(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5230414号
(P5230414)

(45)発行日　平成25年7月10日(2013.7.10)　(24)登録日　平成25年3月29日(2013.3.29)

(51)Int.Cl.		F I	
C07D 245/04	(2006.01)	C07D 245/04	
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/12	
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12	
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12	
C07D 487/04	(2006.01)	C07D 487/04	１５７

請求項の数 16　(全 143 頁)　最終頁に続く

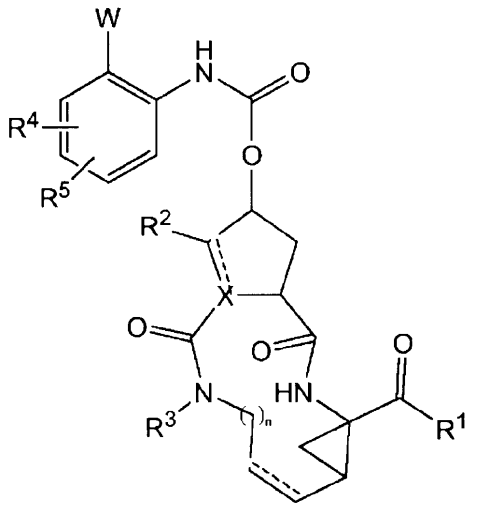
(21)出願番号	特願2008-523378 (P2008-523378)
(86)(22)出願日	平成18年7月28日 (2006.7.28)
(65)公表番号	特表2009-502885 (P2009-502885A)
(43)公表日	平成21年1月29日 (2009.1.29)
(86)国際出願番号	PCT/EP2006/064816
(87)国際公開番号	WO2007/014922
(87)国際公開日	平成19年2月8日 (2007.2.8)
審査請求日	平成21年7月27日 (2009.7.27)
(31)優先権主張番号	05107070.4
(32)優先日	平成17年7月29日 (2005.7.29)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号	06101279.5
(32)優先日	平成18年2月3日 (2006.2.3)
(33)優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　504347371
テイボテク・フアーマシユーチカルズ
Ｔｉｂｏｔｅｃ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ
アイルランド・ココーク・リトルアイランド・イーストゲイト・イーストゲイトビレッジ
(73)特許権者　508030109
メデイビル・エイビー
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７
(74)代理人　110000741
特許業務法人小田島特許事務所

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｃ型肝炎ウイルスの大環状阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式
【化１】



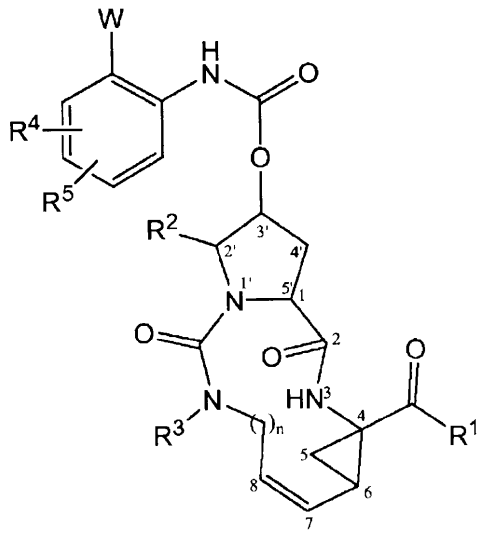
(I)

［式中、

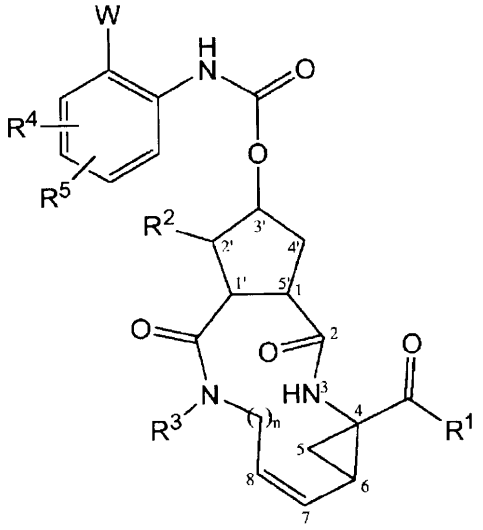
各点線（- - - - で表される）は場合により存在しうる二重結合を表し；
ＸはＮ、ＣＨであり、そしてＸが二重結合を保有する場合にはそれはＣであり；
R^1は－ＯＲ^6、－ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{7}であり；
R^2は水素であり、そしてＸがＣもしくはＣＨである場合には、R^2はまたＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルであることもでき；
R^3は水素、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキルであり；
ｎは３、４、５もしくは６であり；
R^4およびR^5は相互から独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシカルボニル、アミノ、アジド、メルカプト、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルチオ、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、アリールもしくはＨｅｔであり；
Ｗはアリールもしくはヘテロであり；
R^6は水素；アリール；Ｈｅｔ；場合によりＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル；または場合によりＣ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル、アリールでもしくはＨｅｔで置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルであり；
R^7はアリール；Ｈｅｔ；場合によりＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル；または場合によりＣ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル、アリールでもしくはＨｅｔで置換されていてもよいＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルであり；
基もしくは基の一部としてのアリールはフェニルもしくはナフチルであり、その各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルカルボニル、アミノ、モノ－もしくはジＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル－ピペラジニル、４－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルカルボニル－ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される１、２もしくは３個の置換基で置換されていてもよく；ここで、モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により１個のもしくは２個のＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル基で置換されていてもよく；
基もしくは基の一部としてのＨｅｔは、窒素、酸素および硫黄から各々独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有しそして場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルカルボニル、アミノ、モノ－もしくはジ－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{3}$～$_{7}$シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル－ピペラジニル、４－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキルカルボニル－ピペラジニルおよびモルホリニルよりなる群から各々独立して選択される１、２もしくは３個の置換基で置換されていてもよい５もしくは６員の飽和した、部分的に不飽和のもしくは完全に不飽和の複素環であり；ここで、モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により１個のもしくは２個のＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル基で置換されていてもよい］
で表される化合物、またはその塩もしくは立体異性体。

【請求項２】
化合物が式（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）もしくは（Ｉ－ｅ）：

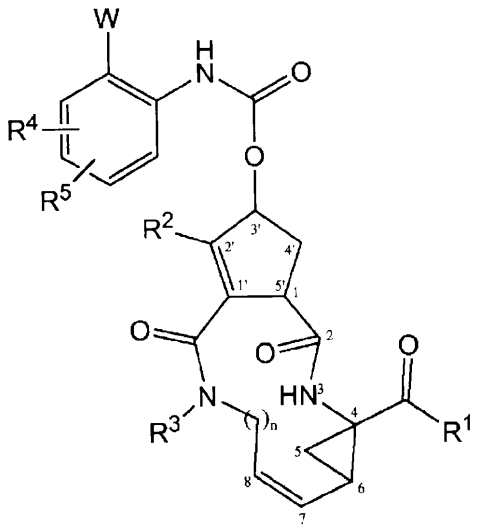
【化２】



(I-c)



(I-d)



(I-e)

で表される請求項１に記載の化合物。

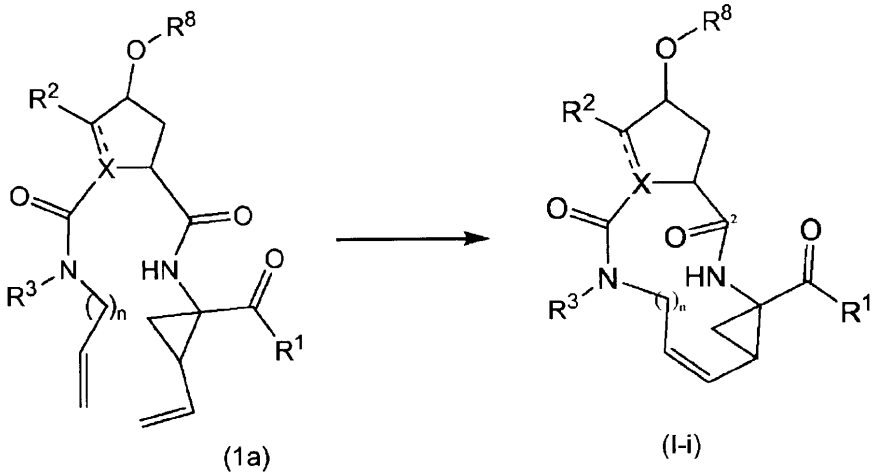
【請求項３】

Ｗが全て場合によりＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル、ポリハロＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルもしくはＣ$_{1}$～$_{6}$アルコキシカルボニルから選択される１もしくは２個の置換基で置換されていてもよい；フェニル、ナフト－１－イル、ナフト－２－イル、ピロール－１－イル、３－ピリジル、ピリミジン－４－イル、ピリダジン－３－イル、ピリダジン－２－イル、６－オキソ－ピリダジン－１－イル、１，２，３－トリアゾール－２－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル、テトラゾール－１－イル、テトラゾール－２－イル、ピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル、イミダゾール－１－イル、イミダゾール－２－イル、チアゾール－２－イル、ピロリジン－１－イル、ピペリジン－１－イル、フラン－２－イル、チエン－３－イル、モルホリン－４－イルである請求項１～２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４】

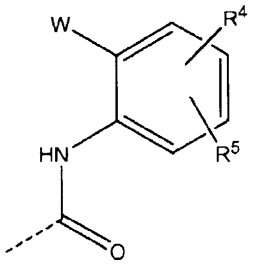
Ｒ^{4}およびＲ^{5}が相互から独立して水素、ハロ、ニトロ、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、メチルカルボニル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチル－カルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、トリフルオロメチルもしくはシアノである請求項１～３のいずれか

１項に記載の化合物。
【請求項５】
（ａ）R^1が－OR^6であり、ここで、R^6が$C_{1\sim6}$アルキルもしくは水素であるか；
（ｂ）R^1が－$NHS(=O)_2R^7$であり、ここで、R^7がメチル、シクロプロピルもしくはフェニルであるか；または
（ｃ）R^1が－$NHS(=O)_2R^7$であり、ここで、R^7が１－メチルシクロプロピルである
請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６】
塩以外の請求項１～５のいずれかに記載の化合物。
【請求項７】
（ａ）請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物もしくはその製薬学的に許容しうる塩；および
（ｂ）リトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩
を含んでなる組み合わせ物。
【請求項８】
担体および有効成分として請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物もしくは請求項７に記載の組み合わせ物の抗ウイルス的に有効な量を含んでなる製薬学的組成物。
【請求項９】
請求項１～６のいずれかに記載の化合物または請求項７に記載の組み合わせ物を有効成分として含んでなる温血動物におけるＨＣＶ複製の阻害剤。
【請求項１０】
ＨＣＶ複製を阻害する薬剤の製造のための請求項１～６のいずれかに記載の化合物もしくは請求項７に記載の組み合わせの物の使用。
【請求項１１】
下記式（Ｉ－ｉ）で表される化合物である、C_7とC_8の間の結合が二重結合である請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物の製造方法であって、以下の反応スキームにおいて概説されるように大員環への環化と同時に、C_7とC_8の間に二重結合を形成せしめることを特徴とする方法。
【化３】



ここで、上記の反応スキームにおいてR^8は基

【化４】

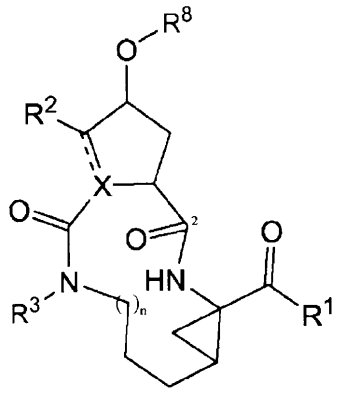


を表し、上式中、点線（- - - - -で表される）、Ｘ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｗおよびｎは、請求項１における式（Ｉ）について定義したのと同義である。

【請求項１２】

請求項１１において定義されている（Ｉ－ｉ）の化合物を、下記式（Ｉ－ｊ）で表される、大員環におけるＣ７とＣ８の間の結合が単結合である請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物に転化する方法であって、該式（Ｉ－ｉ）の化合物におけるＣ７－Ｃ８二重結合を還元することを特徴とする方法。

【化５】



(I-j)

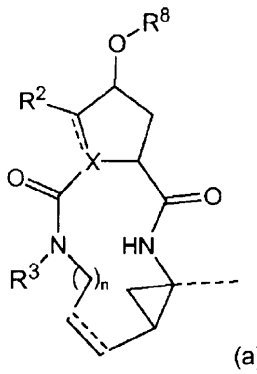
上式中、点線（- - - - -で表される）、Ｘ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]およびｎは、請求項１における式（Ｉ）について定義したのと同義であり、Ｒ[8]は請求項１１で定義したのと同義である。

【請求項１３】

下記式（Ｉ－ｋ－１）もしくは式（Ｉ－ｋ－２）で表される、請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物であって、式中のＲ[1]が－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ[7]であるか、または－ＯＲ[6]である化合物の製造方法において、

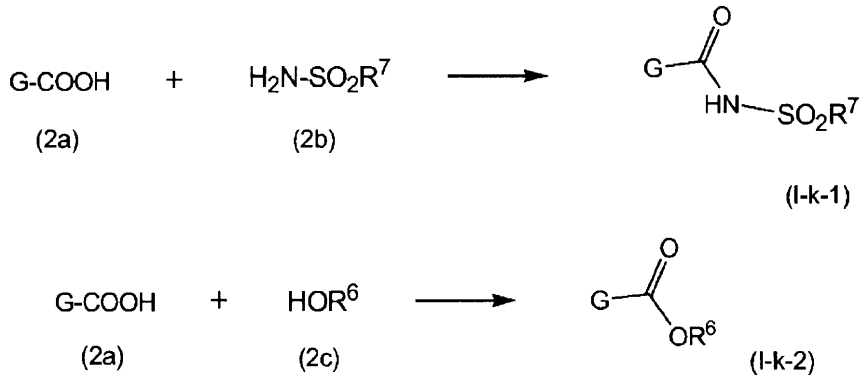
Ｇが基：

【化６】

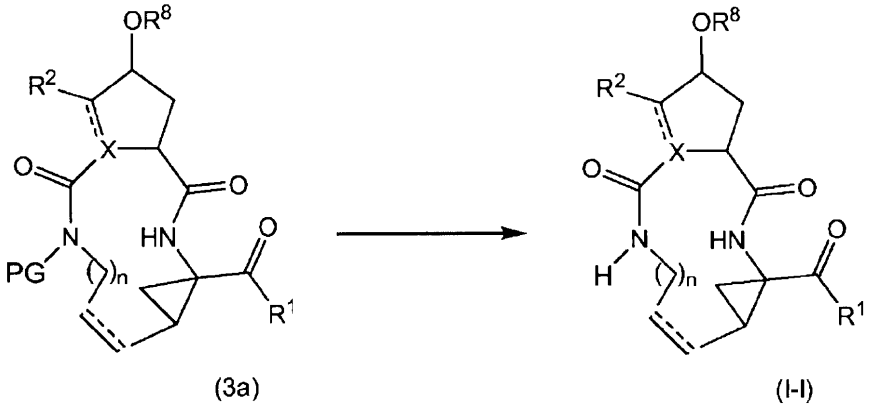


(a)

で表され、下記の反応スキームにおいて概説されるように、
中間体（２ａ）とスルホニルアミン（２ｂ）の間でアミド結合を形成せしめるか、または
中間体（２ａ）とアルコール（２ｃ）の間でエステル結合を形成せしめる
こと特徴とする方法。
【化７】

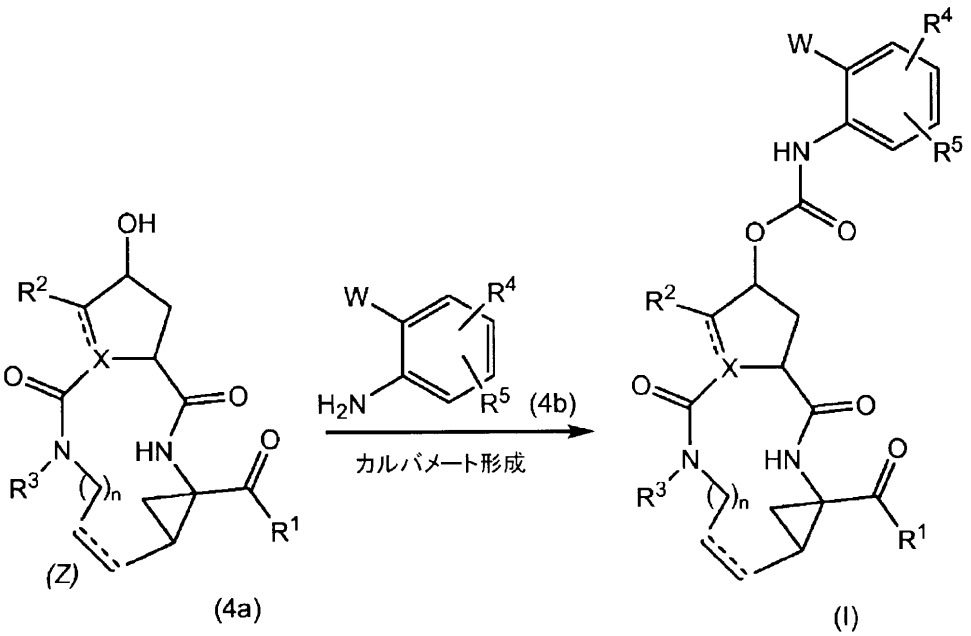


上式中、各点線（- - - - -で表される）、Ｘ、R^2、R^3、ｎ、R^6およびR^7は、請求項１における式（Ｉ）について定義したのと同義であり、R^8は請求項１１で定義したのと同義である。
【請求項１４】
下記式（Ｉ－ｌ）で表される化合物である、請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物であって、式中のR^3が水素である化合物の製造方法において、下記式（３ａ）から、窒素保護基を脱離させることを特徴とする方法。
【化８】



上式中、ＰＧは窒素保護基であり、各点線（- - - - -で表される）、Ｘ、R^1、R^2およびｎは、請求項１における式（Ｉ）について定義したのと同義であり、R^8は請求項１１で定義したのと同義である。
【請求項１５】
請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物の製造方法であって、下記反応スキームにおいて概説されるようにカルバメート形成試薬の存在下で中間体（４ａ）をアニリン（４ｂ）と反応させることを特徴とする方法。

【化９】



上式中、各点線（- - - - -で表される）、Ｘ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、Ｗおよびｎは、請求項１における式（Ｉ）について定義したのと同義である。

【請求項１６】

請求項１に記載の式（Ｉ）で表される化合物の遊離形態を酸もしくは塩基と反応させることにより塩形態を製造することを特徴とする、請求項１に記載の化合物の塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）の複製に対する阻害活性を有する大環状化合物に関する。それはさらに有効成分としてこれらの化合物を含んでなる組成物ならびにこれらの化合物および組成物を製造する方法に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｃ型肝炎ウイルスは世界的に慢性肝疾患の主要原因であり、そして多くの医学研究の焦点になっている。ＨＣＶはヘパシウイルス属におけるウイルスのフラビウイルス科のメンバーであり、そしてテングウイルスおよび黄熱病ウイルスのようなヒト疾患に関与する多数のウイルスが包含されるフラビウイルス属と、そしてウシウイルス性下痢ウイルス（ＢＶＤＶ）が包含される動物ペスチウイルス科と近縁関係にある。ＨＣＶは、約９，６００塩基のゲノムを有するポジティブ－センス一本鎖ＲＮＡウイルスである。ゲノムは、ＲＮＡ二次構造を取る５’および３’非翻訳領域の両方、ならびに約３，０１０～３，０３０アミノ酸の単一ポリタンパク質をコードする中央のオープンリーディングフレームを含んでなる。ポリタンパク質は、ホストおよびウイルスプロテアーゼの両方により媒介される組織化された一連の翻訳時および翻訳後細胞内タンパク質分解（ｅｎｄｏｐｒｏｔｅｏｌｙｔｉｃ）切断により前駆体ポリタンパク質から生成される１０個の遺伝子産物をコードする。ウイルス構造タンパク質には、コアヌクレオキャプシドタンパク質ならびに２つのエンベロープ糖タンパク質Ｅ１およびＥ２が包含される。非構造（ＮＳ）タンパク質は、いくつかの必須のウイルス酵素機能（ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、プロテアーゼ）、ならびに未知の機能のタンパク質をコードする。ウイルスゲノムの複製は、非構造タンパク質５ｂ（ＮＳ５Ｂ）によりコードされるＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼにより媒介される。ポリメラーゼに加えて、両方とも二機能性ＮＳ３タンパク質においてコードされる、ウイルスのヘリカーゼおよびプロテアーゼ機能は、ＨＣＶ　ＲＮＡの複製に必須であること

が示されている。ＮＳ３セリンプロテアーゼに加えて、ＨＣＶはまたＮＳ２領域においてメタロプロテイナーゼもコードする。

【０００３】

初期急性感染後に、ＨＣＶは肝細胞において優先的に複製するが直接的に細胞変性性ではないので、感染した個体の大部分は慢性肝炎を発症する。特に、活発なＴリンパ球応答の欠如および突然変異するウイルスの高い傾向は、高い率の慢性感染を促進するように思われる。慢性肝炎は肝線維症に進行し、肝硬変、末期肝疾患およびＨＣＣ（肝細胞癌）を引き起こす可能性があり、それを肝移植の主要原因にする。

【０００４】

６つの主要なＨＣＶ遺伝子型および５０より多くのサブタイプがあり、これらは地理的に異なって分布している。ＨＣＶ１型は、欧州および米国における優勢遺伝子型である。ＨＣＶの大きな遺伝的多様性は重要な診断的および臨床的意味を有し、おそらくワクチン開発における困難および治療への応答の欠如を説明する。

【０００５】

ＨＣＶの伝染は、例えば輸血もしくは静脈内薬物使用の後に、汚染された血液もしくは血液製剤との接触を介して起こり得る。血液スクリーニングにおいて使用される診断試験の導入は、輸血後のＨＣＶ発生率の減少傾向をもたらしている。しかしながら、末期肝疾患への緩徐な進行を考えると、現在の感染は数十年間深刻な医学的および経済的負担を与え続ける。

【０００６】

現在のＨＣＶ治療は、リバビリンと組み合わせた（ＰＥＧ化）インターフェロン－アルファ（ＩＦＮ－α）に基づく。この併用療法は、遺伝子型１型ウイルスに感染した患者の４０％より多くそして遺伝子型２および３型に感染したものの約８０％において持続性ウイルス学的著効をもたらす。ＨＣＶ１型への限られた効能に加えて、この併用療法は重大な副作用を有し、そして多数の患者において十分に耐容されない。主要な副作用には、インフルエンザ様症状、血液学的異常および神経精神症状が包含される。従って、より有効な都合のよいそしてよりよく耐容される処置の必要性がある。

【０００７】

最近、２つのペプチド模倣ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、すなわち、特許文献１に開示されるＢＩＬＮ－２０６１および特許文献２に開示されるＶＸ－９５０が
臨床候補として注目を集めている。多数の同様のＨＣＶプロテアーゼ阻害剤もまた、学術および特許文献に開示されている。ＢＩＬＮ－２０６１もしくはＶＸ－９５０の持続投与は、それぞれの薬剤に耐性であるＨＣＶ突然変異体、いわゆる薬剤エスケープ突然変異体を選択することはすでに明らかになっている。これらの薬剤エスケープ突然変異体は、ＨＣＶプロテアーゼゲノムにおける特徴的な突然変異、特にＤ１６８Ｖ、Ｄ１６８Ａおよび／もしくはＡ１５６Ｓを有する。従って、うまくいかない患者に処置の選択肢を提供するために異なる耐性パターンを有する追加の薬剤が必要とされ、そして多数の薬剤での併用療法は将来、一次処置にさえ標準となる可能性が高い。

【０００８】

ＨＩＶ薬、そして特にＨＩＶプロテアーゼ阻害剤での経験は、次善の薬物動態および複雑な用法が不注意によるコンプライアンス不履行をすぐにもたらすことをさらに強調している。これは言い換えるとＨＩＶ処方計画におけるそれぞれの薬剤の２４時間トラフ濃度（最小血漿濃度）が１日の大部分にわたってIC_{90}もしくはED_{90}閾値より低くなることが多いことを意味する。少なくともIC_{50}、そしてより現実的にはIC_{90}もしくはED_{90}の２４時間トラフレベルは、薬剤エスケープ突然変異体の発生を遅らせるために必須であると考えられる。

【０００９】

そのようなトラフレベルを可能にするために必要な薬物動態および薬剤代謝を達成することは、薬剤設計への厳しい課題を与える。多数のペプチド結合を有する先行技術のＨＣＶプロテアーゼ阻害剤の強いペプチド模倣性質は、有効な用法への薬物動態学的問題をも

たらす。

【００１０】

副作用、限られた効能、耐性の出現およびコンプライアンス不履行のような現在のＨＣＶ治療の不都合を克服することができるＨＣＶ阻害剤の必要性がある。

【００１１】

特許文献３は、ＨＣＶ複製の阻害剤としての大環状カルボン酸およびアシルスルホンアミド、ならびに製薬学的組成物、Ｃ型肝炎ウイルス感染を処置する方法および肝線維症を処置する方法に関する。

【００１２】

本発明は、以下の薬理学的関連特性、すなわち、効能、減少した細胞毒性、向上した薬物動態、向上した耐性プロフィール、許容しうる投薬量および丸薬負担の１つもしくはそれ以上において優れているＨＣＶ阻害剤に関する。

【００１３】

さらに、本発明の化合物は比較的低い分子量を有し、そして市販されているかもしくは当該技術分野で既知の合成方法により容易に入手可能である出発物質から出発して、合成するのが容易である。

【００１４】

【特許文献１】ＷＯ００／５９９２９明細書

【特許文献２】ＷＯ０３／８７０９２明細書

【特許文献３】ＷＯ０５／０３７２１４明細書

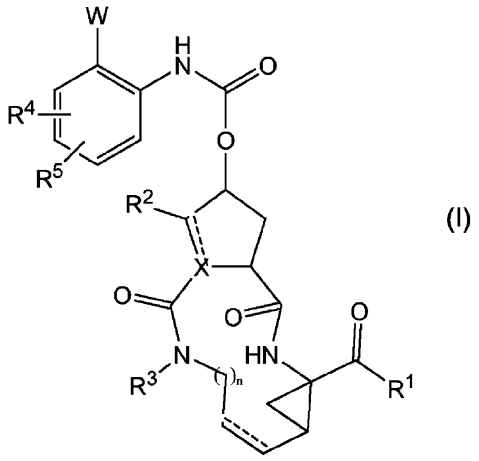
【発明の開示】

【００１５】

本発明は、式（Ｉ）：

【００１６】

【化１】



(I)

【００１７】

［式中、

各点線（－－－－－で表される）は場合により存在しうる二重結合を表し；

ＸはＮ、ＣＨであり、そしてＸが二重結合を保有する場合にはそれはＣであり；

R^1は－ＯＲ^6、－ＮＨ－ＳＯ$_2$Ｒ^{7}であり；

R^2は水素であり、そしてＸがＣもしくはＣＨである場合には、R^2はまたＣ$_{1\sim6}$アルキルであることもでき；

R^3は水素、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシＣ$_{1\sim6}$アルキルもしくはＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルであり；

ｎは３、４、５もしくは６であり；

R^4およびR^5は相互から独立して水素、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシＣ$_{1\sim6}$アルキル

、$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、アミノ、アジド、メルカプト、$C_{1\sim6}$アルキルチオ、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル、アリールもしくはＨｅｔであり；

ＷはアリールもしくはＨｅｔであり；

R^6は水素；アリール；Ｈｅｔ；場合により$C_{1\sim6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル；または場合により$C_{3\sim7}$シクロアルキル、アリールでもしくはＨｅｔで置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルであり；

R^7はアリール；Ｈｅｔ；場合により$C_{1\sim6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3\sim7}$シクロアルキル；または場合により$C_{3\sim7}$シクロアルキル、アリールでもしくはＨｅｔで置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルであり；

基もしくは基の一部としてのアリールはフェニルもしくはナフチルであり、その各々は場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル、アミノ、モノ－もしくはジ$C_{1\sim6}$アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－$C_{1\sim6}$アルキル－ピペラジニル、４－$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル－ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される１、２もしくは３個の置換基で置換されていてもよく；ここで、モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により１個のもしくは２個の$C_{1\sim6}$アルキル基で置換されていてもよく；

基もしくは基の一部としてのＨｅｔは、窒素、酸素および硫黄から各々独立して選択される１～４個のヘテロ原子を含有しそして場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル、アミノ、モノ－もしくはジ－$C_{1\sim6}$アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－$C_{1\sim6}$アルキル－ピペラジニル、４－$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル－ピペラジニルおよびモルホリニルよりなる群から各々独立して選択される１、２もしくは３個の置換基で置換されていてもよい５もしくは６員の飽和した、部分的に不飽和のもしくは完全に不飽和の複素環であり；ここで、モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により１個のもしくは２個の$C_{1\sim6}$アルキル基で置換されていてもよい］

により表すことができるＨＣＶ複製の阻害剤ならびにそのＮ－オキシド、塩および立体異性体に関する。

【００１８】

本発明はさらに式（Ｉ）の化合物、そのＮ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学的異性体の製造方法、それらの中間体、ならびに式（Ｉ）の化合物の製造における中間体の使用に関する。

【００１９】

本発明は、薬剤としての使用のための式（Ｉ）の化合物それ自体、そのＮ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学的異性体に関する。本発明はさらに、ＨＣＶ感染を患っている患者への投与のための上記の化合物を含んでなる製薬学的組成物に関する。製薬学的組成物は、他の抗ＨＣＶ薬と上記の化合物との組み合わせを含んでなることができる。

【００２０】

本発明はまた、ＨＣＶ複製を阻害する薬剤の製造のための式（Ｉ）の化合物、そのＮ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体もしくは立体化学的異性体の使用にも関する。あるいは、本発明は温血動物におけるＨＣＶ複製を阻害する方法に関し、該方法は、式（Ｉ）の化合物またはそのＮ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体もしくは立体化学的異性体の有効量の投与を含んでなる。

【００２１】

上記および下記において用いる場合、他に記載されない限り以下の定義が適用される。

【００２２】
「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの総称である。
【００２３】
基もしくは基の一部としての、例えばポリハロ$C_{1\sim6}$アルコキシにおける「ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル」という用語は、モノ－もしくはポリハロ置換された$C_{1\sim6}$アルキル、特に１、２、３、４、５、６個までのもしくはそれ以上のハロ原子で置換された$C_{1\sim6}$アルキル、例えば１個もしくはそれ以上のフルオロ原子を有するメチルもしくはエチル、例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルとして定義される。好ましいのはトリフルオロメチルである。また包含されるのは、全ての水素原子がフルオロ原子で置換される$C_{1\sim6}$アルキル基であるペルフルオロ$C_{1\sim6}$アルキル基、例えばペンタフルオロエチルである。１個より多くのハロゲン原子がポリハロ$C_{1\sim6}$アルキルの定義内のアルキル基に結合している場合、ハロゲン原子は同じであるかもしくは異なることができる。
【００２４】
本明細書において用いる場合、基もしくは基の一部としての「$C_{1\sim4}$アルキル」は、例えばメチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、１－ブチル、２－ブチル、２－メチル－１－プロピルのような１～４個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分枝鎖状飽和炭化水素基を定義し；「$C_{1\sim6}$アルキル」には、$C_{1\sim4}$アルキル基および例えば１－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、２－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ペンチル、２－エチル－１－ブチル、３－メチル－２－ペンチルなどのような５もしくは６個の炭素原子を有するその高級同族体が包含される。$C_{1\sim6}$アルキルの中で興味深いのは、$C_{1\sim4}$アルキルである。
【００２５】
基もしくは基の一部としての「$C_{2\sim6}$アルケニル」という用語は、例えばエテニル（もしくはビニル）、１－プロペニル、２－プロペニル（もしくはアリル）、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－メチル－２－プロペニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、２－メチル－２－ブテニル、２－メチル－２－ペンテニルなどのような、飽和した炭素－炭素結合および少なくとも１個の二重結合を有しそして２～６個の炭素原子を有する直鎖状および分枝鎖状炭化水素基を定義する。$C_{2\sim6}$アルケニルの中で興味深いのは、$C_{2\sim4}$アルケニルである。
【００２６】
基もしくは基の一部としての「$C_{2\sim6}$アルキニル」という用語は、例えばエチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニルなどのような、飽和した炭素－炭素結合および少なくとも１個の三重結合を有しそして２～６個の炭素原子を有する直鎖状および分枝鎖状炭化水素基を定義する。$C_{2\sim6}$アルキニルの中で興味深いのは、$C_{2\sim4}$アルキニルである。
【００２７】
$C_{3\sim7}$シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルの総称である。
【００２８】
$C_{1\sim6}$アルカンジイルは、例えば、メチレン、エチレン、１，３－プロパンジイル、１，４－ブタンジイル、１，２－プロパンジイル、２，３－ブタンジイル、１，５－ペンタンジイル、１，６－ヘキサンジイルなどのような１～６個の炭素原子を有する２価の直鎖状および分枝鎖状飽和炭化水素基を定義する。
【００２９】
$C_{1\sim6}$アルコキシは、$C_{1\sim6}$アルキルが上記に定義したとおりである$C_{1\sim6}$アルキルオキシを意味する。
【００３０】
前に本明細書において用いる場合、（＝Ｏ）もしくはオキソという用語は、炭素原子に

結合している場合にはカルボニル部分、硫黄原子に結合している場合にはスルホキシド部分、そして２個の該用語が硫黄原子に結合している場合にはスルホニル部分を形成する。環もしくは環系がオキソ基で置換される場合はいつでも、オキソが結合している炭素原子は飽和炭素である。

【００３１】

基Ｈｅｔは、本明細書および請求項において特定したとおりの複素環である。Ｈｅｔの例は、例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジノリル、イソチアジノリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリルを包含する）、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアジニルなどを含んでなる。Ｈｅｔ基の中で興味深いのは非飽和であるもの、特に芳香族性を有するものである。さらに興味深いのは、１もしくは２個の窒素を有するＨｅｔ基である。

【００３２】

このおよび以下の段落において記載するＨｅｔもしくはW基の各々は、場合により式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかの定義において記載する置換基の数および種類で置換されていてもよい。このおよび以下の段落において記載するＨｅｔもしくはW基のあるものは、１、２もしくは３個のヒドロキシ置換基で置換されることができる。そのようなヒドロキシで置換された環は、ケト基を保有するそれらの互変異性型として存在し得る。例えば、３－ヒドロキシピリダジン部分は、その互変異性型２Ｈ－ピリダジン－３－オンにおいて存在することができる。Ｈｅｔがピペラジニルである場合、それは好ましくは炭素原子で４－窒素に連結した置換基、例えば４－$C_{1\sim6}$アルキル、４－ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキルによりその４位において置換される。

【００３３】

興味深いＨｅｔ基は、例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリルを包含する）、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアジニル、もしくはインドリル、インダゾリル（特に１Ｈ－インダゾリル）、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル（特に１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル）、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル（特に１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニル）、キナゾリニル、フタラジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルのような、ベンゼン環と縮合したそのような複素環のいずれかを含んでなる。

【００３４】

Ｈｅｔ基ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、４－置換されたピペラジニルは、好ましくはそれらの窒素原子を介して連結される（すなわち、１－ピロリジニル、１－ピペリジニル、４－チオモルホリニル、４－モルホリニル、１－ピペラジニル、４－置換された１－ピペラジニル）。

【００３５】

定義において使用する任意の分子部分上の基の位置は、それが化学的に安定である限りそのような部分上の任意の場所であり得ることに留意すべきである。

【００３６】

変記号の定義において使用する基には、他に示されない限り全ての可能な異性体が包含される。例えば、ピリジルには２－ピリジル、３－ピリジルおよび４－ピリジルが包含され；ペンチルには１－ペンチル、２－ペンチルおよび３－ペンチルが包含される。

【００３７】
任意の変記号が任意の成分において１回より多く存在する場合、各定義は独立している。
【００３８】
以下に用いる場合はいつでも、「式（Ｉ）の化合物」もしくは「本発明の化合物」という用語または同様の用語には、式（Ｉ）の化合物、その亜群の各々およびいずれか、それらのプロドラッグ、Ｎ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学的異性体が包含されるものとする。１つの態様は、式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の任意の亜群、ならびにそのＮ－オキシド、塩、可能な立体異性体を含んでなる。別の態様は、式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の任意の亜群、ならびにその塩、可能な立体異性体を含んでなる。
【００３９】
式（Ｉ）の化合物はいくつかのキラリティー中心を有し、そして立体化学的異性体として存在する。「立体化学的異性体」という用語は、本明細書において用いる場合、式（Ｉ）の化合物が有し得る、同じ順序の結合により結合している同じ原子で構成されているが交換できない異なる３次元構造を有する全ての可能な化合物を定義する。
【００４０】
（Ｒ）もしくは（Ｓ）が置換基内のキラル原子の絶対配置を指定するために用いられる場合に関して、指定は分離した置換基ではなく全化合物を考慮して行われる。
【００４１】
他に記載されないかもしくは示されない限り、化合物の化学表示には該化合物が有し得る全ての可能な立体化学的異性体の混合物が包含される。該混合物は、該化合物の基本分子構造の全てのジアステレオマーおよび／もしくは鏡像異性体を含有することができる。純粋形態のもしくは相互との混合物の両方の本発明の化合物の全ての立体化学的異性体は、本発明の範囲内に包含されるものとする。
【００４２】
本明細書に記載される場合に化合物および中間体の純粋な立体異性体は、該化合物もしくは中間体の同じ基本分子構造の他の鏡像異性体もしくはジアステレオマー形態を実質的に含まない異性体として定義される。特に、「立体異性的に純粋な」という用語は、少なくとも８０％の立体異性体過剰率（すなわち、最低９０％の一方の異性体および最大１０％のもう一方の可能な異性体）～１００％の立体異性体過剰率（すなわち、１００％の一方の異性体およびもう一方は全くない）を有する化合物もしくは中間体、さらに特に９０％～１００％の立体異性体過剰率を有する、なおさらに特に９４％～１００％の立体異性体過剰率を有する、そして最も特に９７％～１００％の立体異性体過剰率を有する化合物もしくは中間体に関する。「鏡像異性的に純粋な」および「ジアステレオマー的に純粋な」という用語は同様に、しかしその場合問題になっている混合物のそれぞれ鏡像異性体過剰率およびジアステレオマー過剰率を考慮して理解されるべきである。
【００４３】
本発明の化合物および中間体の純粋な立体異性体は、当該技術分野で既知の方法の適用により得ることができる。例えば、鏡像異性体は、光学活性酸もしくは塩基でのそれらのジアステレオマー塩の選択的結晶化により相互から分離することができる。その例は、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびショウノウスルホン酸である。あるいはまた、鏡像異性体は、キラル固定相を用いてクロマトグラフィー技術により分離することができる。該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるならば、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から得ることもできる。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、該化合物は立体特異的製造方法により合成される。これらの方法は、鏡像異性的に純粋な出発物質を都合よく用いる。
【００４４】
式（Ｉ）の化合物のジアステレオマーラセミ化合物は、常法により別個に得ることができる。都合よく用いることができる適切な物理的分離方法は、例えば、選択的結晶化およ

びクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーである。

【００４５】

式（Ｉ）の化合物、それらのＮ－オキシド、塩、溶媒和物、第四級アミンもしくは金属錯体およびその製造において使用する中間体のいくつかについては、絶対立体化学配置を実験的に決定しなかった。当業者は、例えばＸ線回折のような当該技術分野で既知の方法を用いてそのような化合物の絶対配置を決定することができる。

【００４６】

本発明はまた、本発明の化合物上に存在する原子の全ての同位体も包含するものとする。同位体には、同じ原子番号しかし異なる質量数を有する原子が包含される。一般的な例としてそして限定されずに、水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が包含される。炭素の同位体には、Ｃ－１３およびＣ－１４が包含される。

【００４７】

本発明にはまた、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグも包含されるものとする。「プロドラッグ」という用語は、本文の全体にわたって使用する場合、誘導体の得られるインビボ生体内転化産物が式（Ｉ）の化合物において定義したとおりの活性薬剤であるように、エステル、アミドおよびホスフェートのような薬理学的に許容しうる誘導体を意味する。一般にプロドラッグを記述するＧｏｏｄｍａｎおよびＧｉｌｍａｎによる参考文献（Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８^{ｔｈ}ｅｄ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｉｎｔ．Ｅｄ．１９９２，“Ｂｉｏｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｒｕｇｓ”，ｐ１３－１５）は、本明細書に組み込まれる。プロドラッグは好ましくは優れた水溶性、増加した生物学的利用能を有し、そしてインビボで活性阻害剤に容易に代謝される。本発明の化合物のプロドラッグは、改変が親化合物に所定の操作によりもしくはインビボにおいて切断されるように化合物に存在する官能基を改変することにより製造することができる。

【００４８】

好ましいのは、インビボで加水分解可能でありそしてヒドロキシもしくはカルボキシル基を有する式（Ｉ）の化合物から得られる製薬学的に許容しうるエステルプロドラッグである。インビボで加水分解可能なエステルは、親酸もしくはアルコールを生成するように人体もしくは動物体において加水分解されるエステルである。カルボキシの適当な製薬学的に許容しうるエステルには、本発明の化合物における任意のカルボキシ基で形成されることができるＣ$_{1\sim6}$アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、Ｃ$_{1\sim6}$アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルコキシカルボニルオキシＣ$_{1\sim6}$アルキルエステル、例えば１－シクロヘキシルカルボニルオキシエチル；１，３－ジオキソレン－２－オニルメチルエステル、例えば５－メチル－１，３－ジオキソレン－２－オニルメチル；およびＣ$_{1\sim6}$アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば１－メトキシカルボニルオキシエチルが包含される。

【００４９】

ヒドロキシ基を含有する式（Ｉ）の化合物のインビボで加水分解可能なエステルには、リン酸エステルのような無機エステルおよびα－アシルオキシアルキルエーテルならびにエステルのインビボ加水分解の結果として分解して親ヒドロキシ基を生成せしめる関連化合物が包含される。α－アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシ－メトキシおよび２，２－ジメチルプロピオニルオキシ－メトキシが包含される。ヒドロキシのインビボで加水分解可能なエステル形成基の選択には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換されたベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（炭酸アルキルエステルを生成せしめるため）、ジアルキルカルバモイルおよびＮ－（ジアルキルアミノエチル）－Ｎ－アルキルカルバモイル（カルバメートを生成せしめるため）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシアセチルが包含される。ベンゾイル上の置換基の例には、ベンゾイル環の３もしくは４位にメチレン基を介して環窒素原子から結合したモルホリノおよびピペラジノが包含される。

【００５０】
治療用途のためには、式（Ｉ）の化合物の塩は、対イオンが製薬学的に許容しうるものである。しかしながら、製薬学的に許容できない酸および塩基の塩もまた、例えば、製薬学的に許容しうる化合物の製造もしくは精製において、用途を見出すことができる。全ての塩は、製薬学的に許容しうるかもしくはそうでないにしても、本発明の範囲内に包含される。
【００５１】
上記に記載する場合に製薬学的に許容しうる酸および塩基付加塩は、式（Ｉ）の化合物が形成することのできる治療的に有効な無毒の酸および塩基付加塩形態を含んでなるものとする。製薬学的に許容しうる酸付加塩は、塩基形態をそのような酸で処理することにより都合よく得ることができる。適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸；または例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸（すなわち、ヒドロキシブタン二酸）、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモン酸などのような有機酸を含んでなる。
【００５２】
逆に、該酸形態は、適切な塩基での処理により遊離塩基形態に転化することができる。
【００５３】
酸性プロトンを含有する式（Ｉ）の化合物はまた、適切な有機および無機塩基での処理によりそれらの無毒の金属もしくはアミン付加塩形態に転化することもできる。適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基との塩、例えばベンザチン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、ヒドラバミン（ｈｙｄｒａｂａｍｉｎｅ）塩、ならびに例えばアルギニン、リシンなどのようなアミノ酸との塩を含んでなる。
【００５４】
上記において用いる場合に付加塩という用語はまた、式（Ｉ）の化合物ならびにその塩が形成することのできる溶媒和物も含んでなる。そのような溶媒和物は、例えば水和物、アルコラートなどである。
【００５５】
上記において用いる場合に「第四級アミン」という用語は、式（Ｉ）の化合物の塩基性窒素と例えば場合により置換されていてもよいハロゲン化アルキル、ハロゲン化アリールもしくはハロゲン化アリールアルキル、例えばヨウ化メチルもしくはヨウ化ベンジルのような適切な四級化剤の間の反応により式（Ｉ）の化合物が形成することのできる第四級アンモニウム塩を定義する。トリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキルおよびｐ－トルエンスルホン酸アルキルのような、優れた脱離基を有する他の反応物質もまた用いることができる。第四級アミンは、正に荷電した窒素を有する。製薬学的に許容しうる対イオンには、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロアセテートおよびアセテートが包含される。最適な対イオンは、イオン交換樹脂を用いて導入することができる。
【００５６】
本発明の化合物のＮ－オキシド形態は、１個もしくは数個の窒素原子がいわゆるＮ－オキシドに酸化される式（Ｉ）の化合物を含んでなるものとする。
【００５７】
式（Ｉ）の化合物は金属結合、キレート、錯体形成特性を有する可能性があり、そしてそれ故に金属錯体もしくは金属キレートとして存在し得ることが理解される。式（Ｉ）の化合物のそのようなメタル化誘導体は、本発明の範囲内に包含されるものとする。
【００５８】
式（Ｉ）の化合物のあるものはまた、それらの互変異性型において存在することもでき

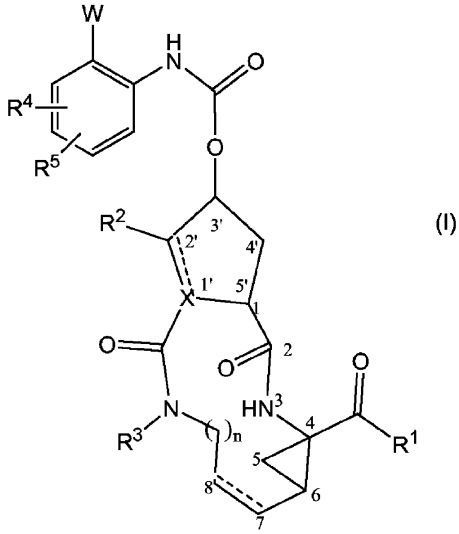
る。そのような型は、上記の式において明白に示されないが、本発明の範囲内に包含されるものとする。

【００５９】

上記のように、式（Ｉ）の化合物はいくつかの不斉中心を有する。これらの不斉中心の各々をより効率よく言及するために、以下の構造式において示されるような付番方式を用いる。

【００６０】

【化２】



(I)

【００６１】

不斉中心は大員環の１、４および６位にならびに５員環における炭素原子３’、Ｒ^{2}置換基がＣ$_{1\sim6}$アルキルである場合には炭素原子２’に、そしてＸがＣＨである場合には炭素原子１’に存在する。これらの不斉中心の各々は、それらのＲもしくはＳ配置において存在することができる。

【００６２】

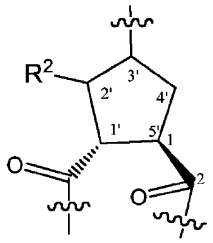
１位での立体化学は、好ましくはＬ－アミノ酸配置のもの、すなわち、Ｌ－プロリンのものに対応する。

【００６３】

ＸがＣＨである場合、シクロペンタン環の１’および５’位で置換された２個のカルボニル基はトランス配置である。５’位のカルボニル置換基は、好ましくはＬ－プロリン配置に対応する配置である。１’および５’位で置換されたカルボニル基は、好ましくは以下の式の構造において以下に示されるとおりである。

【００６４】

【化３】

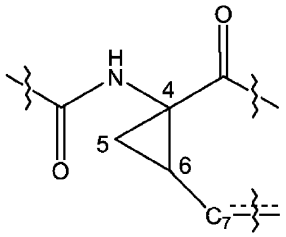


【００６５】

式（Ｉ）の化合物は、以下の構造フラグメントにおいて表されるようなシクロプロピル基を含み：

【００６６】

【化４】



【００６７】

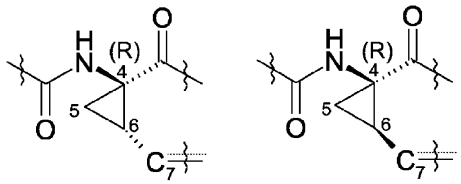
ここで、Ｃ$_7$は７位の炭素を表し、そして４および６位の炭素はシクロプロパン環の不斉炭素原子である。

