

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4748911号
(P4748911)

(45) 発行日 平成23年8月17日 (2011.8.17)

(24) 登録日 平成23年5月27日 (2011.5.27)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 K 5/02 (2006.01)

C O 7 K 5/02

A 6 1 K 31/7056 (2006.01)

A 6 1 K 31/7056

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 38/21 (2006.01)

A 6 1 K 37/66

G

A 6 1 P 31/14 (2006.01)

A 6 1 P 31/14

請求項の数 22 (全 296 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-575586 (P2001-575586)
 (86) (22) 出願日 平成13年4月3日 (2001.4.3)
 (65) 公表番号 特表2003-530401 (P2003-530401A)
 (43) 公表日 平成15年10月14日 (2003.10.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2001/010869
 (87) 国際公開番号 W02001/077113
 (87) 国際公開日 平成13年10月18日 (2001.10.18)
 審査請求日 平成20年1月8日 (2008.1.8)
 (31) 優先権主張番号 60/194,607
 (32) 優先日 平成12年4月5日 (2000.4.5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 シェーリング コーポレイション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (72) 発明者 ケビン・エックス・チェン
 アメリカ合衆国08830ニュージャージ
 ー州イセリン、アパートメント1ディ、ギ
 ル・レイン44番

最終頁に続く

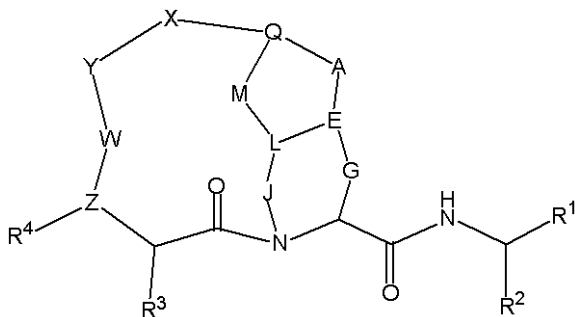
(54) 【発明の名称】 N-環状P2部分を含むC型肝炎ウイルスの大環状NS3-セリンプロテアーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

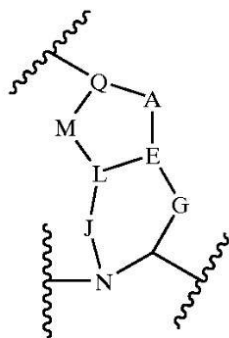
【化1】



式 I

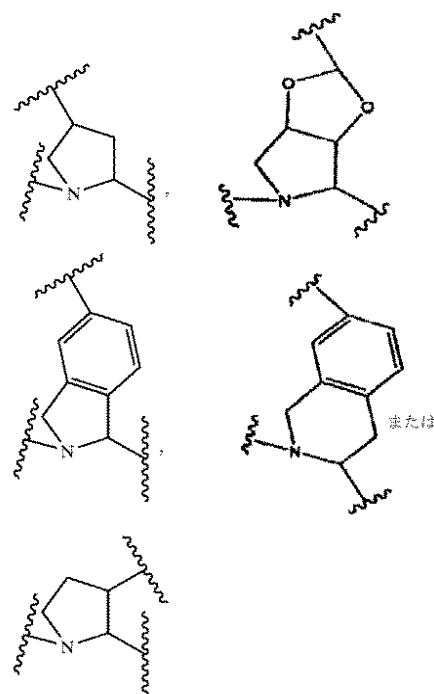
[式中、部分 ;

【化 2】



は、以下を表し：

【化 3】



XおよびYは、独立して、アルキル、アルキル - アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール - ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルエーテル、アルキル - アリールエーテル、アリールエーテル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル - アリールアミノ、アルキルスルフィド、アルキル - アリールスルフィド、アリールスルフィド、アルキルアミド、アルキル - アリールアミド、アリールアミド、アルキルスルホンアミド、アルキル - アリールスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル部分またはそれらの組合わせから選択され、ただしXおよびYは、さらに芳香族、アルキル、アルキル - アリール、ヘテロアルキルおよびシクロアルキルからなる群より選択される部分により置換され得るものとし、

$R^1 = COR^5$ 、ここで $R^5 = H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, COR^7$ 、ここで $R^7 = H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}$ または NR^9R^{10} 、ここで R^6, R^8, R^9 および R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $CH(R^{1'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHC$

$\text{H}(\text{R}^3)\text{COOR}^{11}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{CONHCH}(\text{R}^2)\text{CONHCH}(\text{R}^3)\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{CONHCH}(\text{R}^2)\text{CONHCH}(\text{R}^3)\text{CONHCH}(\text{R}^4)\text{COOR}^{11}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{CONHCH}(\text{R}^2)\text{CONHCH}(\text{R}^3)\text{CONHCH}(\text{R}^4)\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{CONHCH}(\text{R}^2)\text{CONHCH}(\text{R}^3)\text{CONHCH}(\text{R}^4)\text{CONHC}$
 $\text{H}(\text{R}^5)\text{COOR}^{11}$ 、 $\text{CH}(\text{R}^1)\text{CONHCH}(\text{R}^2)\text{CONHCH}(\text{R}^3)\text{CONHCH}$
 $(\text{R}^4)\text{CONHCH}(\text{R}^5)\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ からなる群より選択され、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} および R' は、独立して、 H 、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル-アリール、アルキル-ヘテロアリール、アリール-アルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群より選択されるものとし、

Z は、O、N または CH から選択され、

Wは存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そしてWが存在する場合、Wは $C = 0$ であり、

R⁴ は H、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルケニルまたは C₃ - C₈ シクロアルキルであり；そして

R² および R³ は、独立して、H、C₁ - C₁₀ アルキル、C₂ - C₁₀ アルケニル、C₃ - C₈ シクロアルキル、C₃ - C₈ ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、酸素、窒素、硫黄またはリン原子（ただし、酸素、窒素、硫黄またはリン原子は 0 ~ 6 の数である）、（シクロアルキル）アルキルおよび（ヘテロシクロアルキル）アルキル（ただし、シクロアルキルは 3 ~ 8 個の炭素原子、および 0 ~ 6 個の酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含み、アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、アリール、ヘテロアリール、アルキル - アリール、およびアルキル - ヘテロアリールからなる群より選択され、

ただし、 X 、 Y 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 R^5 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^1 、 R^4 、 R^2 および R^3 に関する、上記アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は置換され得、この「置換され」の語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、スルホンアミド、スルホキシド、スルホン、スルホニルウレア、ヒドラジドおよびヒドロキサメートからなる群より選択される 1 個またはそれ以上の部分による所望による置換をいうものとする」

で示される一般構造を有する大環状化合物であって、上記化合物の鏡像異性体、立体異性体、回転異性体および互変異性体、ならびに上記化合物の医薬上許容される塩または溶媒和物を含む、化合物。

【請求項 2】

$R^1 = COR^5$ 、および R^5 が H、OH、 $COOR^8$ 、または $CONR^9R^{10}$ である、請求項 1 記載の化合物。

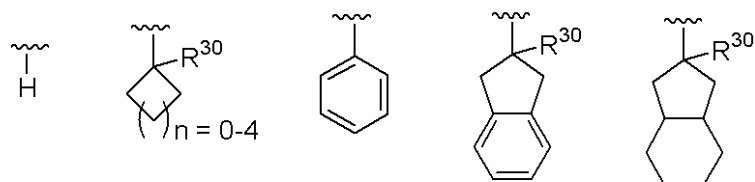
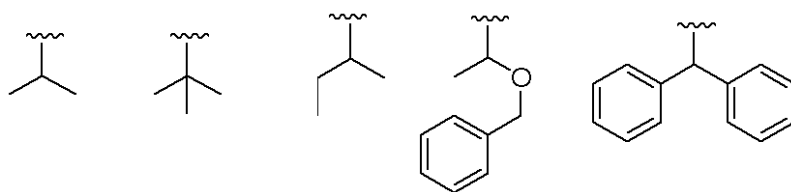
【請求項3】

$R^1 = COCONR^9R^{10}$ 、および R^9 が H、 R^{10} が H、 $CH(R^{1'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$ 、または $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$ である、請求項 2 記載の化合物。

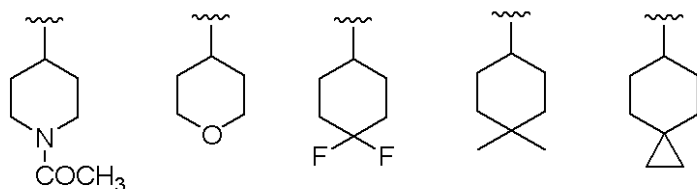
【請求項 4】

$R^{10} = CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$ 、または $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$ であり、 $R^{1'}$ がHまたはアルキルであり、 $R^{2'}$ が、フェニル、置換フェニル、ヘテロ原子置換フェニル、チオフェニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、ピペリジル、ピリジルおよび2-

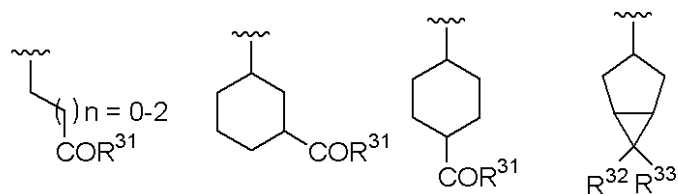
【化 5】



10



20



(式中、 $R^{30} = H$ 、 CH_3 または他のアルキル基、 $R^{31} = OH$ 、 O -アルキル、 NH_2 、 N -アルキル、および R^{32} および R^{33} は、同一または異なり得、独立して H 、 F 、 Cl 、 Br および CH_3 から選択される)

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 10】

$Z = N$ および $R^4 = H$ である、請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

X および Y が、独立して、アルキル、アルキル-アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アルキルエーテルまたはアルキルアリールエーテルである、請求項 10 記載の化合物。

【請求項 12】

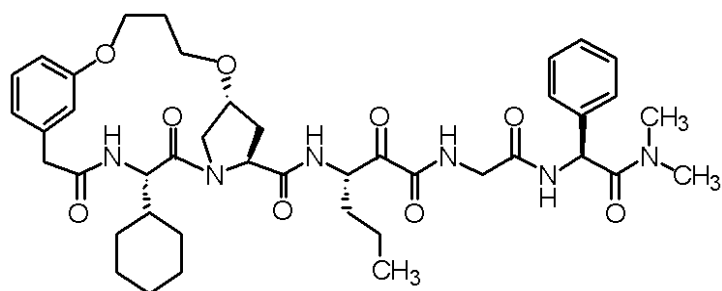
X - Y 部分が、以下の構造：

Ｃ型肝炎ウイルス（「ＨＣＶ」）プロテアーゼに関連した疾患を処置するための医薬組成物の製造方法であって、請求項１記載の化合物および医薬上許容される担体を緊密に接触させる工程を包含する方法。

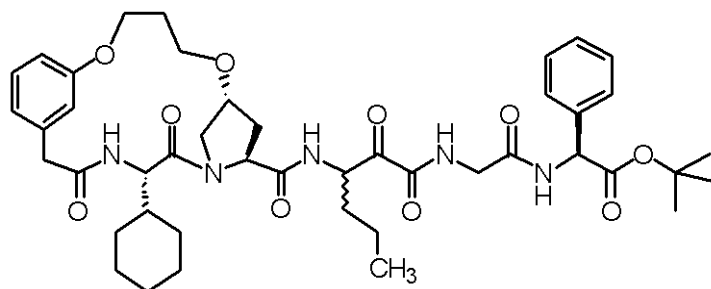
【請求項 18】

C型肝炎ウイルス（「HCV」）プロテアーゼ阻害活性を示す化合物であって、上記化合物の鏡像異性体、立体異性体および互変異性体、ならびに上記化合物の医薬上許容される塩または溶媒和物を包含し、下記に列挙した構造：

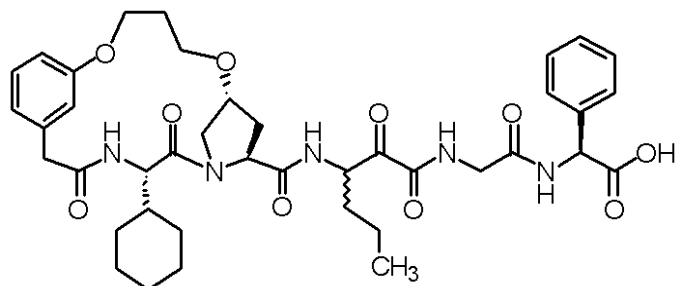
【化 7】



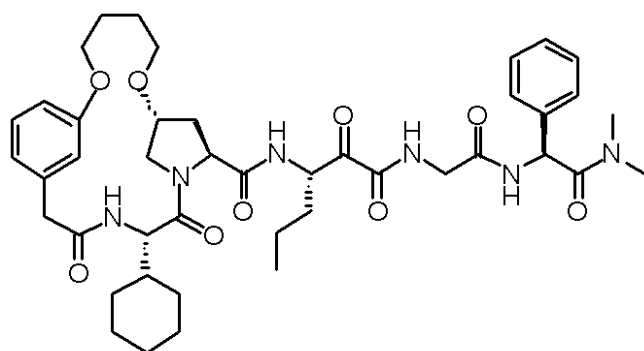
10



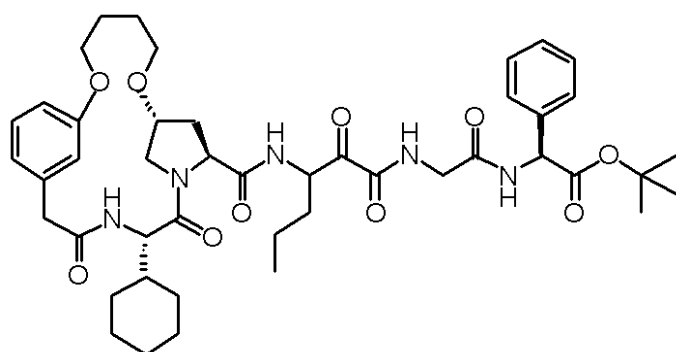
20

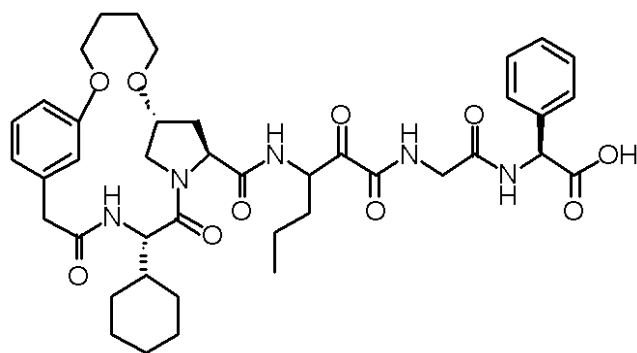


30

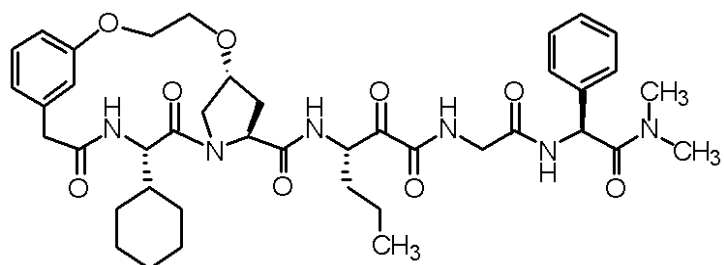


40

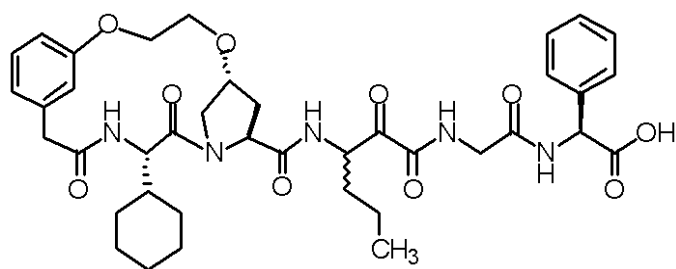




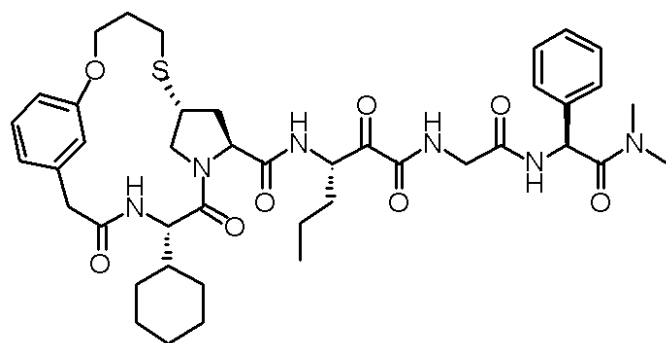
10



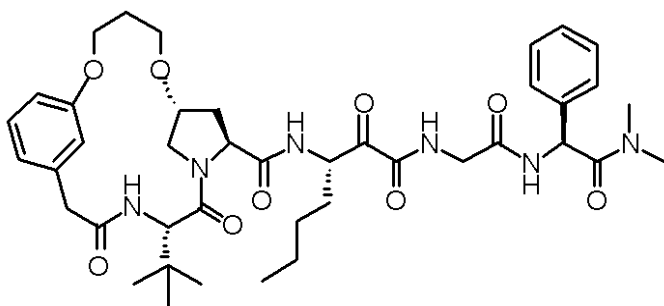
20



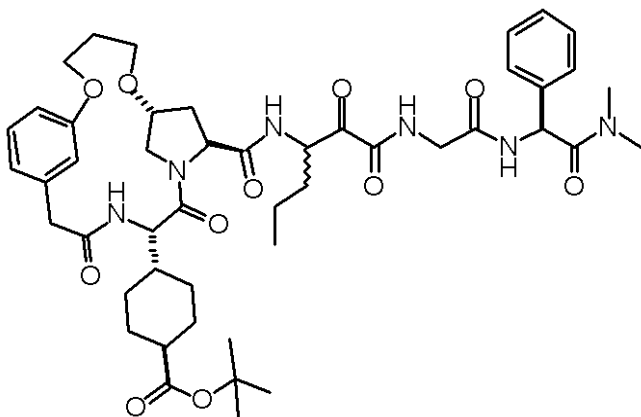
30



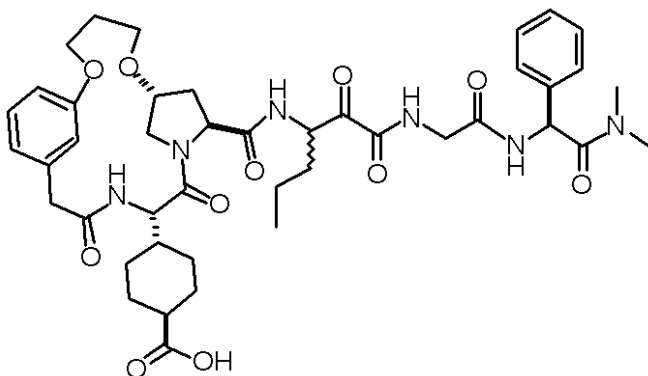
40



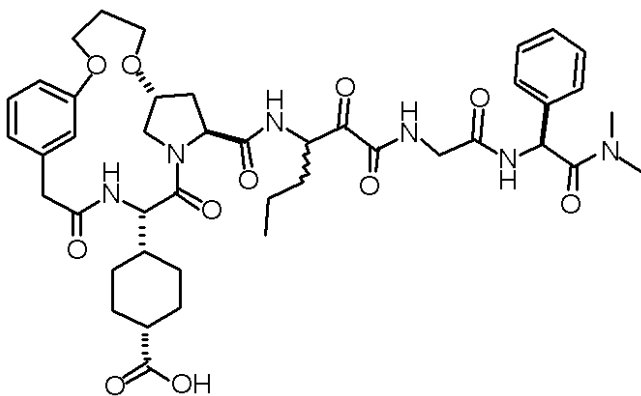
10



20

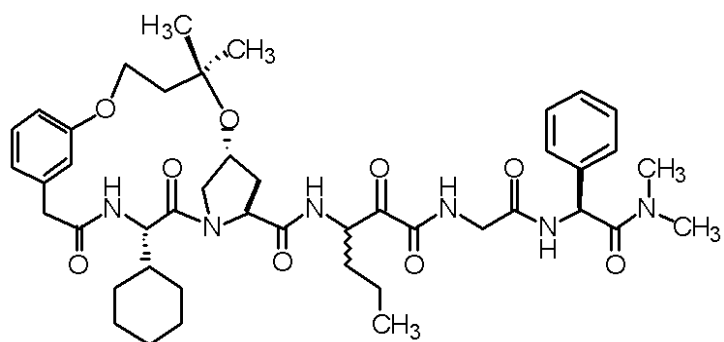


30

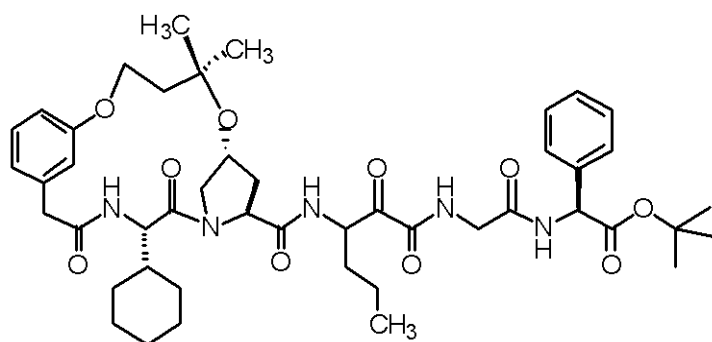


40

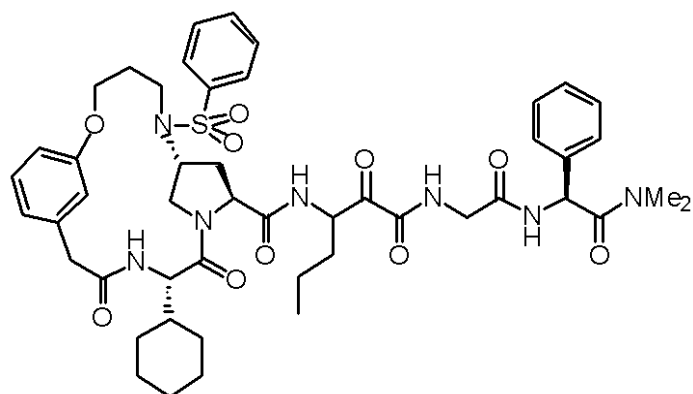




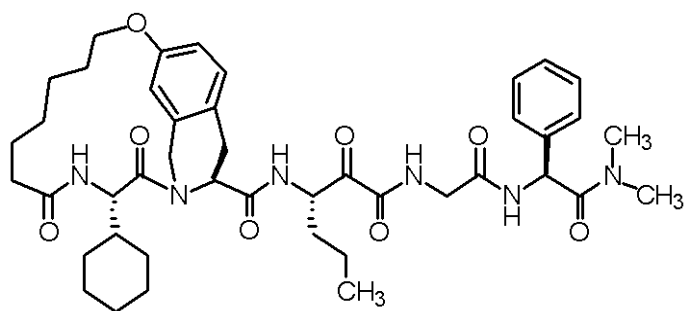
10



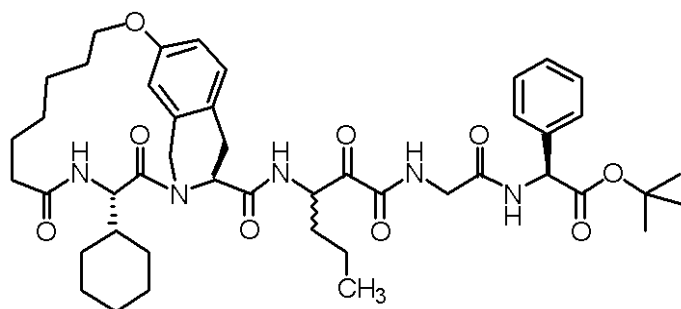
20

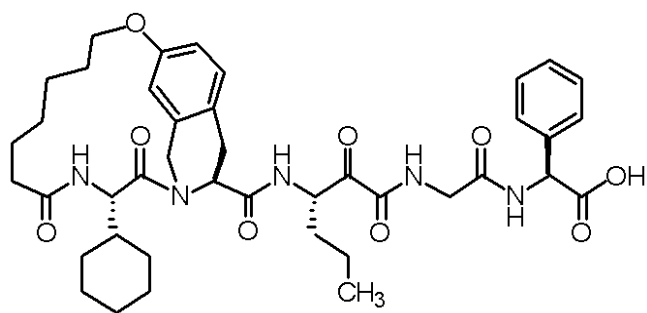


30

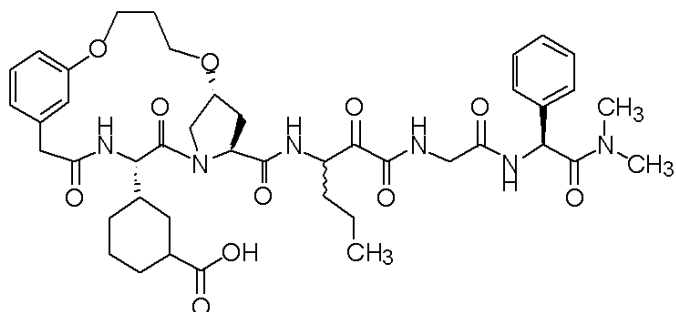


40

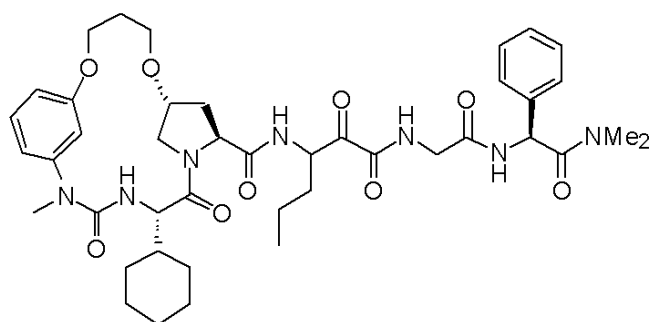




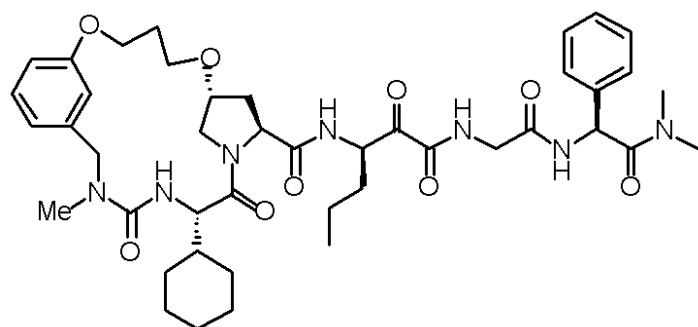
10



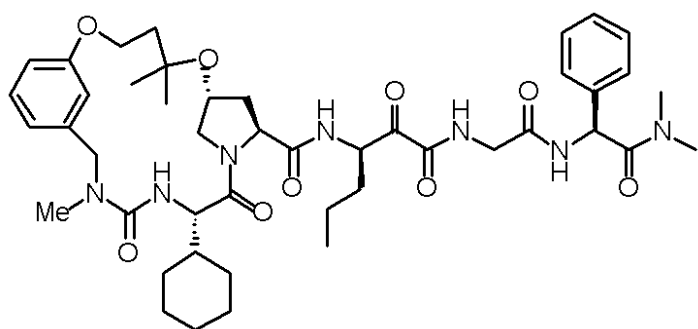
20



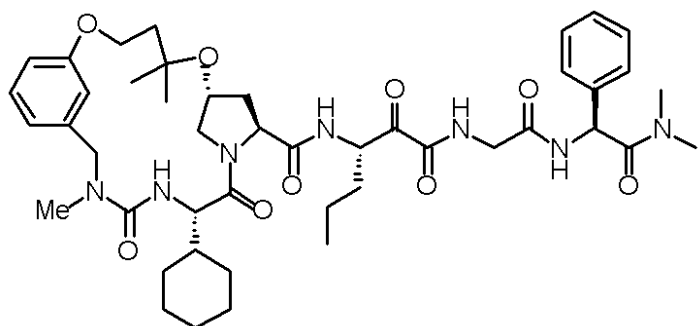
30



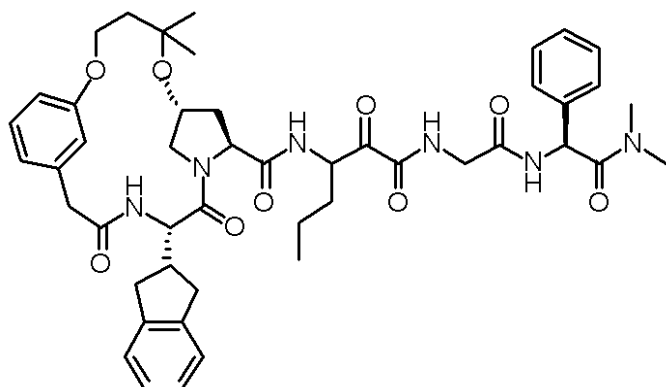
40



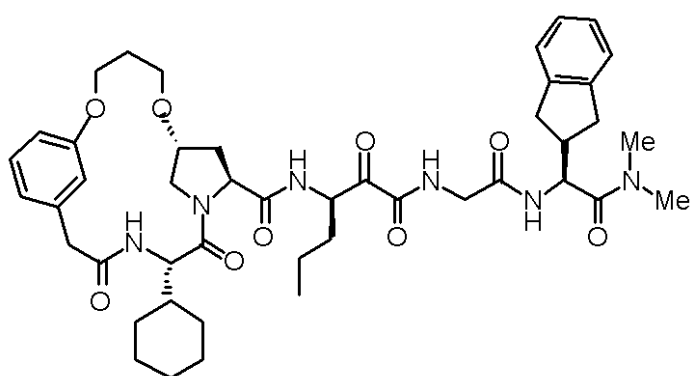
10



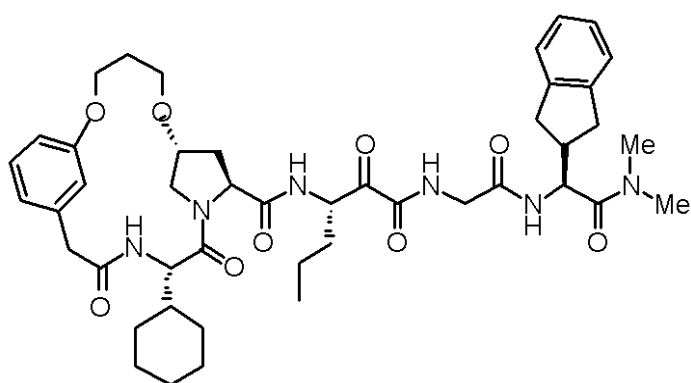
20



30

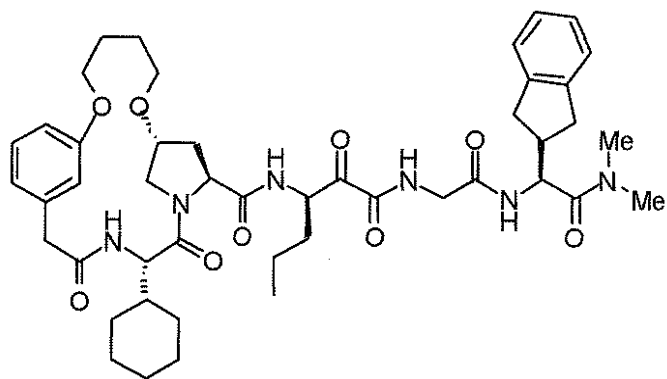


40

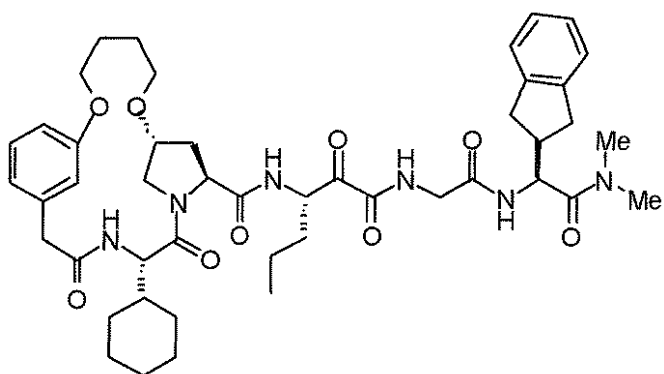


50

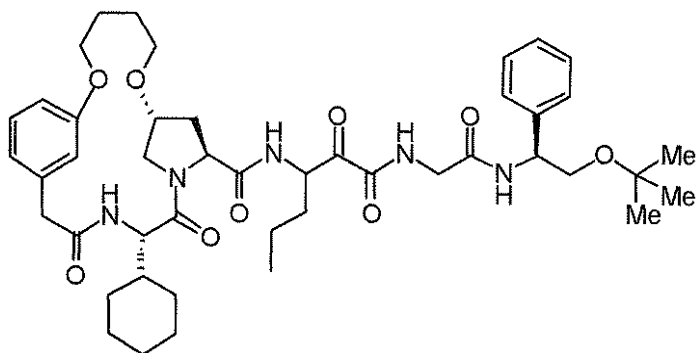
【化 8】



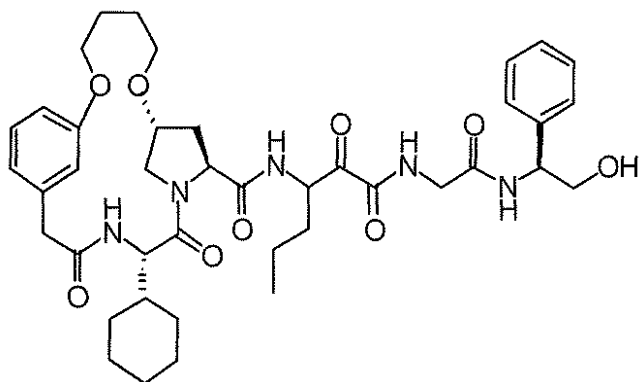
10



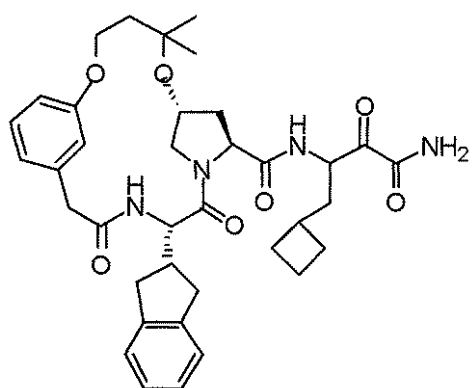
20



30

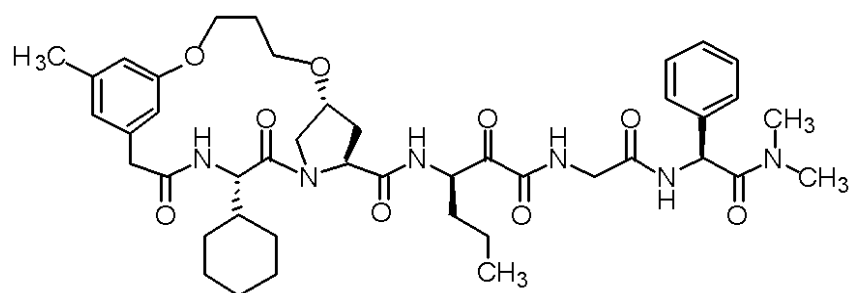


40

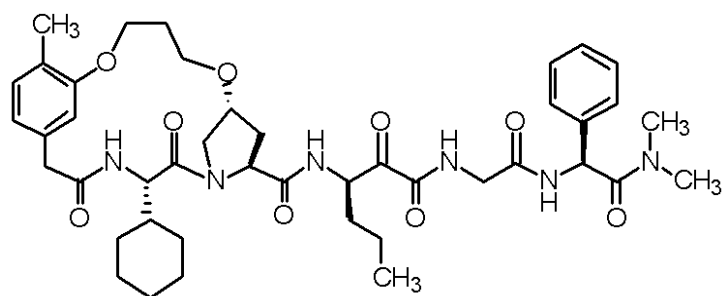
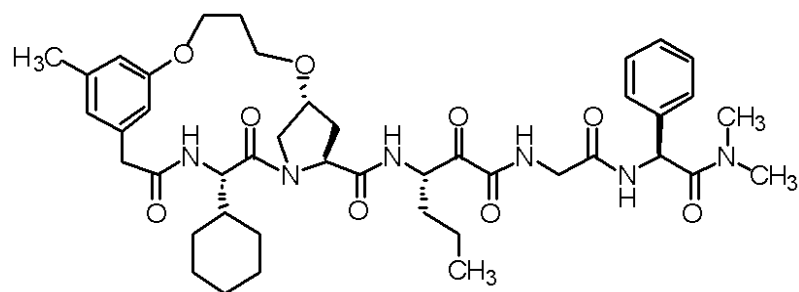


10

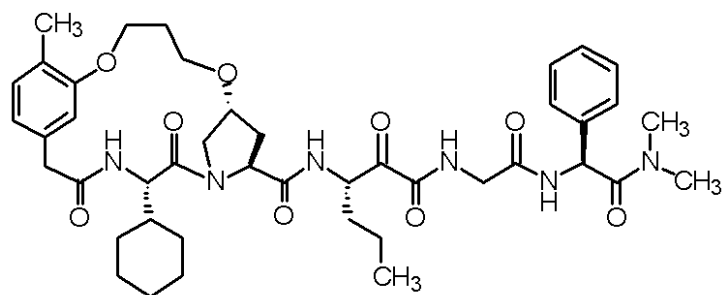
【化 9】



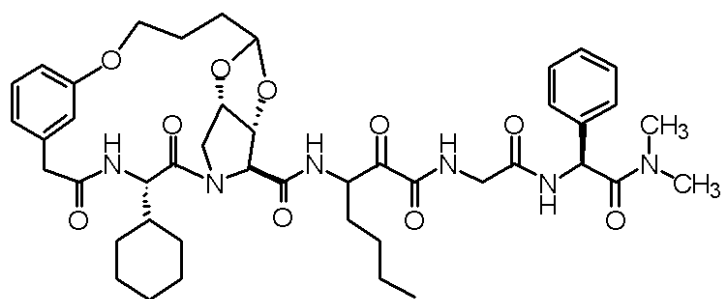
20



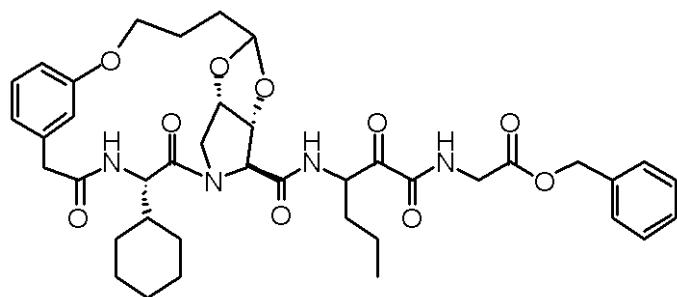
30



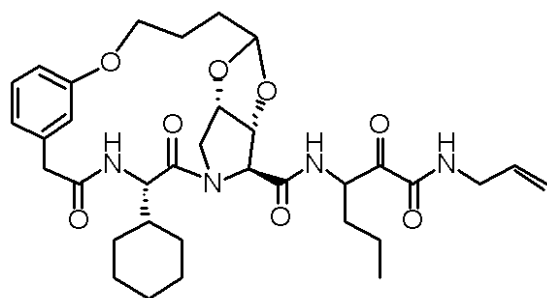
40



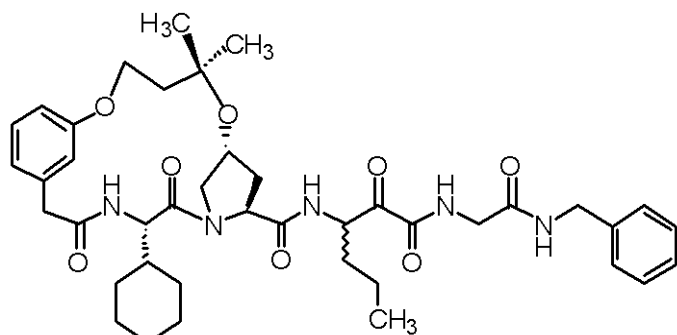
10



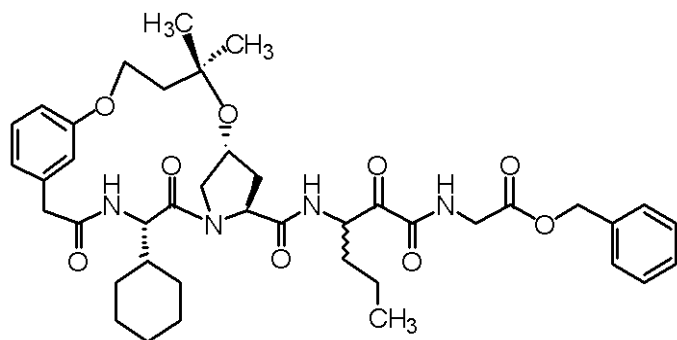
20



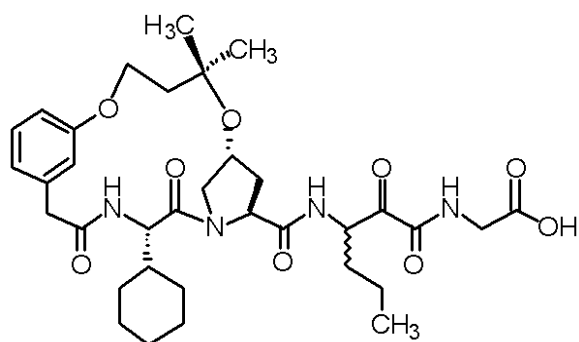
【化 1 0】



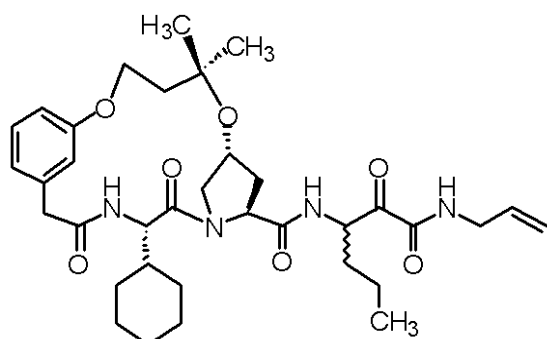
30



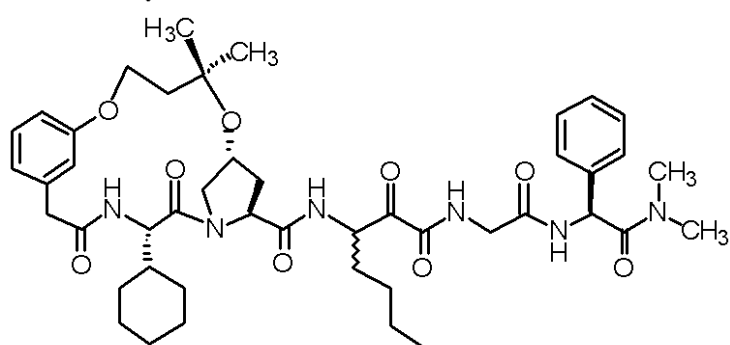
40



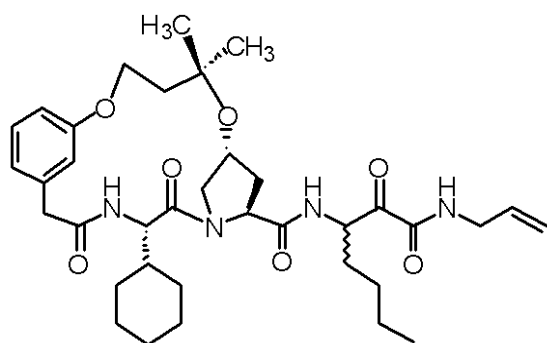
10



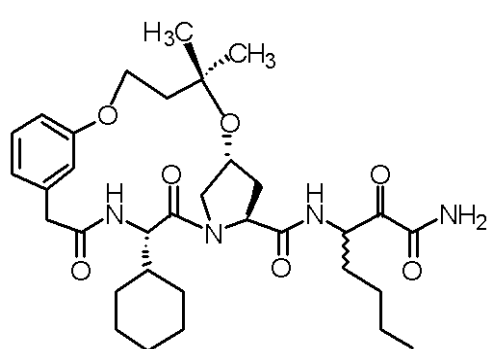
20

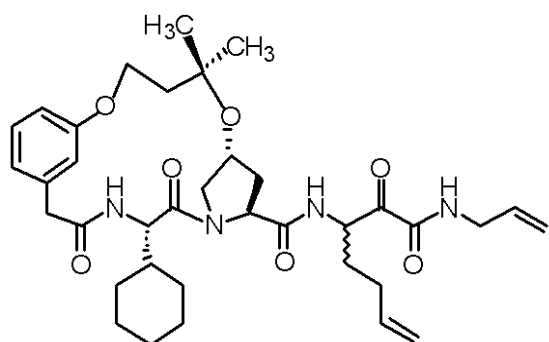


30

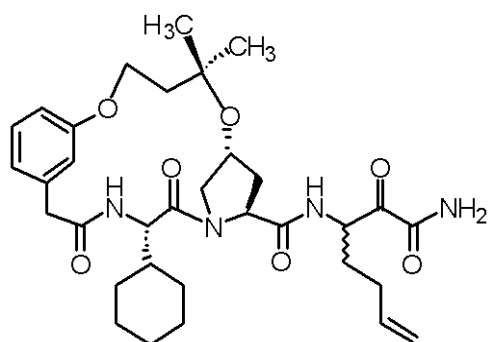


40

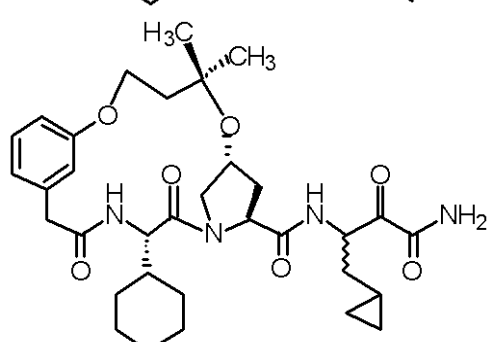




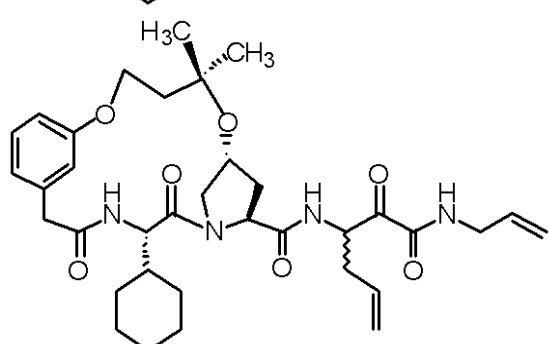
10



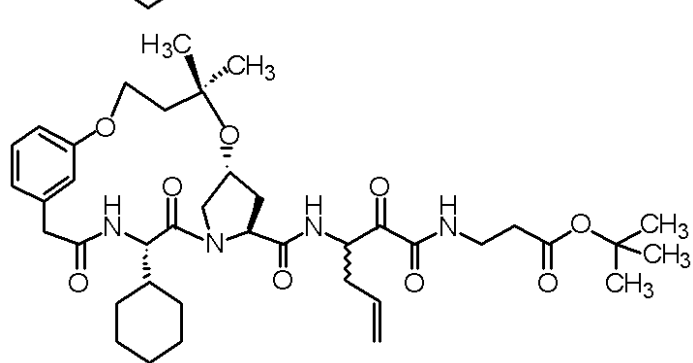
20

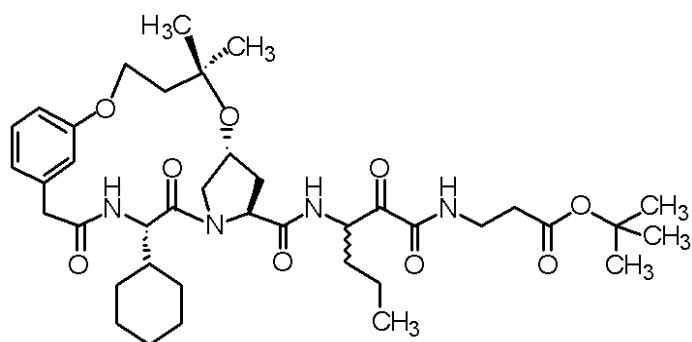


30

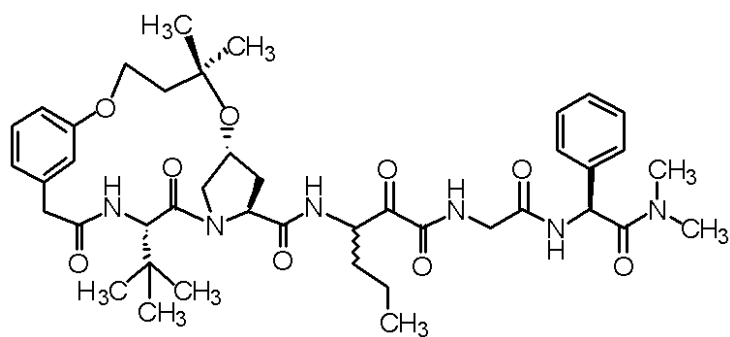


40

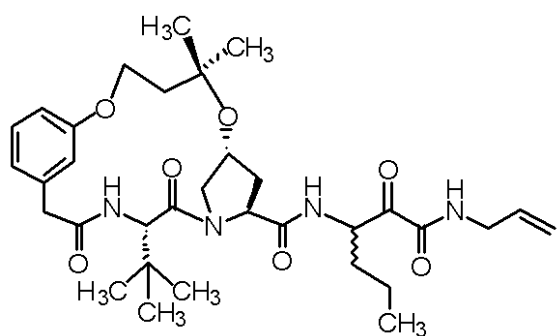




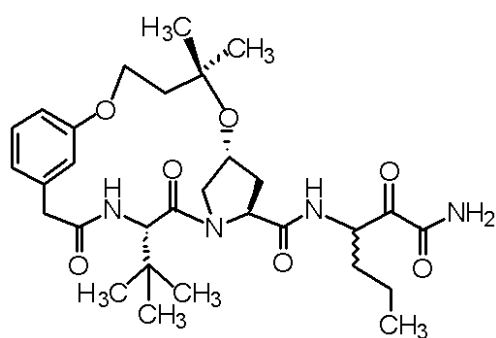
10



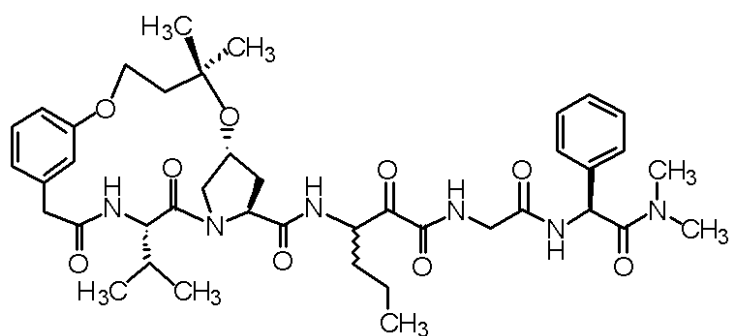
20

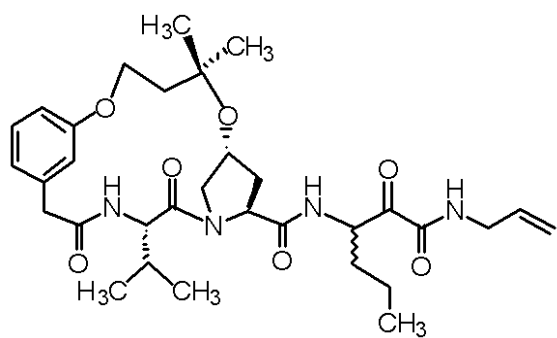


30

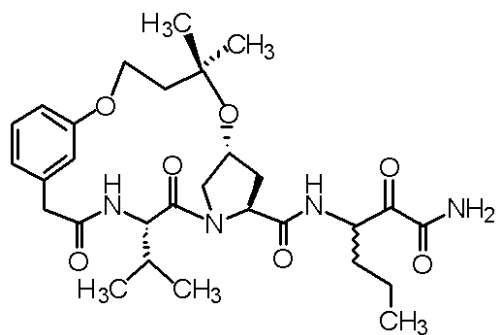


40

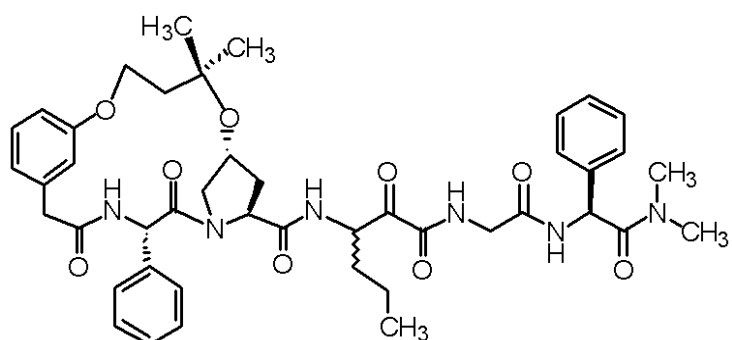




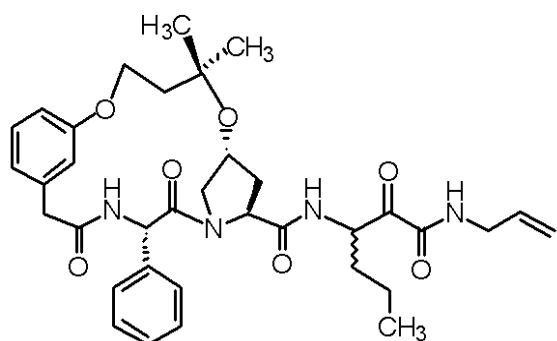
10



20

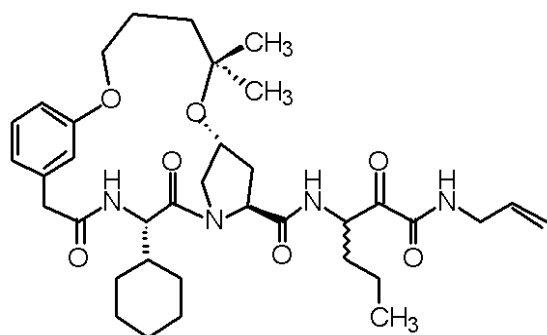


30

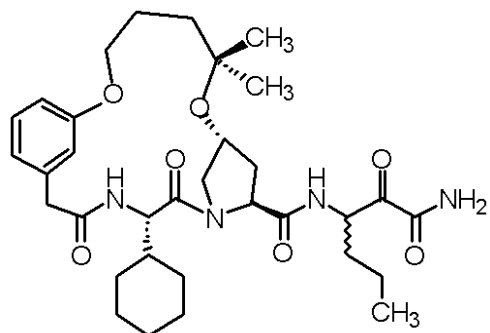


40

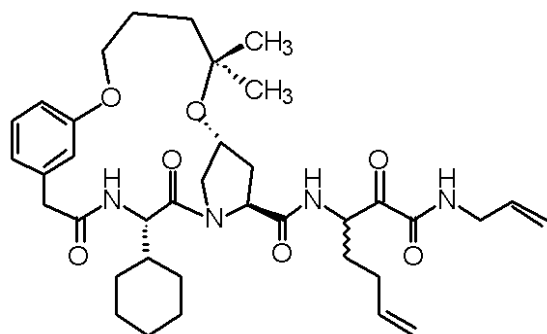




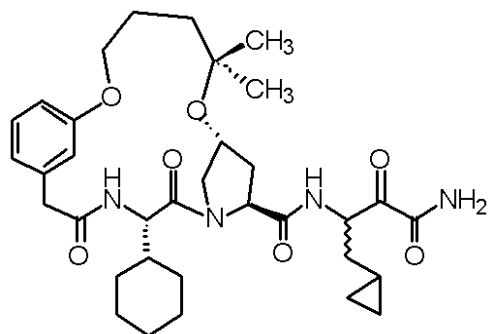
10



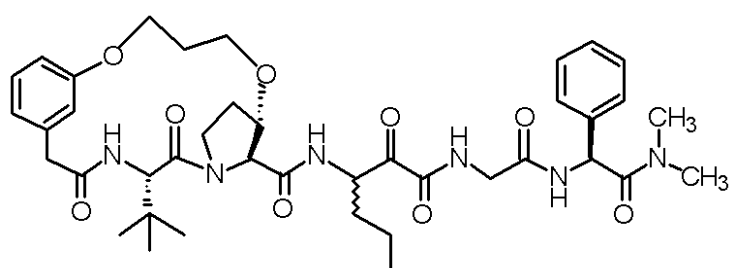
20

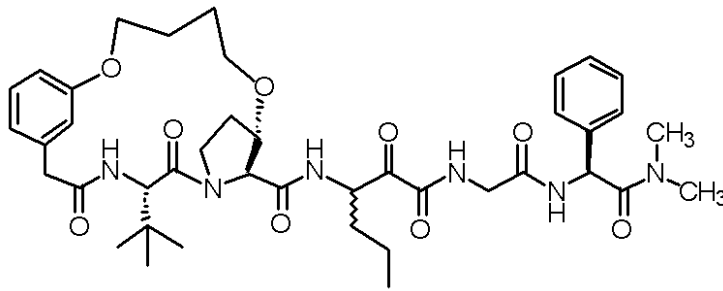


30



40





を有する化合物から選択される化合物。

【請求項 19】

C型肝炎ウイルス(「HCV」)プロテアーゼに関連した疾患を処置するための医薬組成物であって、請求項 18 に記載の 1 種またはそれ以上の化合物の治療有効量および医薬上許容される担体を含む組成物。

【請求項 20】

さらに抗ウイルス剤を含む、請求項 19 記載の医薬組成物。

【請求項 21】

さらにインターフェロンを含む、請求項 19 または請求項 20 記載の医薬組成物。

【請求項 22】

抗ウイルス剤がリバビリンであり、インターフェロンが α -インターフェロンである、請求項 21 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、新規 C型肝炎ウイルス(「HCV」)プロテアーゼ阻害剤、1 種またはそれ以上の上記阻害剤を含む医薬組成物、上記阻害剤の製造方法ならびに C型肝炎および関連疾患を処置するための上記阻害剤の使用方法に関するものである。本発明は、HCV NS3/NS4a セリンプロテアーゼの阻害剤としての新規大環状化合物を具体的に開示する。

【0002】

(背景技術)

C型肝炎ウイルス(HCV)は、非 A 非 B 型肝炎(NANBH)、特に血液関連 NANBH(BB-NANBH)の主たる病原体として関連付けられている(+)-センス一本鎖 RNA ウイルスである(国際公開第 WO 89/04669 号および欧州特許出願公開第 EP 381216 号参照)。NANBH は、他の型のウイルス誘発性肝臓疾患、例えば A 型肝炎ウイルス(HAV)、B 型肝炎ウイルス(HBV)、デルタ型肝炎ウイルス(HDV)、サイトメガロウイルス(CMV)およびエプスタイン-バールウイルス(EBV)に誘発されるもの、ならびに他の形態の肝臓疾患、例えばアルコール中毒および原発性胆汁性肝硬変とは区別される。

【0003】

近年、ポリペプチドプロセッシングおよびウイルス複製に必要な HCV プロテアーゼが同定され、クローン化され、発現された(例、米国特許第 5712145 号参照)。この約 3000 アミノ酸のポリタンパク質は、アミノ末端からカルボキシ末端へ、ヌクレオキャプシドタンパク質(C)、エンベロープタンパク質(E1 および E2)ならびにいくつかの非構造タンパク質(NS1、2、3、4a、5a および 5b)を含む。NS3 は、HCV ゲノムの約 1893 ヌクレオチドによりコードされる、約 68 kDa のタンパク質であり、2 つの異なるドメイン：(a) N 末端アミノ酸の約 200 個からなるセリンプロテアーゼドメインおよび(b)タンパク質の C 末端の RNA-依存性 ATPase ドメインを有する。NS3 プロテアーゼは、タンパク質配列、全体的三次元構造および触媒機構が類似していることから、キモトリプシンファミリーのメンバーであると考えられている。他のキモトリプシン様酵素は、エラスターゼ、第 Xa 因子、トロンピン、トリプシン、プラス

10

20

30

40

50

ミン、ウロキナーゼ、tPAおよびPSAである。HCV NS3セリンプロテアーゼは、NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5b連結部におけるポリペプチド（ポリタンパク質）のタンパク質分解を担っており、従ってウイルス複製中の4種のウイルスタンパク質の生成を担っている。このため、HCV NS3セリンプロテアーゼは抗ウイルス化学療法にとって魅力的な標的となっている。

【0004】

約6kDaのポリペプチドであるNS4aタンパク質がNS3のセリンプロテアーゼ活性の補因子であることが決定されている。NS3/NS4aセリンプロテアーゼによるNS3/NS4a連結部の自己切断は分子内（すなわち、シス）で生じ、他の切断部位は分子間（すなわち、トランス）でプロセッシングされる。

10

【0005】

HCVプロテアーゼの天然の切断部位の分析により、P1におけるシステインおよびP1'におけるセリンの存在ならびにこれらの残基がNS4a/NS4b、NS4b/NS5aおよびNS5a/NS5b連結部で厳密に保存されていることが明らかにされた。NS3/NS4a連結部は、P1におけるスレオニンおよびP1'におけるセリンを含む。NS3/NS4aでのCys→Thr置換は、この連結部におけるトランスではなくシスのプロセッシングの要件の説明となると想定されている。例えば、Pizzi et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 91:888-892、Failla et al. (1996) Folding & Design 1:35-42参照。NS3/NS4a切断部位はまた、他の部位よりも突然変異誘発に寛容性である。例えばKollykhalov et al. (1994) J. Virol. 68:7525-7533参照。また、切断部位の上流領域における酸性残基が効率的な切断に必要とされることが見出されている。例えば、Komoda et al. (1994) J. Virol. 68:7351-7357参照。

20

【0006】

報告されたHCVプロテアーゼの阻害剤としては、抗酸化剤（国際公開第WO98/14181号参照）、特定のペプチドおよびペプチドアナログ（国際公開第WO98/17679号、Landro et al. (1997) Biochem. 36:9340-9348、Ingallinella et al. (1998) Biochem. 37:8906-8914、Llinas-Brunet et al. (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8:1713-1718参照）、70アミノ酸のポリペプチドであるエグリンCに基いた阻害剤（Martin et al. (1998) Biochem. 37:11459-11468）、ヒト膵臓分泌性トリプシンインヒビター（hPSTI-C3）およびミニボディーレパートリー（MBip）から親和性選択された阻害剤（Dimasi et al. (1997) J. Virol. 71:7461-7469）、cV_HE2（「ラクダ化（camelized）」可変領域抗体フラグメント）（Martin et al. (1997) Protein Eng. 10:607-614）および1-アンチキモトリプシン（ACT）（Elzouki et al. (1997) J. Hepat. 27:42-28）が挙げられる。C型肝炎ウイルスRNAを選択的に破壊するように設計されたリボザイムが近年開示された（BioWorld Today 9(217): 4（1998年11月10日）参照）。

30

【0007】

また、PCT公開、第WO98/17679号（1998年4月30日公開、ヴァーテックス・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド（Vertex Pharmaceuticals Incorporated））、第WO98/22496号（1998年5月28日公開、エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アクチエンゲゼルシャフト（F. Hoffmann-La Roche AG））、および第WO99/07734号（1999年2月18日公開、ベーリンガー・インゲルハイム・カナダ・リミテッド（Boehringer Ingelheim Canada Ltd.））も参照のこと。

40

【0008】

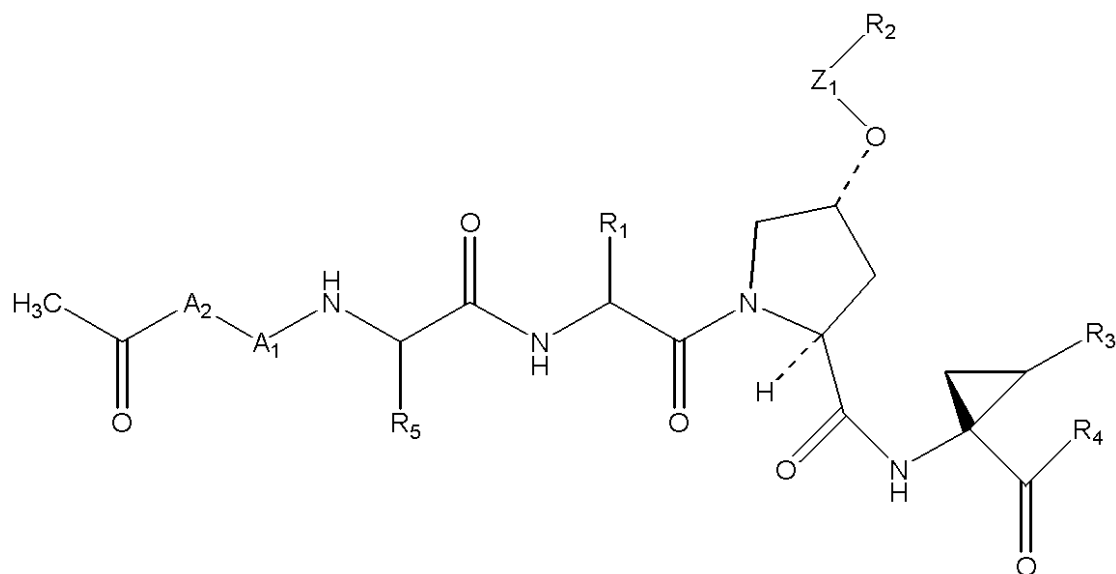
HCVは、肝硬変および肝細胞癌の誘発に関連付けられている。HCV感染に罹患した患者の予後は、現時点では芳しくない。HCV感染は、HCV感染に伴う免疫または緩解の欠如のために、他の形態の肝炎よりも処置が困難である。最新データは、硬変診断後4年目での生存率が50%未満であることを示している。切除可能な限局性肝細胞癌と診断された患者が10～30%の5年生存率を有するのに対し、切除不能な限局性肝細胞癌の患者は5年生存率が1%未満である。

50

【 0 0 0 9 】

また、式：

【 化 2 2 】

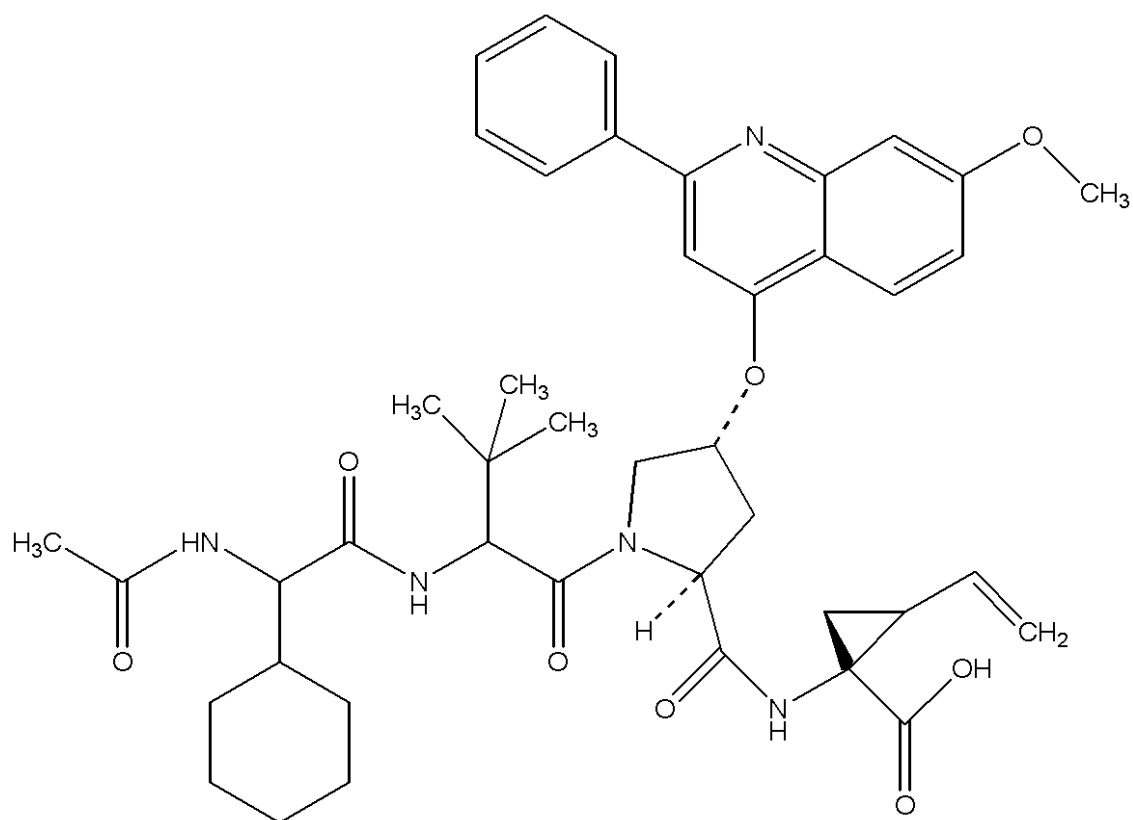


10

で示されるペプチド誘導体を開示する第W O 0 0 / 0 9 5 5 8 号（譲受人：ベーリンガー・インゲルハイム・リミテッド（Boehringer Ingelheim Limited）、2 0 0 0 年 2 月 2 4 日公開）（上式における種々の要素はそこに定義されている）も参照のこと。下式はその系列の化合物の例示である：

20

【 化 2 3 】

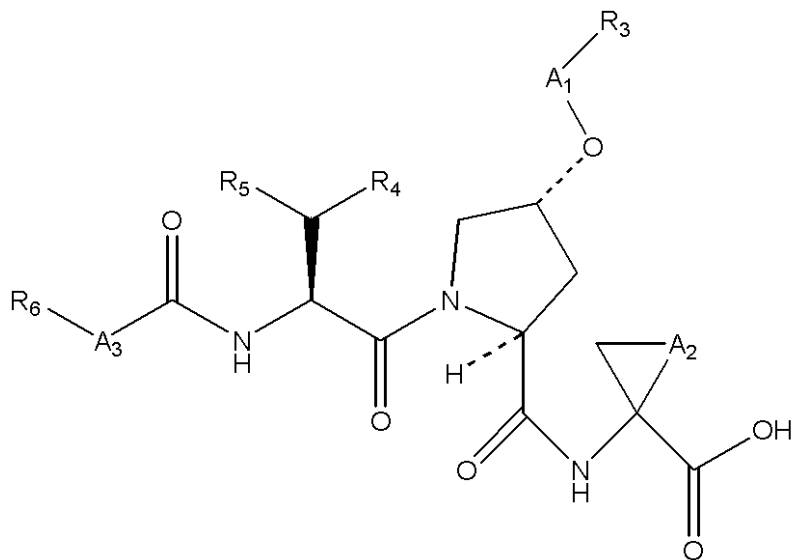


30

40

また、式：

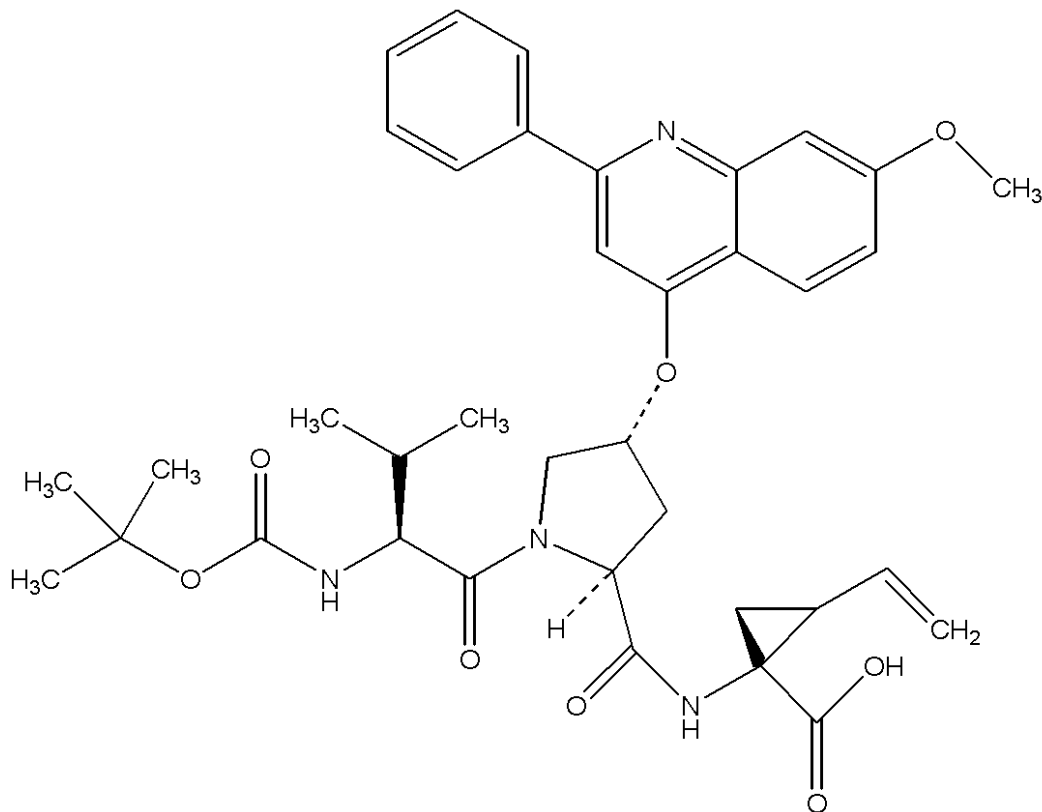
【 化 2 4 】



10

で示されるペプチド誘導体を開示する第W O 0 0 / 0 9 5 4 3 号（譲受人：ベーリンガー・インゲルハイム・リミテッド、2000年2月24日公開）（上式における種々の要素はそこに定義されている）も参照のこと。下式はその系列の化合物の例示である。

【化25】



20

30

40

【0010】

C型肝炎の現行治療法としては、インターフェロン - (I N F) およびリバビリンとインターフェロンとの併用療法が挙げられる。例えば、Beremguer et al. (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110(2):98-112参照。これらの治療法には、低い持続応答率および頻繁な副作用という問題点がある。例えば、Hoofnagle et al. (1997) N. Engl. J. Me d. 336:347参照。現時点では、H C V 感染に利用可能なワクチンは無い。

【0011】

H C V 感染のための新たな処置および治療法が要望されている。従って、本発明の目的は、C型肝炎の一つまたはそれ以上の症状を処置または予防または改善するのに有用な化合

50

物を提供することである。

【 0 0 1 2 】

本発明のさらなる目的は、C型肝炎の一つまたはそれ以上の症状を処置または予防または改善する方法を提供することである。

【 0 0 1 3 】

本発明のさらなる目的は、本明細書に提供される化合物を用いて、セリンプロテアーゼ、特にHCV NS3 / NS4aセリンプロテアーゼの活性を調節する方法を提供することである。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の目的は、本明細書に提供される化合物を用いてHCVポリペプチドのプロセ

10

【 0 0 1 5 】

(発明の概要)

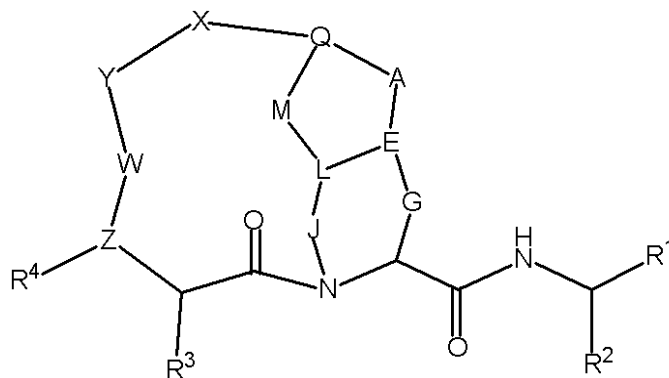
本発明は、その多くの実施態様において、新規クラスのHCVプロテアーゼの大環状阻害剤、1種またはそれ以上の化合物を含む医薬組成物、1種またはそれ以上の該化合物を含む医薬処方物の製造方法、およびC型肝炎の症状の一つまたはそれ以上を処置、予防または改善する方法を提供する。また、HCVポリペプチドとHCVプロテアーゼとの相互作用を調節する方法も提供される。本明細書中に提供される化合物の中で、HCV NS3 / NS4aセリンプロテアーゼ活性を阻害する化合物が好ましい。本明細書中に開示される化合物は、一般的に約3個またはそれ以上のアミノ酸残基および約12個未満のアミノ

20

【 0 0 1 6 】

その主たる実施態様において、本発明は、式I：

【化26】



30

式I

[式中、

XおよびYは、独立して、アルキル、アルキル-アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アリール-ヘテロアリール、アルキル-ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルエーテル、アルキル-アリールエーテル、アリールエーテル、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルキル-アリールアミノ、アルキルスルフィド、アルキル-アリールスルフィド、アリールスルフィド、アルキルスルホン、アルキル-アリールスルホン、アリールスルホン、アルキル-アルキルスルホキシド、アルキル-アリールスルホキシド、アルキルアミド、アルキル-アリールアミド、アリールアミド、アルキルスルホンアミド、アルキル-アリールスルホンアミド、アリールスルホンアミド、アルキルウレア、アルキル-アリールウレア、アリールウレア、アルキルカルバメート、アルキル-アリールカルバメート、アリールカルバメート、アルキル-ヒドラジド、アルキル-アリールヒドラジド、アルキルヒドロキシアミド、アルキル-アリールヒドロキシアミド、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアルキルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボ

40

50

ニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル部分またはそれらの組合わせから選択され、ただしXおよびYは、所望により、さらに芳香族、アルキル、アルキル - アリール、ヘテロアルキル、アリール - ヘテロアリール、アルキル - ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキルエーテル、アルキル - アリールエーテル、アルキルスルフィド、アルキル - アリールスルフィド、アルキルスルホン、アルキルアリールスルホン、アルキルアミド、アルキル - アリールアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルアミン、アルキル - アリールアミン、アルキル - アリールスルホンアミド、アルキルウレア、アルキル - アリールウレア、アルキルカルバメートおよびアルキル - アリールカルバメートからなる群より選択される部分により置換され得るものとし、

$R^1 = COR^5$ または $B(OR)_2$ 、ここで $R^5 = H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, COR^7$ 、ここで $R^7 = H, OH, OR^8, CHR^9R^{10}$ または NR^9R^{10} 、ここで R^6, R^8, R^9 および R^{10} は、独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、 $CH(R^{1'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$ 、 $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})CONR^{12}R^{13}$ からなる群より選択され、ここで、 $R^{1'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$ および R' は、独立して、H、アルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、シクロアルキル、アルキル - アリール、アルキル - ヘテロアリール、アリール - アルキルおよびヘテロアルキルからなる群より選択されるものとし、

Z は、O、N または CH から選択され、

W は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そして W が存在する場合、W は $C=O$ 、 $C=S$ または SO_2 から選択され、

Q は存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そして Q が存在する場合、Q は、CH、N、P、 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 (CRR') 、O、NR、S または SO_2 であり、そして Q が存在しない場合、M もまた存在せず、そして A は X に直接結合しているものとし、

A は、O、 CH_2 、 $(CHR)_p$ 、 $(CHR-CHR')$ 、 (CRR') 、NR、S、 SO_2 または結合であり、

E は、CH、N または CR であるか、または A、L または G に向かう二重結合であり、

G は、存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そして G が存在する場合、G は、 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ または (CRR') であり、そして G が存在しない場合、J は存在し、E は、G が結合していた炭素原子に直接結合しており、

J は、存在しなくてもよくまたは存在してもよく、そして J が存在する場合、J は、 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ または (CRR') 、 SO_2 、NH、NR または O であり、そして J が存在しない場合、G は存在し、E は N に直接結合しており、

L は、存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そして L が存在する場合、L は CH、CR、O、S または NR であり、そして L が存在しない場合、M は存在しなくてもよくまたは存在してもよく、そして M が存在し、かつ L が存在しない場合、M は E に直接、独立して結合し、J は E に直接、独立して結合しており、

M は、存在してもよくまたは存在しなくてもよく、そして M が存在する場合、M は、O、NR、S、 SO_2 、 $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 $(CHR-CHR')$ または (CRR') であり、

10

20

30

40

50

p は 0 ~ 6 の数であり、そして

R、R'、R²、R³ および R⁴ は、独立して、H、C₁-C₁₀ アルキル、C₂-C₁₀ アルケニル、C₃-C₈ シクロアルキル、C₃-C₈ ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、酸素、窒素、硫黄またはリン原子（ただし、酸素、窒素、硫黄またはリン原子は 0 ~ 6 の数である）、（シクロアルキル）アルキルおよび（ヘテロシクロアルキル）アルキル（ただし、シクロアルキルは 3 ~ 8 個の炭素原子、および 0 ~ 6 個の酸素、窒素、硫黄またはリン原子を含み、アルキルは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する）、アリール、ヘテロアリール、アルキル-アリール、およびアルキル-ヘテロアリールからなる群より選択され、

10

ただし、上記アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、ヘテロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキル部分は、所望により置換され得、この「置換され」の語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ヒドロキシ、チオ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アミノ、アミド、エステル、カルボン酸、カルバメート、尿素、ケトン、アルデヒド、シアノ、ニトロ、スルホンアミド、スルホキシド、スルホン、スルホニルウレア、ヒドラジドおよびヒドロキサメートからなる群より選択される 1 個またはそれ以上の部分による所望による適切な置換をいうものとする]

で示される大環状化合物を提供する。

特記しない場合、本明細書において用いる技術用語および科学用語は全て、本発明が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を有する。従って、例えば、用語アルキル（アルコキシのアルキル部分を含む）は、1 ~ 8 個、好ましくは 1 ~ 6 個の炭素原子を有する、単一原子の除去により直鎖または分枝鎖飽和炭化水素から誘導される 1 価の基をいう。

20

【0017】

アリール - 6 ~ 14 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個のベンゼノイド環を有する炭素環式基を表し、炭素環式基の全ての利用可能な置換可能芳香族炭素原子が可能な結合点として意図される。好ましいアリール基としては、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルおよびインダニル、特にフェニルおよび置換フェニルが挙げられる。

【0018】

アラルキル - 低級アルキルを介して結合したアリール基を含む部分を表す。

アルキルアリール - アリール基を介して結合した低級アルキルを含む部分を表す。

【0019】

シクロアルキル - 所望により置換されてもよい、3 ~ 8 個、好ましくは 5 または 6 個の炭素原子を有する飽和炭素環式環を表す。

【0020】

複素環 - 下記で定義するヘテロアリール基に加えて、1 個の環または 2 個の縮合環からなる炭素環式環構造を中断する少なくとも 1 個の O、S および / または N 原子を有する飽和および不飽和環式有機基であって、各環が 3 ~ 9 員環であり、非局在化パイ電子を欠く二重結合を有してもよく有しなくてもよく、環構造が 2 ~ 8 個、好ましくは 3 ~ 6 個の炭素原子を有する、例えば 2 - もしくは 3 - ピペリジニル、2 - もしくは 3 - ピペラジニル、2 - もしくは 3 - モルホリニル、または 2 - もしくは 3 - チオモルホリニルである基を表す。

40

【0021】

ハロゲン - フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を表す。

ヘテロアリール - 炭素環式環構造を中断する少なくとも 1 個の O、S および / または N 原子を有し、芳香族特性を与えるのに十分な数の非局在化パイ電子を有する環式有機基であって、芳香族複素環式基が 2 ~ 14 個、好ましくは 4 または 5 個の炭素原子を有し、例えば 2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジル、2 - もしくは 3 - フリル、2 - もしくは 3 - チエニル、2 - 、4 - もしくは 5 - チアゾリル、2 - もしくは 4 - イミダゾリル、2 - 、4

50

- もしくは 5 - ピリミジニル、2 - ピラジニル、または 3 - もしくは 4 - ピリダジニル等である基を表す。好ましいヘテロアリール基は、2 - 、3 - および 4 - ピリジルである。そのようなヘテロアリール基はまた所望により置換されてもよい。

【0022】

また、式 I で示される化合物の互変異性体、鏡像異性体および他の光学異性体、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物も本発明に包含される。

【0023】

本発明のさらなる特徴は、医薬上許容される担体または賦形剤と一緒に有効成分として式 I で示される化合物（またはその塩、溶媒和物もしくは異性体）を含有する医薬組成物である。

10

【0024】

本発明はまた、式 I で示される化合物の製造方法、ならびに例えば HCV および関連疾患のような疾患の処置方法を提供する。これらの処置方法は、上記疾患（単数または複数）に罹患している患者に治療有効量の式 I で示される化合物、または式 I で示される化合物を含有する医薬組成物を投与する工程を包含する。

また、HCV および関連疾患処置用医薬の製造における式 I で示される化合物の使用も開示する。

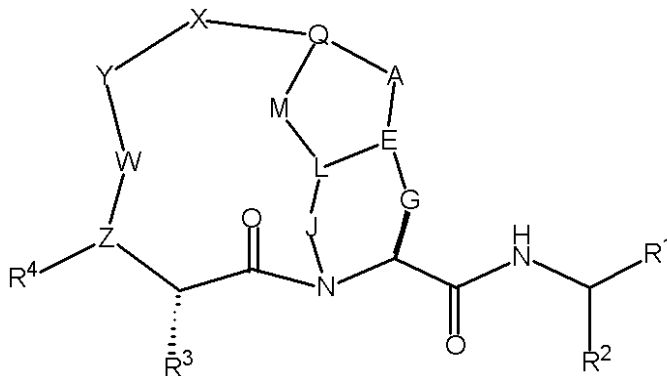
【0025】

（好ましい実施態様の詳細な説明）

1 つの実施態様において、本発明は、HCV プロテアーゼ、特に HCV NS3 / NS4 a セリンプロテアーゼの阻害剤としての式 I で示される化合物を開示する。式 I に包含される化合物の中で、好ましい化合物は、式 II :

20

【化 27】

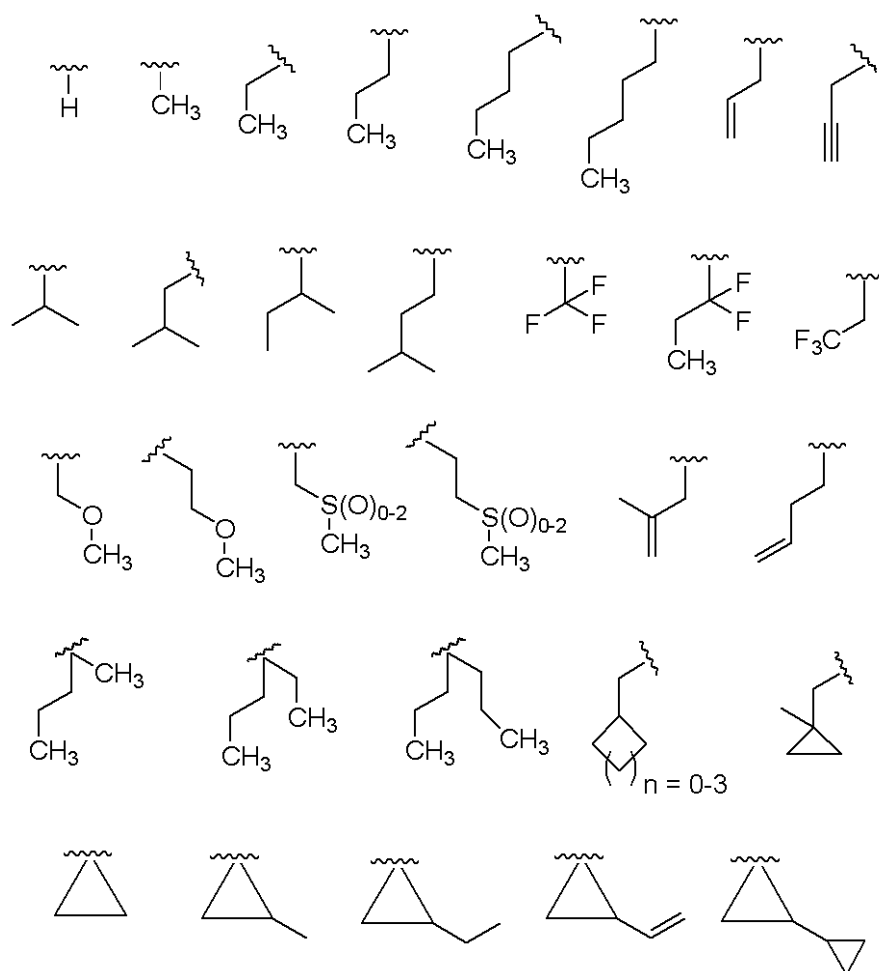


30

式 II

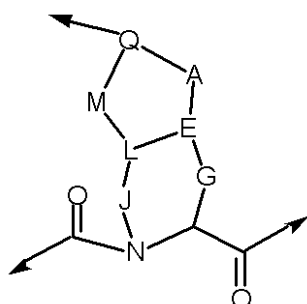
を有するもの、またはその医薬上許容される誘導体であり、種々の定義は上記の通りである。いくつかの好ましい実施態様は、限定するものではないが、上記一般式 I および II における種々の官能基の以下の定義を含む。すなわち、例えば、式 I における R^2 は、以下の部分：

【化 28】



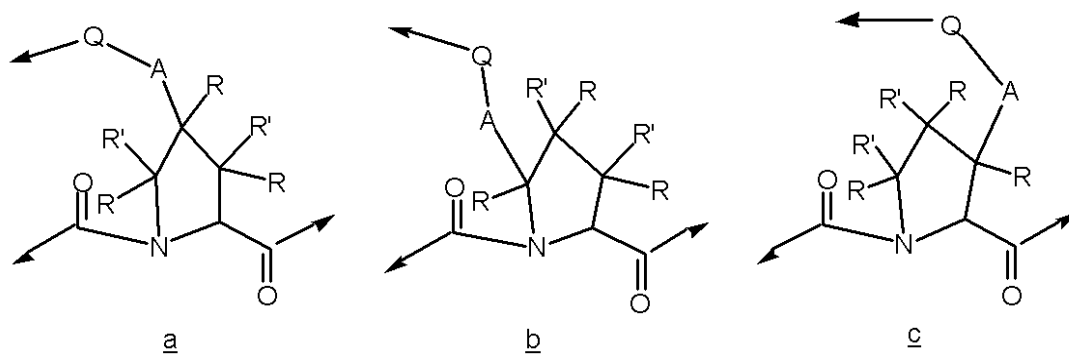
から選択され得る。部分：

【化 2 9】



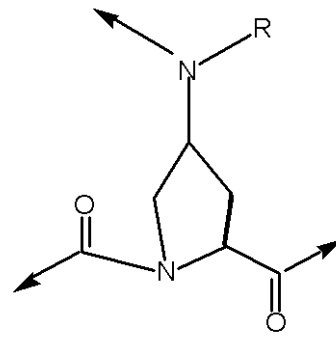
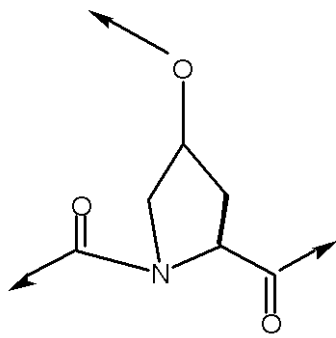
についてのいくつかの好ましい代表例は、例えば、以下の構造 a、b または c :

【化 3 0】

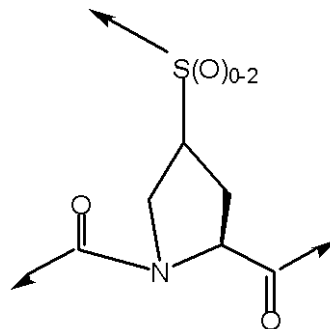
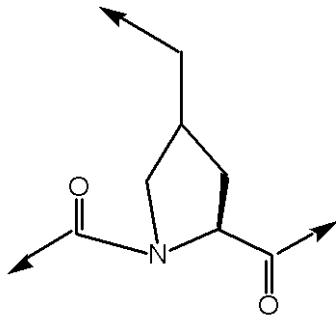


である。構造 a は、以下の非限定的な型の構造：

【化 3 1】



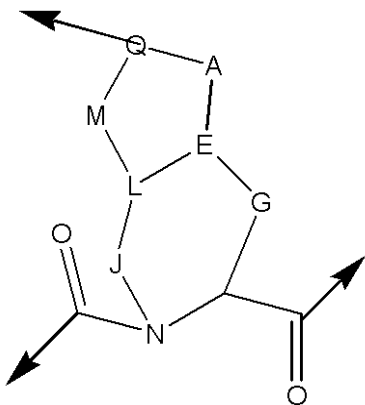
10



20

から選択され得る。他のさらなる好ましい実施態様は、例えば、部分：

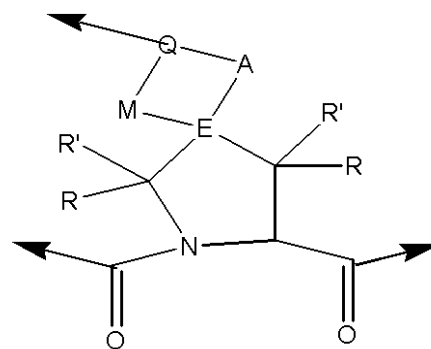
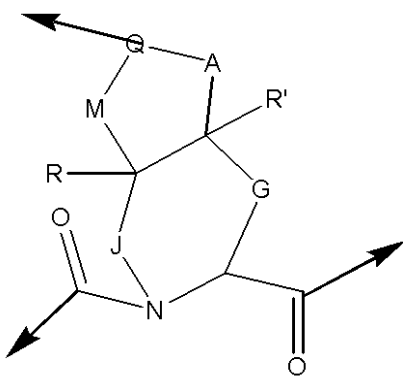
【化 3 2】



30

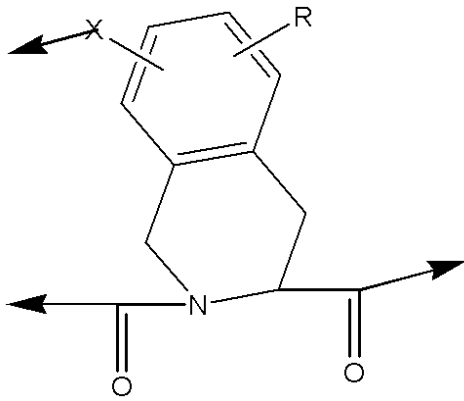
が時には以下の構造である場合であり、ここで種々の位置についての定義は、本節において後に示す化合物の構造において例示される：

【化 3 3】



または

40

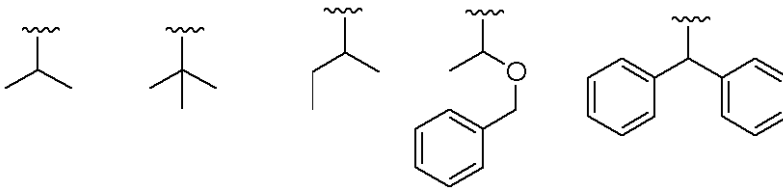


10

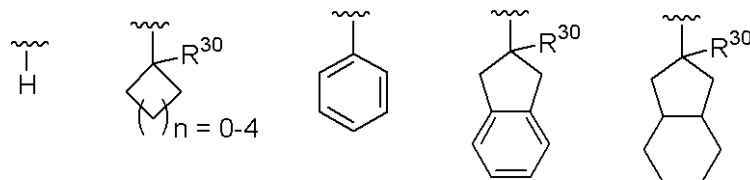
【0026】

いくつかのさらに好ましい化合物において、部分GおよびJは、独立して $(CH_2)_p$ 、 $(CHR)_p$ 、 $(CHR-CHR')_p$ および $(CRR')_p$ から選択され、部分A-E-L-M-Qは2~8個の炭素原子、0~6個のヘテロ原子からなる芳香族環であり、XおよびJは互いに関してオルト、パラまたはメタ位である。他の好ましい実施態様において、式Iにおける R^3 は、以下の構造：

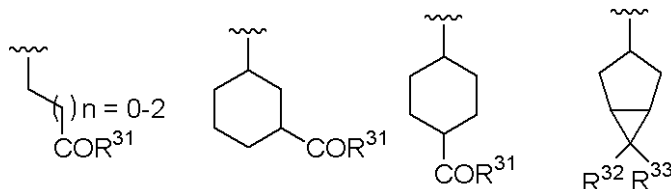
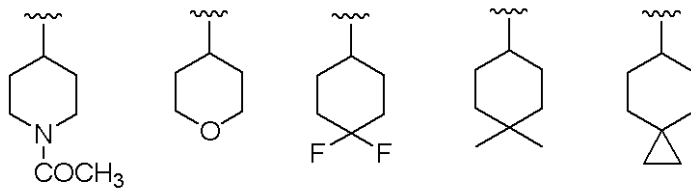
【化34】



20



30



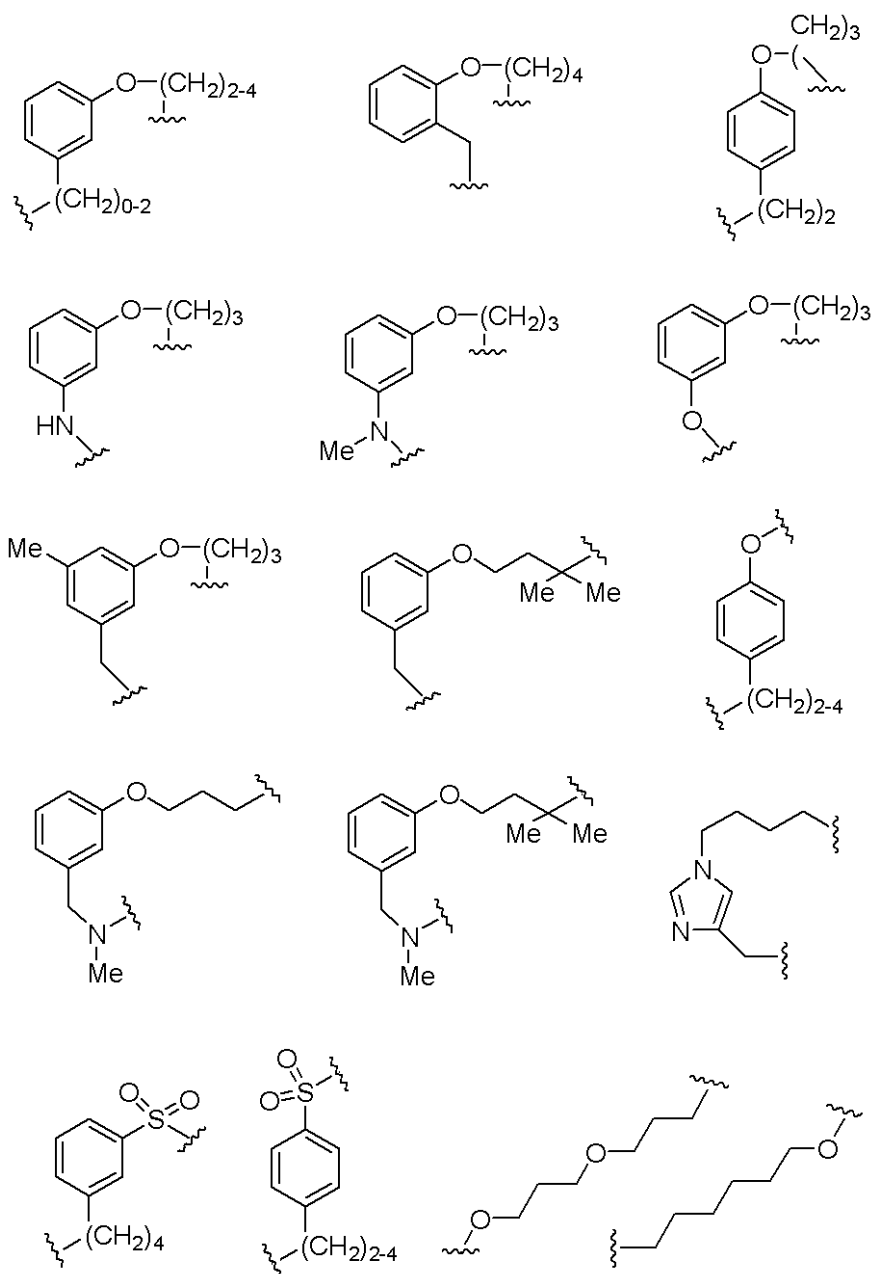
40

[式中、 $R^{30} = H$ 、 CH_3 または他のアルキル基、 $R^{31} = OH$ 、O - アルキル、 NH_2 またはN - アルキル、 R^{32} および R^{33} は、同一または異なり得、独立してH、F、Cl、Br および CH_3 から選択される]

から選択され、

そしてX-Y部分は、下記構造：

【化35】



から選択される。

【 0 0 2 7 】

式 I で表される化合物についての上記の種々の定義のいくつかの追加的なさらなる微細な点は、本願の特許請求の範囲に記載されている。それらはまた、明細書および特許請求の範囲に列挙する種々の化合物によっても表される。そのような微細な点、定義および限定は、本願の発明全体を表すものとして見なされる。

【 0 0 2 8 】

優れた H C V プロテアーゼ阻害活性を示す本発明の代表的な化合物を、それらの活性（n M での K_i 値の範囲）と一緒に下記に列挙する。実施例番号は、本願の下記の部分に記載する実施例における種々の構造についての番号をいう。

表 1 : H C V プロテアーゼ連続アッセイ結果

【表 1】

実施例番号	K i * (nM)
1A	a
1B	b
2	b
3	b
4A	a
4B	b
5	b
6	b
7A	a
7B	b
8	a
9	b
10A	a
10B	b
11	a
12A	a
12B	b
13A	a
13B	b
14	b
15	b
16	b
17	b
18	b

10

20

30

40

【表 2】

19	b
20A	a
20B	b
21	a
22	b
23	a
24	a
25	a
26A	a
26B	a
27A	a
27B	b
28A	a
28B	b
29A	a
29B	b
30	b
31	b
37A	a
37B	a
38A	a
38B	a
39	a
40	a
41	a

10

20

30

40

【表 3】

42	a
43	b
44A	a
44B	a
46	a
53A	a
53B	a
56A	a
56B	a
57A	a
57B	b
58	a
59A	b
59B	b
60	a
61	a
62	a
63	a
64	a
65	b
66A	a
66B	b
67A	a
67B	b
68	b

10

20

30

40

【表 4】

69A	a
69B	b
70A	a
70B	b
71	b
72	b
73	a
74A	a
74B	b
75A	a
75B	b
76	b
77	a
78	a
79	a
80	b
81	a
82	a
83	b
84	a
85	a
86	a
87	a
88	a
89	a

10

20

30

40

【表 5】

90	a
91	a
92	b
93	a
94	a
95	b
96	a
97	a
98	b
99	a
100	a
101	b
102	a
103	a
104	a
105	a
106	a
107	a
108	a
109	a
110	b
111	b

10

20

30

40

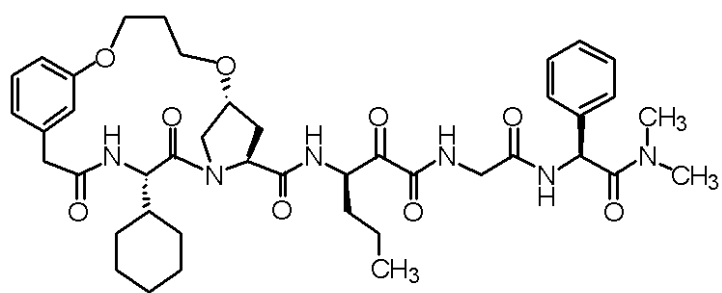
H C V連続アッセイ K i * 範囲 :

カテゴリー b = 1 ~ 1 0 0 n M、カテゴリー a = 1 0 1 n M ~ 1 0 0 μ M

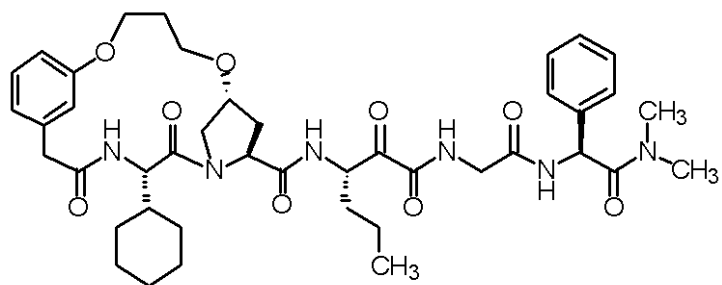
【 0 0 2 9 】

本発明の化合物および種々の型の本発明の化合物の合成方法を下記に列挙し、次いで概説し、例示的な実施例を記載する。

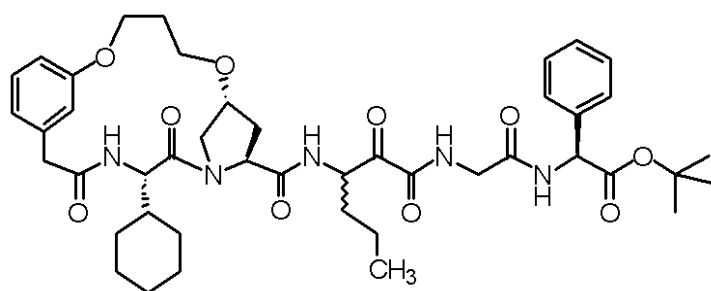
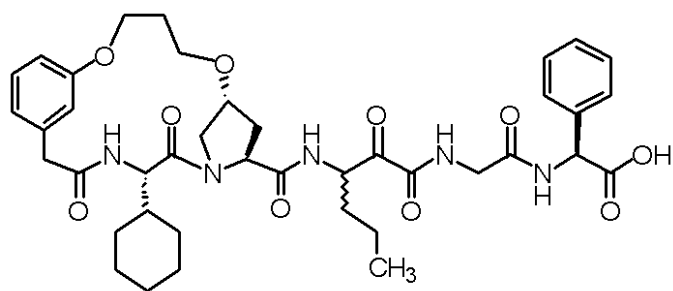
【 化 3 6 】

**1A**

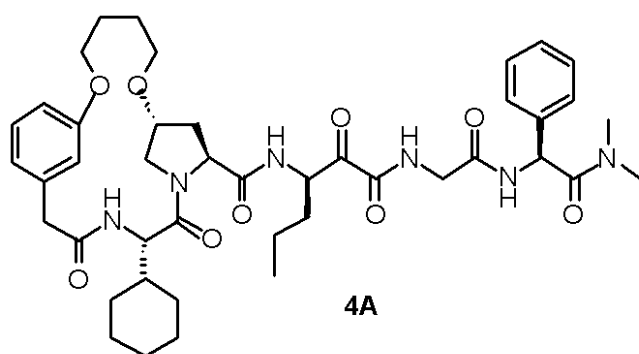
10

**1B**

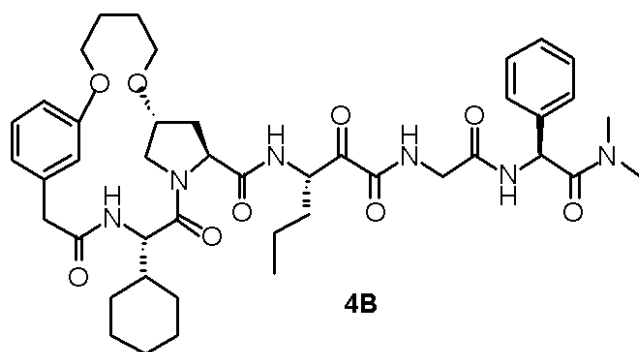
20

**2****3**

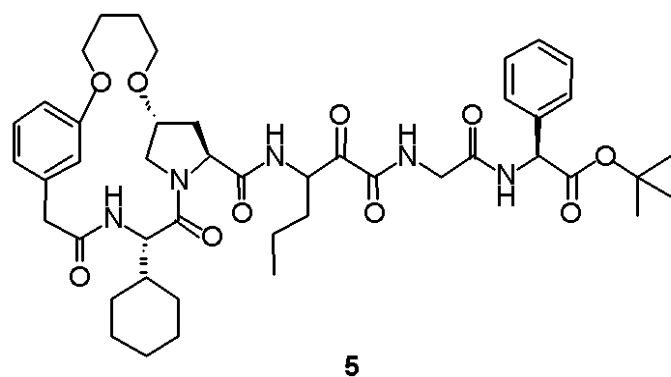
30



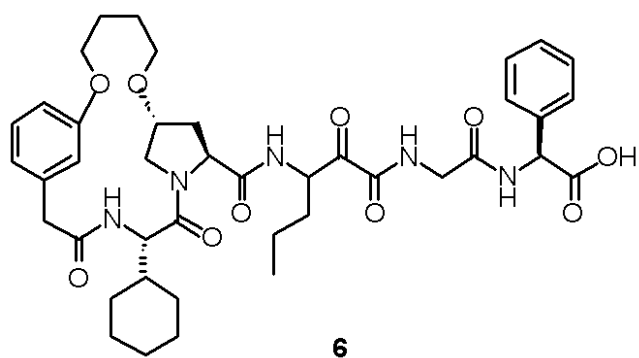
10



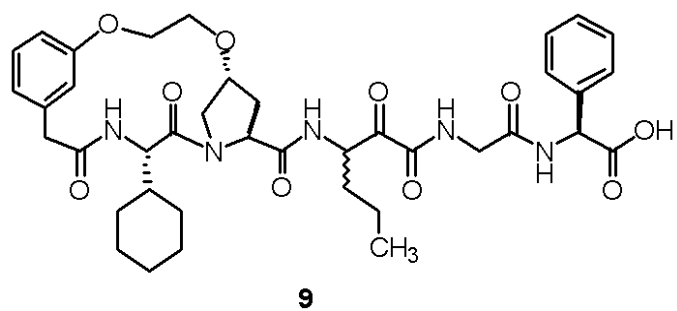
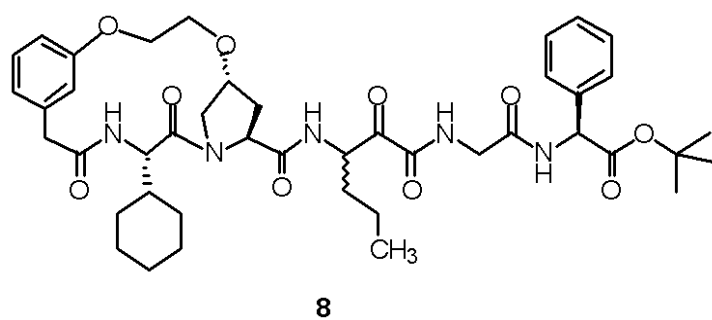
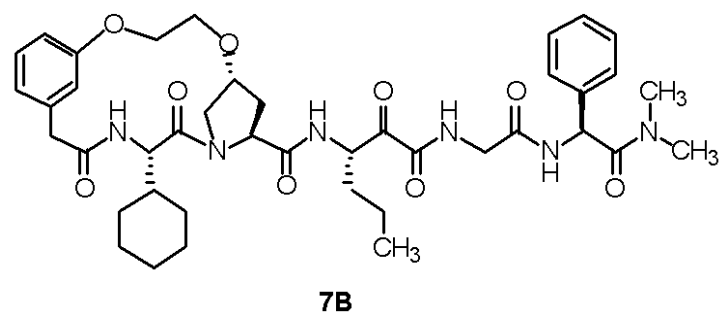
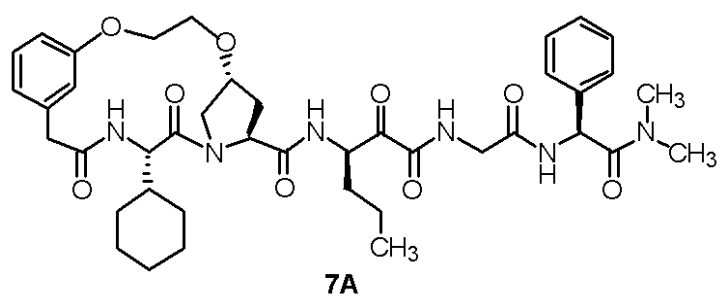
20



30



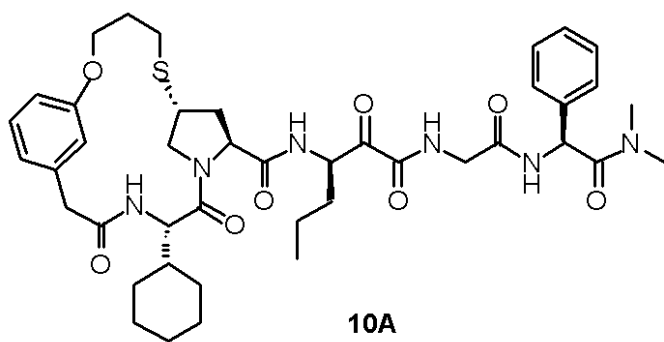
40



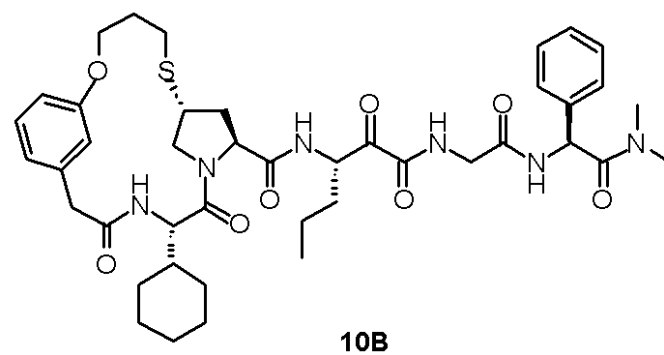
10

20

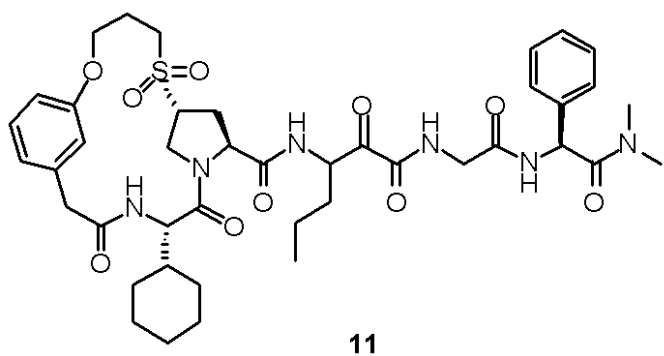
30



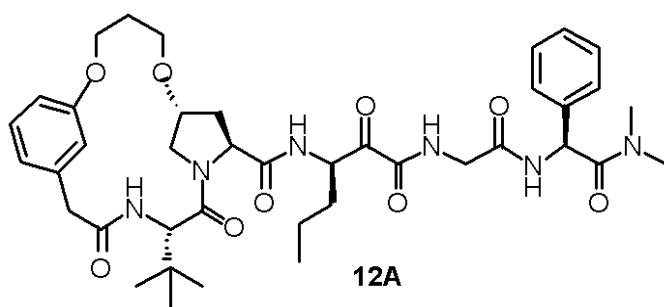
10



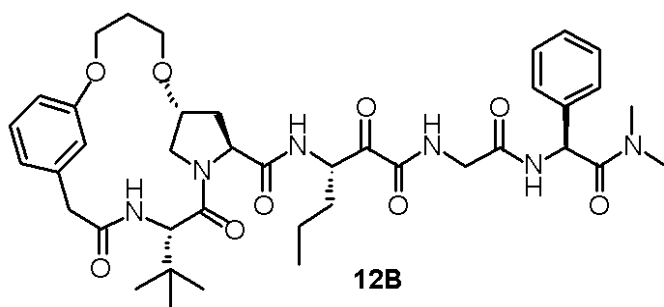
20



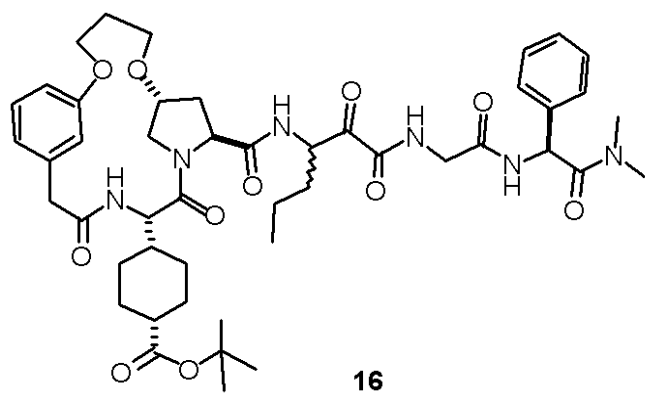
30



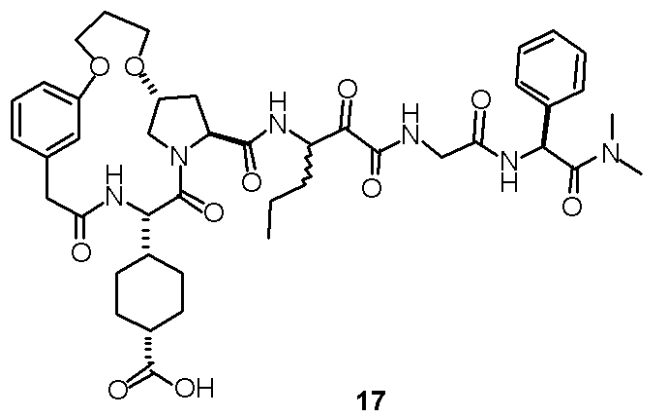
40



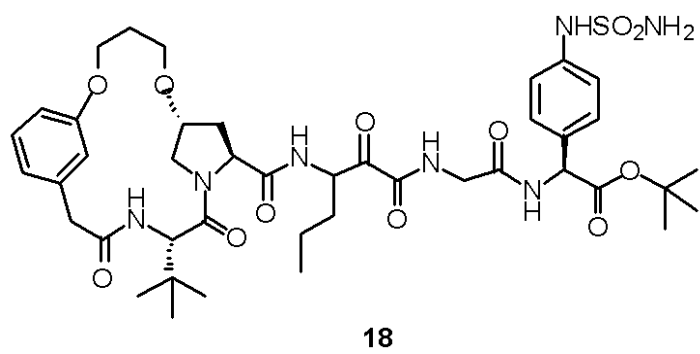




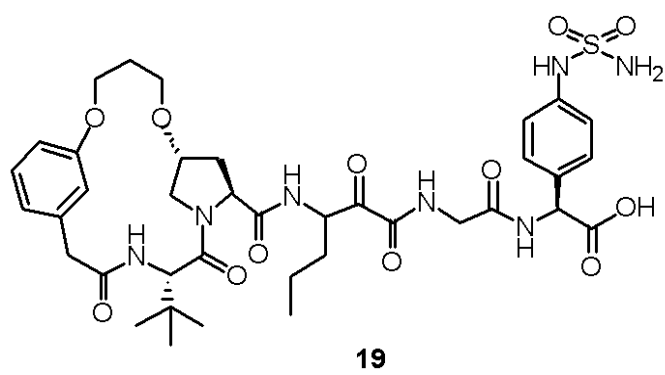
10



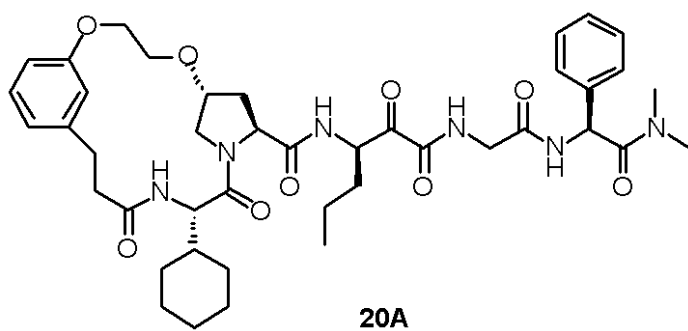
20



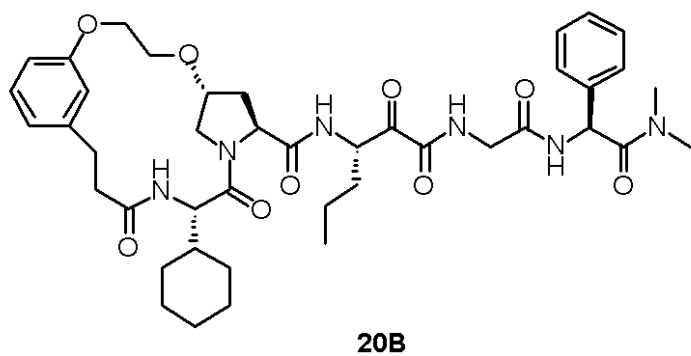
30



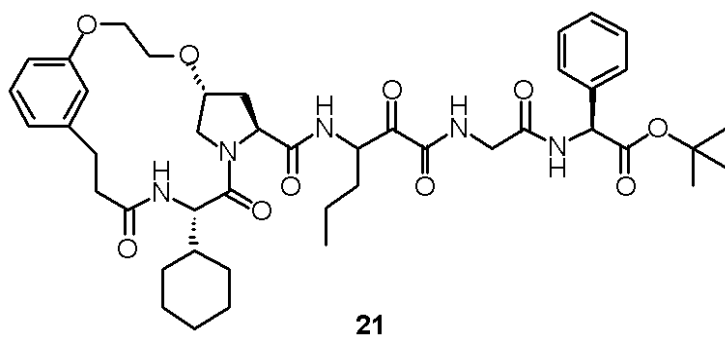
40



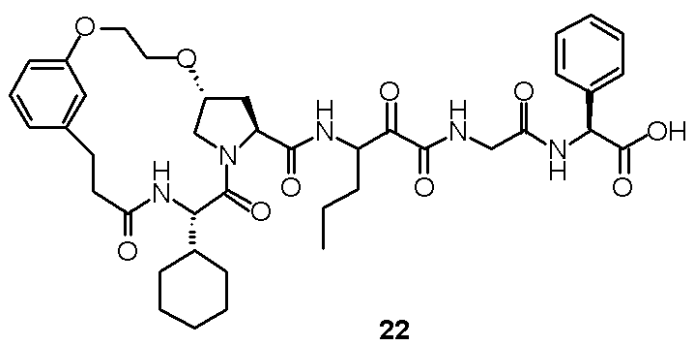
10



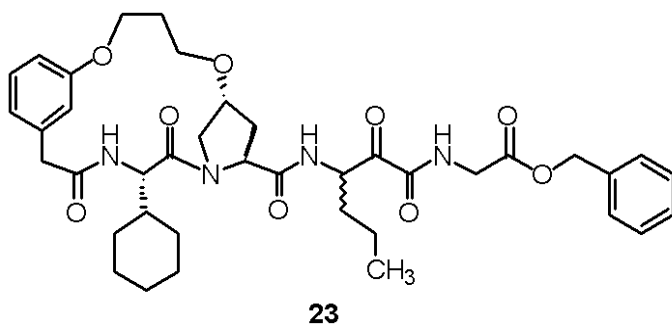
20



30

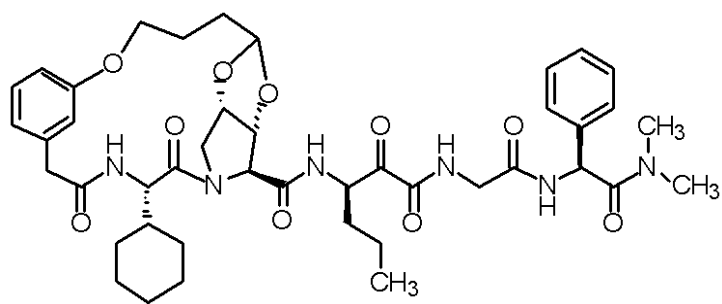


40

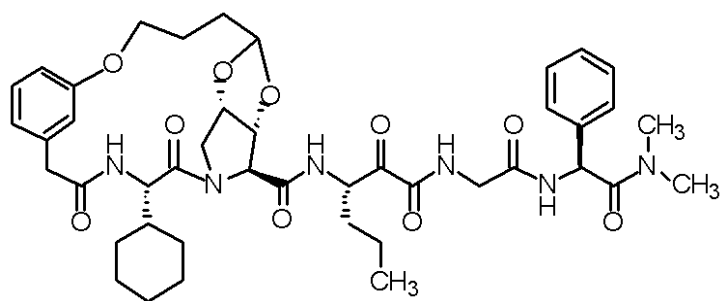




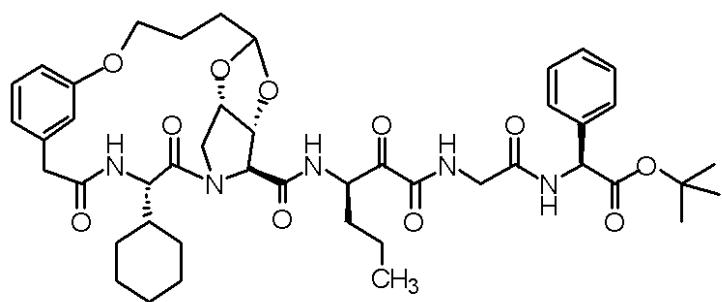
30

**27A**

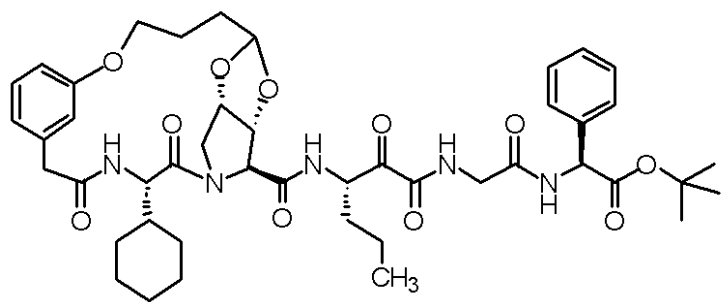
10

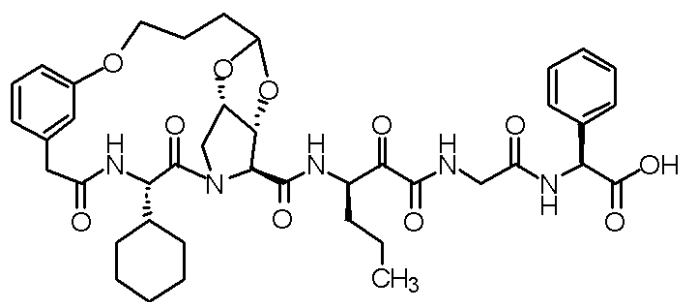
**27B**

20

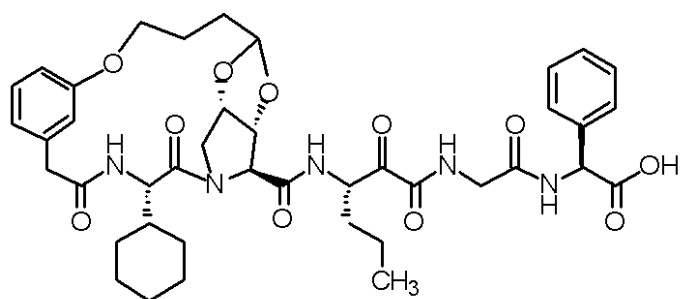
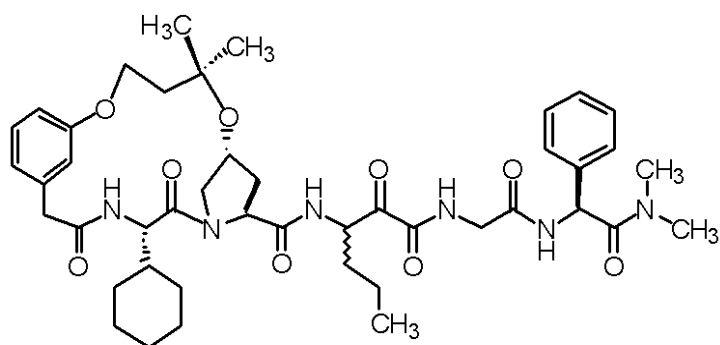
**28A**

