36.5 mg) を得た。得られた粗体に酢酸エチル (約2 mL) を加え超音波照射にて粉碎し、固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。この固体を水 (10 mL) で溶解した後、減圧濃縮して無色アモルファス (29.1 mg) を得た。これに酢酸エチルを加え超音波照射にて粉碎し、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 (23.9 mg, 収率89%, 純度95.1%) を得た。

[0411] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.94–6.82 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.30–4.20 (m, 2H), 3.91 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=13.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=13.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.13–2.02 (m, 1H), 1.93–1.83 (m, 1H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0412] (実施例18: 化合物12の合成)

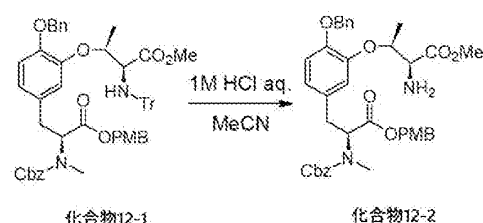
[化99]



窒素雰囲気下、Fragment A-2 (1.0 eq., 1.10 g, 酢酸エチル 2.2 wt % 含有, 1.94 mmol) および Fragment B-3 (1.5 eq., 1.15 g, 酢酸エチル 4.9 wt % 含有, 2.92 mmol) のトルエン (10 mL) 溶液に室温でトリフェニルホスフィン (3.0 eq., 1.53 g, 5.83 mmol) および、DMEAD (3.0 eq., 1.37 g, 5.83 mmol) を加え、同温で15分間攪拌してから外温50℃で2時間攪拌した。Fragment B-3 (1.5 eq., 1.15 g, 酢酸エチル 4.9 wt % 含有, 2.92 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.75 eq., 383 mg, 1.46 mmol) およびDMEAD (0.75 eq., 343 mg, 1.46 mmol) を追加してから同温で15.5時間攪拌し、再度トリフェニルホスフィン (0.75 eq., 383 mg, 1.46 mmol) およびDMEAD (0.75 eq., 343 mg, 1.46 mmol) を追加した。この後、同温で攪拌しながら1.5時間おきに Fragment B-3 (0.5 eq., 383 mg, 酢酸エチル 4.9 wt % 含有, 0.97 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.75 eq., 383 mg, 1.46 mmol) およびDMEAD (0.75 eq., 343 mg, 1.46 mmol) を4回繰り返し追加した。その後、同温で50分間攪拌してから室温で15.5時間攪拌して反応液を減圧濃縮し、橙色油状物として粗体 (14.2 g) 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 120 g, 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 (1.61 g, 不純物含有, 見かけ収率 91%) を得た。

[0413]

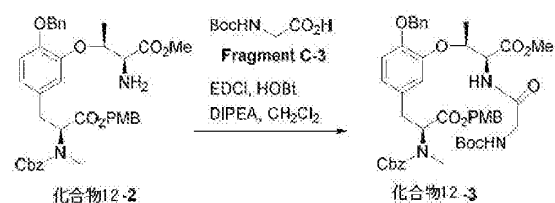
[化100]



窒素雰囲気下、化合物12-1（1.0 eq.，1.61 g，1.77 mmolとして計算）のアセトニトリル（16 mL）溶液に氷冷下で1 M塩酸水溶液（1.5 eq.，2.65 mL，2.65 mmol）を加え、同温で1.5時間攪拌してから、1 M塩酸水溶液（0.5 eq.，0.88 mL，0.88 mmol）を追加した。室温で15分間攪拌後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）を加えて、酢酸エチル（40 mL）で1回、酢酸エチル（15 mL）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（30 mL）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（1.49 g，quant.）を得た。

[0414] 同様の操作で化合物12-1（257 mg）から得た粗体（254 mg）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20 g，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（958.1 mg，酢酸エチル3.5 wt%含有，換算収率67%，Fragment A-2からの2段階）を得た。

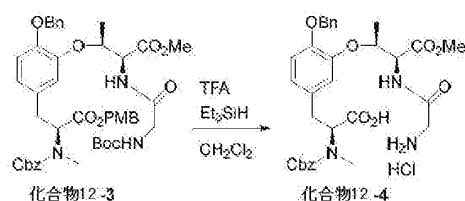
[0415] [化101]



窒素雰囲気下、化合物12-2（1.0 eq.，958 mg，酢酸エチル

3.5 wt %含有, 1.38 mmol) およびN-Boc-L-グリシン (Fragment C-3, 1.5 eq., 362 mg, 2.07 mmol) のジクロロメタン (14 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (2.0 eq., 0.48 mL, 2.76 mmol)、HOBt · H₂O (1.5 eq., 317 mg, 2.07 mmol) およびEDCI (1.5 eq., 396 mg, 2.07 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に1 M塩酸水溶液 (15 mL) および水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (35 mL) で1回、酢酸エチル (15 mL) 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 (20 mL) で1回、5 %塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (1.18 g) 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25 g, 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: NH₂シリカゲル25 g, 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 (1.13 g, 酢酸エチル3.4 wt %含有, 換算収率96 %) を得た。

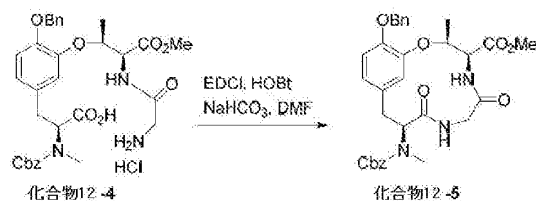
[0416] [化102]



窒素雰囲気下、化合物12-3 (1.0 eq., 1.13 g, 酢酸エチル3.4 wt %含有, 1.31 mmol) のジクロロメタン (11.8 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (25 eq., 5.23 mL, 32.8 mmol) およびTFA (5.9 mL) を加え、同温で10分間攪拌後、室温で2.5時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、0.05 M塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (37 mL) の添加および減圧濃

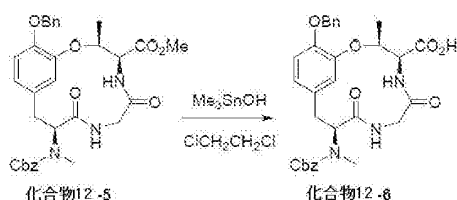
縮を2回繰り返した後、1, 4-ジオキサン (20 mL) の添加および減圧濃縮を3回繰り返すことで、淡黄色油状物として化合物12-4 (3.02 g, 1, 4-ジオキサン含有, quant.) を得た。

[0417] [化103]



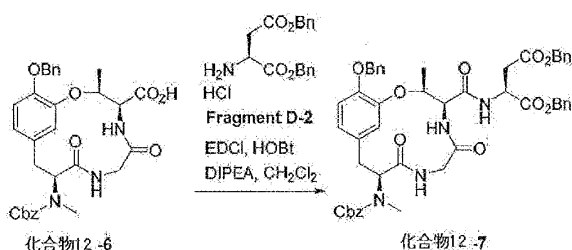
窒素雰囲気下、HOBt・H₂O (5.0 eq., 1.01 g, 6.57 mmol) および炭酸水素ナトリウム (10.0 eq., 1.10 g, 13.1 mmol) のDMF (1200 mL) 溶液に、EDCI (5.0 eq., 1.26 g, 6.57 mmol) を加え、続いて化合物12-4 (1.0 eq., 3.02 g, 1.31 mmol とし計算) のDMF (113 mL) 溶液を室温で2時間かけて滴下した。同温で21時間攪拌後、反応液を浴温43℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に水 (40 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で1回、水層を酢酸エチル (10 mL) 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 (50 mL) 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 (0.89 g) 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25 g, 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 (107.3 mg, 酢酸エチル1.6 wt%含有, 換算収率14%) を得た。

[0418] [化104]



窒素雰囲気下、化合物12-5 (1.0 eq., 107 mg, 0.18 mmol) のジクロロエタン (3.4 mL) 溶液に、室温で水酸化トリメチルすず (6.0 eq., 196 mg, 1.09 mmol) を加え、外温80℃で23時間撹拌した。放冷後、1 M塩酸水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (25 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) 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 (20 mL) 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 (172.2 mg, 不純物含有, quant.) を得た。

[0419] [化105]

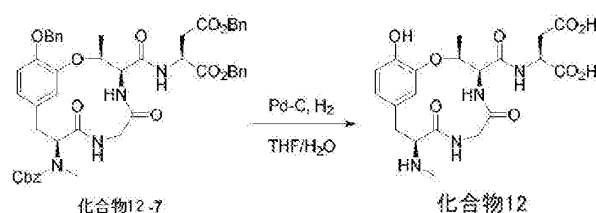


窒素雰囲気下、化合物12-6 (1.0 eq., 154.7 mg, 0.17 mmolとして計算)、L-アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-2, 2.0 eq., 119 mg, 0.34 mmol) およびHOBT・H₂O (2.0 eq., 52 mg, 0.34 mmol) のジクロロメタン (3.4 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (2.0 eq., 59 μL, 0.34 mmol) およびEDCI (2.0 eq., 65 mg, 0.34 mmol) を加え、同温で2時間撹拌後、室温で14.5時間撹拌した。反応液に1 M塩酸水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) 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 (239 mg) を得た。

[0420] 同様の操作で化合物12-6 (10 mg) から得た粗体 (12 mg) 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：NH₂シリカゲル5g，ヘキサン／酢酸エチル＝2／3～1／3，2回目：NH₂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。

[0421] [化106]

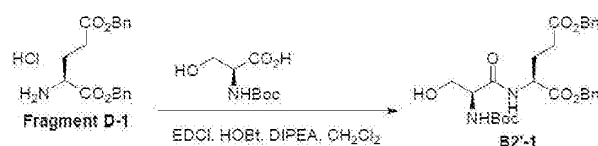


窒素雰囲気下、化合物12-7（1.0eq.，68mg，0.078mmol）のTHF（2.8mL）／水（2.8mL）混合液に、室温で10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水品，17mg）を加え、系内を水素置換後、同温で2時間50分撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡橙色アモルファスとして粗体（36.3mg）を得た。得られた粗体に酢酸エチル（約2mL）を加え超音波照射にて粉碎し、固体をろ取、減圧乾燥することで淡橙色固体として化合物12（34.2mg，収率94%，純度95.6%）を得た。

[0422] ¹H-NMR（400MHz，D₂O）δ 6.92-6.82（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）。

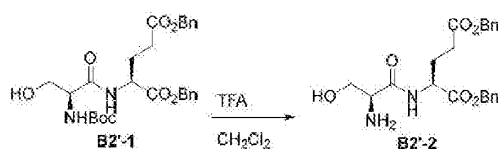
[0423] （実施例19：化合物7の合成）

[化107]



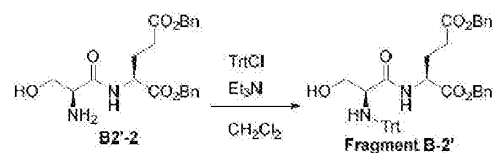
窒素雰囲気下、Fragment D-1 (2.61 g, 7.17 mmol, 1.0 eq.) および Boc-L-Ser-OH (1.62 g, 7.89 mmol, 1.1 eq.) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、氷冷下で DIPEA (2.75 mL, 15.8 mmol, 2.2 eq.)、HOBT・H₂O (1.32 g, 8.61 mmol, 1.2 eq.) および EDCI (1.65 g, 8.61 mmol, 1.2 eq.) を加えた。同温で15分間攪拌後、室温で1時間45分攪拌してから EDCI (413 mg, 2.15 mmol, 0.3 eq.) を追加し、更に室温で45分間攪拌した。反応液に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (90 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) で3回分液抽出し、有機層を合一して1 M 塩酸水溶液 (30 mL) で1回、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回、5% 塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (4.00 g, quant.) を得た。

[0424] [化108]



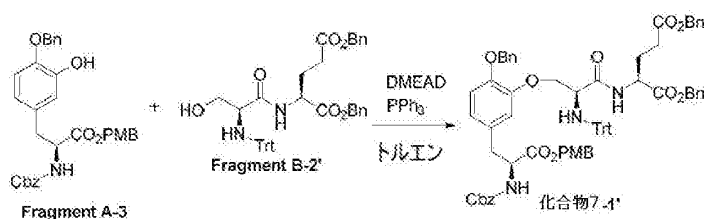
窒素雰囲気下、B2'-1 (4.00 g, 7.17 mmol として計算, 1.0 eq.) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、室温で TFA (7.0 mL) を加え、同温で1時間20分攪拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣について、トルエン (20 mL) による共沸留去を3回行うことで、B2'-2 (4.65 g, quant.) を淡橙色油状物として得た。

[0425] [化109]



窒素雰囲気下、B 2' - 2 (4.65 g, 7.17 mmol) として計算、1.0 eq.) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (4.0 mL, 28.7 mmol, 4.0 eq.) および TrCl (2.20 g, 7.89 mmol, 1.1 eq.) を加えた。同温で 40 分間攪拌後、反応液に 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) 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 (30 mL) 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 (5.23 g) 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, 78 g, ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 3/2) を行い、Fragment B-2' (3.05 g, Net: 2.99 g, 酢酸エチル: 2.0 wt% 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。

[0426] [化110]

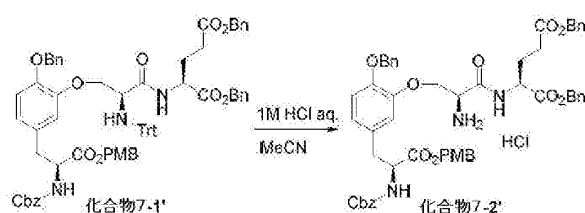


窒素雰囲気下、Fragment A-3 (1.0 eq., 1.99 g, 3.70 mmol) および Fragment B-2' (1.65 eq., 3.99 g, 6.11 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液に室温でトリフェニルホスフィン (1.5 eq., 1.47 g, 5.55 mmol) およ

びDMEAD (1.5 eq., 1.31 g, 5.55 mmol) を加え、同温で40分間攪拌した。トリフェニルホスフィン (1.0 eq., 0.98 g, 3.74 mmol) およびDMEAD (1.0 eq., 0.89 g, 3.80 mmol) を追加して同温で1時間20分攪拌後、再度トリフェニルホスフィン (0.5 eq., 0.48 g, 1.83 mmol) およびDMEAD (0.5 eq., 0.44 g, 1.88 mmol) を追加して同温で40分間攪拌した。Fragment B-2' (0.20 eq., 0.49 g, 0.75 mmol) を追加して同温で25分間攪拌後、再度Fragment B-2' (0.20 eq., 0.49 g, 0.75 mmol) を追加し、同温で19時間攪拌した。DMEAD (0.1 eq., 93 mg, 0.40 mmol) を追加して同温で1時間25分攪拌後、トリフェニルホスフィン (0.2 eq., 198 mg, 0.75 mmol) およびDMEAD (0.2 eq., 177 mg, 0.76 mmol) を追加し、同温で45分間攪拌した。

[0427] 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50 g, 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' (1.74 g, 収率40%) を得た。

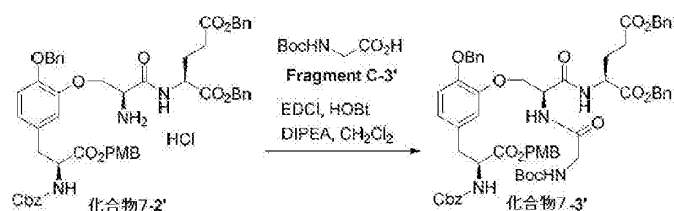
[0428] [化111]



窒素雰囲気下、化合物7-1' (1.0 eq., 1.74 g, 1.47 mmol) のアセトニトリル (18 mL) 溶液に室温で1M塩酸水溶液 (1.1 eq., 1.62 mL, 1.62 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。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。

[0429] [化112]

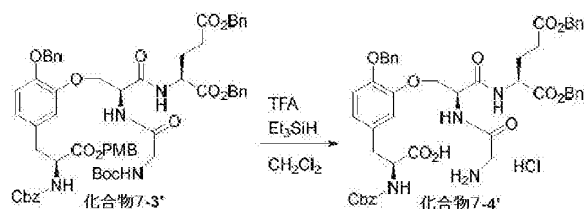


窒素雰囲気下、化合物7-2' (1.0eq., 0.61g, 0.625mmol) のジクロロメタン (6mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (3.0eq., 0.327mL, 1.88mmol)、N-Boc-L-グリシン (Fragment C-3', 1.5eq., 0.16g, 0.938mmol)、HOBt・H₂O (1.5eq., 0.14g, 0.938mmol) およびEDCI (1.5eq., 0.18g, 0.938mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。EDCI (0.3eq., 34mg, 0.19mmol) を追加して同温で1時間撹拌後、反応液を減圧濃縮した。

[0430] 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 (NH₂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。

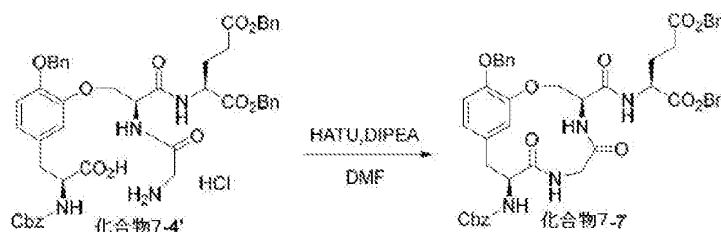
[0431]

[化113]



窒素雰囲気下、化合物 7-3' (1.0 eq., 0.683 g, 0.624 mmol) のジクロロメタン (6.8 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルシラン (25 eq., 2.49 mL, 15.6 mmol) および TFA (3.4 mL) を加え、室温で 50 分間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、0.05 M 塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) 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 (20 mL) 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' (700 mg, 1,4-ジオキサン含有, quant.) を得た。

[0432] [化114]



窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 1.18 g, 3.10 mmol) の DMF (590 mL) 溶液に、室温で DIPEA (10.0 eq., 1.08 mL, 6.20 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物 7-4' (1.0 eq., 0.700 g, 0.62 mmol として計算) の DMF (14 mL) 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 分攪拌した。反応液を浴温 50 °C で減圧濃縮し、濃縮残渣に水 (25 mL) を加えて酢酸エチル (35 mL) で 1 回、酢酸エチル (25 mL) 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 (20

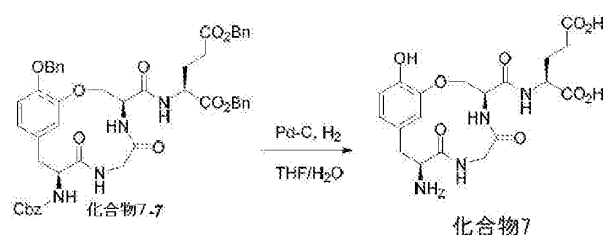
mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液(20 mL) で1回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色固体として粗体(866.4 mg)を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製(NH_2 シリカゲル22 g, クロロホルム/メタノール=100/0~97/3)し、黄色固体を得た。この固体にメタノールを加え超音波照射にて粉碎し、固体をろ取することで白色固体1(209 mg)およびろ液1を得た。

[0433] 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30 g, 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(106.9 mg, TFA含有)を得た。

[0434] 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30 g, 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20 mL)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(109.0 mg, TFA含有)を得た。

[0435] 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(41.7 mg, TFA含有)を得た。得量合計257.6 mg(見かけ収率47%、化合物7-3'からの2段階収率)

[0436] [化115]



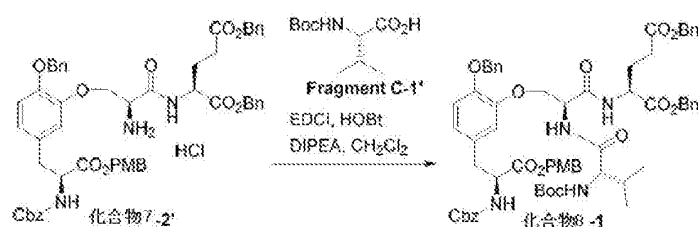
窒素雰囲気下、化合物7-7(1.0 eq., 77.5 mg, 0.080 mmolとして計算)のTHF(3.2 mL)/水(3.2 mL)混合液に、室温で10%パラジウム-炭素(エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ、

50%含水品, 19.4 mg)を加え、系内を水素置換後、同温で4時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色固体として粗体(43.9 mg)を得た。得られた粗体に酢酸エチル(約2 mL)を加え超音波照射にて粉碎後、固体をろ取り、減圧乾燥することで淡黄色固体として化合物7(40.6 mg, 収率90%, 純度99.1%)を得た。

[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.88–6.73 (m, 3H), 4.58 (dd, $J=13.2, 5.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=9.6, 4.8$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J=13.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.36–2.22 (m, 2H), 2.11–2.00 (m, 1H), 1.93–1.81 (m, 1H).

[0438] (実施例20: 化合物8の合成)

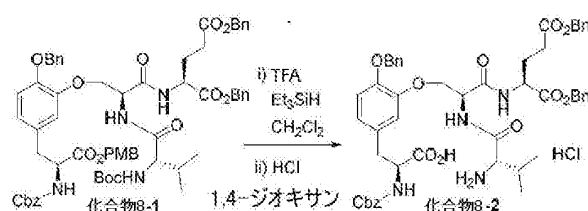
[化116]



窒素雰囲気下、化合物7-2' (1.0 eq., 620 mg, 0.636 mmol) およびN-Boc-L-バリン (Fragment C-1', 1.5 eq., 207 mg, 0.954 mmol) のジクロロメタン (6.4 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (3.0 eq., 332 μL , 1.91 mmol)、HOBt $\cdot$ H_2O (1.5 eq., 146 mg, 0.954 mmol) および、EDCI (1.5 eq., 183 mg, 0.954 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に

、1 M塩酸水溶液（10 mL）および水（6 mL）を加えた後、酢酸エチル（20 mL）で1回、酢酸エチル（5 mL）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（10 mL）で1回、5 %塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（817 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル20 g，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（636.8 mg，酢酸エチル1.7 wt %含有，換算収率87 %）を得た。

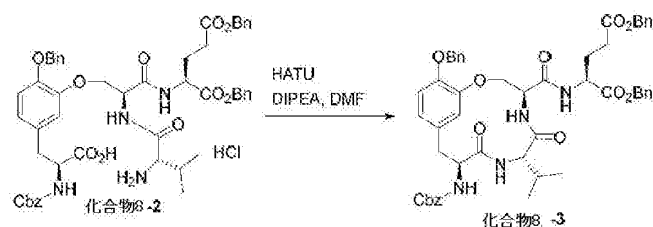
[0439] [化117]



窒素雰囲気下、化合物8-1（1.0 eq.，636 mg，酢酸エチル1.7 wt %含有，0.550 mmol）のジクロロメタン（5.0 mL）溶液に、氷冷下でトリエチルシラン（25 eq.，2.19 mL，13.8 mmol）およびTFA（2.5 mL）を加え、同温で10分間攪拌後、室温で1時間45分攪拌し、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮残渣に、0.05 M塩化水素／1,4-ジオキサン溶液（20 mL）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（20 mL）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（1.4217 g，1,4-ジオキサン含有，quant.）を得た。

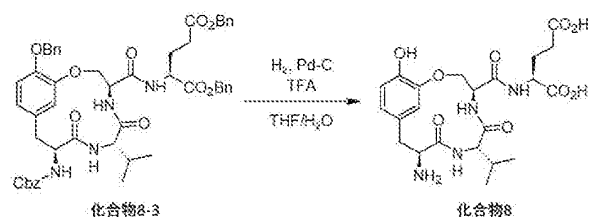
[0440]

[化118]



窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 1.05 g, 2.75 mmol) のDMF (544 mL) 溶液に、室温でDIPEA (10.0 eq., 958 μ L, 5.50 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物8-2 (1.0 eq., 1.41 g, 0.550 mmolとして計算) のDMF (6 mL) 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 (35 mL) および水 (15 mL) 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 (20 mL) で1回、水 (20 mL) で1回、酢酸エチル (20 mL) 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 (403.6 mg) を得た。粗体にTHF (60 mL) 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 (0.43 g, BHT 5.0 wt%含有, 換算収率83%) を得た。

[0441] [化119]



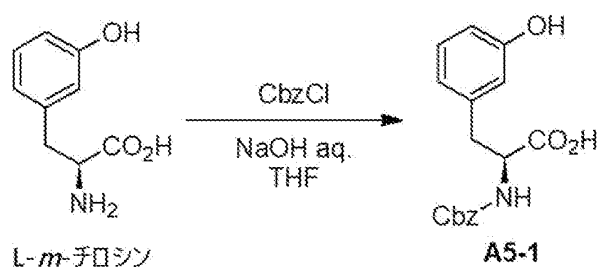
窒素雰囲気下、化合物8-3 (1.0 eq., 211 mg, BHT 5.0 wt%含有, 0.222 mmol) のTHF (9.0 mL) / 水 (9.0 mL) 混合液に、室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャット NXタイプ, 50%含水量, 50 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で

1時間40分撈拌した。THF (9.0 mL) を追加して同温で2時間撈拌後、TFA (2.0 eq., 34 μ L, 0.444 mmol) を加えて、更に同温で2時間撈拌した。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 (151.7 mg) を得た。得られた粗体に酢酸エチル (約2 mL) を加え超音波照射にて粉碎後、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 (129.6 mg, 酢酸エチル1.8 wt %含有, 換算収率94%, 純度98.6%) を得た。

[0442] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (br s, 1H), 8.51 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75–6.65 (m, 2H), 6.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.64–4.58 (m, 1H), 4.48 (dd, $J=12.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.33–4.23 (m, 2H), 4.16 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J=7.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J=13.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.35–2.23 (m, 2H), 2.06–1.77 (m, 3H), 0.85 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0443] (実施例21: 化合物13の合成)

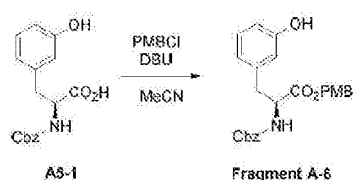
[化120]



窒素雰囲気下、L-*m*-チロシン (10.17 g, 56.1 mmol, 1.0 eq.) に1 M水酸化ナトリウム水溶液 (56 mL, 56 mmol, 1

. 0 eq.) を加えた。続いて氷冷下で CbzCl (11.01 g, 64.6 mmol, 1.15 eq.) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (65 mL, 65 mmol, 1.15 eq.) を交互に 6 分間で加えた。同温で 20 分間攪拌後、室温で 1 時間 30 分攪拌し、THF (50 mL) を加え 20 分間攪拌した。1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (28 mL, 28 mmol, 0.5 eq.) および CbzCl (1.92 g, 11.2 mmol, 0.2 eq.) を室温で追加して 50 分間攪拌後、再度 CbzCl (0.96 g, 5.61 mmol, 0.1 eq.) を追加して同温で 1 時間 15 分攪拌した。反応液を氷冷し 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.93 mL, 19.6 mmol, 0.35 eq.) および CbzCl (5.27 g, 30.9 mmol, 0.55 eq.) を 2 分間で加え室温で 30 分間攪拌した。その後 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11.2 mL, 56.1 mmol, 1.0 eq.) を室温下で加え 35 分間攪拌後、更に 5 M 水酸化ナトリウム水溶液 (56.1 mL, 281 mmol, 5.0 eq.) を追加して 1 時間攪拌した。反応液にヘキサン (200 mL) を加えて 1 回分液洗浄した後、水層に 6 M 塩酸水溶液 (84 mL) を加え pH を 1 とした。水層を酢酸エチル (20 mL) 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 (60 mL) 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 (21.84 g, Net: 17.91 g, 酢酸エチル: 8.2 wt%, BnOH: 9.1 wt%, THF: 0.7 wt% 含有, quant.) を白色固体として得た。

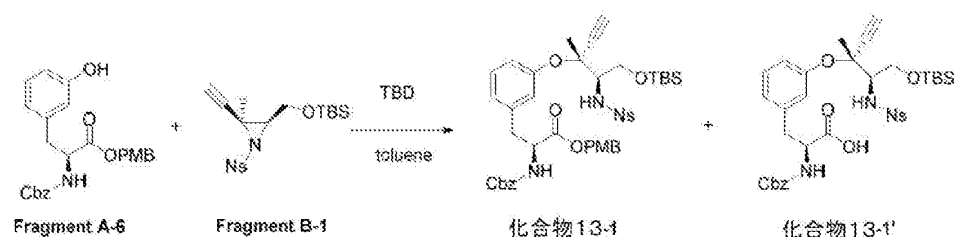
[0444] [化121]



窒素雰囲気下、A5-1 (6.58 g, 16.9 mmol として計算, 1.0 eq.) のアセトニトリル (200 mL) 溶液に DBU (2.78 mL

, 18.6 mmol, 1.1 eq.) および PMBCl (2.53 mL, 18.6 mmol, 1.1 eq.) を室温に加え、外温 60℃ で 20 時間撹拌した。PMBCl (461 μ L, 3.38 mmol, 0.2 eq.) および DBU (505 μ L, 3.38 mmol, 0.2 eq.) を追加して同温で 1.5 時間撹拌後、反応液を放冷し、酢酸 (290 μ L, 5.07 mmol, 0.3 eq.) 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 100 g, 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 (5.61 g, Net: 5.25 g, 酢酸エチル: 6.3 wt%, 換算収率 71%, L-merchirocin からの 2 段階収率) を無色油状物として得た。

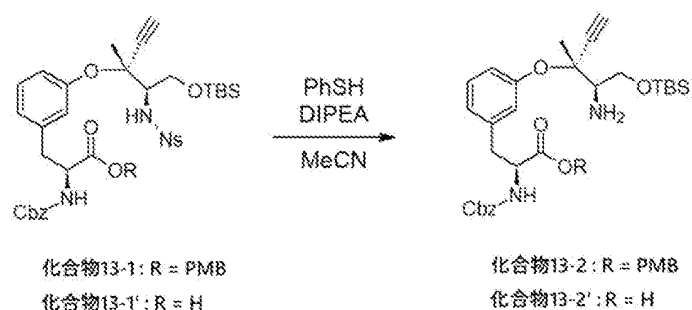
[0445] [化122]



窒素雰囲気下、Fragment A-6 (1.20 eq., 1.83 g, 酢酸エチル 6.3 wt% 含有, 3.95 mmol) および Fragment B-1 (1.0 eq., 1.35 g, 3.29 mmol) のトルエン (36 mL) 溶液に氷冷下で TBD (1.20 eq., 549 mg, 3.95 mmol) を加え、外温 50℃ で 3 時間分撹拌した。続いて外温 60℃ に昇温して 2.5 時間撹拌後、TBD (0.5 eq., 229 mg, 1.64 mmol) 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 (27 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) 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 (30 mL) 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 (3.90

g)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。

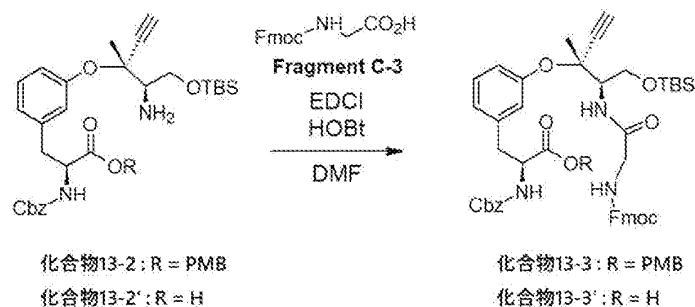
[0446] [化123]



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。

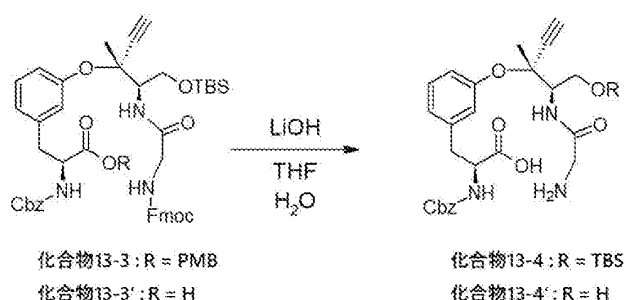
[0447] [化124]



窒素雰囲気下、N-Fmoc-L-グリシン (Fragment C-3, 2.0 eq., 780 mg, 2.62 mmol) の DMF (15 mL) 溶液に EDCI (2.0 eq., 503 mg, 2.62 mmol) および HOBT · H₂O (2.0 eq., 402 mg, 2.62 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌後、化合物 13-2 および化合物 13-2' の混合物 (1.0 eq., 790 mg, 化合物 13-2 : 化合物 13-2' = 1 : 1 として計算, 合計 : 1.31 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。

[0448] 同様の条件で化合物 13-2 および化合物 13-2' の混合物 (100 mg) 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 (50 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で 1 回、酢酸エチル (20 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を合一し、5%クエン酸水溶液 (50 mL) で 1 回、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (1.46 g) 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 50 g, 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 (1.28 g, 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。

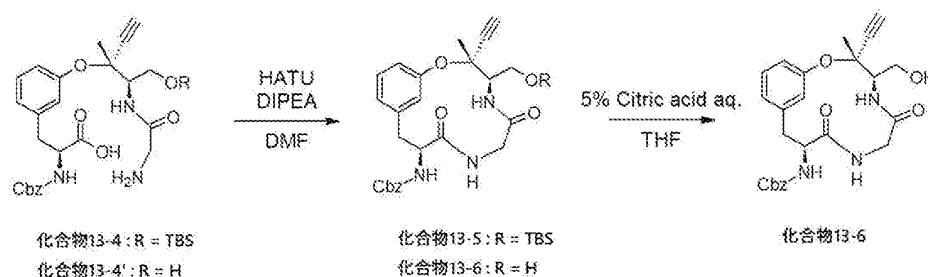
[0449] [化125]



窒素雰囲気下、化合物13-3および化合物13-3'の混合物（1.0 eq., 1.28 g, 化合物13-3:化合物13-3' = 1:1として計算, 合計: 1.45 mmol）のTHF（14 mL）／水（7 mL）混合液に室温で水酸化リチウム一水和物（4.0 eq., 244 mg, 5.82 mmol）を加えた。同温で2時間攪拌後、水酸化リチウム一水和物（2.0 eq., 122 mg, 2.91 mmol）を追加し、同温で1時間攪拌してから反応液を氷冷後、5%クエン酸水溶液（30 mL）を加えてpHを3とした。酢酸エチル（30 mL）で1回、酢酸エチル（10 mL）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（30 mL）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（10 mL）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（2.03 g）を得た。これにTHF（100 mL）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（1.70 g）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25 g, 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（0.62 g, 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。

[0450]

[化126]

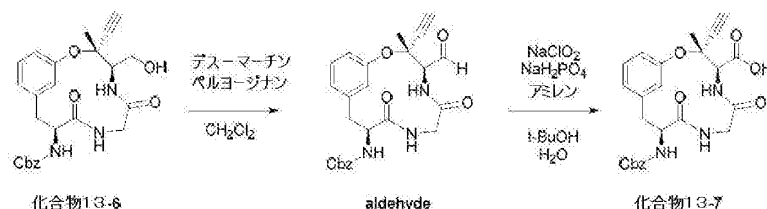


窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 2.26 g, 5.94 mmol) のDMF (1190 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 2.07 mL, 11.88 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物13-4および化合物13-4'の混合物 (1.0 eq., 0.62 g, 化合物13-4: 化合物13-4' = 1:2として計算, 合計: 1.19 mmol) のDMF (15 mL) 溶液を18時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに1時間攪拌した。反応液を浴温50℃で減圧濃縮し、濃縮残渣に5%クエン酸水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) 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 (30 mL) 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 (2.32 g) を得た。

[0451] 窒素雰囲気下、化合物13-5および化合物13-6の混合物 (2.32 g) のTHF (10 mL) 溶液に室温で5%クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 mL) および飽和塩化ナトリウム水溶液 (40 mL) 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 (2.70 g) 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50 g, 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60 g, 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 (0.22 g, 少量の不純物および異性体含有、見かけ収率40%)を得た。

[0452] [化127]

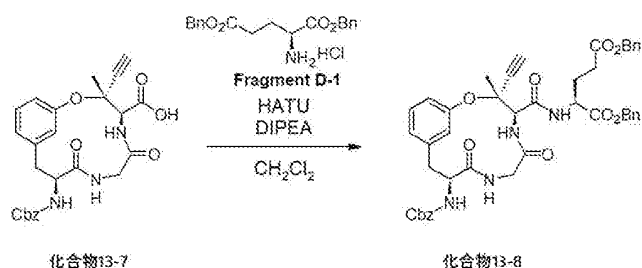


窒素雰囲気下、化合物13-6 (1.0 eq., 0.22 g, 異性体混合物, 0.473 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 0.30 g, 0.710 mmol) を加え、室温で6時間撹拌した。反応液を氷冷し5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) で2回分液抽出した後、有機層を合一して有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回分液洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して橙色油状物としてAldehyde (0.23 g, 異性体含有)を得た。

窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 0.23 g, 異性体混合物, 0.473 mmolとして計算) のt-ブチルアルコール (13 mL) /アミレン (3.2 mL) /水 (3.2 mL) 混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 258 mg, 1.66 mmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 241 mg, 2.13 mmol) を加え、同温で2.5時間撹拌した。反応液に水 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) で2回分液抽出した後、水層に塩化ナトリウム (10 g) を溶解してから更にTHF (10 mL) 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 (

0.30 g, 異性体混合物, 不純物含有, quant.) を得た。

[0453] [化128]



窒素雰囲気下、化合物13-7 (1.0 eq., 0.30 g, 異性体混合物, 0.473 mmol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, 1.5 eq., 258 mg, 0.710 mmol) のジクロロメタン (9 mL) 溶液に、氷冷下でDIPEA (1.5 eq., 124 μ L, 0.710 mmol) およびHATU (1.5 eq., 270 mg, 0.710 mmol) を加え、同温で3.5時間攪拌した後、室温で19.5時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (25 mL) で1回、酢酸エチル (5 mL) 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 (20 mL) で1回、5%クエン酸水溶液 (20 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (0.46 g) 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 (80 mg) を得た。

1回目：順相シリカゲル10 g, ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～0／100

2回目：順相シリカゲル25 g, ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～0／100

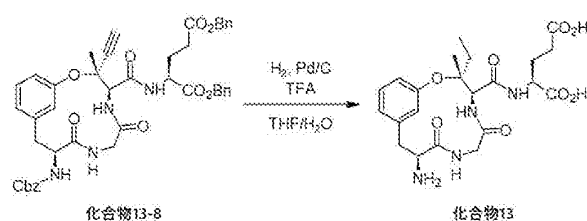
3回目：順相シリカゲル25 g, ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～45／55

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

[0454] 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。

[0455] [化129]



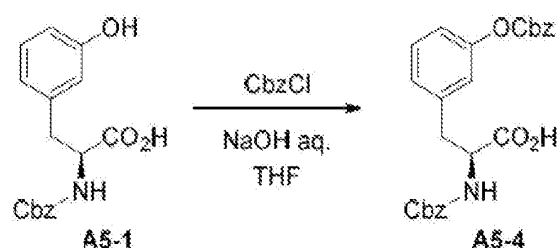
窒素雰囲気下、化合物13-8（1.0eq.，63mg，0.08mmol）のTHF（3.2mL）／水（0.32mL）混合液に、室温でTFA（2.0eq.，12.2μL，0.16mmol）および10％パラジウム炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50％含水晶，3.2mg）を加え、系内を水素置換後、同温で24時間撹拌した。10％パラジウム炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50％含水晶，3.2mg）を追加して同温で更に23時間撹拌してからセライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して淡黄色粘体として粗体（73mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル60g，0.05％TFA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。

[0456] $^1\text{H-NMR}$ （400MHz， D_2O ） δ 8.67–8.60（m，0.3H），7.66（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，0.4H），7.29（t， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H），7.15（s，1H），7.10–7.00（m，2H）

), 6.82–6.68 (m, 0.4 H), 4.56 (t, $J=4.4$ Hz, 1 H), 4.39 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1 H), 4.21 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J=10.4, 4.4$ Hz, 1 H), 3.32 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1 H), 2.95 (dd, $J=13.2, 10.4$ Hz, 1 H), 2.47–2.34 (m, 2 H), 2.21–2.10 (m, 1 H), 2.01–1.87 (m, 2 H), 1.73–1.62 (m, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 0.90 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H).