【００６８】

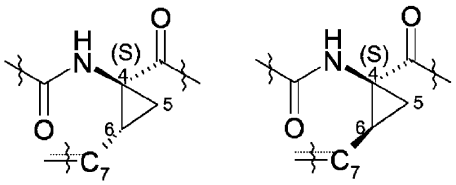
式（Ｉ）の化合物の他のセグメントでの他の可能な不斉中心にもかかわらず、これら２個の不斉中心の存在は、以下に示すように７位の炭素がカルボニルにシンにもしくはアミドにシンに配置される（ｃｏｎｆｉｇｕｒｅｄ）式（Ｉ）の化合物のジアステレオマーのようなジアステレオマーの混合物としてこれらの化合物が存在できることを意味する。

【００６９】

【化５】



カルボニルにシンの C7　　アミドにシンの C7



カルボニルにシンの C7　　アミドにシンの C7

【００７０】

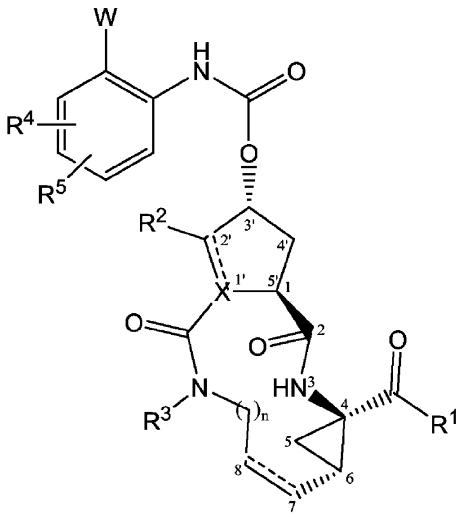
１つの態様は、７位の炭素がカルボニルにシンに配置される式（Ｉ）の化合物に関する。別の態様は、４位の炭素での立体配置がＲである式（Ｉ）の化合物に関する。式（Ｉ）の化合物の特定の亜群は、７位の炭素がカルボニルにシンに配置されそして４位の炭素での立体配置がＲであるものである。

【００７１】

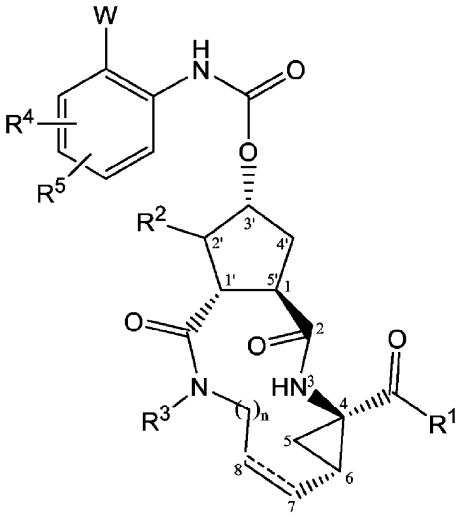
式（Ｉ）の化合物は、プロリン残基（ＸがＮである場合）またはシクロペンチルもしくはシクロペンテニル残基（ＸがＣＨもしくはＣである場合）を含むことができる。好ましいのは、１（もしくは５’）位の置換基および３’位のカルバメート置換基がトランス立体配置である式（Ｉ）の化合物である。特に興味深いのは、１位がＬ－プロリンに対応する立体配置を有しそして３’位のカルバメート置換基が１位に関してトランス立体配置である式（Ｉ）の化合物である。好ましくは、式（Ｉ）の化合物は以下の式（Ｉ－ａ）および（Ｉ－ｂ）の構造において示されるような立体化学を有する：

【００７２】

【化６】



(I-a)



(I-b)

【００７３】

本発明の１つの態様は、以下の条件の１つもしくはそれ以上が当てはまる、式（Ｉ）のもしくは式（Ｉ－ａ）のもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群の化合物に関する：

（ａ）Ｒ^{2}が水素である；

（ｂ）Ｘが窒素である；

（ｃ）二重結合が炭素原子７と８の間に存在する。

【００７４】

本発明の１つの態様は、以下の条件の１つもしくはそれ以上が当てはまる、式（Ｉ）のもしくは式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）のもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群の化合物に関する：

（ａ）Ｒ^{2}が水素である；

（ｂ）ＸがＣＨである；

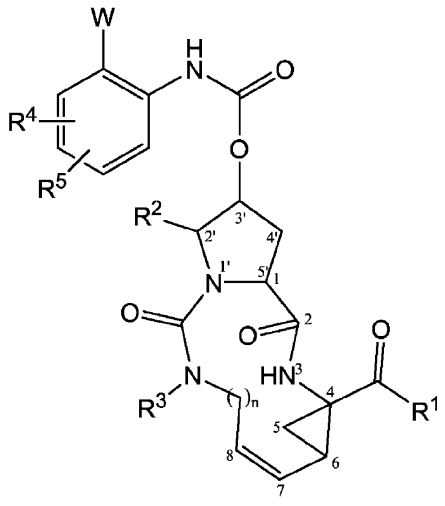
（ｃ）二重結合が炭素原子７と８の間に存在する。

【００７５】

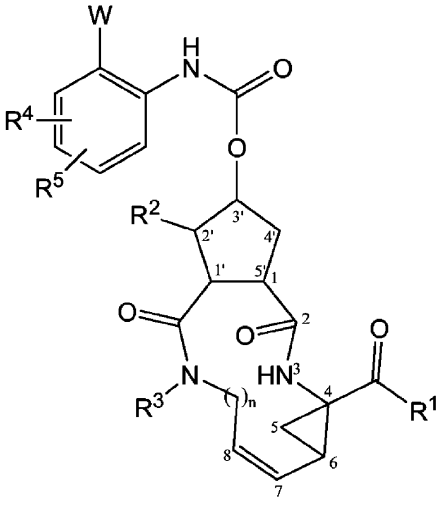
式（Ｉ）の化合物の特定の亜群は、以下の構造式：

【００７６】

【化７】

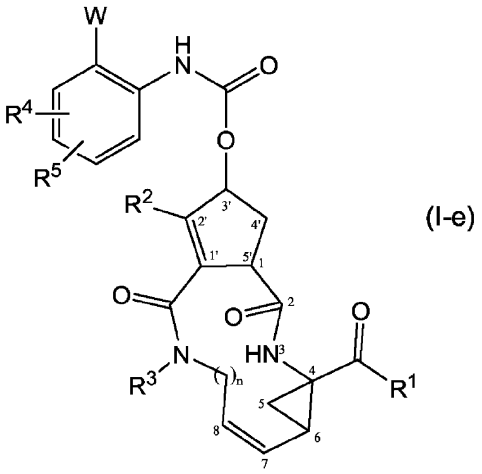


(I-c)



(I-d)

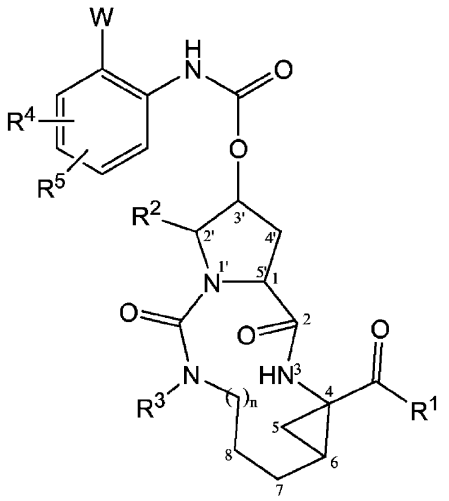
【００７７】
により表されるものである。
【００７８】
式（Ｉ－ｃ）および（Ｉ－ｄ）の化合物の中で、それぞれ式（Ｉ－ａ）および（Ｉ－ｂ）の化合物の立体化学的立体配置を有するものは特に興味深い。
【００７９】
式（Ｉ）の化合物におけるもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群における炭素原子７と８の間の二重結合は、シスもしくはトランス立体配置であることができる。好ましくは炭素原子７と８の間の二重結合は、式（Ｉ－ｃ）および（Ｉ－ｄ）において示されるように、シス配置である。
【００８０】
炭素原子１’と２’の間の二重結合は、以下の式（Ｉ－ｅ）において示されるように、式（Ｉ）の化合物にもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群に存在することができる。
【００８１】
【化８】



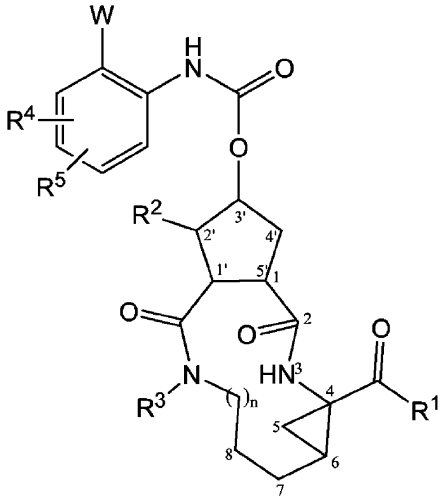
(I-e)

【００８２】
式（Ｉ）の化合物のさらに別の特定の亜群は、以下の構造式により表されるものである：
【００８３】

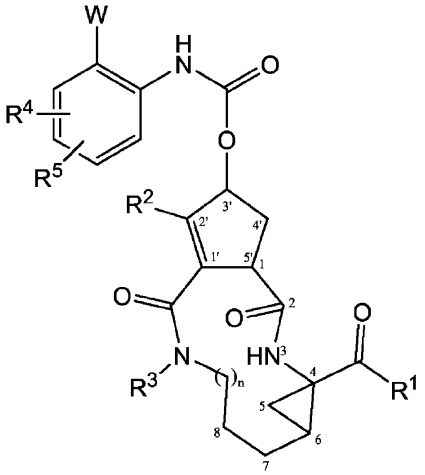
【化９】



(I-f)



(I-g)



(I-h)

【００８４】

式（Ｉ－ｆ）、（Ｉ－ｇ）もしくは（Ｉ－ｈ）の化合物の中で、式（Ｉ－ａ）および（Ｉ－ｂ）の化合物の立体化学的立体配置を有するものは特に興味深い。

【００８５】

（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）、（Ｉ－ｅ）、（Ｉ－ｆ）、（Ｉ－ｇ）および（Ｉ－ｈ）において、適用可能な場合、Ｘ、Ｗ、ｎ、R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5は式（Ｉ）の化合物の定義においてもしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかにおいて特定したとおりである。

【００８６】

式（Ｉ－ａ）、（Ｉ－ｂ）、（Ｉ－ｃ）、（Ｉ－ｄ）、（Ｉ－ｅ）、（Ｉ－ｆ）、（Ｉ－ｇ）もしくは（Ｉ－ｈ）の化合物の上記に定義した亜群ならびに本明細書に定義した任意の他の亜群はまた、そのような化合物の任意のプロドラッグ、Ｎ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学的異性体も含んでなるものとすることが理解されるべきである。

【００８７】

ｎが２である場合、「ｎ」により括弧で囲んだ部分－CH_2－は式（Ｉ）の化合物においてもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群においてエタンジイルに対応する。ｎが３である場合、「ｎ」により括弧で囲んだ部分－CH_2－は式（Ｉ）の化合物においてもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群においてプロパンジイルに対応する。ｎが４である場合

、「ｎ」により括弧で囲んだ部分－ＣＨ$_2$－は式（Ｉ）の化合物においてもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群においてブタンジイルに対応する。ｎが５である場合、「ｎ」により括弧で囲んだ部分－ＣＨ$_2$－は式（Ｉ）の化合物においてもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群においてペンタンジイルに対応する。ｎが６である場合、「ｎ」により括弧で囲んだ部分－ＣＨ$_2$－は式（Ｉ）の化合物においてもしくは式（Ｉ）の化合物の任意の亜群においてヘキサンジイルに対応する。式（Ｉ）の化合物の特定の亜群は、ｎが４もしくは５である化合物である。

【００８８】

本発明の態様は、

（ａ）Ｒ^{1}が－ＯＲ^{6}であり、特にここで、Ｒ^{6}がメチル、エチルもしくはｔｅｒｔ－ブチルのようなＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、そして最も好ましくはここで、Ｒ^{6}が水素である；

（ｂ）Ｒ^{1}が－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{7}であり；特にここで、Ｒ^{7}がＣ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim7}$シクロアルキルもしくはアリールである、例えばここで、Ｒ^{7}がメチル、シクロプロピルもしくはフェニルである；または

（ｃ）Ｒ^{1}が－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{7}であり；特にここで、Ｒ^{7}がＣ$_{1\sim6}$アルキルで置換されたＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルであり、好ましくはここで、Ｒ^{7}がシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルもしくはシクロヘキシルであり、そのいずれかはＣ$_{1\sim4}$アルキルで、すなわち、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｔｅｒｔ－ブチルもしくはイソブチルで置換される

式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００８９】

本発明のさらなる態様は、Ｒ^{1}が－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{7}であり、特にここで、Ｒ^{7}がＣ$_{1\sim4}$アルキルで、すなわち、メチル、エチル、プロピルもしくはイソプロピルで置換されたシクロプロピルである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９０】

本発明のさらなる態様は、Ｒ^{1}が－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{7}であり、特にここで、Ｒ^{7}が１－メチルシクロプロピルである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９１】

本発明のさらなる態様は、

（ａ）Ｒ^{2}が水素である；

（ｂ）Ｒ^{2}がＣ$_{1\sim6}$アルキル、好ましくはメチルである

式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９２】

本発明の態様は、

（ａ）ＸがＮ、Ｃ（Ｘは二重結合を介して連結される）もしくはＣＨ（Ｘは単結合を介して連結される）であり、そしてＲ^{2}が水素である；

（ｂ）ＸがＣ（Ｘは二重結合を介して連結される）であり、そしてＲ^{2}がＣ$_{1\sim6}$アルキル、好ましくはメチルである

式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９３】

本発明のさらなる態様は、

（ａ）Ｒ^{3}が水素である；

（ｂ）Ｒ^{3}がＣ$_{1\sim6}$アルキルである；

（ｃ）Ｒ^{3}がＣ$_{1\sim6}$アルコキシＣ$_{1\sim6}$アルキルもしくはＣ$_{3\sim7}$シクロアルキルである

式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９４】

本発明の好ましい態様は、R^3が水素もしくは$C_{1\sim6}$アルキル、より好ましくは水素もしくはメチルである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９５】

本発明の態様は、Ｗが、全て場合により式（Ｉ）の化合物のもしくはその亜群のいずれかの定義においてアリールおよびＨｅｔに関して記載したものから選択される１、２もしくは３個の置換基で置換されていてもよい；フェニル、ナフチル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピペリジニルもしくはモルホリニルである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【００９６】

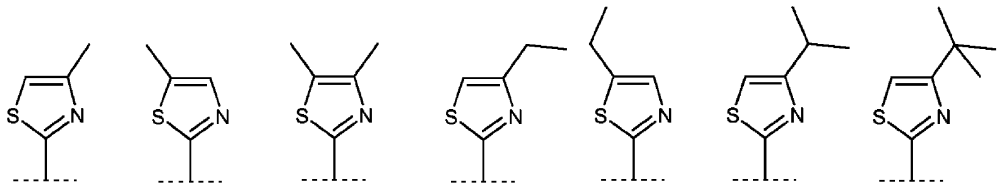
式（Ｉ）の化合物の他の亜群は、Ｗが、全て場合により$C_{1\sim6}$アルキル、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキルもしくは$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニルから選択される１もしくは２個の置換基で置換されていてもよい；フェニル、ナフチル（特にナフト－１－イルもしくはナフト－２－イル）、ピロリル（特にピロール－１－イル）、ピリジル（特に３－ピリジル）、ピリミジニル（特にピリミジン－４－イル）、ピリダジニル（特にピリダジン－３－イルおよびピリダジン－２－イル）、６－オキソ－ピリダジン－１－イル、トリアゾリル（特に１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、さらに特に１，２，３－トリアゾール－２－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル）、テトラゾリル（特にテトラゾール－１－イル、テトラゾール－２－イル）、ピラゾリル（特にピラゾール－１－イル、ピラゾール－３－イル）、イミダゾリル（特にイミダゾール－１－イル、イミダゾール－２－イル）、チアゾリル（特にチアゾール－２－イル）、ピロリジニル（特にピロリジン－１－イル）、ピペリジニル（特にピペリジン－１－イル）、ピペラジニル（特に１－ピペラジニル）、４－$C_{1\sim6}$アルキルピペラジニル（特に４－$C_{1\sim6}$アルキルピペラジン－１－イル、さらに特に４－メチル－ピペラジン－１－イル）、フラニル（特にフラン－２－イル）、チエニル（特にチエン－３－イル）、モルホリニル（特にモルホリン－４－イル）である式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の任意の亜群である。

【００９７】

式（Ｉ）の化合物のさらなる亜群は、Ｗがメチル、エチル、イソプロピルもしくはｔｅｒｔ－ブチルのような１もしくは２個の$C_{1\sim6}$アルキルで置換されたチアゾール－２－イルである式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の任意の亜群である。式（Ｉ）の化合物の好ましい亜群は、Ｗが以下の構造：

【００９８】

【化１０】



【００９９】

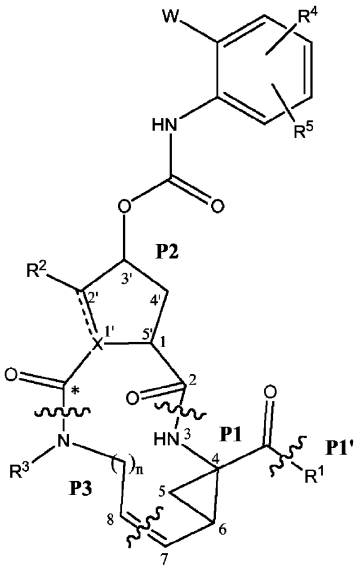
から選択される式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定する式（Ｉ）の化合物の任意の亜群である。

【０１００】

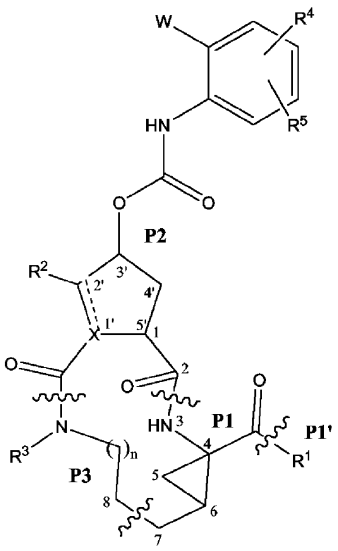
本発明の態様は、R^4およびR^5が相互から独立して水素、ハロ、ニトロ、カルボキシル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$C_{1\sim6}$アルキルチオ、ポリハロ$C_{1\sim6}$アルキル、シアノ、アリールもしくはＨｅｔである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。

【０１０１】
本発明の態様は、R^4およびR^5が相互から独立して水素、ハロ、ニトロ、カルボキシル、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、メチルカルボニル、エチルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、ｔｅｒｔ－ブチルチオ、トリフルオロメチルもしくはシアノである式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。
【０１０２】
本発明の好ましい態様は、R^4およびR^5の一方が水素である式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。
【０１０３】
本発明の好ましい態様は、R^4およびR^5の一方がハロ（特にフルオロ）、トリフルオロメチルもしくは$C_{1\sim6}$アルキル（特にメチル）である式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。他の好ましい態様は、R^4およびR^5の一方がハロ（特にフルオロ）、トリフルオロメチルもしくはメチルであり、そしてR^4およびR^5のもう一方が水素であるものである。
【０１０４】
本発明の好ましい態様は、R^4およびR^5の一方がW基に関してパラ位である式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。さらに好ましい態様は、R^4およびR^5の一方がハロ（特にフルオロ）、トリフルオロメチルもしくはメチルであり、そしてW基に関してパラ位であり；R^4およびR^5のもう一方が上記に定義したとおりであることができるかもしくは水素であることができる式（Ｉ）の化合物もしくは式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかである。
【０１０５】
式（Ｉ）の化合物は、３つの構成単位Ｐ１、Ｐ２、Ｐ３からなる。構成単位Ｐ１はさらにＰ１’尾部を含有する。以下の化合物（Ｉ－ｃ）において星印で印をつけたカルボニル基は、構成単位Ｐ２のもしくは構成単位Ｐ３のいずれかの一部であることができる。化学の理由により、ＸがＣである式（Ｉ）の化合物の構成単位Ｐ２は、１’位に結合したカルボニル基を含む。
【０１０６】
Ｐ２と構成単位Ｐ１、Ｐ３とＰ２そしてＰ１’（R^1が$-NH-SO_2R^7$である場合）とＰ１の結合は、アミド結合を形成することを伴う。単位Ｐ１とＰ３の結合は、二重結合形成を伴う。化合物（Ｉ－ｉ）もしくは（Ｉ－ｊ）を製造するための構成単位Ｐ１、Ｐ２およびＰ３の結合は、任意の既定の順序で行うことができる。段階の１つは、それにより大員環が形成される環化を伴う。
【０１０７】
以下に表されるのは、炭素原子Ｃ７およびＣ８が二重結合により連結される式（Ｉ）の化合物である化合物（Ｉ－ｉ）、および炭素原子Ｃ７およびＣ８が単結合により連結される式（Ｉ）の化合物である化合物（Ｉ－ｊ）である。式（Ｉ－ｊ）の化合物は、大員環における二重結合を還元することにより式（Ｉ－Ｉ）の対応する化合物から製造することができる。

【化１１】



(I-i)



(I-j)

【０１０８】

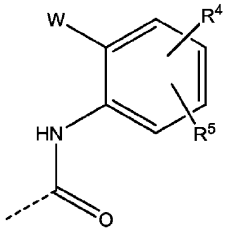
以下に記述する合成方法は、任意の立体異性体混合物と同様にラセミ化合物、立体化学的に純粋な中間体もしくは最終生成物にも適用可能であるものとする。ラセミ化合物もしくは立体化学的混合物は、合成方法の任意の段階で立体異性体に分離することができる。１つの態様において、中間体および最終生成物は式（Ｉ－ａ）および（Ｉ－ｂ）の化合物において上記に特定した立体化学を有する。

【０１０９】

以下に記述合成方法において、Ｒ^{8}は基

【０１１０】

【化１２】



【０１１１】

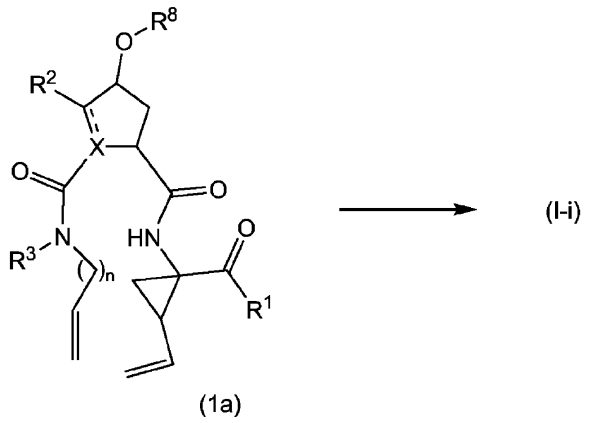
を表し、ここで、点線はそれにより該基が分子の残りの部分に結合している結合を表す。

【０１１２】

好ましい態様において、上記に定義したように、式（Ｉ－ｉ）の化合物である、Ｃ$_{7}$とＣ$_{8}$の間の結合が二重結合である化合物（Ｉ）は、以下の反応スキームにおいて概説されるように製造することができる：

【０１１３】

【化１３】



【０１１４】

大員環の形成は、例えばＭｉｌｌｅｒ，Ｓ．Ｊ．，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ，Ｈ．Ｅ．，Ｇｒｕｂｂｓ，Ｒ．Ｈ．Ｊ．Ａｍ Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１１８，（１９９６），９６０６－９６１４；Ｋｉｎｇｓｂｕｒｙ，Ｊ．Ｓ．，Ｈａｒｒｉｔｙ，Ｊ．Ｐ．Ａ．，Ｂｏｎｉｔａｔｅｂｕｓ，Ｐ．Ｊ．，Ｈｏｖｅｙｄａ，Ａ．Ｈ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２１，（１９９９），７９１－７９９；およびＨｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１２１，（１９９９），２６７４－２６７８により報告されるＲｕに基づく触媒；例えばホベイダーグラブス触媒のような適当な金属触媒の存在下でオレフィンメタセシス反応によって実施することができる。

【０１１５】

ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）－３－フェニル－１Ｈ－インデン－１－イリデンルテニウムクロリド（Ｎｅｏｌｙｓｔ Ｍ１^{R}）もしくはビス（トリシクロヘキシルホスフィン）－［（フェニルチオ）メチレン］ルテニウム（ＩＶ）ジクロリドのような空気中で安定なルテニウム触媒を用いることができる。用いることができる他の触媒は、グラブス第一および第二世代触媒、すなわち、それぞれ、ベンジリデン－ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ジクロロルテニウムおよび（１，３－ビス－（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン）ジクロロ（フェニルメチレン）－（トリシクロヘキシルホスフィン）ルテニウムである。特に興味深いのは、それぞれジクロロ（ｏ－イソプロポキシフェニルメチレン）（トリシクロヘキシルホスフィン）ルテニウム（ＩＩ）および１，３－ビス－（２，４，６－トリメチルフェニル）－２－イミダゾリジニリデン）ジクロロ（ｏ－イソプロポキシフェニルメチレン）ルテニウムであるホベイダーグラブス第一および第二世代触媒である。またＭｏのような他の遷移金属を含有する他の触媒もまたこの反応に用いることができる。

【０１１６】

メタセシス反応は、例えばエーテル、例えばＴＨＦ、ジオキサン；ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、$CHCl_3$、１，２－ジクロロエタンなど、炭化水素、例えばトルエンのような適当な溶媒において行うことができる。好ましい態様において、メタセシス反応はトルエンにおいて行う。これらの反応は、窒素雰囲気下で上昇した温度で行う。

【０１１７】

大員環におけるＣ７とＣ８の間の結合が単結合である式（Ｉ）の化合物、すなわち、式（Ｉ－ｊ）の化合物は、式（Ｉ－ｉ）の化合物におけるＣ７－Ｃ８二重結合の還元により式（Ｉ－ｉ）の化合物から製造することができる。この還元は、例えばＰｔ、Ｐｄ、Ｒｈ、Ｒｕもしくはラネーニッケルのような貴金属触媒の存在下で水素での接触水素化により行うことができる。興味深いのは、アルミナ上Ｒｈである。水素化反応は好ましくは例えばメタノール、エタノールのようなアルコール、もしくはＴＨＦのようなエーテルのような溶媒、またはその混合物において行う。水もまたこれらの溶媒もしくは溶媒混合物に加

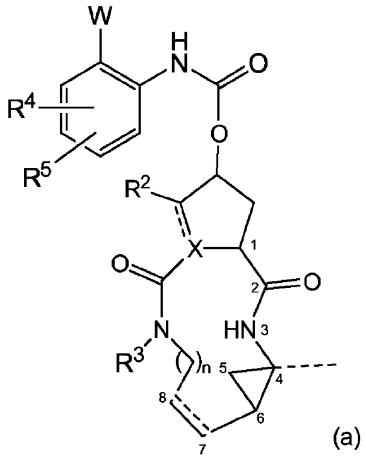
えることができる。

【０１１８】

Ｒ[1]基は合成の任意の段階で、すなわち、上に本明細書に記載のとおり環化の前もしくは後に、または環化および還元の前もしくは後にＰ１構成単位に連結することができる。Ｒ[1]が－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ[7]を表す式（Ｉ）の化合物（該化合物は式（Ｉ－ｋ－１）で表される）は、両方の部分の間でアミド結合を形成することによりＰ１にＲ[1]基を連結することによって製造することができる。同様に、Ｒ[1]が－ＯＲ[6]を表す式（Ｉ）の化合物（すなわち、化合物（Ｉ－ｋ－２））は、エステル結合を形成することによりＰ１にＲ[1]基を連結することにより製造することができる。１つの態様において、－ＯＲ[6]基は、Ｇが基：

【０１１９】

【化１４】

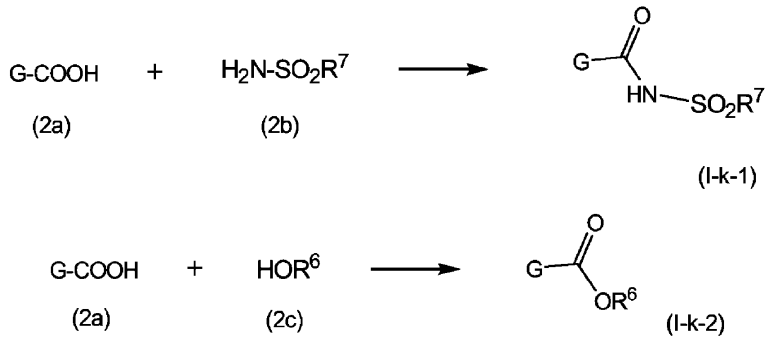


【０１２０】

を表す以下の反応スキームにおいて概説されるように式（Ｉ）の合成の最後の段階において導入される：

【０１２１】

【化１５】



【０１２２】

中間体（２ａ）は、以下に記述するアミド結合の形成のための方法のいずれかのようなアミド形成反応によりアミン（２ｂ）と連結することができる。特に、（２ａ）をエーテル、例えばＴＨＦもしくはハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンのような溶媒においてカップリング剤、例えばＮ，Ｎ’－カルボニル－ジイミダゾール（ＣＤＩ）、ＥＥＤＱ、ＩＩＤＱ、ＥＤＣＩもしくはベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＢＯＰ[R]として市販されている）で処理し、そして好ましくはカップリング剤と（２ａ）を反応させた後に、所望のスルホンアミド（２ｂ）と反応させることができる。（２ｂ）と（２ａ）との反応は好ましくは塩基、例えばトリエチルアミンもしくはジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミン、または１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）の存在下で行われる。中間体（２ａ）はまた活性化型、例

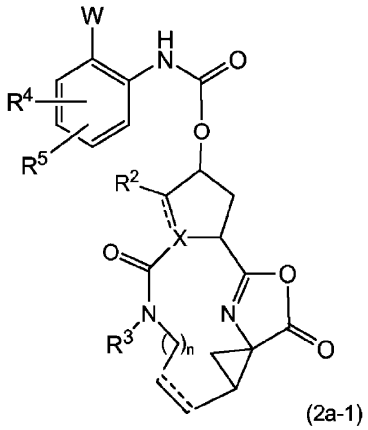
えば一般式Ｇ－ＣＯ－Ｚ（式中、Ｚはハロもしくは活性エステルの残りを表し、例えば、Ｚはフェノキシ、ｐ．ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、トリクロロフェノキシ、ペンタクロロフェノキシなどのようなアリールオキシ基であり；またはＺは混合無水物の残りであることができる）の活性化型に転化することもできる。１つの態様において、Ｇ－ＣＯ－Ｚは酸塩化物（Ｇ－ＣＯ－Ｃｌ）もしくは混合酸無水物（Ｇ－ＣＯ－Ｏ－ＣＯ－ＲもしくはＧ－ＣＯ－Ｏ－ＣＯ－ＯＲ、後者におけるＲは例えばメチル、エチル、プロピル、ｉ．プロピル、ブチル、ｔ．ブチル、ｉ．ブチルもしくはベンジルのようなＣ$_{1\sim4}$アルキルである）である。活性化型Ｇ－ＣＯ－Ｚをスルホンアミド（２ｂ）と反応させる。

【０１２３】

上記の反応において記述されるような（２ａ）におけるカルボン酸の活性化は、式

【０１２４】

【化１６】



(2a-1)

【０１２５】

［式中、Ｘ、Ｗ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、ｎは上記に特定したとおりであり、そして立体中心は、例えば（Ｉ－ａ）もしくは（Ｉ－ｂ）におけるように、上記に特定したとおりの立体化学的立体配置を有することができる］

のアザラクトン中間体への内部環化反応をもたらすことができる。中間体（２ａ－１）は通常の方法論を用いて反応混合物から単離することができ、そして単離された中間体（２ａ－１）を次に（２ｂ）と反応させ、もしくは（２ａ－１）を含有する反応混合物を（２ａ－１）の単離なしに（２ｂ）とさらに反応させることができる。１つの態様において、カップリング剤との反応が水非混和性溶媒において行われる場合、全ての水溶性副生成物を除くために（２ａ－１）を含有する反応混合物を水でもしくはわずかに塩基性の水で洗浄することができる。このようにして得られる洗浄溶液を次にさらなる精製段階なしに（２ｂ）と反応させることができる。一方、中間体（２ａ－１）の単離は、任意のさらなる精製後に、単離された生成物を（２ｂ）と反応させ、より少ない副生成物および反応のより容易な処理（ｗｏｒｋ－ｕｐ）をもたらす点においてある種の利点を提供することができる。

【０１２６】

中間体（２ａ）は、エステル形成反応によりアルコール（２ｃ）と連結することができる。例えば、（２ａ）および（２ｃ）を例えば共沸水除去により物理的にもしくは脱水剤を用いることにより化学的に水の除去を伴って一緒に反応させる。中間体（２ａ）はまた、上記の活性化型のような活性化型Ｇ－ＣＯ－Ｚに転化し、そして次にアルコール（２ｃ）と反応させることもできる。エステル形成反応は好ましくはアルカリ金属炭酸塩もしくは炭酸水素塩、例えば炭酸水素ナトリウムもしくはカリウム、またはアミド形成反応に関して本明細書に記載したアミンのような第三級アミン、特にトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下で行われる。エステル形成反応において使用することができる溶媒は、ＴＨＦのようなエーテル；ジクロロメタン、CH_2Cl_2のような

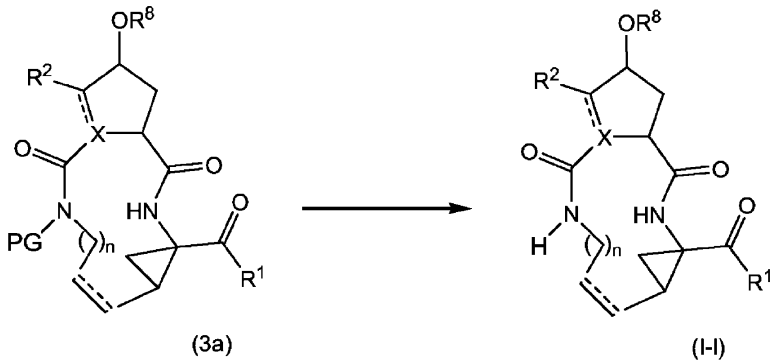
ハロゲン化炭化水素；トルエンのような炭化水素；ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＤＭＡのような極性非プロトン性溶媒；および同様の溶媒を含んでなる。

【０１２７】

Ｒ^{3}が水素である式（Ｉ）の化合物（該化合物は（Ｉ－１）で表される）はまた、以下の反応スキームにおけるように、対応する窒素保護中間体（３ａ）から、保護基ＰＧの除去により製造することもできる。保護基ＰＧは特に以下に記載する窒素保護基のいずれかであり、そして同様に以下に記載する方法を用いて取り除くことができる：

【０１２８】

【化１７】



【０１２９】

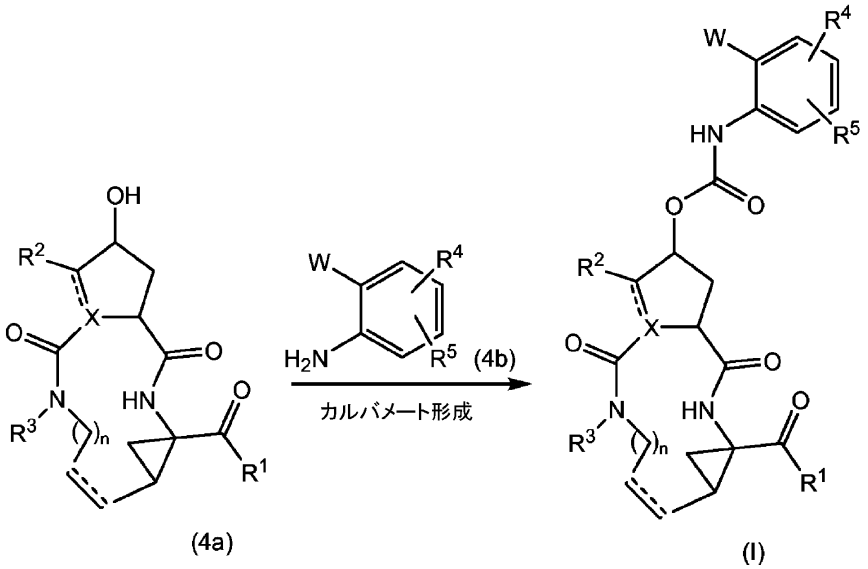
上記の反応における出発物質（３ａ）は、式（Ｉ）の化合物の製造の方法に従って、しかし基Ｒ^{3}がＰＧである中間体を用いて製造することができる。

【０１３０】

式（Ｉ）の化合物はまた、様々な基が上記に特定した意味を有する以下の反応スキームにおいて概説されるようにカルバメート形成試薬の存在下で中間体（４ａ）をアニリン（４ｂ）と反応させることにより製造することもできる：

【０１３１】

【化１８】



【０１３２】

カルバメート形成試薬と中間体（４ａ）との反応は、以下に記述するようなアミド結合形成に使用するものと同じ溶媒および塩基において行われる。

【０１３３】

カルバメート形成反応は、様々な方法を用いて、特にクロロギ酸アルキルとアミンとの反応により；塩化もしくはイソシアン酸カルバモイルとアルコールとの反応により；金属錯体もしくはアシル転移剤を伴う反応によって行うことができる。例えば、Ｇｒｅｅｎｅ

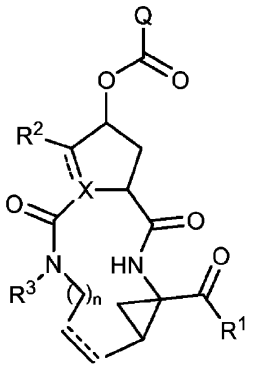
，Ｔ．Ｗ．ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”；１９９９；Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，ｐ．３０９－３４８を参照。アミンを含む、いくつかの出発化合物からカルバメートを合成するために一酸化炭素およびある種の金属触媒を用いることができる。パラジウム、イリジウム、ウランおよび白金のような金属を触媒として用いることができる。同様に報告されているカルバメートの合成に二酸化炭素を使用する方法もまた、用いることができる（例えば、Ｙｏｓｈｉｄａ，Ｙ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｕｌｌ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｊａｐａｎ １９８９，６２，１５３４；およびＡｒｅｓｔａ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９１，４７，９４８９を参照）。

【０１３４】

カルバメートの製造の１つの方法は、中間体

【０１３５】

【化１９】



(4b)

【０１３６】

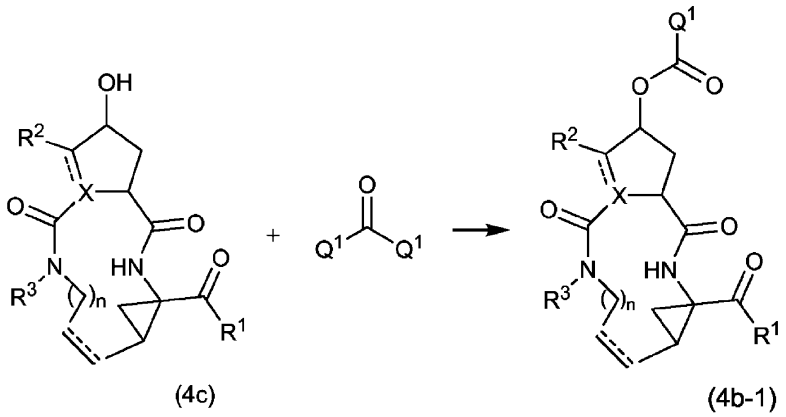
の使用を伴い、ここで、Ｑはハロ、特にクロロおよびブロモのような脱離基、または上記のもののような、アミド結合形成のために活性エステルにおいて用いる基、例えばフェノキシもしくは置換されたフェノキシ、例えばｐ．クロロおよびｐ．ニトロフェノキシ、トリクロロフェノキシ、ペンタクロロフェノキシ、Ｎ－ヒドロキシ－スクシンイミジルなどである。中間体（４ｂ）はアルコール（４ａ）およびホスゲン、従ってクロロギ酸エステルを形成することから、もしくは後者におけるクロロをＱがＱ^{1}である式（５）の中間体である中間体（５ａ）に移すことにより得ることができる。このおよび以下の反応方法において、Ｑ^{1}は上記のもののような活性エステル部分のいずれかを表す。中間体（４ｂ）を（４ａ）と反応させ、化合物（Ｉ）を得る。

【０１３７】

ＱがＱ^{1}である中間体（４ｂ）である中間体（４ｂ－１）はまた、アルコール（４ａ）を例えばビスフェノール、ビス－（置換されたフェノール）もしくはビスＮ－ヒドロキシ－スクシンイミジルカーボネートのようなカーボネートＱ^{1}－ＣＯ－Ｑ^{1}と反応させることにより製造することもできる：

【０１３８】

【化２０】

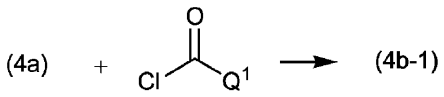


【０１３９】

試薬（５ａ）はまた、下記のようにクロロギ酸エステルＣｌ－ＣＯ－Ｑ１から製造することもできる：

【０１４０】

【化２１】



【０１４１】

試薬（４ｂ－１）を製造するための上記の反応は、アミド結合の合成のために以下に記載する塩基および溶媒、特にトリエチルアミンおよびジクロロメタンの存在下で行うことができる。

【０１４２】

あるいはまた、式（Ｉ）の化合物を製造するために、最初に構成単位Ｐ２とＰ１の間のアミド結合を形成し、続いてＰ１－Ｐ２におけるＰ１部分にＰ３構成単位を連結し、そして次に閉環を伴ってＰ２－Ｐ１－Ｐ３におけるＰ３とＰ２部分の間にカルバメートもしくはエステル結合を形成する。

【０１４３】

さらに別の代わりの合成方法論は、構成単位Ｐ２とＰ３の間のアミド結合の形成、続いてＰ３－Ｐ２におけるＰ３部分への構成単位Ｐ１のカップリング、そして閉環を伴うＰ１－Ｐ３－Ｐ２におけるＰ１とＰ２の間の最後のアミド結合形成である。

【０１４４】

構成単位Ｐ１およびＰ３は、Ｐ１－Ｐ３配列に連結することができる。所望に応じて、Ｐ１およびＰ３を連結する二重結合を還元することができる。還元されるかもしくはされないいずれかの、このようにして形成されるＰ１－Ｐ３配列を構成単位Ｐ２に連結し、そしてこのようにして形成する配列Ｐ１－Ｐ３－Ｐ２を次にアミド結合を形成することにより環化することができる。

【０１４５】

前の方法のいずれかにおける構成単位Ｐ１およびＰ３は、二重結合形成によって、例えば以下に記述するオレフィンメタセシス反応もしくはウィッティヒ型反応により連結することができる。所望に応じて、（Ｉ－ｊ）への（Ｉ－ｉ）の転化について先に記述したのと同様に、このようにして形成される二重結合を還元することができる。二重結合はまた後の段階で、すなわち、第三の構成単位の付加の後に、もしくは大員環の形成の後に還元することもできる。構成単位Ｐ２およびＰ１はアミド結合形成により連結され、そしてＰ３およびＰ２はカルバメートもしくはエステル形成により連結される。

【０１４６】

尾部Ｐ１’は、式（Ｉ）の化合物の合成の任意の段階で、例えば構成単位Ｐ２およびＰ１を連結する前もしくは後に；Ｐ３構成単位をＰ１に連結する前もしくは後に；または閉

環の前もしくは後にＰ１構成単位に結合することができる。
【０１４７】
個々の構成単位を最初に製造し、そして次に一緒に連結することができ、あるいはまた、構成単位の前駆体を一緒に連結し、そして後の段階で所望の分子組成に改変することができる。
【０１４８】
アミド結合の形成は、ペプチド合成においてアミノ酸を連結するために使用されるもののような標準的な方法を用いて実施することができる。後者は、連結するアミド結合を形成するために一方の反応物質のカルボキシル基のもう一方の反応物質のアミノ基との脱水カップリングを伴う。アミド結合形成は、カップリング剤の存在下で出発物質を反応させることにより、もしくはカルボキシル官能基を活性型、例えば活性エステル、混合無水物またはカルボン酸塩化物もしくは臭化物に転化することにより行うことができる。そのようなカップリング反応およびそこで使用する試薬の一般的な記述は、ペプチド化学に関する一般的な教科書、例えば、Ｍ．Ｂｏｄａｎｓｚｋｙ，“Ｐｅｐｔｉｄｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，２ｎｄ ｒｅｖ．ｅｄ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｂｅｒｌｉｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ，（１９９３）に見出すことができる。
【０１４９】
アミド結合形成を有するカップリング反応の例には、アジド法、混合炭酸－カルボン酸無水物（クロロギ酸イソブチル）法、カルボジイミド（ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、もしくはＮ－エチル－Ｎ’－［（３－ジメチルアミノ）プロピル］カルボジイミドのような水溶性カルボジイミド）法、活性エステル法（例えば、ｐ－ニトロフェニル、ｐ－クロロフェニル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、Ｎ－ヒドロキシコハク酸イミドおよび同様のエステル）、Ｗｏｏｄｗａｒｄ試薬Ｋ法、１，１－カルボニルジイミダゾール（ＣＤＩもしくはＮ，Ｎ’－カルボニル－ジイミダゾール）法、リン試薬もしくは酸化還元法が包含される。これらの方法のあるものは、適当な触媒を加えることにより、例えばカルボジイミド法において１－ヒドロキシベンゾトリアゾール、ＤＢＵ（１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン）もしくは４－ＤＭＡＰを加えることにより高めることができる。さらなるカップリング剤は、単独のもしくは１－ヒドロキシ－ベンゾトリアゾールもしくは４－ＤＭＡＰの存在下のいずれかの、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリス－（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；または２－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラ－メチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩、もしくはＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩である。これらのカップリング反応は、溶液（液相）もしくは固相のいずれかにおいて行うことができる。
【０１５０】
好ましいアミド結合形成は、Ｎ－エチルオキシカルボニル－２－エチルオキシ－１，２－ジヒドロキノリン（ＥＥＤＱ）もしくはＮ－イソブチルオキシ－カルボニル－２－イソブチルオキシ－１，２－ジヒドロキノリン（ＩＩＤＱ）を用いて行われる。古典的な無水物法と異なり、ＥＥＤＱおよびＩＩＤＱは塩基も低い反応温度も必要としない。典型的に、該方法は有機溶媒（多種多様な溶媒を用いることができる）において等モル量のカルボキシルおよびアミン成分を反応させることを伴う。次にＥＥＤＱもしくはＩＩＤＱを過剰に加え、そして混合物を室温で攪拌させる。
【０１５１】
カップリング反応は、好ましくはハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、双極性非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ＤＭＳＯ、ＨＭＰＴ、エーテル、例えばテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）のような不活性溶媒において行われる。
【０１５２】
多くの場合において、カップリング反応は第三級アミン、例えばトリエチルアミン、ジ

イソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）、Ｎ－メチル－モルホリン、Ｎ－メチルピロリジン、４－ＤＭＡＰもしくは１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような適当な塩基の存在下で行われる。反応温度は０℃～５０℃の間であることができ、そして反応時間は１５分～２４ｈの間であることができる。

【０１５３】

一緒に連結する構成単位における官能基は、好ましくない結合の形成を防ぐために保護することができる。用いることができる適切な保護基は、例えばＧｒｅｅｎｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）および“Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ：Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｂｉｏｌｏｇｙ”，Ｖｏｌ．３，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８７）に記載される。

【０１５４】

カルボキシル基は、カルボン酸を生成せしめるように切断することができるエステルとして保護することができる。用いることができる保護基には、１）メチル、トリメチルシリルおよびｔｅｒｔ－ブチルのようなアルキルエステル；２）ベンジルおよび置換されたベンジルのようなアリールアルキルエステル；もしくは３）トリクロロエチルおよびフェナシルエステルのような弱塩基もしくは弱い還元手段により切断することができるエステルが包含される。