30

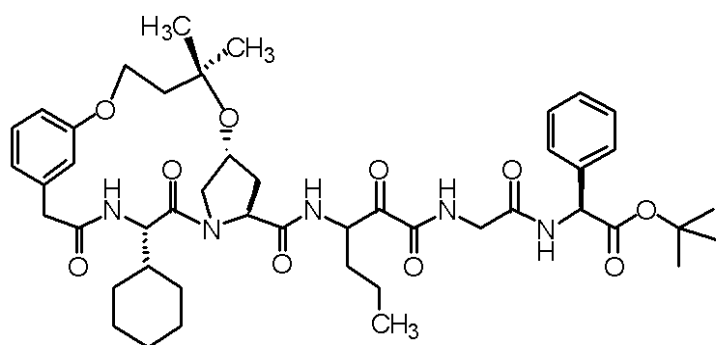
**28B**

**29A**

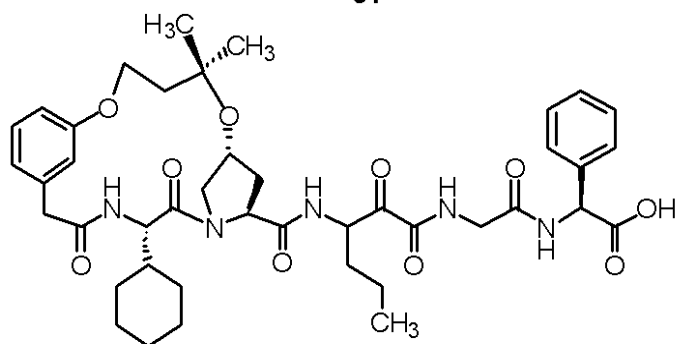
10

**29B****30**

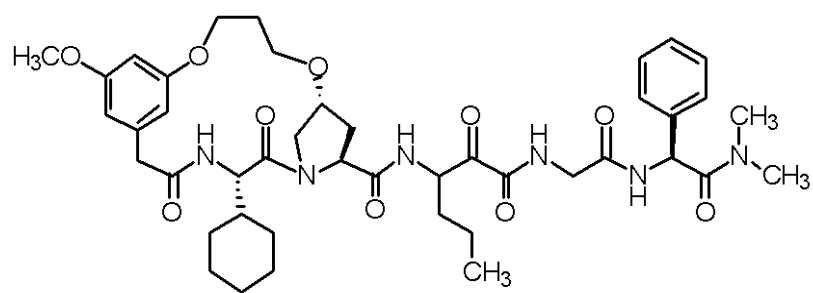
20

**31**

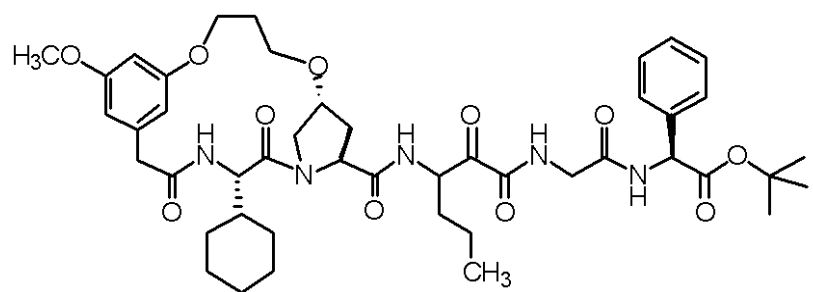
30

**32**

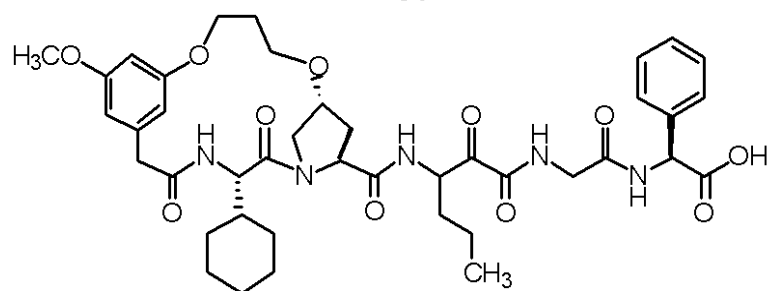
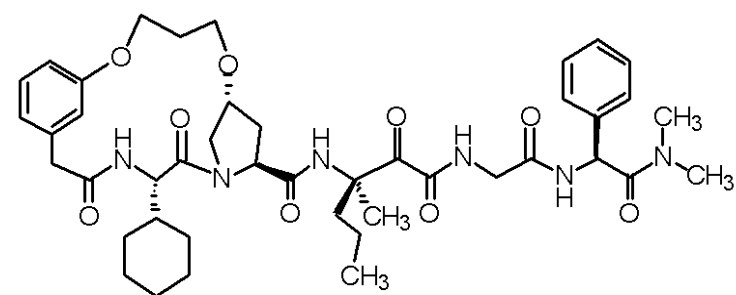
40

**33**

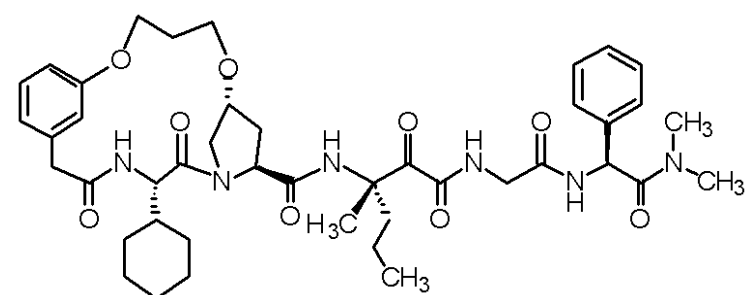
10

**34**

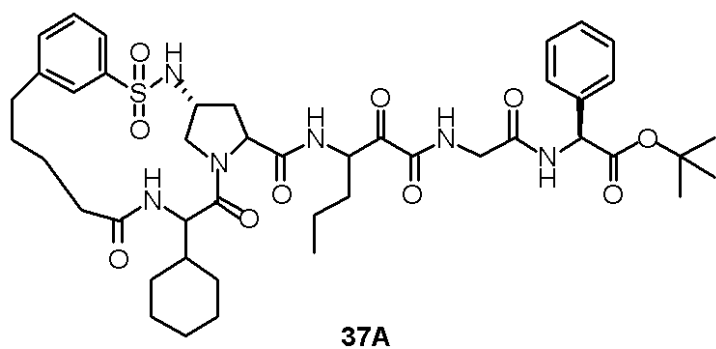
20

**35****36A**

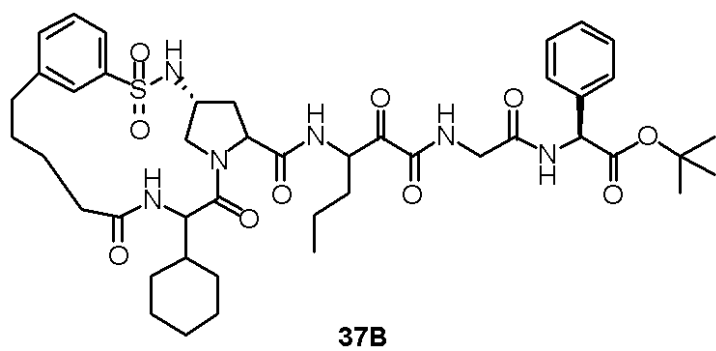
30

**36B**

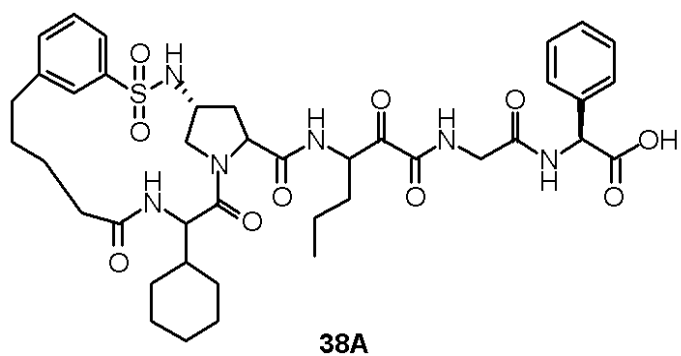
40



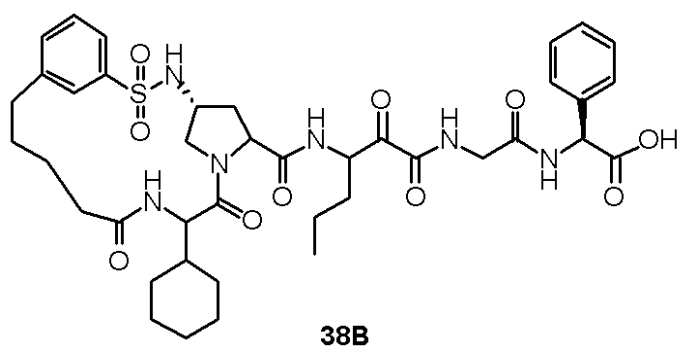
10



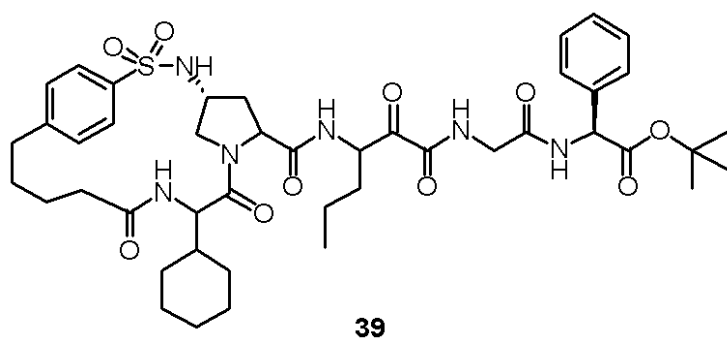
20

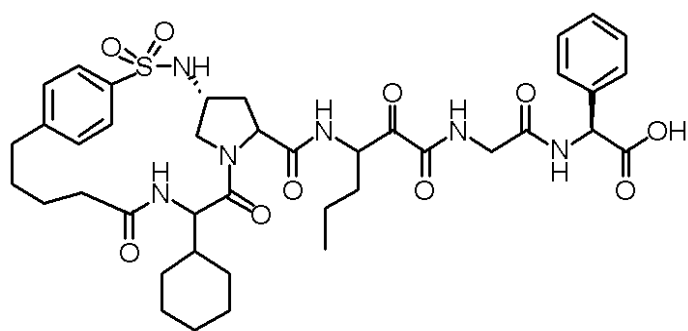


30



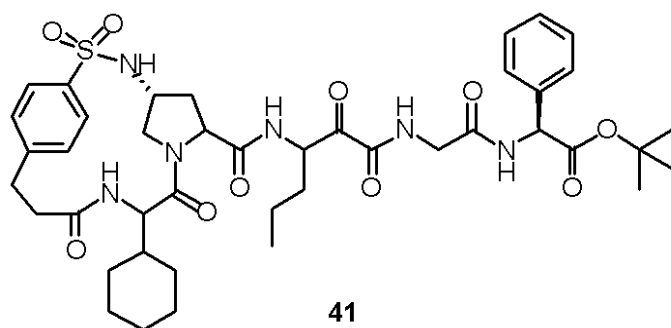
40





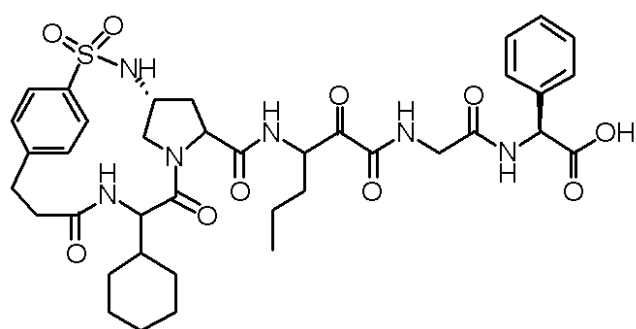
40

10



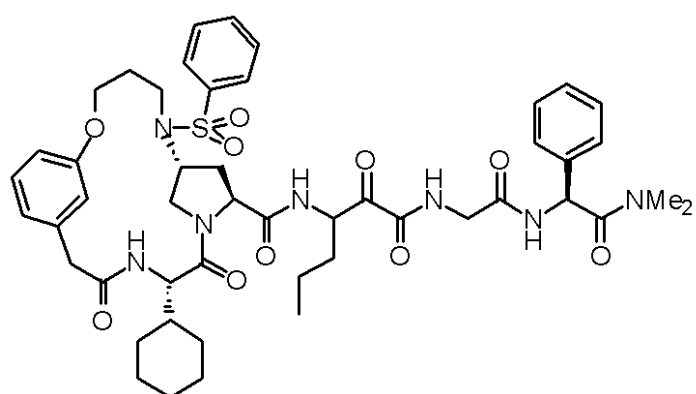
41

20



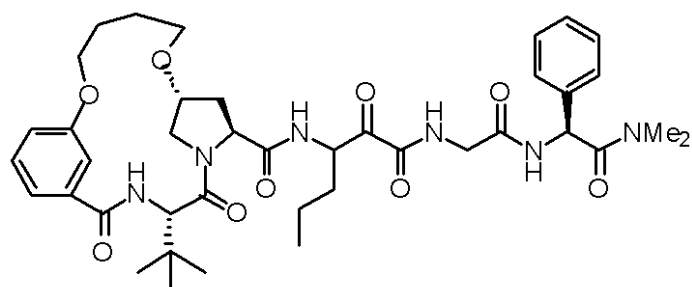
42

30

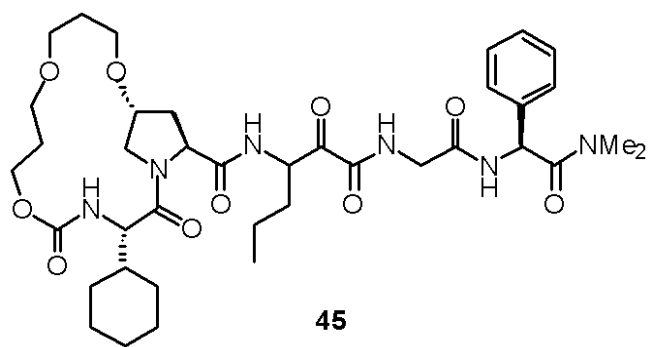


43

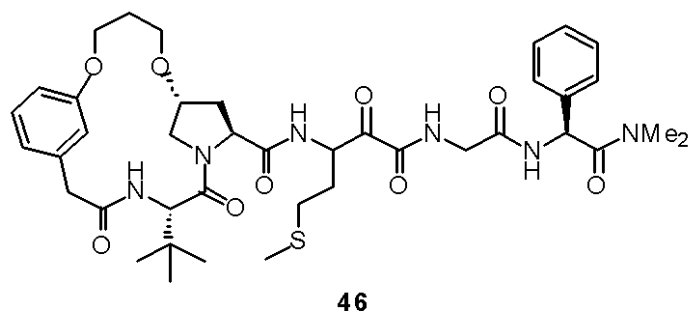
40



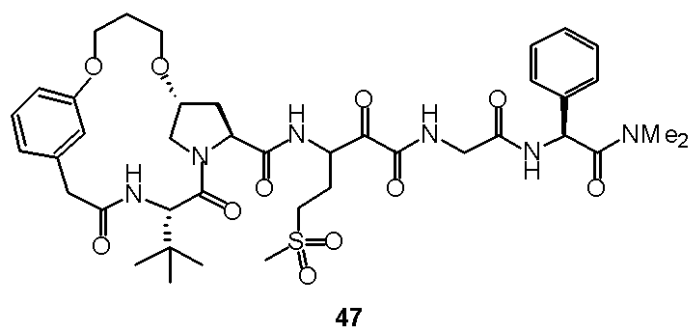
44



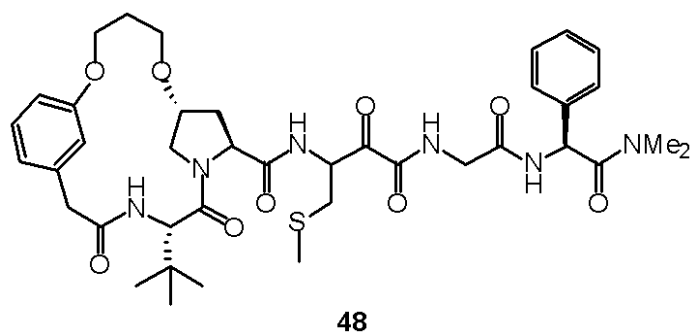
10



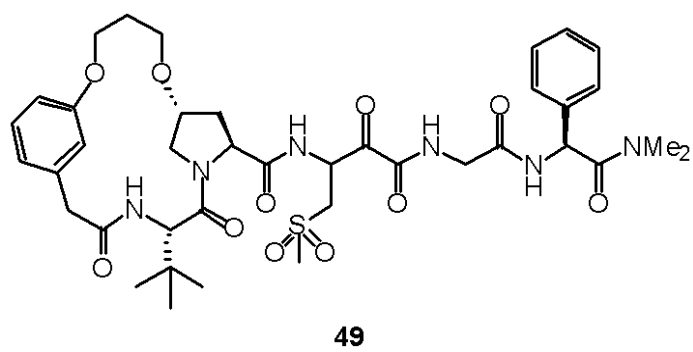
20

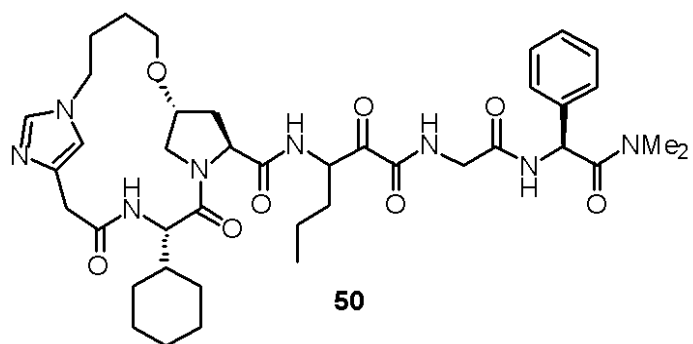


30

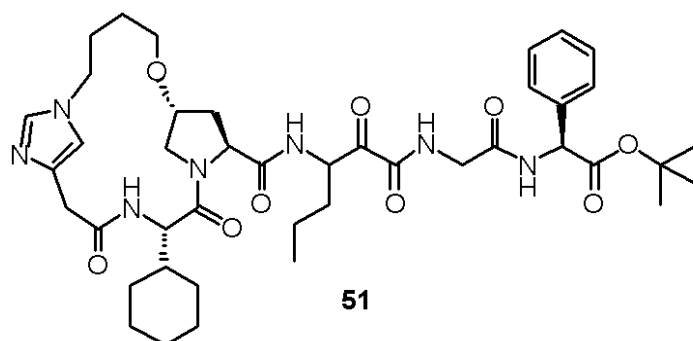


40

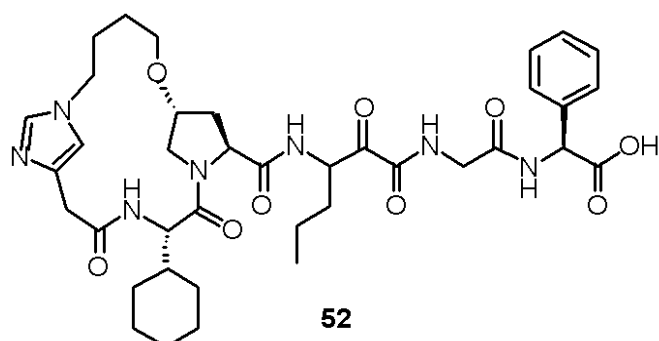




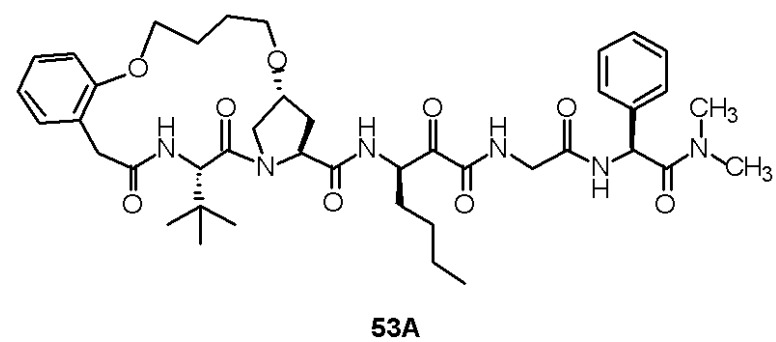
10



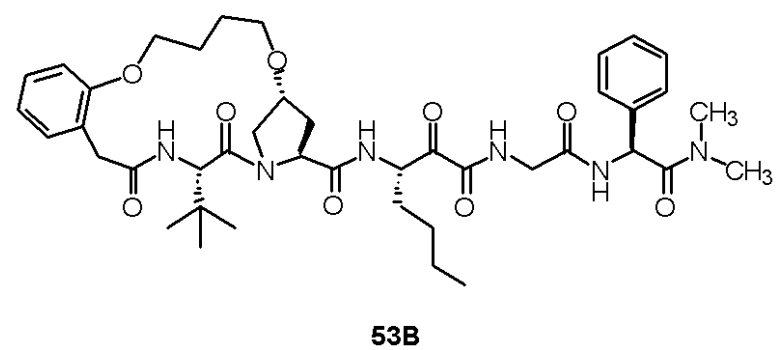
20

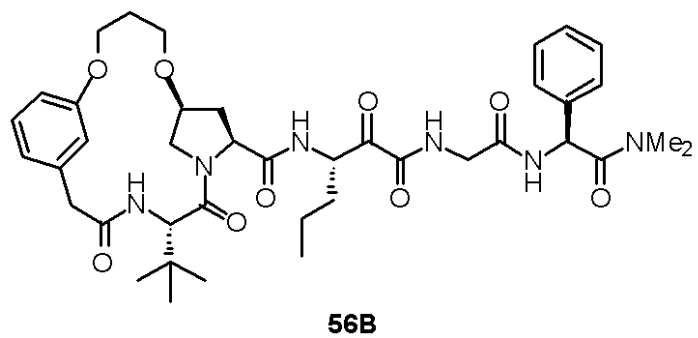


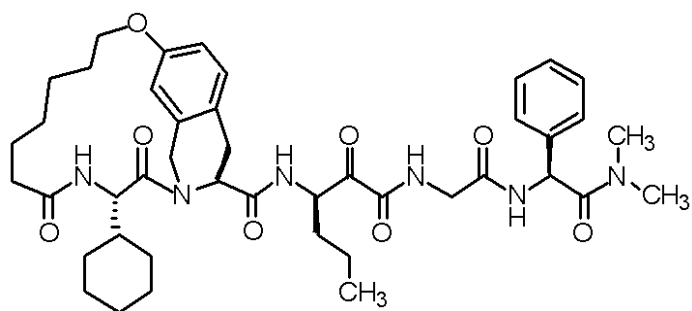
30



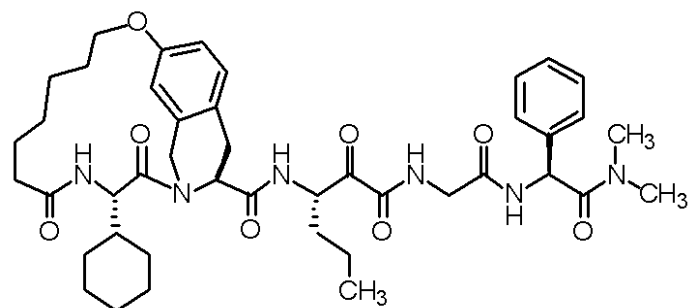
40



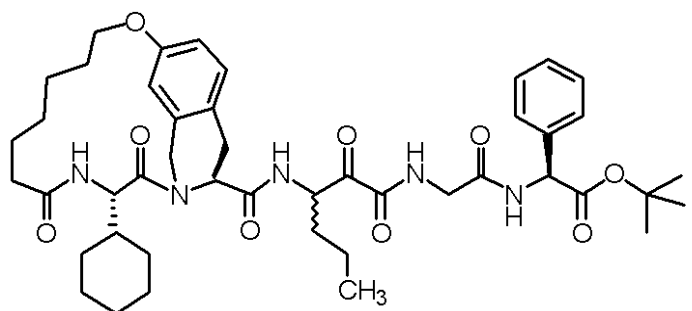


**57A**

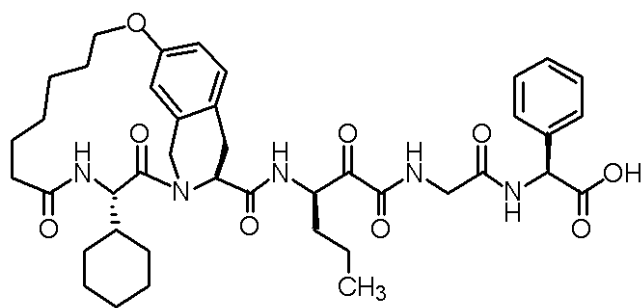
10

**57B**

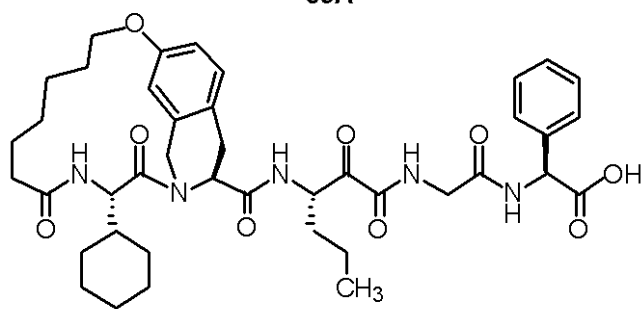
20

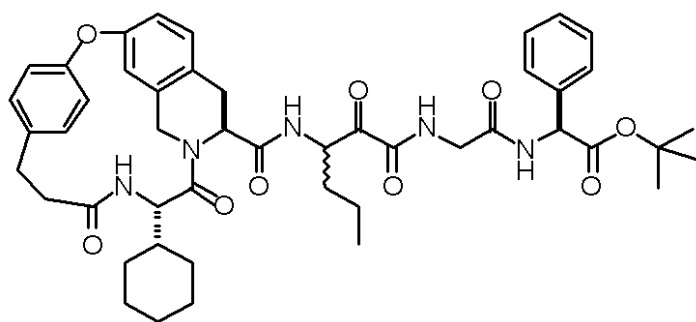
**58**

30

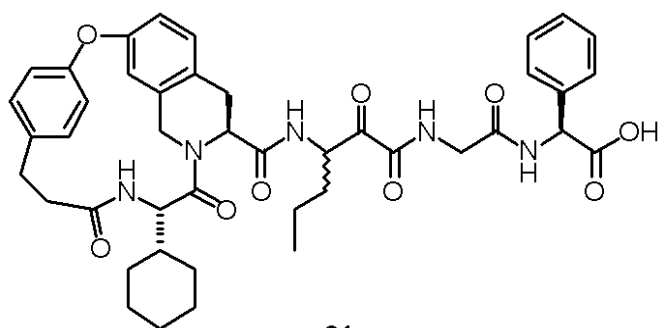
**59A**

40

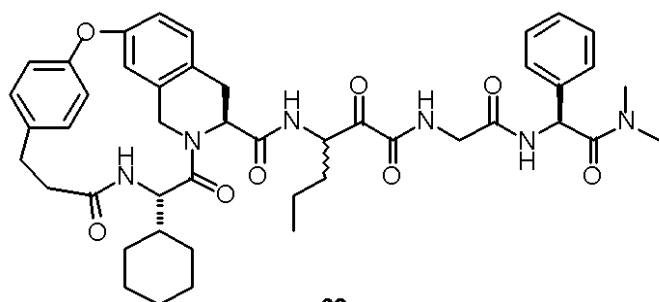
**59B**

**60**

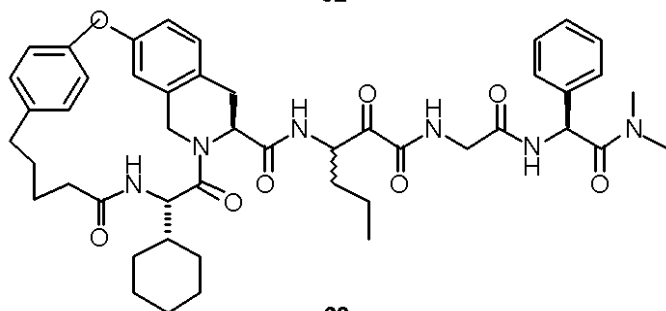
10

**61**

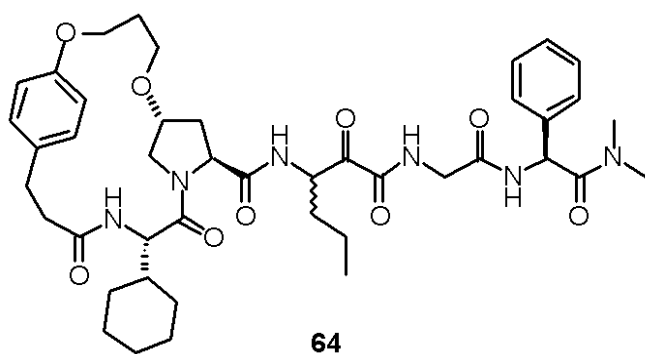
20

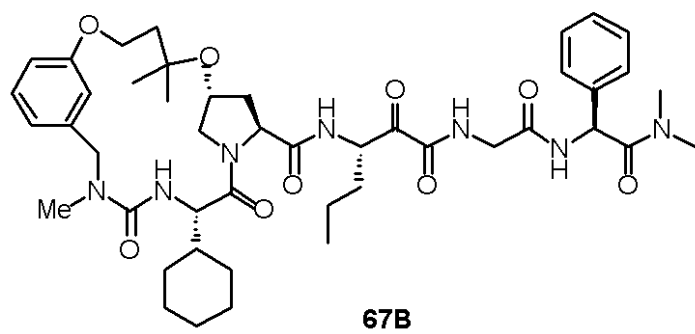
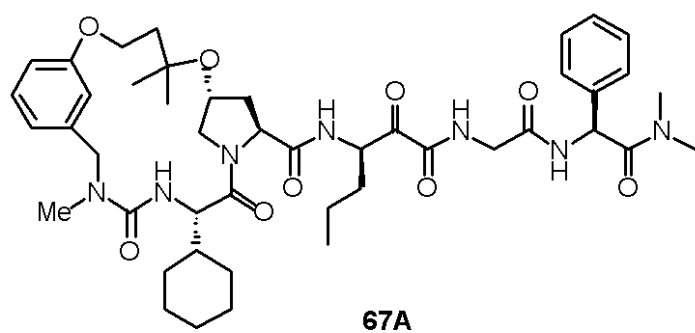
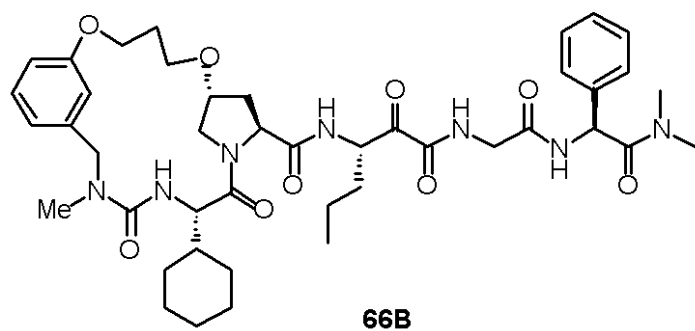
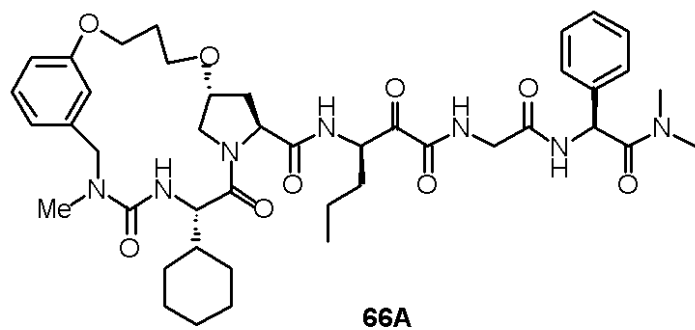
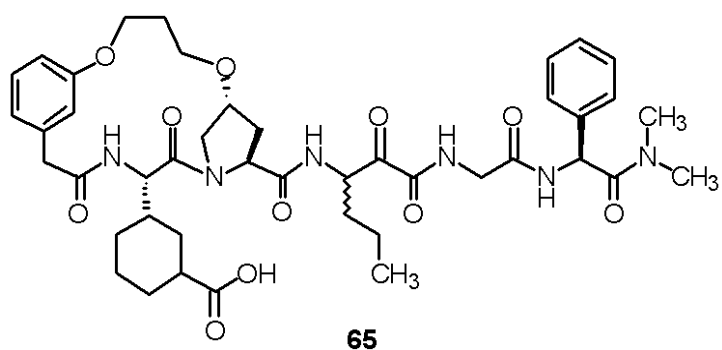
**62**

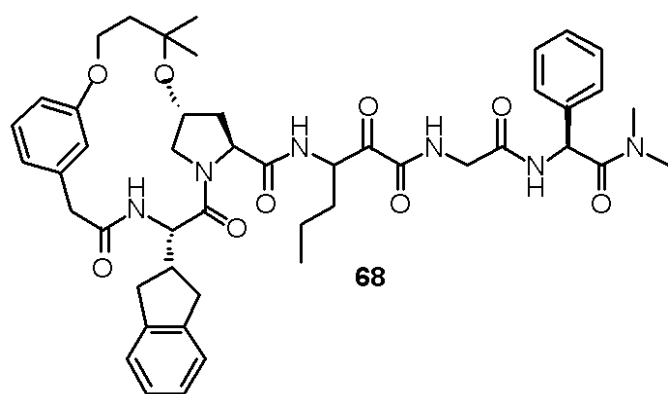
30

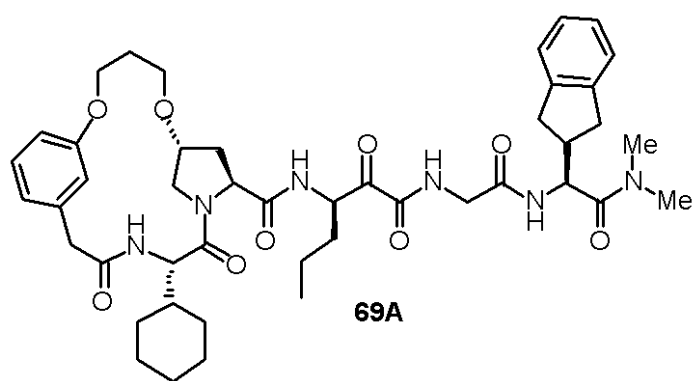
**63**

40

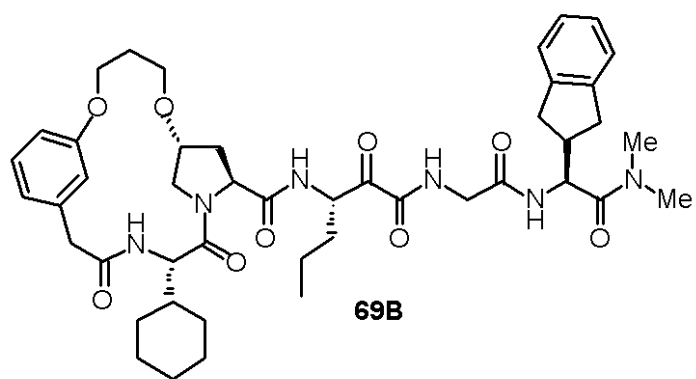
**64**



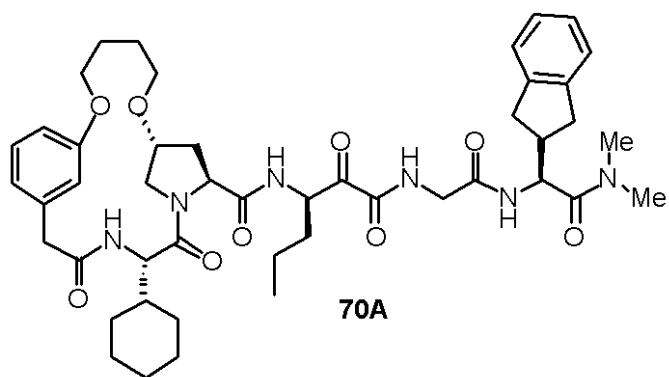




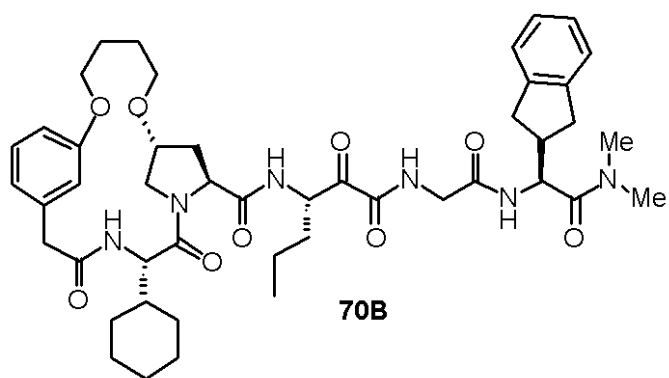
10



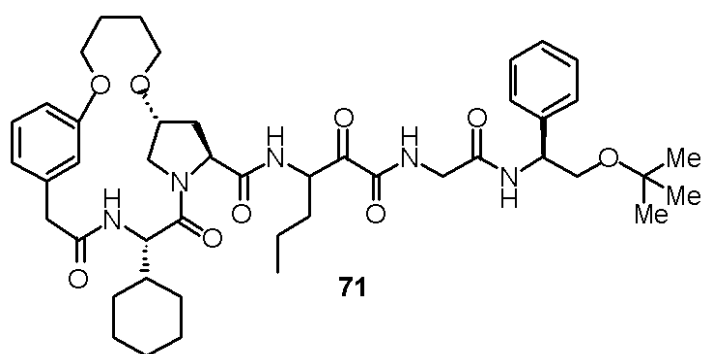
20



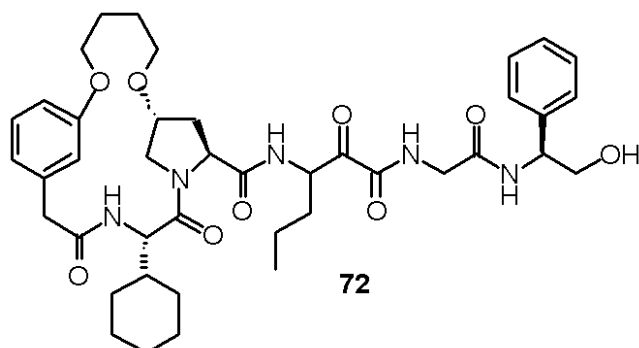
30



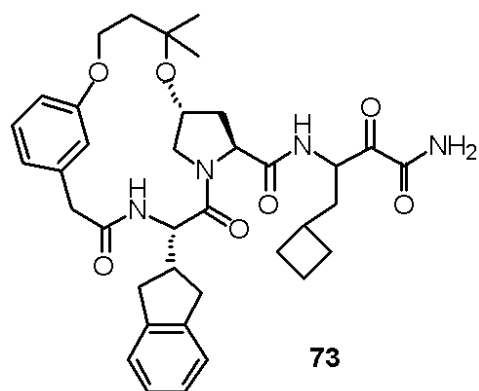
40



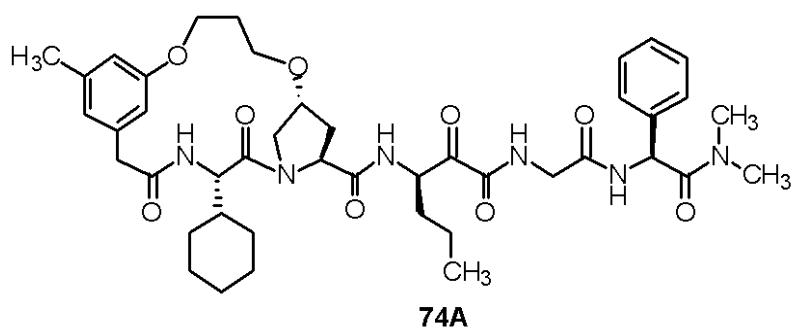
10



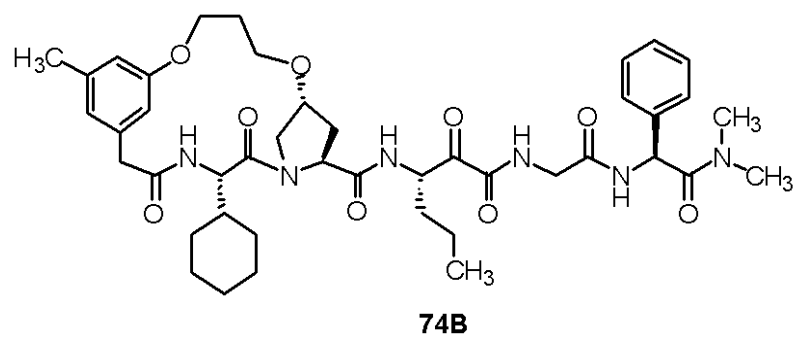
20

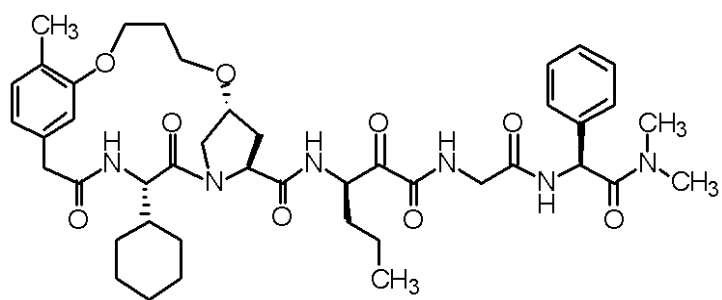


30

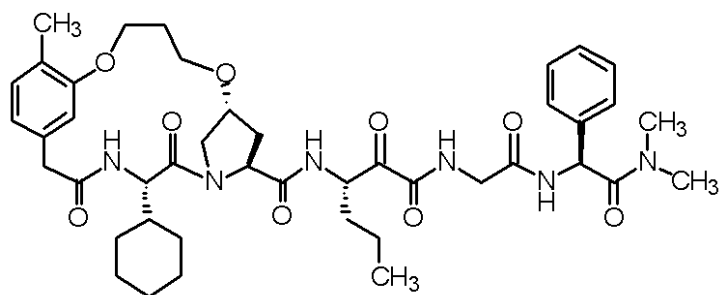


40



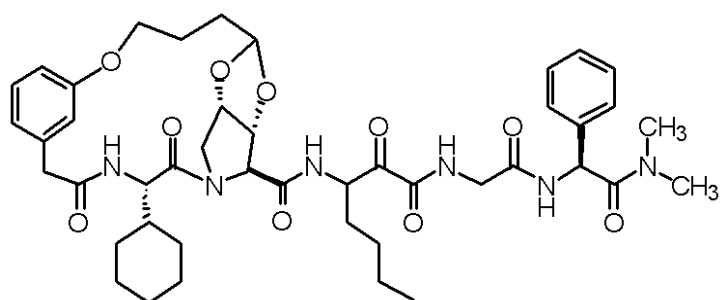


75A

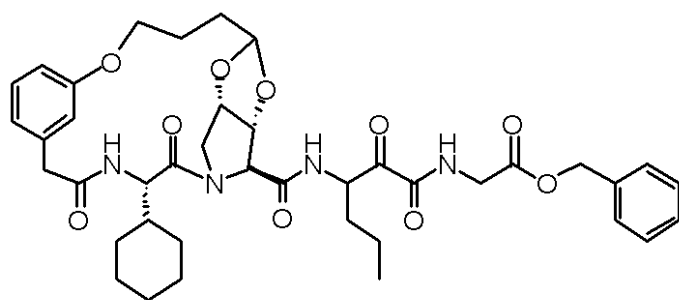


10

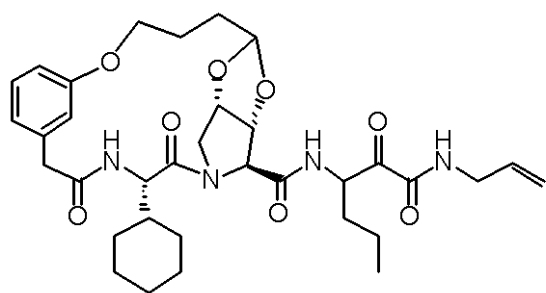
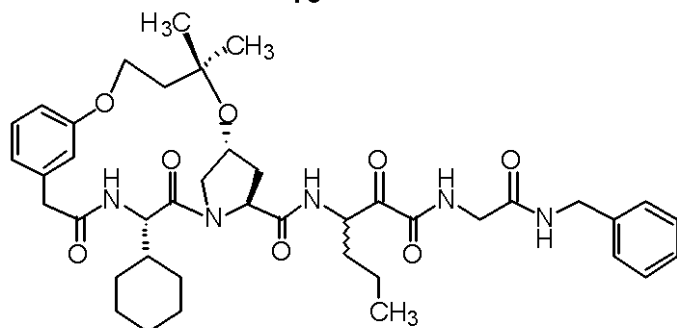
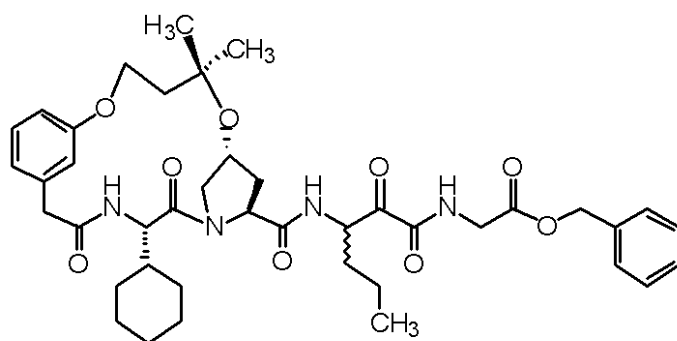
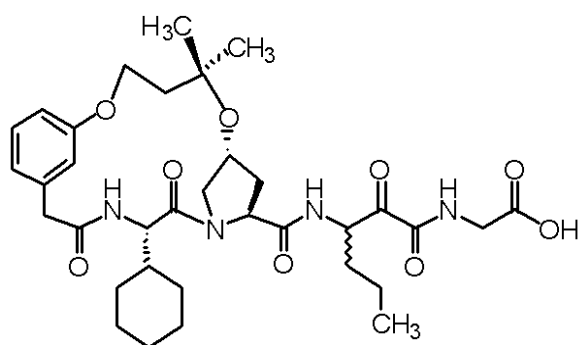
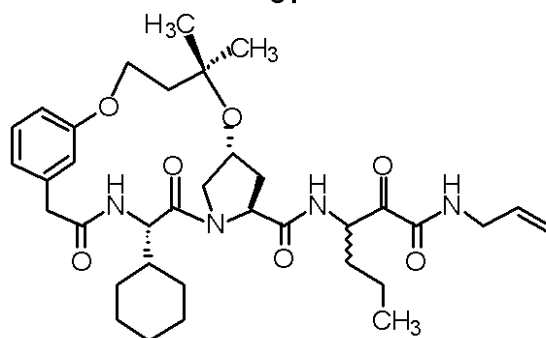
75B

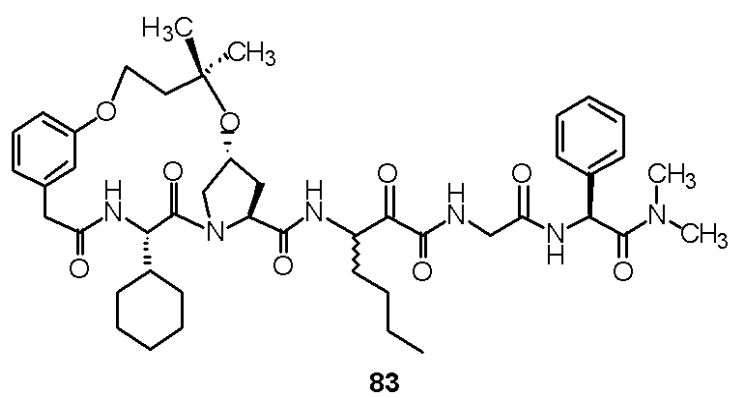


20

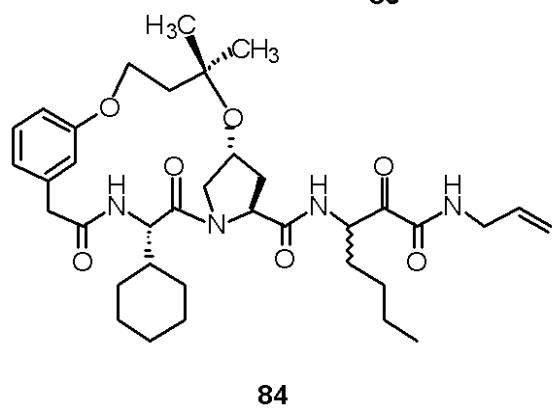
76**77**

30

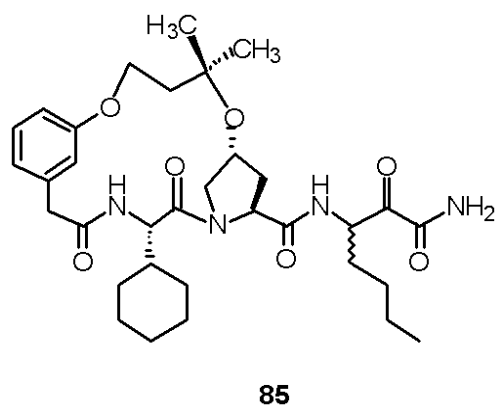
**78****79****80****81****82**



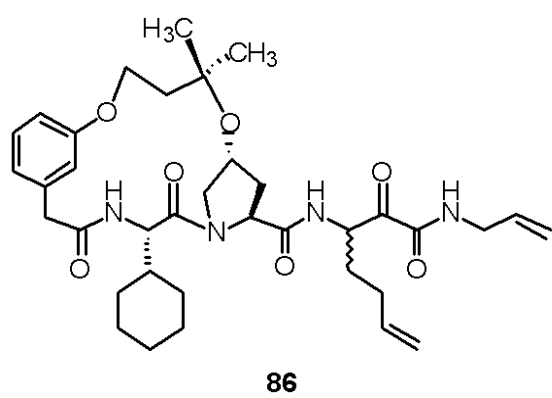
10



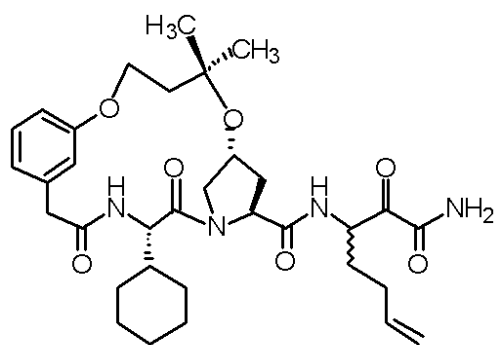
20



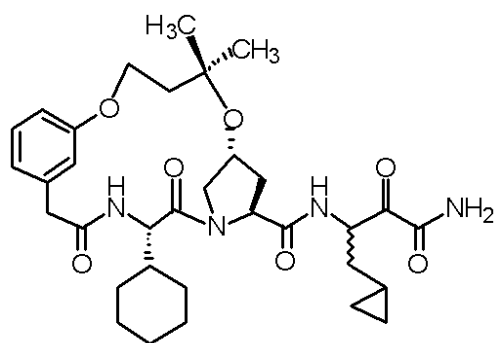
30



40

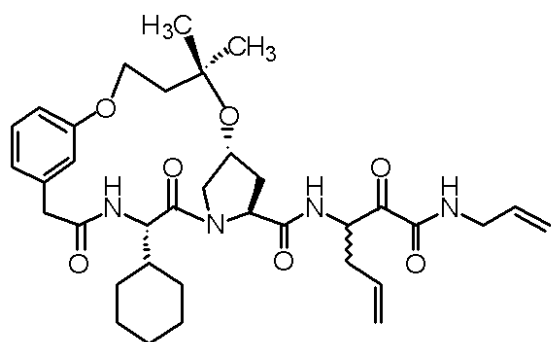
**87**

10



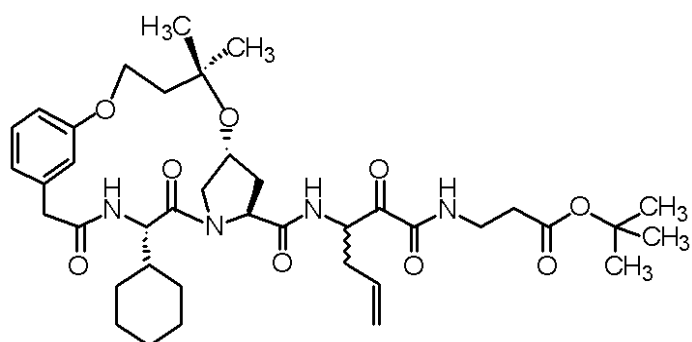
88

20



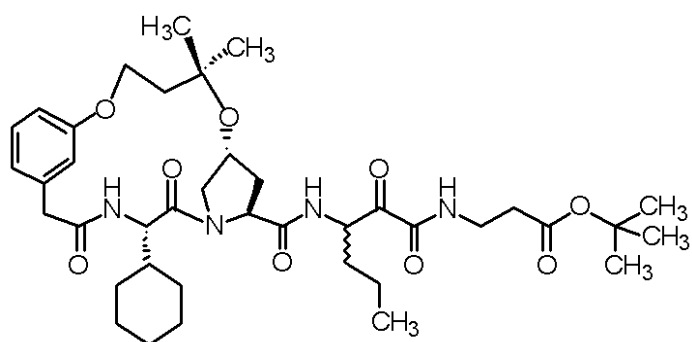
89

30



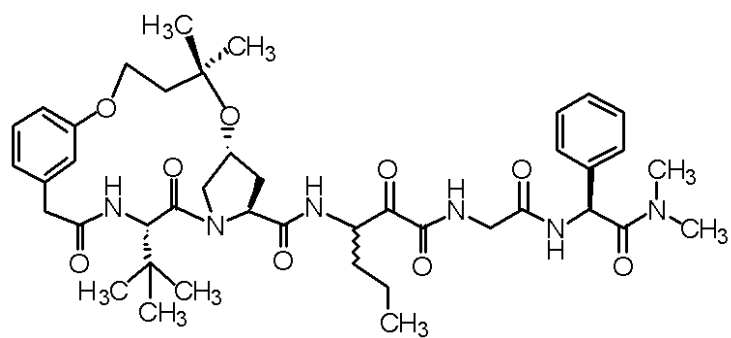
90

40



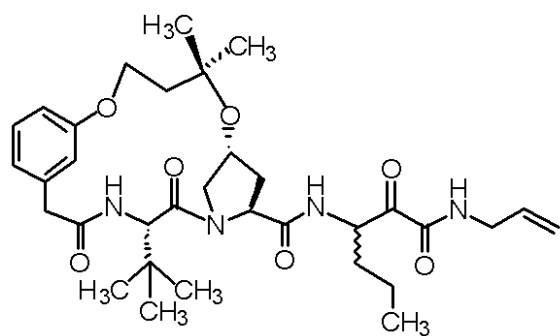
50

91



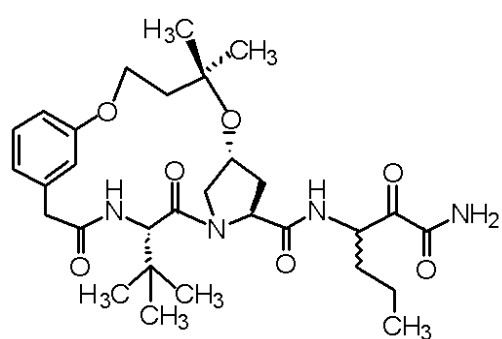
10

92



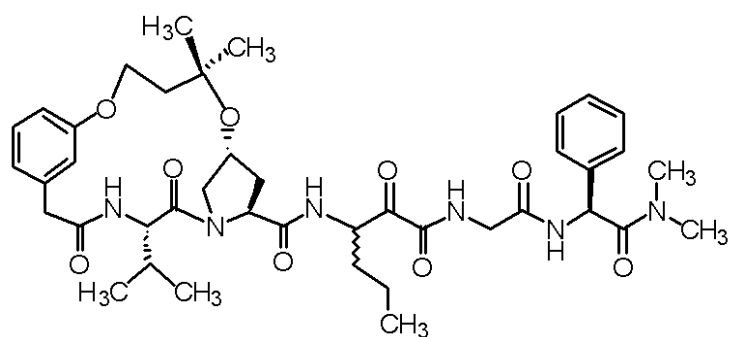
20

93



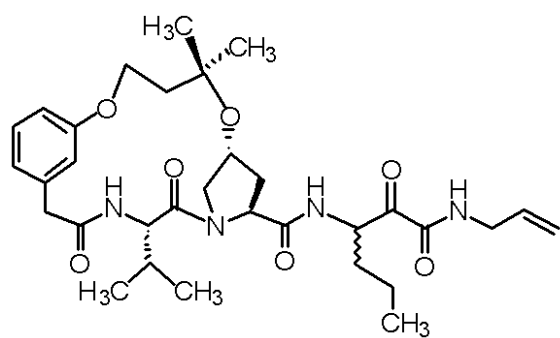
30

94



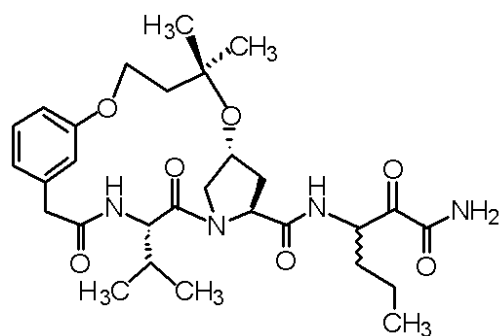
40

95

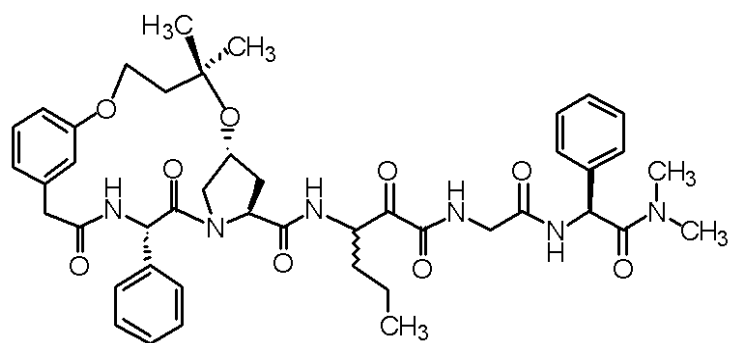


50

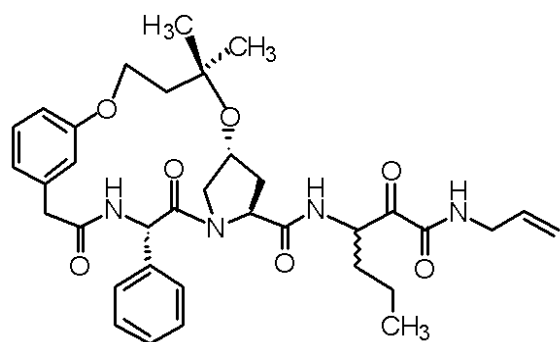
10



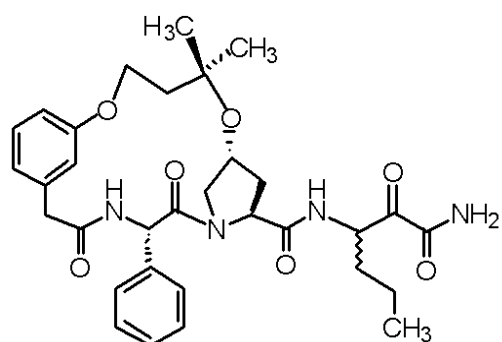
20



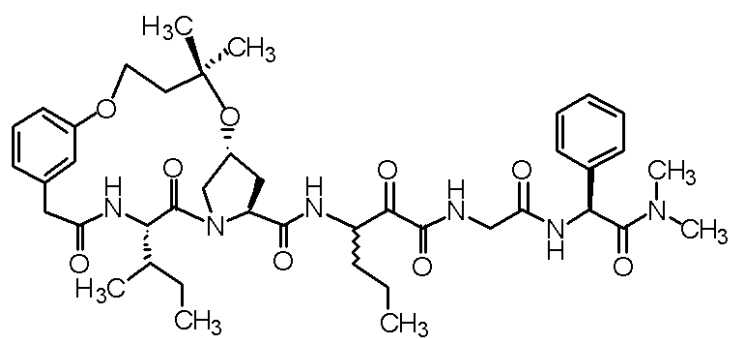
30



40



50



CC(C)C[C@H](NC(=O)Cc1ccccc1OCC[C@H](C)C)C(=O)N2[C@H]3CC[C@@H]2C(=O)N3C(=O)N[C@@H](CC)C(=O)NCC=C[illegible]CC(C)[C@H](COc1ccc(cc1)CC(=O)N[C@@H](C2CCCC2)C(=O)N3CC[C@H]3C(=O)N[C@@H](CC(C)C)C(=O)NCC=C)CCOC(=O)CCC(C)C[C@H](C(=O)NCC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)N[C@@H](C2CCCC2)C(=O)N3CC[C@H](C3)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](C(C)C)COC4=CC=CC=C4C=CCNC(=O)C(=O)C(C)CNC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C1)C(=O)N[C@@H](C2CCCCC2)C(=O)NCC(=O)C3CCO(C3Cc4ccccc4)COC5(C)CC(C)CC5

50

CC(CCC(=O)NC(=O)[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NC(=O)C2CCCCC2)C1)C(=O)NC(=O)Cc3ccccc3OCC[C@H](C)[C@@H](C)OCC2C=C/CN(C)C(=O)C(C=C)C(=O)N[C@@H]1C[C@H](C(=O)N[C@@H](C2CCCCC2)C(=O)NCC(=O)Cc3ccccc3)C1C2(C)C(C)OCCO2C[C@H]1CCOC(=O)N[C@@H](C2CCCCC2)C(=O)N3CCC(N3)C(=O)N[C@@H](C4CC4)C(=O)NC(=O)OCCN(C)C(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)CCNC(=O)C(=O)N[C@@H](CCCC)C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)NC(=O)Cc3ccccc3)C2CCN(C)C(=O)[C@H](c1ccccc1)NC(=O)CCNC(=O)C(=O)NCC(=O)N[C@@H](CCCC)C(=O)N[C@@H]2C[C@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)NC(=O)c3ccccc3)C2

【 0 0 3 0 】

50

構造に依存して、本発明の化合物は、有機もしくは無機酸、または有機もしくは無機塩基と医薬上許容される塩を形成し得る。そのような塩の形成に適切な酸の例としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸が挙げられる。塩基との塩の形成については、適切な塩基は、例えば、 NaOH 、 KOH 、 NH_4OH 、テトラアルキルアンモニウムヒドロキシドなどである。

【0031】

別の実施態様において、本発明は、上記の本発明の大環状化合物を有効成分として含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、一般にさらに医薬上許容される担体希釈剤、賦形剤または担体（本明細書において担体物質と総称する）を含む。それらのHCV阻害活性のために、そのような医薬組成物は、C型肝炎および関連疾患の処置において有用性を有する。

10

【0032】

さらに別の実施態様において、本発明は、有効成分として本発明の大環状化合物を含む医薬組成物の製造方法を開示する。本発明の医薬組成物および方法において、有効成分は、代表的には意図される投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル（固体充填、半固体充填または液体充填）、構成用散剤、経口ゲル、エリキシル、分散性顆粒、シロップ、懸濁液などに関連して適切に選択され、通常の薬学の慣例に合致した適切な担体物質と混合して投与される。例えば、錠剤またはカプセル形態での経口投与については、活性薬物成分を、いずれかの経口用の非毒性の医薬上許容される不活性担体、例えばラクトース、デンプン、スクロース、セルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、滑石、マンニトール、エチルアルコール（液体形態）などと組み合わせてもよい。さらに、所望または要求される場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤を混合物に組み入れてもよい。散剤および錠剤は、本発明の組成物を約5～約95%含み得る。

20

【0033】

適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖、コーン甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールおよびロウが挙げられる。滑沢剤の中で、これらの投与形態に用いられるものとしては、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどに言及し得る。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、グアーガムなどが挙げられる。甘味料および着香料ならびに保存剤もまた、適切であれば含めてもよい。上記の用語のいくつか、すなわち崩壊剤、希釈剤、滑沢剤、結合剤などについては以下でより詳細に記載する。

30

【0034】

さらに、本発明の組成物を、構成成分または有効成分のいずれか1種またはそれ以上の速度制御放出を提供して、治療効果、すなわちHCV阻害活性などを最適化するように、持続放出形態で製剤化してもよい。持続放出に適切な投与形態としては、種々の崩壊速度の層または有効成分を含浸させた制御放出ポリマーマトリックスを含有し錠剤形態に成形された層状錠剤、またはそのような含浸または被包された多孔質ポリマーマトリックスを含有するカプセルが挙げられる。

40

【0035】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。例として、非経口注射用の、または経口溶液、懸濁液およびエマルジョンの甘味料および鎮静物の添加用の水または水-プロピレングリコール溶液に言及し得る。液体形態調製物はまた、鼻腔内投与用溶液を包含し得る。

【0036】

吸入に適切なエーロゾル調製物は、溶液および粉末形態の固体を包含し得、これを不活性圧縮気体（例えば、窒素）のような医薬上許容される担体と組合せてもよい。

50

【 0 0 3 7 】

坐剤の製造については、まず低融点ロウ、例えば脂肪酸グリセリドの混合物（例えば、ココアバター）を溶解し、そして攪拌または同様な混合によりそこに有効成分を均一に分散させる。次いで、融解した均一の混合物を好適な大きさの鋳型中に注ぎ、放冷することにより固化させる。

【 0 0 3 8 】

また、使用直前に経口または非経口投与用液体形態調製物に変換することを意図した固体形態調製物も含まれる。そのような液体形態としては、溶液、懸濁液およびエマルジョンが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物はまた、経皮送達可能であり得る。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび/またはエマルジョンの形態を取り得、この目的で当該分野において慣習的であるように、マトリックスまたはレザーバー型の経皮パッチに含めることができる。

【 0 0 4 0 】

好ましくは、化合物は経口投与される。

好ましくは、医薬調製物は単位投与形態をとる。そのような形態では、調製物は、適量、例えば所望の目的を達成するのに有効な量の有効成分を含有する適切なサイズの単位用量にさらに小分けされる。

【 0 0 4 1 】

単位用量の調製物中の本発明の活性組成物の量は、特定の適用に従い、一般的には約 1.0 ミリグラムから約 1000 ミリグラム、好ましくは約 1.0 から約 950 ミリグラム、より好ましくは約 1.0 ~ 約 500 ミリグラム、そして代表的には約 1 ~ 約 250 ミリグラムの範囲で変動または調整し得る。用いられる実際の投与量は、患者の年齢、性別、体重および処置される病状の重篤さに依存して変動し得る。そのような技術は当業者に周知である。

【 0 0 4 2 】

一般的に、有効成分を含有するヒト経口投与形態を、1日当たり1または2回投与し得る。投与の量および頻度は、主治医の判断に従って調節される。経口投与用に一般的に推奨される一日投与と養生法は、単回または分割用量で、一日当たり約 1.0 ミリグラムから約 1000 ミリグラムの範囲であり得る。

【 0 0 4 3 】

いくつかの有用な用語を以下に記載する。

カプセル - 有効成分を含む組成物を保持または含有させるためのメチルセルロース、ポリビニルアルコール、または変性ゼラチンもしくはデンプンで作製された特殊な容器または封入物をいう。代表的には、硬カプセルは比較的高いゲル強度の骨およびブタ皮膚ゼラチンの混合物から作製される。カプセルそれ自体は小量の色素、不透明化剤、可塑剤および保存剤を含んでもよい。

【 0 0 4 4 】

錠剤 - 適切な希釈剤と共に有効成分を含有する圧縮または成形された固体投与形態をいう。錠剤は、湿式造粒、乾式造粒または圧縮により得られた混合物または造粒物の圧縮により製造することができる。

【 0 0 4 5 】

経口ゲル - 親水性半固体マトリックス中に分散または可溶化された有効成分をいう。構成用分散剤は、水またはジュース中に懸濁し得る有効成分および適切な希釈剤を含有する粉末混合物をいう。

【 0 0 4 6 】

希釈剤 - 組成物または投与形態の主な部分を通常構成する物質をいう。適切な希釈剤としては、糖類（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトール）；コムギ、トウモロコシ、イネおよびジャガイモ由来のデンプン；およびセルロース（例

10

20

30

40

50

えば、微晶性セルロース)が挙げられる。組成物中の希釈剤の量は、全組成物重量に対し約10～約90%、好ましくは約25～約75%、より好ましくは約30～約60%、よりさらに好ましくは約12～約60%の範囲であり得る。

【0047】

崩壊剤 - 組成物に添加して、その分解(崩壊)を補助し、医薬を放出させる物質をいう。適切な崩壊剤としては、デンプン;「冷水可溶性」修飾デンプン(例えば、カルボキシメチルデンプンナトリウム);天然および合成ゴム(例えば、イナゴマメ、カラヤ、グアー、トラガカントおよび寒天);セルロース誘導体(例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム);微晶性セルロースおよび架橋微晶性セルロース(例えば、クロスカルメロースナトリウム(sodium croscarmellose));アルギネート(例えば、アルギン酸およびアルギン酸ナトリウム);粘土(例えば、ベントナイト);ならびに発泡性混合物が挙げられる。組成物中の崩壊剤の量は、組成物重量に対し約2～約15重量%、より好ましくは約4～約10重量%の範囲であり得る。

10

【0048】

結合剤 - 粉末と一緒に結合または「接着」させ、処方物中で顆粒を形成させ、従って「接着剤」として作用することによりそれらを粘着性にする物質をいう。結合剤は、既に希釈剤または増量剤において得られる粘着強度を追加する。適切な結合剤としては、糖類(例えば、スクロース);コムギ、トウモロコシ、イネおよびジャガイモ由来のデンプン;天然ゴム(例えば、アカシア、ゼラチンおよびトラガカント);海藻誘導体(例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびアルギン酸カルシウムアンモニウム);セルロース物質(例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース);ポリビニルピロリドン;ならびに無機物(例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム)が挙げられる。組成物中の結合剤の量は、組成物重量に対して約2～約20重量%、より好ましくは約3～約10重量%、よりさらに好ましくは約3～約6重量%の範囲であり得る。

20

【0049】

滑沢剤 - 投与形態に添加して、圧縮後に、摩擦または摩損を低下させることにより、錠剤、顆粒などの鑄型またはダイからの放出を可能にする物質をいう。適切な滑沢剤としては、金属ステアレート(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸カリウム);ステアリン酸;高融点ロウ;ならびに水溶性滑沢剤(例えば、塩化ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、ポリエチレングリコールおよびd'-1-ロイシン)が挙げられる。滑沢剤は、顆粒の表面およびそれらの中間ならびにタブレット成形機のパーツに存在しなければならないので、通常は圧縮前の最終工程で加えられる。組成物中の滑沢剤の量は、組成物重量に対して約0.2～約5重量%、好ましくは約0.5～約2重量%、より好ましくは約0.3～約1.5重量%の範囲であり得る。

30

【0050】

滑剤 - 流れが円滑かつ一様になるように、ケーキングを防止し、造粒物の流動特性を改善する物質。適切な滑剤としては、二酸化珪素および滑石が挙げられる。組成物中の滑剤の量は、全組成物重量に対して約0.1～約5重量%、好ましくは約0.5～約2重量%の範囲であり得る。

40

【0051】

着色剤 - 組成物または投与形態に彩色を施す賦形剤。そのような賦形剤は、食品用色素、および適切な吸着剤(例えば、粘土または酸化アルミニウム)に吸着させた食品用色素を包含し得る。着色剤の量は、組成物重量に対して約0.1～約5重量%、好ましくは約0.1～約1重量%の範囲で変動し得る。

【0052】

生物学的利用能 - 標準または対照と比較した場合の、活性薬物成分または治療的部分が投与された投与形態から全身的循環に吸収される速度および程度をいう。

【0053】

50

慣習的な錠剤の製造方法は公知である。そのような方法としては、乾式方法（例えば、直接圧縮および圧縮により生成された造粒物の圧縮）、または湿式方法もしくは他の特殊な手順が挙げられる。例えばカプセル、坐剤などの他の投与形態の慣習的な製造方法もまた周知である。

【 0 0 5 4 】

本発明の別の実施態様は、例えばC型肝炎などの疾患の処置のための、上記医薬組成物の使用を開示する。この方法は、そのような疾患を有するかまたはそのような処置を必要とする患者に治療有効量の本発明の医薬組成物を投与する工程を包含する。

【 0 0 5 5 】

上記のように、本発明はまた、化合物の互変異性体、鏡像異性体および他の立体異性体を包含する。すなわち、当業者には公知であるように、本発明の化合物のいくつかは異性体形態で存在し得る。そのような変形が本発明の範囲内にあることが意図される。

10

【 0 0 5 6 】

本発明の別の実施態様は、本明細書に開示される大環状化合物の製造方法を開示する。これらの化合物は、当該分野において公知のいくつかの技術により製造され得る。代表的な例示的な手順を下記反応スキームで概説する。下記の例示的なスキームには、主に4-シス-ヒドロキシプロリン（「シス-HYP」）または7-ヒドロキシテトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸（「TIC」）から誘導される大環状化合物の製造が記載されているが、天然および非天然の両方のアミノ酸のいずれかの適切な置換により、そのような置換に基いた所望の大環状化合物が形成されることを理解すべきである。

20

【 0 0 5 7 】

下記のスキーム、製造および実施例の記載で使用される略語は以下の通りである：

T H F : テトラヒドロフラン

D M F : N, N - ジメチルホルムアミド

E t O A c : 酢酸エチル

A c O H : 酢酸

H O O B t : 3 - ヒドロキシ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジン - 4 (3 H) - オン

E D C l : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロリド

N M M : N - メチルモルホリン

30

A D D P : 1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート

M e O H : メタノール

E t O H : エタノール

E t ₂ O : ジエチルエーテル

B n : ベンジル

B o c : t e r t - ブチルオキシカルボニル

C b z : ベンジルオキシカルボニル

C p : シクロペンチルジエニル

T s : p - トルエンシルホニル

40

M e : メチル

P y B r O P : トリス(ピロリジノ)プロモホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

D M S O : ジメチルスルホキシド

T F A : トリフルオロ酢酸

H O B t : ヒドロキシベンゾトリアゾール

ヒューニヒ塩基 (Hunigs base) : ジイソプロピルエチルアミン

B O P : 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ホスフェート

L D A : リチウムジイソプロピルアミド

P h ₃ P : トリフェニルホスフィン

50

L A H : リチウムアルミニウムヒドリド

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D C C : ジシクロヘキシルカルボジイミド

M C P B A : メタ - クロロ過安息香酸

B I N A P : 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフトール

M e C N : アセトニトリル

P r : プロピル

A c : アセチル

P h : フェニル

【 0 0 5 8 】

10

一般的な製造スキーム :

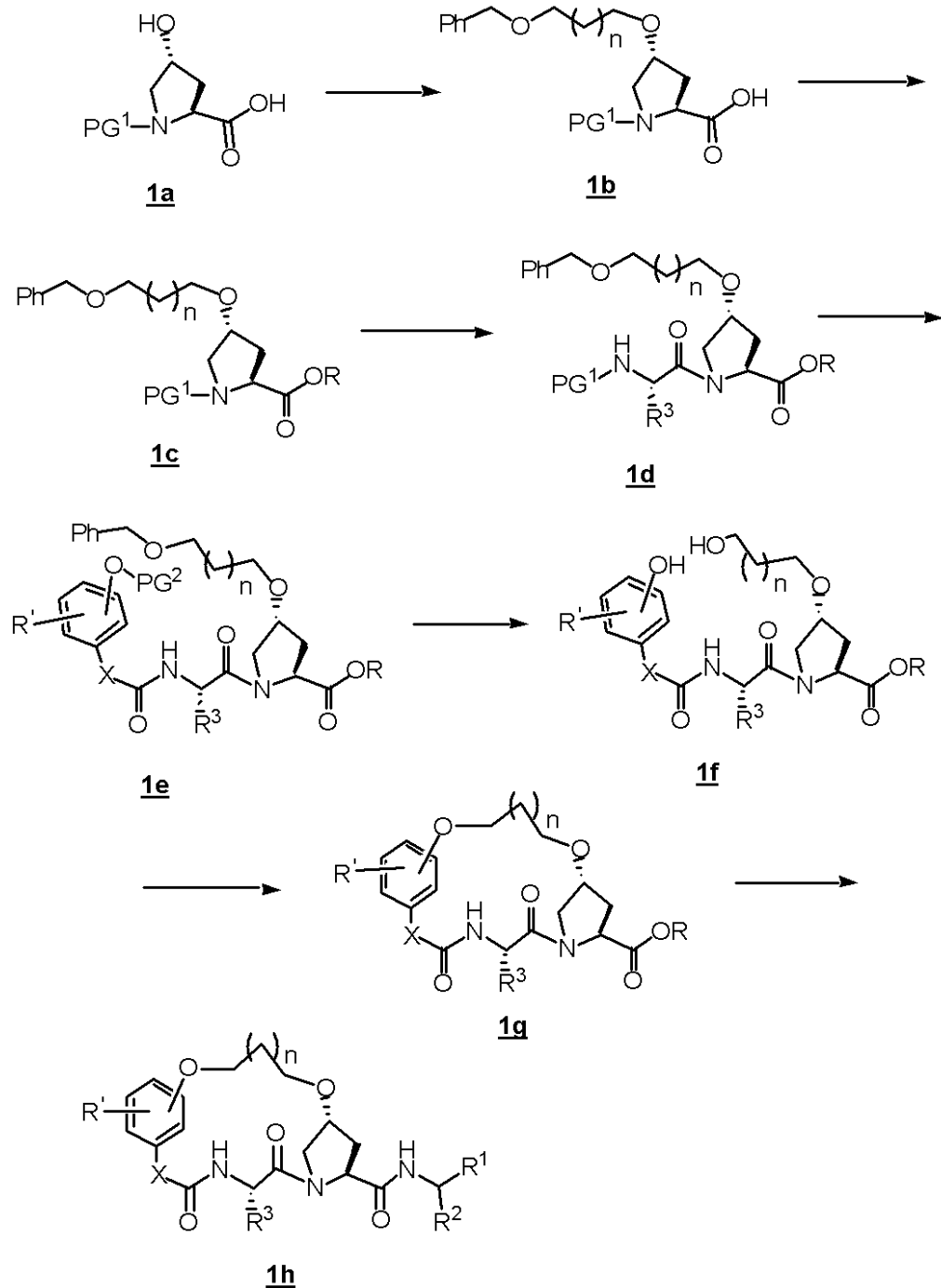
式 1 h [式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R' は、アルキル、ヘテロアルキル (OR'' 、 SR''' 、 $NR''R'''$ (式中、 R'' および R''' はアルキル基である))、酸素原子に対しオルト、メタまたはパラ位にあるハロ置換基であり、 R は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基であり、 n は 0 ~ 5 であり、 X は、 $(CH_2)_m$ (式中、 m は 1 ~ 5 である)、酸素原子、 NY (式中、 Y は水素原子、アルキル、アリール基である) であり、そして PG^1 および PG^2 は適切な保護基 ($PG^1 = t - boc$ 、 $c bz$ および $PG^2 = H$ 、 Bn 等) である] で示される化合物の製造を、スキーム 1 に概説する。保護 4 - ヒドロキシプロリン酸 (1 a) は、水素化ナトリウムの存在下でアルキルプロミドにより 4 位がアルキル化される。次いで、生成物 1 b は、酸性条件下でアルコールにより、またはトリメチルシリルジアザメタンによりエステルに変換される。脱保護後、生成したアミンは、 $HOObt$ 、 $EDCl \cdot HCl$ および NMM の存在下 Boc - 保護アミノ酸にカップリングされる。生成物 1 d からの Boc 基の除去後、同じカップリング条件を用いてジベプチドを置換ヒドロキシフェニル酢酸と反応させる。ベンジルエーテルの触媒的水素化により、大環状化の前駆体を得られる。大環状化は、トリフェニルホスフィンおよび $ADDP$ を用いることにより、ミツノブの条件下で達成される (ミツノブの反応は、D. L. Hughes, Org. Reactions, 42 (1992) 335, John Wiley & Sons, New York, L. Paquette, ed., により概説されている)。エステルが水酸化リチウムにより酸に加水分解された後、アミン中間体にカップリングされ、1 h が得られる。

20

スキーム 1

30

【 化 3 7 】



【 0 0 5 9 】

式 2 e (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R および R' は上記の定義である)で示される化合物の製造を、スキーム 2 に概説する。保護 3,4 - デヒドロプロリン 2 a を、ジアステレオ選択的にジヒドロキシ化して、シス - ジオール 2 b を与える。2 b とアルデヒドとの間のアセタール形成は、触媒量の p - トルエンスルホン酸の存在下で達成され得る。二環式プロリン誘導体 2 c を、スキーム 1 で概説した順序に従い大環状エステル 2 d およびそれに続いて HCV 阻害剤 2 e に変換する。

スキーム 2

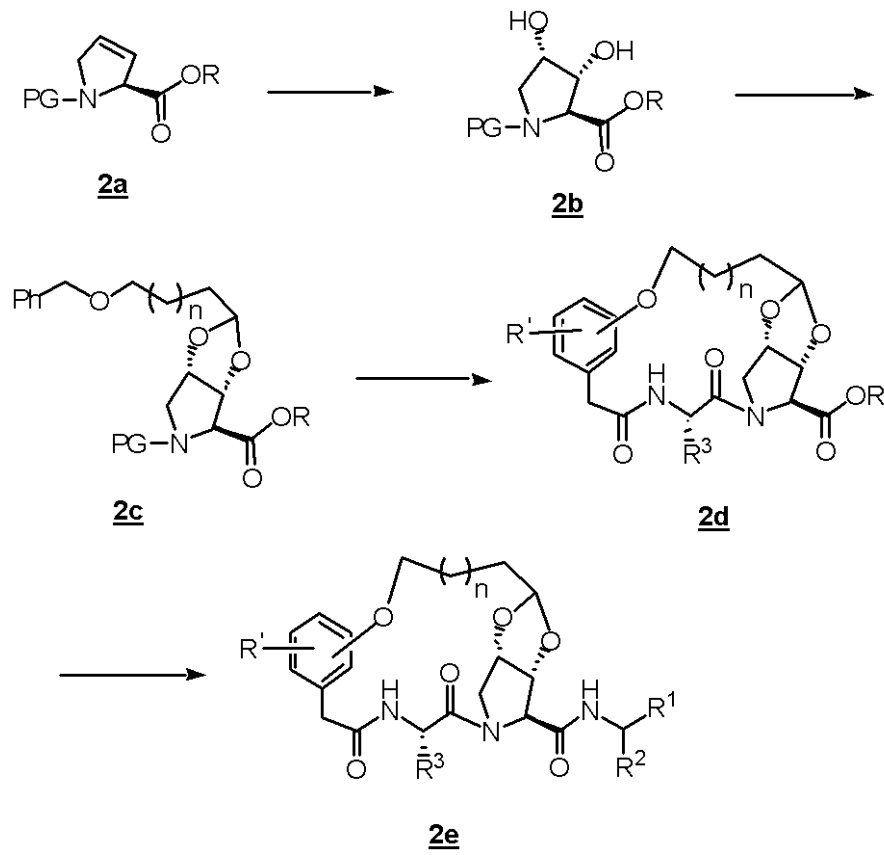
【 化 3 8 】

10

20

30

40



10

20

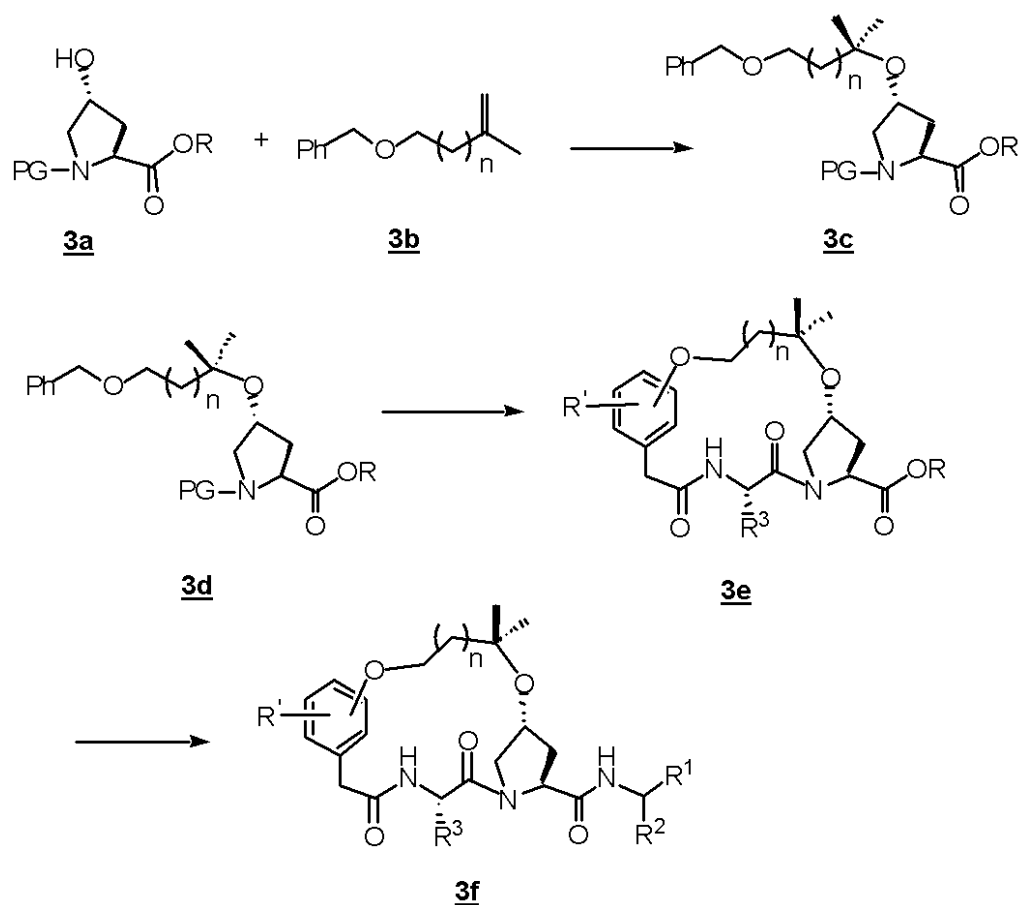
【 0 0 6 0 】

式 3 f (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R 、 R' および n は上記の定義である) で示される化合物の製造を、スキーム 3 に概説する。トリフルオロホウ素ジエチルエーテレートにより処理して、保護 4 - ヒドロキシプロリン 3 a およびアルケン 3 b は、プロリンエーテル 3 c に変換され、それらをスキーム 1 で概説したのと同じ変換順序に付して、大環状エステル 3 e およびそれに続いて所望の最終生成物 3 f を得る。

スキーム 3

【 化 3 9 】

30



10

20

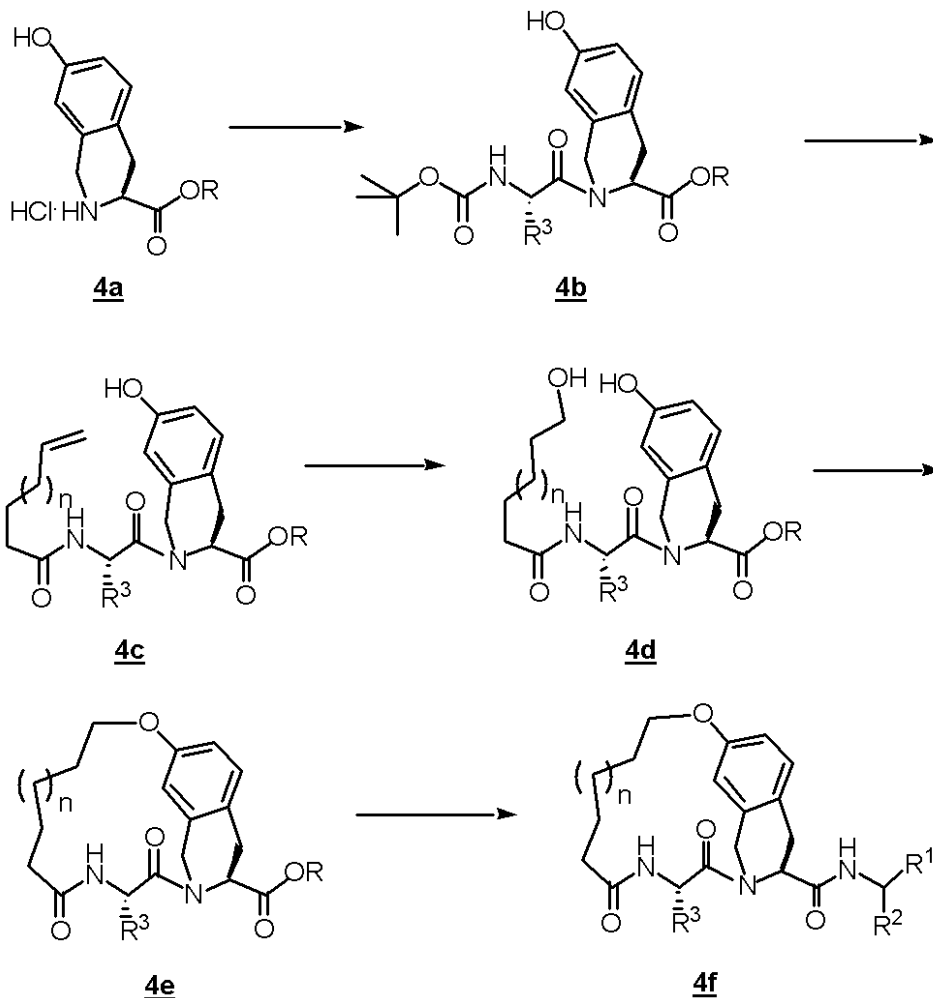
【0061】

式4f(式中、R¹、R²、R³、Rおよびnは上記の定義である)で示される化合物の製造を、スキーム4に概説する。アミノエステル4aとBoc-保護アミノ酸との間のカップリングを、NMM、HOObtおよびEDCl・HClの存在下で実施した。4bからのBoc基の除去後、ジペプチドを末端アルケンカルボン酸にカップリングして、4cを得る。次いで、二重結合をヒドロホウ素化によりアルコールに変換した。フェノールアルコールの大環状化は、トリフェニルホスフィンおよびADDPを用いることにより、ミツノブの条件下で達成される。生成したエステル4eを水酸化リチウムにより酸に加水分解後、この酸をアミン中間体にカップリングして、4fを得る。

30

スキーム4

【化40】



10

20

【 0 0 6 2 】

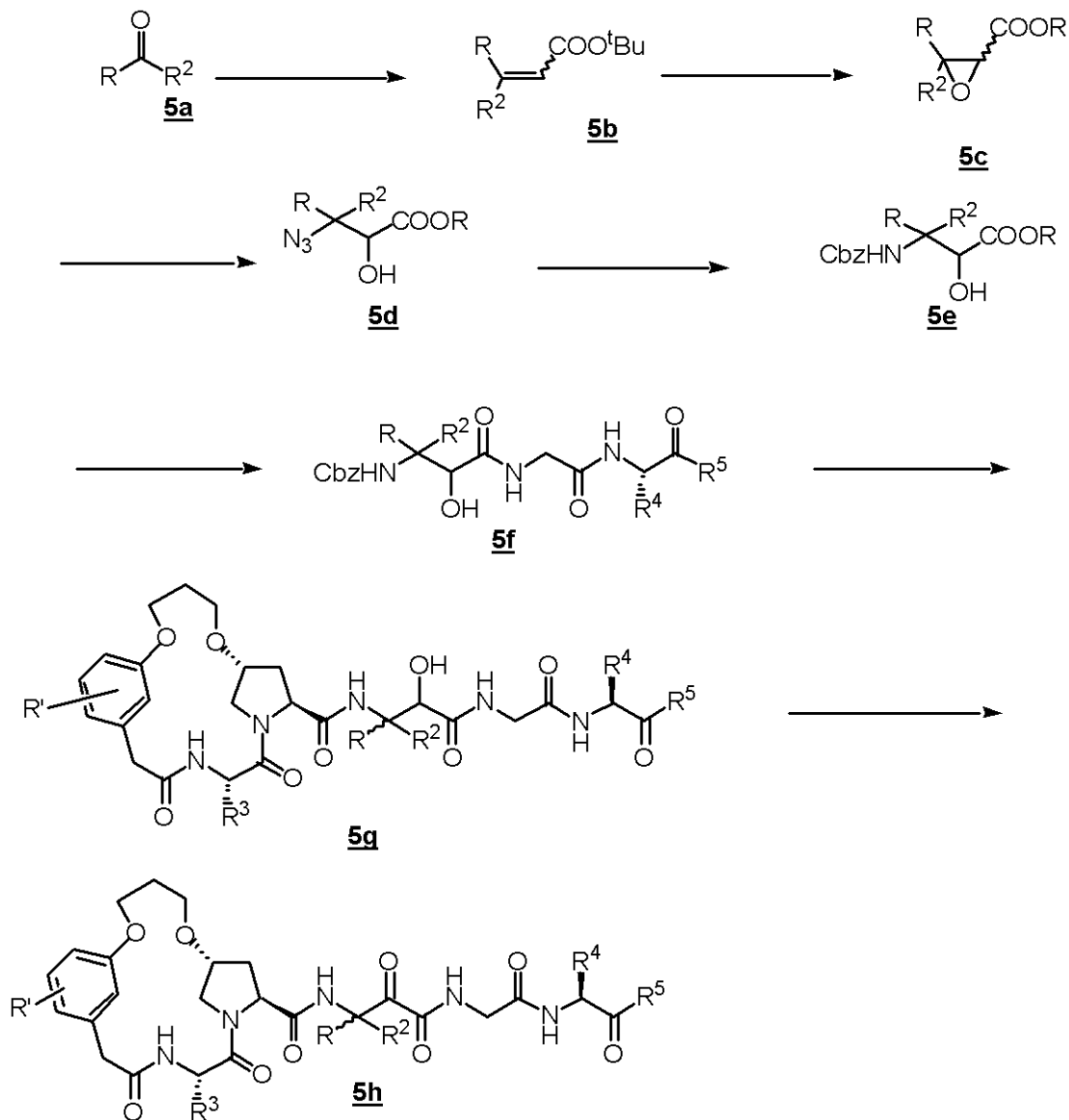
式 5 h で示される化合物の製造をスキーム 5 に示す。式中、 R 、 R^2 、 R^3 、 R^4 はスキーム 1 の定義であり、 R^4 はアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロアルキルであり、 R^5 は OR 、 NR_2 または OH である。化合物 5 b を、*tert*-ブチルホスホノアセテートおよび NaH と 5 a のウィッティッヒ反応により得た。化合物 5 b を $MCPBA$ の処理により 5 c に変換した。さらにエポキシド 5 c を NaN_3 により開環して、化合物 5 d を得、これを $Pd/C/H_2$ により、 $Cbz-Cl$ 、 Et_3N を用いて保護されたアミンおよび Cbz に還元して、式 5 e で示される化合物を得た。化合物 5 e を TFA により脱保護し、さらに合成して 5 f を得た。5 f の Cbz 基を水素化分解し、次いで $EDCl$ 、 $HOObt$ 、 NMM を用いて式 1 g の化合物とカップリングして、5 g を得た。5 g 型の化合物をデス-マーチン試薬により酸化して、式 5 h で示される化合物を生成する。

30

スキーム 5

【 化 4 1 】

40



10

20

30

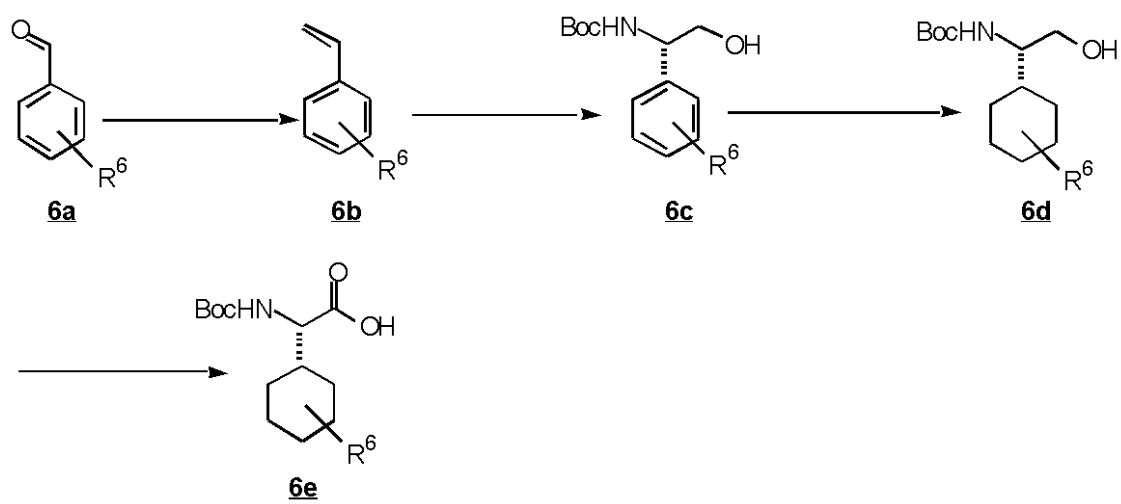
【 0 0 6 3 】

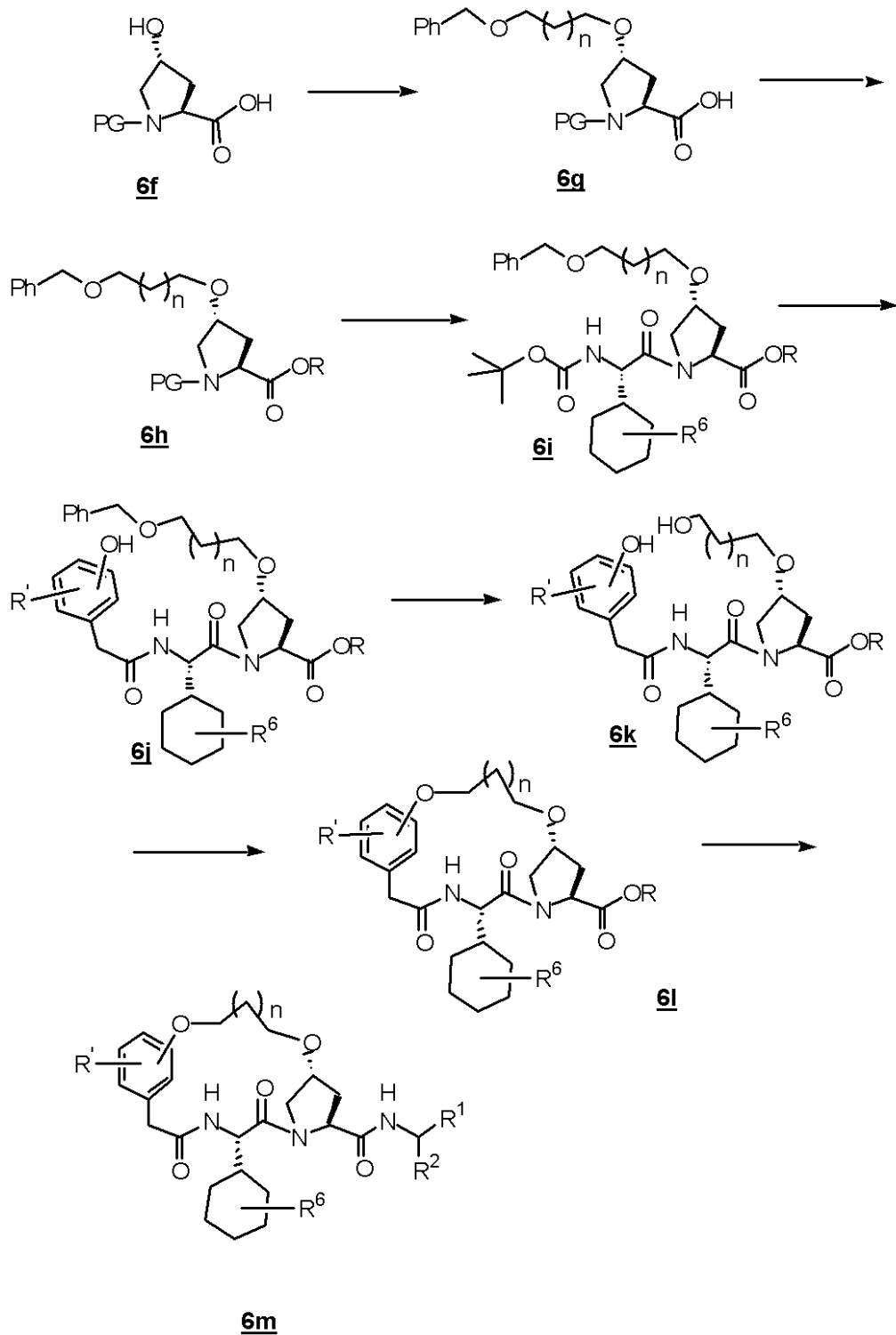
式 6 m で示される化合物を、スキーム 6 (式中、 R^1 、 R^2 、 R' および n はスキーム 1 の定義であり、 R^6 はアルキル、アリール、エステル、カルボン酸およびカルボキシルアミドである) で概説したように合成する。6 b 型の化合物を、 Ph_3PClH_3I および $BuLi$ を用いたウィッティッヒオレフィン化により 6 a から合成する。化合物 6 b をさらにアミノヒドロキシル化して、6 c 型の化合物を合成し、 Rh/C および H_2 を用いてこれを還元して、6 d 型の化合物を得る。化合物 6 d を、 $RuCl_3$ および H_5IO_6 を用いて 6 e 型の化合物に酸化した。化合物 6 e を、 NMM 、 $EDCl$ および $HOObt$ を用いてそれを脱保護 6 h とカップリングさせることにより化合物 6 i に合成した。化合物 6 i の 6 j への伸長は、再度 $EDCl$ 、 $HOObt$ および NMM を用いて脱保護 6 i および適切に置換されたフェニル酢酸をカップリングすることにより達成された。6 j におけるベンジル基の水素化分解後に得られた化合物 6 k を、ミツノブの条件を用いて環化して 6 l を得た。6 l を、スキーム 1 で概説したように 6 m 型の化合物にさらに合成した。

40

スキーム 6 :

【 化 4 2 】





【 0 0 6 4 】

7 d 型の化合物を、アレーンルテニウム化学反応を用いて合成する。式中、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 はスキーム 1 で定義されており、 $n = 0 \sim 3$ である。式 7 b で示される化合物を、EDC1、HOBt、ヒューニヒ塩基カップリングにより 7 a 型の化合物から合成した。7 b を Cs_2CO_3 で処理し、ルテニウムを光分解除去して、7 b 型から 7 c 型へ化合物を変換し、これをさらにスキーム 1 で概説したように合成して化合物 7 d に合成した。

スキーム 7

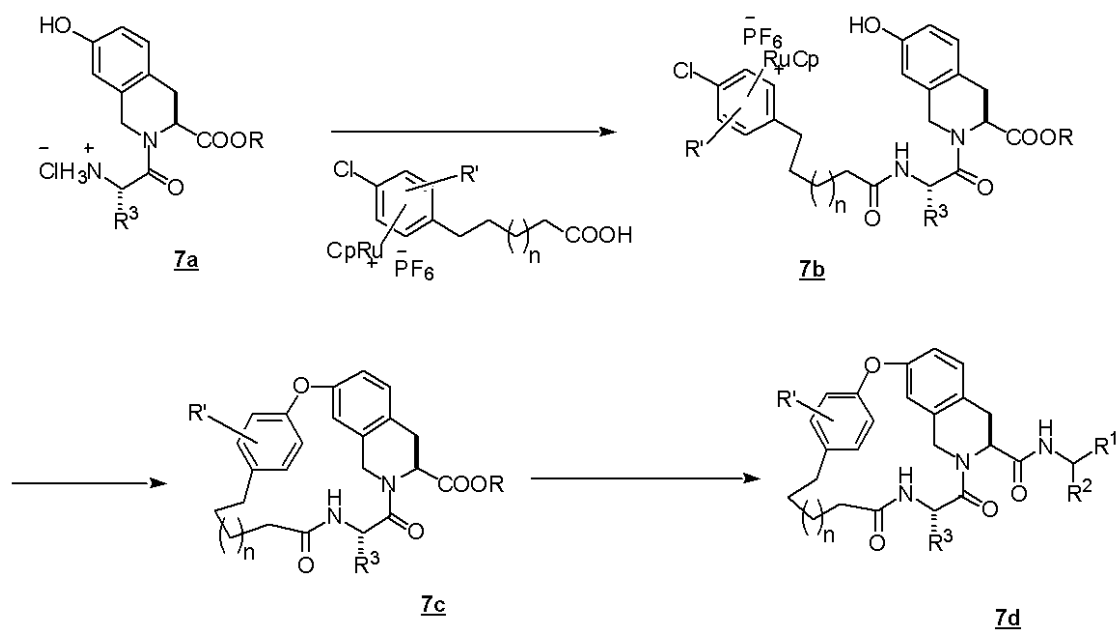
【 化 4 3 】

10

20

30

40

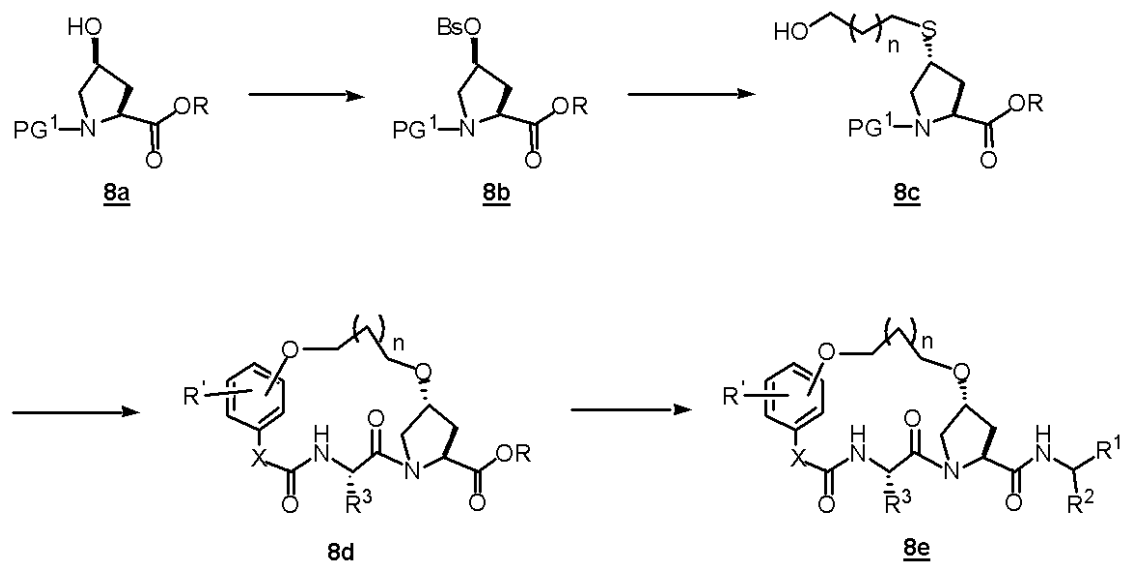


【 0 0 6 5 】

式 8 e で示される化合物の製造をスキーム 8 に概説する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R' は、アルキル、ヘテロアルキル (OR'' 、 SR''' 、 $NR''R'''$ (式中、 R'' および R''' はアルキル基である))、酸素原子に対しオルト、メタまたはパラ位にあるハロ置換基であり、 R は、アルキル、アリアルまたはアルキルアリアル基であり、 n は 0 ~ 5 であり、 X は、 $(CH_2)_m$ (式中、 m は 1 ~ 5 である)、酸素原子、 NY (式中、 Y は水素原子、アルキル、アリアル基である) である。保護シス - 4 - ヒドロキシピロリン誘導体 8 a を、ブシレート ($Bs = 4$ - ブロモベンゼンスルホニル) 誘導体 8 b に変換し、これを水素化ナトリウム条件下で適切なメルカプトアルコールで置換して、8 c を得た。大環状エステル 8 d、およびそれに続く所望の標的 8 e への変換は、スキーム 1 に概説したように達成された。

スキーム 8

【 化 4 4 】



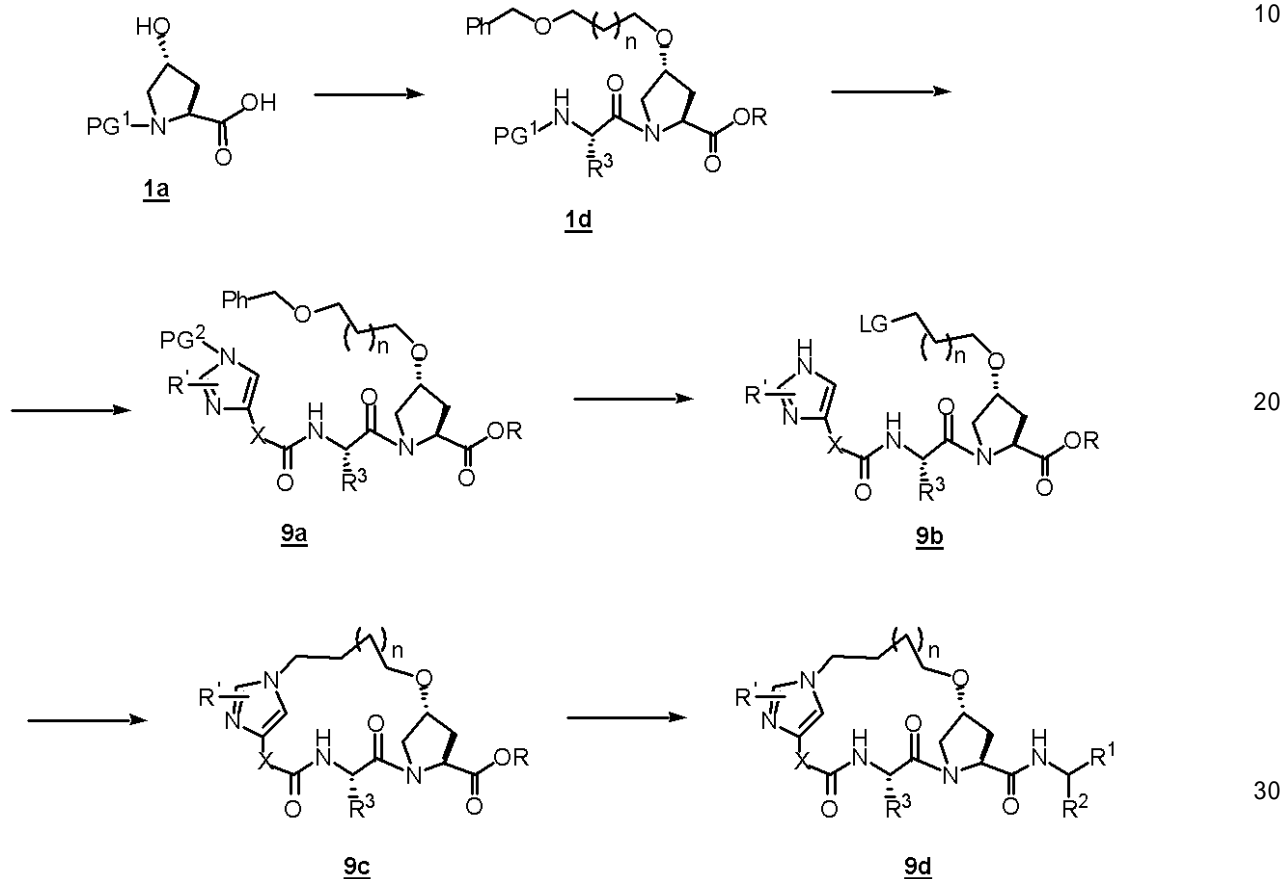
【 0 0 6 6 】

式 9 d で示される化合物の製造をスキーム 9 に概説する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R' は、アルキル、ヘテロアルキル (OR'' 、 SR''' 、 $NR''R'''$ (式中、 R'' および R''' はアルキル基である))、酸素原子に対しオルト、メタまたはパラ位にあるハロ置換基であり、 R は、アルキル、アリアルまたはアルキルアリアル基であり、 n

は 0 ~ 5 であり、X は、 $(CH_2)_m$ (式中、m は 1 ~ 5 である)、酸素原子、NY (式中、Y は水素原子、アルキル、アリール基である) であり、LG は脱離基 (例、OTs、Br) である。保護 4 - ヒドロキシプロリン誘導体 1a を、1d の形成 (スキーム 1 に記載されている) を介して 9a に変換する。ベンジルエーテルを除去後、適切な脱離基に変換し、N 保護基をはずして、9b を得た。大環状エステル 9c への変換は、還流アセトン中炭酸ナトリウム / ヨウ化ナトリウムでの処理により行った。続く所望の標的 9d への処理は、スキーム 1 で概説したように達成された。

スキーム 9

【化 4 5】

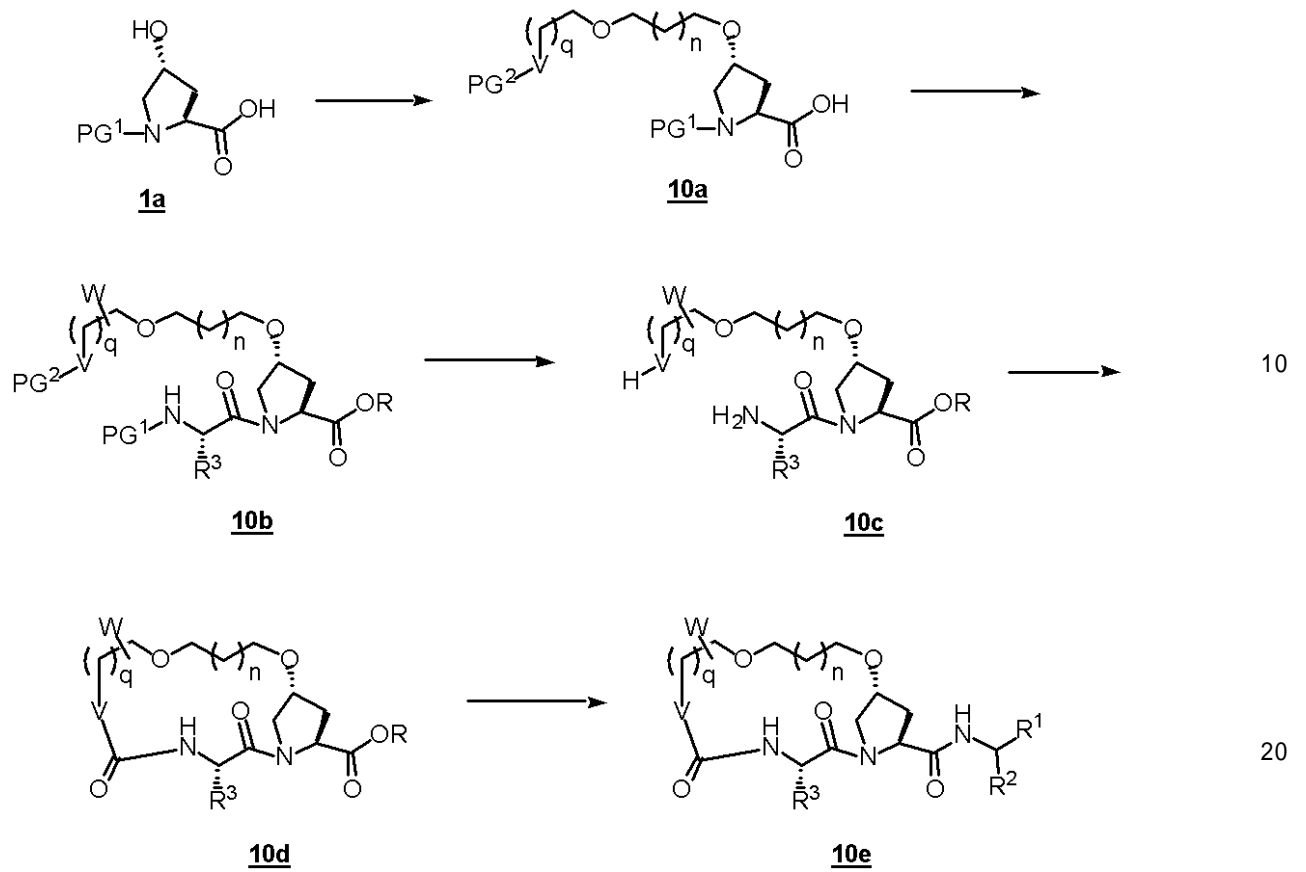


【0067】

式 10e で示される化合物の製造をスキーム 10 に概説する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R' は、アルキル、ヘテロアルキル (OR'' 、 SR''' 、 $NR''R'''$ (式中、 R'' および R''' はアルキル基である))、酸素原子に対しオルト、メタまたはパラ位にあるハロ置換基であり、R は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基であり、n および q は、0 ~ 5 のいずれかの組み合わせであり、V は酸素原子、NY (式中、Y は水素原子、アルキル、アリール基である) であり、W は、アルキル、アリール、アルキルアリール、ヘテロアリールであり、 PG^1 および PG^2 は適切な保護基 ($PG^1 = t\text{-}boc$ 、 $c\text{-}bz$ および $PG^2 = H$ 、 Bn 等) である。保護 4 - ヒドロキシプロリン誘導体 1a を、スキーム 1 に記載のように 10b に変換する。保護基の除去後 (10c)、ホスゲン等価体により処理して、大環状エステル 10d を生成する。所望の標的 10e への変換は、スキーム 1 に概説したように達成された。

スキーム 10

【化 4 6】

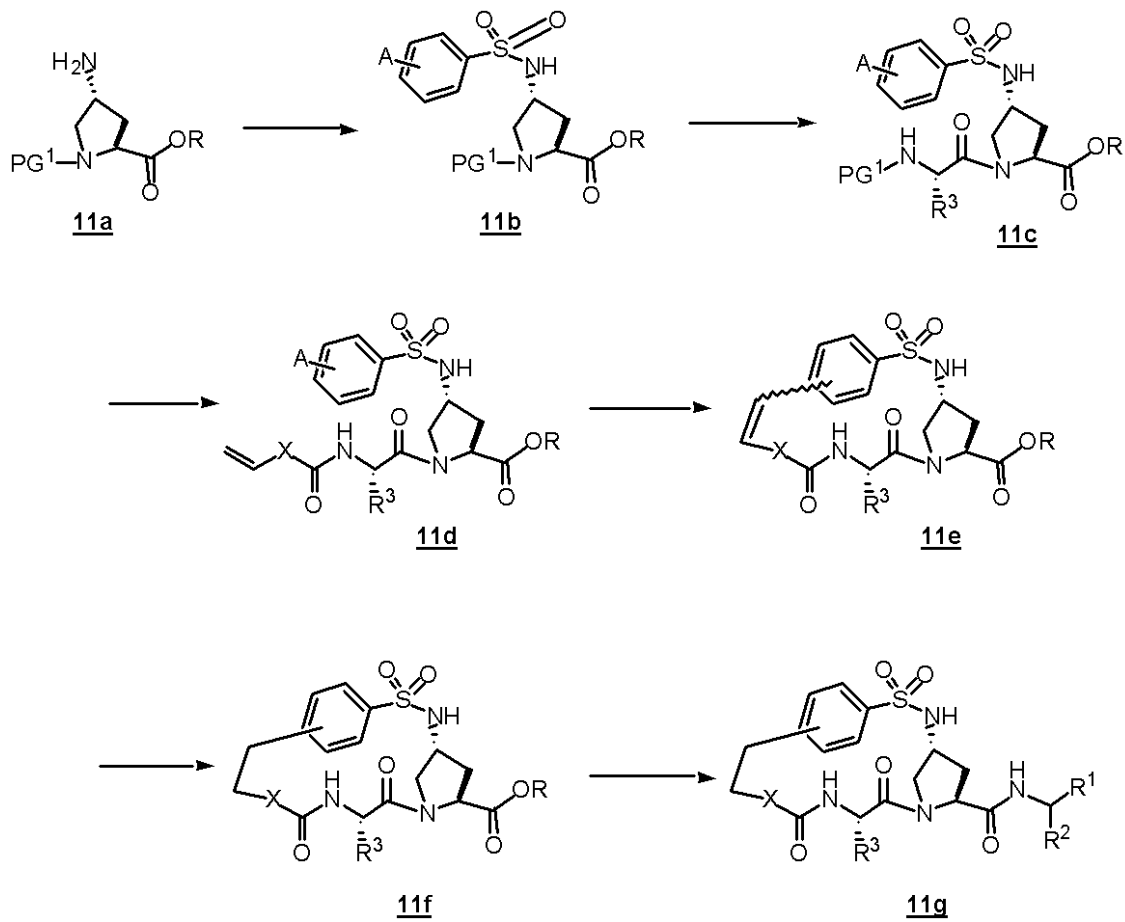


【 0 0 6 8 】

式 1 1 g で示される化合物の製造をスキーム 1 1 に概説する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基であり、 X は、 $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mO$ 、 $(CH_2)_mNY$ （式中、 m は 1 ~ 5 であり、 Y は水素原子、アルキル、アリール基である）であり、 A は水素原子または適切に配置されたハロゲン原子であり、 PG^1 は適切な保護基（ $PG^1 = t-boc$ 、 $c bz$ 等）である。保護 4 - アミノプロリン誘導体 1 1 a を、適切なベンゼンスルホニルクロリドおよび塩基による処理により 1 1 b に変換する。保護基を除去し、保護アミノ酸誘導体とカップリングさせて、1 1 c を得た。これを、同様の脱保護、カップリングストラテジーを用いて 1 1 d に変換した。パラジウム(O)触媒環化により、異性体の混合物として 1 1 e を得、これを水素化して、大環状エステル 1 1 f を得た。続く所望の標的 1 1 g への変換はスキーム 1 に概説したように達成された。

スキーム 1 1

【 化 4 7 】



10

20

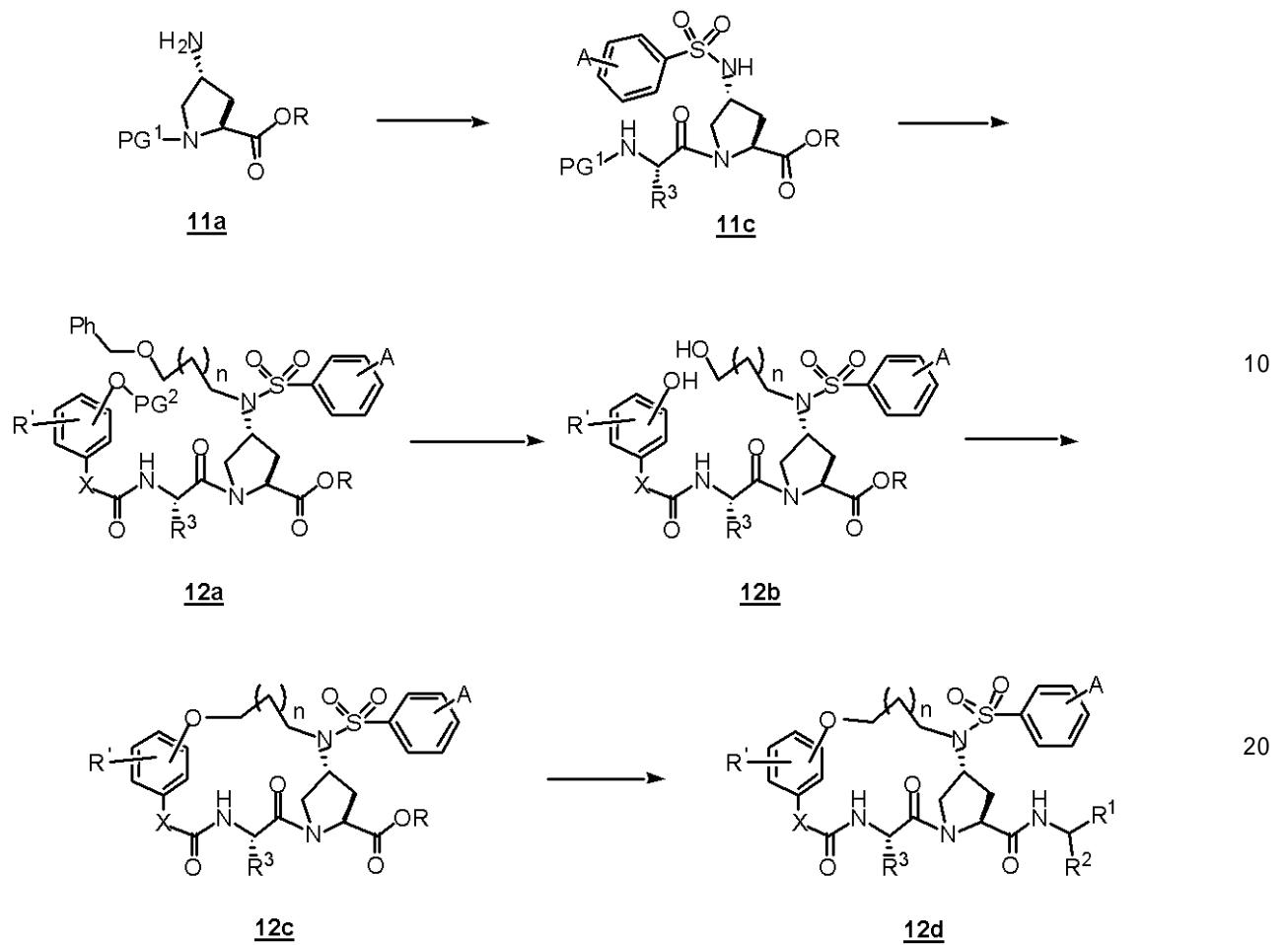
【0069】

式12dで示される化合物の製造をスキーム12に概説する。式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は上記の定義であり、 R は、アルキル、アリールまたはアルキルアリール基であり、 n は0～5であり、 X は、 $(CH_2)_m$ （式中、 m は1～5である）、酸素原子、 NY （式中、 Y は水素原子、アルキル、アリール基である）であり、 A は水素原子または適切に配置されたハロゲン原子であり、 PG^1 および PG^2 は適切な保護基（ $PG^1 = t\text{-}boc$ 、 cbz および $PG^2 = H$ 、 Bn 等）である。保護4-アミノプロリン誘導体11aを、スキーム11の記載に従い11cに変換する。11cの大環状エステル12cへの変換および続く所望の標的12dへの変換は、スキーム1に概説したように達成された。