[0457] (実施例 22 : 化合物 14 の合成)

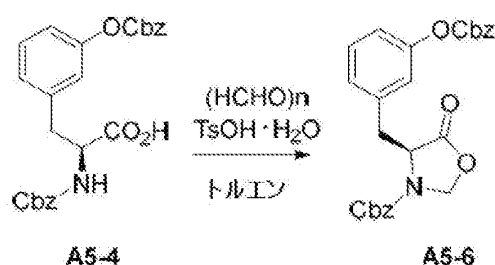
[化130]



窒素雰囲気下、A5-1 (3.00 g, 7.71 mmol として計算, 1.0 eq.) の THF (6 mL) 溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (16.3 mL, 16.3 mmol, 2.1 eq.) を加えた。続いて氷冷下で CbzCl (1.20 mL, 8.51 mmol, 1.1 eq.) を加え、室温で 20 分間攪拌を行った。反応液に水 (10 mL) およびヘキサン (30 mL) を加え、1 回分液洗浄を行った。水層に 2 M 塩酸水溶液 (5 mL) を加え、pH を 1 としてから、酢酸エチル (30 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) 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 (20 mL) 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 (3.99 g, quant.) を白色固体として得た。

[0458]

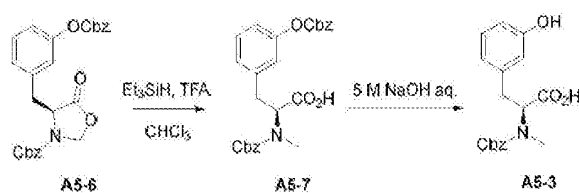
[化131]



窒素雰囲気下、A5-4 (3.49 g, 6.77 mmol として計算, 1.0 eq.) のトルエン (100 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (1.75 g) および TsOH · H₂O (129 mg, 0.68 mmol, 0.1 eq.) を加え外温 125℃ で 1 時間攪拌を行った。反応液を放冷後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。

[0459] A5-4 (0.5 g) を用いて同様に処理した反応液と合一し、酢酸エチル (60 mL) で 1 回、酢酸エチル (5 mL) 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 (30 mL) 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 100 g, ヘキサン/酢酸エチル = 85/15 ~ 0/100) にて精製し、A5-6 (3.57 g, Net : 3.42 g, 酢酸エチル : 4.3 wt% 含有, 換算収率 96%, L-mercaptosine からの 3 段階収率) を無色油状物として得た。

[0460] [化132]

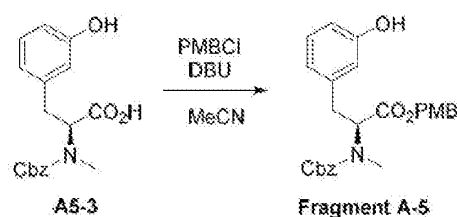


窒素雰囲気下、A5-6 (3.50 g, Net : 3.35 g, 7.26 mmol, 1.0 eq.) のクロロホルム (36 mL) 溶液にトリエチルシラン (3.63 mL) を室温で加えた。氷冷下で TFA (36 mL) を加えて

同温で5分間、室温で47.5時間攪拌した。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分間攪拌後、室温で6時間攪拌した。

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碎いた後、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。

[0461] [化133]

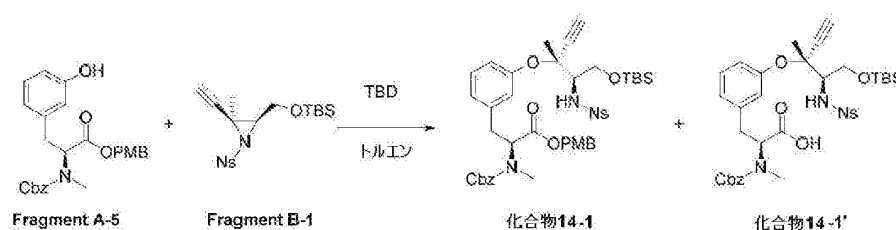


窒素雰囲気下、A5-3（1.75g、5.31mmolとして計算、1.0eq.）のアセトニトリル（64mL）溶液にDBU（872μL、5.85mmol、1.1eq.）およびPMBCl（796μL、5.85mmol、1.1eq.）を室温に加え、外温60℃で16時間20分攪拌した。PMBCl（145μL、1.06mmol、0.2eq.）を追加し、同温で3時間30分攪拌後、放冷してから酢酸（30μL、0.53mmol、0.1eq.）を加えた。

[0462] 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 (1.67 g, Net: 1.59 g, 酢酸エチル: 4.6 wt%, 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。

[0463] [化134]

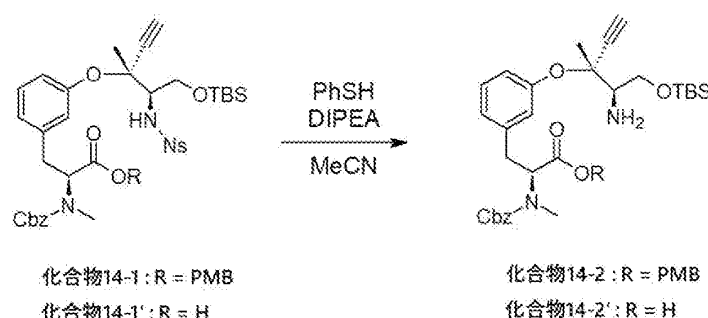


窒素雰囲気下、Fragment A-5 (1.05 eq., 1.49 g, 酢酸エチル4.6 wt%含有, 3.16 mmol) および Fragment B-1 (1.0 eq., 1.24 g, 3.01 mmol) のトルエン (33 mL) 溶液に室温でTBD (1.05 eq., 440 mg, 3.16 mmol) を加え、外温50℃で17時間撹拌した。TBD (0.5 eq., 229 mg, 1.64 mmol) を追加し、同温で更に6時間20分撹拌してから放冷した。

[0464] Fragment B-1 (150 mg) 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 (25 mL) を加え、酢酸エチル (40 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) 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 (50 mL) 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 (3.86 g) 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50 g, 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 (2.64 g, 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。

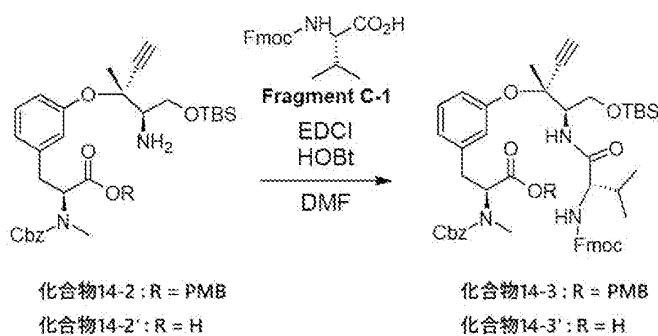
[0465]

[化135]



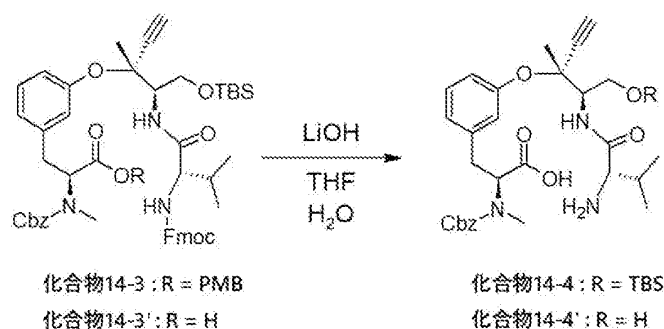
窒素雰囲気下、化合物14-1と化合物14-1'の混合物(2.64g, 化合物14-1:化合物14-1' = 2:1として計算, 合計: 3.22 mmol)のアセトニトリル(14 mL)溶液に室温でチオフェノール(3.0 eq., 985 μ L, 9.66 mmol)およびDIPEA(3.0 eq., 1.68 mL, 9.66 mmol)を加え、同温で1時間30分撹拌した。チオフェノール(3.0 eq., 985 μ L, 9.66 mmol)およびDIPEA(3.0 eq., 1.68 mL, 9.66 mmol)を追加して同温で更に3時間撹拌してから反応液を減圧濃縮し、褐色油状物として粗体(5.43 g)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50 g, ヘキサン/酢酸エチル=80/20 $\sim$ 0/100 $\rightarrow$ 酢酸エチル/メタノール=90/10 $\sim$ 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(2.02 g, 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。

[0466] [化136]



窒素雰囲気下、N-Fmoc-L-バリン (Fragment C-1, 2.0 eq., 1.08 g, 3.18 mmol)、EDCI (2.0 eq., 610 mg, 3.18 mmol) および HOBt · H₂O (2.0 eq., 487 mg, 3.18 mmol) を DMF (17 mL) に溶解し室温で1時間10分攪拌後、化合物14-2と化合物14-2'の混合物 (1.0 eq., 1.01 g, 化合物14-2 : 化合物14-2' = 2 : 1として計算, 合計 : 1.59 mmol) を加え、同温で3時間30分攪拌した。反応液に、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で1回、酢酸エチル (10 mL) で1回分液抽出した。有機層を合して5%クエン酸水溶液 (50 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (2.08 g) 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50 g, 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 (1.71 g, 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。

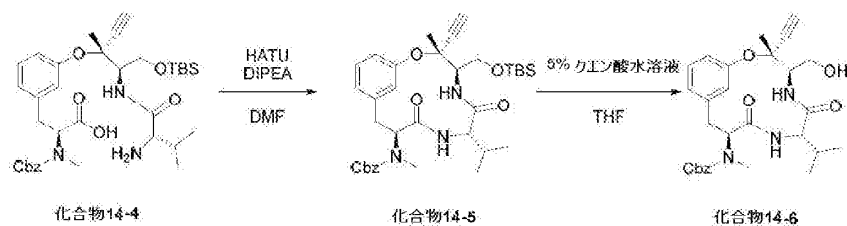
[0467] [化137]



窒素雰囲気下、化合物14-3と化合物14-3'の混合物 (1.0 eq., 1.71 g, 1.59 mmolとして計算) の THF (15 mL) / 水 (7 mL) 混合液に室温で水酸化リチウム一水和物 (6.0 eq., 400 mg, 9.54 mmol) を加え、同温で21時間攪拌した。反応液を氷冷

して5%クエン酸水溶液(30 mL)および塩化ナトリウム(10 g)を加え、酢酸エチル(30 mL)で1回、酢酸エチル(10 mL)で2回、THF(10 mL)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(1.72 g)を得た。これにTHF(100 mL)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(1.61 g)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25 g, 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(0.74 g, 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。

[0468] [化138]



窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 2.36 g, 6.20 mmol) のDMF (1225 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 2.16 mL, 12.40 mmol) 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 (1.0 eq., 0.74 g, 化合物14-4 : 化合物14-4' = 1 : 1として計算, 合計 : 1.24 mmol) のDMF (15 mL) 溶液を18時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに4.5時間攪拌した。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 (3.80 g) を得た。

[0469] 窒素雰囲気下、化合物 14-5 と化合物 14-6 の混合物 (3.80 g) の THF (15 mL) 溶液に室温で 5% クエン酸水溶液 (10 mL) を加え

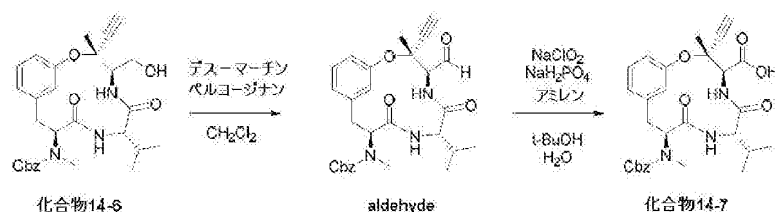
、同温で45.5時間撹拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液(40 mL)を加え、酢酸エチル(50 mL)で1回、酢酸エチル(10 mL)で2回分液抽出した。有機層を合一して硫酸ナトリウムで乾燥、硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して褐色固体として粗体(3.44 g)を得た。粗体に酢酸エチルを加え不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して、濃縮残渣を以下の通りフラッシュシリカゲルカラム精製し、淡黄色粘体として化合物14-6(0.32 g, 少量の不純物および異性体含有、見かけ収率49%)を得た。

[0470] 1回目：順相シリカゲル50 g, 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60 g, 水／アセトニトリル＝90／10～0／100

3回目：逆相シリカゲル60 g, 水／アセトニトリル＝90／10～0／100

[0471] [化139]

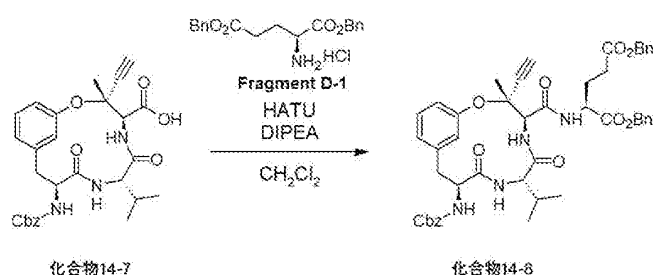


窒素雰囲気下、化合物14-6(1.0 eq., 0.32 g, 異性体混合物, 0.613 mmol)のジクロロメタン(13 mL)溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン(1.5 eq., 0.39 g, 0.920 mmol)を加え、室温で2時間30分撹拌した。反応液を氷冷し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(10 mL)および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL)で1回、酢酸エチル(10 mL)で2回分液抽出した。有機層を合一して有機層を5%塩化ナトリウム水溶液(10 mL)で1回分液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウ

ムをろ別し、減圧濃縮して黄色油状物としてA l d e h y d e (0 . 3 2 g , 異性体含有)を得た。

[0472] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 0.32 g, 異性体混合物, 0.613 mmol) として計算) の t-ブチルアルコール (17 mL) / アミレン (4.1 mL) / 水 (4.1 mL) 混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 335 mg, 2.15 mmol) および 80% 亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 312 mg, 2.76 mmol) を加え、同温で 50 分間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) 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 (0.34 g, 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。

[0473] [化140]



窒素雰囲気下、化合物 14-7 (1.0 eq., 0.34 g, 異性体混合物, 0.613 mmol) 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, 1.5 eq., 335 mg, 0.920 mmol) のジクロロメタン (13 mL) 溶液に、氷冷下で DIPEA (1.5 eq., 160 μ L, 0.920 mmol) および HATU (1.5 eq., 350 mg, 0.920 mmol) を加え、同温で 1 時間 15 分攪拌後、室温で 4 時間 15 分攪拌した。

[0474] 反応液に5%クエン酸水溶液(15 mL)を加え、酢酸エチル(30 mL)

）で1回、酢酸エチル（10 mL）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（30 mL）で1回、5 %クエン酸水溶液（30 mL）で1回、5 %塩化ナトリウム水溶液（30 mL）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（0.60 g）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（78 mg，酢酸エチル1.2 wt %含有，換算収率15 %）を得た。

[0475] 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：NH₂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

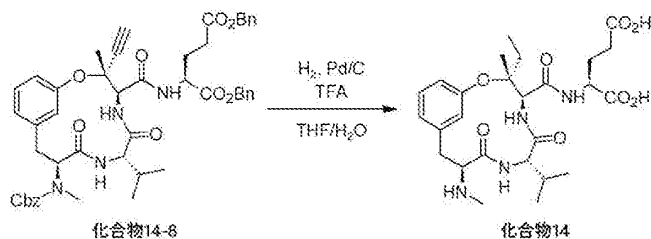
4回目：順相シリカゲル25g，クロロホルム／酢酸エチル＝80／20～0／100

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

[0476] [化141]



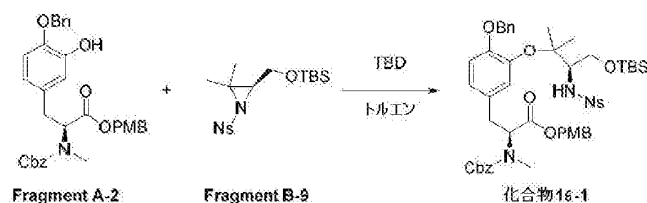
窒素雰囲気下、化合物 14-8 (1.0 eq., 78 mg, 酢酸エチル 1

、2 wt %含有、0.091 mmol) のTHF (3.9 mL) / 水 (0.39 mL) 混合液に、室温でTFA (2.0 eq., 14.0 μ L, 0.182 mmol) 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, 3.9 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で4時間攪拌した。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, 3.9 mg) を追加して同温で更に3時間攪拌後、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 (68 mg) 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60 g, 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 (42.6 mg, 収率72%, 純度99.6%) を得た。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 8.55 (d, $J=7.2$ Hz, 0.1 H), 8.41 (d, $J=8.0$ Hz, 0.4 H), 7.24 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.32 (dd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1 H), 4.10 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 3.87 (dd, $J=10.8, 5.2$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J=12.4, 5.2$ Hz, 1 H), 2.84 (t, $J=12.4$ Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.43–2.25 (m, 2 H), 2.27–2.07 (m, 2 H), 1.95–1.68 (m, 3 H), 1.36 (s, 3 H), 1.00 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 0.77 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.69 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H)

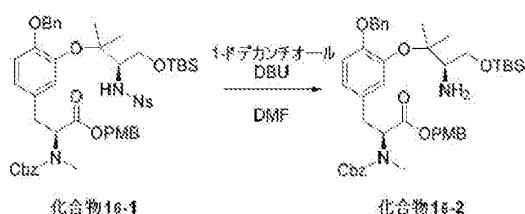
[0478] (実施例23: 化合物16の合成)

[化142]



窒素雰囲気下、Fragment A-2 (1.05 eq., 1.00 g, 酢酸エチル 1.9 wt%, 酢酸 0.3 wt% 含有, 1.76 mmol) および Fragment B-9 (1.0 eq., 671 mg, 1.68 mmol) のトルエン (18 mL) 溶液に室温で TBD (1.05 eq., 245 mg, 1.76 mmol) を加え、外温 50℃ で 2 時間 20 分 攪拌した。TBD (0.3 eq., 70 mg, 0.503 mmol) を追加し、同温で 15.5 時間 攪拌してから再度 TBD (0.2 eq., 47 mg, 0.335 mmol) を追加し、同温で更に 4 時間 攪拌し放冷した。反応液に 5% クエン酸水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で 1 回、酢酸エチル (5 mL) 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 (20 mL) 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 (1.928 g) 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 25 g, 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 (1.537 g, 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。

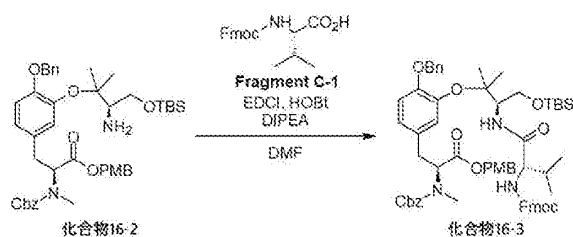
[0479] [化143]



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 (1.0 eq., 1.53 g, 1.67 mmol とし て計算) の DMF (7.65 mL) 溶液に室温で 1-ドデカンチオール (6.0 eq., 2.38 mL, 10.0 mmol) を加えてから氷冷し、DBU (6.0 eq., 1.50 mL, 10.0 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (40 mL)、5%クエン酸水溶液 (13.4 mL) および水 (100 mL) を加えて 1 回分液抽出した。水層に 5%クエン酸水溶液 (1 mL) を追加して酢酸エチル (10 mL) 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 (50 mL) で 1 回、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (3.43 g) を得た。

同様の操作で化合物 16-1 (219 mg) から得た粗体 (505 mg) 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 50 g, 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 (1.272 g, 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。

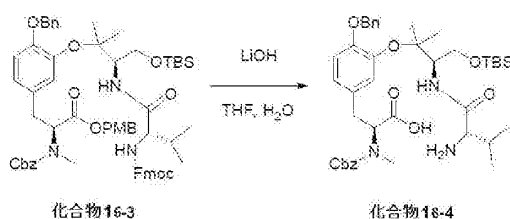
[0480] [化144]



窒素雰囲気下、N-Fmoc-L-バリン (F r a g m e n t C-1, 2.0eq., 1.18g, 3.48mmol)、EDCI (2.0eq., 667mg, 3.48mmol) およびHOBt・H₂O (2.0eq.,

533 mg, 3.48 mmol) を DMF (20 mL) に溶解し室温で1時間攪拌後、化合物16-2と化合物16-2の脱PMB体の混合物 (1.0 eq., 1.272 g, 化合物16-2 : 脱PMB体 = 2 : 1, 1.74 mmol として計算) の DMF (2 mL) 溶液を加えて同温で1時間50分攪拌した。その後、外温40℃に昇温して1時間20分攪拌し、室温に戻して50分間攪拌して、別途30分間攪拌したN-Fmoc-L-バリン (Fragment C-1, 1.0 eq., 591 mg, 1.74 mmol)、EDCI (1.0 eq., 334 mg, 1.74 mmol) およびHOBt・H₂O (1.0 eq., 267 mg, 1.74 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を加えた。室温で30分間攪拌後、DIPEA (0.2 eq., 61 μL, 0.35 mmol) を加え同温で20分間攪拌後、再度DIPEA (0.5 eq., 152 μL, 0.87 mmol) を加え同温で40分間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、トルエン (90 mL) で1回、酢酸エチル (15 mL) で2回分液抽出した。有機層を合一し、5%クエン酸水溶液 (50 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (2.94 g, 不純物含有, 見かけ収率定量的) を得た。

[0481] [化145]

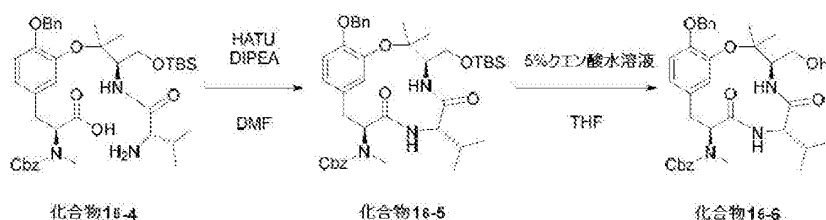


窒素雰囲気下、化合物16-3 (1.0 eq., 2.75 g, 1.55 mmol として計算) の THF (24 mL) / 水 (12 mL) 混合液に室温で水酸化リチウム水和物 (1.0 eq., 650 mg, 15.5 mmol) を

加えた。同温で16.5時間攪拌後、反応液を氷冷し、5%クエン酸水溶液(43 mL)を加えてpHを3とし、塩化ナトリウム(14 g)を溶解してから酢酸エチル(25 mL)およびTHF(10 mL)を加えて1回分液抽出した。水層をTHF(15 mL)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(50 mL)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(2.49 g)を得た。

[0482] 同様の条件で化合物16-3(0.32 g)から得た粗体(0.16 g)と先の粗体を合一してTHF(50 mL)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(2.72 g)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25 g, 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(543 mg, 酢酸エチル4.7 wt%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(232 mg, 酢酸エチル3.9 wt%含有, Fragment B-9から4段階の換算収率18%)を得た。

[0483] [化146]

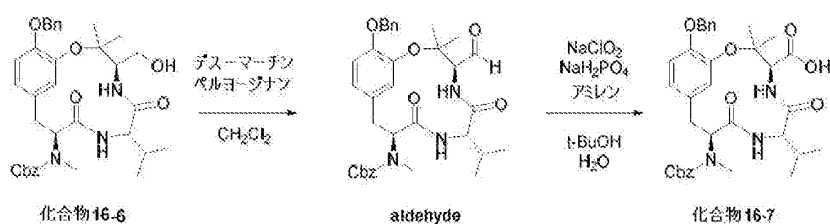


窒素雰囲気下、HATU(5.0 eq., 1.31 g, 3.44 mmol)のDMF(680 mL)溶液に室温でDIPEA(10.0 eq., 1.

20 mL, 6.89 mmol)を加えた。次いで、同温で化合物16-4 (1.0 eq., 542 mg, 酢酸エチル4.7 wt %含有, 0.689 mmol)のDMF (10 mL)溶液を16.5時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに1時間攪拌した。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 (5.749 g)を得た。

[0484] 窒素雰囲気下、化合物 16-5 および化合物 16-6 の混合物 (5.749 g) を外温 70℃ で 3.5 時間攪拌後、室温まで放冷し THF (15 mL) および 5% クエン酸水溶液 (10 mL) を加え、同温で 17 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (50 mL) および水 (30 mL) を加えて 1 回分液抽出し、水層に水 (80 mL) を加えてから酢酸エチル (20 mL) 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 (50 mL) で 1 回、5% 塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) 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 (0.62 g) 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 25 g, 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 (164 mg, 酢酸エチル 5.4 wt % 含有, 2 段階の換算収率 36%) を得た。

[0485] [化147]

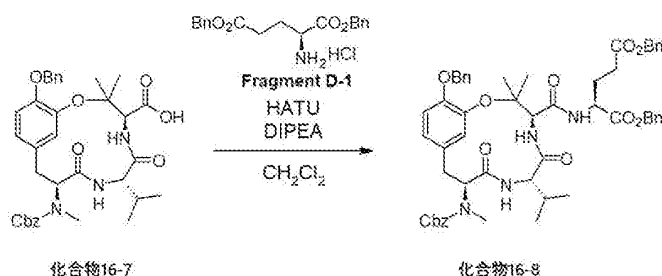


窒素雰囲気下、化合物 16-6 (1.0 eq., 225 mg, 0.349 mmol) のジクロロメタン (7 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 222 mg, 0.524 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液

(6 mL) および 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で 1 回、酢酸エチル (10 mL) 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 (20 mL) 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** (193 mg, 収率 90%) を得た。

[0486] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 191 mg, 0.349 mmol) として計算) の t-ブチルアルコール (10 mL) / アミレン (2.4 mL) / 水 (2.4 mL) 混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 191 mg, 1.22 mmol) および 80% 亜硫酸ナトリウム (4.5 eq., 178 mg, 1.57 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で 1 回、酢酸エチル (7 mL) 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 (201 mg, 酢酸エチル 2.5 wt % 含有, 2 段階の換算収率 89%) を得た。

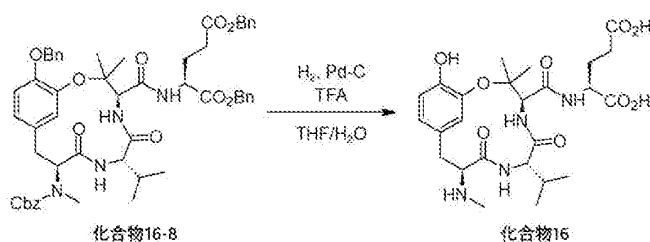
[0487] [化148]



窒素雰囲気下、化合物 16-7 (1.0 eq., 98 mg, 酢酸エチル 2.5 wt % 含有, 0.151 mmol) 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, 1.5 eq., 82.5 mg, 0.227 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下で DIPEA (1.5 eq., 39.5 μ L, 0.227 mmol) および HATU (1.5 eq., 86.3 mg, 0.227 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌後、室温で 3 時間攪拌した。室温で DIPEA (1.0 eq., 2

6. $3\mu\text{L}$, 0.151mmol)を追加し、同温で1.5時間攪拌後、再度DIP EA (1.0eq. , $26.3\mu\text{L}$, 0.151mmol)を追加した。同温で17時間攪拌してから、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 = $60/40 \sim 10/90$, 2回目: 順相シリカゲル 25g , クロロホルム/酢酸エチル = $90/10 \sim 60/40$) し、無色粘体として化合物16-8 (28mg , 収率20%)を得た。

[0488] [化149]



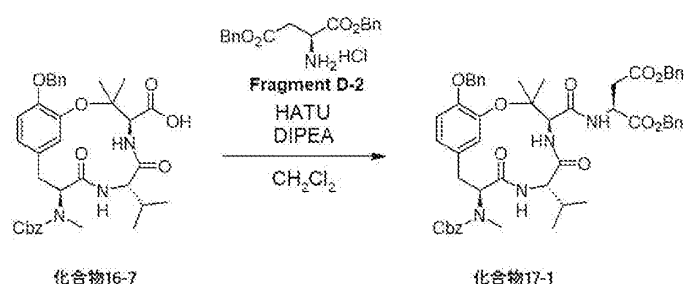
窒素雰囲気下、化合物16-8 (1.0 eq., 27 mg, 0.029 mmol) のTHF (1.4 mL) / 水 (0.14 mL) 混合液に、室温でTFA (2.0 eq., 4.4 μ L, 0.057 mmol) および10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 1.4 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で2.5時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 2.7 mg) を追加して同温で更に20.5時間攪拌してからセライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘体として粗体 (37 mg) 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30 g, 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。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 8.80 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 0.3 H), 8.45 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 0.1 H), 8.11 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 0.8 H), 6.84 (s, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 4.79 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1 H), 4.34 (dd, $J=9.2$, 4.8 Hz, 1 H), 4.03 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1 H), 4.00 (dd, $J=8.4$, 5.2 Hz, 1 H), 3.16 (dd, $J=13.6$, 5.2 Hz, 1 H), 2.85 (dd, $J=13.6$, 8.4 Hz, 1 H), 2.64 (s, 3 H), 2.44–2.28 (m, 2 H), 2.20–2.08 (m, 1 H), 1.96–1.81 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 0.79 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3 H), 0.70 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3 H).

[0490] (実施例 24 : 化合物 17 の合成)

[化150]

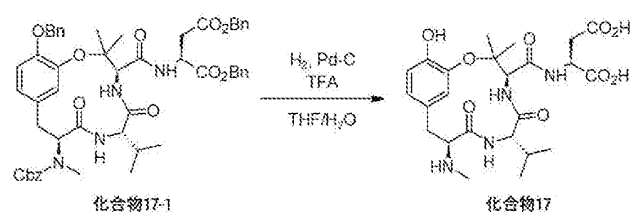


窒素雰囲気下、化合物 16-7 (1.0 eq., 100 mg, 酢酸エチル 2.5 wt % 含有, 0.154 mmol) および L-アスパラギン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-2, 1.5 eq., 81.0 mg, 0.232 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、氷冷下で DIPEA (1.5 eq., 40.3 μ L, 0.232 mmol) および HATU (1.5 eq., 88.0 mg, 0.232 mmol) を加え、室温

で1時間攪拌後、室温で5時間攪拌した。

[0491] 室温でD I P E A (2.0 eq., 53.7 μ L, 0.308 mmol)を追加し、同温で17時間攪拌後、5%クエン酸水溶液(15 mL)を加え、酢酸エチル(15 mL)で1回、酢酸エチル(7 mL)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(15 mL)で1回、5%塩化ナトリウム水溶液(15 mL)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(181 mg)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10 g, 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25 g, 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(30 mg, 収率21%)を得た。

[0492] [化151]



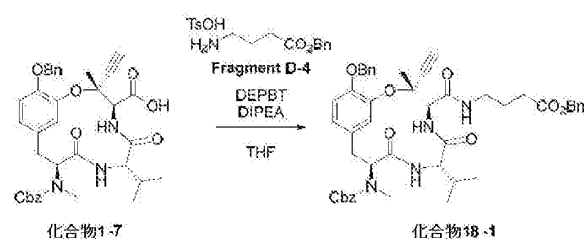
窒素雰囲気下、化合物17-1(1.0 eq., 27 mg, 0.029 mmol)のTHF(1.4 mL)/水(0.14 mL)混合液に、室温でTFA(2.0 eq., 4.5 μ L, 0.058 mmol)および10%パラジウム-炭素(エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 4.1 mg)を加え、系内を水素置換後、同温で19時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘体として粗体(40 mg)を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製(逆相シリカゲル30 g, 0.05% TFA水溶液/0.05% TFAアセトニトリル溶液=99/1~70/30)した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物17のTFA塩(20.1 mg, quant., 純度99.6%)を得た。

[0493] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.84 (s, 2H), 6.73

(s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.63 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, J=8.0, 5.2 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=13.6, 4.8 Hz, 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=6.4 Hz, 3H), 0.69 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[0494] (実施例 25 : 化合物 18 の合成)

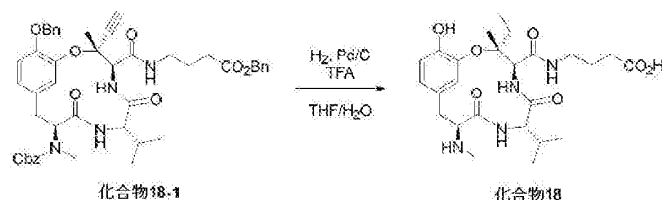
[化152]



窒素雰囲気下、化合物 1-7 (1.0 eq., 66 mg, 0.103 mmol)、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, 1.5 eq., 57 mg, 0.156 mmol) の THF (2.64 mL) 溶液に、氷冷下で DEPBT (1.5 eq., 46 mg, 0.154 mmol) および DIPEA (1.5 eq., 53 μ L, 0.312 mmol) を加え、同温で 1 時間、室温で 17 時間撹拌した。化合物 1-7 (5 mg) 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 (10 mL) および 5% クエン酸水溶液 (10 mL) 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 (10 mL) で 1 回、5% 塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (89 mg) 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 100 g, 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 (44 mg, 酢酸

エチル 1. 8 w t % 含有, 換算収率 4 8 %) を得た。

[化153]



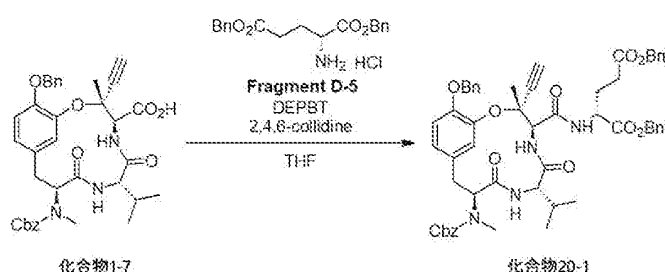
窒素雰囲気下、化合物 18-1 (1.0 eq., 44 mg, 酢酸エチル 1.8 w t % 含有, 0.053 mmol) の THF (2.2 mL) / 水 (0.11 mL) 混合液に、室温で 10% パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャット NX タイプ, 50% 含水品, 4.4 mg) および TFA (5.0 eq., 20 μ L, 0.261 mmol) を加え、系内を水素置換後、同温で 24 時間攪拌した。反応液に THF (6.6 mL)、水 (0.33 mL) および 10% パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャット NX タイプ, 50% 含水品, 2.2 mg) を加えて 6 時間攪拌し、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, 2.2 mg) を加えて 17 時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体 (43 mg) 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 60 g, 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 (16.9 mg, 収率 51%, 純度 95.0%) を得た。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.90–6.75 (m, 3H), 4.04 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.21–3.12 (m, 3H), 2.84 (dd, $J=13.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (t, $J=7.6$ Hz, 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, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=6$

. 8 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0496] (実施例 26 : 化合物 20 の合成)

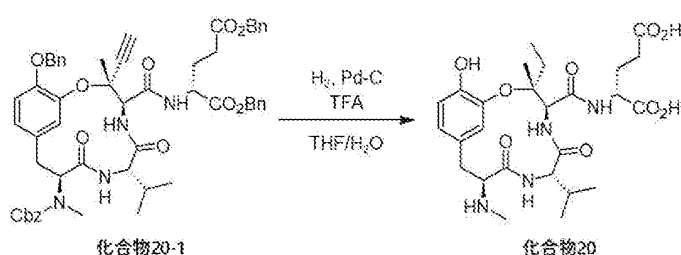
[化154]



窒素雰囲気下、化合物 1-7 (1.0 eq., 123 mg, 0.191 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、氷冷下で 2, 4, 6-コリジン (1.5 eq., 35.0 mg, 0.288 mmol)、DEPBT (1.5 eq., 86.6 mg, 0.289 mmol) 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, 1.5 eq., 106 mg, 0.290 mmol) を加え、室温で 22 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加え、水 (5 mL) / 飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 混合液で 2 回、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (301 mg) 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 8 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 ~ 0 / 100、2 回目: 順相シリカゲル 4 g, 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 (28.1 mg, 収率 15%) を得た。

[0497]

[化155]

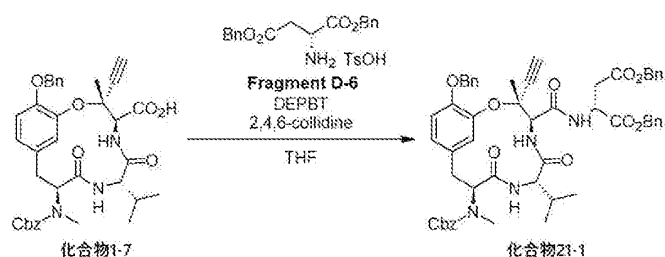


素雰囲気下、化合物20-1（1.0 eq.，28 mg，0.029 mmol）のTHF（840 μ L）／水（42 μ L）混合液に、室温で10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水晶，2.5 mg）およびTFA（5.0 eq.，11.3 μ L，0.148 mmol）を加え、系内を水素置換後、同温で6.5時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体（24.8 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル30 g，0.05% TFA水溶液／アセトニトリル＝95／5～90／10）した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物20のTFA塩（13.4 mg，収率68%，純度94.3%）を得た。

[0498] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， D_2O ） δ 6.93–6.82（m，3H），4.88（s，1H），4.29（dd， $J=9.2, 5.2$ Hz，1H），4.09（d， $J=10.0$ Hz，1H），4.04（dd， $J=8.8, 5.2$ Hz，1H），3.23（dd， $J=13.6, 4.8$ Hz，1H），2.89（dd， $J=13.2, 8.8$ Hz，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， $J=7.2$ Hz，3H），0.84（d， $J=7.2$ Hz，3H），0.76（d， $J=6.8$ Hz，3H）。

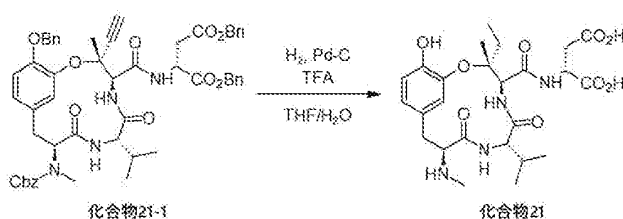
[0499] （実施例27：化合物21の合成）

[化156]



窒素雰囲気下、化合物 1-7 (1.0 eq., 207 mg, 0.322 mmol) の THF (3.2 mL) 溶液に、氷冷下で 2, 4, 6-コリジン (2.8 eq., 110 mg, 0.911 mmol)、DEPBT (1.5 eq., 145 mg, 0.483 mmol) 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, 1.5 eq., 236 mg, 0.486 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (15 mL) を加え、水 (5 mL) / 飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 混合液で 2 回、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 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 (10 mL) 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 (438 mg) 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: NH₂ シリカゲル 8 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 75 / 25 ~ 0 / 100、2 回目: 順相シリカゲル 5 g, 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 (32.4 mg, 収率 11%) を得た。

[0500] [化157]

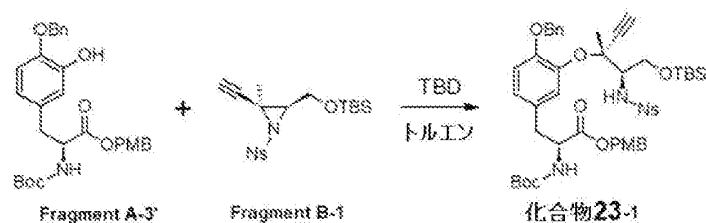


化合物 20 の合成と同様に反応を行い、化合物 21-1 から化合物 21 の TFA 塩 (12.1 mg, 収率 58%, 純度 95.2%) を得た。

[0501] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.92–6.82 (m, 3H), 4.74–4.70 (m, 1H), 4.09 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=8.8, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.22 (dd, $J=13.6, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 3.00 (dd, $J=17.2, 4.8\text{ Hz}$, 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, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.84 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H), 0.76 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H).