【０１５５】

アミノ基は：

１）ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびｐ－トルエンスルホニルのようなアシル基；

２）ベンジルオキシカルボニル（ＣｂｚもしくはＺ）および置換されたベンジルオキシカルボニル、ならびに９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）のような芳香族カルバメート基；

３）ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシ－カルボニルおよびアリルオキシカルボニルのような脂肪族カルバメート基；

４）シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルのような環状アルキルカルバメート基；

５）トリフェニルメチル、ベンジルもしくは４－メトキシベンジルのような置換されたベンジルのようなアルキル基；

６）トリメチルシリルもしくはｔ．Ｂｕジメチルシリルのようなトリアルキルシリル；ならびに

７）フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルのようなチオール含有基

のような様々なＮ－保護基により保護することができる。興味深いアミノ保護基は、ＢｏｃおよびＦｍｏｃである。

【０１５６】

好ましくは、アミノ基保護は次のカップリング段階の前に切断される。Ｎ－保護基の除去は、当該技術分野で既知の方法に従って行うことができる。Ｂｏｃ基を用いる場合、最適な方法はニート（ｎｅａｔ）もしくはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸、またはジオキサン中のもしくは酢酸エチル中のＨＣｌである。得られるアンモニウム塩を次に水性バッファーのような塩基性溶液、またはジクロロメタンもしくはアセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド中の第三級アミンでカップリングの前にもしくはｉｎ ｓｉｔｕで中和する。Ｆｍｏｃ基を使用する場合、最適な試薬はジメチルホルムアミド中のピペリジンもしくは置換されたピペリジンであるが、任意の第二級アミンを用いることができる。脱保護は、０℃～室温の間の温度、通常は約１５～２５℃もしくは２０～２２℃で行われる。

【０１５７】

構成単位のカップリング反応において干渉し得る他の官能基もまた保護することができる。例えば、ヒドロキシル基はベンジルもしくは置換されたベンジルエーテル、例えば４

－メトキシベンジルエーテル、ベンゾイルもしくは置換されたベンゾイルエステル、例えば４－ニトロベンゾイルエステルとして、またはトリアルキルシリル基（例えばトリメチルシリルもしくはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）で保護することができる。

【０１５８】

さらなるアミノ基は、選択的に切断することができる保護基で保護することができる。例えば、Ｂｏｃをα－アミノ保護基として用いる場合、以下の側鎖保護基が適当であり：ｐ－トルエンスルホニル（トシル）部分は、さらなるアミノ基を保護するために用いることができ；ベンジル（Ｂｎ）エーテルは、ヒドロキシ基を保護するために用いることができ；そしてベンジルエステルはさらなるカルボキシル基を保護するために用いることができる。あるいは、Ｆｍｏｃをα－アミノ保護に選択する場合、通常はｔｅｒｔ－ブチルに基づく保護基が許容される。例えば、Ｂｏｃはさらなるアミノ基に；ｔｅｒｔ－ブチルエーテルはヒドロキシル基に；そしてｔｅｒｔ－ブチルエステルはさらなるカルボキシル基に用いることができる。

【０１５９】

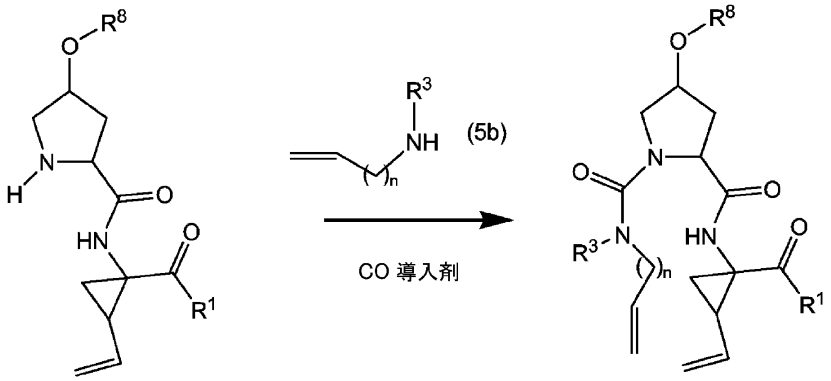
保護基のいずれも合成方法の任意の段階で取り除くことができるが、好ましくは、反応段階に関与しない官能基のいずれかの保護基は、大員環の組み立ての完了後に取り除かれる。保護基の除去は、保護基の選択によりどのような方法が決定されようと行うことができ、これらの方法は当業者に周知である。

【０１６０】

ＸがＮである式（１ａ）の中間体（該中間体は式（１ａ－１）で表される）は、以下の反応スキームにおいて概説されるようにカルボニル導入剤の存在下でアルケンアミン（５ｂ）と反応させる中間体（５ａ）から出発して、尿素形成反応を用いて製造することができる。

【０１６１】

【化２２】



(5a) (1a-1)

【０１６２】

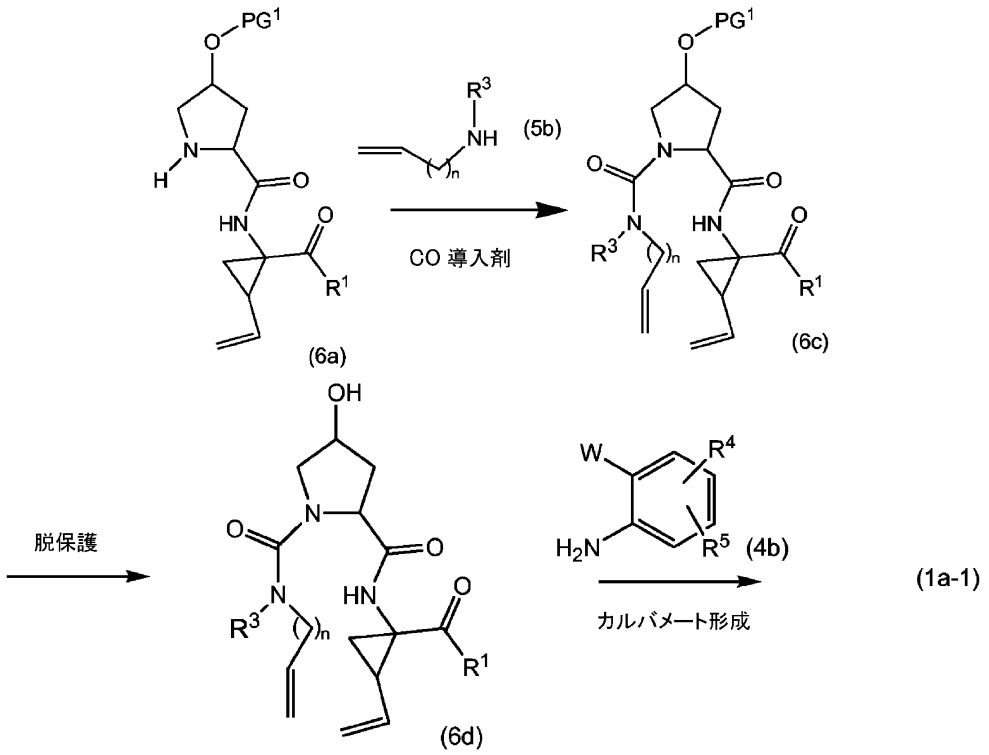
カルボニル（ＣＯ）導入剤には、ホスゲンもしくはカルボニルジイミダゾール（ＣＤＩ）のようなホスゲン誘導体などが包含される。１つの態様において、（５ａ）を上記のようなアミド形成反応において用いられる塩基および溶媒であることができる適当な塩基および溶媒の存在下でＣＯ導入剤と反応させる。その後に、アミン（５ｂ）を加え、上記のスキームにおけるようにそれにより中間体（１ａ－１）が得られる。特定の態様において、塩基は炭酸水素塩、例えばＮａＨＣＯ$_3$、もしくはトリエチルアミンなどのような第三級アミンであり、そして溶媒はエーテルもしくはハロゲン化炭化水素、例えばＴＨＦ、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、ＣＨＣｌ$_3$などである。同様の反応条件を用いる代替経路は、最初にＣＯ導入剤をアミン（５ｂ）と反応させ、そして次にこのようにして形成される中間体を（５ａ）と反応させることを含む。

【０１６３】

あるいはまた、中間体（１ａ－１）は、以下のように製造することができる：

【０１６４】

【化２３】



【０１６５】

ＰＧ[1]はＯ－保護基であり、それは本明細書に記載した基のいずれかであることができ、そして特にベンゾイルもしくは４－ニトロベンゾイルのような置換されたベンゾイル基である。後者の場合、この基は水ならびにアルカノール（メタノール、エタノール）およびＴＨＦのような水溶性有機溶媒を含んでなる水性媒質においてアルカリ金属水酸化物（ＬｉＯＨ、ＮａＯＨ、ＫＯＨ）との、特にＰＧ[1]が４－ニトロベンゾイルである場合、ＬｉＯＨとの反応により取り除くことができる。

【０１６６】

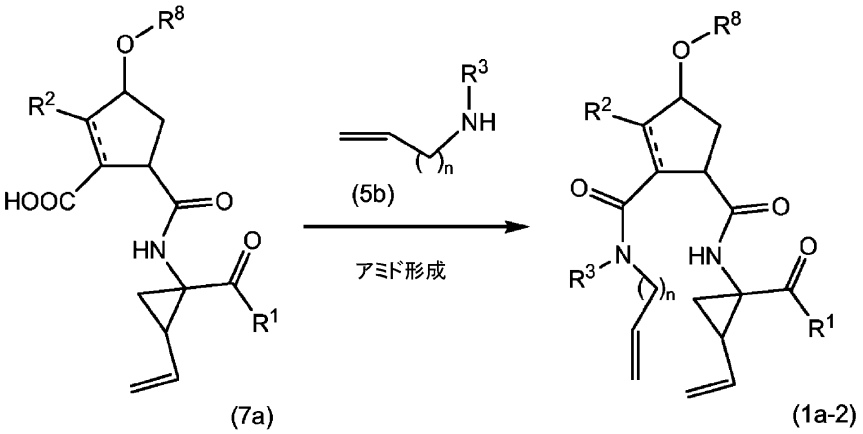
上記と同様に、中間体（６ａ）をカルボニル導入剤の存在下で（５ｂ）と反応させ、そしてこの反応は中間体（６ｃ）を生成せしめる。これらは、特に上記の反応条件を用いて脱保護される。得られるアルコール（６ｄ）を（４ｂ）と（４ａ）との反応について先に記述したようにカルバメート形成反応において中間体（４ｂ）と反応させ、そしてこの反応は中間体（１ａ－１）をもたらす。

【０１６７】

ＸがＣである式（１ａ）の中間体（該中間体は式（１ａ－２）で表される）は、上記のもののようなアミドを製造するための反応条件を用いて、以下の反応スキームにおいて示されるようにアルケンアミン（５ｂ）と反応させる中間体（７ａ）から出発してアミド形成反応により製造することができる。

【０１６８】

【化２４】

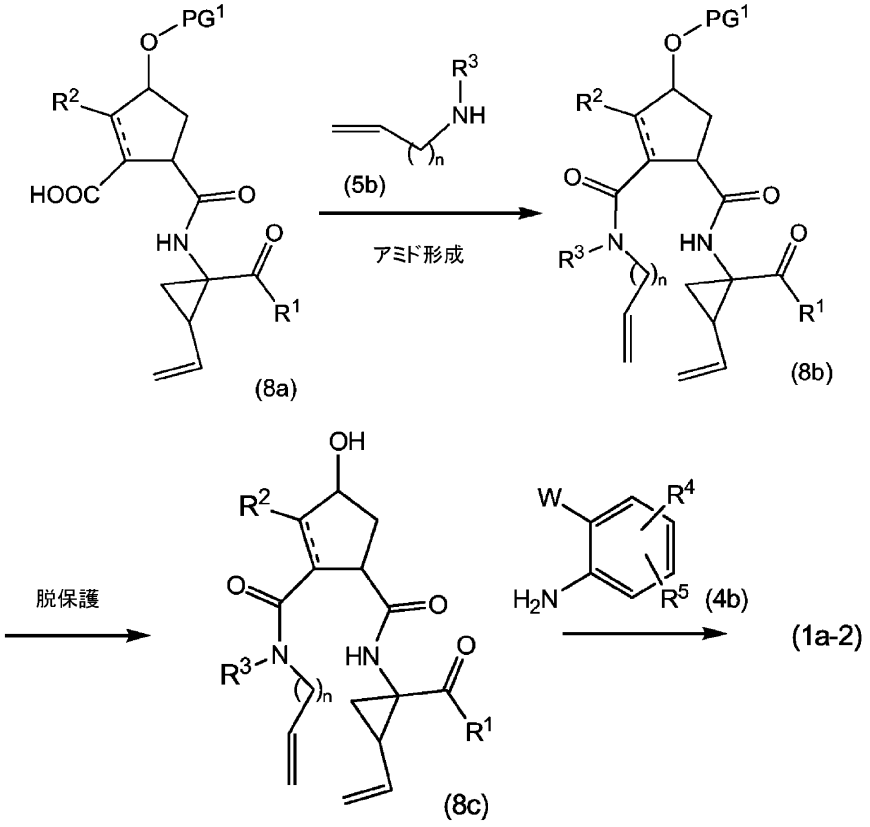


【０１６９】

あるいはまた、中間体（１ａ－１）は下記のように製造することができる：

【０１７０】

【化２５】



【０１７１】

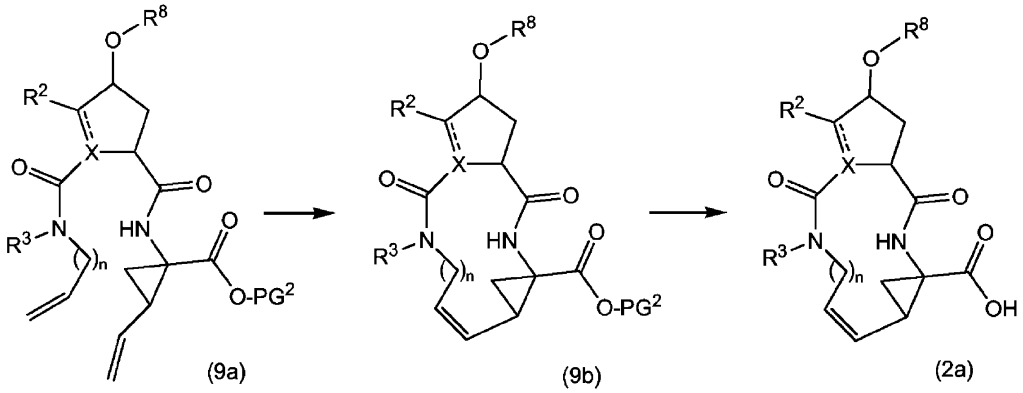
ＰＧ[1]は上記のようなＯ－保護基である。上記と同じ反応条件を用いることができ；上記のようなアミド形成、保護基の記述におけるようなＲＧ[1]の除去およびアニリン（４ｂ）と（４ａ）との反応におけるようなＲ[8]の導入。

【０１７２】

式（２ａ）の中間体は、下記のように最初にオープンアミド（９ａ）を大環状エステル（９ｂ）に環化し、それを今度は中間体（２ａ）に転化することにより製造することができる：

【０１７３】

【化２６】



【０１７４】

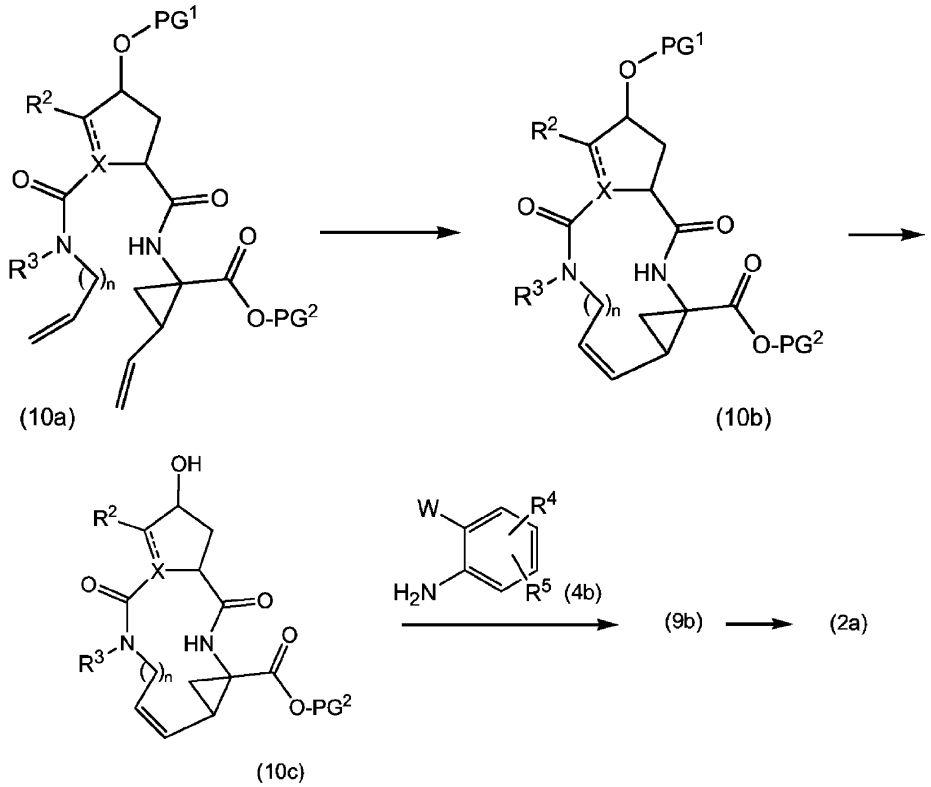
ＰＧ^{2}はカルボキシル保護基、例えば上記のカルボキシル保護基の一つ、特にＣ$_{1\sim4}$アルキルもしくはベンジルエステル、例えばメチル、エチルもしくはｔ．ブチルエステルである。（９ｂ）への（９ａ）の反応はメタセシス反応であり、そして上記のように行われる。上記のようなＰＧ^{2}の除去により中間体（２ａ）を生成せしめる。ＰＧ^{1}がＣ$_{1\sim4}$アルキルエステルである場合、それを水性溶媒、例えばメタノール／水もしくはエタノール／水のようなＣ$_{1\sim4}$アルカノール／水混合物においてアルカリ加水分解により、例えばＮａＯＨもしくは好ましくはＬｉＯＨで取り除く。ベンジル基は、接触水素化により取り除くことができる。

【０１７５】

代替合成において、中間体（２ａ）は下記のように製造することができる：

【０１７６】

【化２７】



【０１７７】

ＰＧ^{1}基は、それがＰＧ^{2}に対して選択的に切断可能であるように選択される。ＰＧ^{2}は例えばメチルもしくはエチルエステルであることができ、それは水性媒質においてアルカリ金属水酸化物での処理により取り除くことができ、この場合、ＰＧ^{1}は例えばｔ．ブ

チルもしくはベンジルである。あるいはまた、ＰＧ^{2}は弱酸性条件下で除去可能なｔ．ブチルエステルであることができ、またはＰＧ^{1}は強酸でもしくは接触水素化により除去可能なベンジルエステルであることができ、後者の２つの場合、ＰＧ^{1}は例えば４－ニトロ安息香酸エステルのような安息香酸エステルである。

【０１７８】

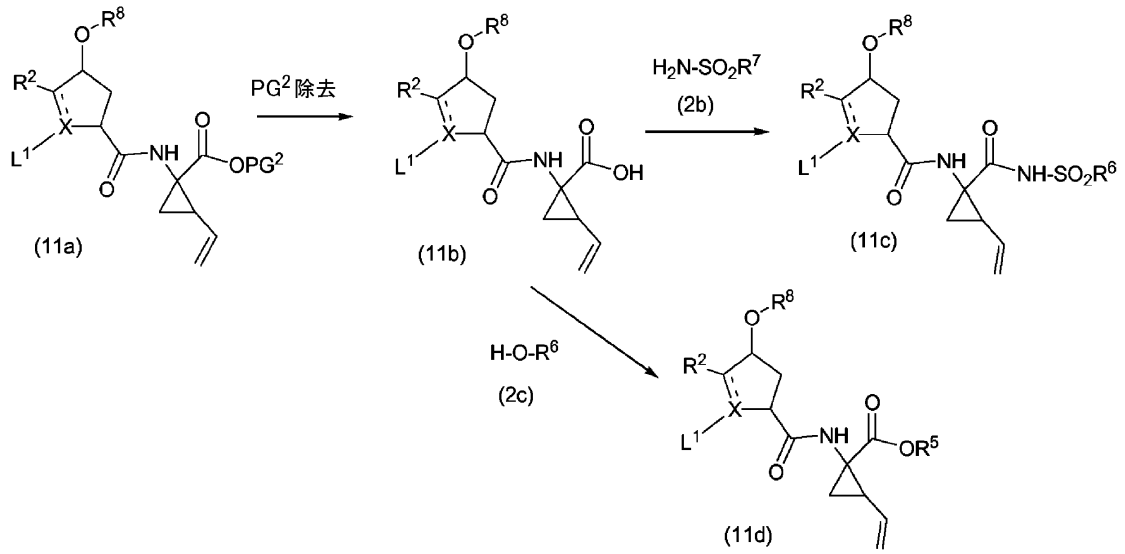
最初に、中間体（１０ａ）を大環状エステル（１０ｂ）に環化し、後者をＰＧ^{1}基の除去により中間体（１０ｃ）に脱保護し、それをアニリン（４ｂ）と反応させ、続いてカルボキシル保護基ＰＧ^{2}を除去する。環化、ＰＧ^{1}およびＰＧ^{2}の脱保護、ならびに（４ｂ）とのカップリングは、上記のとおりである。

【０１７９】

Ｒ^{1}基は合成の任意の段階で、上記のように最後の段階として、もしくは前に、以下のスキームにおいて説明されるように、大員環形成の前に導入することができる：

【０１８０】

【化２８】

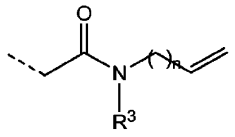


【０１８１】

上記のスキームにおいて、Ｒ^{2}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、ＸおよびＰＧ^{2}は上記に定義したとおりであり、そしてＬ^{1}はＰ３基であり、

【０１８２】

【化２９】



【０１８３】

ここで、ｎおよびＲ^{3}は上記に定義したとおりであり、そしてＸがＮである場合、Ｌ^{1}はまた窒素保護基（上記に定義したとおりのＰＧ）であることもでき、そしてＸがＣである場合、Ｌ^{1}はまた基－ＣＯＯＰＧ$^{2\,a}$であることもでき、ここで、基ＰＧ$^{2\,a}$はＰＧ^{2}と同様なカルボキシル保護基であるが、ＰＧ$^{2\,a}$はＰＧ^{2}に対して選択的に切断可能である。１つの態様において、ＰＧ$^{2\,a}$はｔ．ブチルであり、そしてＰＧ^{2}はメチルもしくはエチルである。

【０１８４】

Ｌ^{1}が基（ｂ）を表す中間体（１１ｃ）および（１１ｄ）は中間体（１ａ）に対応し、そして上記に特定したようにさらに処理することができる。

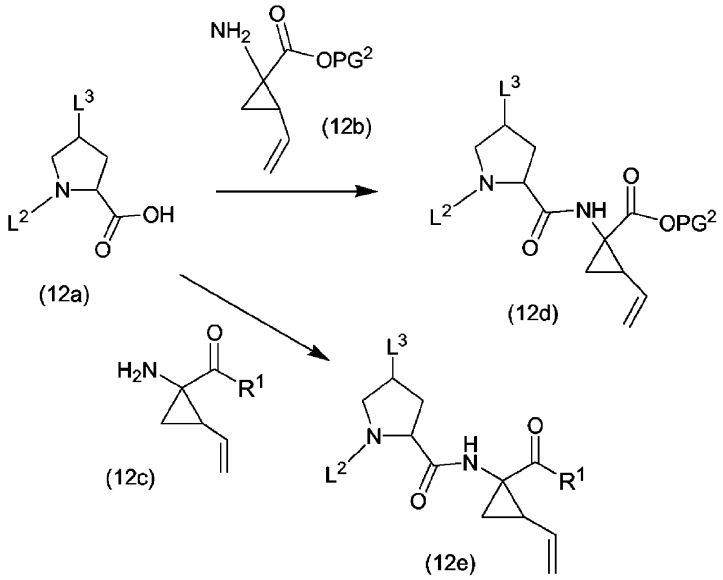
【０１８５】

ＰＩおよびＰＩＩ構成単位のカップリング

Ｐ１およびＰ２構成単位は、上記の方法に従ってアミド形成反応を用いて連結される。Ｐ１構成単位はカルボキシル保護基ＰＧ^{2}を有することができ（（１２ｂ）におけるように）、もしくはＰ１’基にすでに結合していることができる（（１２ｃ）におけるように）。Ｌ^{2}は上記に特定したようにＮ－保護基（ＰＧ）もしくは基（ｂ）である。Ｌ^{3}は上記に特定したようにヒドロキシ、－ＯＰＧ^{1}もしくは基－Ｏ－Ｒ^{8}である。以下の反応スキームのいずれかにおいてＬ^{3}がヒドロキシである場合、各反応段階の前に、それを基－ＯＰＧ^{1}として保護し、そして所望に応じて、次に遊離のヒドロキシ官能基に脱保護して戻すことができる。同様に上記のように、ヒドロキシ官能基を基－Ｏ－Ｒ^{8}に転化することができる。

【０１８６】

【化３０】



【０１８７】

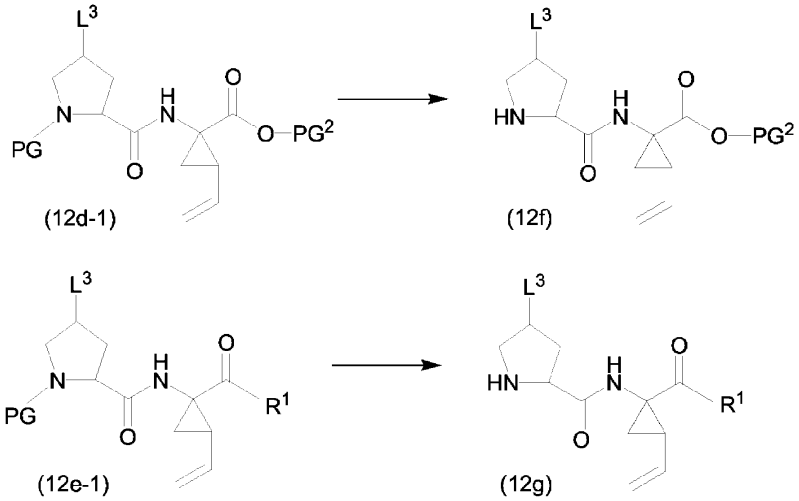
上記のスキームの方法において、上記の方法に従って、シクロプロピルアミノ酸（１２ｂ）もしくは（１２ｃ）をアミド結合の形成を伴ってＰ２構成単位（１２ａ）の酸官能基に連結する。中間体（１２ｄ）もしくは（１２ｅ）が得られる。後者においてＬ^{2}が基（ｂ）である場合、得られる生成物は前の反応スキームにおける中間体（１１ｃ）もしくは（１１ｄ）のいくらかを包含するＰ３－Ｐ２－Ｐ１配列である。使用する保護基の適切な条件を用いて、（１２ｄ）における酸保護基を除去し、続いて上記のようにアミンＨ$_{2}$Ｎ－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{7}（２ｂ）ともしくはＨＯＲ^{6}（２ｃ）と連結することにより、同様に中間体（１２ｅ）を生成せしめ、ここで、－ＣＯＲ^{1}はアミドもしくはエステル基である。Ｌ^{2}がＮ－保護基である場合、それを取り除いて中間体（５ａ）もしくは（６ａ）を生成せしめることができる。１つの態様において、この反応におけるＰＧはＢＯＣ基であり、そしてＰＧ^{2}はメチルもしくはエチルである。さらにＬ^{3}がヒドロキシである場合、出発物質（１２ａ）はＢｏｃ－Ｌ－ヒドロキシプロリンである。特定の態様において、ＰＧはＢｏｃであり、ＰＧ^{2}はメチルもしくはエチルであり、そしてＬ^{3}は－Ｏ－Ｒ^{8}である。

【０１８８】

１つの態様において、Ｌ^{2}は基（ｂ）であり、そしてこれらの反応はＰ１をＰ２－Ｐ３に連結することを含み、それは上記の中間体（１ａ－１）もしくは（１ａ）をもたらす。別の態様において、Ｌ^{2}はＮ－保護基ＰＧであり、それは上記に特定したとおりであり、そしてカップリング反応は中間体（１２ｄ－１）もしくは（１２ｅ－１）をもたらし、それから上記の反応条件を用いて基ＰＧを取り除き、それぞれ中間体（１２－ｆ）もしくは（１２ｇ）を得ることができ、それらは上記に特定したとおりの中間体（５ａ）および（６ａ）を包含する：

【０１８９】

【化３１】



【０１９０】

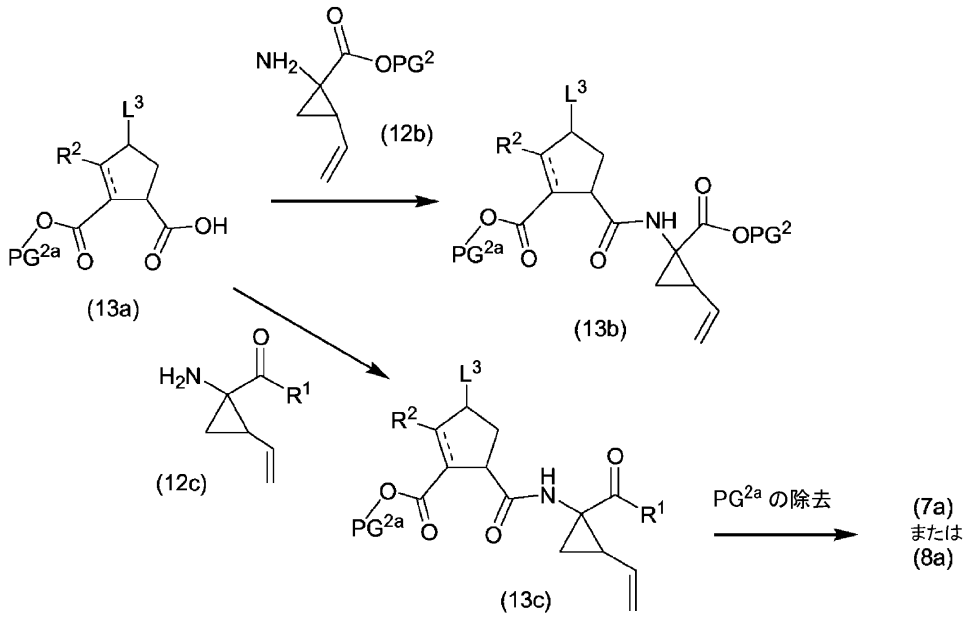
１つの態様において、上記のスキームにおける基Ｌ^{3}は、Ｌ^{3}がヒドロキシである出発物質（１２ａ）上に導入することができる基－Ｏ－ＰＧ^{1}を表す。この場合にＰＧ^{1}は、ＰＧである基Ｌ^{2}に対してそれが選択的に切断可能であるように選択される。

【０１９１】

同様に、シクロペンタンもしくはシクロペンテン誘導体である、ＸがＣであるＰ２構成単位は、以下のスキームにおいて概説されるようにＰ１構成単位に連結することができ、ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｌ^{3}、ＰＧ^{2}およびＰＧ$^{2\ a}$はカルボキシル保護基である。ＰＧ$^{2\ a}$は典型的に、それが基ＰＧ^{2}に対して選択的に切断可能であるように選択される。（１３ｃ）におけるＰＧ$^{2\ a}$基の除去により中間体（７ａ）もしくは（８ａ）を生成せしめ、それを上記のように（５ｂ）と反応させることができる。

【０１９２】

【化３２】

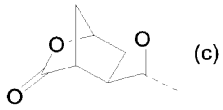


【０１９３】

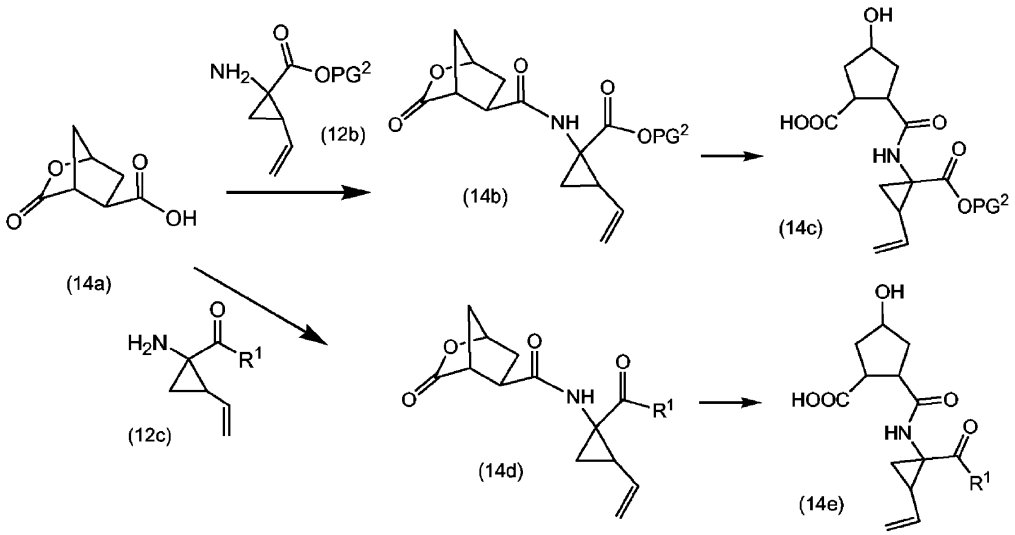
１つの特定の態様において、ＸがＣであり、Ｒ^{2}がＨである場合、そしてＸおよびＲ^{2}を保有する炭素が単結合により連結される場合（Ｐ２はシクロペンタン部分である）、ＰＧ$^{2\ a}$およびＬ^{3}は一緒になって結合を形成し、そしてＰ２構成単位は式：

【０１９４】

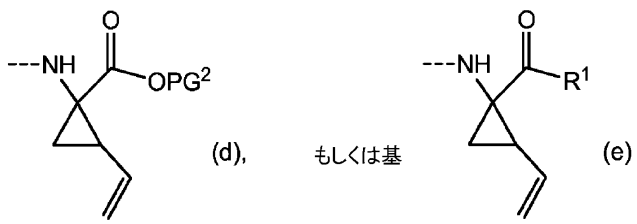
【化３３】



【０１９５】
により表される。
【０１９６】
二環状酸（１４ａ）を上記と同様に（１２ｂ）もしくは（１２ｃ）とそれぞれ（１４ｂ）および（１４ｃ）に反応させ、ここで、ラクトンは開かれて中間体（１４ｃ）および（１４ｅ）を生成せしめる。ラクトンは、エステル加水分解方法、例えば（９ｂ）におけるPG^1基のアルカリ除去のための上記の反応条件を用いて、特にアルカリ金属水酸化物、例えばＮａＯＨ、ＫＯＨ、特にＬｉＯＨのような塩基性条件を用いて開くことができる。
【０１９７】
【化３４】

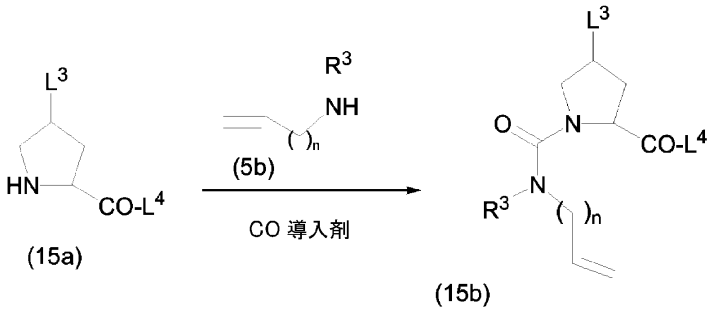


【０１９８】
中間体（１４ｃ）および（１４ｅ）は、下記のようにさらに処理することができる。
【０１９９】
ＰＧ３およびＰ２構成単位のカップリング
ピロリジン部分を有するＰ２構成単位では、Ｐ３とＰ２もしくはＰ３とＰ２－Ｐ１構成単位は、（５ｂ）と（５ａ）とのカップリングの上記の方法に従って尿素形成反応を用いて連結される。ピロリジン部分を有するＰ２単位を連結する一般的な方法は以下の反応スキームにおいて表され、ここで、L^3は上記に特定したとおりであり、そしてL^4は基－Ｏ－PG^4、基
【０２００】
【化３５】



【０２０１】
である。
【０２０２】

【化３６】



【０２０３】

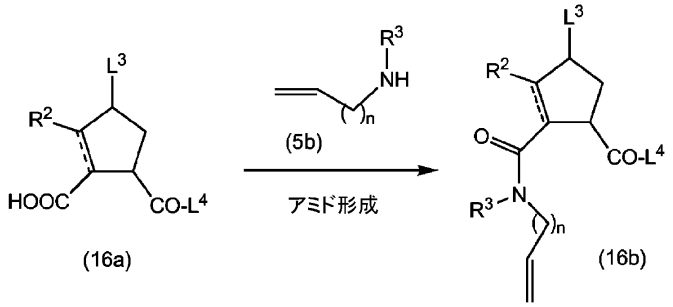
１つの態様において、（１５ａ）におけるＬ^{4}は基－ＯＰＧ^{2}であり、ＰＧ^{2}基を取り除き、そして得られる酸をシクロプロピルアミノ酸（１２ａ）もしくは（１２ｂ）と連結し、Ｌ^{2}が基（ｄ）もしくは（ｅ）である中間体（１２ｄ）もしくは（１２ｅ）を生成せしめることができる。

【０２０４】

Ｐ３単位をＰ２単位ともしくはＰ２－Ｐ１単位（ここで、Ｐ２はシクロペンタンもしくはシクロペンテンである）と連結するための一般的な方法を以下のスキームにおいて示す。Ｌ^{3}およびＬ^{4}は、上記に特定したとおりである。

【０２０５】

【化３７】

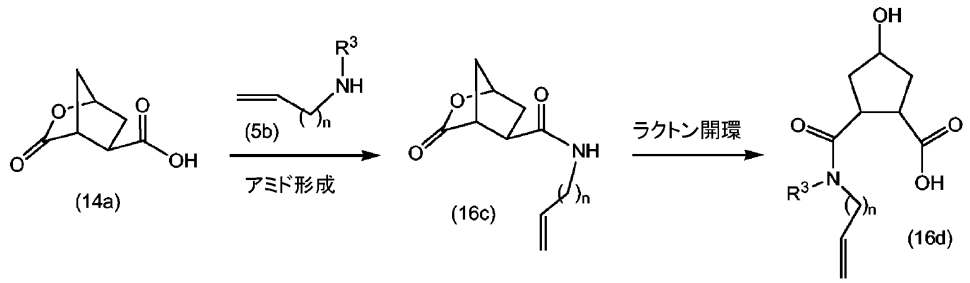


【０２０６】

特定の態様において、Ｌ^{3}およびＬ^{4}は一緒になって（１４ａ）におけるようにラクトン架橋を形成することができ、そしてＰ２単位とＰ３単位とのカップリングは下記のとおりである：

【０２０７】

【化３８】



【０２０８】

二環式ラクトン（１４ａ）を（５ｂ）とアミド形成反応においてアミド（１６ｃ）に反応させ、ここで、ラクトン架橋は（１６ｄ）に開かれる。アミド形成およびラクトン開環（ｏｐｅｎｉｎｇ）反応の反応条件は、先にもしくは以下に記述したとおりである。中間体（１６ｄ）を今度は上記のようにＰ１基に連結することができる。

【０２０９】

上記の２つのスキームにおける反応は、（５ｂ）と（５ａ）、（７ａ）もしくは（８ａ

）との反応についての上記と同じ方法を用いて行われ、そして特にＬ^{4}が基（ｄ）もしくは（ｅ）である上記の反応は上記のように（５ｂ）と（５ａ）、（７ａ）もしくは（８ａ）との反応に対応する。

【０２１０】

式（Ｉ）の化合物の製造において使用する構成単位Ｐ１、Ｐ１’、Ｐ２およびＰ３は、当該技術分野で既知の中間体から出発して製造することができる。多数のそのような合成をさらに詳細に以下に記述する。

【０２１１】

個々の構成単位を最初に製造し、そして次に一緒に連結することができ、あるいはまた、構成単位の前駆体を一緒に連結し、そして後の段階で所望の分子組成に改変することができる。

【０２１２】

構成単位の各々における官能基は、副反応を防ぐために保護することができる。

【０２１３】

Ｐ２構成単位の合成

Ｐ２構成単位は、基－Ｏ－Ｒ^{8}で置換されたピロリジン、シクロペンタンもしくはシクロペンテン部分のいずれかを含有する。

【０２１４】

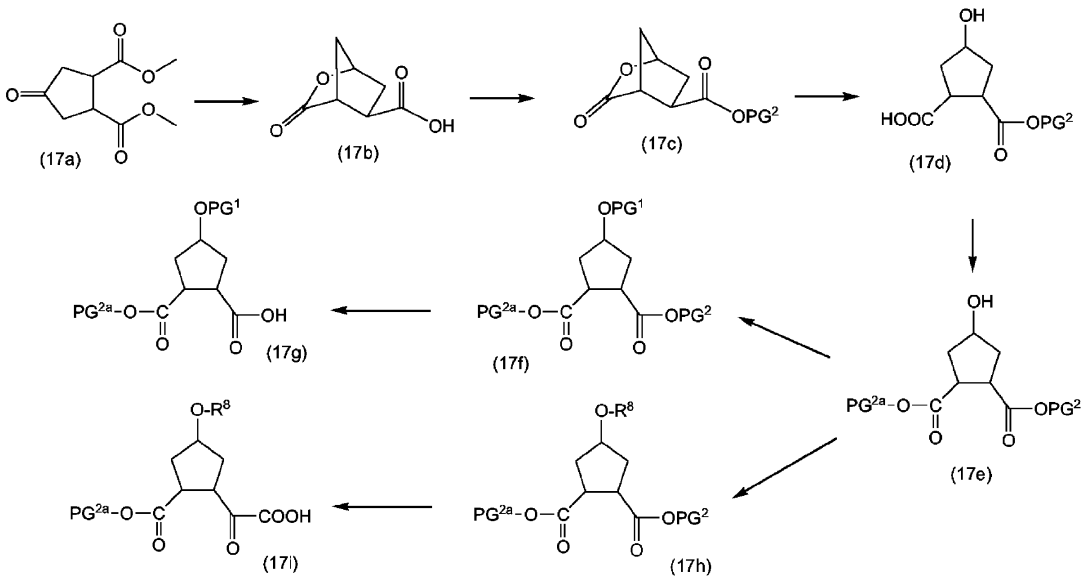
ピロリジン部分を含有するＰ２構成単位は、市販されているヒドロキシプロリンから得ることができる。

【０２１５】

シクロペンタン環を含有するＰ２構成単位の製造は、以下のスキームにおいて示されるように行うことができる。

【０２１６】

【化３９】



【０２１７】

二環状酸（１７ｂ）は、Ａｃｔａ　Ｃｈｅｍ．Ｓｃａｎｄ．４６（１９９２）１１２７－１１２９においてＲｏｓｅｎｑｕｉｓｔ　ｅｔ　ａｌ．により記述されているように、例えば、３，４－ビス（メトキシカルボニル）－シクロペンタノン（１７ａ）から製造することができる。この方法における第一段階は、メタノールのような溶媒における水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤でのケト基の還元、続いてエステルの加水分解そして最後にラクトン形成方法を用いる、特にピリジンのような弱塩基の存在下で無水酢酸を用いることによる二環式ラクトン（１７ｂ）への閉環を含む。次に、（１７ｂ）におけるカルボン酸官能基を上記に特定したとおりである基ＰＧ^{2}のような適切なカルボキシル保護基

を導入することにより保護することができ、このようにして二環式エステル（１７ｃ）を生成せしめる。基ＰＧ^{2}は特にｔ．ブチル基のように酸に不安定であり、そして例えばジクロロメタンのような溶媒においてルイス酸の存在下でイソブテンでのもしくはジメチルアミノピリジンもしくはトリエチルアミンのような第三級アミンのような塩基の存在下でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートでの処理により導入される。上記の反応条件を用いる、特に水酸化リチウムでの（１７ｃ）のラクトン開環により酸（１７ｄ）を生成せしめ、それをＰ１構成単位とのカップリング反応においてさらに用いることができる。（１７ｄ）における遊離の酸もまた、好ましくはＰＧ^{2}に対して選択的に切断可能である酸保護基ＰＧ$^{2\ a}$で保護することができ、そしてヒドロキシ官能基は基－ＯＰＧ^{1}にもしくは基－Ｏ－Ｒ^{8}に転化することができる。基ＰＧ^{2}の除去の際に得られる生成物は、上記に特定した中間体（１３ａ）もしくは（１６ａ）に対応する中間体（１７ｇ）および（１７ｉ）である。

【０２１８】

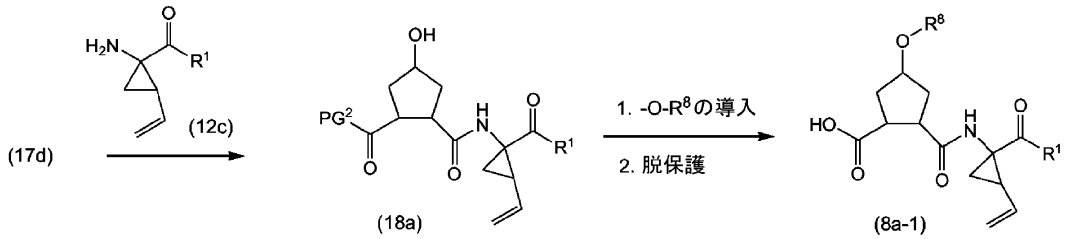
特定の立体化学を有する中間体は、上記の反応順序における中間体を分割することにより製造することができる。例えば、（１７ｂ）は当該技術分野で既知の方法に従って、例えば光学活性塩基での塩形態作用によりもしくはキラルクロマトグラフィーにより分割することができ、そして得られる立体異性体を上記のようにさらに処理することができる。（１７ｄ）におけるＯＨおよびＣＯＯＨ基は、シス位である。トランスアナログは、例えばミツノブ反応を適用することによるような、立体化学を反転させるＯＰＧ^{1}もしくはＯ－Ｒ^{8}を導入する反応において特定の試薬を用いることによりＯＨ官能基を保有する炭素で立体化学を反転することにより製造することができる。

【０２１９】

１つの態様において、中間体（１７ｄ）をＰ１単位（１２ｂ）もしくは（１２ｃ）に連結し、このカップリング反応は同じ条件を用いる同じＰ１単位と（１３ａ）もしくは（１６ａ）とのカップリングに対応する。その後の上記のような－Ｏ－Ｒ^{8}－置換基の導入、続いて酸保護基ＰＧ^{2}の除去により中間体（８ａ－１）を生成せしめ、それは中間体（７ａ）のサブクラスもしくは中間体（１６ａ）の一部である。ＰＧ^{2}除去の反応生成物をＰ３構成単位にさらに連結することができる。１つの態様において、（１７ｄ）におけるＰＧ^{2}は酸性条件下で、例えばトリフルオロ酢酸で取り除くことができるｔ．ブチルである。