30

スキーム12

【化48】



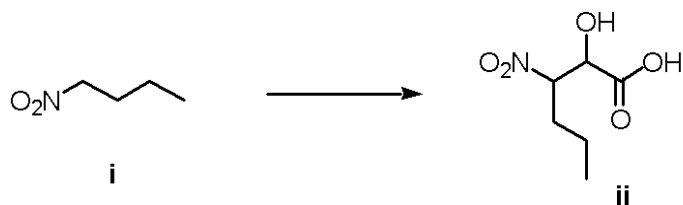
【 0 0 7 0 】

中間体の製造：

中間体 A：

工程 1：

【 化 4 9 】



0 ~ 5 で攪拌中の H_2O (28.1 g、0.305 mol) および MeOH (122 mL) 中の 1 - ニトロブタン (16.5 g、0.16 mol) およびグリオキシル酸の溶液に、トリエチルアミン (93 mL、0.667 mol) を 2 時間にわたって滴下した。溶液を室温に温め、一晚攪拌し、濃縮乾固して、油状物を得た。次いで、この油状物を H_2O に溶解し、10% HCl により $\text{pH} = 1$ に酸性化した後、 EtOAc で抽出した。有機溶液を合し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、生成物 **ii** (28.1 g、99% 収率) を得た。

【 0 0 7 1 】

工程 2：

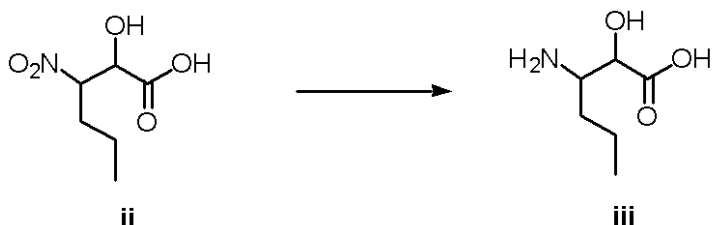
【 化 5 0 】

10

20

30

40

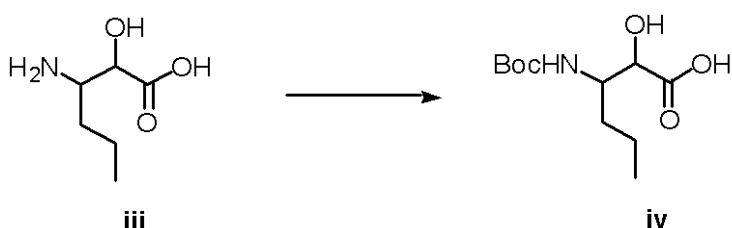


攪拌中の酢酸（1.25 L）中の出発物質ii（240 g、1.35 mol）の溶液に10% Pd/C（37 g）を添加した。得られた溶液を、59 psiで3時間次いで60 psiで一晩水素化した。次いで、酢酸を蒸発させ、トルエンと3回共沸し、次いでMeOHおよびエーテルで粉碎した。次いで、溶液を濾過し、トルエンと2回共沸して、オフホワイトの固体（131 g、0.891 mol、66%）を得た。

【0072】

工程3：

【化51】

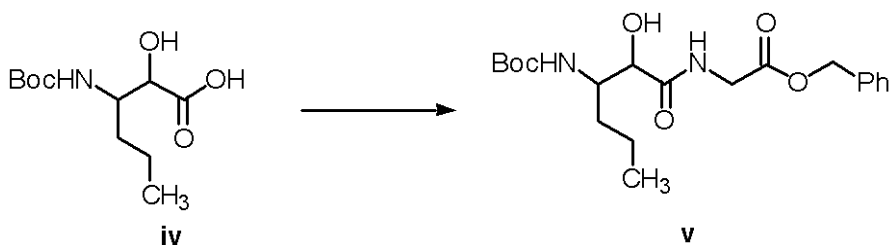


0 で攪拌中のジオキサン（10 mL）およびH₂O（5 mL）中のアミノ酸iii（2.0 g、13.6 mmol）の溶液に、1 N NaOH溶液（4.3 mL、14.0 mmol）を添加した。得られた溶液を10分間攪拌した後、ジ-*t*-ブチルジカーボネート（0.110 g、14.0 mmol）を加え、0 で15分間攪拌した。次いで、この溶液を室温に温め、45分間攪拌し、一晩冷蔵庫で維持し、濃縮乾固して、粗物質を得た。EtOAc（100 mL）および氷中のこの粗物質の溶液に、KH₂SO₄（3.36 g）およびH₂O（32 mL）を加え、4～6分間攪拌した。次いで、有機層を分離し、水層をEtOAcで2回抽出し、有機層を合して水、ブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、透明ゴムとして生成物（3.0 g、89%収率）を得た。

【0073】

工程4：

【化52】



-20 で攪拌中のDMF（15 mL）およびCH₂Cl₂（15 mL）中の出発物質（3.00 g、12.0 mmol）の溶液に、HOObt（1.97 g、12.0 mmol）、N-メチルモルホリン（4.0 mL、36.0 mmol）およびEDCl（2.79 g、14.5 mmol）を加え、10分間攪拌した後、HCl・H₂N-Gly-OBn（2.56 g、13.0 mmol）を添加した。得られた溶液を-20 で2時間攪拌し、次いで冷蔵庫に一晩維持し、濃縮乾固した後、EtOAc（150 mL）で希釈した。次いで、EtOAc溶液を飽和NaHCO₃、H₂O、5% H₃PO₄、ブラインで2回洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、生成物（4.5 g、94%）を得た。LRMS m/z MH⁺ = 395.1。

【0074】

工程5：

10

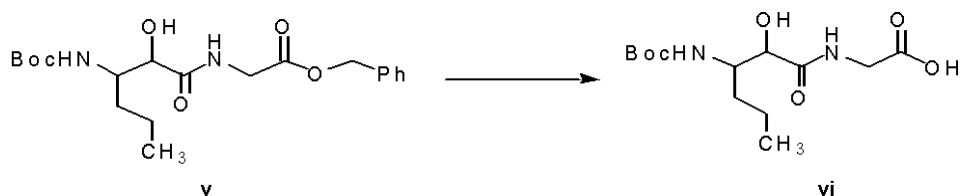
20

30

40

50

【化 5 3】



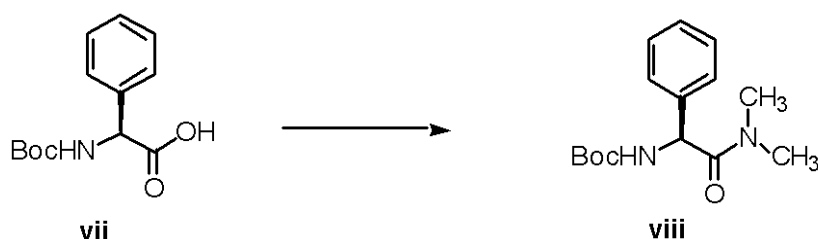
無水エタノール（300 mL）中の出発物質 v（7.00 g、17.8 mmol）の溶液を、Pd-C（300 mg、10%）の存在下水素雰囲気下で室温で攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。2 時間後、混合物をセライトパッドを通して濾過し、得られた溶液を真空下で濃縮して、生成物 vi（5.40 g、定量的）を得た。LRMS m/z $MH^+ = 305.1$ 。

10

【0075】

工程 6：

【化 5 4】



20

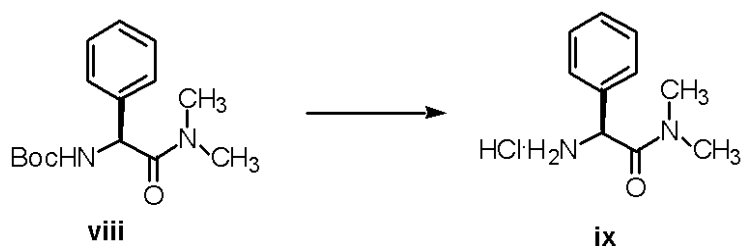
- 20 の無水 DMF（200 mL）および CH_2Cl_2 （150 mL）中のジメチルアミンヒドロクロリド（1.61 g、19.7 mmol）、N-Boc-フェニルグリシン（4.50 g、17.9 mmol）、HOObt（3.07 g、18.8 mmol）および EDCI（4.12 g、21.5 mmol）の溶液に、NMM（5.90 mL、53.7 mmol）を添加した。この温度で 30 分間攪拌後、反応混合物を一晩（18 時間）冷凍庫で維持した。次いで、それを室温に温め、EtOAc（450 mL）、ブライン（100 mL）および 5% H_3PO_4 （100 mL）を添加した。層を分離後、有機溶液を 5% H_3PO_4 （100 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2 × 150 mL）、水（150 mL）およびブライン（150 mL）で洗浄し、乾燥（ $MgSO_4$ ）し、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物 viii（4.86 g）を白色固体として得、これをさらに精製せずに使用した。

30

【0076】

工程 7：

【化 5 5】



40

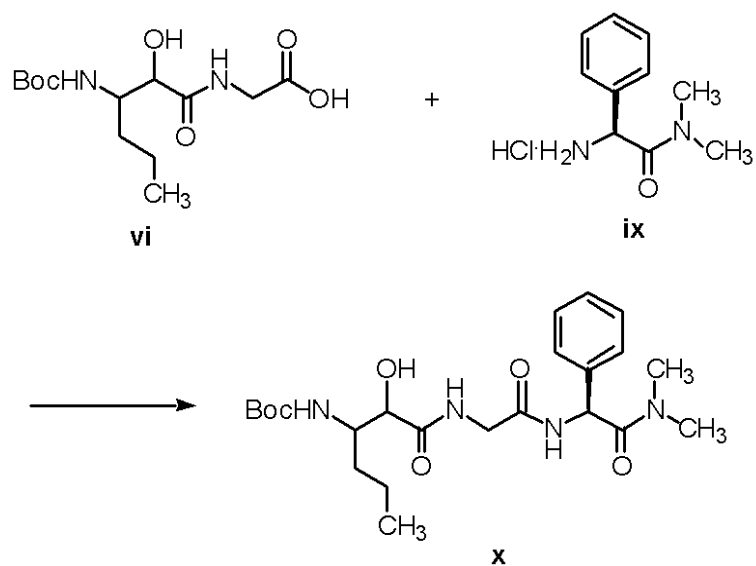
N-Boc-フェニルグリシンジメチルアミド viii（4.70 g、粗）を 4 N HCl（60 mL、240 mmol）に溶解し、得られた溶液を室温で攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。4 時間後、溶液を真空下で濃縮して白色固体を得、これをさらに精製せずに次の反応に使用した。LRMS m/z $MH^+ = 179.0$ 。

【0077】

工程 8：

【化 5 6】

50

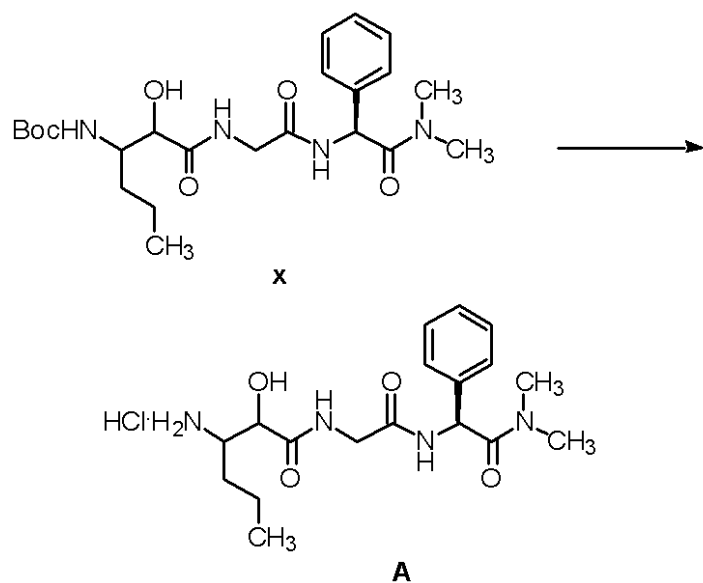


10

工程 4 に記載したカップリング手順に従い、所望の化合物 **x** を製造した。LRMS m/z $MH^+ = 465.1$ 。

工程 9 :

【化 5 7】



20

30

工程 7 に記載した手順に従い、所望の中間体 **A** をトリペプチド **x** から製造した。LRMS m/z $MH^+ = 365.1$ 。

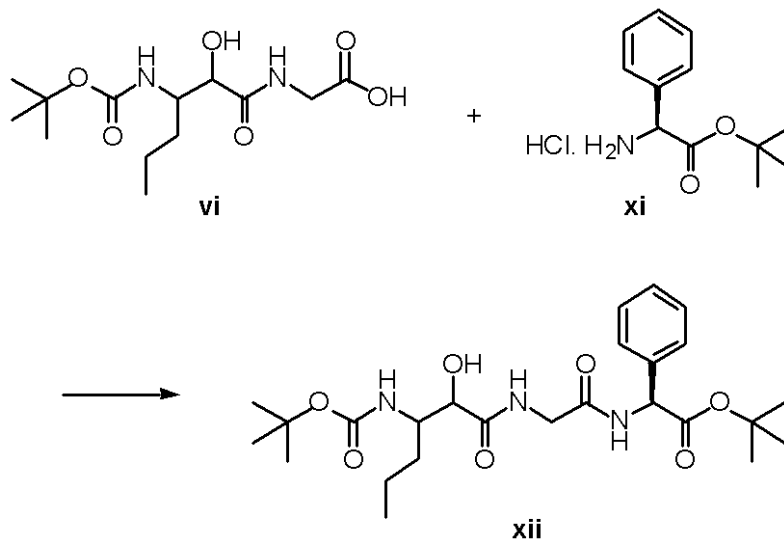
【0078】

中間体 B :

工程 1

【化 5 8】

40



10

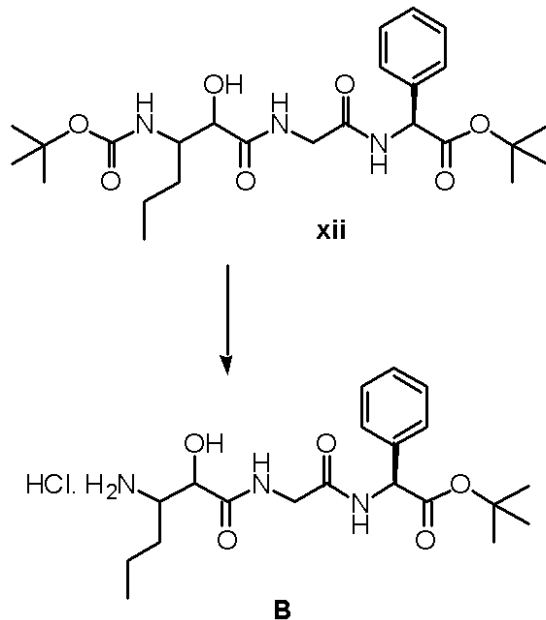
所望の生成物xiiを、カップリングパートナーとして市販のxiを用いて、中間体A、工程8について記載した手順により得た。粗物質は、さらなる試験を行うのに十分な純度であった。生成物の一部分を、97/3のジクロロメタン/MeOHを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。HRMS (FAB) $C_{25}H_{40}N_3O_7$ についての計算値：494.2866 ($M+H$)⁺。実測値：494.2863。

20

【0079】

工程2

【化59】



30

40

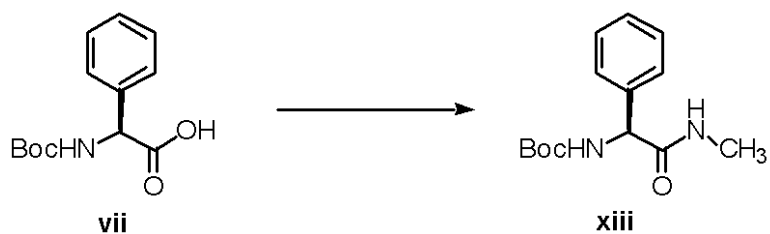
所望の生成物Bを、中間体A、工程7について記載した手順により得た。粗物質を、さらに精製せずに使用した。

【0080】

中間体C：

工程1：

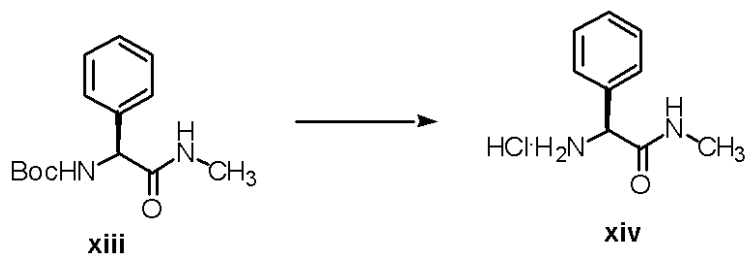
【化60】



所望の化合物xiiiを、ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを用いた以外、中間体 A について工程 6 において記載したカップリング手順と同様に製造した。 工程 2 :

【化 6 1】

10



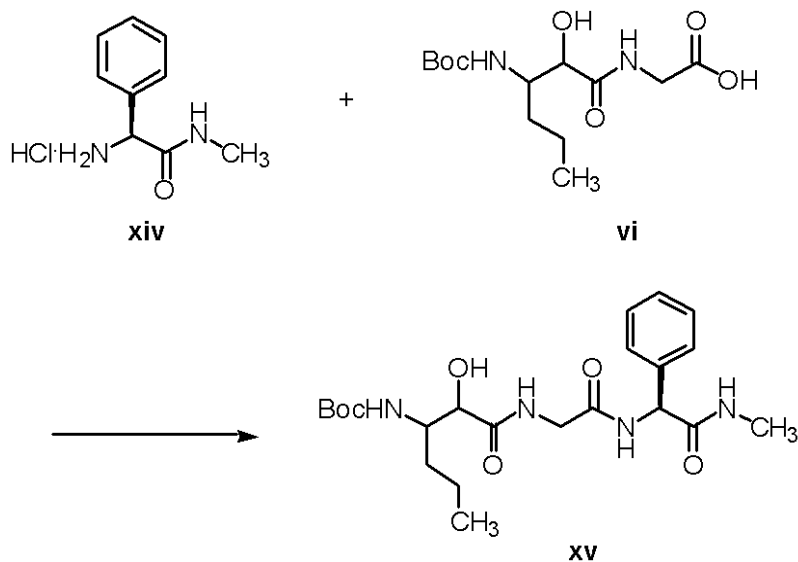
所望の化合物xivを、中間体 A について工程 7 において記載した手順に従いxiiiから製造した。

【 0 0 8 1 】

20

工程 3 :

【化 6 2】



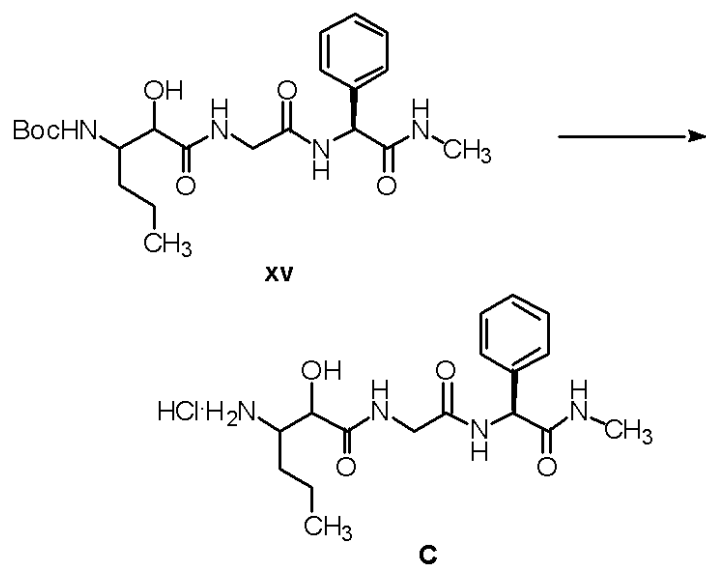
30

所望の化合物xvを、アミンixの代わりにアミンxivを用いた以外、中間体 A について工程 6 において記載したカップリング手順に従い製造した。LRMS m/z $MH^+ = 451.1$ 。

工程 4 :

【化 6 3】

40



10

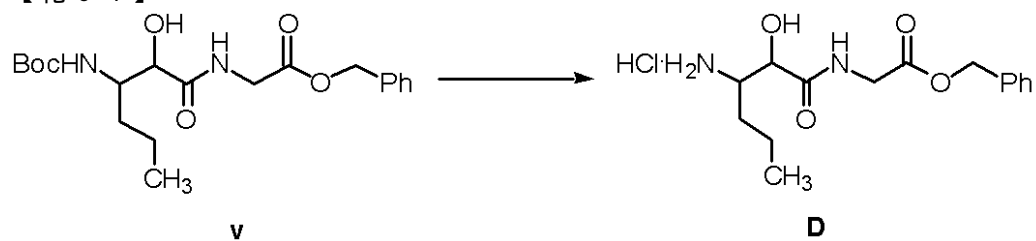
所望の中間体 C を、中間体 A について工程 7 において記載した手順に従い製造した。LRMS m/z $MH^+ = 351.1$ 。これをさらに精製せずに使用した。

【0082】

中間体 D :

【化 6 4】

20



所望の中間体 D を、中間体 A について工程 7 において記載した手順に従い化合物 v から製造した。これをさらに精製せずに使用した。

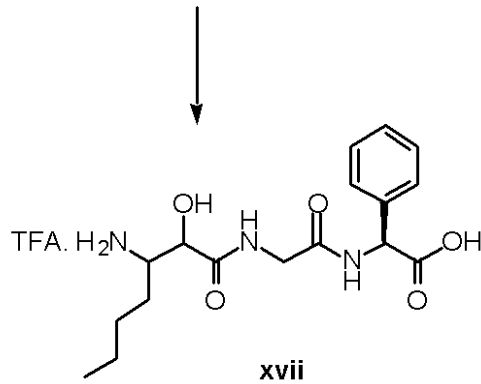
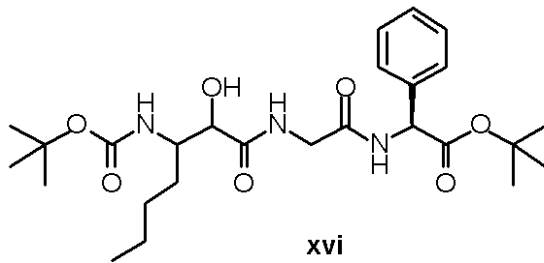
【0083】

30

中間体 E

工程 1

【化 6 5】

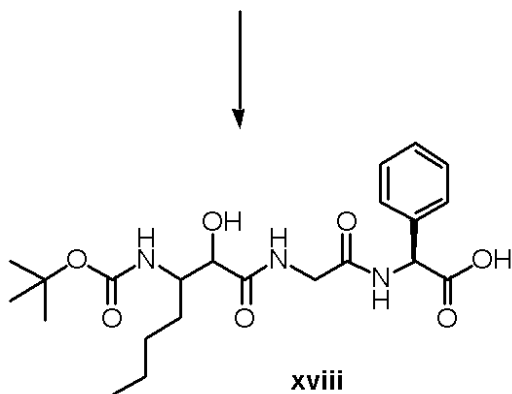
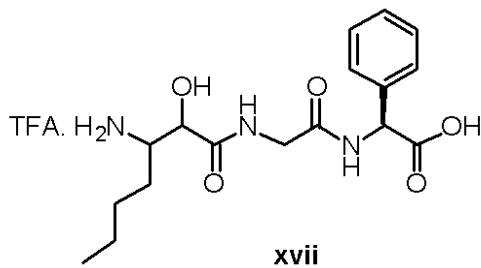


ジクロロメタン (2 0 m L) 中の xvi (5 g) の溶液に、T F A (2 0 m L) を加え、雰囲気温度で 4 時間攪拌した。別の分量の T F A (1 0 m L) を加え、さらに 3 時間放置した。揮発性物質を全て蒸発させ、これを真空下で乾燥して、定量的収率の xvii を得た。この物質を以下に用いた。(注：出発物質 xvi は、前駆体としてニトロペンタンを用いて、B に関して記載したのと同様のプロトコルにより得た)。

【 0 0 8 4 】

工程 2

【 化 6 6 】

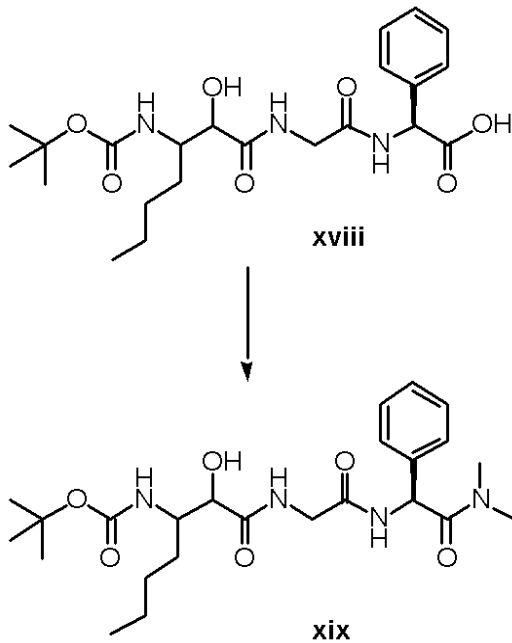


所望の化合物 xviii を、中間体 A、工程 3 について記載した方法により得た。N a O H の代わりに炭酸ナトリウムを塩基として使用した。粗物質 xviii を、さらに精製せずに以下に用いた。

【 0 0 8 5 】

工程 3

【化 6 7】



10

ジクロロメタン / DMF (4 / 1、25 mL) 中の xviii (4.8 g、10.7 mmol) の冷 (-20) 溶液に、ジメチルアミンヒドロクロリド (959 mg、11.77 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (4.2 mL、24.1 mmol) および BOP (6.14 g、13.89 mmol) を添加した。これを -8 で一晩放置した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、10%クエン酸溶液、飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。97.5 / 2.5 ジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、2.4 g の xix (47% 収率) を得た。HRMS (FAB) C₂₄H₃₉N₄O₆ (M + H)⁺ についての計算値: 479.2870。実測値: 479.2862。

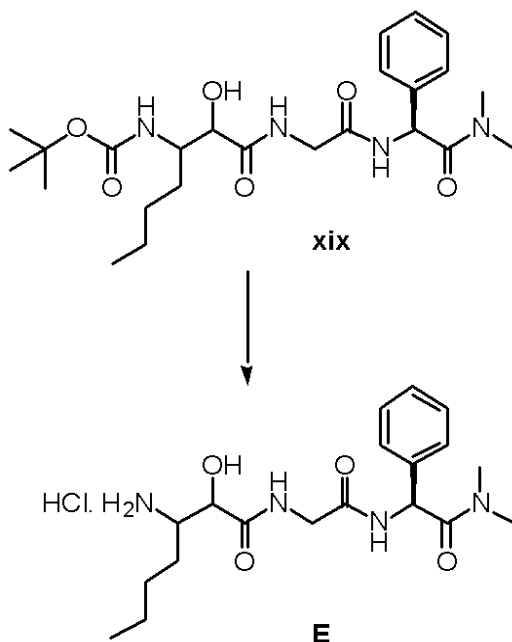
20

【0086】

工程 4

【化 6 8】

30



40

所望の生成物 E を、中間体 A、工程 7 について記載した手順により得た。粗物質を、さらに精製せずに使用した。

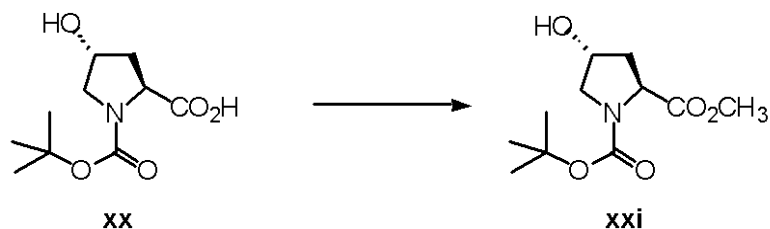
【0087】

50

中間体 F

工程 1

【化 6 9】

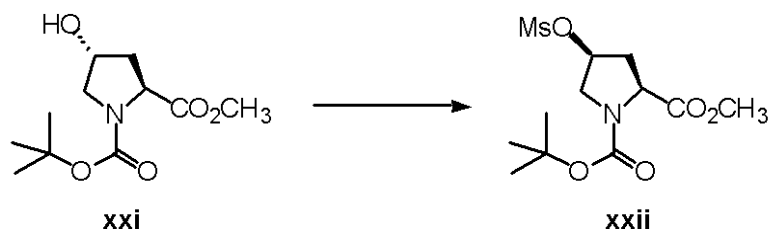


ベンゼン (300 mL) および MeOH (50 mL) 中の xx (20.0 g、86.5 mmol) の冷 (0) 溶液に、溶液が黄色の状態になるまでトリメチルシリルジアゾメタン (ヘキサン中 2 M、56 mL、112 mmol) を滴下した。反応混合物を濃縮して、21 g の xxi (99% 収率) を得た。これは以下に用いるのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{11}H_{20}NO_5$ (M+H)⁺ についての計算値: 246.1341。実測値: 246.1347。

【0088】

工程 2

【化 7 0】

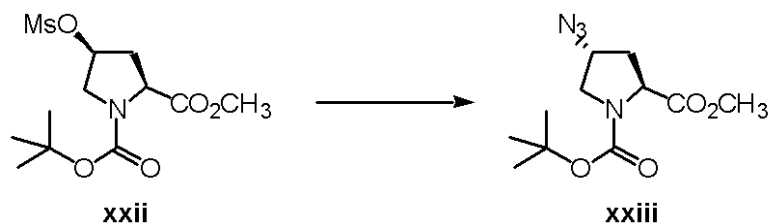


機械的に攪拌中のトルエン中のトリフェニルホスフィン (31.97 g、121.9 mmol) およびメタンスルホン酸 (7.66 mL、118.1 mmol) の冷 (~5) 混合物に、反応温度を 35 より低く維持しながら DEAD (26.47 g、152 mmol) をゆっくりと添加した。添加完了後、反応混合物を 20 に冷却し、トルエン中の xxi (23.71 g、96.8 mmol) の溶液を添加した後、トリエチルアミン (5.39 mL、38.7 mmol) を添加した。混合物を 6 時間 70 ~ 75 に加熱し、1 時間 5 ~ 10 に冷却した。固体物質を全て濾過して除去し、濾液を 5% KH_2PO_4 溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。95 / 5 ジクロロメタン / EtOAc を用いた残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、26 g の xxi (83% 収率) を得た。HRMS (FAB) $C_{12}H_{22}NO_7S$ (M+H)⁺ についての計算値: 324.1117。実測値: 324.1115。

【0089】

工程 3

【化 7 1】

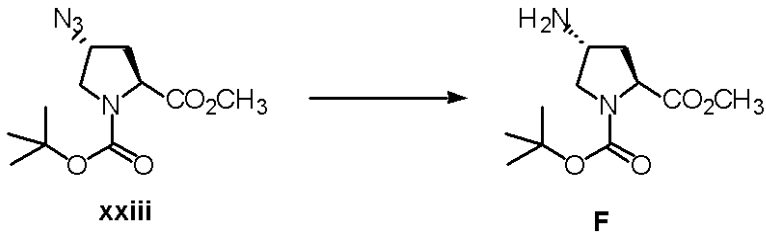


メシラート xxi (26 g、80.4 mmol) を DMF に溶解し、揮発性物質を全て真空下で蒸発させた。(注意: 痕跡量のジクロロメタンはこの過程により除去されなければならない)。残りの溶液に、アジ化ナトリウム (5.75 g、88.4 mmol) を加え、5 時間にわたって 70 に温めた。反応混合物を冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮して、18 g (83% 収率) の xxi を得た。これはさらなる試験用に十分な純度であった。

【 0 0 9 0 】

工程 4

【 化 7 2 】



10

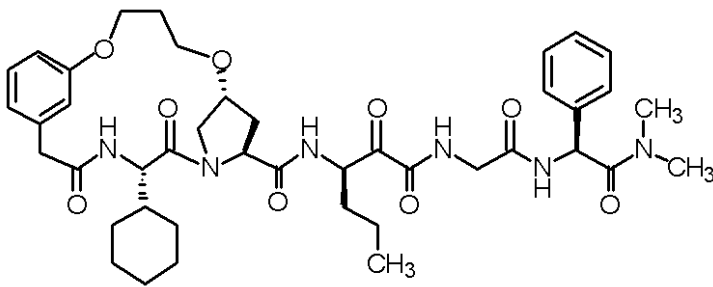
所望の生成物 F を、中間体 A、工程 5 について記載した手順により得た。粗物質を、さらに精製せずに使用した。

【 0 0 9 1 】

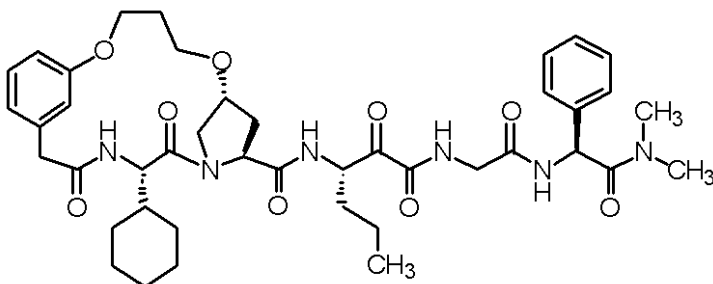
【 実施例 】

実施例 1：式 1 A および 1 B で示される化合物の製造：

【 化 7 3 】



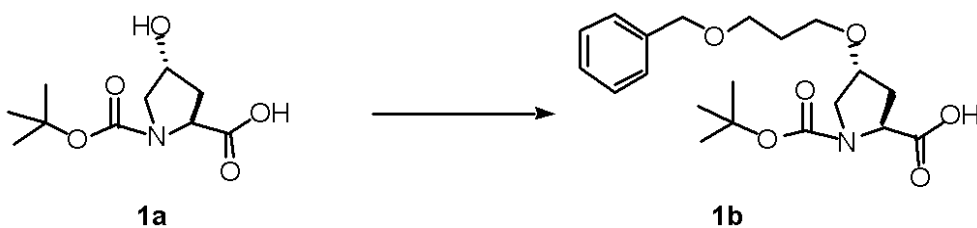
20



30

工程 A：

【 化 7 4 】



40

室温の無水 DMF (400 mL) 中の Boc-Hyp-OH (7.0 g、30.3 mmol) およびベンジル 3-プロモプロピルエーテル (7.8 g、34.0 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (3.5 g、鉍油中 60% 分散液、87.5 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.5 g、3.33 mmol) を攪拌しながら添加した。生成した懸濁液を室温で一晩 (18 時間) 激しく攪拌した。水 (50 mL) をゆっくりと加えて反応を注意深くクエンチングし、6 N の HCl 溶液 (20 mL) により酸性化した。酢酸エチル (800 mL)、ブライン (150 mL) およびさらに水 (150 mL) を添加した後、形成された 2 層を

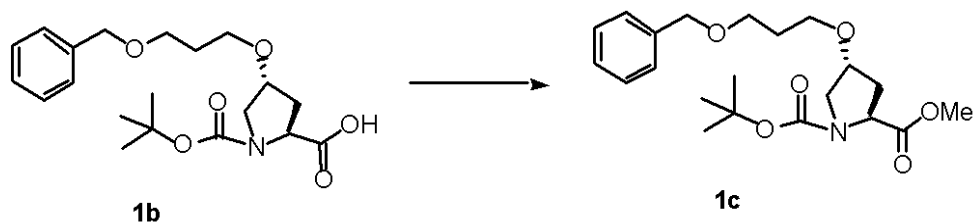
50

分離し、有機層を5% H_3PO_4 (3 × 200 mL) で洗浄した。次いで、これを MgSO_4 で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、油状物として1bを得、これをさらに精製せずに工程Bで使用した。

【0092】

工程B：

【化75】



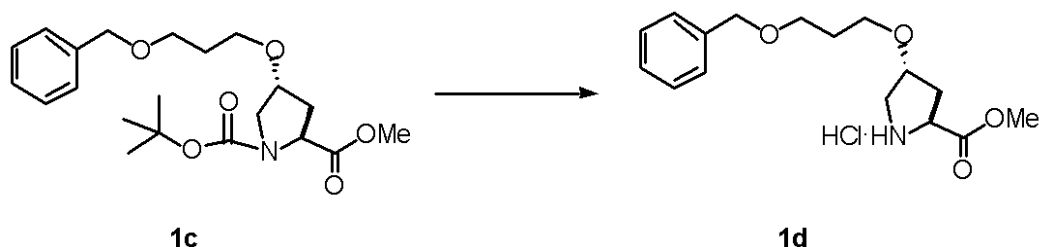
10

工程Aからの酸1bをベンゼン(25 mL)およびメタノール(28 mL)に溶解した。室温のこの溶液に、トリメチルシリルジアゾメタン(27 mL、シクロヘキサン中2.0 M)の溶液を注意しながら添加した。室温で1時間攪拌後、それを真空下で濃縮して、メチルエステルを得た。フラッシュクロマトグラフィー(8~20% EtOAc - CH_2Cl_2)により、油状物として1c(5.15 g、13.1 mmol、43%、2工程)を得た。

【0093】

工程C：

【化76】



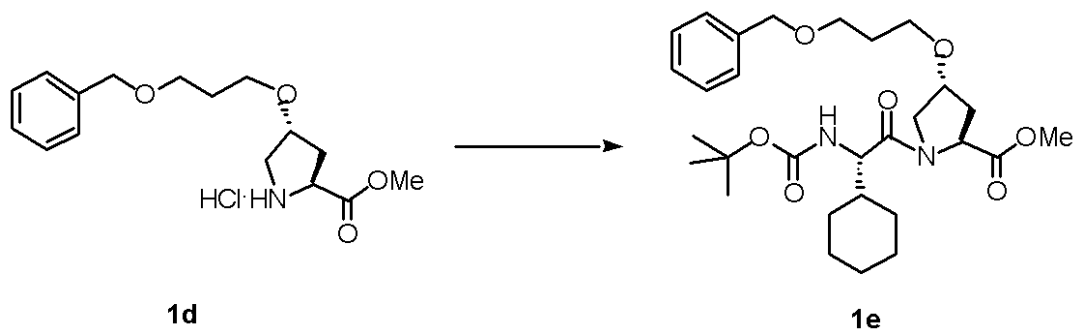
20

Boc-アミノメチルエステル1c(5.83 g、14.8 mmol)をジオキサン(80 mL、320 mmol)中4NのHClに溶解し、生成した溶液を室温で攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。5時間後、溶液を真空下で濃縮し、残渣を一晚真空下に保って、白色固体を得、これをさらに精製せずに次のカップリング反応で使用した。

【0094】

工程D：

【化77】



30

40

-20℃の無水DMF(150 mL)および CH_2Cl_2 中のアミンエステル1d(工程1Bから)、N-Boc-シクロヘキシルグリシン(4.10 g、14.9 mmol)、HOOBt(2.60 g、15.9 mmol)およびEDCl(3.41 g、17.8 mmol)の溶液に、NMM(6.50 mL、59.1 mmol)を添加した。この温度で30分間攪拌後、反応混合物を一晚(18時間)冷凍庫で保存した。次いで、それを空气中で攪拌

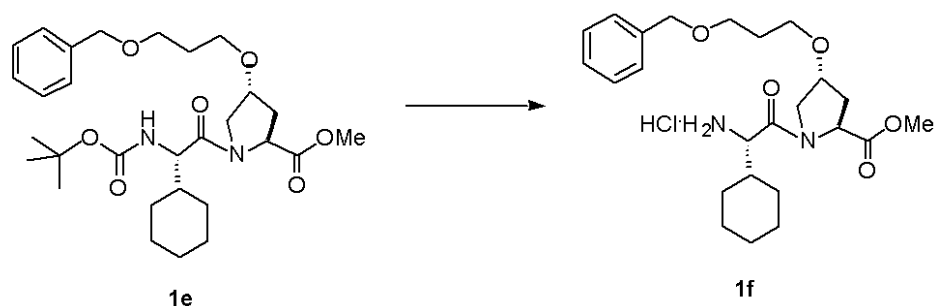
50

し、1時間で室温に温めた。EtOAc (450 mL)、ブライン (100 mL) および 5% H_3PO_4 (100 mL) を添加した。分離した有機溶液を、5% H_3PO_4 (100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 150 mL)、水 (150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 20% EtOAc - CH_2Cl_2) により、1e (6.60 g、84%、2工程) を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 7.36-7.25 (m, 5 H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.46-4.40 (m, 2 H), 4.25 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 1 H), 4.05-4.04 (m, 1 H), 4.03-3.94 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.50-3.41 (m, 4 H), 2.25-2.20 (m, 1 H), 1.95-1.88 (m, 1 H), 1.77-1.55 (m, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.19-0.90 (m, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.0, 170.7, 155.6, 138.8, 128.2, 127.4, 127.3, 78.0, 77.1, 71.9, 66.6, 65.1, 57.4, 56.3, 51.8, 34.5, 29.6, 28.6, 28.2, 25.9, 25.6, 25.5。

【0095】

工程 E :

【化78】

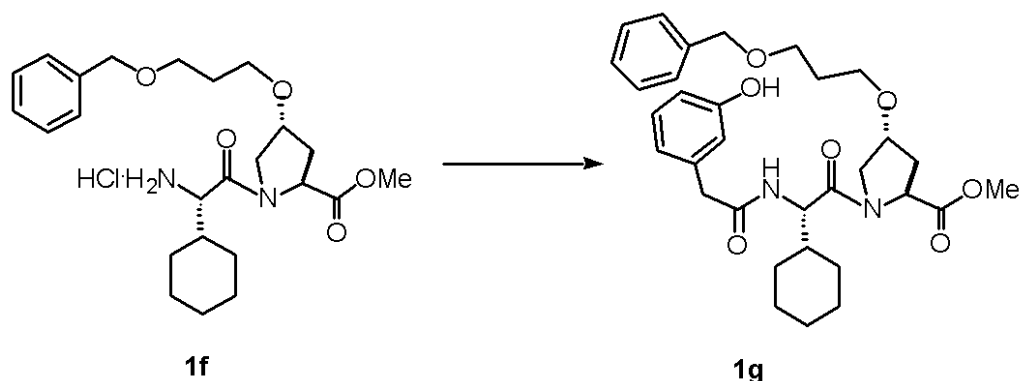


Boc-アミノメチルエステル 1e (6.53 g、12.3 mmol) を 4 N の HCl (60 mL、240 mmol) に溶解し、生成した溶液を室温で攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。4 時間後、溶液を真空下で濃縮し、残渣を一晩真空下に保って、白色固体を得、これをさらに精製せずに次のカップリング反応で使用した。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 7.36-7.27 (m, 5 H), 4.43 (s, 2 H), 4.35-4.31 (m, 1H), 3.88 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 2 H), 3.53-3.41 (m, 3 H), 2.32-2.27 (m, 1 H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.79-1.60 (m, 8 H), 1.17-1.07 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 171.5, 167.4, 138.6, 133.3, 129.1, 128.8, 128.2, 127.4, 77.1, 71.9, 66.5, 65.3, 57.8, 54.9, 52.4, 52.0, 34.0, 29.6, 27.7, 27.0, 25.6, 25.5, 25.48; HRMS m/z 433.2702 [$C_{24}H_{36}N_2O_5$ についての計算値 433.2702]。

【0096】

工程 F :

【化79】



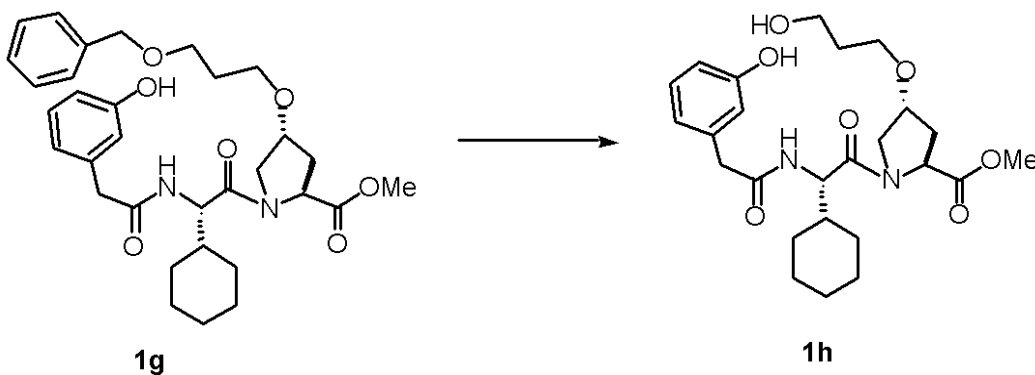
- 20 の無水 DMF (250 mL) および CH_2Cl_2 (100 mL) 中のアミン 1f (工程 1D から)、3-ヒドロキシフェニル酢酸 (1.90 g、12.5 mmol)、HOObt (2.10 g、12.9 mmol) および EDCI (2.85 g、14.9 mmol)

の溶液に、NMM (4.20 mL、38.2 mmol) を添加した。この温度で30分間攪拌後、反応混合物を一晩(18時間)冷凍庫で保存した。次いで、これを空气中で攪拌し、1時間で室温に温めた。EtOAc (500 mL)、ブライン (100 mL) および 5% H_3PO_4 (100 mL) を添加した。分離した有機溶液を、5% H_3PO_4 (100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 150 mL)、水 (150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (10 ~ 20% EtOAc - CH_2Cl_2) により、1 g (6.30 g、11.1 mmol、90% (2工程)) を白色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.26 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.36-7.25 (m, 5 H), 7.05-7.01 (m, 1 H), 6.66-6.64 (m, 1 H), 6.60-6.57 (m, 1 H), 4.46-4.39 (m, 2 H), 4.34 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.09-4.08 (m, 1 H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1 H), 3.66-3.58 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.50-3.39 (m, 5 H), 3.30 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.24-2.18 (m, 1 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.74-1.57 (m, 8 H), 1.18-0.89 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.0, 170.3, 170.0, 157.1, 138.6, 137.6, 128.9, 128.2, 127.4, 127.3, 119.6, 116.1, 113.2, 76.9, 71.8, 66.6, 65.2, 57.4, 54.7, 51.9, 51.8, 41.8, 34.4, 29.6, 28.5, 28.0, 25.5, 25.5; HRMS m/z 567.3073 [$C_{32}H_{42}N_2O_7$ についての計算値 567.3070]。

【0097】

工程 G :

【化80】

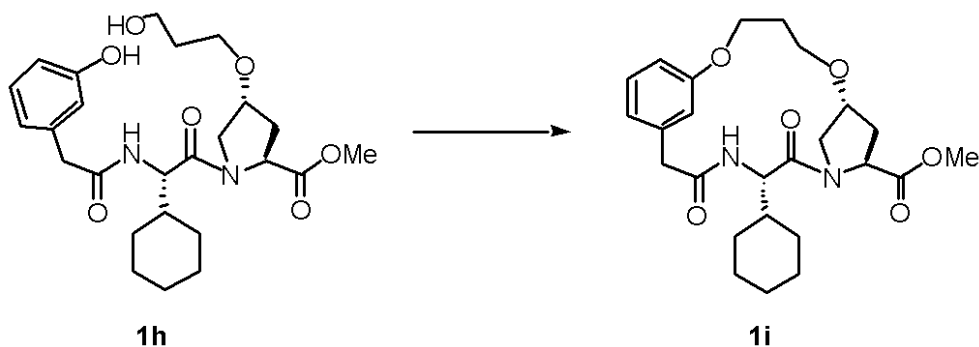


室温、窒素下のエタノール (200 mL) 中のベンジルエーテル 1 g (6.23 g、11.0 mmol) の溶液に、10% Pd-C (1.5 g) を注意深く添加した。生成した懸濁液を23時間室温で水素下で激しく攪拌した。慎重に濾過後、溶液を真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5% MeOH - CH_2Cl_2) により、無色油状物として 1 h (4.54 g、9.52 mmol、87%) を得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.26 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.06-7.02 (m, 1 H), 6.66-6.58 (m, 3 H), 4.42-4.40 (m, 1 H), 4.35-4.31 (s, 1 H), 4.27 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.10-4.09 (m, 1 H), 3.92 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.64 (dd, J = 11.2, 4.3 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.59-3.43 (m, 5 H), 3.40-3.38 (m, 1 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.74-1.55 (m, 8 H), 1.18-0.89 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.0, 170.3, 170.1, 157.1, 137.6, 129.0, 119.6, 116.0, 113.3, 76.9, 65.2, 57.6, 57.4, 54.8, 51.9, 51.8, 41.7, 34.4, 32.6, 28.5, 28.0, 25.9, 25.52, 25.49; HRMS m/z 477.2606 [$C_{25}H_{36}N_2O_7$ についての計算値 477.2601]。

【0098】

工程 H :

【化81】

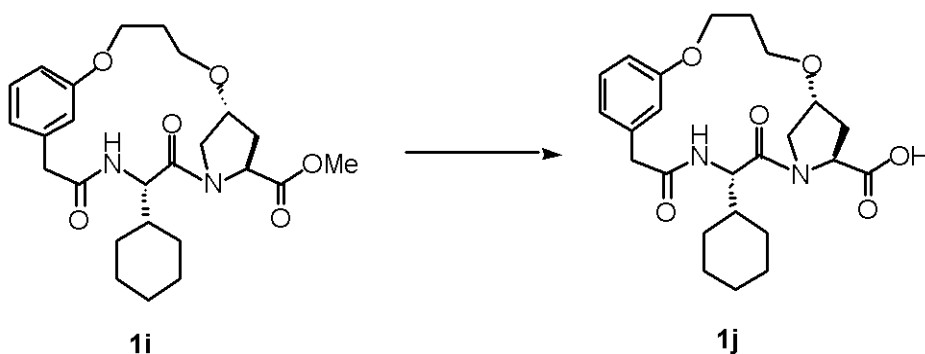


無水 CH_2Cl_2 中のフェノールアルコール1h(4.50g、9.43mmol)およびADDP(6.60g、26.2mmol)の溶液に、20分間フリットガラスバブラーを通してアルゴンを吹き込んだ。この溶液にトリフェニルホスフィン(4.10g、16.3mmol)を添加した。20分間攪拌後、第2分量のトリフェニルホスフィン(3.40g、13.5mmol)を添加した。次いで、この溶液を室温に温め、TLCが出発物質の完全消費を示すまで窒素下で一晩(24時間)攪拌した。溶媒を真空下で除去後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中1~2%MeOH)により部分精製して、大環状化合物1iおよびトリフェニルホスフィンオキシドの混合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.47 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.50-4.45 (m, 1 H), 4.24 (dd, J = 10.3, 7.6 Hz, 1 H), 4.17-4.06 (m, 4 H), 3.68 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.60-3.51 (m, 2 H), 3.37 (d, J = 15.1 Hz, 1 H), 3.35-3.27 (m, 1 H), 2.51-2.43 (m, 1 H), 1.85-1.47 (m, 9 H), 1.22-1.12 (m, 3 H), 0.97-0.88 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.0, 170.0, 169.8, 158.4, 138.1, 129.1, 121.8, 115.4, 112.2, 77.0, 64.9, 63.6, 57.0, 54.3, 53.4, 51.8, 41.3, 33.2, 28.9, 28.5, 28.2, 26.0, 25.2; HRMS m/z 459.2495 [$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ についての計算値 459.2495]。

【0099】

工程I:

【化82】



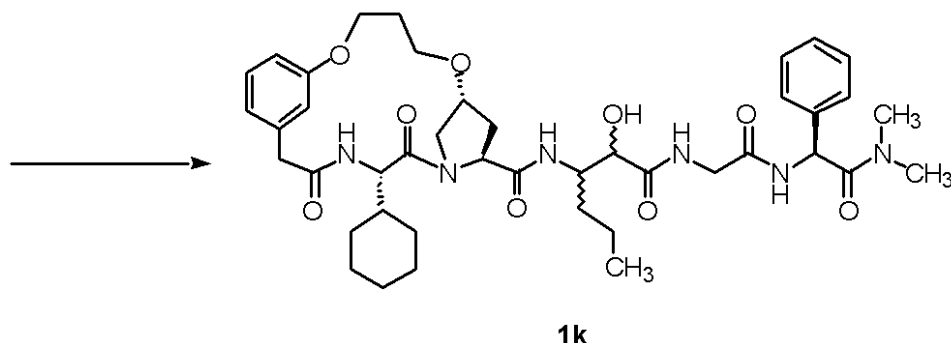
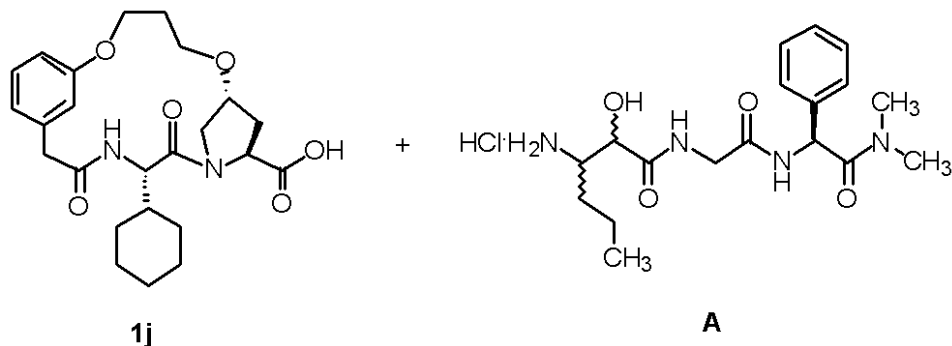
水酸化リチウム水溶液(30mLの H_2O 中0.45g)を、THF(30mL)およびメタノール(30mL)中のメチルエステル1iの溶液に添加した。混合物を氷浴中で攪拌し、それと一緒に4時間で室温に温めた。反応の進行をTLCによりモニターした。揮発性物質を真空下で除去した後、EtOAc(150mL)および水(30mL)を加え、2層を分離した。水溶液を再び CH_2Cl_2 (150mL)で抽出した後、 pH = 1に酸性化した。次いで、EtOAc(200mL)を加え、水溶液を固体塩化ナトリウムで飽和させた。層の分離後、水層をEtOAc($2 \times 150\text{mL}$)で抽出した。有機溶液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、1j(1.45g、3.26mmol、35%、2工程)を淡黄色泡沫として得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 12.32 (bs, 1 H), 8.45 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 7.17-7.13 (m, 1 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.73-6.70 (m, 2 H), 4.47 (t, J = 9.7 Hz, 1 H), 4.17-4.0

0 (m, 5 H), 3.68 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 3.58-3.45 (m, 2 H), 3.39-3.21 (m, 2 H), 2.47-2.41 (dd, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1 H), 1.85-1.56 (m, 9 H), 1.19-1.11 (m, 3 H), 0.93-0.87 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 173.2, 170.2, 170.0, 158.4, 138.1, 129.3, 122.0, 115.5, 112.2, 77.3, 65.1, 63.8, 57.3, 54.2, 53.7, 41.5, 33.6, 29.0, 28.6, 28.4, 26.1, 25.4; HRMS m/z 445.2335 [$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ についての計算値 445.2339]。

【 0 1 0 0 】

工程 J :

【 化 8 3 】



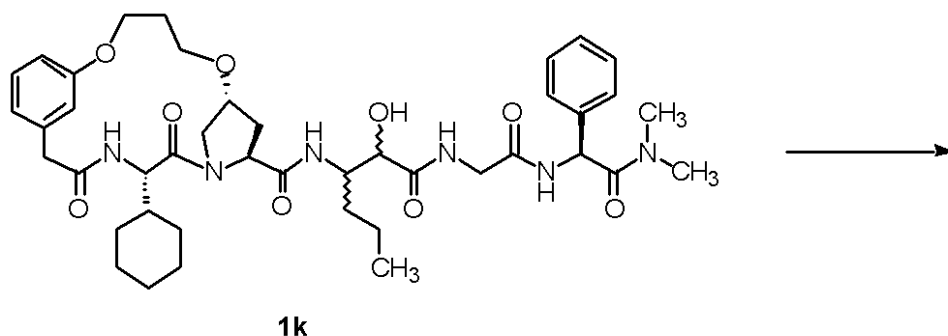
- 20 の無水DMF (50 mL) および CH_2Cl_2 (50 mL) 中の酸 1 j (0.59 g、1.33 mmol)、アミン A ($\text{H}_2\text{N} - \text{NVa} - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CO} - \text{Gly} - \text{Phe} - \text{NMe}_2$ 、0.55 g、1.37 mmol)、 HOObt (250 mg、1.53 mmol) および EDCl (315 mg、1.64 mmol) の溶液に、NMM (0.50 mL、4.55 mmol) を添加した。この温度で30分間攪拌後、反応混合物を40時間冷凍庫で保存した。次いで、 EtOAc (200 mL)、ブライン (50 mL) および5% H_3PO_4 (50 mL) を添加した。分離した有機溶液を、5% H_3PO_4 (80 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 80 mL)、水 (80 mL) およびブライン (80 mL) で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4 ~ 7.5% $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、白色固体として4つのジアステロマーの混合物としての 1 k (0.59 g、0.75 mmol、56%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.54-8.35 (m, 2 H), 7.95-6.98 (m, 8 H), 6.79-6.77 (m, 1 H), 6.72-6.70 (m, 2 H), 5.96-5.73 (m, 2 H), 4.53-4.45 (m, 1 H), 4.35-3.61 (m, 11 H), 3.54-3.41 (m, 1 H), 3.40-3.22 (m, 1 H), 2.93-2.92 (m, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.42-2.17 (m, 1 H), 1.87-1.55 (m, 10 H), 1.49-1.06 (m, 7 H), 0.98-0.75 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.1, 171.9, 171.8, 170.8, 170.7, 170.4, 170.4, 170.3, 170.0, 169.8, 169.7, 169.6, 169.2, 169.2, 167.9, 167.8, 167.8, 158.4, 158.3, 138.2, 138.15, 138.11, 138.07, 137.6, 137.50, 137.48, 129.1, 128.5, 128.3, 127.8, 127.7, 121.7, 121.6, 115.4, 115.3, 112.09, 112.07, 112.0, 111.9, 76.9, 76.8, 73.3, 72.1, 71.9, 64.9, 64.8, 63.2, 58.7, 58.5, 57.9, 57.8, 54.6, 54.5, 54.48, 53.8, 53.78, 53.7, 53.66, 53.0, 52.9, 51.0, 50.8, 50.7, 41.6,

41.5, 41.4, 41.3, 36.6, 35.3, 33.9, 33.86, 33.5, 32.9, 32.1, 29.9, 29.0, 28.9, 28.5, 28.4, 28.3, 26.0, 25.9, 25.3, 25.25, 25.2, 18.6, 18.56, 18.5, 13.8, 13.7;
HRMS m/z 791.4339 [C₄₂H₅₈N₆O₉についての計算値 791.4344, 誤差 = 1 ppm]。

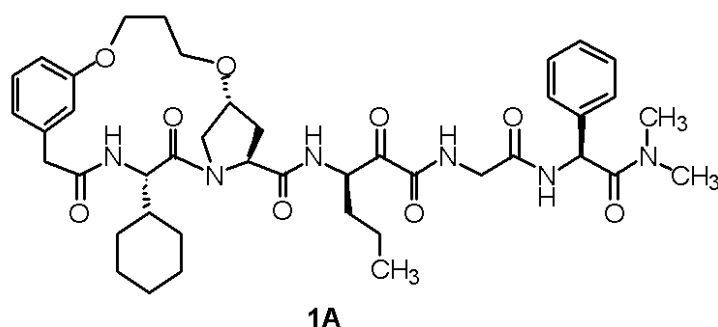
【0101】

工程 K :

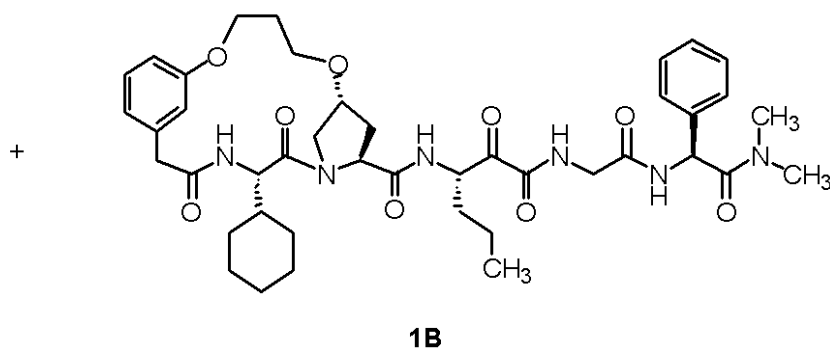
【化84】



10



20



30

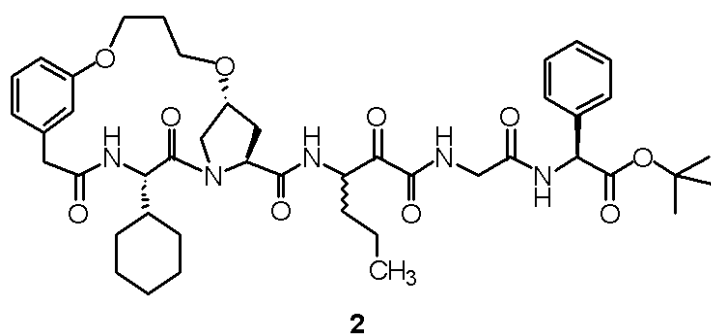
0 のヒドロキシアミド 1k (0.57 g、0.72 mmol) およびデス - マーチン試薬 (0.76 g、1.8 mmol) の混合物に、無水 CH₂Cl₂ を添加した。生成した白色懸濁液を 0 で激しく攪拌し、4 時間、氷浴と一緒に室温まで温めた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液 (各々 50 mL) を加え、層が分離される前に 10 分間混合物を激しく攪拌した。水溶液を (2 × 150 mL) により抽出した。
有機溶液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 4 % MeOH - CH₂Cl₂) により、白色固体として 2 種のジアステレオマー 1A (250 mg、0.32 mmol) および 1B (217 mg、0.28 mmol、82%、合した収率) を得た。

40

【0102】

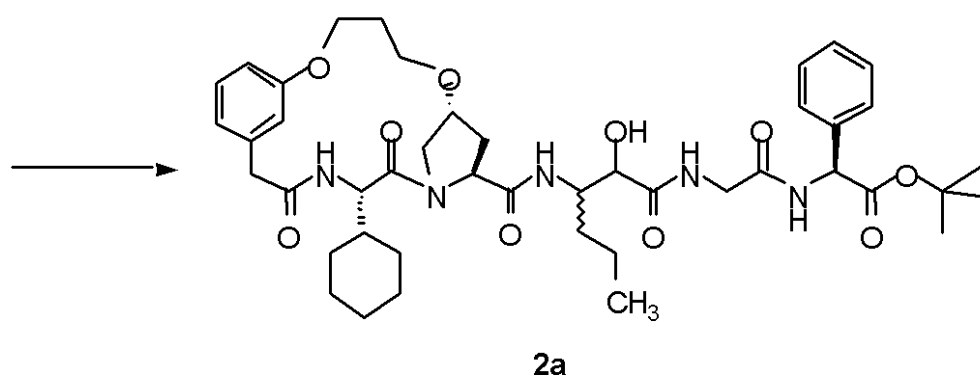
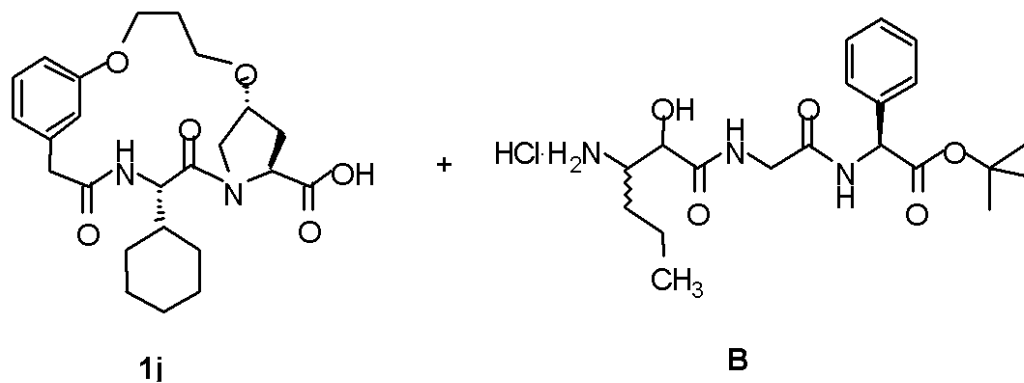
実施例 2 : 化合物 2 の製造 :

【化85】



工程 A :

【化 8 6】

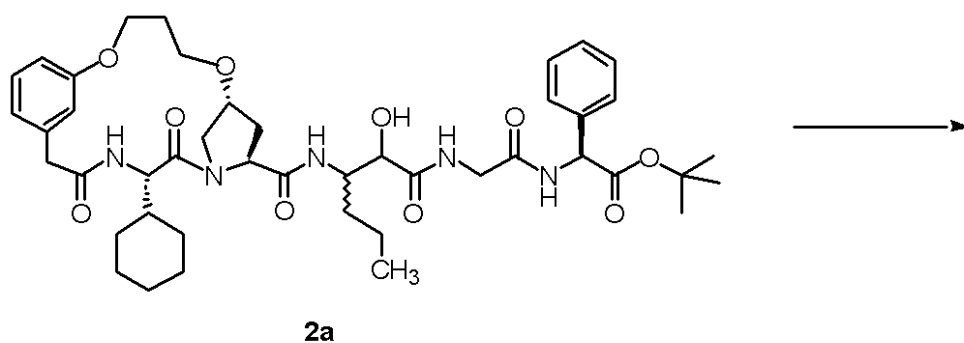


所望の化合物 2 a を、アミン A の代わりにアミン B を用いた以外、実施例 1、工程 J の方法に従い製造した。ヒドロキシアミドを、収率 60 % で白色固体形態の分離不可能なジアステレオマーの混合物として得た。

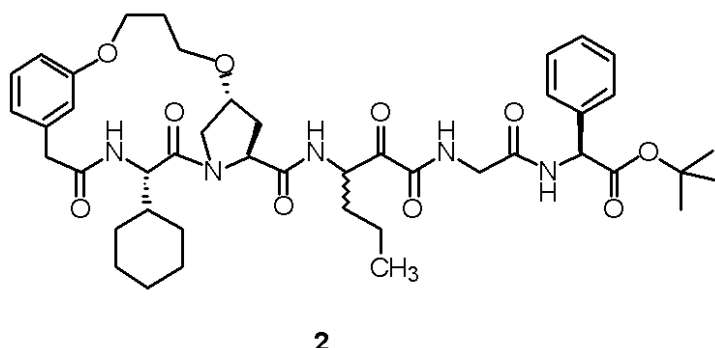
【 0 1 0 3 】

工程 B :

【化 8 7】



10



20

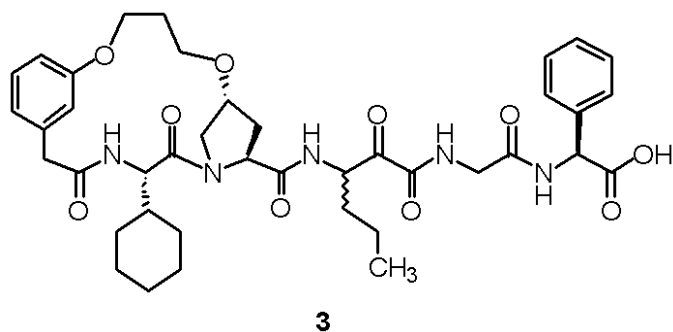
所望のケトアミドを、実施例 1、工程 K の方法に従いヒドロキシアミド 2 a から製造した。生成物を、収率 78% で白色固体形態の分離不可能なジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 8.69-8.57 (m, 1 H), 8.45- 8.36 (m, 1 H), 7.95-7.72 (m, 1 H), 7.64-7.53 (m, 1 H), 7.41-7.31 (m, 5 H), 7.16-6.97 (m, 1 H), 6.79-6.70 (m, 3 H), 5.97-5.75 (m, 1 H), 5.31-5.27 (m, 1 H), 4.52-4.44 (m, 1 H), 4.35-3.61 (m, 11 H), 3.54-3.41 (m, 1 H), 3.39-3.21 (m, 1 H), 2.42-2.16 (m, 1 H), 1.85-1.54 (m, 9 H), 1.49-1.05 (m, 16 H), 0.95-0.70 (m, 5 H); ¹³C NMR (100 MHz, d₆-DM SO) 172.3, 172.2, 172.0, 171.9, 170.9, 170.7, 170.5, 170.5, 170.4, 170.1, 169.9, 169.7, 169.5, 168.6, 168.5, 158.5, 158.4, 138.2, 138.2, 138.1, 136.7, 132.1, 131.6, 131.5, 129.2, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 121.7, 116.4, 115.4, 115.4, 113.3, 112.1, 112.1, 112.0, 81.3, 77.0, 76.9, 76.9, 73.4, 72.3, 72.0, 64.9, 64.8, 63.3, 58.8, 56.9, 56.8, 54.7, 54.6, 54.6, 53.9, 53.9, 53.8, 51.1, 50.8, 41.6, 41.4, 41.3, 34.0, 33.9, 29.1, 29.0, 28.6, 28.5, 28.4, 28.4, 28.3, 27.5, 26.0, 26.0, 25.4, 25.3, 25.2, 18.7, 18.6, 18.5, 13.9, 13.8; HRMS m/z 820.4493 [C₄₄H₆₁N₅O₁₀ についての計算値 820.4497]。

30

【 0 1 0 4 】

実施例 3：下記式 3 で示される化合物の製造：

【化 8 8】



40

工程 A：

【化 8 9】



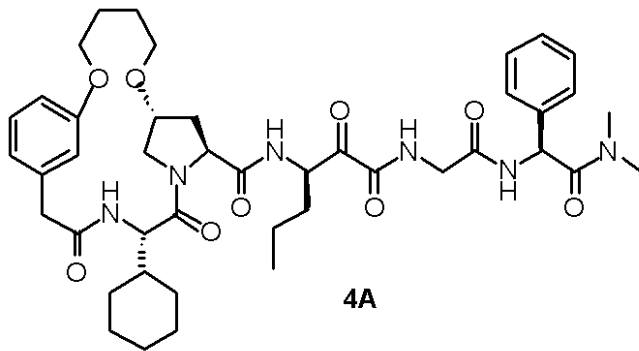
10



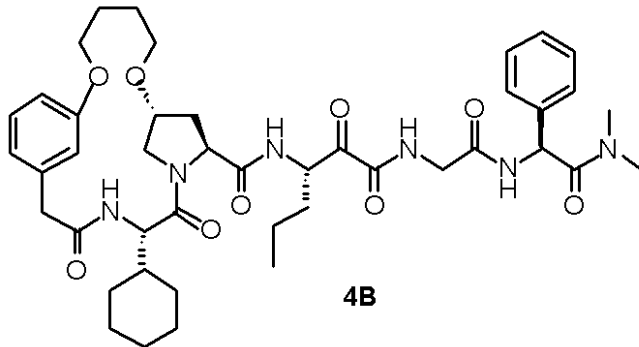
20

30

【化 9 0】



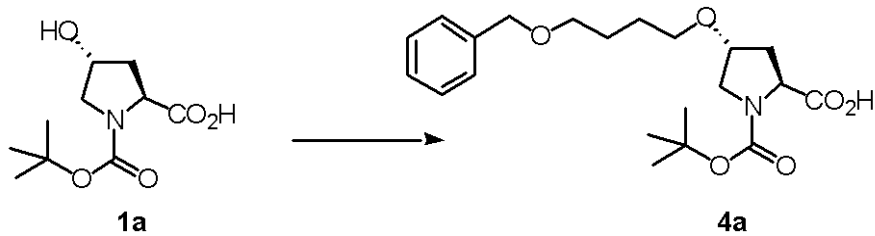
10



20

工程 A :

【化 9 1】

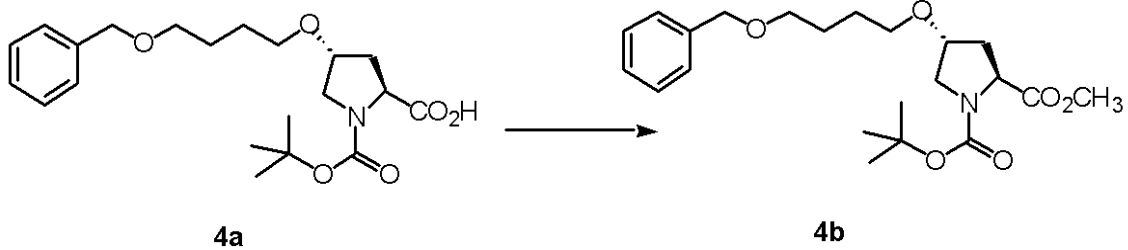


所望の生成物 4 a を、実施例 1、工程 A について記載した方法により得た。粗物質をそのまま次の工程に用いた。

30

工程 B :

【化 9 2】



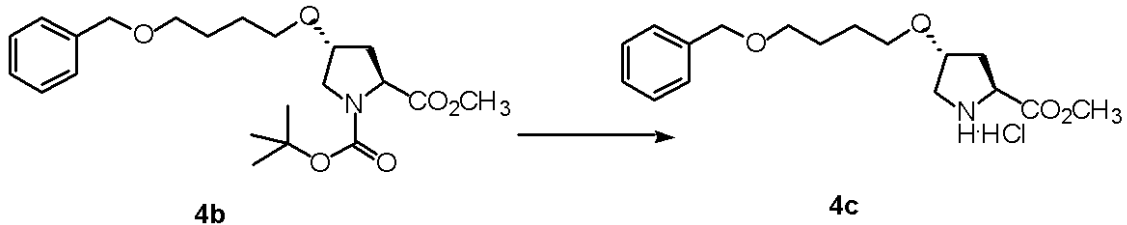
40

所望の生成物 4 b を、実施例 1、工程 B について記載した方法により得た。80 / 20 ~ 75 / 25 ヘキサン / 酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより物質を精製して、無色油状物として収率 50 % で 4 b を得た。

【 0 1 0 6 】

工程 C :

【化 9 3】

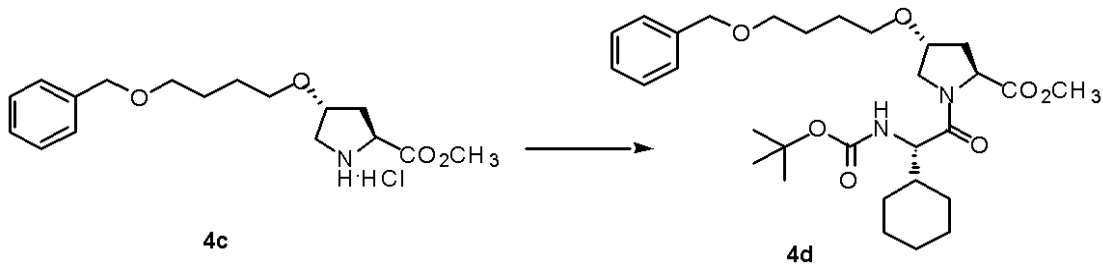


所望の化合物 4 c を、実施例 1、工程 C について記載したプロトコルにより製造した。この物質は以下でそのまま用いた。

工程 D :

【化 9 4】

10

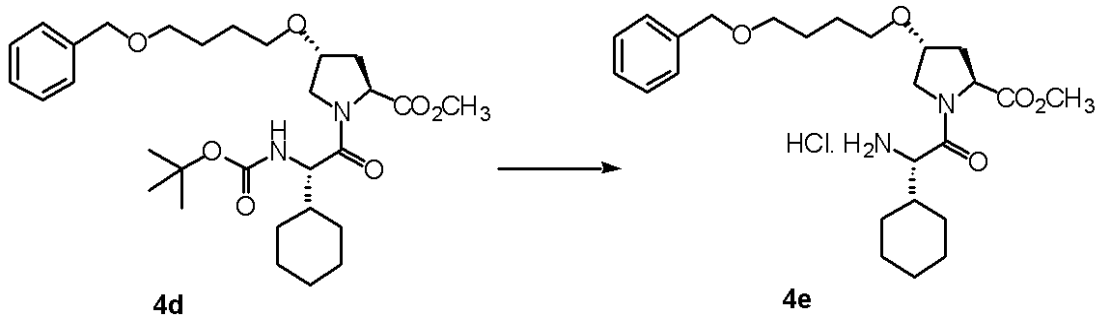


所望の生成物 4 d を、実施例 1、工程 D に記載した方法により得た。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{30}H_{47}N_2O_7 (M + H)^+$ についての計算値 : 547.3383。実測値 : 547.3372。

20

工程 E :

【化 9 5】



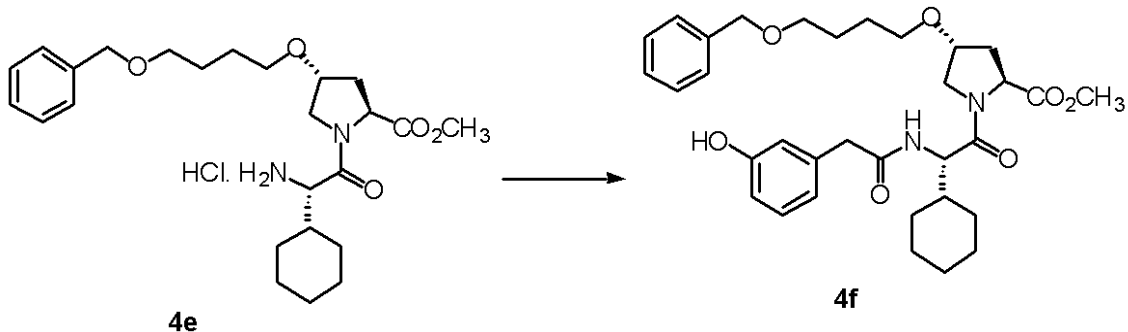
30

所望の生成物 4 e を、実施例 1、工程 E 記載の方法により得た。粗物質をそのまま次の工程に用いた。

【0107】

工程 F :

【化 9 6】



40

所望の生成物 4 f を、実施例 1、工程 F について記載した方法により得た。80 / 20 ~ 60 / 40 のジクロロメタン / 酢酸エチルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーにより物質を精製して、収率 85 % で 4 f を得た。HRMS (FAB) $C_{33}H_{45}N_2O$

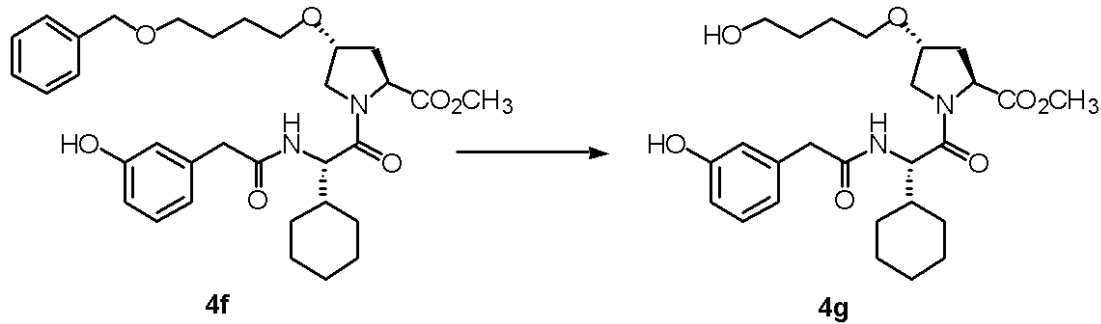
50

$_{7}(M+H)^{+}$ についての計算値：581.3227。実測値：581.3222。

【0108】

工程 G：

【化97】



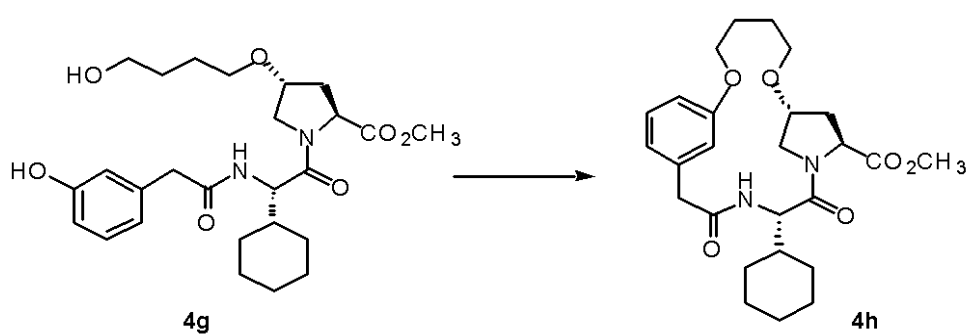
10

所望の生成物 4g を、実施例 1、工程 G 記載の方法により得た。粗物質を、そのまま次の工程に用いた。HRMS (FAB) $C_{26}H_{39}N_2O_7 (M+H)^{+}$ についての計算値：491.2757。実測値：491.2761。

【0109】

工程 H：

【化98】



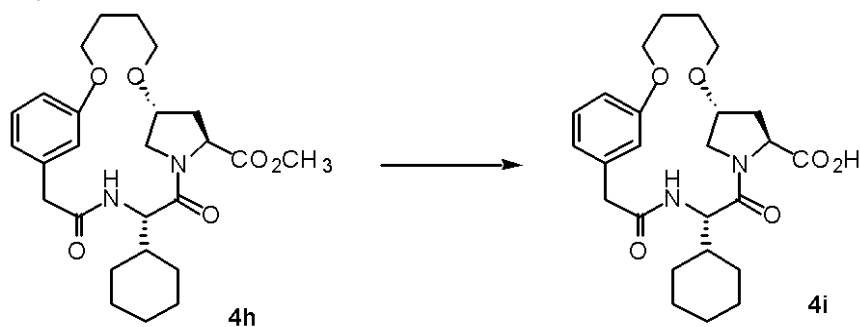
20

所望の生成物 4h を、実施例 1、工程 H に記載した方法により得た。99/1 ジクロロメタン/メタノールを用いたカラムクロマトグラフィーによる精製により、トリフェニルホスフィンオキッドと一緒に 4h を得た。この混合物を、次の工程に用いた。

【0110】

工程 I：

【化99】



30

40

所望の生成物を、実施例 1、工程 I 記載の方法により得た。4i の収率 (2 工程) = 24%。 1H NMR (DMSO- d_6) 0.90-0.95 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 3H), 1.51-1.79 (m, 11H), 2.43 (dd, 1H), 3.29-3.32 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.91-3.99 (m, 3H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.46 (t, 1H), 6.67-6.72 (m, 3H), 7.13 (app. t, 1H), 8.36 (d, 1H), 12.40 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 25.26, 25.31, 25.97, 26.

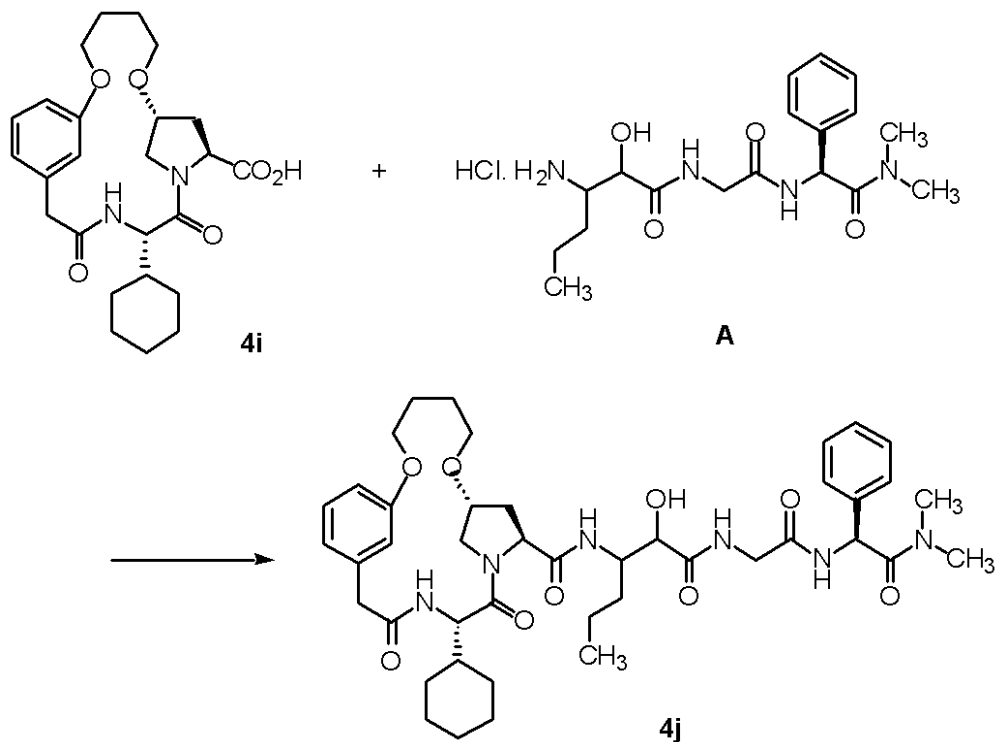
50

62, 28.42, 33.28, 39.75, 41.49, 53.50, 54.28, 57.45, 67.57, 67.98, 77.25, 111.07, 115.23, 121.48, 129.11, 137.99, 158.33, 170.07, 172.92; HRMS (FAB) $C_{25}H_{35}N_2O_6$ (M+H)⁺についての計算値: 459.2495。実測値: 459.2494。

【0111】

工程 J:

【化100】



実施例 1、工程 J について上記したように予想される生成物 4 j を合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。HRMS (FAB) $C_{43}H_{61}N_6O_9$ (M+H)⁺についての計算値: 805.4500。実測値: 805.4492。

【0112】

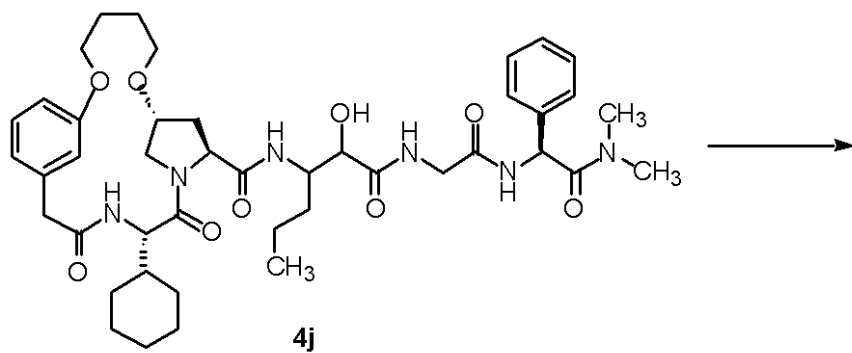
工程 K:

【化101】

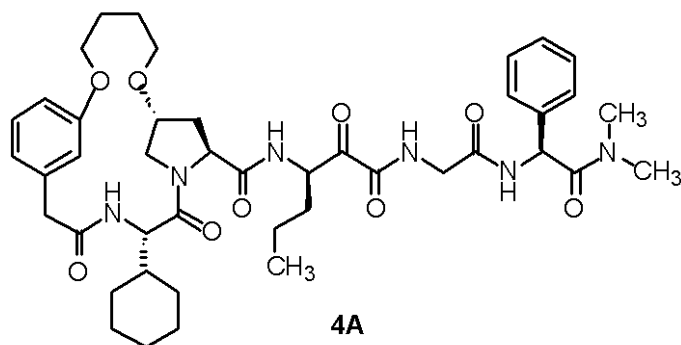
10

20

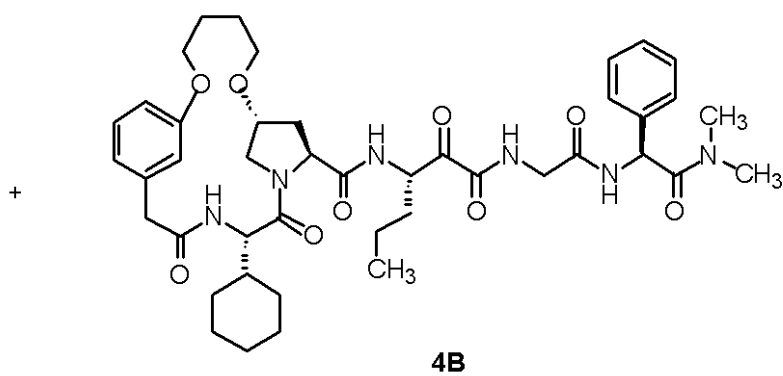
30



10



20



30

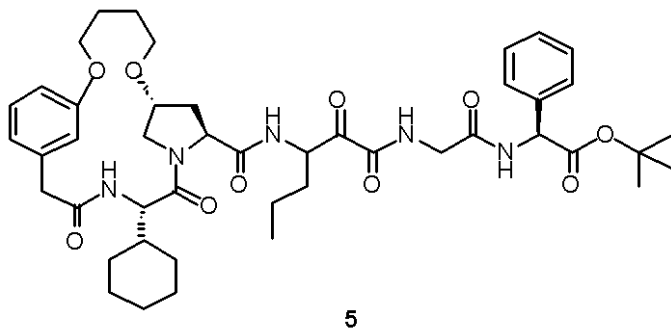
所望の生成物 4 A および 4 B を、実施例 1 工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。100/0 ~ 99/1 ジクロロメタン/メタノールを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、別々の異性体 4 A および 4 B、ならびにいくつかの混合物を得た。合した収率 = 34% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{43}H_{59}N_6O_9$ (M+H)⁺ についての計算値: 803.4344。実測値: 803.4339 (4 A)、803.4347 (4 B)。

【0113】

40

実施例 5 : 化合物 5 の製造

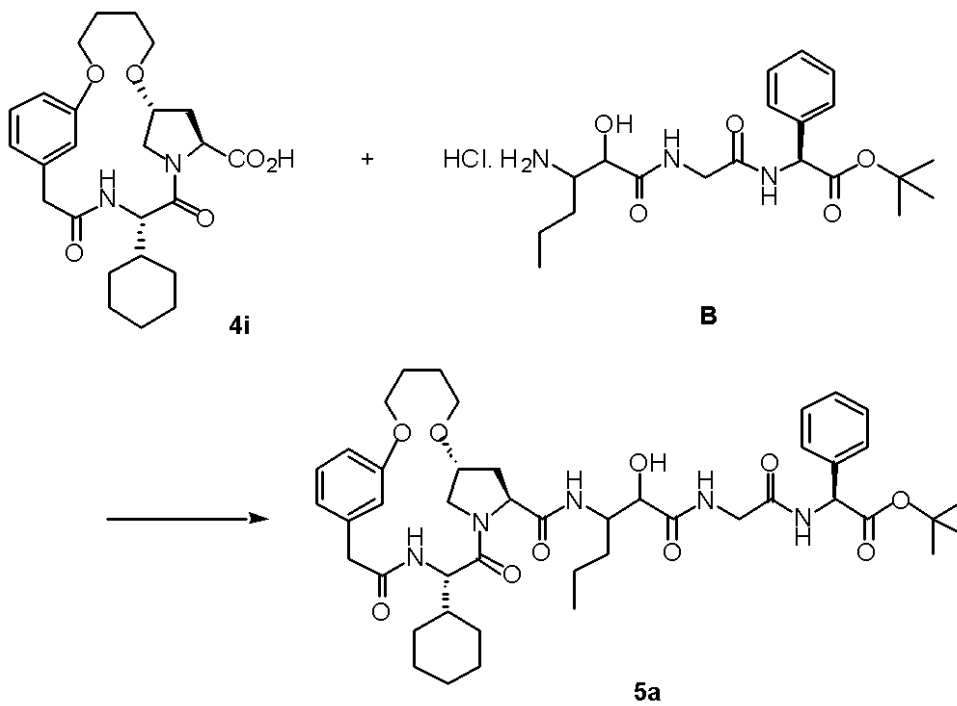
【化102】



10

工程 A :

【化 1 0 3】



20

30

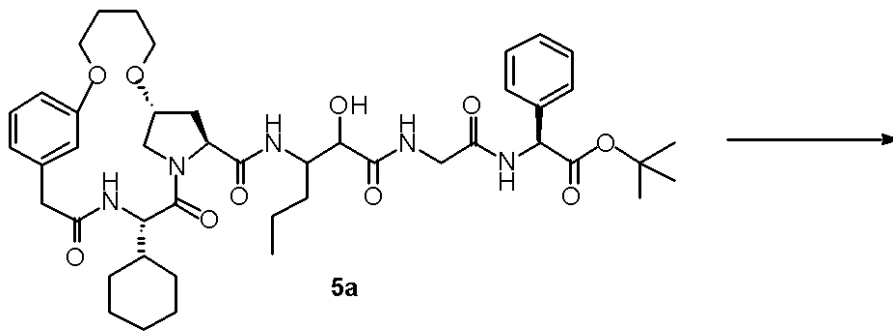
予想される生成物 5 a を、実施例 2、工程 A について上記したように合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。HRMS (FAB) $C_{45}H_{64}N_5O_{10}$ ($M+H$)⁺ についての計算値：834.4653。実測値：834.4648。

【 0 1 1 4】

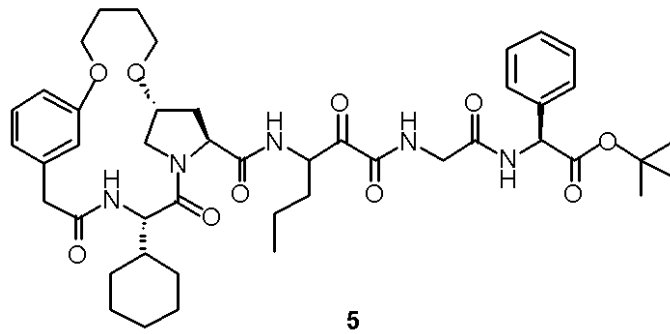
工程 B :

【化 1 0 4】

40



10



20

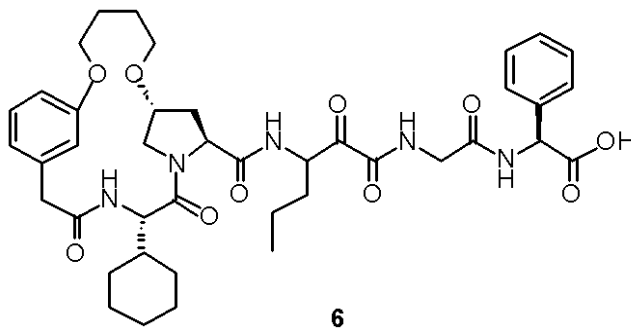
所望の生成物 5 を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。99 / 1 ジクロロメタン / メタノールを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、収率 31% (2 工程) でジアステレオマーの混合物として 5 を得た。HRMS (FAB) $C_{45}H_{62}N_5O_{10}$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 832.4497。実測値: 832.4497。

【0115】

実施例 6 : 化合物 6 の製造 :

【化 105】

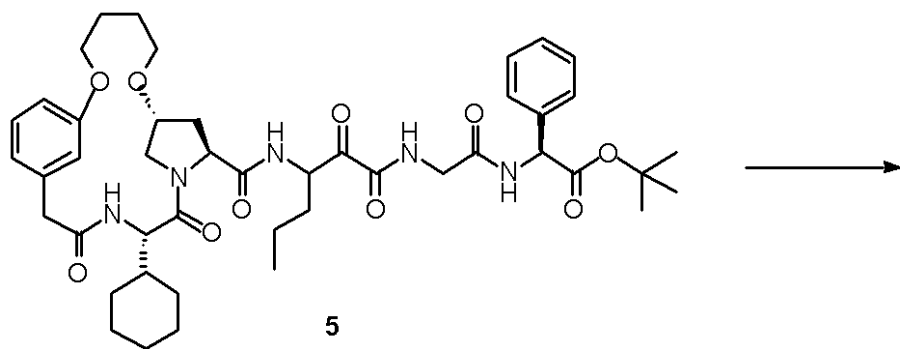
30



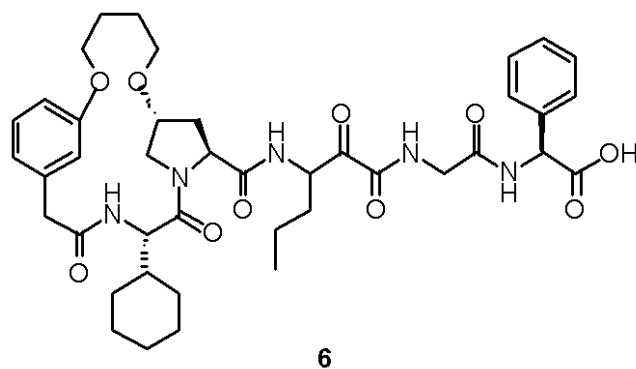
40

工程 A :

【化 106】



10



20

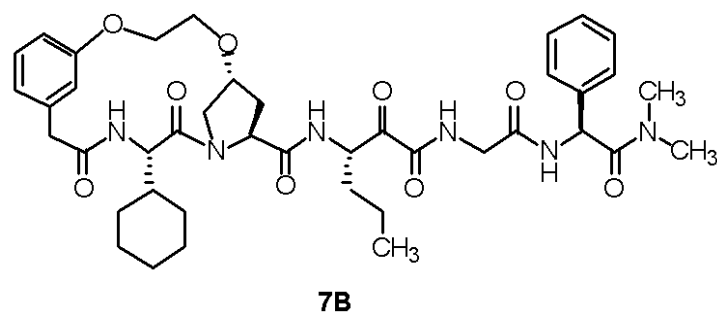
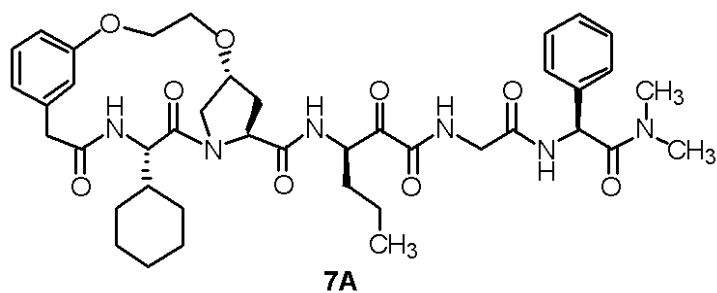
予想される生成物 6 を、定量的収率で実施例 3、工程 A について上記したように合成した。
 HRMS (FAB) $C_{41}H_{54}N_5O_{10}$ ($M+H$)⁺ についての計算値：776.3871。実測値：776.3865。

【0116】

実施例 7：化合物 7A および 7B の製造：

【化 107】

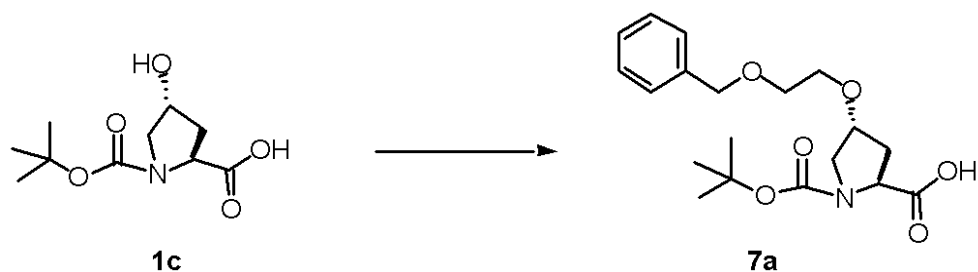
30



40

工程 A：

【化 108】

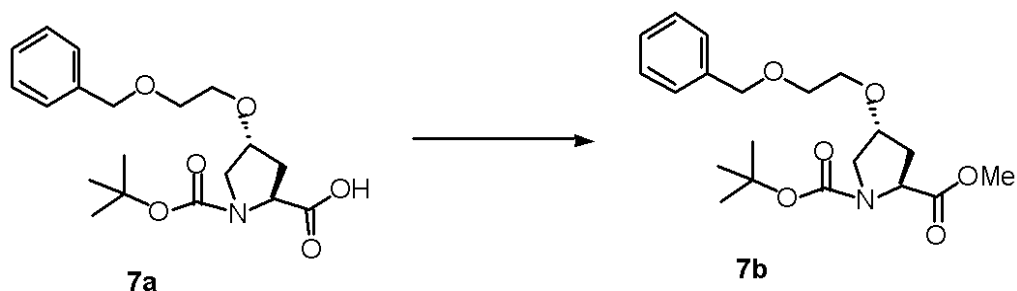


所望の化合物 7 a を、実施例 1、工程 A の手順に従い 1 c から製造した。粗生成物を、さらに精製せずに工程 B で使用した。

10

工程 B :

【化 1 0 9】



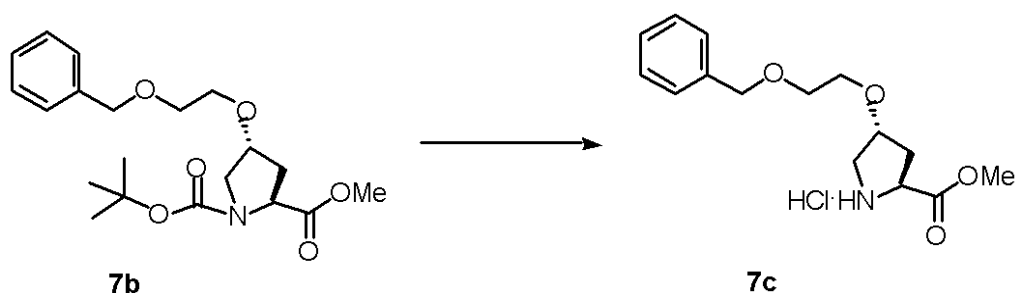
20

所望の化合物 7 b を、実施例 1、工程 B の手順に従い 7 a から製造した。

【 0 1 1 7】

工程 C :

【化 1 1 0】



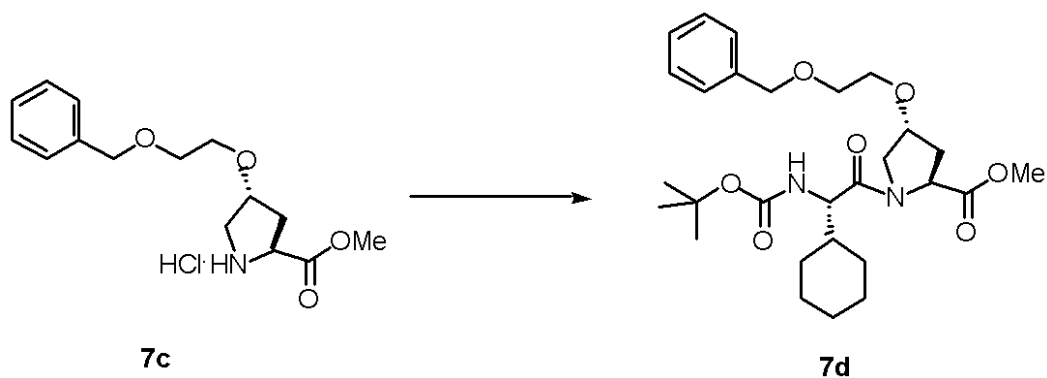
30

所望の化合物 7 c を、実施例 1、工程 C の手順に従い 7 b から製造した。生成物を、さらに精製せずに工程 D で使用した。

【 0 1 1 8】

工程 D :

【化 1 1 1】



40

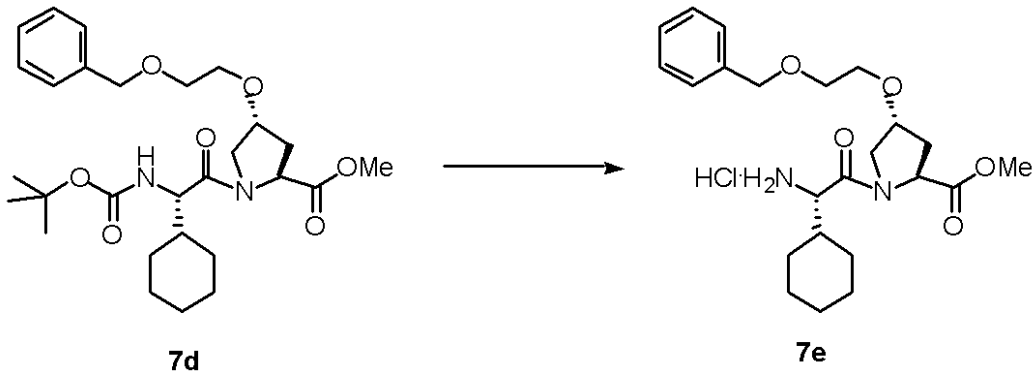
所望の化合物 7 d を、実施例 1、工程 D の手順に従い 7 c から製造した。

【 0 1 1 9】

工程 E :

50

【化 1 1 2】



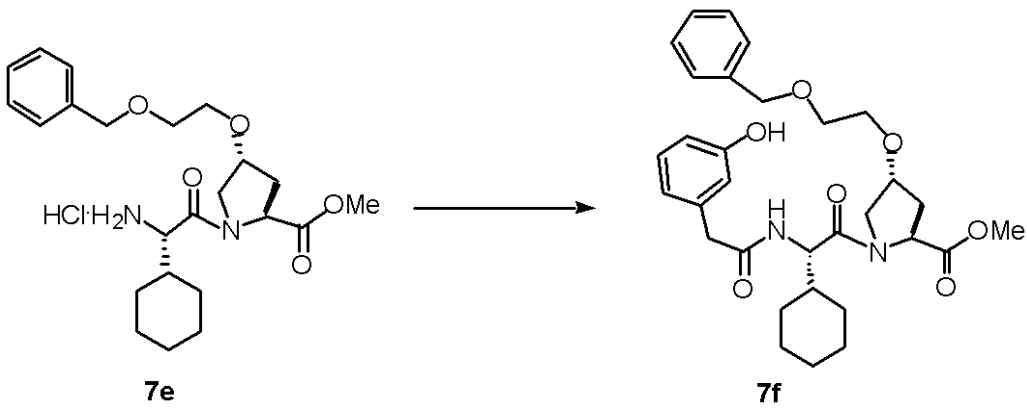
10

所望の化合物 7 e を、実施例 1、工程 E の手順に従い 7 d から製造した。生成物を、さらに精製せずに工程 F で使用した。

【 0 1 2 0】

工程 F :

【化 1 1 3】



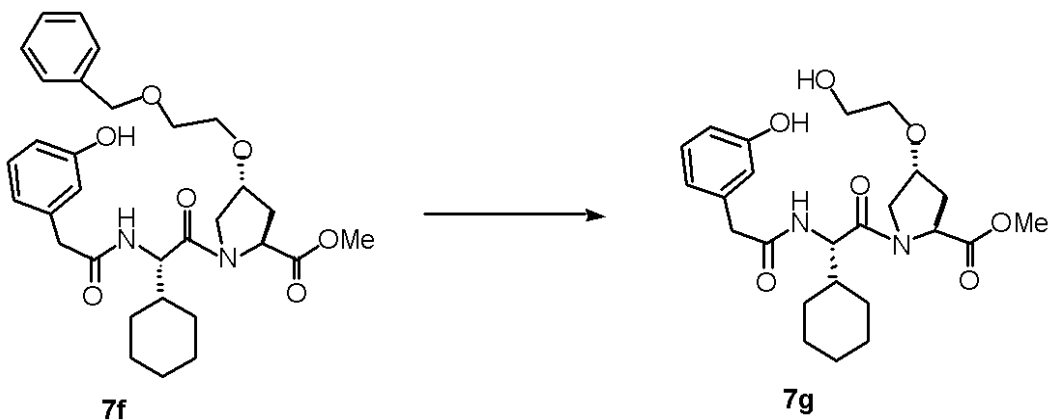
20

所望の化合物 7 f を、実施例 1、工程 F の手順に従い 7 e から製造した。

【 0 1 2 1】

工程 G :

【化 1 1 4】



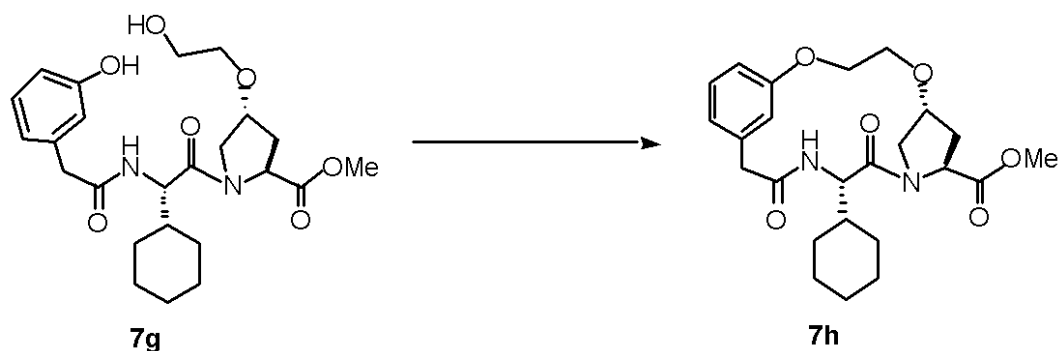
40

所望の化合物 7 g を、実施例 1、工程 F の手順に従い 7 f から製造した。

【 0 1 2 2】

工程 H :

【化 1 1 5】

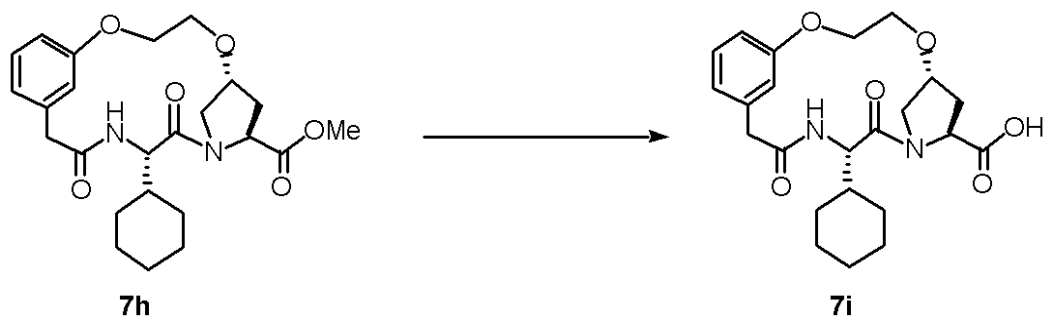


無水 CH_2Cl_2 (200 mL) 中のフェノールアルコール 7 g (830 mg、1.79 mmol) および ADDP (1.36 g、5.39 mmol) の溶液に、20 分間フリットガラスバブラーを通してアルゴンを吹き込んだ。0 のこの溶液にトリフェニルホスフィン (1.41 g、5.38 mmol) を添加した。0 で20分間攪拌後、溶液を室温に温め、一晚 (20 時間) 窒素下で攪拌した。溶媒を真空下で除去後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 1 ~ 3 % MeOH) により精製して、所望の生成物 7 h およびトリフェニルホスフィンオキシドの混合物を得、これをさらに精製せずに工程 I で使用した。

【0123】

工程 I :

【化116】

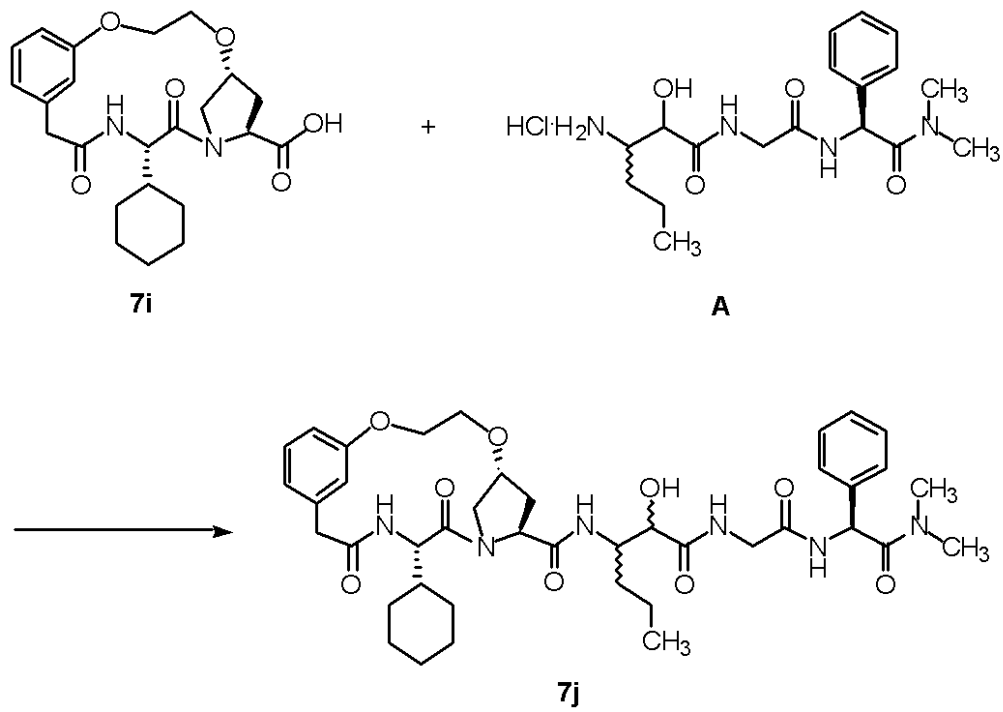


所望の化合物 7 i を、実施例 1、工程 I の手順に従い収率 36 % (2 工程) で 7 h から製造した。

【0124】

工程 J :

【化117】



10

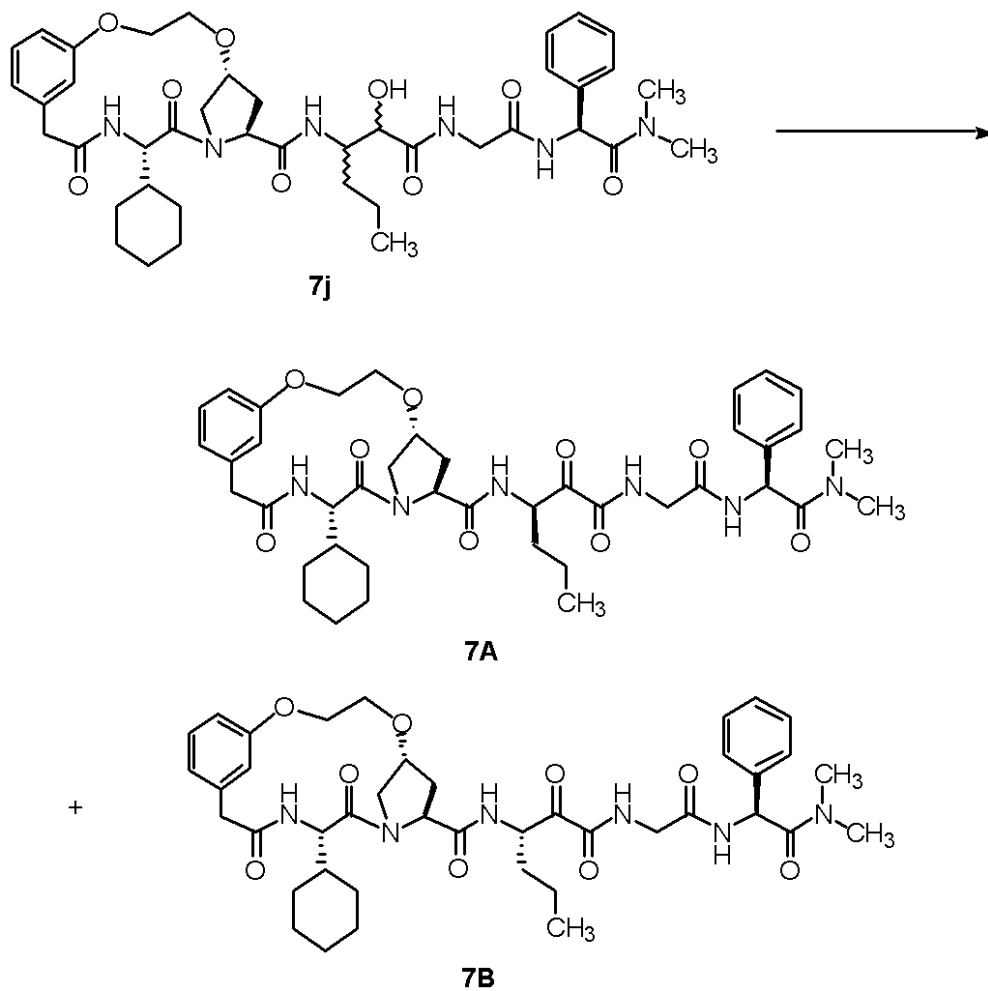
所望の化合物 **7j** を、実施例 1、工程 J の手順に従い収率 56% で **7i** および **A** から製造した。

20

【0125】

工程 K :

【化 118】



30

40

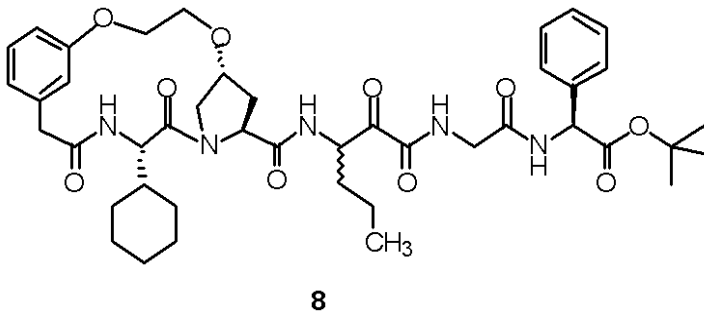
50

所望の化合物 7 A および 7 B を、実施例 1、工程 K の手順に従い 7 j から製造した。

【 0 1 2 6 】

実施例 8：式 8 で示される化合物の製造：

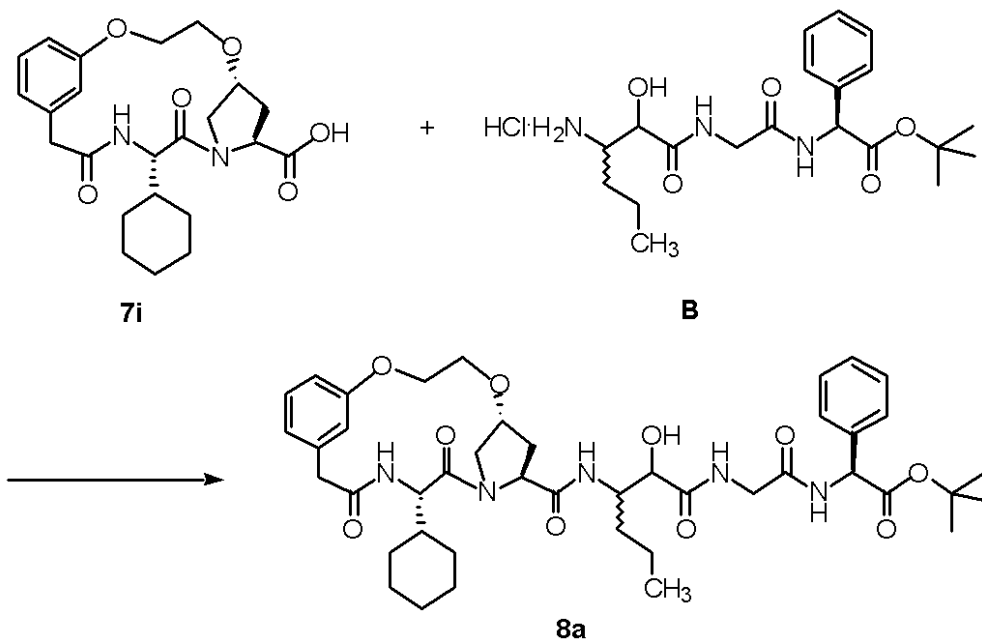
【化 1 1 9】



10

工程 A：

【化 1 2 0】



20

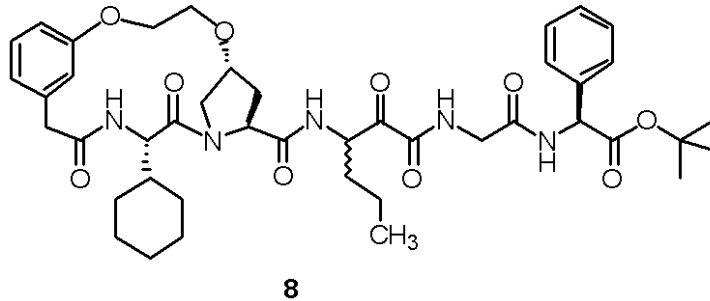
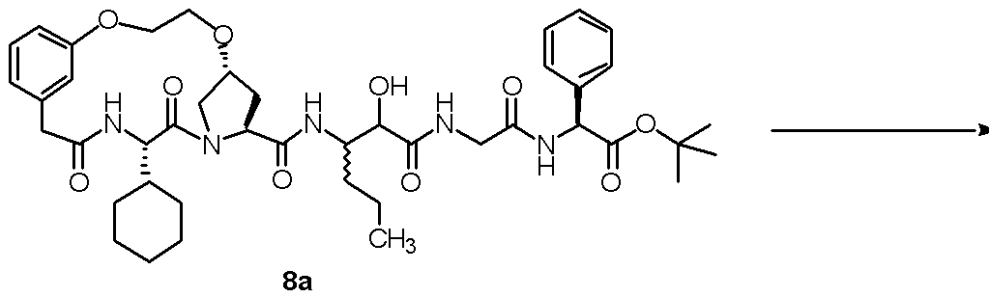
30

所望の化合物 8 a を、アミン A の代わりにアミン B を用いた以外、実施例 1、工程 J の方法に従い製造した。生成物を、収率 5 7 % で白色固体形態の分離不可能なジアステレオマーの混合物として得た。

【 0 1 2 7 】

工程 B：

【化 1 2 1】

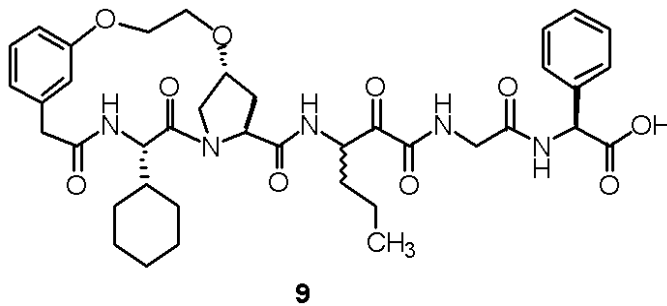


所望の化合物 8 を、実施例 1、工程 K の方法に従い 8 a から収率 72 % で製造した。

【 0 1 2 8 】

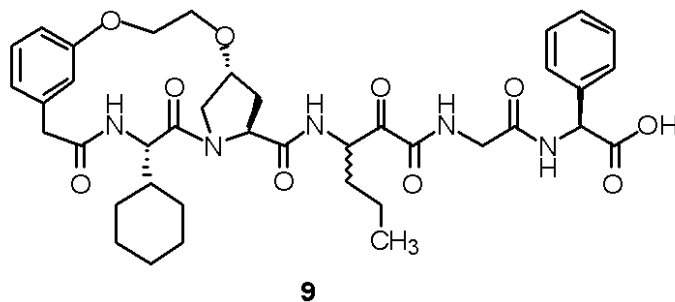
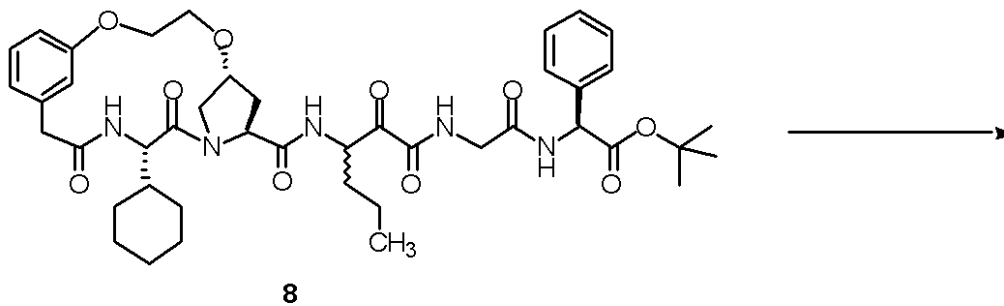
実施例 9：式 9 で示される化合物の製造：

【 化 1 2 2 】



工程 A：

【 化 1 2 3 】

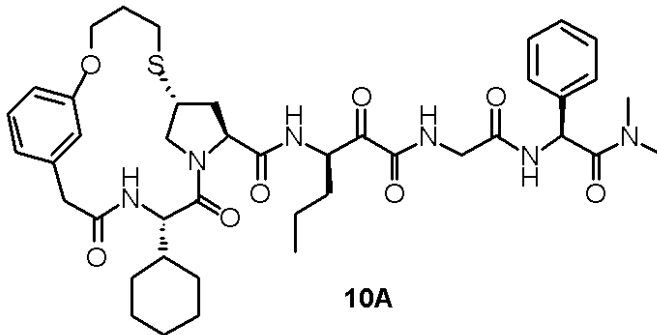


所望の化合物 9 を、実施例 3、工程 A の方法に従い 8 から定量的に製造した。

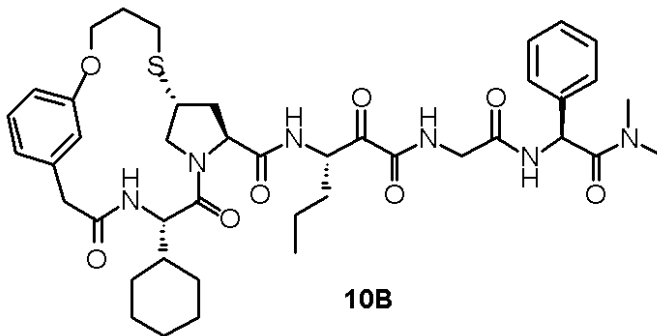
【 0 1 2 9 】

実施例 10：式 10 A および 10 B で示される化合物の製造：

【 化 1 2 4 】



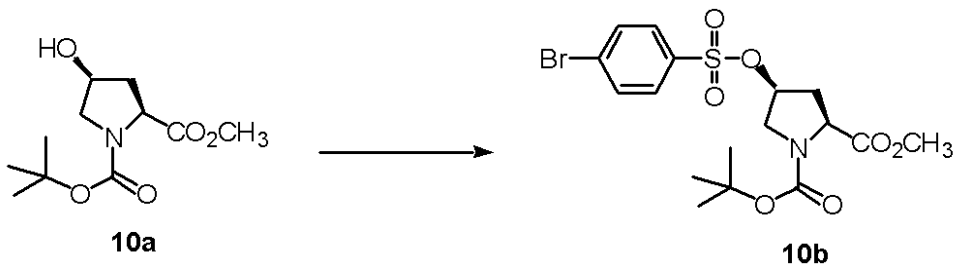
10



20

工程 A：

【 化 1 2 5 】



30

0 のジクロロメタン (60 mL) 中の 10 a (10 g、41 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (28.68 mL、204 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、4 - ブロモベンゼンスルホニルクロリド (20.91 g、82 mmol) および DMAP (結晶数個) を加え、温度を 30 分間 0 に維持した。反応混合物を冷蔵庫 (~ 5) で一晩放置した後、2 時間にわたってゆっくりと雰囲気温度に温めた。この時点で TLC 分析は、出発物質の完全な消費を示した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、および 10 % クエン酸水溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。100 / 0 ~ 95 / 5 ジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗混合物を精製して、白色固体として 18.4 g (収率 97 %) のプロシレート 10 b を得た。¹H NMR (回転異性体の混合物、CDCl₃) 1.41 and 1.45 (2s, 9H), 2.40-2.50 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 5H), 4.33-4.37 and 4.46 (2dd, 1H), 5.11 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 4H); ¹³C NMR (回転異性体の混合物、CDCl₃) 28.18, 28.27, 36.01, 36.98, 51.59, 52.03, 52.20, 52.35, 56.95, 57.22, 57.28, 78.35, 79.53, 80.66, 129.10, 129.26, 132.66, 135.66, 135.81, 153.25, 153.64, 171.45, 171.78; HRMS (FAB) C₁₇H₂₃NO₇SB⁺ (M+H)⁺ についての計算値: 464.0379。実測値: 464.0375。