[0502] (実施例28：化合物23の合成)

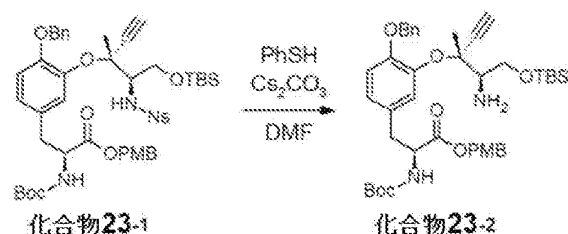
[化158]



窒素雰囲気下、Fragment A-3' (1.0 eq., 3.46 g, 4.78 mmol) のPMBエステル体を約30%含む、4.78 mmolとして計算) およびFragment B-1 (1.3 eq., 2.52 g, 6.14 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液に氷冷下でTBD (1.3 eq., 853 mg, 6.13 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。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100 g, 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 (4.02 g, 不純物を含む, 見かけ収率92%) を得た。

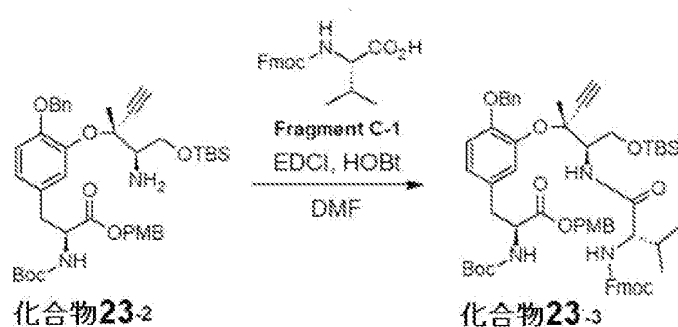
[0503]

[化159]



窒素雰囲気下、化合物23-1（1.0 eq., 4.02 g, 4.37 mmol）のDMF（40 mL）溶液に氷冷下で炭酸セシウム（1.5 eq., 2.33 g, 6.61 mmol）およびチオフェノール（1.5 eq., 650 μ L, 6.37 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（40 mL）加え、ヘキサン（12.5 mL）／酢酸エチル（37.5 mL）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（100 mL）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70 g, 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（2.70 g, 収率84%）を得た。

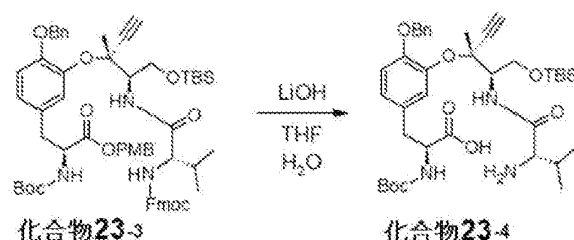
[0504] [化160]



窒素雰囲気下、化合物23-2（1.0 eq., 2.70 g, 3.68 mmol）のDMF（40 mL）溶液に氷冷下でEDCI（1.2 eq., 867 mg, 4.52 mmol）、HOBt・H₂O（1.2 eq., 679 m

g, 4.43 mmol) および N-Fmoc-L-Val (1.2 eq., 1.52 g, 4.47 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水 (40 mL) を加え、ヘキサン (12.5 mL) / 酢酸エチル (37.5 mL) 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 (100 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) 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 (4.34 g, 粗収率 112%) を得た。

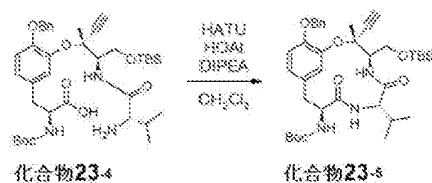
[0505] [化161]



化合物 23-3 (1.0 eq., 4.34 g, 3.68 mmol) の THF (24 mL) / 水 (12 mL) 混合液に室温下で水酸化リチウム (4.0 eq., 353 mg, 14.72 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下で 2 N 塩酸水溶液を加えて pH を 7 とし、酢酸エチル (20 mL) 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 (50 mL) 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 (3.81 g) 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 70 g, 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 (1.84 g, 2 段階収率 70%) を得た。

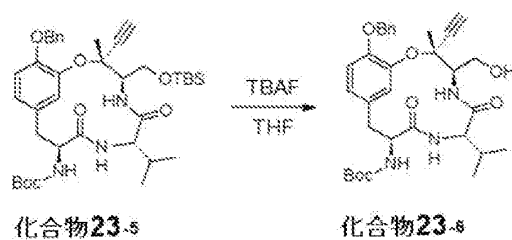
[0506]

[化162]



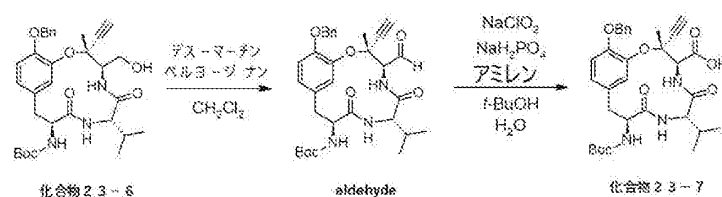
化合物23-4 (1.0 eq., 796 mg, 1.12 mmol) のジクロロメタン (110 mL) 溶液を室温で、HATU (5.0 eq., 2.12 g, 5.57 mmol)、HOAt (5.0 eq., 2764 mg, 5.61 mmol) およびDIPEA (5.0 eq., 950 μ L, 5.59 mmol) のジクロロメタン (560 mL) 溶液に約100 μ L/minで19時間かけて滴下した後、室温で23時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で2回、水 (30 mL) で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (20 mL) 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 (50 mL) 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 (1.04 g) 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10 g, 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 (598 mg, 収率77%) を得た。

[0507] [化163]



窒素雰囲気下、化合物 23-5 (1.0 eq., 598 mg, 861 μmol) の THF (10 mL) 溶液に氷冷下で TBAF (1M in THF, 1.5 eq., 1.3 mL, 1.30 mmol) 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 (10 mL) を加えて 1 回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) 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 (30 mL) 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 (747 mg) 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 10 g, ヘキサン/アセトン = 1/1 ~ 1/10) し、白色固体 (482 mg) 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 (259 mg, 収率 52%) を得た。

[0508] [化164]

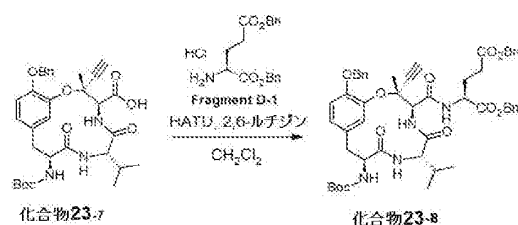


窒素雰囲気下、化合物 23-6 (1.0 eq., 256 mg, 442 μmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に氷冷下でデス-マーチンペルヨージナン (1.5 eq., 284 mg, 670 μmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、ジクロロメタン (10 mL) で 3 回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で 1 回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して Aldehyde (267 mg、粗収率 104%) を得た。

[0509] Aldehyde (1.0 eq., 267 mg, 442 μmol として計算) の *t*-ブチルアルコール (3 mL) / アミン (1 mL) 混合液に、室

温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.5 eq., 238 mg, 1.53 mmol）および80%亜塩素酸ナトリウム（4.6 eq., 228 mg, 2.02 mmol）の水（1 mL）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（5 mL）を加え、酢酸エチル（5 mL）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（273 mg）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10 g, 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（218 mg, 2段階収率83%）を得た。

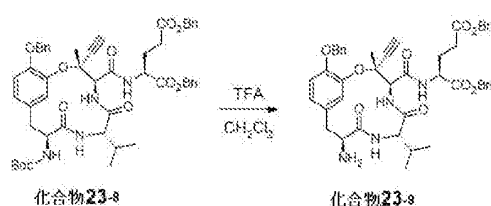
[0510] [化165]



窒素雰囲気下、化合物23-7（1.0 eq., 211 mg, 356 μmol）のジクロロメタン（4 mL）溶液に、氷冷下で2,6-ルチジン（1.1 eq., 45 μL, 386 μmol）、HATU（1.1 eq., 151 mg, 397 μmol）およびL-グルタミン酸ベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1, 1.1 eq., 144 mg, 395 μmol）を加え、氷冷下で2時間撹拌した。2,6-ルチジン（0.24 eq., 10 μL, 86 μmol）、HATU（0.5 eq., 70 mg, 184 μmol）およびL-グルタミン酸ベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1, 0.5 eq., 66 mg, 180 μmol）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（4 mL）を加え、1回分液洗浄した。その後、水層を酢酸エチル（5 mL）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（10 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）で1回

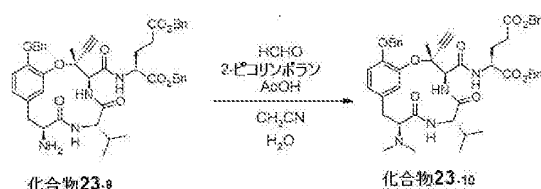
分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（443mg）を得た。粗体を2回フラッシュシリカゲルカラム精製（1回目：順相シリカゲル13g，ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～30／70、2回目：順相シリカゲル7g，ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～1／3）し、白色アモルファスとして化合物23-8（32mg，収率10%）を得た。

[0511] [化166]



窒素雰囲気下、化合物23-8（1.0eq.，28mg，31 μ mol）のジクロロメタン（500 μ L）溶液に、氷冷下でTFA（10.5eq.，25 μ L，327 μ mol）を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下でTFA（31.5eq.，75 μ L，980 μ mol）を追加し、室温で2時間攪拌した。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。

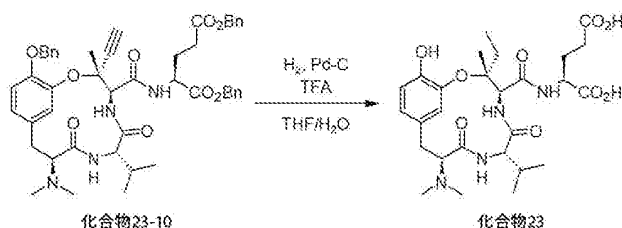
[0512] [化167]



化合物23-9（1.0eq.，26mg，31 μ molとして計算）のアセトニトリル（600 μ L）／水（300 μ L）混合液に、室温で37%

ホルムアルデヒド水溶液 (9.9 eq., 25 μ L, 308 μ mol) および酢酸 (2.8 eq., 5 μ L, 87 μ mol) 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 (3.0 eq., 10 mg, 94 μ mol) 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 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL) 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 (20 mL) 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 (29 mg) 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 g, 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 (13 mg, 2段階収率 50%) を得た。

[0513] [化168]



窒素雰囲気下、化合物 23-10 (1.0 eq., 12 mg, 0.014 mmol) の THF (2.4 mL) / 水 (120 μ L) 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, 1.2 mg) および TFA (5.0 eq., 5.5 μ L, 0.072 mmol) 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 (2 mL) を加えて酢酸エチル (2 mL) で2回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (12 mg) を回収した。

[0514] (再反応)

回収した化合物 23-10 (12 mg) の THF (2.4 mL) / 水 (1

20 μ L) 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%含水晶, 1.2 mg) およびTFA (5.0 eq., 5.5 μ L, 0.072 mmol) を加え、系内を水素置換後、触媒を追加しながら室温で74時間攪拌した。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

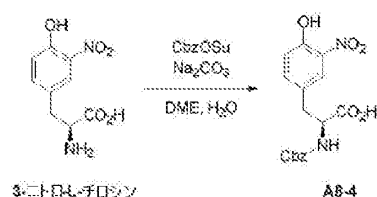
[0515] セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮し、フラッシュシリカゲルカラム精製(逆相シリカゲル30g, 0.05%TFA水溶液/アセトニトリル=95/5~90/10)した後、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物23のTFA塩(5.1mg, 収率52%, 純度93.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 6.93–6.88 (m, 3H), 4.35 (dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J=11.6, 5.2$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=12.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.97 (brs, 6H), 2.80 (t, $J=12.0$ Hz, 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

, 1 H), 1.66 (s, 3 H), 1.65–1.58 (m, 1 H), 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.72 (d, $J=6.4$ Hz, 3 H).

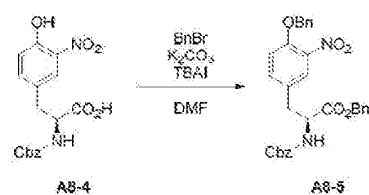
[0516] (実施例 29 : 化合物 22 の合成)

[化169]



窒素雰囲気下、3-ニトロ-L-チロシン (1.0 eq., 5.11 g, 22.59 mmol) の DME (200 mL) / 水 (220 mL) 混合液に、室温で 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (1.1 eq., 26.34 g, 24.85 mmol) および CbzOSu (1.1 eq., 6.19 g, 24.84 mmol) の DME (20 mL) 溶液を加え、同温で 2 時間攪拌した。DME を減圧留去後、残渣に 1 M 塩酸水溶液 (52 mL) 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 (8.61 g, 不純物含有, quant.) を得た。

[0517] [化170]

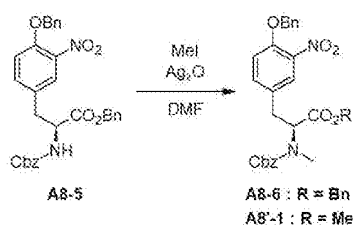


窒素雰囲気下、A8-4 (1.0 eq., 8.61 g, 不純物含有, 22.59 mmol として計算) の DMF (45 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸カリウム (2.2 eq., 6.87 g, 49.70 mmol)、BnBr (2.2 eq., 8.50 g, 49.70 mmol) および TBAI (0.1 eq., 834 mg, 2.26 mmol) を加え、室温で 2 時間、外温 30 °C

で1.5時間撹拌した。

[0518] A8-4 (322 mg) を用いて処理した反応液と先の反応液を合一し、水 (90 mL) を加え、酢酸エチル (80 mL) で1回、酢酸エチル (25 mL) 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 (50 mL) 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 (15.24 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル100 g, ヘキサン/酢酸エチル=80/20~50/50) し、淡橙色固体としてA8-5 (12.33 g, N-ヒドロキシスクシンイミド0.7 wt%含有, 3-ニトロ-4-チロシンから2段階の換算収率97%) を得た。

[0519] [化171]

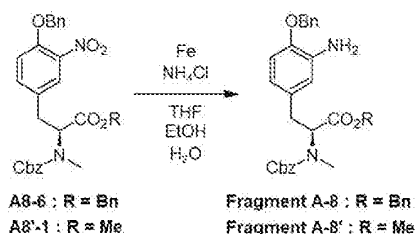


窒素雰囲気下、A8-5 (1.0 eq., 2.00 g, N-ヒドロキシスクシンイミド0.7 wt%含有, 3.67 mmol) のDMF (16 mL) 溶液に、酸化銀 (I) (2.0 eq., 1.70 g, 7.34 mmol) およびヨウ化メチル (2.4 eq., 1.24 g, 8.74 mmol) を加え、マイクロ波照射下 (80℃) で25分間撹拌した。

[0520] A8-5 (9.01 g) 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 (250 mL) で洗浄後、ろ液を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (200 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) 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 (100 mL) に溶解し、水 (100 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (200 mL) 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

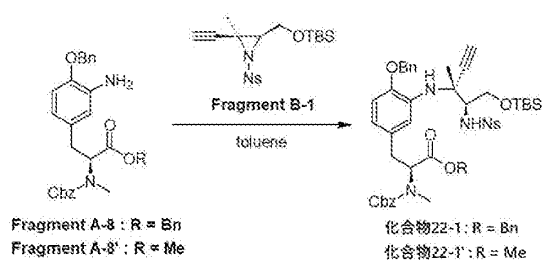
体としてA8-6およびA8'-1の混合物(4:1, 10.91g, トルエン1.3wt%含有, 換算収率97%)を得た。

[0521] [化172]



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。

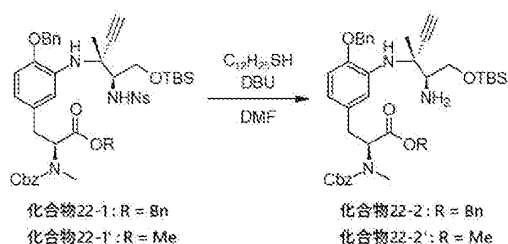
[0522] [化173]



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

., 2.01 g, 4.90 mmol) のトルエン (49 mL) 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 (7.45 g, quant.) を得た。

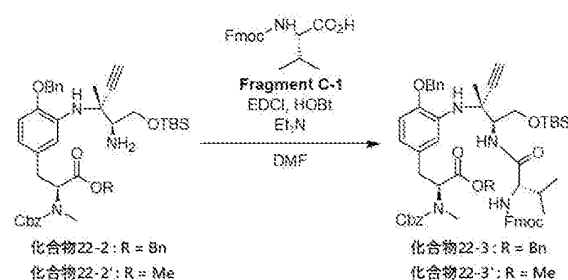
[0523] [化174]



窒素雰囲気下、化合物 22-1 および化合物 22-1' の混合物 (1.0 eq., 7.45 g, 4.90 mmol として計算) の DMF (37 mL) 溶液に室温で 1-ドデカンチオール (9.0 eq., 8.93 g, 44.12 mmol) および DBU (9.0 eq., 6.71 g, 44.08 mmol) を加え、同温で 3.5 時間撹拌した。反応液にトルエン (80 mL) を加えて 5% クエン酸水溶液 (80 mL) で 2 回分液洗浄し、有機層に酢酸エチル (80 mL) を加えて 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) / 飽和塩化ナトリウム水溶液 (80 mL) 混合液で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (80 mL) 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 (16.37 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル 100 g, 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 (5.20 g, Fragment A-8 および酢酸エチル含有, quant.) を得た。

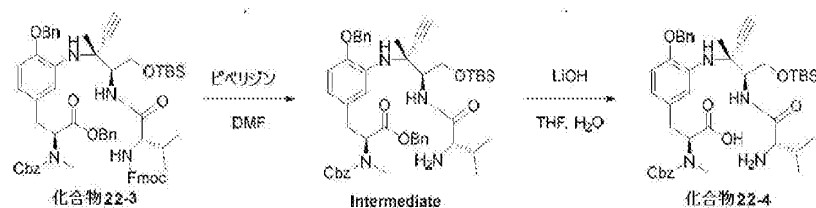
[0524]

[化175]



窒素雰囲気下、化合物 22-2 および化合物 22-2' の混合物（1.0 eq., 4.68 g, Fragment A-8 および酢酸エチル含有, 4.41 mmol として計算）の DMF（44 mL）溶液に N-Fmoc-L-バリン（Fragment C-1, 1.1 eq., 1.65 g, 4.86 mmol）、EDCI（1.1 eq., 0.93 g, 4.85 mmol）、HOBt・H₂O（1.1 eq., 0.74 g, 4.83 mmol）およびトリエチルアミン（1.5 eq., 0.67 g, 6.62 mmol）を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にトルエン（90 mL）を加え、5%クエン酸水溶液（90 mL）で 1 回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）で 1 回、5%塩化ナトリウム水溶液（50 mL）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（6.76 g）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 100 g, ヘキサン／酢酸エチル＝92／8～34／66, 2 回目：順相シリカゲル 50 g, 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（2.50 g, 酢酸エチル 1.1 wt% 含有, Fragment B-1 から 3 段階の換算収率 47%）を得た。

[0525] [化176]

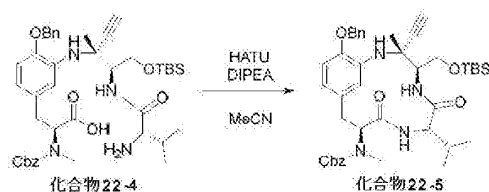


窒素雰囲気下、化合物 22-3 (1.0 eq., 2.50 g, 酢酸エチル 1.1 wt % 含有, 2.31 mmol) の DMF (25 mL) 溶液にピペリジン (1.25 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷して 5 % クエン酸水溶液 (50 mL) を加え、トルエン (50 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で 1 回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して得られた粗体 (2.61 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル 25 g, ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 0/100) し、黄色粘体として Intermediate (1.93 g, 酢酸エチル 4.0 wt % 含有, 換算収率 95 %) を得た。

[0526] 窒素雰囲気下、Intermediate (1.0 eq., 1.93 g, 酢酸エチル 4.0 wt % 含有, 2.18 mmol) の THF (19 mL) / 水 (9.5 mL) 混合液に水酸化リチウム一水和物 (2.0 eq., 0.18 g, 4.29 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷冷して 5 % クエン酸水溶液 (30 mL) を加え、酢酸エチル (30 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を 5 % 塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (2.03 g) 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 25 g, 酢酸エチル/メタノール = 100/0 ~ 80/20) し、淡黄色アモルファス (1.78 g) を得た。この淡黄色アモルファスを酢酸エチル (20 mL) に溶解し、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (1.72 g, 酢酸エチル 4.2 wt %, 酢酸 0.2 wt % 含有, 換算収率 99 %) を得た。

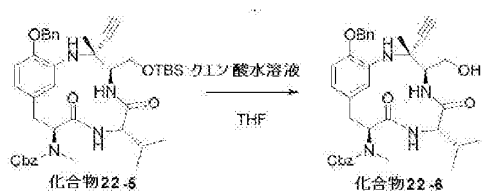
[0527]

[化177]



窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 4.12 g, 10.84 mmol) のアセトニトリル (2150 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 2.80 g, 21.67 mmol) を加えた。次いで、同温で化合物 22-4 (1.0 eq., 1.72 g, 酢酸エチル 4.2 wt %, 酢酸 0.2 wt % 含有, 2.17 mmol) のアセトニトリル (11.5 mL) / THF (11.5 mL) 溶液を 44 時間かけて加え、滴下完了後、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル (20 mL) を加えて不溶解物をろ別した。ろ液を 5 % クエン酸水溶液 (20 mL) で 1 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (2.50 g) 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 100 g, 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 (439 mg, 酢酸エチル 0.4 wt % 含有, 換算収率 27 %) を得た。

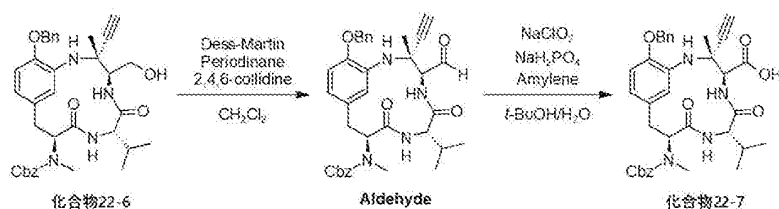
[化178]



窒素雰囲気下、化合物 22-5 (1.0 eq., 364 mg, 0.488 mmol) の THF (1.08 mL) / 水 (1.08 mL) 混合液にクエン

酸 (10.0 eq., 939 mg, 4.89 mmol) を加え、室温で18.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) および水 (20 mL) 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 (20 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (371 mg) 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10 g, 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 (285 mg, 酢酸エチル3.0 wt %含有, 換算収率90%) を得た。

[0528] [化179]



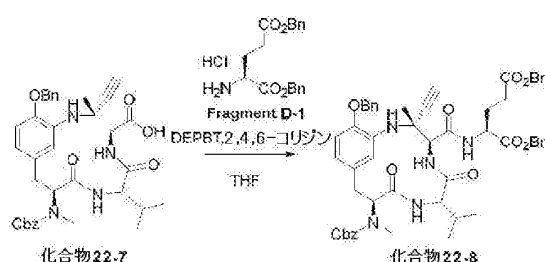
窒素雰囲気下、化合物22-6 (1.0 eq., 235 mg, 酢酸エチル3.0 wt %含有, 0.36 mmol) のジクロロメタン (2.4 mL) 溶液に、氷冷下で2,4,6-コリジン (5.0 eq., 0.24 mL, 1.82 mmol) およびデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 231 mg, 0.54 mmol) を加え、同温で2時間撹拌した。同温で反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加えて1回分液抽出した。有機層を5%クエン酸水溶液 (20 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (262 mg) を得た。

[0529] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 258 mg, 0.36 mmolとして計算) のt-ブチルアルコール (10 mL) / アミレン (2.5 mL) / 水 (2.5 mL) 混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水

和物 (3.5 eq., 197 mg, 1.26 mmol) および 80% 亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 183 mg, 1.62 mmol) を加え、同温で 0.5 時間攪拌した。

[0530] Aldehyde (9.4 mg) 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 (30 mL) を加えて 5% 塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (303 mg) 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 10 g, 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 (182 mg, 酢酸エチル 3.5 wt% 含有, 化合物 22-6 から 2 段階の換算収率 75%) を得た。

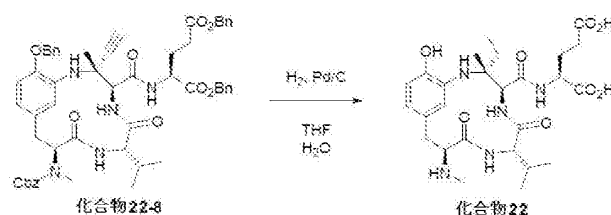
[0531] [化180]



窒素雰囲気下、化合物 22-7 (1.0 eq., 156 mg, 酢酸エチル 3.5 wt% 含有, 0.235 mmol) 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, 1.5 eq., 128 mg, 0.352 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、氷冷下で 2, 4, 6-コリジン (3.0 eq., 93 μ L, 0.706 mmol) および DEPBT (1.5 eq., 105 mg, 0.351 mmol) を加え、同温で 5 時間、室温で 21.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (3 mL) を加え、5% クエン酸水溶液 (3 mL) で 1 回、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) で 1 回、5% 塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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（262 mg）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＝65／35～50／50）し、黄色粘体として化合物22-8（89.6 mg，酢酸エチル1.9 wt %含有，換算収率39%）を得た。

[0532] [化181]

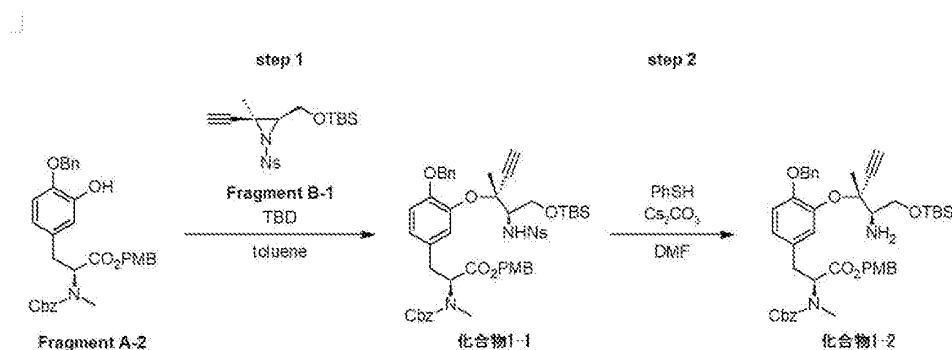


窒素雰囲気下、化合物22-8（1.0 eq.，20 mg，酢酸エチル1.9 wt %含有，0.021 mmol）のTHF（1 mL）／水（50 μ L）混合液に、室温で10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水晶，4 mg）を加え、系内を水素置換後、同温で22時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル30 g，0.05% TFA水溶液／アセトニトリル＝95／5～90／10）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物22のTFA塩（12.4 mg，収率77%，純度98.8%）を得た。

[0533] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， D_2O ） δ 7.22–7.21（m，2H），7.07–7.05（d， $J=8.8$ Hz，1H），4.36（dd， $J=9.2$ ，4.8 Hz，1H），4.05–4.02（m，2H），3.36（dd， $J=12.8$ ，4.8 Hz，1H），2.87（dd， $J=12.0$ Hz，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， $J=7.2$ Hz，3H），0.80（d， $J=6.8$ Hz，3H），0.72（d， $J=6.8$ Hz，3H）。

[0534] (実施例 29A : 化合物 24 の合成)

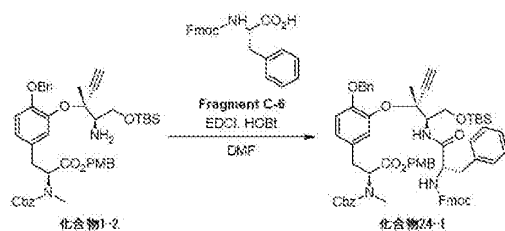
[化181A]



[0535] 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。

[0536] 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181D]

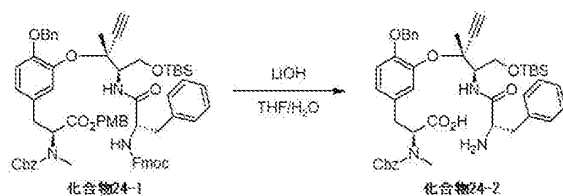


化合物 1-2 (1.0 eq., 300 mg, 0.384 mmol) の DMF (5 mL) 溶液に、氷冷下で HOBt · H₂O (1.2 eq., 72.8 mg, 0.475 mmol)、EDCI (1.2 eq., 88.5 mg, 0.462 mmol) および N-Fmoc-L-フェニルアラニン (Fragment C-6, 1.2 eq., 182 mg, 0.470 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液にヘキサン (5 mL) / 酢酸エチル (15 mL) 混合液を加えた後、水 (10 mL) で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (460

mg, 粗収率 104%) を得た。

[0537] 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。

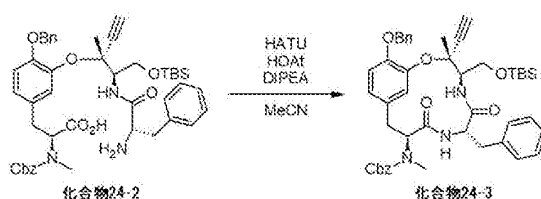
[化181E]



[0538] 化合物 24-1 (1.0 eq., 460 mg, 0.384 mmol) として計算) の THF (3 mL) / 水 (1.5 mL) 混合液に、氷冷下で水酸化リチウム (6.0 eq., 55.5 mg, 2.32 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に氷冷下で 2 N 塩酸水溶液 (0.7 mL) を加えて pH を 7 にした後、水 (10 mL) を加えた。酢酸エチル (10 mL) 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 (20 mL) 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 (474 mg) 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 g, 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 (267 mg, 化合物 1-2 から 2 段階の収率 86%) を得た。

[0539] 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181F]

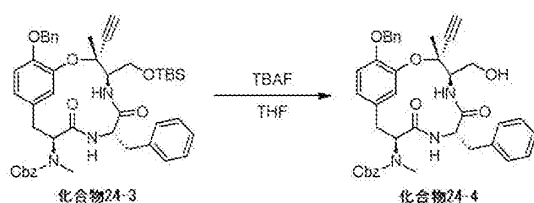


化合物 24-2 (1.0 eq., 257 mg, 0.318 mmol) のアセトニトリル (32 mL) 溶液を室温で、HATU (5.0 eq., 604 mg, 1.59 mmol)、HOAt (5.0 eq., 216 mg, 1.59

mmol) およびDIPEA (1.0 eq., 410 mg, 2.49 mmol) のアセトニトリル (160 mL) 溶液に約 $33 \mu\text{L}/\text{min}$ で16時間かけて滴下した後、室温で8時間攪拌した。反応液を水 (50 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) 混合液で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で1回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル (100 mL) 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 (100 mL) 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 (963 mg) 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 g, 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 (109 mg, 収率 43%) を得た。

[0540] 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。

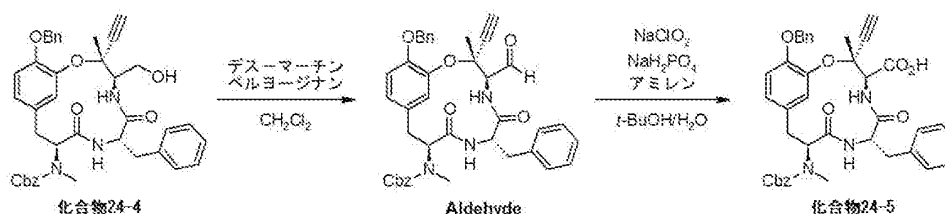
[化181G]



化合物 24-3 (1.0 eq., 107 mg, 0.135 mmol) の THF (2 mL) 溶液に室温で TBAF (1M in THF, 2.5 eq., 0.34 mL, 0.340 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (122 mg) 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 g, 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 (70.7 mg, 収率 77%) を得た。

[0541] 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181H]



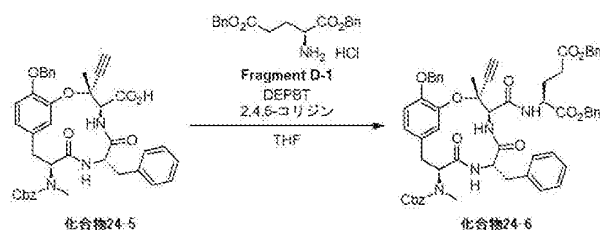
窒素雰囲気下、化合物24-4 (1.0 eq., 68.8 mg, 0.102 mmol) のジクロロメタン (11 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 65.5 mg, 0.154 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。同温で反応液にデスマーチンペルヨージナン (1.0 eq., 43.3 mg, 0.102 mmol) を追加した後、19時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチル (10 mL) で2回分液抽出した後、有機層を合して飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回分液洗浄した。有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 (77.3 mg, quant.) を得た。

[0542] Aldehyde (1.0 eq., 77.3 mg, 0.102 mmol として計算) のアミレン (0.5 mL) / t-ブチルアルコール (2 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 56.1 mg, 0.360 mmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 51.3 mg, 0.454 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えた。酢酸エチル (10 mL) で2回分液抽出した後、有機層を合して飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (74.8 mg) 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 g, 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 (49.5 mg, 化

化合物 24-4 から 2 段階収率 70%) を得た。

[0543] 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。

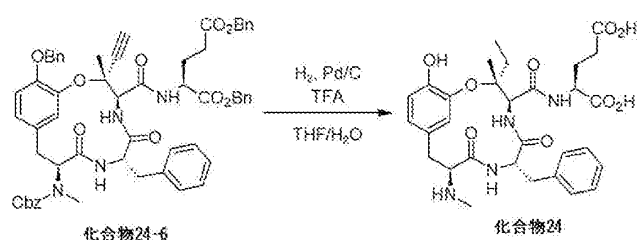
[化181I]



窒素雰囲気下、化合物 24-5 (1.0 eq., 49.0 mg, 71.0 μmol) 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, 1.5 eq., 38.9 mg, 107 μmol) の THF (1 mL) 溶液に、氷冷下で DEPBT (1.5 eq., 31.8 mg, 107 μmol) および 2,4,6-コリジン (3.0 eq., 25.8 mg, 213 μmol) を加え、同温で 3 時間攪拌し、室温で 18 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、水 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (96.9 mg) 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 6 g, ヘキサン/酢酸エチル = 75/25 ~ 50/50, 2 回目: 順相シリカゲル 5 g, 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 (22.9 mg, 収率 32%) を得た。

[0544] 化合物 24-6 から化合物 24-4 への合成は以下のとおりに行った。

[化181J]



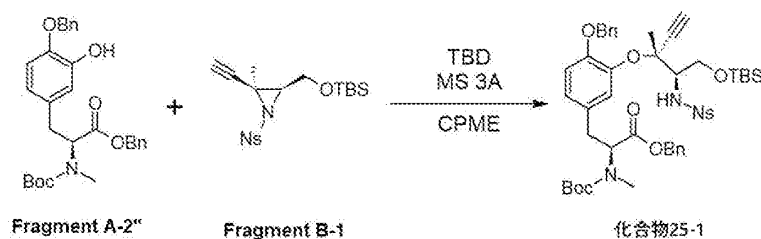
窒素雰囲気下、化合物24-6（1.0 eq., 23 mg, 0.023 mmol）のTHF（1400 μ L）／水（70 μ L）混合液に、室温で10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 2.1 mg）およびTFA（5.0 eq., 8.8 μ L, 0.115 mmol）を加え、系内を水素置換後、同温で29.5時間攪拌した。この間、20時間後、26時間後の時点で10%パラジウム-炭素を1.2 mgずつ追加した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル30 g, 0.05% TFA水溶液／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（8.7 mg, 収率53%, 純度99.8%）を得た。