【０２２０】

【化４０】

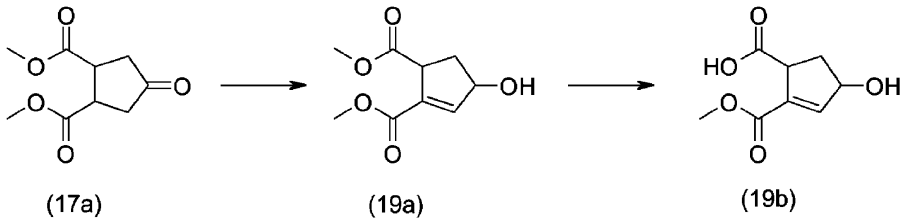


【０２２１】

不飽和のＰ２構成単位、すなわち、シクロペンテン環は、以下のスキームにおいて説明されるように製造することができる。

【０２２２】

【化４１】



【０２２３】

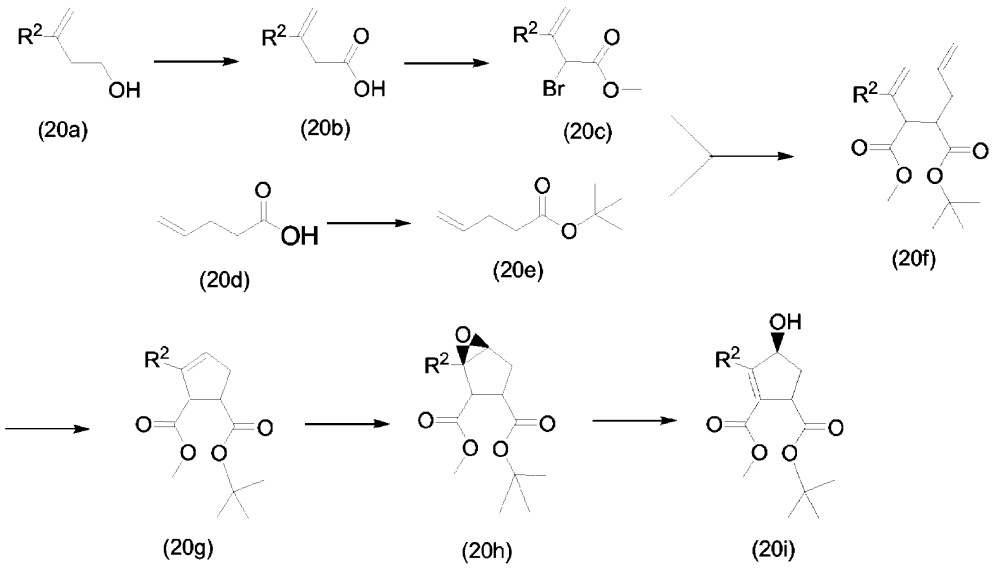
Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．３６（１９７１）１２７７－１２８５においてＤｏｌｂｙ　ｅｔａｌ．により記述されるような３，４－ビス（メトキシカルボニル）シクロペンタノン（１７ａ）の臭素化－脱離反応、続いて水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤でのケト官能基の還元によりシクロペンテノール（１９ａ）を生成せしめる。ジオキサンと水の混合物のような溶媒における例えば水酸化リチウムを用いる選択的エステル加水分解によりヒドロキシ置換されたモノエステルシクロペンテノール（１９ｂ）を生成せしめる。

【０２２４】

R^2もまた水素以外であることができる不飽和のＰ２構成単位は、以下のスキームにおいて示されるように製造することができる。

【０２２５】

【化４２】



【０２２６】

特にクロロクロム酸ピリジニムのような酸化剤による、市販されている３－メチル－３－ブテン－１－オール（２０ａ）の酸化により（２０ｂ）を生成せしめ、それを例えばメタノールにおける塩化アセチルでの処理により対応するメチルエステルに転化し、続いて臭素での臭素化反応によりα－ブロモエステル（２０ｃ）を生成せしめる。次に後者をエステル形成反応により（２０ｄ）から得られるアルケニルエステル（２０ｅ）と縮合することができる。（２０ｅ）におけるエステルは好ましくはｔ．ブチルエステルであり、それは例えばジメチルアミノピリジンのような塩基の存在下でジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネートでの処理により、対応する市販されている酸（２０ｄ）から製造することができる。中間体（２０ｅ）をテトラヒドロフランのような溶媒においてリチウムジイソプロピルアミドのような塩基で処理し、そして（２０ｃ）と反応させてアルケニルジエステル（２０ｆ）を生成せしめる。上記のように行われるオレフィンメタセシス反応による（２０ｆ）の環化によりシクロペンテン誘導体（２０ｇ）を生成せしめる。（２０ｇ）の立体選択的エポキシ化は、Ｊａｃｏｂｓｅｎ不斉エポキシ化法を用いて実施してエポキシド（２０ｈ）を得ることができる。最後に、塩基性条件下での、例えば塩基、特にＤＢＮ（１，

５－ジアザビシクロ－［４．３．０］ノン－５－エン）の添加によるエポキシド開環反応によりアルコール（２０ｉ）を生成せしめる。場合により、中間体（２０ｉ）における二重結合を例えば炭素上パラジウムのような触媒を用いて接触水素化により還元することができ、対応するシクロペンタン化合物を生成せしめる。ｔ．ブチルエステルを対応する酸に除去することができ、それを次にＰ１構成単位に連結する。

【０２２７】

－Ｏ－Ｒ^{8}基は、本発明の化合物の合成の任意の都合のよい段階でピロリジン、シクロペンタンもしくはシクロペンテン環上に導入することができる。１つの方法は、最初に該環に－Ｏ－Ｒ^{8}基を導入し、そして次に他の所望の構成単位、すなわち、Ｐ１（場合によりＰ１’尾部を有する）およびＰ３を付加し、続いて大員環を形成することである。別の方法は、－Ｏ－Ｒ^{8}置換基を保有しない構成単位Ｐ２を各Ｐ１およびＰ３と連結し、そして大員環形成の前もしくは後に－Ｏ－Ｒ^{8}基を付加することである。後者の方法において、Ｐ２部分はヒドロキシ保護基ＰＧ^{1}で保護することができるヒドロキシ基を有する。

【０２２８】

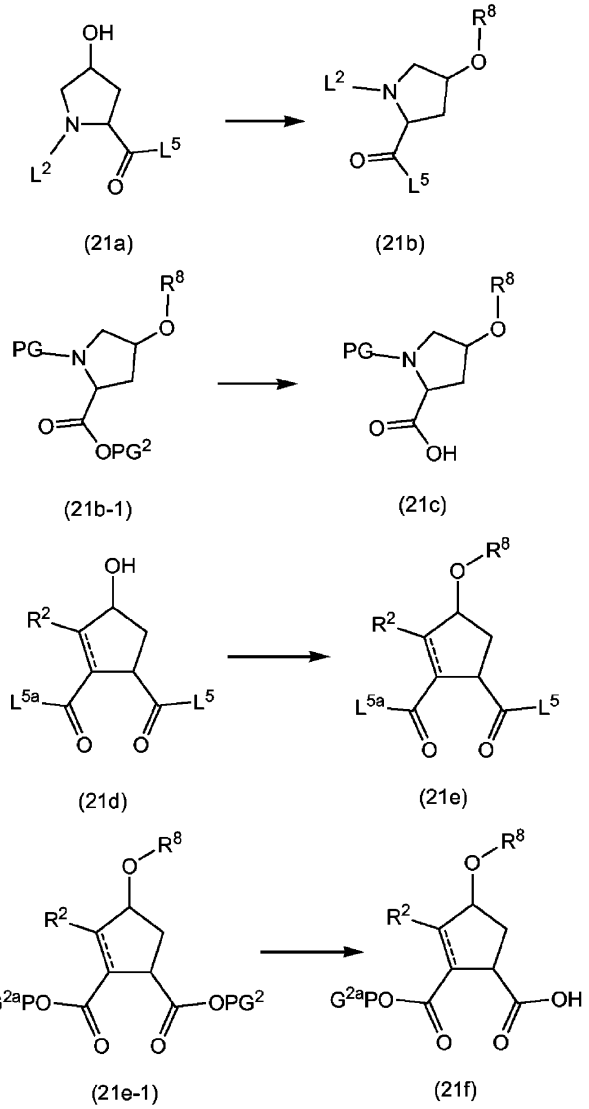
Ｒ^{8}基は、（４ａ）から出発する（Ｉ）の合成についての上記と同様にヒドロキシ置換された中間体（２１ａ）もしくは（２１ｂ）を中間体（４ｂ）と反応させることにより構成単位Ｐ２上に導入することができる。これらの反応は以下のスキームにおいて表され、ここで、Ｌ^{2}は上記に特定したとおりであり、そしてＬ^{5}およびＬ$^{5\,a}$は相互から独立してヒドロキシ、カルボキシル保護基－ＯＰＧ^{2}もしくは－ＯＰＧ$^{2\,a}$を表し、またはＬ^{5}はまた上記に特定したとおりの基（ｄ）もしくは（ｅ）のようなＰ１基を表すこともでき、またはＬ$^{5\,a}$はまた上記に特定したとおりの基（ｂ）のようなＰ３基を表すこともできる。基ＰＧ^{2}およびＰＧ$^{2\,a}$は、上記に特定したとおりである。基Ｌ^{5}およびＬ$^{5\,a}$がＰＧ^{2}もしくはＰＧ$^{2\,a}$である場合、それらは各基がもう一方に対して選択的に切断可能であるように選択される。例えば、Ｌ^{5}およびＬ$^{5\,a}$の一方はメチルもしくはエチル基、そしてもう一方はベンジルもしくはｔ．ブチル基であることができる。

【０２２９】

１つの態様において、（２１ａ）においてＬ^{2}はＰＧであり、そしてＬ^{5}は－ＯＰＧ^{2}であり、もしくは（２１ｄ）において、Ｌ$^{5\,a}$は－ＯＰＧ^{2}であり、そしてＬ^{5}は－ＯＰＧ^{2}であり、そしてＰＧ^{2}基は上記のように取り除かれる。

【０２３０】

【化４３】



【０２３１】

別の態様において、基Ｌ^{2}はＢＯＣであり、Ｌ^{5}はヒドロキシであり、そして出発物質（２１ａ）は市販されているＢＯＣ－ヒドロキシプロリンもしくはその任意の他の立体異性体、例えばＢＯＣ－Ｌ－ヒドロキシプロリン、特に後者のトランス異性体である。（２１ｂ）におけるＬ^{5}がカルボキシル保護基である場合、それは（２１）に上記の方法に従って除去することができる。さらに別の態様において、（２１ｂ－１）におけるＰＧはＢｏｃであり、そしてＰＧ^{2}は低級アルキルエステル、特にメチルもしくはエチルエステルである。酸への後者のエステルの加水分解は標準的な方法、例えばメタノールにおける塩酸での酸加水分解によりもしくはＮａＯＨのようなアルカリ金属水酸化物で、特にＬｉＯＨで行うことができる。別の態様において、ヒドロキシ置換されたシクロペンタンもしくはシクロペンテンアナログ（２１ｄ）を（２１ｅ）に転化し、Ｌ^{5}およびＬ$^{5\ a}$が－ＯＰＧ^{2}もしくは－ＯＰＧ$^{2\ a}$である場合には、基ＰＧ^{2}の除去によりそれを対応する酸（２１ｆ）に転化することができる。（２１ｅ－１）におけるＰＧ$^{2\ a}$の除去は、同様の中間体をもたらす。

【０２３２】

アニリン誘導体である中間体（４ｂ）は、当該技術分野で既知の方法を用いて製造することができる。

【０２３３】

そのようなものとしてまたは式（Ｉ）の化合物におけるもしくは本明細書に記載する中間体のいずれかにおける基－ＯＲ^{8}においてピロリジン、シクロペンタンもしくはシクロ

ペンテン部分上に導入される、本明細書に記述するアニリンは、さらに官能基化することができる。ハロ基は、$C_{1\sim6}$アルコキシもしくはヘテロアリール基により置換することができる。これらの反応に好ましいハロは、フルオロである。通常このタイプの芳香族置換反応は塩基、例えばアルカリ金属アルキルもしくはアルコキシド（例えばブチルリチウム、ナトリウムメトキシドもしくはエトキシド）の存在下で、または双極性非プロトン性溶媒（ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＤＭＳＯ、ＨＭＰＴなど）、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン）もしくはエーテル（ＴＨＦ、ジオキサン）のような反応不活性溶媒、そしてある場合にはメタノールおよびエタノールのようなアルコールにおいて行われる。ニトロ基は、標準的な方法を用いてアミノ基に還元することができる。ヘテロサイクリル置換されたアニリンもまた、例えばアニリンまたはアミドもしくはチオアミド基でさらに置換される前駆体ニトロアナログから、複素環を組み立てることにより製造することができる。後者は、α－ブロモケトンとの縮合によりチアゾール部分に転化することができる。

【０２３４】

Ｐ１構成単位の合成

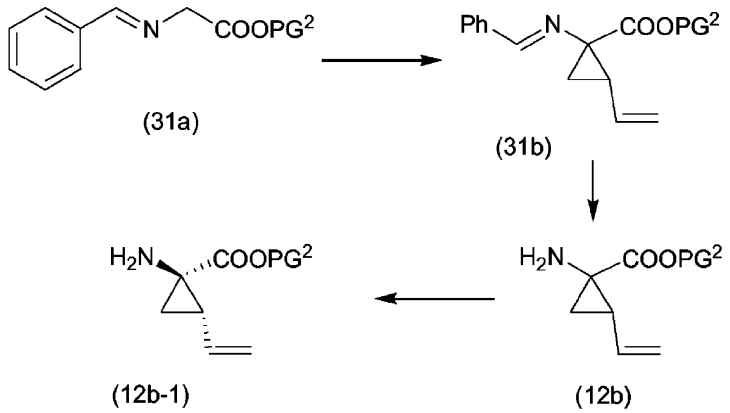
Ｐ１フラグメントの製造において使用するシクロプロパンアミノ酸は市販されているか、もしくは当該技術分野で既知の方法を用いて製造することができる。

【０２３５】

特に、アミノ－ビニル－シクロプロピルエチルエステル（１２ｂ）は、ＷＯ００／０９５４３に記述される方法に従ってもしくは以下のスキームにおいて説明されるように得ることができ、ここで、PG^2は上記に特定したとおりのカルボキシル保護基である：

【０２３６】

【化４４】



【０２３７】

塩基の存在下で１，４－ジハロ－ブテンでの市販されているかもしくは容易に得ることができるイミン（３１ａ）の処理により（３１ｂ）を生成せしめ、それは加水分解後にカルボキシル基に対してシンのアリル置換基を有するシクロプロピルアミノ酸（１２ｂ）を生成せしめる。鏡像異性体混合物（１２ｂ）の分割により（１２ｂ－１）をもたらす。分割は、酵素的分離；キラル酸での結晶化；もしくは化学誘導体化；もしくはキラルカラムクロマトグラフィーによるような当該技術分野で既知の方法を用いて行われる。中間体（１２ｂ）もしくは（１２ｂ－１）は、上記のように適切なＰ２誘導体に連結することができる。

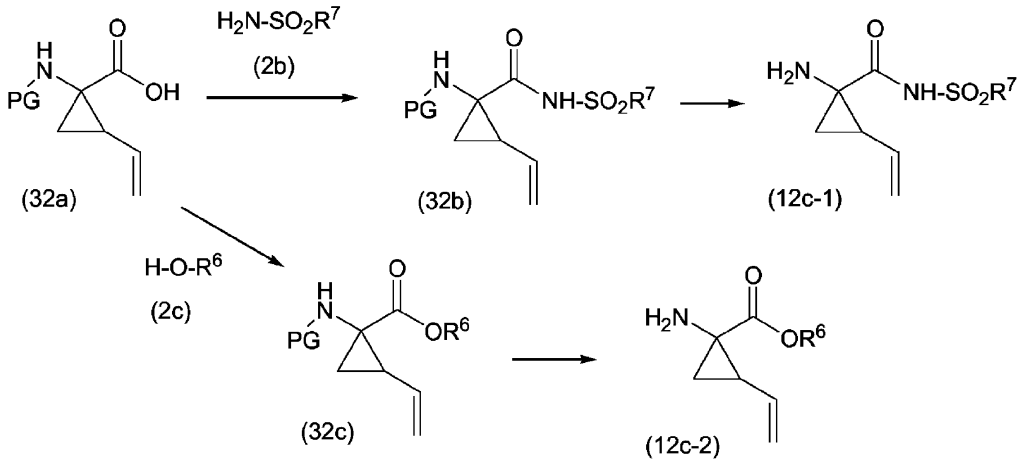
【０２３８】

R^1が－OR^6もしくは－$NH-SO_2R^7$である一般式（Ｉ）の化合物の製造のためのＰ１構成単位は、エステルもしくはアミド形成のための標準的な条件下でアミノ酸（３２ａ）をそれぞれ適切なアルコールもしくはアミンと反応させることにより製造することができる。シクロプロピルアミノ酸（３２ａ）は、Ｎ－保護基ＰＧを導入することおよびPG^2の除去により製造され、そして以下の反応スキームにおいて概説されるように（ここで、ＰＧは上記に特定したとおりである）、アミノ酸（３２ａ）は、中間体（１２ｃ）

の亜群であるアミド（１２ｃ－１）もしくはエステル（１２ｃ－２）に転化される。

【０２３９】

【化４５】



【０２４０】

アミン（２ｂ）と（３２ａ）との反応は、アミド形成方法である。（２ｃ）との同様の反応は、エステル形成反応である。両方とも上記の方法に従って行うことができる。この反応は中間体（３２ｂ）もしくは（３２ｃ）を生成せしめ、それからアミノ保護基を上記のもののような標準的な方法により取り除く。これは今度は所望の中間体（１２ｃ－１）をもたらす。出発物質（３２ａ）は、上記の中間体（１２ｂ）から最初にＮ－保護基ＰＧを導入しそして次に基PG^2の除去により製造することができる。

【０２４１】

１つの態様において、（２ｂ）と（３２ａ）との反応は、ＴＨＦのような溶媒におけるカップリング剤、例えばＮ，Ｎ’－カルボニル－ジイミダゾール（ＣＤＩ）などでのアミノ酸の処理、続いて１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデク－７－エン（ＤＢＵ）のような塩基の存在下での（２ｂ）との反応により行われる。あるいはまた、アミノ酸はジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下で（２ｂ）で処理し、続いてベンゾトリアゾール－１－イル－オキシ－トリス－ピロリジノ－ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（ＰｙＢＯＰ^{R}として市販されている）のようなカップリング剤で処理してスルホンアミド基の導入をもたらすことができる。

【０２４２】

中間体（１２ｃ－１）もしくは（１２ｃ－２）を今度は上記のように適切なプロリン、シクロペンタンもしくはシクロペンテン誘導体に連結することができる。

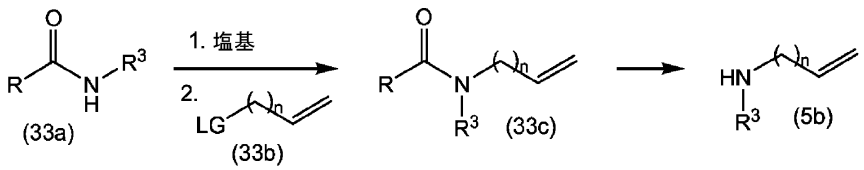
【０２４３】

Ｐ３構成単位の合成

Ｐ３構成単位は市販されているか、もしくは当業者に既知である方法論に従って製造することができる。これらの方法論の１つは以下のスキームにおいて示され、そしてトリフルオロアセトアミドもしくはＢｏｃで保護されたアミンのようなモノアシル化アミンを使用する。

【０２４４】

【化４６】



【０２４５】

上記のスキームにおいて、ＲはＣＯ基と一緒になってＮ－保護基を形成し、特にＲはｔ

－ブトキシ、トリフルオロメチルであり；R^3およびｎは上記に定義したとおりであり、そしてＬＧは脱離基、特にハロゲン、例えばクロロもしくはブロモである。

【０２４６】

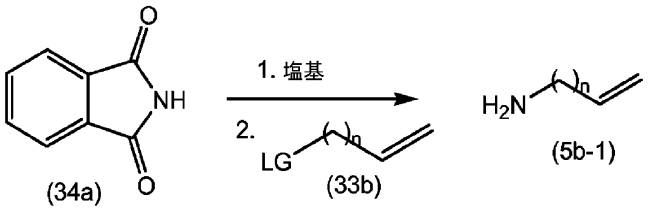
モノアシル化アミン（３３ａ）を水素化ナトリウムのような強塩基で処理し、そして次に試薬ＬＧ－$C_{5\sim8}$アルケニル（３３ｂ）、特にハロ$C_{5\sim8}$アルケニルと反応させて対応する保護されたアミン（３３ｃ）を形成する。（３３ｃ）の脱保護により構成単位Ｐ３である（５ｂ）を生成せしめる。脱保護は官能基Ｒにより決まり、従って、Ｒがｔ－ブトキシである場合、対応するＢｏｃで保護されたアミンの脱保護は酸性処理、例えばトリフルオロ酢酸で成し遂げることができる。あるいはまた、Ｒが例えばトリフルオロメチルである場合、Ｒ基の除去は塩基、例えば水酸化ナトリウムで成し遂げられる。

【０２４７】

以下のスキームは、Ｐ３構成単位を製造するためのさらに別の方法、すなわち、第一級$C_{5\sim8}$アルケニルアミンのガブリエル合成を説明し、それはＮａＯＨもしくはＫＯＨのような塩基での、そして上記に特定したとおりである（３３ｂ）でのフタルイミド（３４ａ）の処理、続いて中間体Ｎ－アルケニルイミドの加水分解により実施して第一級$C_{5\sim8}$アルケニルアミン（５ｂ－１）を生成せしめることができる。

【０２４８】

【化４７】



【０２４９】

上記のスキームにおいて、ｎは上記に定義したとおりである。

【０２５０】

式（Ｉ）の化合物は、当該技術分野で既知の官能基転化反応に従って相互に転化することができる。例えば、アミノ基はＮ－アルキル化し、ニトロ基はアミノ基に還元することができ、ハロ原子は別のハロに交換することができる。

【０２５１】

式（Ｉ）の化合物は、３価の窒素をそのＮ－オキシド形態に転化する当該技術分野で既知の方法に従って対応するＮ－オキシド形態に転化することができる。該Ｎ－酸化反応は、式（Ｉ）の出発物質を適切な有機もしくは無機過酸化物と反応させることにより一般に実施することができる。適切な無機過酸化物は、例えば、過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムを含んでなり；適切な有機過酸化物は、例えば、ベンゼンカルボペルオキソ酸もしくはハロ置換されたベンゼンカルボペルオキソ酸、例えば３－クロロベンゼンカルボペルオキソ酸のようなペルオキシ酸、ペルオキソアルカン酸、例えばペルオキソ酢酸、アルキルヒドロペルオキシド、例えばｔｅｒｔ－ブチルヒドロ－ペルオキシドを含んでなることができる。適当な溶媒は、例えば、水、低級アルコール、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエン、ケトン、例えば２－ブタノン、ハロゲン化炭化水素、例えばジクロロメタン、およびそのような溶媒の混合物である。

【０２５２】

式（Ｉ）の化合物の純粋な立体化学的異性体は、当該技術分野で既知の方法の適用により得ることができる。ジアステレオマーは、選択的結晶化もしくはクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、液体クロマトグラフィーなどのような物理的方法により分離することができる。

【０２５３】

式（Ｉ）の化合物は、当該技術分野で既知の分割方法に従って相互から分離することが

できる鏡像異性体のラセミ混合物として得られることができる。十分に塩基性もしくは酸性である式（Ｉ）のラセミ化合物は、それぞれ適当なキラル酸もしくはキラル塩基との反応により対応するジアステレオマー塩に転化することができる。該ジアステレオマー塩形態を次に例えば選択的もしくは分別結晶化により分離し、そして鏡像異性体をアルカリもしくは酸によりそれから遊離させる。式（Ｉ）の化合物の鏡像異性体を分離する代わりの方法は、液体クロマトグラフィー、特にキラル固定相を用いる液体クロマトグラフィーを含む。該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるならば、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から得ることもできる。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、該化合物は立体特異的な製造方法により合成することができる。これらの方法は、鏡像異性的に純粋な出発物質を都合よく用いることができる。

【０２５４】

さらなる態様において、本発明は本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物もしくは本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかの化合物の治療的に有効な量および製薬学的に許容しうる担体を含んでなる製薬学的組成物に関する。本文脈における治療的に有効な量は、感染患者もしくは感染する危険性がある患者において、ウイルス感染そして特にＨＣＶウイルス感染に対して予防的に作用するために、それを安定させるためにもしくは減らすために十分な量である。なおさらなる態様において、本発明は製薬学的に許容しうる担体を本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物のもしくは本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかの化合物の治療的に有効な量とよく混合することを含んでなる、本明細書に特定したとおりの製薬学的組成物を製造する方法に関する。

【０２５５】

従って、本発明の化合物もしくはその任意の亜群は、投与目的のために様々な製薬学的形態に調合することができる。適切な組成物として、薬剤を全身的に投与するために通常用いられる全ての組成物を挙げることができる。本発明の製薬学的組成物を製造するために、有効成分として、場合により付加塩形態もしくは金属錯体における、特定の化合物の有効量を製薬学的に許容しうる担体とよく混合して合わせ、この担体は投与に所望される製剤の形態により多種多様な形態をとることができる。これらの製薬学的組成物は、特に経口的、経直腸的、経皮的もしくは非経口注射による投与に適当な単位投与形態物が望ましい。例えば、経口投与形態物の組成物を製造することにおいて、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤および液剤のような経口用液状製剤の場合には例えば、水、グリコール、油、アルコールなどのような通常の製薬学的媒質のいずれかを；または散剤、丸剤、カプセル剤および錠剤の場合には澱粉、糖、カオリン、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などのような固形担体を用いることができる。錠剤およびカプセル剤は、それらの投与の容易さのために、最も都合のよい経口投与単位形態物であり、この場合、固形の製薬学的担体が明らかに用いられる。非経口組成物では、例えば、溶解性を促進するために他の成分を含むことができるが、通常、少なくとも大部分において滅菌水を含んでなる。例えば、注入可能な液剤を製造することができ、ここで、担体は食塩水溶液、グルコース溶液もしくは食塩水とグルコース溶液の混合物を含んでなる。注入可能な懸濁剤もまた製造することができ、この場合、適切な液状担体、沈殿防止剤などを用いることができる。また包含されるのは、使用直前に液状製剤に転化することが意図される固形製剤である。経皮投与に適当な組成物において、担体は、場合によりわずかな割合の任意の性質の適当な添加剤と組み合わせて、場合により浸透促進剤および／もしくは適当な湿潤剤を含んでなってもよく、これらの添加剤は皮膚に重大な悪影響をもたらさない。

【０２５６】

本発明の化合物はまた、経口吸入もしくは吹送によって、この方法による投与に当該技術分野において用いられる方法および製剤を使用して投与することもできる。従って、一般に本発明の化合物は溶液、懸濁液もしくは乾燥粉末の形態で肺に投与することができ、溶液が好ましい。経口吸入もしくは吹送による溶液、懸濁液もしくは乾燥粉末の送達用に開発された任意の系は、本発明の化合物の投与に適当である。

【０２５７】
従って、本発明はまた式（Ｉ）の化合物および製薬学的に許容しうる担体を含んでなる経口での吸入もしくは吹送による投与に適応した製薬学的組成物も提供する。好ましくは、本発明の化合物は噴霧もしくはエアロゾル化用量における溶液の吸入によって投与される。
【０２５８】
投与の容易さおよび投薬量の均一性のために単位投与形態物における上記の製薬学的組成物を調合することは特に好都合である。単位投与形態物は、本明細書において用いる場合、単位投薬量として適当な物理的に別個の単位をさし、各単位は、必要な製薬学的担体と会合して所望の治療効果をもたらすように計算された有効成分の所定の量を含有する。そのような単位投与形態物の例は、錠剤（分割錠もしくはコート錠を包含する）、カプセル剤、丸剤、座薬、散剤パケット、カシェ剤、注入可能な液剤もしくは懸濁剤など、およびその分離した倍量である。
【０２５９】
式（Ｉ）の化合物は、抗ウイルス特性を示す。本発明の化合物および方法を用いて処置できるウイルス感染およびそれらの関連疾患には、ＨＣＶならびに黄熱病、デング熱（１～４型）、セントルイス脳炎、日本脳炎、マリーバレー脳炎、ウエストナイルウイルスおよびクンジンウイルスのような他の病原性フラビウイルスにより引き起こされる感染が包含される。ＨＣＶと関連する疾患には、肝硬変、末期肝疾患およびＨＣＣをもたらす進行性肝線維症、炎症および壊死が包含され；そして他の病原性フラビウイルスでは疾患には黄熱病、デング熱、出血熱および脳炎が包含される。本発明の化合物の多数はさらにＨＣＶの突然変異株に対して有効である。さらに、本発明の化合物の多くは好ましい薬物動態プロフィールを示し、そして許容しうる半減期、ＡＵＣ（曲線下面積）およびピーク値ならびに不十分な速やかな発現および組織保持のような好ましくない現象を欠くことを包含する生物学的利用能の点において魅力的な特性を有する。
【０２６０】
式（Ｉ）の化合物のＨＣＶに対するインビトロ抗ウイルス活性は、実施例の節においてさらに例示される、Ｋｒｉｅｇｅｒ ｅｔ ａｌ．（２００１）Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ７５：４６１４－４６２４により記述されるさらなる改変を有する、Ｌｏｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８５：１１０－１１３に基づく細胞ＨＣＶレプリコン系において試験した。このモデルは、ＨＣＶの完全な感染モデルではないが、現在利用可能な自律的ＨＣＶ ＲＮＡ複製の最も強力なそして効率のよいモデルとして広く受け入れられている。この細胞モデルにおいて抗ＨＣＶ活性を示す化合物は、哺乳類におけるＨＣＶ感染の処置におけるさらなる開発のための候補とみなされる。ＨＣＶレプリコンモデルにおいて細胞毒性もしくは細胞静止効果を及ぼしそして結果としてＨＣＶ ＲＮＡもしくは連結されるレポーター酵素濃度の減少を引き起こすものからＨＣＶ機能を特異的に妨げる化合物を区別することは重要であることが理解される。例えばレザズリンのような蛍光性レドックス色素を用いるミトコンドリア酵素の活性に基づく細胞毒性の評価の分野においてアッセイは既知である。さらに、細胞カウンタースクリーニングは、ホタルルシフェラーゼのような連結されたレポーター遺伝子活性の非選択的阻害の評価のために存在する。適切な細胞タイプは、その発現が構成的に活性の遺伝子プロモーターに依存するルシフェラーゼレポーター遺伝子での安定なトランスフェクションにより用意することができ、そしてそのような細胞は非選択的阻害剤を除くためにカウンタースクリーニングとして用いることができる。
【０２６１】
式（Ｉ）の化合物もしくはその任意の亜群、それらのプロドラッグ、Ｎ－オキシド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学的異性体は、それらの抗ウイルス特性、特にそれらの抗ＨＣＶ特性のために、ウイルス感染、特にＨＣＶ感染に悩む個体の処置において、そしてこれらの感染の予防のために有用である。一般に、本発明の化合物はウイルス、特にＨＣＶのようなフラビウイルスに感染した温血動物の処置において有用であるこ

とができる。

【０２６２】

従って、本発明の化合物もしくはその任意の亜群は、薬剤として用いることができる。薬剤としての該使用もしくは処置の方法はウイルス感染、特にＨＣＶ感染と関連する症状と闘うために有効な量のウイルス感染患者へのもしくはウイルス感染を受けやすい患者への全身投与を含んでなる。

【０２６３】

本発明はまた、ウイルス感染、特にＨＣＶ感染の処置もしくは防止のための薬剤の製造における本発明の化合物もしくはその任意の亜群の使用にも関する。

【０２６４】

本発明はさらに、ウイルスに感染したもしくはウイルスによる、特にＨＣＶによる感染の危険性がある温血動物を処置する方法に関し、該方法は本明細書において特定したとおりの式（Ｉ）の化合物のもしくは本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物の亜群のいずれかの化合物の抗ウイルス的に有効な量の投与を含んでなる。

【０２６５】

また、例えばインターフェロン－α（ＩＦＮ－α）、ＰＥＧ化インターフェロン－αおよび／もしくはリバビリンのようなこれまでに既知の抗ＨＣＶ化合物と式（Ｉ）の化合物との組み合わせは、併用療法における薬剤として用いることもできる。「併用療法」という用語は、ＨＣＶ感染の処置における、特にＨＣＶでの感染の処置における同時、別個もしくは逐次使用のための組み合わせた製剤として、必須の（ａ）式（Ｉ）の化合物および（ｂ）場合により別の抗ＨＣＶ化合物を含有する生成物に関する。

【０２６６】

抗ＨＣＶ化合物には、ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶ生活環における別の標的の阻害剤、および免疫調節薬、抗ウイルス薬、ならびにその組み合わせから選択される薬剤が包含される。

【０２６７】

ＨＣＶポリメラーゼ阻害剤には、ＮＭ２８３（バロピシタビン）、Ｒ８０３、ＪＴＫ－１０９、ＪＴＫ－００３、ＨＣＶ－３７１、ＨＣＶ－０８６、ＨＣＶ－７９６およびＲ－１４７９が包含されるがこれらに限定されるものではない。

【０２６８】

ＨＣＶプロテアーゼの阻害剤（ＮＳ２－ＮＳ３阻害剤およびＮＳ３－ＮＳ４Ａ阻害剤）には、ＷＯ０２／１８３６９の化合物（例えば、２７３頁９～２２行目および２７４頁４行目～２７６頁１１行目を参照）；ＢＩＬＮ－２０６１、ＶＸ－９５０、ＧＳ－９１３２（ＡＣＨ－８０６）、ＳＣＨ－５０３０３４およびＳＣＨ－６が包含されるがこれらに限定されるものではない。使用することができるさらなる薬剤は、ＷＯ９８／１７６７９、ＷＯ００／０５６３３１（Ｖｅｒｔｅｘ）；ＷＯ９８／２２４９６（Ｒｏｃｈｅ）；ＷＯ９９／０７７３４（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、ＷＯ２００５／０７３２１６、ＷＯ２００５０７３１９５（Ｍｅｄｉｖｉｒ）に開示されるものおよび構造的に同様の薬剤である。

【０２６９】

ＮＳ３ヘリカーゼを包含するＨＣＶ生活環における他の標的の阻害剤；メタロプロテアーゼ阻害剤；ＩＳＩＳ－１４８０３、ＡＶＩ－４０６５などのようなアンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤；ＳＩＲＰＬＥＸ－１４０－ＮなどのようなｓｉＲＮＡのもの；ベクターにコードされる低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）；ＤＮＡザイム；ヘプタザイム（ｈｅｐｔａｚｙｍｅ）、ＲＰＩ．１３９１９などのようなＨＣＶ特異的リボザイム；ＨｅｐｅＸ－Ｃ、ＨｕＭａｘ－ＨｅｐＣなどのような侵入阻害剤；セルゴシビル、ＵＴ－２３１Ｂなどのようなアルファグルコシダーゼ阻害剤；ＫＰＥ－０２００３００２；およびＢＩＶＮ４０１。

【０２７０】

免疫調節薬には；Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ^{R}、Ｒｏｆｅｒｏｎ－Ａ^{R}、Ｃａｎｆｅｒｏｎ－Ａ

３００R、ＡｄｖａｆｅｒｏｎR、ＩｎｆｅｒｇｅｎR、ＨｕｍｏｆｅｒｏｎR、Ｓｕｍｉｆｅｒｏｎ ＭＰR、ＡｌｆａｆｅｒｏｎｅR、ＩＦＮ－ｂｅｔａR、ＦｅｒｏｎRなどのような、α－インターフェロン、β－インターフェロン、γ－インターフェロン、ω－インターフェロンなどを包含する、天然および組換えインターフェロンアイソフォーム化合物；ＰＥＧインターフェロン－α－２ａ（ＰｅｇａｓｙｓR）、ＰＥＧインターフェロン－α－２ｂ（ＰＥＧ－ＩｎｔｒｏｎR）、ＰＥＧ化ＩＦＮ－α－ｃｏｎ１などのような、ポリエチレングリコール誘導体化（ＰＥＧ化）インターフェロン化合物；アルブミンに融合したインターフェロンアルブフェロンαなどのようなインターフェロン化合物の長時間作用製剤および誘導体化；レシキモド（ｒｅｓｉｑｕｉｍｏｄ）などのような、細胞におけるインターフェロンの合成を刺激する化合物；インターロイキン；ＳＣＶ－０７などのような１型ヘルパーＴ細胞応答の発生を高める化合物；ＣｐＧ－１０１０１（アクチロン）、イサトリビンなどのようなＴＯＬＬ様受容体アゴニスト；チモシンα－１；ＡＮＡ－２４５；ＡＮＡ－２４６；ヒスタミン２塩酸塩；プロパゲルマニウム；テトラクロロデカオキシド；アンプリゲン；ＩＭＰ－３２１；ＫＲＮ－７０００；シバシル（ｃｉｖａｃｉｒ）、ＸＴＬ－６８６５などのような抗体；ならびにＩｎｎｏ Ｖａｃ Ｃ、ＨＣＶ Ｅ１Ｅ２／ＭＦ５９などのような予防および治療ワクチンが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【０２７１】

他の抗ウイルス薬には、リバビリン、アマンタジン、ビラミジン（ｖｉｒａｍｉｄｉｎｅ）、ニタゾキサニド；テルビブジン；ＮＯＶ－２０５；タリバビリン；内部リボソーム侵入の阻害剤；ＩＭＰＤＨ阻害剤（例えばＵＳ５，８０７，８７６、ＵＳ６，４９８，１７８、ＵＳ６，３４４，４６５、ＵＳ６，０５４，４７２、ＷＯ９７／４００２８、ＷＯ９８／４０３８１、ＷＯ００／５６３３１の化合物、ならびにミコフェノール酸およびその誘導体、ならびにＶＸ－９５０、メリメポジブ（ｍｅｒｉｍｅｐｏｄｉｂ）（ＶＸ－４９７）、ＶＸ－１４８および／もしくはＶＸ－９４４が包含されるがこれらに限定されるものではない）のような広域ウイルス阻害剤；または上記のいずれかの組み合わせが包含されるがこれらに限定されるものではない。

【０２７２】

従って、ＨＣＶ感染と闘うかもしくはそれを処置するために、式（Ｉ）の化合物は、例えばインターフェロン－α（ＩＦＮ－α）、ＰＥＧ化インターフェロン－αおよび／もしくはリバビリン、ならびにＨＣＶエピトープを標的とする抗体、低分子干渉ＲＮＡ（ＳｉＲＮＡ）、リボザイム、ＤＮＡザイム、アンチセンスＲＮＡ、例えばＮＳ３プロテアーゼ、ＮＳ３ヘリカーゼおよびＮＳ５Ｂポリメラーゼの低分子アンタゴニストに基づく治療法と組み合わせて共投与することができる。

【０２７３】

従って、本発明はＨＣＶウイルスに感染した哺乳類におけるＨＣＶ活性を阻害するために有用な薬剤の製造のための式（Ｉ）の化合物もしくは上記に定義したとおりのその任意の亜群の使用に関し、ここで、該薬剤は併用療法において用いられ、該併用療法は好ましくは式（Ｉ）の化合物および別のＨＣＶ阻害化合物、例えば（ＰＥＧ化）ＩＦＮ－αおよび／もしくはリバビリンを含んでなる。

【０２７４】

さらに別の態様において、本明細書に特定したとおりの式（Ｉ）の化合物と抗ＨＩＶ化合物との組み合わせが提供される。後者は好ましくは、生物学的利用能を向上する薬剤代謝および／もしくは薬物動態へのプラス効果を有するＨＩＶ阻害剤である。そのようなＨＩＶ阻害剤の例は、リトナビルである。

【０２７５】

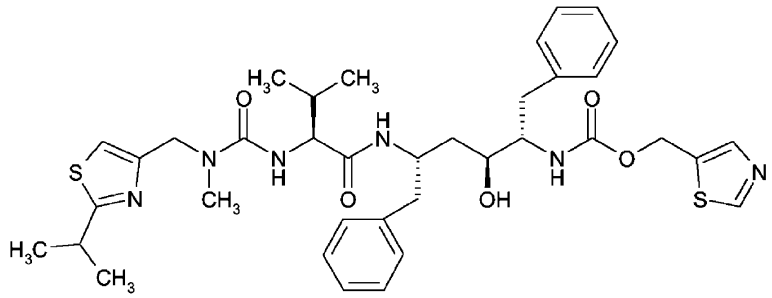
そのようなものとして、本発明はさらに（ａ）式（Ｉ）のＨＣＶ ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその製薬学的に許容しうる塩；および（ｂ）リトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩を含んでなる組み合わせを提供する。

【０２７６】

化合物リトナビルおよびその製薬学的に許容しうる塩、ならびにその製造方法は、ＷＯ９４／１４４３６に記述される。リトナビルの好ましい投与形態物については、ＵＳ６，０３７，１５７およびその中に引用される書類：ＵＳ５，４８４，８０１、ＵＳ０８／４０２，６９０ならびにＷＯ９５／０７６９６およびＷＯ９５／０９６１４を参照。リトナビルは以下の式を有する：

【０２７７】

【化４８】



【０２７８】

さらなる態様において、（ａ）式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその製薬学的に許容しうる塩；および（ｂ）リトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩を含んでなる組み合わせは、本明細書に記述したとおりの化合物から選択される追加の抗ＨＣＶ化合物をさらに含んでなる。

【０２７９】

本発明の１つの態様において、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその製薬学的に許容しうる塩およびリトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩を組み合わせる段階を含んでなる、本明細書に記述したとおりの組み合わせを製造する方法が提供される。本発明の代わりの態様は、組み合わせが本明細書に記述したとおりの１つもしくはそれ以上の追加の薬剤を含んでなる方法を提供する。

【０２８０】

本発明の組み合わせは、薬剤として用いることができる。薬剤としての該使用もしくは処置の方法は、ＨＣＶならびに他の病原性フラビ－およびペスチウイルスと関連する症状と闘うために有効な量のＨＣＶ感染患者への全身投与を含んでなる。その結果として、本発明の組み合わせは、哺乳類におけるＨＣＶ感染と関連する感染もしくは疾患を処置するか、防ぐかもしくはそれと闘うために、特にＨＣＶならびに他の病原性フラビ－およびペスチウイルスと関連する症状を処置するために有用な薬剤の製造において用いることができる。

【０２８１】

本発明の１つの態様において、本明細書に記述した態様のいずれか１つの組み合わせおよび製薬学的に許容しうる賦形剤を含んでなる製薬学的組成物が提供される。特に、本発明は（ａ）式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその製薬学的に許容しうる塩の治療的に有効な量、（ｂ）リトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩の治療的に有効な量および（ｃ）製薬学的に許容しうる賦形剤を含んでなる製薬学的組成物を提供する。場合により、製薬学的組成物はさらにＨＣＶポリメラーゼ阻害剤、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤、ＨＣＶ生活環における別の標的の阻害剤、および免疫調節薬、抗ウイルス薬、ならびにその組み合わせから選択される追加の薬剤を含んでなってもよい。

【０２８２】

組成物は、上記の投与形態物のような適当な製薬学的投与形態物に調合することができる。有効成分の各々は別個に調合することができ、そして製剤を共投与することができ、もしくは両方および所望に応じてさらなる有効成分を含有する１つの製剤を提供することができる。

【０２８３】

本明細書において用いる場合、「組成物」という用語には、特定の成分を含んでなる生成物、ならびに特定の成分の組み合わせに直接的にもしくは間接的に由来する任意の生成物が包含されるものとする。

【０２８４】

１つの態様において、本明細書に提供する組み合わせはまた、ＨＩＶ治療における同時、別個もしくは逐次使用のための組み合わせた製剤として調合することもできる。そのような場合において、一般式（Ｉ）の化合物もしくはその任意の亜群を他の製薬学的に許容しうる賦形剤を含有する製薬学的組成物において調合し、そしてリトナビルを他の製薬学的に許容しうる賦形剤を含有する製薬学的組成物において別個に調合する。都合よく、これら２つの別個の製薬学的組成物は、同時、別個もしくは逐次使用のためのキットの一部であることができる。

【０２８５】

従って、本発明の組み合わせの個々の成分は、治療の経過中の異なる時点で別個にまたは分割もしくは単一組み合わせ形態において同時に投与することができる。従って、本発明は同時もしくは交互処置の全てのそのような処方計画を包含すると理解されるべきであり、そして「投与すること」という用語はそれに応じて解釈されるべきである。好ましい態様において、別個の投与形態物はほぼ同時に投与される。

【０２８６】

１つの態様において、本発明の組み合わせは、式（Ｉ）の該ＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤が単独で投与される場合の生物学的利用能に対して式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤の生物学的利用能を臨床的に改善するために十分であるリトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩の量を含有する。

【０２８７】

別の態様において、本発明の組み合わせは、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤が単独で投与される場合の該少なくとも１つの薬物動態変数に対して$t_{1/2}$、C_{min}、C_{max}、C_{ss}、１２時間でのＡＵＣもしくは２４時間でのＡＵＣから選択される式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤の薬物動態変数の少なくとも１つを増加するために十分であるリトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩の量を含有する。

【０２８８】

さらなる態様は、該組み合わせの各成分の治療的に有効な量を含んでなる、本明細書に定義したとおりの組み合わせをそのような改善を必要とする個体に投与することを含んでなるＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤の生物学的利用能を改善する方法に関する。

【０２８９】

さらなる態様において、本発明は$t_{1/2}$、C_{min}、C_{max}、C_{ss}、１２時間でのＡＵＣもしくは２４時間でのＡＵＣから選択される式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤の薬物動態変数の少なくとも１つの改善剤としてのリトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩の使用に関し；ただし、該使用は人体もしくは動物体において実施されない。

【０２９０】

「個体」という用語は、本明細書において用いる場合、処置、観察もしくは実験の対象である動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトをさす。

【０２９１】

生物学的利用能は、体循環に到達する投与した用量の割合として定義される。$t_{1/2}$は半減期、すなわち、血漿濃度がその最初の値の半分まで減少するのにかかる時間を表す。C_{ss}は定常状態濃度、すなわち、薬剤の投入の速度が排除の速度に等しい濃度である。C_{min}は、投与間隔の間に測定される最も低い（最低）濃度として定義される。C_{max}は、投与間隔の間に測定される最も高い（最高）濃度を表す。ＡＵＣは、特定の期間にわたる血漿濃度－時間曲線下の面積として定義される。

【０２９２】
本発明の組み合わせは、該組み合わせにおいて含んでなる各成分に特有の投与範囲においてヒトに投与することができる。該組み合わせにおいて含んでなる成分は、一緒にもしくは別個に投与することができる。式（Ｉ）のＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその任意の亜群、およびリトナビルまたはその製薬学的に許容しうる塩もしくはエステルは、１日当たり０．０２～５．０グラムの次数の投与レベルを有することができる。
【０２９３】
式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤およびリトナビルが組み合わせて投与される場合、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤：リトナビルの重量比は、好適には約４０：１～約１：１５、もしくは約３０：１～約１：１５、もしくは約１５：１～約１：１５、典型的には約１０：１～約１：１０、そしてより典型的には約８：１～約１：８の範囲である。また有用であるのは、約６：１～約１：６、もしくは約４：１～約１：４；もしくは約３：１～約１：３、もしくは約２：１～約１：２、もしくは約１．５：１～約１：１．５の間である式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤：リトナビルの重量比である。１つの態様において、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤の重量による量はリトナビルのものに等しいかもしくはそれより大きく、ここで、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤：リトナビルの重量比は、好適には約１：１～約１５：１、典型的には約１：１～約１０：１、そしてより典型的には約１：１～約８：１の範囲である。また有用であるのは、約１：１～約６：１、もしくは約１：１～約５：１、もしくは約１：１～約４：１、もしくは約３：２～約３：１、もしくは約１：１～約２：１、もしくは約１：１～約１．５：１の間である式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤：リトナビルの重量比である。
【０２９４】
「治療的に有効な量」という用語は、本明細書において用いる場合、処置する疾患の症状の軽減を包含する、研究者、獣医、医師もしくは他の臨床医により、本発明に照らして、求められている組織、系、動物もしくはヒトにおける生物学的もしくは医薬応答を引き出す活性化合物もしくは成分もしくは製薬学的薬剤の量を意味する。
【０２９５】
本発明は２つもしくはそれ以上の薬剤を含んでなる組み合わせをさすので、「治療的に有効な量」は、組み合わされた効果が所望の生物学的もしくは医薬応答を引き出すように一緒に服用される薬剤の量である。例えば、（ａ）式（Ｉ）の化合物および（ｂ）リトナビルを含んでなる組成物の治療的に有効な量は、一緒に服用した場合に治療的に有効である組み合わされた効果を有する式（Ｉ）の化合物の量およびリトナビルの量である。
【０２９６】
一般に、抗ウイルス有効毎日量は０．０１ｍｇ／ｋｇ～５００ｍｇ／ｋｇ体重、より好ましくは０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇ体重であると考えられる。１日を通して適切な間隔で１、２、３、４もしくはそれ以上の（サブ）用量として必要とされる用量を投与することは適切であり得る。該（サブ）用量は、例えば単位投与形態物当たり１～１０００ｍｇ、そして特に５～２００ｍｇの有効成分を含有する単位投与形態物として調合することができる。
【０２９７】
正確な投薬量および投与の頻度は、当業者に周知であるように、使用する式（Ｉ）の特定の化合物、処置する特定の症状、処置する症状の重症度、特定の患者の年齢、体重、性別、障害の程度および一般的な身体状態ならびに個体が服用している可能性がある他の薬物により決まる。さらに、該有効毎日量は処置した患者の応答によりそして／もしくは本発明の化合物を処方する医師の評価により減らすかもしくは増加し得ることは明らかである。従って、上記の有効毎日量範囲は、指針であるだけである。
【０２９８】
１つの態様によれば、式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤およびリトナビルは１日に１もしくは２回、好ましくは経口で共投与することができ、ここで、投与