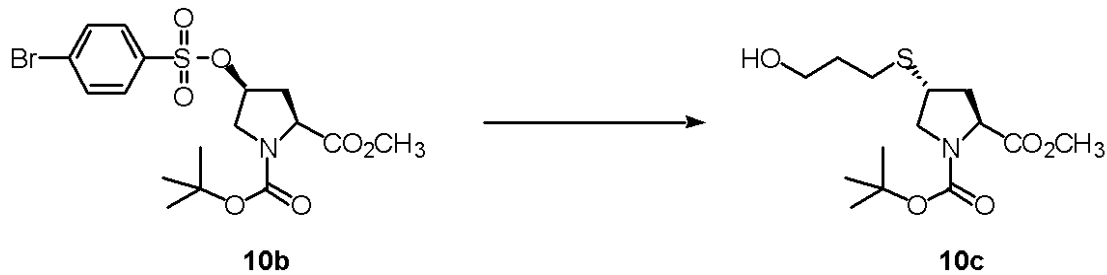
40

【 0 1 3 0 】

工程 B：

50

【化 1 2 6】

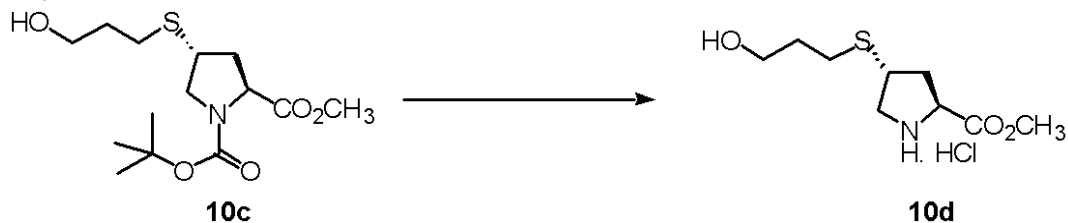


0 の DMF 中水素化ナトリウム（鉱油中 60% 分散液、187 mg、4.68 mmol）の懸濁液に、アルゴン雰囲気下 3-メルカプトプロパノール（0.42 mL、4.85 mmol）を添加した。温度を維持しながら混合物を 30 分間撹拌した。DMF（総容量 = 10 mL）中のプロシレート 10b（1.5 g、3.23 mmol）の溶液をゆっくりと加え、混合物を 2 時間にわたって雰囲気温度に温めた。冷 10% クエン酸溶液に注ぐことにより、反応をクエンチングした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。85/15 ジクロロメタン/酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、油状物として 800 mg（収率 78%）のスルフィド 10c を得た。 ^1H NMR（回転異性体の混合物、 CDCl_3 ） 1.41 and 1.47 (2s, 9H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.13-2.34 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.23-3.49 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 5H), 3.86-3.95 (m, 1H), 4.33-4.37 and 4.42-4.46 (2dd, 1H); ^{13}C NMR（回転異性体の混合物、 CDCl_3 ） 28.21, 28.30, 32.15, 32.23, 36.65, 37.27, 40.45, 40.89, 52.16, 52.35, 52.50, 52.84, 58.32, 58.55, 61.22, 61.41, 80.35, 153.49, 153.99, 173.05, 173.23; HRMS (FAB) $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 320.1532。実測値: 320.1528。

【0 1 3 1】

工程 C:

【化 1 2 7】

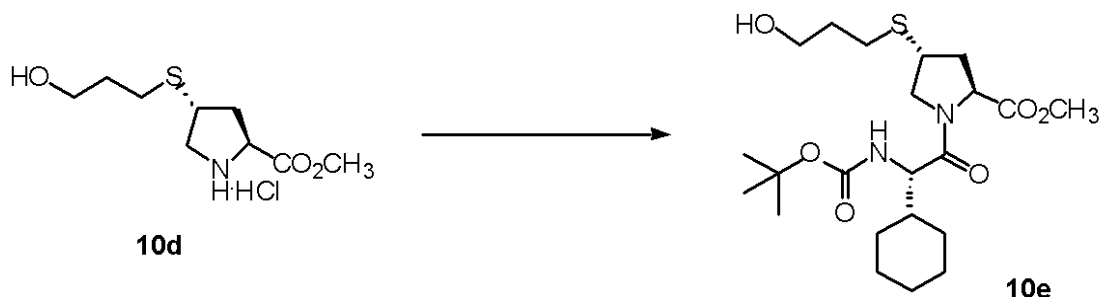


所望の化合物 10d を、実施例 1、工程 C について記載したプロトコルにより製造した。反応条件は、0、1 時間であった。この物質をそのまま次の工程に用いた。

【0 1 3 2】

工程 D:

【化 1 2 8】

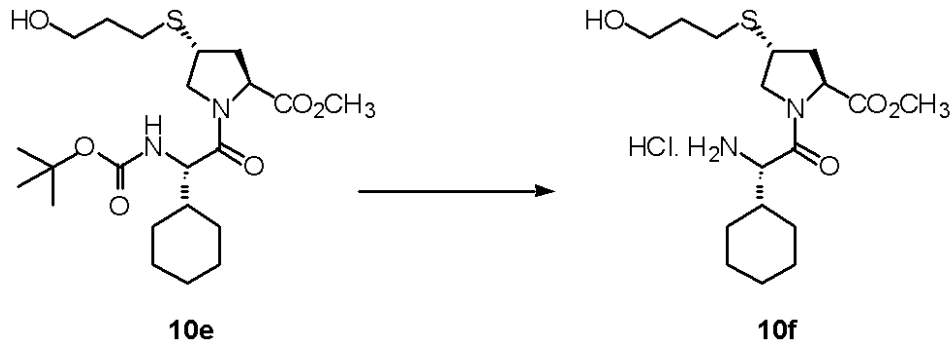


所望の化合物 10e を、実施例 1、工程 D について記載した方法により製造した。カップリング反応を、2 日間 - 8 で行った。得られた生成物 10e は TLC により十分な純度であり、80% 収率で得られた。HRMS (FAB) $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 459.2529。実測値: 459.2523。

【 0 1 3 3 】

工程 E :

【 化 1 2 9 】



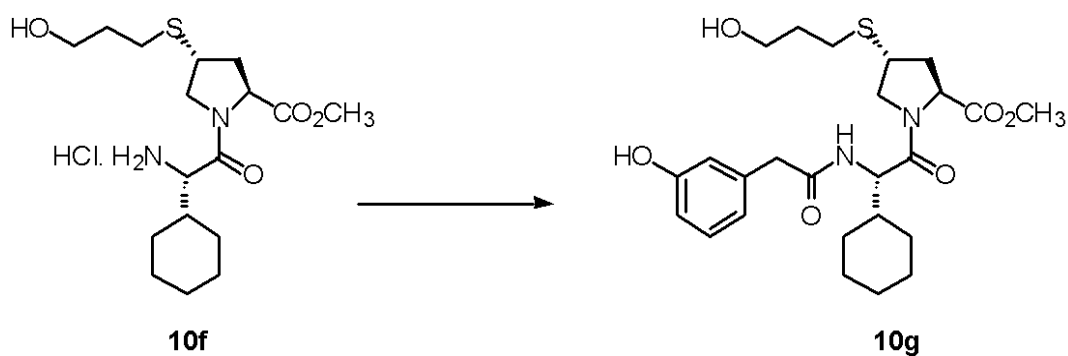
10

所望の化合物 10 f を、実施例 1、工程 E について記載したプロトコルにより製造した。
この物質をそのまま以下に用いた。

【 0 1 3 4 】

工程 F :

【 化 1 3 0 】



20

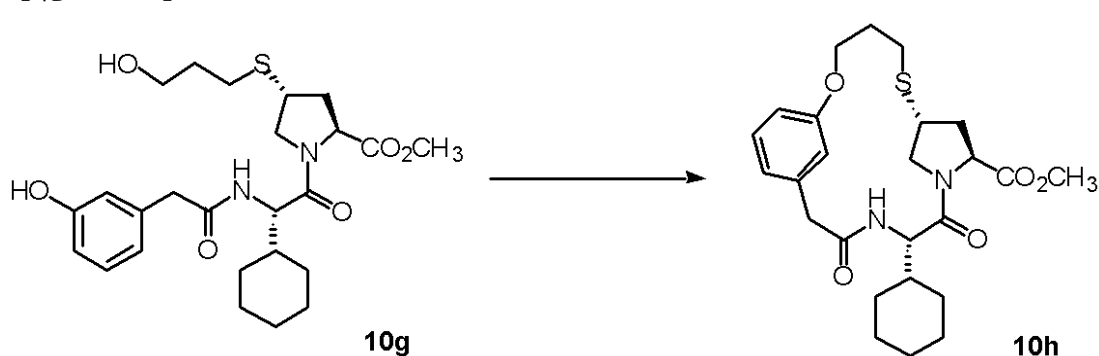
所望の化合物 10 g を、実施例 1、工程 F について記載した手順により製造した。98 / 2 のジクロロメタン / メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、白色固体として収率 40 % で 10 g を得た。¹H NMR (回転異性体の混合物、CDCl₃) 0.90-1.26 (m), 1.66-1.88 (m), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.73 (t, 2H), 3.47 (s), 3.5-3.55 (m), 3.65-3.75 (m), 3.88-3.94 (dd, 1H), 4.07-4.12 (dd, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.62 (t, 1H), 6.73-6.80 (m, 4H), 7.17 (t, 1H); ¹³C NMR (回転異性体の混合物、CDCl₃) 25.80, 25.89, 26.14, 27.71, 28.55, 29.22, 31.88, 35.46, 40.58, 42.44, 43.16, 52.32, 52.90, 55.49, 58.46, 60.30, 114.59, 116.27, 121.01, 130.02, 135.90, 156.73, 171.25, 171.87, 171.96; HRMS (FAB) C₂₅H₃₇N₂O₆S(M+H)⁺ についての計算値: 493.2372。実測値: 493.2364。

30

【 0 1 3 5 】

工程 G :

【 化 1 3 1 】



40

所望の化合物 10 h を、実施例 1、工程 G について記載したプロトコルにより製造した。

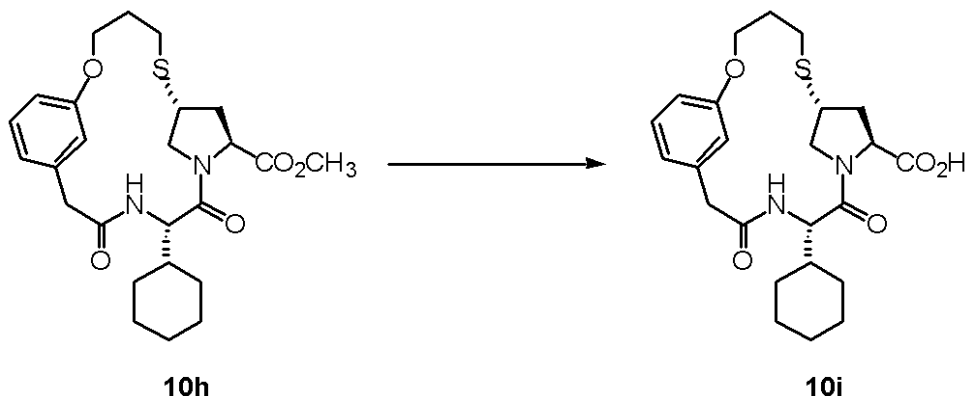
50

粗生成物を 80 / 20 酢酸エチル / ヘキサンに懸濁し、固体物質を濾過して除去した。濾液を濃縮し、80 / 20 ヘキサン / アセトンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、固体として 10 h を収率 22 % で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.98-1.30 (m), 1.64-1.90 (m), 2.06-2.14 (m, 1H), 2.16-2.21 (dd, 2H), 2.62-2.70 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.60-3.66 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.88-3.94 (dd, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 5.97 (br t, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.99 (br s, 1H), 7.20 (dd, 1H); HRMS (FAB) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 475.2267。実測値: 475.2260。

【0136】

工程 H :

【化132】



中間体 10 i を、実施例 1、工程 H について記載したように、白色固体として定量的収率で合成した。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.88-0.96 (m, 2H), 1.10-1.14 (m, 3H), 1.59-1.76 (m, 7H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.09 (app. t, 1H), 2.61 (dd, 1H), 3.32 (app. d, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.61 (app. d, 1H), 3.83 (q, 1H), 4.13 (app. t, 1H), 4.19 (t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 9.52$ Hz, 1H), 6.76-6.79 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.16 (app. t, 1H), 8.39 (d, 1H), 12.5 (br.s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 25.33, 25.41, 26.01, 26.44, 28.09, 28.62, 29.24, 34.90, 39.50, 41.40, 42.30, 53.18, 54.44, 58.06, 66.94, 114.88, 115.25, 122.28, 129.20, 137.84, 157.90, 169.25, 170.29, 172.59; HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 461.2110。実測値: 461.2104。

【0137】

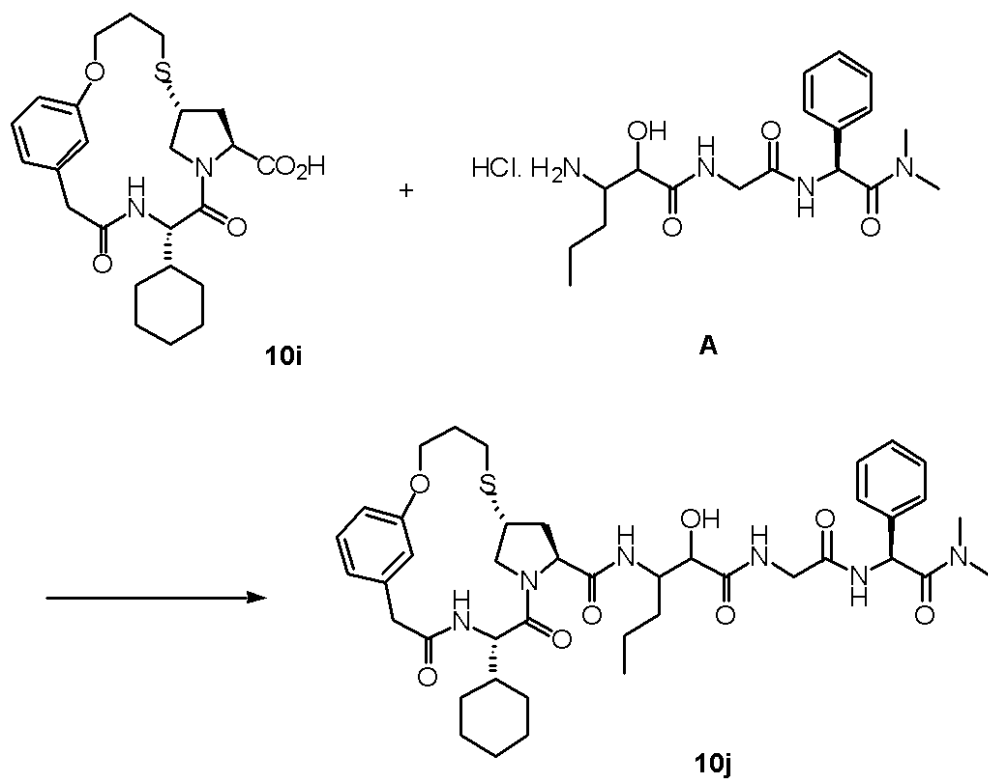
工程 I :

【化133】

10

20

30



10

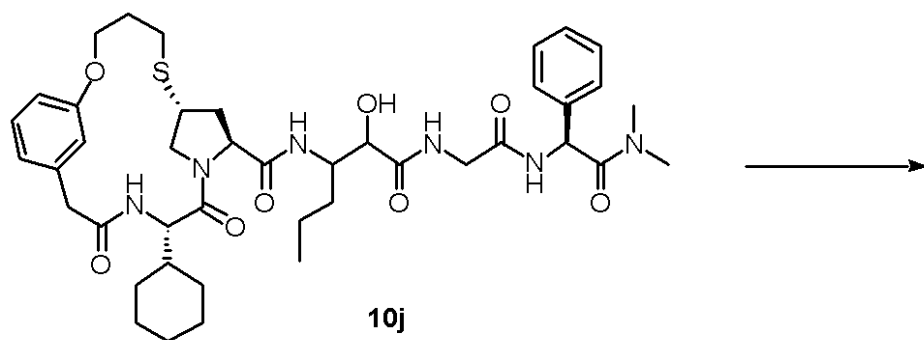
20

所望の化合物 10 j を、実施例 1、工程 I について上記したように、淡黄色固体として定量的収率で製造した。得られた物質は、TLC により、さらなる操作のために十分な純度であった。HRMS(FAB) $C_{42}H_{59}N_6O_8S(M+H)^+$ についての計算値：807.4115。実測値：807.4103

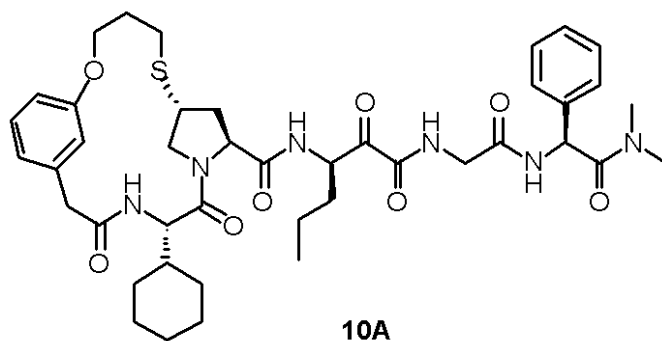
【0138】

工程 J：

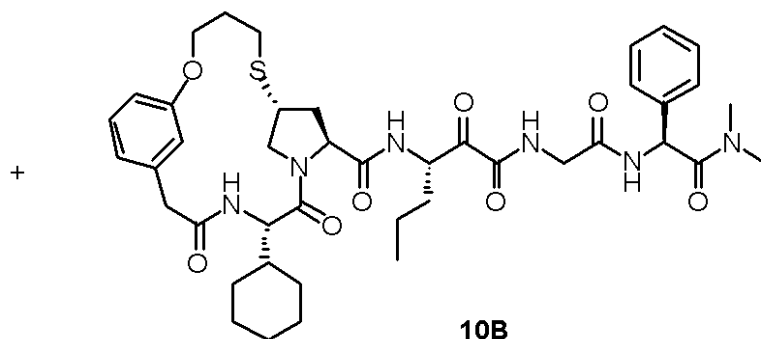
【化134】



10



20



30

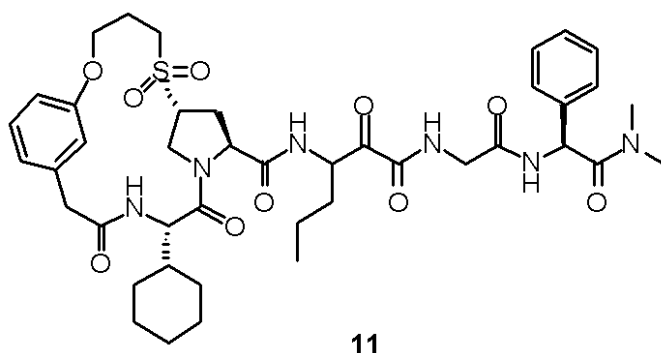
ジクロロメタン中の10j (180 mg、0.22 mmol) の溶液に、DMSO (0.313 mL、4.4 mmol)、DCC (908 mg、4.4 mmol) およびジクロロ酢酸 (36.4 μ L、0.44 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を雰囲気温度で一晩攪拌した。これを5%クエン酸水溶液 (5 mL) およびMeOH (1 mL) の添加によりクエンチングし、30分間攪拌した。固体物質を濾過して除去し、濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒を真空下で除去した。100/0~98/2のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、ジアステレオマーの混合物として105 mg (60%) の10Aおよび10Bを得た。混合物の一部 (36 mg) を再びカラムクロマトグラフィーに供して、純粋な異性体10A (より高い極性、白色固体、8 mg) および純粋な異性体10B (より低い極性、白色固体、6 mg) を得、残りは混合物であった。HRMS (FAB) $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 805.3959。実測値: 805.3958 (10A)、805.3950 (10B)。

40

【0139】

実施例11: 式11で示される化合物の製造:

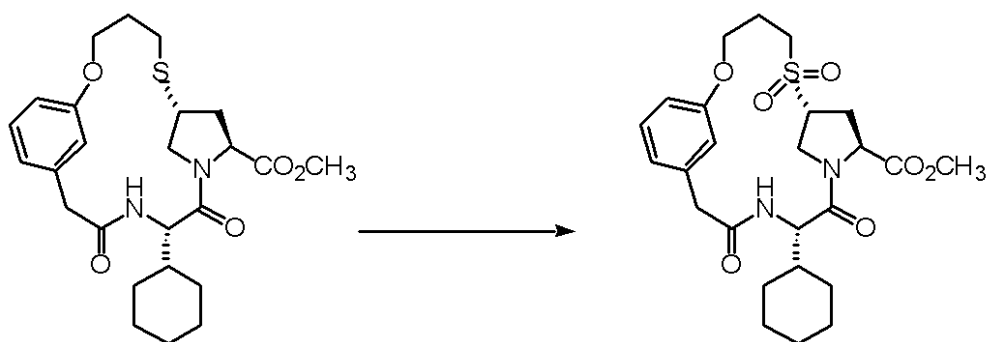
【化135】

**11**

10

工程 A :

【化 1 3 6】

**10h****11a**

20

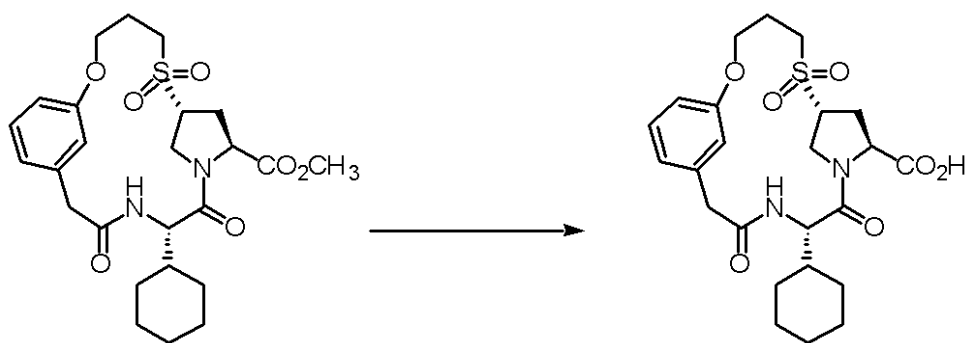
ジクロロメタン(10 mL)中の10h(200 mg、0.42 mmol)の冷(0℃)溶液に、MCPBA(60%、364 mg、1.26 mmol)を添加した。反応混合物を16時間にわたってゆっくりと雰囲気温度に温めた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよび重亜硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を乾燥(Na_2SO_4)し、濃縮した。98/2のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、11a(138 mg、65%収率)を得た。HRMS(FAB) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 507.2165。実測値: 507.2158。

30

【0140】

工程 B :

【化 1 3 7】

**11a****11b**

40

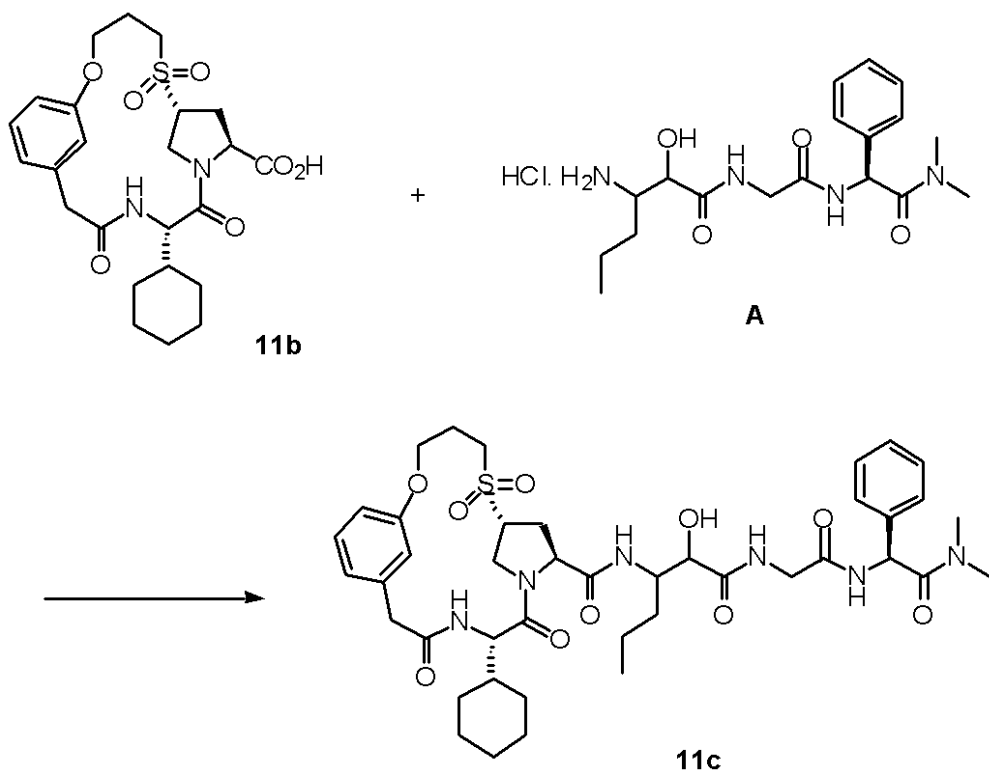
予想される生成物11bを、実施例1、工程Iについて記載のように白色固体として90%の収率で合成した。HRMS(FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値: 493.2008。実測値: 493.2012。

【0141】

工程 C :

50

【化 1 3 8】



10

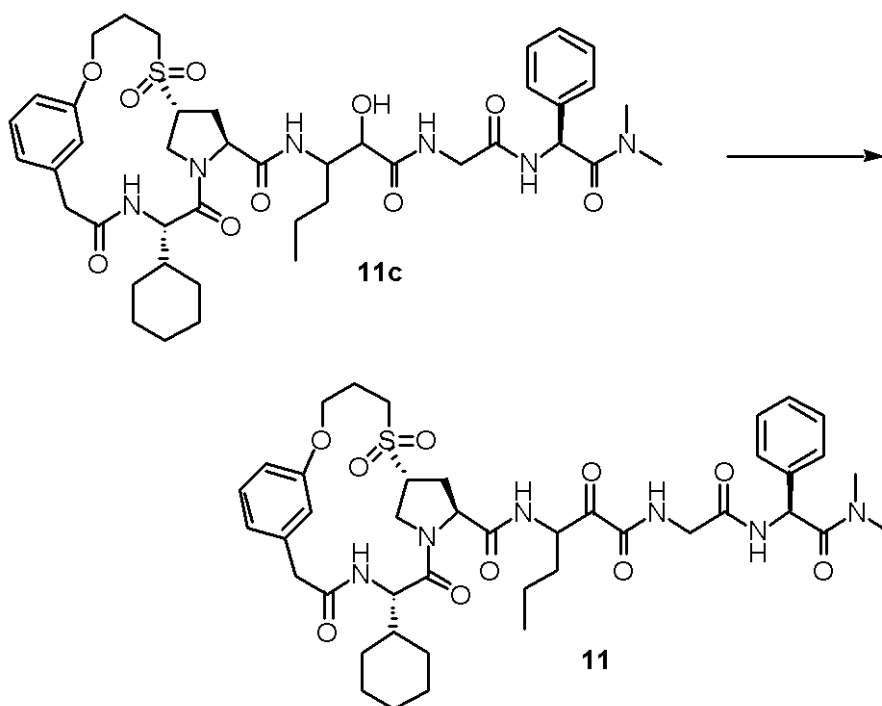
20

所望の化合物 11c を、実施例 1、工程 J について上記したように定量的収率で製造した。得られた物質は、TLC により、さらなる操作のために十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{42}H_{59}N_6O_{10}S(M+H)^+$ についての計算値：839.4013。実測値：839.4019。

【0142】

工程 D：

【化 1 3 9】



30

40

所望の生成物 11 を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。98/2 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、4% 収率 (2 工程) で 11 を得た。HRMS (FAB) $C_{42}H_{57}N_6O_{10}$

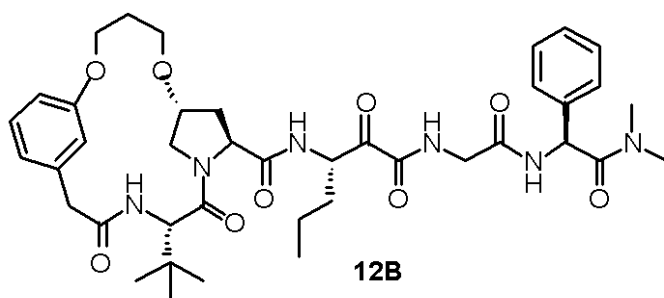
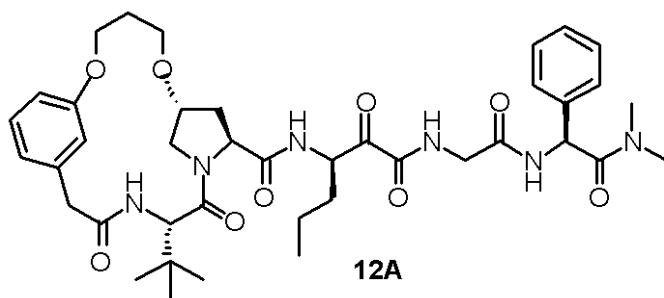
50

0 $S(M+H)^+$ についての計算値: 837.3857。実測値: 837.3865。

【 0 1 4 3 】

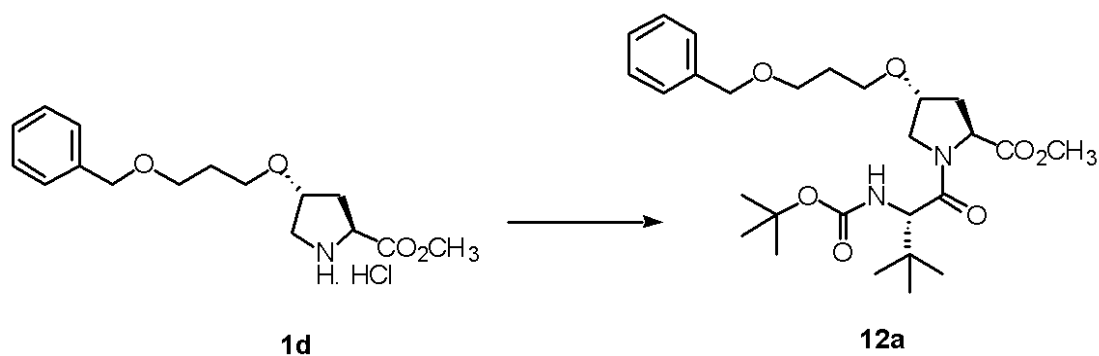
実施例 12：式 12 A および 12 B の化合物の製造：

【化 1 4 0】



工程 A :

【化 1 4 1】

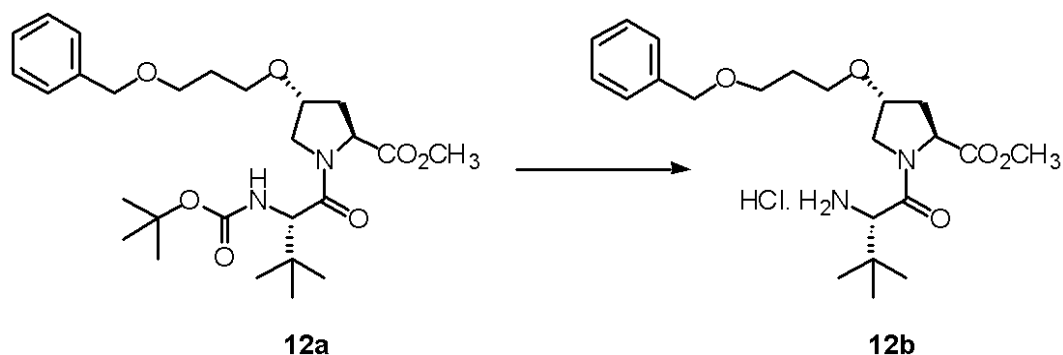


所望の生成物 12a を、カップリングパートナーとして N - b o c - t - ブチルグリシンを用いて実施例 1、工程 D について記載した方法により得た。この物質を、90 / 10 ジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 73 % で 12a を得た。¹³C NMR (回転異性体の混合物、CDCl₃) 26.20, 28.31, 29.07, 30.06, 34.94, 35.86, 37.06, 51.21, 52.16, 52.84, 57.78, 58.33, 65.95, 66.92, 72.97, 75.48, 79.45, 127.55, 127.66, 128.35, 138.45, 155.62, 165.06, 171.13, 172.54; HRMS (FAB) C₂₇H₄₃N₂O₇(M+H)⁺ についての計算値: 507.3070。実測値: 507.3077。

【 0 1 4 4 】

工程 B :

【化 1 4 2】



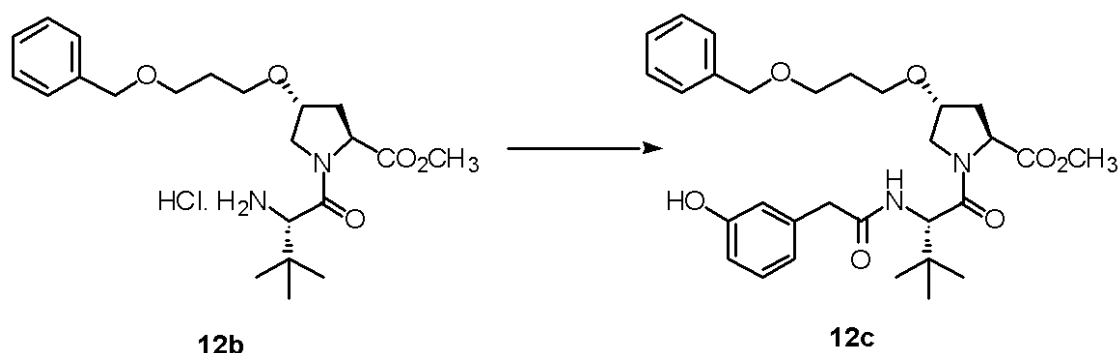
10

所望の化合物 12b を、実施例 1、工程 E について記載したプロトコルにより製造した。
この物質を次の工程に用いた。

【0145】

工程 C :

【化 143】



20

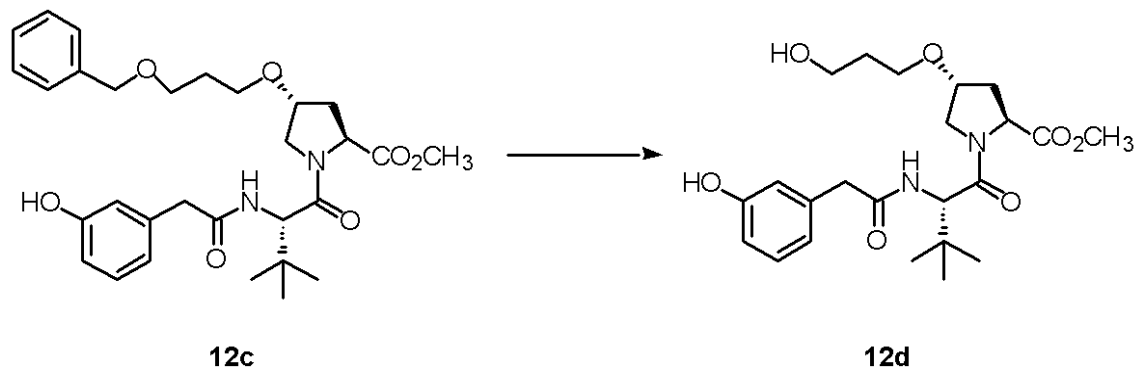
所望の生成物 12c を、実施例 1、工程 F について記載した手順により得た。99/1 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、収率 91% で 12c を得た。¹³C NMR (CDCl₃) 26.24, 29.93, 34.95, 35.96, 43.48, 52.18, 53.09, 57.06, 58.06, 66.10, 66.92, 72.93, 77.43, 114.59, 116.14, 120.87, 127.58, 127.64, 127.74, 128.37, 130.02, 135.95, 138.39, 156.90, 170.65, 171.06, 172.38; HRMS (FAB) C₃₀H₄₁N₂O₇ (M+H)⁺ についての計算値: 541.2914。実測値: 541.2921。

30

【0146】

工程 D :

【化 144】



40

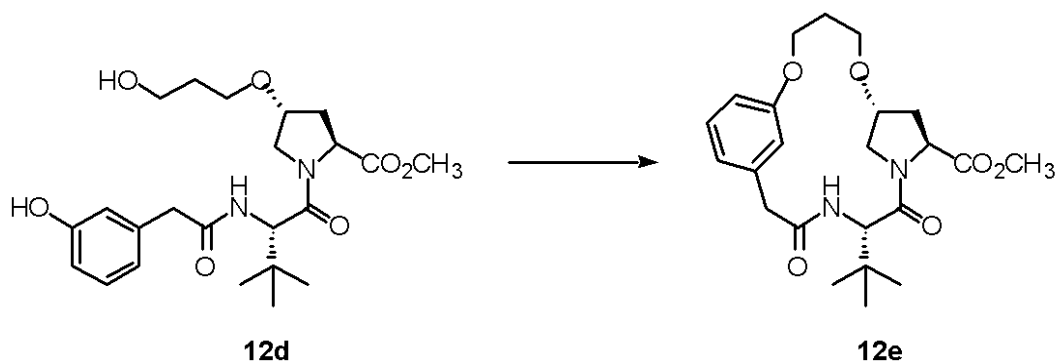
所望の生成物 12d を、実施例 1、工程 G について記載した手順により得た。触媒を濾過した後得られた生成物は、後の操作にとって十分な純度であった。¹³C NMR (CDCl₃) 26.27, 32.09, 35.44, 35.67, 43.19, 52.21, 52.74, 57.60, 58.21, 58.75, 65.78, 77.74, 114.74, 116.02, 120.68, 130.07, 135.66, 157.11, 170.59, 172.05, 172.51; HRMS (FAB) C₂₃H₃₅N₂O₇ (M+H)⁺ についての計算値: 451.2444。実測値: 451.2436。

50

【 0 1 4 7 】

工程 E :

【 化 1 4 5 】



10

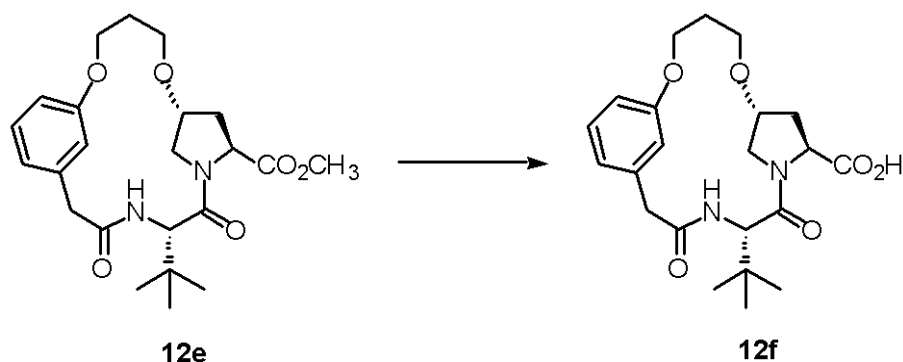
所望の生成物 1 2 e を、実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。粗物質を酢酸エチル / ヘキサン (約 1 / 1) に懸濁し、非溶解固体物質を濾過して除去した。このプロセスをもう 1 回反復し、濾液を濃縮し、ジクロロメタン溶液としてカラムに供した。カラムを 7 5 / 2 5 ヘキサン / アセトンで溶出して、収率 2 9 % で 1 2 e を得た。H R M S (F A B) $C_{23}H_{33}N_2O_6S(M+H)^+$ についての計算値 : 4 3 3 . 2 3 3 9 。実測値 : 4 3 3 . 2 3 3 9 。

【 0 1 4 8 】

20

工程 F :

【 化 1 4 6 】



30

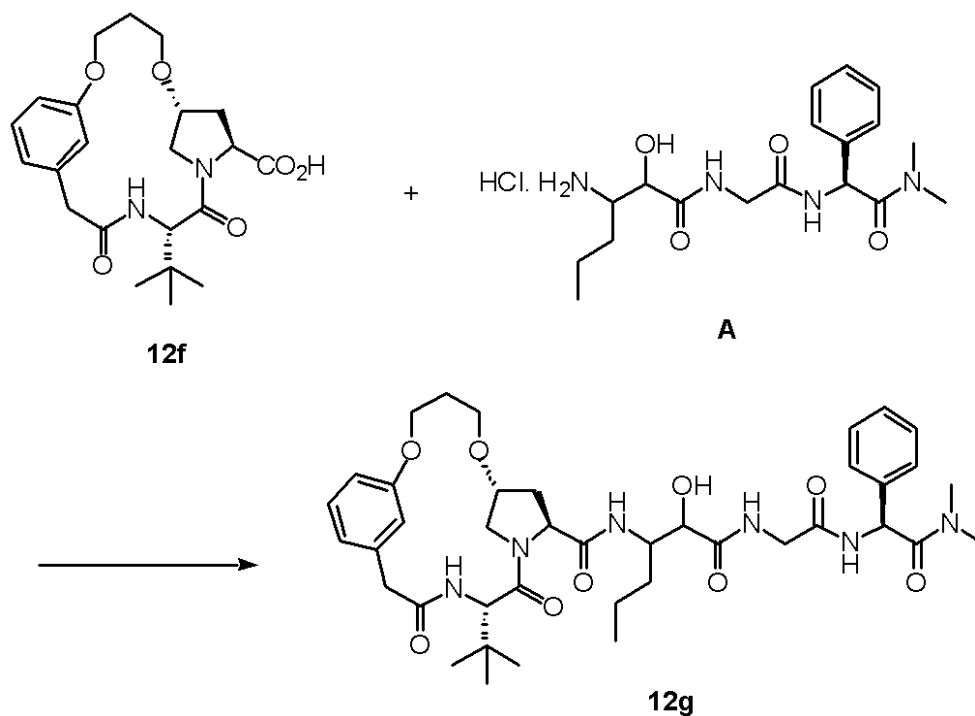
中間体 1 2 f を、定量的収率で、実施例 1、工程 I について記載したように合成した。 1H NMR (DMSO- d_6) 0.96 (s, 9H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.43 (dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H), 3.84 (app. d, 1H), 3.99 (app. d, 1H), 4.06-4.10 (m, 3H), 4.16 (dd, 1H), 4.69 (d, 1H), 6.70-6.72 (m, 3H), 7.15 (app. t, 1H), 8.42 (d, 1H), 12.43 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) 26.25, 28.54, 33.31, 34.97, 41.22, 53.96, 56.11, 56.97, 63.36, 64.96, 76.84, 111.94, 115.25, 121.73, 129.13, 138.36, 158.27, 169.85, 170.15, 173.04; HRMS (FAB) $C_{22}H_{31}N_2O_6(M+H)^+$ についての計算値 : 419.2182。実測値 : 419.2180。

40

【 0 1 4 9 】

工程 G :

【 化 1 4 7 】



10

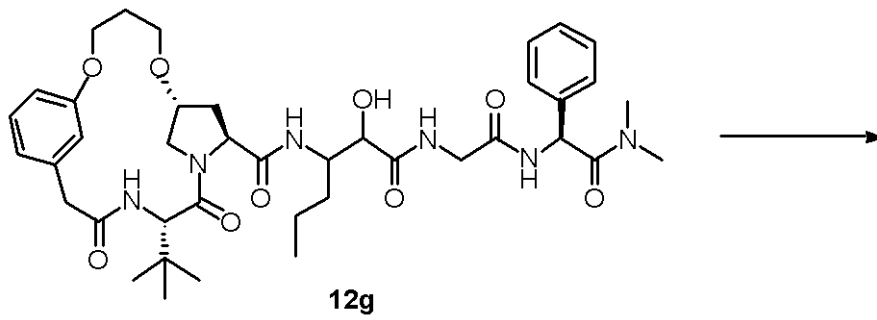
予想される生成物 12 g を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{40}H_{57}N_6O_9$ ($M + H$)⁺ についての計算値：765.4187。実測値：765.4175。

20

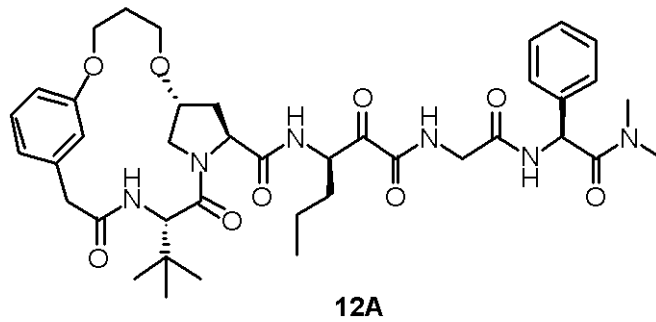
【0150】

工程 H：

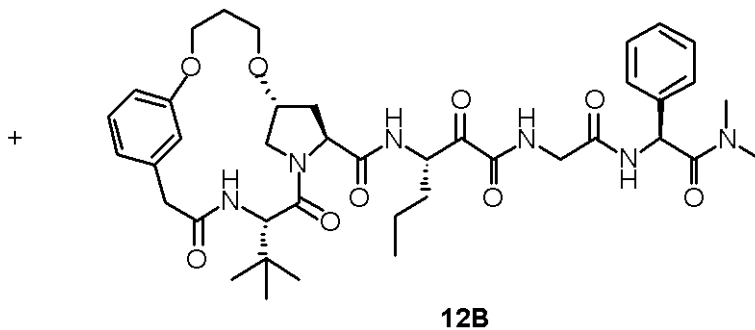
【化148】



10



20



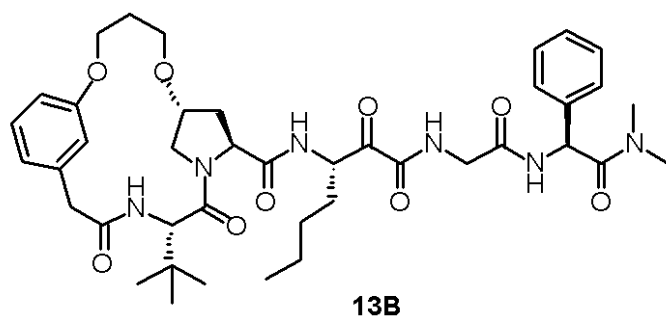
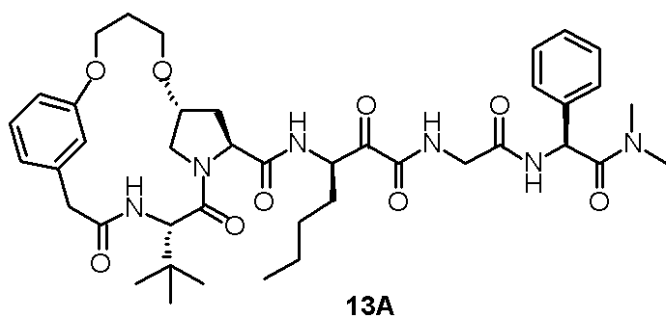
所望の生成物 12A および 12B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。98/2 ~ 96/4 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、別々の異性体 12A および 12B、ならびにいくつかの混合物を得た。合した収率 = 57% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{40}H_{55}N_6O_9$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 763.4031。実測値: 763.4040 (12A)、763.4047 (12B)。

30

【0151】

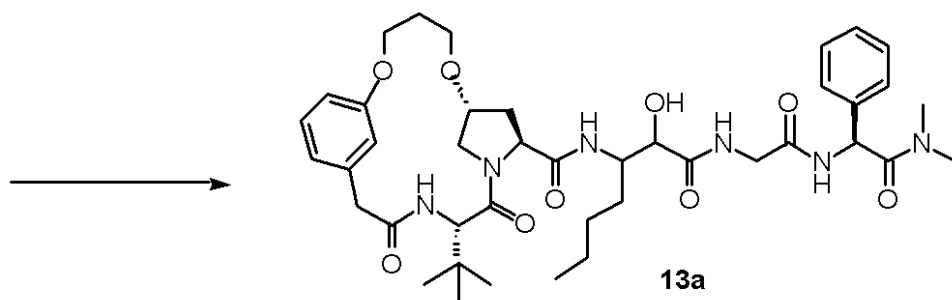
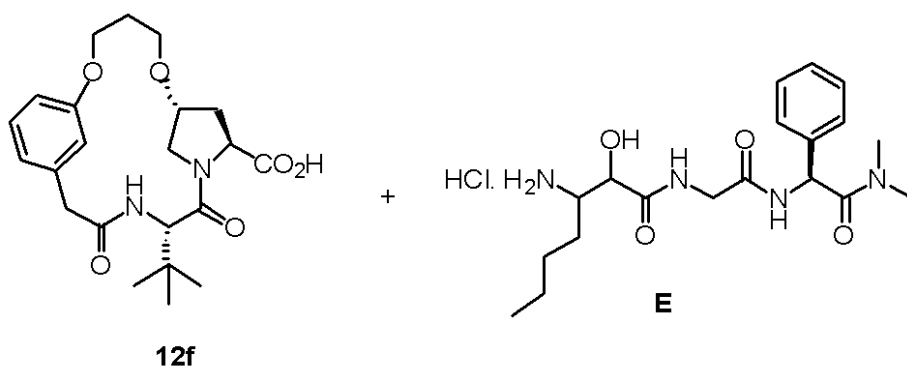
実施例 13: 式 13A および 13B で示される化合物の製造:

【化 149】



工程 A :

【化 1 5 0】

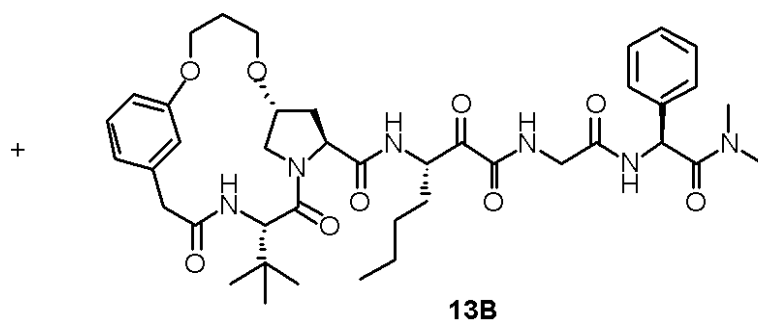
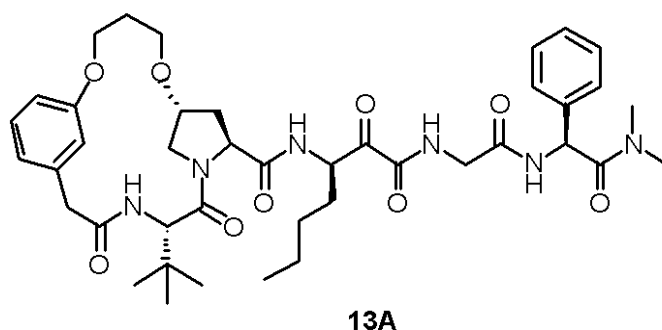
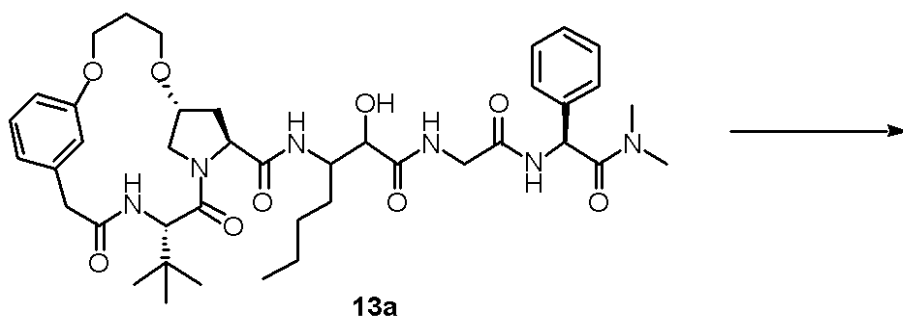


予想される生成物 13a を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{41}H_{59}N_6O_9$ (M + H)⁺ についての計算値：779.4344。実測値：779.4350。

【 0 1 5 2 】

工程 B :

【化 1 5 1】

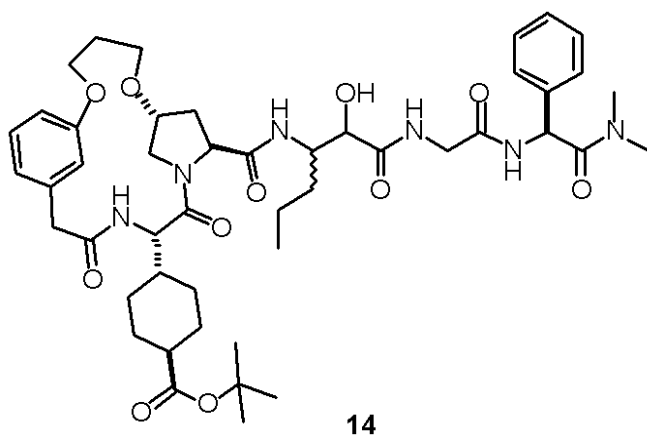


所望の生成物 13A および 13B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。100/0 ~ 96/4 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、別々の異性体 13A および 13B、ならびにいくらかの混合物を得た。合した収率 = 50% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{41}H_{57}N_6O_9$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 777.4187。実測値: 777.4177 (13A) および 777.4185 (13B)。

【0153】

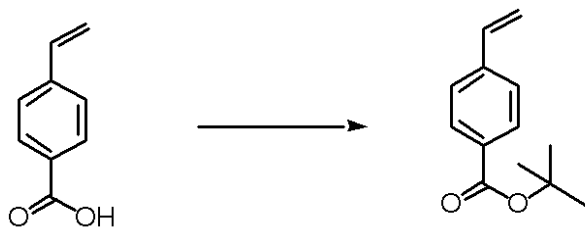
実施例 14: 化合物 14 の製造:

【化 152】



工程 A:

【化 153】



14a

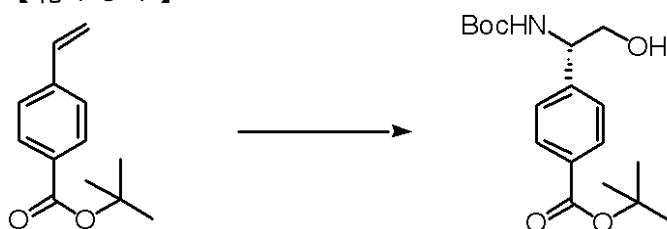
14b

乾燥ベンゼン (150 mL) 中のビニル安息香酸 14a (10 g、68 mmol) の溶液を、DMF のジ-tert-ブチルアセタール (69 g、340 mmol、5.0 当量) により処理し、4 時間還流温度で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、NaOH 水溶液 (1 M、300 mL) で希釈した。反応混合物をジエチルエーテル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、NaOH 水溶液 (1 M、100 mL)、H₂O (2 × 100 mL)、ブライン (1 × 100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を減圧下蒸留して、無色油状物として 9.2 g (66.2%) の 14b を得た。

【0154】

工程 B :

【化154】



14b

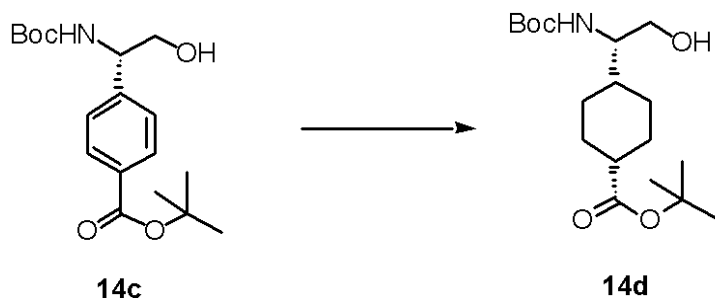
14c

1-PrOH (68 mL) 中の tert-ブチルカルバメート (5.96 g、50.9 mmol) の溶液を、NaOH 水溶液 (128 mL、0.41 M) および次亜塩素酸 tert-ブチル (5.5 g、50.9 mmol) で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、1-PrOH (64 mL) 中 (DHQ)₂Phal (780 mg、1.00 mmol) を添加した。1-PrOH (119 mL) 中の tert-ブチル-4-ビニルベンゾエート 14b の溶液、次いで K₂O₂SO₄・H₂O (248 mg、0.7 mmol) を加え、反応混合物を 4 ~ 5 時間 0 で攪拌した。反応物は緑色に変わり、出発物質は全て消失し、新たな生成物が形成される。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を H₂O (300 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、HCl 水溶液 (200 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン 1 : 2) により精製して、無色固体として 14c を得た (4.6 g、82%)。¹H NMR (CD₃OD,) 7.90 (d, 2 H, J=6.0 Hz), 7.40 (d, 2 H, J=6.3 Hz), 7.22 (bd, 1 H, J=5.7 Hz), 4.69 (bs, 1 H), 3.71-3.62 (m, 2 H), 1.58 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 Hz); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) 169.7, 160.5, 149.8, 134.5, 132.9, 130.4, 84.7, 82.9, 68.7, 60.7, 31.25, 30.9 MS (FAB) 675.2 ([2M+1]⁺, 15), 338 ([M+1]⁺, 15), 282 (65), 225 (50), 165 (100); HRMS C₁₈H₂₈NO₅ (M+1) についての計算値: 338.1887; 実測値 338.1967。

【0155】

工程 C :

【化155】

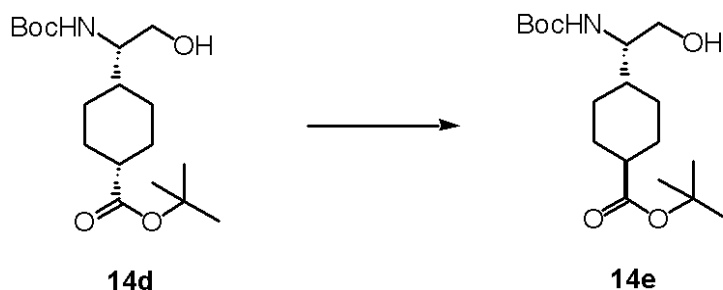


CH₃OH (20 mL) 中の芳香族化合物 14c (1.0 g、2.96 mmol) の溶液を、Rh/C (10% w/w 100 mg) で処理し、2 日間水素化 (60 psi) した。反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、残渣を真空下で濃縮して 14d を得た。粗生成物をクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン 2 : 3) により精製して、シス化合物 14d (830 mg、83%) を得、これをヘキサンからの結晶化によりさらに精製した。¹H NMR (CD₃OD,) 6.31 (d, 1 H, J=6.9 Hz), 3.58-3.49 (s, 2 H), 3.40 (bd, 1 H, J=4.8 Hz), 2.48-2.46 (m, 1 H), 2.1-1.98 (m, 2 H), 1.61-1.2 (m, 7 H), 1.45 (s, 9 H), 1.42 (s, 9 H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) 176.2, 158.5, 81.2, 79.8, 63.1, 57.2, 41.8, 38.8, 28.8, 28.3, 27.7, 27.5, 25.9. MS (FAB) 687.2 ([2M+1]⁺, 5), 344 ([M+1]⁺, 20), 232 (40), 188 (100), 107 (13); HRMS C₁₈H₃₄NO₅ (M+1) について の計算値: 344.2437; 実測値: 344.2444. C₁₈H₃₄NO₅ についての C H N の計算値 C=64.07%, H= 8.07%, N= 4.15% 実測値 C=64.32%, H=8.21%, N=4.32%。

【 0 1 5 6 】

工程 E :

【 化 1 5 6 】

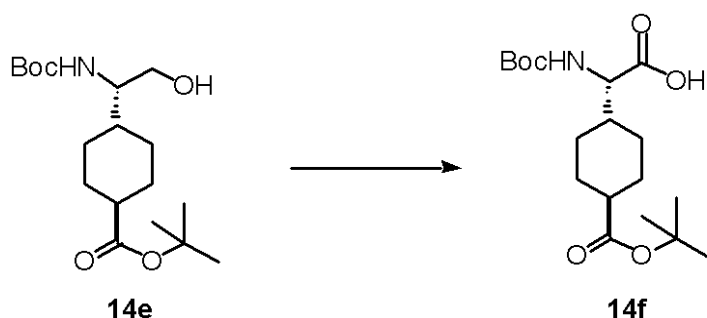


乾燥 THF (200 mL) 中のアミノアルコール 14d (3.3 g、11.08 mmol) の溶液を -78 に冷却し (ドライアイス / アセトン、内部温度 -68)、LDA (44 mL、ヘプタン中 2 M 溶液、88 mmol、8.0 当量) で処理した。反応混合物を 2 時間 -78 で攪拌し、CH₃OH (20 mL) によりクエンチングした。反応混合物を HCl 水溶液 (150 mL、1 M) で処理し、エーテル (3 × 100 mL) で抽出した。エーテル層を合し、ブライン (50 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、真空下で濃縮し、沸騰ヘキサンからの結晶化により精製した。母液から分離した固体は主にシス立体異性体であり、母液の濃縮により純粋なトランス異性体を得た。上記手順をさらに 2 回反復して、2.7 g のトランス化合物および 600 mg のシス / トランス混合物を得た。¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) 175.3, 156.6, 79.8, 63.6, 57.0, 44.1, 38.3, 37.7, 28.9, 28.6, 28.4, 28.1, 26.6, 26.1. MS (電子スプレー) 344 (M⁺, 50), 288 (50) 232 (90), 188 (100)。

【 0 1 5 7 】

工程 F :

【 化 1 5 7 】

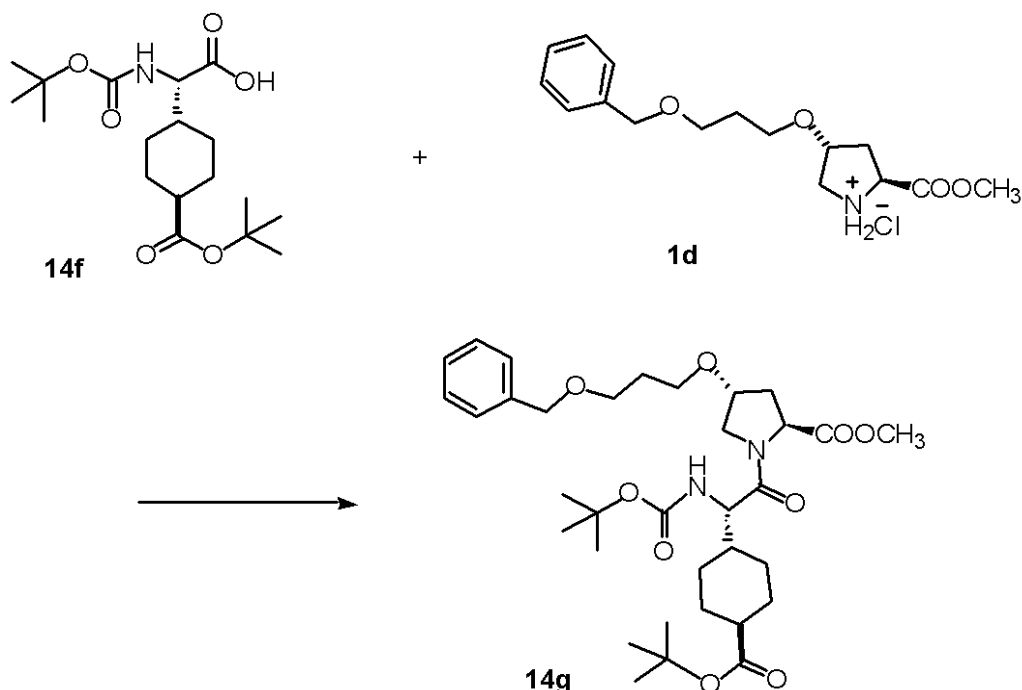


CH₃CN (150 mL) および CCl₄ (150 mL) 中のアルコール 14e (2.6 g、7.6 mmol) の溶液を、H₂O (22 mL) で処理し、0 に冷却し、過ヨウ素酸 (7.05 g、30.92 mmol、4.0 当量) および RuCl₃ · 3H₂O (60 mg、0.3 mmol、4 mol %) で処理した。反応混合物を 3 時間室温で攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、H₂O (100 mL) および NaOH 水溶液 (1 M、3 × 100 mL) で抽出した。水層を合し、HCl (6 M、pH ~ 1) で酸性化し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。酢酸エチル層をプールし、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮して、酸 14f (1.8 g、66 %) を得、さらに精製せずにさらなるカップリングに使用した。MS (FAB) 380.2 ([M+Na]⁺, 30) 358 ([M+1]⁺, 5), 302 (20), 258 (20), 246 (100), 202 (70), 200 (20)。

【0158】

工程 G :

【化158】



CH₂Cl₂ (30 mL) 中の Boc-トランス-4-tertブチルカルボキシル-シクロヘキシルグリシン 14f (1.9 g、5.3 mmol) の溶液をプロリン化合物 1d (1.92 g、5.85 mmol、1.1 当量) で処理し、0 に冷却した。反応混合物をヒューニヒ塩基 (1.51 g、11.7 mmol、2.2 当量、2.15 mL) で処理し、次いで BOP 試薬 (2.6 g、5.85 mmol、1.1 当量) を添加した。反応混合物を 12 時間室温で攪拌し、HCl 水溶液 (1 M、100 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。酢酸エチル層を合し、NaOH 水溶液 (1 M、100 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc / ヘキサン 2 : 3) により精製して、無色泡沫

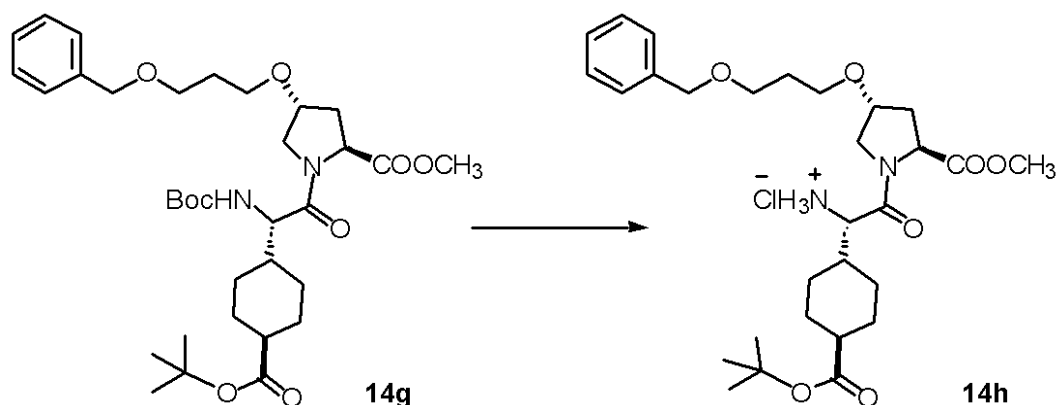
として 1.4 g を得た (1.8 g、54%)。¹H NMR (CD₃OD, 回轉異性体の混合物) 7.32-7.23 (m, 5 H), 6.64 (d, 1 H, J=9.0 Hz), 4.47-4.39 (m, 3 H), 4.19-4.04 (m, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.66-3.56 (m, 4 H), 2.55-2.10 (m, 2 H), 1.99-1.00 (m, 12 H), 1.42 (s, 9 H), 1.40 (s, 9 H)。¹³C NMR (CD₃OD, 回轉異性体の混合物), 175.6, 174.6, 172.4, 172.0, 156.4, 138.5, 128.1, 127.5, 127.4, 127.3, 79.8, 79.7, 79.0, 77.5, 72.5, 66.7, 65.4, 58.1, 56.6, 52.1, 51.3, 43.9, 40.4, 39.4, 38.6, 34.6, 29.8, 28.4, 27.9, 27.3, 26.1, 25.4, 24.5; MS (FAB) 633 ([M+1]⁺, 11), 533 (55), 477 (24), 428 (5), 294 (100), 234 (12) 156 (40), 128 (39); C₃₄H₅₂N₂O₉ についての C H N の計算値 C 64.53% H 8.28% N 4.43%; 実測値 C 64.41% H 8.00% N 4.19%。

【0159】

10

工程 H :

【化159】



20

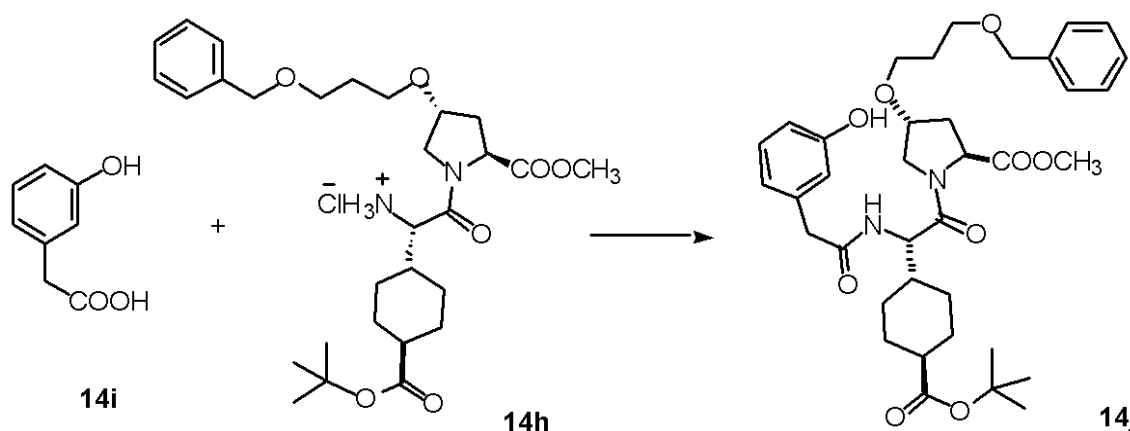
HCl (ジオキサン中 4 M 溶液、60 mL) 中の Boc-トランス-4-tertブチルカルボキシシクロヘキシルグリシン 1.4 g (1.8 g) の溶液を、室温で 4 ~ 5 時間攪拌した。出発物質の消失およびベースライン生成物の出現について反応を TLC (EtOAc / ヘキサン 3 : 7) により追跡した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を一晩ポンプで乾燥した。固体 1.4 h を、さらに精製せずにカップリングに使用した。

【0160】

30

工程 I :

【化160】



40

乾燥 CH₂Cl₂ (30 mL) 中の 3-ヒドロキシフェニル酢酸 1.4 i (501 mg、3.29 mmol、1.8 当量) およびアミンヒドロクロリド 1.4 h (1.79 g、2.99 mmol) の溶液を、0 でヒューニヒ塩基 (850 mg、6.59 mmol、2.20 当量、1.2 mL) および BOP 試薬 (1.5 g、3.29 mmol、1.1 当量) で処理し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、HCl 水溶液 (1 M、250 mL) で希釈した。水層を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、NaOH 水溶液 (1 × 100 mL)、ブライン (1 × 100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄

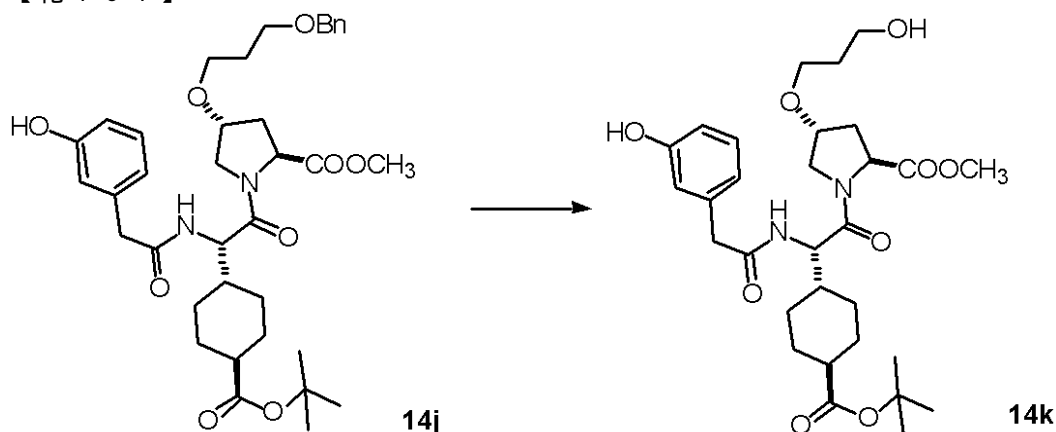
50

4) し、濾過し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (EtOAc / ヘキサン 1 : 1) により精製して、無色固体として 14j を得た (710 mg、36%)。

【0161】

工程 J :

【化161】



10

CH₃OH (50 mL) 中のカップリングした化合物 14j (710 mg、1.1 mmol) の溶液を、パールマンズ (Pearlmans) 触媒 (10% Pd(OH)₂/C) で処理し、12 時間水素化 (H₂、40 psi) した。Pd/C をセライトのプラグを通して濾過し、濾液を濃縮し、さらに精製せずに次の環化に使用した。R_f 0.12 (アセトン/ヘキサン 3 : 7)。¹H NMR (CD₃OD, 回転異性体の混合物) 8.25 (bs, 1H), 7.01 (bt, 1H, J=7.2 Hz), 6.72 (bs, 1H), 6.65 (d, 2H, J=7.8 Hz), 4.79-4.70 (bs, 3H), 4.55-4.41 (bs, 2H), 4.20-4.12 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.66-3.44 (bm, 6H), 2.43-1.04 (bm, 14H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (CD₃OD, 回転異性体の混合物): 175.5, 174.6, 172.6, 172.4, 171.3, 161.1, 157.3, 136.8, 136.7, 129.3, 120.0, 115.7, 113.6, 100.0, 94.8, 79.9, 79.8, 77.5, 65.1, 58.5, 58.2, 55.6, 55.5, 54.3, 52.2, 51.5, 43.9, 42.1, 39.4, 35.0, 32.4, 28.6, 28.4, 27.5, 27.2, 27.1, 26.1, 25.2, 25.0; MS (FAB): 577 ([M+1]⁺, 70), 521 (10), 443 (10), 387 (10), 374 (10), 318 (15), 290 (10), 248 (30); HRMS C₃₀H₄₅N₂O₉(M+H)⁺ についての計算値: 577.3125; 実測値 577.3133

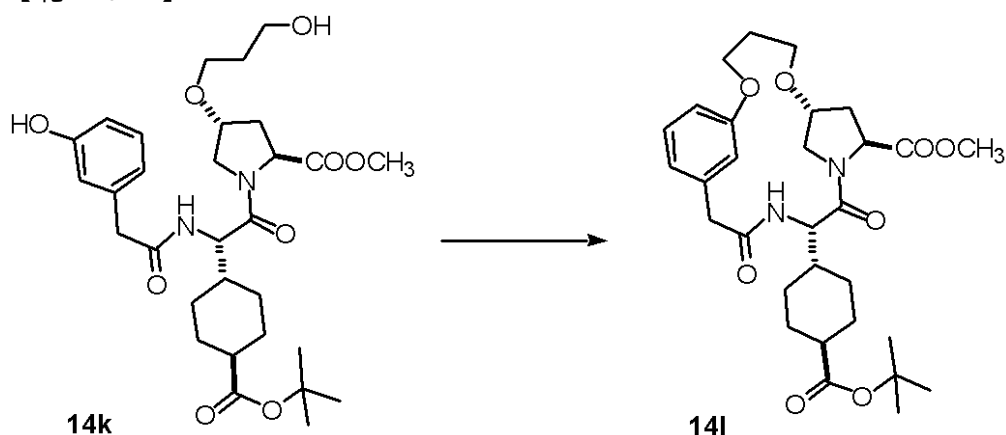
20

30

【0162】

工程 K :

【化162】



40

CH₂Cl₂ (30 mL) 中のアルコール 14k (600 mg、1.05 mmol) および ADDP (787 mg、3.12 mmol、3.0 当量) の溶液を、0 で乾燥 N₂ の正圧下 Ph₃P (818 mg、3.12 mmol、3.0 当量) で処理した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、真空下で濃縮し、残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、アセトン

50

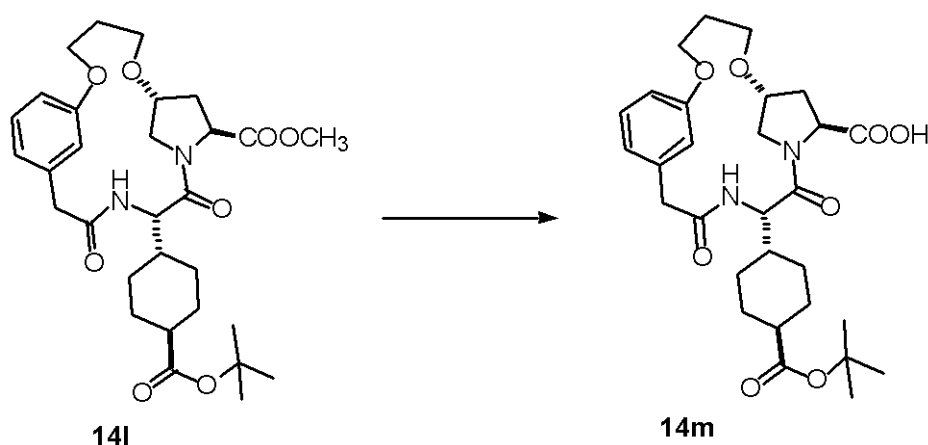
/ヘキサン 2 : 3) により精製して、環状生成物の無色固体 14l (120 mg、22%) を得た。Rf 0.73 (アセトン/ヘキサン 1 : 1)。¹H NMR (CD₃OD,) 7.13 (t, 1 H J=7.8 Hz), 6.76 (s, 1 H), 6.71 (t, 2 H, J=8.1 Hz), 4.58 (d, 1 H, J=9.9 Hz), 4.37 (dd, 1 H, J=7.8, 2.7 Hz), 4.23-4.11 (m, 4 H), 3.74-3.61 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.59-3.40 (m, 2 H), 2.54-2.41 (m, 1 H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.98-1.42 (m, 10 H), 1.43 (s, 9 H); ¹³C NMR (CD₃OD,) 175.6, 172.4, 172.1, 170.8, 159.0, 137.0, 129.1, 121.7, 115.7, 112.2, 94.8, 79.8, 77.4, 65.2, 64.0, 57.6, 55.2, 53.8, 51.3, 44.0, 41.5, 39.1, 33.3, 28.7, 28.1, 26.9; MS (電子スプレー) 559 ([M+1]⁺, 100) 327 (10), 189 (20); HRMS C₃₀H₄₃N₂O₈(M+1)⁺についての計算値: 559.3019; 実測値: 559.3025; C₃₀H₄₂N₂O₈ · 0.5H₂OについてのCHNの計算値 C= 63.47%, H=7.63%, N=4.93%; 実測値 C=63.57%, H=7.46%, N=4.93%。

10

【0163】

工程 L :

【化163】



20

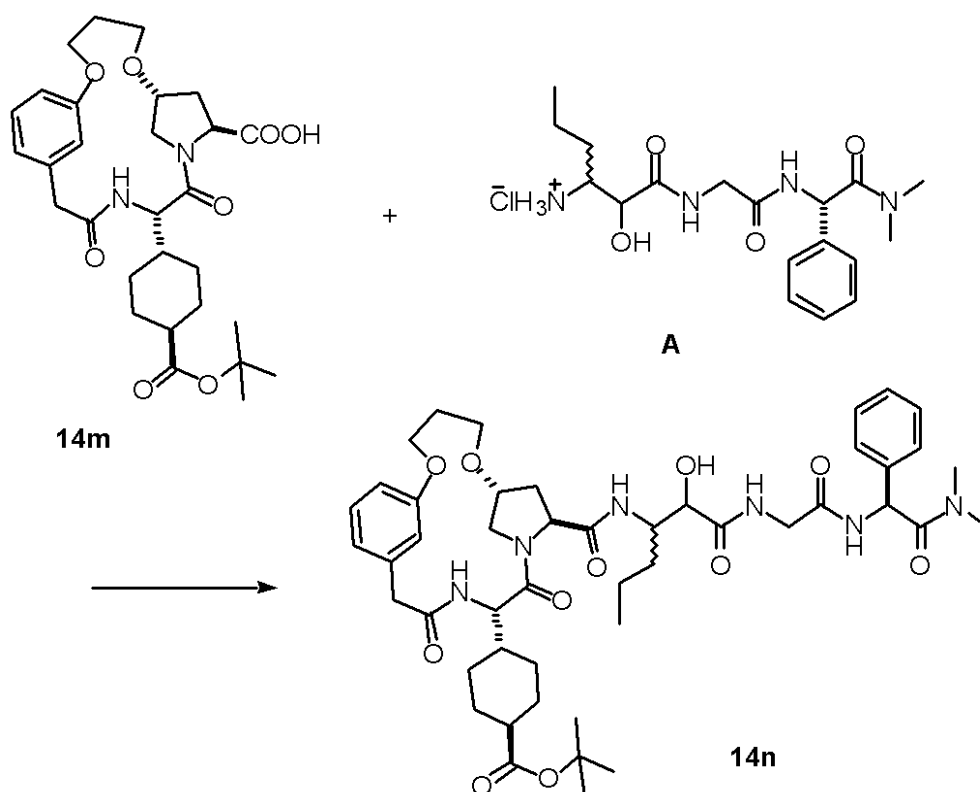
THF (5.0 mL) および H₂O (1.0 mL) 中のメチルエステル 14l (120 mg、0.22 mmol) の溶液を、LiOH (20 mg、0.5 mmol、2.0 当量) で処理した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、CH₃OH (1.0 mL) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を HCl (ジオキサン中 4.0 M、1 mL) と攪拌し、真空下で濃縮し、水を凍結乾燥して、無色固体 14m を得、これを次のカップリングに使用した。

30

【0164】

工程 M :

【化164】



10

20

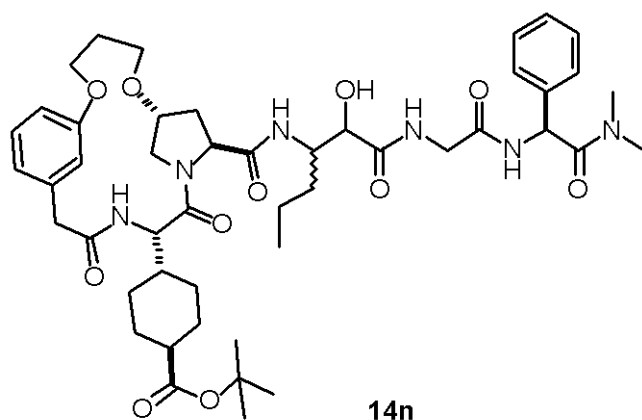
DMF (3.0 mL) および CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中のカルボン酸 14m (110 mg、0.21 mmol) の溶液を、ヒューニヒ塩基 (109 mg、0.84 mmol、4.0 当量、155.0 μL) および HOObt (52 mg、0.315 mmol、1.5 当量) で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、EDCl (61 mg、0.31 mmol、1.5 当量) で処理した。反応混合物を 0 で攪拌し、30 分後アミンヒドロクロリド A で処理した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、真空下で濃縮して、DMF および CH_2Cl_2 を除去した。残渣を HCl 水溶液 (100 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 \times 75 mL) で抽出した。有機層を合し、NaOH 水溶液 (1M、3 \times 50 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。残渣 14n (79 mg) をさらに精製せずに酸化した。

30

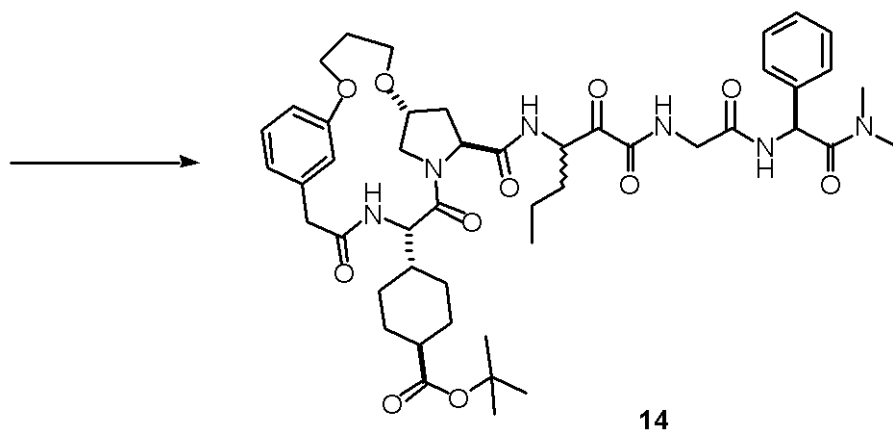
【0165】

工程 N :

【化165】



10



20

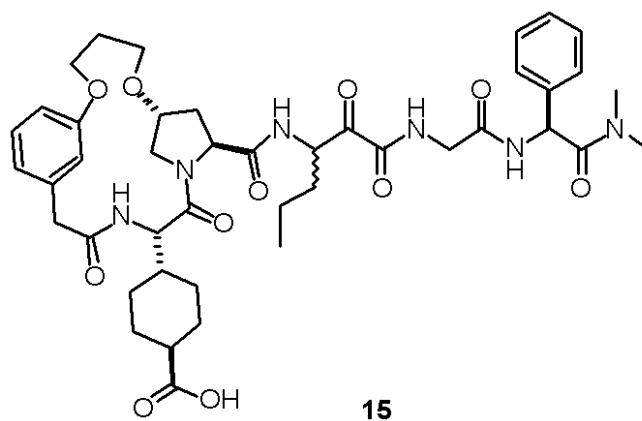
CH₂Cl₂ (4.0 mL) 中のアルコール 14n (79 mg、88 μM) の溶液を、デス-マーチン試薬 (110 mg、0.25 mmol、2.5 当量) で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー (SiO₂、アセトン/ヘキサン 1:1) により精製して、酸化生成物 14 (29 mg、38%) を無色固体として得た。MS (FAB) 889 [(M+1)⁺, 100], 844 (20), 833 (60), 788 (30), 760 (10), 655 (10), 527 (20); HRMS C₄₇H₆₅N₆O₁₁ についての計算値: 889.4711; 実測値: 889.4732。

30

【0166】

実施例 15: 化合物 15 の製造:

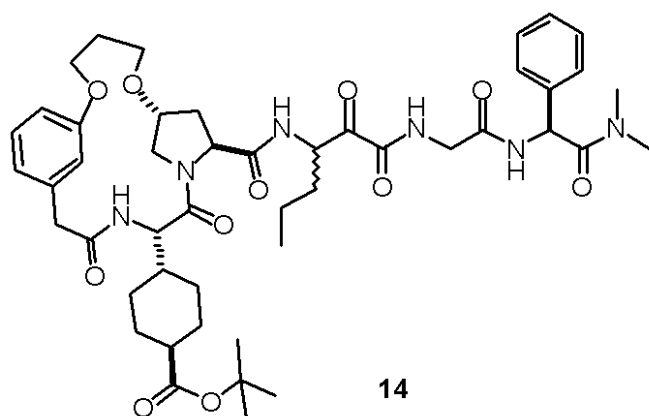
【化166】



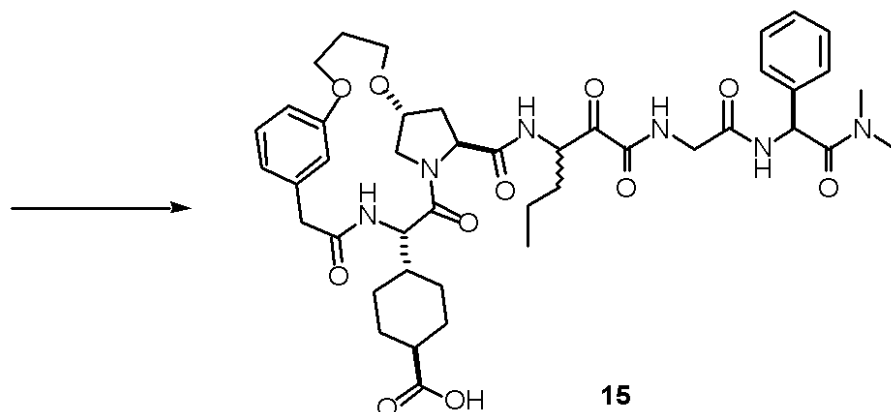
40

工程 A:

【化167】



10



20

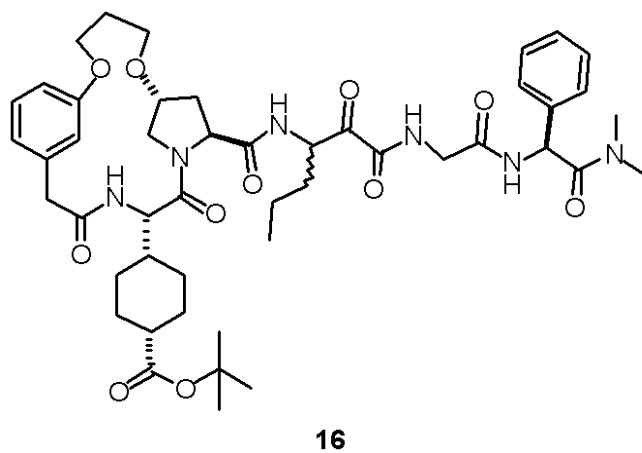
tert - ブチルエステル 14 (20.0 mg、22.0 μmol) の溶液を、TFA / CH_2Cl_2 (1 : 1、4 mL) で処理し、室温で4時間攪拌した。ベースラインまでのエステルの消失をTLC ($\text{CH}_3\text{OH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1 : 24) により追跡した。脱保護完了後、反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を CH_2Cl_2 / ヘキサンにより反復処理し、濃縮して、白色固体 15 (19 mg、100%) を得た。MS (電子スプレー) 833 ($[\text{M} + 1]^+$ 、60)、661 (10)、530 (40)、391 (75)、279 (100)。

【0167】

30

実施例 16 : 化合物 16 の製造 :

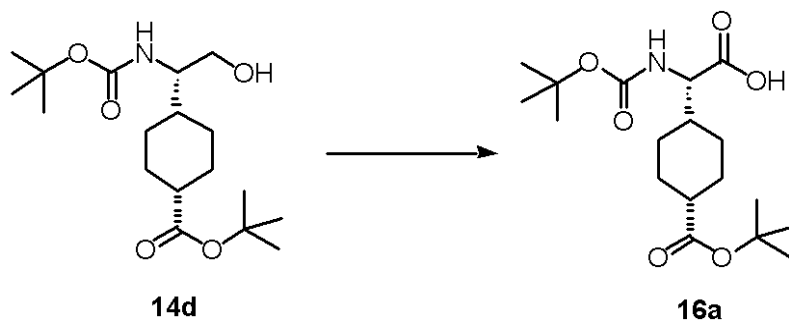
【化168】



40

工程 A :

【化169】

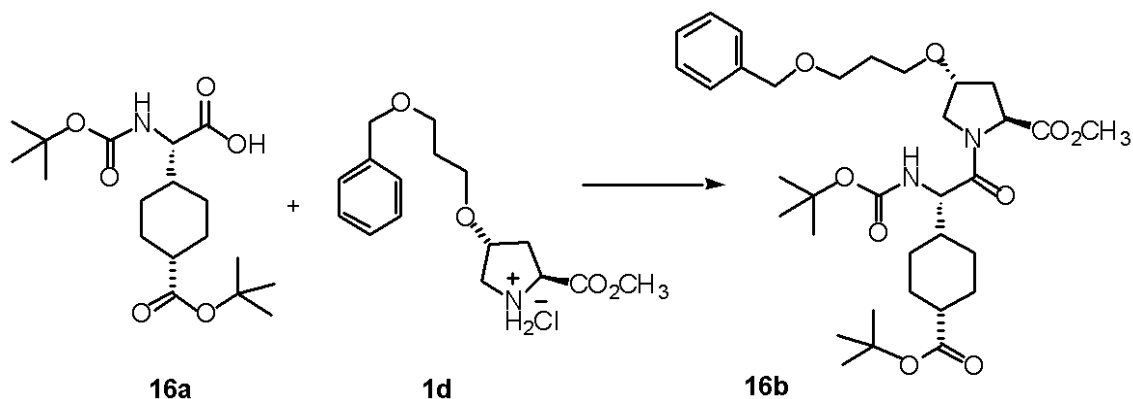


所望の化合物 16 a を、実施例 14、工程 F の手順に従い収率 70 % で 14 d から製造した。これをさらに精製せずにカップリングに使用した。MS (FAB): 380.2 ($[M+Na]^+$, 30) 358 ($[M+1]^+$, 5), 302 (20), 258(20), 246 (100), 202 (70), 200 (20); HRMS $C_{18}H_{32}NO_6$ ($M+1$) $^+$ についての計算値: 358.2230; 実測値: 358.2237。

【 0 1 6 8 】

工程 B :

【 化 1 7 0 】

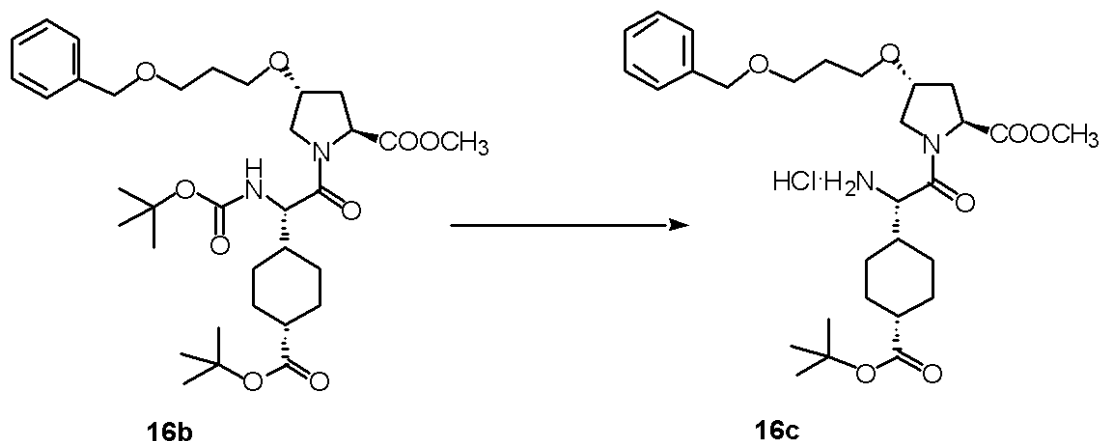


所望の化合物 16 b を、実施例 14、工程 G の手順に従い収率 41 % で 16 a から製造した。[α]_D -52.7 (c 0.3 $CHCl_3$, 25); 1H NMR ($CDCl_3$, δ) 7.35-7.21 (m, 5 H), 6.63 (d, 1 H, $J=9.3$ Hz), 4.46 (d, 2 H, $J=4.3$ Hz), 4.41 (t, 1 H, $J=9.3$ Hz), 4.38-4.07 (m, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.66-3.43 (m, 5 H), 2.45 (p, 1 H, $J=4.2$ Hz), 2.32 (dd, 1 H, $J=7.8, 5.7$ Hz), 2.02-1.90 (m, 3 H), 1.90-1.56 (m, 3 H), 1.56-1.24 (m, 24 H); ^{13}C NMR (CD_3OD , δ) 174.7, 172.4, 172.0, 156.4, 138.4, 128.0, 127.5, 127.4, 79.8, 79.0, 77.5, 72.5, 66.6, 65.3, 58.0, 55.3, 52.1, 51.3, 40.4, 38.6, 34.7, 29.7, 27.4, 27.03, 26.1, 24.5. MS (FAB) 633.2 ($[M+1]^+$, 100); HRMS $C_{34}H_{53}N_2O_9$ ($M+1$) $^+$ についての計算値: 633.3751; 実測値 633.3759。

【 0 1 6 9 】

工程 C :

【 化 1 7 1 】



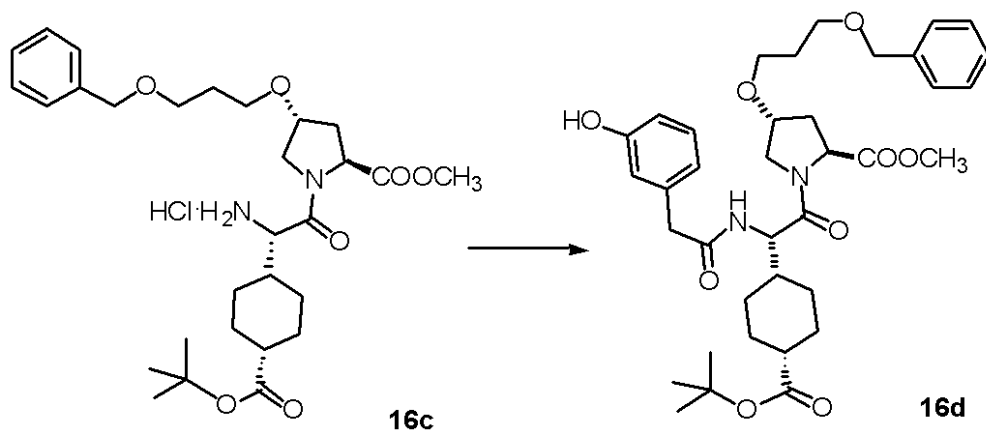
10

所望の化合物 16 c を、実施例 1 4、工程 H の手順に従い 1 6 b から製造した。この生成物を、さらに精製せずに使用した。

【 0 1 7 0 】

工程 D :

【 化 1 7 2 】



20

所望の化合物 1 6 d を、実施例 1 4、工程 I の手順に従い収率 4 1 % で 1 6 c から製造した。¹H NMR (CHCl₃,) 7.34-7.26 (m, 5 H), 7.12 (t, 1 H, J=7.5 Hz), 6.72-6.67 (m, 3 H), 4.76-4.64 (m, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 4.51-4.42 (m, 1 H), 4.11-4.02 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.70-3.65 (m, 1 H), 3.55-3.43 (m, 6 H), 2.54-2.42 (m, 1 H), 2.28-2.39 (m, 1 H), 2.1-1.9 (m, 3 H), 1.86-1.64 (4 H), 1.50-1.38 (m, 14 H); ¹³C NMR (CDCl₃,) 175.0, 172.4, 171.5, 171.1, 157.1, 138.5, 136.0, 130.1, 128.5, 127.9, 127.7, 121.0, 116.0, 114.8, 80.5, 77.6, 73.0, 66.9, 66.2, 58.2, 54.3, 52.5, 52.3, 43.4, 39.4, 39.9, 34.9, 30.0, 28.2, 26.8, 26.6, 26.0, 24.0; MS (FAB) 689 [(M+Na)⁺, 35), 667 [(M+H)⁺, 23), 633 (5), 294 (100), 204 (39), 156 (63)。

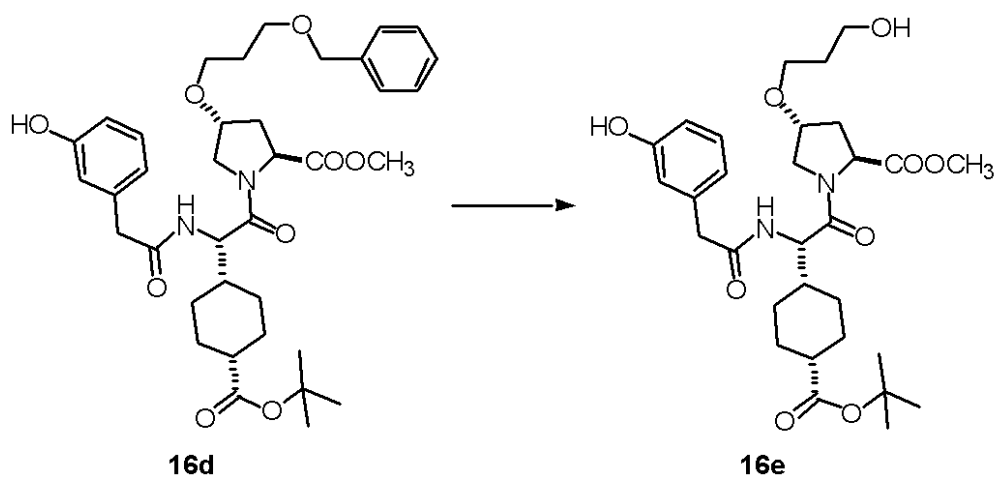
30

【 0 1 7 1 】

工程 E :

【 化 1 7 3 】

40



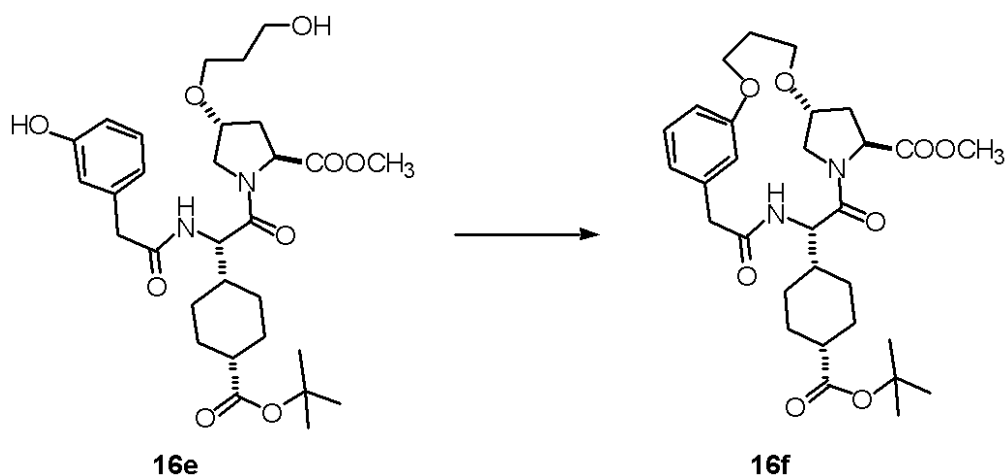
10

所望の化合物 16 e を、実施例 14、工程 J の手順に従い 16 d から製造した。この生成物を、さらに精製せずに使用した。

【 0 1 7 2 】

工程 F :

【 化 1 7 4 】



20

30

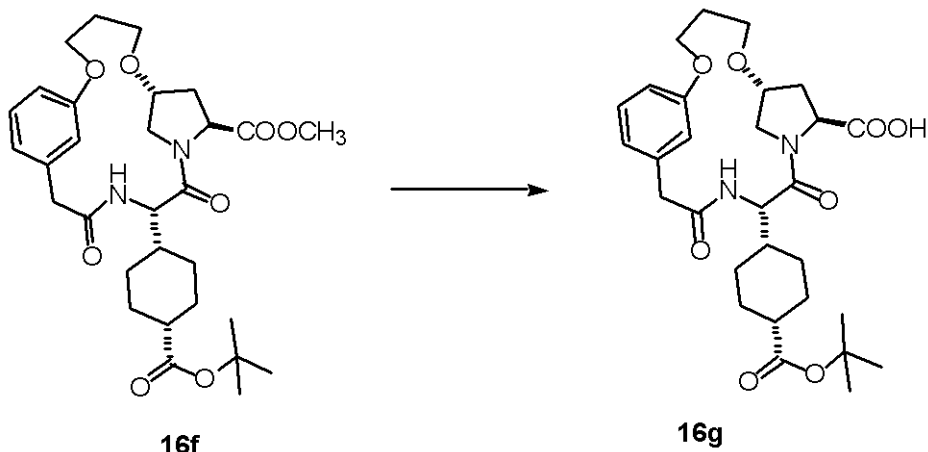
所望の化合物 16 f を、実施例 14、工程 K の手順に従い収率 20 % で 16 e から製造した。¹H NMR (CDCl₃,) 8.56 (d, 1 H, J= 7.2 Hz), 7.14 (t, 1 H, J=6 Hz), 6.86 (s, 1 H), 6.66 (d, 1 H, J=6 Hz), 6.73 (dd, 1 H, J=6.3, 15 Hz), 4.86-4.77 (m, 1 H), 4.40 (dd, 1 H, J=3.0, 2.7 Hz), 4.24-4.13 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.70-3.66 (m, 2 H), 3.66-3.32 (m, 3 H), 2.53 (dd, 1 H, J=5.7, 3.9 Hz), 2.45-2.42 (m, 1 H), 1.99-1.80 (m, 6 H), 1.60-1.57 (m, 4 H), 1.45-1.43 (m, 11 H); ¹³C NMR (CDCl₃,) 175.8, 173.3, 173.0, 171.7, 160.0, 138.0, 130.1, 122.7, 116.8, 113.3, 81.0, 78.6, 66.3, 65.2, 58.8, 55.1, 52.5, 42.6, 42.4, 38.9, 34.6, 30.0, 28.2, 28.0, 27.0, 26.9, 26.8, 26.2; MS (FAB) 559 (M⁺, 33), 327 (33), 225 (100)。

40

【 0 1 7 3 】

工程 G :

【 化 1 7 5 】



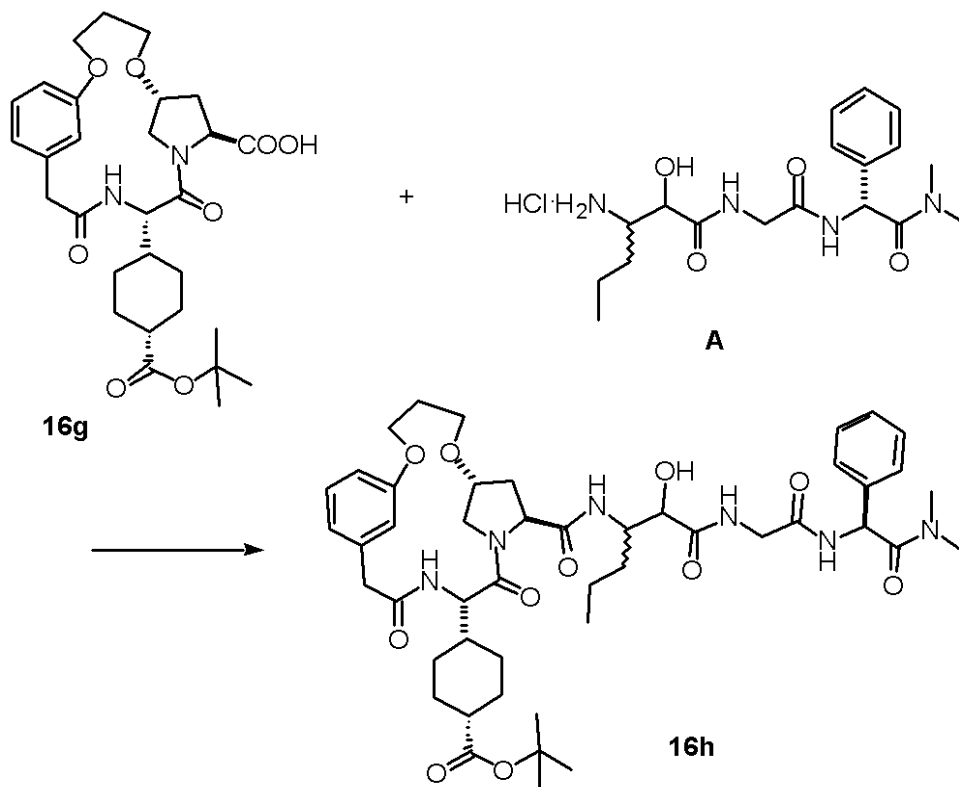
10

所望の化合物 16 g を、実施例 14、工程 H の手順に従い 16 f から製造した。この生成物を、さらに精製せずに使用した。

【0174】

工程 H :

【化176】



20

30

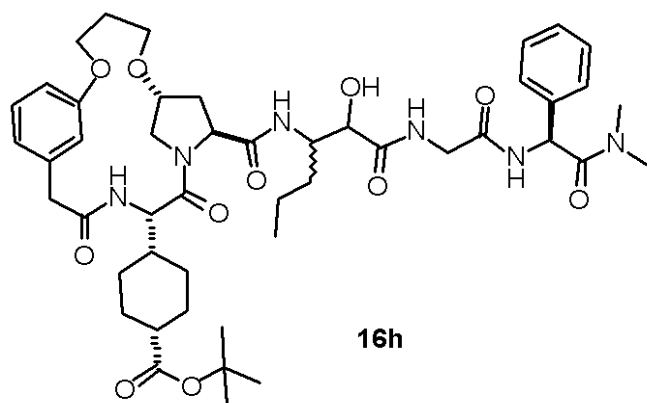
所望の化合物 16 h を、実施例 14、工程 L の手順に従い 16 g および A から製造した。この生成物を、さらに精製せずに使用した。

40

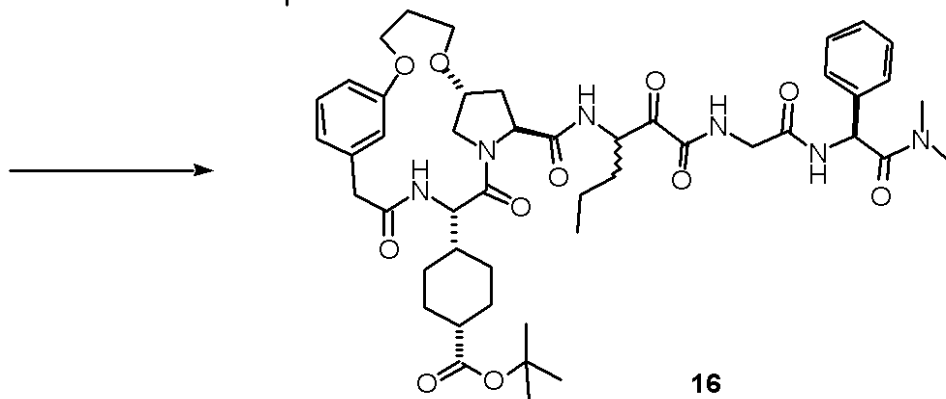
【0175】

工程 I :

【化177】



10



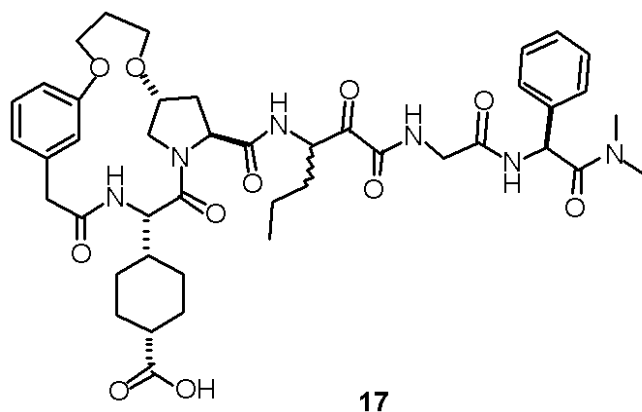
20

所望の化合物 16 を、実施例 14、工程 N の手順に従い収率 40% で 16 h から無色固体として製造した。MS (電子スプレー) 889 [(M+1)⁺、85)、637(20)、530(75)、265(100); HRMS C₄₇H₆₅N₆O₁₁ についての計算値: 889.4711、実測値: 889.4699。

【0176】

実施例 17: 化合物 17 の製造:

【化 178】



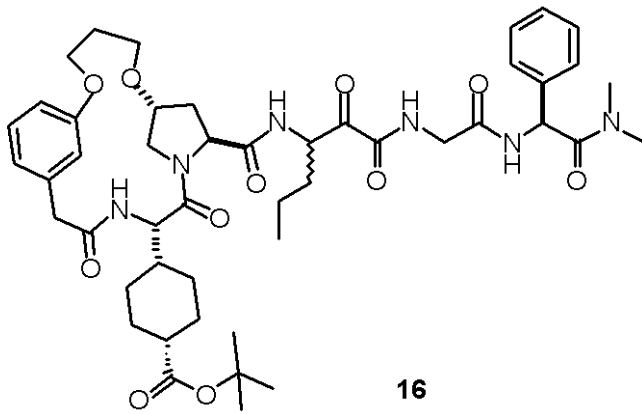
30

【0177】

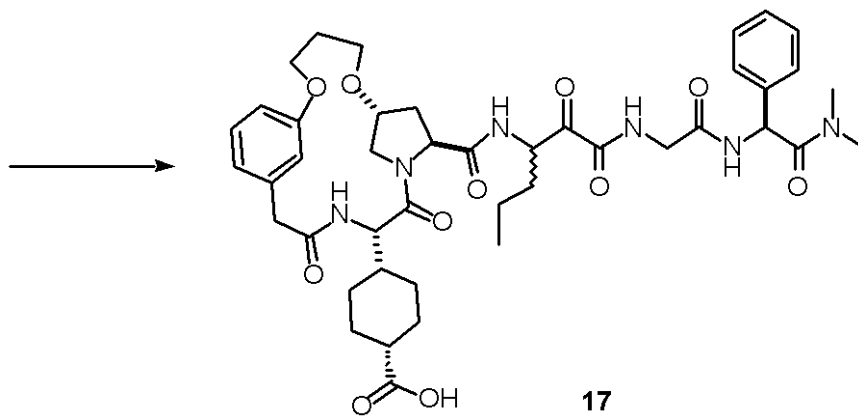
工程 A:

【化 179】

40



10



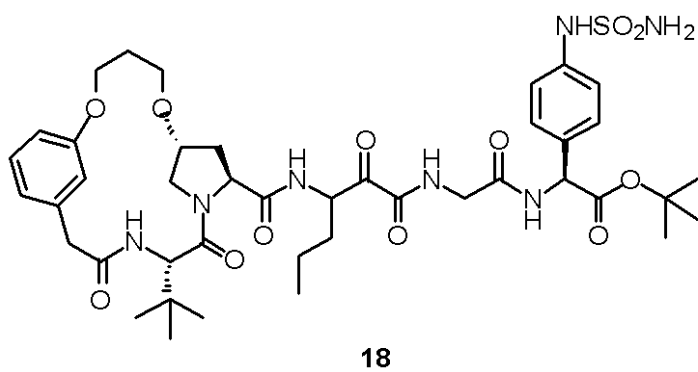
20

所望の化合物 17 を、実施例 15、工程 A の手順に従い定量的に 16 から製造した。MS (FAB) 833 [(M+1)⁺、100]、788 (10)、723 (5)、308 (100)。

【0178】

実施例 18：式 18 で示される化合物の製造：

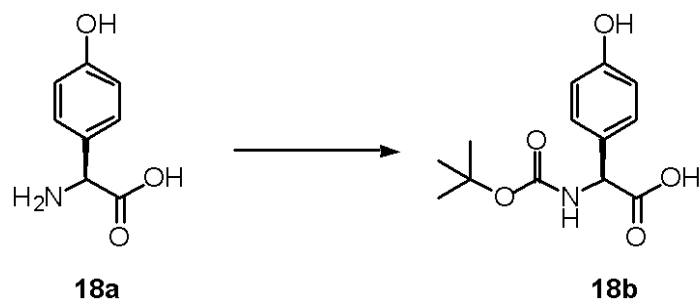
【化 180】



30

工程 A：

【化 181】



40

【0179】

50

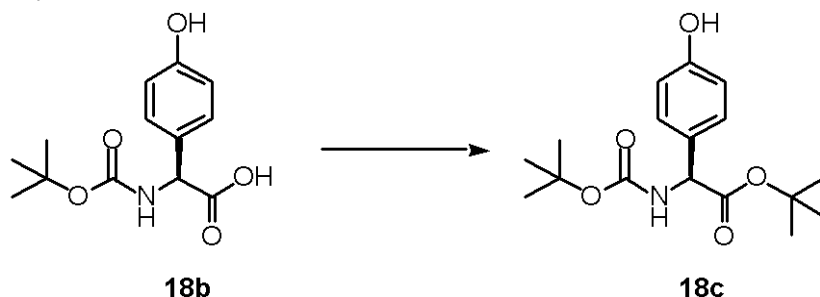
ジオキサン (100 mL)、水 (100 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) 中の 18a (15.0 g、90 mmol) の冷 (0) スラリーに、ジオキサン (100 mL) 中の *tert*-ブトキシカルボニルアンヒドリド (7.2 g、33 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を6時間にわたって雰囲気温度にゆっくりと温めた。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水で希釈し、ジエチルエーテル (2 × 150 mL) で抽出した。エーテル層を廃棄した。水層を固体クエン酸によりゆっくりと酸性化 (pH ~ 4) し、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、真空下で濃縮して、白色泡沫として 18b (14.6 g、収率 61%) を得た。

【0180】

工程 B :

10

【化182】



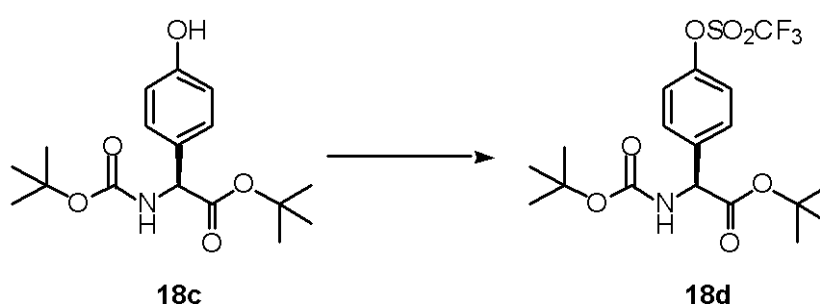
80 のトルエン (230 mL) 中の 18b (14.6 g、54.68 mmol) の溶液に、2時間にわたって DMF - ジ-*tert*-ブチルアセタール (53 mL、218.72 mmol) を滴下した。添加完了後反応混合物を1時間同温度で維持した。次いで、それを雰囲気温度に冷却し、濃縮した。96/4 ~ 90/10 ジクロロメタン/酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、所望の化合物 18c (7.53 g、収率 43%) を得た。HRMS (FAB) C₁₇H₂₆NO₅ (M+H)⁺ についての計算値: 324.1811。実測値: 324.1807。

20

【0181】

工程 C :

【化183】



30

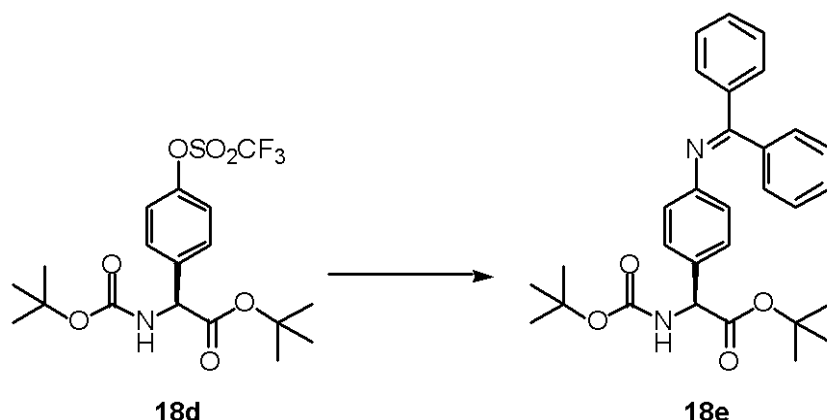
ジクロロメタン (100 mL) 中の 18c (7.5 g、23.22 mmol) の冷 (0) 溶液に、トリエチルアミン (7.12 mL、51.08 mmol)、次いでトリフリックアンヒドリド (triflic anhydride) (4.30 mL、25.54 mmol) を滴下した。反応混合物を4時間にわたって雰囲気温度にゆっくりと温めた。それを飽和重炭酸によりクエンチングし、ジクロロメタン中に抽出した。有機層を含し、飽和重炭酸溶液およびブラインにより洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。ジクロロメタンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより褐色残渣を精製して、7.74 g の 18d (収率 73%) を得た。

40

【0182】

工程 D :

【化184】



10

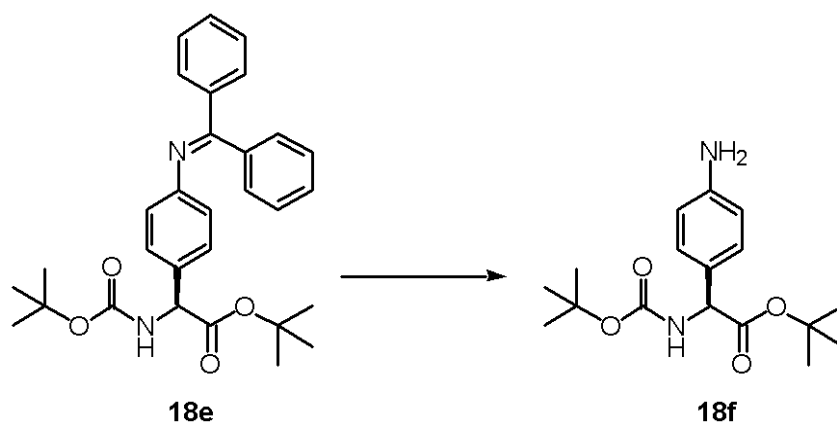
オープン乾燥したフラスコに、アルゴン雰囲気下THF（75 mL、予めアルゴンを吹き込むことにより脱酸素化した）、酢酸パラジウム（74 mg、0.33 mmol）、R-(+)-BINAP（311 mg、0.495 mmol）および炭酸セシウム（5.38 g、16.5 mmol）を添加した。この混合物に18d（5.0 g、11 mmol）、次いでジフェニルケチミン（2.77 mL、16.5 mmol）を添加した。フラスコをアルゴンでフラッシュし、12時間（一晚）還流温度で加熱した。反応混合物を雰囲気温度に冷却し、エーテル（500 mL）で希釈した。有機層を飽和塩化ナトリウム溶液（2×300 mL）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。100/0～90/10ジクロロメタン/酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物18e（3.58 g、収率67%）を得た。

20

【0183】

工程E：

【化185】



30

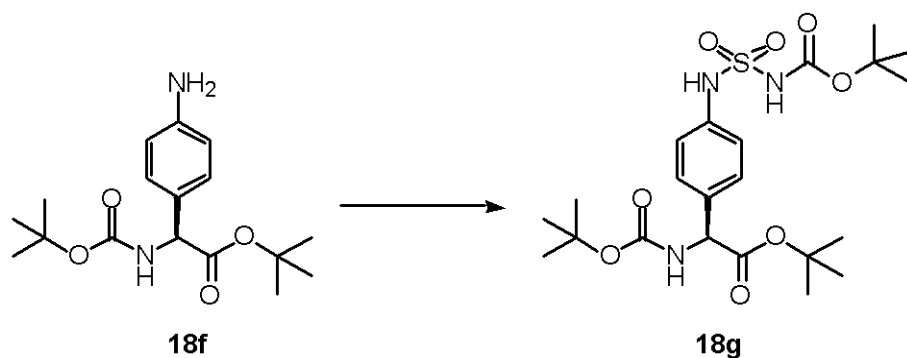
メタノール（62 mL）中の18e（3.0 g、6.17 mmol）の溶液に、酢酸ナトリウム（1.218 g、14.8 mmol）および塩酸ヒドロキシルアミン（0.774 g、11.11 mmol）を添加した。反応混合物を雰囲気温度で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、0.1 NのNaOH溶液で洗浄した。有機層を乾燥（ Na_2SO_4 ）し、濃縮した。95/5～92/8のジクロロメタン/酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、18f（1.31 g）を、収率66%で得た。

40

【0184】

工程F：

【化186】



10

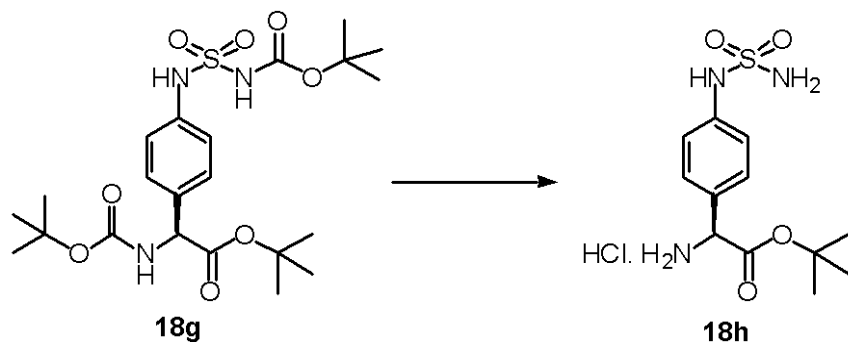
ジクロロメタン (2 mL) の冷 (-20) 溶液に、クロロスルホニルイソシアネート (0.16 mL、1.87 mmol) を添加した。これに、ジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブタノール (0.18 mL、1.87 mmol) を加え、2.5 時間にわたってゆっくりと 0 に温めた。この時点で、トリエチルアミン (0.52 mL、3.73 mmol) 含有ジクロロメタン (6 mL) 中の 18 f (0.6 g、1.87 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を 12 時間 (一晚) にわたって雰囲気温度に温めた。飽和重炭酸およびジクロロメタンを加え、有機層を分離し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。95 / 5 ~ 90 / 10 のジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、18 g (0.59 g) を収率 63 % で得た。

【0185】

20

工程 G :

【化187】



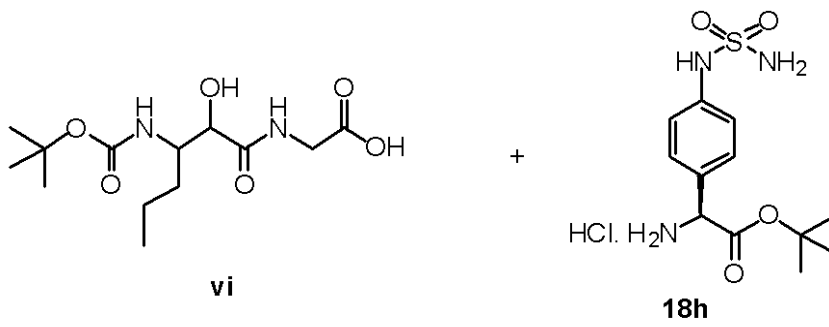
30

予想される生成物 18 h を、実施例 1、工程 C について上記したように合成した。この物質をそのまま次の工程に用いた。

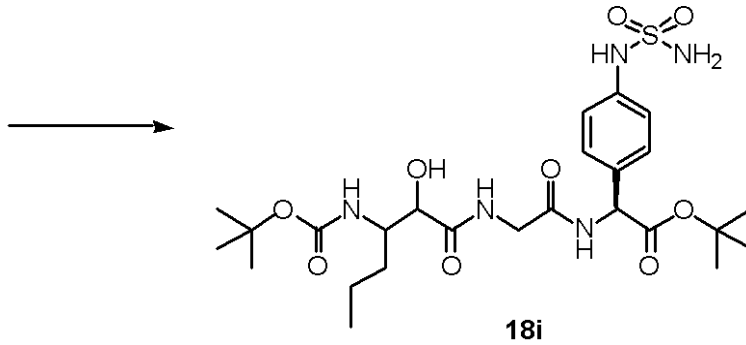
【0186】

工程 H :