[0545] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, D_2O ） δ 7.38–7.15 (m, 5H), 6.92 (s, 3H), 4.74–4.71 (m, 1H), 4.22 (dd, $J=8.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J=13.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=14.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J=13.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J=13.6, 8.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0546] （実施例29B：化合物25の合成）

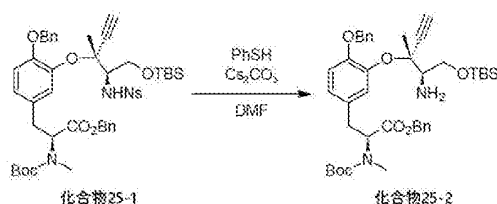
化合物25を合成した。

[化181K]



Fragment A-2'' (1.2 eq., 9.47 g, 16.0 mmol) のCPME (40 mL) 溶液に、MS 3 Å (3.0 g) を加えた。氷冷下でTBD (1.1 eq., 2.46 g, 17.6 mmol) を加え、そこにFragment B-1 (1.0 eq., 6.59 g, 16.0 mmol) のCPME (40 mL) 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時間攪拌した後、TBD (0.20 eq., 447 mg, 3.21 mmol) を追加し同温で19時間攪拌した。MS 3 Åをろ別し、ろ液を減圧濃縮して褐色粘状の粗体 (20.4 g) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (NH₂シリカゲル200 g, 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 (13.1 g, 収率91%) を得た。

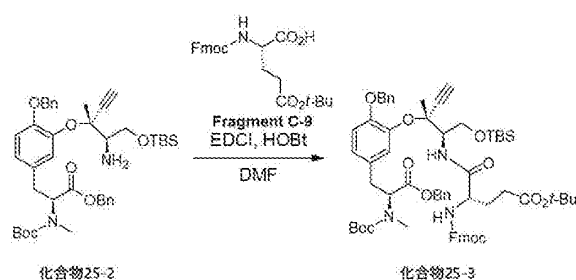
[0547] [化181L]



窒素雰囲気下、化合物25-1 (1.0 eq., 2.56 g, 2.83 mmol) のDMF (28 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (1.5 eq., 1.40 g, 4.29 mmol)、チオフェノール (1.6 eq., 0.45 mL, 4.41 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液にヘキサン (40 mL) ／酢酸エチル (120 mL) 混合液を加え、水 (100 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム (50 mL) で1回分液洗浄した。

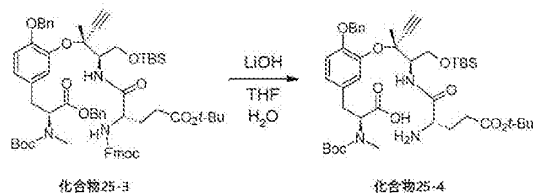
有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して粗体（3.08 g）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（順相シリカゲル60 g，ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～0／100）し、褐色油状物として化合物25-2（2.13 g，粗収率105%）を得た。

[0548] [化181M]



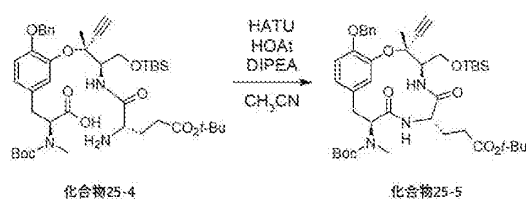
窒素雰囲気下、化合物25-2（1.0 eq.，727 mg，1.01 mmol）および5-t-Bu-N-Fmoc-L-グルタミン酸（Fragment C-9：1.2 eq.，519 mg，1.22 mmol）のDMF（10 mL）溶液に室温でHOBT・H₂O（1.2 eq.，187 mg，1.22 mmol）およびEDCI（1.2 eq.，232 mg，1.21 mmol）を加え、同温で2.5時間攪拌した。反応液にヘキサン（4 mL）／酢酸エチル（12 mL）混合液を加え、水（10 mL）で1回分液洗浄した。水層をヘキサン（5 mL）／酢酸エチル（5 mL）混合液で1回分液抽出した後、有機層を合一し、水（10 mL）で2回、塩化ナトリウム水溶液（5 mL）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（1.22 g，粗収率108%）を得た。

[0549] [化181N]



窒素雰囲気下、化合物25-3 (1.0 eq., 1.22 g, 1.01 mmol) として計算) のTHF (7 mL) / 水 (3 mL) 混合液に水酸化リチウム (4.0 eq., 95.3 mg, 4.00 mmol) を室温に加え、同温で2.5時間撹拌した。氷冷下で2 N 塩酸水溶液 (1.0 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL) で1回、酢酸エチル (5 mL) 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 8.8 g, 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 (565 mg, 2段階収率69%) を得た。

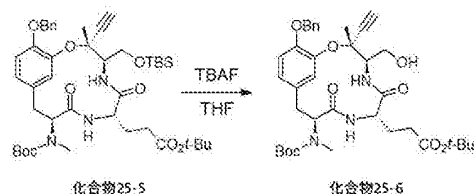
[0550] [化1810]



化合物25-4 (1.0 eq., 565 mg, 696 μ mol) のアセトニトリル (18 mL) / THF (18 mL) 溶液を、HATU (2.0 eq., 531 mg, 1.40 mmol)、HOAt (2.0 eq., 190 mg, 1.39 mmol) およびDIPEA (2.0 eq., 240 μ L, 1.41 mmol) のアセトニトリル (350 mL) 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20 mL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 (8 mL) で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (5 mL) 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 (8 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (8 mL) 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 (868 mg) 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 7.3 g, ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 2 / 1) し、白色アモ

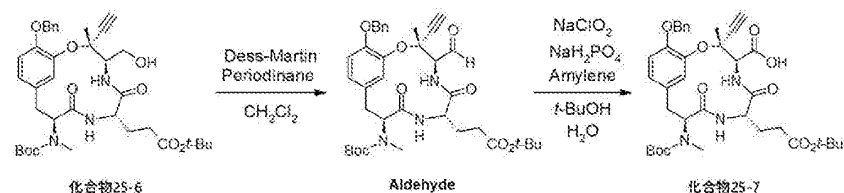
ルファスとして化合物 25-5 (160 mg, 29%) を得た。

[0551] [化181P]



窒素雰囲気下、化合物 25-5 (1.0 eq., 160 mg, 201 μ mol) の THF (2 mL) 溶液に室温で TBAF (1M in THF, 1.5 eq., 300 μ L, 300 μ mol) 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 (2 mL) を加え、酢酸エチル (8 mL) で 1 回、酢酸エチル (5 mL) 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 (3 mL) で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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 (156 mg) 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 6.0 g, 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 (116 mg, 85%) を得た。

[0552] [化181Q]

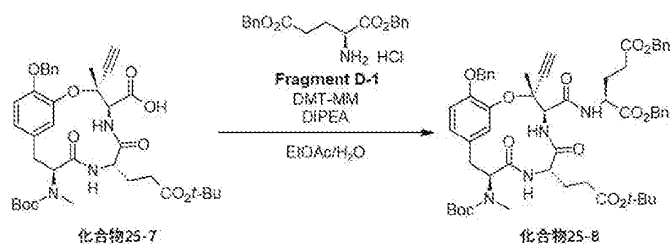


窒素雰囲気下、化合物 25-6 (1.0 eq., 116 mg, 171 μ mol) のジクロロメタン (1.7 mL) 溶液に氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 109 mg, 257 μ mol) を加え、室温で 1.5 時間撹拌した。反応液に 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) 混合液を加えた、酢酸エチル (10 mL) で 1 回分液抽出した後、有機層を 10% 亜硫酸水素ナトリウム

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。

[0553] *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時間攪拌した。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。

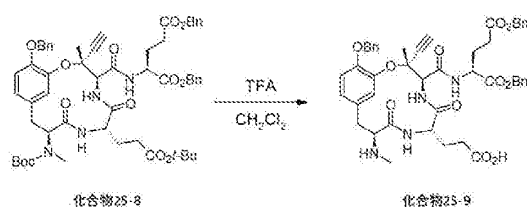
[0554] [化181R]



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*（１．７ｅｑ．，８２．１ｍｇ，２９７μｍｏｌ）を加え、氷冷下で２時間攪拌した。

反応液に酢酸エチル（7 mL）を加えた後、水（2 mL）で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液（2 mL）で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（2 mL）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（203 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル5.0 g，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を（128 mg，3段階収率75%）を得た。

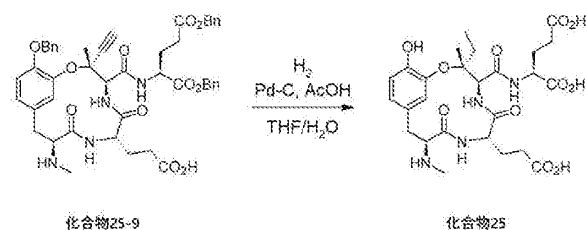
[0555] [化181S]



窒素雰囲気下、化合物25-8（1.0 eq.，128 mg，128 μmol）のジクロロメタン（1.2 mL）溶液に、室温でTFA（12 eq.，120 μL，1.56 mmol）を加え、室温で6時間攪拌した。室温でTFA（4.0 eq.，40 μL，392 μmol）を追加し、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1.5 mL）および水（2 mL）を加えた後、ジクロロメタン（5 mL）で1回、ジクロロメタン（3 mL）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（107 mg）を得た。粗体を酢酸エチル（1 mL）に溶解した後、ヘキサン（0.5 mL）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（101 mg，収率93%）を得た。

[0556]

[化181T]

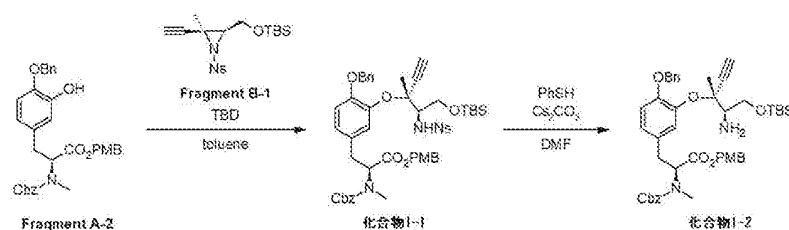


化合物25-9 (1.0 eq., 101 mg, 45.8 μ mol) のTHF (2 mL) / 水 (1 mL) 混合液に、室温で酢酸 (5.0 eq., 34 μ L, 595 μ mol) を加え、室温で20分間攪拌した。室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 10.6 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で22時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体を2回フラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル10 g, 1回目: 0.05%酢酸水溶液/アセトニトリル=95/5~0/100、2回目: 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 (3.0 mg, 収率4.4%, 純度96.9%) を得た。

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.89–6.79 (m, 3H), 4.37 (dd, $J=13, 6.4$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=8.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=9.2, 4.4$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J=13.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=13.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (t, $J=7.6$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0558] (実施例29C: 化合物27の合成)

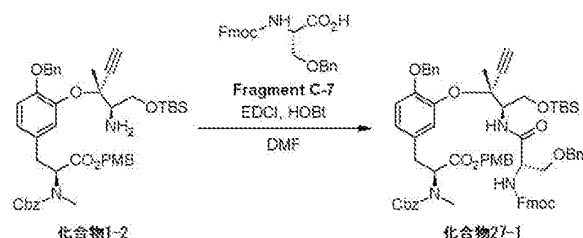
[化181U]



[0559] 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。

[0560] 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。

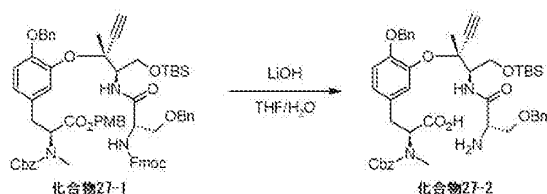
[化181X]



化合物1-2 (1.0 eq., 583 mg, 0.749 mmol) のDMF (8 mL) 溶液に、氷冷下でHOBt・H₂O (1.2 eq., 139 mg, 0.906 mmol)、EDCI (1.2 eq., 174 mg, 0.906 mmol) およびFmoc-L-Ser(Bzl)-OH (Fragment C-7, 1.2 eq., 375 mg, 0.897 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にヘキサン (10 mL) / 酢酸エチル (30 mL) 混合液を加えた後、水 (20 mL) で2回、水 (10 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) 混合液で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (898 mg, 粗収率102%) を得た。

[0561] 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。

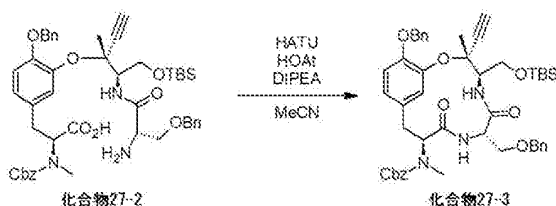
[化181Y]



化合物27-1 (1.0 eq., 898 mg, 0.747 mmol) として計算) のTHF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液に、氷冷下で水酸化リチウム (6.1 eq., 110 mg, 4.57 mmol) を加え、室温で3.5時間撹拌した。反応液に2 N塩酸水溶液 (1.3 mL) を加えてpHを7にした。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えた後、水 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.13 g) 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15 g, 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 (621 mg, 化合物1-2 から2段階の収率99%) を得た。

[0562] 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181Z]

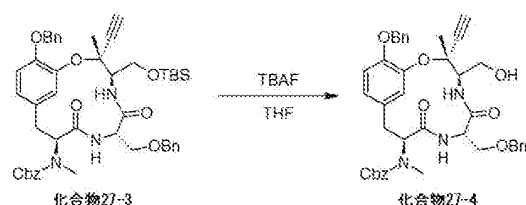


化合物27-2 (1.0 eq., 605 mg, 0.722 mmol) のアセトニトリル (72 mL) 溶液を室温で、HATU (5.0 eq., 1.37 mg, 3.61 mmol)、HOAt (5.0 eq., 493 mg, 3.62 mmol) およびDIPEA (9.8 eq., 912 mg, 7.06 mmol) のアセトニトリル (360 mL) 溶液に約53 μ l/minで23時間かけて滴下した後、室温で17時間撹拌した。反応液を水 (200 mL

)/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)混合液で1回、水(50 mL)/飽和塩化アンモニウム水溶液(50 mL)混合液で1回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル(100 mL)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(100 mL)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(1.94 g)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28 g, 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(154 mg, 収率26%)を得た。

[0563] 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181AA]



化合物27-3(1.0 eq., 135 mg, 0.165 mmol)のTHF(2 mL)溶液に室温でTBAF(1M in THF, 1.5 eq., 0.25 mL, 0.250 mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に室温でTBAF(1M in THF, 0.73 eq., 0.12 mL, 0.120 mmol)を追加し、さらに同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(10 mL)を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL)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(122 mg)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 g, 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(89.9 mg, 収率77%)を得た。

[0564] 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181AB]

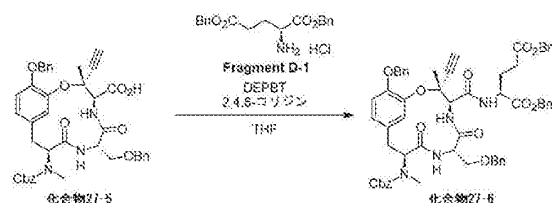


窒素雰囲気下、化合物27-4 (1.0 eq., 89.9 mg, 0.127 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 81.7 mg, 0.193 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えた後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (9 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (9 mL) 混合液で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) で3回分液抽出した後、有機層を合一して飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫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 (87.7 mg, 収率98%) を得た。

[0565] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 87.0 mg, 0.124 mmol) のアミレン (0.5 mL) / t-ブチルアルコール (2 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.4 eq., 66.5 mg, 0.426 mmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.4 eq., 61.9 mg, 0.548 mmol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、同温で17時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) を加えた後、酢酸エチル (15 mL) 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 (10 mL) 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 (93.2 mg) 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 g, 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 (81.4 mg, 収率91%) を得た。

[0566] 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。

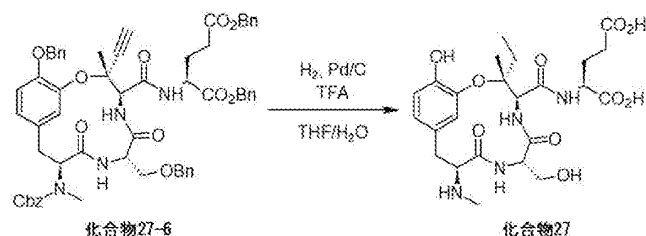
[化181AC]



窒素雰囲気下、化合物27-5 (1.0 eq., 79.4 mg, 110 μ mol) 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, 1.5 eq., 61.0 mg, 168 μ mol) のTHF (1 mL) 溶液に、氷冷下でDEPBT (1.5 eq., 50.2 mg, 168 μ mol) および2,4,6-コリジン (3.0 eq., 40.5 mg, 334 μ mol) を加え、同温で6.5時間攪拌し、室温で15.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (151 mg) 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: NH₂シリカゲル6 g, ヘキサン/酢酸エチル=75/25~50/50, 2回目: 順相シリカゲル5 g, 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 (31.4 mg, 収率28%) を得た。

[0567] 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181AD]



窒素雰囲気下、化合物27-6 (1.0 eq., 20 mg, 0.0194 mmol) のTHF (2000 μ L) / 水 (100 μ L) 混合液に、室温で

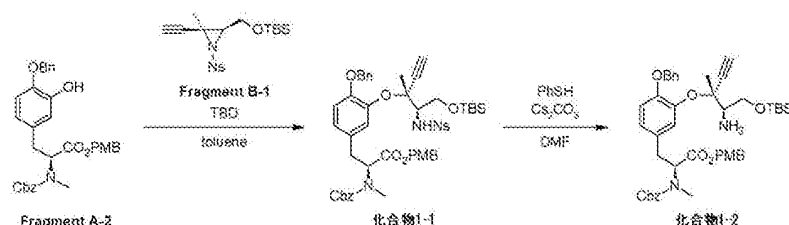
10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水品，2.0mg）およびTFA（2.0eq.，3μL，0.0392mmol）を加え、系内を水素置換後、同温で23時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。同様の操作で化合物27-6（10mg，0.0097mmol）から得られた粗体と上記粗体を合してフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル30g，0.05%TFA水溶液／アセトニトリル＝95／5～90／10）し、凍結乾燥を行い、白色固体として化合物27のTFA塩（12.8mg，収率67%，純度96.8%）を得た。

[0568] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.19 (s, 1H), 6.99 (dd, $J=8.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.73–4.70 (m, 1H), 4.58–4.53 (m, 1H), 4.50 (dd, $J=9.2, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 4.02 (dd, $J=9.6, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.83–3.70 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=13.2, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (dd, $J=13.2, 9.6\text{ Hz}$, 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, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H).

[0569] （実施例29D：化合物28の合成）

化合物28の合成を行った。

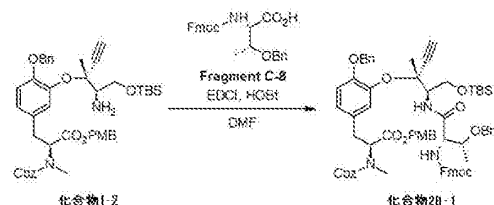
[化181AE]



[0570] 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。

[0571] 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。

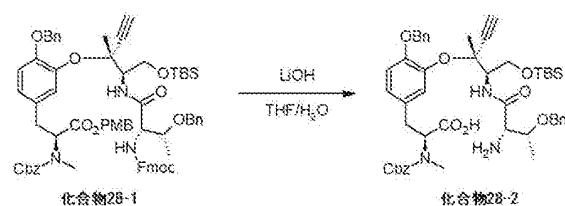
[化181AH]



化合物 1-2 (1.0 eq., 582 mg, 0.745 mmol) の DMF (8 mL) 溶液に、氷冷下で HOBt · H₂O (1.2 eq., 138 mg, 0.896 mmol)、EDCI (1.2 eq., 172 mg, 0.899 mmol) および Fmoc-L-Thr(Bzl)-OH (Fragment C-8, 1.2 eq., 387 mg, 0.897 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液にヘキサン (5 mL) / 酢酸エチル (15 mL) 混合液を加えた後、水 (10 mL) で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (837 mg, 粗収率 94%) を得た。

[0572] 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181AI]

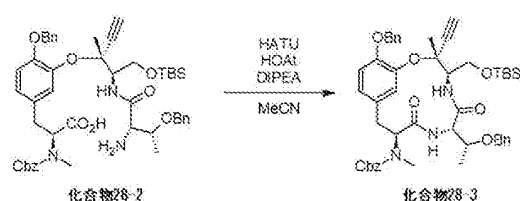


化合物 28-1 (1.0 eq., 825 mg, 0.691 mmol) の THF (7 mL) / 水 (3.5 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (6.0 eq., 100 mg, 4.18 mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸水溶液 (1.2 mL) を加えて pH を 7 にした後、反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で 2 回分液洗浄し

た。水層を合一して酢酸エチル（10 mL）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（10 mL）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（957 mg）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15 g，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（526 mg，収率89％）を得た。

[0573] 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。

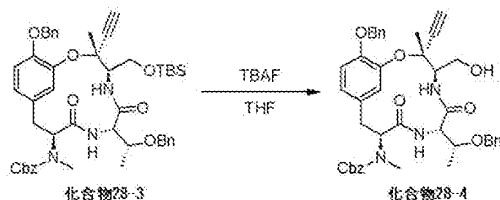
[化181AJ]



化合物28-2（1.0 eq.，523 mg，0.614 mmol）のアセトニトリル（62 mL）溶液を室温で、HATU（5.0 eq.，1.17 mg，3.07 mmol）、HOAt（5.0 eq.，419 mg，3.08 mmol）およびDIPEA（9.8 eq.，760 mg，5.88 mmol）のアセトニトリル（310 mL）溶液に約57 μ l/minで18時間かけて滴下した後、室温で3時間攪拌した。反応液を水（160 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（40 mL）混合液で1回、水（80 mL）／飽和塩化アンモニウム水溶液（20 mL）混合液で1回分液洗浄した。水層を合一して酢酸エチル（100 mL）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（100 mL）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（1.20 g）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28 g，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（146 mg，収率28％）を得た。

[0574] 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。

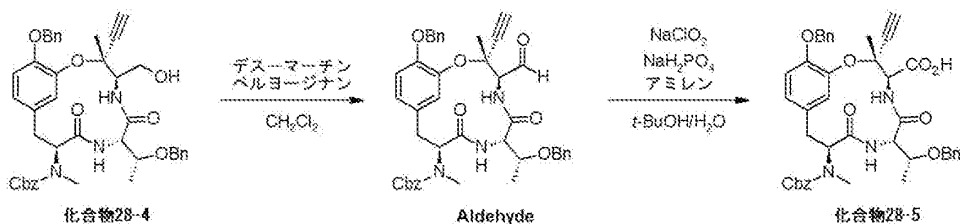
[化181AK]



化合物 28-3 (1.0 eq., 141 mg, 0.169 mmol) の THF (2 mL) 溶液に氷冷下で TBAF (1 M in THF, 2.5 eq., 0.42 mL, 0.420 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (106 mg) 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 g, 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 (58.7 mg, 収率 48%) を得た。

[0575] 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181AL]



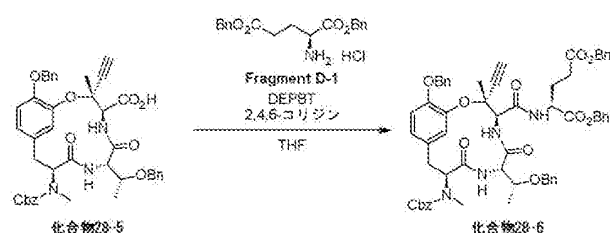
窒素雰囲気下、化合物 28-4 (1.0 eq., 55.9 mg, 77.7 μ mol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下でデス-マーチンペルヨージナン (1.5 eq., 49.9 mg, 118 μ mol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下で反応液にデス-マーチンペルヨージナン (0.49 eq., 16.3 mg, 38.4 μ mol) を追加し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加えた後、10% 亜

硫酸ナトリウム水溶液（9 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（9 mL）混合液で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（10 mL）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（10 mL）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（57.9 mg，粗収率104%）を得た。

[0576] Aldehyde（1.0 eq.，57.1 mg，77.7 μmol として計算）のアミレン（0.5 mL）／*t*-ブチルアルコール（2 mL）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.4 eq.，41.4 mg，265 μmol ）および80%亜塩素酸ナトリウム（3.8 eq.，33.2 mg，294 μmol ）の水（0.5 mL）溶液を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（15 mL）を加え、酢酸エチル（15 mL）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（10 mL）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（61.8 mg）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 g，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（47.8 mg，化合物28-4から2段階収率84%）を得た。

[0577] 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181AM]

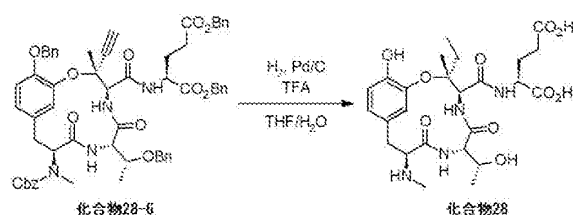


窒素雰囲気下、化合物28-5（1.0 eq.，47.4 mg，64.6 μmol ）およびL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1，1.5 eq.，35.5 mg，97.6 μmol ）のTHF

F (1 mL) 溶液に、氷冷下でDEPBT (1.5 eq., 29.2 mg, 97.6 μmol) および2, 4, 6-コリジン (2.9 eq., 23.0 mg, 190 μmol) を加え、同温で7時間攪拌し、室温で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (90.3 mg) 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 g, 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 (18.2 mg, 収率27%) を得た。

[0578] 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181AN]



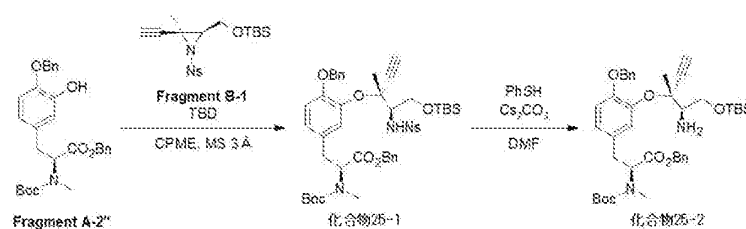
窒素雰囲気下、化合物28-6 (1.0 eq., 18 mg, 0.017 mmol) のTHF (1800 μL) / 水 (90 μL) 混合液に、室温で10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 1.8 mg) およびTFA (2.0 eq., 2.6 μL , 0.035 mmol) を加え、系内を水素置換後、同温で31.5時間攪拌した。この間、23時間後、29時間後の時点で10%パラジウム-炭素を1.8 mgずつ追加した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 0.05% 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 (6.6 mg, 収率57%, 純度98.3%) を得た。

[0579] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.04 (s, 1H), 6.97

(d d, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.42 (d d, $J=9.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.12–4.02 (m, 2H), 3.24 (d d, $J=13.6, 4.4$ Hz, 1H), 2.99 (d d, $J=13.6, 9.2$ Hz, 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, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0580] (実施例 29 E : 化合物 29 の合成)

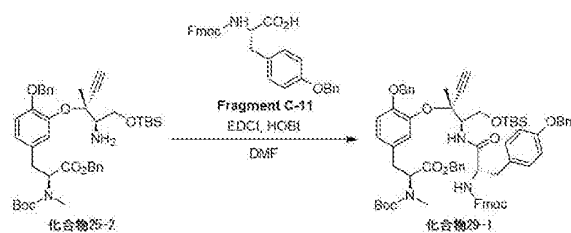
[化181A0]



[0581] Fragment A-2' → 化合物 25-2 の 2 工程は、実施例 29 B に記載の通りに行った。

[0582] 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181AR]

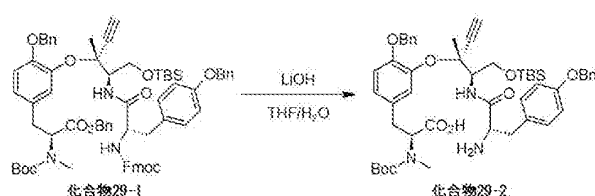


化合物 25-2 (1.0 eq., 847 mg, 1.18 mmol) の DMF (12 mL) 溶液に、室温で HOBt · H₂O (1.2 eq., 218 mg, 1.42 mmol)、EDCI (1.2 eq., 272 mg, 1.42 mmol) および Fmoc-L-Tyr(Bzl)-OH (Fragment

C-11, 1.2 eq., 701 mg, 1.42 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にヘキサン(15 mL)／酢酸エチル(45 mL)混合液を加え、水(40 mL)で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL)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(1.55 g, 粗収率110%)を得た。

[0583] 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。

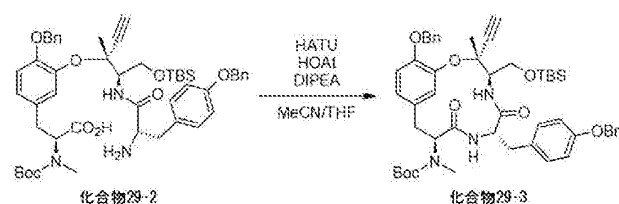
[化181AS]



化合物 29-1 (1.0 eq., 1.55 g, 1.18 mmol) として計算) の THF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (6.0 eq., 170 mg, 7.09 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (4.2 mL) を加えて pH を 7 にした。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.46 g) 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 20 g, 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 (996 mg, 2 段階収率 96%) を得た。

[0584] 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。

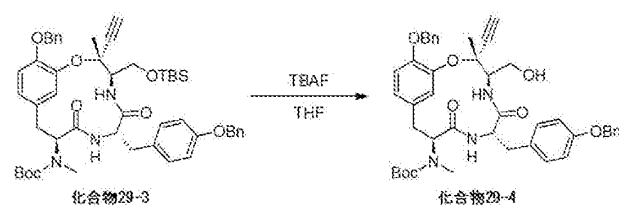
[化181AT]



化合物29-2 (1.0 eq., 937 mg, 1.06 mmol) のアセトニトリル (27 mL) / THF (27 mL) 混合液を室温で、HATU (2.0 eq., 809 mg, 2.13 mmol)、HOAt (2.0 eq., 290 mg, 2.13 mmol) およびDIPEA (2.0 eq., 360 μ L, 2.12 mmol) のアセトニトリル (532 mL) 溶液に約56 μ L/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 (50 mL) を加え、水 (25 mL) / 飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) 混合液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (1.66 g) 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25 g, 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 (243 mg, 収率27%) を得た。

[0585] 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181AU]

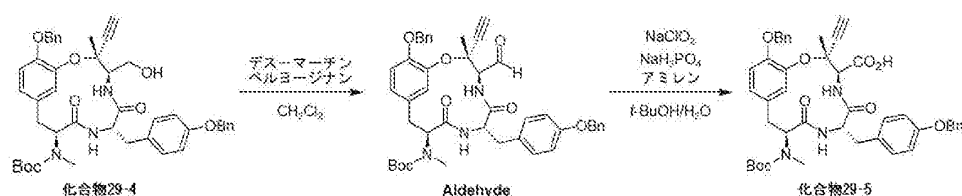


化合物29-3 (1.0 eq., 238 mg, 0.276 mmol) のTHF (2.8 mL) 溶液に、室温でTBAF (1M in THF, 2.0 eq., 552 μ L, 0.552 mmol) を加え、同温で2時間撹拌した。

。反応液に酢酸エチル（30 mL）を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（20 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（226 mg）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 g，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（201 mg，収率97%）を得た。

[0586] 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181AV]



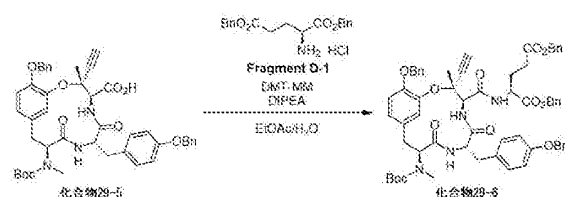
窒素雰囲気下、化合物29-4（1.0 eq.，196 mg，0.262 mmol）のジクロロメタン（2.6 mL）溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン（1.5 eq.，169 mg，0.398 mmol）を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）混合液を加え、酢酸エチル（20 mL）で1回分液抽出した。有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して白色アモルファスとしてAldehyde（199 mg）を得た。

[0587] Aldehyde（1.0 eq.，197 mg，0.262 mmolとして計算）のアミレン（1 mL）／*t*-ブチルアルコール（4 mL）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.4 eq.，141 mg，0.904 mmol）および80%亜塩素酸ナトリウム（4.6 eq.，135 mg，1.20 mmol）の水（1 mL）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（20 mL）を加え、水（5 mL）／飽和塩化アンモニウム水溶液（5 mL）混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（197 mg，収率99%）を得た。

[0588] 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。

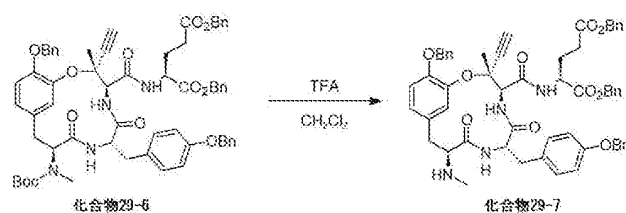
[化181AW]



化合物29-5（1.0 eq.，195 mg，0.256 mmol）の酢酸エチル（3 mL）／水（900 μ L）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-1，1.5 eq.，141 mg，0.387 mmol）を加えた。氷冷下でDIPEA（2.4 eq.，103 μ L，0.606 mmol）を加えて5分間撹拌した後、DMT-MM（1.7 eq.，122 mg，0.439 mmol）加え、同温で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（20 mL）を加えた後、水（10 mL）で2回、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（316 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（NH₂シリカゲル6 g，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（206 mg，収率75%）を得た。

[0589] 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。

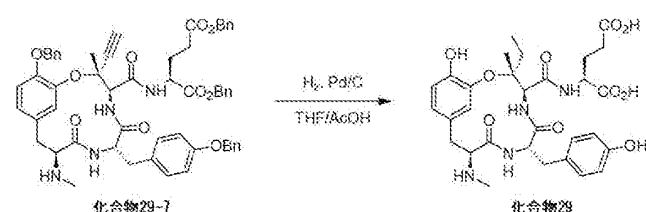
[化181AX]



窒素雰囲気下、化合物29-6（1.0 eq.，204 mg，0.190 mmol）のジクロロメタン（2 mL）溶液に、室温でTFA（10 eq.，145 μ L，1.89 mmol）を加え、同温で18時間撹拌した。その後、TFA（10 eq.，145 μ L，1.89 mmol）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（10 mL）を加えてpHを8にした。酢酸エチル（20 mL）を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（182 mg，粗収率98%）を得た。

[0590] 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181AY]



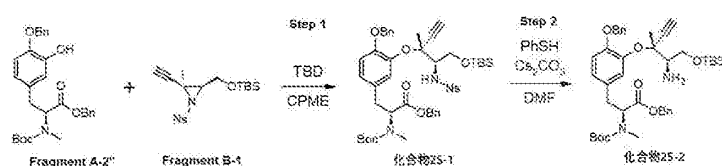
窒素雰囲気下、化合物29-7（1.0 eq.，182 mg，0.187 mmol）のTHF（1 mL）／酢酸（1 mL）混合液に、室温で10%パラジウム炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水晶，18.1 mg）を加え、系内を水素置換後、同温で23時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別して、ろ液を減圧濃縮した。濃縮残渣にアセトンを加えることで析出した白色固体をろ取した。この固体を水に溶解した後、0.45 μ mのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮して灰色固体の粗体（5

2.7 mg)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10 g, 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(10.3 mg, 収率9%, 純度98.3%)を得た。

[0591] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.77 (d, $J=9.6$ Hz, 0.4 H), 6.86 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.78–6.68 (m, 3 H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 3.92 (br t, $J=7.0$ Hz, 1 H), 3.78 (dd, $J=8.6, 4.6$ Hz, 1 H), 3.04 (dd, $J=13.6, 4.6$ Hz, 1 H), 2.86 (dd, $J=13.8, 8.1$ Hz, 1 H), 2.75 (dd, $J=13.6, 8.6$ Hz, 1 H), 2.58 (dd, $J=13.8, 8.1$ Hz, 1 H), 2.27–2.17 (m, 5 H), 1.94–1.86 (m, 1 H), 1.81–1.72 (m, 2 H), 1.59–1.51 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 0.877 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

[0592] (実施例29F: 化合物31の合成)

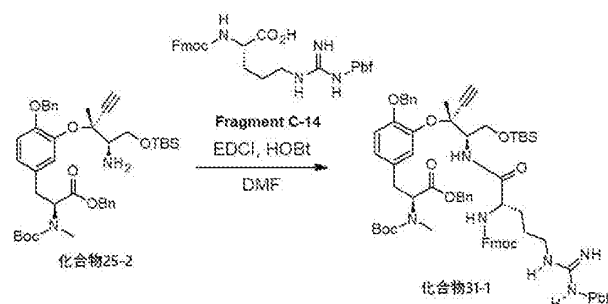
[化181AZ]



[0593] 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。

[0594] 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。

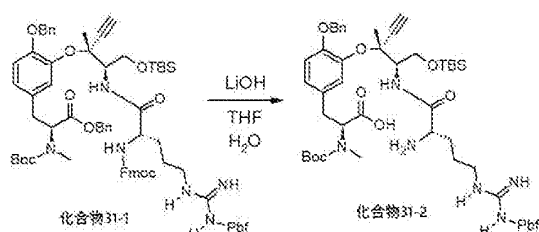
[化181BB]



窒素雰囲気下、化合物25-2 (1.0 eq., 1.00 g, 1.39 mmol) のDMF (15 mL) 溶液に氷冷下でEDCI (1.2 eq., 321 mg, 1.68 mmol)、HOBT・H₂O (1.2 eq., 256 mg, 1.67 mmol) およびN-Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH (Fragment C-14, 1.2 eq., 1.08 g, 1.67 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。氷冷下で水 (40 mL) を滴下した後、ヘキサン (5 mL) / 酢酸エチル (15 mL) 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 (30 mL) で2回分液洗浄した後、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (2.18 g) 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30 g, 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 (1.78 g, 収率95%) を得た。

[0595] 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181BC]

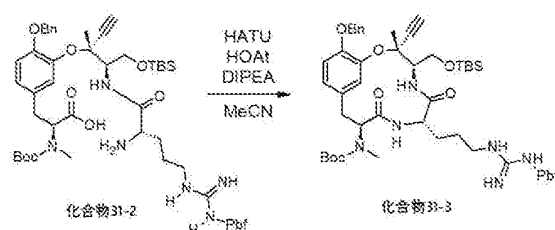


化合物31-1 (1.0 eq., 1.57 g, 1.17 mmol) のTH

F (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液に室温で水酸化リチウム (4.1 eq., 115 mg, 4.79 mmol) を加え、室温で3.5時間撹拌した。氷冷下で1 N塩酸水溶液 (2.5 mL) を加えてpHを7にした後、酢酸エチル (20 mL) 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 (1.36 g) 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40 g, 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 (775 mg, 収率64%) を得た。