量当たりの式（Ｉ）の化合物の量は約１～約２５００ｍｇであり、そして投与量当たりのリトナビルの量は１～約２５００ｍｇである。別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約５０～約１５００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約５０～約１５００ｍｇのリトナビルである。さらに別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約１００～約１０００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約１００～約８００ｍｇのリトナビルである。さらに別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約１５０～約８００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約１００～約６００ｍｇのリトナビルである。さらに別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約２００～約６００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約１００～約４００ｍｇのリトナビルである。さらに別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約２００～約６００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約２０～約３００ｍｇのリトナビルである。さらに別の態様において、１もしくは２回の毎日共投与の投与量当たりの量は、約１００～約４００ｍｇの式（Ｉ）の化合物および約４０～約１００ｍｇのリトナビルである。

【０２９９】

１もしくは２回の毎日投与のための式（Ｉ）の化合物（ｍｇ）／リトナビル（ｍｇ）の典型的な組み合わせには、５０／１００、１００／１００、１５０／１００、２００／１００、２５０／１００、３００／１００、３５０／１００、４００／１００、４５０／１００、５０／１３３、１００／１３３、１５０／１３３、２００／１３３、２５０／１３３、３００／１３３、５０／１５０、１００／１５０、１５０／１５０、２００／１５０、２５０／１５０、５０／２００、１００／２００、１５０／２００、２００／２００、２５０／２００、３００／２００、５０／３００、８０／３００、１５０／３００、２００／３００、２５０／３００、３００／３００、２００／６００、４００／６００、６００／６００、８００／６００、１０００／６００、２００／６６６、４００／６６６、６００／６６６、８００／６６６、１０００／６６６、１２００／６６６、２００／８００、４００／８００、６００／８００、８００／８００、１０００／８００、１２００／８００、２００／１２００、４００／１２００、６００／１２００、８００／１２００、１０００／１２００および１２００／１２００が包含される。１もしくは２回の毎日投与のための式（Ｉ）の化合物（ｍｇ）／リトナビル（ｍｇ）の他の典型的な組み合わせには、１２００／４００、８００／４００、６００／４００、４００／２００、６００／２００、６００／１００、５００／１００、４００／５０、３００／５０および２００／５０が包含される。

【０３００】

本発明の１つの態様において、ＨＣＶ感染を処置するためにもしくはＨＣＶのＮＳ３プロテアーゼを阻害するために有効な組成物を含んでなる製品；およびＣ型肝炎ウイルスによる感染を処置するために組成物を使用できることを示すラベルを含んでなる包装材料が提供され；ここで、該組成物は式（Ｉ）の化合物もしくはその任意の亜群、または本明細書に記述したとおりの組み合わせを含んでなる。

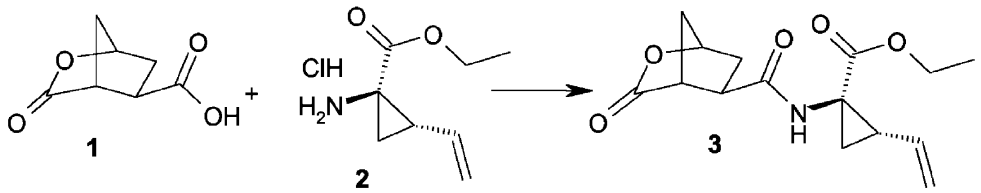
【０３０１】

本発明の別の態様は、ＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ、ＨＣＶ増殖もしくは両方を阻害する潜在的薬剤の能力を決定するための試験もしくはアッセイにおける基準もしくは試薬としての使用に有効な量の、式（Ｉ）の化合物もしくはその任意の亜群、または式（Ｉ）のＨＣＶ　ＮＳ３／４ａプロテアーゼ阻害剤もしくはその製薬学的に許容しうる塩とリトナビルもしくはその製薬学的に許容しうる塩を組み合わせる本発明の組み合わせを含んでなるキットもしくは容器に関する。本発明のこの態様は、製薬学的研究プログラムにおいてその用途を見出し得る。

【０３０２】

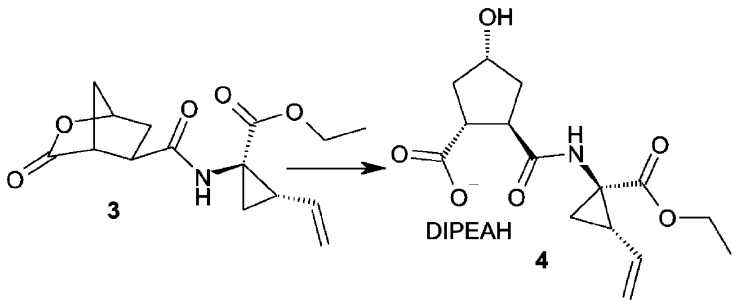
本発明の化合物および組み合わせは、ＨＣＶ処置における該組み合わせの効能を測定するためのもののようなハイスループット標的－分析物アッセイにおいて用いることができる。

【実施例】
【０３０３】
以下の実施例は本発明を説明するものとし、そして本発明をそれに限定するものではない。
【０３０４】
概要：ＬＣ／ＭＳ分析はポジティブモードにおいてエレクトロスプレーイオン化を用いるＭｉｃｒｏｍａｓｓ ＺＭＤ質量分析計に取り付けたＷａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ２７９５ ＨＴ上で行った。溶離剤：Ａ：水、０．１％ＴＦＡ、Ｂ：アセトニトリル、０．１％ＴＦＡ。検出：ＵＶ（ダイオードアレイ：２１０～３００ｎｍ）。勾配：方法Ａ：５分にわたってＡ中２０～７０％Ｂ（１．５ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｂ：５分にわたってＡ中３０～８０％Ｂ（１．５ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｃ：５分にわたってＡ中４０～８０％Ｂ（１．５ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｄ：５分にわたってＡ中５０～９０％Ｂ（１．５ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｅ：２．５分にわたってＡ中２０～７０％Ｂ（０．９ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｆ：２．５分にわたってＡ中３０～８０％Ｂ（０．９ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｇ：２．５分にわたってＡ中４０～８０％Ｂ（０．９ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。方法Ｈ：２．５分にわたってＡ中５０～９０％Ｂ（０．９ｍｌ ｍｉｎ$^{-1}$）。カラム：方法Ａ～Ｄ：Ｐｈｅｎｏｍｏｎｅｘ，Ｓｙｎｅｒｇｉ ＭＡＸ ＲＰ－８０Ａカラム（５．０ｃｍ、４．６ｍｍ φ、４μｍ）。方法Ｅ～Ｈ：Ｐｈｅｎｏｍｏｎｅｘ，Ｓｙｎｅｒｇｉ ＭＡＸ ＲＰ－８０Ａカラム（３．０ｃｍ、３．０ｍｍ φ、４μｍ）。
【０３０５】
［実施例１］１－［（３－オキソ－２－オキサービシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボニル）－アミノ］－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（３）の製造
【０３０６】
【化４９】



【０３０７】
室温でＤＭＦ（１４ｍｌ）およびＤＣＭ（２５ｍｌ）中の１（８５７ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）の溶液に、２（１．１５ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．２９ｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．８２ｍｌ、２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度でN_2雰囲気下で１ｈ攪拌した。ＬＣ／ＭＳ分析は完全な転化を示し、そして反応混合物を真空中で濃縮した。残留物をＤＣＭ（１００ｍｌ）および０．１Ｍ ＨＣｌ（水性）に再溶解し、そして層を分離した。有機相を$NaHCO_3$（水性）およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。真空中での溶媒の除去により目的化合物３（１．６ｇ、９９％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝２．４６分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２９４（ＭＨ$^+$）。
【０３０８】
［実施例２］２－（１－エトキシカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－ヒドロキシ－シクロペンタンカルボン酸ジイソプロピルエチルアミン塩（４）の製造
【０３０９】

【化５０】



【０３１０】

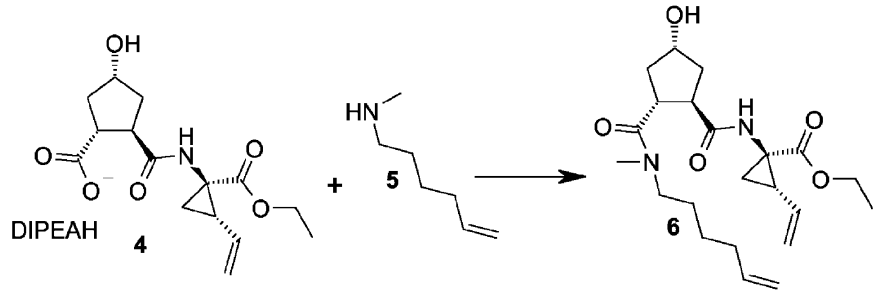
２０ｍｌのマイクロ波反応容器における水（１５ｍｌ）中の３（８００ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）の溶液にＤＩＰＥＡ（１．２ｍｌ、６．８ｍｍｏｌ）および攪拌子を加えた。反応容器を密封し、そして非混和性のスラリーをマイクロ波空洞における挿入の前に強く振盪した。１分の予備攪拌後に、反応物を１００℃の設定温度に４０分間照射した。４０℃に冷却した後に、透明な溶液を真空中で濃縮し、そして残留する褐色の油をアセトニトリルで３回共蒸発させて（ｃｏ－ｅｖａｐｏｒａｔｅｄ）あらゆる残留する水を除いた。ＤＩＰＥＡ塩の形態の粗生成物４をすぐに次の段階に進めた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝１．２９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３１２（ＭＨ$^+$）。

【０３１１】

［実施例３］１－｛［２－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボニル］アミノ｝－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル（６）の製造

【０３１２】

【化５１】



【０３１３】

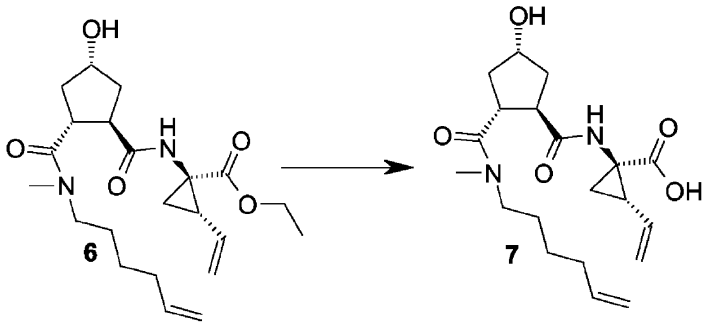
粗化合物４（５．５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍｌ）およびＤＭＦ（１４ｍｌ）に溶解し、続いて室温でＨＡＴＵ（２．０９ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、５（６７８ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３．０８ｍｌ、１７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を周囲温度で１ｈ攪拌した。ＬＣ／ＭＳ分析は完全な転化を示し、そして反応混合物を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチル（１００ｍｌ）に再溶解し、そして有機層を０．１Ｍ ＨＣｌ（水性）、K_2CO_3（水性）およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。真空中での溶媒の蒸発により油を生成せしめ、それをフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル／メタノール）により精製して目的化合物６（１．６５ｇ、７４％）を生成せしめた。ＴＬＣ（シリカ）：メタノール／酢酸エチル ５：９５、R_f＝０．５；ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝３．４４分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝４０７（ＭＨ$^+$）。

【０３１４】

［実施例４］１－｛［２－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）－４－ヒドロキシシクロペンタンカルボニル］アミノ｝－２－ビニルシクロプロパンカルボン酸（７）の製造

【０３１５】

【化５２】



【０３１６】

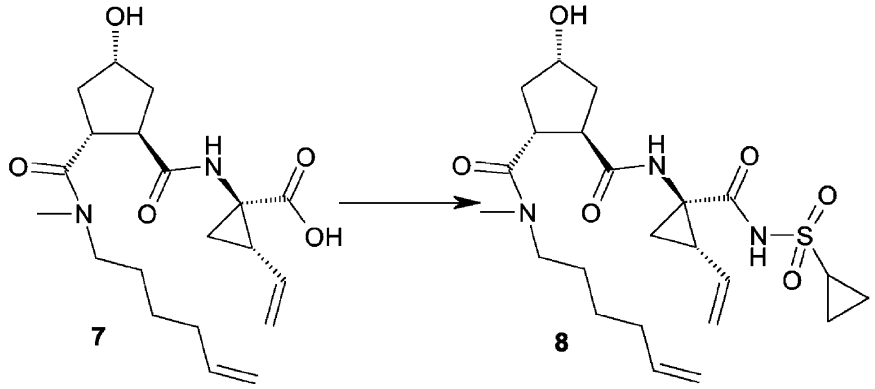
化合物６（４９３ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１ｍｌ）に溶解し、そして２０ｍｌのマイクロ波反応容器に移した。次に水性ＬｉＯＨ（２Ｍ、１０．５ｍｌ）および攪拌子を加えた。反応容器を密封し、そして非混和性のスラリーをマイクロ波空洞における挿入の前に強く振盪した。反応物を１３０℃に３０分間照射した。反応混合物を４０℃に冷却し、そして透明な溶液を水性ＨＣｌ（１Ｍ、２４ｍｌ）でｐＨ２に酸性化し、そして酢酸エチル（２０ｍｌ）で３回抽出した。プールした有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。溶媒を真空中で蒸発させて化合物７（４１０ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝２．４６分、＞９５％、ｍ／ｚ（ESI^+）＝３７９（MH^+）。

【０３１７】

［実施例５］４－ヒドロキシ－シクロペンタン－１，２－ジカルボン酸１－［（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピル）－アミド］２－（ヘキシ－５－エニル－メチル－アミド）（８）の製造

【０３１８】

【化５３】



【０３１９】

粗酸７（４１０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１．５ｍｌ）およびＤＣＭ（４．５ｍｌ）に溶解し、続いて室温でＥＤＡＣ（４１７ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で攪拌しながらインキュベーションさせた。１０分後に、ＤＭＡＰ（１３３ｍｇ，１．０９ｍｍｏｌ）を加え、続いて室温でさらに２０分インキュベーションした。次に、ＤＭＦ（２ｍｌ）およびＤＣＭ（２ｍｌ）中のシクロプロパンスルホン酸アミド（５２７ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（６６３ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ）のあらかじめ混合した溶液を加え、続いてマイクロ波において１００℃に３０分間加熱した。得られる赤色の溶液を真空中で濃縮し、そして酢酸エチル（２０ｍｌ）に再溶解した。有機相を１Ｍ　ＨＣｌ（水性）（３ｘ１０ｍｌ）およびブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。溶媒を真空中で蒸発させて粗スルホンアミドを生成せしめ、それをクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル／メタノール、９７．５：２．５）によりさらに精製して目的化合物８（４０３ｍｇ、７７％）を生成せしめた；ＬＣ

／ＭＳ（方法Ａ）：ｔ$_R$＝３．３１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝４８２（ＭＨ$^+$）。

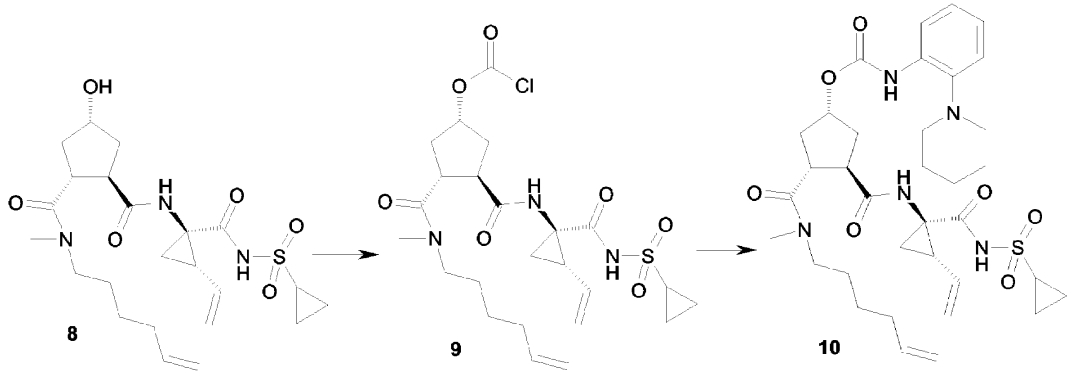
【０３２０】

Ｐ２カルバメートの導入

［実施例６－１］（２－ピペリジン－１－イルフェニル）カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）シクロペンチルエステル（１０）の合成で例示する、カルバメート形成のための方法Ａ

【０３２１】

【化５４】



【０３２２】

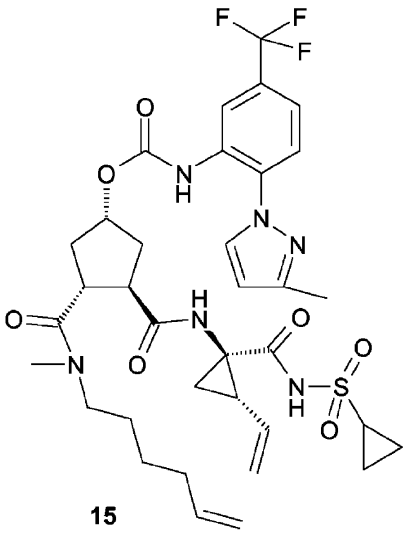
化合物８（１９．４ｍｇ、４０μｍｏｌ）をＤＣＭ（１．８ｍｌ）に溶解し、続いて固体ＮａＨＣＯ$_3$（１４ｍｇ、１６０μｍｏｌ）および攪拌子を加えた。次にこのスラリーにトルエン中のホスゲン（１．９３Ｍ、４３０μｌ、０．８ｍｍｏｌ）を加え、そして混合物を２ｈ強く攪拌してクロロホルメート９を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｇ）：ｔ$_R$＝２．６５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝５４４（ＭＨ$^+$）。溶媒を真空中で蒸発させ、そして残留物をＤＣＭで３回共蒸発させてあらゆる残留するホスゲンを除いた。得られるクロロホルメート９を次にＤＣＭ（１ｍｌ）に再溶解し、そして２－ピペリジン－１－イルアニリン（１２ｍｇ、６８μｍｏｌ）を加えた。混合物を周囲温度で２ｈ攪拌させ、この期間の後にＬＣ／ＭＳは完全な転化を示した。次にＤＣＭ（１ｍｌ）を加え、そして得られる溶液を２回１Ｍ　ＨＣｌ（水性）、ＮａＨＣＯ$_3$（水性）およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、そして濾過した。真空中での溶媒の蒸発により粗物質（ｃｒｕｄｅ）を生成せしめ、それを分取ＬＣ／ＭＳによりさらに精製して化合物１０（２３．３ｍｇ、８５％）を生成せしめた；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｇ）：ｔ$_R$＝１．４９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６８４（ＭＨ$^+$）。

【０３２３】

［実施例６－２］［２－（３－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルフェニル］カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）シクロペンチルエステル（１５）の製造

【０３２４】

【化５５】



15

【０３２５】

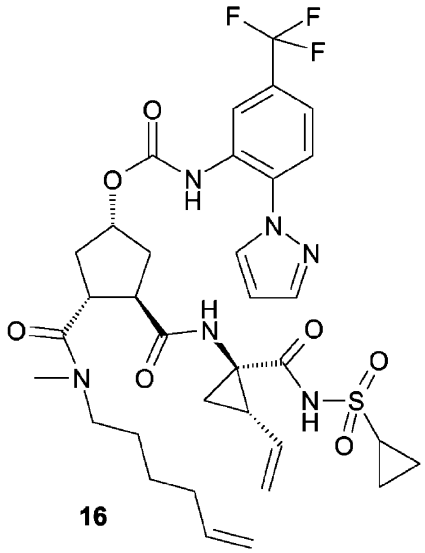
表題化合物は、実施例６－１に記述した方法に従って２－（３－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルアニリンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｈ）：t_R＝２．２０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７４９（ＭＨ$^+$）。

【０３２６】

［実施例６－３］（２－ピラゾール－１－イル－５－トリフルオロメチルフェニル）カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニル－アミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６）の製造

【０３２７】

【化５６】



16

【０３２８】

表題化合物は、実施例６－１に記述した方法に従って２－ピラゾール－１－イル－５－トリフルオロメチルアニリンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｈ）：t_R＝２．０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７３５（ＭＨ$^+$）。

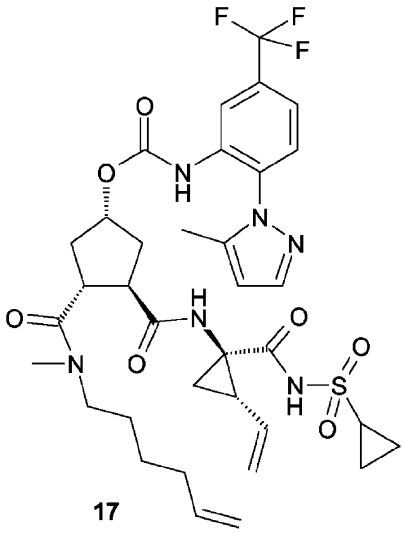
【０３２９】

［実施例６－４］［２－（５－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルフェニル］カルバミン酸３－（１－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチル－カルバモイル

）シクロペンチルエステル（１７）の製造

【０３３０】

【化５７】



17

【０３３１】

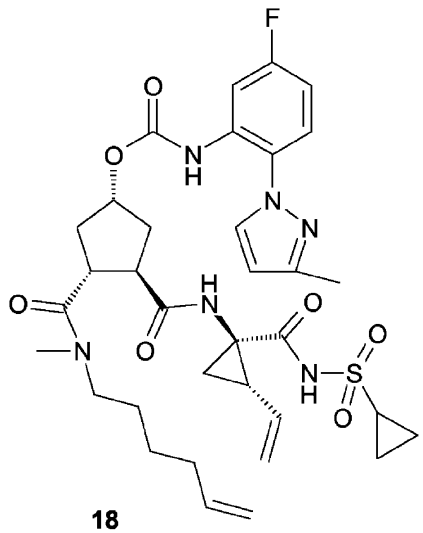
表題化合物は、実施例６－１に記述した方法に従って２－（５－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルアニリンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｈ）：t_R＝１．９３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７４９（ＭＨ$^+$）。

【０３３２】

［実施例６－５］［５－フルオロ－２－（３－メチルピラゾール－１－イル）フェニル］カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチル－カルバモイル）シクロペンチルエステル（１８）の製造

【０３３３】

【化５８】



18

【０３３４】

表題化合物は、実施例６－１に記述した方法に従って５－フルオロ－２－（３－メチル－ピラゾール－１－イル）アニリンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｈ）：t_R＝１．７６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６９９（ＭＨ$^+$）。

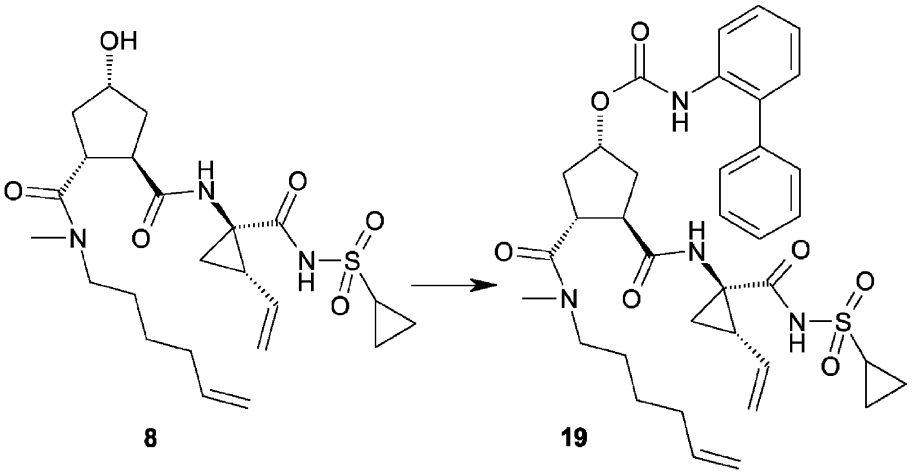
【０３３５】

［実施例７－１］ビフェニル－２－イルカルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニ

ルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）シクロペンチルエステル（１９）の合成で例示する、カルバメート形成のための方法Ｂ

【０３３６】

【化５９】



【０３３７】

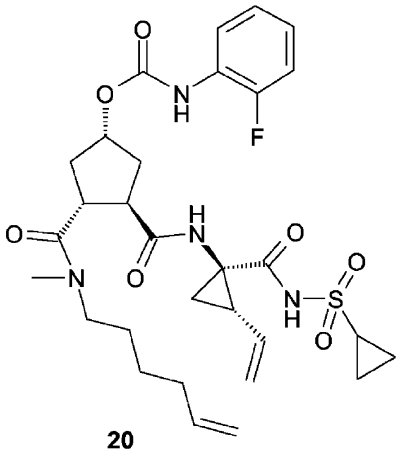
化合物８（４８．５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を乾燥したＴＨＦ（５ｍｌ）に溶解し、そしてこの溶液にＫＯＢｕ^{t}（４５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を黄変させそして沈殿物を形成させた。１分後に、２－イソシアナトビフェニル（２１．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、そして反応物を周囲温度で１ｈ攪拌した。ＬＣ／ＭＳ分析は完全なカルバモイル化を示した。ＮＨＣｌ$_{4}$（水性）（５ｍｌ）の添加により反応物をクエンチし、次に酢酸エチル（５ｍｌ）を加え、そして層を分離した。次に有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水性）およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_{4}$）、そして濾過した。真空中での溶媒の蒸発により粗物質を生成せしめ、それを分取ＬＣ／ＭＳによりさらに精製して化合物１９（６６ｍｇ、９７％）を生成せしめた；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：ｔ$_{R}$＝２．８８分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^{+}$）＝６７７（ＭＨ$^{+}$）。

【０３３８】

［実施例７－２］（２－フルオロフェニル）カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）シクロペンチルエステル（２０）の製造

【０３３９】

【化６０】



【０３４０】

表題化合物は、実施例７－１に記述した方法に従って１－フルオロ－２－イソシアナト

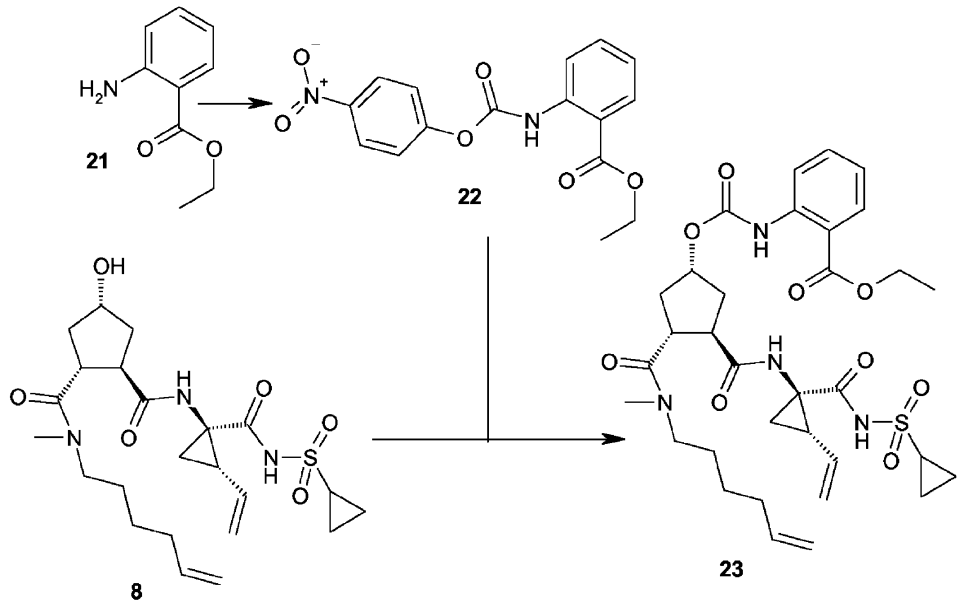
ベンゼンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝２．２１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６１９（ＭＨ$^+$）。

【０３４１】

［実施例８－１］２－［３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチルカルバモイル）シクロペンチルオキシカルボニルアミノ］安息香酸エチルエステル（２３）の合成で例示する、カルバメート形成のための方法Ｃ

【０３４２】

【化６１】



【０３４３】

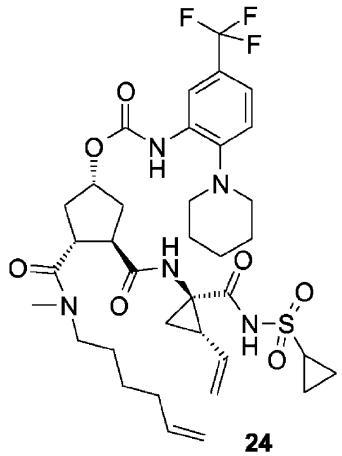
クロロギ酸ｐ－ニトロフェニル（２５．９ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）に溶解した。この溶液に固体$NaHCO_3$（１５．７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、そして懸濁液を氷／水浴において冷却した。冷却した溶液に次にアセトニトリル（０．５ｍｌ）中のアントラニル酸エチル２１（１８．２μＬ、０．１２３ｍｍｏｌ）の溶液を加え、そして反応物を周囲温度で２ｈインキュベーションさせた。ＬＣ／ＭＳ分析は、化合物２２への完全な転化を示した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝３．１１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３３１（ＭＨ$^+$）。次に、この溶液を８（４９．２ｍｇ、１０２μｍｏｌ）およびＮａＨ（油中６０％）（４．５ｍｇ、１１２μｍｏｌ）の混合物に加え、続いて反応物を５０℃に１ｈ加熱した。ＬＣ／ＭＳ分析は、中間体２２の完全な消失を示した。反応物を$NHCl_4$（水性）（５ｍｌ）でクエンチし、そして酢酸エチル（５ｍｌ）を加えた。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（水性）およびブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。溶媒の蒸発により油を生成せしめ、それを分取ＬＣ／ＭＳを用いてさらに精製して化合物２３（５．９ｍｇ、８％）を生成せしめた；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝３．２９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６７３（ＭＨ$^+$）。

【０３４４】

［実施例８－２］（２－ピペリジン－１－イル－５－トリフルオロメチルフェニル）カルバミン酸３－（１－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－２－ビニルシクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニルメチル－カルバモイル）シクロペンチルエステル（２４）の製造

【０３４５】

【化６２】



【０３４６】

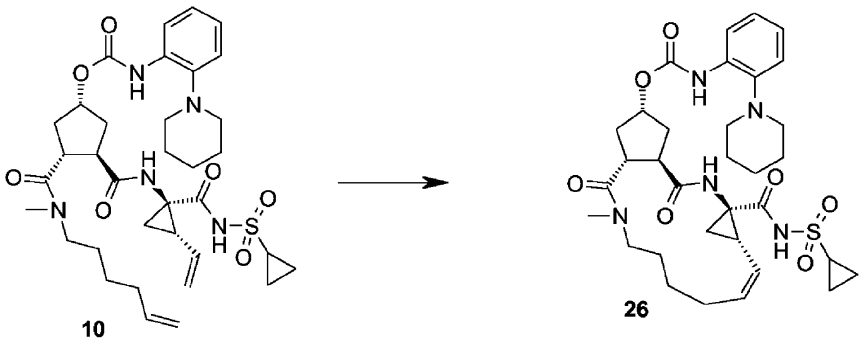
表題化合物は、実施例８－１に記述した方法に従って２－ピペリジン－１－イル－５－トリフルオロメチルアニリンから合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝４．０５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０３４７】

［実施例９－１］（２－ピペリジン－１－イル－フェニル）カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（２６）の合成で例示する、閉環メタセシスによる大員環形成

【０３４８】

【化６３】



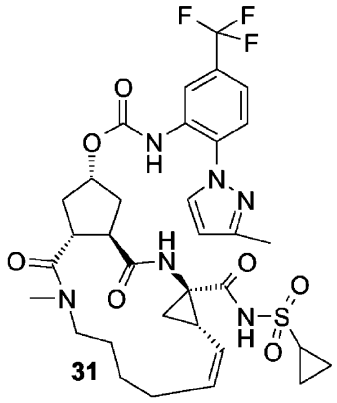
【０３４９】

攪拌子を有する２０ｍｌのマイクロ波反応容器において化合物１０（１０ｍｇ、１４．６μｍｏｌ）をＤＣＥ（分子ふるい（ｍｏｌ　ｓｉｅｖｅｓ）上で乾燥させ、N_2通気する（ｇａｓｓｅｄ）（１０ｍｌ）に溶解した。この溶液にホベイダーグラブス第二世代触媒（２．３ｍｇ、３．６μｍｏｌ）を加え、そして反応容器にN_2（ｇ）をパージし、そして密封した。反応物を１５０℃の設定温度で１５分間照射した。溶媒を真空中で除き、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ；ＤＣＭ、次にＤＣＭ中１０％のメタノール）により精製した。次に、生成物を分取ＬＣ／ＭＳにより精製して目的化合物２６（３．４ｍｇ、３６％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝２．２１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６５６（ＭＨ$^+$）。

【０３５０】

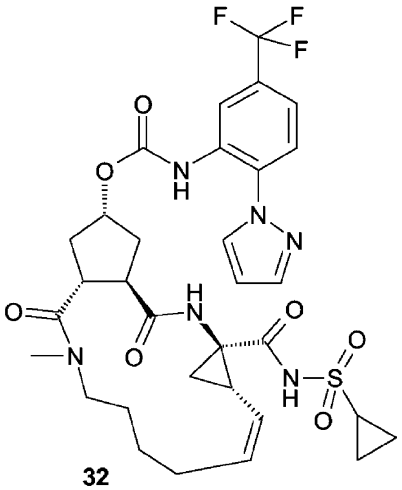
［実施例９－２］：［２－（３－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルフェニル］カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３１）の製造

【０３５１】
【化６４】



31

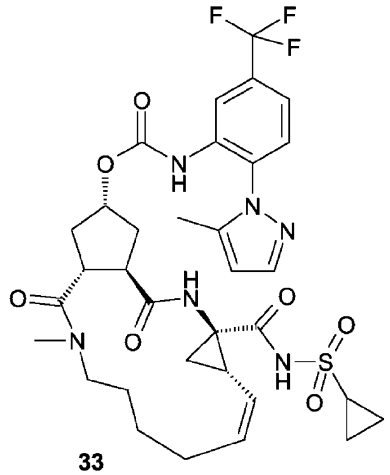
【０３５２】
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法H）：t_R＝１．８２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７２１（ＭＨ$^+$）。
【０３５３】
［実施例９－３］：（２－ピラゾール－１－イル－５－トリフルオロメチルフェニル）カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノ－カルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザトリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３２）の製造
【０３５４】
【化６５】



32

【０３５５】
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法H）：t_R＝１．６５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７０７（ＭＨ$^+$）。
【０３５６】
［実施例９－４］：［２－（５－メチル－ピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルフェニル］カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザトリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３３）の製造
【０３５７】

【化６６】



33

【０３５８】

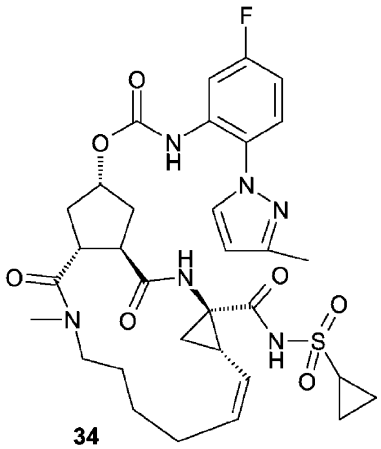
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法H）：t_R＝１．５８分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７２１（ＭＨ$^+$）。

【０３５９】

［実施例９－５］：［５－フルオロ－２－（３－メチルピラゾール－１－イル）フェニル］カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニル－アミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザトリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３４）の製造

【０３６０】

【化６７】



34

【０３６１】

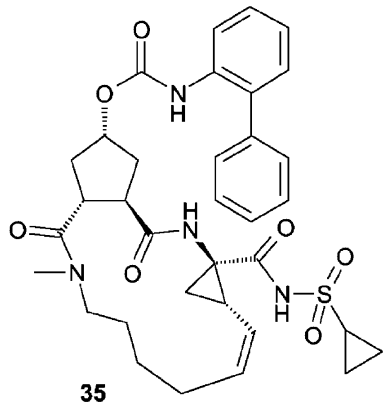
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法H）：t_R＝１．３５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６７１（ＭＨ$^+$）。

【０３６２】

［実施例９－６］：ビフェニル－２－イル－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３５）の製造

【０３６３】

【化６８】



35

【０３６４】

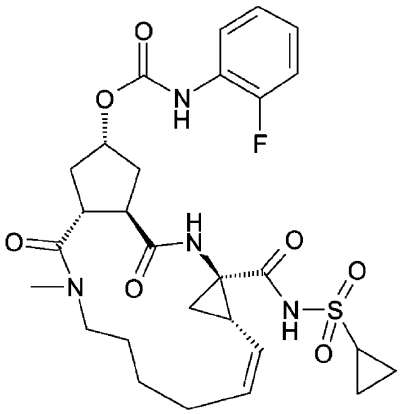
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝４．９３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６４９（ＭＨ$^+$）。

【０３６５】

［実施例９－７］：（２－フルオロフェニル）カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニル－アミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザトリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３６）の製造

【０３６６】

【化６９】



36

【０３６７】

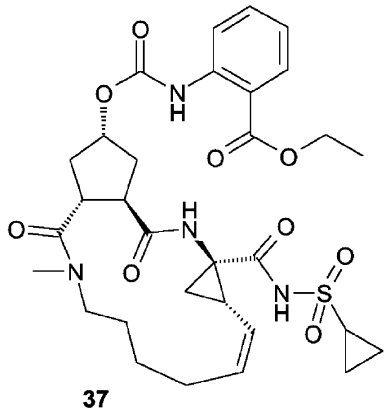
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ａ）：t_R＝２．２１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝５９１（ＭＨ$^+$）。

【０３６８】

［実施例９－８］：２－（４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルオキシカルボニルアミノ）安息香酸エチルエステル（３７）の製造

【０３６９】

【化７０】



37

【０３７０】

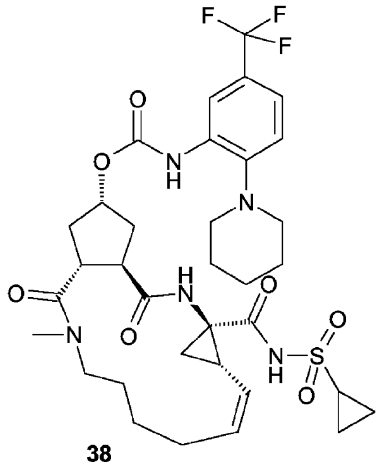
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝２．６４分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６４５（ＭＨ$^+$）。

【０３７１】

［実施例９－９］：（２－ピペリジン－１－イル－５－トリフルオロメチルフェニル］カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニル－アミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（３８）の製造

【０３７２】

【化７１】



38

【０３７３】

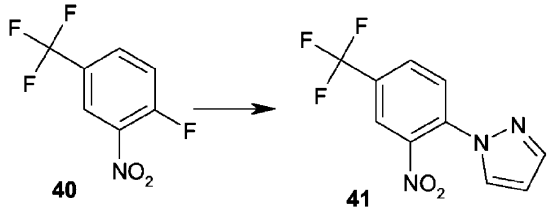
実施例９－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｄ）：t_R＝３．３９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７２４（ＭＨ$^+$）。

【０３７４】

［実施例１０－１］：１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（４１）の合成で例示する、オルト位における置換されたピラゾールの導入の方法

【０３７５】

【化７２】

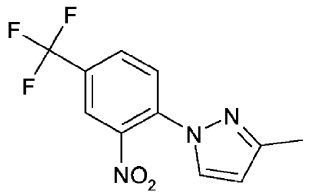


40 41

【０３７６】
１－フルオロ－２－ニトロ－４－トリフルオロメチルベンゼン（２０９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を５ｍｌのマイクロ波反応容器においてエタノール（４．５ｍｌ）に溶解した。１Ｈ－ピラゾール（８３．５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３２９μＬ、２ｍｍｏｌ）および攪拌子を加え、続いて反応容器を密封した。次に、反応混合物をマイクロ波オーブンにおいて１２０℃で３０分間加熱した。ＴＬＣ（シリカ；ヘキサン／酢酸エチル、４：１）：Ｒｆ＝０．５（４０），０．３（４１）。反応物を真空中で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン／酢酸エチル）により精製して化合物４１（２０６ｍｇ、８１％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．２６分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２５８（ＭＨ$^+$）。

【０３７７】
［実施例１０－２］：３－メチル－１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（４２）の製造

【０３７８】
【化７３】

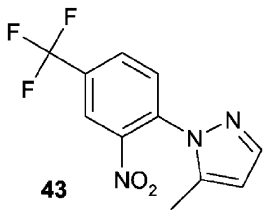


42

【０３７９】
表題化合物は、実施例１０－１に記述した方法に従って３－メチル－１Ｈ－ピラゾールから合成した。ＴＬＣ（シリカ；ヘキサン／酢酸エチル、４：１）：Ｒｆ＝０．３；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．２８分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２７２（ＭＨ$^+$）。

【０３８０】
［実施例１０－３］：５－メチル－１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチルフェニル）－１Ｈ－ピラゾール（４３）の製造

【０３８１】
【化７４】



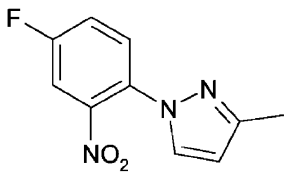
43

【０３８２】
表題化合物は、実施例１０－１に記述した方法に従って３－メチル－１Ｈ－ピラゾールから合成した。３－メチル－１Ｈ－ピラゾールは、実施例１０－１における条件の間に５－メチル－１Ｈ－ピラゾールに部分的に転位する。ＴＬＣ（シリカ；ヘキサン／酢酸エチル、４：１）：Ｒｆ＝０．４；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．５０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２７２（ＭＨ$^+$）。

【０３８３】
［実施例１０－４］：１－（４－フルオロ－２－ニトロフェニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール（４４）の製造

【０３８４】

【化７５】



44

【０３８５】

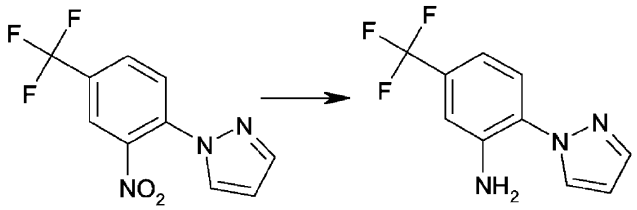
表題化合物は、実施例１０－１に記述した方法に従って３－メチル－１Ｈ－ピラゾールから合成した。ＴＬＣ（シリカ；ヘキサン／酢酸エチル、４：１）：Ｒｆ＝０．３；ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝１．７２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２２２（ＭＨ$^+$）。

【０３８６】

［実施例１１－１］：２－ピラゾール－１－イル－５－トリフルオロメチルアニリン（４５）の合成で例示する、Ｐ２－アニリンを生成せしめるための芳香族ニトロ基の還元の方法

【０３８７】

【化７６】



41　　45

【０３８８】

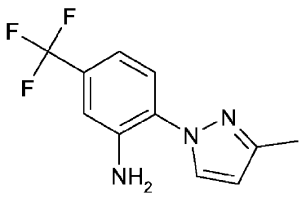
化合物４１（２０６ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を５０ｍｌのフラスコにおいてエタノール（２５ｍｌ）に溶解した。次に、２スパチュラの活性炭上５％Ｐｄおよび攪拌子を加え、その後にフラスコの排気およびN_2（ｇ）パージを続けた。次にH_2（ｇ）をバルーンによりフラスコに導入し、そして反応物をH_2雰囲気下で室温で２ｈ攪拌した。H_2（ｇ）注入口を閉じ、そしてフラスコを排気し、そして３回N_2（ｇ）パージした。ＬＣ／ＭＳ分析は完全な水素化を示し、そして混合物をセライトのプラグを通して濾過し、その後に溶媒を真空中で蒸発させて粗アニリン４５（１６３ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．１０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２２８（ＭＨ$^+$）。

【０３８９】

［実施例１１－２］：２－（３－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルアニリン（４６）の製造

【０３９０】

【化７７】

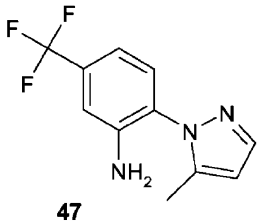


46

【０３９１】

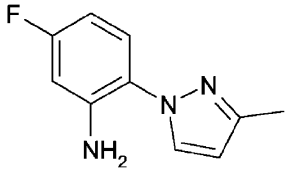
実施例１１－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝１．

９５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝２４２（ＭＨ＋）。
【０３９２】
［実施例１１－３］：２－（５－メチルピラゾール－１－イル）－５－トリフルオロメチルアニリン（４７）の製造
【０３９３】
【化７８】



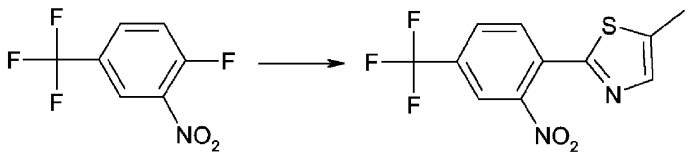
47

【０３９４】
実施例１１－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：ｔ$_R$＝２．３３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝２４２（ＭＨ＋）。
【０３９５】
［実施例１１－４］：５－フルオロ－２－（３－メチル－ピラゾール－１－イル）アニリン（４８）の製造
【０３９６】
【化７９】



48

【０３９７】
実施例１１－１に記述した方法に従って合成した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：ｔ$_R$＝１．３０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝１９２（ＭＨ＋）。
【０３９８】
［実施例１２－１］：５－メチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（４９）の製造：
【０３９９】
【化８０】



49

【０４００】
窒素雰囲気下でヘプタン（ｃ＝２．５Ｍ）中のｎ－ＢｕＬｉ（２．５ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃に冷却した。この溶液に無水ＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解した５－メチル－チアゾール（７５０ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応物を－７８℃で２０分間撹拌し、続いて無水ＴＨＦ（１０ｍｌ）に溶解した１－フルオロ－２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－ベンゼン（１．５６ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を－７８℃で１０分間撹拌し、そして次に周囲温度に到達させた。反応物を水性重炭酸ナトリウムでクエンチし、そして相を分離した。エーテル相をブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥さ

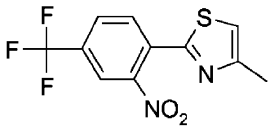
せ、そして濾過した。溶媒を真空中で除き、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン／酢酸エチル）により精製して表題化合物（６２０ｍｇ、２９％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．４４分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２８９（ＭＨ$^+$）。

【０４０１】

［実施例１２－２］：４－メチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５０）の製造

【０４０２】

【化８１】



50

【０４０３】

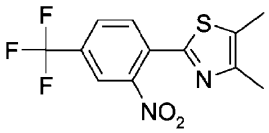
実施例１２－１に記述した方法に従ったが、５－メチル－チアゾールの代わりに４－メチル－チアゾールを使用し、それにより表題化合物（４９５ｍｇ、２３％）を生成せしめた、ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．４０分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２８９（ＭＨ$^+$）。

【０４０４】

［実施例１２－３］：４，５－ジメチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５１）の製造

【０４０５】

【化８２】



51

【０４０６】

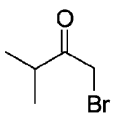
実施例１２－１に記述した方法に従ったが、５－メチル－チアゾールの代わりに４，５－ジメチル－チアゾールを使用し、それにより表題化合物（７００ｍｇ、３１％）を生成せしめた、ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．９８分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３０３（ＭＨ$^+$）。

【０４０７】

［実施例１３－１］：１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オン（５２）の合成で例示する、α－ブロモアルデヒドおよびα－ブロモケトンの製造の方法

【０４０８】

【化８３】



52

【０４０９】

３－メチル－２－ブタノン（３．２ｍｌ、３０ｍｍｏｌ）を無水エタノール（５０ｍｌ）に溶解し、そして溶液をＮａＣｌ／氷浴において－１０℃に冷却した。温度を２．５℃未満に保ちながら、冷却した溶液に臭素（１．３ｍｌ、２５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を準周囲温度で２時間攪拌したままにし、続いて水（２５ｍｌ）を加え、そしてさ