【化188】



10



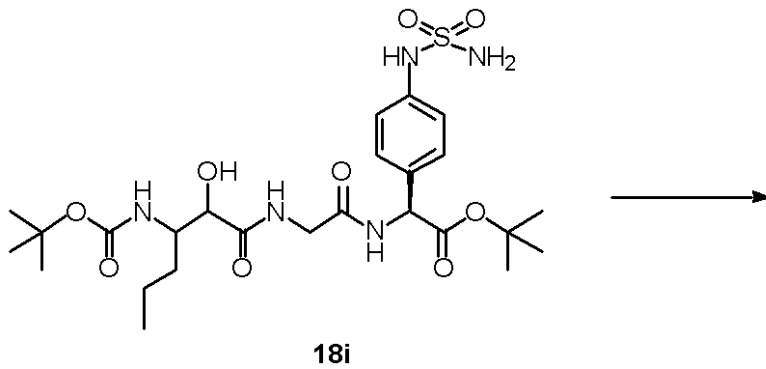
20

予想される生成物 **18i** を、実施例 1、工程 D について上記したように合成した。98 / 2 ~ 90 / 10 のジクロロメタン / 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粗物質を精製して、収率 34 % で **18i** を得た。

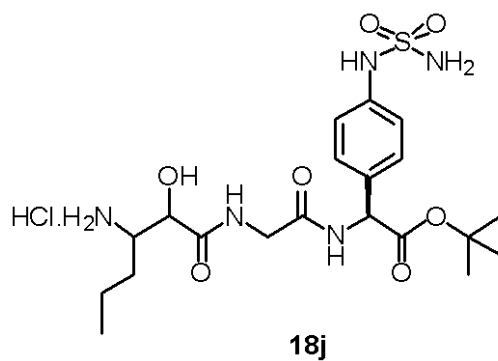
【 0 1 8 7 】

工程 I :

【 化 1 8 9 】



30



40

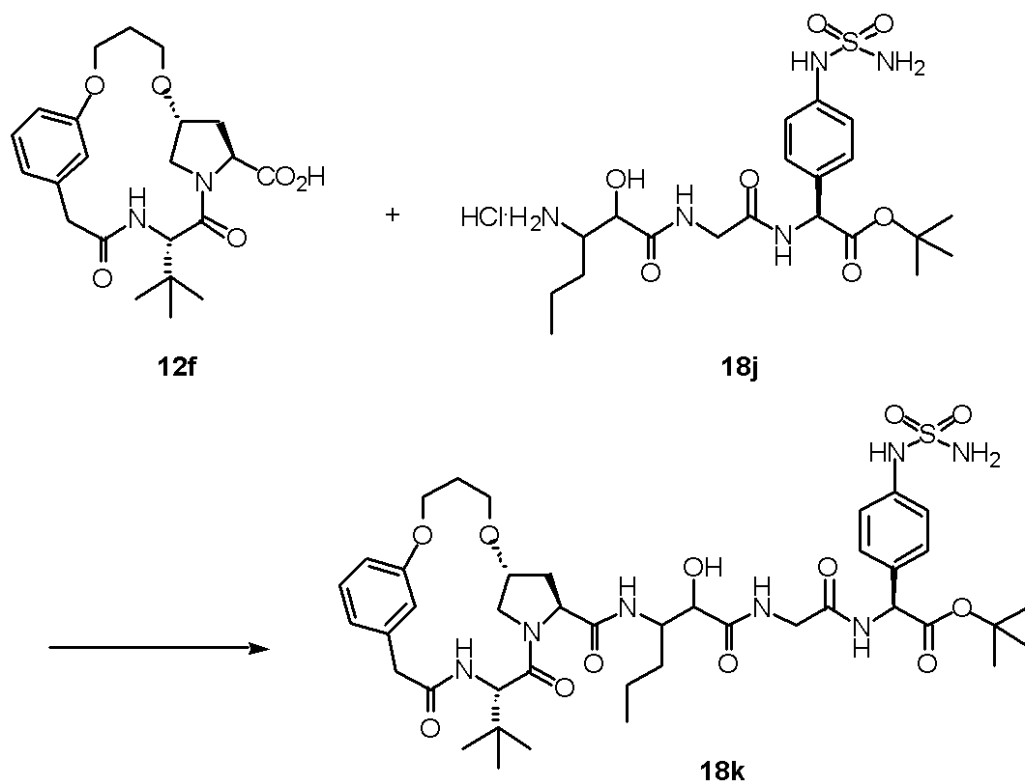
予想される生成物 **18j** を、実施例 1、工程 C について上記したように合成した。この物質をそのまま次の工程に用いた。

【 0 1 8 8 】

工程 J :

50

【化 1 9 0】

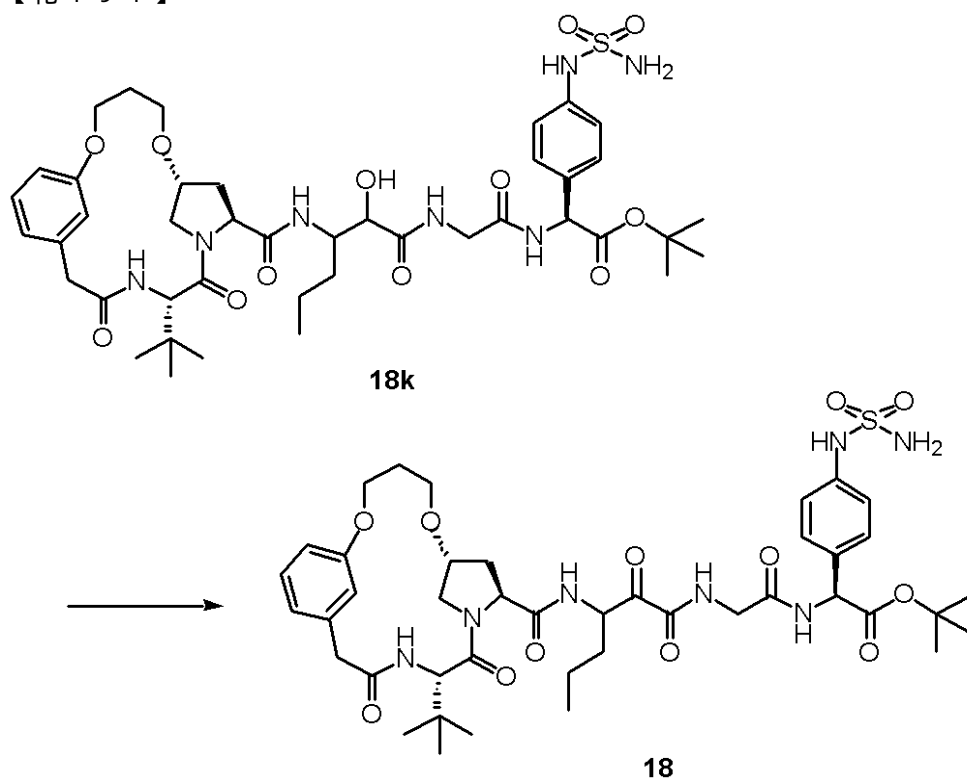


予想される生成物 18k を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。

【 0 1 8 9】

工程 K :

【化 1 9 1】



所望の生成物 18 を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。98/2 ~ 92/8 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 13% (2 工程) でジアステレオマーの混合物として 11 を得

10

20

30

40

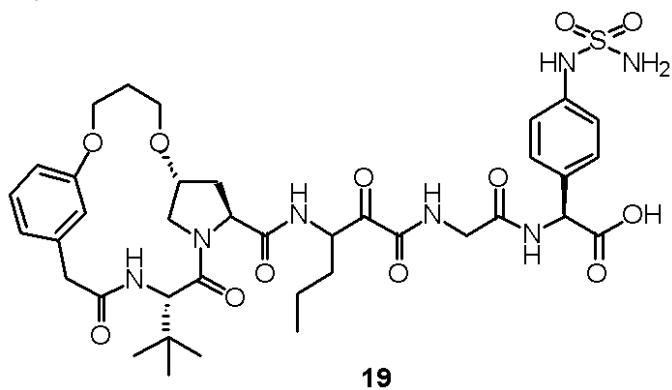
50

た。

【 0 1 9 0 】

実施例 19 : 式 19 で示される化合物の製造 :

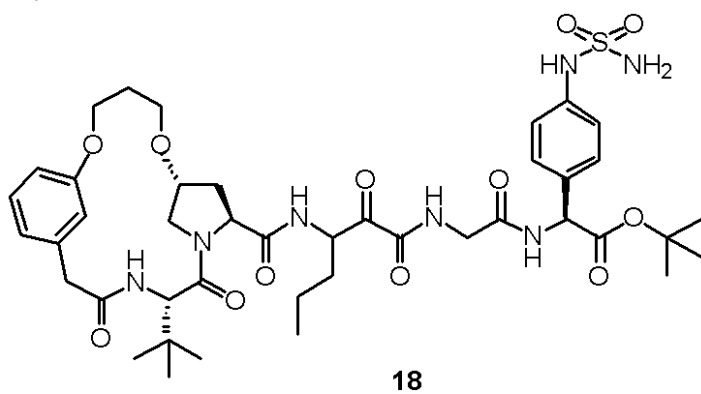
【 化 1 9 2 】



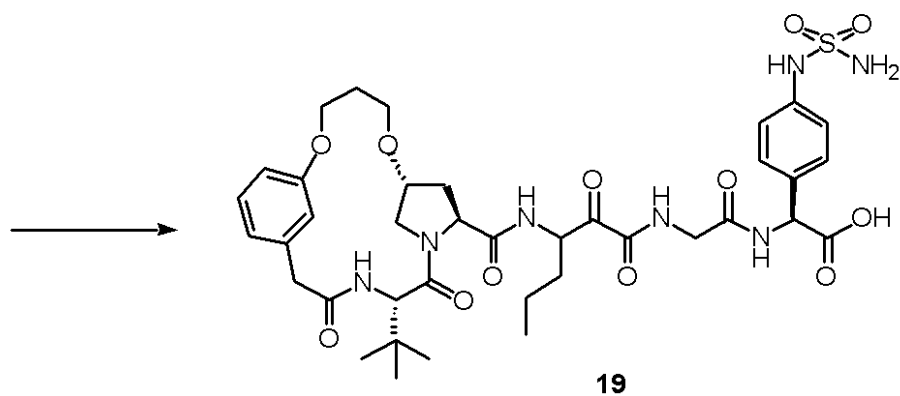
10

工程 A :

【 化 1 9 3 】



20



30

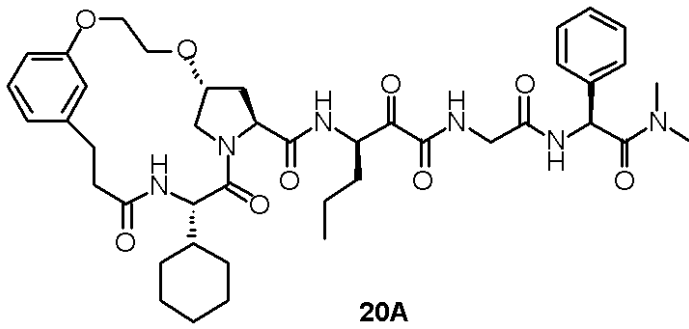
予想される生成物 19 を、実施例 3、工程 A について上記したように定量的収率で合成した。

【 0 1 9 1 】

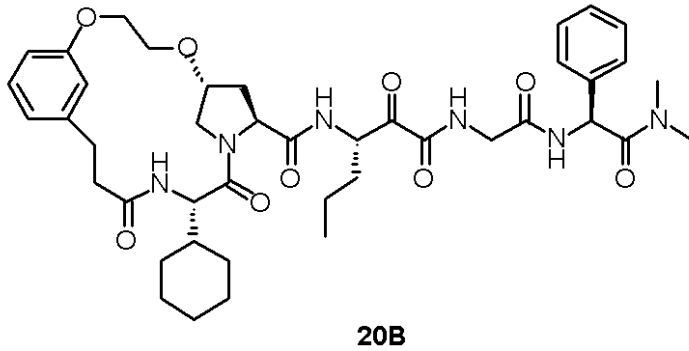
実施例 20 : 式 20 A および 20 B で示される化合物の製造 :

【 化 1 9 4 】

40



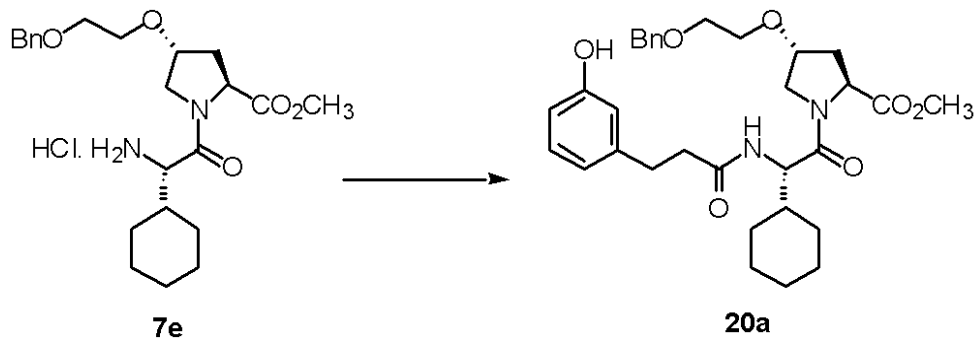
10



20

工程 A :

【化 1 9 5】



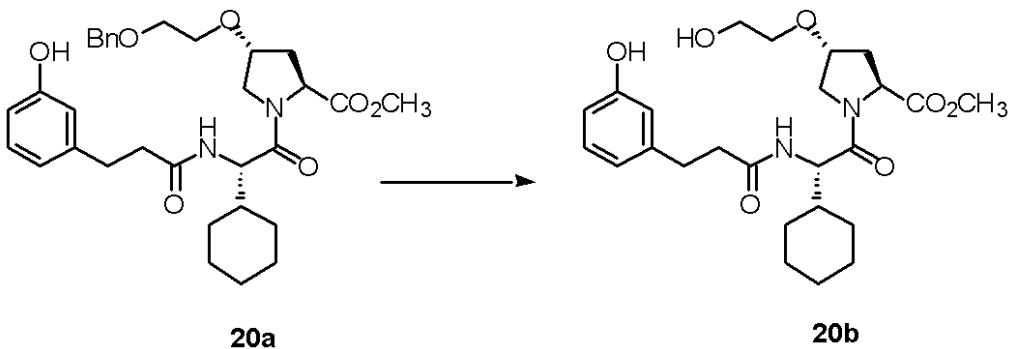
30

所望の生成物 20 a を、実施例 1、工程 F について記載した方法により得た。9 8 / 2 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、20 a を収率 9 7 % で得た。HRMS (FAB) $C_{32}H_{43}N_2O_7$ ($M + H$)⁺ についての計算値：5 6 7 . 3 0 7 0。実測値：5 6 7 . 3 0 7 3。

【 0 1 9 2】

工程 B :

【化 1 9 6】



40

所望の生成物 20 b を、実施例 1、工程 G について記載した方法により得た。9 8 / 2 ~ 9 6 / 4 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、収率 8 1 % で 20 b を得た。HRMS (FAB) $C_{25}H_{37}$

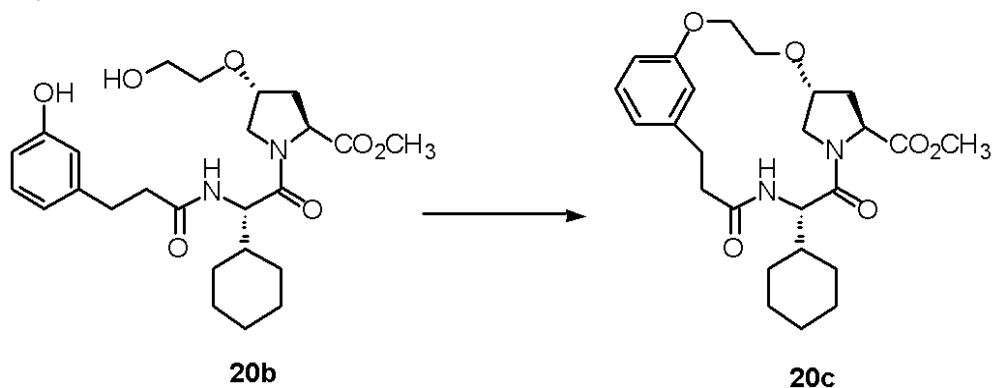
50

$\text{N}_2\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値：477.2601。実測値：477.2606。

【0193】

工程 C：

【化197】



10

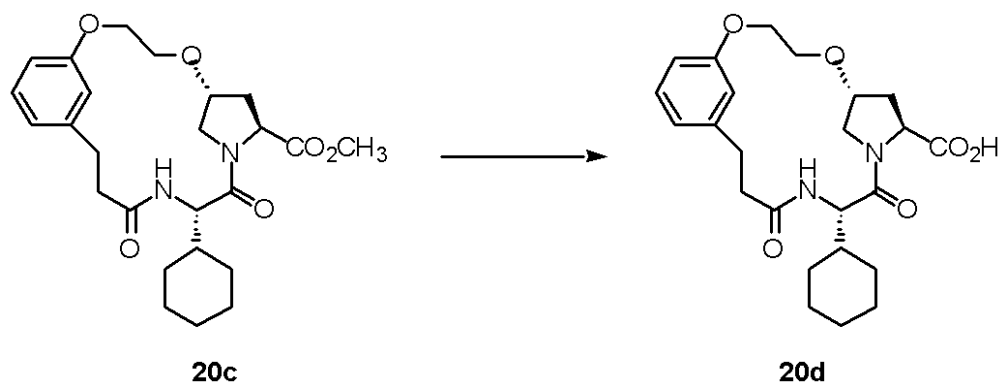
所望の生成物 20c を、実施例 1、工程 H について記載した方法により得た。99/1 のジクロロメタン/メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリフェニルホスフィンオキシドと一緒に 20c を得た。この混合物を、次の工程に用いた。HRMS (FAB) $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値：459.2495。実測値：459.2490。

【0194】

20

工程 D：

【化198】



30

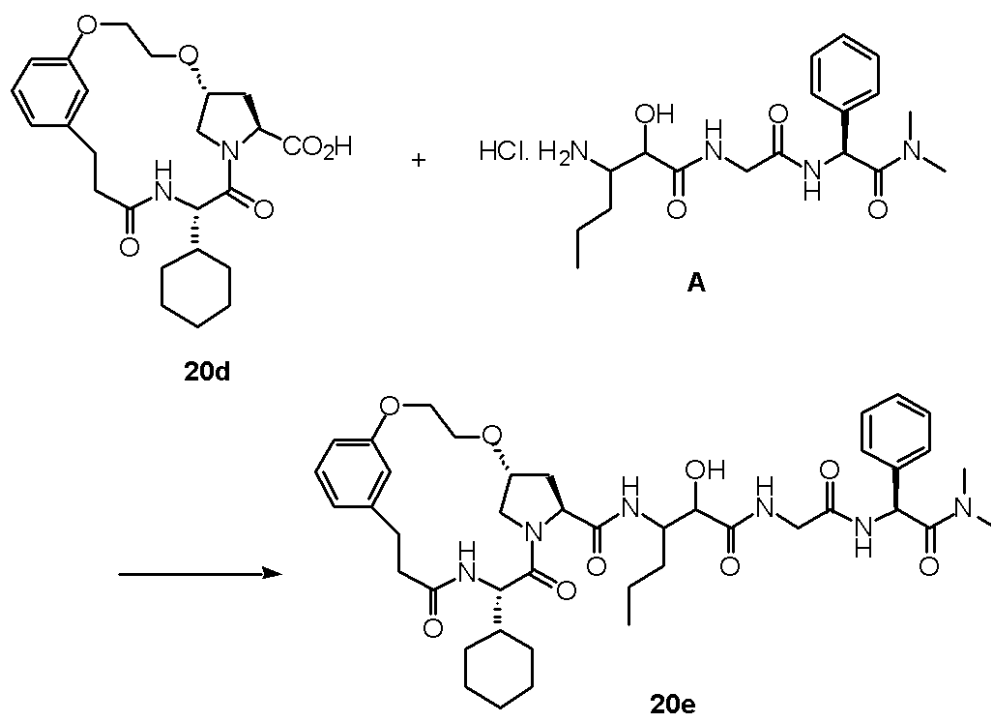
所望の生成物 20d を、実施例 1、工程 I について記載した方法により得た。20d の収率 (2 工程) = 23%。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.84 (m, 2H), 1.10 (m, 3H), 1.56-1.67 (m, 6H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.32-2.49 (m, 3H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.94 (dt, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.99 (dd, 1H), 4.06-4.23 (m, 4H), 4.37 (t, 1H), 6.64-6.74 (m, 3H), 7.08 (app. t, 1H), 7.95 (d, 1H), 12.30 (br. s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 25.25, 25.97, 28.30, 28.55, 30.61, 33.77, 36.04, 39.41, 52.52, 54.02, 57.22, 66.38, 68.03, 77.49, 114.75, 115.37, 121.14, 128.86, 142.66, 158.92, 169.87, 170.83, 172.99; HRMS (FAB) $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ についての計算値：445.2339。実測値：445.2343。

40

【0195】

工程 E：

【化199】



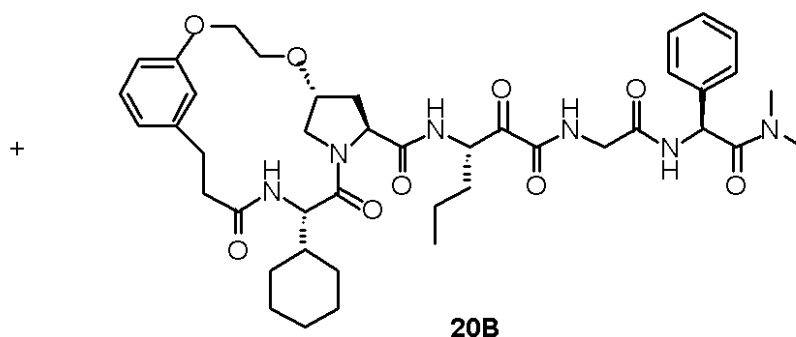
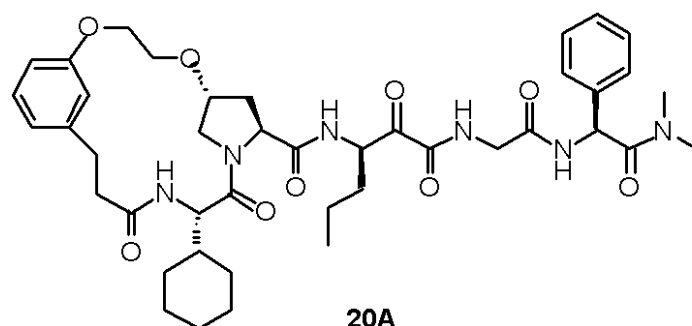
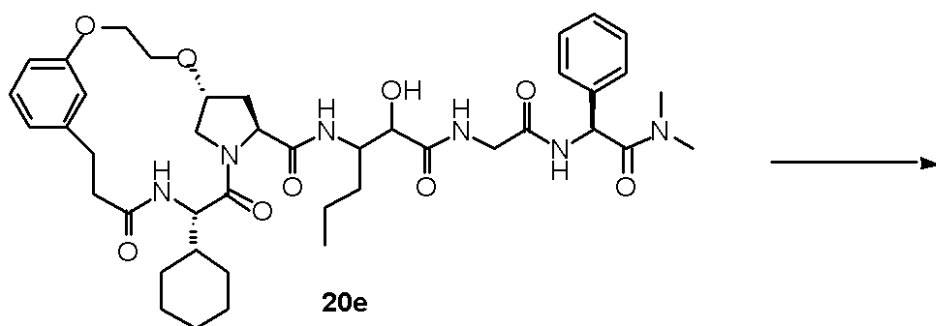
10

予想される生成物 20 e を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られ 20
た物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。

【 0 1 9 6 】

工程 F :

【 化 2 0 0 】

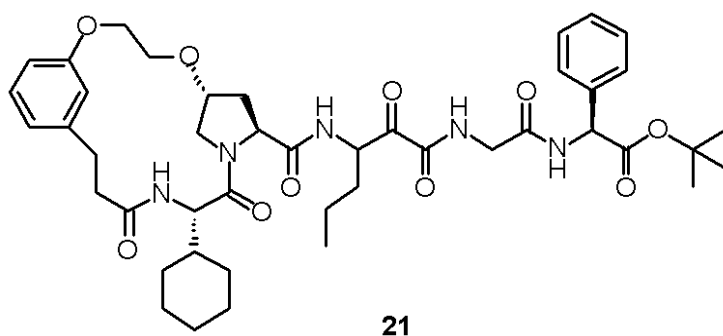


所望の生成物 20A および 20B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。100/0 ~ 98/2 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、別々の異性体 20A および 20B、ならびにいくつかの混合物を得た。合した収率 = 50% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{42}H_{57}N_6O_9$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 789.4187。実測値: 789.4179 (20A) および 789.4187 (20B)。

【0197】

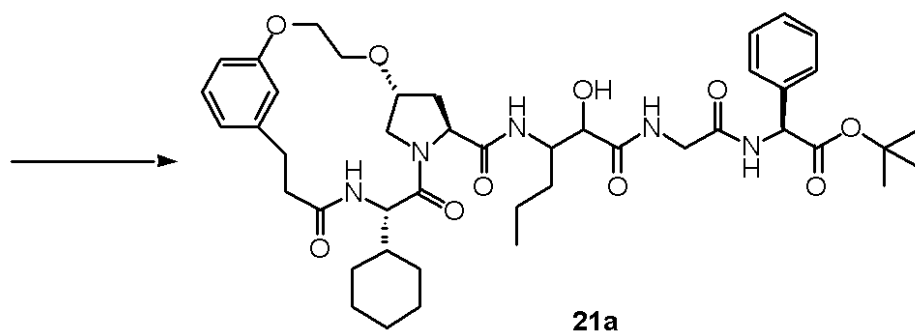
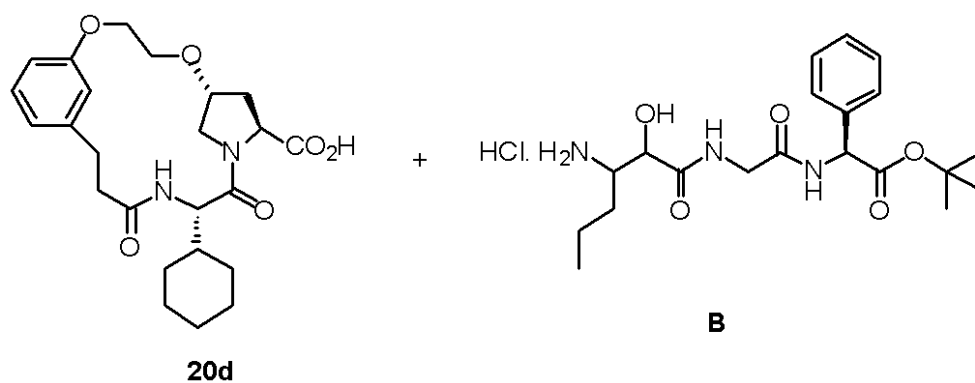
実施例 21: 式 21 で示される化合物の製造:

【化 201】



工程 A:

【化 202】

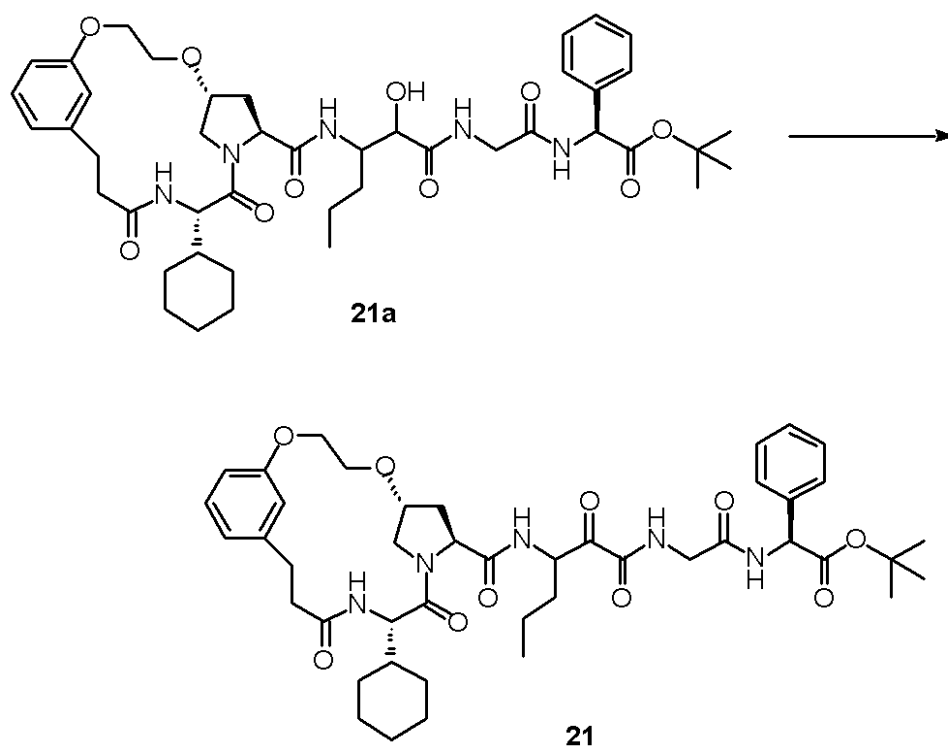


予想される生成物 21a を、実施例 2、工程 A について上記したように合成した。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。

【0198】

工程 B :

【化203】

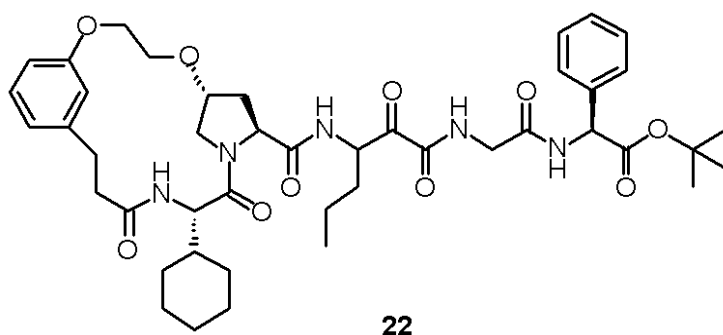


所望の生成物 21 を、実施例 2、工程 B について上記した酸化プロトコルにより得た。100/0 ~ 98/2 のジクロロメタン/メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 38% で 21 を得た。HRMS (FAB) $C_{44}H_{60}N_5O_{10}$ (M + H)⁺ についての計算値 : 818.4340。実測値 : 818.4329。

【0199】

実施例 22 : 式 22 で示される化合物の製造 :

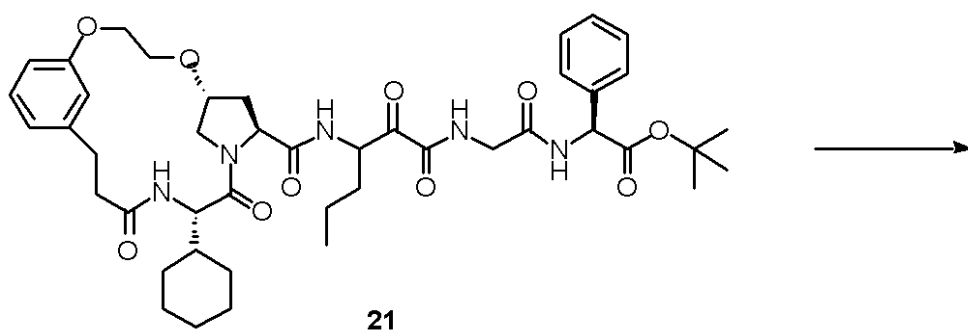
【化 204】



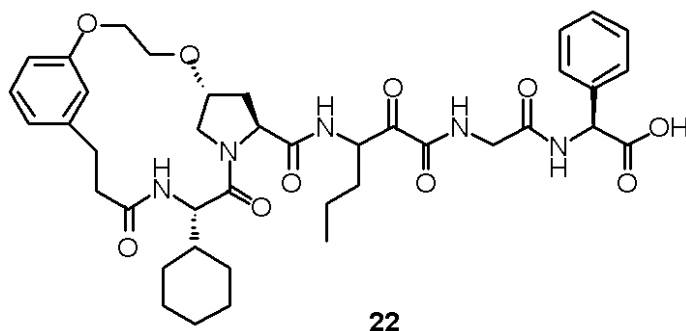
10

工程 A :

【化 205】



20



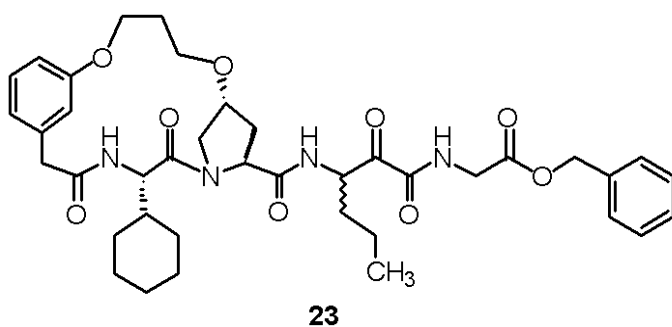
30

予想される生成物 22 を、定量的収率で、実施例 3、工程 A について上記したように合成した。HRMS (FAB) $C_{40}H_{52}N_5O_{10}$ ($M+H$)⁺ についての計算値 : 762.3714。実測値 : 762.3722。

【0200】

実施例 23 : 式 23 で示される化合物の製造 :

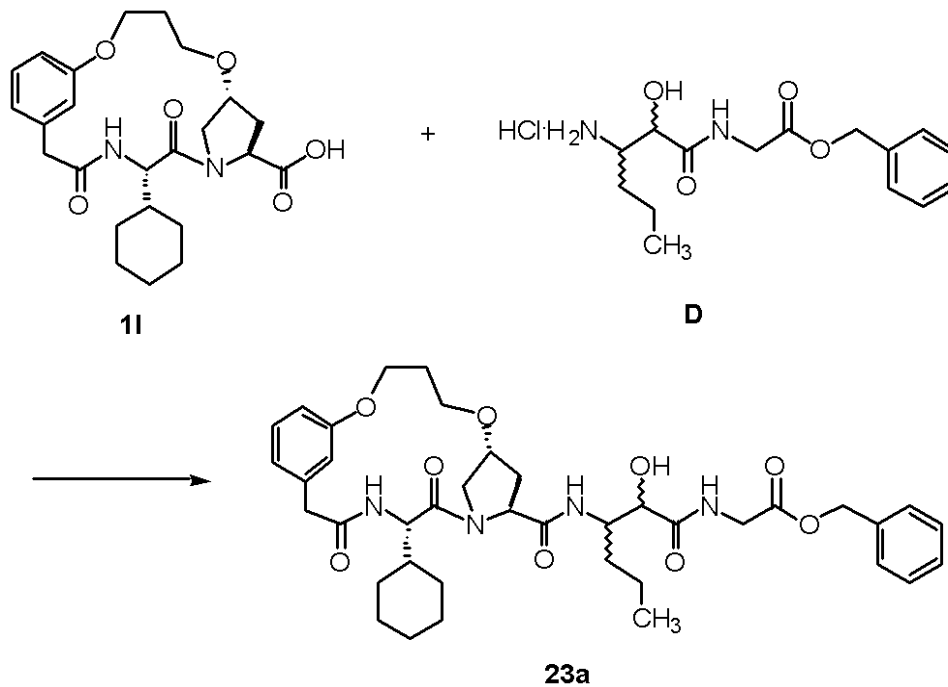
【化 206】



40

工程 A :

【化 207】



10

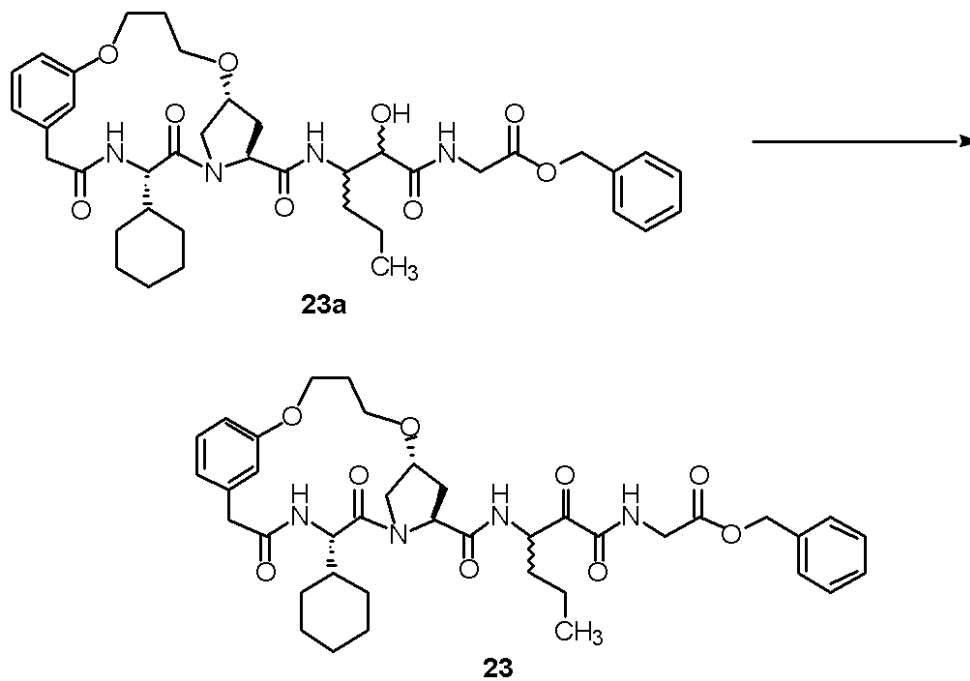
所望の化合物 **23a** を、実施例 1、工程 J の方法に従い **11** および **D** から収率 58% で製造した。

20

【0201】

工程 B :

【化208】



30

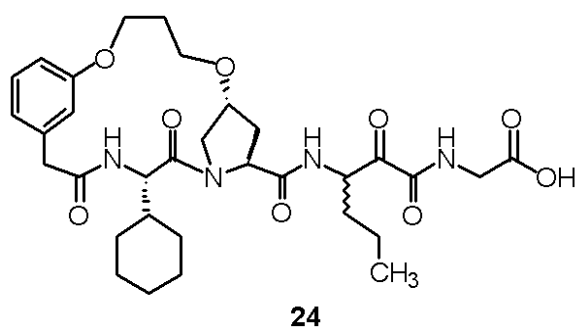
40

所望の化合物 **23** を、実施例 1、工程 K の方法に従い **23a** から収率 79% で製造した。

【0202】

実施例 24 : 式 24 で示される化合物の製造 :

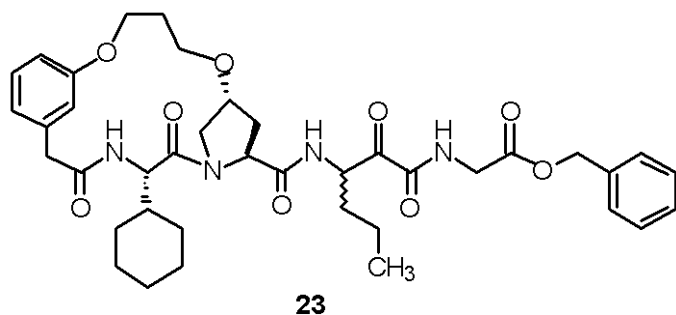
【化209】



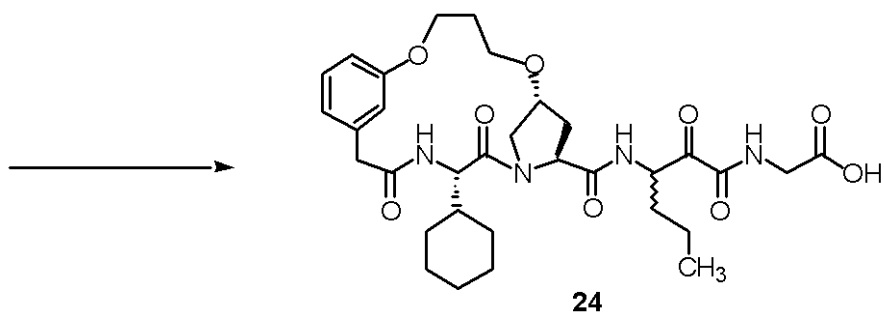
工程 A :

10

【化 2 1 0】



20



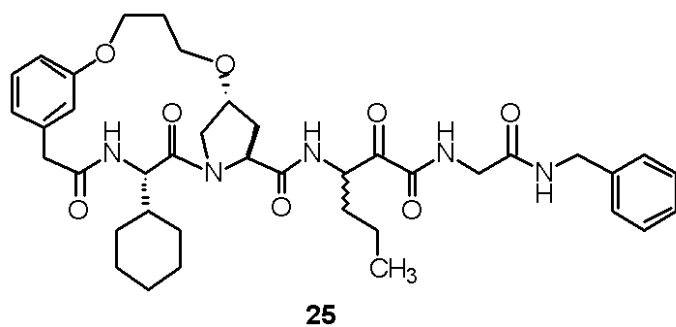
エタノール（30 mL）およびメタノール（15 mL）中のベンジルエステル 23（80 mg、0.11 mmol）の溶液を、パラジウム炭素（50 mg）の存在下、水素下、室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLCによりモニターした。セライトパッドを通して注意深く濾過した後、溶媒を真空下で除去して、白色固体（67 mg、定量的）を得た。

30

【0 2 0 3】

実施例 25：式 25 で示される化合物の製造：

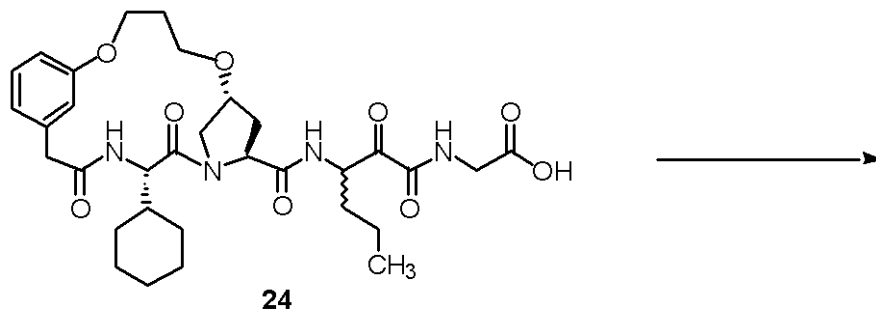
【化 2 1 1】



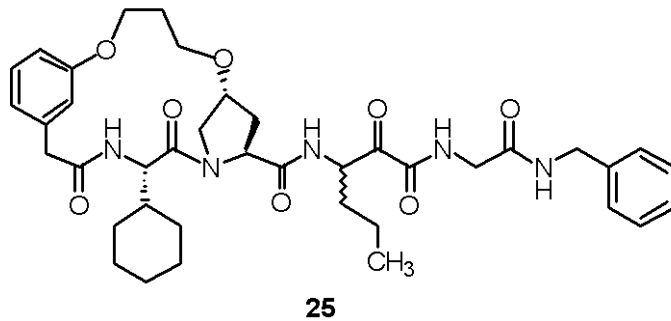
40

工程 A :

【化 2 1 2】



10



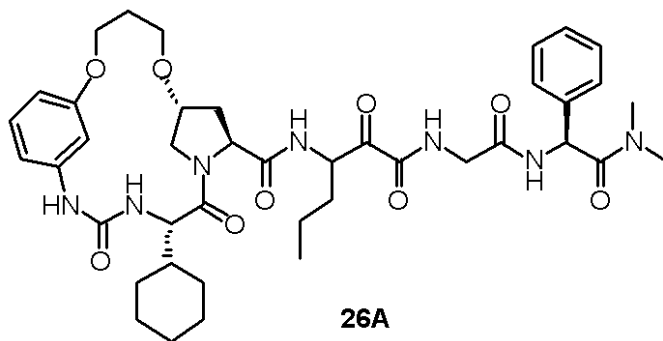
所望の化合物 25 を、アミン A の代わりにベンジルアミンを用いた以外、実施例 1、工程 J の方法に従い 24 から収率 53% で製造した。

20

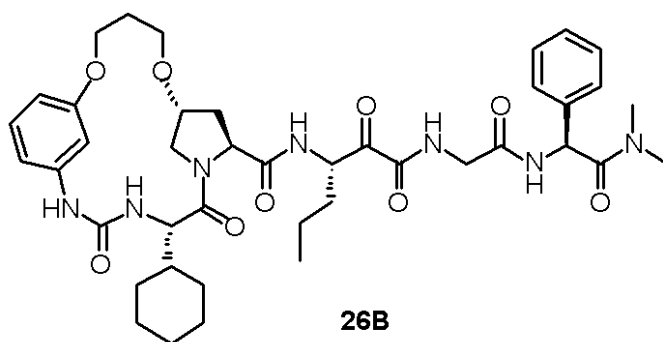
【0204】

実施例 26：式 26A および 26B で示される化合物の製造：

【化 213】



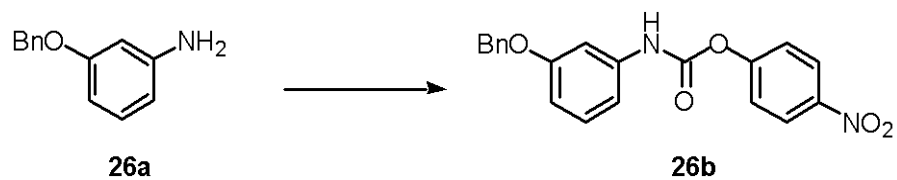
30



40

工程 A：

【化 214】



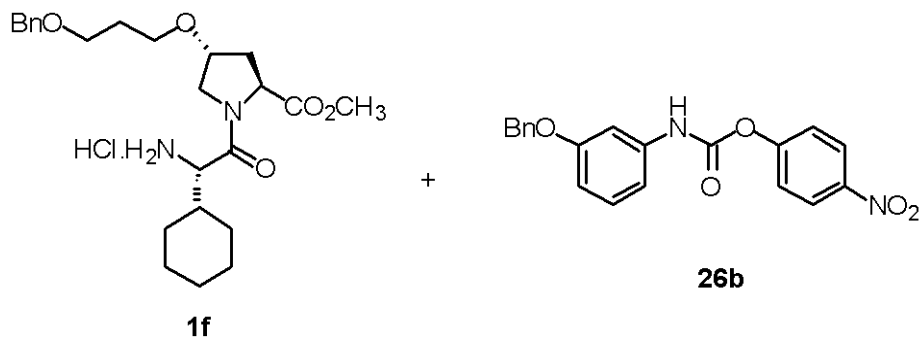
50

THF / MeCN (35 / 5 mL) 中の 26a (4.0 g、20 mmol) の冷 (0) 溶液に、4 - ニトロフェニルクロロホルメート (4.86 g、24 mmol)、次いでピリジン (1.9 mL、24 mmol) を添加した。反応混合物を 4.5 時間にわたって雰囲気温度に温めた。26a が消費されるまで反応をモニターした (他の 2 つの試薬をさらにある程度多く添加することが必要とされた)。水を添加することにより反応をクエンチングし、有機物質を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下で濃縮して、生成物 26b を得た。この物質は、さらに試験するのに十分な純度を有していた。

【0205】

工程 B :

【化215】

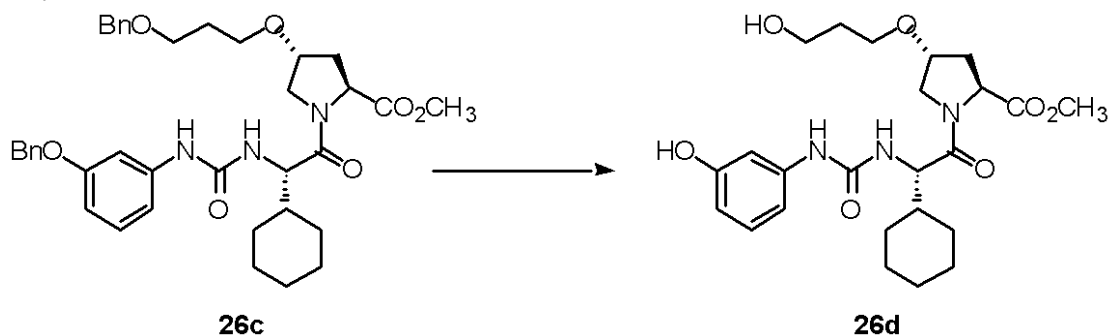


0 のジクロロメタン / DMF (25 / 5 mL) 中の 1f (2.3 g、5.1 mmol) の溶液に、26b (2.24 g、6.1 mmol)、次いでトリエチルアミン (0.86 mL、6.1 mmol) を添加した。イミダゾールの結晶数個を加え、反応混合物を 16 時間 - 8 で貯蔵した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、10 % クエン酸水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、真空下で蒸発させた。100 / 0 ~ 70 / 30 のジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、26c (1.2 g、収率 38 %) を得た。HRMS (FAB) $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_7$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ についての計算値 : 658.3492。実測値 : 658.3483。

【0206】

工程 C :

【化216】

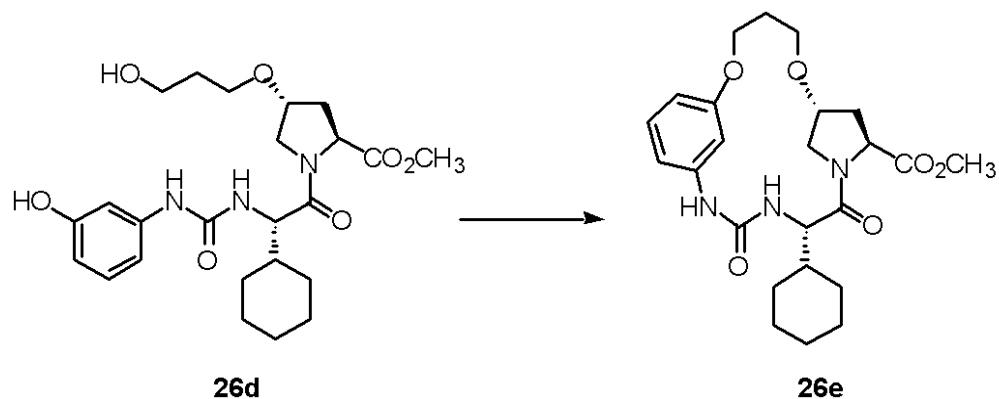


所望の生成物 26 d を、実施例 1、工程 G について記載した方法により得た。粗物質を、そのまま次の工程に用いた。HRMS (FAB) $C_{24}H_{36}N_3O_7$ ($M+H$)⁺ についての計算値：478.2553。実測値：478.2547。

【0207】

工程 D：

【化217】



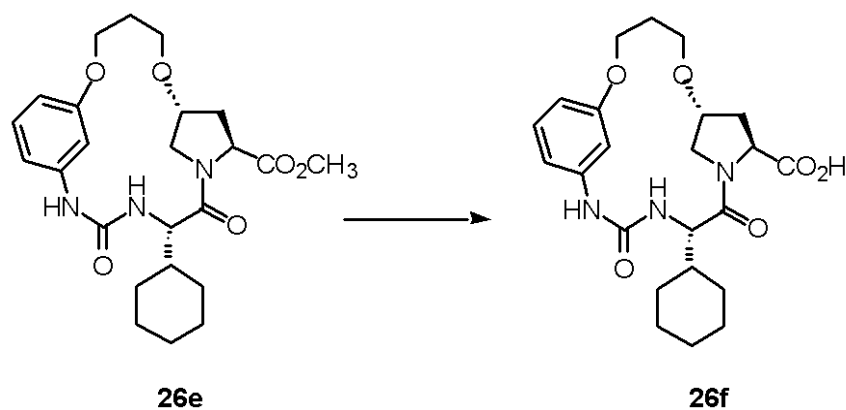
10

所望の生成物 26 e を、実施例 1、工程 H について記載した方法により得た。99/1 のジクロロメタン/メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリフェニルホスフィンオキsid と一緒に 26 e を得た。この混合物を、次の工程に用いた。

【0208】

工程 E：

【化218】



30

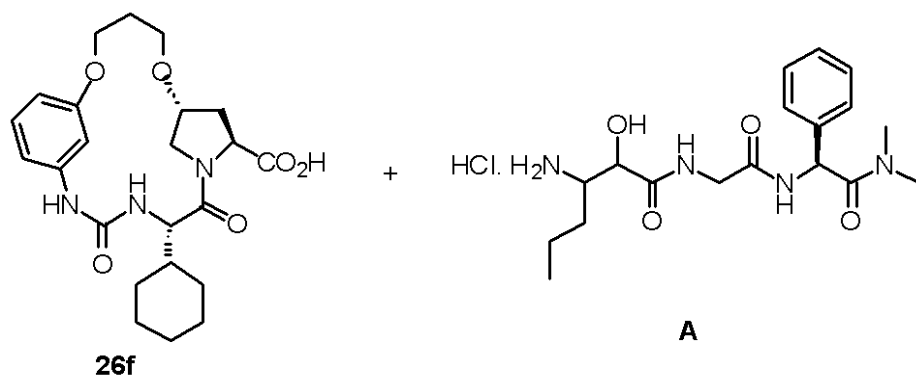
所望の生成物 26 f を、実施例 1、工程 I について記載した方法により得た。HRMS (FAB) $C_{23}H_{32}N_3O_6$ ($M+H$)⁺ についての計算値：446.2291。実測値：446.2290。

【0209】

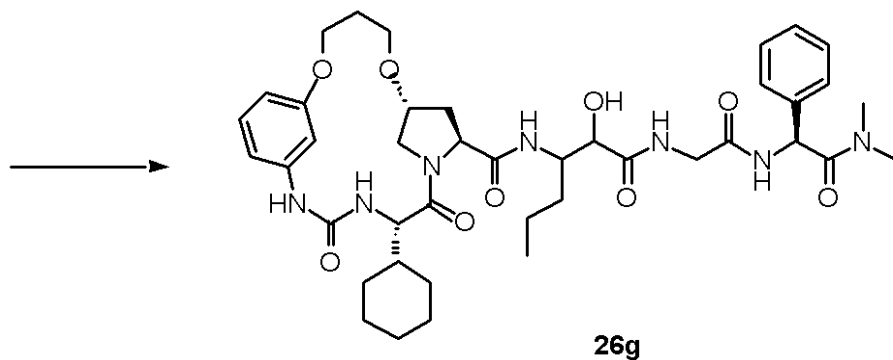
工程 F：

【化219】

40



10



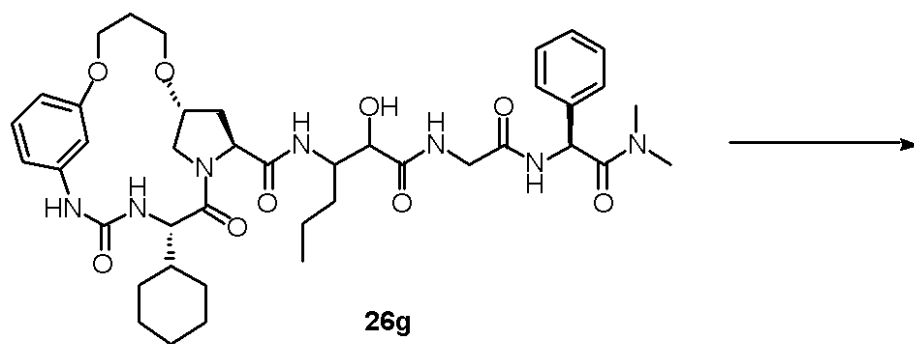
20

所望の生成物 26 g を、実施例 1、工程 J について記載した方法により得た。98 / 2 のジクロロメタン / メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、収率 31 % (3 工程) で 26 g を得た。HRMS (FAB) $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{N}_7\text{O}_9$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ についての計算値：792.4296。実測値：792.4284。

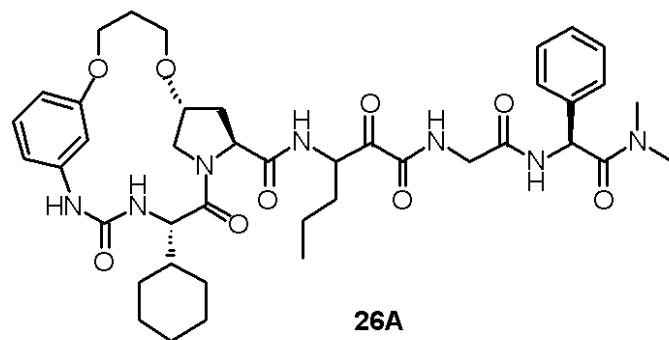
【0210】

工程 G：

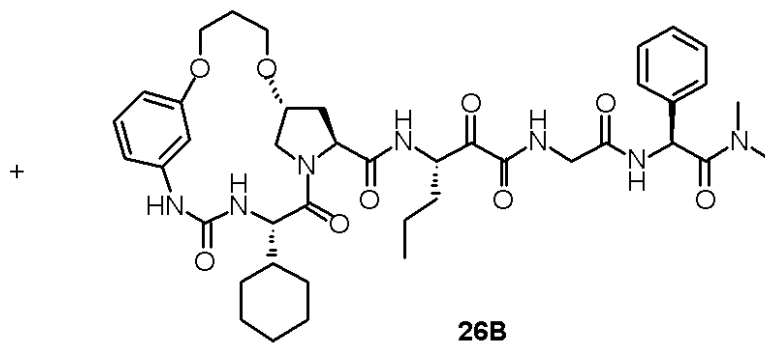
【化220】



10



20



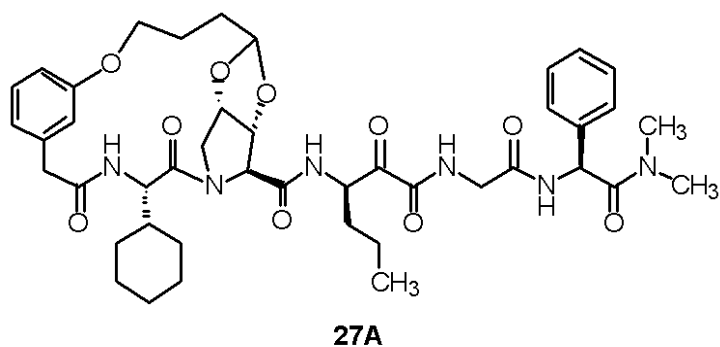
30

所望の生成物 26A および 26B を、実施例 1、工程 K について記載した方法により得た。99/1 ~ 95/5 のジクロロメタン/メタノールを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、26A (混合物として) および 26B (純粋なより低い R_f の異性体) を得た。合した収率 = 25%。

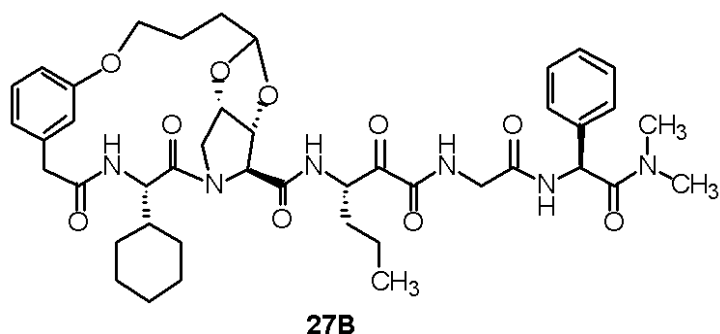
【0211】

実施例 27：化合物 27 の製造：

【化 221】



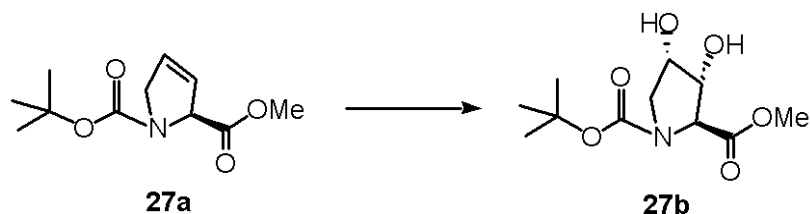
10



工程 A :

20

【化 2 2 2】



室温のアセトン (10 mL) および水 (15 mL) 中 Boc-3,4-ジデヒドロプロリン-OMe (27a, 5.30 g, 23.4 mmol)、N-メチルモルホリン-N-オキシド (4.75 g, 35.1 mmol) の混合物に、tert-ブタノール中四酸化オスミウム溶液 (2.5% w/w, 3.5 mL, 0.344 mmol) を添加した。混合物がほぼ均一になるまでこの濁った溶液に THF を添加した。室温で一晩攪拌後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、10 分後、EtOAc (300 mL) およびブライン (80 mL) を添加した。層の分離後、水溶液を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機溶液を合し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空下で濃縮して、暗色の液体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (4 ~ 8% MeOH / CH₂Cl₂) により、油状物として 27b (4.73 g, 18.1 mmol, 77%) を得た。

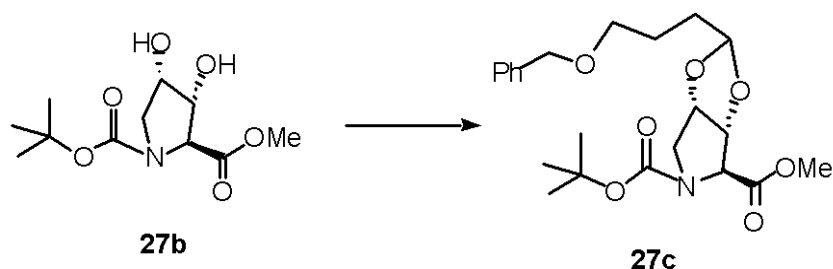
30

【0 2 1 2】

工程 B :

【化 2 2 3】

40



0 の無水 CH₂Cl₂ (60 mL) 中のジオール 27b (1.6 g, 6.12 mmol)、硫酸マグネシウム (4.0 g, 33.2 mmol) および 3-ベンジルオキシプロピオン

50

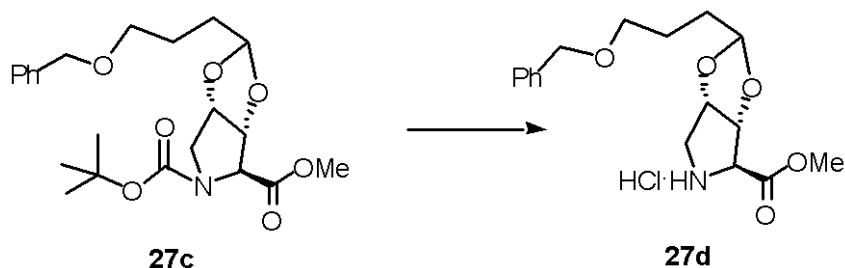
アルデヒド (2.32 g、13.0 mmol) の懸濁液に、p - トルエンスルホン酸 (150 mg、1.01 mmol) を添加した。生成した混合物を激しく攪拌し、一晚 (18 時間) 氷浴と一緒に放置して室温まで温めた。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (60 mL)、水 (30 mL) および CH_2Cl_2 (100 mL) を加え、層を分離した。水溶液を CH_2Cl_2 (2 × 100 mL) で抽出し、有機溶液を合し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、真空下で濃縮して、無色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (5 ~ 15 % EtOAc / CH_2Cl_2) により、油状物として 27c (2.35 g、5.57 mmol、91 %) を得た。

【0213】

工程 C :

10

【化224】



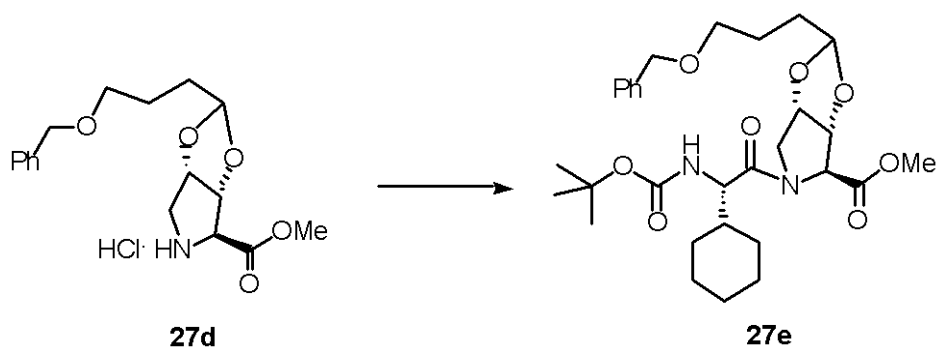
所望の化合物 27d を、実施例 1、工程 C の方法に従い 27c から製造した。これを、さらに精製せずに次の反応で使用した。

20

【0214】

工程 D :

【化225】



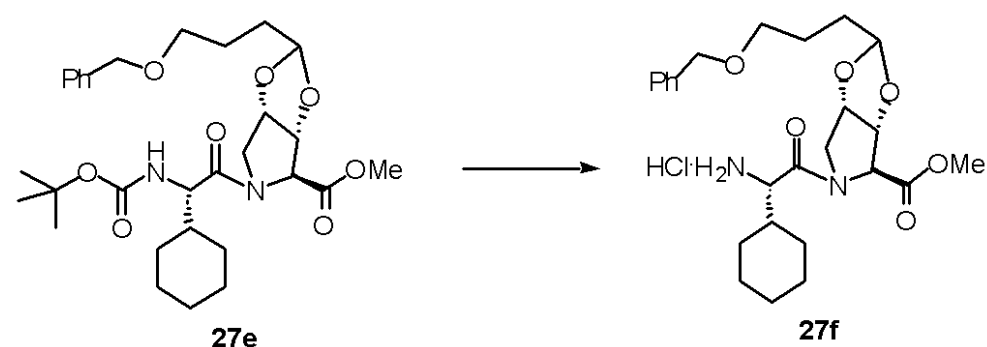
30

所望の化合物を、実施例 1、工程 D の方法に従い 27d から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (8 ~ 20 % EtOAc / CH_2Cl_2) により、27e を得た。

【0215】

工程 E :

【化226】



40

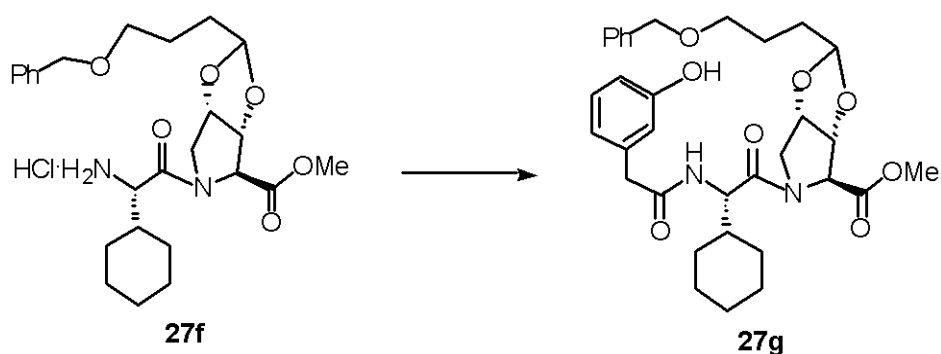
所望の化合物 27f を、実施例 1、工程 E の方法に従い 27e から製造した。これを、さらに精製せずに次の反応で使用した。

【0216】

50

工程 F :

【化 2 2 7】

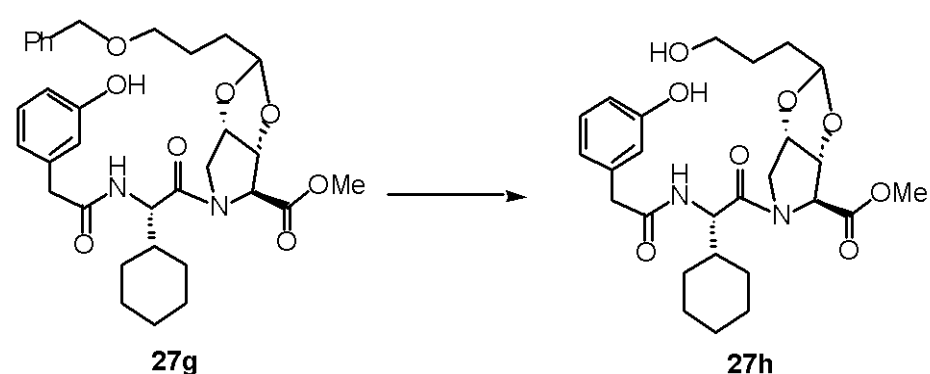


所望の化合物を、実施例 1、工程 F の方法に従い 2 7 f から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (8 ~ 2 0 % E t O A c / C H ₂ C l ₂) により、2 7 g (3 6 %、4 工程) を得た。H R M S m / z 5 9 5 . 3 0 1 4 [C ₃₃ H ₄₂ N ₂ O ₈ についての計算値、5 9 5 . 3 0 1 9]

【 0 2 1 7】

工程 G

【化 2 2 8】

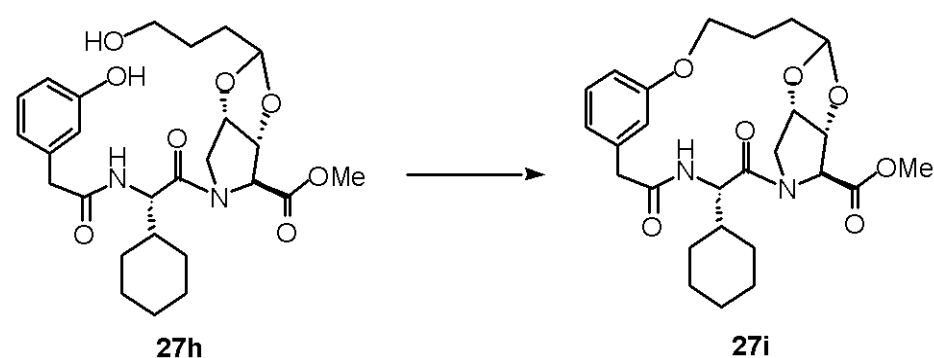


所望の化合物を、実施例 1、工程 G の方法に従い 2 7 g から定量的に製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により、白色固体として 2 7 h を得た。H R M S m / z 5 9 5 . 2 5 5 3 [C ₂₆ H ₃₆ N ₂ O ₈ についての計算値、5 9 5 . 2 5 5 0]

【 0 2 1 8】

工程 H :

【化 2 2 9】

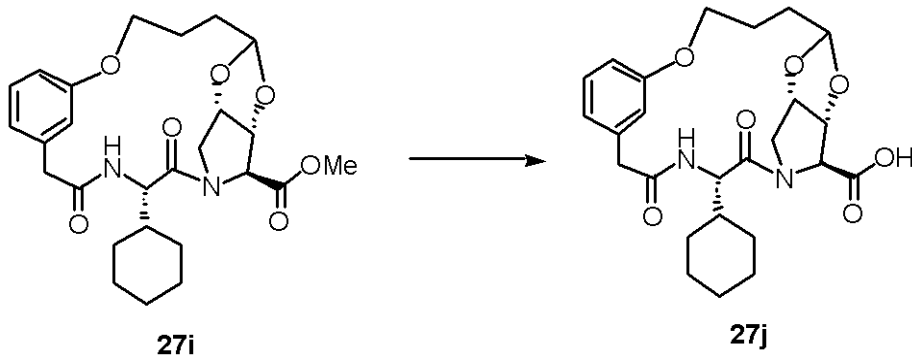


所望の化合物を、実施例 1、工程 H の方法に従い 2 7 h から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により、加水分解されたトリフェニルホスフィンオキsid との混合物として 2 7 i を得た。

【 0 2 1 9】

工程 I :

【化 2 3 0】



10

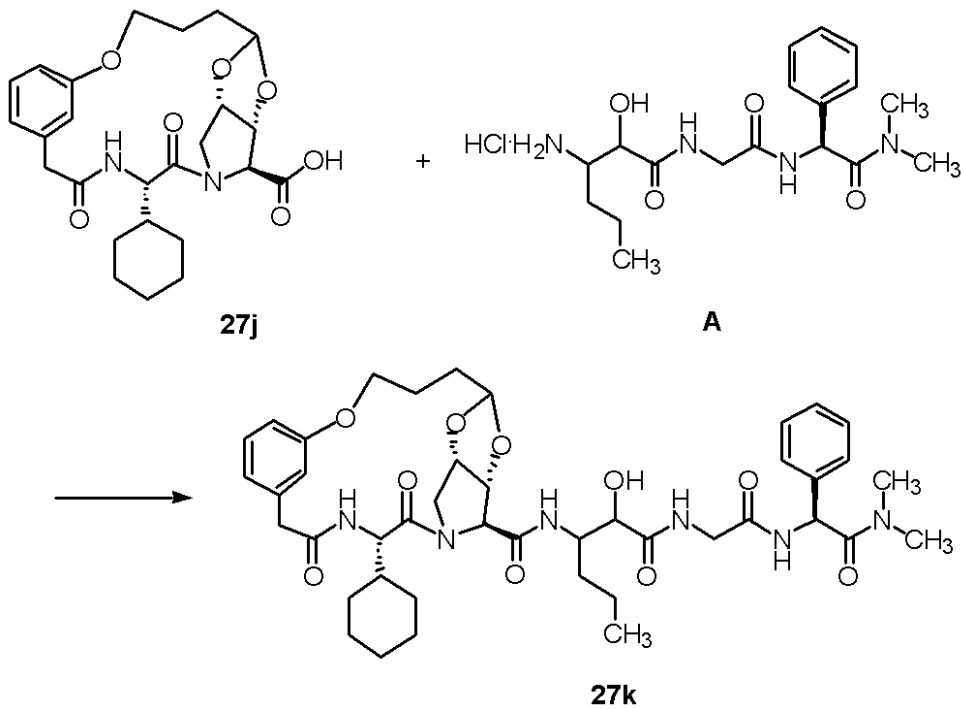
所望の化合物を、実施例 1、工程 I の方法に従い 2 7 i から製造した (7 2 %、2 工程)

。

【 0 2 2 0】

工程 J :

【化 2 3 1】



20

30

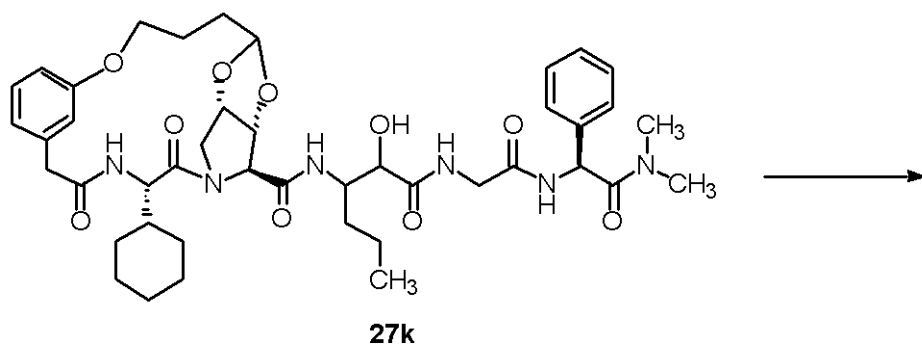
所望の化合物を、実施例 1、工程 J の方法に従い 2 7 j から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 6 % MeOH / CH₂Cl₂) により、ジアステレオマーの混合物として 2 7 k (6 9 %) を得た。

【 0 2 2 1】

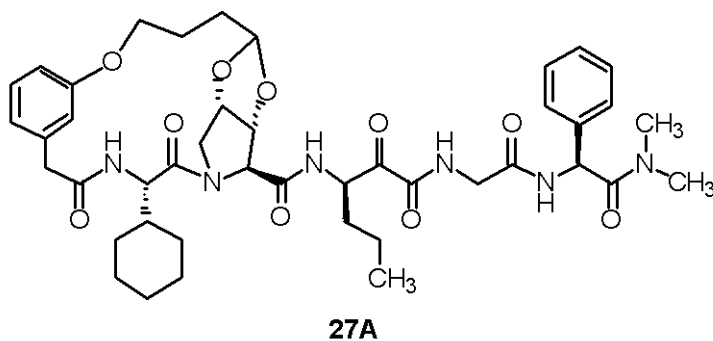
40

工程 K :

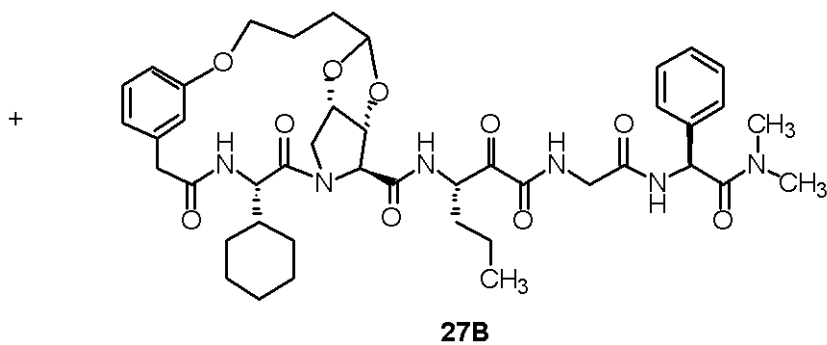
【化 2 3 2】



10



20



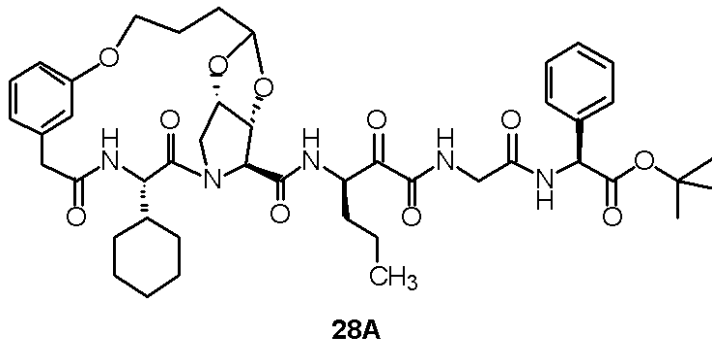
所望の化合物を、実施例 1、工程 K の方法に従い 27k から製造した。フラッシュクロマトグラフィー（2 ~ 5 % MeOH / CH₂Cl₂）により、純粋な 27A および 27B を得た。

30

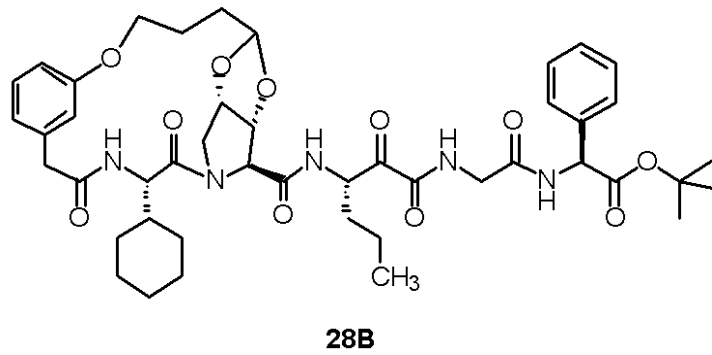
【0222】

実施例 28：化合物 28 の製造：

【化 233】



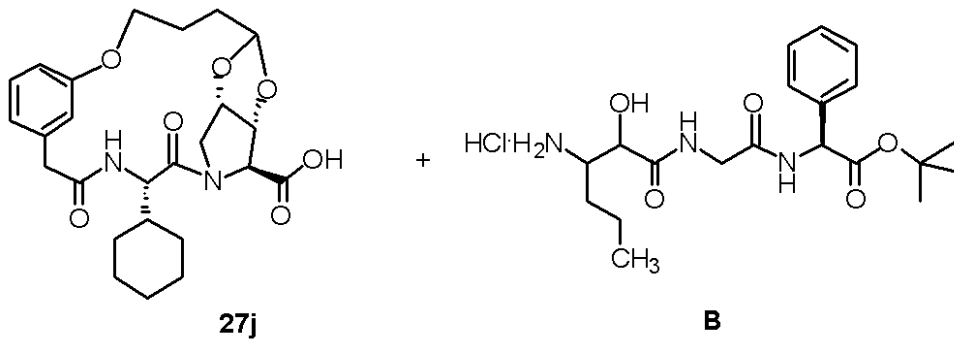
10



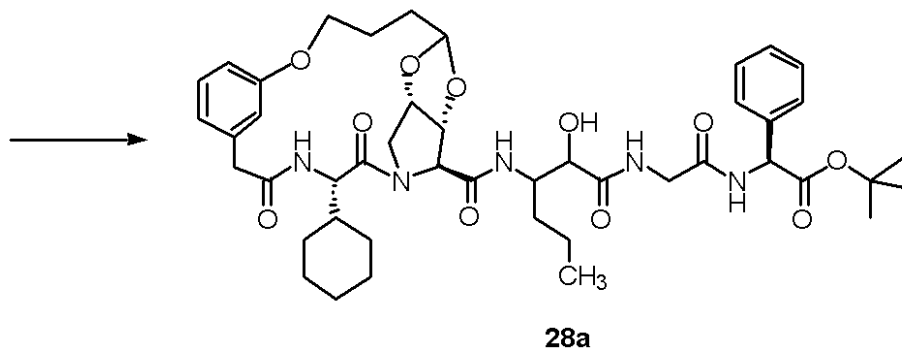
工程 A :

20

【化 2 3 4】



30



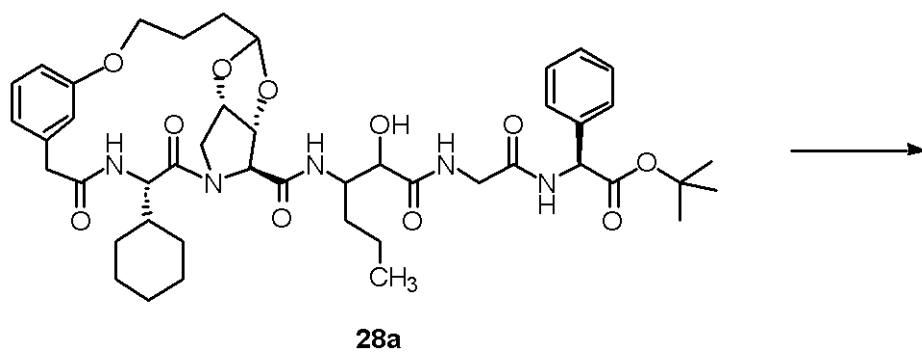
40

所望の化合物を、実施例 2、工程 A の方法に従い 27j から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 6 % MeOH / CH₂Cl₂) により、分離不可能なジアステロマーの混合物として 28a (50 %) を得た。

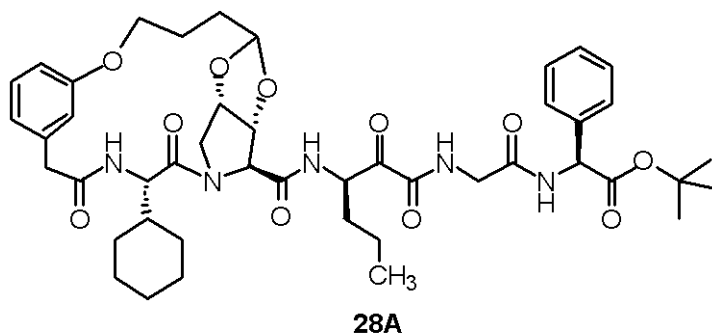
【 0 2 2 3】

工程 B :

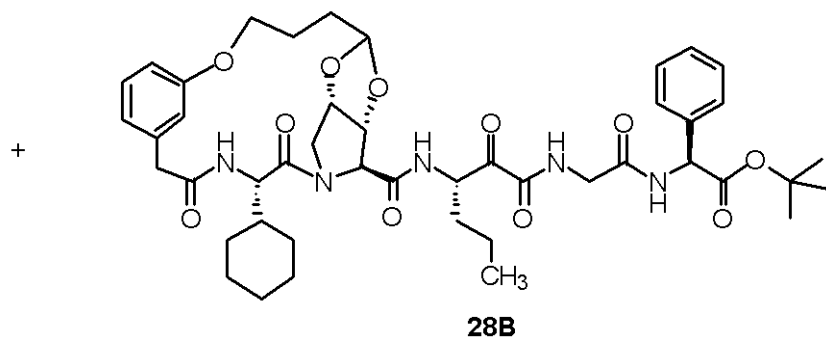
【化 2 3 5】



10



20



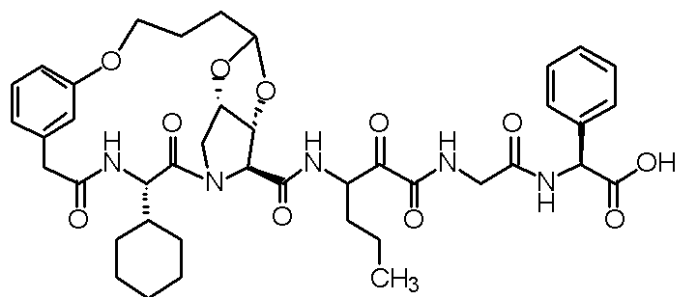
所望の化合物を、実施例 2、工程 B の方法に従い 28 a から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5 % MeOH / CH₂Cl₂) により、28 A および 28 B を得た。

30

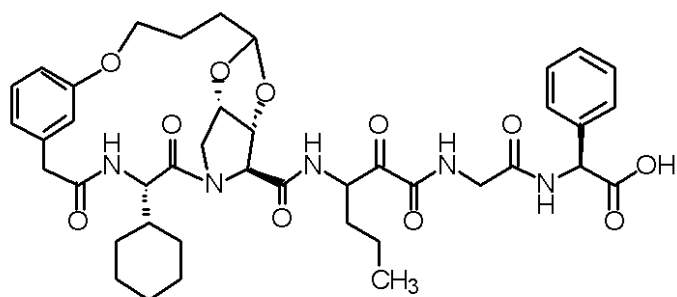
【 0 2 2 4 】

実施例 29：化合物 29 の製造：

【 化 2 3 6 】

**29A**

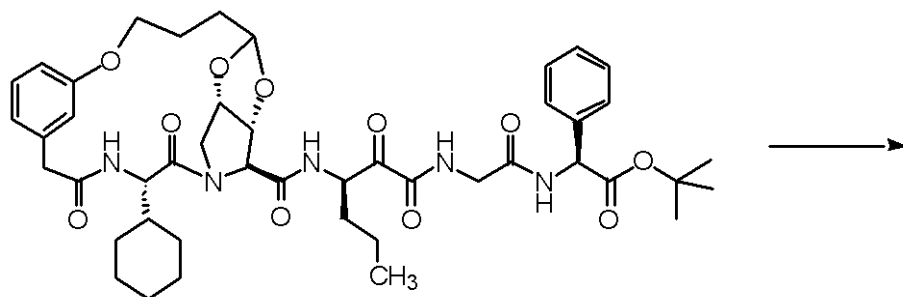
10

**29B**

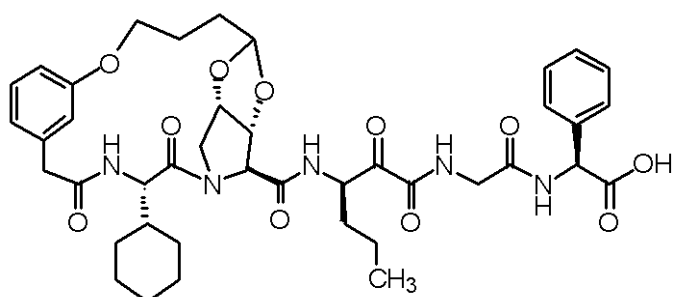
工程 A :

20

【化 2 3 7】

**28A**

30

**29A**

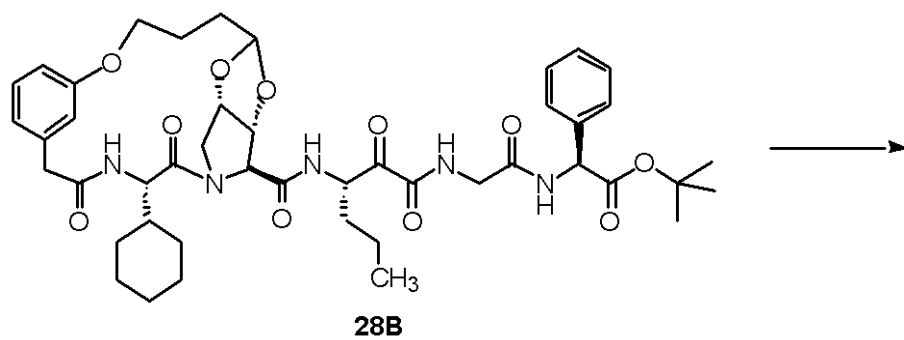
40

所望の化合物 2 9 A を、実施例 3、工程 A の方法に従い 2 8 A から製造した。

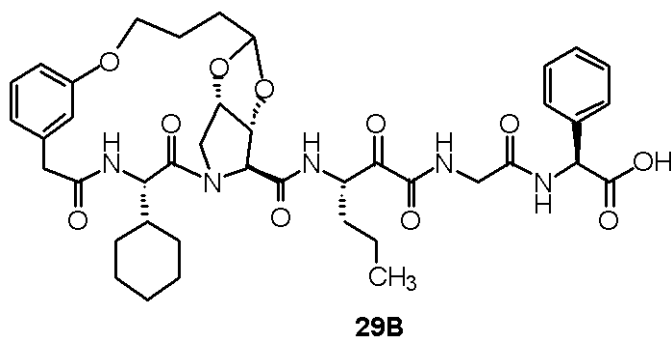
【 0 2 2 5】

工程 B :

【化 2 3 8】



10



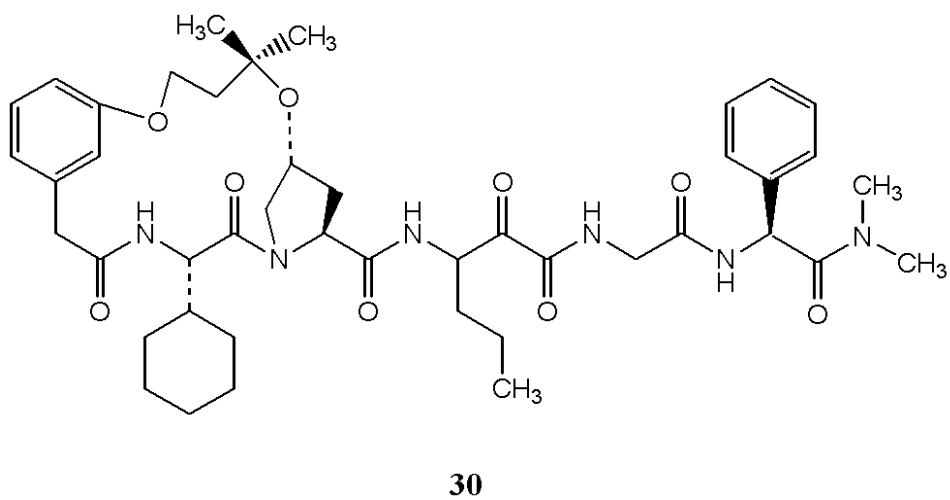
所望の化合物 29B を、実施例 3、工程 A の方法に従い 28B から製造した。

20

【0226】

実施例 30：化合物 30 の製造：

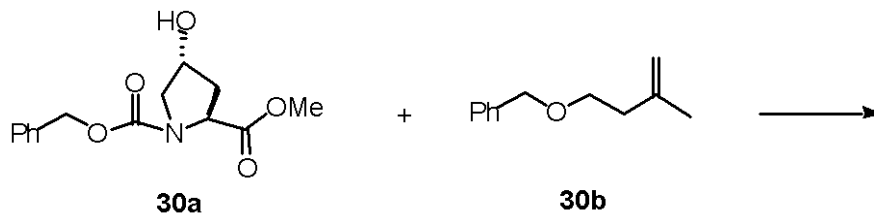
【化 239】



30

工程 A：

【化 240】



10

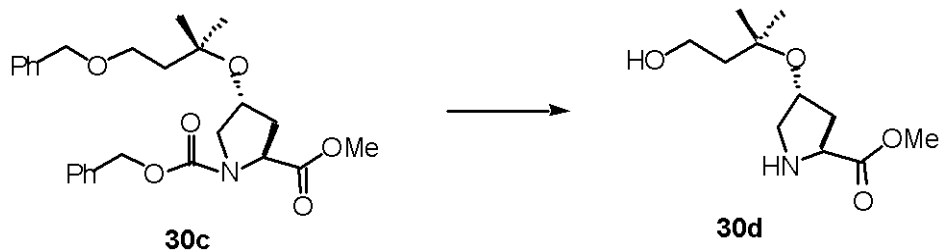
0 の無水 CH_2Cl_2 (80 mL) 中の Cbz-HYP-OMe (30a) (3.0 g、10.7 mmol) および 4-ベンジルオキシ-2-メチル-1-ブテン 30b (5.30 g、30.0 mmol) の溶液に、トリフルオロボロンジエチルエーテレート (0.25 mL、1.97 mmol) を添加した。生成した混合物を室温で一晩 (18 時間) 攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL)、ブライン (50 mL) および EtOAc (300 mL) をを加え、層を分離した。水溶液を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、有機溶液を合し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、真空下で濃縮して、黄色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (5 ~ 20 % $\text{EtOAc} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、油状物として 30c (2.00 g、4.39 mmol、41 %) を得た。

20

【0227】

工程 B :

【化241】



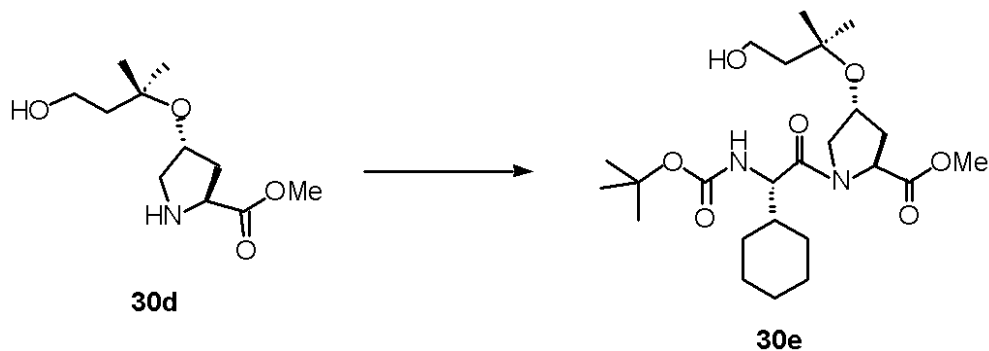
30

所望の化合物 30d を、実施例 1、工程 G の手順に従い定量的に 30c から製造した。

【0228】

工程 C :

【化242】



40

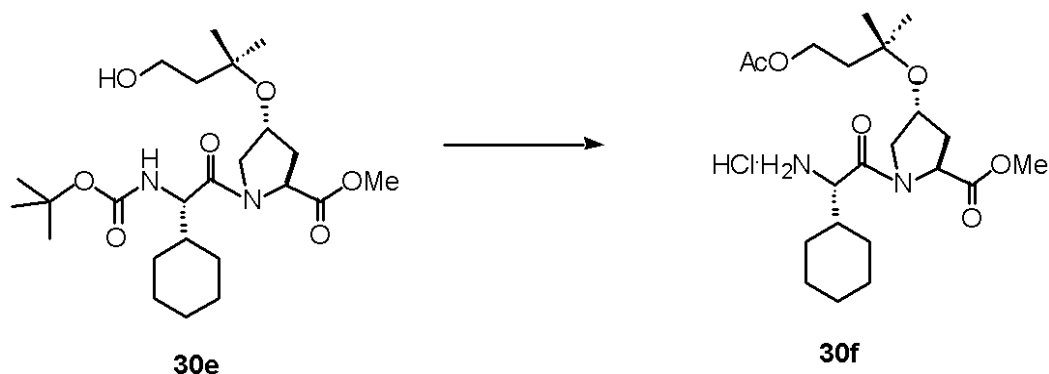
所望の化合物 30e を、実施例 1、工程 D の手順に従い 30d および $\text{Boc-シクロヘキシルグリシン-OH}$ から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) により、30e (61 %) を得た。

【0229】

50

工程 D :

【化 2 4 3】



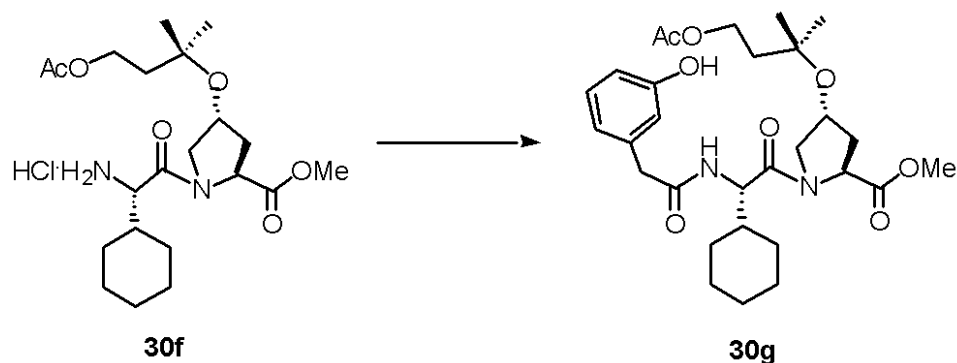
10

ジオキサンおよび EtOAc (1 : 1) 中の 30e および 2 N HCl の溶液を室温で 3 時間攪拌した後、それを真空下で濃縮した。この生成物を、さらに精製せずに次の反応で使した。

【 0 2 3 0】

工程 E :

【化 2 4 4】



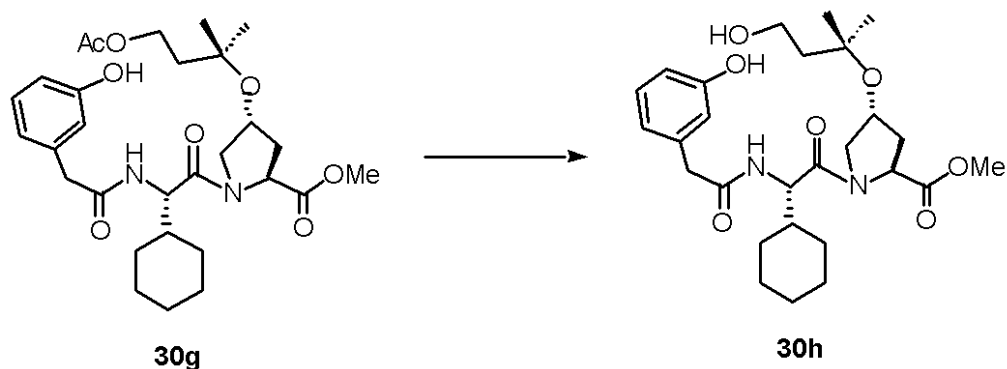
20

所望の化合物 30g を、実施例 1、工程 F の手順に従い 30f から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5 % MeOH / CH₂Cl₂) により、30g (48 %、2 工程) を得た。

【 0 2 3 1】

工程 F :

【化 2 4 5】



40

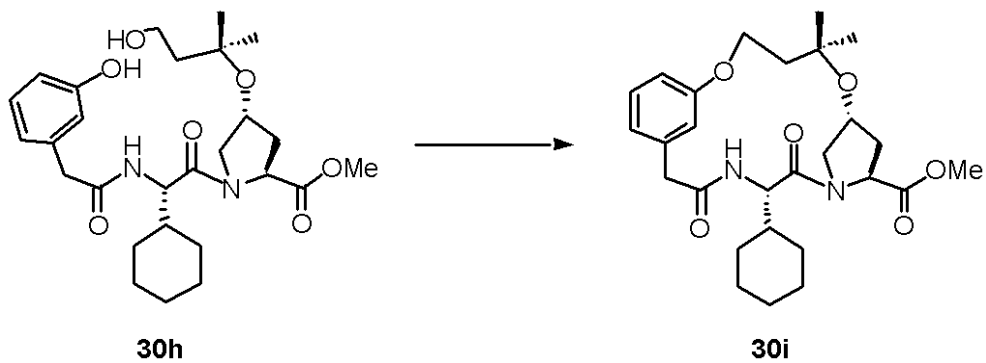
無水メタノール (80 mL) 中の 30g (700 mg、1.28 mmol) および炭酸カリウム (530 mg、3.84 mmol) の混合物を、室温で激しく攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。3 時間後、それを真空下で濃縮した後、EtOAc (200 mL) および水 (100 mL) を加え、層を分離した。水溶液を EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機溶液を合し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空下で濃縮した。この生成物を、さらに精製せずに以下の反応で使した。

50

【 0 2 3 2 】

工程 G :

【 化 2 4 6 】



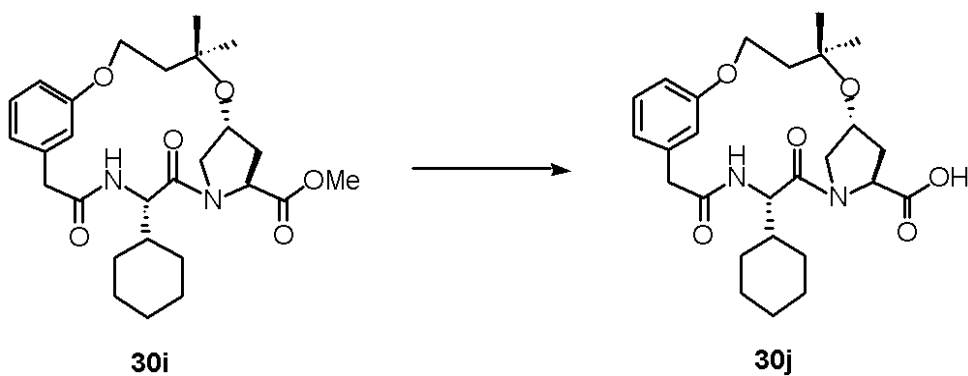
10

所望の化合物 30 i を、実施例 1、工程 H の手順に従い 30 h から製造した。

【 0 2 3 3 】

工程 H :

【 化 2 4 7 】



20

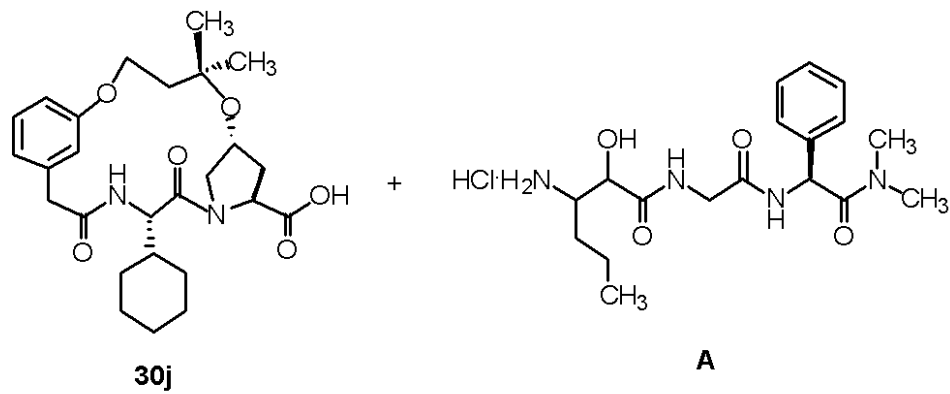
所望の化合物 30 j を、実施例 1、工程 I の手順に従い 30 i から製造した (2 3 %、3 工程)。

【 0 2 3 4 】

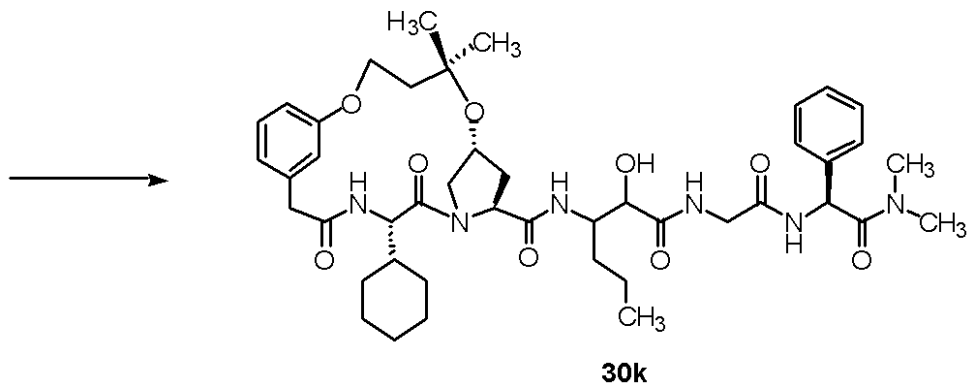
工程 I :

【 化 2 4 8 】

30



10



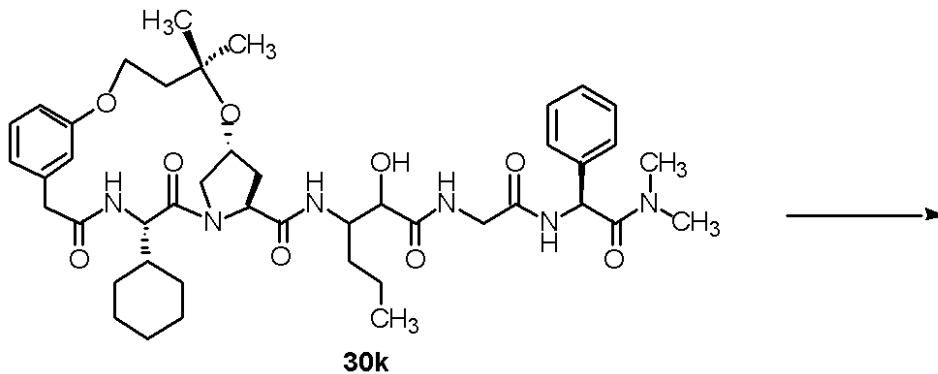
20

所望の化合物を、実施例 1、工程 J の手順に従い 30 j から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 6 % MeOH / CH₂Cl₂) により、30 k (58 %) を得た。

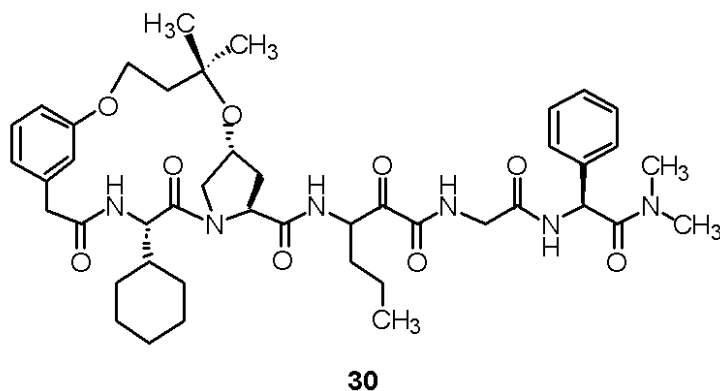
【0235】

工程 J :

【化249】



30



40

所望の化合物 30 を、実施例 1、工程 K の手順に従い 30 k から製造した。フラッシュク

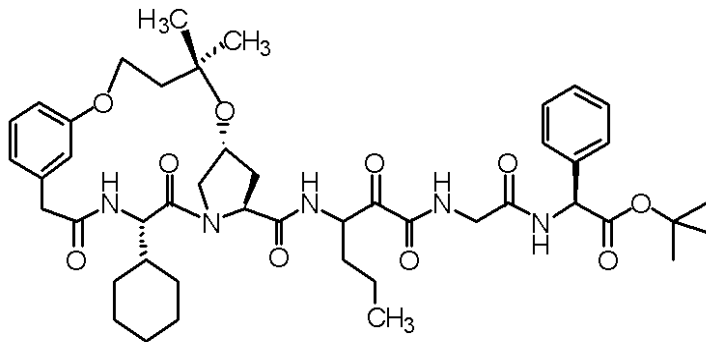
50

ロマトグラフィー（３～５％MeOH/CH₂Cl₂）により、分離不可能なジアステレオマーの混合物として30を得た。

【0236】

実施例31：化合物31の製造：

【化250】

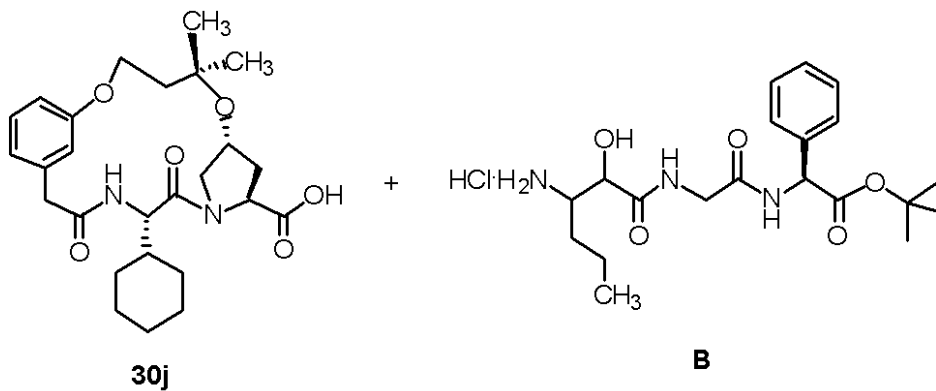


31

【0237】

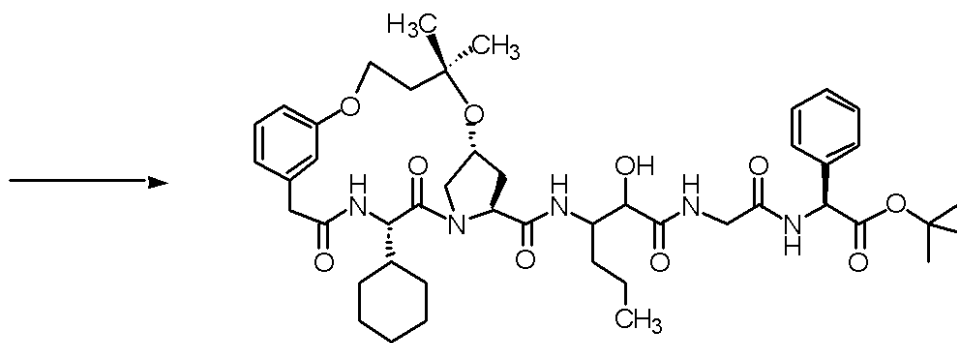
工程A：

【化251】



30j

B



31a

所望の化合物を、実施例1、工程Jの手順に従い30jおよびBから製造した。フラッシュクロマトグラフィー（２～５％MeOH/CH₂Cl₂）により、31a（73％）を得た。

【0238】

工程B：

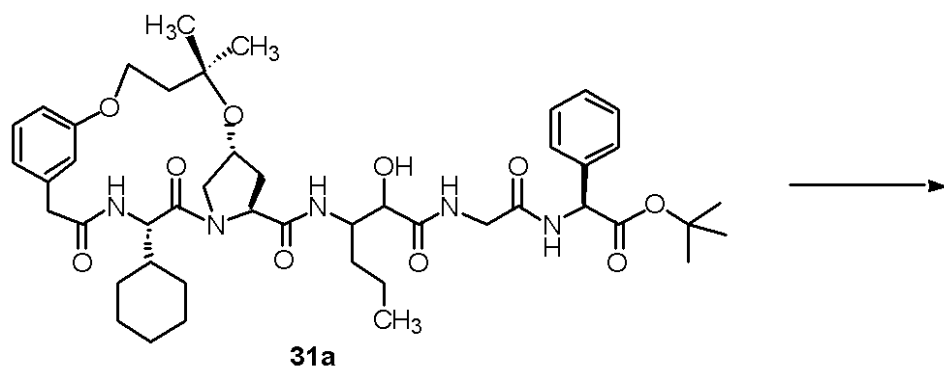
【化252】

10

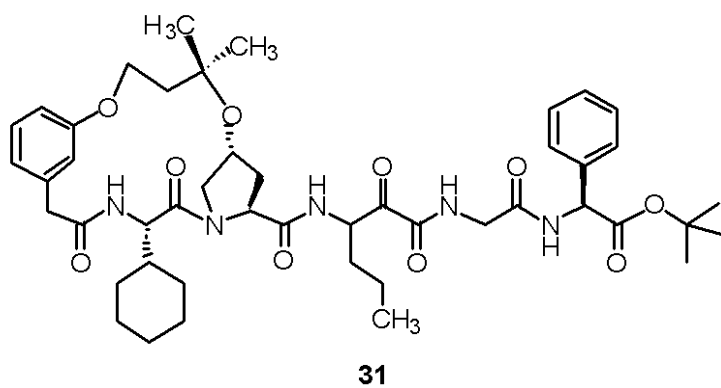
20

30

40



10



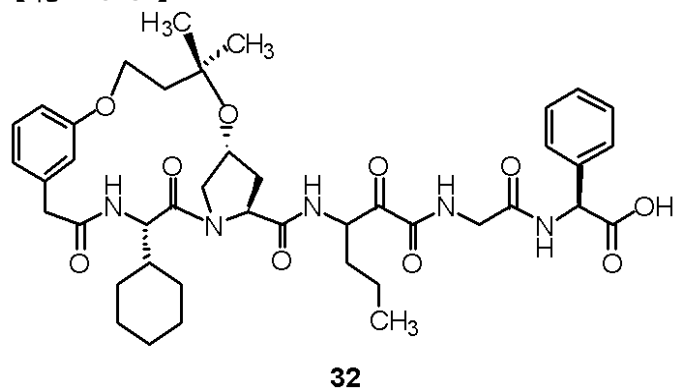
20

所望の化合物を、実施例 1、工程 K の手順に従い 3 1 a から製造した。フラッシュクロマトグラフィー（2 ～ 5 % MeOH / CH₂Cl₂）により、分離不可能なジアステレオマーの混合物として 3 1 を得た。

【 0 2 3 9 】

実施例 3 2：化合物 3 2 の製造：

【 化 2 5 3 】



30

工程 A：

【 化 2 5 4 】

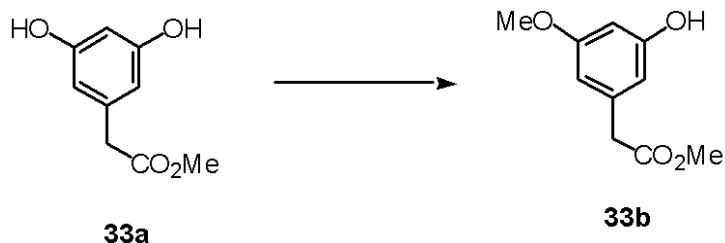


【 0 2 4 0 】

【化 2 5 5】



【化 2 5 6】

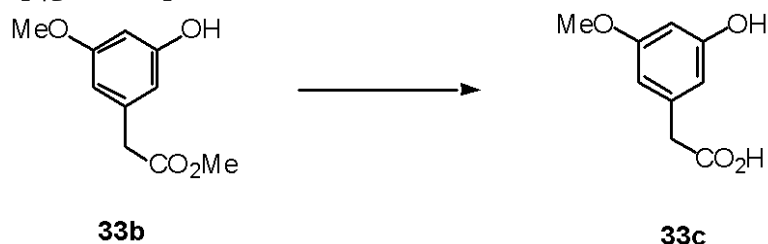


D M F (3 0 m L) 中のメチル・3,5 - ジヒドロキシフェニルアセテート (3 3 a) (5 . 0 g 、 2 7 . 4 m m o l) 、ヨウ化メチル (4 . 6 g 、 3 2 . 9 m m o l) 、炭酸カリウム (5 . 6 9 g 、 4 1 . 2 m m o l) の懸濁液を 5 5 に加熱し、一晚攪拌した。室温に冷却後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (1 0 0 m L) および E t O A c (2 0 0 m L) を加え、層を分離した。水溶液を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機溶液を合し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により、白色液体として **3 3 b** (1 . 1 1 g 、 2 9 %) を得た。

【 0 2 4 1 】

工程 B :

【 化 2 5 7 】

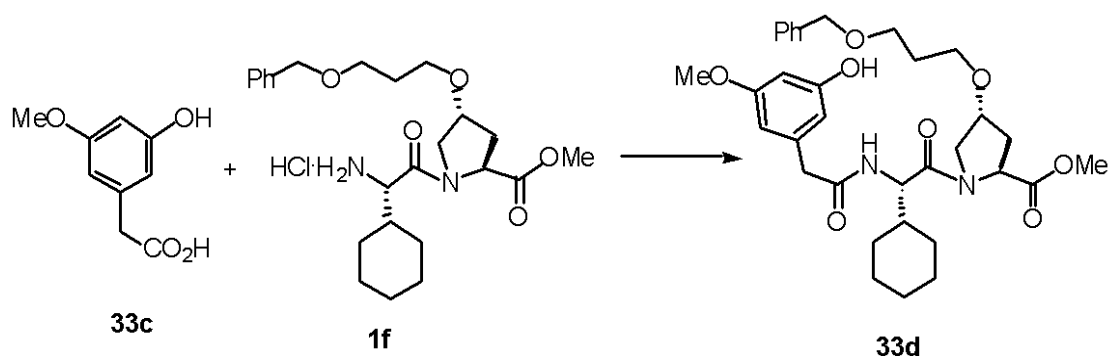


水酸化リチウム水溶液 (1 0 m L の H ₂ O 中 0 . 3 4 2 g) を、室温の T H F (1 0 m L) およびメタノール (1 0 m L) 中のメチルエステル **3 3 b** の溶液に添加した。反応の進行を T L C によりモニターした。4 時間後、揮発性物質を真空下で除去し、E t O A c (1 5 0 m L) および水 (3 0 m L) を加え、水溶液を p H = 1 に酸性化し、固体塩化ナトリウムで飽和させた。層の分離後、水層を E t O A c (2 × 1 5 0 m L) で抽出した。有機溶液を合し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、**3 3 c** (1 . 6 g) を得た。

【 0 2 4 2 】

工程 C :

【 化 2 5 8 】



所望の化合物 **3 3 d** を、実施例 1 、工程 F の手順に従い **3 3 c** および **1 f** から製造した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により、収率 9 0 % で **3 3 d** を得た。

【 0 2 4 3 】

工程 D :

10

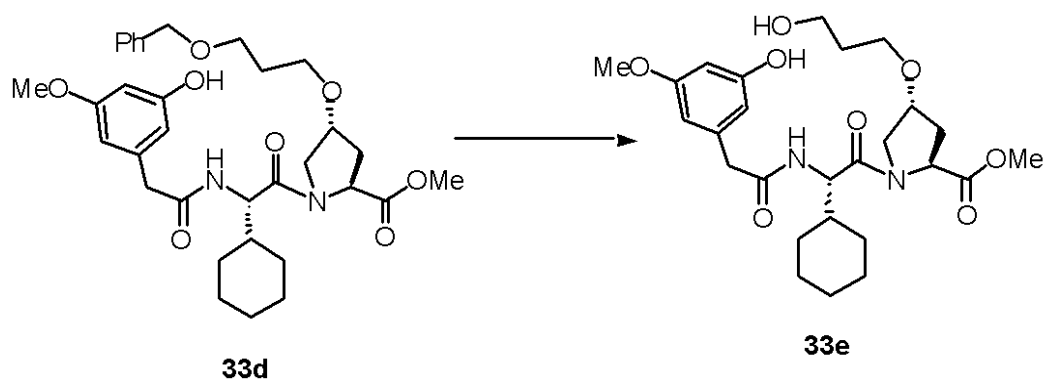
20

30

40

50

【化 2 5 9】



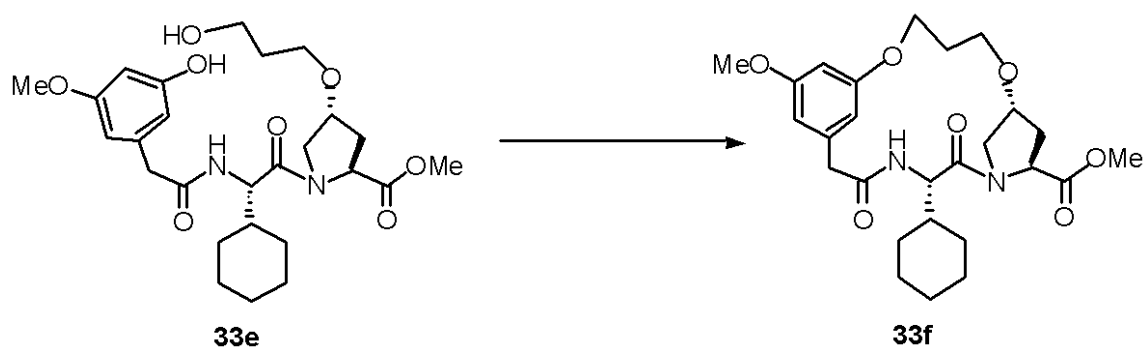
10

所望の化合物 3 3 e を、実施例 1、工程 G の手順に従い 3 3 d から製造した。フラッシュクロマトグラフィー（2 ～ 5 % MeOH / CH₂Cl₂）により、収率 5 6 % で 3 3 e を得た。

【 0 2 4 4】

工程 E :

【化 2 6 0】



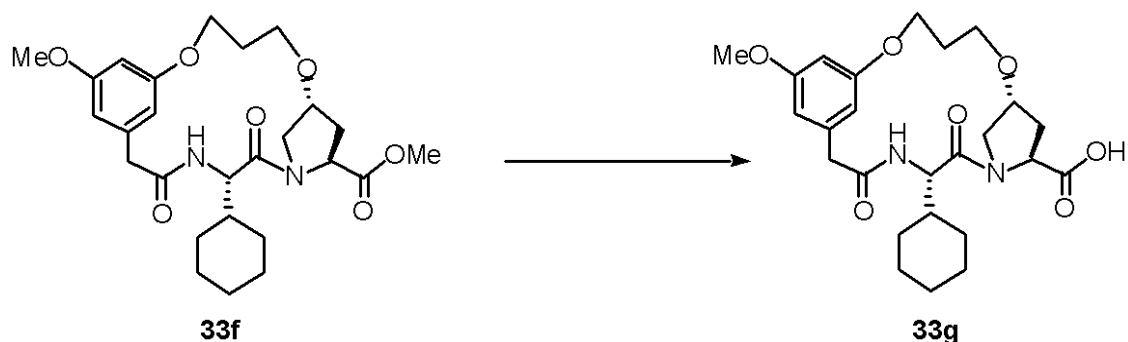
20

所望の化合物 3 3 f を、実施例 1、工程 H の手順に従い 3 3 e から製造した。フラッシュクロマトグラフィー（2 ～ 5 % MeOH / CH₂Cl₂）により、トリフェニルホスフィンオキシドとの混合物として 3 3 e を得、これをさらに精製せずに次の反応で使用した。

【 0 2 4 5】

工程 F :

【化 2 6 1】



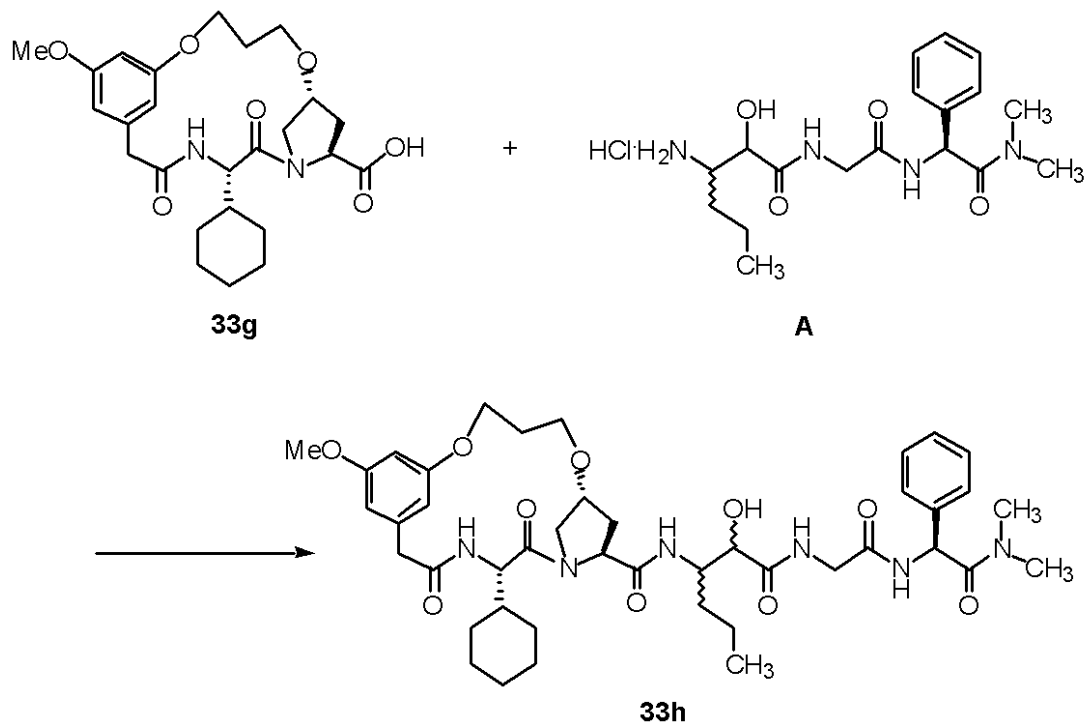
40

所望の化合物 3 3 g を、実施例 1、工程 I の手順に従い収率 4 5 %（2 工程）で 3 3 f から製造した。

【 0 2 4 6】

工程 G :

【化 2 6 2】



10

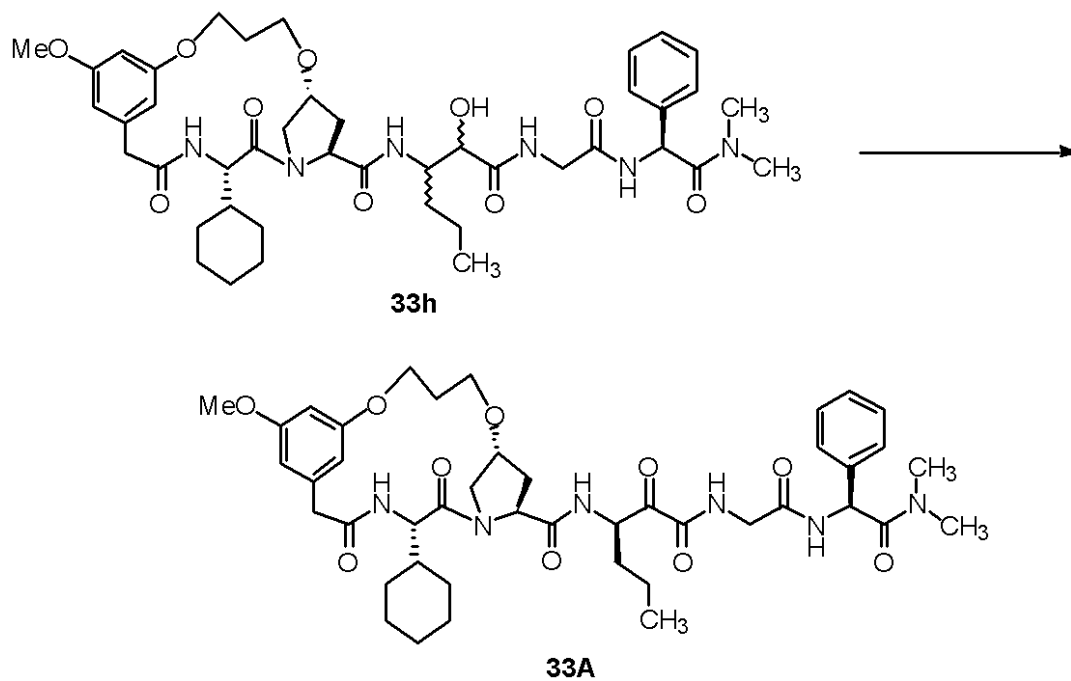
所望の化合物 33 h を、実施例 1、工程 J の手順に従い 33 g および A から製造する。