[0596] 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181BD]

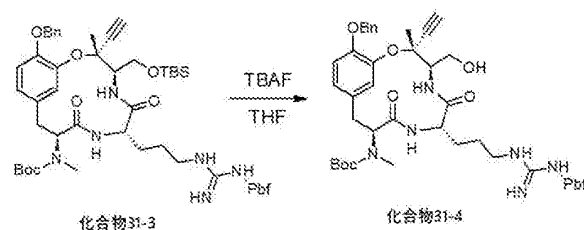


化合物31-2 (1.0 eq., 553 mg, 534 μ mol) のDMF (3 mL) 溶液にアセトニトリル (27 mL) を加え、この溶液を室温でHATU (3.0 eq., 611 mg, 1.61 mmol)、HOAt (3.1 eq., 222 mg, 1.63 mmol) およびDIPEA (3.0 eq., 275 μ L, 1.62 mmol) のアセトニトリル (270 mL) 溶液に約30 μ L/minで17時間かけて滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してアセトニトリルを留去した後、酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (566 mg) 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30 g, ヘキサン/酢酸エチル=50/50~0/1

00) し、白色固体として化合物 31-3 (237 mg, 収率 44%) を得た。

[0597] 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。

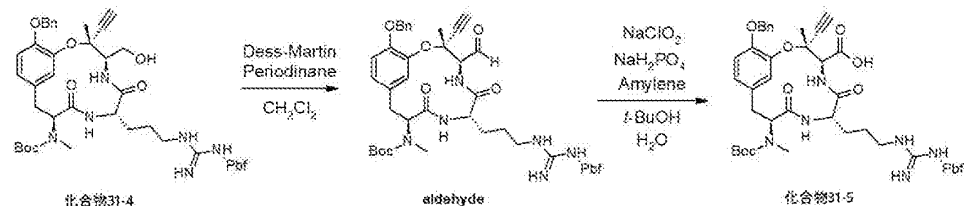
[化181BD1]



窒素雰囲気下、化合物 31-3 (1.0 eq., 316 mg, 311 μ mol) の THF (5 mL) 溶液に氷冷下で TBAF (1M in THF, 1.5 eq., 470 μ L, 470 μ mol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。TBAF (1M in THF, 1.5 eq., 470 μ L, 470 μ mol) を追加し、2 時間攪拌した。さらに TBAF (1M in THF, 0.5 eq., 150 μ L, 150 μ mol) を追加し、1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 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 (5 mL) 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 (10 mL) 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 (433 mg) 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 g, 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 (297 mg, 不純物含有, 見かけ収率 106%) を得た。

[0598] 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181BE]

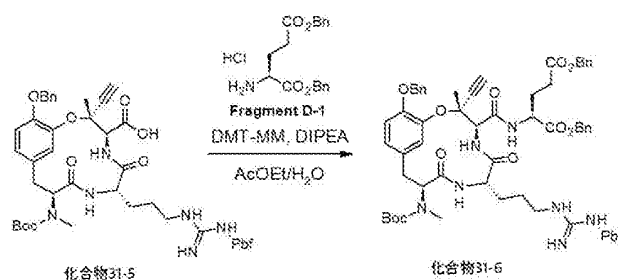


窒素雰囲気下、化合物 31-4 (1.0 eq., 297 mg, 311 μ mol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に氷冷下でデスーマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 201 mg, 474 μ mol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液に 20% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、ジクロロメタン (5 mL) で 3 回分液抽出した。有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で 1 回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して Aldehyde (297 mg、粗収率 106%) を得た。

[0599] Aldehyde (1.0 eq., 297 mg, 311 μ mol) として計算) の *t*-ブチルアルコール (3 mL) / アミレン (1 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.6 eq., 172 mg, 1.11 mmol) および 80% 亜塩素酸ナトリウム (4.6 eq., 161 mg, 1.42 mmol) の水 (1 mL) 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 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL) 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 (282 mg) 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 g, 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 (236 mg, 2 段階収率 83%) を得た。

[0600] 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。

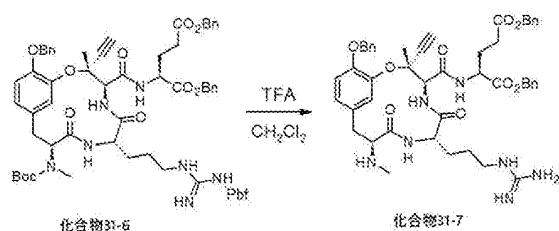
[化181BF]



窒素雰囲気下、化合物 31-5 (1.0 eq., 232 mg, 253 μ mol) の酢酸エチル (1.4 mL) / 水 (0.6 mL) 混合液に、氷冷下で DIPEA (2.6 eq., 110 μ L, 647 μ mol)、L-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-1, 1.5 eq., 139 mg, 383 μ mol) および DMT-MM (1.8 eq., 127 mg, 460 μ mol) を加え、氷冷下で 2 時間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 1 回、水 (10 mL) で 1 回、1 N 塩酸水溶液 (10 mL) で 1 回、水 (10 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (299 mg) 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 g, 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 (222 mg, 収率 72%) を得た。

[0601] 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181BG]

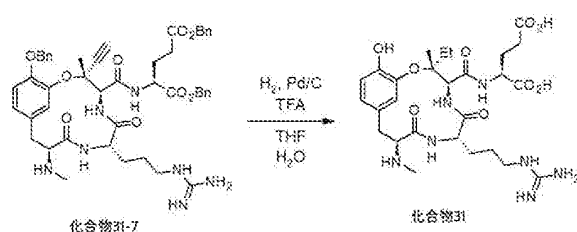


窒素雰囲気下、化合物 31-6 (1.0 eq., 193 mg, 157 μ mol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、室温下で TFA (16.7 eq., 200 μ L, 2.61 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。TFA (25.0 eq., 300 μ L, 3.92 mmol) を追加し、さらに 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL) で 3 回分液抽出した後、有機層を合一し、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で 1 回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネ

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（156 mg）を得た。粗体に酢酸エチル（2 mL）を加えた後、40℃に加温して溶解させた。そこにヘキサン（2 mL）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（126 mg，収率92％）を得た。

[0602] 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181BH]



窒素雰囲気下、化合物31-7（1.0 eq.，120 mg，137 μ mol）のTHF（2.0 mL）／水（0.2 mL）混合液に、室温でTFA（9.5 eq.，100 μ L，1.31 mmol）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％含水晶，12.5 mg）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0.45 μ m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（142 mg）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6 g，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（5.8 mg，収率7％，純度94％）を得た。

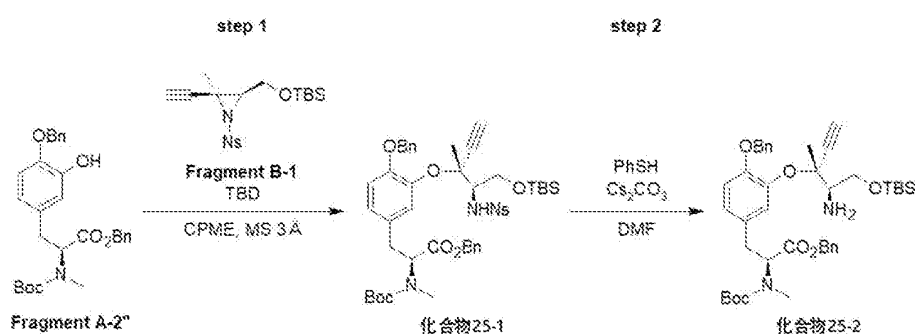
[0603] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， D_2O ） δ 6.80–6.71（m，3H），4.75（s，1H），4.36（t， $J=7.6$ Hz，1H），4.0

3 (dd, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J=8.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=13.5, 4.3$ Hz, 1H), 3.03–2.92 (m, 2H), 2.80 (dd, $J=13.5, 8.6$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.07 (t, $J=7.8$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0604] (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。

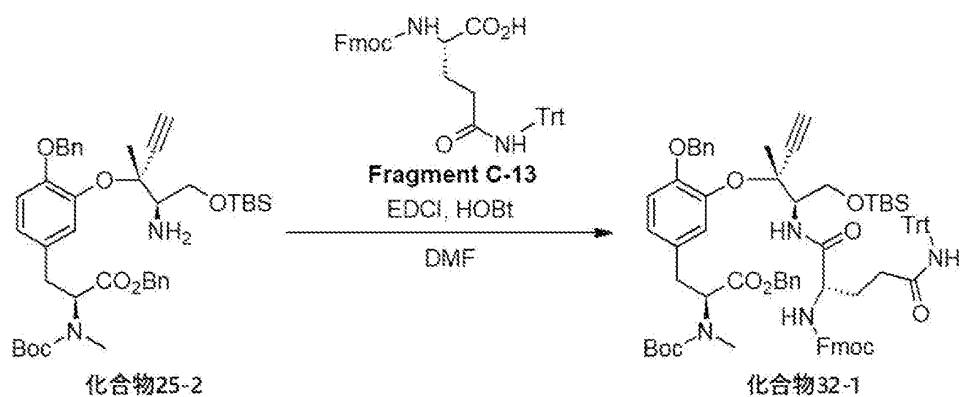
[化181BI]



[0605] 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。

[0606] 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。

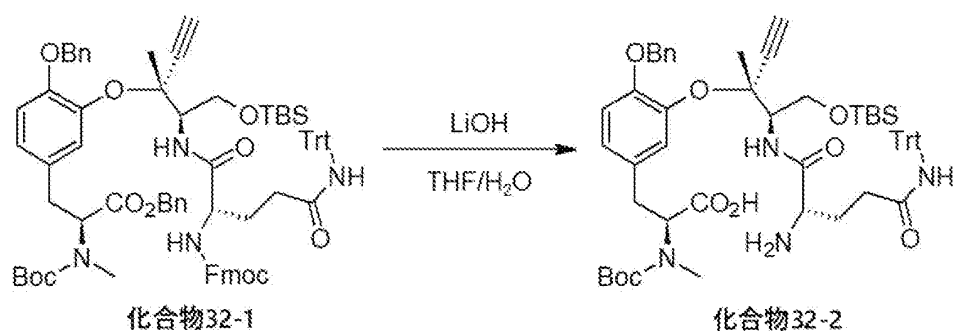
[化181BL]



化合物 25-2 (1.0 eq., 1.14 g, 1.59 mmol) として計算) の DMF (1.6 mL) 溶液に、室温で HOBt · H₂O (1.2 eq., 294 mg, 1.92 mmol)、EDCI (1.2 eq., 367 mg, 1.91 mmol) および Fmoc-L-Gln(Trt)-OH (Fragment C-13, 1.2 eq., 1.17 g, 1.92 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液にヘキサン (15 mL) / 酢酸エチル (45 mL) 混合液を加え、水 (40 mL) で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (2.42 g) 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 25 g, 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 (1.77 g, 収率 85%) を得た。

[0607] 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。

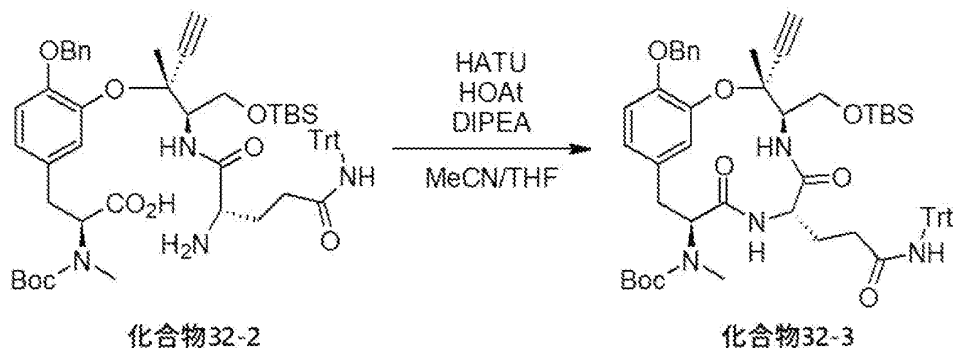
[化181BM]



化合物32-1 (1.0 eq., 1.34 g, 1.34 mmol) のTHF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (6.0 eq., 194 mg, 8.11 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応液に1 N塩酸水溶液 (5.2 mL) を加えてpHを7にした。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.43 g) 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20 g, 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 (979 mg, 収率73%) を得た。

[0608] 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。

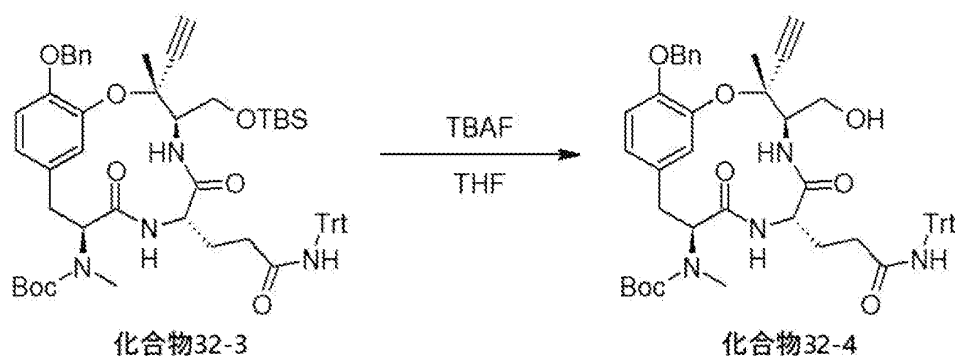
[化181BL]



化合物32-2 (1.0 eq., 976 mg, 0.978 mmol) のアセトニトリル (25 mL) / THF (25 mL) 混合液を、室温で HATU (2.0 eq., 745 mg, 1.96 mmol)、HOAt (2.0 eq., 268 mg, 1.97 mmol) および DIPEA (2.0 eq., 332 μ L, 1.95 mmol) のアセトニトリル (490 mL) 溶液に約 46 μ L/min で18時間かけて滴下した後、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (50 mL) を加え、水 (50 mL) で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (25 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) 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 (964 mg) 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 10 g, 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 (172 mg, 収率18%) を得た。

[0609] 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181BM]

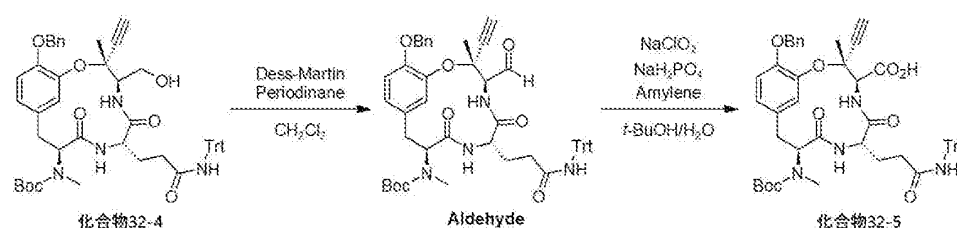


化合物32-3 (1.0 eq., 172 mg, 0.176 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、室温で TBAF (1M in THF, 2.0 eq., 351 μ L, 0.351 mmol) を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) を加えてクエンチした。酢

酸エチル（30 mL）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（147 mg）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10 g，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（92.3 mg，収率61%）を得た。

[0610] 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181BN]



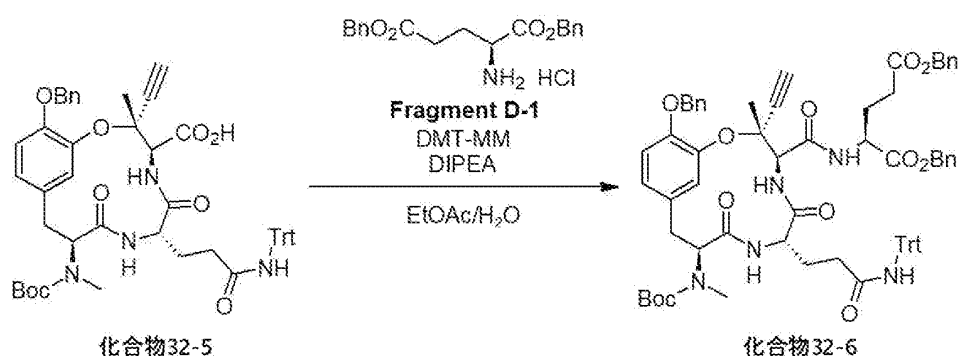
窒素雰囲気下、化合物32-4（1.0 eq.，92.3 mg，0.107 mmol）のジクロロメタン（1 mL）溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン（1.5 eq.，68.5 mg，0.162 mmol）を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）混合液を加えた後、酢酸エチル（20 mL）で1回分液抽出した。有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液（5 mL）／飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（5 mL）混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシウムをろ別し、減圧濃縮して淡黄色固体としてAldehyde（80.7 mg，収率88%）を得た。

[0611] Aldehyde（1.0 eq.，79.6 mg，92.2 μmol）のアミレン（1 mL）／t-ブチルアルコール（4 mL）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.4 eq.，49.2 mg，0.315 mmol）および80%亜塩素酸ナトリウム（4.5 eq.，46.9 mg，0.413 mmol）の水（1 mL）溶液を加え、同温で3時間攪拌した。

。反応液に酢酸エチル（20 mL）を加えた後、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（88.2 mg）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 g，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（71.0 mg，収率88％）を得た。

[0612] 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181B0]

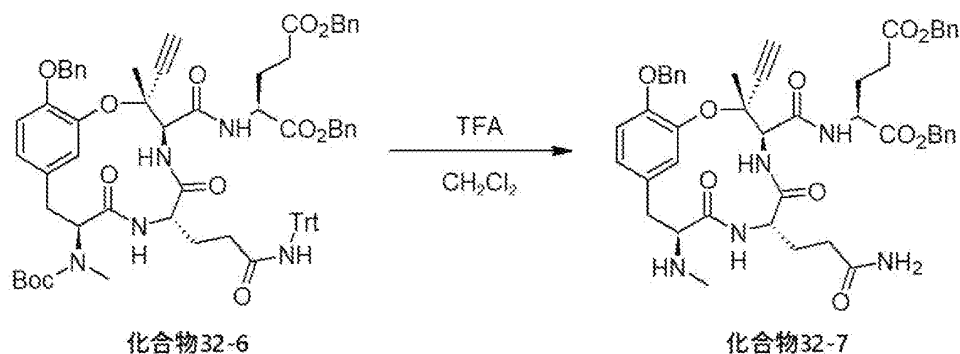


化合物32-5（1.0 eq.，70.2 mg，79.9 μmol）の酢酸エチル（1 mL）／水（300 μL）混合液に、室温でL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1，1.5 eq.，44.4 mg，0.122 mmol）を加え、氷冷した。その後、DIPEA（2.4 eq.，32.6 μL，0.192 mmol）を添加し10分間攪拌した。DMT-MM（1.7 eq.，38.2 mg，0.138 mmol）を添加した後、同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（20 mL）を加え、水（10 mL）で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（110 mg）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 10 g, 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 (79.2 mg, 収率 83%) を得た。

[0613] 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。

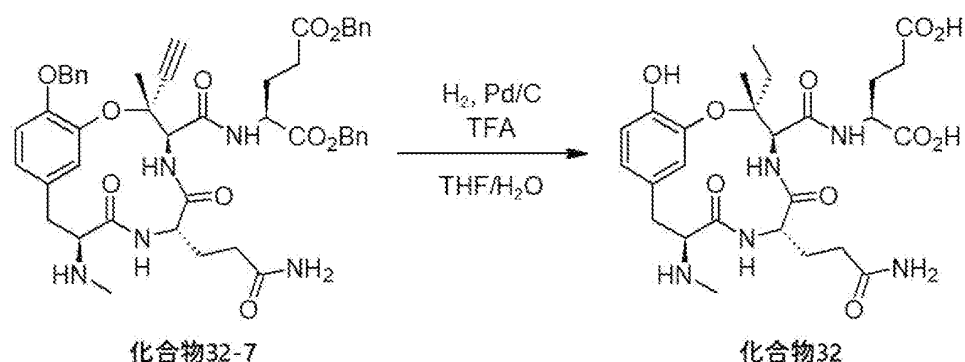
[化181BP]



窒素雰囲気下、化合物 32-6 (1.0 eq., 79.2 mg, 66.6 μmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、室温で TFA (15 eq., 76.5 μL , 1.00 mmol) を加え、同温で 7 時間攪拌した。その後、TFA (15 eq., 76.5 μL , 1.00 mmol) を追加し、同温で 17 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を水 (10 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (34.6 mg, 収率 36%) を得た。

[0614] 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181BQ]



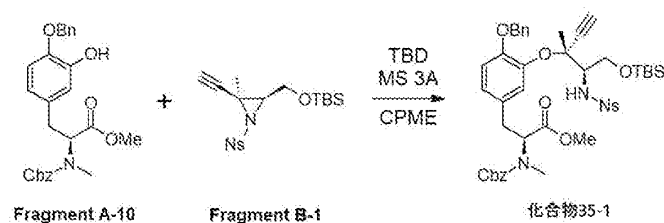
化合物32-7 (1.0 eq., 34.6 mg, 40.9 μ mol) の THF (1.38 mL) / 水 (69.2 μ L) 混合液に、室温で TFA (5.0 eq., 15.6 μ L, 0.204 mmol) を加え、同温で1時間撹拌した。その後、系内を窒素置換し、10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 3.6 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で17時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した。ろ液をさらに0.45 μ mのフィルターでろ過した後、減圧濃縮して淡桃色固体として粗体 (43.4 mg) を得た。粗体を3回フラッシュシリカゲルカラム精製 (1回目: 逆相シリカゲル6 g, 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10 g, 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6 g, 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 (7.3 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.85–6.79 (m, 3H), 4.36 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J=8.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J=9.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J=13.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=13.7, 9.0$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.24 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 0.889 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

[0615] (実施例 291 : 化合物 35 の合成)

[0616] 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。

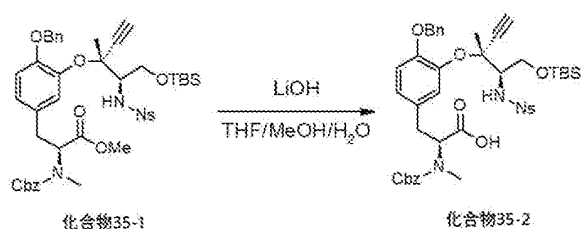
[0617] [化181BS]



窒素雰囲気下、Fragment A-10 (1.0 eq., 7.61 g, 16.93 mmol) のCPME (85 mL) 溶液に室温でMS 3A (3.8 g)、氷冷下でTBD (1.1 eq., 2.49 g, 17.86 mmol) を加えた。同温で、Fragment B-1 (1.2 eq. 8.42 g, 20.51 mmol) のCPME (80 mL) 溶液を滴下した後、室温で16時間攪拌した。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150 g, 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 (2.21 g, 収率84%) を得た。

[0618] 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181BT]

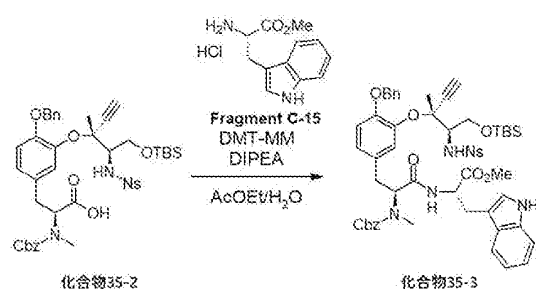


化合物 35-1 (1.0 eq., 4.73 g, 5.50 mmol) のTHF (30 mL) ／メタノール (15 mL) ／水 (15 mL) 混合液に室温で水酸化リチウム (3.0 eq., 390 mg, 16.29 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。1 N塩酸水溶液 (15 mL) を加え、pH

を約5にした後、酢酸エチル（30 mL）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（100 mL）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（4.82 g，粗収率104%）を得た。

[0619] 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。

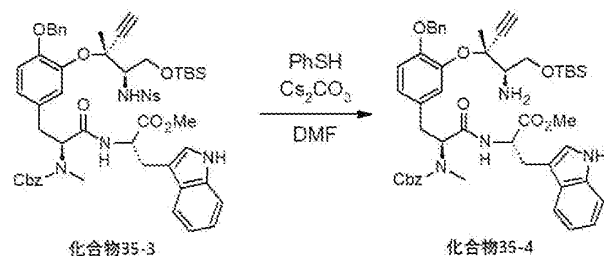
[化181BU]



窒素雰囲気下、化合物35-2（1.0 eq.，1.21 g，1.43 mmol）の酢酸エチル（10 mL）／水（3 mL）混合液に室温でトリプトファン-OMe塩酸塩（1.5 eq.，551 mg，2.16 mmol）、氷冷下でDIPEA（1.7 eq.，410 μ L，2.41 mmol）およびDMT-MM（1.7 eq.，678 mg，2.45 mmol）を加え、室温で2.5時間撹拌した。酢酸エチル（20 mL）を加えた後、1 N塩酸水溶液（30 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（30 mL）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（1.61 g，粗収率107%）を得た。

[0620] 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。

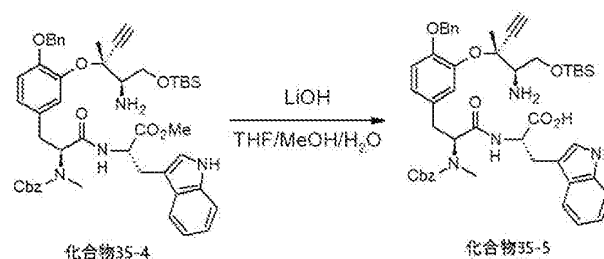
[化181BV]



窒素雰囲気下、化合物35-3 (1.0 eq., 1.61 g, 1.43 mmol) として計算) のDMF (15 mL) 溶液に室温下で炭酸セシウム (1.3 eq., 658 mg, 1.87 mmol) およびチオフェノール (1.3 eq., 190 μ L, 1.86 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。水 (15 mL) を加えた後、ヘキサン (7.5 mL) / 酢酸エチル (22.5 mL) 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 (100 mL) 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 (1.98 g) 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30 g, 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 (1.15 g, 収率87%) を得た。

[0621] 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181BW]

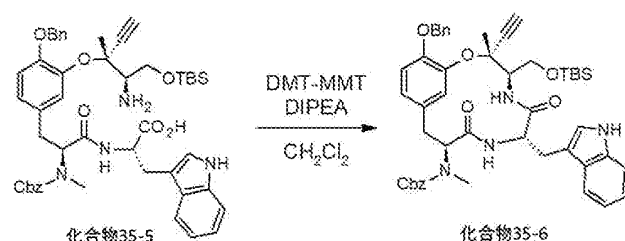


化合物35-4 (1.0 eq., 1.15 g, 1.34 mmol) のTHF (8 mL) / メタノール (4 mL) / 水 (4 mL) 混合液に室温下で水酸化リチウム (3.1 eq., 100 mg, 4.17 mmol) を加え、室温

で3時間攪拌した。反応液に1 N塩酸水溶液(2.5 mL)を加え、pHを7にした後、水(10 mL)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(10 mL)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(30 mL)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(1.09 g, 粗収率96%)を得た。

[0622] 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。

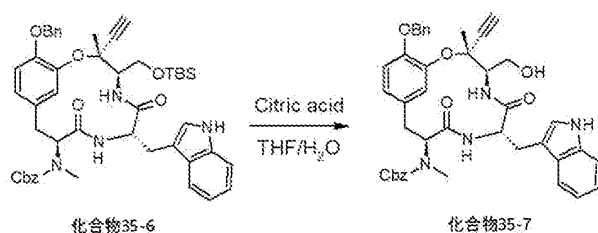
[化181BX]



化合物35-5(1.0 eq., 1.09 g, 1.29 mmol)のジクロロメタン(33 mL)溶液を室温で、DMT-MMT(2.0 eq., 850 mg, 2.59 mmol)およびDIPEA(2.0 eq., 440 μ L, 2.59 mmol)のジクロロメタン(109 mL)溶液に約120 μ L/minで4.5時間かけて滴下した後、室温で19時間攪拌した。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(20 mL)を加え、1 N塩酸水溶液(20 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL)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(1.24 g)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30 g, 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(237 mg, 収率22%)を得た。

[0623] 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。

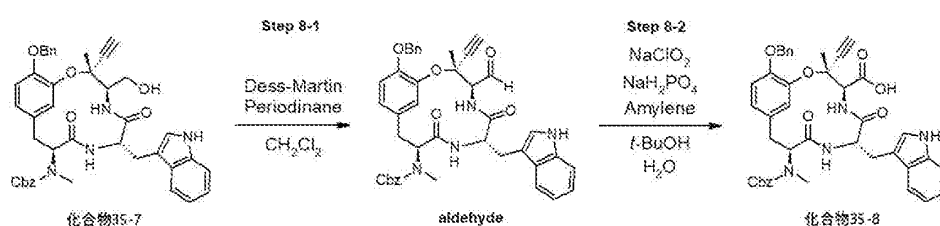
[化181BY]



窒素雰囲気下、化合物35-6 (1.0 eq., 237 mg, 286 μ mol) のTHF (4 mL) / 水 (2 mL) 混合液に室温でクエン酸 (10.0 eq., 550 mg, 2.86 mmol) 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 (10 mL) を加えてクエンチした後、酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (227 mg) 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 g, 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 (187 mg, 91%) を得た。

[0624] 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181BZ]



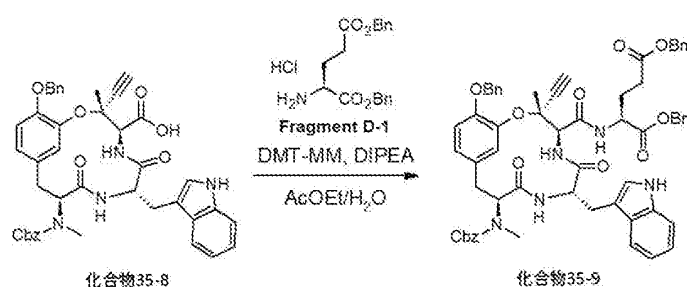
窒素雰囲気下、化合物35-7 (1.0 eq., 187 mg, 261 μ mol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に室温下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 167 mg, 394 μ mol) を加え、室温で1時間撹拌した。20%亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、ジクロロメタン (10 mL) で3

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（30 mL）で1回分液洗浄した後、この洗液をジクロロメタン（10 mL）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（197 mg、粗収率106%）を得た。

[0625] Aldehyde（1.0 eq., 197 mg, 261 μmol ）として計算）の t-ブチルアルコール（1.8 mL）／アミレン（0.6 mL）混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.5 eq., 144 mg, 923 μmol ）および80%亜塩素酸ナトリウム（4.5 eq., 134 mg, 1.18 mmol）の水（0.6 mL）溶液を加え、室温で30分間攪拌した。水（10 mL）を加えた後、酢酸エチル（10 mL）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（30 mL）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（201 mg）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 g、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（121 mg, 64%）を得た。

[0626] 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181CA]

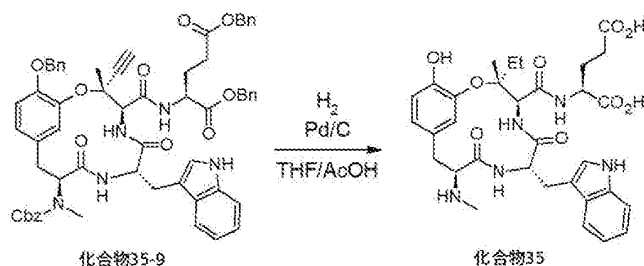


窒素雰囲気下、化合物35-8（1.0 eq., 121 mg, 166 μmol ）の酢酸エチル（1.4 mL）／水（0.6 mL）混合液に、室温下で L-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1, 1.5 eq., 90 mg, 247 μmol ）、氷冷下で DIPEA（2.5

eq., 70 μ L, 412 μ mol) およびDMT-MM (1.7 eq., 80 mg, 289 μ mol) を加え、氷冷下で3時間攪拌した。酢酸エチル (10 mL) を加えた後、1 N塩酸水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (170 mg) 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5 g, ヘキサン/酢酸エチル=75/25~25/75、2回目: NH₂シリカゲル10 g, 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 (29 mg, 17%) を得た。

[0627] 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181CB]



窒素雰囲気下、化合物35-9 (1.0 eq., 29 mg, 27.9 μ mol) のTHF (0.5 mL) /酢酸 (0.5 mL) 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%含水晶, 4.3 mg) を加え、系内を水素置換後、室温で20時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 4.9 mg) を追加し、系内を水素置換後、室温で20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、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、0.45 μ m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 (18 mg) 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6 g, 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。

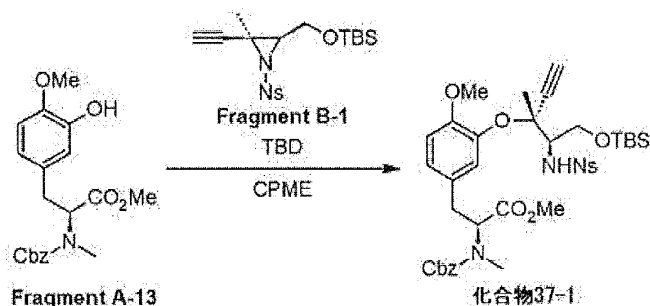
$[M+H]^+ = 638.27$

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。

[0628] (実施例2912:化合物37の合成)

[0629] 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。

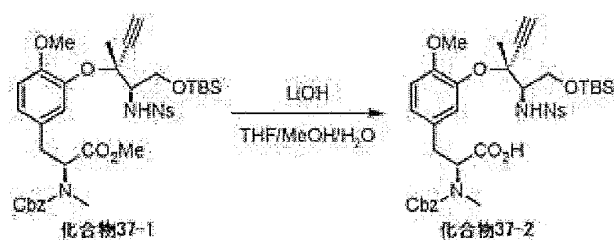
[化181CB4]



[0630] Fragment A-13 (1.0 eq., 2.37 g, 6.35 mmol) のCPME (16 mL) 溶液に氷冷下でTBD (1.05 eq., 929 mg, 6.68 mmol) を加え、そこにFragment B-1 (1.4 eq., 3.76 g, 9.16 mmol) のCPME (16 mL) 溶液を35分間かけて滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して褐色粘状の粗体(7.82 g)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150 g, 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(4.17 g, 収率84%)を得た。

[0631] 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。

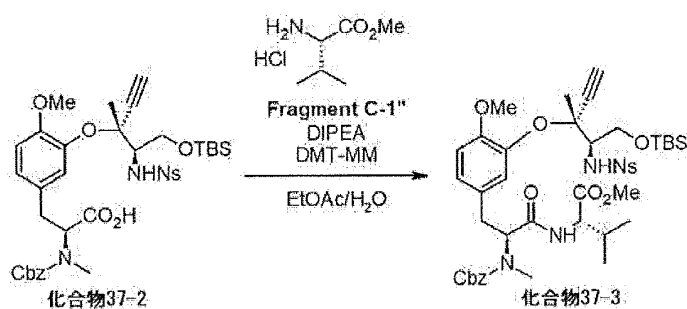
[化181CB5]



[0632] 化合物37-1 (1.0 eq., 4.12 g, 5.25 mmol) のTHF (26 mL) /メタノール (13 mL) /水 (13 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (3.0 eq., 378 mg, 15.8 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に1 N塩酸水溶液 (9 mL) を加えてpHを7にした後、反応液に酢酸エチル (40 mL) を加え、水 (20 mL) で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) 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 (4.35 g, quant.) を得た。

[0633] 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181CB6]

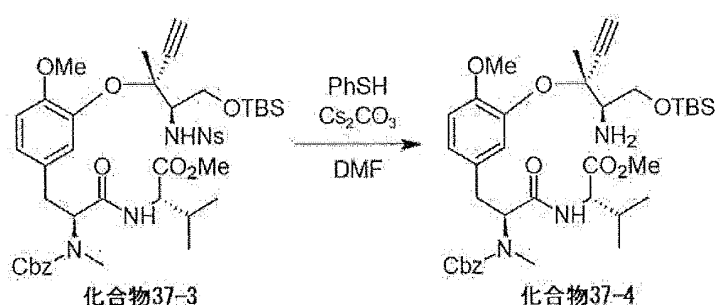


[0634] 化合物37-2 (1.0 eq., 1.07 g, 1.39 mmolとして計算) の酢酸エチル (14 mL) /水 (4.2 mL) 混合液に、室温でL-バリン-OMe塩酸塩 (1.5 eq., 350 mg, 2.09 mmol)、DIPEA (1.7 eq., 402 μ L, 2.36 mmol) およびDMT-

MM (1.7 eq., 654 mg, 2.36 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.21 g, 粗収率99%) を得た。

[0635] 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。

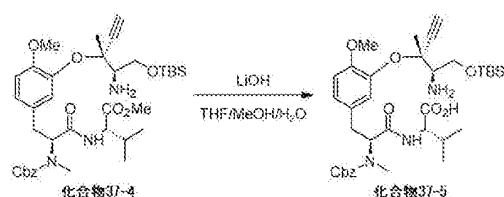
[化181CB7]



窒素雰囲気化、化合物37-3 (1.0 eq., 1.22 g, 1.38 mmol) のDMF (14 mL) 溶液に、室温で炭酸セシウム (3.0 eq., 1.35 g, 4.13 mmol) およびチオフェノール (3.0 eq., 421 μ L, 4.13 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液にヘキサン (10 mL) / 酢酸エチル (30 mL) 混合液を加え、水 (20 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム (10 mL) 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 (1.34 g) 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20 g, 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 (833 mg, 収率87%) を得た。

[0636] 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。

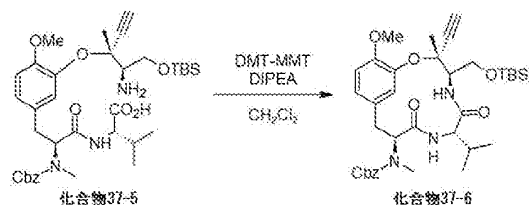
[化181CB8]



[0637] 化合物37-4 (1.0 eq., 822 mg, 1.18 mmol) のTHF (6 mL) /メタノール (3 mL) /水 (3 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (3.0 eq., 85.0 mg, 3.55 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に1 N塩酸水溶液 (1.5 mL) を加えてpHを7にした。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) 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 (764 mg, 粗収率95%) を得た。

[0638] 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181CB9]