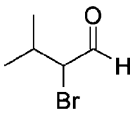
らに２０分攪拌した。次に、生成物を３部分（３　ｐｏｒｔｉｏｎｓ）の冷石油エーテルで抽出した。プールした有機相を１０％水性重炭酸ナトリウム溶液で２ｘ洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。溶媒を減圧下で除いて目的ハロケトン（２．６ｇ、６３％）を生成せしめた。Ｈ－ＮＭＲ：$CDCl_3$、ｐｐｍ単位のδ　１．１７（ｄ，６Ｈ），２．９７（ｍ，Ｈ），４．０（ｓ，２Ｈ）。

【０４１０】

［実施例１３－２］：２－ブロモ－３－メチル－ブチルアルデヒド（５３）の製造

【０４１１】

【化８４】



53

【０４１２】

実施例１３－１に記述した方法に従うが、３０ｍｍｏｌスケールで３－メチル－２－ブタノンの代わりに２０ｍｍｏｌスケールで３－メチル－ブチルアルデヒドを使用し、それにより目的ハロアルデヒド（２．６４ｇ、８０％）を生成せしめた。

【０４１３】

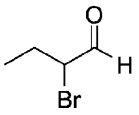
ＮＭＲ：$CDCl_3$、ｐｐｍ単位のδ　１．０９（ｄ，３Ｈ），１．１０（ｄ，３Ｈ），２．２２（ｍ，Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），９．４１（ｄ，Ｈ）。

【０４１４】

［実施例１３－３］：２－ブロモ－ブチルアルデヒド（５４）の製造

【０４１５】

【化８５】



54

【０４１６】

実施例１３－１に記述した方法に従うが、３０ｍｍｏｌスケールで３－メチル－２－ブタノンの代わりに２０ｍｍｏｌスケールでｎ－ブチルアルデヒドを使用し、それにより目的α－ブロモ－アルデヒド（３．０ｇ、９５％）を生成せしめた。

【０４１７】

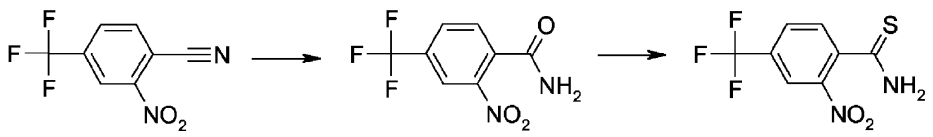
ＮＭＲ：$CDCl_3$、ｐｐｍ単位のδ　１．０５（ｔ，３Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｍ，Ｈ），９．４３（ｄ，Ｈ）。

【０４１８】

［実施例１４－１］：２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－チオベンズアミド（５５）の製造

【０４１９】

【化８６】



55

【０４２０】

２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－ベンゾニトリル（３．９ｇ、１８ｍｍｏｌ）を７０％水性H_2SO_4に溶解し、そして反応物を３ｈ加熱還流させた。反応混合物を強く

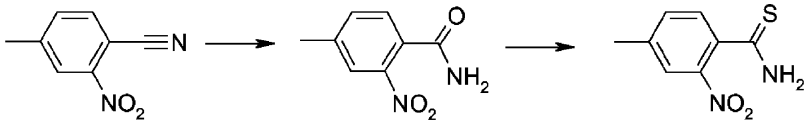
撹拌しながら氷（３００ｍｌ）上にゆっくりと注いだ。溶液を濾過し、そして固体を冷水およびヘキサンで洗浄した。次に固形物質を酢酸エチルに再溶解し、そして溶液を１０％水性$NaHCO_3$溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、そして濾過した。真空中での溶媒の除去により２－ニトロ－４－トリフルオロベンズアミド（４．２２ｇ、９９％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝１．６６分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２１８（Ｍ－NH_2）$^+$。得られるベンズアミド（４．２２ｇ、１８ｍｍｏｌ）をジオキサン（２００ｍｌ）に溶解し、そして五硫化リン（３．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１１０℃に４時間加熱し、この期間の後に出発物質を検出することはできなかった。溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭと１０％水性$NaHCO_3$の間で分配した。相を分離し、そして有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、そして濃縮して油を生成せしめ、それをフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル／ヘキサン）によりさらに精製して目的チオ－ベンズアミド（３．６３ｇ、８１％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．２１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２３４（Ｍ－NH_2）$^+$。

【０４２１】

［実施例１４－２］：４－メチル－２－ニトロ－チオベンズアミド（５６）の製造

【０４２２】

【化８７】



56

【０４２３】

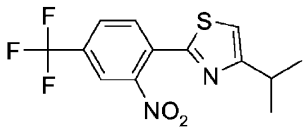
チオ－ベンズアミドは、４－メチル－２－ニトロ－ベンズアミドを介して４－メチル－２－ニトロ－ベンゾニトリルから出発して、実施例１４－１に記述したように製造し、それにより表題化合物（１．０３ｇ、９８％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝０．５４分、＞８０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝１８０（Ｍ－NH_2）$^+$。

【０４２４】

［実施例１５－１］：４－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５７）の製造

【０４２５】

【化８８】



57

【０４２６】

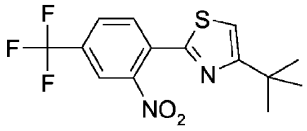
２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－チオベンズアミド（５５）（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を１０ｍｌの試験管においてジオキサン（４ｍｌ）に溶解し、そしてこの溶液に１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オン（５２）（７２．６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。撹拌子をくわえ、そして管を密封し、そして１００℃に一晩加熱した。周囲温度に冷却した後に、容器からふたを取り除き（ｄｅ－ｃａｐｐｅｄ）、溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭと１０％水性$NaHCO_3$溶液との間で分配した。有機相を分離し、そして追加の１０％水性$NaHCO_3$溶液およびブラインで洗浄した。有機相を疎水性フリットを通して濾過し、そして溶媒を真空中で除き、それにより目的化合物（１２０ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．２６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３１７（ＭＨ$^+$）。

【０４２７】

［実施例１５－２］：４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５８）の製造

【０４２８】

【化８９】



58

【０４２９】

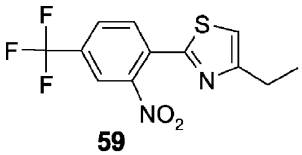
実施例１５－１に記述した方法に従うが、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに１－ブロモ－３，３－ジメチル－ブタン－２－オンを使用し、それにより表題化合物（１１８ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．４５分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３３１（ＭＨ$^+$）。

【０４３０】

［実施例１５－３］：４－エチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５９）の製造

【０４３１】

【化９０】



59

【０４３２】

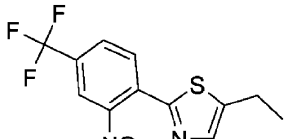
実施例１５－１に記述した方法に従うが、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに１－ブロモ－２－ブタノンを使用し、それにより表題化合物（１１５ｍｇ、９５％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．９１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３０３（ＭＨ$^+$）。

【０４３３】

［実施例１５－４］：５－エチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６０）の製造

【０４３４】

【化９１】



60

【０４３５】

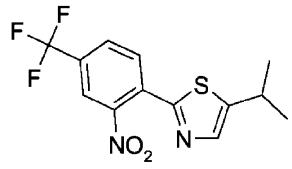
実施例１５－１に記述した方法に従うが、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに２－ブロモ－ブチルアルデヒド（５４）を使用し、それにより表題化合物（１１５ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．９１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３０３（ＭＨ$^+$）。

【０４３６】

［実施例１５－５］：５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６１）の製造

【０４３７】

【化９２】



61

【０４３８】

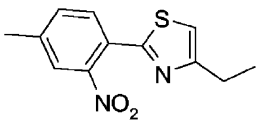
実施例１５－１に記述した方法に従うが、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに２－ブロモ－３－メチル－ブチルアルデヒド（５３）を使用し、それにより表題化合物（１１８ｍｇ、９４％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．１６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝３１７（ＭＨ$^+$）。

【０４３９】

［実施例１５－６］：４－エチル－２－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－チアゾール（６２）の製造

【０４４０】

【化９３】



62

【０４４１】

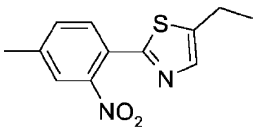
実施例１５－１に記述した方法に従うが、４－トリフルオロメチル－２－ニトロ－チオベンズアミドの代わりに４－メチル－２－ニトロ－チオベンズアミド（５６）を使用し、そして１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに１－ブロモ－２－ブタノンを使用し、それにより表題化合物（９０ｍｇ、９１％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．５５分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２４９（ＭＨ$^+$）。

【０４４２】

［実施例１５－７］：５－エチル－２－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－チアゾール（６３）の製造

【０４４３】

【化９４】



63

【０４４４】

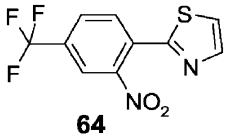
４－トリフルオロメチル－２－ニトロ－チオベンズアミドの代わりに４－メチル－２－ニトロ－チオベンズアミド（５６）を使用し、そして１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりに２－ブロモ－ブチルアルデヒド（５４）を使用したことを除いて、実施例１５－１に記述した方法に従い、それにより表題化合物（６０ｍｇ、６１％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．５２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２４９（ＭＨ$^+$）。

【０４４５】

［実施例１５－８］：２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６４）の製造

【０４４６】

【化９５】



64

【０４４７】

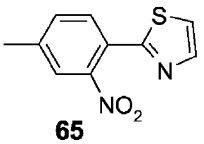
１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりにブロモ－アセトアルデヒド－ジメチルアセタールを使用し、そして反応を５％酢酸で酸触媒したことを除いて、実施例１５－１に記述した方法に従い、それにより表題化合物（７３ｍｇ、６７％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．３１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２７５（ＭＨ$^+$）。

【０４４８】

［実施例１５－９］：２－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－チアゾール（６５）の製造

【０４４９】

【化９６】



65

【０４５０】

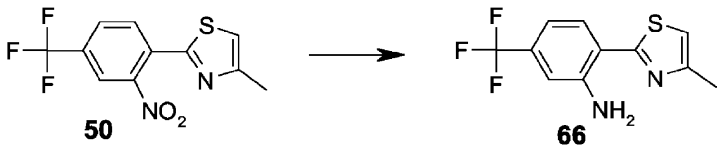
４－トリフルオロメチル－２－ニトロ－チオベンズアミドの代わりに４－メチル－２－ニトロ－チオベンズアミド（５６）を使用し、１－ブロモ－３－メチル－ブタン－２－オンの代わりにブロモアセトアルデヒド－ジメチルアセタールを使用し、そして反応を５％酢酸で酸触媒したことを除いて、実施例１５－１に記述した方法に従った。これにより表題化合物（６６ｍｇ、７５％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝０．９８分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２２１（ＭＨ$^+$）。

【０４５１】

［実施例１６－１］：２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６６）の合成で例示する、芳香族ニトロ基の還元のための方法Ａ

【０４５２】

【化９７】



50 66

【０４５３】

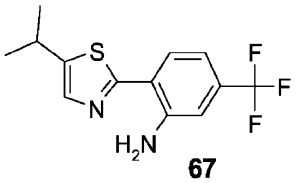
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－メチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５０）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。セライトのプラグを通して濾過し、その後に真空中で溶媒を除いて粗表題化合物（１６３ｍｇ、９０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．１０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２２８（ＭＨ$^+$）。

【０４５４】

［実施例１６－２］：２－（５－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６７）の合成で例示する、芳香族ニトロ基の還元のための方法Ｂ

【０４５５】

【化９８】



67

【０４５６】

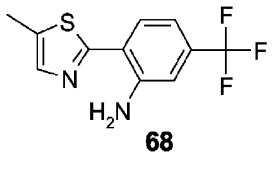
５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６１）（１１８ｍｇ、３７８μｍｏｌ）を２～５ｍｌのマイクロ波反応溶液においてエタノール（３ｍｌ）に溶解した。この溶液にギ酸アンモニウム（２４０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）、ＰｄＯＨ／Ｃ（２０ｗｔ％）（２４ｍｇ、３８μｍｏｌ）および攪拌子を加えた。反応容器を密封し、そしてマイクロ波において１５０℃で４０分間照射した。次に溶液をセライトプラグを通して濾過し、そして真空中で濃縮した。残留物をH_2OとＤＣＭの間で分配し、そしてNa_2SO_4－乾燥カートリッジを有する疎水性フリットを通して濾過した。濾過したＤＣＭを真空中で除いて表題化合物を黄色の固体（９８．７ｍｇ、９１％）として生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．６７分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２８７（ＭＨ$^+$）。

【０４５７】

［実施例１６－３］：２－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６８）の製造

【０４５８】

【化９９】



68

【０４５９】

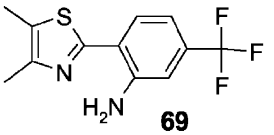
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－メチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（４９）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（１６５ｍｇ、３０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．１７分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２５９（ＭＨ$^+$）。

【０４６０】

［実施例１６－４］：２－（４，５－ジメチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６９）の製造

【０４６１】

【化１００】



69

【０４６２】

１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４，５－ジメチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５１）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（２５２ｍｇ、４０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．３９分、＞

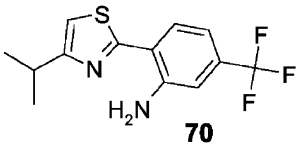
９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^{+}$）＝２７３（ＭＨ$^{+}$）。

【０４６３】

［実施例１６－５］：２－（４－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７０）の製造

【０４６４】

【化１０１】



70

【０４６５】

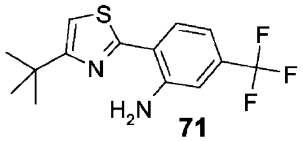
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５７）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（６１ｍｇ、３８％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：ｔ$_{R}$＝２．７２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^{+}$）＝２８７（ＭＨ$^{+}$）。

【０４６６】

［実施例１６－６］：２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７１）の製造

【０４６７】

【化１０２】



71

【０４６８】

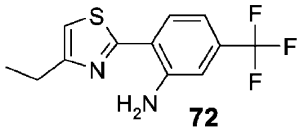
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５８）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（６０ｍｇ、５５％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：ｔ$_{R}$＝２．６８分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^{+}$）＝３０１（ＭＨ$^{+}$）。

【０４６９】

［実施例１６－７］：２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７２）の製造

【０４７０】

【化１０３】

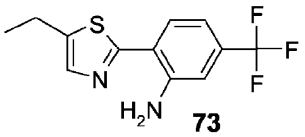


72

【０４７１】

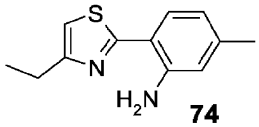
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに４－エチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（５９）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（４０ｍｇ、３９％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：ｔ$_{R}$＝２．２９分、＞８５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^{+}$）＝２７３（ＭＨ$^{+}$）。

【０４７２】
［実施例１６－８］：２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７３）の製造
【０４７３】
【化１０４】



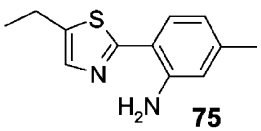
73

【０４７４】
１－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－１Ｈ－ピラゾールの代わりに５－エチル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６０）を使用したことを除いて、実施例１１－１に記述した方法Ａに従った。フラッシュクロマトグラフィー（シリカ；酢酸エチル／ヘプタン）により精製して表題化合物（６７ｍｇ、３２％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．３７分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２７３（ＭＨ$^+$）。
【０４７５】
［実施例１６－９］：２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（７４）の製造
【０４７６】
【化１０５】



74

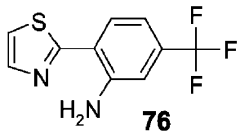
【０４７７】
５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾールの代わりに４－エチル－２－（２－ニトロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール（６２）を使用したことを除いて、実施例１６－２に記述した方法Ｂに従い、それにより表題化合物（６２ｍｇ、７９％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．１６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２１９（ＭＨ$^+$）。
【０４７８】
［実施例１６－１０］：２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（７５）の製造
【０４７９】
【化１０６】



75

【０４８０】
５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾールの代わりに５－エチル－２－（２－ニトロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール（６３）を使用したことを除いて、実施例１６－２に記述した方法Ｂに従い、それにより表題化合物（３５ｍｇ、６５％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．０９分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２１９（ＭＨ$^+$）。
【０４８１】
［実施例１６－１１］：２－チアゾール－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７６）の製造
【０４８２】

【化１０７】



76

【０４８３】

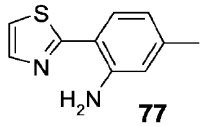
５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾールの代わりに２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール（６４）を使用したことを除いて、実施例１６－２に記述した方法Ｂに従い、それにより表題化合物（６０ｍｇ、９３％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．７１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２４５（ＭＨ$^+$）。

【０４８４】

［実施例１６－１２］：５－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（７７）の製造

【０４８５】

【化１０８】



77

【０４８６】

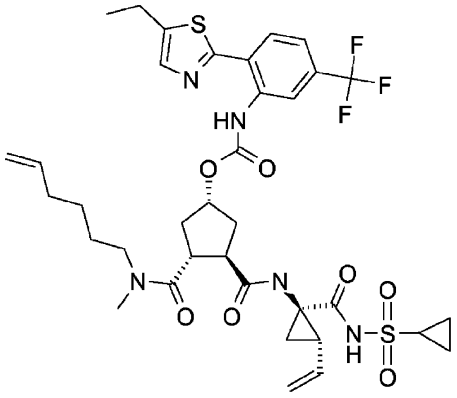
５－イソプロピル－２－（２－ニトロ－４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾールの代わりに２－（２－ニトロ－４－メチル－フェニル）－チアゾール（６５）を使用したことを除いて、実施例１６－２に記述した方法Ｂに従い、それにより表題化合物（５２ｍｇ、９１％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝１．９９分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝１９１（ＭＨ$^+$）。

【０４８７】

［実施例１７－１］：［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（７８）の合成で例示する、カルバメート形成のための方法Ｄ

【０４８８】

【化１０９】



78

【０４８９】

化合物８（実施例５に記述する）（５０ｍｇ、１０３μｍｏｌ）を乾燥したＤＣＭ（２ｍｌ）に溶解し、続いて固体$NaHCO_3$（１７ｍｇ、２０９μｍｏｌ）および攪拌子を加えた。次にこのスラリーにトルエン中のホスゲン（１．９３Ｍ、８００μｌ、１．５２

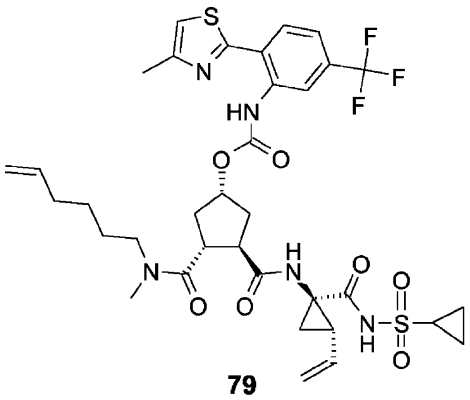
ｍｍｏｌ）を加え、そして混合物を３ｈ強く攪拌してクロロホルメート（９）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｇ）：t_R＝２．６５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝５４４（ＭＨ$^+$）。溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭで共蒸発させてあらゆる残留するホスゲンを除いた。得られるクロロホルメートを次に乾燥したＤＣＥ（３ｍｌ）に再溶解し、そして２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７３）（３４ｍｇ、１２４μｍｏｌ）を加え、続いてK_2CO_3（ｓ）（２８．５ｍｇ、２０６μｍｏｌ）および粉末４Å分子ふるい（１スパチュラ）を加えた。混合物を１２０℃に３０分間加熱し、この期間の後にＬＣ／ＭＳ分析は残留するクロロホルメートがないことを示した。反応物を濾過し、そして濾液をＳｉ－ＳＰＥカートリッジ上に直接加え、そしてカートリッジをＤＣＭで洗浄した。次にＳＰＥカートリッジをＤＣＭ中５％のメタノールで溶出して表題化合物（７６ｍｇ、８０％）を溶出した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．７２分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７８０（ＭＨ$^+$）。

【０４９０】

［実施例１７－２］：［２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（７９）の製造

【０４９１】

【化１１０】



79

【０４９２】

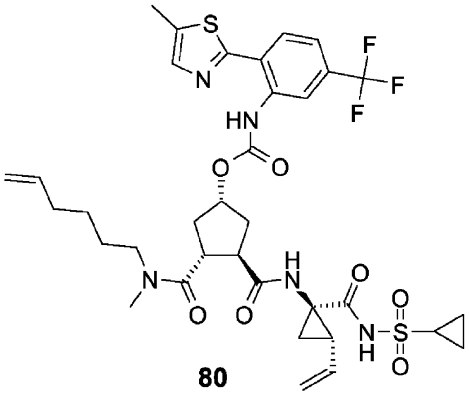
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６６）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．５４分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７６６（ＭＨ$^+$）。

【０４９３】

［実施例１７－３］：［２－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８０）の製造

【０４９４】

【化１１１】



80

【０４９５】

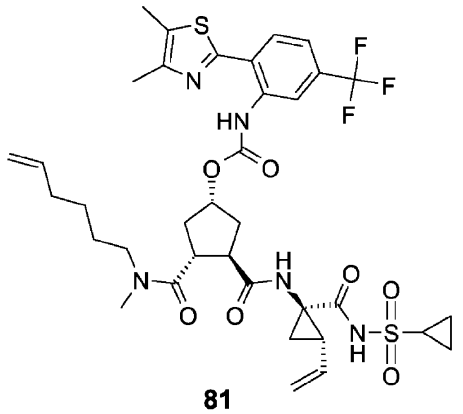
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６８）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．９４分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７６６（ＭＨ$^+$）。

【０４９６】

［実施例１７－４］：［２－（４，５－ジメチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８１）の製造

【０４９７】

【化１１２】



81

【０４９８】

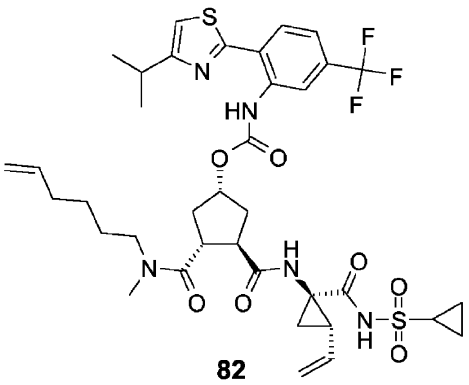
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（４，５－ジメチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６９）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝３．１２分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７８１（ＭＨ$^+$）。

【０４９９】

［実施例１７－５］：［２－（４－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８２）の製造

【０５００】

【化１１３】

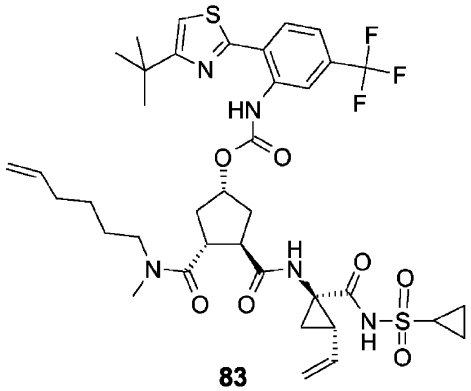


82

【０５０１】
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（４－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７０）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．９７分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７９４（ＭＨ$^+$）。

【０５０２】
［実施例１７－６］：［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８３）の製造

【０５０３】
【化１１４】



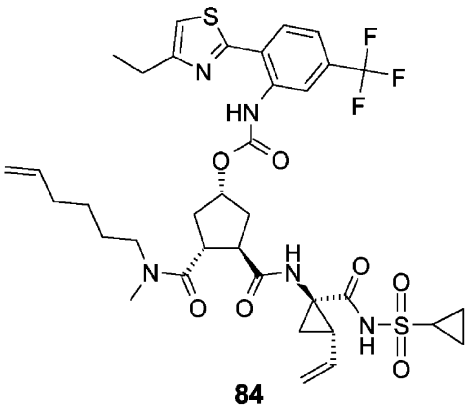
83

【０５０４】
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７１）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝３．０７分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝８０８（ＭＨ$^+$）。

【０５０５】
［実施例１７－７］：［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８４）の製造

【０５０６】

【化１１５】



84

【０５０７】

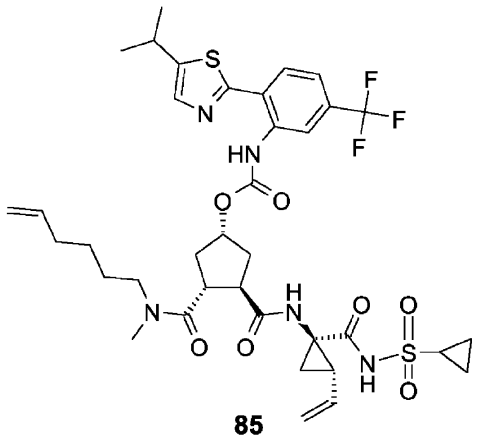
表題化合物は、２－イソシアナトビフェニルの代わりに２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７２）を使用したことを除いて、実施例７－１に記述した方法Ｂに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．８１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７８０（ＭＨ$^+$）。

【０５０８】

［実施例１７－８］：［２－（５－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８５）の製造

【０５０９】

【化１１６】



85

【０５１０】

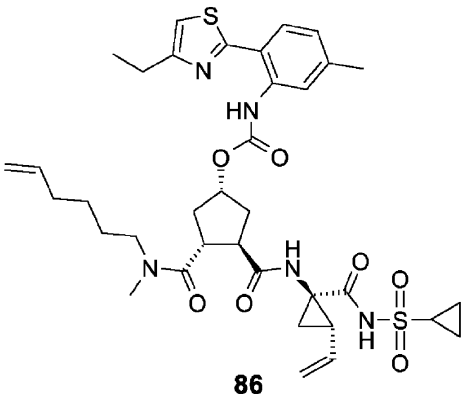
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－（５－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（６７）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．８５分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７９４（ＭＨ$^+$）。

【０５１１】

［実施例１７－９］：［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８６）の製造

【０５１２】

【化１１７】

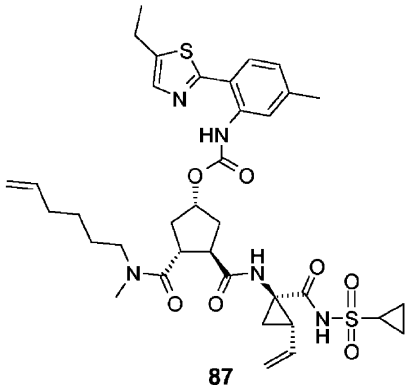


86

【０５１３】
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（７４）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．６３分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７２６（ＭＨ$^+$）。

【０５１４】
［実施例１７－１０］：［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（８７）の製造

【０５１５】
【化１１８】



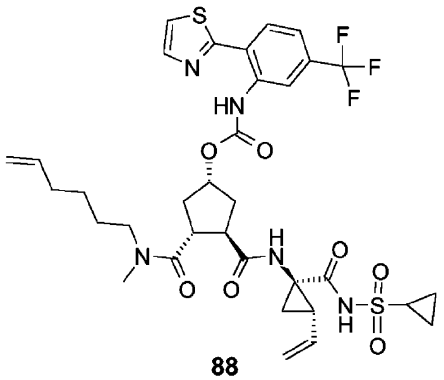
87

【０５１６】
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（７５）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．６１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７２６（ＭＨ$^+$）。

【０５１７】
［実施例１７－１１］：［２－（チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロ－ペンチルエステル（８８）の製造

【０５１８】

【化１１９】



88

【０５１９】

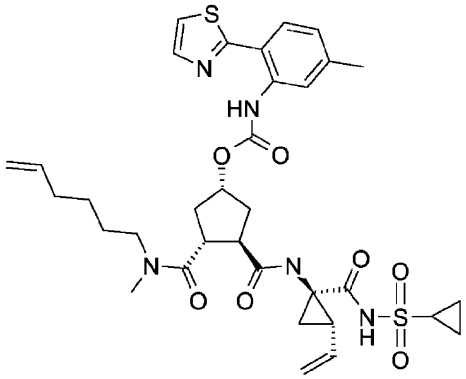
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７３）の代わりに２－チアゾール－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（７６）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．５４分、９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５２０】

［実施例１７－１２］：［２－（チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノ－カルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロ－ペンチルエステル（８９）の製造

【０５２１】

【化１２０】



【０５２２】

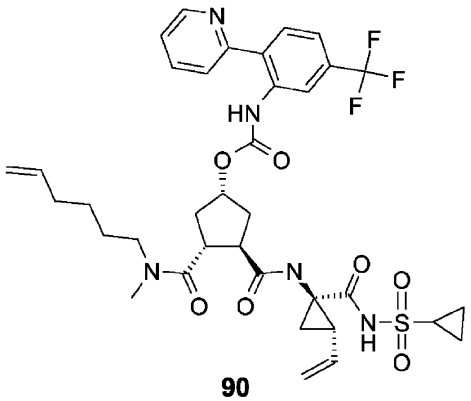
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに５－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（７７）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．３９分、９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６９８（ＭＨ$^+$）。

【０５２３】

［実施例１７－１３］：（２－ピリジン－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（９０）の製造

【０５２４】

【化１２１】



90

【０５２５】

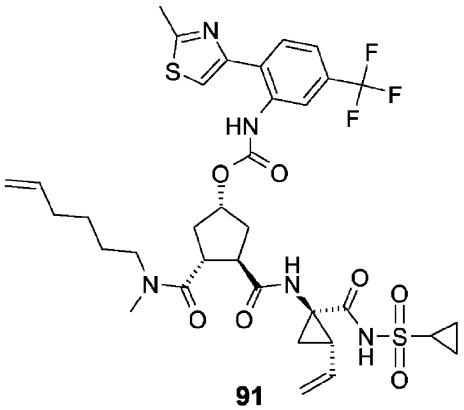
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－ピリジン－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１０８）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．０１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７４６（ＭＨ$^+$）。

【０５２６】

［実施例１７－１４］：［２－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（９１）の製造

【０５２７】

【化１２２】



91

【０５２８】

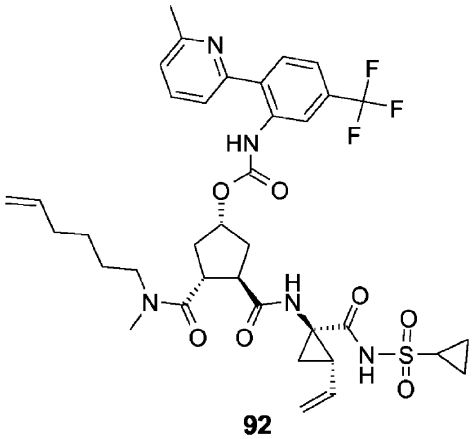
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１０９）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．５７分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７６６（ＭＨ$^+$）。

【０５２９】

［実施例１７－１５］：［２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（９２）の製造

【０５３０】

【化１２３】



92

【０５３１】

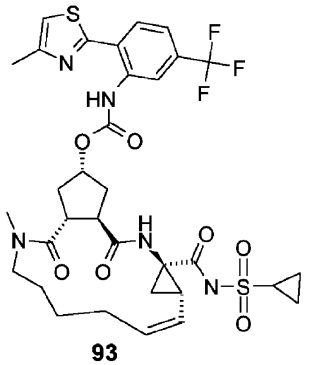
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１１０）を使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法Ｄに従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．８２分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７６０（ＭＨ$^+$）。

【０５３２】

［実施例１８－１］：［２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニル－アミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９３）の製造

【０５３３】

【化１２４】



93

【０５３４】

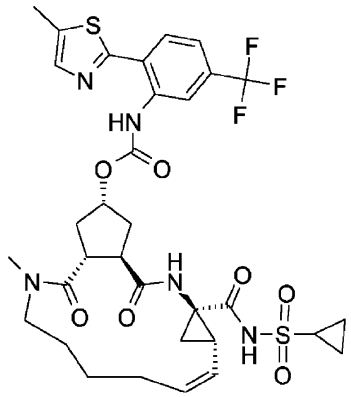
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物７９を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．３０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７３８（ＭＨ$^+$）。

【０５３５】

［実施例１８－２］：［２－（５－メチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９４）の製造

【０５３６】

【化１２５】



94

【０５３７】

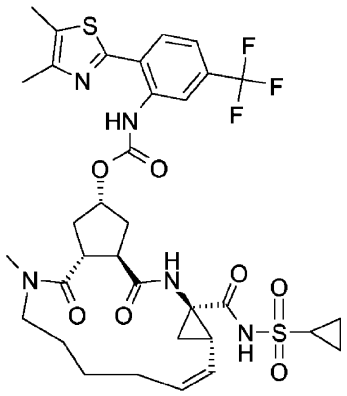
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８０を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．８１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５３８】

［実施例１８－３］：［２－（４，５－ジメチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロ－プロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９５）の製造

【０５３９】

【化１２６】



95

【０５４０】

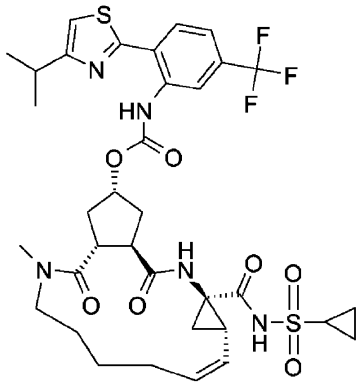
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８１を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．８１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５４１】

［実施例１８－４］：［２－（４－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロ－プロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９６）の製造

【０５４２】

【化１２７】



96

【０５４３】

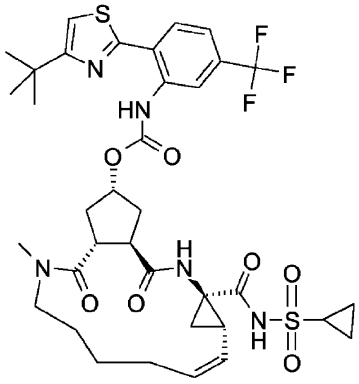
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８２を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．７０分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５４４】

［実施例１８－５］：［２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９７）の製造

【０５４５】

【化１２８】



97

【０５４６】

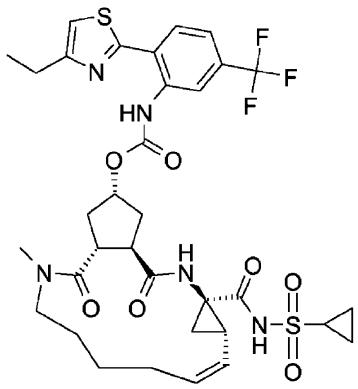
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８３を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．８３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７８０（ＭＨ$^+$）。

【０５４７】

［実施例１８－６］：［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９８）の製造

【０５４８】

【化１２９】



98

【０５４９】

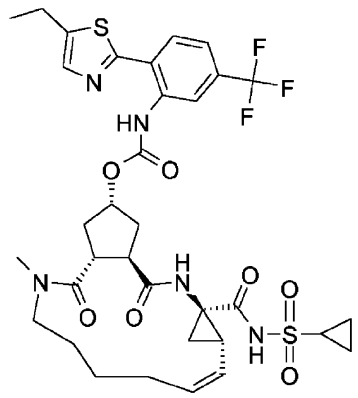
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８４を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．５４分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５５０】

［実施例１８－７］：［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（９９）の製造

【０５５１】

【化１３０】



99

【０５５２】

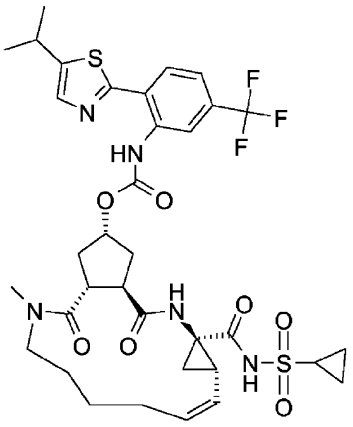
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物７８を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．４５分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７５２（ＭＨ$^+$）。

【０５５３】

［実施例１８－８］：［２－（５－イソプロピル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１００）の製造

【０５５４】

【化１３１】



100

【０５５５】

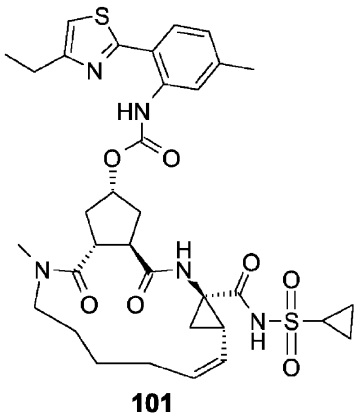
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８５を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．６２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７６６（ＭＨ$^+$）。

【０５５６】

［実施例１８－９］：［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１０１）の製造

【０５５７】

【化１３２】



101

【０５５８】

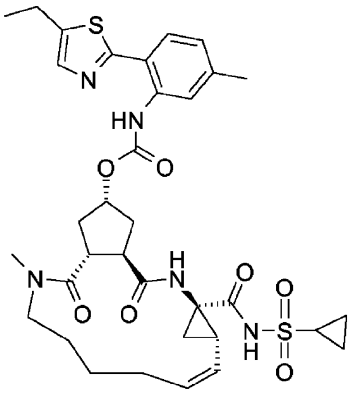
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８６を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．２９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６９８（ＭＨ$^+$）。

【０５５９】

［実施例１８－１０］：［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１０２）の製造

【０５６０】

【化１３３】



102

【０５６１】

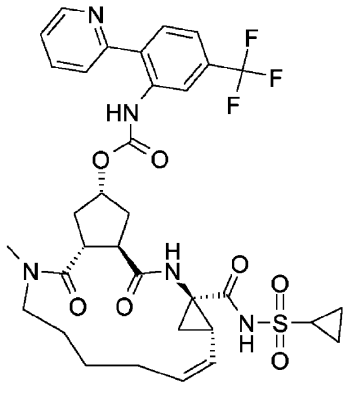
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物８７を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｊ）：t_R＝２．３１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６９８（ＭＨ$^+$）。

【０５６２】

［実施例１８－１１］：（２－ピリジン－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニル－アミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１０３）の製造

【０５６３】

【化１３４】



103

【０５６４】

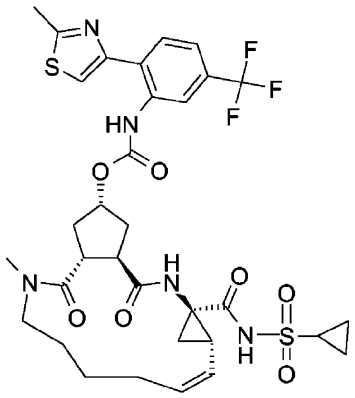
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物９０を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．４５分、９３％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７１８（ＭＨ$^+$）。

【０５６５】

［実施例１８－１２］：［２－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパン－スルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］－オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１０４）の製造

【０５６６】

【化１３５】



104

【０５６７】

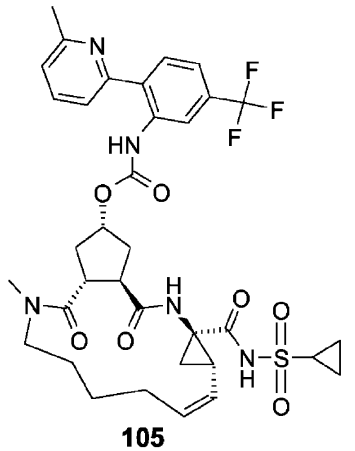
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物９１を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝２．２１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７３８（ＭＨ$^+$）。

【０５６８】

［実施例１８－１３］：［２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ－［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１０５）の製造

【０５６９】

【化１３６】



105

【０５７０】

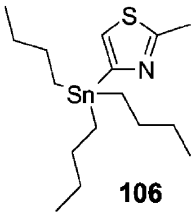
表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物９２を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_R＝１．２３分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７３２（ＭＨ$^+$）。

【０５７１】

［実施例１９－１］：２－メチル－４－トリブチルスズ－チアゾール（１０６）の合成について例示する、スティルカップリングにおける使用のためのスズ誘導体の製造の一般的方法

【０５７２】

【化１３７】



106

【０５７３】

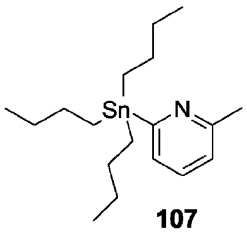
－７８℃に冷却した、乾式ジエチルエーテル（５０ｍｌ）中のｎ－ブチルリチウム（１．３ｅｑ、２．７ｍｌのヘキサン中２．５Ｍ溶液）の攪拌溶液にジエチルエーテル（５ｍｌ）中の４－ブロモ－２－メチルチアゾール（９５０ｍｇ，５．３ｍｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を２０分にわたって滴下して加えた。混合物を－７８℃で１ｈ攪拌し、そして次にジエチルエーテル中の塩化トリメチルスズ（２．２ｇ、６．８ｍｍｏｌ、１．３ｅｑ）の溶液を１５分にわたって滴下して加えた。－７８℃で１ｈさらに攪拌した後に、反応混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウム（３０ｍｌ）で洗浄し、そして生成物をジエチルエーテル（２ｘ５０ｍｌ）で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして回転蒸発により濃縮した。得られる油をクーゲルロール蒸留により精製して表題化合物（２．３ｇ）を無色の油として生成せしめ、それをさらなるカップリング反応においてそのままで使用した。

【０５７４】

［実施例１９－２］：６－メチル－２－トリブチルスズ－ピリジン（１０７）の製造：

【０５７５】

【化１３８】



107

【０５７６】

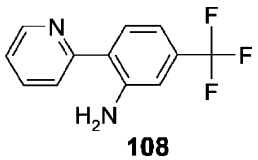
実施例１９－１に記述した方法に従ったが、４－ブロモ－２－メチルチアゾールの代わりに２－ブロモ－６－メチル－ピリジン（１ｇ）を使用した。クーゲルロール蒸留（２００℃、５ｘ１０$^{-3}$ｍｂａｒ）により過剰の塩化トリブチルスズを除くことにより精製を行い、そして残留する油をシリカ上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して（酢酸エチル／石油エーテル　９５：５、カラム上で分解する）１．１ｇの表題化合物を無色の油として生成せしめた（収率５０％）。

【０５７７】

［実施例２０－１］：化合物２－ピリジン－２－イル－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１０８）の合成により例示する、スティルカップリングの一般的方法

【０５７８】

【化１３９】



108

【０５７９】

実施例１９－１に記述した方法に従って２－ブロモピリジンおよび水素化トリブチルス

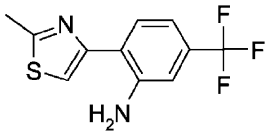
ズから製造した２－トリブチルスズピリジン（１．４ｅｑ）、ｏ－ブロモアニリン（２００ｍｇ、１ｅｑ）、Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$（１０～１４ｍｇ、２ｍｏｌ％）、ＣｕＩ（２０ｍｇ、１０ｍｏｌ％）およびＰＰｈ$_3$（４０ｍｇ、１５ｍｏｌ％）をスクリューキャップチューブに入れた。混合物を脱気し、そしてアルゴンを充填し戻した（ｂａｃｋ－ｆｉｌｌｅｄ）。乾式ジエチルエーテル（５ｍｌ）を加え、そして反応混合物をマイクロ波オーブンにおいて１２０℃で４ｈ加熱した。反応混合物を室温に冷却し、飽和水性ＫＦ（３ｍｌ）と３ｈ攪拌し、そして濾過した。酢酸エチル（３回）で洗浄した後に固体を捨てた。液体をＨ$_2$Ｏに注ぎ込み、そして酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をＨ$_2$Ｏおよびブラインで洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、そして濾過し、そして溶媒を真空中で除いた。残留物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（溶離剤として酢酸エチル／石油エーテル）により精製して表題化合物を白色の固体（６０ｍｇ、３８％）として生成せしめた。Ｍ$^+$２３９。

【０５８０】

［実施例２０－２］：２－（２－メチル－チアゾール－４－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１０９）の製造

【０５８１】

【化１４０】



109

【０５８２】

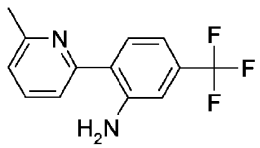
２－トリブチルスズピリジンの代わりに２－メチル－４－トリブチルスズ－チアゾール（１０６）を使用し、そしてジエチルエーテルの代わりに溶媒としてＴＨＦを使用したことを除いて、実施例２０－１に記述した一般的方法に従い、それにより表題化合物を黄色がかった白色の固体（１４０ｍｇ、６３％）として生成せしめた。Ｍ$^+$２５９。

【０５８３】

［実施例２０－３］：２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミン（１１０）の製造

【０５８４】

【化１４１】



110

【０５８５】

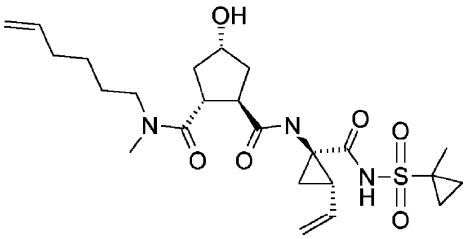
２－トリブチルスズピリジンの代わりに６－メチル－２－トリブチルスズピリジン（１０７）を使用し、そしてジエチルエーテルの代わりに溶媒としてＴＨＦを使用し、そして加熱をサーモブロックにおいて８５℃で２３ｈ行ったことを除いて、実施例２０－１に記述した一般的方法に従い、それにより表題化合物を黄色がかった固体（９７ｍｇ、５０％）として生成せしめた。Ｍ$^+$２５９。

【０５８６】

［実施例２１］：４－ヒドロキシシクロペンタン－１，２－ジカルボン酸１－（ヘキシ－５－エニル－メチルアミド）２－｛［１－（１－メチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２－ビニル－シクロプロピル］－アミド｝（１１１）の製造

【０５８７】

【化１４２】



111

【０５８８】

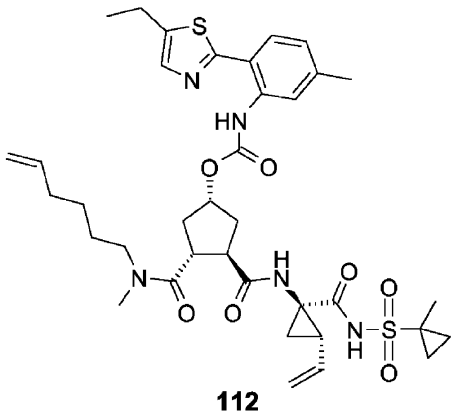
実施例５に記述した方法に従うが、シクロプロパンスルホン酸アミドの代わりにメチルシクロプロパンスルホン酸アミド（４０５ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を使用し、それにより表題化合物（２４６ｍｇ、５０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_r＝２．２６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝４９６（ＭＨ$^+$）。

【０５８９】

［実施例２２］：［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸３－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－４－［１－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル］－シクロペンチルエステル（１１２）の製造

【０５９０】

【化１４３】



112

【０５９１】

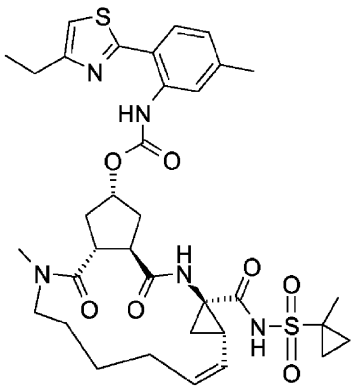
実施例１７－１０に記述した方法に従うが、対応するシクロプロパンスルホン酸アミド誘導体の代わりに実施例２１において製造した化合物（１１１）（４９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を使用し、それにより表題化合物（２２．２ｍｇ、３０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_r＝２．６７分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７４０（ＭＨ$^+$）。

【０５９２】

［実施例２３］：［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸１３－メチル－４－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０^{4,6}］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１１３）の製造

【０５９３】

【化１４４】



113

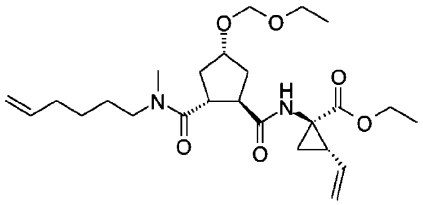
【０５９４】

実施例１８－１０に記述した方法に従うが、対応するシクロプロパンスルホン酸アミド誘導体の代わりに実施例２２において製造した化合物（１１２）（２２ｍｇ、３０μｍｏｌ）を使用し、それにより表題化合物（２．１ｍｇ、１０％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｉ）：t_r＝２．４１分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７１２（MH^+）。