20

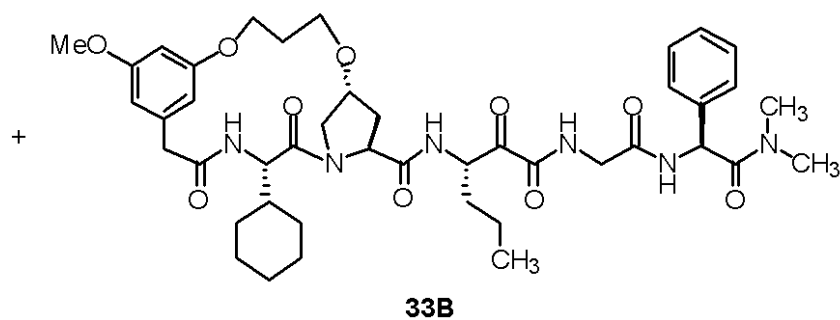
【 0 2 4 7 】

工程 H :

【 化 2 6 3 】



30



40

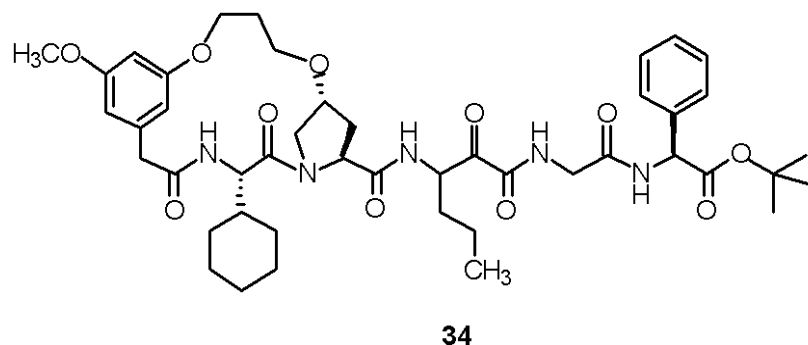
所望の化合物を、実施例 1、工程 K の手順に従い 33 h から製造する。

50

【 0 2 4 8 】

実施例 3 4 : 化合物 3 4 の製造 :

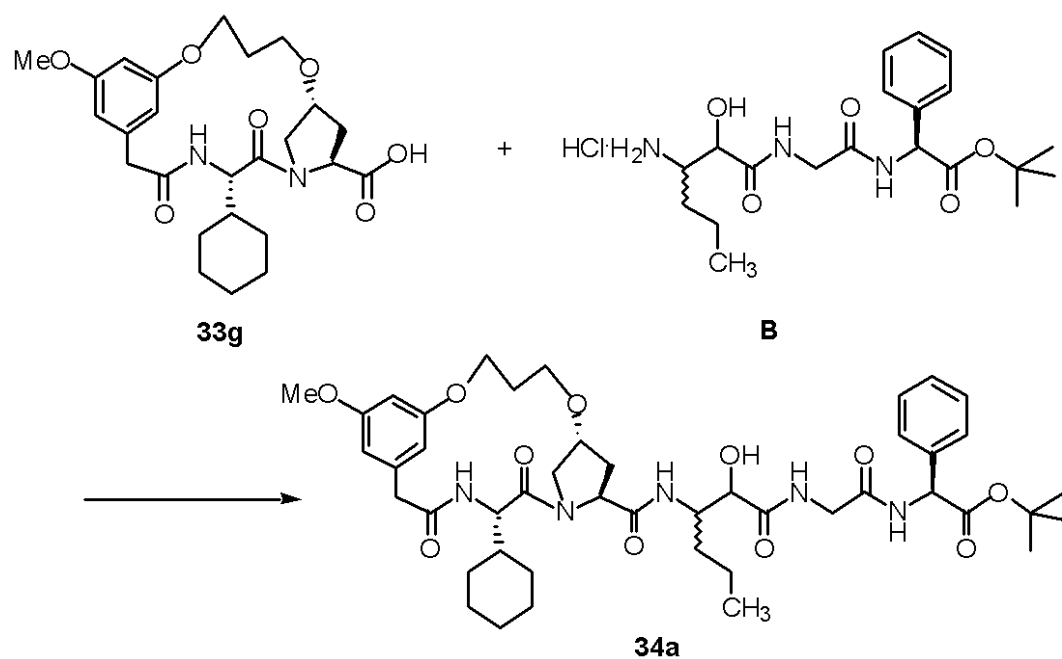
【 化 2 6 4 】



10

工程 A :

【 化 2 6 5 】



20

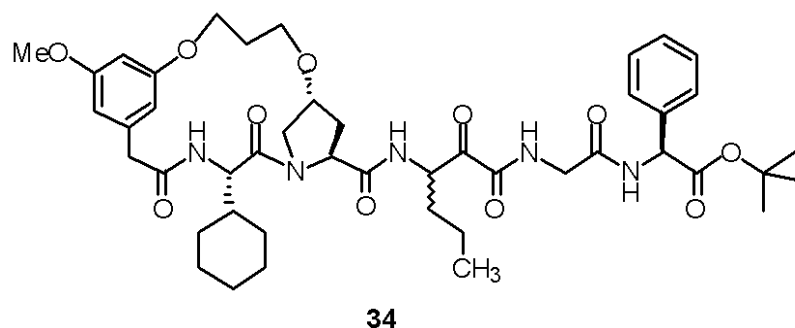
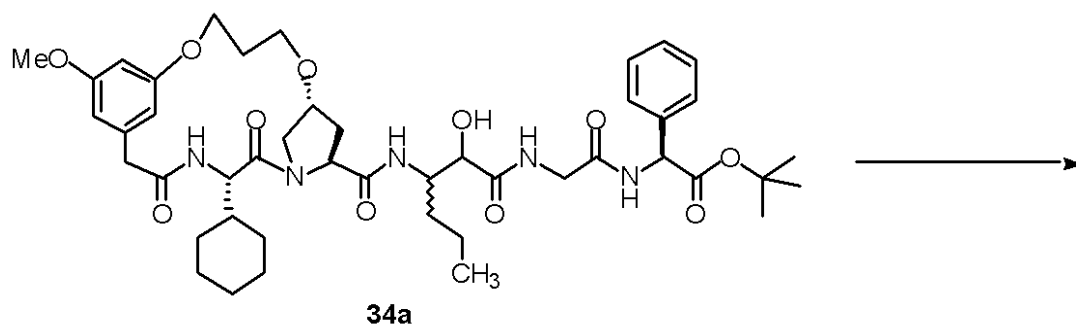
30

所望の化合物 3 4 a を、アミン A の代わりにアミン B を用いる以外、実施例 1、工程 J の方法に従い製造する。生成物を、分離不可能なジアステレオマーの混合物として得る。

【 0 2 4 9 】

工程 B :

【 化 2 6 6 】

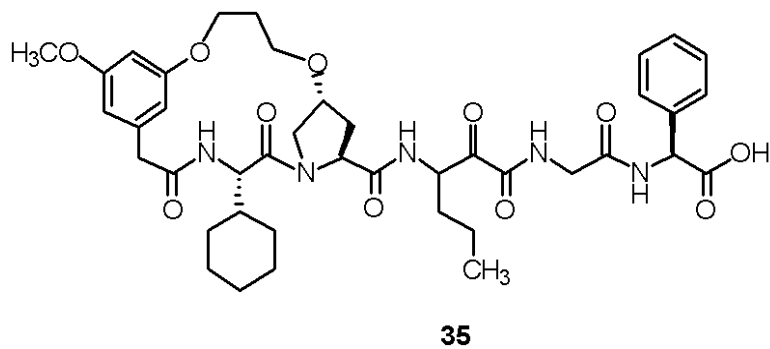


所望の化合物を、実施例 1、工程 K の方法に従い 3 4 a から製造する。

【 0 2 5 0 】

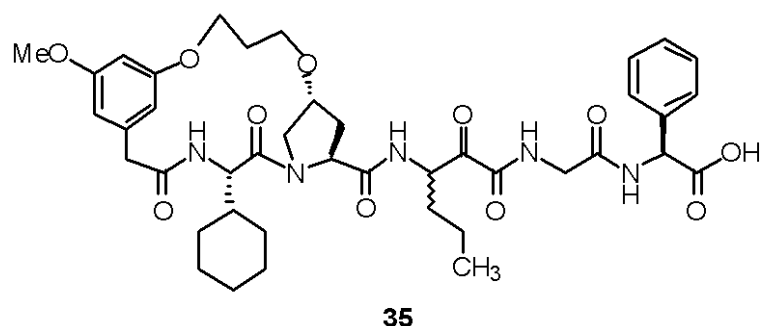
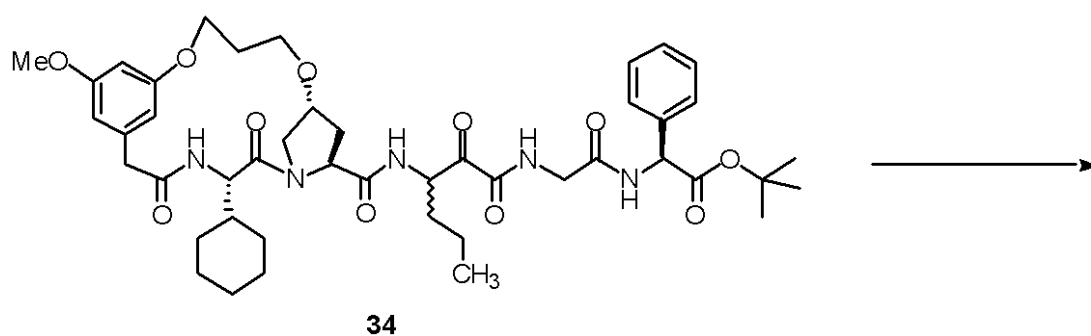
実施例 3 5 : 化合物 3 5 の製造 :

【 化 2 6 7 】



工程 A :

【 化 2 6 8 】

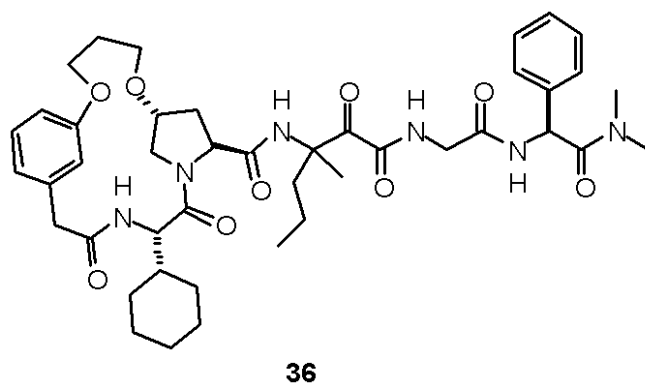


所望の化合物 35 を、実施例 3、工程 A の方法に従い 34 から製造する。

【0251】

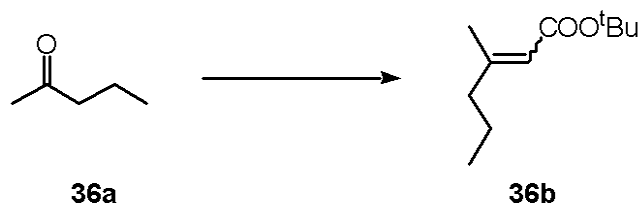
実施例 36：化合物 36 の製造：

【化269】



工程 A：

【化270】



乾燥 THF 中の *tert*-ブチルホスホノアセテート (15.1 g、50.0 mmol) の溶液を 0 に冷却し、NaH (60%、2.5 g、62.5 mmol、1.25 当量) で処理し、20 分間攪拌した。反応混合物を 2-ペンタノン (4.3 g、50 mmol) で処理し、24 時間室温で攪拌した。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液で希釈し、エーテル (3 × 100 mL) に抽出した。エーテル層を合し、ブラインで抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、真空下で濃縮し、蒸留して、8.2 g (88%) の 36b (立体化学比 2 : 1) を得た。

【0252】

工程 B：

【化271】

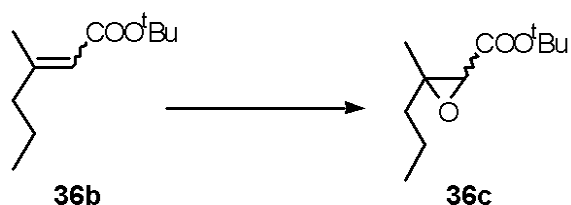
10

20

30

40

50

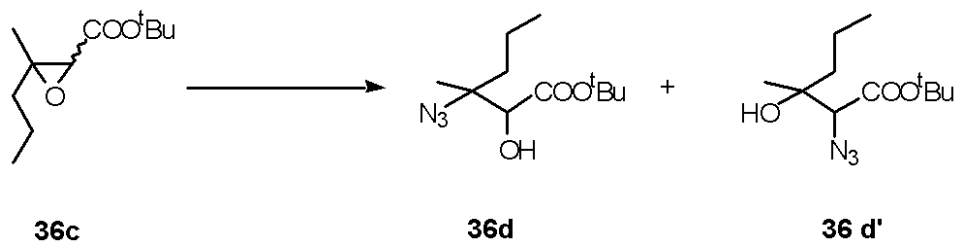


36b (5.0 g、27.1 mmol) の溶液をジクロロエタンに溶解し、4,4'-チオビス-(2-tert-ブチル-5-メチルフェノール)(100 mg)およびMCBPA (60~80%、7.76 g、27.1 mmol) で処理し、4時間還流温度で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をエーテル(200 mL)で希釈した。エーテル層を飽和Na₂S₂O₃水溶液、NaOH水溶液およびブライン(100 mL)で2回洗浄した。反応混合物を真空下で濃縮して、4.2 g (77%) の36cを得、これを次の工程でそのまま使用した。

【0253】

工程C:

【化272】

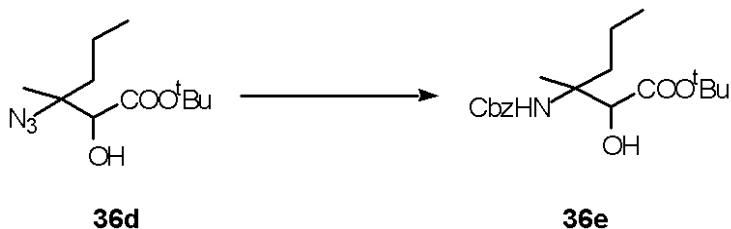


乾燥エタノール(100 mL)中のエポキシド(4.0 g、18.4 mmol)の溶液をNaN₃(12 g、184 mmol)およびNH₄Cl(9.6 g、184 mmol)で処理し、36時間還流温度で加熱した。反応混合物を水で希釈し、反応混合物をエーテル(300 mL)で抽出した。有機層を合し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。SiO₂クロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン1:19)により残渣を精製して、1.1 g (28%) の36dおよび731 mg (18%) の36d'を無色液体として得た。

【0254】

工程D:

【化273】



アジド36d (2.1 g、8.7 mmol) の溶液をCH₃OH (100 mL) に溶解し、Pd/C (50 mg) で処理し、24時間水素化(40 psi)した。反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0255】

Cbz-Cl (1.48 g、8.7 mmol、1.23 mL) の溶液を、CH₂Cl₂ (30 mL) 中-78 °C のアミンおよびEt₃N (878 mg、1.25 mL) の混合物に滴下した。反応混合物を室温に温め、真空下で濃縮した。残渣をSiO₂によるクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン8:2)に供して、無色固体として36e (450 mg、15%) を得た。

【0256】

10

20

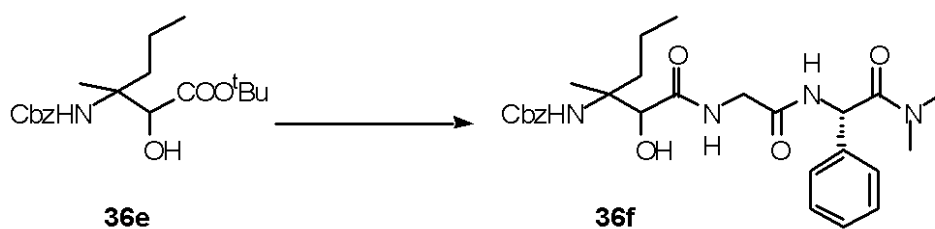
30

40

50

工程 E :

【化 2 7 4】



CH_2Cl_2 / TFA (10 mL、1 : 1) 中の 36e (450 mg、1.29 mmol) の溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、酸 (250 mg) を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

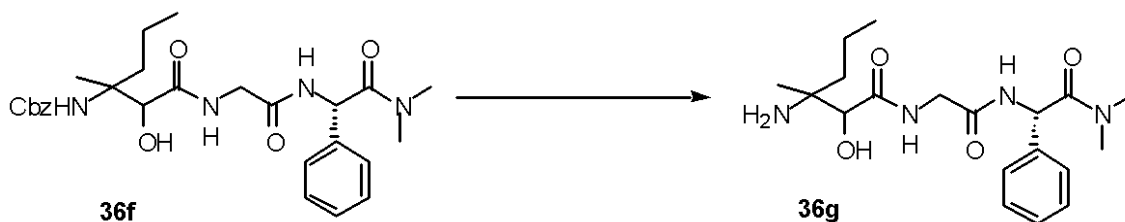
【0 2 5 7】

36e の加水分解により得られた酸を -20 の CH_2Cl_2 (10 mL) に溶解し、H-グリシル-フェニルグリシクル- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (281 mg、0.93 mmol)、HOObt (208 mg、1.27 mmol、1.25 当量)、EDCl (244 mg、1.27 mmol) および NMM (343 mg、3.4 mmol、490 μL) で処理した。反応混合物を 24 時間冷凍庫で貯蔵し、HCl 水溶液 (1 M、50 mL) で希釈した。反応混合物を CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) で抽出した。有機層を合し、HCl 水溶液 (1 M、100 mL)、 NaHCO_3 水溶液 (1 M、100 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、真空下で濃縮し、 SiO_2 によるクロマトグラフィー (アセトン / ヘキサン 1 : 3) に供して、無色固体として 36f (330 mg、75%) を得た。

【0 2 5 8】

工程 F :

【化 2 7 5】

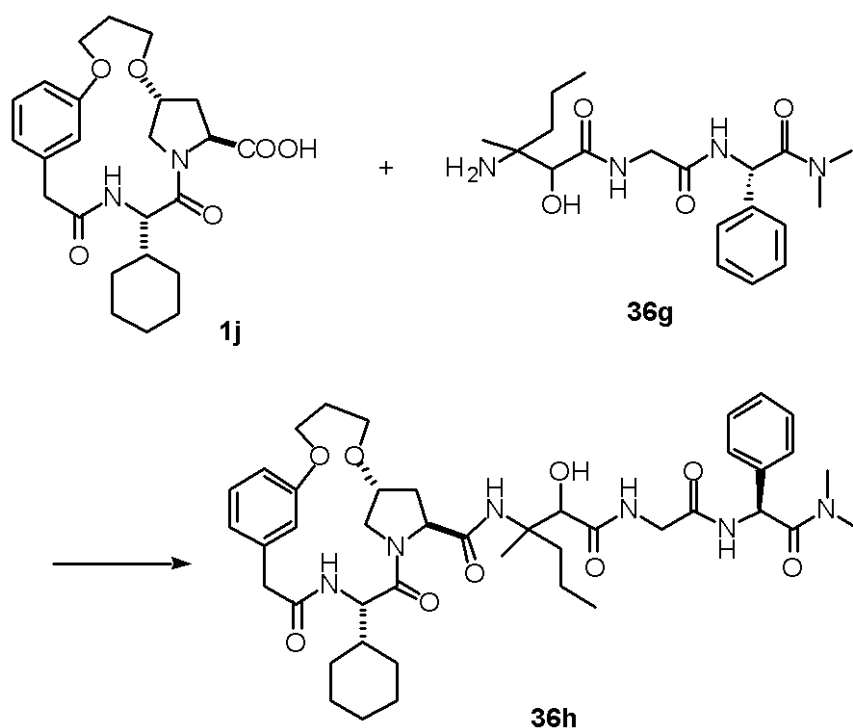


36f の溶液を CH_3OH (20 mL) に溶解し、Pd / C (10 mol %、20 mg) で処理する。反応混合物を 12 時間 40 psi で水素化する。反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、次の工程で直接使用する。

【0 2 5 9】

工程 G :

【化 2 7 6】



10

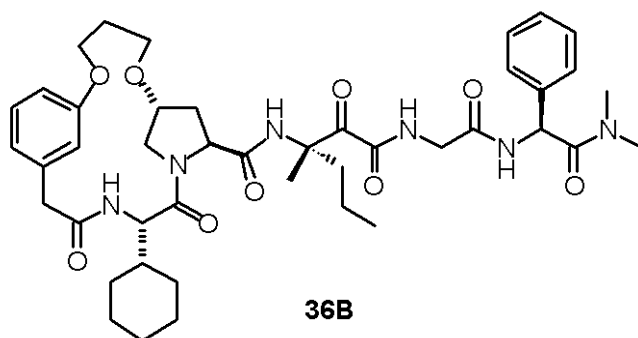
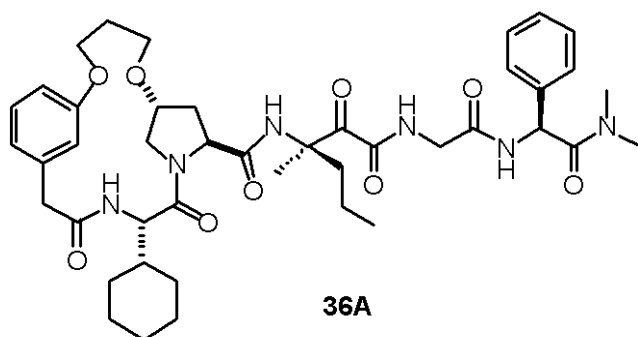
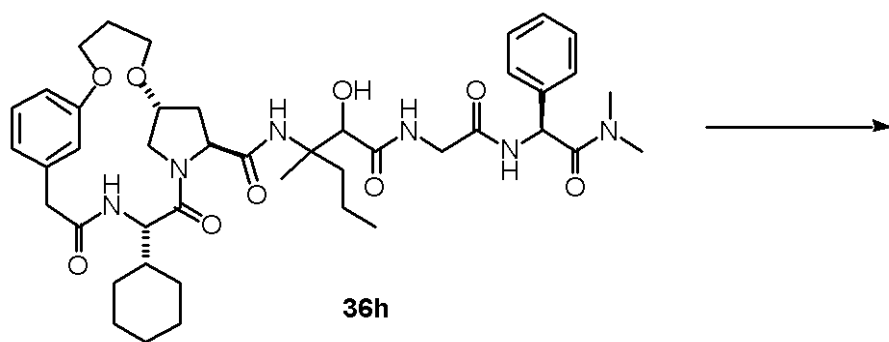
予測される生成物 36h を、実施例 1、工程 J について上記したように合成する。カップリングした物質を、次の工程に直接使用し、36A および 36B を合成する。

【0260】

工程 H :

【化277】

20



所望の生成物 36A および 36B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得る。

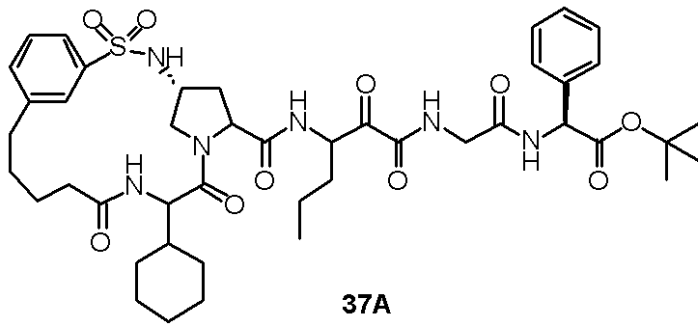
実施例 37：化合物 37 の製造：

【化 278】

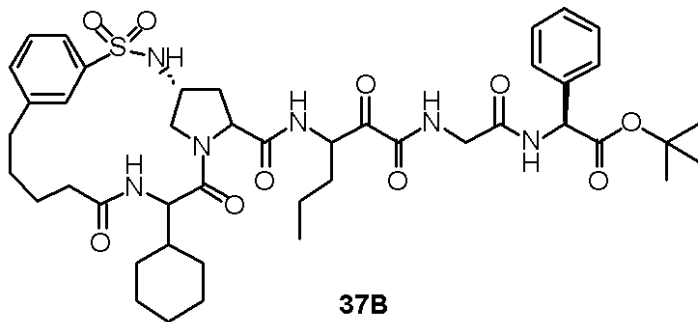
10

20

30



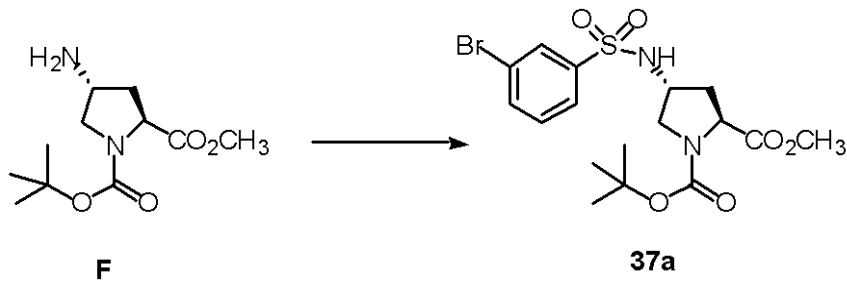
10



20

工程 A :

【化 2 7 9】



30

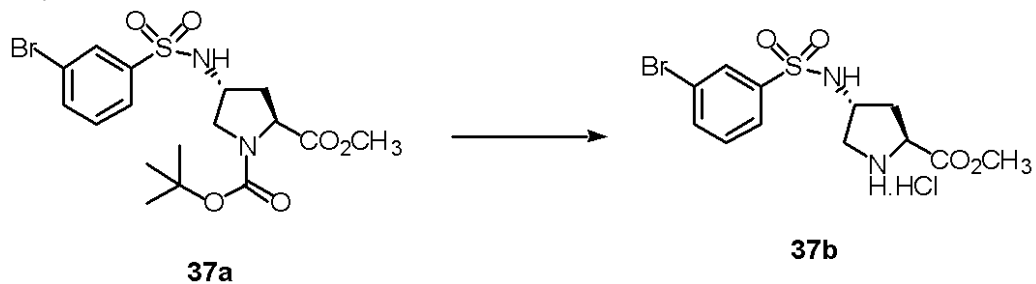
ジクロロメタン (20 mL) 中の F (2.3 g、9.43 mmol) の冷 (0) 溶液に、
 トリエチルアミン (3.97 mL、28.28 mmol)、DMAP (結晶数個) および 3-
 プロモベンゼンスルホニルクロリド (3.61 g、14.14 mmol) を添加した。反
 応混合物を一晩冷蔵庫 (0 ° ~ 5 °) で放置した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ および
 10 % クエン酸溶液で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。95 / 5
 ~ 90 / 10 のジクロロメタン / EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーによ
 り残渣を精製して、2.7 g (収率 62 %) の 37a を得た。HRMS (FAB) C₁₇H₂₄N₂O₆SB⁺ (M + H)⁺ についての計算値 : 465.0518。実測値 : 465.0497。

【 0 2 6 1】

40

工程 B :

【化 2 8 0】



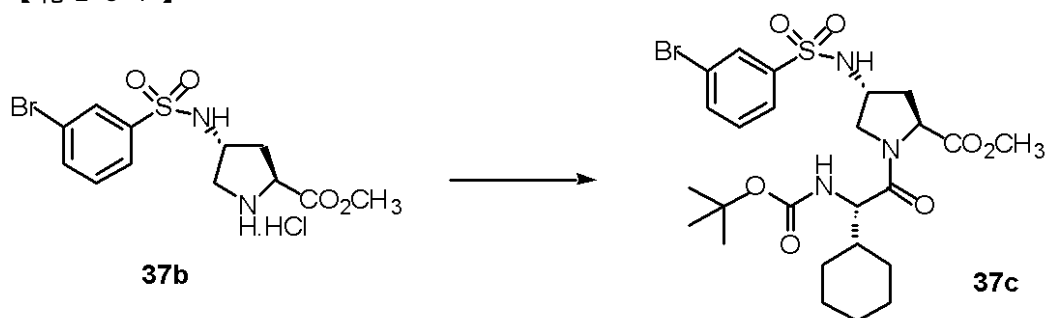
50

所望の生成物 37b を、実施例 1、工程 C について記載した方法により得た。この粗物質を、精製せずに次の工程で使用了。

【0262】

工程 C :

【化281】



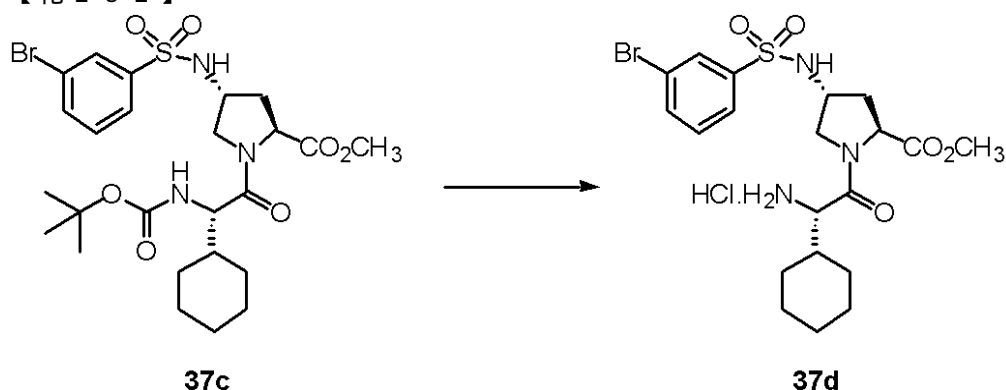
10

所望の生成物 37c を、収率 97% で、実施例 1、工程 D について記載した方法により得た。得られた物質は、以下に用いるのに十分な純度であった。

【0263】

工程 D :

【化282】



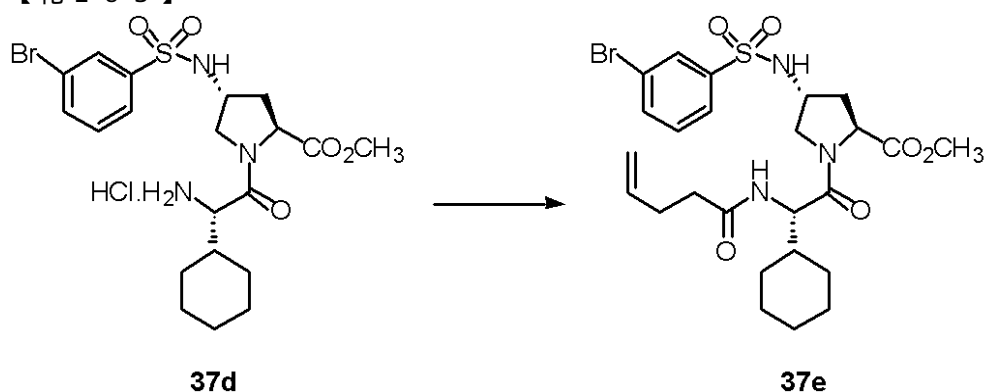
20

所望の生成物 37d を、実施例 1、工程 E について記載した方法により得た。この粗物質を、精製せずに次の工程で使用了。

【0264】

工程 E :

【化283】



40

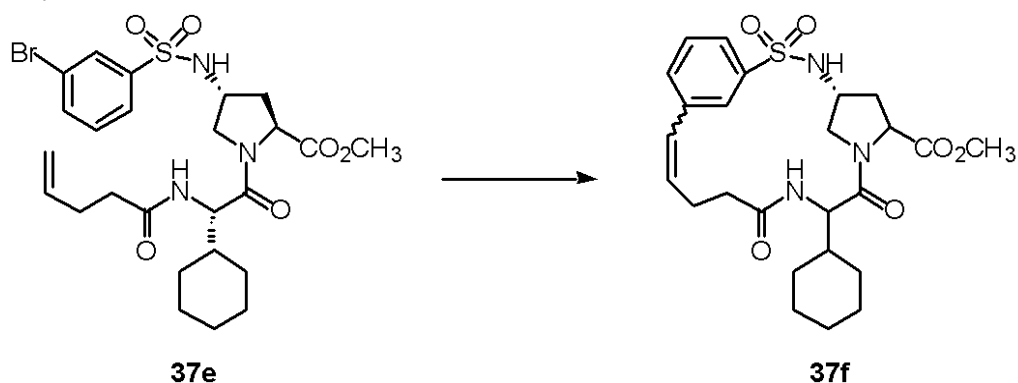
所望の生成物 37e を、カップリングパートナーとしてペンテン酸を用いて実施例 1、工程 F について記載した方法により得た。90/10 ~ 80/20 のジクロロメタン/EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、35% 収率で 37e を得た。HRMS (FAB) $C_{25}H_{35}N_3O_6SBr$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 586.1409。実測値: 586.1423。

【0265】

50

工程 F :

【化 2 8 4】



10

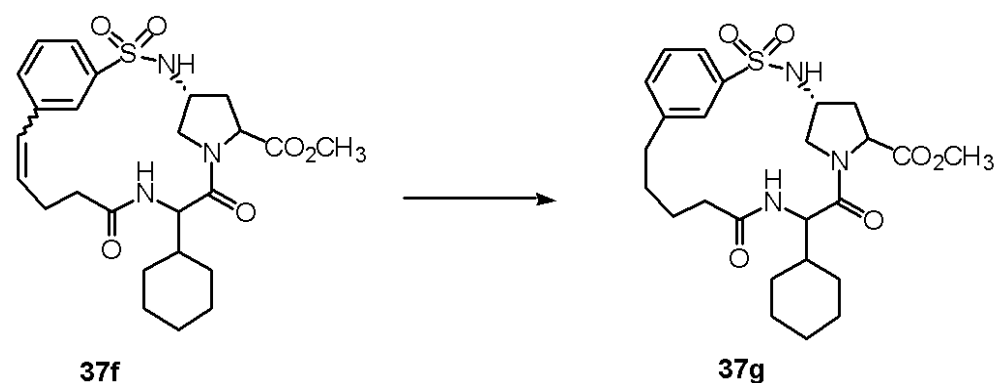
攪拌中の窒素雰囲気下 DMF (10 mL) 中の 37e (660 mg、1.13 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (3.61 mL、32.77 mmol)、炭酸カリウム (780 mg、5.65 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (730 mg、2.26 mmol) および酢酸パラジウム(II) (33 mg、0.15 mmol) を添加した。混合物を 2 時間 100 ° で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc で希釈し、5% リン酸溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、ジアステレオマーの混合物として 280 mg (収率 49%) の 37f を得た。この物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。HRMS (FAB) C₂₅H₃₄N₃O₆S (M + H)⁺ についての計算値: 504.2168。実測値: 504.2155。

20

【0 2 6 6】

工程 G :

【化 2 8 5】



30

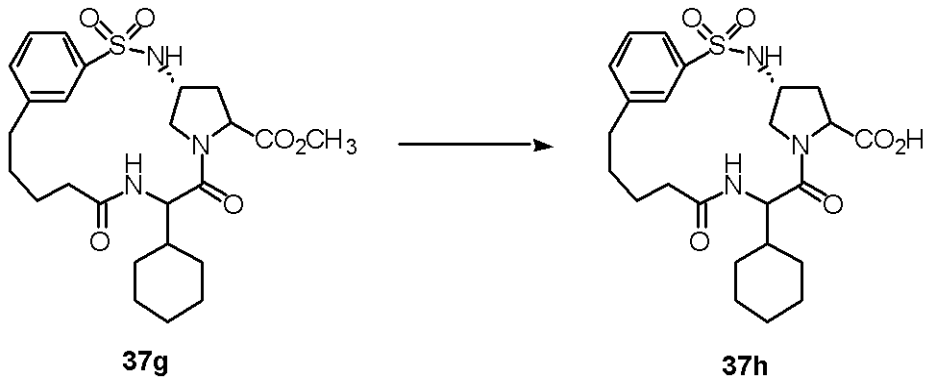
所望の生成物 37g を、収率 73% で実施例 1、工程 G について記載した水素化手順により得た。この物質はさらなる試験で使用するのに十分な純度であった。HRMS (FAB) C₂₅H₃₆N₃O₆S (M + H)⁺ についての計算値: 506.2325。実測値: 506.2314。

【0 2 6 7】

工程 H :

【化 2 8 6】

40



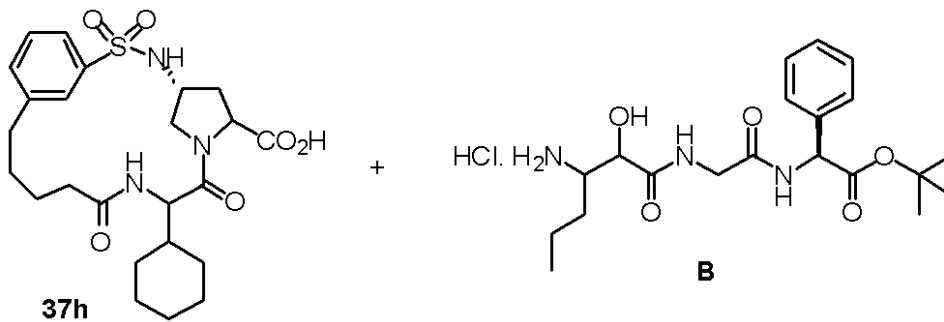
10

所望の生成物 37h を、収率 84% で実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。HRMS (FAB) $C_{24}H_{34}N_3O_6S (M+H)^+$ についての計算値：492.2168。実測値：492.2175。

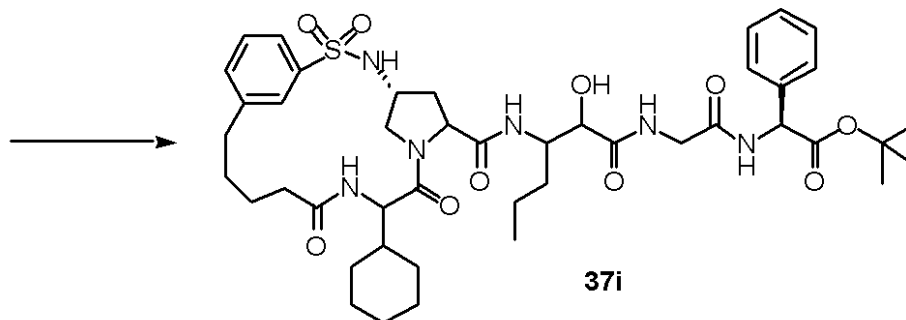
【0268】

工程 I :

【化287】



20



30

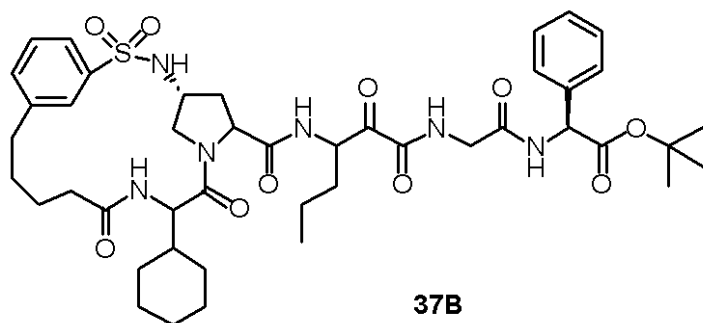
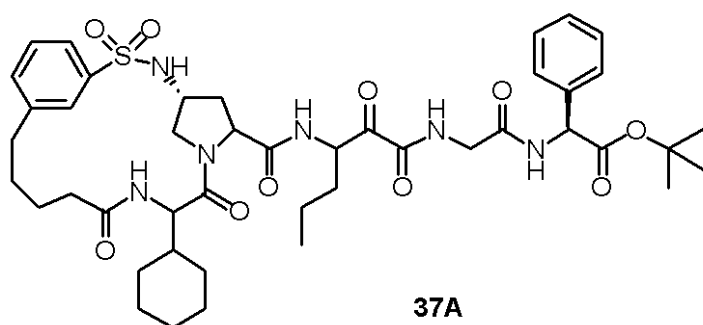
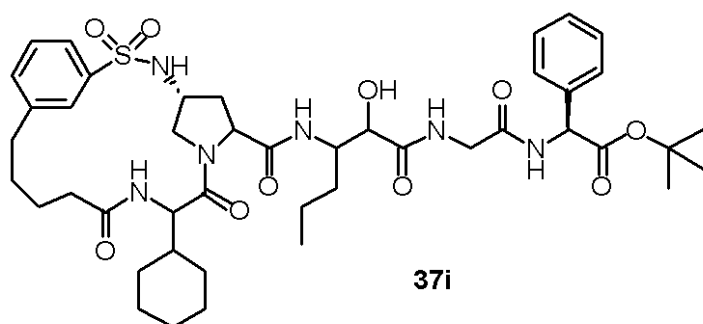
予想された生成物 37i を、収率 90% で実施例 2、工程 A について記載した方法により得た。粗物質は、さらなる試験に使用するのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{44}H_{63}N_6O_{10}S (M+H)^+$ についての計算値：867.4326。実測値：867.4342。

【0269】

工程 J :

【化288】

40

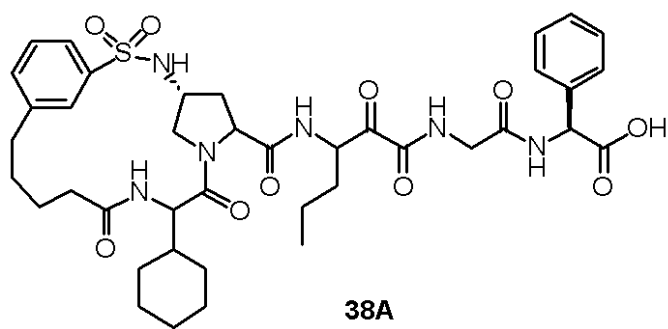


所望の物質 37A および 37B を、実施例 2、工程 B について記載した酸化プロトコルにより合成した。98/2 ~ 96/4 のジクロロメタン / MeOH を用いて残渣を精製して、ジアステレオマーの混合物として 37A (61%、より低い極性) および 37B (15%、より高い極性) を得た。HRMS (FAB) $C_{44}H_{61}N_6O_{10}S (M+H)^+$ についての計算値: 865.4170。実測値: 865.4190 (37A)、865.4181 (37B)。

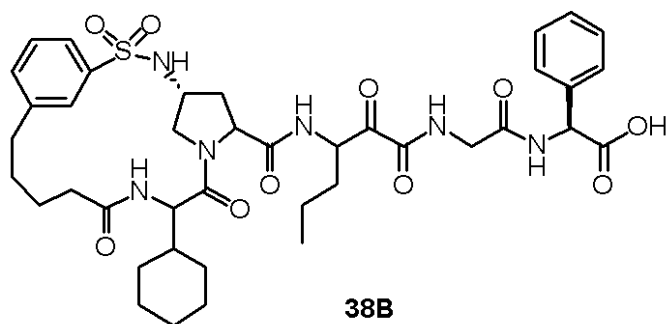
【0270】

実施例 38: 化合物 38 の製造:

【化 289】



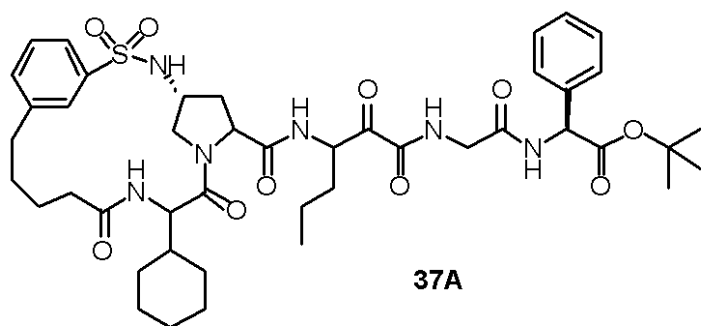
10



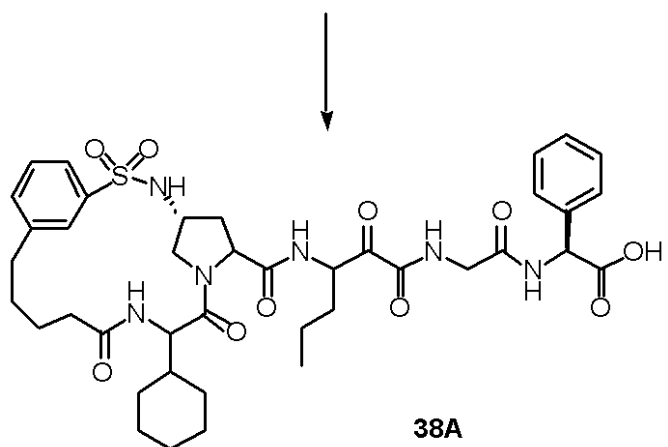
20

工程 A :

【化 2 9 0】



30



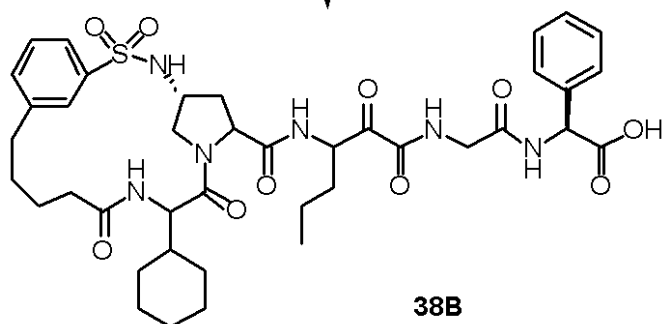
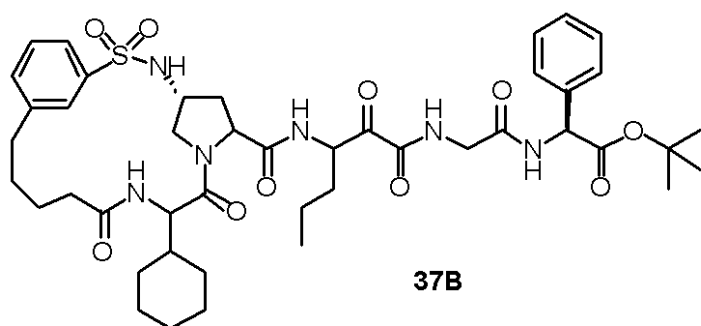
40

所望の物質 3 8 A を、収率 9 1 % で実施例 3、工程 A について記載したように合成した。

【 0 2 7 1】

工程 B :

【化 2 9 1】

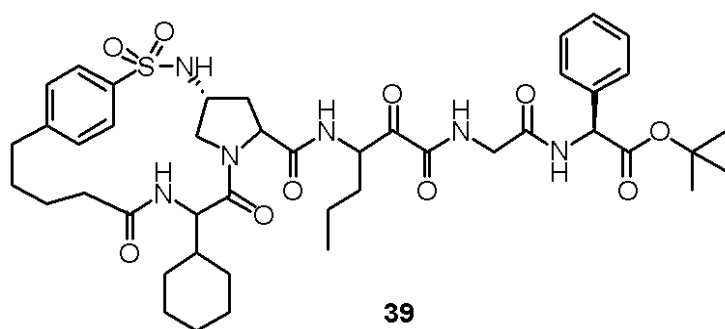


所望の物質 38B を、収率 83% で実施例 3、工程 A について記載したように合成した。
 HRMS (FAB) $C_{40}H_{53}N_6O_{10}S$ (M+H)⁺ についての計算値：809.3544。実測値：809.3547。

【0272】

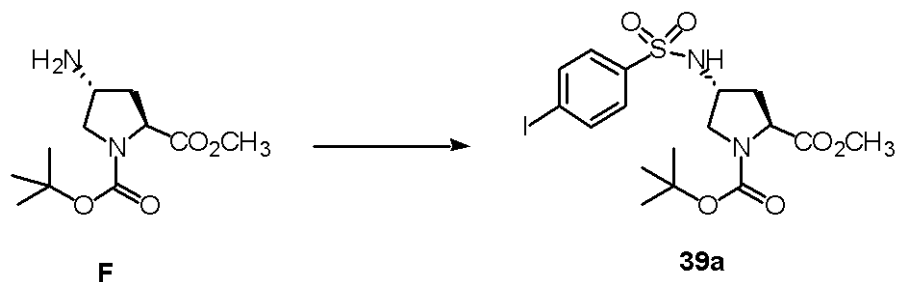
実施例 39：化合物 39 の製造：

【化 292】



工程 A：

【化 293】



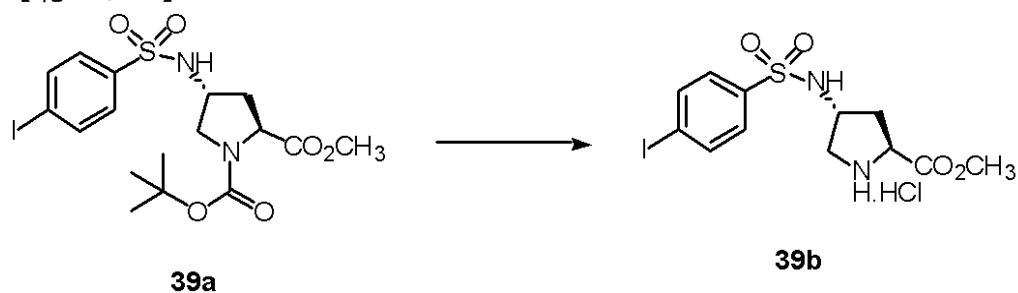
所望の生成物 39a を、3-ブロモベンゼンスルホニルクロリドの代わりにピブシルクロリドを用いて実施例 37、工程 A について記載した方法により得た。95/5 ~ 90/10 のジクロロメタン/EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 75% で 39a を得た。HRMS (FAB) $C_{17}H_{24}N_2O_6SI$ (M+H)⁺

* についての計算値：511.0400。実測値：511.0386。

【0273】

工程B：

【化294】



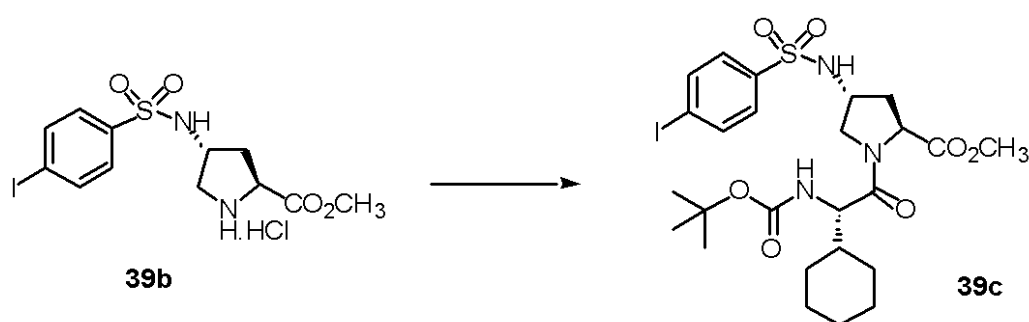
10

所望の生成物39bを、実施例1、工程Cについて記載した方法により得た。粗物質を、精製せずに次の工程に使用した。

【0274】

工程C：

【化295】



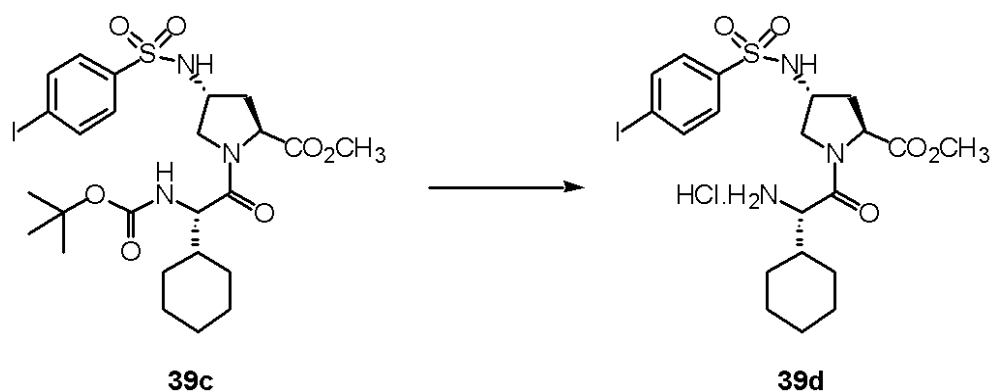
20

所望の生成物39cを、実施例1、工程Dについて記載した方法により得た。90/10～80/20のジクロロメタン/EtOAcを用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率68%で39cを得た。HRMS(FAB) $C_{25}H_{37}N_3O_7SI$ (M+H)⁺ についての計算値：650.1397。実測値：650.1398。

【0275】

工程D：

【化296】



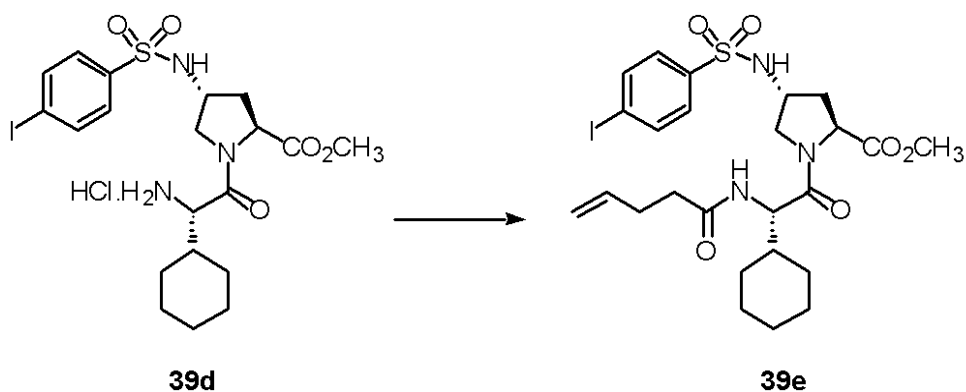
40

所望の生成物39dを、実施例1、工程Eについて記載した方法により得た。粗物質を、精製せずに次の工程に使用した。

【0276】

工程E：

【化297】



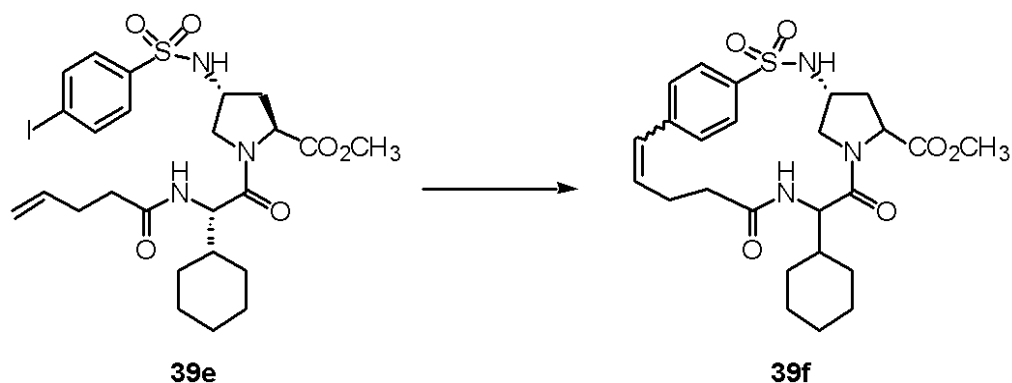
10

所望の生成物 39 e を、カップリングパートナーとしてペンテン酸を用いて実施例 1、工程 F について記載した方法により得た。98 / 2 のジクロロメタン / MeOH を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 76 % で 39 e を得た。

【0277】

工程 F :

【化298】



20

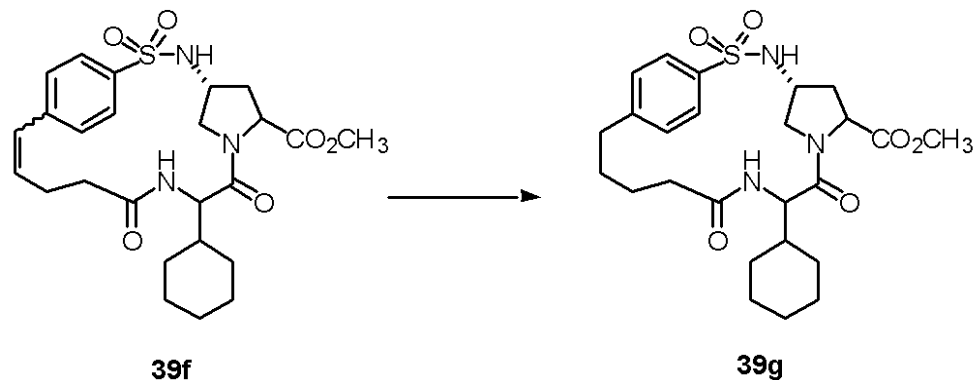
所望の生成物 39 f を、実施例 37、工程 F について記載した方法により得た。98 / 2 のジクロロメタン / MeOH を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、ジアステレオマーの混合物として収率 28 % で 39 f を得た。HRMS (FAB) $C_{25}H_{34}N_3O_6S (M+H)^+$ についての計算値 : 504.2168。実測値 : 504.2160。

30

【0278】

工程 G :

【化299】



40

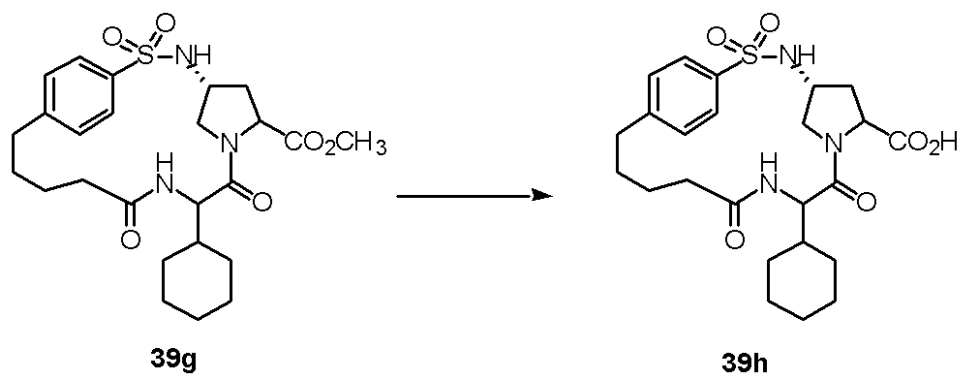
所望の生成物 39 g を、収率 84 % で実施例 1、工程 G について記載した水素化手順により得た。この物質は、さらなる試験に使用するのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{25}H_{36}N_3O_6S (M+H)^+$ についての計算値 : 506.2325。実測値 : 506.2314。

【0279】

工程 H :

50

【化 3 0 0】



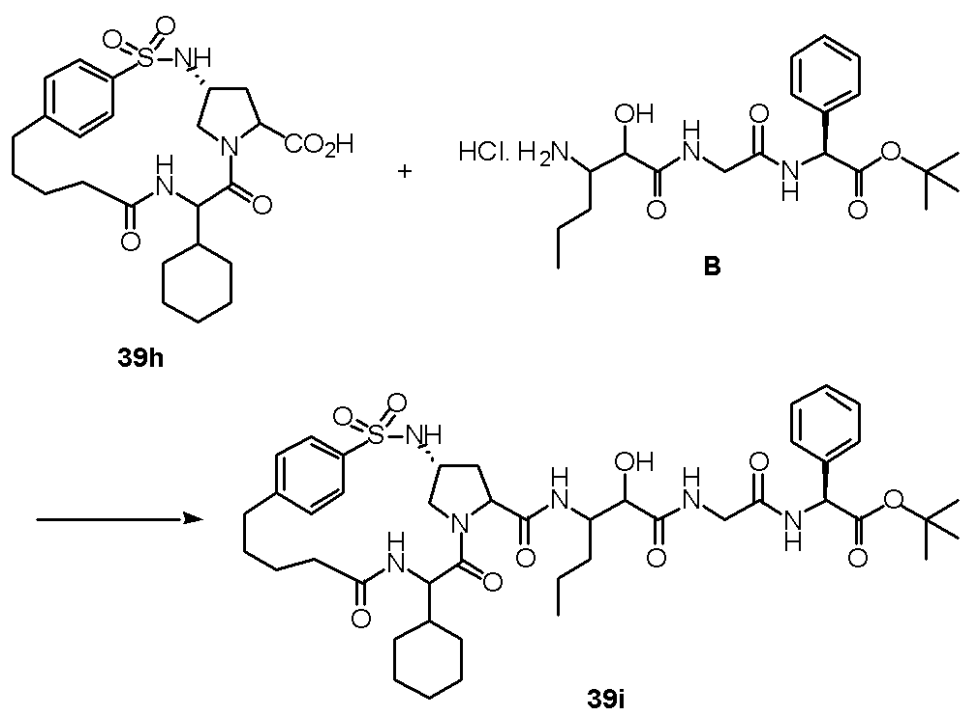
10

所望の生成物 39h を、定量的収率で実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。HRMS (FAB) $C_{24}H_{34}N_3O_6S (M+H)^+$ についての計算値：492.2168。実測値：492.2175。

【 0 2 8 0】

工程 I :

【化 3 0 1】



20

30

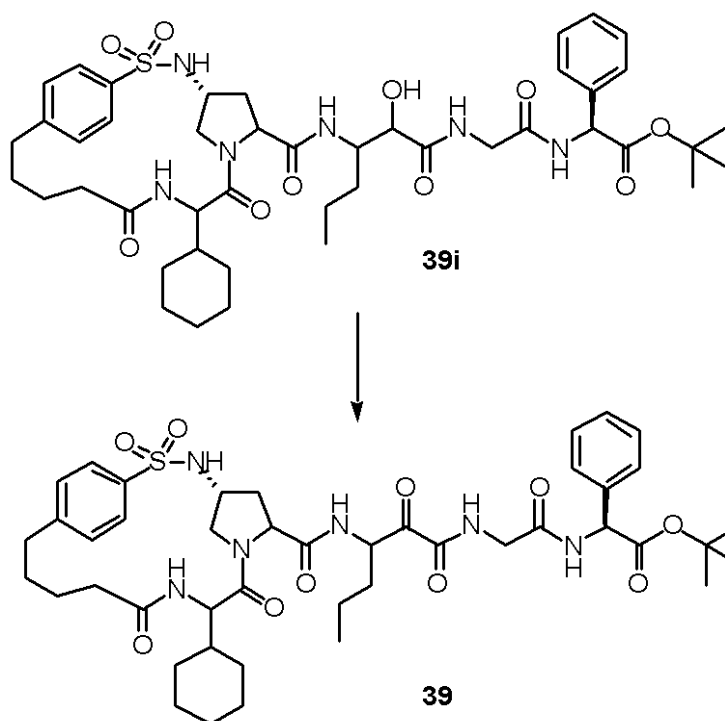
予想された生成物 39i を、収率 36% で実施例 2、工程 A について記載した方法により得た。この粗物質は、さらなる試験で使用するのに十分な純度であった。HRMS (FAB) $C_{44}H_{63}N_6O_{10}S (M+H)^+$ についての計算値：867.4326。実測値：867.4342。

40

【 0 2 8 1】

工程 J :

【化 3 0 2】



10

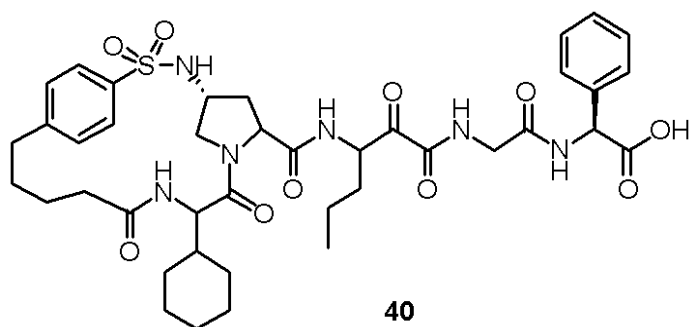
所望の生成物 39 を、実施例 2、工程 B について記載した酸化プロトコルにより得た。9
8 / 2 のジクロロメタン / MeOH を用いて残渣を精製して、ジアステレオマーの混合物
として収率 24 % で 39 を得た。HRMS (FAB) $C_{44}H_{61}N_6O_{10}S (M+H)^+$
+ についての計算値：865.4170。実測値：865.4181。

20

【0282】

実施例 40：化合物 40 の製造：

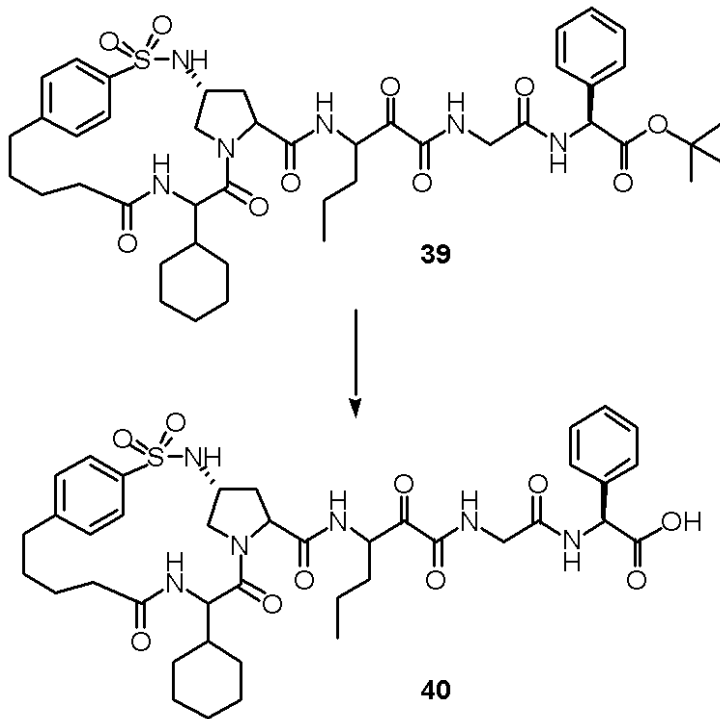
【化 303】



30

工程 A：

【化 304】



10

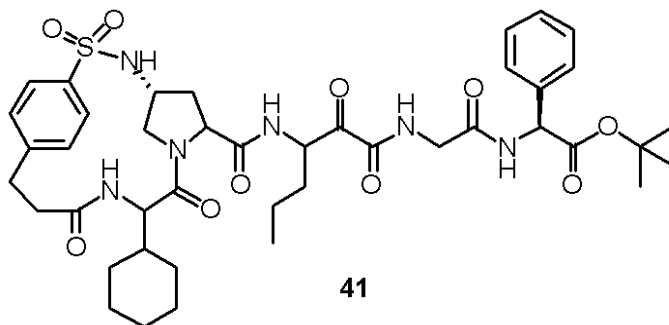
所望の生成物 40 を、実施例 3、工程 A について記載した手順により、収率 93% でジアステレオマーの混合物として得た。HRMS (FAB) $C_{40}H_{53}N_6O_{10}S (M+H)^+$ についての計算値：809.3544。実測値：809.3544。

20

【0283】

実施例 41：化合物 41 の製造：

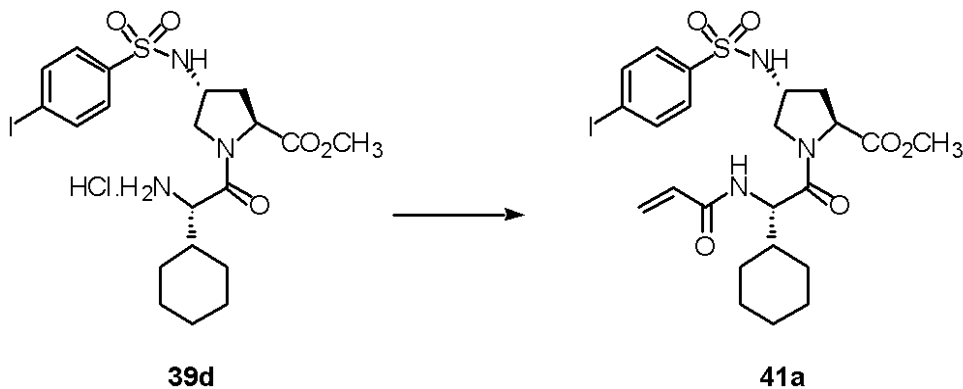
【化 305】



30

工程 A：

【化 306】



40

25 mL 添加漏斗に、ベンゼン (5 mL)、DMF (0.32 mL、4.1 mmol) および塩化チオニル (0.33 mL、4.5 mmol) を添加した。5 分後、2 つの層が現れた。下方の層を分離し、ジクロロメタン中のアクリル酸 (0.19 mL、2.8 mmol) の冷却 (0 ~ 5) 溶液にゆっくりと添加した。混合物をその温度で 10 分間維持した。次

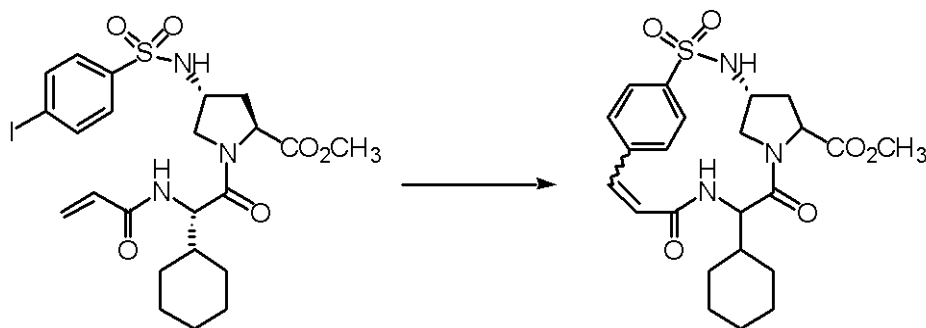
50

いで、トリエチルアミン (0.77 mL、5.5 mmol)、続いて 39d (1.13 g、2.1 mmol) を添加した。反応混合物を 5 時間にわたって雰囲気温度に温め、飽和 NaHCO_3 でクエンチングした。有機層を分離し、5% H_3PO_4 溶液およびブラインで洗浄した。ジクロロメタン層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。98/2 のジクロロメタン/MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、870 mg の 41a (収率 67%) を得た。HRMS (FAB) $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ についての計算値: 604.0978。実測値: 604.0964。

【0284】

工程 B:

【化307】



41a

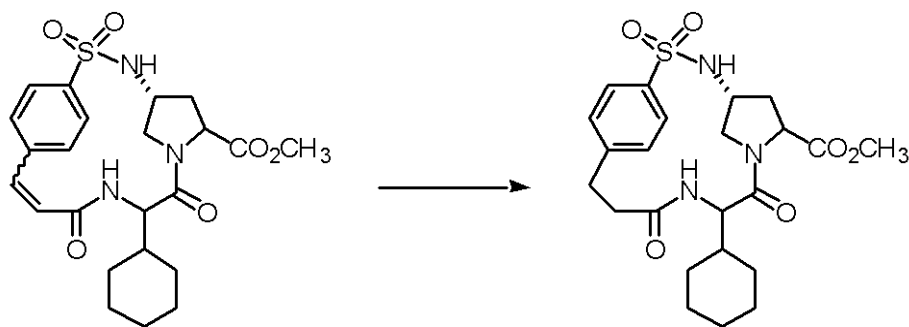
41b

所望の生成物 41b を、実施例 37、工程 F について記載した方法により得た。97/3 のジクロロメタン/MeOH を用いて残渣を精製して、収率 26% で 41b を得た。HRMS (FAB) $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺ についての計算値: 476.1855。実測値: 476.1858。

【0285】

工程 C:

【化308】



41b

41c

所望の生成物 41c を、収率 75% で実施例 1、工程 D について記載した水素化方法により得た。この物質は、さらなる試験で使用するのに十分な純度であった。

【0286】

工程 D:

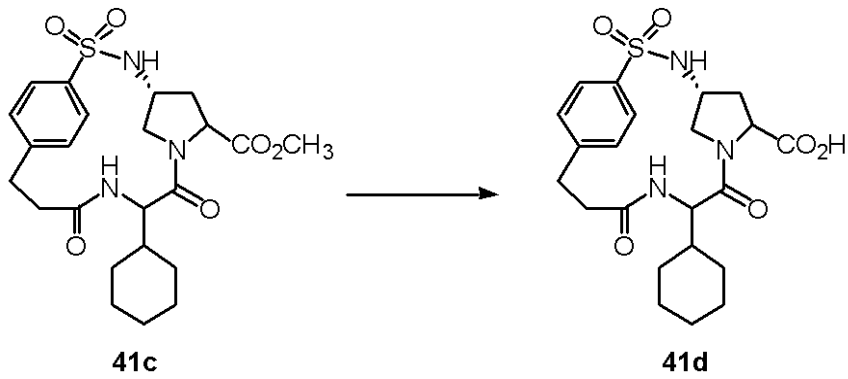
【化309】

10

20

30

40



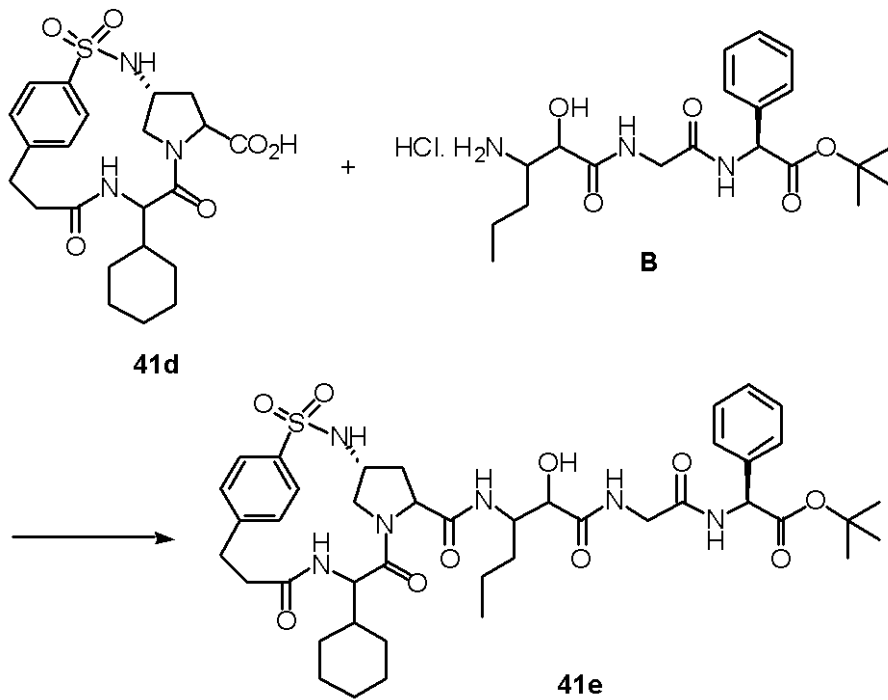
10

所望の生成物 41d を、実施例 1、工程 E について記載した方法により得た。粗物質を、精製せずに次の工程に使用した。

【0287】

工程 E :

【化310】



20

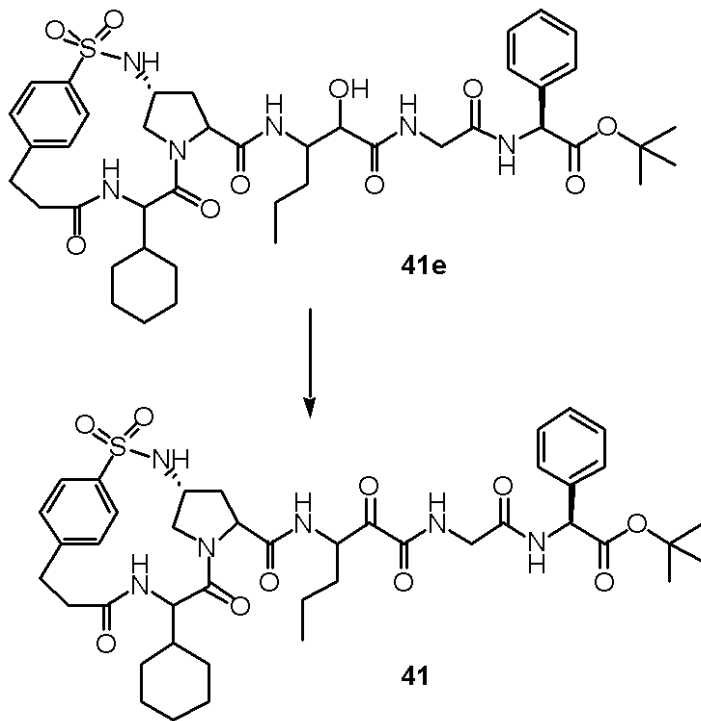
30

予想される生成物 41e を、収率 63% で実施例 2、工程 A について記載した方法により得た。粗物質は、さらなる試験で使用するのに十分な純度であった。

【0288】

工程 F :

【化311】



10

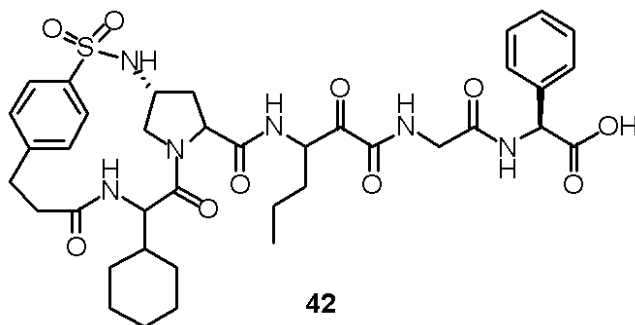
所望の物質 41 を、実施例 2、工程 B について記載した酸化プロトコルにより得た。98 / 2 ~ 95 / 5 のジクロロメタン / MeOH を用いて残渣を精製して、ジアステレオマーの混合物として収率 52 % で 41 を得た。

20

【0289】

実施例 42：化合物 42 の製造：

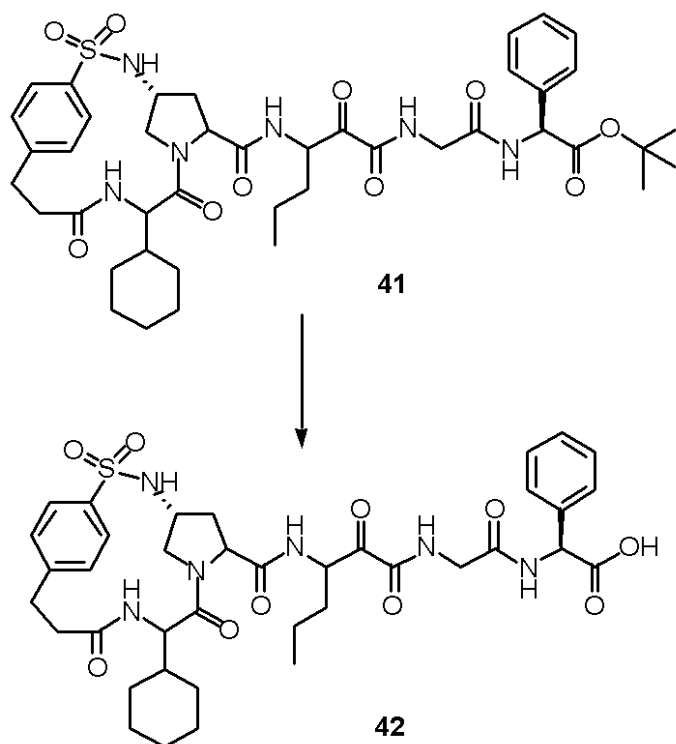
【化 312】



30

工程 A：

【化 313】

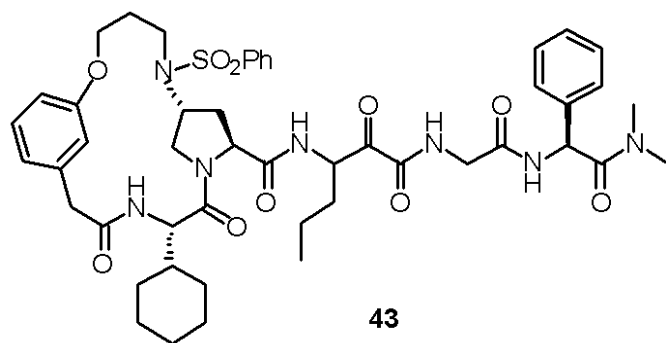


所望の物質 42 を、ジアステレオマーの混合物として定量的収率で実施例 3、工程 A について記載した手順により得た。HRMS (FAB) $C_{38}H_{49}N_6O_{10}S (M+H)^+$ についての計算値：781.3231。実測値：781.3233。

【0290】

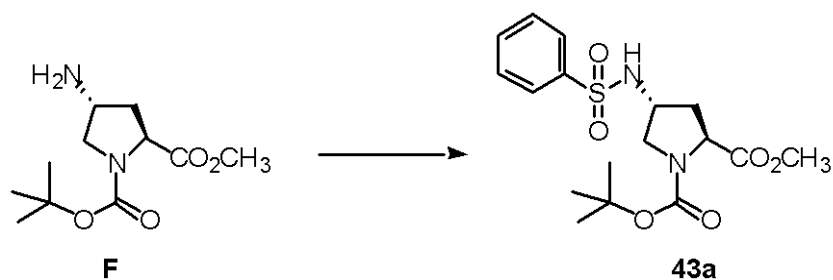
実施例 43：化合物 43 の製造：

【化 314】



工程 A：

【化 315】



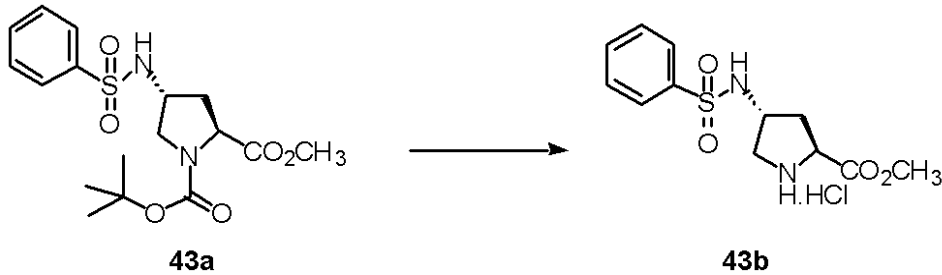
ジクロロメタン (50 mL) 中の F (5.4 g、22.1 mmol) の冷 (0) 溶液に、トリエチルアミン (6.8 mL、48.6 mmol)、DMAP (結晶数個) およびベンゼンスルホニルクロリド (3.29 g、24.1 mmol) を添加した。反応混合物を一晩冷蔵庫 (0 ~ 5) で放置した。反応混合物を飽和 $NaHCO_3$ および 10% クエン酸溶液

で洗浄した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。95/5 のジクロロメタン / EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、5.0 g (収率 59%) の 43a を得た。

【0291】

工程 B :

【化 3 1 6】



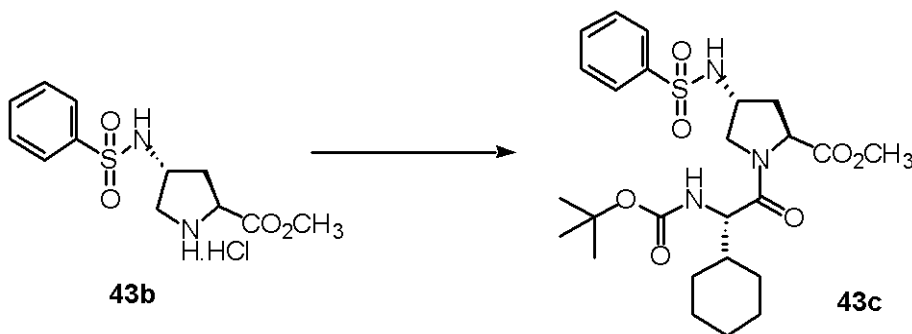
10

所望の生成物 43b を、実施例 1、工程 C について記載した方法により得た。粗物質を、精製せずに次の工程に使用した。

【0292】

工程 C :

【化 3 1 7】



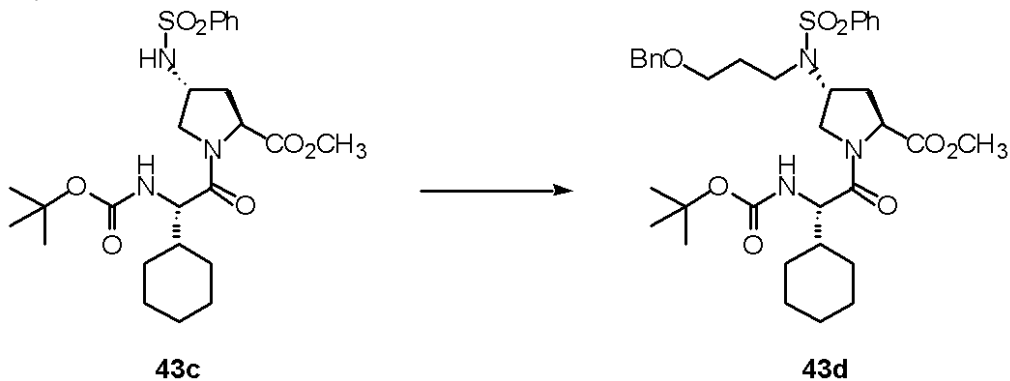
20

所望の生成物 43c を、実施例 1、工程 D について記載した方法により得た。99/1 のジクロロメタン / MeOH を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 60% で 43c を得た。

【0293】

工程 D :

【化 3 1 8】



40

ジクロロメタン (40 mL) 中の 43c (1.72 g、3.28 mmol) の冷 (0) 溶液中へ 20 ~ 30 分間アルゴンガスを吹き込んだ。ADDP (2.5 g、9.84 mmol)、次いでトリフェニルホスフィン (2.6 g、9.84 mmol) および 3-ベンジルオキシプロパノール (0.57 mL、3.61 mmol) を添加した。反応物を雰囲気温度に温め、2日間放置しておいた。反応混合物を濃縮し、Et₂O (50 mL) を添加した。沈澱した固体物質を濾過して除去した。この操作を 2 回反復して、副生成物の大部分を除

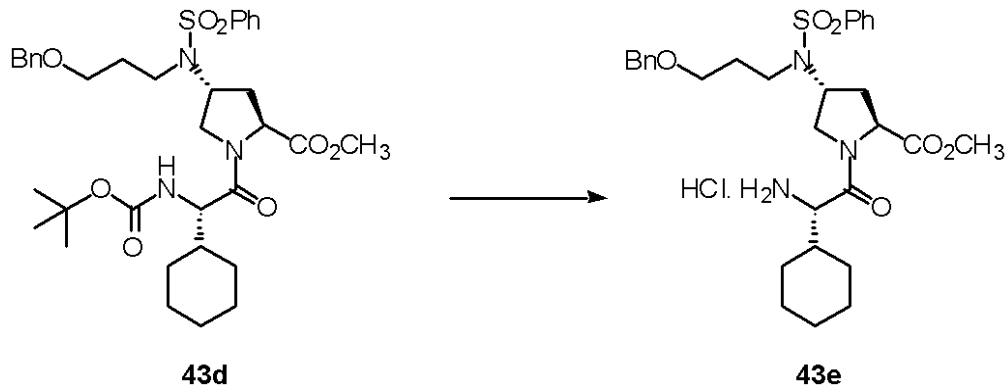
50

去した。濾液を濃縮し、90/10～85/15のジクロロメタン/EtOAcを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、330mgの43dを得た。回収された出発物質を、いくつかのトリフェニルホスフィンオキシドと一緒に再び上記条件に供して、さらに420mgの43dを得た。合した収率=34%。HRMS(FAB) $C_{35}H_{50}N_3O_8S(M+H)^+$ についての計算値: 672.3319。実測値: 672.3330。

【0294】

工程 E

【化319】

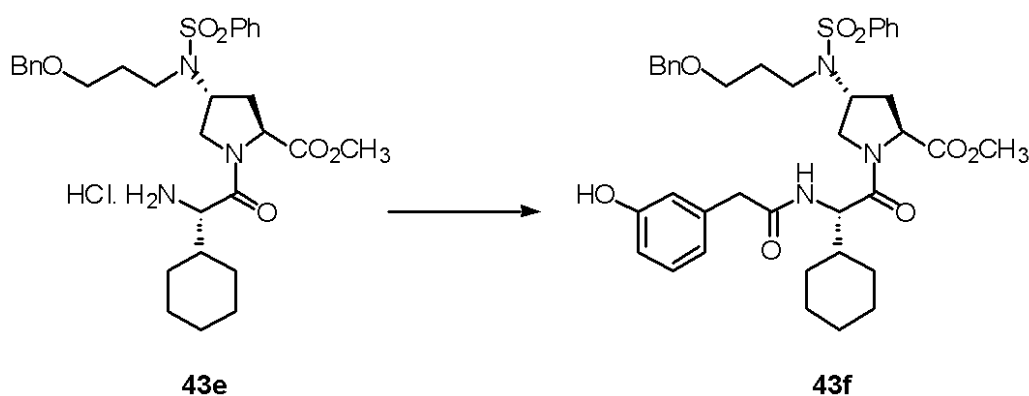


所望の生成物43eを、実施例1、工程Eについて記載した方法により得た。粗生成物を、次の工程に用いた。

【0295】

工程 F

【化320】



所望の化合物43fを、実施例1、工程Fについて記載したプロトコルにより製造した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製を、60/40～50/50のジクロロメタン/EtOAcにより実施し、定量的収率で43fを得た。HRMS(FAB) $C_{38}H_{48}N_3O_8S(M+H)^+$ についての計算値: 706.3162。実測値: 706.3157。

【0296】

工程 G

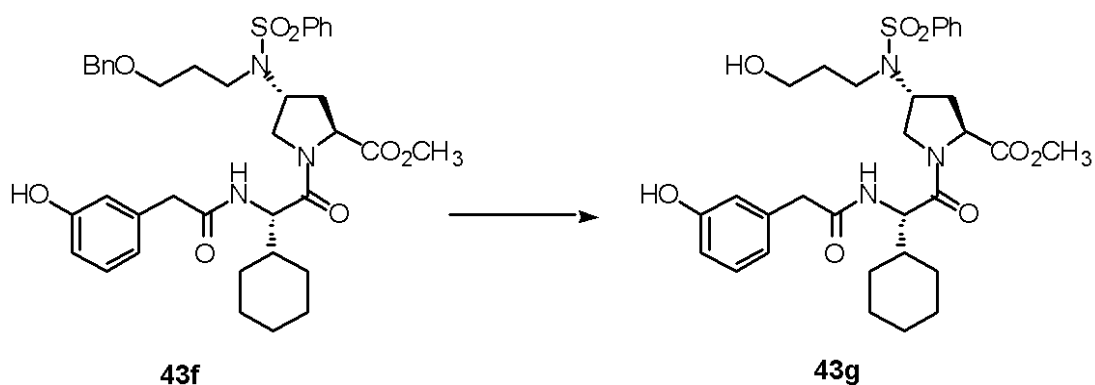
【化321】

10

20

30

40



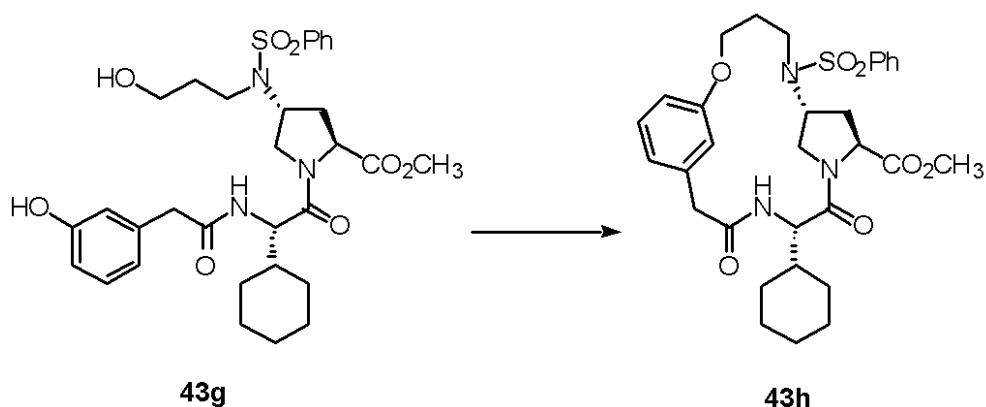
10

所望の生成物 43g を、実施例 1、工程 G について記載した手順により得た。この物質は、さらなる試験で使用するのに十分な純度であった。

【0297】

工程 H :

【化322】



20

所望の生成物 43h を、実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。反応完了後、溶媒を蒸発させた。Et₂O (50 mL) を加え、固体を濾過して除去した。濾液を濃縮し、Et₂O / EtOAc (50 mL / 50 mL) を添加した。沈澱した固体を濾過して除去し、濾液を濃縮した。85 / 15 ~ 80 / 20 のジクロロメタン / EtOAc を用

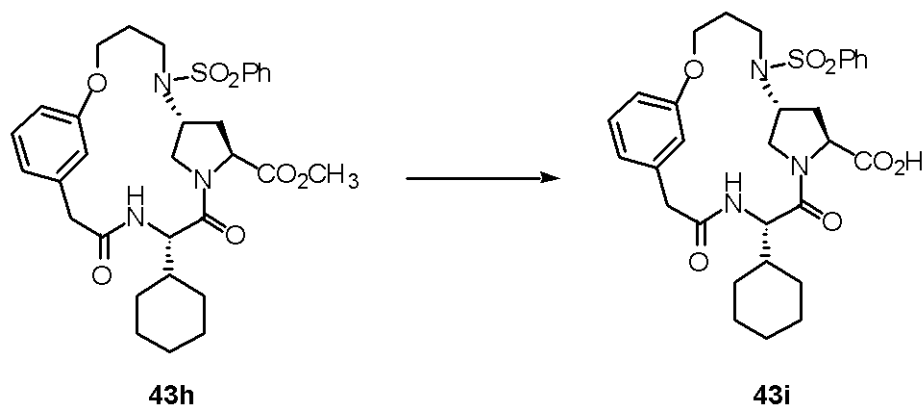
30

いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 20 % で純粋な 43h を得た。HRMS (FAB) C₃₁H₄₀N₃O₇S (M + H)⁺ についての計算値 : 598.2587。実測値 : 598.2581。

【0298】

工程 I

【化323】



40

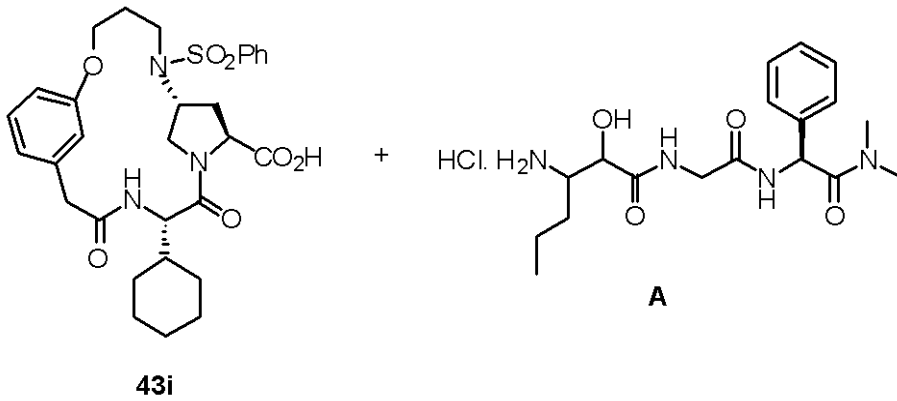
予想される生成物 43i を、収率 92 % で実施例 1、工程 I について記載した方法により得た。

【0299】

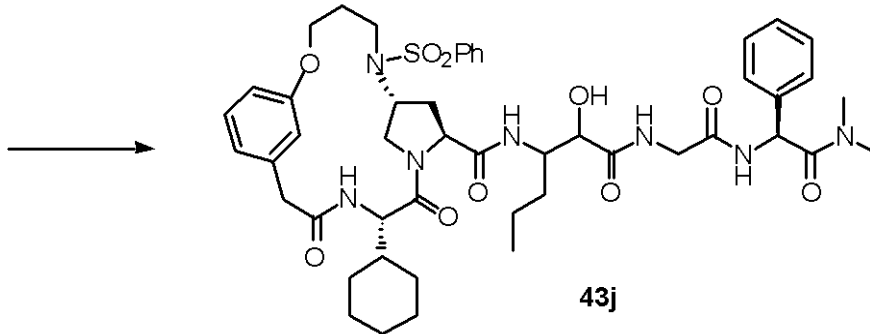
50

工程 J

【化 3 2 4】



10



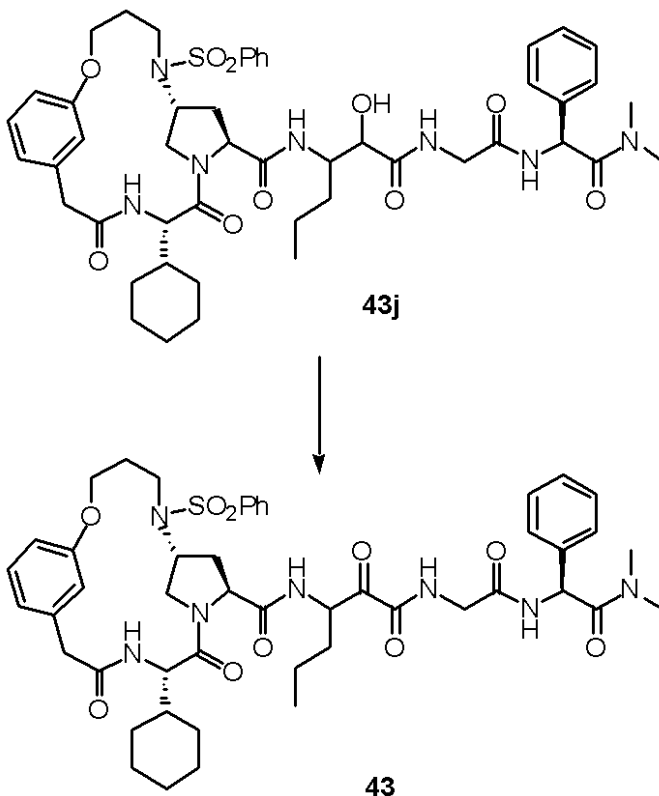
20

所望の物質 4 3 j を、実施例 1、工程 J について記載したように合成した。粗生成物は次へ用いるのに十分な純度を有していた。

【 0 3 0 0 】

工程 K

【化 3 2 5】



30

40

予想される生成物 4 3 を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た

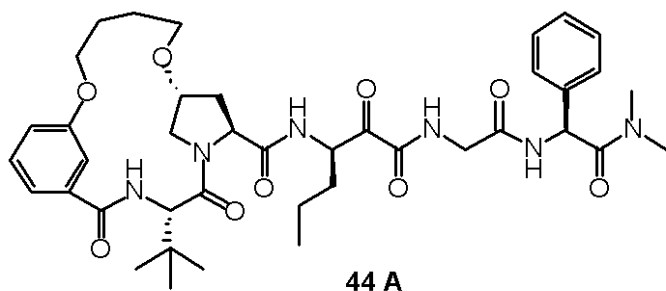
50

。 97/3 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマーの混合物として 43 を得た。合した収率 = 60% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{48}H_{62}N_7O_{10}S$ (M+H)⁺ についての計算値 : 928.4279。実測値 : 928.4290。

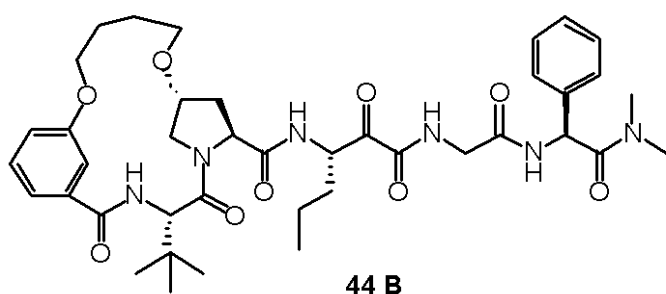
【0301】

実施例 44 : 化合物 44 の製造 :

【化 326】



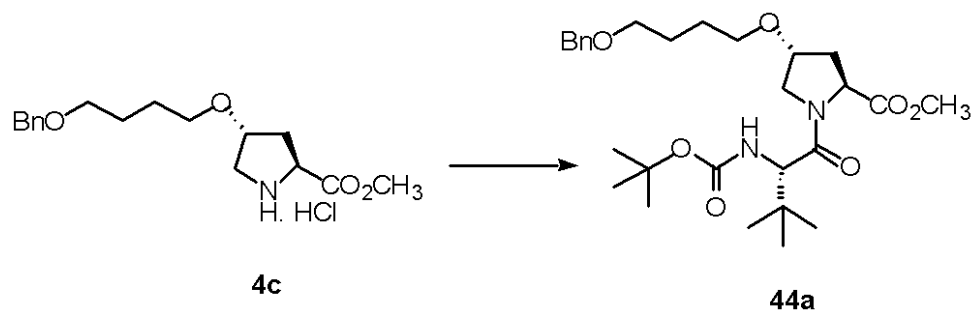
10



20

工程 A :

【化 327】



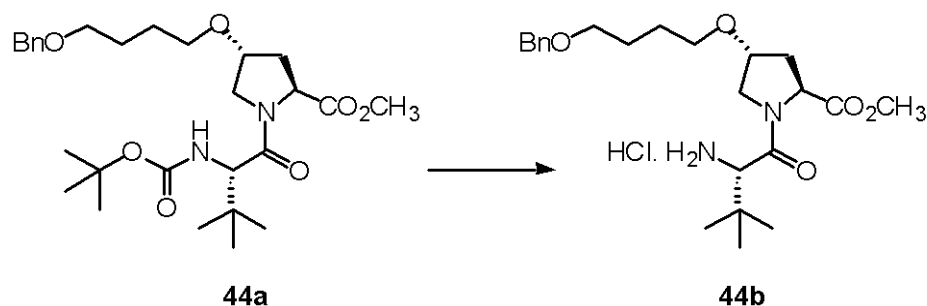
30

所望の生成物 44 a を、カップリングパートナーとして N - b o c - t e r t - プチルグリシンを用いて実施例 1、工程 D について記載した方法により得た。得られた物質は、次の工程に用いるのに十分な純度を有していた。

【0302】

工程 B

【化 328】



40

所望の生成物 44 b を、実施例 1、工程 E について記載した方法により得た。粗物質を、

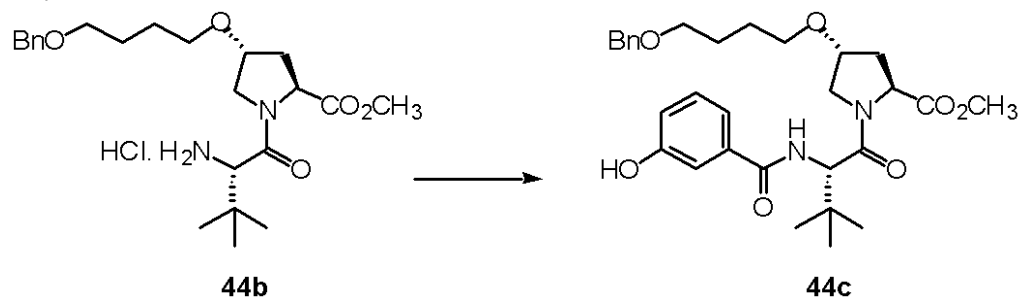
50

精製せずに以下に使用した。

【 0 3 0 3 】

工程 C

【 化 3 2 9 】



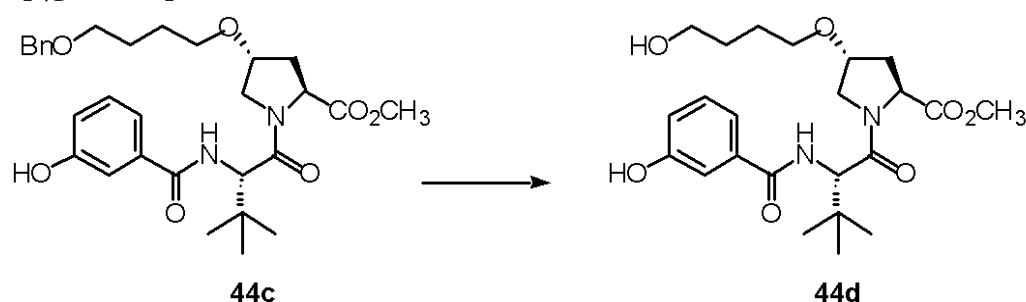
10

所望の生成物を、3 - ヒドロキシ安息香酸を用いて、実施例 1、工程 F について記載した方法により得た。この物質を、85 / 15 ~ 65 / 35 のジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 81 % で 44c を得た。

【 0 3 0 4 】

工程 D

【 化 3 3 0 】



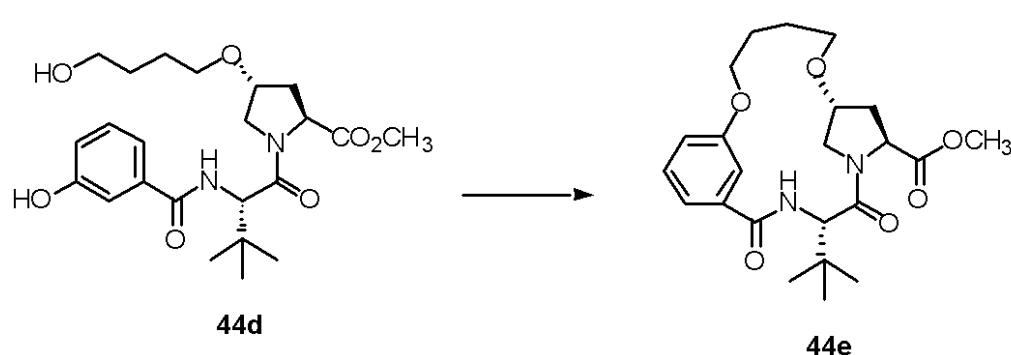
20

所望の生成物 44d を、実施例 1、工程 G について記載した方法により得た。得られた残渣は、さらなる操作に用いるのに十分な純度を有していた。

【 0 3 0 5 】

工程 E

【 化 3 3 1 】



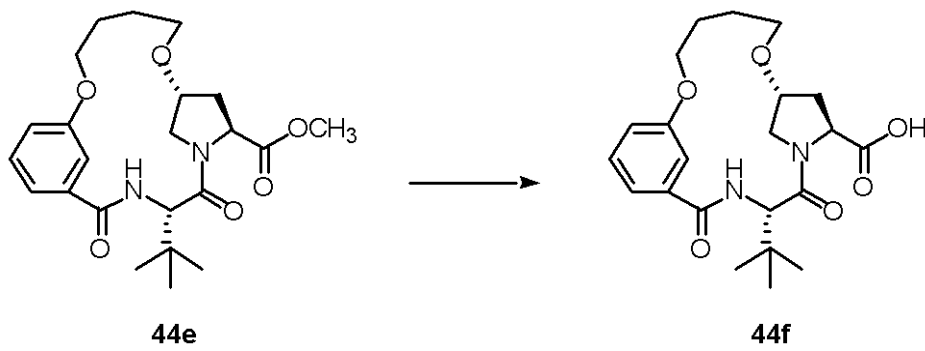
40

所望の生成物 44e を、実施例 1、工程 H について記載した方法により得た。濃縮後の粗残渣をヘキサン / EtOAc (1 / 1) 中に取り、固体物質を濾過して除去した。この操作を再び実施して、副生成物をいくつか除去した。80 / 20 のジクロロメタン / EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリフェニルホスフィンオキシドと一緒に 44e を得た。この混合物を次の工程に用いた。

【 0 3 0 6 】

工程 F

【 化 3 3 2 】

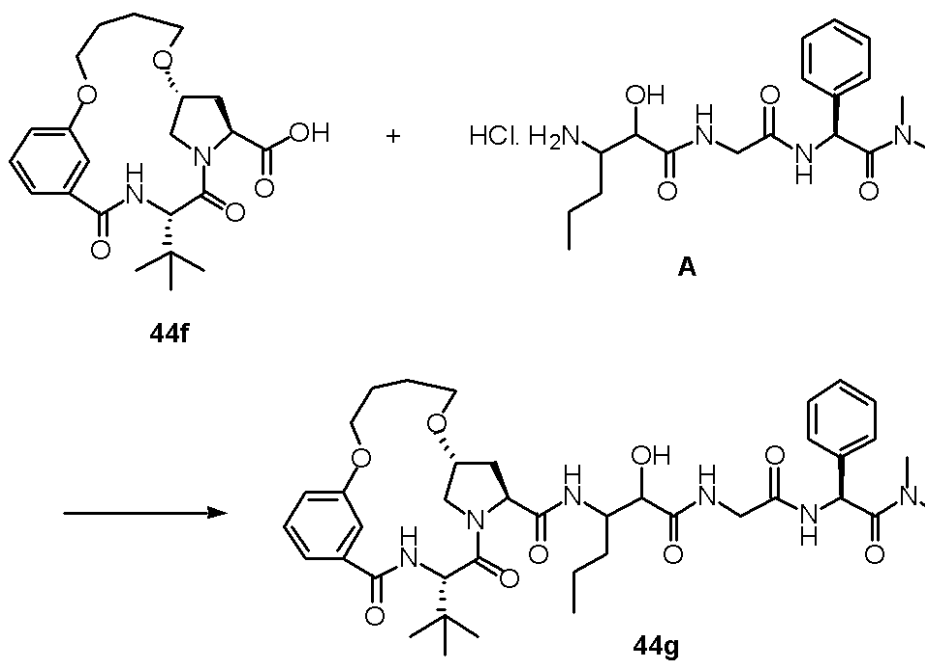


所望の生成物 44f を、実施例 1、工程 I について記載した方法により得た。44f の収率 (2 工程) = 11%。

【0307】

工程 G

【化 333】

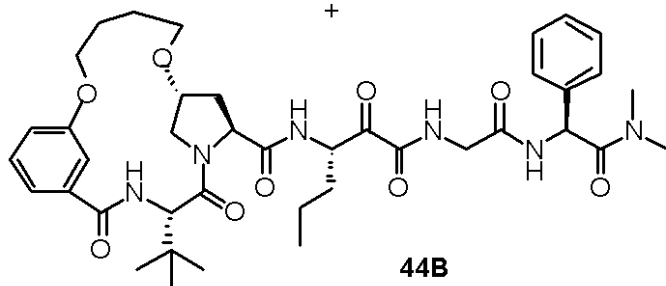
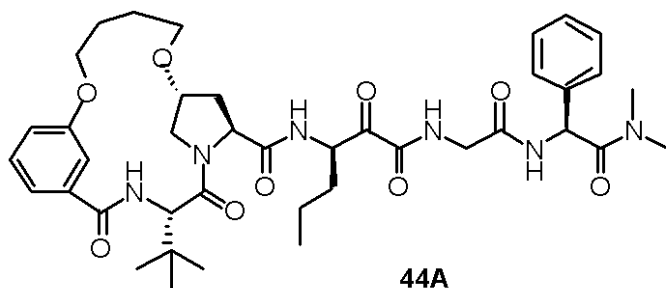
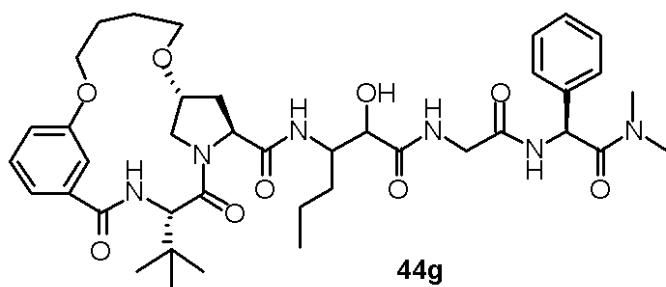


予想される生成物 44g を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られたこの物質を、次の工程に用いた。

【0308】

工程 H

【化 334】

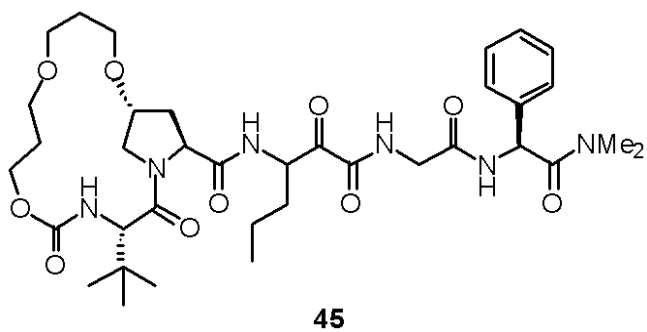


所望の生成物 4 4 A および 4 4 B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。9 7 / 3 ~ 9 6 / 4 のジクロロメタン / メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、等量の別々の異性体 4 4 A および 4 4 B を得た。合した収率 = 5 8 % (2 工程)。

【 0 3 0 9 】

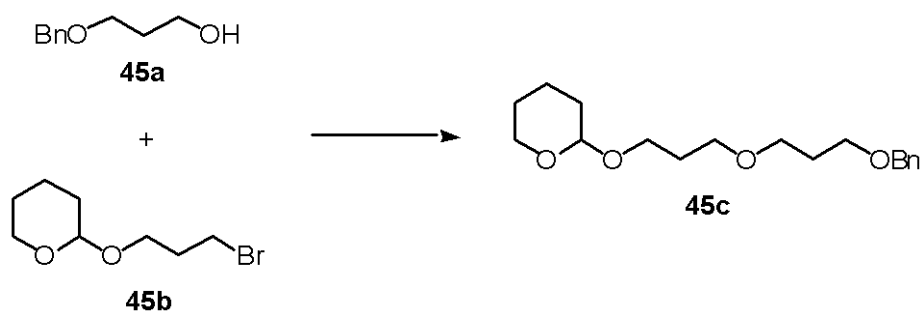
実施例 4 5 : 化合物 4 5 の製造 :

【 化 3 3 5 】



工程 A

【 化 3 3 6 】

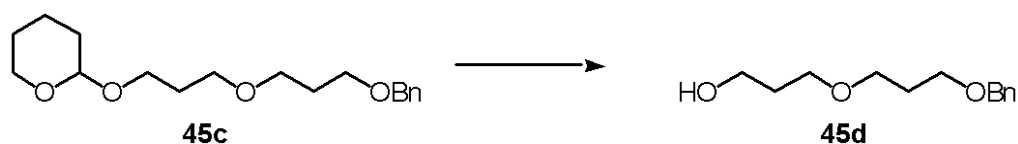


45bによる45aのアルキル化を、実施例1、工程Aについて記載した手順を用いて実施した。85/0/15~85/5/10のヘキサン/EtOAc/ジクロロメタンを用いて粗生成物を精製して、収率37%で45cを得た。HRMS(FAB)C₁₈H₂₉O₄(M+H)⁺についての計算値:309.2066。実測値:309.2060。

【0310】

工程B

【化337】

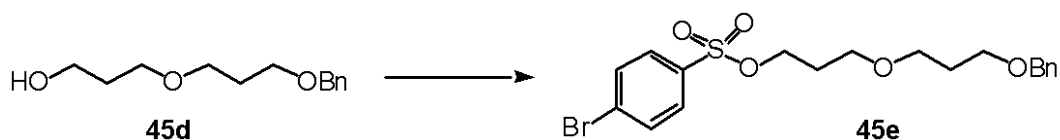


MeOH(30mL)中の45c(4.8g、15.5mmol)の溶液に、ピリジニウム p-トルエンスルホネート(780mg、3.1mmol)を加え、3時間還流させた。このとき、出発物質は全て消費された。反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、有機層を濃縮して、3.2gの45d(収率92%)を得た。この物質は、さらなる試験で使用するのに十分な純度を有していた。HRMS(FAB)C₁₃H₂₁O₃(M+H)⁺についての計算値:225.1491。実測値:225.1486。

【0311】

工程C

【化338】



所望の生成物45eを、出発物質として45dを用い、実施例10、工程Aについて記載した手順により得た。90/10ヘキサン/EtOAcを用いて粗生成物を精製して、収率70%で45eを得た。HRMS(FAB)C₁₉H₂₄O₅SBBr(M+H)⁺についての計算値:443.0528。実測値:443.0552。

【0312】

工程D

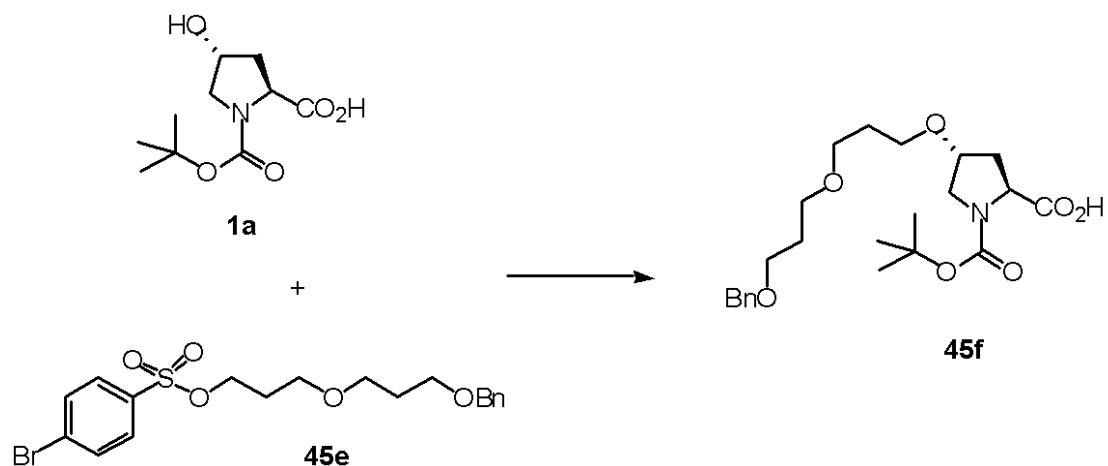
【化339】

10

20

30

40



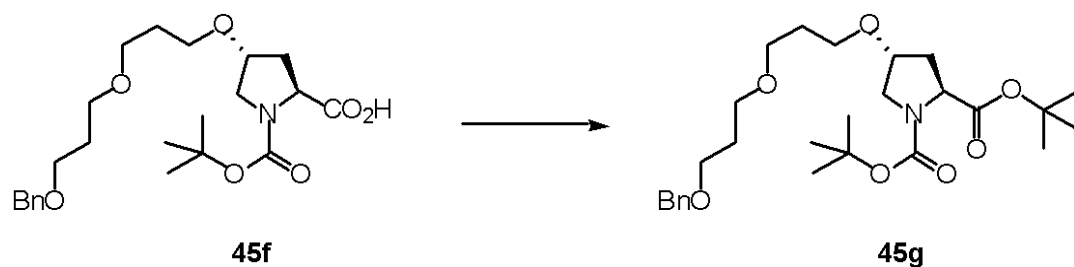
10

所望の生成物 45f を、出発物質として 45e を用い、実施例 1、工程 A について記載した手順により得た。粗生成物を、さらに精製せずに用いた。

【0313】

工程 E

【化340】



20

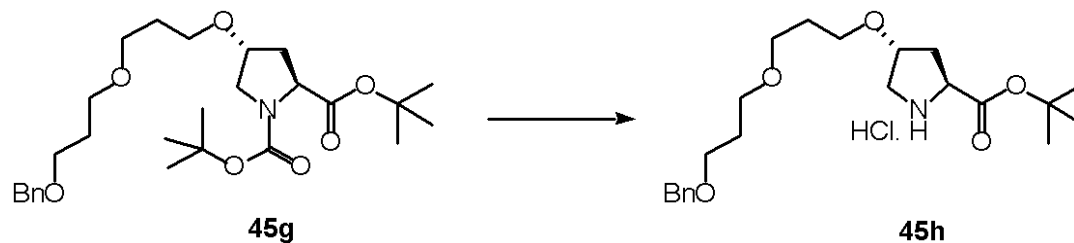
所望の生成物 45g を、出発物質として 45f を用い、実施例 18、工程 B について記載した手順により得た。90/10 のジクロロメタン/EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 61% (2 工程) で 45g を得た。HRMS (FAB) $C_{27}H_{44}NO_7$ ($M+H$)⁺ についての計算値: 494.3118。実測値: 494.3107。

【0314】

30

工程 F

【化341】



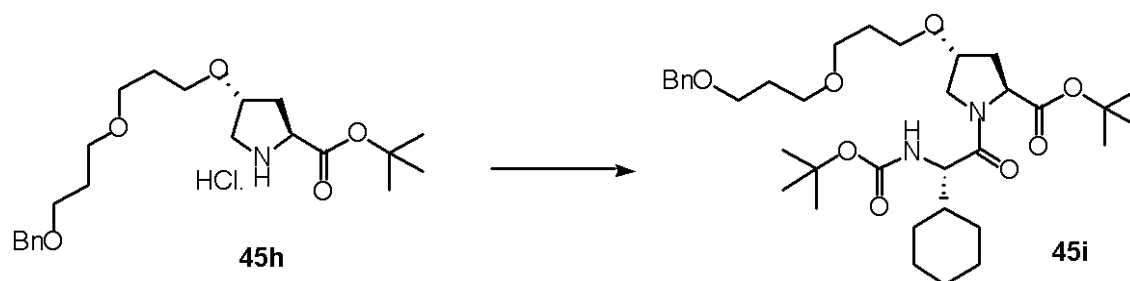
所望の化合物 45h を、実施例 1、工程 C について記載したプロトコルにより製造した。この物質を以下に用いた。

40

【0315】

工程 G

【化342】

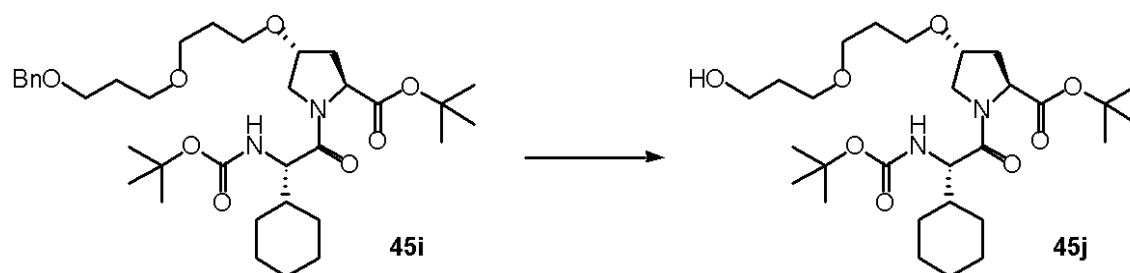


所望の生成物 45 i を、実施例 1、工程 D について記載した手順により得た。90 / 10 ~ 85 / 15 のジクロロメタン / EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 41 % で 45 i を得た。

【0316】

工程 H

【化343】

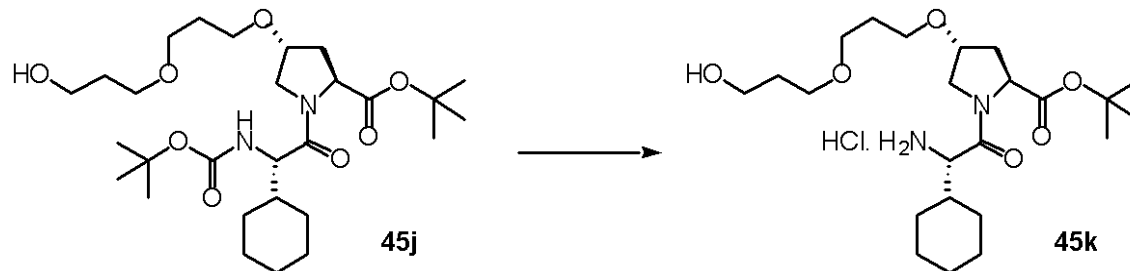


所望の生成物 45 j を、実施例 1、工程 G について上記した水素化プロトコルにより得る。

【0317】

工程 I

【化344】

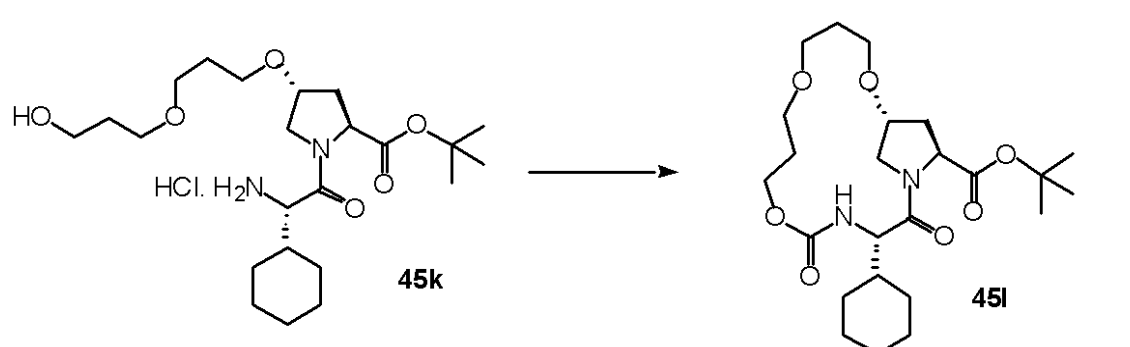


所望の生成物 45 k を、実施例 1、工程 C について上記した手順により得る。

【0318】

工程 J

【化345】



ジクロロメタン中の 45 k の冷 (0) 溶液に、トリエチルアミン、次いでカルボニルジ

10

20

30

40

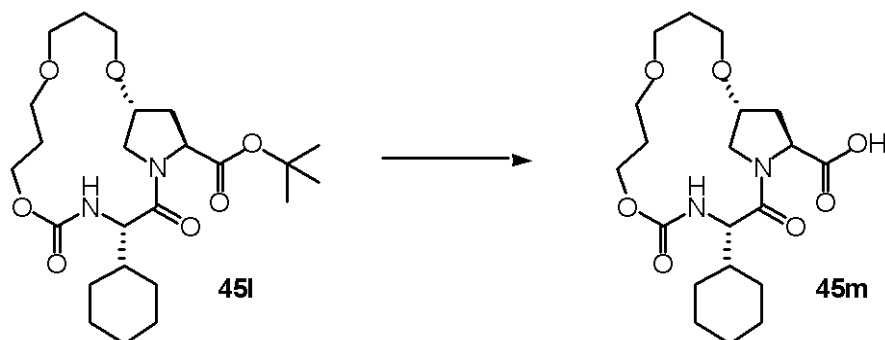
50

イミダゾールを添加する。一晩雰囲気温度にゆっくりと温めると、所望の生成物 45 l が得られると予測される。慣用的フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いてこの生成物を精製して、純粋な 45 l を得ることができる。