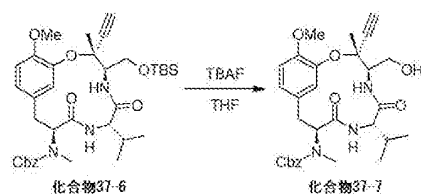


[0639] 化合物37-5 (1.0 eq., 699 mg, 1.02 mmol) のジクロロメタン (42 mL) 溶液を室温で、DMT-MMT (2.0 eq., 671 mg, 2.04 mmol) およびDIPEA (2.0 eq., 348 μ L, 2.05 mmol) のジクロロメタン (70 mL) 溶液に約40 μ L / minで滴下し、同温で19.5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、硫酸マグネシ

ウムをろ別し、減圧濃縮して粗体を得た。化合物 37-5 (50.3 mg, 73.5 μmol) 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 (789 mg) 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 30 g, ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 59/41、2 回目: NH_2 シリカゲル 5 g, ヘキサン/酢酸エチル = 75/25 ~ 0/100、3 回目: 順相シリカゲル 5 g, 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 (234 mg, 収率 32%) を得た。

[0640] 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。

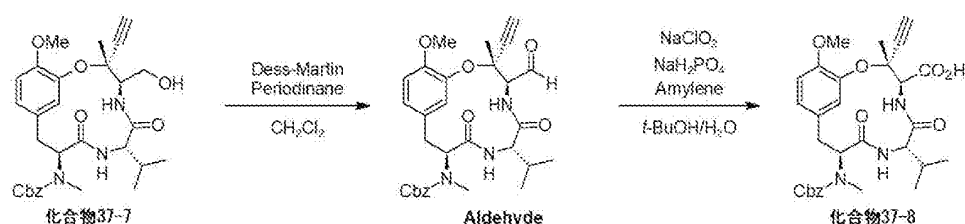
[化181CB10]



[0641] 化合物 37-6 (1.0 eq., 231 mg, 0.348 mmol) の THF (3.5 mL) 溶液に、室温で TBAF (1 M in THF, 2.0 eq., 695 μL , 0.695 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で 3 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (211 mg) 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 10 g, 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 (144 mg, 収率 75%) を得た。

[0642] 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181CB11]

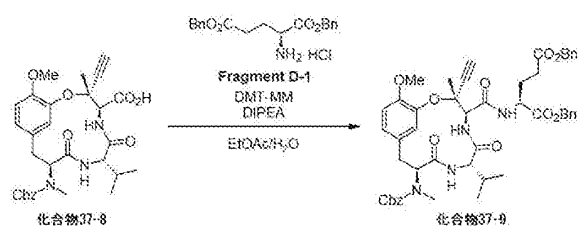


窒素雰囲気下、化合物37-7 (1.0 eq., 139 mg, 0.252 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 161 mg, 0.379 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.0 eq., 107 mg, 0.252 mmol) を追加し、室温で1.5時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) の混合液を加え、酢酸エチル (20 mL) で1回分液抽出した。有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) / 飽和重曹水 (5 mL) 混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (132 mg, 粗収率95%) を得た。

[0643] Aldehyde (1.0 eq., 131 mg, 0.238 mmol) のアミレン (1 mL) / t-ブチルアルコール (4 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.4 eq., 127 mg, 0.816 mmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 121 mg, 1.07 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (143 mg, 粗収率106%) を得た。

[0644] 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。

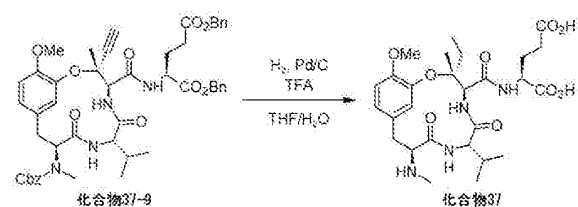
[化181CB12]



[0645] 化合物37-8 (1.0 eq., 138 mg, 0.238 mmol)として計算)の酢酸エチル (1.4 mL) / 水 (0.42 mL) 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, 1.5 eq., 130 mg, 0.357 mmol) を加えた。氷冷下でDIPEA (2.4 eq., 97.2 μ L, 0.572 mmol) を加えて30分間攪拌した後、DMT-MM (1.7 eq., 113 mg, 0.408 mmol) 加え、同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (250 mg) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (NH₂シリカゲル 6 g, 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 (155 mg, 収率75%) を得た。

[0646] 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181CB13]



窒素雰囲気下、化合物37-9 (1.0 eq., 154 mg, 0.176 mmol) のTHF (3 mL) / 水 (0.3 mL) 混合液に室温でTFA (5.0 eq., 67.1 μ L, 0.877 mmol) を加え、同温で40分

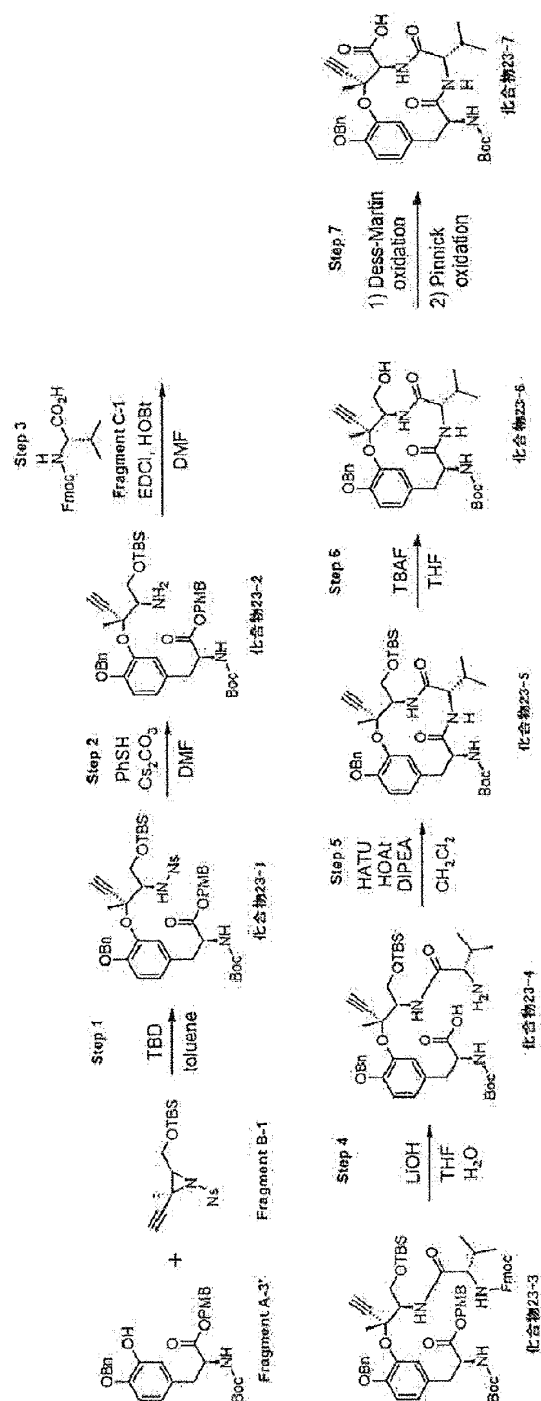
間攪拌した。10%パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ，50%含水品，15.4 mg）を加え、系内を水素置換後、同温で16時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を0.45 μmのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮して白色固体の粗体（137 mg）を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル10 g，水／アセトニトリル＝95／5～81／19）した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物37のTFA塩（50.1 mg，収率51%，純度99.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.89–6.85 (m, 3H), 4.71 (d, $J=9.6$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.79 (d, $J=6.4$ Hz, 6H) .

[0647] （実施例29J：化合物39の合成）

[0648]

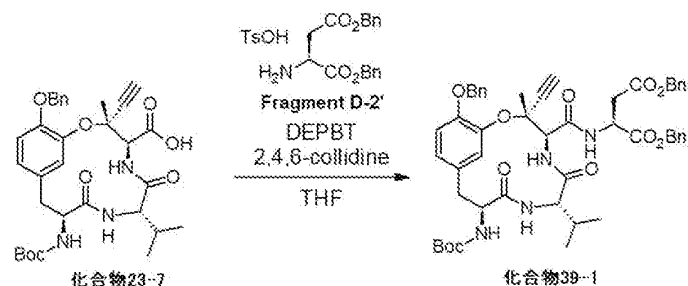
[化181CC]



[0649] 化合物 23-7 の合成は実施例 28 に記載の通りに行った。

[0650] 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。

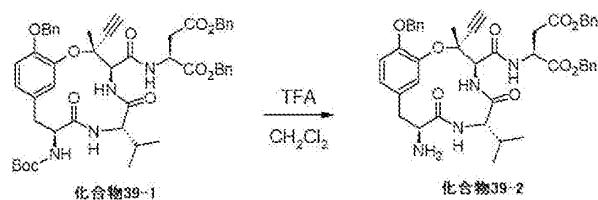
[化181CE]



窒素雰囲気下、化合物 23-7 (1.0 eq., 201 mg, 339 μ mol) 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', 1.6 eq., 255 mg, 524 μ mol) の THF (4 mL) 溶液に、氷冷下で DEPBT (1.5 eq., 154 mg, 516 μ mol) および 2,4,6-コリジン (3.1 eq., 140 μ L, 1.06 mmol) を加え、氷冷下で 8 時間攪拌した後、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えた後、酢酸エチル (5 mL) 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 (15 mL) / 飽和塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) 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 (524 mg) 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: NH₂シリカゲル 8 g, ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 ~ 10/90、2 回目: 順相シリカゲル 10 g, 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 (51 mg, 収率 17%) を得た。

[0651] 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。

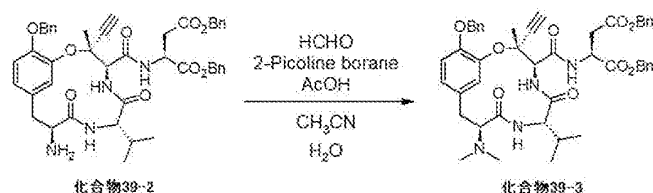
[化181CF]



窒素雰囲気下、化合物 39-1 (1.0 eq., 51 mg, 57 μ mol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下で TFA (23.0 eq., 100 μ L, 1.31 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えた後、酢酸エチル (5 mL) 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 (10 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (45 mg、粗収率 100%) を得た。

[0652] 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。

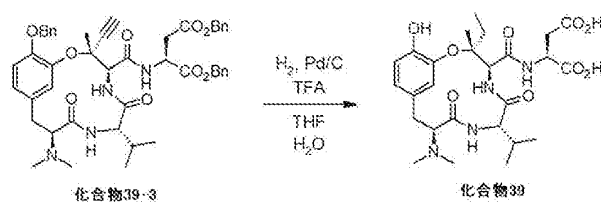
[化181CG]



化合物 39-2 (1.0 eq., 45 mg, 57 μ mol として計算) のアセトニトリル (400 μ L) / 水 (200 μ L) 混合液に、室温下で 37%ホルムアルデヒド水溶液 (10.8 eq., 50 μ L, 616 μ mol) および酢酸 (2.2 eq., 7 μ L, 122 μ mol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次に氷冷下で、2-ピコリンボラン (2.5 eq., 15 mg, 142 μ mol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加えた後、酢酸エチル (5 mL) 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 (10 mL) 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 (29 mg) 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 g, 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 (26 mg, 2 段階収率 57%) を得た。

[0653] 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181CH]



窒素雰囲気、化合物39-3（1.0 eq.，26 mg，32 μ mol）のTHF（2 mL）／水（100 μ L）混合液に、室温下でTFA（4.0 eq.，10 μ L，131 μ mol）を加え、同温で2時間攪拌した。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%含水晶，3 mg）を加え、系内を水素置換後、室温で2時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体（24 mg）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12 g，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（8.0 mg，収率37%，純度93%）を得た。

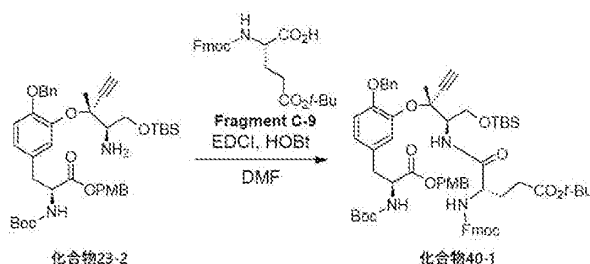
[0654] $^1\text{H-NMR}$ （400 MHz， D_2O ） δ 6.81–6.76（m，3H），4.45（dd， $J=7.4$ ，5.0 Hz，1H），3.93（d， $J=10.4$ Hz，1H），3.82（dd， $J=11.6$ ，5.2 Hz，1H），3.29（dd， $J=12.4$ ，5.2 Hz，1H），2.86（br s，1H），2.81–2.65（m，3H），1.99–1.90（m，1H），1.76–1.66（m，1H），1.57–1.46（m，4H），0.93（t， $J=7.2$ Hz，3H），0.69（d， $J=6.8$ Hz，3H），0.59（d， $J=6.8$ Hz，3H）。

[0655] （実施例29K：化合物40の合成）

化合物40を合成した。

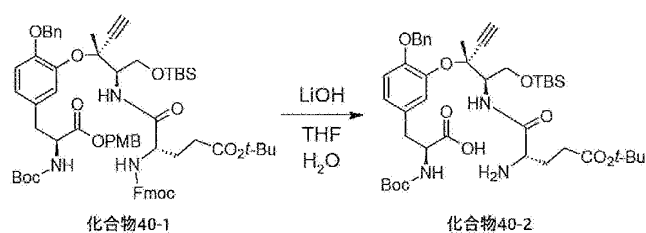
[0656] 合成は以下の通りに行った。

[化181CI]



窒素雰囲気下、化合物23-2 (1.0 eq., 1.02 g, 1.39 mmol) として計算) および5-t-Bu-N-Fmoc-L-アスパラギン酸 (Fragment C-9, 1.2 eq., 697 mg, 1.64 mmol) のDMF (14 mL) 溶液に室温でHOBt・H₂O (1.2 eq., 251 mg, 1.63 mmol) およびEDCI (1.2 eq., 312 mg, 1.63 mmol) を加え、同温で19時間攪拌した。ヘキサン (5 mL) / 酢酸エチル (15 mL) 混合液を加えた後、水 (10 mL) 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 (1.59 g, 粗収率100%) を得た。

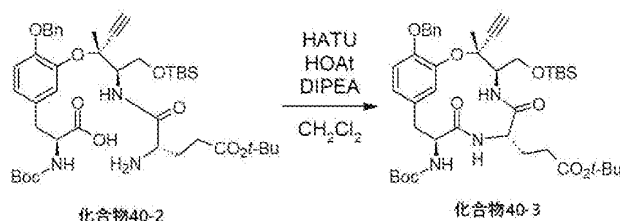
[0657] [化181CJ]



窒素雰囲気下、化合物40-1 (1.0 eq., 1.59 g, 1.39 mmol) のTHF (10 mL) / 水 (5 mL) 混合液に水酸化リチウム (3.9 eq., 130 mg, 5.44 mmol) を室温に加え、同温で2.5時間攪拌した。氷冷下で2N塩酸水溶液 (1.8 mL) を加えた後、酢酸エチル (10 mL) で1回、酢酸エチル (5 mL) 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 (2.36 g) 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 17.8 g, 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 (601 mg, 2段階収率 54%) を得た。

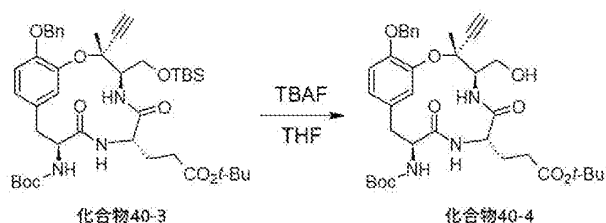
[0658] [化181CK]



化合物 40-2 (1.0 eq., 601 mg, 754 μ mol) のジクロロメタン (15 mL) 溶液を、HATU (2.0 eq., 576 mg, 1.52 mmol)、HOAt (2.0 eq., 206 mg, 1.52 mmol) および DIPEA (2.0 eq., 250 μ L, 1.47 mmol) のジクロロメタン (380 mL) 溶液に室温で 2.5 時間かけて滴下した後、同温で 2.5 時間攪拌した。反応液を 50 mL 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 (50 mL) を加え、酢酸エチル (75 mL) で 1 回、酢酸エチル (30 mL) 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 (30 mL) で 1 回、水 (20 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (758 mg) 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 7.9 g, 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 (254 mg, 見かけ収率 43%, 約 25% のジアステレオマー含有) を得た。

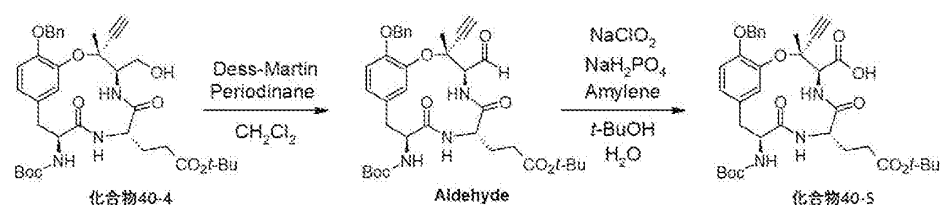
[0659]

[化181CL]



窒素雰囲気下、化合物40-3 (1.0 eq., 254 mg, 325 μ mol, 約25%のジアステレオマー含有) のTHF (3 mL) 溶液に氷冷下でTBAF (1M in THF, 1.5 eq., 500 μ L, 500 μ mol) を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) で分液抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) で3回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (243 mg) を得た。粗体をヘキサン (2.7 mL) / 酢酸エチル (0.3 mL) 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 (207 mg, 収率95%, 約25%のジアステレオマー含有) を得た。

[0660] [化181CM]

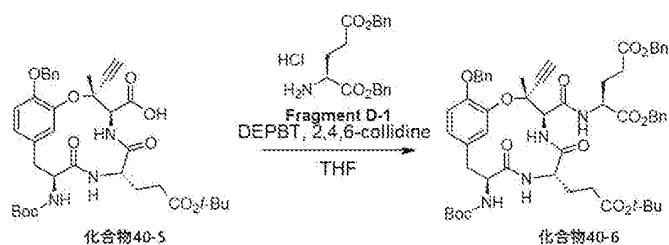


窒素雰囲気下、化合物40-4 (1.0 eq., 207 mg, 310 μ mol, 約25%のジアステレオマー含有) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 198 mg, 466 μ mol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) 混合液を加えた後、酢酸エチル (15 mL) で分液抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) で2回、水 (3 mL) で1回、飽和

塩化ナトリウム水溶液（2 mL）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（196 mg）を得た。

Aldehyde（1.0 eq.，196 mg，310 μ molとして計算）のt-ブチルアルコール（1.5 mL）／アミレン（0.7 mL）混合液にリン酸二水素ナトリウム二水和物（3.5 eq.，169 mg，1.08 mmol）および80%亜硫酸ナトリウム（4.6 eq.，160 mg，1.41 mmol）の水（0.7 mL）溶液を室温で滴下し、同温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（3 mL）を加え、酢酸エチル（5 mL）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（233 mg）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4.3 g，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（74.8 mg，収率35%）を得た。

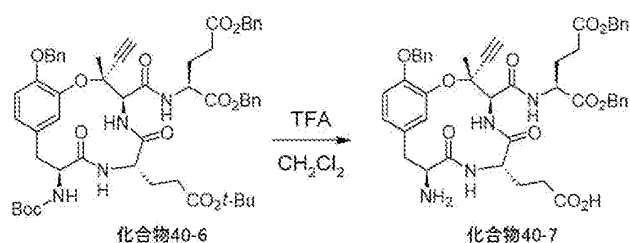
[0661] [化181CN]



窒素雰囲気下、化合物40-5（1.0 eq.，116 mg，170 μ mol）およびL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩（Fragment D-1，1.5 eq.，93.8 mg，257 μ mol）のTHF（1.7 mL）溶液に氷冷下で2，4，6-トリジン（3.1 eq.，70 μ L，531 μ mol）およびDEPBT（1.5 eq.，78.0 mg，261 μ mol）を加え、氷冷下で6時間攪拌した後、室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（2 mL）を加えた後、酢酸エチル（

8 mL) で 1 回、酢酸エチル (5 mL) 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 (3 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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 (244 mg) 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: NH₂シリカゲル 4.1 g, ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1、2 回目: 順相シリカゲル 5.7 g, 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 を (45.3 mg, 収率 27%) を得た。

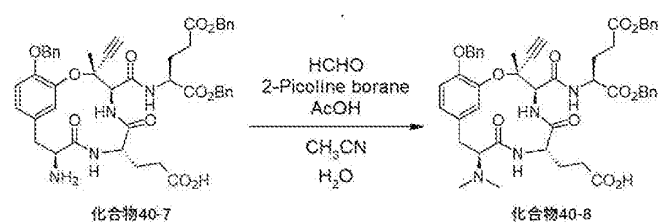
[0662] [化181C0]



窒素雰囲気下、化合物 40-6 (1.0 eq., 45.3 mg, 45.8 μmol) のジクロロメタン (400 μL) 溶液に、室温で TFA (14 eq., 50 μL , 653 μmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。氷冷下で TFA (7.1 eq., 25 μL , 327 μmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、酢酸エチル (4 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を水 (1 mL) で 1 回分液洗浄した後、水層を酢酸エチル (5 mL) 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 (44.9 mg, 粗収率 118%) を得た。

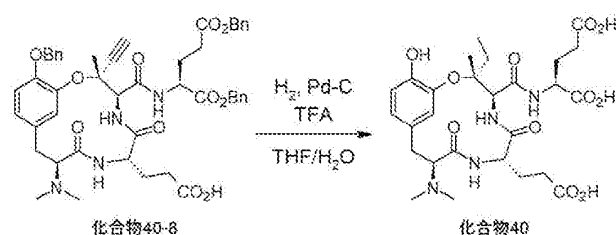
[0663]

[化181CP]



化合物40-7 (1.0 eq., 45.3 mg, 45.8 μmol) のアセトニトリル (300 μL) / 水 (150 μL) 混合液に、室温で酢酸 (2.0 eq., 5.3 μL , 92.7 μmol) および37%ホルムアルデヒド水溶液 (1.0 eq., 34.3 μL , 465 μmol) を加え、室温で30分間攪拌した。次に氷冷下で2-ピコリンボラン (2.6 eq., 12.5 mg, 117 μmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 μL) を加え、酢酸エチル (5 mL) 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 (42.1 mg) 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5.7 g, 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 (23.8 mg, 2段階収率60%) を得た。

[0664] [化181CQ]



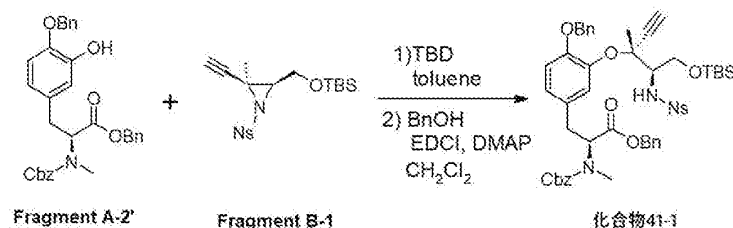
窒素雰囲気下、化合物40-8 (1.0 eq., 36 mg, 0.042 mmol) のTHF (1440 μL) / 水 (72 μL) 混合液に、室温でTFA (5.0 eq., 16 μL , 0.209 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 3.6 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で23.5

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。

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.48–4.39 (m, 2H), 3.92 (dd, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J=12.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.01 (brs, 6H), 2.88 (t, $J=12.0$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0666] (実施例29M2：化合物41および42の合成)

[化181CQ2]

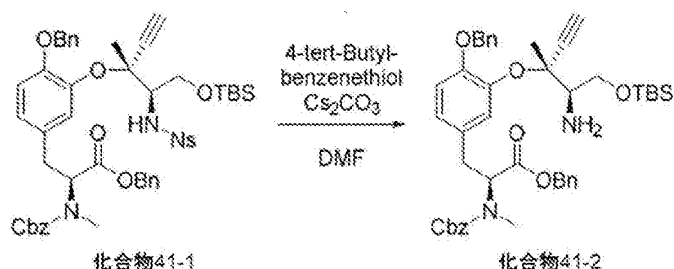


[0667] 窒素雰囲気下、Fragment A-2' (1.05 eq., 4.00 g, 酢酸エチル1.1wt%含有, 7.53 mmol) および Fragment B-1 (1.0 eq., 2.94 g, 7.16 mmol) のトルエン (72 mL) 溶液に、室温でTBD (1.05 eq., 1.05 g, 7.54 mmol) を加えて21時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液 (30 mL) を加えて分液洗浄し、有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) で2回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して黄色粘体として化合物41-1と化合物41-1の脱

Bn体の混合物（7.28 g）を得た。

- [0668] 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（1.0 eq., 7.28 g, 7.16 mmolとして計算）のジクロロメタン（30 mL）溶液に室温でベンジルアルコール（0.2 eq., 0.15 g, 1.39 mmol）、DMAP（0.05 eq., 44 mg, 0.36 mmol）およびEDCI（0.2 eq., 0.27 g, 1.41 mmol）を加え、同温で1時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液（30 mL）／5%塩化ナトリウム水溶液（20 mL）に混合液で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（30 mL）で1回、5%塩化ナトリウム水溶液（30 mL）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（7.67 g）を2回フラッシュシリカゲルラム精製（順相シリカゲル40 g, 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（5.56 g, 酢酸エチル 2.3 wt%含有, 換算収率81%）を得た。

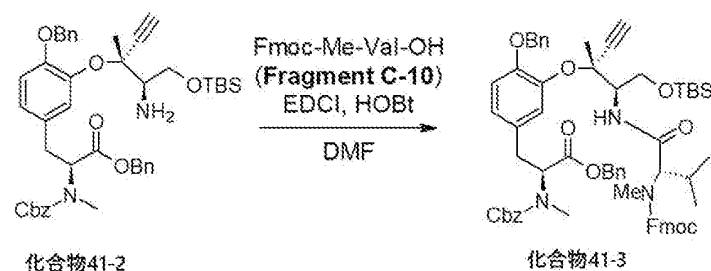
[化181CQ3]



- [0669] 窒素雰囲気下、化合物41-1（1.0 eq., 1.00 g, 酢酸エチル 2.3 wt%含有, 1.04 mmol）のDMF（5 mL）溶液に室温で4-tert-ブチルベンゼンチオール（3.0 eq., 0.52 g, 3.13 mmol）および炭酸セシウム（3.0 eq., 1.02 g, 3.13 mmol）を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液にトルエン（20 mL）を加え、水（20 mL）で1回、5%炭酸カリウム水溶液（20 mL）／5%塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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

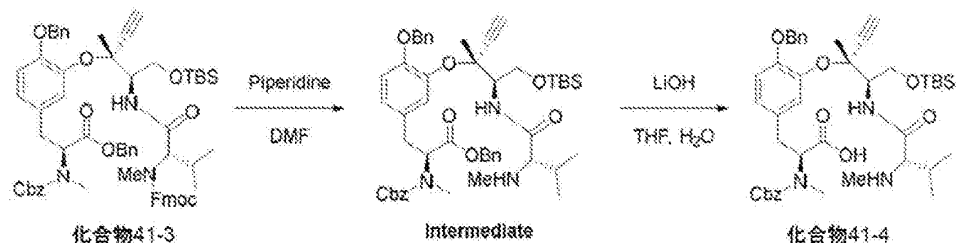
体 (1.37 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル, 25 g, ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 0/100) し、淡黄色油状物として化合物 41-2 (0.76 g, 酢酸エチル 3.0 wt % 含有, 換算収率 94 %) を得た。

[化181CQ4]



[0670] 窒素雰囲気下、化合物 41-2 (1.0 eq., 660 mg, 酢酸エチル 3.0 wt % 含有, 0.85 mmol) の DMF (6.6 mL) 溶液に N-Fmoc-N-メチル-L-バリン (Fragment C-10, 1.5 eq., 0.45 g, 1.27 mmol)、EDCI (1.5 eq., 0.25 g, 1.30 mmol) および HOBT · H₂O (1.5 eq., 0.20 g, 1.31 mmol) を加え、室温で 19.5 時間攪拌した。反応液に トルエン (15 mL) を加え、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) 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 (0.99 g) を得た。

[化181CQ5]

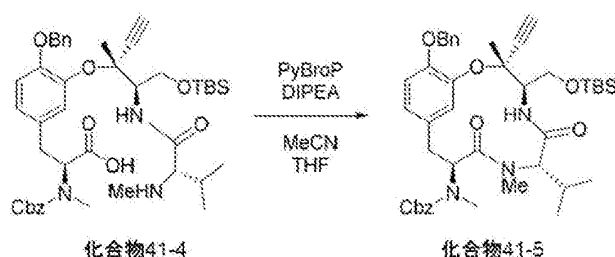


[0671] 窒素雰囲気下、化合物 41-3 (1.0 eq., 0.99 g, 0.85 m

molとして計算)のDMF(10 mL)溶液にピペリジン(0.5 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液にトルエン(20 mL)を加え、5%クエン酸水溶液(20 mL)で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液(20 mL)で1回、5%塩化ナトリウム水溶液(20 mL)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(0.92 g)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=90/10~0/100)し、淡黄色粘体としてIntermediate(700 mg, 酢酸エチル5.0 wt%含有, 化合物41-2から2段階の換算収率90%)を得た。

[0672] 窒素雰囲気下、Intermediate(1.0 eq., 800 mg, 酢酸エチル5.0 wt%含有, 0.88 mmol)のTHF(4 mL)/水(2 mL)混合液に水酸化リチウム一水和物(2.0 eq., 74 mg, 1.76 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷して5%クエン酸水溶液(10 mL)を加え、酢酸エチル(10 mL)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(10 mL)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(780 mg)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、淡黄色アモルファスとして化合物41-4(688 mg, 酢酸エチル3.8 wt%, 酢酸0.1 wt%含有, 換算収率97%)を得た。

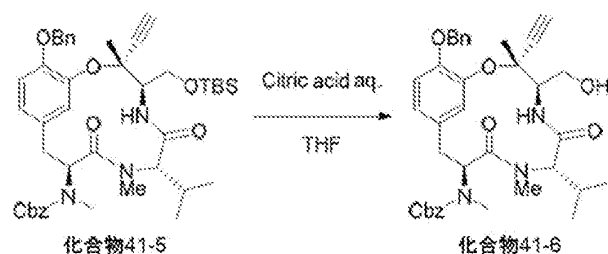
[化181CQ6]



[0673] 窒素雰囲気下、PyBrOP(5.0 eq., 1.54 g, 3.30 mmol)

o l) のアセトニトリル (6.48 mL) 溶液に室温で D I P E A (1.0 eq., 0.85 g, 6.58 mmol) を加えた。外温 50°C で化合物 41-4 (1.0 eq., 529 mg, 酢酸エチル 3.8 wt %, 酢酸 0.1 wt % 含有, 0.66 mmol) のアセトニトリル (6.3 mL) / T H F (6.3 mL) 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 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) で 1 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.65 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル 100 g, 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 (113 mg, 酢酸エチル 1.3 wt % 含有, 換算収率 22 %) を得た。

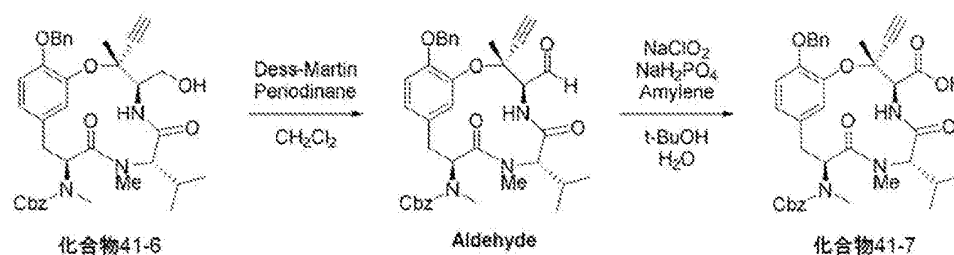
[化181CQ7]



[0674] 窒素雰囲気下、化合物41-5 (1.0 eq., 0.178 mmol) の THF (1 mL) / 水 (0.5 mL) 混合液にクエン酸 (10.0 eq., 343 mg, 1.79 mmol) を加え、室温で15.5時間攪拌した後、外温40°Cで4.5時間攪拌した。反応液を放冷した後、酢酸エチル (3 mL) を加え、水 (3 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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 (136 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル1

0 g, 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 (92 mg, 酢酸エチル 2.1 wt % 含有, 換算収率 78%) を得た。

[化181CQ8]

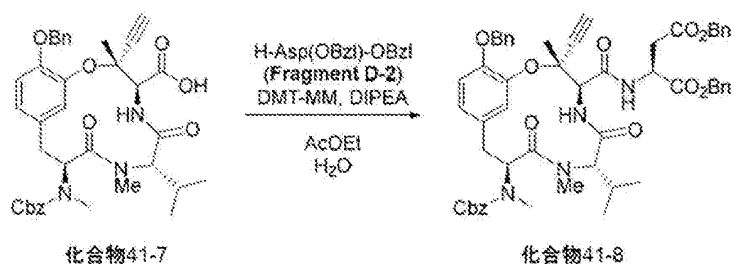


[0675] 窒素雰囲気下、化合物41-6 (1.0 eq., 92 mg, 酢酸エチル 2.1 wt % 含有, 0.14 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 89 mg, 0.21 mmol) を加えて3時間攪拌した後、さらに室温で14時間攪拌した。室温でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 89 mg, 0.21 mmol) を加え、同温でさらに2.5時間した。反応液を氷冷し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL) を加えて酢酸エチル (6 mL) で1回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (6 mL) 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 (102 mg) を得た。

[0676] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 102 mg, 0.14 mmolとして計算) のt-ブチルアルコール (2 mL) /アミレン (0.5 mL) /水 (0.5 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 77 mg, 0.49 mmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 71 mg, 0.63 mmol) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (6 mL) を加え、5%塩化ナトリウム水溶液 (6 mL) 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 (114 mg) 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＝90／10／0～0／100／0～0／80／20）し、淡黄色アモルファスとして化合物 41-7（93 mg，酢酸エチル 4.3 wt % 含有，化合物 41-6 から 2 段階の換算収率 97 %）を得た。

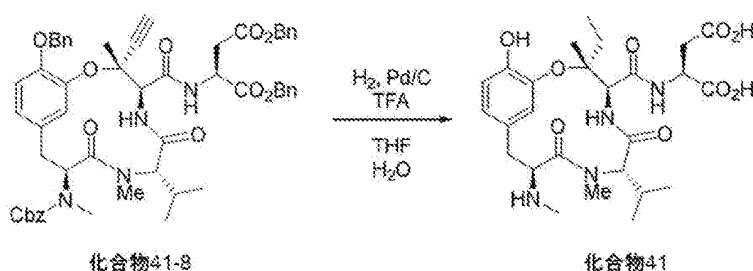
[化181CQ9]



[0677] 窒素雰囲気下、化合物 41-7（1.0 eq.，20 mg，酢酸エチル 4.3 wt % 含有，0.029 mmol）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-2，1.5 eq.，15 mg，0.043 mmol）の酢酸エチル（200 μ L）／水（60 μ L）混合液に、氷冷下で DIPEA（2.5 eq.，12.4 μ L，0.073 mmol）および DMT-MM（15.1 % 含水，1.7 eq.，14 mg，0.051 mmol）を加えて 3 時間攪拌した後、さらに室温で 14.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル（1 mL）を加え、5 % クエン酸水溶液（1 mL）で 1 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液（1 mL）で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液（1 mL）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（25 mg）を得た。

[0678] 同様の操作で化合物 41-7（20 mg）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 10 g，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（49 mg，不純物 8.9 %，酢酸エチル 0.4 wt % 含有，換算収率 80 %）を得た。

[化181CQ10]



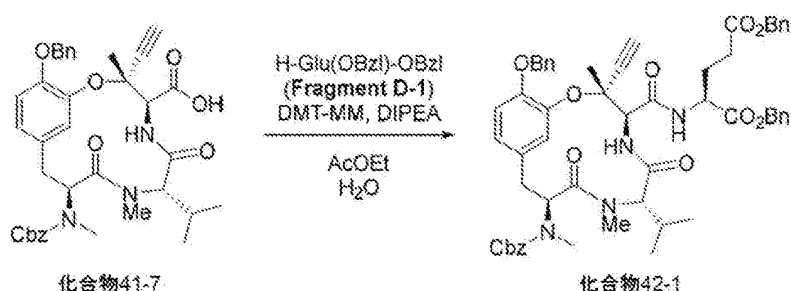
[0679] 窒素雰囲気下、化合物41-8 (1.0 eq., 26 mg, 不純物8.9%, 酢酸エチル0.4 wt%含有, 0.025 mmol) のTHF (1 mL) / 水 (50 μ L) 混合液に、室温でTFA (2.0 eq., 3.8 μ L, 0.050 mmol) および10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 2.6 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で26時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別後、ろ液を減圧濃縮して粗体 (34 mg) を得た。

[0680] 同様の操作で化合物41-8 (20 mg) 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30 g, 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 (23.4 mg, 収率80%, 純度97.7%) を得た。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.94–6.87 (m, 2H), 6.58 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.93–4.90 (m, 1H), 4.72 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.68–4.65 (m, 2H), 3.31 (dd, $J=14.0, 4.4$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J=7.2$ Hz, 6H) .

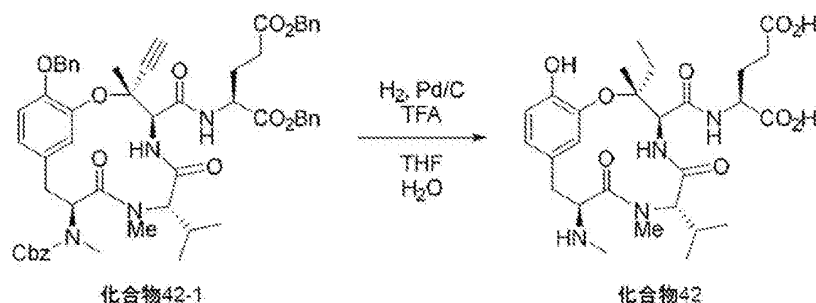
[0682]

[化181CQ11]



[0683] 窒素雰囲気下、化合物41-7 (1.0 eq., 51 mg, 酢酸エチル 4.3 wt % 含有, 0.074 mmol) 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, 1.5 eq., 41 mg, 0.113 mmol) の酢酸エチル (500 μ L) / 水 (150 μ L) 混合液に、氷冷下でDIPEA (2.5 eq., 32 μ L, 0.188 mmol) およびDMT-MM (15.1% 含水, 1.7 eq., 41 mg, 0.126 mmol) を加えて3時間攪拌した後、さらに室温で20時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (2 mL) を加え、5%クエン酸水溶液 (2 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (94 mg) 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=70/30~50/50) し、淡黄色アモルファスとして化合物42-1 (76 mg, 不純物13.4% 含有, 換算収率92%) を得た。

[化181CQ12]



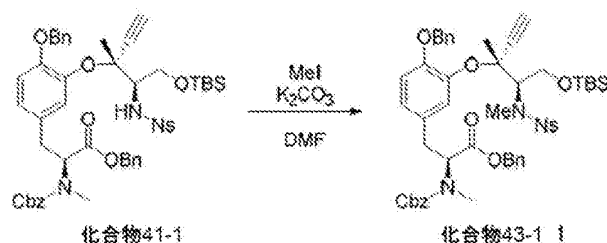
[0684] 窒素雰囲気下、化合物42-1 (1.0 eq., 64 mg, 不純物13.