【０５９５】

［実施例２４］

【化１４５】



【０５９６】

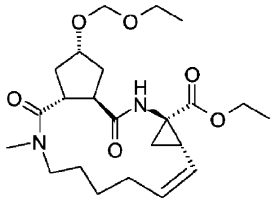
１－｛［４－エトキシメトキシ－２－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンタンカルボニル］アミノ｝－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（１１４）

０℃でジクロロメタン（２０ｍｌ）中のアルコール（３）（１．９１ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（２．４６ｍｌ、１４．１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にクロロメチルエチルエーテル（０．６５ｍｌ、７．０５ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで一晩攪拌した後に反応混合物を０℃に冷却し、そして追加のＮ－エチルジイソプロピルアミン（０．８２ｍｌ、４．７ｍｍｏｌ）およびクロロメチルエチルエーテル（０．２２ｍｌ、２．４ｍｍｏｌ）を加え、次にｒｔでさらに１６ｈ攪拌した。次に、反応混合物をシリカゲルカラム上に直接加え、そして段階的勾配溶出（ヘキサン中の酢酸エチル５０～１００％）を用いて溶出した。適切な画分の濃縮により表題化合物をわずかに黄色のシロップ（１．８３ｇ、８４％）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{25}H_{41}N_2O_6$の計算値：４６５。実測値：４６５［Ｍ＋Ｈ］。

【０５９７】

［実施例２５］

【化１４６】



【０５９８】

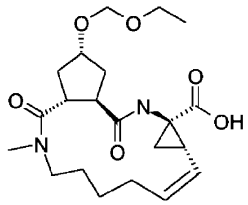
１７－エトキシメトキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボン酸エチルエステル（１１５）

ジクロロエタン（１．８Ｌ、使用前に４Å分子ふるい上で保存する）中のジアルケン（１１４）（１．８３ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）の脱気溶液にホベイダ－グラブス第一世代触媒（０．１６５ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加え、次に軽く脱気し、そして約８５℃の浴温度で一晩攪拌した（ＬＣ－ＭＳによりモニターする）。次に反応混合物をいくらか冷却させ、その後に固相触媒スカベンジャー（１．３ｇ、ＭＰ－ＴＭＴ、Ａｒｇｏｎａｕｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を加え、そしてさらに１．５ｈ攪拌し、次に濾過し、そして濃縮した。段階的勾配溶出（ヘキサン中の酢酸エチル、５０～１００％）を用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィー（ＹＭＣ－ＧＥＬシリカ）および適切な画分の濃縮により表題化合物を褐色のシロップとして生成せしめ、それは静置すると結晶化した（１．３３ｇ、７７％、純度約９０％）。この物質を４：１の酢酸エチル（４０ｍｌ）から結晶化させ、褐色の固体（０．７９ｇ、１．８ｍｍｏｌ）を生成せしめ、そして母液のクロマトグラフィーにより追加の生成物（０．３６ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{23}H_{37}N_2O_6$の計算値：４３７。実測値：４３７［Ｍ＋Ｈ］。

【０５９９】

［実施例２６］

【化１４７】



【０６００】

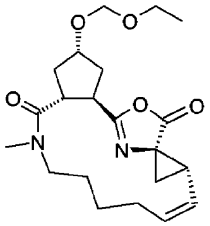
１７－エトキシメトキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボン酸（１１６）

１：１：１のＴＨＦ－メタノール－ａｑ．１Ｍ ＬｉＯＨ（１０２ｍｌ）中のエステル（１１５）（１．４８ｇ、３．３９ｍｍｏｌ）の溶液を６０℃で、次に室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を約１／３の容量に濃縮し、水（３０ｍｌ）で希釈し、そしてａｑ．１０％クエン酸（６０ｍｌ）を用いて約ｐＨ４に酸性化し、次に酢酸エチル（３ｘ５０ｍｌ）で洗浄した。合わせた有機層をブライン（１ｘ１００ｍｌ）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。溶離剤として９：１の酢酸エチル－メタノールを用いる残留物のカラムクロマトグラフィーにより表題化合物をわずかに黄色（前の段階からの着色はワークアップおよびクロマトグラフィー中に除かれた）として生成せしめた。収量：１．３５ｇ、９７％。ＬＲ－ＭＳ：$C_{21}H_{31}N_2O_6$の計算値：４０７。実測値：４０７［Ｍ＋Ｈ］。

【０６０１】

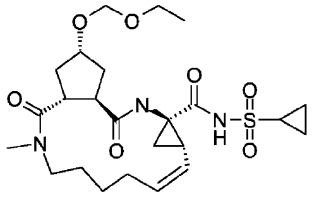
［実施例２７］

【化１４８】



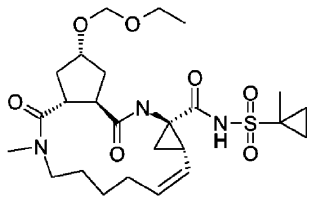
【０６０２】
化合物１１７
室温でジクロロメタン（２０ｍｌ）中のカルボン酸（１１６）（１．３１ｇ、３．２０ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドｘＨＣｌ（０．７４ｇ、３．８５ｍｍｏｌ）を加え、次に２．５ｈ撹拌し、その後にＴＬＣ（９：１　酢酸エチル－メタノール、ａｑ．１０％硫酸中のモリブデン酸アンモニウム－硫酸セリウムを用いて染色する）およびＬＣ－ＭＳは、生成物への酸の完全な転化を示した。次に反応混合物をジクロロメタン（２０ｍｌ）で希釈し、水（３ｘ２０ｍｌ）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして泡状シロップ（１．２６ｇ、定量的）に濃縮し、それを次の段階においてすぐに使用した。

【０６０３】
［実施例２８］
【化１４９】



【０６０４】
シクロプロパンスルホン酸（１７－エトキシメトキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１１８）
ジクロロメタン（１０ｍｌ）中の実施例２７において製造したオキサゾリノン（０．８５ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にシクロプロピルスルホンアミド（０．２９ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデク－７－エン（０．４９ｍｌ、３．３ｍｍｏｌ）を加え、次に室温で一晩撹拌した。反応混合物をＴＬＣ（９：１　酢酸エチル－メタノール）によりモニターし、次にジクロロメタン（２５ｍｌ）で希釈し、ａｑ．１０％クエン酸（３ｘ２５ｍｌ）およびブライン（１ｘ２５ｍｌ）で逐次洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして泡状物（ｆｏａｍ）に濃縮した。段階的勾配溶出（トルエン中の酢酸エチル６０～１００％）を用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィー、続いて適切な画分の濃縮および乾燥により表題化合物を無色のフォーム（０．９０ｇ、８１％）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{24}H_{38}N_3O_7S$の計算値：５１２。実測値：５１２［Ｍ＋Ｈ］。

【０６０５】
［実施例２９］
【化１５０】



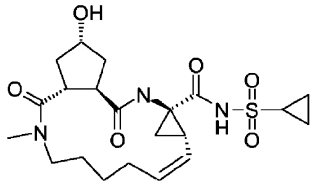
【０６０６】
１－メチル－シクロプロパンスルホン酸（１７－エトキシメトキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１１９）
ジクロロメタン（５ｍｌ）中のオキサゾリノン（０．３９５ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にシクロプロピルメチルスルホンアミド（０．１５ｇ、１．１ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデク－７－エン（０．２３ｍｌ、１．５ｍ

ｍｏｌ）を加え、次にｒｔで一晩攪拌した。次にＴＬＣ（９：１　酢酸エチル－メタノール）はいくらかの出発物質が残留することを示し、そして追加のシクロプロピルメチルスルホンアミド（０．０５５ｇ、０．４ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデク－７－エン（０．０７５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）を加え、次に室温でもう一晩攪拌した。上記の実施例２８に記述したようなワークアップおよびクロマトグラフィーにより表題化合物を無色のフォーム（０．４０ｇ、７５％）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{25}H_{38}N_3O_7S$の計算値：５２４。実測値：５２４［Ｍ－Ｈ］。

【０６０７】

［実施例３０］

【化１５１】



【０６０８】

シクロプロパンスルホン酸（１７－ヒドロキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１２０）

ｒｔで１：１：１のＴＨＦ－メタノール－水中のアセタール（１１８）（０．０９９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に濃塩酸（０．３２５ｍｌ）を加えた。反応混合物をＴＬＣ（９：１　酢酸エチル－メタノール）によりモニターし、そして３ｈ後に；追加の塩酸（０．２ｍｌ）を加えた。さらに２時間後に反応混合物を炭酸水素ナトリウム（ｓ）（約０．５ｇ）を用いて中和した。反応混合物を１／２の容量に濃縮し、次にａｑ．１０％クエン酸（１０ｍｌ）とジクロロメタン（５ｍｌ）との間で分配した。水層をジクロロメタン（４ｘ５ｍｌ）で洗浄し、そして合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。段階的勾配溶出（酢酸エチル中のメタノール５～１０％）を用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィー、続いて適切な画分の濃縮および乾燥により無色のフォーム（０．０６８ｇ、７７％）を生成せしめた。

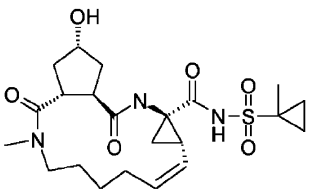
【０６０９】

ＮＭＲデータ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ，δ０．９－１．４（ｍ，８Ｈ），１．５－１．９（ｍ，６Ｈ），２．１８（ｍ，１Ｈ），２．４－２．６（ｍ，２Ｈ），２．９（ｓ，３Ｈ），３．０－３．２（ｍ，２Ｈ），４．２－４．４（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｄ，１Ｈ，ＯＨ），５．０２（ｍ，１Ｈ），５．５８（ｍ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ，ＮＨ），１１．７７（ｓ，１Ｈ，ＮＨ）。ＬＲ－ＭＳ：$C_{21}H_{32}N_3O_6S$の計算値：４５４。実測値：４５４［Ｍ＋Ｈ］。

【０６１０】

［実施例３１］

【化１５２】



【０６１１】

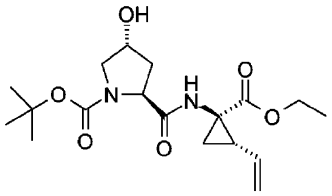
１－メチル－シクロプロパンスルホン酸（１７－ヒドロキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１２１）

１：１：１のＴＨＦ－メタノール－H_2O（６ｍｌ）中のシクロプロピルメチル誘導体（１１９）（０．３８ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に濃塩酸（０．８９ｍｌ）を加え、次にｒｔで６．５ｈ攪拌した。次に反応混合物を炭酸水素ナトリウム（約０．９ｇの固体）を用いて中和し、そして約半分の容量に濃縮した。残留物をａｑ．１０％クエン酸（４０ｍｌ）とジクロロメタン（１０ｍｌ）との間で分配した。水層をジクロロメタン（３ｘ１０ｍｌ）で洗浄し、そして合わせた有機層を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、そして濃縮した。段階的勾配溶出（酢酸エチル中のメタノール５～１０％）を用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィーにより適切な画分の濃縮後に表題化合物を無色のフォーム（０．３１５ｇ、９３％）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{22}H_{34}N_3O_6S$の計算値：４６８。実測値：４６８［Ｍ＋Ｈ］。

【０６１２】

［実施例３２］

【化１５３】



【０６１３】

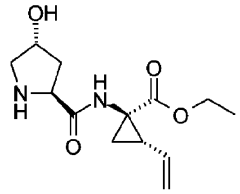
２－（１－エトキシカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－ヒドロキシ－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２２）

Ｂｏｃで保護された４－ヒドロキシプロリン（４ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６．９ｇ、１８．２ｍｍｏｌ）およびＷＯ０３／０９９２７４に記述されるように製造した１－アミノ－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（３．５ｇ、１８．３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（６０ｍｌ）に溶解し、そして氷浴上で０℃に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（６ｍｌ）を加えた。氷浴を取り除き、そして混合物を周囲温度で一晩放置した。次にジクロロメタン（～８０ｍｌ）を加え、そして有機相を水性炭酸水素ナトリウム、クエン酸、水、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー（エーテル→エーテル中７％のメタノール）により精製して純粋な表題化合物（６．１３ｇ、９６％）を生成せしめた。

【０６１４】

［実施例３３］

【化１５４】



【０６１５】

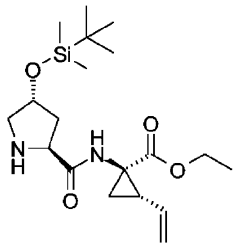
１－［（４－ヒドロキシ－ピロリジン－２－カルボニル）－アミノ］－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（１２３）

化合物１２２（１０．５ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（７０ｍｌ）に溶解し、そして０℃に冷却し、ＴＦＡ（３５ｍｌ）を加えた。約１ｈ後に溶液を蒸発させ、そして水性炭酸ナトリウムで中和し、そしてシリカ上で蒸発させた。シリカ上でのカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：１５／８５）による粗生成物の精製により９．７ｇのまだ不純な化合物の表題化合物を生成せしめた。この物質を次の段階において使用した。

【０６１６】

［実施例３４］

【化１５５】



【０６１７】

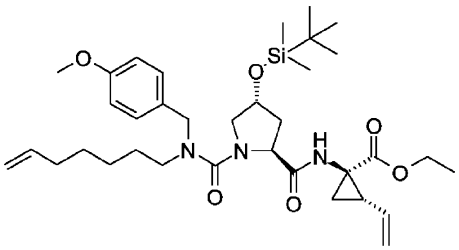
１－｛［４－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－ピロリジン－２－カルボニル］－アミノ｝－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（１２４）

化合物１２３（６．５ｇ）およびイミダゾール（３．４ｇ、５０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍｌ）に溶解し、ＴＢＤＭＳＣｌ（３．９ｇ、２６ｍｍｏｌ）を加え、そして反応混合物を室温で一晩攪拌したままにした。反応混合物を水性クエン酸およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、そして蒸発させた。粗生成物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘプタン：５０／５０～１００／０）により精製して表題化合物（４．２６ｇ、５６％）を生成せしめた。

【０６１８】

［実施例３５］

【化１５６】



【０６１９】

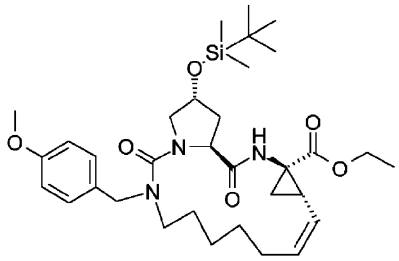
１－（｛［４－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１－［ヘプト－６－エニル－（４－メトキシ－ベンジル）－カルバモイル］－ピロリジン－２－カルボニル｝－アミノ）－２－ビニル－シクロプロパンカルボン酸エチルエステル（１２５）

化合物１２４（５．８８ｇ、１５．４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２００ｍｌ）に溶解し、$NaHCO_3$（ｓ）（約１０ｍｌ）、続いてホスゲン溶液（トルエン中２０％、１５．９ｍｌ、３０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１ｈ強く攪拌し、そして次に濾過し、蒸発させ、そしてＤＣＭ（２００ｍｌ）に再溶解した。$NaHCO_3$（ｓ）（約１０ｍｌ）、続いてヘプト－６－エニル－（４－メトキシ－ベンジル）－アミン（５．５８ｇ、２３．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、そしてシリカ上で蒸発させた。粗生成物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘプタン：２５／７５～５０／５０）により精製して表題化合物（４．９ｇ、５０％）を生成せしめた。

【０６２０】

［実施例３６］

【化１５７】



【０６２１】

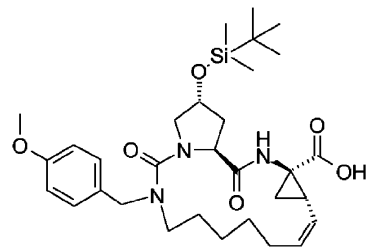
１８－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸エチルエステル（１２６）

ジエン（１２５）（１ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を脱気したＤＣＥ（１０００ｍｌ）に溶解し、ホベイダ－グラブス第二世代（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、そして反応混合物をアルゴンの雰囲気下で一晩還流させた。反応混合物をシリカ上で蒸発させ、そしてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中３０％のＥｔＯＡｃ→ヘプタン中５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して表題化合物（４７０ｍｇ、０．７６７ｍｍｏｌ、４８％）を生成せしめた。Ｍ＋Ｈ＝６１４。

【０６２２】

［実施例３７］

【化１５８】



【０６２３】

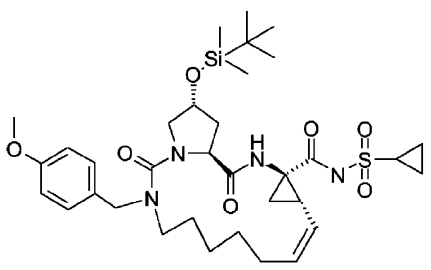
１８－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸（１２７）

化合物１２６（４５０ｍｇ、０．７３４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／ＭｅＯＨ／H_2O（２：１：１）に溶解した。ＬｉＯＨ、１Ｍ（７．４ｍｌ、７．４ｍｍｏｌ）を加え、そして反応混合物をＲＴで一晩攪拌させた。酸性化（５％クエン酸）、続いてクロロホルムでの抽出により表題化合物（３２１ｍｇ、７５％）を生成せしめた。Ｍ＋Ｈ＝５８６。

【０６２４】

［実施例３８］

【化１５９】



【０６２５】

シクロプロパンスルホン酸［１８－（ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラニルオキシ）－

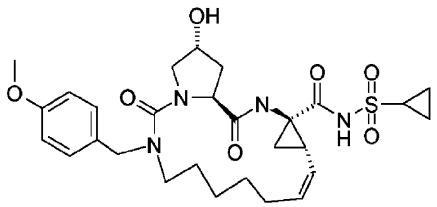
１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル］－アミド（１２８）

乾式ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の酸１２７（２７５ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（１５３ｍｇ、０．９４４ｍｍｏｌ）の混合物をアルゴン下で２ｈ還流させた。シクロプロピルスルホンアミド（１７２ｍｇ、１．４１６ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（１６２μｌ、１．０８６ｍｍｏｌ）を加え、そして反応混合物を５５℃で一晩攪拌した。反応混合物を回転蒸発により濃縮し、水と混合し、５％クエン酸で酸性化し、そしてＥｔＯＡｃに抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そしてカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物（２２０ｍｇ、６８％）を生成せしめた。Ｍ＋Ｈ＝６８９。

【０６２６】

［実施例３９］

【化１６０】



【０６２７】

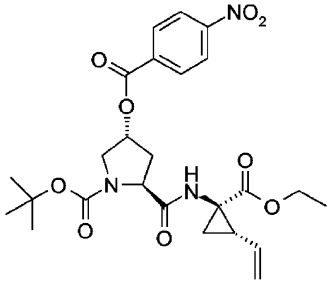
シクロプロパンスルホン酸［１８－ヒドロキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル］－アミド（１２９）

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のシリルエーテル３８（０．０５０ｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にＴＨＦ中１Ｍのフッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ、８０μｌ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。５０分後に、追加のＴＢＡＦ（０．８ｍｌ）を加え、そしてさらに１時間後に、反応混合物をシリカ上に濃縮した。段階的勾配溶出（ジクロロメタン中のメタノール２～１０％）を用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィーにより黄色がかった白色のフォーム（０．０３５ｇ、８４％）を生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{28}H_{39}N_4O_7S$の計算値：５７５。実測値：５７５［Ｍ＋Ｈ］。

【０６２８】

［実施例４０］

【化１６１】



【０６２９】

２－（１－エトキシカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１３０）

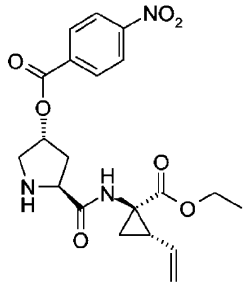
化合物１２２（実施例３２から）（１１．８ｇ、３２．０ｍｍｏｌ）およびピリジン（２７ｍｌ、３０５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００ｍｌ）に溶解し、そして０℃に冷却し、４－ニトロベンゾイルクロリド（６．６ｇ、３５．６ｍｍｏｌ）を加え、そして溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（ａｑ）、水性クエン酸およびブラインで洗

浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、そしてシリカ上で蒸発させた。粗生成物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘプタン：５０／５０）により精製して１１．８４ｇ、７２％の表題化合物を生成せしめた。

【０６３０】

［実施例４１］

【化１６２】



【０６３１】

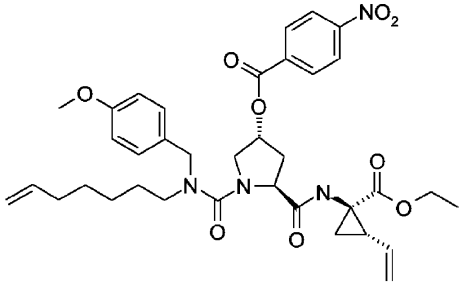
４－ニトロ－安息香酸５－（１－エトキシカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－ピロリジン－３－イルエステル（１３１）

ＤＣＭ（１００ｍｌ）に溶解したＴＦＡ（３０ｍｌ）において化合物１３０（１１．８４ｇ、２２．９ｍｍｏｌ）を脱保護し、そして次に化学技術分野において既知である方法により進めて表題化合物（９．３７ｇ、９８％）を生成せしめた。

【０６３２】

［実施例４２］

【化１６３】



【０６３３】

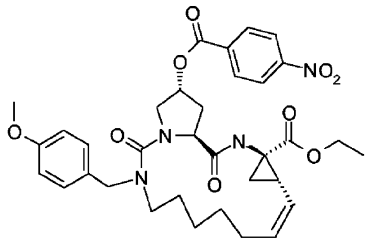
４－ニトロ－安息香酸５－（１－エトキシカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－１－［ヘプト－６－エニル－（４－メトキシ－ベンジル）－カルバモイル］－ピロリジン－３－イルエステル（１３２）

化合物１３１（４．６８ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１００ｍｌ）に溶解し、$NaHCO_3$（ｓ）（約５ｍｌ）、続いてホスゲン溶液（トルエン中２０％、１１．６ｍｌ、２２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１ｈ強く攪拌し、そして次に濾過し、蒸発させ、そしてＤＣＭ（１００ｍｌ）に再溶解した。$NaHCO_3$（ｓ）（約５ｍｌ）、続いてヘプト－６－エニル－（４－メトキシ－ベンジル）－アミン（３．９２ｇ、１６．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、そしてシリカ上で蒸発させた。粗生成物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ｎ－ヘプタン：２５／７５）により精製して表題化合物（６．９ｇ、９１％）を生成せしめた。

【０６３４】

［実施例４３］

【化１６４】



【０６３５】

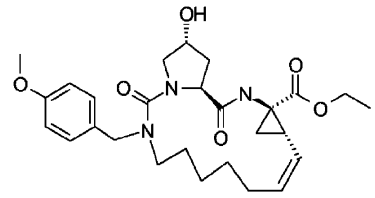
１４－（４－メトキシ－ベンジル）－１８－（４－ニトロ－ベンゾイルオキシ）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸エチルエステル（１３３）

化合物１３２（４０６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（２５０ｍｌ）に溶解し、そして脱気した。ホベイダ－グラブス触媒第二世代（２６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加え、そして溶液を加熱還流させた。３ｈ後に溶液を蒸発させ、そして次の段階において直接使用した。

【０６３６】

［実施例４４］

【化１６５】



【０６３７】

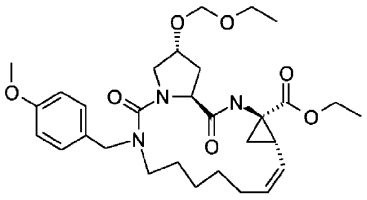
１８－ヒドロキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸エチルエステル（１３４）

粗化合物１３３（４４５ｍｇ）をＴＨＦ（２０ｍｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）および水（１０ｍｌ）に溶解した。０℃に冷却した後に１Ｍ　ＬｉＯＨ（２ｍｌ）を加えた。１．５ｈ後に加水分解は完了し、そしてＨＯＡｃ（１ｍｌ）を加え、そして溶液を約１０ｍｌまで蒸発させた。水を加え、そして混合物をＤＣＭ（２ｘ３０ｍｌ）で抽出した。プールした有機相を$NaHCO_3$（ａｑ）、水、ブラインで洗浄し、そして$MgSO_4$上で乾燥させた。粗生成物をシリカ上でカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：１００／０～８０／２０）により精製して表題化合物（２０１ｍｇ、６７％）を生成せしめた。

【０６３８】

［実施例４５］

【化１６６】



【０６３９】

１８－エトキシメトキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸エチルエステル（１３５）

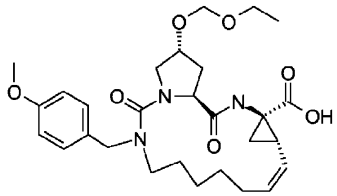
０℃でジクロロメタン（１５ｍｌ）中のアルコール１３４（１．３５ｇ、２．７０ｍｍ

ｏｌ、７５％の純度）およびＮ－エチルジイソプロピルアミン（１．４２ｍｌ、８．１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にクロロメチルエチルエーテル（０．５ｍｌ、５．４ｍｍｏｌ）を加えた。ｒｔで一晩（ｏｎ）攪拌した後に反応混合物を０℃に冷却し、そして追加のＮ－エチルジイソプロピルアミン（１ｍｌ、５．７ｍｍｏｌ）およびクロロメチルエチルエーテル（０．３ｍｌ、３．２ｍｍｏｌ）を加え、次にｒｔでさらに１６ｈ攪拌した。次に、反応混合物をシリカゲルカラム上に直接加え、そして段階的勾配溶出（ヘキサン中の酢酸エチル５０～８０％）を用いて溶出した。適切な画分の濃縮により表題化合物をわずかに褐色のシロップとして生成せしめ、それは静置すると結晶化した（０．８ｇ、５３％）。ＬＲ－ＭＳ：$C_{30}H_{44}N_3O_7$の計算値：５５８。実測値：５５８［Ｍ＋Ｈ］。

【０６４０】

［実施例４６］

【化１６７】



【０６４１】

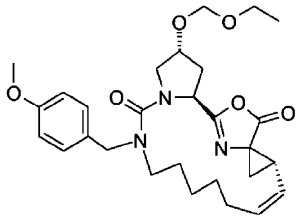
１８－エトキシメトキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボン酸（１３６）

１：１：１のＴＨＦ－メタノール－ａｑ．１Ｍ　ＬｉＯＨ（３６ｍｌ）中のエステル１３５（０．７７５ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）の溶液をｒｔで３．５ｈ攪拌し、その後にＴＬＣ（９５：５および９：１のジクロロメタン－メタノール）およびＬＣ－ＭＳは、カルボン酸への完全な転化を示した。次に反応混合物を約１／３の容量に濃縮し、次に水（１０ｍｌ）で希釈し、そしてａｑ．１０％クエン酸（６０ｍｌ）を用いて約ｐＨ４に酸性化し、その際に沈殿物が生じた。混合物を酢酸エチル（３ｘ２５ｍｌ）で洗浄し、そして合わせた有機層をブライン（２ｘ５０ｍｌ）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして濃縮した。残留物をトルエン（３ｘ１０ｍｌ）から濃縮し、それにより粗表題化合物を黄色がかった白色のフォーム（０．７５ｇ、定量的）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{28}H_{40}N_3O_7$の計算値：５３０。実測値：５３０［Ｍ－Ｈ］。

【０６４２】

［実施例４７］

【化１６８】

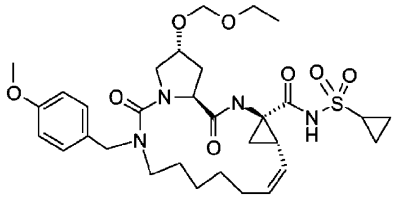


【０６４３】

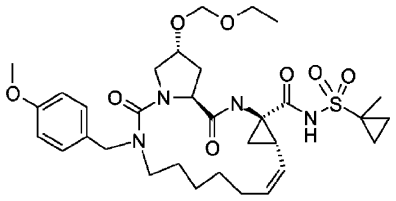
化合物１３７

ｒｔでジクロロメタン（１０ｍｌ）中のカルボン酸１３６（約１．３９ｍｍｏｌ）の溶液にＮ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドｘＨＣｌ（０．３２ｇ、１．６７ｍｍｏｌ）を加え、次に一晩攪拌し、その後にＬＣ－ＭＳは生成物への酸の完全な転化を示した。次に、反応混合物をジクロロメタン（１０ｍｌ）で希釈し、水（３ｘ１０ｍｌ）で洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして無色の固体（粗収量：０．７ｇ）に濃縮し、それを次の段階においてすぐに使用した。ＬＲ－ＭＳ：$C_{28}H_{38}N_3O_6$の計算値：５１２。実測値：５１２［Ｍ＋Ｈ］。

【０６４４】
［実施例４８］
【化１６９】



【０６４５】
シクロプロパンスルホン酸［１８－エトキシメトキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル］－アミド（１３８）
ジクロロメタン（４ｍｌ）中の粗オキサゾリノン１３７（０．３２８ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にシクロプロピルスルホンアミド（０．１１７ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデク－７－エン（０．１９ｍｌ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、次にｒｔで一晩攪拌した。反応混合物をＬＣ－ＭＳによりモニターし、次にジクロロメタン（２０ｍｌ）で希釈し、ａｑ．１０％クエン酸（３ｘ１５ｍｌ）およびブライン（１ｘ１５ｍｌ）で逐次洗浄し、次に乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、そして黄色がかった白色のフォームに濃縮した。段階的勾配溶出（トルエン中の酢酸エチル６０～１００％）を用いる残留物のカラムクロマトグラフィー、続いて適切な画分の濃縮および乾燥により表題化合物を無色のフォーム（０．２７ｇ、３段階を通して６６％）として生成せしめた。
【０６４６】
ＮＭＲデータ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：^{1}Ｈ，δ０．９－１．６（ｍ，１４Ｈ），１．８０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｍ，１Ｈ），２．０－２．２（ｍ，３Ｈ），２．２５（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｍ，１Ｈ），３．３－３．４（ｍ，２Ｈ），３．５０（ｑ，２Ｈ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．９７（ｄ，１Ｈ），４．３－４．４（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｄ，１Ｈ，４．６３（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），７．１９（ｄ，２Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ）。ＬＲ－ＭＳ：$C_{31}H_{45}N_4O_8S$の計算値：６３３。実測値：６３３［Ｍ＋Ｈ］。
【０６４７】
［実施例４９］
【化１７０】



【０６４８】
１－メチル－シクロプロパンスルホン酸［１８－エトキシメトキシ－１４－（４－メトキシ－ベンジル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル］－アミド（１３９）
ジクロロメタン（４ｍｌ）中のオキサゾリノン（０．３７２ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にシクロプロピルメチルスルホンアミド（０．１４７ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）および１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］－ウンデク－７－エン（０．２２ｍｌ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、次にｒｔで一晩攪拌した。上記のようなワークアップおよびクロマトグラフィーにより所望の生成物を無色のシロップとして生成せしめ、それは静置する

と結晶化し始めた（０．３１ｇ、３段階を通して６５％）。

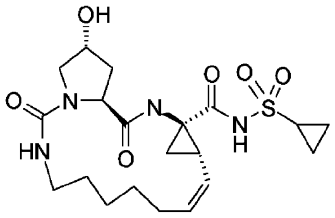
【０６４９】

ＮＭＲデータ（５００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：^{1}Ｈ，δ０．９２（ｍ，２Ｈ），１．１－１．６（ｍ，１５Ｈ），１．７８（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｍ，１Ｈ），２．０－２．１（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｍ，１Ｈ），３．２－３．４（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｑ，２Ｈ），３．７－３．８（ｍ，４Ｈ），３．９５（ｄ，１Ｈ），４．３－４．４（ｍ，２Ｈ），４．５４（ｄ，１Ｈ），４．６－４．７（ｍ，２Ｈ），５．０６（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，２Ｈ），７．１９（ｄ，２Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），１１．２３（ｓ，１Ｈ）。ＬＲ－ＭＳ：$C_{32}H_{47}N_4O_8S$の計算値：６４７。実測値：６４７［Ｍ＋Ｈ］。

【０６５０】

［実施例５０］

【化１７１】



【０６５１】

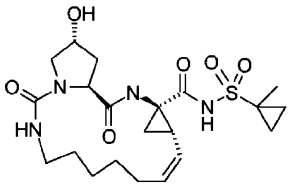
シクロプロパンスルホン酸（１８－ヒドロキシ－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１４０）

１：１：１のＴＨＦ－メタノール－２Ｍ　ａｑ．塩酸（１．５ｍｌ）中のアセタール１３９（０．０３８ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液をｒｔで３０分間攪拌し、次に追加の濃塩酸（０．１ｍｌ）を加え、そして次にｒｔで一晩攪拌した。次に反応混合物をａｑ．飽和炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、次にシリカ上に濃縮した。９：１の酢酸エチル－メタノールを用いる残留物のフラッシュクロマトグラフィーにより無色のフォーム（０．０２０ｇ、７３％）を生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{20}H_{29}N_4O_6S$の計算値：４５３。実測値：４５３［Ｍ－Ｈ］。

【０６５２】

［実施例５１］

【化１７２】

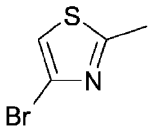


【０６５３】

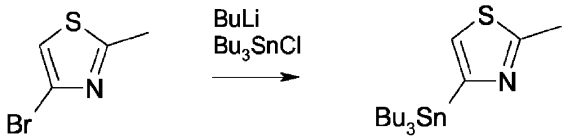
１－メチル－シクロプロパンスルホン酸（１８－ヒドロキシ－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１４１）

上記の物質（０．３０１ｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）を２：１：０．１のジクロロメタン－トリフルオロ酢酸－H_2O（６．２ｍｌ）を用いてｒｔで４ｈ脱保護し、
次にシリカ上に濃縮し、そして９：１の酢酸エチル－メタノールを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより生成物を無色のフォーム（０．０６５ｇ、３０％）として生成せしめた。ＬＲ－ＭＳ：$C_{21}H_{33}N_4O_6S$の計算値：４６９。実測値：４６９［Ｍ＋Ｈ］。好ましくは、この物質は対応するシクロペンタン誘導体について記述した方法を用いて脱保護されなければならない。

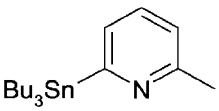
【０６５４】
［実施例５２］
【化１７３】



【０６５５】
４－ブロモ－２－メチル－チアゾール（１４２）
２，４－ジブロモチアゾール（２．４ｇ、９．８ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５０ｍｌ）に溶解し、そして得られる溶液を－７８℃でアルゴン下で攪拌した。ＢｕＬｉ（４．２ｍｌ、６ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）の溶液を加え、そして攪拌を１ｈ続け、その後にＴＨＦ（５ｍｌ）中の硫酸ジメチル（２．７ｍｌ）の溶液を滴下して加えた。－７８℃で４ｈ攪拌した後に、反応混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。反応混合物を飽和水性重炭酸ナトリウム（５０ｍｌ）で希釈した。水層をジエチルエーテルに抽出し、そして合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして回転蒸発により濃縮した。シリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して表題化合物を黄色の油（０．９５６ｇ、５５％）として生成せしめた。
【０６５６】
［実施例５３］
【化１７４】



【０６５７】
２－メチル－４－トリブチルスタンナニル－チアゾール（１４３）
－７８℃で無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－メチルチアゾール（９５０ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）の溶液にｎ－ブチルリチウム（２．７ｍＬ、ヘキサン中１．６Ｍ）を滴下して加えた。溶液を－７８℃で１ｈ攪拌し、次に塩化トリブチルスズ（２．２ｇ、６．８ｍｍｏｌ）を加え、そして混合物を室温まで温めておいた。水（９０ｍＬ）を反応混合物に注ぎ込み、そして相を分離した。水層をジエチルエーテル（４ｘ３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、そして溶媒を真空中で除いた。得られる油を分別クーゲルロール蒸留により精製して表題化合物（２．３ｇ）を生成せしめた。生成物をさらに精製せずに使用した。
【０６５８】
［実施例５４］
【化１７５】

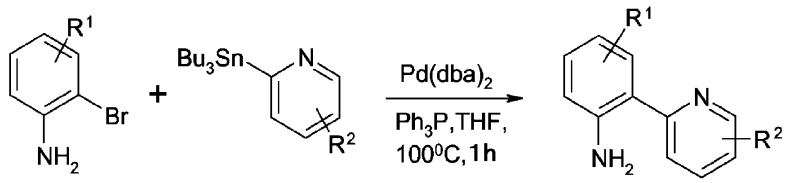


【０６５９】
２－メチル－６－トリブチルスタンナニル－ピリジン（１４４）
－７８℃で無水ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の２－ブロモ－６－ピコリン（２８．４ｇ、１６５ｍｍｏｌ）にｎ－ブチルリチウム（１１０ｍＬ、１７８ｍｍｏｌ、ヘキサン中１．６Ｍ）を滴下して加えた。溶液を－７８℃で９０分間攪拌し、次に塩化トリブチルスズ（５３．６ｍＬ、１９８ｍｍｏｌ）を加え、そして混合物を室温まで温めておいた。水（９０ｍＬ）を反応混合物に注ぎ込み、そして相を分離した。水層をジエチルエーテル（４ｘ２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4上で乾燥させ、そして溶媒を真空中で除いた。得られる油を分別クーゲルロール蒸留により精製した。収率５０％。

【０６６０】

置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ａ］：

【化１７６】



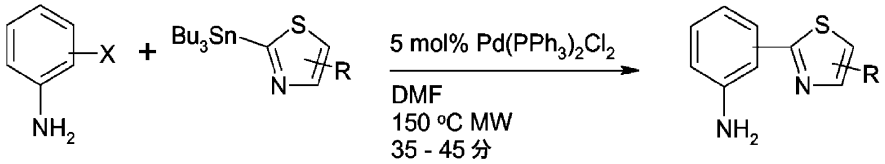
【０６６１】

スクリューキャップチューブにＰｄ（ｄｂａ）$_2$（１０ｍｇ、２ｍｏｌ％）、ＣｕＩ（１０ｍｇ、６ｍｏｌ％）およびＰＰｈ$_3$（３０ｍｇ、１２ｍｏｌ％）、所望のトリブチルスズピリジンもしくはチアゾール誘導体（１．６ｅｑ）およびブロモアニリン（２００ｍｇ、１ｅｑ）を入れた。混合物を脱気し、そしてアルゴンを充填し戻した。ＴＨＦ（４ｍｌ）を加え、そして反応混合物を１５０℃で４ｈマイクロ波照射により加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水性ＫＦ（飽和した１５ｍＬ）と一晩攪拌し、そして濾過した。ＥｔＯＡｃ（３回）で洗浄した後に固体を捨てた。液体をＨ$_2$Ｏに注ぎ込み、そしてＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層をＨ$_2$ＯおよびブラインでＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、そして濾過し、そして溶媒を真空中で除いた。残留物をカラムクロマトグラフィー（２０ｇのＹＭＣシリカ、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル）により精製し、それにより所望のアニリン誘導体を生成せしめた。

【０６６２】

置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｂ］：

【化１７７】



1.5 mmol　　1.5 - 1.8 eq

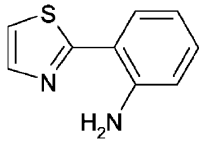
【０６６３】

５ｍＬのマイクロ波管における脱気したＤＭＦ中のブロモアニリン（１．５ｍｍｏｌ）および触媒の溶液にスタンナン（１．５～１．８ｅｑ）を加えた。混合物にアルゴンを１分間泡立て、管にふたをし、そしてマイクロ波照射に供した。黒色の沈殿物を遠心分離もしくは濾過により除いた。液体部分を蒸発させ、そして次にＥｔＯＡｃと１０％ＮＨ$_4$ＯＨとの間で分配し、水相をＥｔＯＡｃで数回抽出した。有機相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより置換されたアニリン誘導体を生成せしめた。

【０６６４】

［実施例５５］

【化１７８】



【０６６５】

２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（１４５）

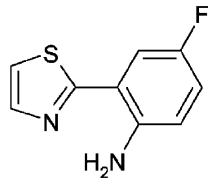
上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｂ］に従って２－トリブチルスタンナニル－チアゾール（６００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を２－ブロモアニリン（２００ｍｇ、

１．２ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（５１ｍｇ、２５％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１７７。

【０６６６】

［実施例５６］

【化１７９】



【０６６７】

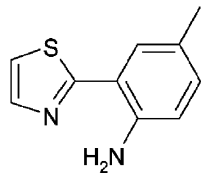
４－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（１４６）

上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｂ］に従って２－トリブチルスタンナニル－チアゾール（６００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－４－フルオロアニリン（２２０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（１８ｍｇ、８％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１９５。

【０６６８】

［実施例５７］

【化１８０】



【０６６９】

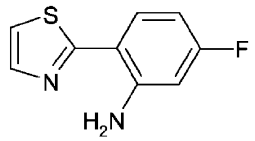
４－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（１４７）

上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｂ］に従って２－トリブチルスタンナニル－チアゾール（６００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－４－メチルアニリン（２２０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（１７ｍｇ、８％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１９１。

【０６７０】

［実施例５８］

【化１８１】



【０６７１】

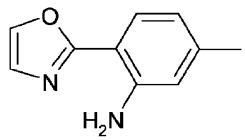
５－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミン（１４８）

上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ａ］に従って２－トリブチルスタンナニル－チアゾール（６００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－５－フルオロアニリン（２０９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（１４０ｍｇ、５１％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１９５。

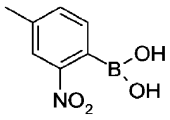
【０６７２】

［実施例５９］

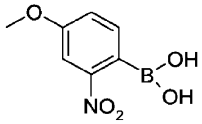
【化１８２】



【０６７３】
５－メチル－２－オキサゾール－２－イル－フェニルアミン（１４９）
上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｂ］に従って２－（トリ－ｎ－ブチルスタンニル）オキサゾール（５００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－４－メチルアニリン（２００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（９０ｍｇ、４８％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１７５。
【０６７４】
［実施例６０］
【化１８３】

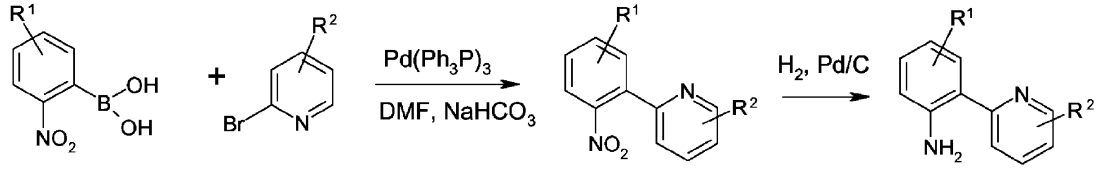


【０６７５】
４－メチル－２－ニトロベンゼンボロン酸（１５０）
４－ヨード－３－ニトロトルエン（２ｇ、７．６ｍｍｏｌ）を２０ｍｌの無水ＴＨＦに溶解し、フラスコをアルゴンでフラッシュし、そして－７０℃に冷却した。塩化フェニルマグネシウム（４．２ｍｌ、８．４ｍｍｏｌ、２Ｍ溶液）を－６４℃でゆっくりと加え（１５分の間）、そして反応混合物を約１０分間攪拌した。次にトリメチルボロン酸エステルを反応混合物に滴下して加え、それを次に－６０℃～－６８℃の間の温度で１ｈ攪拌したままにした。１Ｍ　ＨＣｌの溶液を加え（－２０℃未満の温度）、そして反応混合物を室温で一晩攪拌したままにした。反応混合物をジエチルエーテルと１Ｍ　ＨＣｌとの間で分配した。水相をエーテルに２回抽出し、そして合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。乾燥剤を濾過して分離し、そして得られる溶液を回転蒸発により濃縮して褐色の油を生成せしめ、それを高真空上で一晩乾燥させた。沈殿物が形成され、それを濾過により集め、そしてジエチルエーテルで洗浄して表題化合物（９６２ｍｇ、６９％）を白色の粉末として生成せしめた。M^{+}１９０。
【０６７６】
［実施例６１］
【化１８４】



【０６７７】
４－メトキシ－２－ニトロベンゼンボロン酸（１５１）
４－ヨード－３－ニトロアニソール（２ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を２０ｍｌの無水ＴＨＦに溶解し、フラスコをアルゴンでフラッシュし、そして－７０℃に冷却した。塩化フェニルマグネシウム（４ｍｌ、８ｍｍｏｌ、２Ｍ溶液）を－６０℃未満の温度でゆっくりと加え（１５分の間）、そして反応混合物を約１０分間攪拌した。次にトリメチルボロン酸エステル（１．４ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、そして反応混合物を約－６０℃の温度で１ｈ攪拌したままにした。１Ｍ　ＨＣｌの溶液を加え（－２０℃未満の温度）、そして反応混合物を室温で一晩攪拌したままにした。反応混合物をジエチルエーテルと１Ｍ　ＨＣｌとの間で分配した。水相をエーテルに２回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、そして硫酸マグネシウム上で乾燥させた。乾燥剤を濾過して分離し、そして得られる溶液を回転蒸発により濃縮して褐色の油を生成せしめ、それを高真空上で一晩乾燥させた。沈殿物が形成され、濾過により集め、そしてジエチルエーテルで洗浄して表題化合物（７６７ｍｇ、５４％）をベージュ色の粉末として生成せしめた。
【０６７８】
置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｃ］：

【化１８５】



【０６７９】

ボロン酸誘導体（１．５ｅｑ．）および臭化アリール（１ｅｑ．）を３ｍｌの乾式ＤＭＦ（５ｍｌのマイクロ波バイアル中）に溶解し、溶液をアルゴンで１０分間フラッシュした。次にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（５ｍｏｌ％）を反応混合物に加え、それを再びアルゴンでフラッシュした。１ｍｌの飽和重炭酸ナトリウムを加え、そして反応混合物を１５０℃で１５分間マイクロ波照射により加熱し、そして次に室温で一晩放置した。反応混合物を水（約５０～７０ｍｌ）と混合し、そして酢酸エチル（３ｘ３０ｍｌ）に抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で３ｈ乾燥させ、濾過し、そして回転蒸発により濃縮した。得られる残留物をシリカゲル（３０ｇ、ＥｔＯＡｃ／石油エーテル　１：９～１：４）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、それにより次に置換されたニトロ誘導体を生成せしめた。

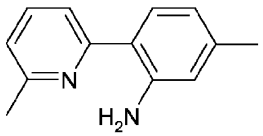
【０６８０】

ニトロ化合物（１００～２００ｍｇ）を１０～２０ｍｌのエタノールに溶解した。反応フラスコを脱気し、そして窒素を満たした。２０～５０ｍｇの炭素上１０％Ｐｄを加え、そして反応混合物を周囲温度で水素の雰囲気下で一晩攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、回転蒸発により濃縮し、そしてシリカ（酢酸エチル：石油エーテル）上でカラムクロマトグラフィーにより精製し、それによりアニリン誘導体を生成せしめた。

【０６８１】

［実施例６２］

【化１８６】



【０６８２】

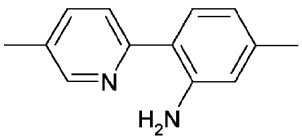
５－メチル－２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミン（１５２）

上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｃ］に従って４－メチル－２－ニトロｐベンゼンボロン酸（２５０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－６－メチルピリジン（１７２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（１０３ｍｇ、５２％）を生成せしめた。ＭＳ［Ｍ＋１］１９９。

【０６８３】

［実施例６３］

【化１８７】



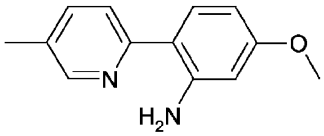
【０６８４】

５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミン（１５３）

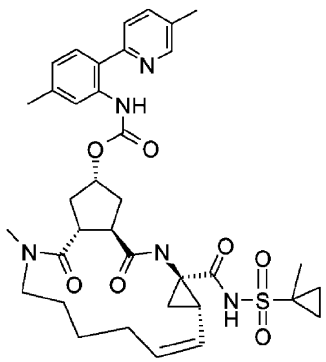
上記の一般的方法［Ｃ］に従って４－メチル－２－ニトロｐベンゼンボロン酸（１０６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－５－メチルピリジン（７０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（５０ｍｇ、６３％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］１９９。