4%含有, 0.057 mmol) のTHF (2 mL) / 水 (100 μ L) 混合液に、室温でTFA (2.0 eq., 8.8 μ L, 0.115 mmol) 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%含水晶, 6.4 mg) 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%含水晶, 6.4 mg) 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 (42 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 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 (21.4 mg, 収率55%, 純度98.6%) を得た。

[0685] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.94–6.87 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.92–4.90 (m, 1H), 4.73 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J=8.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.32 (dd, $J=14.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J=14.0, 8.0$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.82 (t, $J=7.2$ Hz, 6H) .

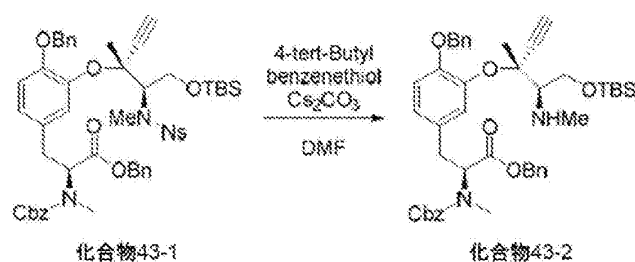
[0686] (実施例29M3: 化合物43および44の合成)

[化181CQ14]



[0687] 窒素雰囲気下、化合物41-1 (1.0 eq., 2.00 g, 酢酸エチル 2.3 wt %含有, 2.09 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に氷冷下で炭酸カリウム (2.0 eq., 0.58 g, 4.20 mmol) およびヨウ化メチル (2.0 eq., 0.59 g, 4.16 mmol) を加え、同温で3時間攪拌した後、室温で14時間攪拌した。反応液にトルエン (30 mL) を加え、5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (2.01 g, 酢酸エチル 3.2 wt %含有, 換算収率98%) を得た。

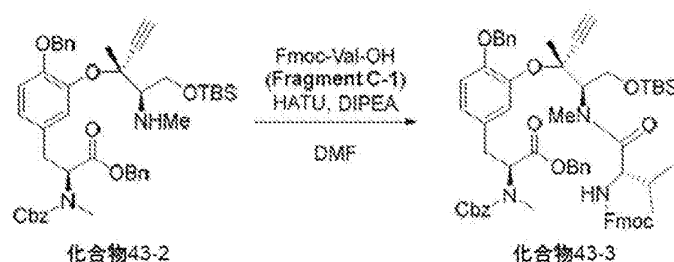
[0688] [化181CQ15]



[0689] 窒素雰囲気下、化合物43-1 (1.0 eq., 2.22 g, 2.26 mmol) のDMF (11 mL) 溶液に室温で炭酸セシウム (3.0 eq., 2.22 g, 6.81 mmol) および4-tert-ブチルベンゼンチオール (3.0 eq., 1.13 g, 6.80 mmol) を加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液にトルエン (30 mL) を加え、水 (30 mL) で1回、5%炭酸カリウム水溶液 (30 mL) / 5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (3.28 g) をフラッシュシリカゲル精製 (順相シリカゲル 25 g, 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 (1.71 g, 酢酸エチル 3.5 wt %含有, 換算収率95%) を得た。

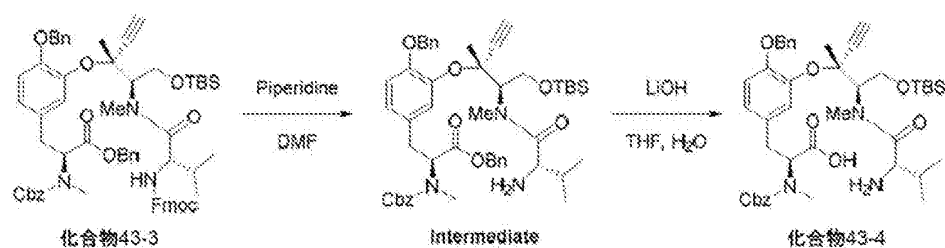
[0690]

[化181CQ16]



[0691] 窒素雰囲気下、化合物43-2 (1.0 eq., 0.76 g, 酢酸エチル 3.5 wt % 含有, 0.96 mmol) のDMF (7.5 mL) 溶液にN-Fmoc-L-バリン (Fragment C-1, 1.5 eq., 0.49 g, 1.44 mmol)、HATU (1.5 eq., 0.55 g, 1.45 mmol) およびDIPEA (3.0 eq., 0.37 g, 2.86 mmol) を加え、室温で16時間撹拌した。反応液にトルエン (20 mL) を加え、5%クエン酸水溶液 (20 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (1.29 g) 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=75/25) し、淡橙色アモルファスとして化合物43-3 (0.99 g, 酢酸エチル及び不純物を含有, 見かけ収率95%) を得た。

[0692] [化181CQ17]

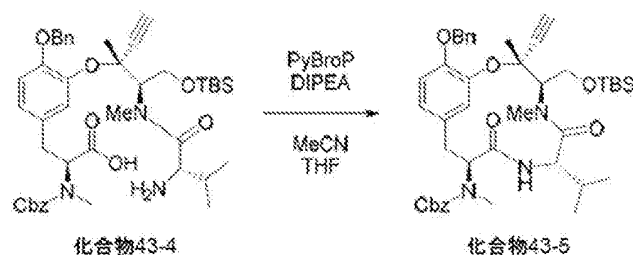


[0693] 窒素雰囲気下、化合物43-3 (1.0 eq., 0.99 g, 酢酸エチル及び不純物を含有, 0.91 mmolとして計算) のDMF (9 mL) 溶液にピペリジン (0.45 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液にト

ルエン（20 mL）を加え、5%クエン酸水溶液（20 mL）で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）で1回、5%塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（0.91 g）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＝90／10～0／100）し、黄色粘体としてIntermediate（729 mg，酢酸エチル3.8 wt%含有，化合物43-2から2段階の換算収率85%）を得た。

[0694] 窒素雰囲気下、Intermediate（1.0 eq.，727 mg，酢酸エチル3.8 wt%含有，0.81 mmol）のTHF（4 mL）／水（2 mL）混合液に水酸化リチウム一水和物（2.4 eq.，82 mg，1.94 mmol）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（10 mL）を加え、酢酸エチル（10 mL）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（10 mL）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（720 mg）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＝90／10／0～0／100／0～0／50／50）し、淡褐色アモルファスとして化合物43-4（657 mg，酢酸エチル3.5 wt%含有，quant）を得た。

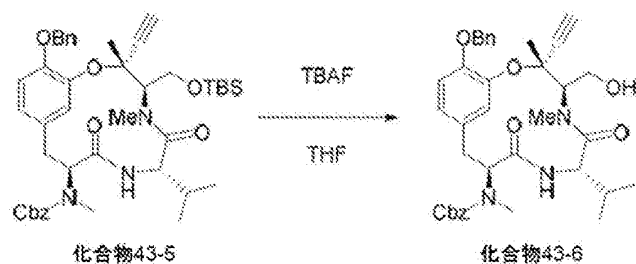
[0695] [化181CQ18]



[0696] 窒素雰囲気下、PyBrop（5.0 eq.，1.89 g，4.05 mmol）のアセトニトリル（797 mL）溶液に室温でDIPEA（10.0 eq.，1.05 g，8.12 mmol）を加えた。外温50°Cで化合物4

3-4 (1.0 eq., 654 mg, 酢酸エチル 3.5 wt % 含有, 0.81 mmol) のアセトニトリル (7.5 mL) / THF (7.5 mL) 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 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮残渣に酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) で 1 回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 1 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (1.46 g) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (順相シリカゲル 100 g, 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 (201 mg, 酢酸エチル 1.1 wt % 含有, 換算収率 32 %) を得た。

[0697] [化181CQ19]

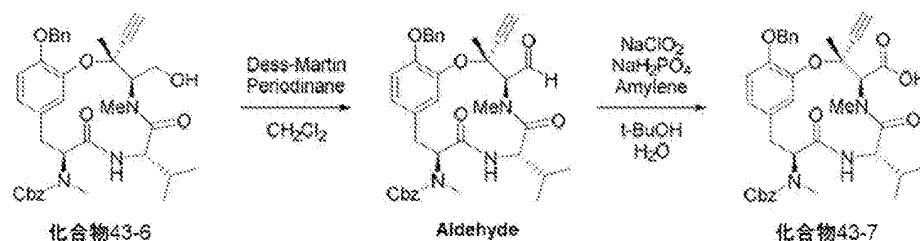


[0698] 窒素雰囲気下、化合物 43-5 (1.0 eq., 189 mg, 酢酸エチル 1.1 wt % 含有, 0.247 mmol) の THF (1.9 mL) 溶液に氷冷下で TBAF (1.1 M in THF, 1.1 eq., 0.247 mL, 0.272 mmol) を加え、同温で 10 分間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液にトルエン (10 mL) を加え、10 % 塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で 3 回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で 1 回分液洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムをろ別し、減圧濃縮して粗体 (164 mg) を得た。

[0699] 同様の操作で化合物 43-5 (10 mg) から得られた粗体 (8 mg) 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 10 g, 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 (165 mg, 酢酸エチル4.9 wt %含有, 換算収率94%)を得た。

[0700] [化,181CQ19]

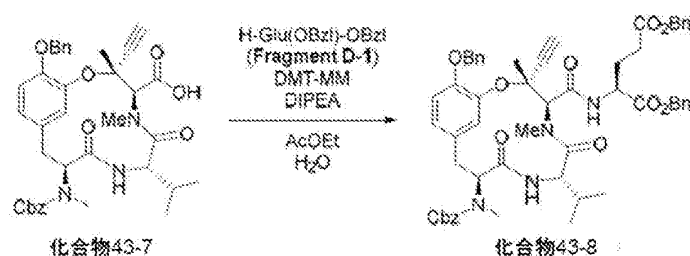


[0701] 窒素雰囲気下、化合物43-6 (1.0 eq., 71 mg, 酢酸エチル4.9 wt %含有, 0.105 mmol) のジクロロメタン (0.6 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 67 mg, 0.158 mmol) を加え、同温で2.5時間攪拌した。デスマーチンペルヨージナン (0.5 eq., 22 mg, 0.052 mmol) を加え、同温でさらに1時間攪拌した後、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) および5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えて酢酸エチル (4 mL) で1回分液抽出した。有機層を5%塩化ナトリウム水溶液 (4 mL) 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 (71 mg) を得た。

[0702] 窒素雰囲気下、Aldehyde (1.0 eq., 69 mg, 0.102 mmol) として計算) の t-ブチルアルコール (1.2 mL) / アミレン (0.3 mL) / 水 (0.3 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 57 mg, 0.365 mmol) および 80% 亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 53 mg, 0.469 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (3 mL) を加え、5% 塩化ナトリウム水溶液 (3 mL) 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 (75 mg) 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 ~ 0/80/20) で精製した。

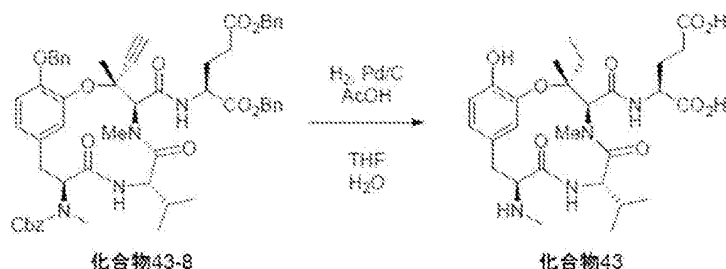
し、淡黄色アモルファスとして化合物43-7 (70 mg, 酢酸エチル4.1 wt %含有, 化合物43-6から2段階の換算収率97%)を得た。

[0703] [化181CQ20]



[0704] 窒素雰囲気下、化合物43-7 (1.0 eq., 63 mg, 酢酸エチル5.0 wt %含有, 0.091 mmol) 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, 1.5 eq., 50 mg, 0.137 mmol) の酢酸エチル (630 μ L) / 水 (190 μ L) 混合液に、氷冷下でDIPEA (2.5 eq., 39 μ L, 0.229 mmol) およびDMT-MM (15.1%含水, 1.7 eq., 51 mg, 0.156 mmol) を加え、同温で1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (2 mL) を加え、5%クエン酸水溶液 (2 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (92 mg) 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=70/30~50/50) し、白色アモルファスとして化合物43-8 (64 mg, 不純物2.1%, 酢酸エチル0.2 wt %含有, 換算収率71%)を得た。

[0705] [化181CQ21]

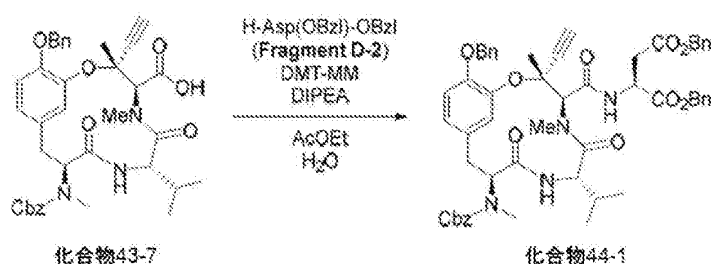


[0706] 窒素雰囲気下、化合物43-8 (1.0 eq., 56 mg, 不純物2.1%, 酢酸エチル0.2 wt%含有, 0.057 mmol) のTHF (1.6 mL) / 水 (400 μ L) 混合液に、室温で酢酸 (5.0 eq., 16.2 μ L, 0.283 mmol) および10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 2.8 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で16.5時間攪拌した。10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 2.9 mg) を追加し、3.5時間攪拌した。さらに10%パラジウム-炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水晶, 11.2 mg) を追加し、6時間攪拌した。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 (27.6 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 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 (17.2 mg, 酢酸1.0 wt%含有, 換算収率53%, 純度99.0%) を得た。

[0707] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.70 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=9.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J=7.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.17 (dd, $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J=14.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.15–1.94 (m, 3H), 1.93–1.78 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 0.98 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) .

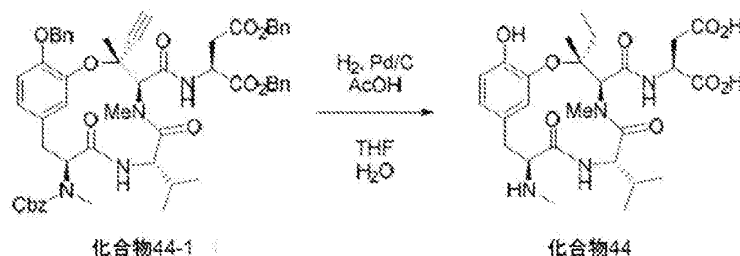
[0708]

[化181CQ22]



[0709] 窒素雰囲気下、化合物43-7 (1.0 eq., 67 mg, 酢酸エチル 4.1 wt % 含有, 0.098 mmol) 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, 1.5 eq., 51 mg, 0.146 mmol) の酢酸エチル (670 μ L) / 水 (200 μ L) 混合液に、氷冷下でDIPEA (2.5 eq., 42 μ L, 0.247 mmol) およびDMT-MM (15.1 % 含水, 1.7 eq., 54 mg, 0.166 mmol) を加え、氷冷下で1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (2 mL) を加え、5 % クエン酸水溶液 (2 mL) で1回、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) で1回、5 % 塩化ナトリウム水溶液 (2 mL) 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 (98 mg) 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=70/30~50/50) し、白色アモルファスとして化合物44-1 (71 mg, 不純物1.4 %, 酢酸エチル0.7 wt % 含有, 換算収率75 %) を得た。

[0710] [化181CQ23]



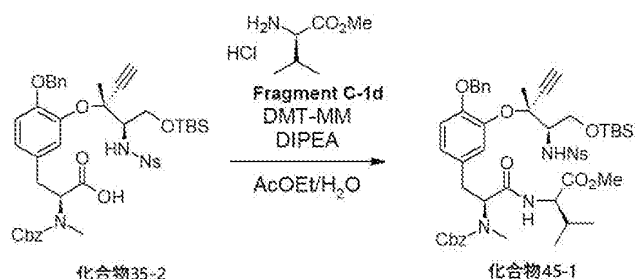
[0711] 窒素雰囲気下、化合物44-1 (1.0 eq., 68 mg, 不純物1.4 %, 酢酸エチル0.7 wt % 含有, 0.070 mmol) のTHF (2 mL)

) / 水 (500 μ L) 混合液に、室温で酢酸 (5.0 eq., 20 μ L, 0.350 mmol) 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%含水晶, 6.8 mg) 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後、ろ液を減圧濃縮して得られた粗体 (49 mg) をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 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 (32.6 mg, 酢酸1.2 wt%含有, 換算収率83%, 純度97.4%) を得た。

[0712] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.69 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=14.0, 7.6$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=16.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 (dd, $J=16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.09–1.94 (m, 2H), 1.93–1.80 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) .

[0713] (実施例29M4 : 化合物45の合成)

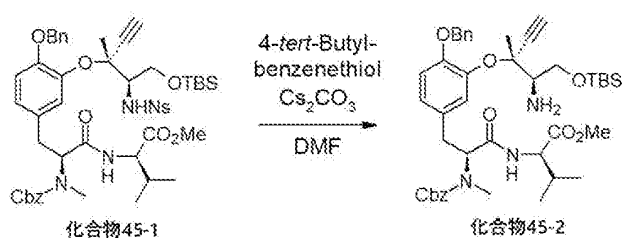
[化181CQ24]



[0714] 化合物35-2 (1.0 eq., 3.00 g, 3.55 mmol) および

D-Val-OMe塩酸塩 (Fragment C-1d, 1.5 eq., 0.89 g, 5.3 mmol) の酢酸エチル (30 mL) / 水 (9.0 mL) 混合液に室温でDIPEA (1.7 eq., 1.0 mL, 5.9 mmol) を加えた。室温でDMT-MM (15.1%含水, 1.7 eq., 1.96 g, 6.01 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。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 (15 mL) で1回、10%塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で1回、10%塩化ナトリウム水溶液 (15 mL) 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 (3.50 g) を取得した。

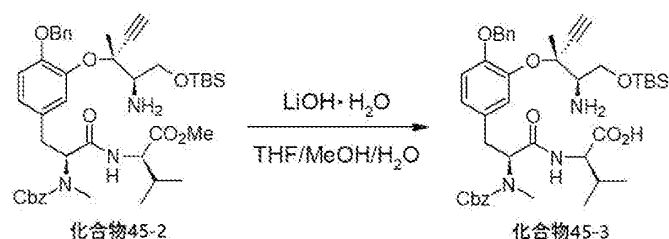
[0715] [化181CQ25]



[0716] 窒素雰囲気下、化合物45-1 (1.0 eq., 3.50 g, 3.55 mmolとして計算) のDMF (8.5 mL) 溶液に、室温で4-tert-ブチルベンゼンチオール (3.0 eq., 1.77 g, 10.6 mmol) および炭酸セシウム (3.0 eq., 3.47 g, 10.7 mmol) を加え、同温で1時間攪拌した。酢酸エチル (17.0 mL) および水 (25.5 mL) 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 (17.0 mL) 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34 g, 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 (2.68 g, 化合物35-2からの2段階収率97.7%) を取得した。

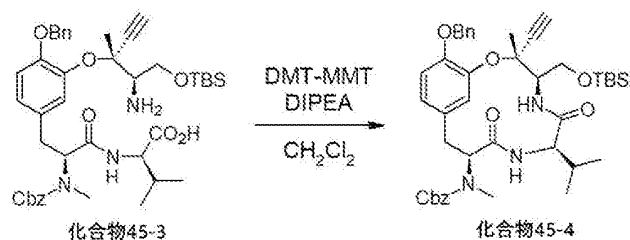
[0717]

[化181CQ26]



[0718] 窒素雰囲気下、化合物45-2 (1.0 eq., 2.68 g, 3.46 mmol) のTHF (10.7 mL) /メタノール (5.36 mL) /水 (5.36 mL) 混合液に室温で水酸化リチウム水和物 (2.5 eq., 0.363 g, 8.65 mmol) を加えた。同温で1時間攪拌した後、酢酸エチル (13.4 mL) および水 (8.0 mL) 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 (13.4 mL) 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 (2.44 g, 収率92.7%) を得た。

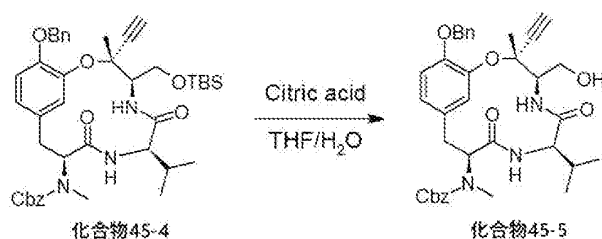
[0719] [化,181CQ27]



[0720] 窒素雰囲気下、DMT—MMT (2.0 eq., 0.88 g, 2.67 mmol) およびDIP EA (2.0 eq., 453 μ L, 2.66 mmol) のジクロロメタン (101.25 mL) 溶液に、化合物45-3 (1.0 eq., 1.0125 g, 1.33 mmol) のジクロロメタン (32.4 mL) 溶液を、室温で19時間かけて滴下した後、同温で2時間攪拌した。35℃で5.0 wt %以下まで減圧濃縮した後、濃縮残渣に酢酸エチル (10 mL) を加え、10%クエン酸水溶液 (5.0 mL) で1回、10%塩化ナトリウム水溶液 (5.0 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (

5. 0 mL) で 1 回、1 0 % 塩化ナトリウム水溶液 (5. 0 mL) 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. 14 g) 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. 50 g, n-ヘプタン/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 3 / 1, 2 回目: NH₂シリカゲル 17. 73 g, 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. 94 mg, 収率 19. 0%) を取得した。

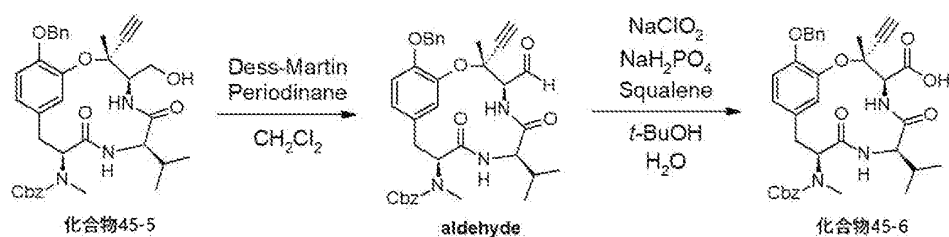
[0721] [化,181CQ28]



[0722] 窒素雰囲気下、化合物45-4 (1.0 eq., 187.90 mg, 0.253 mmol) のTHF (1.69 mL) / 水 (0.56 mL) 混合液に、室温でクエン酸 (10.0 eq., 486.5 mg, 2.53 mmol) を加えた後、35℃で16時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (4 mL) および水 (3.8 mL) を加え、1回分液抽出した。有機層を水 (3.8 mL) 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 (3.8 mL) で1回分液洗浄した。有機層を10%塩化ナトリウム水溶液 (3.8 mL) 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 (206.2 mg) 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3.8 g, 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 (174.7 mg) を得た。

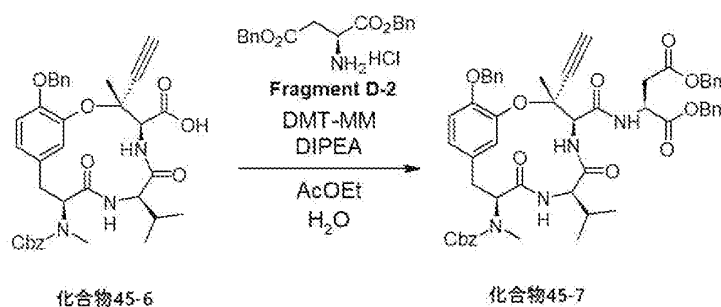
[0723]

[化181CQ29]



- [0724] 窒素雰囲気下、化合物45-5 (1.0 eq., 109.9 mg, 0.16 mmol) として計算) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 0.1013 g, 0.24 mmol) を加えて同温で3時間攪拌した後、室温で13時間攪拌した。氷冷下で5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.0 mL) および10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (2.0 mL) を加え30分間攪拌した。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 (4 mL) で2回、10%塩化ナトリウム水溶液 (4 mL) 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 (113.7 mg) を得た。
- [0725] Aldehyde (1.0 eq., 113.7 mg, 0.16 mmol) として計算) の *t*-ブチルアルコール (1.495 mL) / スクアレン (0.099 mL) / 水 (0.399 mL) 混合液に室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 87.0 mg, 0.56 mmol) を加えた後、80%亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 81.0 mg, 0.89 mmol) を加えて同温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (4 mL) および水 (3 mL) 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 (4 mL) 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 (180.8 mg) 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 2 g, 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 (108.4 mg) を得た。

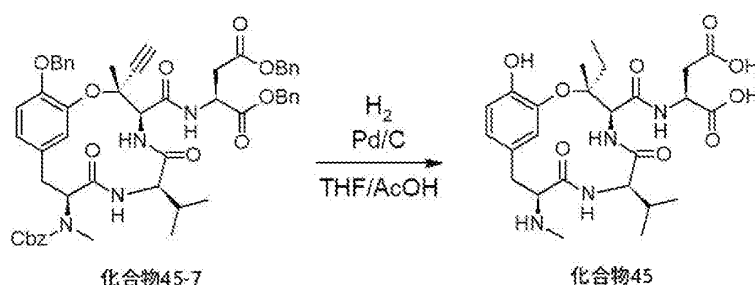
[0726] [化181CQ30]



化合物45-6 (1.0 eq., 108.4 mg, 0.16 mmol) 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, 1.5 eq., 83.6 mg, 0.24 mmol) の酢酸エチル (1022 μ L) 溶液にDIPEA (2.5 eq., 51.5 mg, 0.40 mmol) を室温で加えた後、氷冷下でDMT-MM (14.6% 含水, 1.7 eq., 87.7 mg, 0.27 mmol) および水 (3307 μ L) を加え、同温で6時間攪拌した。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 (2 mL) および10%クエン酸水溶液 (4 mL) 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 (4 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 mL) で1回、10%塩化ナトリウム水溶液 (4 mL) 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 (152.2 mg) 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 4.0 g, 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 (132.4 mg, 化合物45-4からの3段階収率88.7%,) を取得した。

[0727]

[化181CQ31]



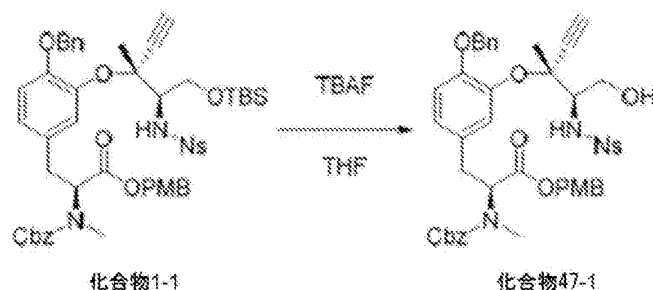
[0728] 窒素雰囲気下、化合物45-7 (1.0 eq., 186.3 mg, 0.20 mmol) のTHF (1863 μ L) /酢酸 (1863 μ L) 混合液に室温で10%パラジウム炭素 (エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 19.82 mg) を加え、系内を水素置換後、室温で22時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して粗体 (107.1 mg) を得た。粗体をフラッシュシリカゲルカラム精製 (逆相シリカゲル30 g, 0.05%酢酸水溶液 / アセトニトリル = 95 / 5 ~ 90 / 10) した後、凍結乾燥を行い白色固体として化合物45 (43.7 mg, 収率40.4%, 純度98.9%) を得た。

[0729] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.00–6.89 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.55–4.51 (m, 1H), 4.08 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J=11.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J=12.4$ Hz, 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, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 6H) .

[0730] (実施例29L : 化合物47の合成)

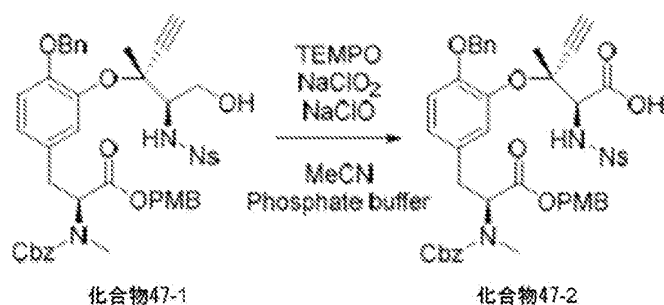
[0731]

[化181CS]



[0732] 窒素雰囲気下、化合物1-1 (1.0 eq., 1.69 g, 1.49 mmol) として計算) のTHF (15 mL) 溶液に氷冷下でTBAF (1.1 M in THF, 1.2 eq., 1.62 mL, 1.78 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液にトルエン (30 mL) を加え、10%塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で3回、5%塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (1.64 g) 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=70/30~0/100) し、白色アモルファスとして化合物47-1 (1.19 g) を得た。

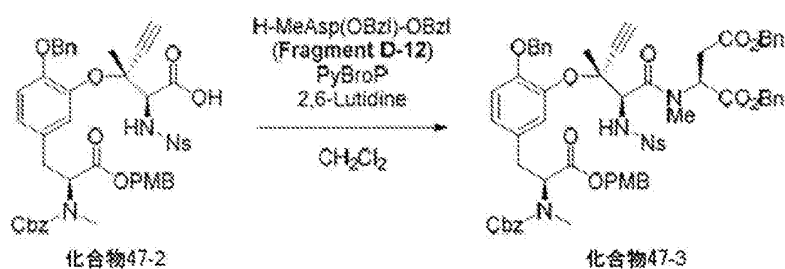
[化181CS1]



[0733] 窒素雰囲気下、化合物47-1 (1.0 eq., 1.19 g, 1.37 mmol) のアセトニトリル (8.7 mL) / 0.67 Mリン酸緩衝液 (pH 6.8, 7.3 mL) 混合液にTEMPO (0.1 eq., 22 mg, 0.14 mmol)、80%亜塩素酸ナトリウム (2.0 eq., 0.31 g,

2. 74 mmol) および次亜塩素酸ナトリウム五水和物 (0.02 eq., 5 mg, 0.030 mmol) を加え、外温 30°C で 16.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (25 mL) を加え、5% 塩化ナトリウム水溶液 (25 mL) 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 (1.21 g) 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 25 g, 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 (1.18 g, 換算収率 97%) を得た。

[0734] [化181CS2]

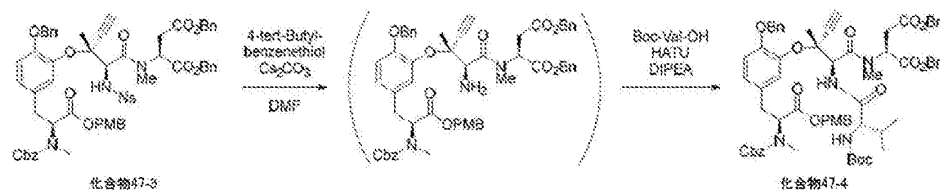


[0735] 窒素雰囲気下、化合物47-2 (1.0 eq., 1.45 mmol) およびFragment D-12 (1.5 eq., 0.71 g, 2.17 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、氷冷下でPyBrop (1.5 eq., 1.01 g, 2.17 mmol) および2,6-ルチジン (3.0 eq., 0.51 mL, 4.38 mmol) を加え、同温で1.5時間、室温に昇温しながら20時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、5%クエン酸水溶液 (20 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で1回、5%塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) 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 (2.54 g) を得た。

[0736] 同様の操作で化合物 47-2 (50 mg) から得られた粗体 (84 mg) 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 25 g, ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～50／50, 2回目：NH₂シリカゲル 16 g, 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 (1.53 g, 換算収率 85%) を得た。

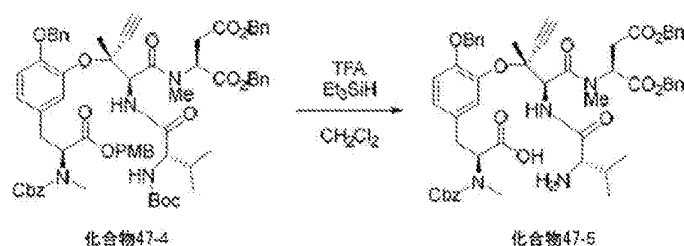
[0737] [化181CS3]



[0738] 窒素雰囲気下、化合物 47-3 (1.0 eq., 500 mg, 0.42 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に、氷冷下で炭酸セシウム (1.0 eq., 138 mg, 0.42 mmol) および 4-tert-ブチルベンゼンチオール (1.0 eq., 71 μ L, 0.42 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。同温で N-Boc-L-バリン (1.5 eq., 138 mg, 0.64 mmol)、HATU (1.5 eq., 241 mg, 0.63 mmol) および DIPEA (2.5 eq., 180 μ L, 1.06 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液にトルエン (4 mL) を加え、水 (4 mL) で 1 回、5%クエン酸水溶液 (4 mL) で 1 回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (4 mL) で 1 回、5%塩化ナトリウム水溶液 (4 mL) 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 (737 mg) を得た。同様の操作で化合物 47-3 (50 mg) から得られた粗体 (66 mg) 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 (NH₂シリカゲル 16 g, 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 (273 mg, 換算収率 49%) を得た。

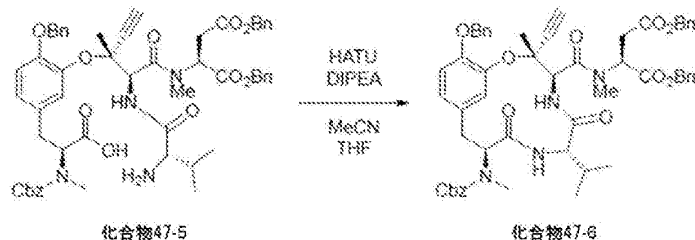
[0739]

[化181CS4]



- [0740] 窒素雰囲気下、化合物47-4 (1.0 eq., 249 mg, 0.21 mmol) のジクロロメタン (1.75 mL) 溶液に、室温でトリエチルシラン (25 eq., 0.824 mL, 5.17 mmol) を加えた。氷冷下で TFA (50 eq., 0.791 mL, 10.34 mmol) を加え、同温で3.5時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。
- 同様の操作で化合物47-4 (20 mg) 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して再度減圧濃縮し、黄色粘体として化合物47-5 (369 mg) を得た。

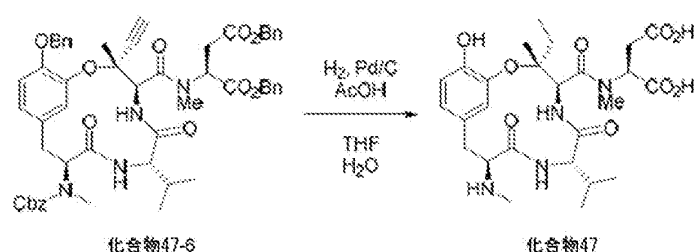
[0741] [化181CS5]



- [0742] 窒素雰囲気下、HATU (5.0 eq., 365 mg, 0.96 mmol) のアセトニトリル (186 mL) 溶液に室温でDIPEA (10.0 eq., 0.327 mL, 1.92 mmol) を加え、同温で化合物47-5 (1.0 eq., 317 mg, 0.19 mmolとして計算) のアセトニトリル (3 mL) / THF (3 mL) 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時間攪拌した。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 (5 mL) で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で1回

、5%塩化ナトリウム水溶液(5 mL)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(378 mg)を得た。同様の操作で化合物47-5(37 mg)から得られた粗体(21 mg)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10 g, 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(61 mg, 化合物47-4から2段階の換算収率30%)を得た。

[0743] [化181CS6]



[0744] 窒素雰囲気下、化合物47-6(1.0 eq., 56 mg, 0.058 mmol)のTHF(2 mL)/水(0.1 mL)混合液に、室温で酢酸(5.0 eq., 17 μ L, 0.297 mmol)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, 5.6 mg)を加え、系内を水素置換後、同温で19時間攪拌した。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, 5.6 mg)を追加し、同温でさらに8時間攪拌した。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(35.5 mg)をフラッシュシリカゲルカラム精製(逆相シリカゲル30 g, 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(18.7 mg, 換算収率57%, 純度97.1%)を得た。

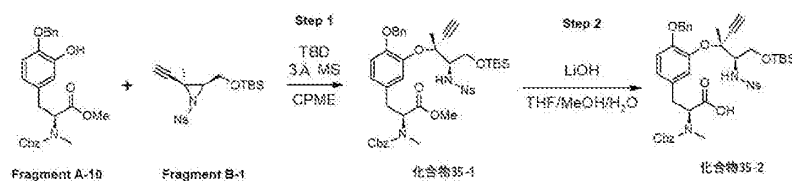
[0745] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.