【０６８５】

［実施例６４］
【化１８８】



【０６８６】
５－メトキシ－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミン（１５４）
上記の置換されたアニリンの製造の一般的方法［Ｃ］に従って４－メトキシ－２－ニトロｐベンゼンボロン酸（１６１ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を２－ブロモ－５－メチルピリジン（１０５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）と反応させ、それにより表題化合物（４４ｍｇ、３４％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］２１５。
【０６８７】
カルバメートの合成の一般的方法：
アルコール（３０～６０ｍｇ）を乾式ＤＣＥに溶解し、そして重炭酸ナトリウム（２０～３０ｍｇ）、続いて２ｍｌのトルエン中のホスゲン溶液（２０％）を加えた。反応混合物を室温で２～３ｈ攪拌した（ＬＣ－ＭＳによればクロロイミデートへの完全な転化）。次に反応混合物を回転蒸発により濃縮し、そして高真空において過剰のホスゲンから乾燥させた（１．５ｈ）。乾燥反応混合物を「マイクロ波」バイアル（２～５ｍｌ）に移し、乾式ＤＣＥ（３～４ｍｌ）、アニリン（２ｅｑ）、炭酸カリウム（９ｍｇ、１．５ｅｑ）、微粉化分子ふるい（４Å、５～１０ｍｇ）と混合し、そしてマイクロ波により１００℃で４５分間加熱した。反応混合物をシリカの短いパッドに通した（溶離剤ＤＣＭ、次にＤＣＭ中１０％のメタノール）。所望のカルバメートを含有する得られる画分を合わせ、回転蒸発により濃縮し、そしてＹＭＣシリカ（１５ｇ、過剰のアニリンを除くために酢酸エチル／石油エーテル　１：３、続いてジクロロメタン、そして次にジクロロメタン中２％のメタノール）上でカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の化合物を粉末として生成せしめた。収率４０～７０％。
【０６８８】
［実施例６５］
【化１８９】



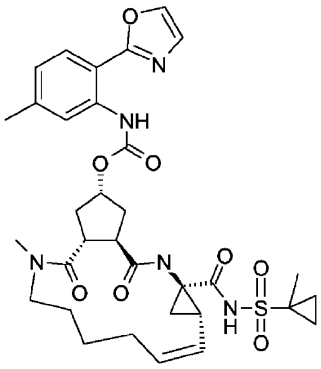
【０６８９】
［５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸１３－メチル－４－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１５５）
アルコール１２１（実施例３１、１９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミン（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を用いて、上記のカルバメートの合成の一般的方法に従い、それにより最終化合物（１６ｍｇ、５７％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］６９２。
【０６９０】

^{13}C NMR（CDCl$_3$，400MHz）δ12.58，14.25，18.15，18.20，21.31*，21.59，22.32，23.90，25.85*，27.51，30.30，32.01*，33.63*，34.91，35.28*，36.28，43.90*，45.07，48.08，48.15，74.72，120.64*，122.00，122.63，123.60，124.52，128.52*，131.14*，133.05，137.21，138.15，138.202，139.99，147.88，153.37，155.39，167.24*，172.57*，180.13。（*＝炭素ダブレット）。

【0691】

［実施例66］

【化190】



【0692】

（5－メチル－2－オキサゾール－2－イル－フェニル）－カルバミン酸13－メチル－4－（1－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－2，14－ジオキソ－3，13－ジアザ－トリシクロ［13．3．0．0*4，6*］オクタデク－7－エン－17－イルエステル（156）

アルコール121（実施例31、35mg、0．075mmol）および5－メチル－2－オキサゾール－2－イル－フェニルアミン（30mg、0．17mmol）を用いて、上記のカルバメートの合成の一般的方法に従い、それにより最終化合物（21mg、42%）を生成せしめた。［M＋1］668。

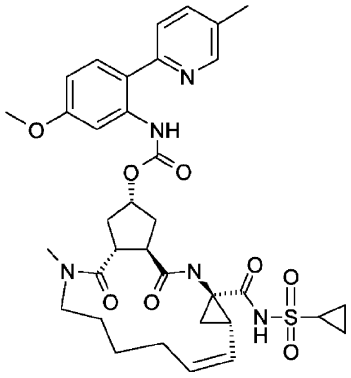
【0693】

^{13}C NMR（CDCl$_3$，400MHz）δ12.60*，13.97，14.27*，18.20*，21.13，21.31*，21.96，22.47，23.93，25.83*，27.52，30.46，31.97*，33.65*，34.87*，35.30，36.28，43.94*，45.07*，48.09，48.15，75.04，110.63，119.04，123.14，124.52*，127.01，127.23，129.27*，133.04*，134.73，136.47，137.32*，137.48，142.24，153.25，160.91，167.25，172.53，180.07。（*＝炭素ダブレット）。

【0694】

［実施例67］

【化１９１】



【０６９５】

［５－メトキシ－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１５７）

アルコール１２０（実施例３０、３０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）および５－メトキシ－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミン（４４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を用いて、上記のカルバメートの合成の一般的方法に従い、それにより最終化合物（２０ｍｇ、４４％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］６９４。

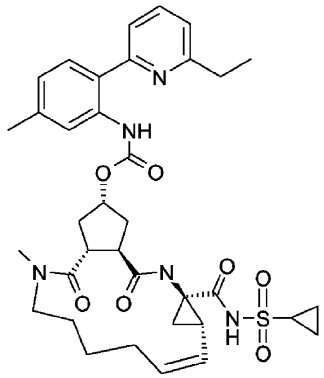
【０６９６】

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$，４００ＭＨｚ）δ１４．１４＊，１８．１３＊，２１．３９＊，２４．０９＊，２５．８５＊，２７．５７，２９．７０，３１．００，３１．０５，３１．９３，３３．６５＊，３４．９６，３５．５８，３６．１５，４３．９９＊，４４．８７＊，４７．３０＊，４８．０５，５５．３８＊，６６．２１，７４．７５，１０９．４９，１１７．６３，１２１．５０，１２４．２４＊，１２８．８３，１２９．５９，１３０．６７，１３０．９２，１３３．０６＊，１３８．２０＊，１３９．１２，１４７．６９，１５３．３９，１５５．２８＊，１６０．７２，１６７．７１，１６８．３３，１７２．６１＊，１７３．０６，１８０．００。（＊＝炭素ダブレット）。

【０６９７】

［実施例６８］

【化１９２】



【０６９８】

［２－（６－エチル－ピリジン－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１５８）

アルコール１２０（実施例３０、３０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）および２－（６－エチル－ピリジン－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を用いて、上記のカルバメートの合成の一般的方法に従い、それにより最終化合物（２

０ｍｇ、４４％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］６９２。

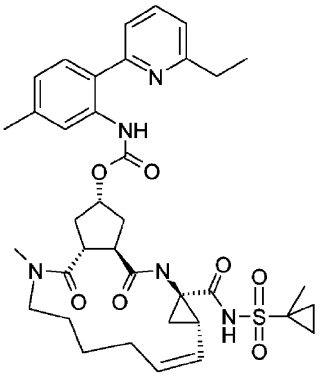
【０６９９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）δ１２．２－１２．２７（ｓ＋ｓ，１Ｈ），１０．６－１０．９（ｂ　ｓ＋ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｍ，１Ｈ），７．１（ｄ，１Ｈ），６．９（ｄ，１Ｈ），６．１（ｂ　ｓ，１Ｈ），５．６－５．８（ｍ＋ｍ，１Ｈ），５．２５（ｂ　ｍ，１Ｈ），５．０３（ｍ，１Ｈ），４．６（ｍ，１Ｈ），３．１－３．４（ｂ　ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．９（ｍ，２Ｈ），２．７（ｍ，１Ｈ），２．５－２．６（ｍ，２Ｈ），２．３－２．４（ｍ＋ｓ，４Ｈ），２．１－２．３（ｍ，２Ｈ），１．６－１．９５（ｍ，４Ｈ），０．７５－１．５（ｔｒ＋５ｍ，１２Ｈ）。

【０７００】

［実施例６９］

【化１９３】



【０７０１】

［２－（６－エチル－ピリジン－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸１３－メチル－４－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１５９）

アルコール１２１（実施例３１、３１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）および２－（６－エチル－ピリジン－２－イル）－５－メチル－フェニルアミン（２０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を用いて、上記のカルバメートの合成の一般的方法に従い、それにより最終化合物（２４ｍｇ、５２％）を生成せしめた。［Ｍ＋１］７０６。

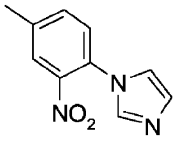
【０７０２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，５００ＭＨｚ）δ１２．３５，１２．３０（２：８，ｓ，１Ｈ），１０．８，１０．５５（８：２，ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．７（ｄｄ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，１Ｈ），７．１（ｄ，１Ｈ），６．９２（ｄ，１Ｈ），６．４２，６．１（２：８，ｓ，１Ｈ），５．６－５．８（ｍ，１Ｈ），５．３（ｍ，１Ｈ），５．０３（ｄｄ，１Ｈ），４．６（ｍ，１Ｈ），３．１－３．４（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．９（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４６（ｍ＋ｓ，４Ｈ），２．０７－２．２（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．６５（ｍ＋ｓ，４Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．５（ｍ，６Ｈ），０．８５（ｍ，２Ｈ）。

【０７０３】

［実施例７０］

【化１９４】



【０７０４】

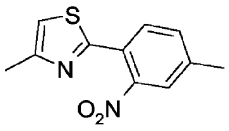
１－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－１Ｈ－イミダゾール（１６０）

４－フルオロ－３－ニトロ－トルエン（３４６ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（２９９ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解し、そして反応物を９０℃に１６ｈ加熱した。溶媒を真空中で除き、そして残留物を酢酸エチルと１Ｍ　ＨＣｌ（ａｑ．）との間で分配した。水層を分離し、そしてＮａＯＨ（ｓ）で塩基性化し、そしてＤＣＭで抽出した。ＤＣＭを真空中で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ：ヘプタン）により精製して表題化合物（３３７ｍｇ、７５％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中００～６０％Ｂ）：t_R＝１．６９分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２０４（ＭＨ$^+$）。

【０７０５】

［実施例７１］

【化１９５】



【０７０６】

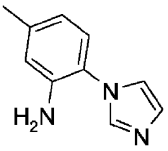
４－メチル－２－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－チアゾール（１６１）

化合物５６（実施例１４－２、２１４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）をジオキサン（１５ｍＬ）および１Ｍ　ＨＣｌ（ａｑ）（５０μＬ）に溶解した。この溶液に２，２－ジメトキシ－４－ブロモ－プロパン（２２０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、そして反応物を密封し、そしてマイクロ波において１５０℃で１５分間加熱した。溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭとＮａＨＣＯ$_3$（ａｑ）との間で分配した。有機層を分離し、乾燥させ（ＮａＳＯ$_4$）、濾過し、そして真空中で濃縮して残留物を生成せしめ、それをフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、ＥｔＯＡｃ：ヘキサン）によりさらに精製して表題化合物（１８３ｍｇ、７２％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝０．９６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２３５（ＭＨ$^+$）。

【０７０７】

［実施例７２］

【化１９６】



【０７０８】

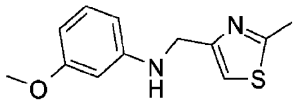
２－イミダゾール－１－イル－５－メチル－フェニルアミン（１６２）

化合物１６０（３３７ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を１００ｍＬのフラスコにおいてＥｔＯＨ（４０ｍＬ）に溶解した。２スパチュラの炭素上２０％ＰｄＯＨおよび攪拌子を加え、続いて繰り返しN_2（ｇ）でパージし、そしてフラスコを排気した。次にH_2（ｇ）をバルーンによりフラスコに導入し、そして反応物をH_2雰囲気下で２．５ｈ室温で攪拌した。次にH_2（ｇ）注入口を閉じ、そしてフラスコを排気し、そして３回N_2（ｇ）でパージした。ＬＣ／ＭＳ分析は完全な水素化を示し、そして混合物をセライトのプラグを通して濾過し、その後に溶媒を真空中で除いてアニリン７（定量的）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中００～６０％Ｂ）：t_R＝１．７３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝１７４（ＭＨ$^+$）。

【０７０９】

［実施例７３］

【化１９７】



【０７１０】

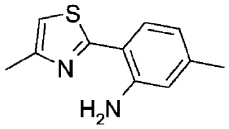
（３－メトキシ－フェニル）－（２－メチル－チアゾール－４－イルメチル）－アミン（１６３）

４－クロロメチル－２－メチル－チアゾールＨＣｌ（１８４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５ｍＬ）に溶解した。この溶液にK_2CO_3（ｓ）（２７６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）および３－メトキシアニリン（１２３ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１００℃に１９ｈ加熱した。溶媒を真空中で除き、そして残留物を酢酸エチルと水性重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。有機層を分離し、乾燥させ（$NaSO_4$）、濾過し、そして濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（Ｓｉ、酢酸エチル：ヘキサン）により精製して表題化合物（７８ｍｇ、３３％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝１．０７分、９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２３５（ＭＨ$^+$）。

【０７１１】

［実施例７４］

【化１９８】



【０７１２】

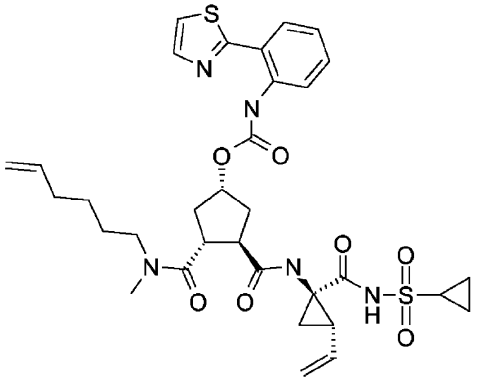
５－メチル－２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－フェニルアミン（１６４）

表題化合物は、１－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－１Ｈ－イミダゾールの代わりに４－メチル－２－（４－メチル－２－ニトロ－フェニル）－チアゾールを使用したことを除いて、実施例７２に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝０．７１分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝２０５（ＭＨ$^+$）。

【０７１３】

［実施例７５］

【化１９９】

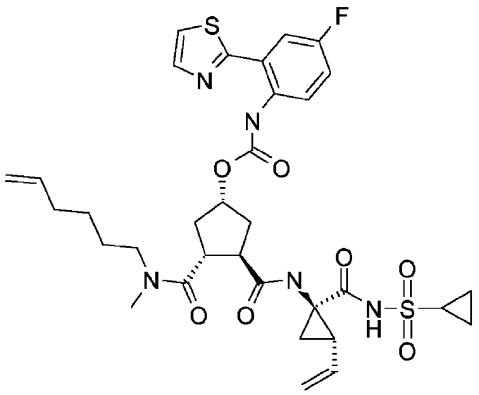


【０７１４】

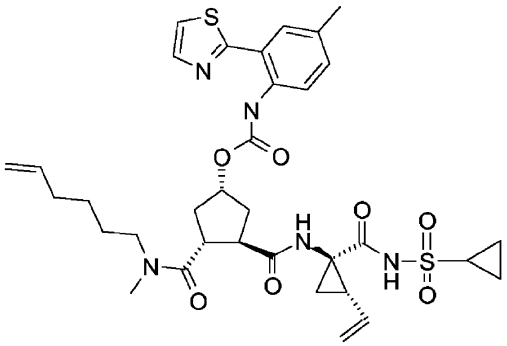
（２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６５）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに２－チアゾール－２－イル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．１１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６８４（ＭＨ$^+$）。

【０７１５】
［実施例７６］
【化２００】

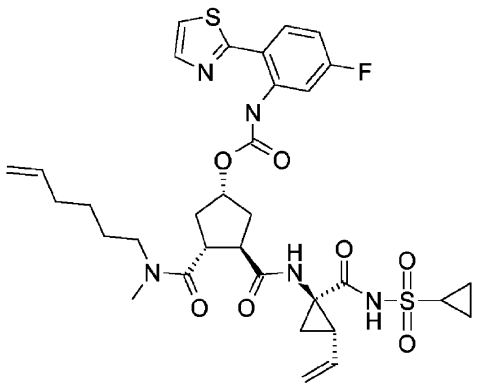


【０７１６】
（４－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６６）
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに４－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．１４分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７０２（ＭＨ$^+$）。
【０７１７】
［実施例７７］
【化２０１】



【０７１８】
（４－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６７）
表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに４－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．３０分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６９８（ＭＨ$^+$）。
【０７１９】
［実施例７８］

【化２０２】



【０７２０】

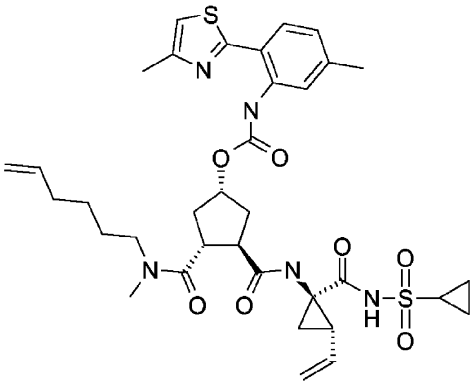
（５－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６８）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに５－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．２６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７０２（ＭＨ$^+$）。

【０７２１】

［実施例７９］

【化２０３】



【０７２２】

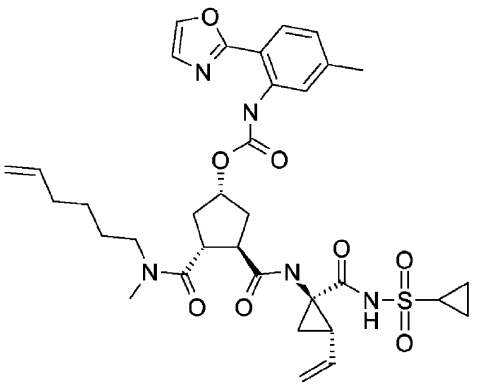
［５－メチル－２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１６９）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに５－メチル－２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．５６分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７１２（ＭＨ$^+$）。

【０７２３】

［実施例８０］

【化２０４】



【０７２４】

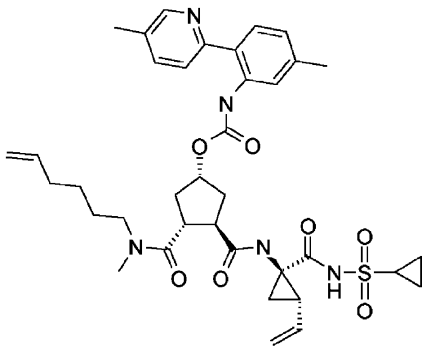
（５－メチル－２－オキサゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１７０）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに５－メチル－２－オキサル－２－イル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．１２分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６８２（MH^+）。

【０７２５】

［実施例８１］

【化２０５】



【０７２６】

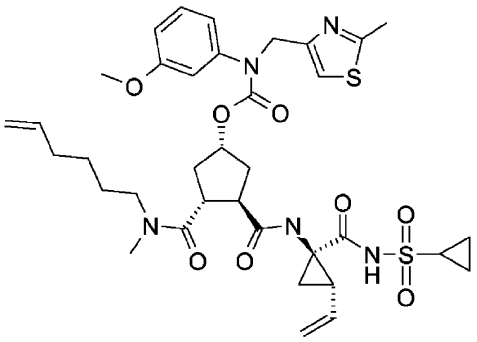
［５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１７１）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝２．２１分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７０６（MH^+）。

【０７２７】

［実施例８２］

【化２０６】



【０７２８】

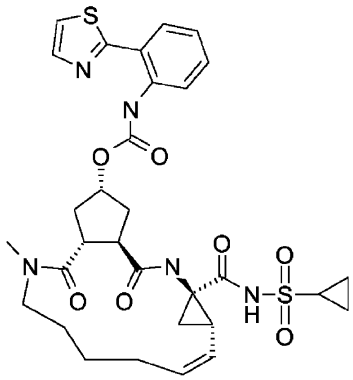
（３－メトキシ－フェニル）－（２－メチル－チアゾール－４－イルメチル）－カルバミン酸３－（１－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２－ビニル－シクロプロピルカルバモイル）－４－（ヘキシ－５－エニル－メチル－カルバモイル）－シクロペンチルエステル（１７２）

表題化合物は、２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－トリフルオロメチル－フェニルアミンの代わりに（３－メトキシフェニル）－（２－メチルチアゾール－４－イル－メチル）－アミンを使用したことを除いて、実施例１７－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．３３分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７４２（ＭＨ$^+$）。

【０７２９】

［実施例８３］

【化２０７】



【０７３０】

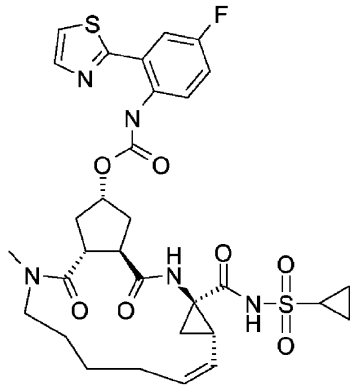
（２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７３）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１６５を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．６４分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６５６（ＭＨ$^+$）。

【０７３１】

［実施例８４］

【化２０８】



【０７３２】

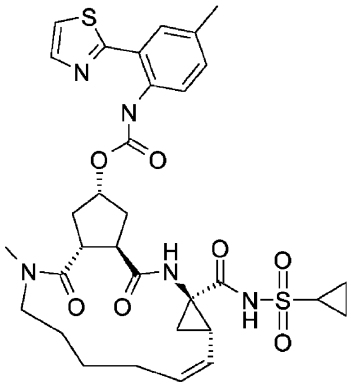
（４－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７４）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１６６を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．７３分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６７４（ＭＨ＋）。

【０７３３】

［実施例８５］

【化２０９】



【０７３４】

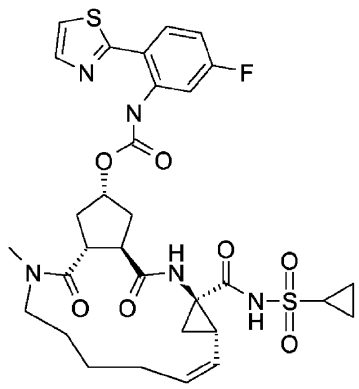
（４－メチル－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７５）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１６７を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．８６分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６７０（ＭＨ＋）。

【０７３５】

［実施例８６］

【化２１０】



【０７３６】

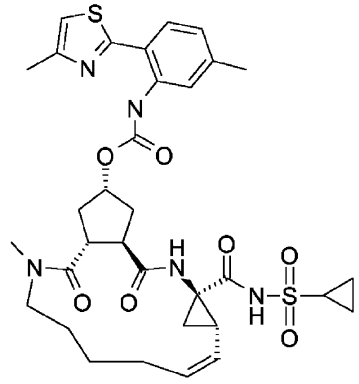
（５－フルオロ－２－チアゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７６）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１６８を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．８２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６７４（ＭＨ＋）。

【０７３７】

［実施例８７］

【化２１１】



【０７３８】

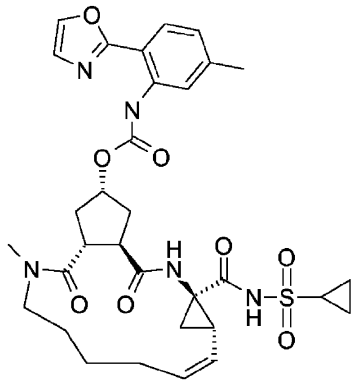
［５－メチル－２－（４－メチル－チアゾール－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７７）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１６９を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝２．１３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６８４（ＭＨ＋）。

【０７３９】

［実施例８８］

【化２１２】



【０７４０】

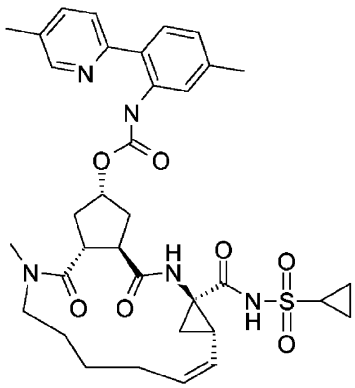
（５－メチル－２－オキサゾール－２－イル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７８）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１７０を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～９０％Ｂ）：t_R＝１．７９分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６５４（ＭＨ＋）。

【０７４１】

［実施例８９］

【化２１３】



【０７４２】

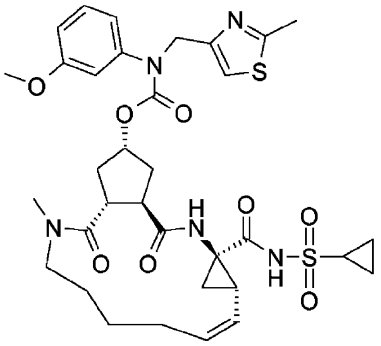
［５－メチル－２－（５－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１７９）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１７１を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝２．０３分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝６７８（ＭＨ＋）。

【０７４３】

［実施例９０］

【化２１４】



【０７４４】

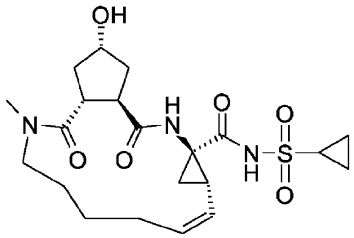
（３－メトキシ－フェニル）－（２－メチル－チアゾール－４－イルメチル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１８０）

表題化合物は、化合物１０の代わりに化合物１７２を使用したことを除いて、実施例９－１に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝２．４９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝７１４（ＭＨ＋）。

【０７４５】

［実施例９１］

【化２１５】



【０７４６】

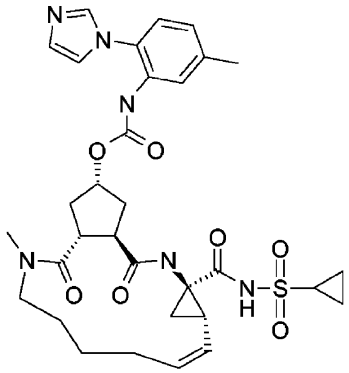
シクロプロパンスルホン酸（１７－ヒドロキシ－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－４－カルボニル）－アミド（１２０）

化合物８（１５０ｍｇ、３１０ｕｍｏｌ）をＤＣＥ（分子ふるい上で乾燥させ、N_2供給する）（１５０ｍＬ）に溶解し、そしてホベイダーグラブス第二世代触媒（２９．５ｍｇ、４７ｕｍｏｌ）を加えた。フラスコをN_2（ｇ）でパージし、そして反応物をN_2（ｇ）雰囲気下で３時間還流させた。溶媒を真空中で除き、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ；ＤＣＭ：ＭｅＯＨ）により精製して表題化合物（１０８ｍｇ、７７％）を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝１．７９分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ＋）＝４５４（ＭＨ＋）。

【０７４７】

［実施例９２］

【化２１６】



【０７４８】

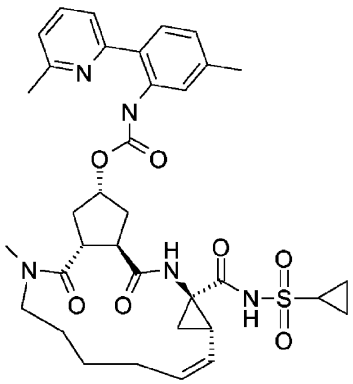
（２－イミダゾール－１－イル－５－メチル－フェニル）－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１８１）

化合物１２０（２５ｍｇ、５５ｕｍｏｌ）を乾燥したＤＣＥ（１．５ｍＬ）に溶解した。この溶液に固体$NaHCO_3$（１４ｍｇ、１６５ｕｍｏｌ）およびホスゲン（トルエン中１．９Ｍ、４３５ｕＬ、８２５ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を３ｈ強く攪拌して中間体クロロホルメートを生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．３２分、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝５１６（ＭＨ$^+$）。溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭで共蒸発させてあらゆる残留するホスゲンを除いた。得られるクロロホルメートを次に乾燥したＤＣＥ（２ｍｌ）に再溶解し、そして７（１９ｍｇ、１１０μｍｏｌ）を加え、続いて固体K_2CO_3（２０ｍｇ、１４９μｍｏｌ）および粉末４Å分子ふるい（１スパチュラ）を加えた。混合物を１００℃に４５分間加熱し、この期間の後にＬＣ／ＭＳ分析は残留するクロロホルメートがないことを示した。反応物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して粗物質を生成せしめ、それを分取ＬＣ／ＭＳにより精製して表題化合物を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中３０～８０％Ｂ）：t_R＝１．８２分、＞９０％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６５３（ＭＨ$^+$）。

【０７４９】

［実施例９３］

【化２１７】



【０７５０】

［５－メチル－２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－１３－メチル－２，１４－ジオキソ－３，１３－ジアザ－トリシクロ［１３．３．０．０＊４，６＊］オクタデク－７－エン－１７－イルエステル（１８２）

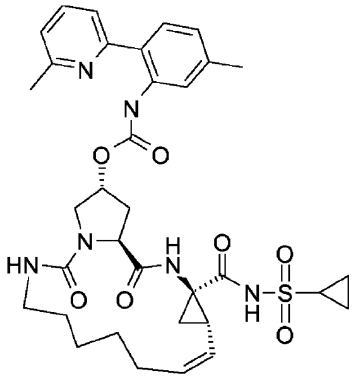
実施例６－１に記述した方法に従って５－メチル－２－（６－メチルピリジン－２－イル）－フェニルアミンを化合物１２０に連結し、それにより表題化合物を生成せしめた。

ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝２．０５分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６７８（ＭＨ$^+$）。

【０７５１】

［実施例９４］

【化２１８】



【０７５２】

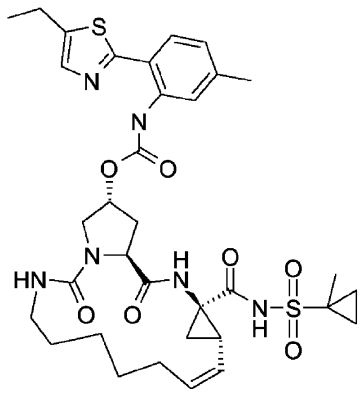
［５－メチル－２－（６－メチル－ピリジン－２－イル）－フェニル］－カルバミン酸４－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－１８－イルエステル（１８３）

化合物１４０（実施例５０、２５ｍｇ、５５μｍｏｌ）を乾燥したＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解した。この溶液に固体$NaHCO_3$（１４ｍｇ、１６５μｍｏｌ）およびホスゲン（トルエン中１．９Ｍ、８６８μＬ、１．６５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４８ｈ撹拌して中間体クロロホルメートを生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（方法Ｆ）：t_R＝２．３２分、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝５１６（ＭＨ$^+$）。溶媒を真空中で除き、そして残留物をＤＣＭで共蒸発させてあらゆる残留するホスゲンを除いた。得られるクロロホルメートを次に乾燥したＤＣＥ（２ｍｌ）に再溶解し、そして５－メチル－２－（６－メチルピリジン－２－イル）－フェニルアミン（１６ｍｇ、８３μｍｏｌ）を加え、続いて固体K_2CO_3（１５ｍｇ、１１０μｍｏｌ）および粉末４Å分子ふるい（１スパチュラ）を加えた。混合物を１００℃に４５分間加熱し、この期間の後にＬＣ／ＭＳ分析は残留するクロロホルメートがないことを示した。反応物を濾過し、そして濾液を真空中で濃縮して粗物質を生成せしめ、それを分取ＬＣ／ＭＳにより精製して表題化合物を生成せしめた。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中２０～８０％Ｂ）：t_R＝２．０２分、＞９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝６７９（ＭＨ$^+$）。

【０７５３】

［実施例９５］

【化２１９】



【０７５４】

［２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸

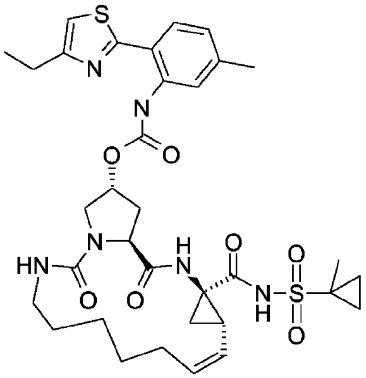
４－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－１８－イルエステル（１８４）

表題化合物は、化合物１４０の代わりに化合物１４１を使用し、そして５－メチル－２－（６－メチルピリジン－２－イル）－フェニルアミンの代わりに２－（５－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例９４に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～１００％Ｂ）：t_R＝２．１７分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７１３（ＭＨ$^+$）。

【０７５５】

［実施例９６］

【化２２０】



【０７５６】

［２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニル］－カルバミン酸４－（１－メチル－シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル）－２，１５－ジオキソ－３，１４，１６－トリアザ－トリシクロ［１４．３．０．０＊４，６＊］ノナデク－７－エン－１８－イルエステル（１８５）

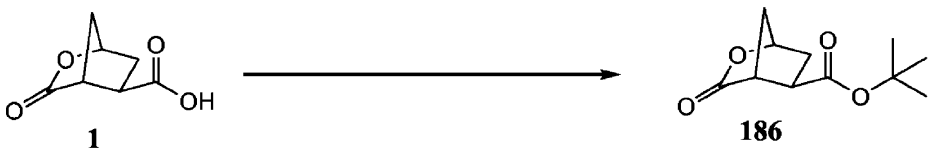
表題化合物は、化合物１４０の代わりに化合物１４１を使用し、そして５－メチル－２－（６－メチルピリジン－２－イル）－フェニルアミンの代わりに２－（４－エチル－チアゾール－２－イル）－５－メチル－フェニルアミンを使用したことを除いて、実施例９４に記述した方法に従って製造した。ＬＣ／ＭＳ（Ａ中５０～１００％Ｂ）：t_R＝２．０９分、９５％、ｍ／ｚ（ＥＳＩ$^+$）＝７１３（ＭＨ$^+$）。

【０７５７】

［実施例９７］３－オキソ－２－オキサ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１８６）の合成により例示する結晶質シクロペンタンの合成

【０７５８】

【化２２１】



【０７５９】

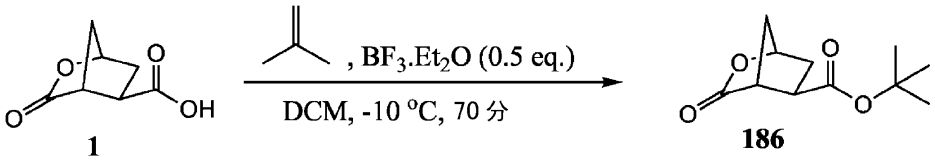
ＤＭＡＰ（１４ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（２５２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を０℃で不活性アルゴン雰囲気下で２ｍＬのCH_2Cl_2中の１（１８０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に加えた。反応物を室温まで温めておき、そして一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（トルエン／酢酸エチル勾配１５：１、９：１、６：１、４：１、２：１）により精製し、それにより表題化合物（１２４ｍｇ、５１％）を白色の結晶として生成せしめた。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ１．４５（ｓ，９Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１１

．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．７６－２．８３（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｓ，１Ｈ），４．９９（ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（７５．５ＭＨｚ，CD_3OD）δ２７．１，３３．０，３７．７，４０．８，４６．１，８１．１，８１．６，１７２．０，１７７．７。

化合物１８６の製造の代替法：

【０７６０】

【化２２２】



【０７６１】

化合物１（１３．９ｇ、８９ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２００ｍｌ）に溶解し、そして次に窒素下で約－１０℃に冷却した。次に全容量が約２５０ｍｌに増加するまでイソブチレンを溶液に泡立て、それにより混濁溶液を生成せしめた。BF_3ジエチルエーテル（５．６ｍｌ、４４．５ｍｍｏｌ、０．５ｅｑ．）を加え、そして反応混合物を窒素下で約－１０℃で保った。１０分後に、清澄溶液が得られた。反応をＴＬＣ（数滴の酢酸で酸性化した、酢酸エチル／トルエン　３：２、そしてヘキサン／酢酸エチル４：１、塩基性過マンガン酸塩溶液で染色する）によりモニターした。７０分でほんの微量の化合物１が残り、そして水性飽和$NaHCO_3$（２００ｍｌ）を反応混合物に加え、それを次に１０分間強く攪拌した。有機層を飽和$NaHCO_3$（３ｘ２００ｍｌ）およびブライン（１ｘ１５０ｍｌ）で洗浄し、次に亜硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして残留物を油性残留物に蒸発させた。残留物にヘキサンを加えると、生成物が沈殿した。追加のヘキサンを加え、そして加熱還流することにより清澄溶液を生成せしめ、それから生成物が結晶化した。結晶を濾過により集め、そしてヘキサン（ｒｔ）で洗浄し、次に７２ｈ空気乾燥させ、無色の針状結晶（ｎｅｅｄｌｅｓ）（１２．４５ｇ、５８．７ｍｍｏｌ、６６％）を生成せしめた。

【０７６２】

［実施例９８］式（Ｉ）の化合物の活性

レプリコンアッセイ

式（Ｉ）の化合物を細胞アッセイにおいてＨＣＶ　ＲＮＡ複製の阻害における活性について調べた。アッセイは、式（Ｉ）の化合物が細胞培養において機能性のＨＣＶレプリコンに対して活性を示すことを明らかにした。細胞アッセイは、複数標的スクリーニング戦略における、Ｋｒｉｅｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．（２００１）Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｖｉｒｏｌｏｇｙ　７５：４６１４－４６２４により記述される改変を有するＬｏｈｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ｓｃｉｅｎｃｅ　ｖｏｌ．２８５　ｐｐ．１１０－１１３により記述されるような２シストロン性発現構築物に基づいた。本質的に、方法は下記のとおりであった。

【０７６３】

アッセイは、安定にトランスフェクションされた細胞系Ｈｕｈ－７　ｌｕｃ／ｎｅｏ（以下にＨｕｈ－Ｌｕｃと称する）を利用した。この細胞系は、レポーター部分（ＦｆＬ－ルシフェラーゼ）および選択可能なマーカー部分（ｎｅｏ^R、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ）が前に置かれる、脳心筋炎ウイルス（ＥＭＣＶ）からの内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）から翻訳されるＨＣＶ　１ｂ型の野生型ＮＳ３－ＮＳ５Ｂ領域を含んでなる２シストロン性発現構築物をコードするＲＮＡを保有する。構築物は、ＨＣＶ　１ｂ型からの５’および３’ＮＴＲ（非翻訳領域）に隣接している。Ｇ４１８（ｎｅｏ^R）の存在下でのレプリコン細胞の継続培養は、ＨＣＶ　ＲＮＡの複製に依存する。とりわけルシフェラーゼをコードする、自律的にそして高レベルに複製するＨＣＶ　ＲＮＡを発現する安定にトランスフェクションされたレプリコン細胞は、抗ウイルス化合物をスクリー

ニングするために用いられる。

【０７６４】

様々な濃度で加えた試験およびコントロール化合物の存在下でレプリコン細胞を３８４ウェルプレートにおいて平板培養した。３日のインキュベーションの後に、ルシフェラーゼ活性をアッセイすることにより（標準的なルシフェラーゼアッセイ基質および試薬ならびにＰｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ ＶｉｅｗＬｕｘ^{Ｔｍ} ｕｌｔｒａＨＴＳマイクロプレート撮像装置を用いて）ＨＣＶ複製を測定した。コントロール培養物におけるレプリコン細胞は、任意の阻害剤の不在下で高いルシフェラーゼ発現を有する。ルシフェラーゼ活性に対する化合物の阻害活性をＨｕｈ－Ｌｕｃ細胞上でモニターし、各試験化合物の用量反応曲線を可能にした。次にＥＣ５０値を計算し、この値は検出されるルシフェラーゼ活性のレベル、もしくはさらに特に、遺伝子的に連結されたＨＣＶレプリコンＲＮＡの複製する能力を５０％減少するために必要とされる化合物の量を表す。

【０７６５】

阻害アッセイ

このインビトロアッセイの目的は、本発明の化合物によるＨＣＶ ＮＳ３／４Ａプロテアーゼ複合体の阻害を測定することであった。このアッセイは、本発明の化合物がＨＣＶＮＳ３／４Ａタンパク質分解活性を阻害することにおいてどのくらい有効であるかの指標を与える。

【０７６６】

全長Ｃ型肝炎ＮＳ３プロテアーゼ酵素の阻害を本質的にＰｏｌｉａｋｏｖ，２００２ Ｐｒｏｔ Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ ＆ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ ２５ ３６３ ３７１に記載のとおり測定した。簡潔に言えば、デプシペプチド基質、Ａｃ－ＤＥＤ（Ｅｄａｎｓ）ＥＥＡｂｕψ［ＣＯＯ］ＡＳＫ（Ｄａｂｃｙｌ）－NH_2（ＡｎａＳｐｅｃ，Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＵＳＡ）の加水分解をペプチド補因子、ＫＫＧＳＶＶＩＶＧＲＩＶＬＳＧＫ（Åｋｅ Ｅｎｇｓｔｒｏｅｍ，Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｐｐｓａｌａ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，Ｓｗｅｄｅｎ）の存在下で分光蛍光分析的に測定した。［Ｌａｎｄｒｏ，１９９７ ＃Ｂｉｏｃｈｅｍ ３６ ９３４０－９３４８］。酵素（１ｎＭ）を２５μＭのＮＳ４Ａ補因子および阻害剤と５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、１０ｍＭ ＤＴＴ、４０％グリセロール、０．１％ｎ－オクチル－Ｄ－グルコシドにおいて３０℃で１０分間インキュベーションし、その際に０．５μＭの基質の添加により反応を開始した。阻害剤をＤＭＳＯに溶解し、３０秒間超音波処理し、そしてボルテックスした。溶液を測定と測定の間－２０℃で保存した。

【０７６７】

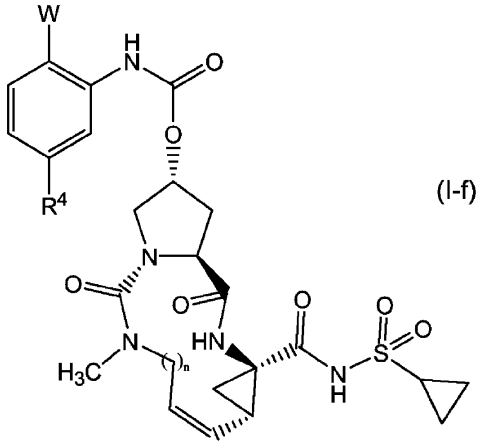
アッセイサンプルにおけるＤＭＳＯの最終濃度を３．３％に調整した。加水分解の速度は、公開された方法［Ｌｉｕ，Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９９，ｖｏｌ．２６７，ｐｐ．３３１－３３５］に従って内部フィルター効果に関して補正した。競合阻害のモデルおよびＫｍ（０．１５μＭ）の固定値を用いて、Ｋｉ値を非線形回帰分析（ＧｒａＦｉｔ，Ｅｒｉｔｈａｃｕｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｓｔａｉｎｅｓ，ＭＸ，ＵＫ）により概算した。最低２つの複製を全ての測定について行った。

【０７６８】

以下の表１および表２は、上記の実施例のいずれか１つに従って製造した化合物を記載する。試験した化合物の活性もまたこれらの表に表す。

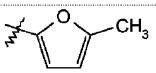
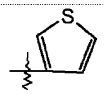
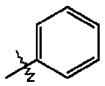
【０７６９】

【表１】



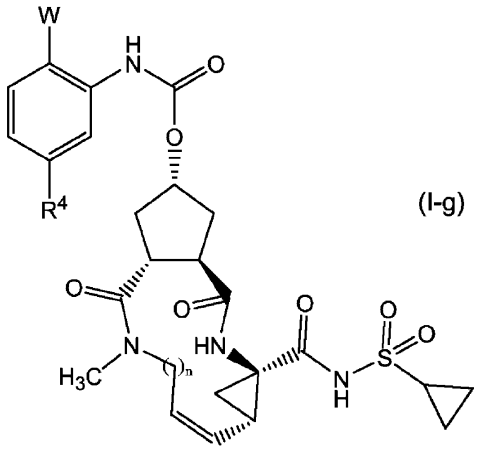
(I-f)

表1

化合物番号	R^4	W	n	EC_{50} (μM) レプリコンアッセイ	Ki (nM) 酵素アッセイ
1	$-CF_3$		4	4.442	8
2	H		4	5.653	31.6
3	H		4	10	1281
4	H		4	10	517
5	H	-C(=O)OEt	4	0.269	20

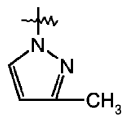
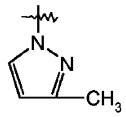
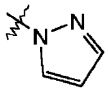
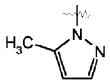
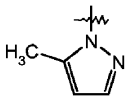
【０７７０】

【表２】



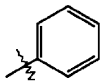
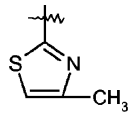
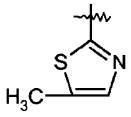
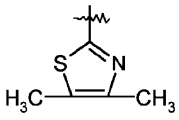
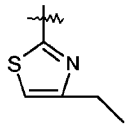
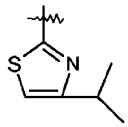
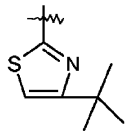
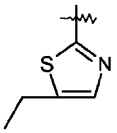
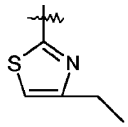
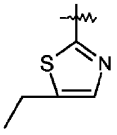
(I-g)

表2

化合物番号	R^4	W	n	EC_{50} (μM) レプリコンアッセイ	Ki (nM) 酵素アッセイ
6	$-CF_3$		4	$7.06x10^{-2}$	0.5
7	H		4	0.111	5
8	$-CF_3$		4	0.234	-
9	F		4	0.237	1.4
10	F		4	0.665	-
11	$-CF_3$		4	1.004	-
12			4	1.508	9
13	$-CF_3$		4	7.581	38
14	F		4	>10	-

【０７７１】

【表３】

化合物番号	R^4	W	n	EC_{50} (μM) レプリコンアッセイ	Ki (nM) 酵素アッセイ
15	H		4	4.375	45
16	$-CF_3$		4	0.0074	0.1
17	$-CF_3$		4	0.0032	1.7
18	$-CF_3$		4	0.001	1.7
19	$-CF_3$		4	0.016	-
20	$-CF_3$		4	0.039	1.9
21	$-CF_3$		4	0.094	-
22	$-CF_3$		4	0.0032	-
23	$-CH_3$		4	0.0053	-
24	$-CH_3$		4	0.0032	-

【０７７２】

【表４】

化合物番号	R^4	W	n	EC_{50} (μM) レプリコンアッセイ	Ki (nM) 酵素アッセイ
25	-H	-F	4	8.401	51
26	-H	-C(=O)OEt	4	$4.92x10^{-2}$	-

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 413/12	*(2006.01)*	C07D 413/12	
A61K 31/4523	*(2006.01)*	A61K 31/4523	
A61K 31/407	*(2006.01)*	A61K 31/407	
A61K 31/4155	*(2006.01)*	A61K 31/4155	
A61K 31/395	*(2006.01)*	A61K 31/395	
A61K 31/427	*(2006.01)*	A61K 31/427	
A61K 31/422	*(2006.01)*	A61K 31/422	
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P 31/12	
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P 31/14	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P 43/00	１１１

(72)発明者 ラボワソン，ピエール・ジヤン－マリー・ベルナール
ベルギー・ビー－１９３３ステルベーク・サンパンクラテイウスラーン２６
(72)発明者 ド・コク，ヘルマン・アウグステイヌス
ベルギー・ビー－２３７０アレンドンク・ボルフスアイント１０
(72)発明者 シメン，ケネス・アラン
ベルギー・ビー－３０８０テルブレン・ボテルブローメンラーン３５
(72)発明者 ヨンソン，カール・エリク・ダニエル
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 ニルソン，カール・マグヌス
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 ローゼンキスト，アサ・アニカ・クリステイナ
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 サミユエルソン，ベンクト・ベルテイル
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 アントノフ，ドミトリ
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 サルバドル・オデン，ルールデス
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 アエサ・アルバレズ，スザナ
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー
(72)発明者 クラソン，ビヨルン・オロフ
スウエーデン・エス－１４１　４４フデインゲ・ルナステイゲン７・メデイビル・エイビー

審査官 早川　裕之

(56)参考文献 国際公開第２００５／０１００２９（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０２８５０１（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０９４４５２（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０３７８５５（WO，Ａ１）
国際公開第２００３／０５３３４９（WO，Ａ１）
国際公開第００／０５９９２９（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０７３２１６（WO，Ａ１）
国際公開第２００５／０７３１９５（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０１７１４４（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０１４９２１（WO，Ａ１）
国際公開第２００７／０１４９２０（WO，Ａ１）

国際公開第２００７／０１４９２６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ｃ０７Ｄ　２４５／０４
Ｃ０７Ｄ　４０１／１２
Ｃ０７Ｄ　４０３／１２
Ｃ０７Ｄ　４１３／１２
Ｃ０７Ｄ　４１７／１２
Ｃ０７Ｄ　４８７／０４
Ａ６１Ｋ　３１／３９５～４５２３
Ａ６１Ｐ　３１／１２～１４
Ａ６１Ｐ　４３／００
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）