0.8 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.32–3.24 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 16.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 4H), 2.08–1.94 (m, 1H), 1.86–1.72 (m, 1H), 1.71–1.55 (m, 4H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0746] (実施例 29M：化合物 48 の合成)

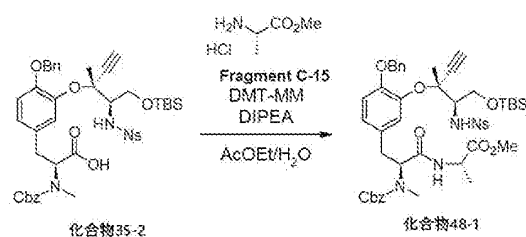
化合物 48 を合成した。

[0747] [化181CT]



[0748] 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181CV]

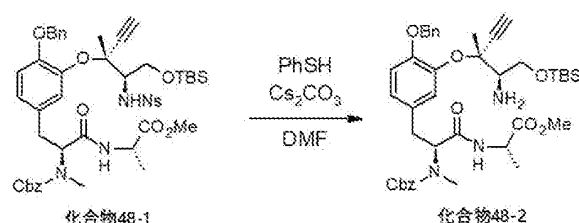


窒素雰囲気下、化合物 35-2 (1.0 eq., 1.12 g, 1.32 mmol) の酢酸エチル (10 mL) / 水 (3 mL) 混合液に室温で L-アラニン-OMe 塩酸塩 (1.5 eq., 278 mg, 1.99 mmol)、氷冷下で DIPEA (1.7 eq., 380 μ L, 2.23 mmol) および DMT-MM (1.7 eq., 628 mg, 2.27 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で 1 回、

水（20 mL）で1回、1 N塩酸水溶液（20 mL）で1回、水（20 mL）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（20 mL）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（1.24 g，粗収率100%）を得た。

[0749] 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。

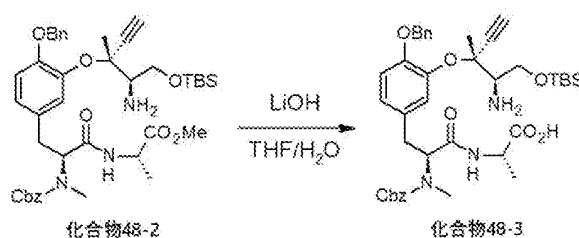
[化181CW]



窒素雰囲気下、化合物48-1（1.0 eq.，1.24 g，1.33 mmol）のDMF（13 mL）溶液に室温下で炭酸セシウム（1.2 eq.，572 mg，1.62 mmol）およびチオフェノール（1.2 eq.，160 μ L，1.57 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。水（15 mL）を加えた後、ヘキサン（5 mL）／酢酸エチル（15 mL）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（50 mL）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（1.45 g）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30 g，ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～0／100）し、化合物48-2（836 mg，収率84%）を得た。

[0750] 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。

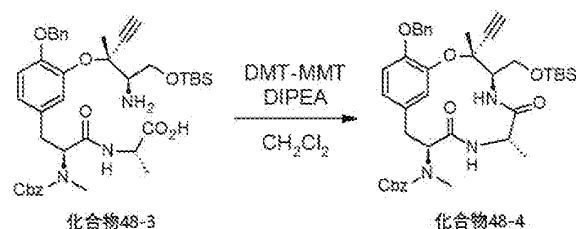
[化181CW]



化合物48-2 (1.0 eq., 836 mg, 1.12 mmol) のTHF (8 mL) / 水 (4 mL) 混合液に室温下で水酸化リチウム (3.0 eq., 81 mg, 3.39 mmol) を加え、室温で1.5時間撹拌した。1 N塩酸水溶液 (2.5 mL) を加え、pHを7にした後、水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (10 mL) 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 (25 mL) 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 (833 mg, 粗収率102%) を得た。

[0751] 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181CX]

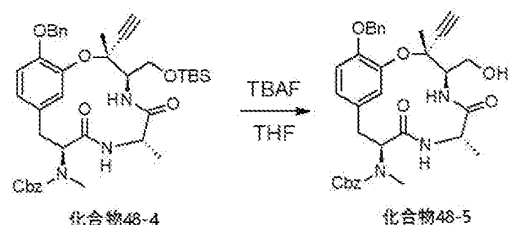


化合物48-3 (1.0 eq., 833 mg, 1.12 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を室温で、DMT-MMT (2.0 eq., 735 mg, 2.24 mmol) およびDIPEA (2.0 eq, 380 μ L, 2.23 mmol) のジクロロメタン (83 mL) 溶液に約50 μ L/minで16時間かけて滴下した後、室温で5時間撹拌した。反応液を減圧濃縮してジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で1回、水 (30 mL) で1回、1 N塩酸水溶液 (30 mL) で1回、水 (30 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) 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 (828 mg) 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 (345 mg, 不純物含有, 見かけ収率43%) を得た。

。

[0752] 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。

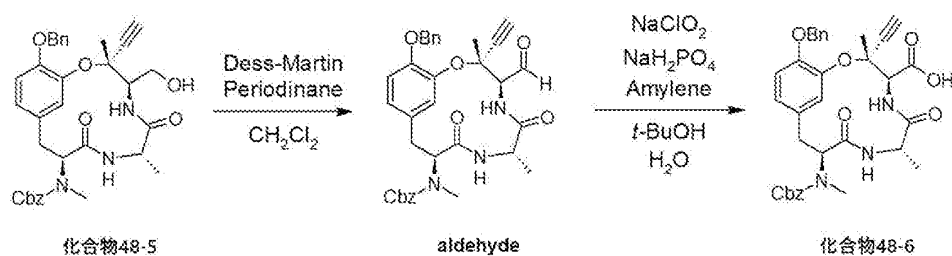
[化181CY]



窒素雰囲気下、化合物48-4（1.0 eq., 345 mg, 483 μ mol）のTHF（5 mL）溶液に氷冷下でTBAF（1 M in THF, 1.5 eq., 730 μ L, 730 μ mol）を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）を加えた後、酢酸エチル（5 mL）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（10 mL）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（333 mg）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 g, 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（110 mg, 収率38%）を得た。

[0753] 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181CZ]



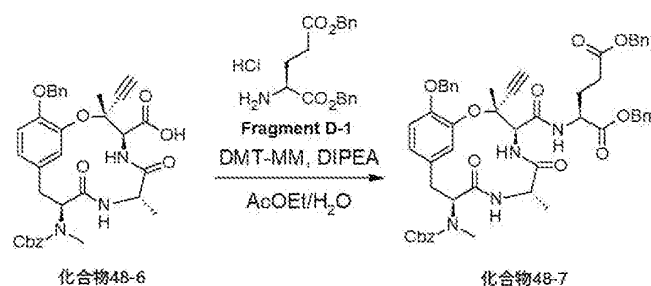
窒素雰囲気下、化合物48-5（1.0 eq., 110 mg, 183 μ mol）のジクロロメタン（2 mL）溶液に氷冷下でデスマーチンペルヨジナン（1.5 eq., 116 mg, 274 μ mol）を加え、室温で1時

間攪拌した。デスーマーチンペルヨージナン (1.0 eq., 79 mg, 185 μmol) を追加し、30分間攪拌した。20%亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、ジクロロメタン (5 mL) 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 (10 mL) 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 (119 mg、粗収率109%) を得た。

[0754] Aldehyde (1.0 eq., 119 mg, 183 μmol として計算) の t-ブチルアルコール (1.2 mL) / アミレン (0.4 mL) 混合液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 100 mg, 638 μmol) および80%亜塩素酸ナトリウム (4.6 eq., 94 mg, 833 μmol) の水 (0.4 mL) 溶液を加え、室温で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、酢酸エチル (5 mL) 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 (121 mg, 粗収率108%) を得た。

[0755] 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181DA]

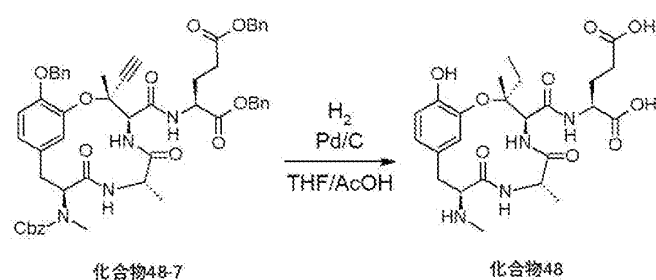


窒素雰囲気下、化合物48-6 (1.0 eq., 121 mg, 183 μmol) の酢酸エチル (1.4 mL) / 水 (0.6 mL) 混合液に、氷冷下で DIPEA (2.6 eq., 80 μL , 470 μmol)、L-グルタミン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (Fragment D-1, 1.5 eq., 100 mg, 275 μmol) およびDMT-MM (1.8 eq., 89 mg

、 $321\text{ }\mu\text{mol}$ ）を加え、氷冷下で2時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（ 10 mL ）で1回、水（ 10 mL ）で1回、 1 N 塩酸水溶液（ 10 mL ）で1回、水（ 10 mL ）で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液（ 10 mL ）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（ 157 mg ）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 g 、ヘキサン／酢酸エチル＝ $50/50\sim 25/75$ ）し、白色アモルファスとして化合物48-7（ 136 mg 、3段階収率 80% ）を得た。

[0756] 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181DB]



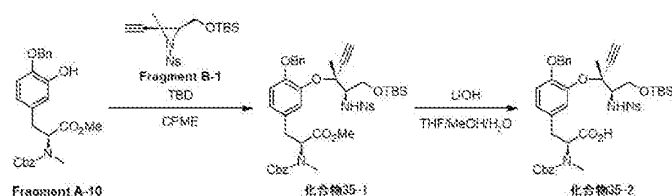
窒素雰囲気下、化合物48-7（ 1.0 eq. 、 136 mg 、 $147\text{ }\mu\text{mol}$ ）のTHF（ 1 mL ）／酢酸（ 1 mL ）混合液に、室温で 10% パラジウム-炭素（エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ、 50% 含水品、 7.1 mg ）を加え、系内を水素置換後、室温で 16 時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮して橙色アモルファスとして粗体（ 106 mg ）を得た。粗体を2回フラッシュシリカゲルカラム精製（逆相シリカゲル 6 g 、1回目： 0.05% 酢酸水溶液／アセトニトリル＝ $95/5\sim 20/80$ 、2回目： 0.05% 酢酸水溶液／アセトニトリル＝ $100/0\sim 87/13$ ）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（ 12.8 mg 、収率 17% 、純度 96% ）を得た。

[0757] $^1\text{H-NMR}$ （ 400 MHz 、 D_2O ） δ 7.08 （s, 1 H ）， $6.87\sim 6.80$ （m, 2 H ）， 4.56 （s, 1 H ）， 4.36 （q, $J=7$ ）。

2 H z, 1 H), 4. 1 8 (d d, J=9. 0, 5. 0 H z, 1 H), 3. 8 4 (d d, J=9. 7, 4. 2 H z, 1 H), 3. 1 1 (d d, J=1 3. 4, 4. 2 H z, 1 H), 2. 8 7 (d d, J=1 3. 4, 9. 7 H z, 1 H), 2. 6 0 (s, 3 H), 2. 2 6 (t, J=7. 8 H z, 2 H), 2. 0 9–1. 9 8 (m, 1 H), 1. 8 8–1. 7 8 (m, 2 H), 1. 6 6–1. 5 7 (m, 1 H), 1. 4 5 (s, 3 H), 1. 1 3 (d, J=7. 2 H z, 3 H), 0. 8 1 (t, J=7. 4 H z, 3 H).

[0758] (実施例 29 N : 化合物 49 の合成)

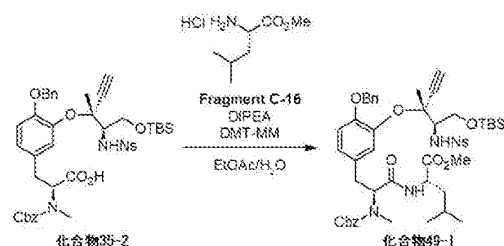
[0759] [化181DC]



[0760] Fragment A-10から化合物 35-2までの2工程は、実施例 29 I に記載の通りに行った。

[0761] 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。

[0762] [化181DF]

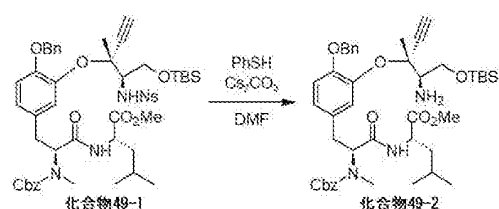


[0763] 化合物 35-2 (1. 0 e q. , 1. 1 7 g, 1. 3 9 m m o l とし て 計 算) の酢酸エチル (1 4 m L) / 水 (5. 2 m L) 混合液に、室温で L-ロイシン-OMe 塩酸塩 (1. 5 e q. , 3 8 0 m g, 2. 0 9 m m o l)、DIPEA (1. 7 e q. , 4 0 1 μ L, 2. 3 6 m m o l) および DMT-MM (1. 7 e q. , 6 5 3 m g, 2. 3 6 m m o l) を加え、同温で 3 時間 攪拌 した。反応液に酢酸エチル (2 0 m L) を加え、水 (1 0 m L) で

1回、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液（10 mL）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（1.40 g，粗収率104%）を得た。

[0764] 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。

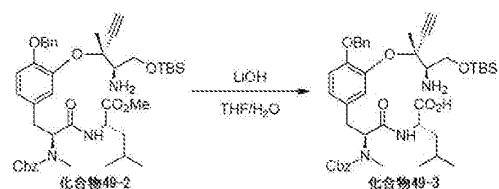
[0765] [化181DF]



窒素雰囲気化、化合物49-1（1.0 eq.，1.40 g，1.39 mmolとして計算）のDMF（14 mL）溶液に、室温で炭酸セシウム（3.0 eq.，1.36 g，4.16 mmol）およびチオフェノール（3.0 eq.，424 μL ，4.16 mmol）を加え、同温で1.5時間撹拌した。反応液にヘキサン（10 mL）／酢酸エチル（30 mL）混合液を加え、水（20 mL）で3回、飽和塩化ナトリウム（10 mL）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20 g，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（953 mg，2段階収率87%）を得た。

[0766] 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。

[0767] [化181DG]

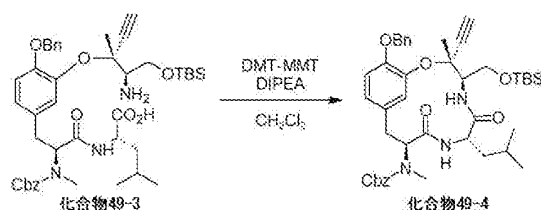


[0768] 化合物49-2（1.0 eq.，932 mg，1.18 mmol）のTH

F (12 mL) / 水 (4 mL) 混合液に、室温で水酸化リチウム (3.0 eq., 86.0 mg, 3.59 mmol) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に1 N 塩酸水溶液 (1.8 mL) を加えてpHを7にした。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (10 mL) で1回分液洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) 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 (10 mL) 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 (921 mg, 粗収率101%) を得た。

[0769] 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。

[0770] [化181DH]

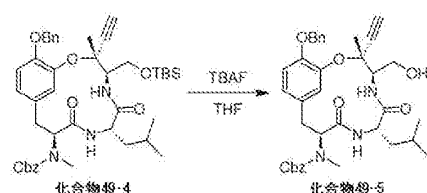


化合物49-3 (1.0 eq., 921 mg, 1.18 mmol) のジクロロメタン (55 mL) 溶液を室温で、DMT-MMT (1.7 eq., 655 mg, 2.00 mmol) およびDIPEA (2.0 eq., 402 μ L, 2.36 mmol) のジクロロメタン (92 mL) 溶液に約34 μ L/minで滴下し、同温で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、濃縮残渣に酢酸エチル (40 mL) を加え、水 (20 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) で1回分液洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、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 (987 mg) 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30 g, 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 (490 mg, 不純物含有, 見かけ収率55%) を得た。

[0771] 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。

[0772]

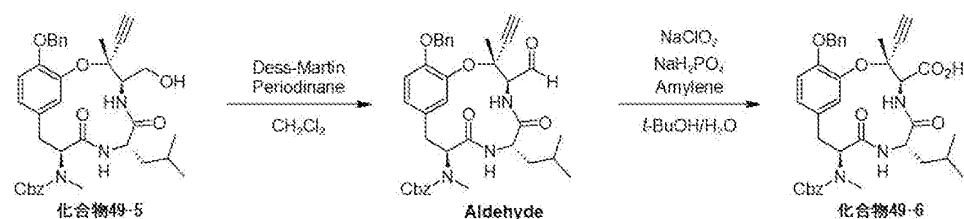
[化181DI]



[0773] 化合物49-4 (1.0 eq., 480 mg, 0.635 mmolとして計算)のTHF (6 mL)溶液に、室温でTBAF (1 M in THF, 2.0 eq., 1.27 mL, 1.27 mmol)を加え、同温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL)を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL)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 (459 mg)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10 g, 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 (345 mg, 不純物含有, 収率85%)を得た。

[0774] 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。

[0775] [化181DJ]



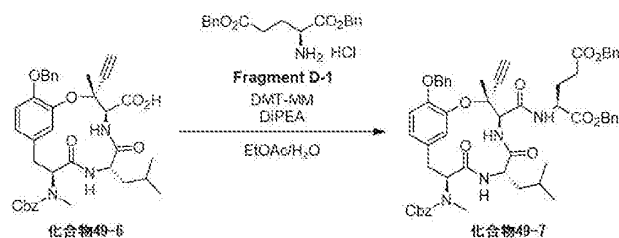
[0776] 窒素雰囲気下、化合物49-5 (1.0 eq., 338 mg, 0.526 mmolとして計算)のジクロロメタン (5.3 mL)溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (2.0 eq., 446 mg, 1.05 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL)／飽和重曹水 (10 mL)混合液を加え、酢酸エチル (30 mL)で1回分液抽出した。有機層を10%亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL)／飽和重曹水 (10 mL)混合液で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液

(10 mL) 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** (338 mg, 粗収率100%) を得た。

[0777] **Aldehyde** (1.0 eq., 338 mg, 0.526 mmol とし
て計算) のアミレン (1.2 mL) / *t*-ブチルアルコール (5 mL) 混合
液に、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.4 eq., 278 mg
, 1.78 mmol) および、80% 亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq.,
268 mg, 2.37 mmol) の水 (1.2 mL) 溶液を加え、同温で1
時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和塩化アンモニ
ウム水溶液 (10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (367 mg) 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 g, 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 (335 mg, 不純物含有, 見かけ収率97%) を得た。

[0778] 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。

[0779] [化181DK]

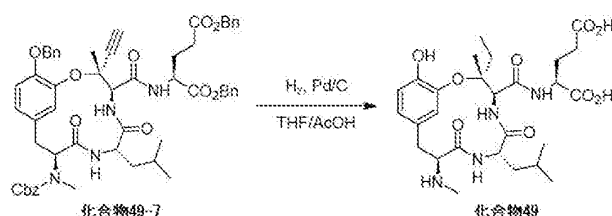


化合物49-6 (1.0 eq., 334 mg, 0.510 mmol とし
て計算) の酢酸エチル (5 mL) / 水 (2.5 mL) 混合液に、室温でL-グル
タミン酸ジベンジルエステル塩酸塩 (**Fragment D-1**, 1.5 e
q., 279 mg, 0.768 mmol) を加えた。氷冷下でDIPEA (
2.5 eq., 217 μ L, 1.28 mmol) を加え、10分間撹拌した
後、DMT-MM (1.7 eq., 241 mg, 0.871 mmol) を加
え、同温で3時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を加え、水 (

10 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液(10 mL) 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(561 mg)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: NH₂シリカゲル6 g, ヘキサン/酢酸エチル=67/33~50/50、2回目: 順相シリカゲル10 g, 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(132 mg, 収率28%)を得た。

[0780] 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。

[0781] [化181DL]



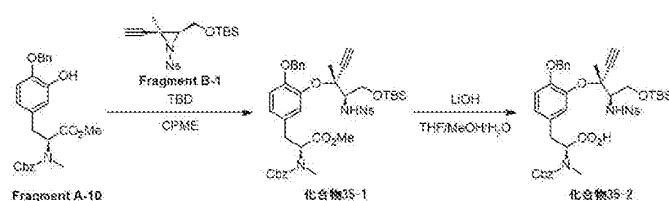
[0782] 窒素雰囲気下、化合物49-7(1.0 eq., 131 mg, 0.140 mmol)のTHF(1.5 mL)/酢酸(1.5 mL)混合液に、室温で10%パラジウム-炭素(エヌ・イー・ケムキャットNXタイプ, 50%含水品, 13.1 mg)を加え、系内を水素置換後、同温で16時間撹拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を0.45 μmのフィルターでろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、灰色固体の粗体(102 mg)を得た。粗体を2回フラッシュシリカゲルカラム精製(逆相シリカゲル30 g, 1回目: 0.05%酢酸水溶液/アセトニトリル=95/5~69/31、2回目: 0.05%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(39.0 mg, 収率49%, 純度99.0%)を得た。

[0783] ¹H-NMR(400 MHz, D₂O) δ 6.87-6.78(m, 3H), 4.38(t, J=7.2 Hz, 1H), 4.14(dd, J=8.8, 4.7 Hz, 1H), 3.86(dd, J=4.6, 8.9 Hz, 1H),

3.10 (dd, $J=4.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J=8.9, 13.4$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20 (t, $J=7.8$ Hz, 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, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.72 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.2$ Hz, 3H).

[0784] (実施例290: 化合物50の合成)

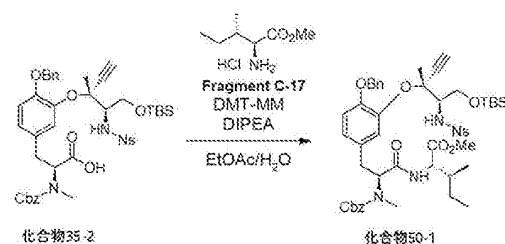
[0785] [化181DM]



[0786] Fragment A-10から化合物35-2の2工程は実施例291に記載の通りに行った。

[0787] 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181DM]

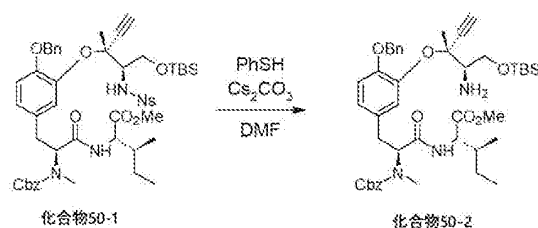


化合物35-2 (1.0 eq., 1.20 g, 1.42 mmol) の酢酸エチル (11 mL) / 水 (3.3 mL) 混合液に、室温でL-イソロイシン-OMe塩酸塩 (Fragment C-17, 1.5 eq., 388 mg, 2.14 mmol)、DIPEA (1.7 eq., 400 μ L, 2.35 mmol) およびDMT-MM (1.7 eq., 668 mg, 2.41 mmol) を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (20 mL) を

加え、飽和塩化アンモニウム水溶液（10 mL）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（1.54 g，粗収率111%）を得た。

[0788] 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。

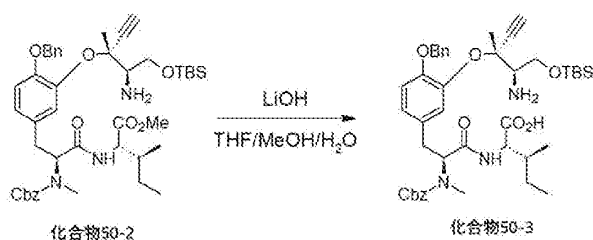
[化181DN]



窒素雰囲気下、化合物50-1（1.0 eq.，1.54 g，1.42 mmolとして計算）のDMF（14 mL）溶液に、氷冷下で炭酸セシウム（1.2 eq.，558 mg，1.71 mmol）およびチオフェノール（1.2 eq.，175 μ L，1.71 mmol）を加え、同温で1.5時間撹拌した。ヘキサン（5 mL）／酢酸エチル（15 mL）混合液を加え、水（14 mL）で1回分液洗浄した。水層をヘキサン（3.7 mL）／酢酸エチル（1.3 mL）混合液で3回分液抽出した後、有機層を合一して水（10 mL）で2回、飽和塩化ナトリウム（5 mL）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16 g，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（1.21 g，収率108%）を得た。

[0789] 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。

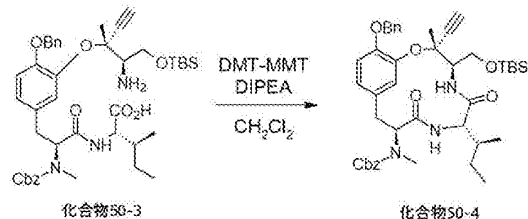
[化181DP]



化合物 50-2 (1.0 eq., 1.21 g, 1.42 mmol) として計算) の THF (7 mL) / メタノール (3.5 mL) / 水 (4 mL) 混合液に、氷冷下で水酸化リチウム (2.5 eq., 85.7 mg, 3.57 mmol) を加え、同温で 3.5 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (1.1 mL) を加えた後、10 mL 程度反応液を減圧濃縮により留去した。水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (15 mL) で 1 回、酢酸エチル (3 mL) 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 (3 mL) 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 (1.05 g, 3 段階収率 95%) を得た。

[0790] 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181DQ]

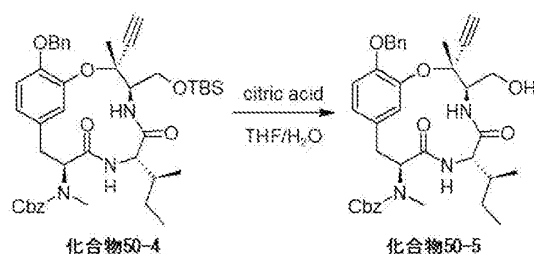


化合物50-3 (1.0 eq., 1.05 g, 1.36 mmol) のジクロロメタン (34 mL) 溶液を室温で、DMT-MMT (2.0 eq., 834 mg, 2.72 mmol) およびDIPEA (2.0 eq., 460 μ L, 2.70 mmol) のジクロロメタン (105 mL) 溶液に4時間かけて滴下し、滴下後に同温で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル (20 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (15 mL) で

1 回分液洗浄した。水層を酢酸エチル（10 mL）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（10 mL）で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液（5 mL）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（1.30 g）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 13 g，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（267 mg，不純物含有，見かけ収率 26％）を得た。

[0791] 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。

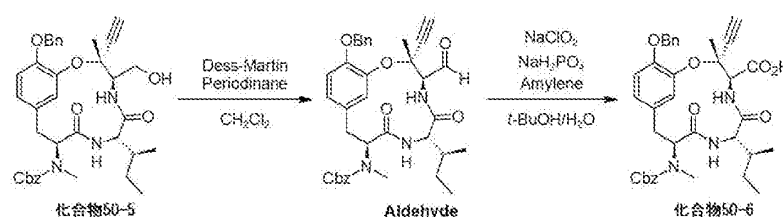
[化181DR]



窒素雰囲気下、化合物 50-4 (1.0 eq., 264 mg, 0.349 mmol) の THF (3.5 mL) / 水 (1.8 mL) 混合液に、室温でクエン酸 (1.0 eq., 671 mg, 3.49 mmol) を加え、外温 35℃ で 19 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加え、水 (10 mL) で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で 2 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (177 mg, 収率 79%) を得た。

[0792] 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181DS]

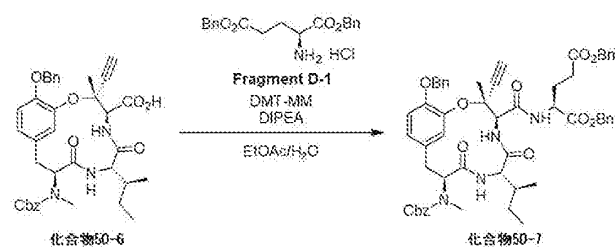


窒素雰囲気下、化合物 50-5 (1.0 eq., 177 mg, 0.275 mmol) のジクロロメタン (2.8 mL) 溶液に、氷冷下でデスマーチンペルヨージナン (1.5 eq., 174 mg, 0.412 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液にデスマーチンペルヨージナン (0.50 eq., 58.9 mg, 0.139 mmol) を加え、同温でさらに 2 時間攪拌した。氷冷下で 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液を加えた後、酢酸エチル (15 mL) で 1 回分液抽出した。有機層を 10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) / 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) 混合液で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (184 mg, 粗収率 104%) を得た。

[0793] Aldehyde (1.0 eq., 181 mg, 0.275 mmol とし
て計算) のアミレン (1 mL) / t-ブチルアルコール (4 mL) 混合液に
、室温でリン酸二水素ナトリウム二水和物 (3.5 eq., 151 mg, 0.
967 mmol) および 80% 亜塩素酸ナトリウム (4.5 eq., 14
0 mg, 1.24 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加え、同温で 1 時間攪拌
した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶
液 (10 mL) で 1 回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (192 mg,
粗収率 106%) を得た。

[0794] 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。

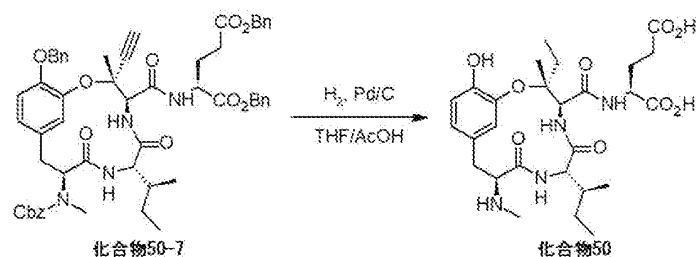
[化181DT]



化合物50-6 (1.0 eq., 190 mg, 0.275 mmol)として計算)の酢酸エチル (2.8 mL) / 水 (1.4 mL) 混合液に、室温でL-グルタミン酸ジベンジルエステル塩 (Fragment D-1, 1.5 eq., 150 mg, 0.413 mmol) を加えた。氷冷下でDIPEA (2.5 eq., 117 μ L, 0.688 mmol) を加え、5分間撹拌した後、DMT-MM (1.7 eq., 130 mg, 0.470 mmol) を加え、同温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチル (15 mL) を加え、水 (10 mL) で1回、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL) で1回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (10 mL) 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 (321 mg) 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: NH₂シリカゲル6 g, ヘキサン/酢酸エチル=67/33~50/50、2回目: 順相シリカゲル5 g, 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 (194 mg, 収率73%) を得た。

[0795] 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181DU]



窒素雰囲気下、化合物50-7 (1.0 eq., 193 mg, 0.200 mmol) のTHF (2 mL) / 酢酸 (2 mL) 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%含水晶, 19.5 mg) を加え、系内を水素置換後、同温で17時間攪拌した。セライトろ過により触媒をろ別した後、ろ液を0.45 μ m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 (125 mg) 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30 g, 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 (70.7 mg, 収率63%, 純度99%) を得た。

[0796] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.82–6.75 (m, 3H), 4.13–4.09 (m, 2H), 3.91 (dd, $J=9.0$, 4.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=13.4$, 4.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=13.4$, 9.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.21 (t, $J=7.3$ Hz, 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, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.62 (d, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0797] (実施例30: 化合物の増殖活性評価)

上記実施例で合成した化合物のマウスアストロサイト増殖作用に関するスクリーニング試験を実施した。

[0798] 試験実施内容

1) 細胞

細胞: マウスアストロサイト

メーカー: Cosmo Bio

カタログ番号: AST02C

培地: 10% FBS, 1% PS, DMEM

2) 測定項目

細胞増殖アッセイ (BrdU法)

3) 試薬および機器

[表3]

試薬、器具名	メーカー	Cat. No.
DMEM	Nacalai Tesque	08456-65
Penicillin-Streptomycin Mixed Solution	Nacalai Tesque	09367-34
Fetal Bovine Serum (FBS)	Sigma-Aldrich	172012
DPBS without calcium, magnesium (DPBS)	Thermo Fisher Scientific	14190250
DMSO	Nacalai Tesque	13408-64
細胞培養用超純水	Sigma-Aldrich	W3500
細胞増殖ELISA、BrdU発色キット	Sigma-Aldrich	11647229001
細胞接着用フィルターキャップフラスコ	SUMILON	MS-21250
接着細胞用プレート96F	SUMILON	MS-8096F

機器名	型式等	メーカー
倒立培養顕微鏡	CKX53	オリンパス
安全キャビネット	1300 SERIE S A2	Thermo Fisher Scientific
CO ₂ インキュベーター	SCA-165DRS	アステック
4℃ショーケース	MPR-514-PJ	Panasonic
-30℃フリーザー	MDF-539-PJ	Panasonic
Microplate Reader	VARIOSKAN Flash	Thermo Fisher Scientific

[0799] 4. 方法

4. 1) 細胞培養、被験物質処理

マウスアストロサイトは培地 (10% FBS, 1% Penicillin-Streptomycin, DMEM (Low Glucose)) を用いて T-75 フラスコに起眠し、CO₂ インキュベーター (37°C、5% CO₂, ambient O₂, 湿潤、以下同様) で4日間培養した。起眠後2日目に培地交換を実施した。Trypsin-EDTA (0.05%)、phenol redを用いて細胞を剥離し、培地で中和、遠心 (180 x g、室温、5分) 後、培地を用いて 20,000 cells/0.1 mL/ウェルで96ウェルプレートに播種し、CO₂ インキュベーターで培養した。翌日、血清非添加DMEM (Low Glucose) に交換し、さらにCO₂ インキュベーターで24時間培養した。

次に、化合物を添加した血清非添加DMEM (Low Glucose) あるいは化合物非添加-血清非添加DMEM (Low Glucose) に交換し、さらにCO₂ インキュベーターで24時間培養し、化合物処理した。

[0800] 4. 2) BrdUアッセイ

化合物処理完了後、Cell Proliferation ELISA, BrdU (colorimetric) (MERCK, Cat. No. 11647229001) を用いて細胞増殖アッセイを行った。BrdU標識溶液 (BrdU標識試薬を被験物質処理培地に1/100 vol. 添加して調製) を10 µL 添加し、CO₂ インキュベーターで4時間培養した。次に、培地を除去した後、Fix Denat を200 µL/ウェルで添加し、室温で30分間インキュベートした。次に、Fix Denat を除去し、POD標識抗BrdU抗体反応液 (POD標識抗BrdU抗体ストック溶液を抗体希釈液に1/100 vol. 添加して調製) を100 µL/ウェルで添加し、室温で2時間インキュベートした。次に、抗体を除去し、200 µL/ウェルの洗浄液でウェルを3回洗浄した。洗浄後、100 µL/ウェルの基質液を加え、室温で30分間インキュベートし、プレートリーダーで吸光度 (370 nm)

m、対照波長492nm)を測定した。被験物質非添加群と被験物質処理群の差を、被験物質非添加群をcontrolとしたDunnett's testにより検証した。有意水準は両側5%とした。

[0801] (結果)

結果を以下に示す。

下記表に、化合物の各濃度における細胞増殖活性の結果を示す。判定は、増殖活性の値が90%未満であればA、90%以上110%未満であればB、110%以上130%未満であればC、130%以上150%未満であればD、150%以上であればEと分類する。

[表4]

	細胞増殖活性	
	増殖活性 (%)	濃度 (μ M)
化合物 1	E	2 5
化合物 2	C	2 5
化合物 3	B	2 0 0
化合物 4	B	4 0 0
化合物 5	B	5 0
化合物 6	C	2 0 0
化合物 7	B	4 0 0
化合物 8	B	1 0 0
化合物 9	E	2 0 0
化合物 1 0	C	1 0 0
化合物 1 1	C	2 0 0
化合物 1 2	C	4 0 0
化合物 1 3	C	2 0 0
化合物 1 4	C	2 0 0
化合物 1 5	B	2 0 0
化合物 1 6	D	2 0 0
化合物 1 7	B	2 5
化合物 1 8	B	5 0
化合物 1 9	C	2 0 0
化合物 2 0	B	2 0 0
化合物 2 1	B	5 0
化合物 2 2	B	2 0 0
化合物 2 3	D	1 0 0 0

[表4A]

化合物 2 4	D	200
化合物 2 5	B	50
化合物 2 7	B	200
化合物 2 8	C	50
化合物 2 9	B	200
化合物 3 1	C	100
化合物 3 7	C	100
化合物 3 9	D	100
化合物 4 0	B	50
化合物 4 1	B	50
化合物 4 2	D	200
化合物 4 3	C	100
化合物 4 4	C	200
化合物 4 5	B	50
化合物 4 7	D	200
化合物 4 8	C	100
化合物 4 9	C	200
化合物 5 0	D	50

[0802] (考察)

上記結果からわかるように、本開示の化合物はアストロサイトの増殖活性を調節することができる。特に、カテゴリーDおよびEの化合物、中でもカテゴリーEの化合物は、増殖活性を高める効果に優れることがわかる。

[0803] (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2022-124810（日本国特許庁に2022年8月4日に出願）および特願2022-159060（日本国特許庁に2022年9月30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。

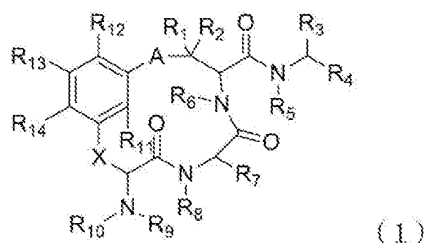
産業上の利用可能性

[0804] 本開示で提供される技術は、神経系細胞の活性を調節するための環状ペプチド誘導体およびその製造方法において利用することができる。

請求の範囲

〔請求項1〕 下記式（1）

[化182]



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。

[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、

R₇およびR₈が、R₇およびR₈が結合する炭素原子および窒素原子と一緒に、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル元を形成し、

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。]

- [請求項2] 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 に記載の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。
- [請求項3] 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 または 2 に記載の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。
- [請求項4] 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 3 のいずれか一項に記載の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。
- [請求項5] 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 4 のいずれか一項に記載の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。
- [請求項6] 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 5 のいずれか一項に記載の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。
- [請求項7] R_5 は水素原子である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の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。
- [請求項8] 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 7 のいずれか一項に記載の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。
- [請求項9] R_6 は水素原子である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の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。

グ。

- [請求項10] 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} アリアル C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{6-10} アリアル C_{1-6} アルキル基、 C_{5-10} ヘテロアリアル 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9のいずれか一項に記載の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。
- [請求項11] 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10のいずれか一項に記載の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。
- [請求項12] 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11のいずれか一項に記載の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。
- [請求項13] R_8 は水素原子である、請求項1から12のいずれか一項に記載の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。
- [請求項14] 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13のいずれか一項に記載の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。
- [請求項15] 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C₅₋₁₀ヘテロシクロアルキル基を形成する、請求項1から14のいずれか一項に記載の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。

[請求項16] R₉およびR₁₀は水素原子、またはC₁₋₆アルキル基である、請求項1から15のいずれか一項に記載の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。

[請求項17] R₉およびR₁₀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16のいずれか一項に記載の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。

[請求項18] R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄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17のいずれか一項に記載の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。

[請求項19] R₁₂は、水素原子、またはヒドロキシ基である、請求項1から18のいずれか一項に記載の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。

[請求項20] R₁₁、R₁₂、R₁₃、およびR₁₄は各々独立して、水素原子、またはヒドロキシ基である、請求項1から19のいずれか一項に記載の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。

[請求項21] Aは、O、C₁₋₆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20のいずれか一項に記載の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。

[請求項22] Aは、O、NHまたはSである、請求項1から21のいずれか一項に記載の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。

[請求項23] 請求項1から22のいずれか一項に記載の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医薬組成物。

- [請求項24] 請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の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、神経系細胞活性調節剤。
- [請求項25] 前記神経系細胞はグリア細胞である、請求項 2 4 に記載の調節剤。