【 0 3 1 9 】

工程 K

【 化 3 4 6 】



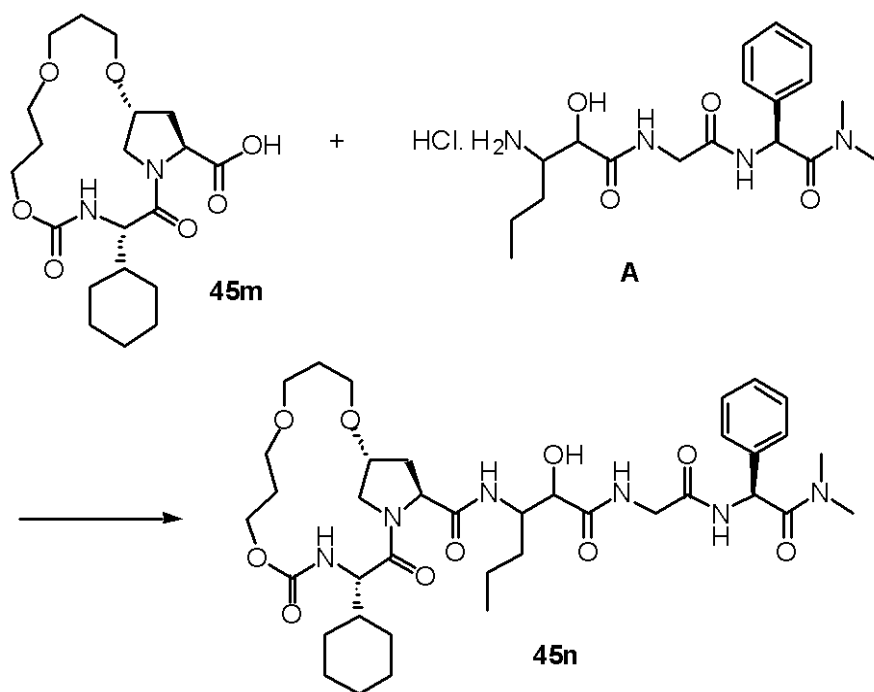
10

所望の生成物 45 m を、実施例 3、工程 A について上記した方法により得る。

【 0 3 2 0 】

工程 L

【 化 3 4 7 】



20

30

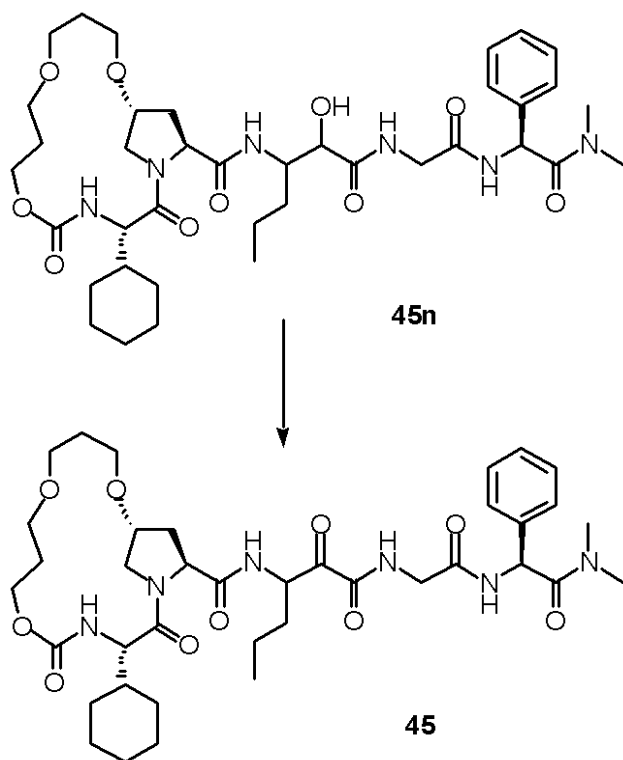
予想される生成物 45 n を、実施例 1、工程 J について上記したように合成する。

【 0 3 2 1 】

工程 M

【 化 3 4 8 】

40

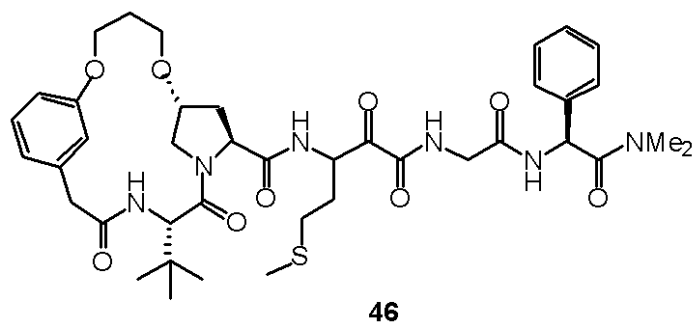


所望の生成物 45 を、実施例 1 工程 K について上記した酸化プロトコルにより得る。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 45 を得る。

【0322】

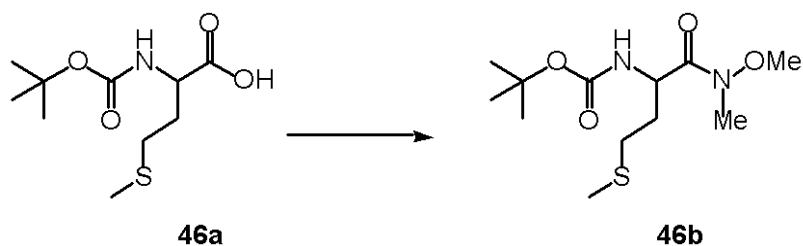
実施例 46：化合物 46 の製造：

【化 349】



工程 A

【化 350】



ジクロロメタン (100 mL) 中の 46a (10.0 g、42.9 mmol) の溶液に、BOP (22.75 g、51.5 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。次いで N, O-ジメチルヒドロキシシルアミンヒドロクロリド (4.18 g、42.9 mmol)、次にトリエチルアミン (18.1 mL、128.7 mmol) を添加した。反応混合物を雰囲気温度で 3 時間攪拌し、次いで 3 N の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。粗物質 46b を、精製せずに以下の工程で使用した。

10

20

30

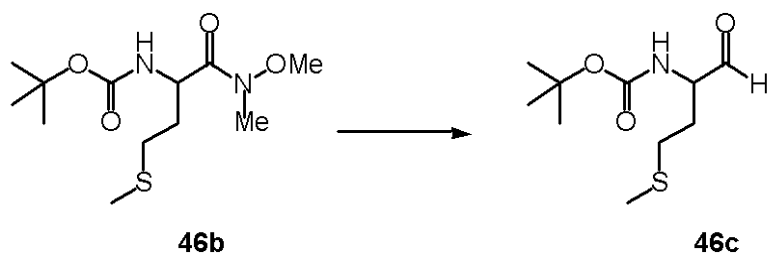
40

50

【 0 3 2 3 】

工程 B

【 化 3 5 1 】



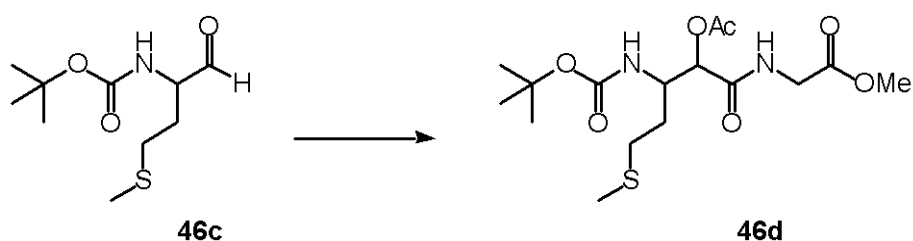
10

THF (60 mL) 中の 46b の冷 (0) 溶液に、窒素雰囲気下 LAH (THF 中 1 M、50 mL、50 mmol) の溶液を添加した。その温度で 30 分間反応物を維持した。10%リン酸水素カリウム水溶液 (30 mL) をゆっくり添加することにより、反応混合物をクエンチングした。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。有機層を合し、3 N の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。EtOAc 層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。10/90 ~ 30/70 の EtOAc / ジクロロメタンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、4.2 g の 46c (収率 45% - 2 工程) を得た。HRMS (FAB) C₁₀H₂₀NO₃S (M + H)⁺ についての計算値: 234.1164。実測値: 234.1168。

【 0 3 2 4 】

工程 C

【 化 3 5 2 】



20

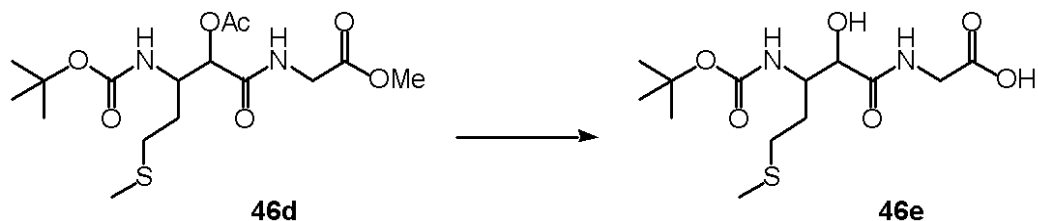
ジクロロメタン中の 46c (4.2 g、19.4 mmol) の冷 (-15) 溶液に、酢酸 (2.14 mL、38.8 mmol)、次いでメチルイソシアノアセテート (1.76 mL、19.4 mmol) を添加した。反応混合物を室温に温め、16 時間放置した。反応物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインおよび水で洗浄した。有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮した。30/70 の EtOAc / ジクロロメタンを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 92% で白色固体として純粋な 46d (6.5 g) を得た。HRMS (FAB) C₁₆H₂₉N₂O₇S (M + H)⁺ についての計算値: 393.1695。実測値: 393.1692。

30

【 0 3 2 5 】

工程 D

【 化 3 5 3 】



40

MeOH (30 mL) 中の 46d (6.5 g、16.6 mmol) の溶液に、水 (30 mL) 中の水酸化リチウム (1.19 g、50 mmol) の溶液を添加した。45 分後、反応混合物を濃縮した。酸性 pH (3) となるまでクエン酸水溶液を加え、生成物を EtOAc 中へ抽出した。有機層を濃縮して、酸 46e (5.6 g、収率 90%) を得た。HRM

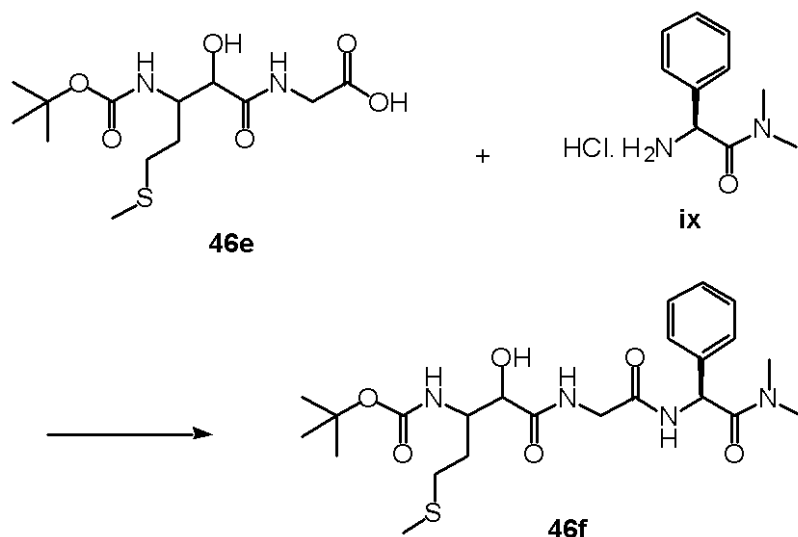
50

$S(FAB)C_{13}H_{25}N_2O_6S(M+H)^+$ についての計算値：337.1433。
 実測値：337.1430。

【0326】

工程 E

【化354】



10

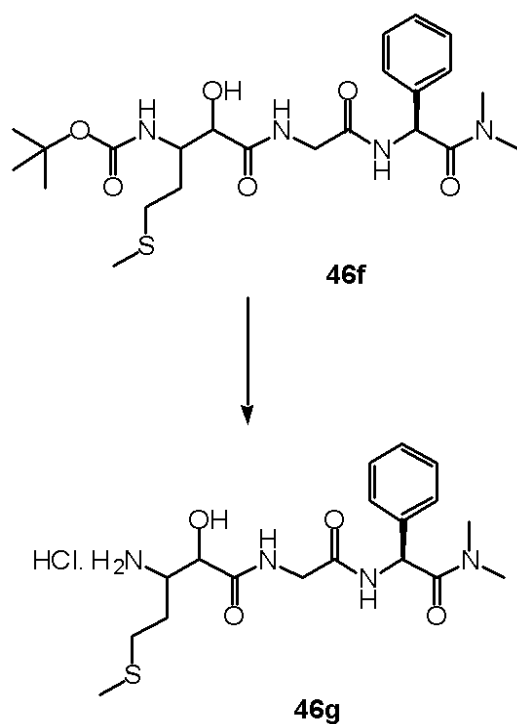
20

所望の生成物 46f を、中間体 A、工程 3 について記載した方法により得た。NH₃MeOH / ジクロロメタン中の 20 / 0 / 80 ~ 50 / 5 / 45 の EtOAc / を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、3.0 g の 46f (51%) を得た。HRMS(FAB) $C_{23}H_{37}N_4O_6S(M+H)^+$ についての計算値：497.2434。実測値：497.2439。

【0327】

工程 F

【化355】



30

40

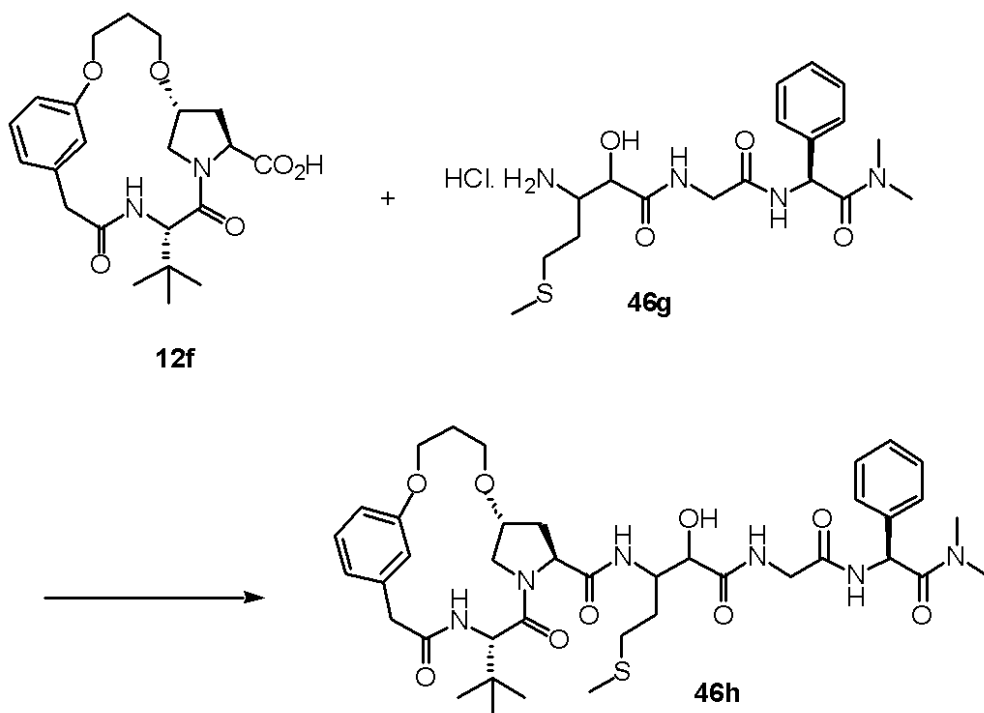
所望の化合物 46g を、中間体 A、工程 4 について記載したプロトコルにより製造した。この物質をさらなる試験に用いた。

【0328】

50

工程 G

【化 3 5 6】



10

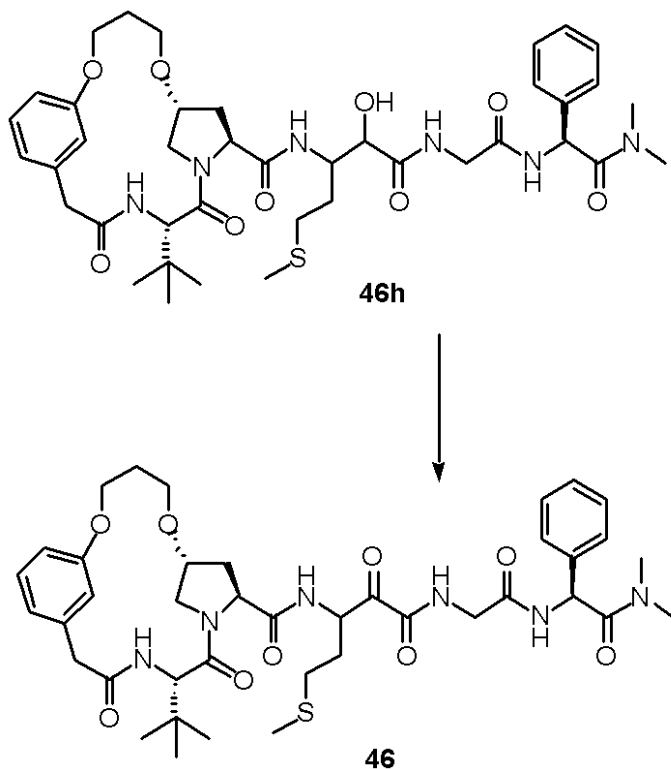
20

所望の生成物 46h を、実施例 1、工程 J について記載した手順により得た。粗物質は、さらなる操作に十分な純度を有していた。HRMS (FAB) $C_{40}H_{57}N_6O_9S (M + H)^+$ についての計算値：797.3908。実測値：797.3896。

【0329】

工程 H

【化 3 5 7】



30

40

所望の生成物 46 を、実施例 10、工程 J について上記した酸化プロトコルにより得た。反応が完了するのに 4 日間を要した。98/2 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 回) および分取 TLC により残渣を精製して、収率

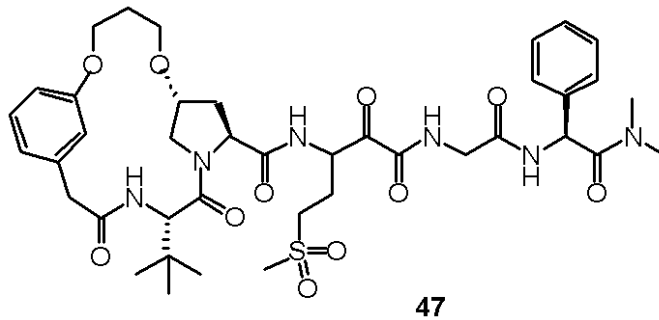
50

12% (2工程) でジアステレオマーの混合物として46を得た。HRMS(FAB) $C_{40}H_{55}N_6O_9S$ (M+H)⁺ についての計算値: 795.3751。実測値: 795.3761。

【0330】

実施例47: 化合物47の製造:

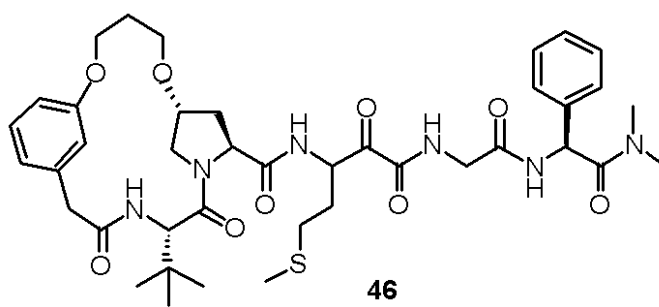
【化358】



10

工程A

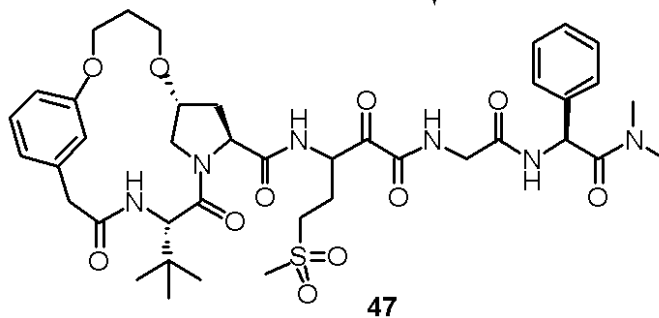
【化359】



20



30



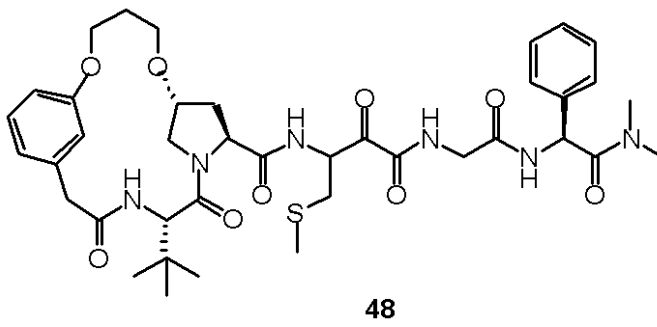
所望の生成物47を、実施例11、工程Aについて上記した酸化プロトコルにより得る。

40

【0331】

実施例48: 化合物48の製造

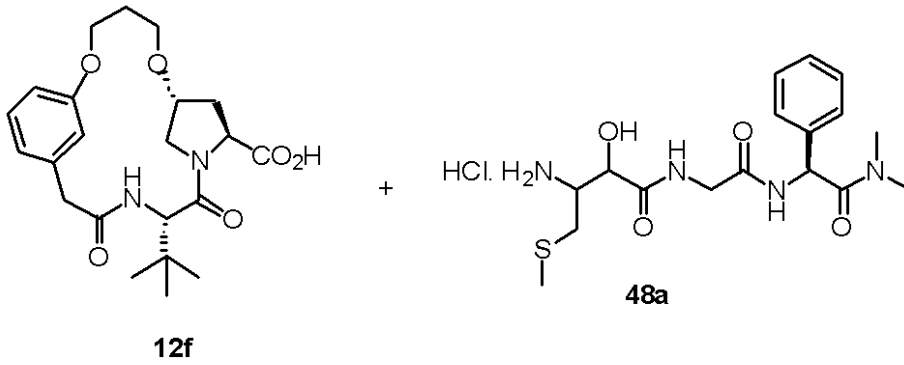
【化360】



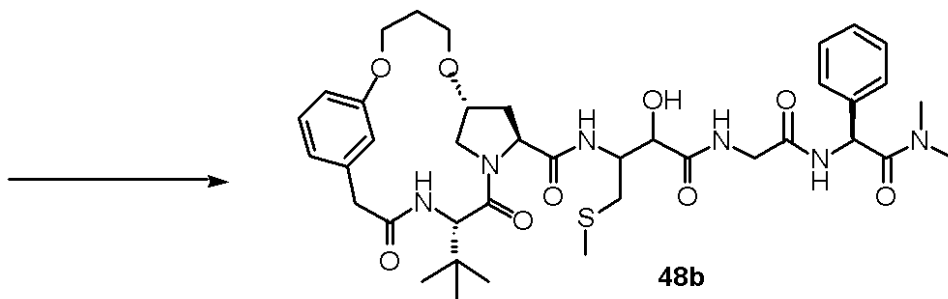
工程 A

10

【化 3 6 1】



20



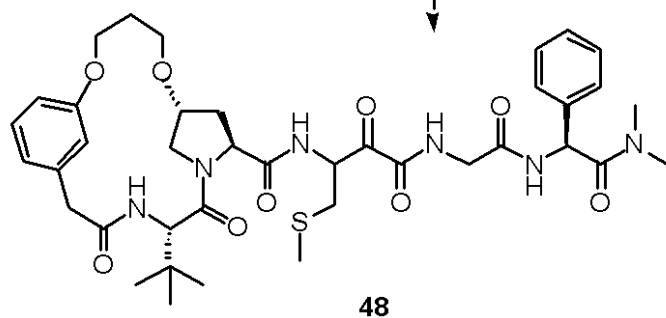
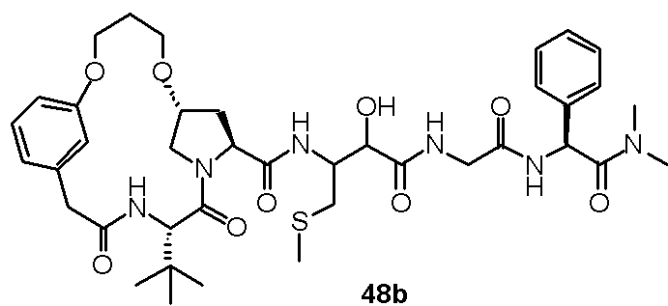
30

所望の生成物 48b を、実施例 1、工程 J について記載した手順により得た。粗物質は、さらなる操作に十分な純度を有していた。（注：前駆体 48a を、46g について記載した類似の手順により市販の N-boc-S-メチルシステインから得た）。

【0332】

工程 B

【化 3 6 2】

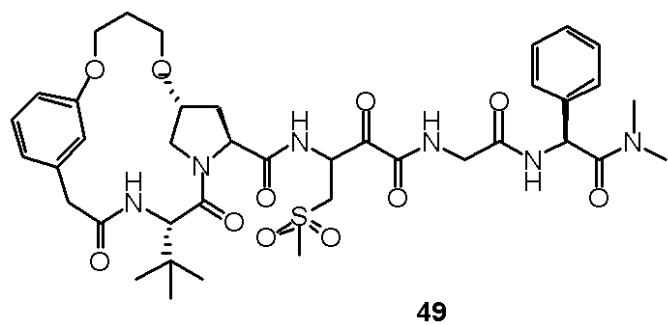


所望の生成物 48 を、実施例 10、工程 J について上記した酸化プロトコルにより得た。
98/2 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、収率 21% (2 工程) でジアステレオマーの混合物として 48 を得た。

【0333】

実施例 49：化合物 49 の製造：

【化 363】



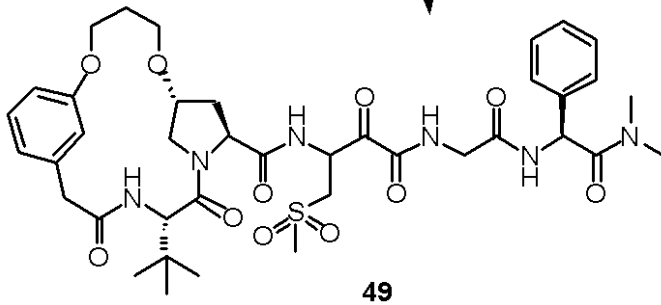
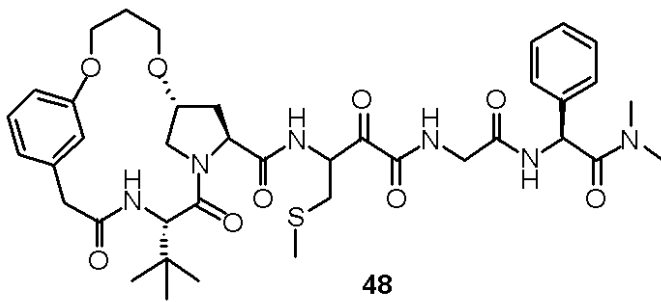
工程 A

【化 364】

10

20

30

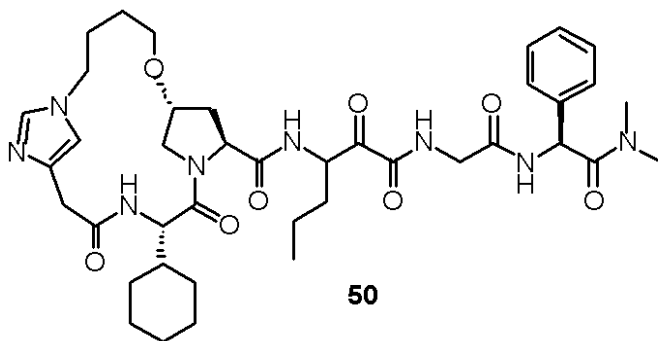


所望の生成物 49 を、実施例 11、工程 A について上記した酸化プロトコルにより得る。

【 0 3 3 4 】

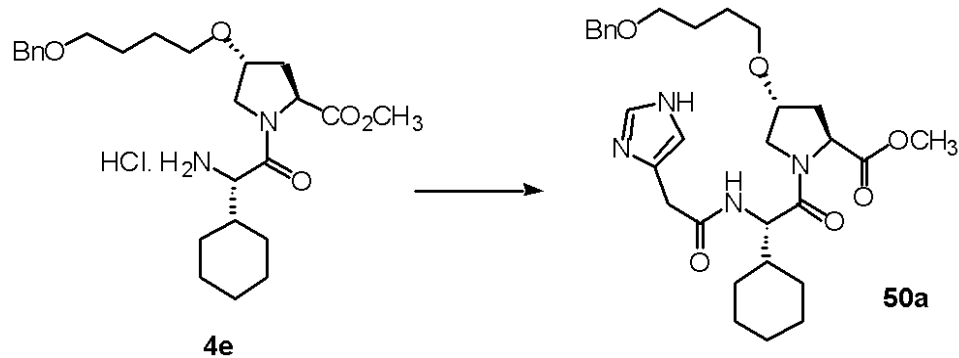
実施例 50：化合物 50 の製造：

【 化 3 6 5 】



工程 A

【 化 3 6 6 】

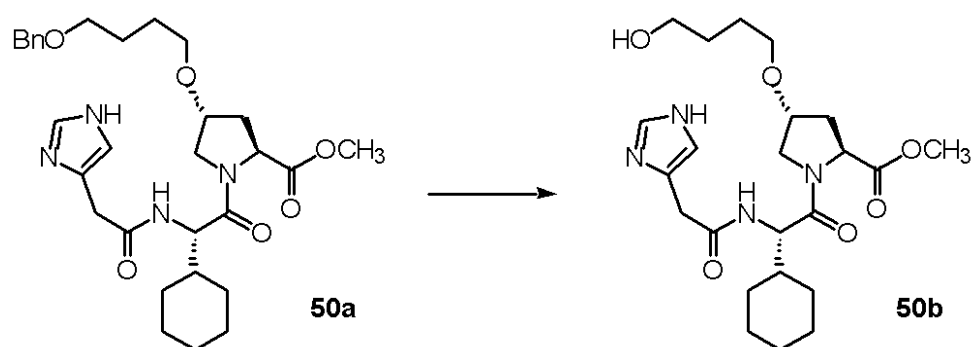


所望の生成物 50 a を、カップリングパートナーとしてイミダゾール - 4 - 酢酸を用いて、実施例 1、工程 F について記載した方法により得る。

【 0 3 3 5 】

工程 B

【化 3 6 7】



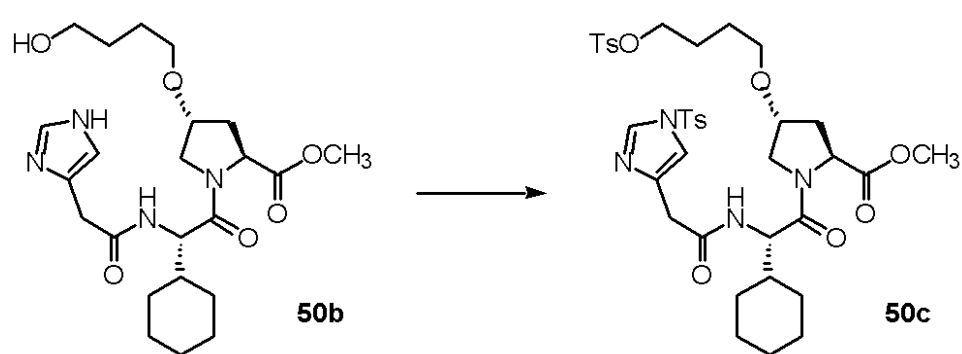
10

所望の生成物 5 0 b を、実施例 1、工程 G について記載した方法により得る。

【 0 3 3 6】

工程 C

【化 3 6 8】



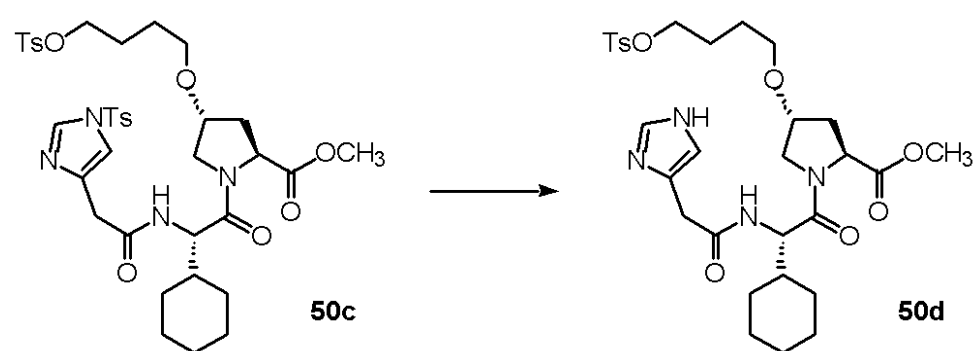
20

所望の生成物 5 0 c を、出発物質として p - トルエンスルホニルクロリドを用いて、実施例 1 0、工程 A について記載した方法により得る。

【 0 3 3 7】

工程 D

【化 3 6 9】



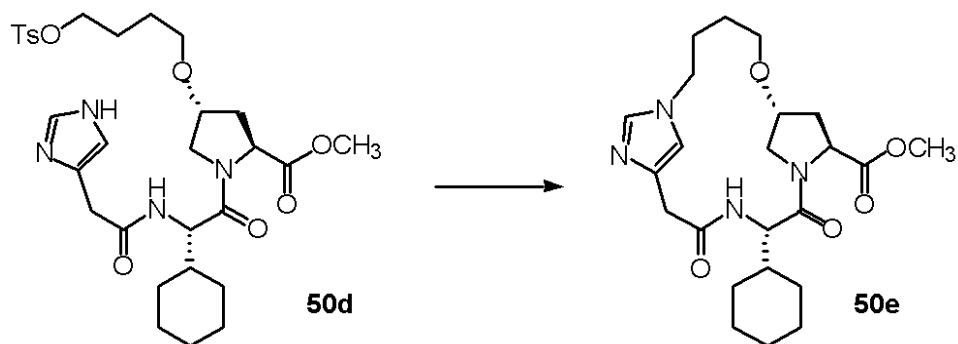
40

所望の生成物 5 0 d を、数時間にわたって雰囲気温度で 5 0 c を T H F 中の H O B t で処理することにより得る。

【 0 3 3 8】

工程 E

【化 3 7 0】



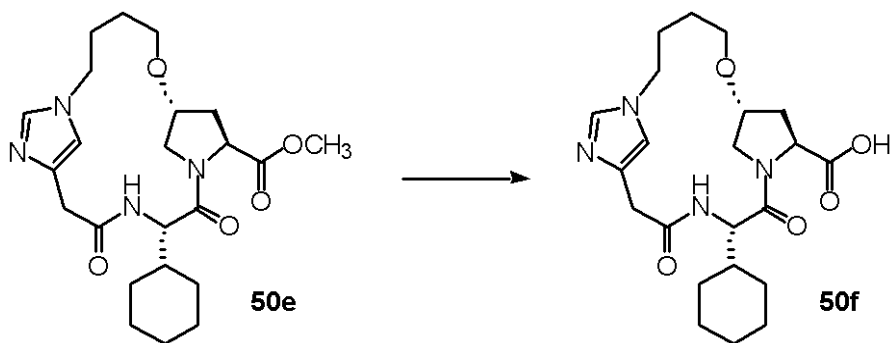
10

予想される生成物 **50e** を、数時間にわたって **50** で **50d** を炭酸ナトリウム、およびアセトン中のヨウ化ナトリウムとともに加熱することにより合成する。生成物を、慣用的フラッシュクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0339】

工程 F

【化371】



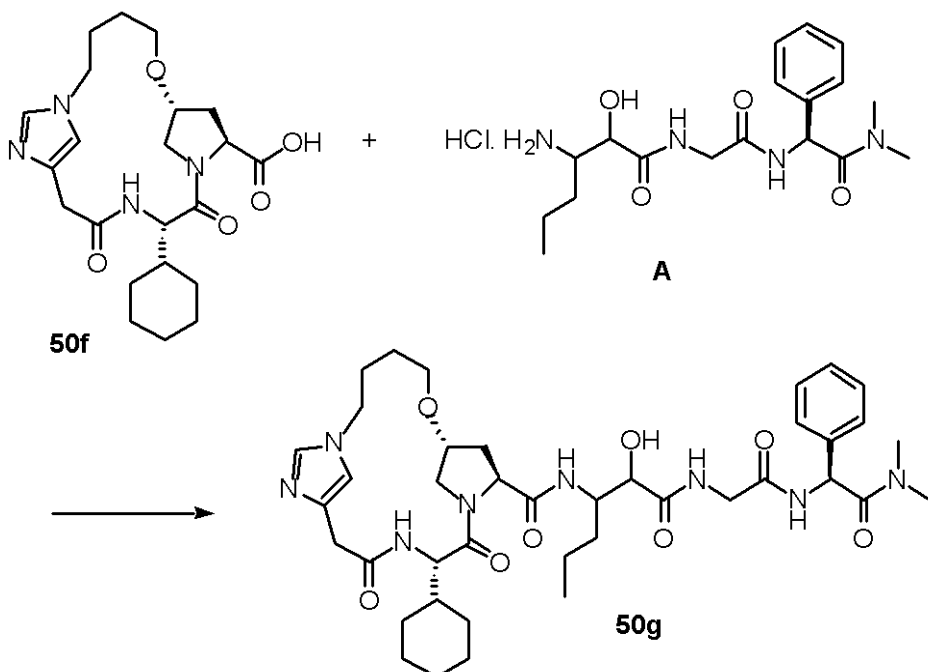
20

所望の生成物 **50f** を、実施例 1、工程 I について上記した加水分解プロトコルにより得る。

【0340】

工程 G

【化372】



40

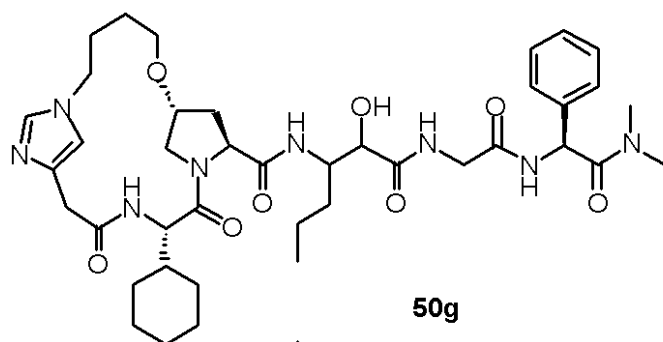
予想される生成物 **50g** を、実施例 1、工程 J について上記したように合成する。

50

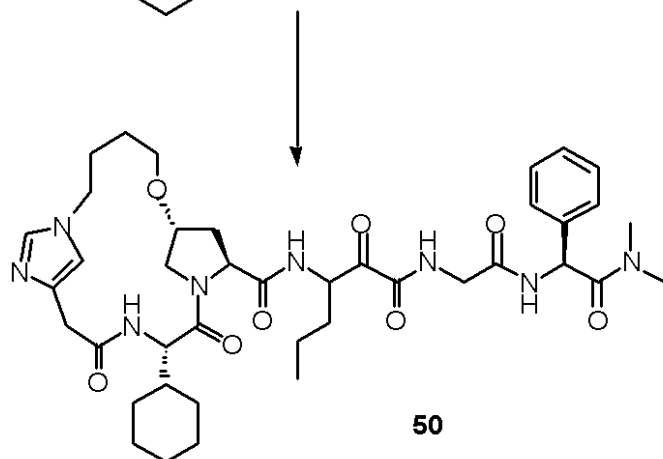
【 0 3 4 1 】

工程 M

【 化 3 7 3 】



10



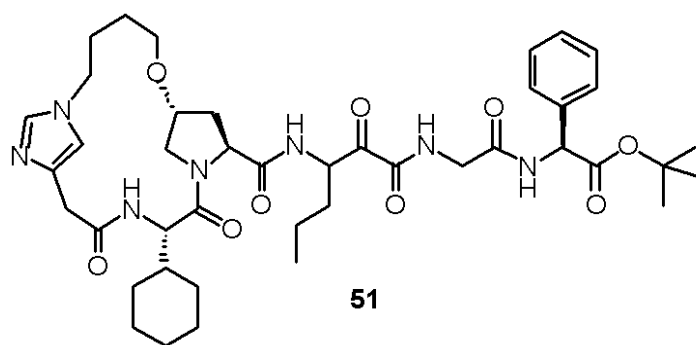
20

所望の生成物 5 0 を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得る。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 5 0 を得る。

【 0 3 4 2 】

実施例 5 1：化合物 5 1 の製造：

【 化 3 7 4 】

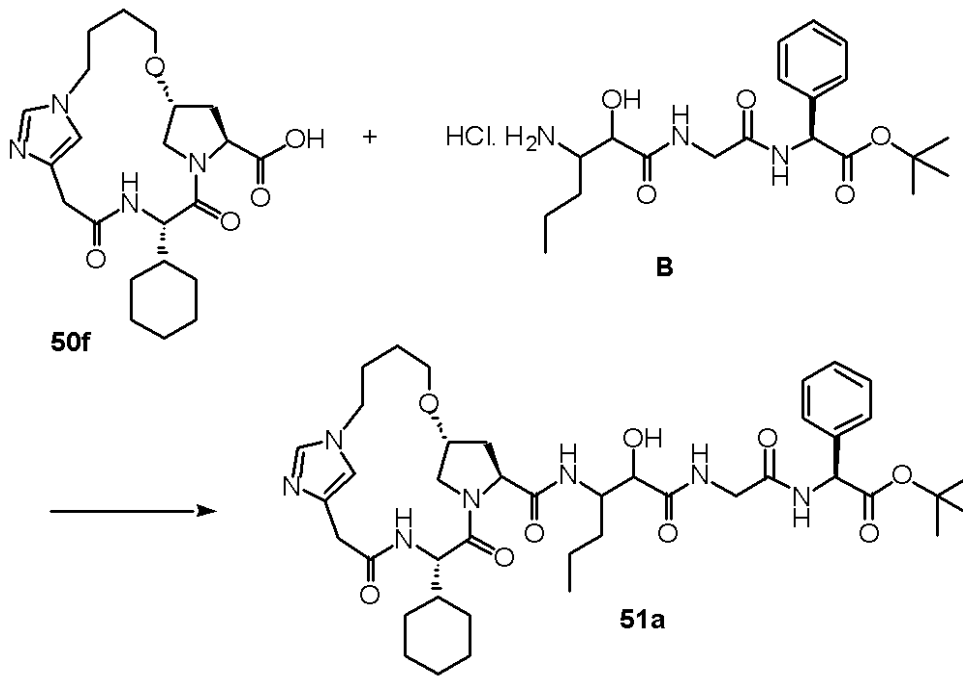


30

工程 A

【 化 3 7 5 】

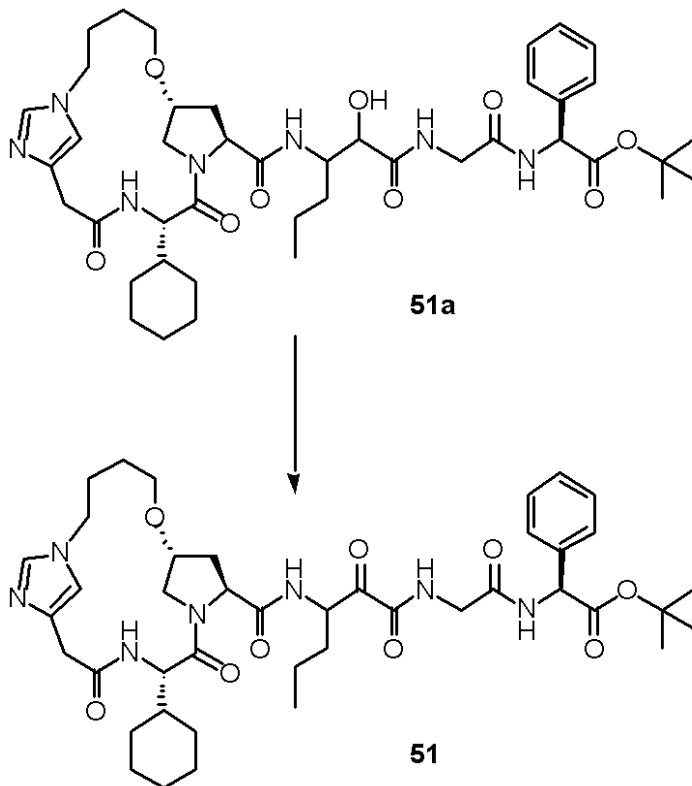
40



予想される生成物 51a を、実施例 2、工程 A について上記したように合成する。

工程 B

【化 376】

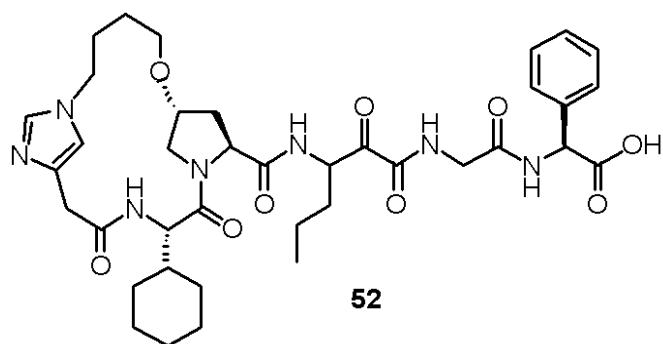


所望の生成物 51 を、実施例 2、工程 B について上記した酸化プロトコルにより得る。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 51 を得る。

【0343】

実施例 52：化合物 52 の製造：

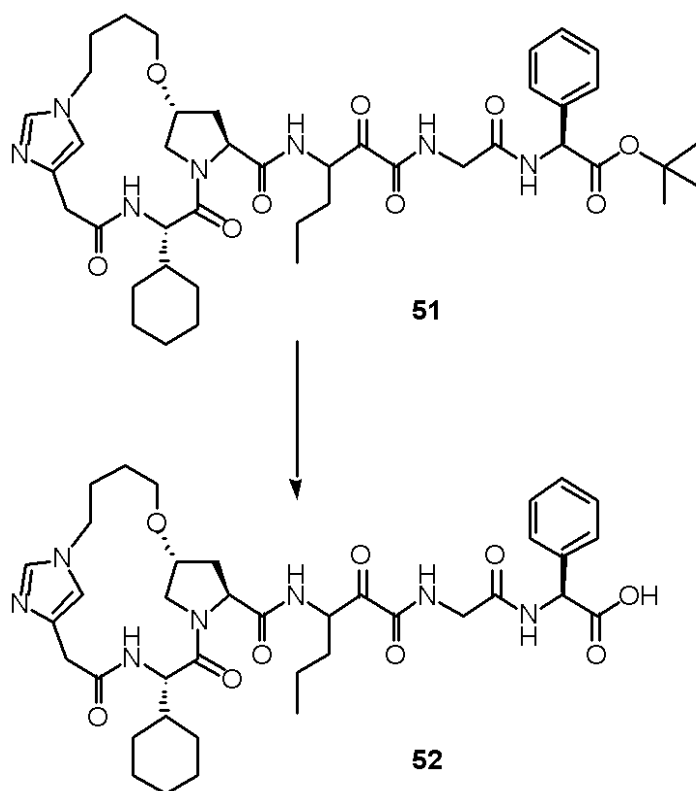
【化 377】



10

工程 A

【化 3 7 8】



20

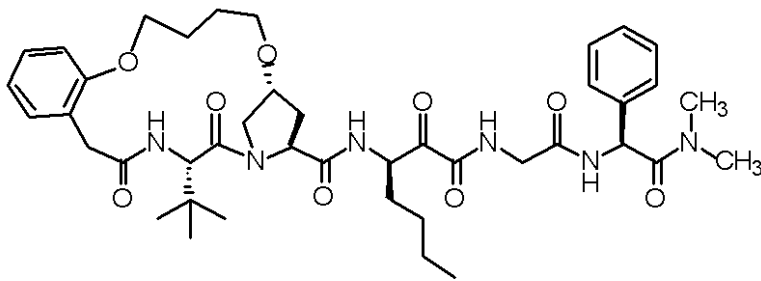
30

所望の生成物 5 2 を、実施例 3、工程 A について上記した手順により得る。

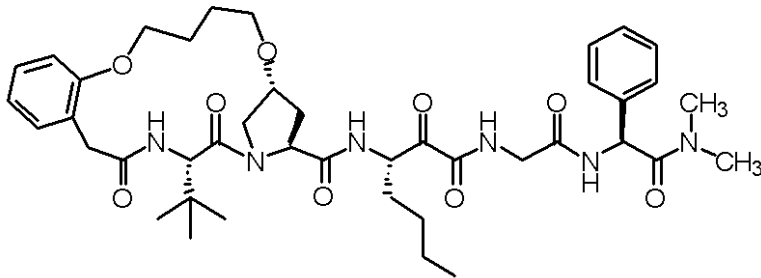
【 0 3 4 4 】

実施例 5 3：式 5 3 A および 5 3 B で示される化合物の製造：

【化 3 7 9】

**53A**

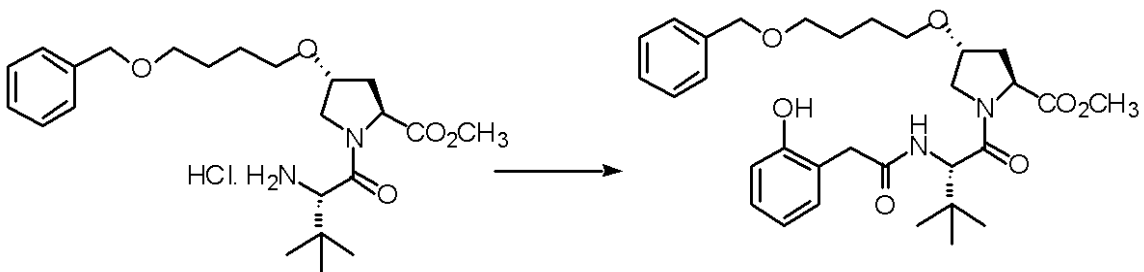
10

**53B**

工程 A :

【化 3 8 0】

20

**44b****53a**

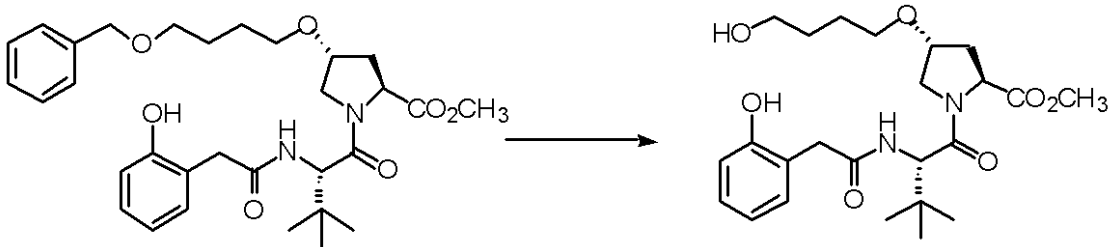
所望の生成物 5 3 a を、実施例 1、工程 F で記載した方法により得た。8 0 / 2 0 ~ 6 0 / 4 0 のジクロロメタン / 酢酸エチルを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、5 3 a を得た。

30

【 0 3 4 5 】

工程 B :

【化 3 8 1】

**53a****53b**

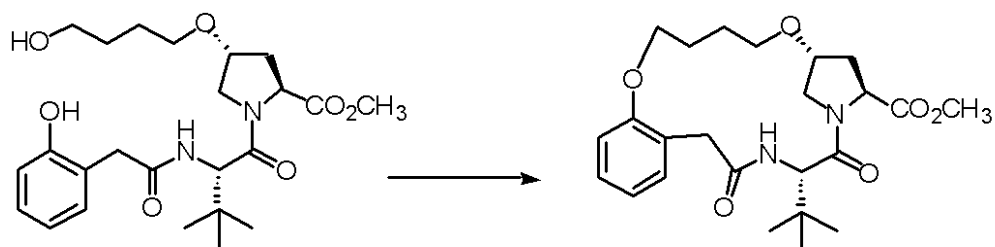
40

所望の生成物 5 3 b を、実施例 1、工程 G で記載した方法により得た。粗物質をそのまま次の工程に用いた。

【 0 3 4 6 】

工程 C :

【化 3 8 2】

**53b****53c**

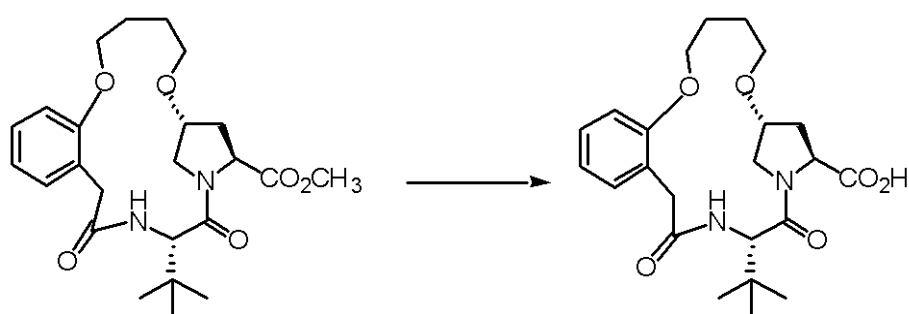
所望の生成物 53c を、実施例 1、工程 H で記載した方法により得た。99/1 のジクロロメタン/メタノールを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリフェニル

10

【0347】

工程 D :

【化383】

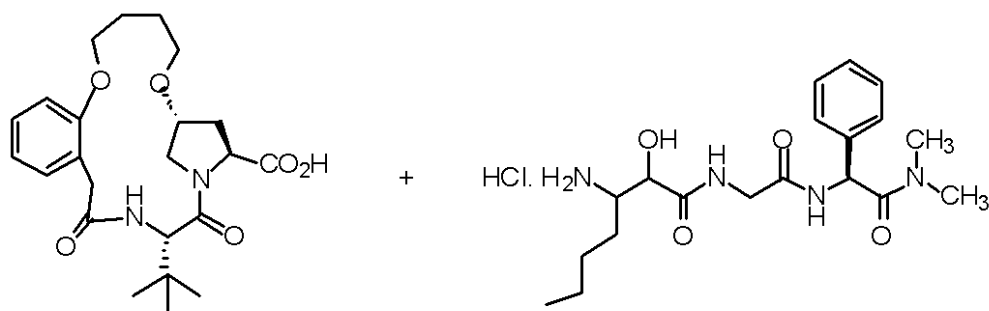
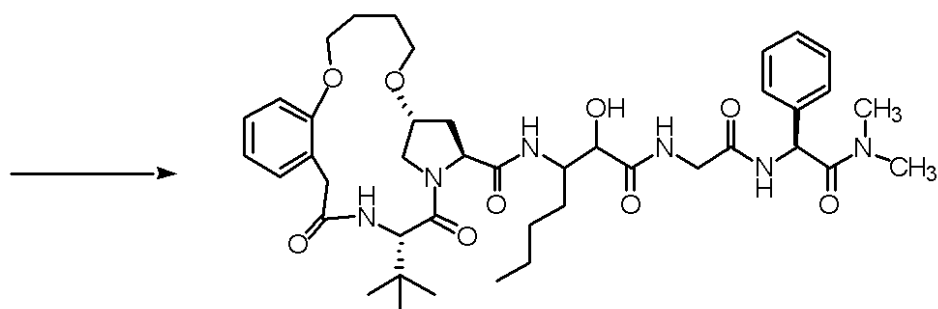
**53c****53d**

所望の生成物を、実施例 1、工程 I で記載した方法により得た。

【0348】

工程 E :

【化384】

**53d****E****53e**

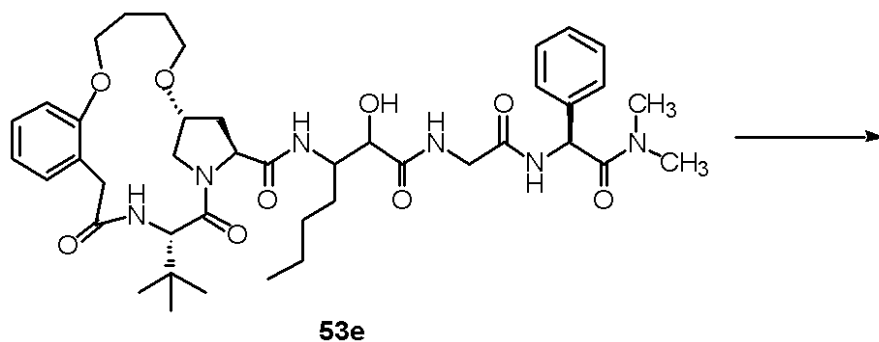
予想される生成物 53e を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られたこの物質は、次の工程へ用いるのに十分な純度を有していた。

50

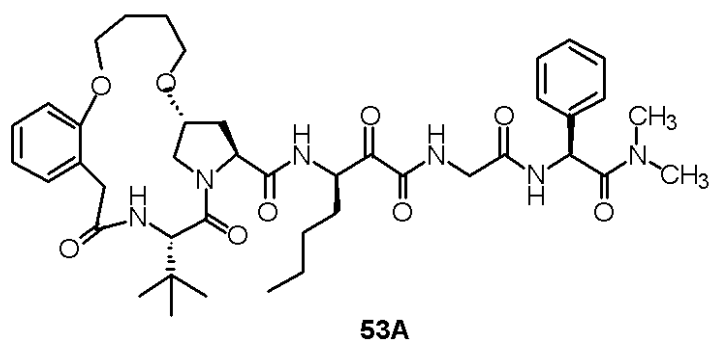
【 0 3 4 9 】

工程 F :

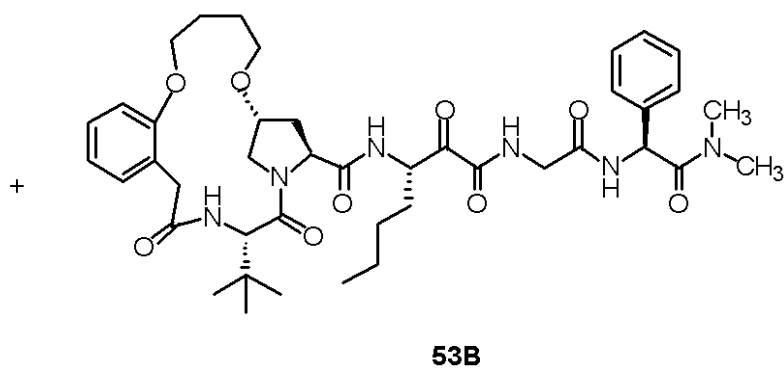
【 化 3 8 5 】



10



20



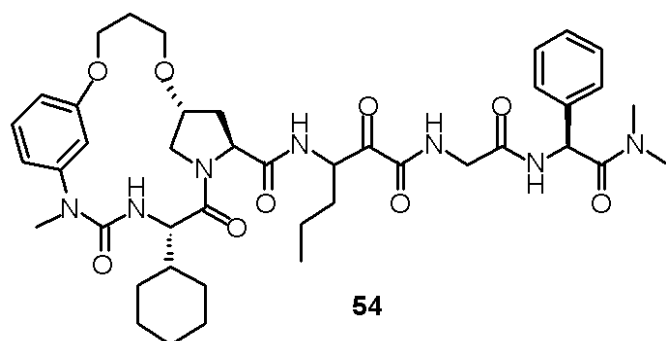
30

所望の生成物 5 3 A および 5 3 B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。1 0 0 / 0 ~ 9 9 / 1 のジクロロメタン / メタノールを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、別々の異性体 5 3 A および 5 3 B、ならびにいくらかの混合物を得た。

【 0 3 5 0 】

実施例 5 4 : 化合物 5 4 の製造 :

【 化 3 8 6 】

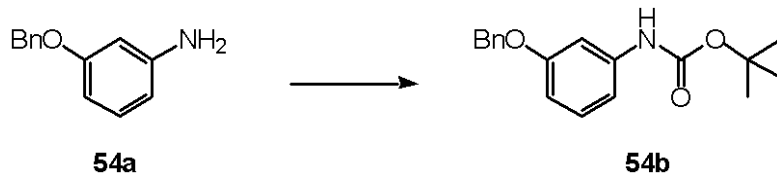


40

50

工程 A

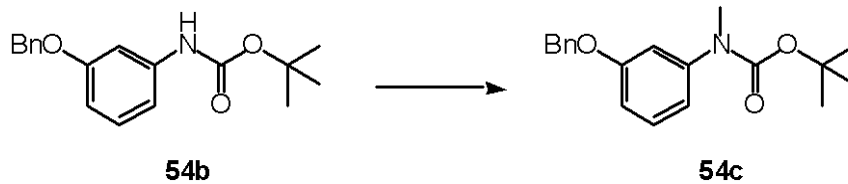
【化 3 8 7】



市販の 5 4 a を、定量的収率で中間体 A、工程 3 について記載した手順を用いることにより、所望の生成物 5 4 b に変換した。

工程 B

【化 3 8 8】

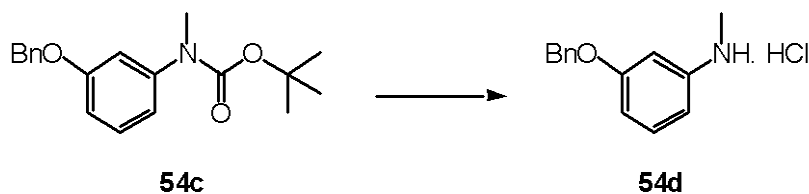


DMF (100 mL) 中の 5 4 b (8 g、26.8 mmol) の冷 (0) 溶液に、水素化ナトリウム (油中 60 % 分散液、1.3 g、32.16 mmol) を添加した。10 分後、ヨードメタン (2.8 mL、42.8 mmol) を加え、2 時間にわたって反応物を雰囲気温度に温めた。反応混合物を NH₄Cl 水溶液でクエンチングし、EtOAc で抽出した。有機層を分離し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、5 4 c を得た。これはさらなる試験に十分な純度であった。

【0 3 5 1】

工程 C

【化 3 8 9】

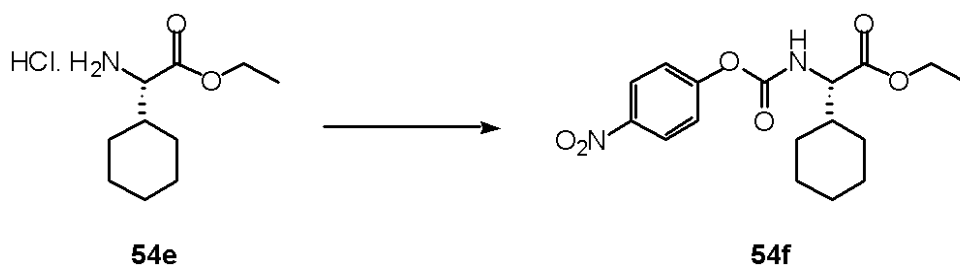


所望の生成物 5 4 d を、実施例 1、工程 C について記載した手順により得た。粗生成物を、さらに精製せずに使用した。

【0 3 5 2】

工程 D

【化 3 9 0】



所望の生成物 5 4 f を、出発物質として 5 4 e を用い、実施例 26、工程 A について記載した手順により得た。80 / 20 ~ 100 / 0 のジクロロメタン / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、5 4 f を得た。

【0 3 5 3】

工程 E

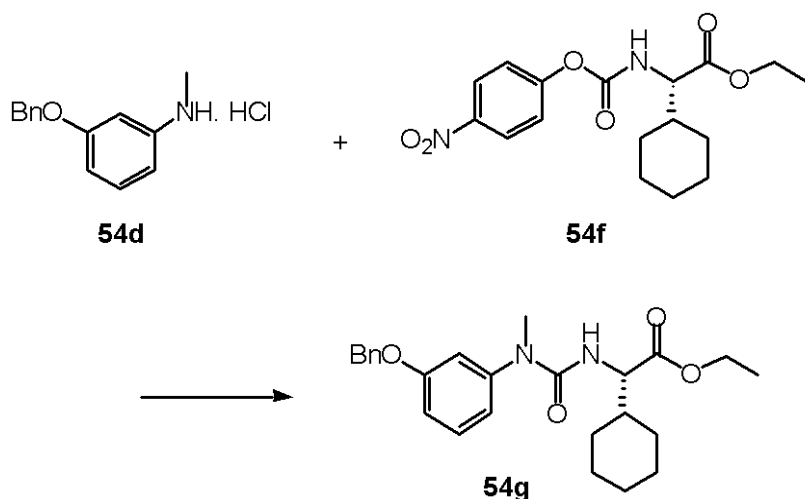
【化 3 9 1】

10

20

30

40

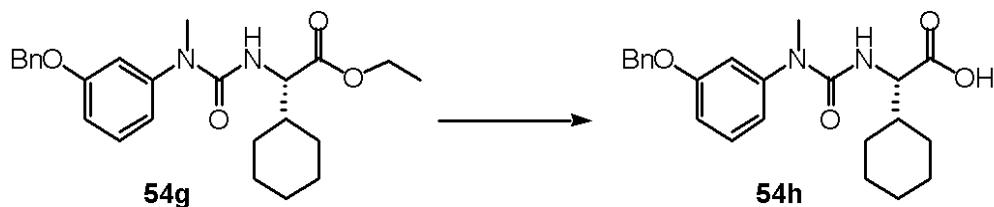


所望の生成物 54 g を、出発物質として 54 d および 54 f を用い、実施例 26、工程 B について記載した手順により得た。この反応を、クロロホルム中 50℃ で実施した。85 / 15 のヘキサン / EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより残渣を精製して、収率 56 % で 54 g を得た。HRMS (FAB) $C_{25}H_{33}N_2O_4$ (M + H)⁺ についての計算値：425.2440。実測値：425.2424。

【 0 3 5 4 】

工程 F

【化 3 9 2】

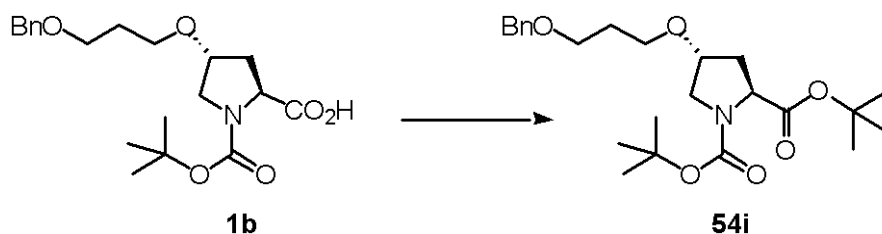


所望の化合物 5 4 h を、溶媒として E t O H を用い、実施例 1、工程 I について上記した手順により得た。

【 0 3 5 5 】

工程 G

【化 3 9 3】

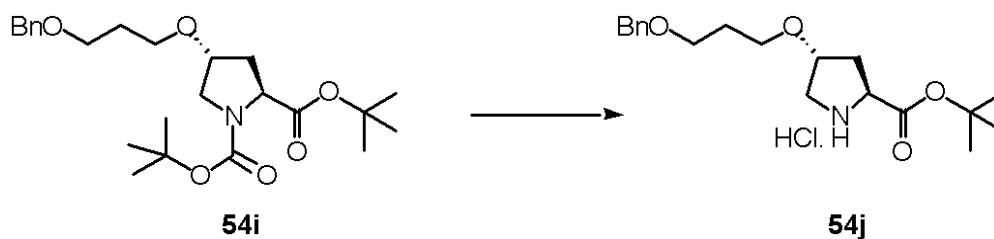


所望の化合物 54 i を、実施例 18、工程 B について記載したプロトコルにより製造した。

【 0 3 5 6 】

工程 H

【化 3 9 4】

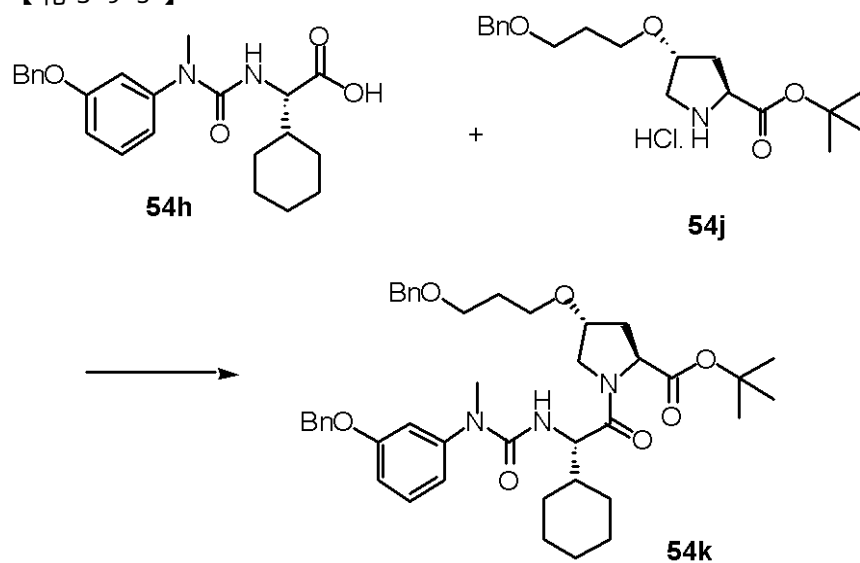


所望の生成物 54j を、実施例 1、工程 C について記載した手順により得た。粗物質を精製せずに使用した。

【 0 3 5 7 】

工程 I

【 化 3 9 5 】



10

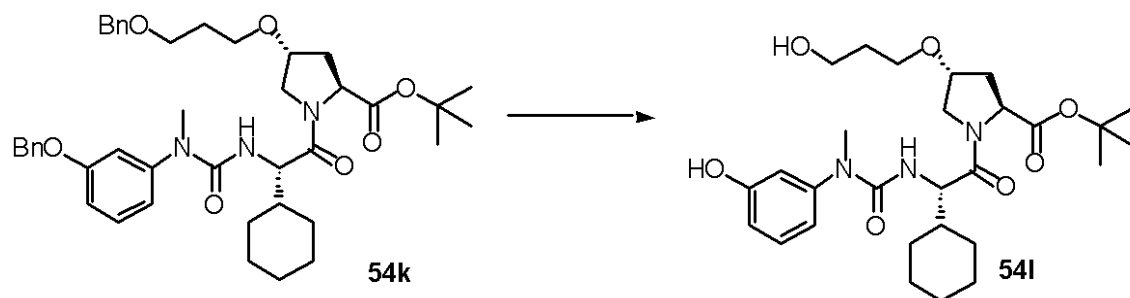
20

所望の生成物 54k を、実施例 1、工程 D について上記したカップリングプロトコルにより得た。

【 0 3 5 8 】

工程 J

【 化 3 9 6 】



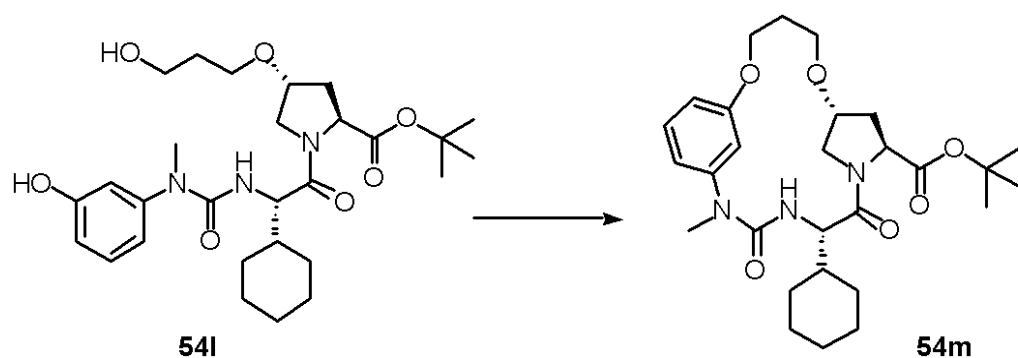
30

所望の生成物 54l を、実施例 1、工程 G について上記した水素化手順により得る。

【 0 3 5 9 】

工程 K

【 化 3 9 7 】



40

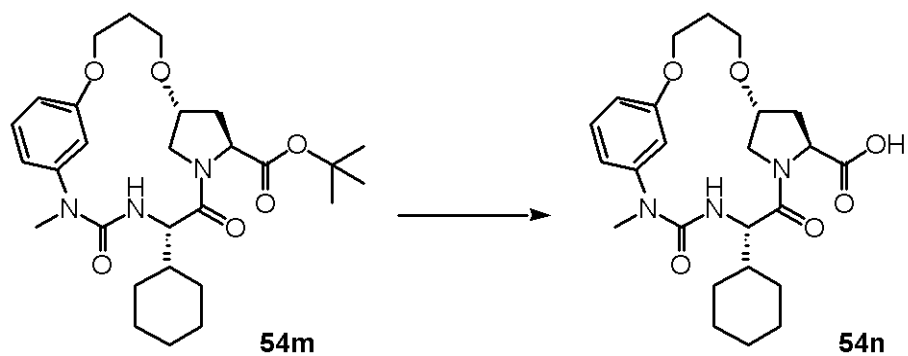
所望の生成物 54m を、実施例 1、工程 H について記載した環化プロトコルにより得る。

【 0 3 6 0 】

工程 L

50

【化 3 9 8】



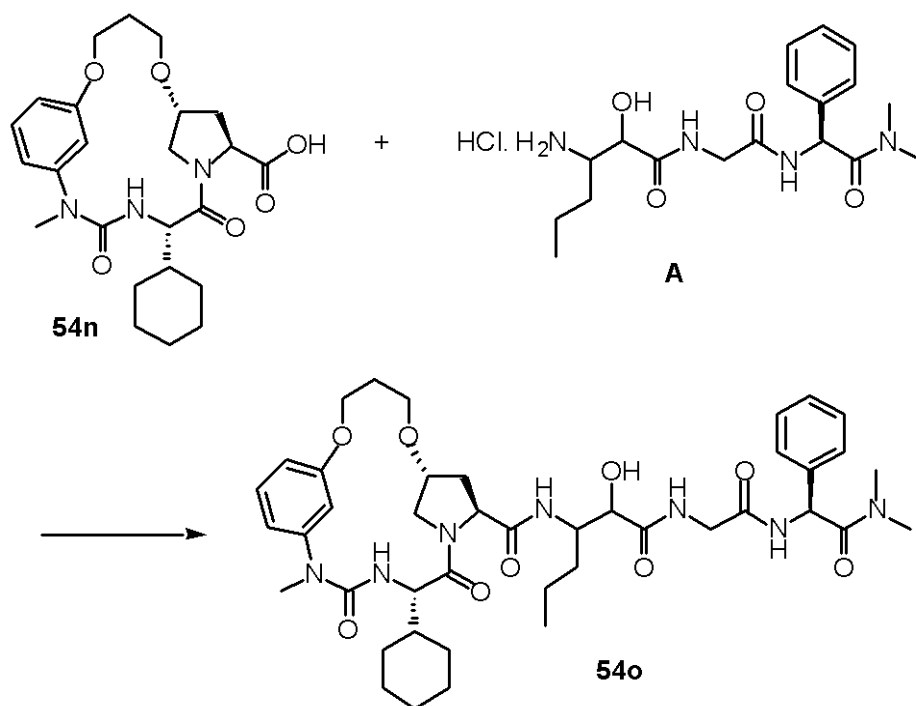
10

所望の生成物 54n を、実施例 3、工程 A について上記した製造により得る。

【 0 3 6 1】

工程 M

【化 3 9 9】



20

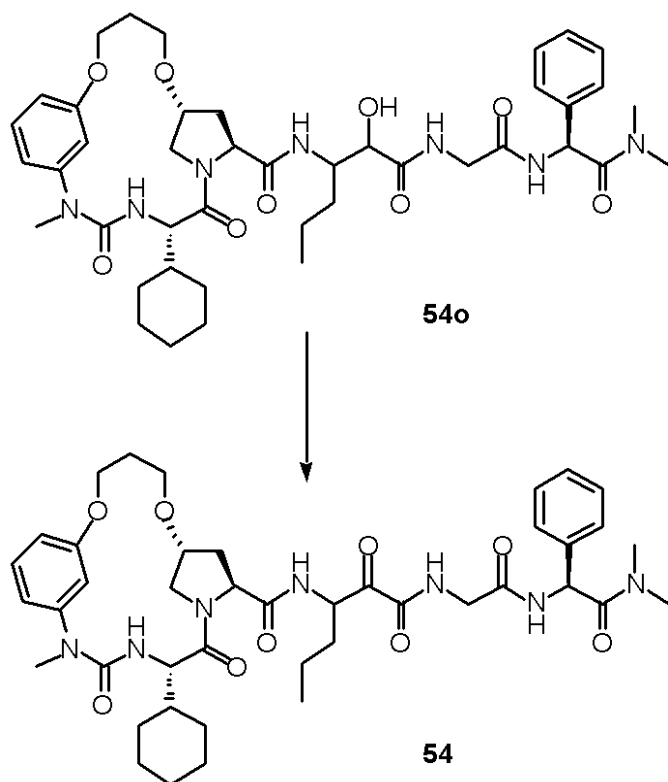
30

予想される生成物 54o を、実施例 1、工程 J について上記したように合成する。

【 0 3 6 2】

工程 N

【化 4 0 0】



10

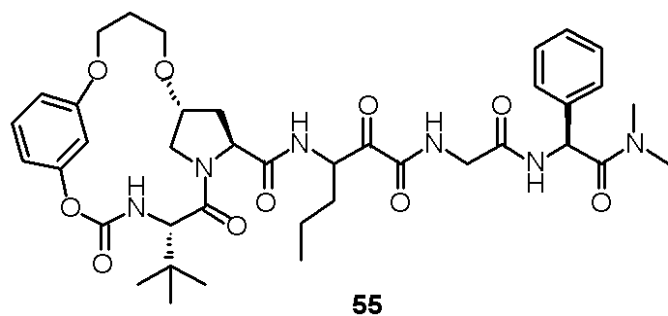
20

所望の生成物 54 を、実施例 1 工程 K について上記した酸化プロトコルにより得る。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 54 を得る。

【0363】

実施例 55：化合物 55 の製造：

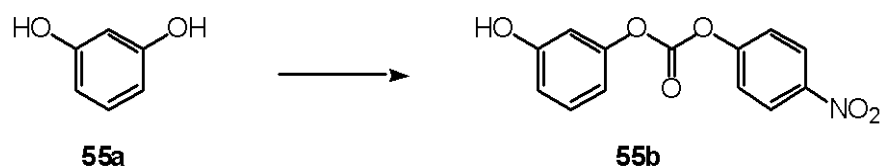
【化 401】



30

工程 A

【化 402】

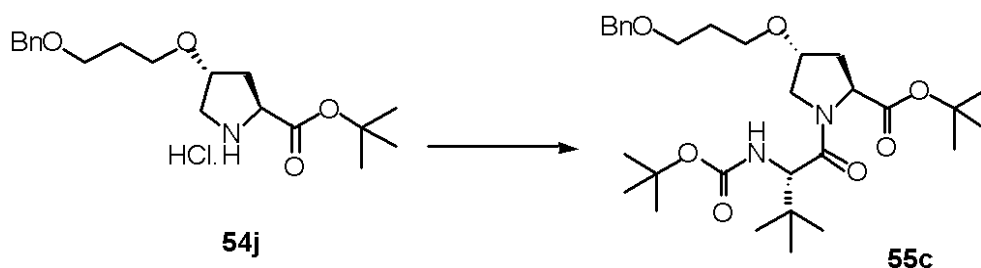


40

市販の 55a を、収率 41% で、実施例 26、工程 A について記載した手順を用いて所望の生成物 55b に変換した。

工程 B

【化 403】

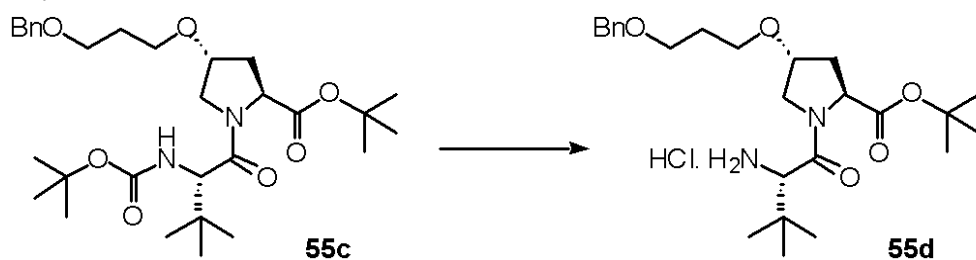


所望の生成物 55c を、カップリングパートナーとして N - b o c - t - プチルグリシンを用い、実施例 1、工程 D について上記したカップリングプロトコルにより得た。95 / 5 のジクロロメタン / E t O A c を用いて精製することにより、収率 57 % で 55c を得た。

【 0 3 6 4 】

工程 C

【 化 4 0 4 】

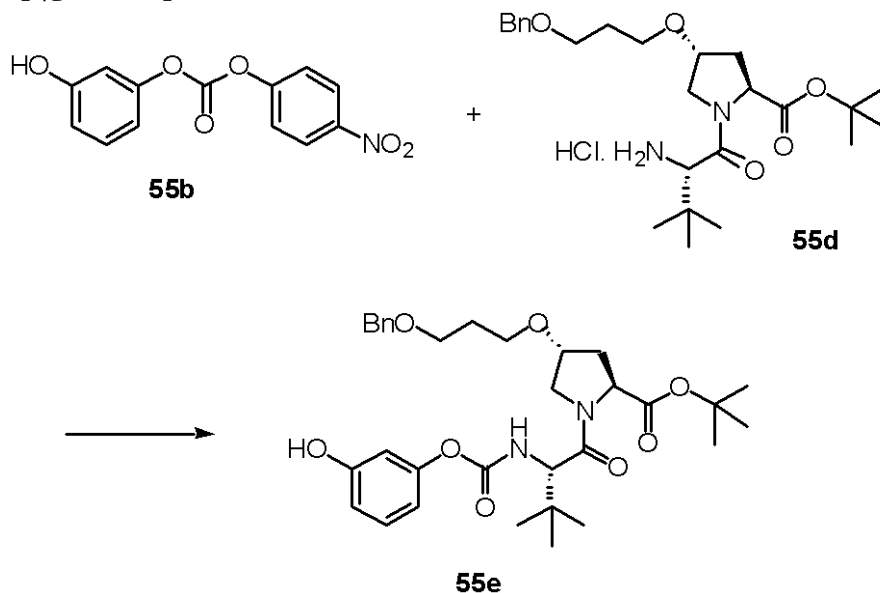


所望の生成物 55d を、実施例 1、工程 C について上記した手順により得た。粗物質を以下に用いた。

【 0 3 6 5 】

工程 D

【 化 4 0 5 】

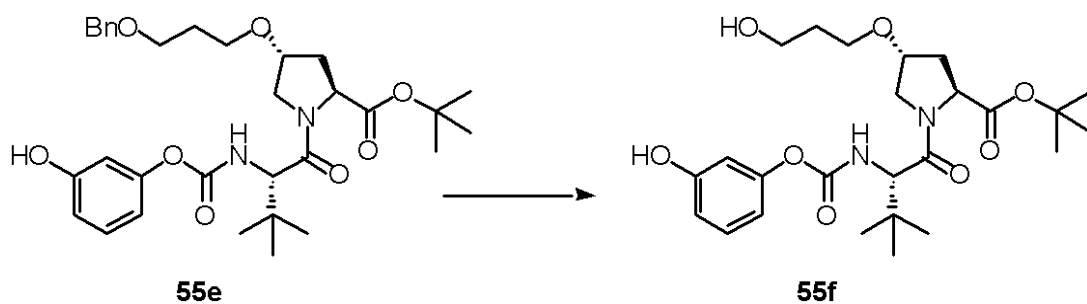


所望の生成物 55e を、実施例 26、工程 B について記載したプロトコルにより得た。80 / 20 のジクロロメタン / E t O A c を用いて精製することにより、収率 20 % で 55e を得た。HRMS (FAB) $C_{32}H_{45}N_2O_8$ (M + H)⁺ についての計算値：585.3176。実測値：585.3177。

【 0 3 6 6 】

工程 E

【 化 4 0 6 】

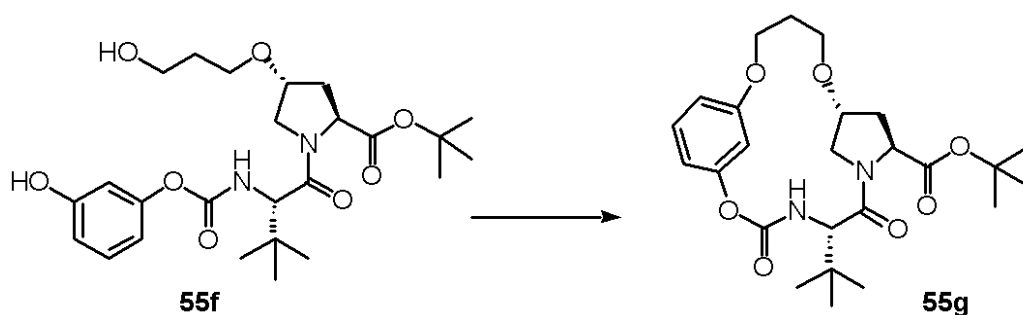


所望の生成物 55f を、実施例 1、工程 G について上記した製造により得た。HRMS (FAB) $C_{25}H_{39}N_2O_8$ (M+H)⁺ についての計算値：495.2706。実測値：495.2704。

【0367】

工程 F

【化407】

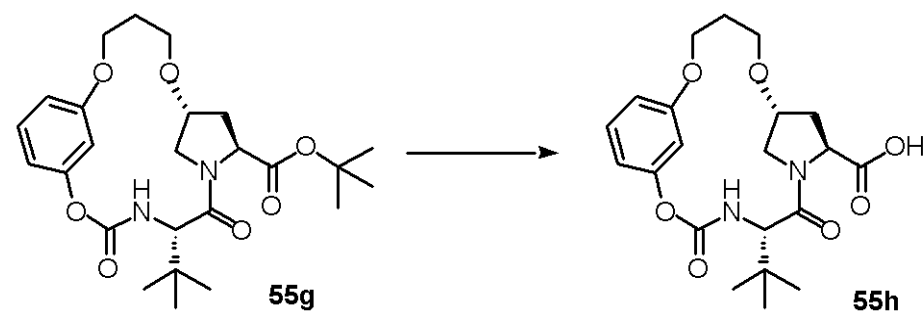


予想される生成物 55g を、実施例 1、工程 H について上記したように合成した。85/15 のジクロロメタン/EtOAc を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、収率 10% で 55g を得た。

【0368】

工程 G

【化408】

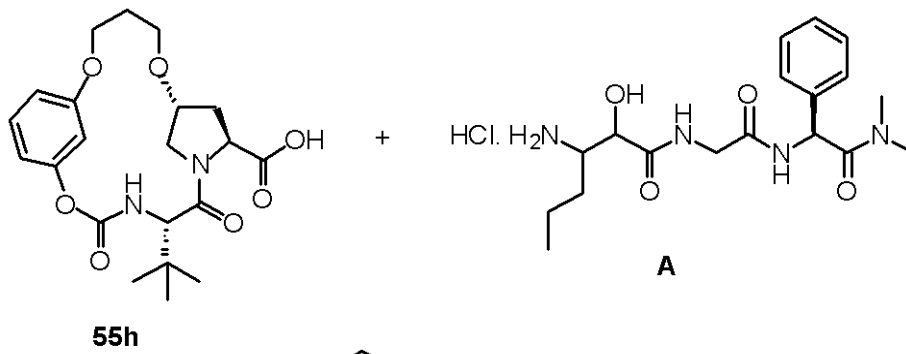


所望の生成物 55h を、実施例 3、工程 A について上記した方法により得た。粗物質を、精製せずに以下に用いた。

【0369】

工程 H

【化409】



10

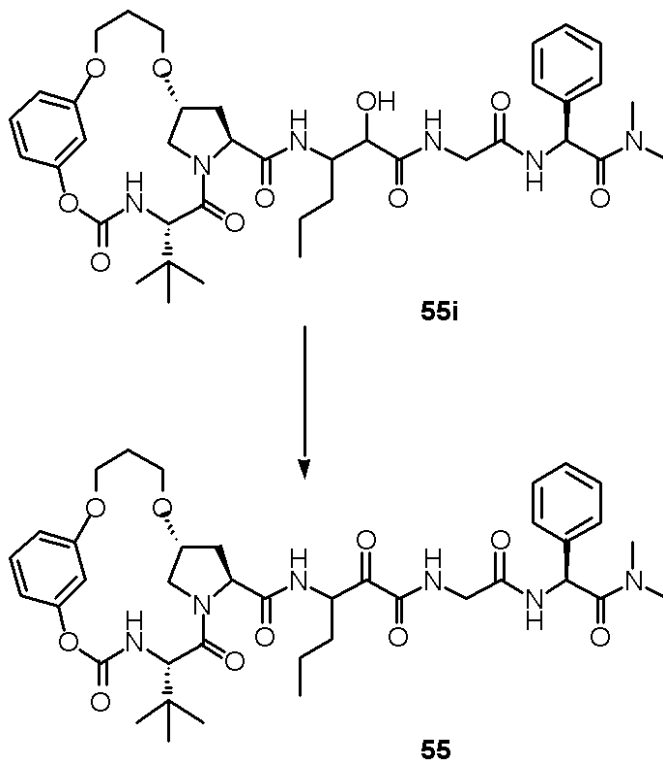
予想される生成物 55i を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。粗物質を、精製せずに以下に用いた。

【0370】

20

工程 I

【化410】



30

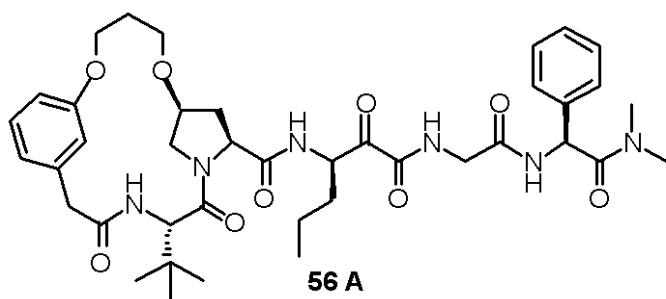
40

所望の生成物 55 を、実施例 1 工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。98/2 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、55 を得た。

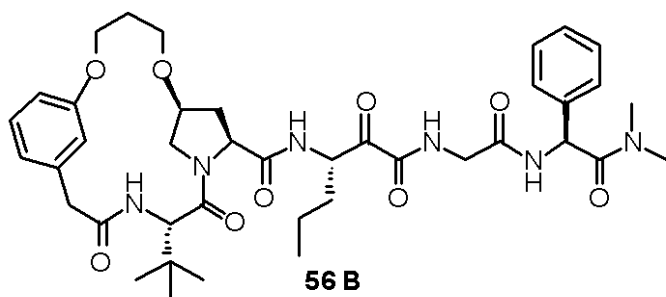
【0371】

実施例 56：化合物 56 の製造：

【化411】

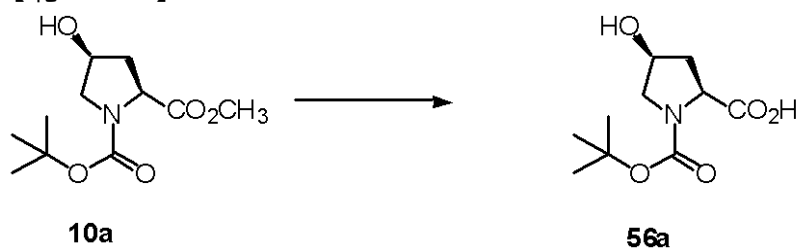


10



工程 A

【化 4 1 2】



20

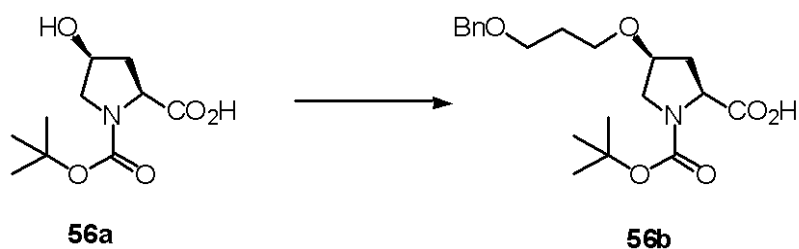
MeOH (20 mL) 中の市販のメチルエステル 10a (5.0 g、20.4 mmol) の溶液に、水 (20 mL) 中の LiOH (730 mg、30.6 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を雰囲気温度で 2 時間攪拌した。TLC は、出発物質の消費を示した。反応混合物を濃縮し、10%クエン酸溶液により酸化した。固体 NaCl を加え、水層を数回 EtOAc で抽出した。EtOAc 層を合し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濃縮して、定量的収率で 56a を得た。HRMS (FAB) C₁₀H₁₈N₁O₅ (M+H)⁺ についての計算値: 232.1185。実測値: 232.1189。

30

【0 3 7 2】

工程 B

【化 4 1 3】



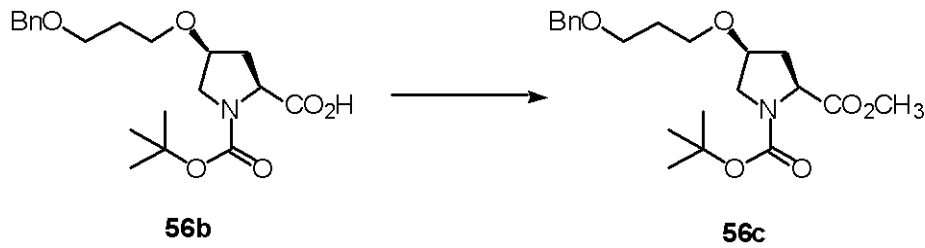
40

所望の生成物 56b を、実施例 1、工程 A について記載した方法により得た。粗物質を、精製せずにメチルエステルに変換した。

【0 3 7 3】

工程 C

【化 4 1 4】

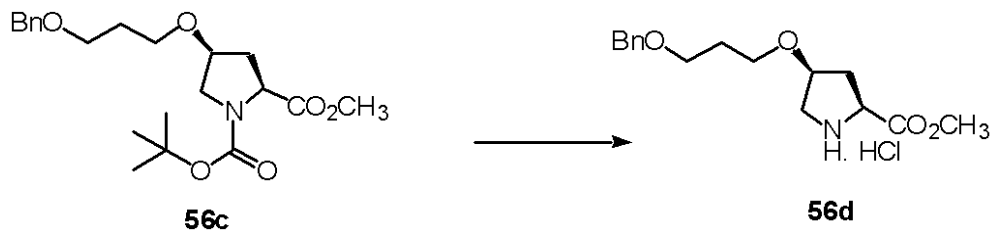


所望の生成物 56c を、実施例 1、工程 B について記載した方法により得た。80/20 ~ 50/50 のヘキサン/EtOAc、次いで 70/30 ~ 40/60 のジクロロメタン/EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、13% の収率で 56c を得た。HRMS (FAB) $C_{21}H_{31}NO_6$ ($M+H$)⁺ についての計算値：394.2230。実測値：394.2224。

【0374】

工程 D

【化 415】

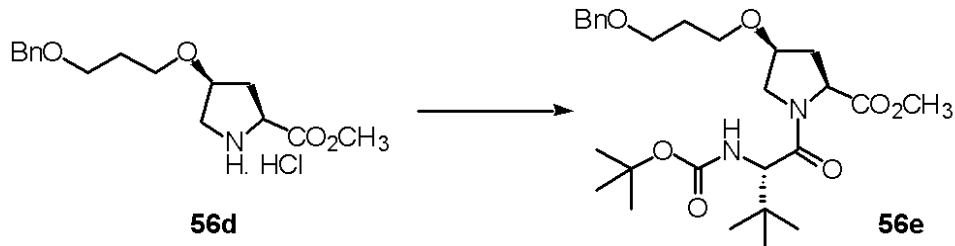


所望の生成物 56d を、実施例 1、工程 C について記載した方法により得た。粗物質を、精製せずに使用した。

【0375】

工程 E

【化 416】

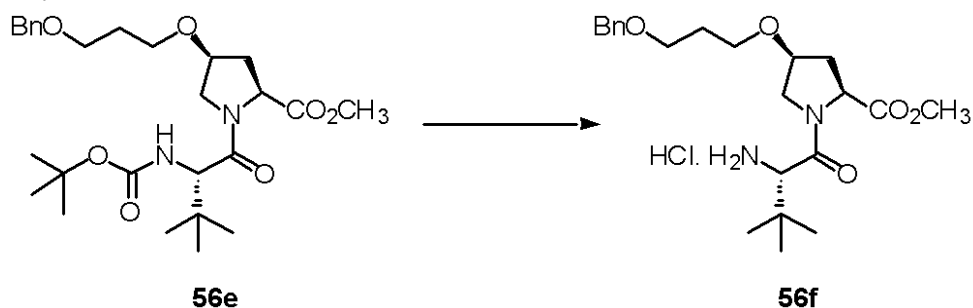


所望の生成物 56e を、カップリングパートナーとして N-boc-tert-ブチルグリシンを用い、実施例 1、工程 D について記載した方法により得た。90/10 のジクロロメタン/EtOAc を用いるカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製して、86% の収率で 56e を得た。HRMS (FAB) $C_{27}H_{43}N_2O_7$ ($M+H$)⁺ についての計算値：507.3070。実測値：507.3072。

【0376】

工程 F

【化 417】



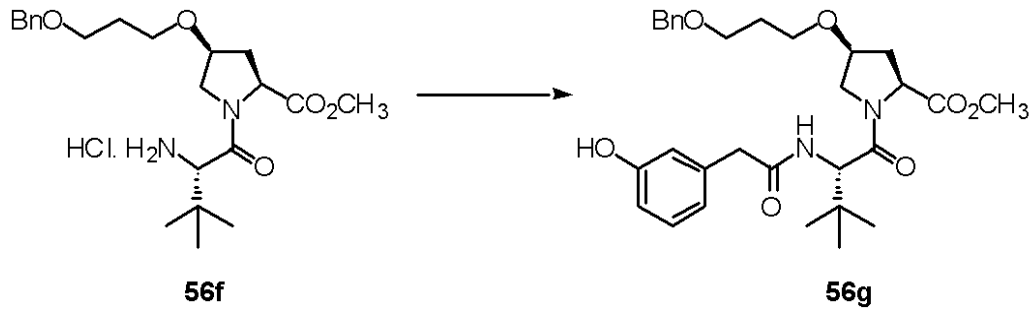
所望の化合物 56f を、実施例 1、工程 E について記載したプロトコルにより製造した。

この物質を、そのまま以下に用いた。

【0377】

工程 G

【化418】



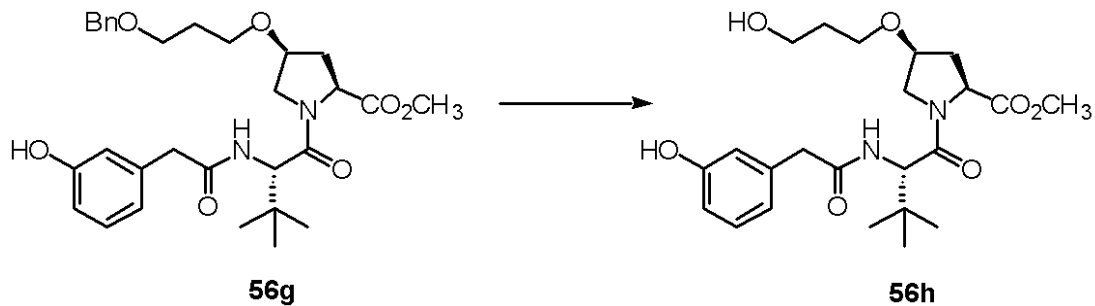
10

所望の生成物 56g を、実施例 1、工程 F について記載した手順により得た。98/2 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、白色泡沫として 78% で 56g を得た。HRMS (FAB) $C_{30}H_{41}N_2O_7$ (M+H)⁺ についての計算値：541.2914。実測値：541.2916。

【0378】

工程 H

【化419】



20

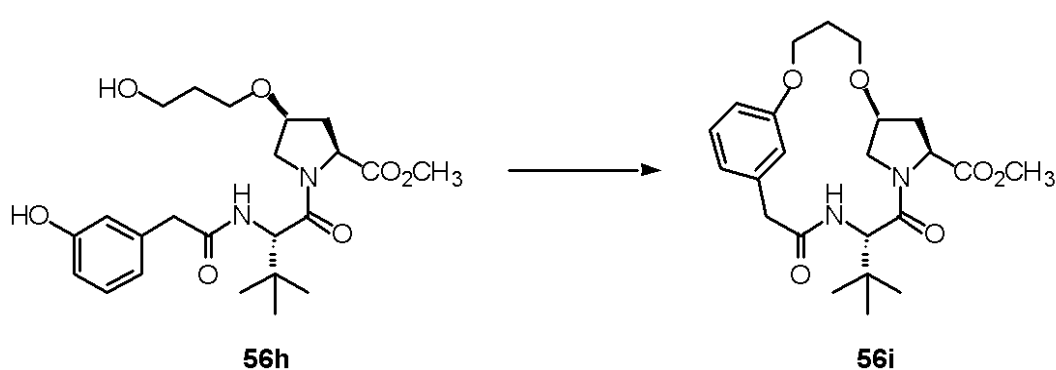
所望の生成物 56h を、実施例 1、工程 G について記載した手順により得た。触媒を濾過して除去した後得られた生成物は、以下の操作に十分な純度を有していた。HRMS (FAB) $C_{23}H_{35}N_2O_7$ (M+H)⁺ についての計算値：451.2444。実測値：451.2449。

30

【0379】

工程 I

【化420】



40

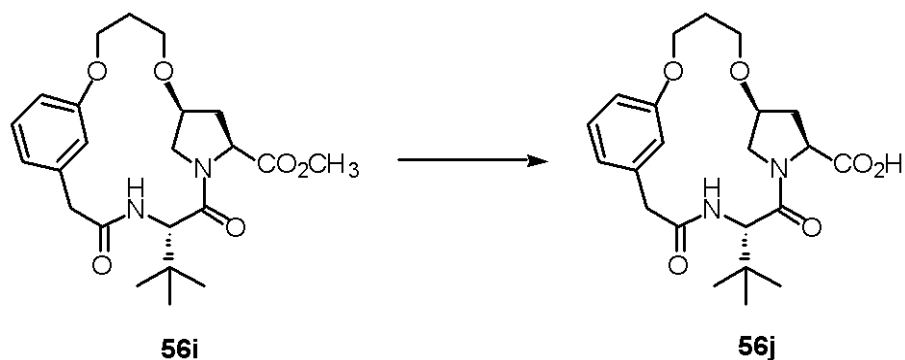
所望の生成物 56i を、実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。75/25 のヘキサン / アセトンを用いて粗残渣を精製して、生成物 56i のトリフェニルホスフィンオキシドとの混合物を得た。HRMS (FAB) $C_{23}H_{33}N_2O_6$ (M+H)⁺ についての計算値：433.2339。実測値：433.2343。

【0380】

工程 J

50

【化 4 2 1】



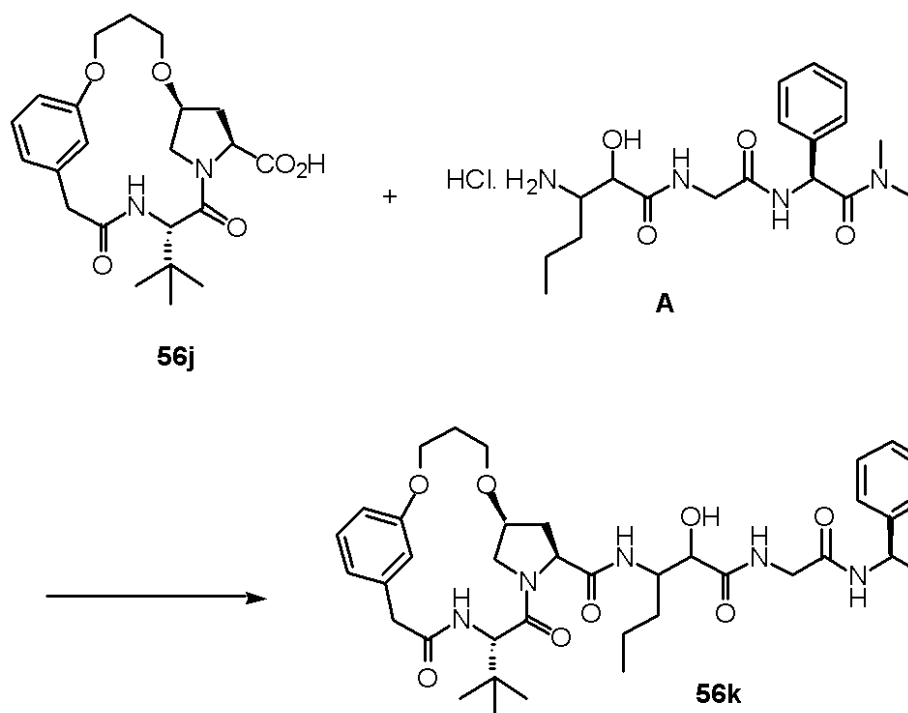
10

予想される生成物 56j を、実施例 1、工程 I について記載したように合成した。2 工程についての収率 = 16%。HRMS (FAB) $C_{22}H_{31}N_2O_6 (M+H)^+$ についての計算値：419.2182。実測値：419.2176。

【0381】

工程 K

【化 4 2 2】



20

30

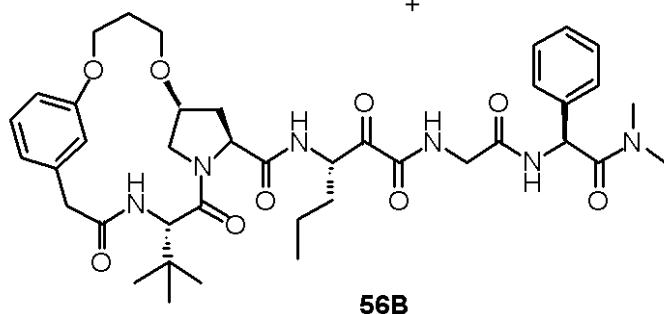
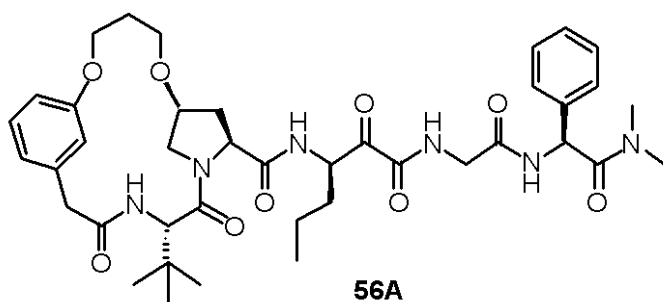
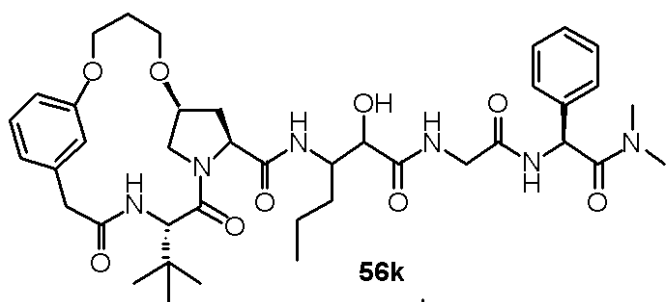
予想される生成物 56k を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。得られたこの物質は、次の工程へ用いるのに十分な純度を有していた。HRMS (FAB) $C_{40}H_{57}N_6O_9 (M+H)^+$ についての計算値：765.4187。実測値：765.4198。

40

【0382】

工程 L

【化 4 2 3】

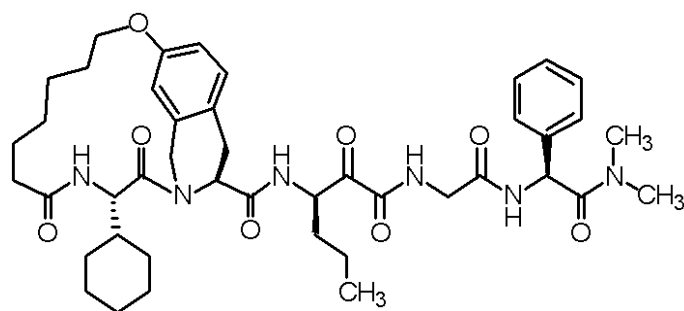


所望の生成物 56A および 56B を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得た。98/2 ~ 96/4 のジクロロメタン / MeOH を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、別々の異性体 56A および 56B、ならびにいくつかの混合物を得た。合した収率 = 35% (2 工程)。HRMS (FAB) $C_{40}H_{55}N_6O_9$ ($M+H$)⁺ についての計算値：763.4031。実測値：763.4025 (56A)、763.4040 (56B)。

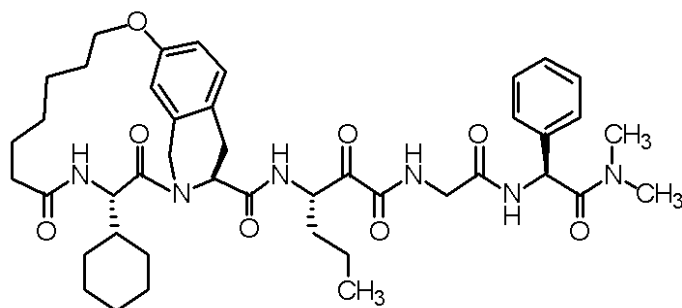
【0383】

実施例 57：式 57A および 57B で示される化合物の製造：

【化 424】

**57A**

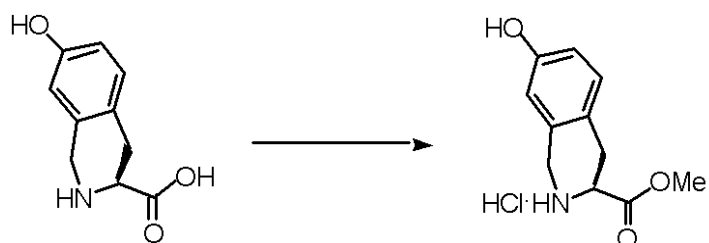
10

**57B**

工程 A :

20

【化 4 2 5】

**57a****57b**

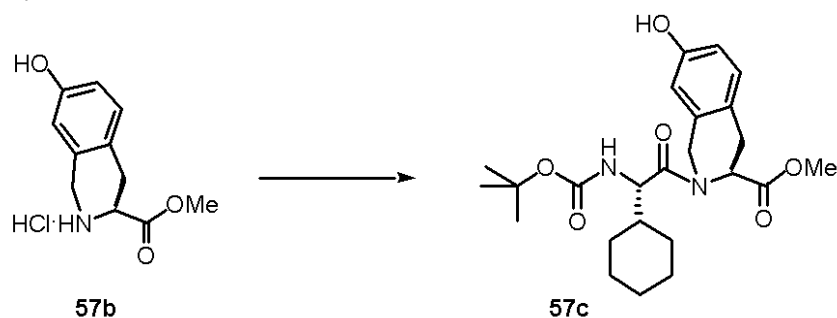
メタノール (1 8 0 m L) 中のアミノ酸 (3 S) - 7 - ヒドロキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 5 7 a (5 . 0 g 、 2 1 . 8 m m o l) の市販の二水和物の溶液に、濃塩酸 (5 . 0 m L 、 6 0 m m o l) を添加した。次いで得られた透明溶液を 1 8 時間油浴中で還流温度に加熱した。溶媒を真空下で除去して、白色固体としてメチルエステル 5 7 b を得、これをさらに精製せずに次の反応で使用した。

30

【 0 3 8 4 】

工程 B :

【化 4 2 6】

**57b****57c**

40

- 2 0 の無水 D M F (2 0 0 m L) および $C H _ 2 C l _ 2$ (2 0 0 m L) 中のアミンヒドロクロリド 5 7 b 、 N - B o c - シクロヘキシルグリシン (5 . 9 5 g 、 2 1 . 8 m m o l) 、 H O O B t (3 . 7 3 g 、 2 2 . 9 m m o l) および E D C l (5 . 0 0 g 、 2 6 . 1 m

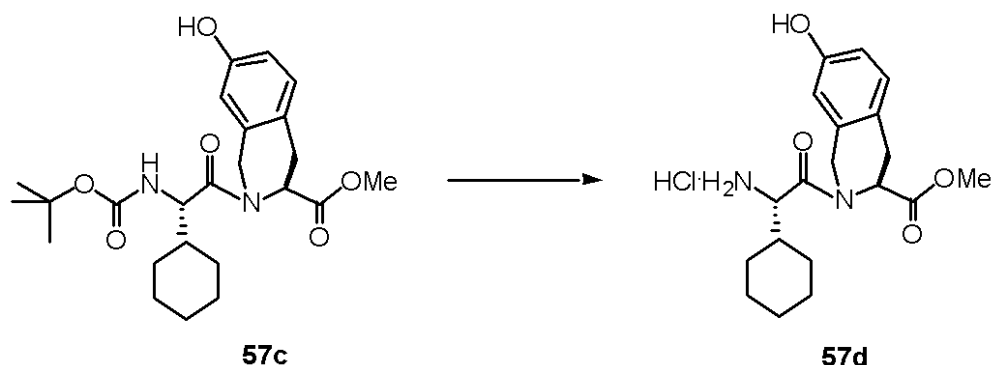
50

mol) の溶液に、NMM (7.20 mL、65.5 mmol) を添加した。30 分間この温度で攪拌後、反応混合物を一晩 (18 時間) 冷凍庫で維持した後、EtOAc (600 mL)、ブライン (150 mL) および 5% H_3PO_4 (150 mL) を添加した。分離した有機溶液を 5% H_3PO_4 (200 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 200 mL)、水 (200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、白色固体として 57c (10.3 g、定量的、2 工程) を得た。 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.32 (s, 1 H), 8.35- 8.32 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.65-6.54 (m, 1 H), 4.92 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 4.50 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 4.43-4.36 (m, 1 H), 4.29-4.19 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.02-2.81 (m, 2 H), 1.98-1.62 (m, 8 H), 1.42-1.11 (m, 14 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 171.6, 171.2, 162.3, 156.0, 133.7, 128.8, 125.3, 114.1, 112.6, 78.0, 54.8, 52.4, 51.9, 45.0, 29.5, 28.1, 28.0, 25.9, 25.6, 25.5; HRMS m/z 447.2492 [$C_{24}H_{34}N_2O_6$ についての計算値 447.2495]。

【0385】

工程 C :

【化 427】

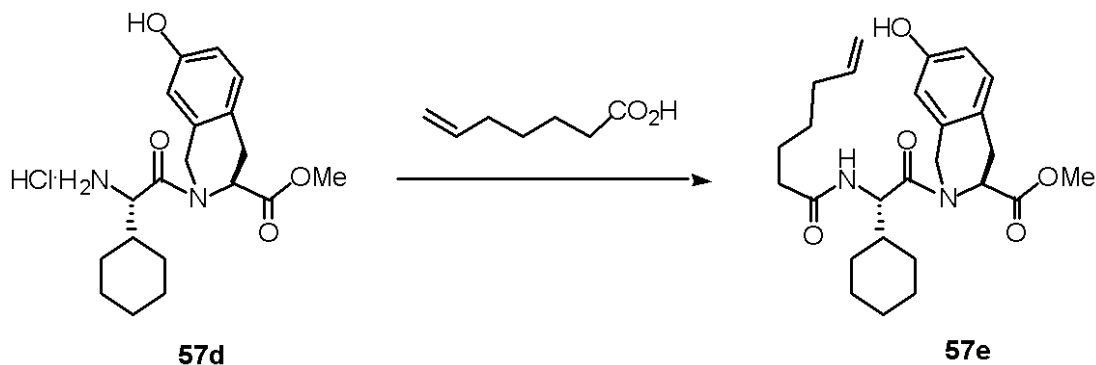


Boc-アミノメチルエステル 57c (7.20 g、16.1 mmol) を 4 N の HCl (100 mL、400 mmol) に溶解し、生成した溶液を室温で攪拌した。反応の進行を TLC によりモニターした。4 時間後、溶液を真空下で濃縮し、残渣を一晩真空下に置いて、白色固体として 57d を得、これをさらに精製せずに次のカップリング反応で使用した。

【0386】

工程 D :

【化 428】



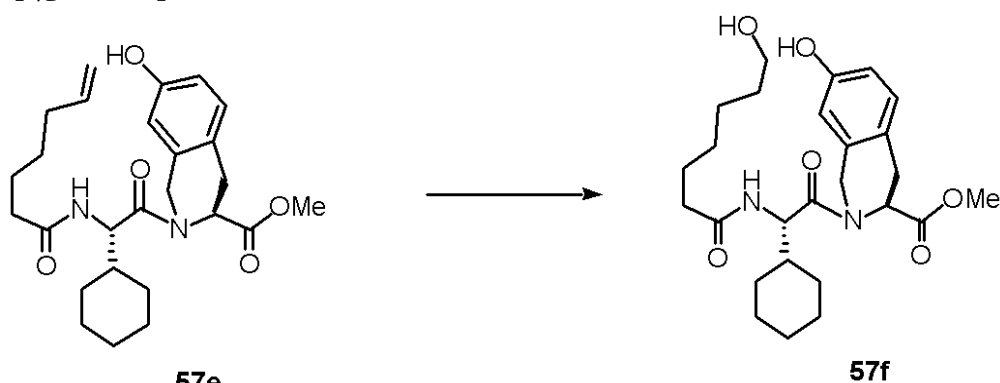
- 20 の無水 DMF (250 mL) および CH_2Cl_2 (150 mL) 中のアミンヒドロクロリド 57d (工程 D から)、6-ヘプテン酸 (2.90 g、22.6 mmol)、 $HOOBt$ (3.70 g、22.7 mmol) および $EDCl$ (4.80 g、25.0 mmol) の溶液に、NMM (7.50 mL、68.2 mmol) を添加した。30 分間この温度で攪拌後、反応混合物を 2 日間冷凍庫で維持した。次いで、それを空气中で攪拌し、1 時間で室温まで温めた。EtOAc (500 mL)、ブライン (100 mL) および 5% H_3

PO_4 (100 mL) を添加した。分離した有機溶液を 5% H_3PO_4 (100 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 150 mL)、水 (150 mL) およびブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (5 ~ 30% EtOAc - CH_2Cl_2) により白色固体として 57e (2.30 g、5.04 mmol、31% (2 工程)) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.32 (s, 1 H), 8.06-8.01 (m, 1 H), 7.00-6.6.96 (m, 1 H), 6.63-6.54 (m, 2 H), 5.78-5.70 (m, 1 H), 5.04-4.89 (m, 4 H), 4.73-4.69 (m, 1 H), 4.53 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.01-2.91 (m, 2 H), 2.15-1.93 (m, 4 H), 1.76-0.97 (m, 15 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.0, 171.5, 171.1, 156.0, 138.6, 134.0, 128.7, 122.5, 114.6, 114.1, 112.5, 52.9, 52.2, 51.9, 45.0, 34.5, 32.8, 32.7, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 25.9, 25.5, 25.5, 24.8; HRMS m/z 457.1 [$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ についての計算値 456.6]。

【0387】

工程 E :

【化429】

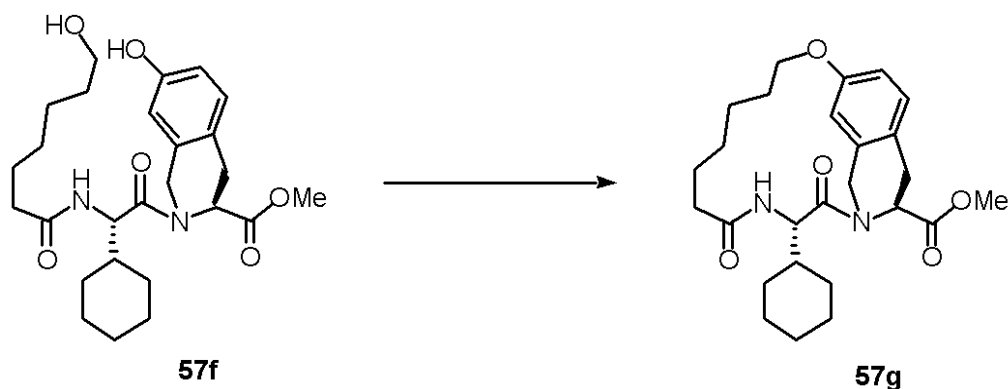


0 室素下無水 THF (100 mL) 中の 57e (2.20 g、4.82 mmol) の溶液に、ボラン - THF 溶液 (20 mL、1.0 M、20 mmol) を注意深く添加した。生成した溶液を 1 時間 40 分間水素下 0 で攪拌した。次いで、エタノール (10 mL) および pH 7 バッファー (15 mL)、続いて 30% H_2O_2 溶液 (15 mL) を添加した。20 分間 0 で攪拌後、それを室温に温め、2 時間攪拌した。EtOAc (400 mL) およびブライン (200 mL) を加え、層を分離した。水溶液を EtOAc (2 × 150 mL) で抽出した。有機溶液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (3 ~ 5% MeOH - CH_2Cl_2) により、白色固体として 57f (2.18 g、4.47 mmol、93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 9.32 (s, 1 H), 8.04-8.00 (m, 1 H), 6.99-6.96 (m, 1 H), 6.63-6.51 (m, 2 H), 5.05-5.00 (m, 1 H), 4.73-4.21 (m, 3 H), 4.51 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.03-2.90 (m, 2 H), 2.15-2.00 (m, 2 H), 1.75-1.56 (m, 6 H), 1.49-0.97 (m, 13 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 172.2, 171.6, 171.2, 156.0, 134.1, 128.7, 122.6, 114.2, 112.5, 60.7, 52.9, 52.3, 51.9, 45.1, 34.8, 32.4, 29.5, 28.7, 28.5, 28.47, 28.10, 25.9, 25.6, 25.5, 25.4, 25.2; HRMS m/z 475.2812 [$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ についての計算値、475.2808]。

【0388】

工程 F :

【化430】



10

無水 CH_2Cl_2 中のフェノールアルコール57f (2.08 g、4.38 mmol) およびADDP (3.00 g、11.9 mmol)の溶液に、20分間フリットガラスバブラーを通してアルゴンを吹き込んだ。0 この溶液にトリフェニルホスフィン (3.45 g、13.2 mmol)を添加した。20分間0 で攪拌後、溶液を室温に温め、窒素下で一晩 (18時間) 攪拌した。TLCは、かなりの量の出発物質が存在することを示した。第2バッチのADDP (3.00 g、11.9 mmol) およびトリフェニルホスフィン (3.45 g、13.2 mmol)を加え、混合物を2日および16時間窒素下で攪拌した。TLCは、出発物質の完全消費を示した。溶媒を真空下で除去後、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中1~2% MeOH)により部分精製して、大環状化合物57gおよびトリフェニルホスフィンオキシドの混合物を得た。大環状化合物57gを、さらに精製せずに対応する酸に加水分解した。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.00 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.82-6.76 (m, 2 H), 5.14 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 4.79-4.74 (m, 1 H), 4.39 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1 H), 4.25 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 4.22-4.18 (m, 1 H), 4.08-4.02 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 14.7, 11.5 Hz, 1 H), 2.07-2.04 (m, 2 H), 1.81-1.40 (m, 10 H), 1.32-0.85 (m, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 171.9, 171.5, 170.2, 157.1, 137.0, 131.5, 126.4, 115.9, 112.6, 66.5, 54.4, 52.2, 51.9, 46.8, 44.9, 44.4, 33.6, 29.4, 29.1, 28.0, 27.3, 27.0, 26.0, 25.3, 25.2, 24.3, 24.2, 23.9; HRMS m/z 457.2707 [$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ についての計算値、457.2702]。

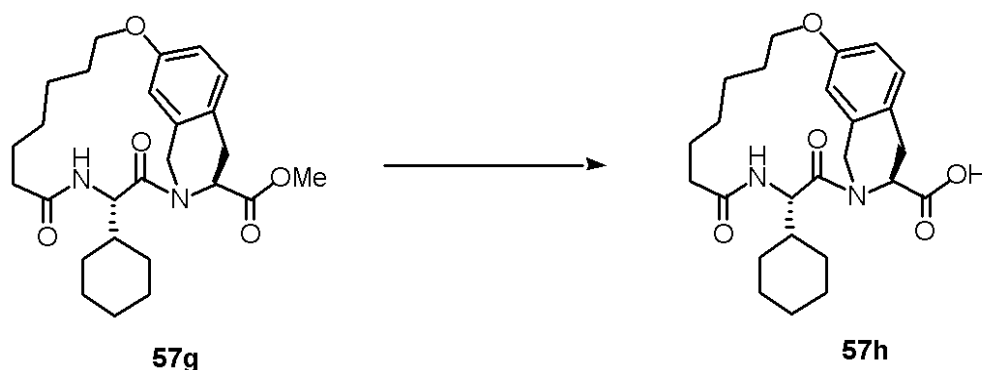
20

【0389】

30

工程G:

【化431】



40

水酸化リチウム水溶液 (0.21 g、30 mL H_2O 、8.75 mmol)を、THF (30 mL) およびメタノール (30 mL)中のメチルエステル57g (工程1Fから)の0 溶液に添加した。混合物を氷浴中で攪拌し、4時間でそれと一緒に室温まで温めた。反応の進行をTLCによりモニターした。揮発性物質を真空下で除去後、EtOAc (100 mL) および水 (30 mL)を加え、2層を分離した。水溶液を CH_2Cl_2 (100 mL)で再度抽出後、それを $\text{pH} = 1$ に酸性化した。次いで、EtOAcを加え (150 mL)、水溶液を固体塩化ナトリウムで飽和させた。層の分離後、水層をEtOAc (2 x 100 mL)で抽出した。有機溶液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真

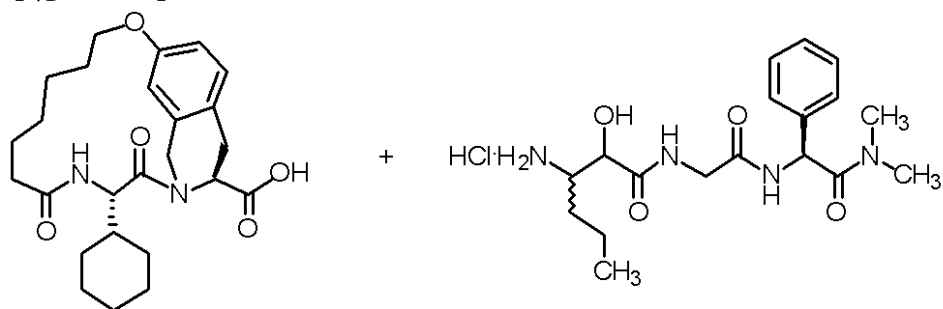
50

空下で濃縮して、白色固体として57h(1.23g、2.78mmol、63%(2工程))を得た。

【0390】

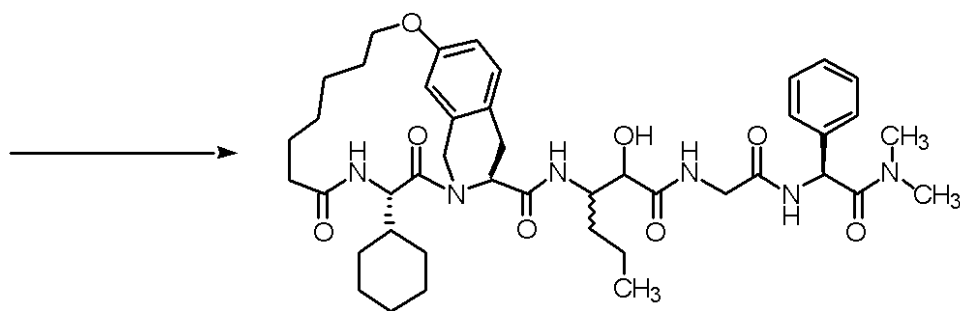
工程H:

【化432】



57h

A



57i

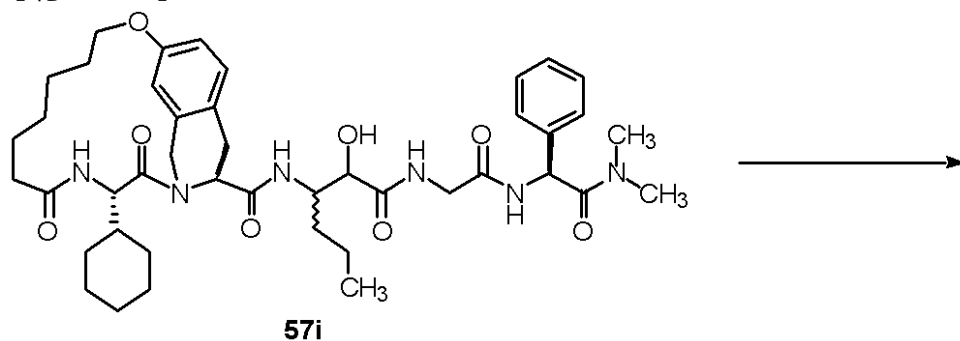
- 20 の無水DMF(50mL)および CH_2Cl_2 (30mL)中の酸57h(0.390g、0.881mmol)、アミンA(0.360g、0.898mmol)、HOBt(160mg、0.981mmol)およびEDCl(210mg、1.10mmol)の溶液に、NMM(0.40mL、3.64mmol)を添加した。30分間この温度で攪拌後、反応混合物を66時間冷凍庫で維持した。次いで、EtOAc(200mL)、ブライン(50mL)および5% H_3PO_4 (50mL)を添加した。分離した有機溶液を、5% H_3PO_4 (80mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×80mL)、水(80mL)およびブライン(80mL)で連続的に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(2~5%MeOH- CH_2Cl_2)により、白色固体として、4つのジアステオマーの混合物としての57i(0.340g、0.431mmol、49%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, d_6 -DMSO) 8.56-8.46(m, 1H), 7.96-7.82(m, 2H), 7.40-7.25(m, 6H), 7.15-6.99(m, 2H), 6.81-6.74(m, 2H), 6.05-5.71(m, 2H), 5.11-5.02(m, 1H), 4.85-4.68(m, 1H), 4.40-3.70(m, 8H), 3.14-3.02(m, 1H), 2.95-2.73(m, 7H), 2.06-2.05(m, 2H), 1.81-1.39(m, 10H), 1.30-1.05(m, 11H), 0.89-0.75(m, 5H); ^{13}C NMR(100 MHz, d_6 -DMSO) 172.24, 172.21, 171.87, 171.81, 171.78, 171.7, 170.8, 170.77, 170.74, 170.5, 170.4, 170.0, 169.97, 169.24, 169.22, 169.1, 169.0, 168.0, 167.9, 167.82, 167.78, 157.2, 156.9, 137.61, 137.57, 137.54, 137.47, 137.43, 137.38, 133.2, 132.2, 128.9, 128.44, 128.41, 128.37, 128.0, 127.96, 127.6, 127.4, 127.3, 127.19, 127.16, 115.7, 115.6, 115.5, 112.8, 112.77, 112.7, 112.6, 73.6, 73.39, 73.37, 72.4, 71.7, 66.9, 66.7, 55.8, 55.6, 55.09, 55.07, 53.02, 52.95, 52.9, 52.6, 51.0, 50.96, 50.91, 50.86, 50.76, 45.6, 45.5, 45.44, 45.36, 41.7, 41.6, 41.5, 41.4, 36.6, 36.55, 36.49, 35.3, 33.7, 33.6, 33.5, 33.0, 32.4, 30.7, 30.3, 30.1, 30.0, 29.8, 29.48, 29.45, 29.41, 28.3, 28.2, 28.1, 27.3, 27.2, 27.13, 27.09, 27.0, 26.9, 26.85, 26.82, 26.1, 25.4, 25.2, 24.1, 24.08, 24.03, 24.0, 23.9, 23.8, 18.8, 18.7, 1

8.6, 18.4, 13.9, 13.8, 13.7; HRMS m/z 789.4560 [$C_{43}H_{60}N_6O_8$ についての計算値、789.4551, 誤差 = 1 ppm]。

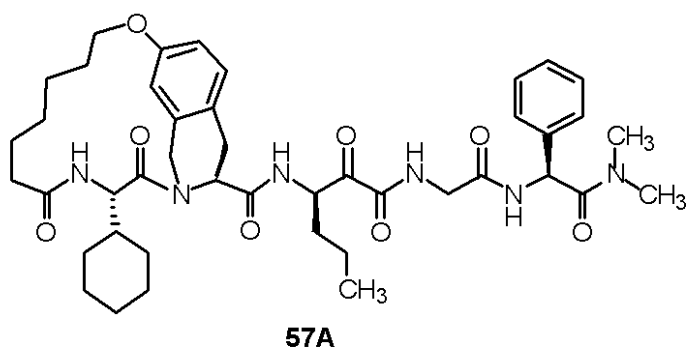
【0391】

工程 I :

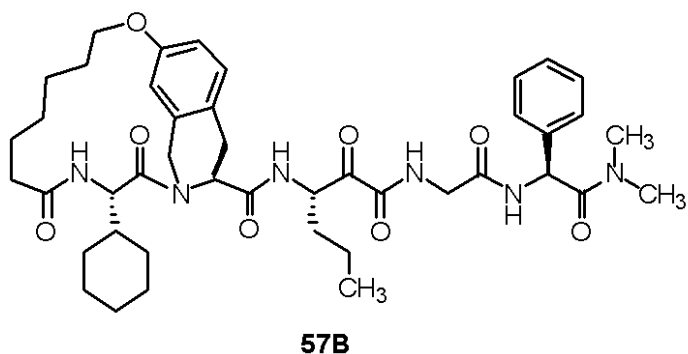
【化433】



10



20



30

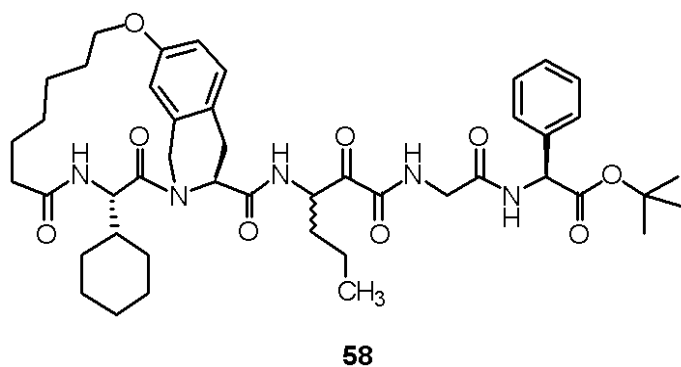
0 のヒドロキシアミド 57i (0.320 g、0.406 mmol) およびデス - マーチン試薬 (0.400 g、0.943 mmol) の混合物に、無水 CH_2Cl_2 (80 mL) を添加した。生成した白色懸濁液を 0 で激しく攪拌し、4 時間で氷浴と一緒に室温まで温めた。飽和重炭酸ナトリウムおよび飽和重亜硫酸ナトリウム水溶液 (各々 30 mL) を加え、混合物を 10 分間激しく攪拌した後、層を分離した。水溶液を CH_2Cl_2 (2 × 80 mL) で抽出した。有機溶液を合し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (2 ~ 5 % MeOH - CH_2Cl_2) により、2 種の立体異性体 57A (109 mg、0.139 mmol) および 57B (102 mg、0.130 mmol、合した収率 66 %) を白色固体として得た。

40

【0392】

実施例 58 : 式 58 で示される化合物の製造 :

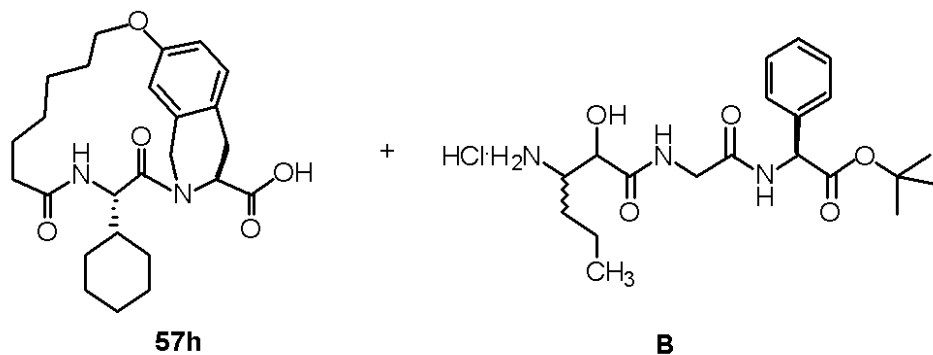
【化434】



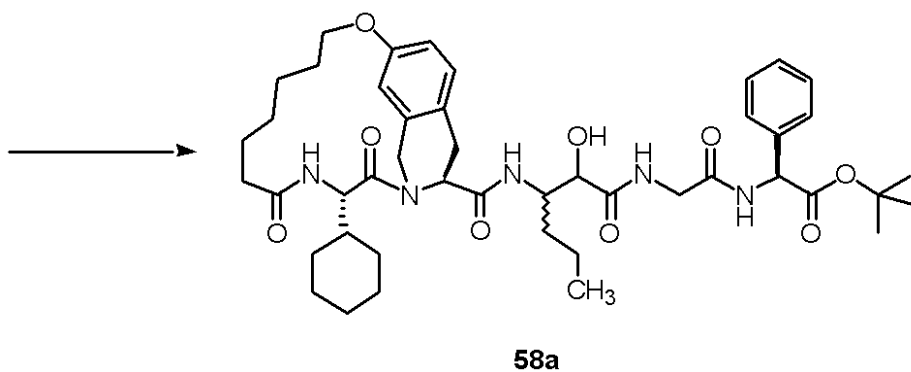
10

工程 A :

【化 4 3 5】



20



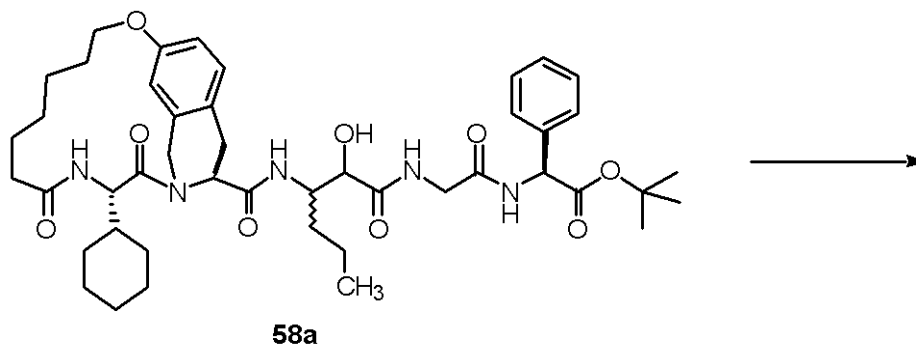
30

所望の化合物 58a を、アミンヒドロクロリド B を A の代わりに用いた以外、実施例 1、工程 J の方法に従い製造した。ヒドロキシアミド 58a を、収率 53% で白色固体形態の分離不可能なジアステレオマーの混合物として得た。

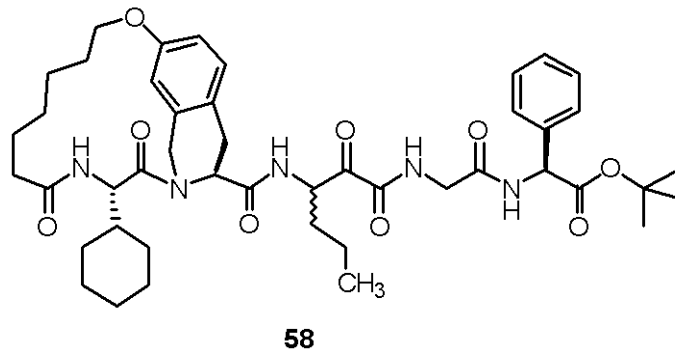
【0393】

工程 B :

【化 4 3 6】



10



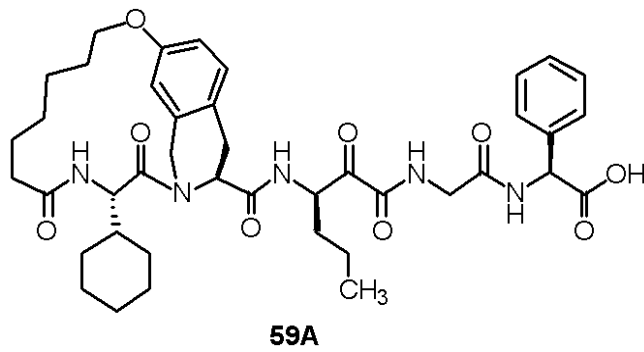
20

所望の化合物 58 を、実施例 2、工程 B の手順に従いヒドロキシアミド 58 a から製造した。これを、収率 88% で白色固体形態の分離不可能なジアステレオマーの混合物として得た。

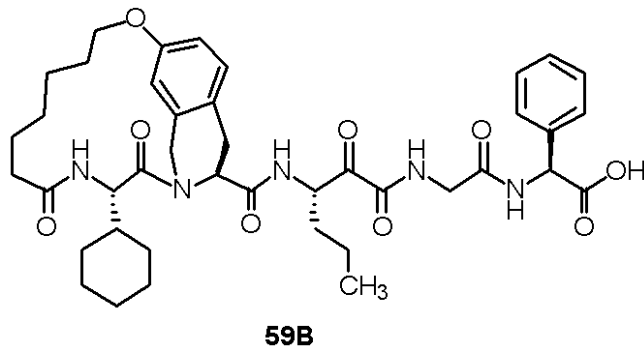
【0394】

実施例 59：式 59 A および 59 B で示される化合物の製造：

【化 437】



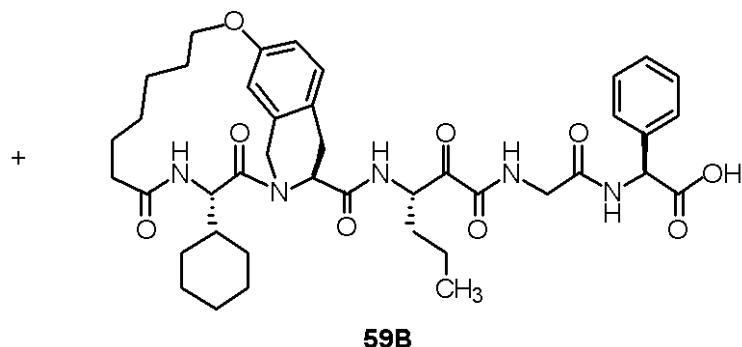
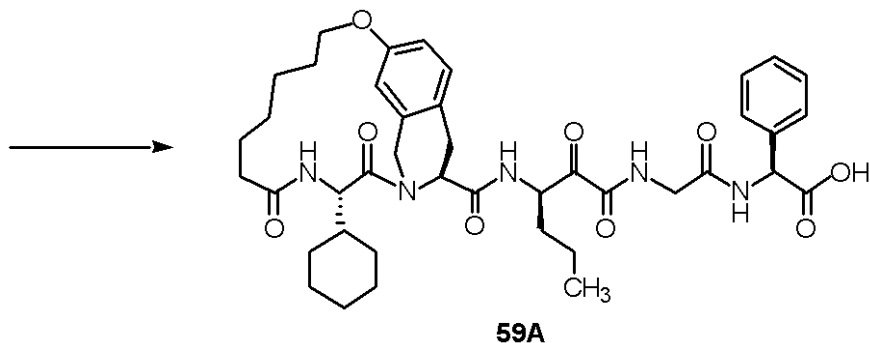
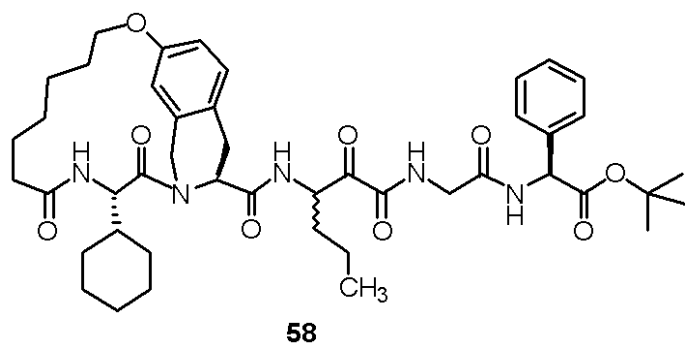
30



40

工程 A：

【化 438】



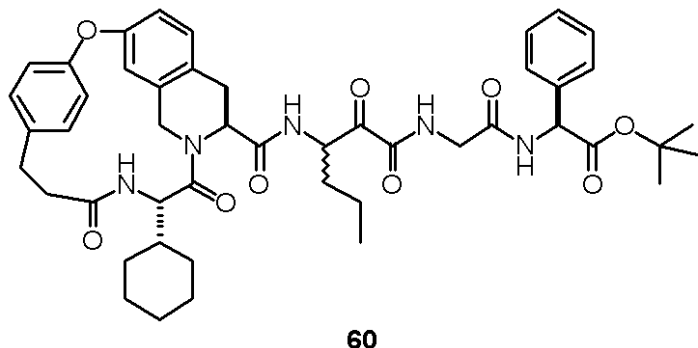
トリフルオロ酢酸 (2 mL) および CH_2Cl_2 (2 mL) 中の *t*-ブチルエステル 58 (18 mg、0.022 mmol) の溶液を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去後、残渣を50% MeOH - CH_2Cl_2 (3 mL) に溶解し、真空下で濃縮乾固して、オフホワイトの固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中8~15% MeOH、0.3~0.5% AcOH) により、白色固体として2種の立体異性体 59A (6.5 mg、0.0086 mmol) および 59B (6.1 mg、0.008 mmol、合した収率75%) を得た。59A についての分析データ: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.75-8.72 (m, 1 H), 8.60-8.57 (m, 1 H), 8.10-8.08 (m, 1 H), 7.91-7.88 (m, 1 H), 7.38-7.27 (m, 5 H), 7.12 (d, J = 8.14 Hz, 1 H), 6.81-6.73 (m, 2 H), 5.24-5.22 (m, 1 H), 5.06-5.01 (m, 1 H), 4.77-4.73 (m, 1 H), 4.39-4.17 (m, 3 H), 4.07-4.01 (m, 1 H), 3.92-3.79 (m, 3 H), 3.15-3.05 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.08-2.05 (m, 1 H), 1.78-1.45 (m, 13 H), 1.41-1.22 (m, 4 H), 1.18-1.03 (m, 4 H), 0.93-0.81 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 196.6, 171.8, 171.5, 171.9, 170.3, 167.2, 161.0, 157.1, 137.4, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 127.4, 126.9, 115.6, 112.6, 66.8, 56.6, 55.1, 53.4, 52.7, 52.6, 45.4, 41.6, 33.5, 31.7, 30.0, 29.6, 28.2, 27.2, 27.1, 26.1, 25.42, 25.36, 24.0, 23.8, 18.7, 13.5; HRMS m/z 760.3915 [$\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9$ についての計算値760.3922]。59B についての分析データ: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.76-8.73 (m, 1 H), 8.55 (dd, J = 6.9, 3.2 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 7.11 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 1 H), 7.37-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.11 (m, 1 H), 6.82-6.74 (m, 2 H), 5.23-5.20 (m, 1 H), 5.09-5.01 (m, 1 H), 4.75-4.71 (m, 1 H), 4.38-4.29 (m, 1 H), 4.24-4.17 (m, 2 H), 4.07-4.02 (m, 1 H), 3.92-3.78 (m, 2 H), 3.13-3.08 (m, 1 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.08-2.05 (m, 2 H), 1.75-1.13 (m, 21 H), 0.8

9-0.85 (m, 5 H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) 196.7, 171.6, 171.2, 169.9, 167.1, 160.8, 157.0, 137.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.97, 127.9, 127.4, 127.3, 127.1, 115.7, 115.6, 112.7, 112.6, 66.7, 56.8, 54.8, 53.3, 45.5, 41.6, 33.6, 31.8, 29.5, 28.1, 27.3, 27.0, 26.1, 25.4, 24.2, 23.9, 18.6, 13.5; HRMS m/z 760.3915 [$\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9$ についての計算値、760.3922]。

【0395】

実施例 60：化合物 60 の製造：

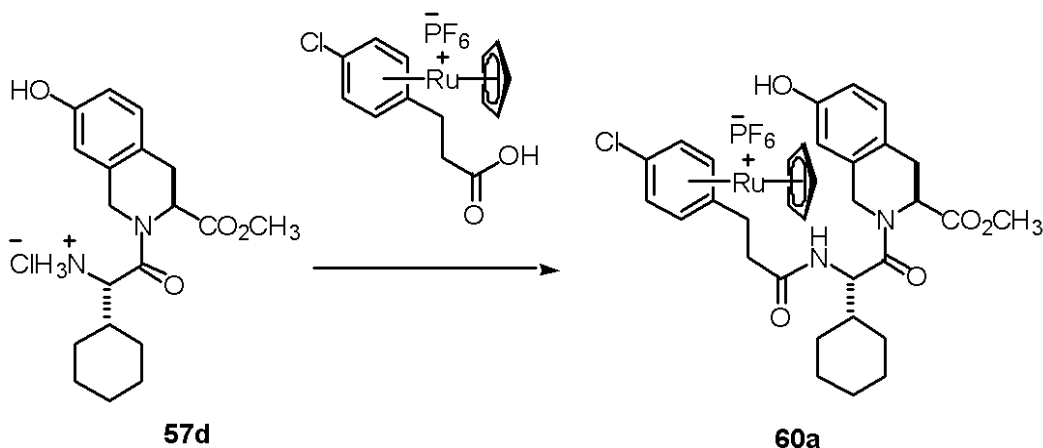
【化 4 3 9】



10

工程 A

【化 4 4 0】



20

30

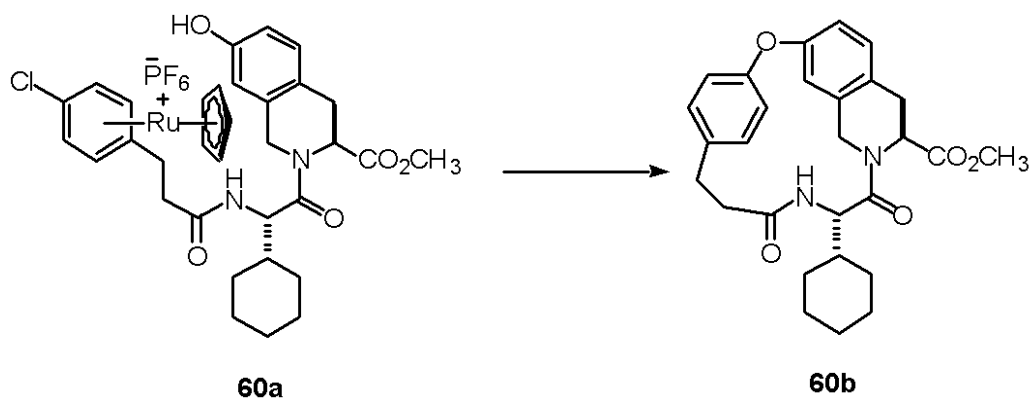
乾燥 DMF (20 mL) 中の [CpRu(6-4-クロロフェニルプロピオン酸)] PF_6 (4.14 g、8.36 mmol) の溶液を、HOBt (1.69 g、12.54 mmol、1.5 当量) およびヒューニヒ塩基 (6.47 g、9.20 mL、50.16 mmol、6.0 当量) で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、EDC1 (2.39 g、12.54 mmol、1.5 当量) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、Tic-アンモニウム塩 57d (2.90 g、7.6 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、DMF を真空下で蒸留した。残渣を HCl 水溶液 (1 M、100 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) 中に抽出した。有機層を合し、NaHCO₃ 水溶液 (1 × 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空下で濃縮して、褐色固体 60a (5.2 g、83%) を得、これを環化に使用した。MS：(電子スプレー)：647 [(M-CH₃OH-PF₆)⁺、100]。HRMS $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Ru}$ [(M-CH₃OH-PF₆)⁺ についての計算値 647.1256、実測値：647.1241。

40

【0396】

工程 B

【化 4 4 1】



10

乾燥 DMF (300 mL) 中のルテニウム錯体 60a (5.0 g、6.01 mmol) の溶液を室温で乾燥 N_2 により脱気し、 Cs_2CO_3 (10.0 g、30 mmol、5.0 当量) を加え、室温で 24 時間攪拌した。溶媒 DMF を留去し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) およびプロピオニトリル (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、真空下で濃縮し、一晚真空下で乾燥して、褐色固体 (5.1 g) を得た。それをさらに精製することなく Ru の光分解的除去に使用した。MS: (電子スプレー): 643 [(M - PF_6)⁺, 100]。

【0397】

20

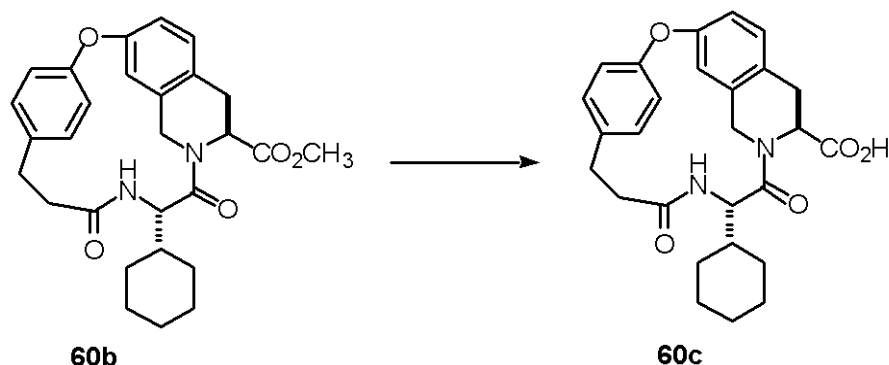
前工程からの環化化合物を CH_3CN (50 mL) に溶解し、石英管中へ濾過した。溶液を脱気し、48 時間レイノット (Raynot) 器具 (= 350 nm) で光分解した。反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc / ヘキサン 3 : 2) により残渣を精製して、黄褐色固体 60b (289 mg、20%) を得た。Rf: 0.73 (アセトン / ヘキサン 3 : 7) ¹H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 7.18 (d, 2 H, J=8.1 Hz), 7.20-7.09 (m, 2 H), 6.92 (d, 2 H, J=7.8 Hz), 6.86 (dd, 1 H, J=2.1, 7.2 Hz), 6.76 (s, 1 H), 5.41 (d, 1 H, J=17.4 Hz), 4.23-4.18 (m, 2 H), 4.00 (bs, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 (dd, 1 H J=12, 3.9 Hz), 3.01-2.86 (m, 1 H), 1.9-1.62 (m, 4 H), 1.52 (bd, 1 H, J=9.3 Hz), 1.36-1.07 (m, 5 H); ¹³C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz,) 173.2, 167.2, 163.8, 156.5, 155.1, 135.8, 132.7, 130.2, 129.6, 126.2, 119.1, 117.5, 115.8, 60.2, 55.5, 51.6, 44.2, 42.0, 35.7, 30.2, 29.3, 26.5, 26.2, 25.8, 25.7 MS: (電子スプレー): 477 [(M+1)⁺, 100], 315 (20); HRMS $C_{28}H_{33}N_2O_5$ (M+1)⁺ についての計算値: 477.2389; 実測値 477.2375; $C_{28}H_{32}N_2O_5 \cdot 0.5H_2O$ の CHN 計算値: C 69.26% H 6.85% N 5.77%; 実測値: C 69.62% H 6.59% N 5.77%。

30

【0398】

工程 C

【化442】



40

ジオキサン (10.0 mL)、 H_2O (10.0 mL)、 CH_3OH (50.0 mL) 中の Tic-大環状化合物のメチルエステル 60b (235 mg、0.5 mmol) の溶液を、 $LiOH \cdot H_2O$ (41 mg、1.0 mmol、2.0 当量) で処理し、室温で 3 時間攪

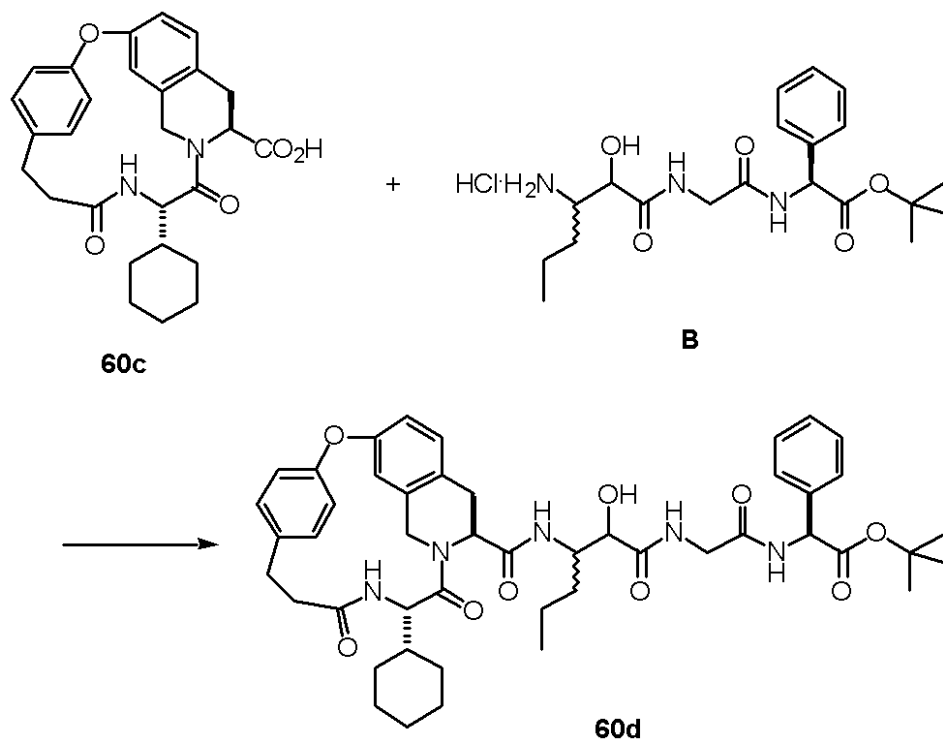
50

拌した。反応混合物を酸性化した（ジオキサン中 4 M HCl）。反応混合物を真空下で濃縮し、残存している水を凍らせ、凍結乾燥して、カップリングに使用する無色固体 60c を得た。

【0399】

工程 D

【化 4 4 3】



乾燥 DMF (5.0 mL) および CH_2Cl_2 (5.0 mL) 中の加水分解した酸 60c (0.5 mmol) の溶液を、HOObt (132 mg、0.75 mmol、1.5 当量) で処理し、0 に冷却し、ヒューニヒ塩基 (258 mg、2.0 mmol、4.0 当量、369 μL) を添加した。この混合物に EDCI (143 mg、0.75 mmol、1.5 当量) およびアミンヒドロクロリド B (214 mg、0.5 mmol、1.0 当量) を連続的に添加した。反応混合物を冷凍庫で 48 時間貯蔵し、真空下で濃縮して、DMF および CH_2Cl_2 を除去した。残渣を HCl 水溶液 (2 M、50 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (3 × 30 mL) で抽出した。有機層を合し、HCl 水溶液 (1 M、2 × 50 mL)、NaOH 水溶液 (2 M、2 × 30 mL)、ブラインで抽出し、乾燥 (MgSO_4) し、真空下で濃縮した。残渣 60d (172 mg) をさらに精製せずに酸化した。MS: (電子スプレー): 838 [(M+1)⁺、50]、490 (100); HRMS $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_9$ (M+1)⁺ についての計算値 838.4391、実測値: 838.4398。

【0400】

工程 E

【化 4 4 4】

10

20

30

40



20

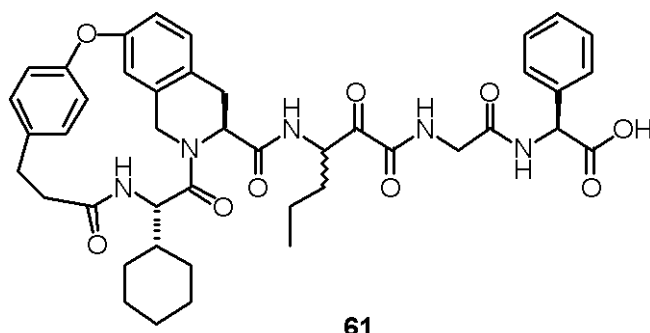
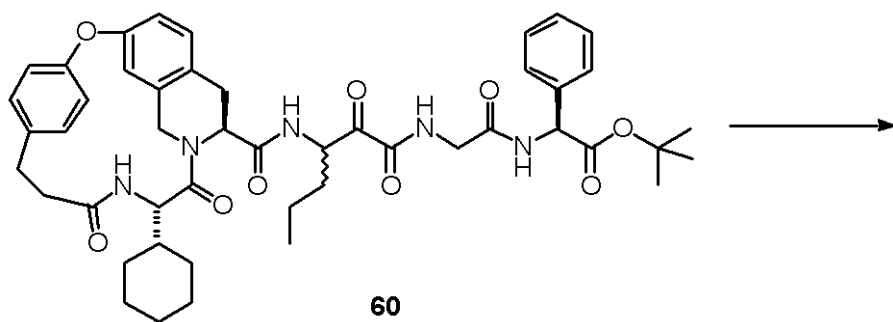
30

【化 4 4 5】



40

【化 4 4 6】

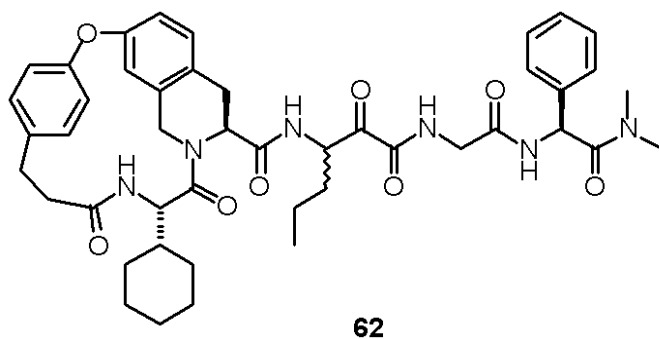


乾燥 CH_2Cl_2 (10.0 mL) 中の tert - ブチルエステル 60 (50 mg、0.059 mmol) の溶液を、TFA (10.0 mL) で処理し、室温で4時間攪拌した。ベースラインまでのエステルの消滅をTLC ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1:19) により追跡した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を数回反復してヘプタン/ CH_2Cl_2 に溶解し、真空下で濃縮して、微細な無色固体 61 (51 mg) を得、これを真空下で乾燥した。MS (FAB) 780 [$(\text{M}+1)^+$ 、85]、516 (20)、417 (20)、403 (100)、321 (20)、248 (40)、236 (40) ; HRMS $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_9$ ($(\text{M}+1)^+$) についての計算値 780.3609、実測値: 780.3618。

【0402】

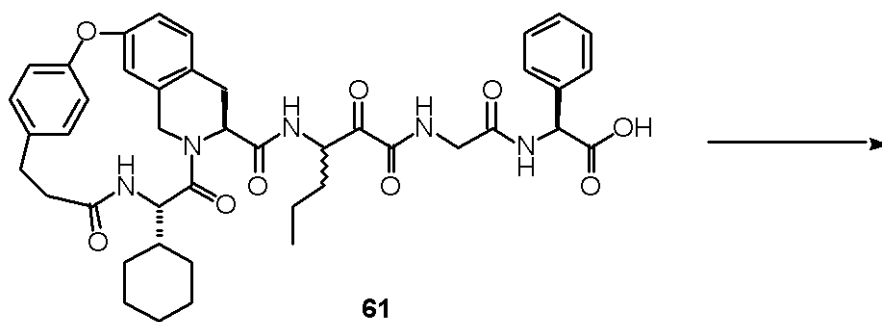
実施例 62 : 化合物 62 の製造 :

【化 447】

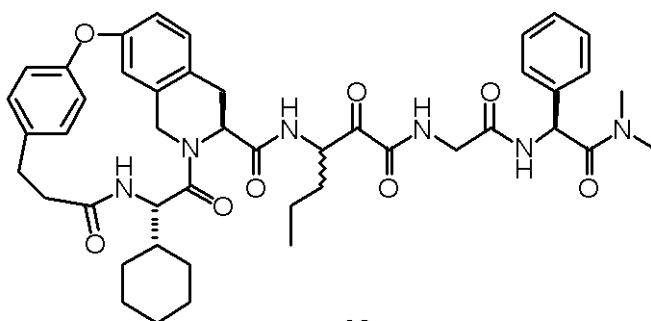


工程 A

【化 448】



10



CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中の酸 61 (30 mg、0.038 mmol)、ジメチルアミンヒドロクロリド (6.2 mg、0.076 mmol、2.0 当量) の溶液を、ヒューニヒ塩基 (9.1 mg、0.076 mmol、2.0 当量、15 μL)、PvBrOP (35 mg、0.076 mmol、2.0 当量) で処理し、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO₂、アセトン/ヘキサン 1:1) により精製して、無色固体としてジメチルアミド 62 (14 mg、46%) を得た、R_f (0.31 アセトン/ヘキサン 1:1)。MS (FAB) 807 [(M+1)⁺、100]、805 (60)、794 (60)、747 (40)、629 (40)、589 (62)。

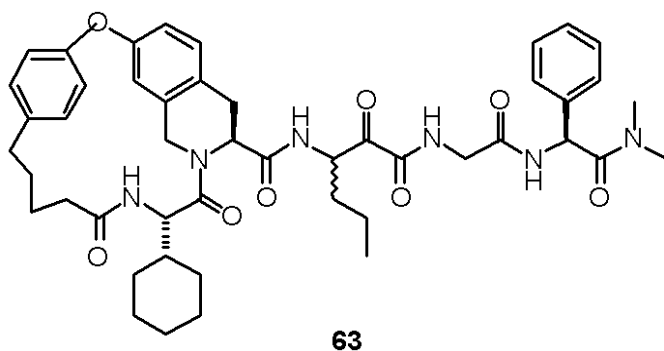
20

【0403】

実施例 63：化合物 63 の製造：

【化 449】

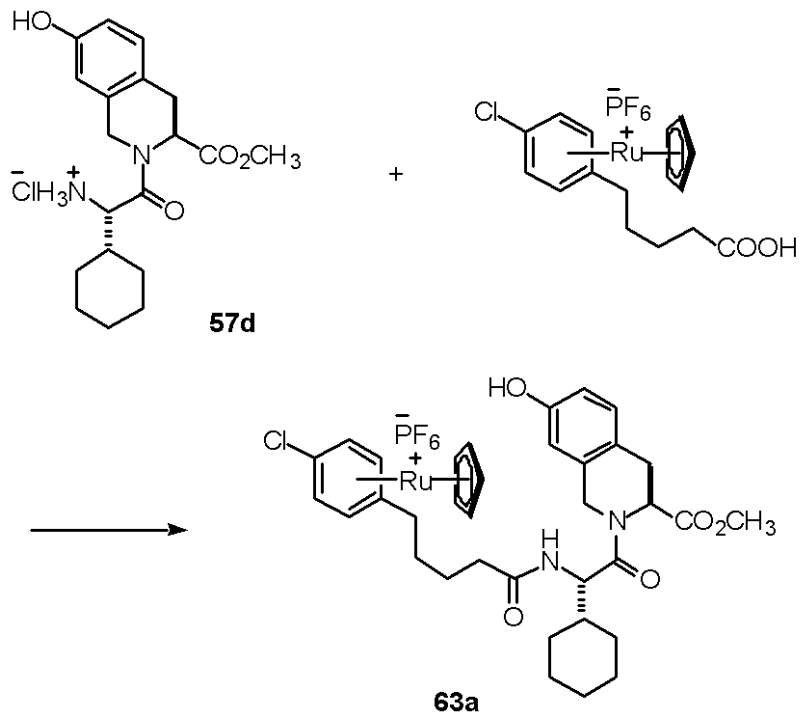
30



工程 A

40

【化 450】



10

乾燥 DMF (10 mL) 中の [CpRu(⁶-4-クロロフェニルペンタン酸)]PF₆ (2.2 g、4.0 mmol) の溶液を、HOBt (810 mg、5.99 mmol、1.5 当量) およびヒューニヒ塩基 (2.58 g、3.6 mL、19.9 mmol、5.0 当量) で処理した。反応混合物を 0 に冷却し、EDCl (1.14 g、6.0 mmol、1.5 当量) で処理した。反応混合物を 0 で 30 分間攪拌し、Tic-アンモニウム塩 57d (1.60 g、4.0 mmol、1.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、DMF を真空下で留去した。残渣を HCl 水溶液 (1 M、100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) 中に抽出した。有機層を合し、NaHCO₃ 水溶液 (1 × 40 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮して、褐色固体 63a (2.41 g、75%) を得、これを環化に使用した。

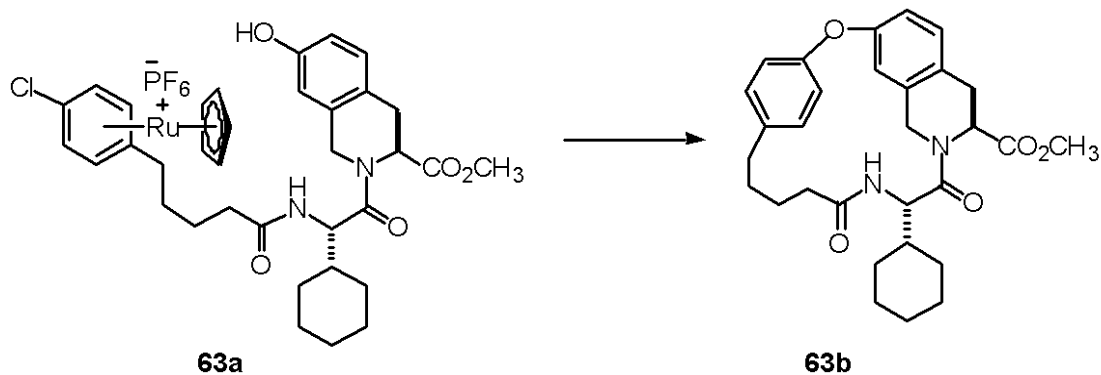
20

【0404】

30

工程 B

【化451】



40

乾燥 DMF (250 mL) 中のルテニウム錯体 63a (2.40 g、2.8 mmol) の溶液を室温で乾燥 N₂ により脱気し、Cs₂CO₃ (4.6 g、14.0 mmol、5.0 当量) を加え、室温で 14 時間攪拌した。溶媒 DMF を留除し、残渣を水 (100 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) で抽出した。有機層を合し、HCl 水溶液 (1 M、100 mL)、NaHCO₃ (100 mL)、ブライン (100 mL) で抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、真空下で濃縮し、一晚真空下で乾燥して、褐色固体 (1.9 g、79%) を得た。それをさらに精製することなく Ru の光分解的除去に使用した。MS: (電子スプレー): 671 [(M - PF₆)⁺、40]。

50

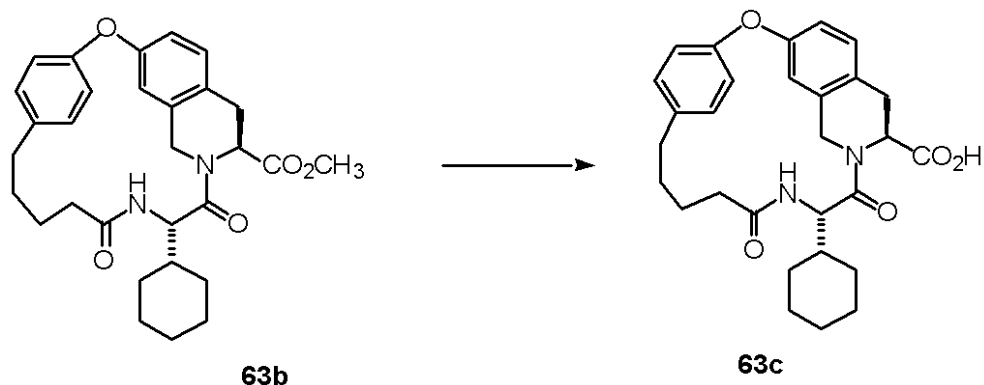
【0405】

前工程からの環状化合物を CH_3CN (60 mL) に溶解し、石英管中へ濾過した。溶液を脱気し、48時間レイノット ($\lambda = 350\text{ nm}$) で光分解した。反応混合物を真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO_2 、アセトン/ヘキサン 3:7) により残渣を精製して、黄褐色固体 63b (140 mg、13%) を得た。Rf: 0.73 (アセトン/ヘキサン 3:7); MS (FAB) 505 [$(\text{M}+1)^+$, 80], 232 (40); HRMS $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ ($(\text{M}+1)^+$) についての計算値 505.2702、実測値: 505.2698。

【0406】

工程 C

【化452】

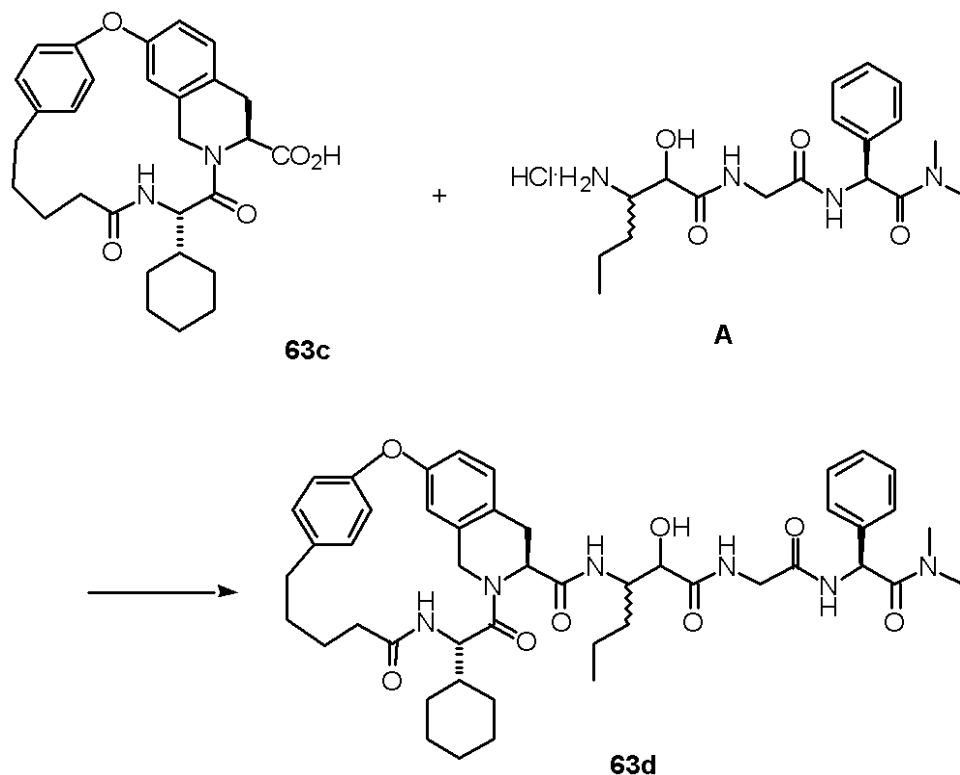


ジオキサン (10.0 mL)、 H_2O (10.0 mL)、 CH_3OH (50.0 mL) 中の Tic - 大環状化合物のメチルエステル 63b (235 mg、0.5 mmol) の溶液を、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41 mg、1.0 mmol、2.0 当量) で処理し、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酸性化した (ジオキサン中 4 M HCl)。反応混合物を真空下で濃縮し、残存している水を凍らせ、凍結乾燥して、カップリングに使用する無色固体 63c を得た。

【0407】

工程 D

【化453】



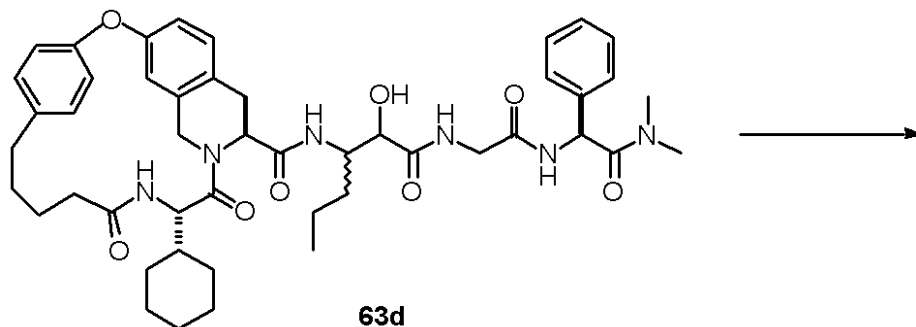
乾燥DMF (4.0 mL) およびCH₂Cl₂ (2.0 mL) 中の加水分解した酸63c (100 mg、0.21 mmol) の溶液を、0 に冷却し、HOOBt (53 mg、0.32 mmol、1.5 当量)、ヒューニヒ塩基 (122 mg、0.95 mmol、4.5 当量、175 μL)、EDCl (61.0 mg、0.32 mmol、1.5 当量) で処理し、0.5 時間攪拌し、アミンヒドロクロリドA (100 mg、0.25 mmol、1 当量) で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、真空下で濃縮して、DMFおよびCH₂Cl₂ を除去した。残渣をHCl水溶液 (2 M、50 mL) で希釈し、CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を合し、HCl水溶液 (1 M、100 mL)、NaOH水溶液 (2 M、100 mL)、ブラインで抽出し、乾燥 (Na₂SO₄) し、真空下で濃縮した。残渣63d (72 mg) をさらに精製せずに酸化した。

10

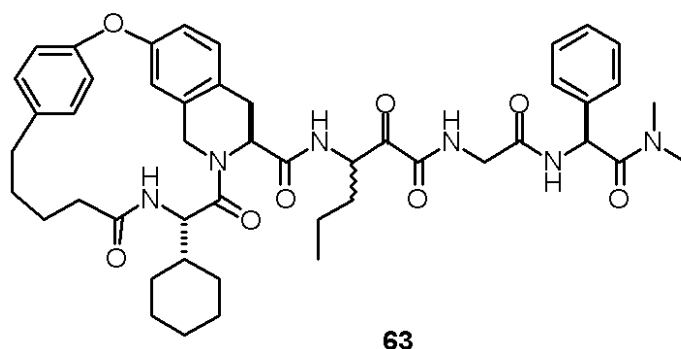
【0408】

工程 E

【化454】



20



30

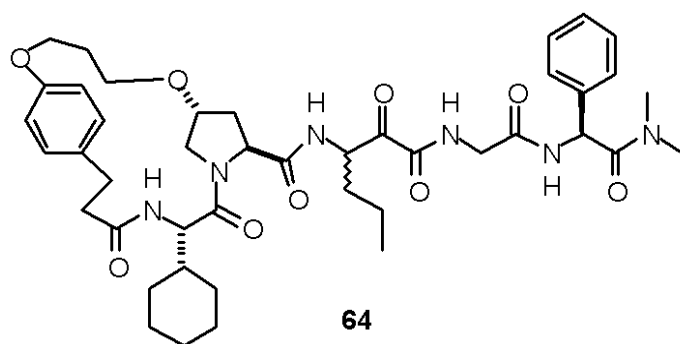
CH₂Cl₂ (5.0 mL) 中のアルコール63d (72 mg、0.86 μmol) の溶液を、デス - マーチン試薬 (125 mg、0.28 mmol、3.2 当量) で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮し、クロマトグラフィー (SiO₂、CH₃OH/CH₂Cl₂ 1:19) により残渣を精製して、無色固体としてケトアミド63 (11 mg、15%) を得た。MS (FAB): 835 ([M+1]⁺、90)、490 (100)。

【0409】

実施例 64: 化合物 64 の製造:

40

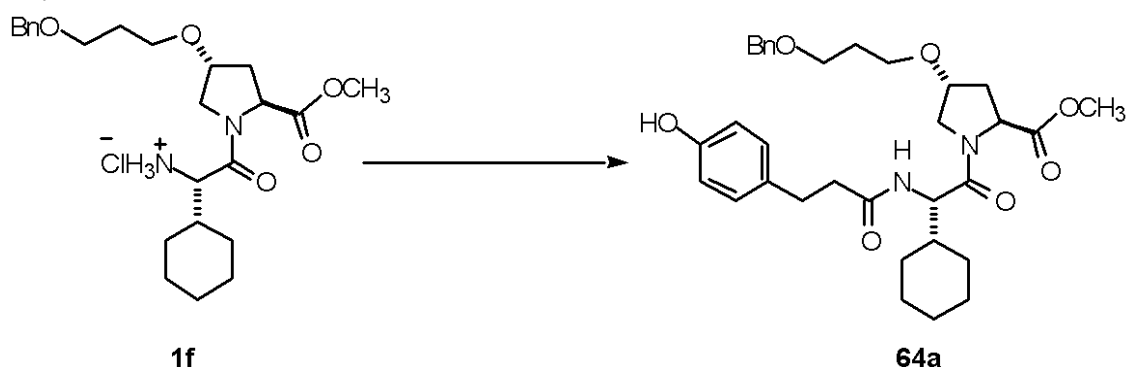
【化455】



10

工程 A

【化 4 5 6】



20

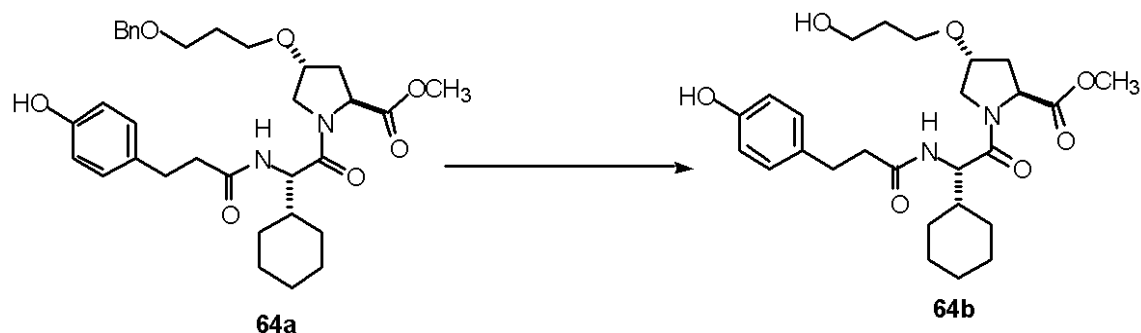
所望の生成物 64a を、実施例 1、工程 F について記載した手順により得た。EtOAc / ヘキサン (7 : 3) を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーによりこの物質を精製して、80% で 64a を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 ,) : 7.35-7.29 (m, 5 H), 7.02 (d, 2 H, $J=8.4$ Hz), 6.72 (d, 2 H, $J=6.9$ Hz), 6.01 (d, 1 H), 4.60 (t, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 3.8-3.61 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.54-3.51 (m, 4 H), 2.83 (t, 2 H, $J=7.5$ Hz), 2.39 (t, 2 H, $J=8.1$ Hz), 2.41-2.20 (m, 1 H), 2.05-1.83 (m, 1 H), 1.85-1.58 (m, 8 H), 1.26-1.24 (m, 5 H); ^{13}C NMR (CDCl_3 ,) : 172.2, 171.9, 171.0, 154.4, 138.3, 132.2, 129.4, 128.4, 127.7, 127.6, 115.4, 73.0, 66.9, 66.2, 57.9, 54.9, 52.5, 52.3, 41.0, 38.5, 34.7, 30.8, 30.0, 29.4, 27.9, 26.1, 26.0, 25.9.

30

【0410】

工程 B

【化 4 5 7】



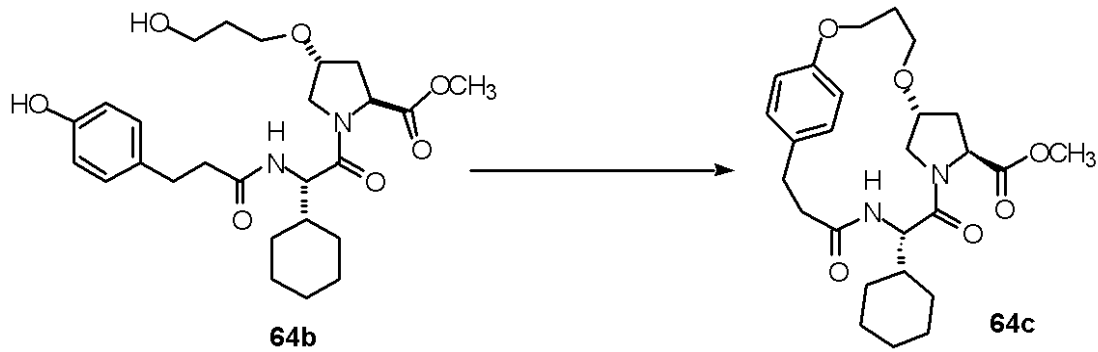
40

所望の生成物 64b を、実施例 1、工程 G について記載した手順により得た。触媒を濾過して除去した後、得た生成物は、次の工程に十分な純度を有していた。

【0411】

工程 C

【化 4 5 8】



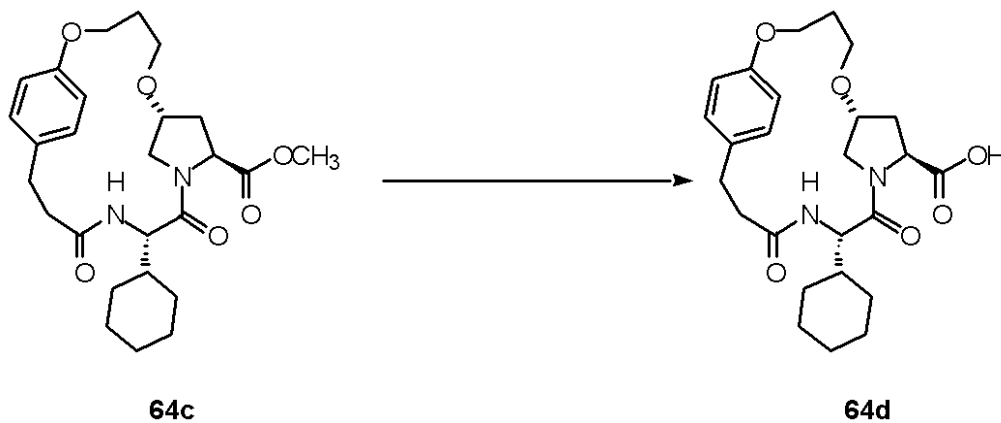
10

所望の生成物 64c を、実施例 1、工程 H について記載した手順により得た。SiO₂ ゲルクロマトグラフィー（アセトン／ヘキサン 3：7）により粗反応混合物を精製して、無色固体として 64c（64 mg、16%）を得た。¹³C NMR (CDCl₃) 172.1, 171.1, 171.0, 157.7, 131.0, 129.9, 114.3, 78.1, 64.7, 63.3, 58.7, 55.3, 52.2, 52.0, 42.1, 37.9, 36.1, 30.8, 30.7, 29.7, 28.7, 28.5, 26.2, 26.0; MS (FAB) 473 (M+1)⁺, (100), 327 (20)。

【0412】

工程 D

【化459】



20

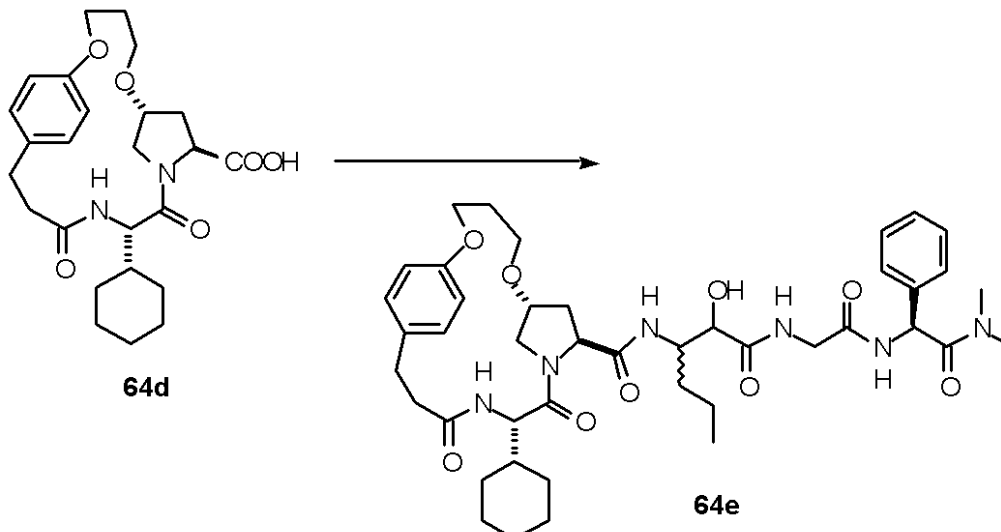
30

この酸を、定量的収率で実施例 1、工程 I について記載したように合成した。蒸発後の粗混合物を、次の工程に直接使用した。

【0413】

工程 E

【化460】



40

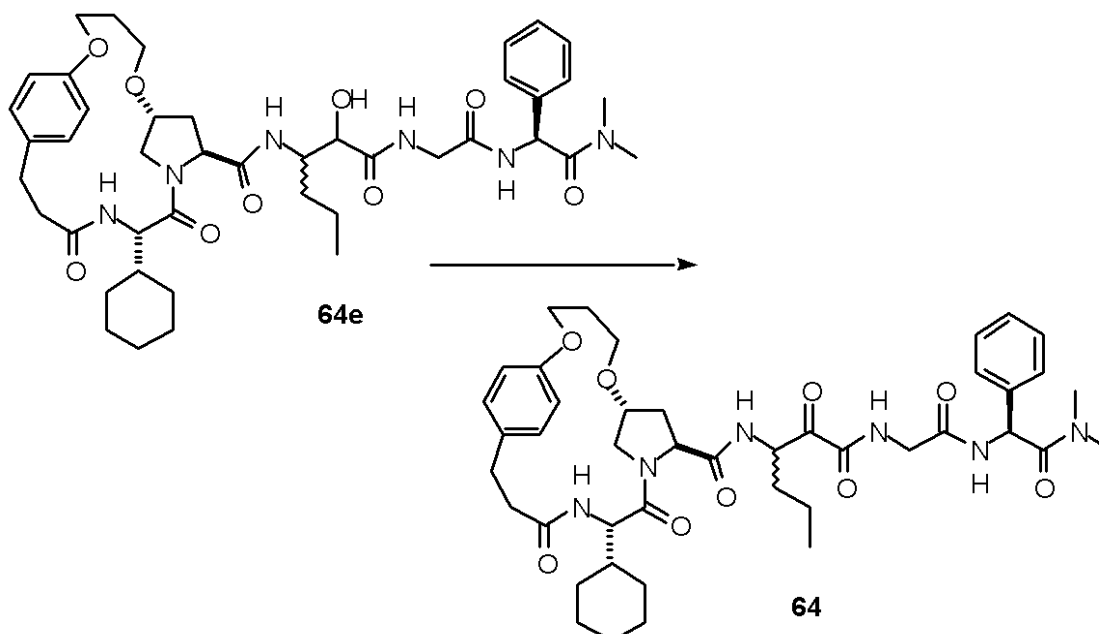
50

予想される生成物 64 e を、実施例 1、工程 J について上記したように合成した。カップリングした物質を、64 を合成する次の工程において直接使用した。

【0414】

工程 F

【化461】



10

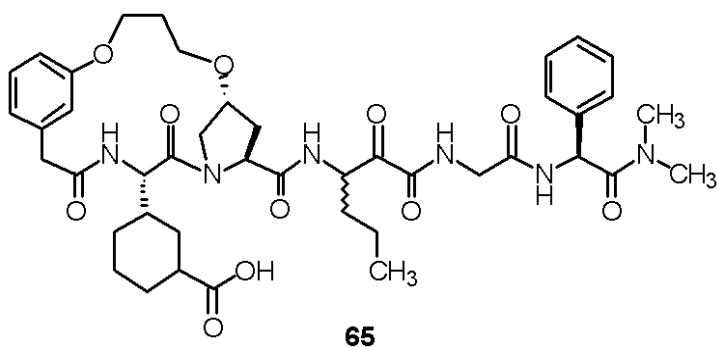
20

所望の生成物を、実施例 1、工程 K について上記した酸化プロトコルにより得る。

【0415】

実施例 65：化合物 65 の製造：

【化462】



30

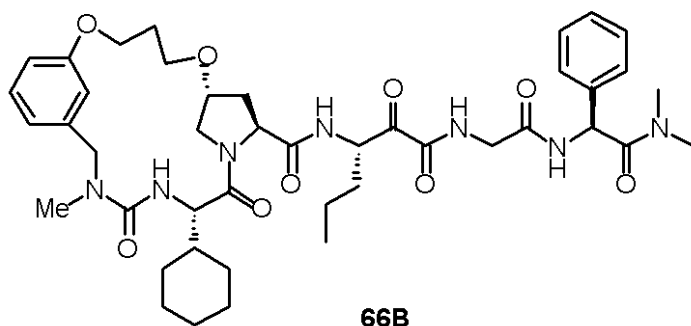
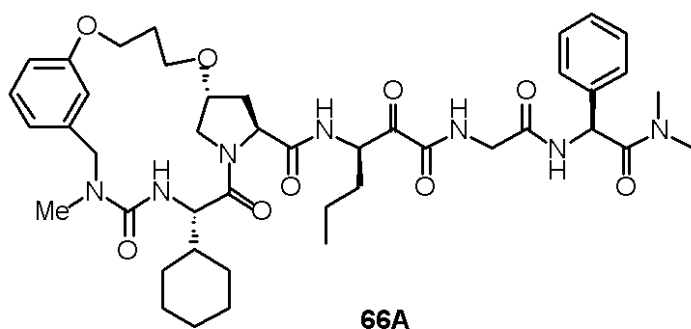
実施例 65 の合成は、この合成を 3 - ビニル安息香酸により開始した以外、実施例 14 の合成と同一であった。フェニル部分の還元は、実施例 14、工程 C の場合と類似していた。しかしながら、ジアステレオマーの混合物が得られた。

【0416】

実施例 66：式 66 A および 66 B で示される化合物の製造：

【化463】

40

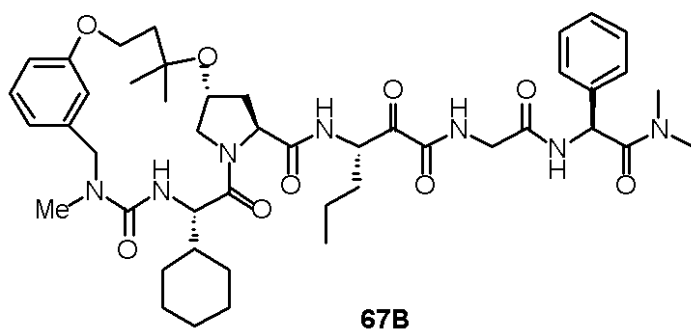
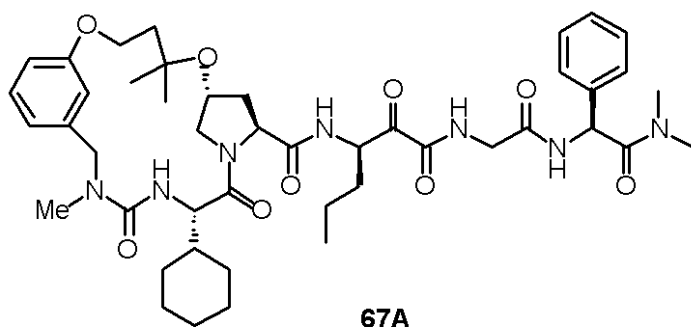


実施例 66 についての合成手順は、実施例 54 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。異性体 66A および 66B を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより酸化後に分離した。LCMS データ：818.2 (M+H)⁺ (66A および 66B について)。

【0417】

実施例 67：式 67A および 67B で示される化合物の製造：

【化 464】

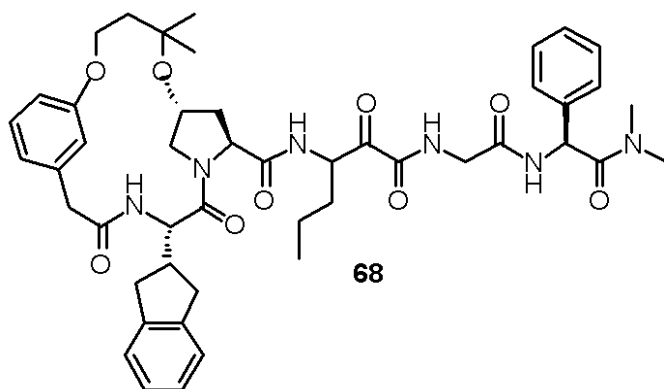


実施例 67 についての合成手順は、実施例 54 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。異性体 67A および 67B を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより酸化後に分離した。HRMS (FAB) C₄₅H₆₄N₇O₉ (M+H)⁺ についての計算値：846.4766。実測値：846.4782 (67A について) および 846.4774 (67B について)。

【 0 4 1 8 】

実施例 6 8 : 式 6 8 で示される化合物の製造 :

【 化 4 6 5 】



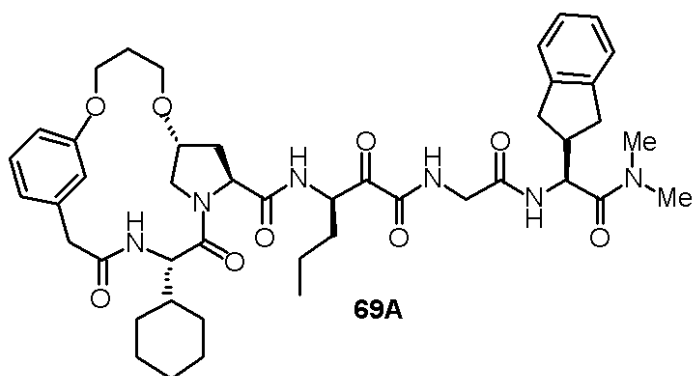
10

実施例 6 8 についての合成手順は、実施例 3 0 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、所望の生成物 6 8 を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより異性体の混合物として得た。HRMS (FAB) $C_{47}H_{59}N_6O_9$, $(M+H)^+$ についての計算値: 851.4344。実測値: 851.4149。

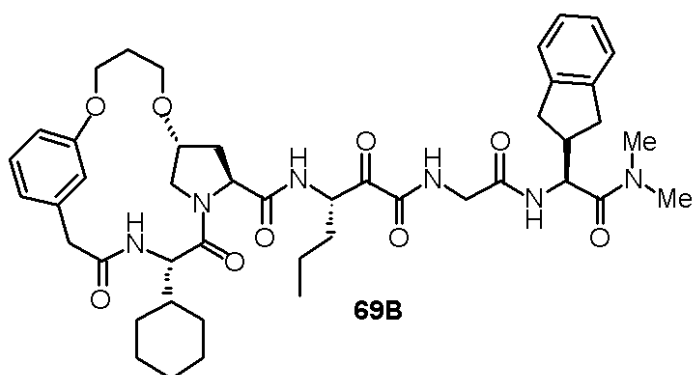
【 0 4 1 9 】

実施例 6 9 : 式 6 9 A および 6 9 B で示される化合物の製造 :

【 化 4 6 6 】



30



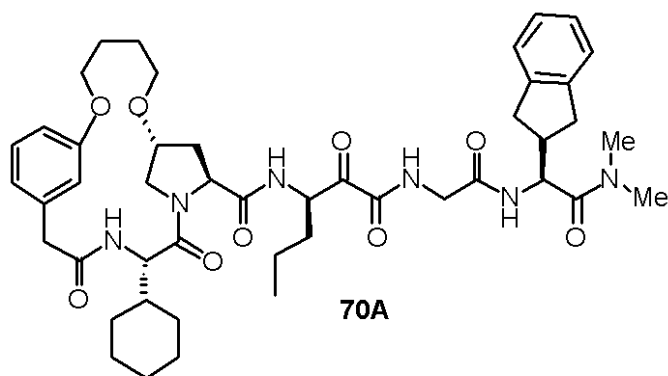
40

実施例 6 9 についての合成手順は、実施例 1 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、異性体 6 9 A および 6 9 B を、カラムクロマトグラフィーを用いて分離した。LCMS データ: 829.2 $(M+H)^+$ (6 9 A および 6 9 B について)。

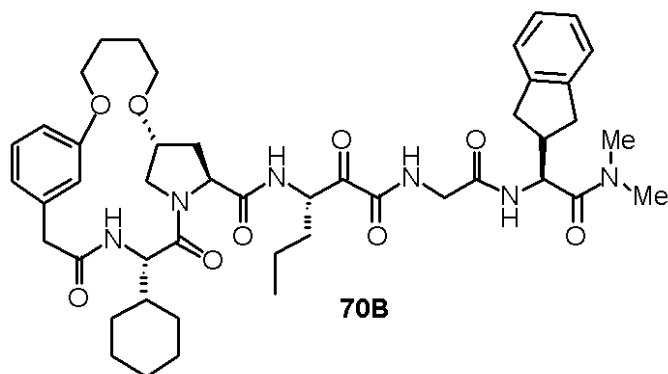
【 0 4 2 0 】

実施例 7 0 : 式 7 0 A および 7 0 B で示される化合物の製造 :

【 化 4 6 7 】



10



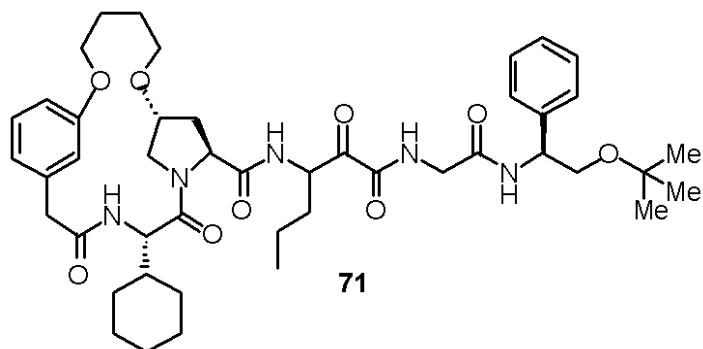
20

実施例 70 についての合成手順は、実施例 4 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、異性体 70A および 70B を、カラムクロマトグラフィーを用いて分離した。LCMS データ：843.2 (M+H)⁺ (70A および 70B について)。

【0421】

実施例 71：式 71 で示される化合物の製造：

【化 468】



30

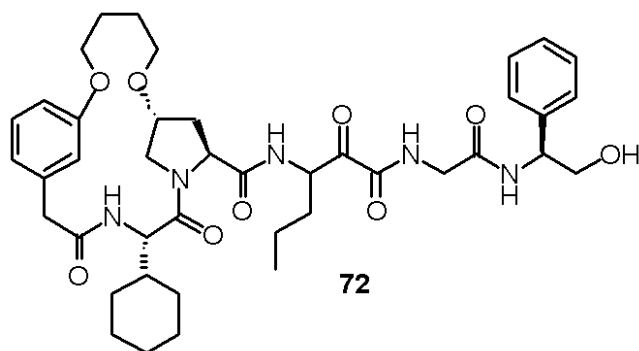
実施例 71 についての合成手順は、実施例 5 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、所望の生成物 71 を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより異性体の混合物として得た。LCMS データ：818.2 (M+H)⁺。

40

【0422】

実施例 72：式 72 で示される化合物の製造：

【化 469】



10

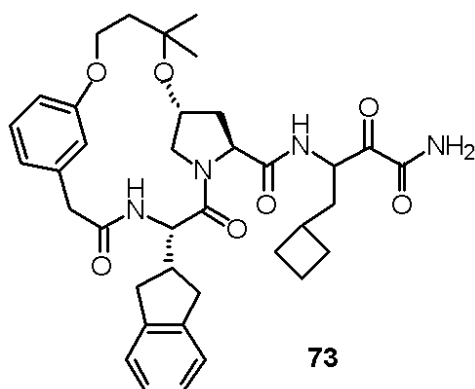
実施例 72 についての合成手順は、実施例 6 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、所望の生成物 72 を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより異性体の混合物として得た。LCMS データ：762.2 (M + H)⁺

。

【0423】

実施例 73：式 73 で示される化合物の製造：

【化 470】



20

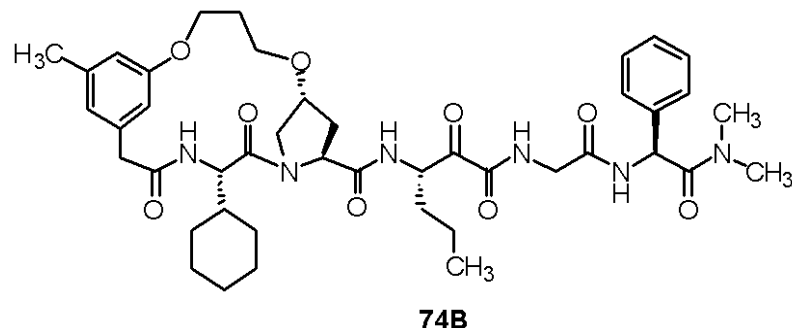
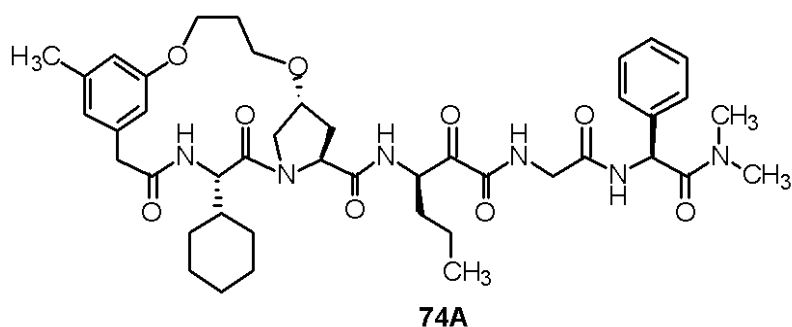
実施例 73 についての合成手順は、実施例 10 について記載した手順に従い、適切な出発物質を用い、適切に改変した。酸化後、所望の生成物 73 を、カラムクロマトグラフィーを用いることにより異性体の混合物として得た。LCMS データ：659.2 (M + H)⁺

30

【0424】

実施例 74：式 74 A および 74 B で示される化合物の製造：

【化 471】

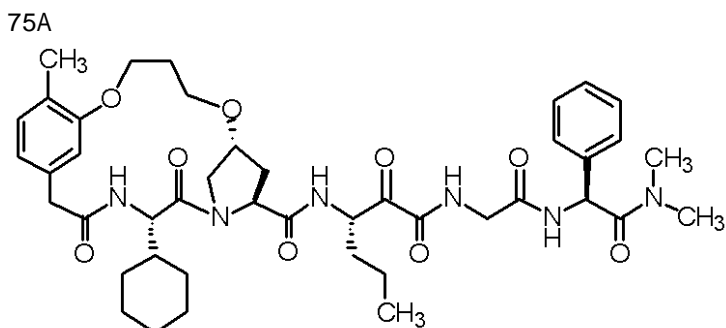
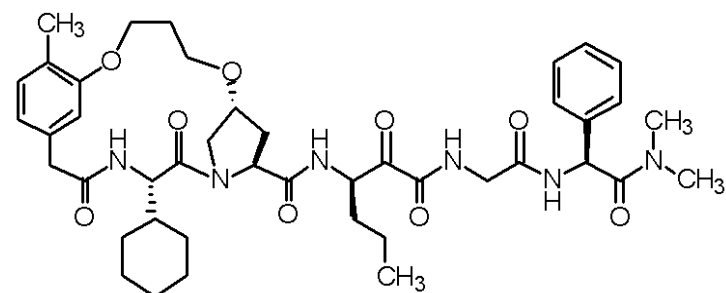


所望の化合物 74A および 74B を、工程 F において 3 - ヒドロキシフェニル酢酸の代わりに 5 - メチル - 3 - ヒドロキシフェニル酢酸を使用した以外、実施例 1 における化合物 1A および 1B の製造で記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 803.1 [C₄₃H₅₈N₆O₉ についての計算値、802.4]。

【0425】

実施例 75：化合物 75A および 75B の製造：

【化 472】

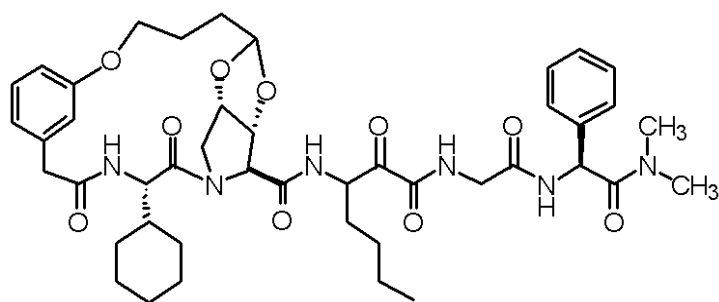


所望の化合物 75A および 75B を、工程 F において 3 - ヒドロキシフェニル酢酸の代わりに 4 - メチル - 3 - ヒドロキシフェニル酢酸を使用した以外、実施例 1 における化合物 1A および 1B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 803.1 [C₄₃H₅₈N₆O₉ についての計算値、802.4]。

【0426】

実施例 76：化合物 76 の製造：

【化 473】

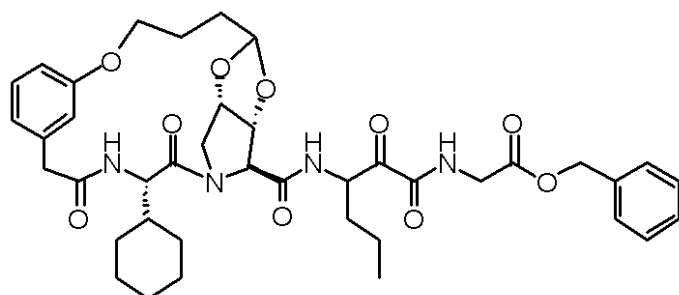
**76**

所望の化合物 76 を、工程 J においてアミン A の代わりにアミン E を使用した以外、実施例 27 における化合物 27A および 27B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M+H)⁺ m/z 831.1 [C₄₄H₅₈N₆O₁₀ についての計算値、830.4]。

【0427】

実施例 77：化合物 77 の製造：

【化 474】

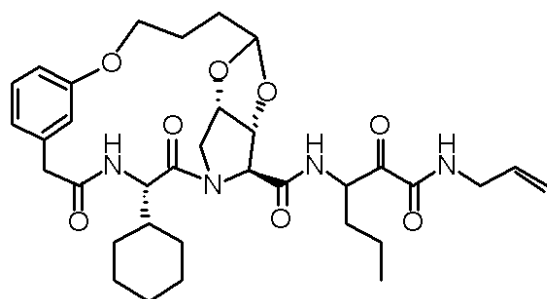
**77**

所望の化合物 77 を、工程 J においてアミン A の代わりに異なるアミン中間体を使用した以外、実施例 27 における化合物 27A および 27B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M+H)⁺ m/z 761.1 [C₄₁H₅₂N₄O₁₀ についての計算値、760.4]。

【0428】

実施例 78：化合物 78 の製造：

【化 475】

**78**

所望の化合物 78 を、工程 J においてアミン A の代わりに異なるアミン中間体を使用した以外、実施例 27 における化合物 27A および 27B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M+H)⁺ m/z 653.1 [C₃₅H₄₈N₄O₈ についての計算値、652.4]。

【0429】

実施例 79：化合物 79 の製造：

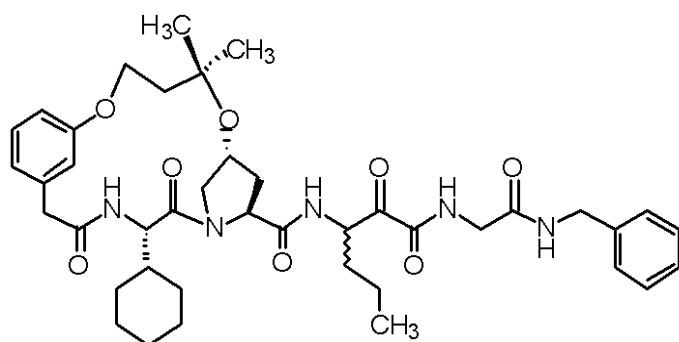
【化 476】

10

20

30

40



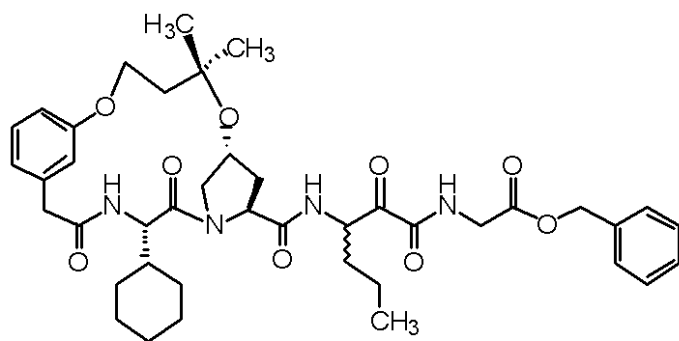
79

所望の化合物 79 を、工程 I においてアミン A の代わりに異なるアミン中間体を使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 746.1 [C₄₁H₅₅N₅O₈ についての計算値、745.4]。

【 0 4 3 0 】

実施例 80：化合物 80 の製造：

【化 4 7 7】



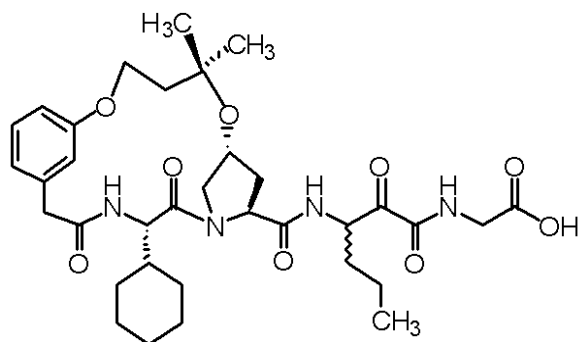
80

所望の化合物 80 を、工程 I においてアミン A の代わりにアミン D を使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 746.1 [C₄₁H₅₅N₅O₈ についての計算値、745.4]。

【 0 4 3 1 】

実施例 8 1 : 化合物 8 1 の製造 :

【化 4 7 8】



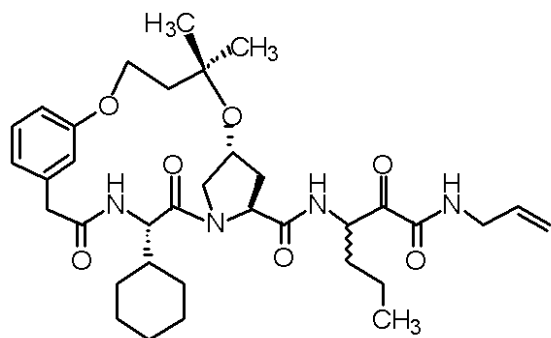
81

所望の化合物 81 を、中間体 A、工程 5 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 657.1 [C₃₄H₄₈N₄O₉ についての計算値、656.3]。

【 0 4 3 2 】

実施例 8 2 : 化合物 8 2 の製造 :

【化 4 7 9】



82

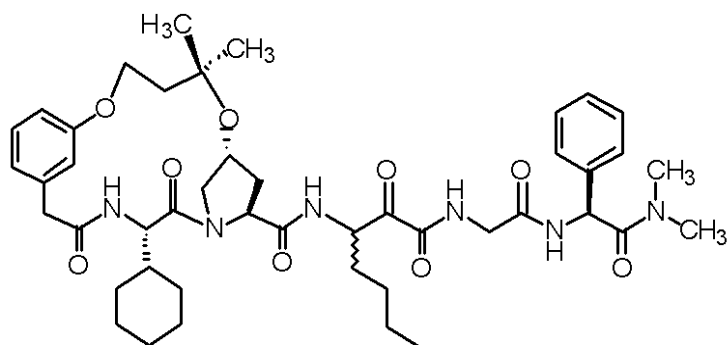
10

所望の化合物 82 を、工程 I においてアミン A の代わりに異なるアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 639.1 [C₃₅H₅₀N₄O₇ についての計算値、638.4]。

【 0 4 3 3 】

実施例 83：化合物 83 の製造：

【化 4 8 0】



83

20

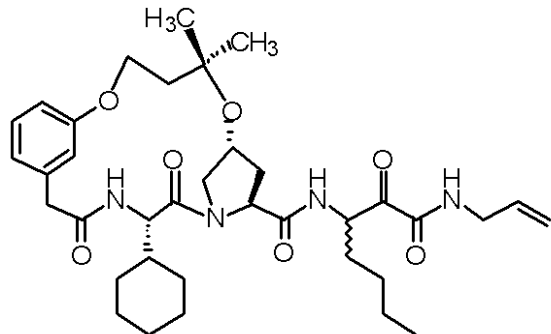
所望の化合物 83 を、工程 I においてアミン A の代わりにアミン E を使用した以外、実施例 30 において化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 831.1 [C₄₅H₅₂N₆O₉ についての計算値、830.5]。

30

【 0 4 3 4 】

実施例 84：化合物 84 の製造：

【化 4 8 1】



84

40

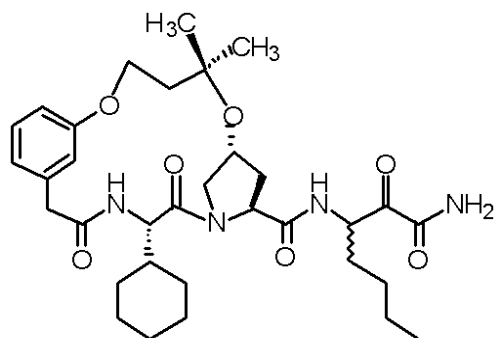
所望の化合物 84 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 653.1 [C₃₆H₅₂N₄O₇ についての計算値、652.4]。

50

【 0 4 3 5 】

実施例 8 5 : 化合物 8 5 の製造 :

【 化 4 8 2 】



85

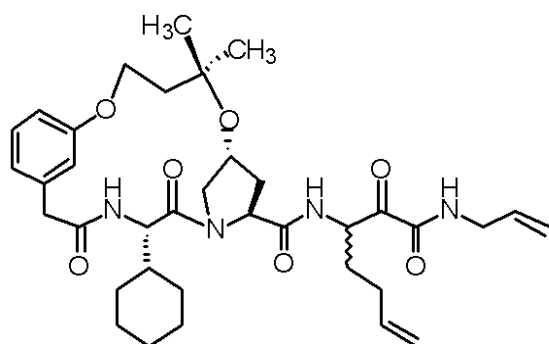
10

所望の化合物 8 5 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 1 0、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 3 0 における化合物 3 0 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 613.1 [C₃₃H₄₈N₄O₇ についての計算値、612.4]。

【 0 4 3 6 】

実施例 8 6 : 化合物 8 6 の製造 :

【 化 4 8 3 】



86

20

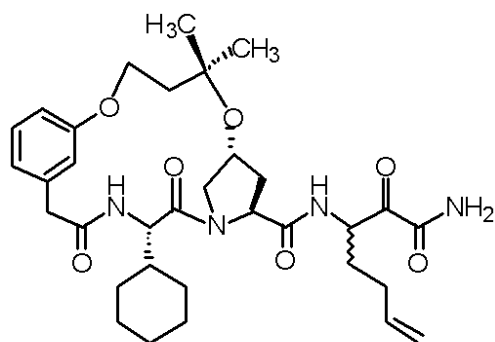
30

所望の化合物 8 6 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 3 0 における化合物 3 0 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 651.1 [C₃₆H₅₀N₄O₇ についての計算値、650.4]。

【 0 4 3 7 】

実施例 8 7 : 化合物 8 7 の製造 :

【 化 4 8 4 】



87

40

所望の化合物 8 7 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を

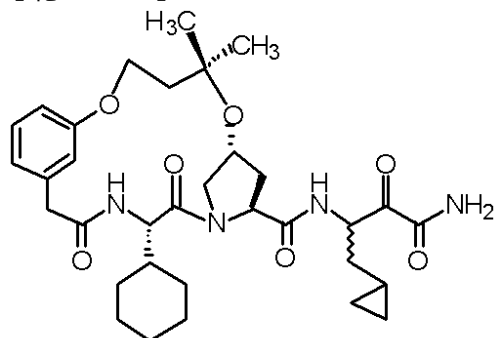
50

実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法により製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 611.1 [C₃₃H₄₆N₄O₇ についての計算値、610.3]。

【0438】

実施例 88：化合物 88 の製造：

【化 485】



10

88

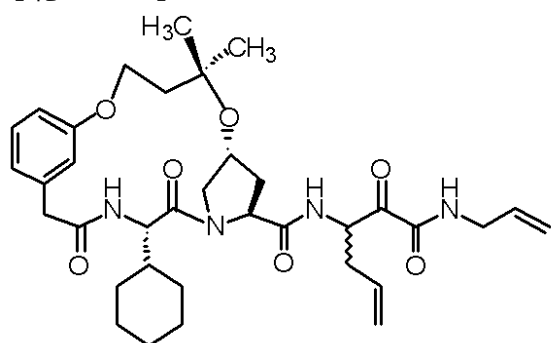
所望の化合物 88 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 611.1 [C₃₃H₄₆N₄O₇ についての計算値、610.3]。

20

【0439】

実施例 89：化合物 89 の製造：

【化 486】



30

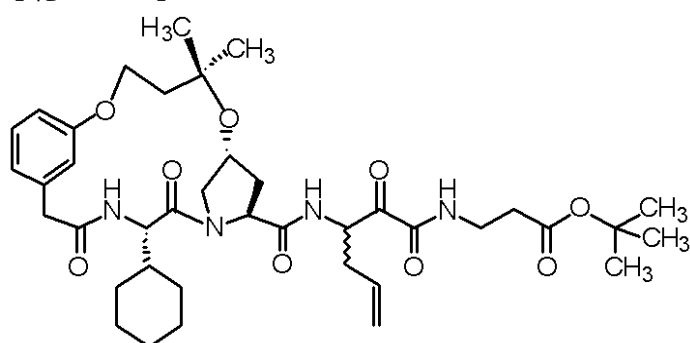
89

所望の化合物 88 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法により製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 637.1 [C₃₅H₄₈N₄O₇ についての計算値、636.4]。

【0440】

実施例 90：化合物 90 の製造：

【化 487】



40

90

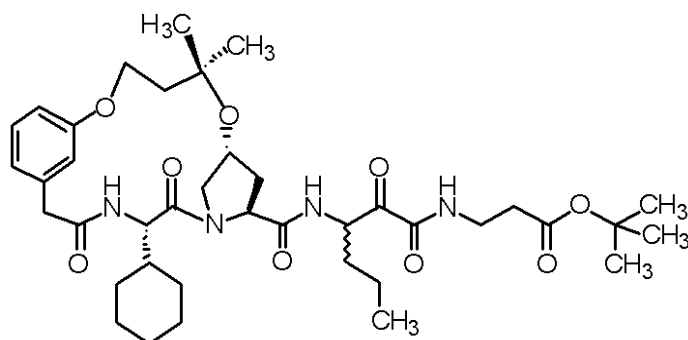
50

所望の化合物 90 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 725.1 [C₃₉H₅₆N₄O₉ についての計算値、724.4]。

【0441】

実施例 91：化合物 91 の製造：

【化 488】



10

91

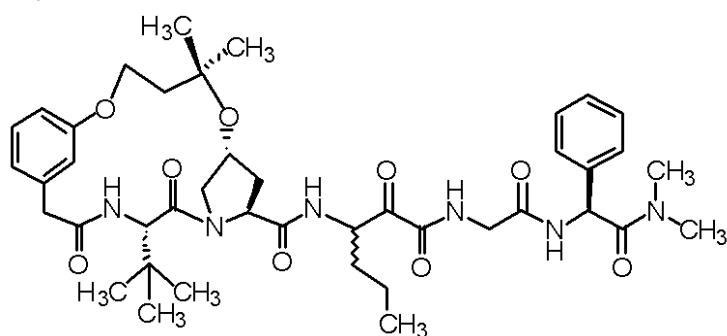
所望の化合物 91 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 727.1 [C₃₉H₅₈N₄O₉ についての計算値、726.4]。

20

【0442】

実施例 92：化合物 92 の製造：

【化 489】



30

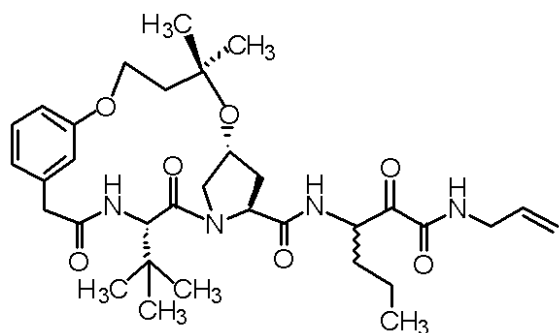
92

所望の化合物 92 を、工程 C において Boc-シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc-tert-ブチルグリシンを使用した以外、実施例 30 において化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 791.1 [C₄₂H₅₈N₆O₉ についての計算値、790.4]。

【0443】

実施例 93：化合物 93 の製造：

【化 490】



50

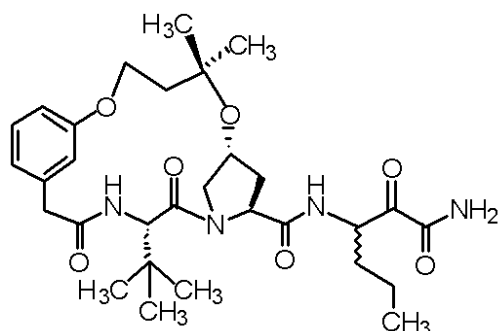
93

所望の化合物 93 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 92 における化合物 92 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 613.1 [C₃₃H₄₈N₄O₇ についての計算値、612.4]。

【0444】

実施例 94：化合物 94 の製造：

【化 491】



10

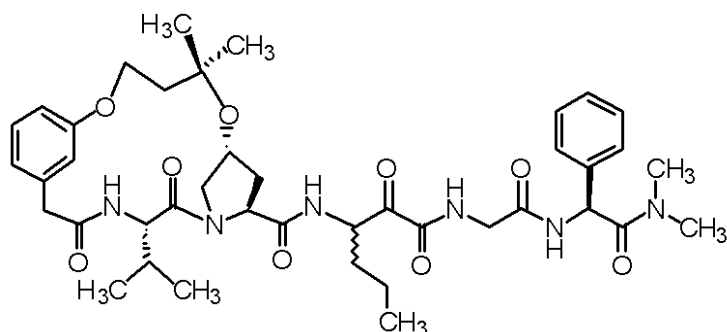
94

所望の化合物 94 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 92 における化合物 92 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 573.1 [C₃₀H₄₄N₄O₇ についての計算値、572.3]。

【0445】

実施例 95：化合物 95 の製造：

【化 492】



30

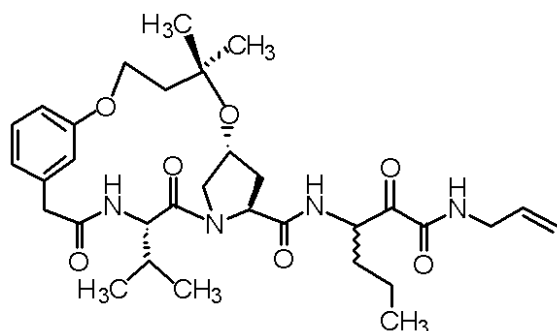
95

所望の化合物 95 を、工程 C において Boc-シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc-バリンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 777.1 [C₄₁H₅₆N₆O₉ についての計算値、776.4]。

【0446】

実施例 96：化合物 96 の製造：

【化 493】



50

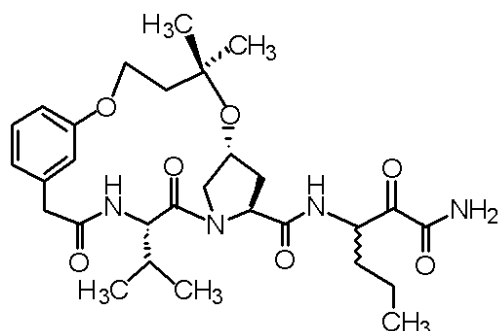
96

所望の化合物 96 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 95 における化合物 95 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 599.1 [C₃₂H₄₆N₄O₇ についての計算値、598.3]。

【0447】

実施例 97：化合物 97 の製造：

【化 494】



10

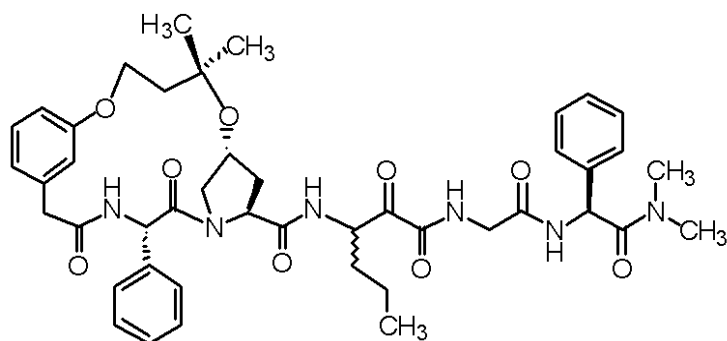
97

所望の化合物 97 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 95 における化合物 95 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 559.1 [C₂₉H₄₂N₄O₇ についての計算値、558.3]。

【0448】

実施例 98：化合物 98 の製造：

【化 495】



30

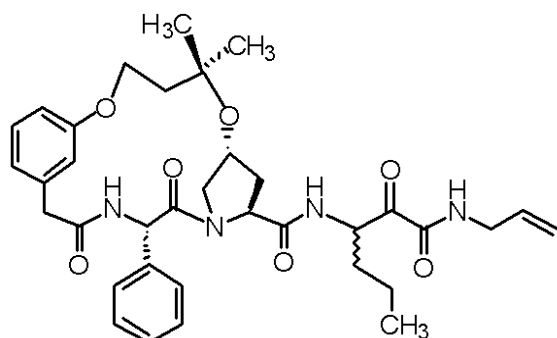
98

所望の化合物 98 を、工程 C において Boc-シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc-フェニルグリシンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 811.1 [C₄₄H₅₄N₆O₉ についての計算値、810.4]。

【0449】

実施例 99：化合物 99 の製造：

【化 496】



50

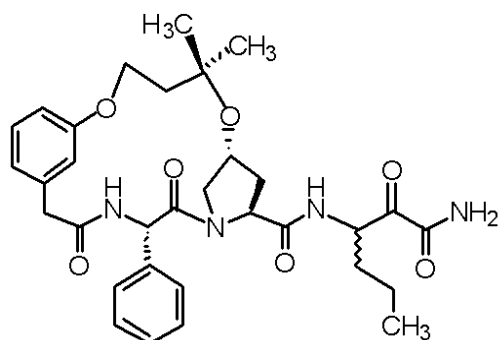
99

所望の化合物 99 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 98 における化合物 98 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 633.1 [C₃₅H₄₄N₄O₇ についての計算値、632.3]。

【 0 4 5 0 】

実施例 100：化合物 100 の製造：

【化 4 9 7】



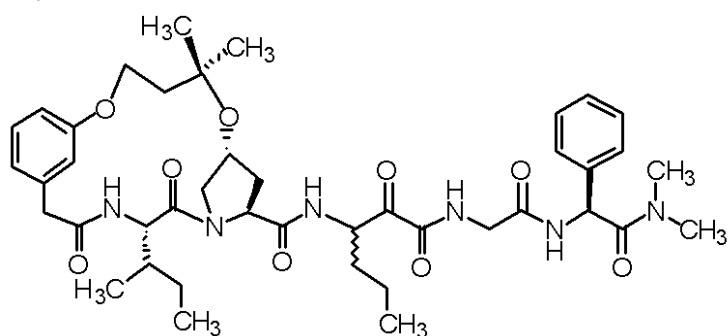
100

所望の化合物 100 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 98 における化合物 98 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 593.1 [C₃₅H₄₀N₄O₇ についての計算値、592.3]。

【 0 4 5 1 】

実施例 101：化合物 101 の製造：

【化 4 9 8】



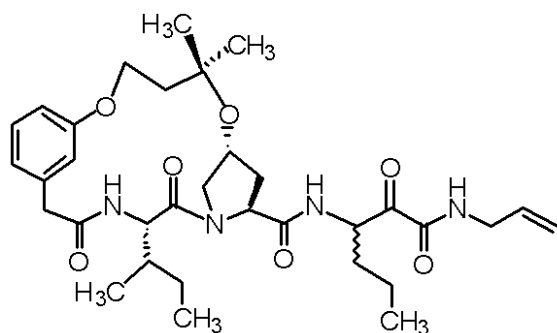
101

所望の化合物 101 を、工程 C において Boc - シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc - イソロイシンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 791.1 [C₄₂H₅₆N₆O₉ についての計算値、790.4]。

【 0 4 5 2 】

実施例 102：化合物 102 の製造：

【化 4 9 9】



10

20

30

40

50

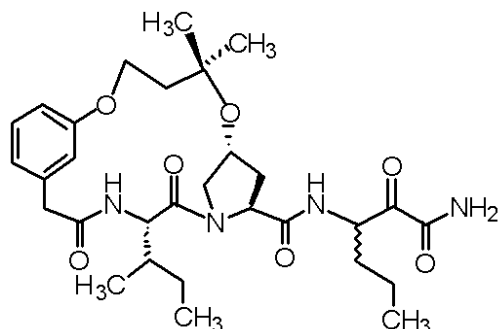
102

所望の化合物 102 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 101 における化合物 101 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 613.1 [C₃₃H₄₈N₄O₇ についての計算値、612.4]。

【0453】

実施例 103：化合物 103 の製造：

【化500】



10

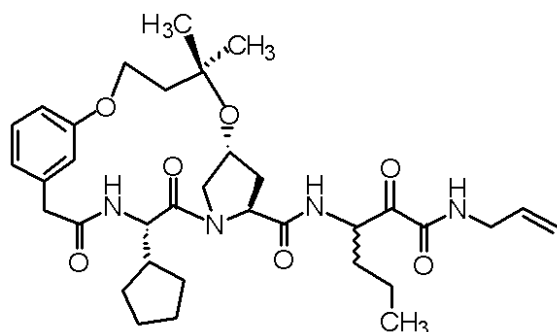
103

所望の化合物 103 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 101 における化合物 101 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 573.1 [C₃₀H₄₄N₄O₇ についての計算値、572.3]。

【0454】

実施例 104：化合物 104 の製造：

【化501】



30

104

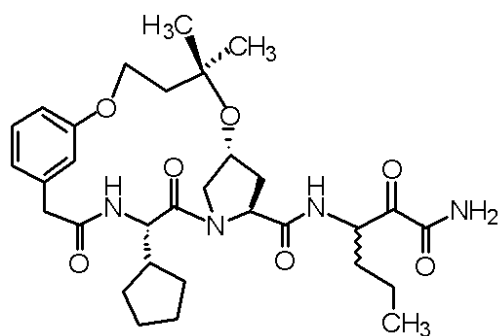
所望の化合物 104 を、工程 C において Boc-シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc-シクロペンチルグリシンを使用し、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 625.1 [C₃₄H₄₈N₄O₇ についての計算値、624.4]。

【0455】

実施例 105：化合物 105 の製造：

【化502】

40



105

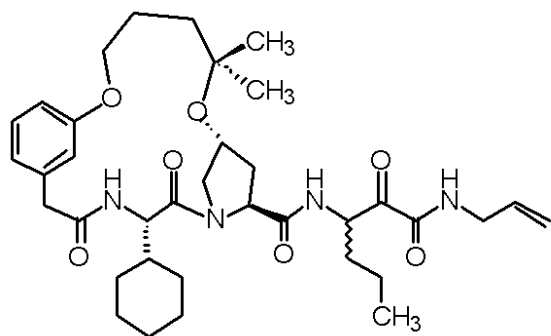
10

所望の化合物 105 を、アミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 104 における化合物 104 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 585.1 [C₃₁H₄₄N₄O₇ についての計算値、584.3]。

【0456】

実施例 106：化合物 106 の製造：

【化503】



20

106

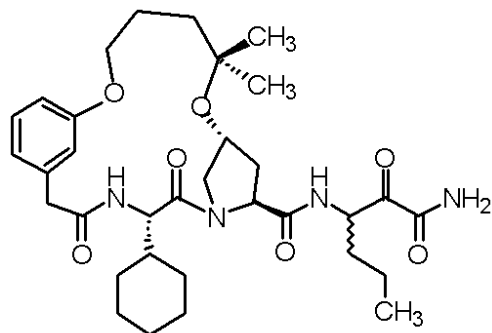
所望の化合物 106 を、(a) 工程 A において 4 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - 1 - プテンの代わりに 5 - ベンジルオキシ - 2 - メチル - 1 - ペンテンを使用し、(b) 工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 30 における化合物 30 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 653.1 [C₃₆H₅₂N₄O₇ についての計算値、652.4]。

30

【0457】

実施例 107：化合物 107 の製造：

【化504】



40

107

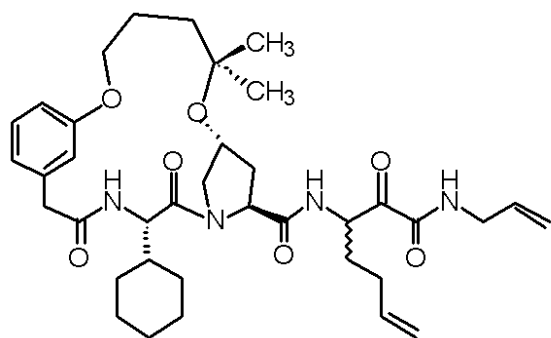
所望の化合物 107 を、工程 I におけるアミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 106 における化合物 106 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 613.1 [C₃₃H₄₈N₄O₇ についての計算値、612.4]。

【0458】

50

実施例 108：化合物 108 の製造：

【化 5 0 5】



10

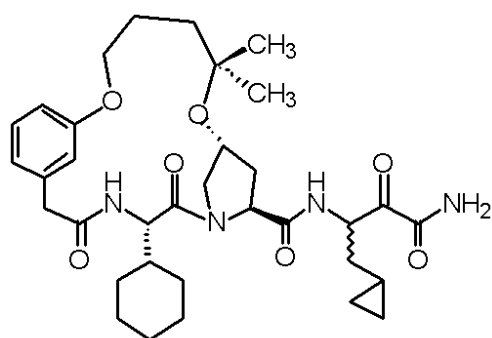
108

所望の化合物 108 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用した以外、実施例 106 における化合物 106 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 665.1 [C₃₇H₅₂N₄O₇ についての計算値、664.4]。

【 0 4 5 9 】

実施例 109：化合物 109 の製造：

【化 5 0 6】



20

109

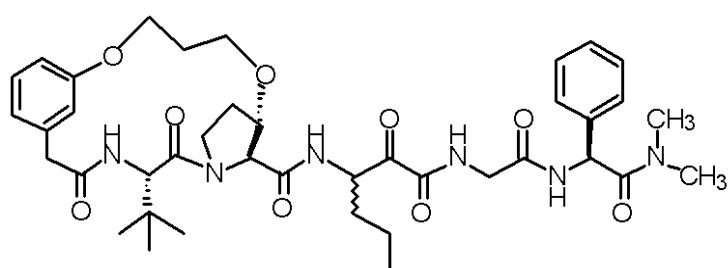
所望の化合物 109 を、工程 I においてアミン A の代わりに適切なアミンを使用し、酸化を実施例 10、工程 J における手順に従って実施した以外、実施例 106 における化合物 106 の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 625.1 [C₃₄H₄₈N₄O₇ についての計算値、624.4]。

30

【 0 4 6 0 】

実施例 110 : 化合物 110 の製造 :

【化 5 0 7】



40

110

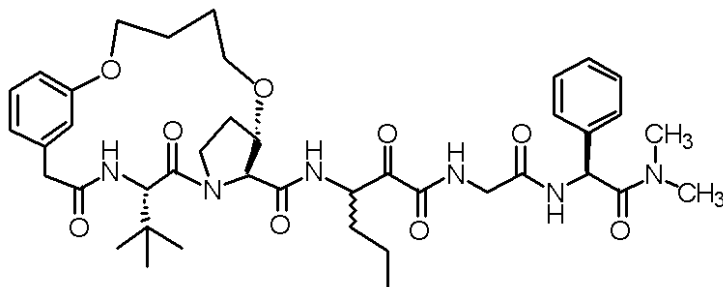
所望の化合物 110 を、工程 A においてプロリン 1a の代わりに Boc - 3 - ヒドロキシプロリンを使用し、工程 D において Boc - シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc - t - ブチルグリシンを使用した以外、実施例 1 における化合物 1A および 1B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。LRMS (M + H)⁺ m/z 763.1 [C₄₀H₅₄N₆O₉ についての計算値、762.4]。

50

【 0 4 6 1 】

実施例 1 1 1 : 化合物 1 1 1 の製造 :

【 化 5 0 8 】



10

111

所望の化合物 1 1 1 を、工程 A においてプロリン 1 a の代わりに B o c - 3 - ヒドロキシプロリンを使用し、工程 D において B o c - シクロヘキシルグリシンの代わりに B o c - t e r t - ブチルグリシンを使用した以外、実施例 4 における化合物 4 A および 4 B の製造において記載した方法と同じ方法によって製造した。L R M S (M + H) ⁺ m / z 7 7 7 . 1 [C _{4 1} H _{5 6} N ₆ O ₉ についての計算値、7 7 6 . 4]。

【 0 4 6 2 】

H C V プロテアーゼ阻害活性のアッセイ :

分光光度アッセイ : H C V セリンプロテアーゼの分光光度アッセイを、R. Zhang et al, Analytical Biochemistry, 270 (1999) 268-275 (出典明示で援用する) に記載の手順に従うことにより本発明の化合物に対して実施した。この色素原性エステル基質のタンパク質分解に基いたアッセイは、H C V N S 3 プロテアーゼ活性の連続的モニターに適切である。基質を N S 5 A - N S 5 B 連結配列 (A c - D T E D V V X (N v a) 、式中、X = A または P) の P 側から誘導し、その C 末端カルボキシル基を 4 種の異なる発色団アルコール (3 - もしくは 4 - ニトロフェノール、7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - クマリンまたは 4 - フェニルアゾフェノール) のうちの 1 種によりエステル化した。これらの新規分光光度エステル基質の合成、特徴付けおよび高スループットスクリーニングへの適用ならびに H C V N S 3 プロテアーゼ阻害剤の詳細な反応速度評価を以下に示す。

【 0 4 6 3 】

材料および方法 :

材料 : アッセイ関連バッファー用化学試薬を、シグマ・ケミカル・カンパニー (Sigma Chemical Company) (セントルイス、ミズーリ) から入手した。ペプチド合成用試薬を、アドリッチ・ケミカルズ (Aldrich Chemicals)、ノヴァバイオケム (Novabiochem) (サンディエゴ、カリフォルニア)、アプライド・バイオシステムズ (Applied Biosystems) (フォスター・シティー、カリフォルニア) およびパーセプティブ・バイオシステムズ (Perseptive Biosystems) (フラミンガム、マサチューセッツ) から入手した。ペプチドを、手動でまたは自動 A B I モデル 4 3 1 A 合成装置 (アプライド・バイオシステムズ) で合成した。U V / V I S 分光光度計モデル L A M B D A 1 2 を、パーキン・エルマー (Perkin Elmer) (ノーウオーク、コネティカット) から入手し、9 6 ウェル U V プレートを、コーニング (Corning) (コーニング、ニューヨーク) から入手した。予加温ブロックを、U S A サイエнтиフィック (USA Scientific) (オカラ、フロリダ) から入手し、9 6 ウェルプレートボルテクサーを、ラブリン・インスツルメンツ (Labline Instruments) (メルローズ・パーク、イリノイ) から入手した。モノクロメータを備えたスペクトラマックスプラス (Spectramax Plus) マイクロタイタープレートリーダーを、モレキュラー・デヴァイス (Molecular Devices) (サニーヴェイル、カリフォルニア) から入手した。

【 0 4 6 4 】

酵素の調製 : 組換えヘテロ二量体 H C V N S 3 / N S 4 A プロテアーゼ (1 a 株) を、以前に公開された手順 (D. L. Sali et al, Biochemistry, 37 (1998) 3392-3401) を用

50

いることにより調製した。タンパク質濃度を、アミノ酸分析により事前に定量された組換えHCVプロテアーゼ標準品を用いてバイオラド(Biorad)色素法により測定した。アッセイ開始前に、酵素貯蔵バッファー(50 mMリン酸ナトリウム、pH 8.0、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトシドおよび10 mM DTT)を、バイオラドバイオ-スピンP-6プレパックカラム(Biorad Bio-Spin P-6 prepacked column)を利用して、アッセイバッファー(25 mM MOPS pH 6.5、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトシド、5 μ M EDTAおよび5 μ M DTT)に交換した。

【0465】

基質の合成および精製：基質の合成を、R.Zhangら(前出)により報告されたように行い、標準プロトコル(K. Barlos et al, Int. J. Pept. Protein Res., 37 (1991), 513-520)を用いたFmoc-Nva-OHの2-クロロトリチルクロリド樹脂への固定により開始した。次いで、ペプチドをFmoc化学反応を用いて手動でまたは自動ABIモデル431ペプチド合成装置で組立てた。N-アセチル化し完全に保護したペプチドフラグメントを、30分間ジクロロメタン(DCM)中の10%酢酸(HOAc)および10%トリフルオロエタノール(TFE)により、または10分間DCM中の2%トリフルオロ酢酸(TFA)により樹脂から切断した。濾液およびDCM洗浄液を合し、共沸蒸発(またはNa₂CO₃水溶液により反復抽出)して、切断に使用した酸を除去した。DCM相をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。

【0466】

標準的な酸-アルコールカップリング手順(K. Holmber et al, Acta Chem. Scand., B33 (1979) 410-412)を用いてエステル基質を組立てた。ペプチドフラグメントを無水ピリジン(30~60 mg/ml)に溶解し、そこに10モル当量の発色団および触媒量(0.1当量)のpara-トルエンスルホン酸(pTSA)を添加した。ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC、3当量)を添加して、カップリング反応を開始した。生成物の形成をHPLCによりモニターし、室温で12~72時間反応した後に完了することが見出された。ピリジン溶媒を真空下で蒸発させ、さらにトルエンとの共沸蒸発により除去した。ペプチドエステルを2時間DCM中の95%TFAにより脱保護し、無水エチルエーテルで3回抽出して、過剰の発色団を除去した。30%~60%のアセトニトリル勾配(6カラム容量を使用)を用いるC3またはC8カラムでの逆相HPLCにより脱保護した基質を精製した。HPLC精製後の全体収率は約20~30%であった。エレクトロスプレーイオン化質量分光法により分子量を確認した。基質を乾燥下乾燥粉末形態で貯蔵した。

【0467】

基質および生成物のスペクトル：基質および対応する発色団生成物のスペクトルを、pH 6.5アッセイバッファー中に得た。複数の希釈液を用いて1 cmキュベット中での最適オフピーク波長(3-NpおよびHMCについては340 nm、PAPについては370 nm、および4-Npについては400 nm)における吸光係数を測定した。最適オフピーク波長を、基質と生成物との間の吸光度差の分数の最大値(生成物OD-基質OD)/基質ODを生じる波長として定義した。

【0468】

プロテアーゼアッセイ：HCVプロテアーゼアッセイを、96ウェルマイクロタイタープレート中で200 μ lの反応混合物を用いて30 で実施した。アッセイバッファー条件(25 mM MOPS pH 6.5、300 mM NaCl、10%グリセロール、0.05%ラウリルマルトシド、5 μ M EDTAおよび5 μ M DTT)を、NS3/NS4Aヘテロ二量体用に最適化した(D.L.Sali et al., 前出)。代表的には、バッファー、基質および阻害剤の混合物150 μ lをウェルに入れ(DMSOの終濃度 4%(v/v))、約3分間30 でプレインキュベートした。次いで、予加温したアッセイバッファー中のプロテアーゼ(12 nM、30)50 μ lを使用して、反応を開始した(最終容量200 μ l)。モノクロメータを備えたスペクトロマックスプラスマイクロタイタープレートリーダーを用いて(カットオフフィルターを利用するプレートリーダーを用いて許

容される結果を得ることができる)、適切な波長(3-NpおよびHMCについては340nm、PAPについては370nm、および4-Npについては400nm)における吸光度の変化についてアッセイ期間(60分間)にわたってプレートモニターした。Nvaと発色団との間のエステル結合のタンパク質分解切断を、非酵素的加水分解についてのコントロールとしての無酵素ブランクに対し適切な波長でモニターした。基質反応速度パラメーターの評価を、30倍の基質濃度範囲(約6~200μM)にわたって実施した。線形回帰を用いて初速度を測定し、非線形回帰分析(Mac Curve Fit 1.1、K.Raner)を用いてミカエリス-メンテンの式にデータを適合させることにより反応速度定数を得た。酵素が完全に活性であると想定して代謝回転数(k_{cat})を計算した。

【0469】

10

阻害剤および不活化剤の評価: 競合阻害剤Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27)、Ac-DTEDEVVA(Nva)-OHおよびAc-DTEDEVVP(Nva)-OHについての阻害定数(K_i)を、競合阻害反応速度用に再調整したミカエリス-メンテンの式: $v_0/v_i = 1 + [I]_0 / (K_i (1 + [S]_0 / K_m))$ (式中、 v_0 は非阻害初速度であり、 v_i はいずれかの所定の阻害剤濃度($[I]_0$)における阻害剤の存在下における初速度であり、 $[S]_0$ は使用した基質濃度である)に従って v_0/v_i 対阻害剤濃度($[I]_0$)をプロットすることにより、酵素および基質の固定濃度において実験的に決定した。得られたデータを線形回帰を用いて適合させ、得られた傾き、 $1 / (K_i (1 + [S]_0 / K_m))$ を用いて K_i 値を計算した。

【0470】

20

本発明の種々の大環状化合物について得られた K_i 値を上記の表1に示す。表中、化合物は K_i 値の範囲の順に配列されている。これらの試験結果から、当業者にとって、本発明の化合物がNS3-セリンプロテアーゼ阻害剤として優れた有用性を有することは明らかである。

【0471】

細胞バイオアッセイ法: HCVセリンプロテアーゼについての細胞バイオアッセイを、S. Agrawal et al, "Development and Characterization of Hepatitis C Virus Serine Protease Cell-based Trans-Cleavage Assay", Hepatology Supplement to Volume 30 (No. 4, Part 2, October 1999), Abstract No. 615 (Proceedings of AASLD 50th Annual Meeting, Dallas, Texas, November 5-9, 1999)(出典明示で援用する)に記載の手順に従うことにより本発明の化合物に対して実施した。このアッセイを、NS5A/5B切断認識配列を含むレポータータンパク質基質を発現するプラスミドおよび1BNS4A₂₁₋₃₂GS-GSNS₃₋₈₁117K発現ベクターおよび細胞傷害性を管理するための内部標準タンパク質としてのYFPn1を用いて同時トランスフェクトしたHeLa/Huh7細胞中で実施した。プロテアーゼ活性を、全細胞溶解物のSDS-PAGE、次いでレポーター基質に対するモノクローナル抗体を用いるウェスタンブロット検出により測定した。基質切断の定量を、ホスホイメジャーで免疫プロットを走査することにより実施した。

30

【0472】

材料:

プラスミドDNA

40

pBFP-5A/5B-GFP: 基質を発現するレポーター遺伝子は、NS5A/5B切断認識配列由来の25アミノ酸により分離された、N'末端青色蛍光タンパク質(BFP)ドメインおよびC'末端緑色蛍光タンパク質(GFP)ドメインから構成される融合タンパク質をコードする。GFPおよびBFPは両方とも、適切な波長のUV光により励起されると、それぞれ緑色光または青色光を発する本質的に相同な自己蛍光タンパク質である。GFPの発色団中の4つのアミノ酸置換により、発光波長が変更されて、タンパク質がBFPに変換される。

【0473】

基質ならびに生成したGFPおよびBFP産物を、両タンパク質を認識するモノクローナル抗体を用いる免疫学的方法により細胞溶解物において検出することができる。

50

【 0 4 7 4 】

B F P - 5 A / 5 B - G F P レポーター遺伝子は、p Q B I 2 5 クローニングベクター（クワンタム・バイオテクノロジーズ、インコーポレイテッド（Quantum Biotechnologies, Inc.）、モントリオール、カナダ）の N h e I および B a m H I 制限エンドヌクレアーゼ部位間にクローン化された、N S 5 A / 5 B 切断認識配列により分離された、B F P および G F P 自己蛍光タンパク質コード配列（クワンタム・バイオテクノロジーズ、インコーポレイテッド）を含む。融合タンパク質の発現は、C M V I E プロモーター - エンハンサーの制御下にある。ベクターのウシ成長ホルモン p (A) 配列により、m R N A のポリアデニル化シグナルが提供される。N S 5 A / 5 B 切断配列は、S S G A D T E D V V C C S M S Y T W T G A L V T P である。D N A 配列決定を用いて、クローンを確認した。

10

【 0 4 7 5 】

P 1 B O O 2 : 1 b N S 4 A 2 1 - 3 2 G S - G S N S 3 - 8 1 1 1 7 K : サブタイプ 1 b プロテアーゼを、ベクター p C 1 n e o 中の C M V プロモーターの後ろに X b a 1 / N o t 1 フラグメントとしてクローン化した。

【 0 4 7 6 】

Y F P n 1 : Y F P n 1 を、クロンテック（CLONTECH）（パロアルト、カリフォルニア）から購入した。トランスフェクションへ第 3 のプラスミドを追加することにより、細胞傷害性について管理するための内部標準タンパク質が供給され、これはプロテアーゼ切断の割合に影響しない。

【 0 4 7 7 】

プラスミド D N A を、適切な抗生物質選択下 L B 培地中 D H 5 細胞（ライフ・テクノロジーズ（Life Technologies）から入手）中で維持し、増殖させ、キアフィルタープラスミドキット（QIAfilter Plasmid Kits）（キアゲン（Qiagen）、バレンシア、カリフォルニア）を用いて精製した。

20

【 0 4 7 8 】

細胞培養：

H e L a 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清（F C S）、2 m M グルタミン、および 1 0 0 u / m l ペニシリン - ストレプトマイシン（バイオホイティカー（BioWhittaker）、ウォーカーズビル、メリーランド）、2 % N a H C O ₃ を補充したイーグル最少必須培地（E M E M : バイオホイティカー）中で維持し、増殖させた。

30

【 0 4 7 9 】

H u h 7 細胞を、1 0 % ウシ胎児血清（F C S）、1 0 0 u / m l ペニシリン - ストレプトマイシン（バイオホイティカー）および 5 m l N E A A（1 0 0 x、バイオホイティカー）/ L を補充したダルベッコ改変イーグル培地（D M E M、バイオホイティカー）中で維持し、増殖させた。

【 0 4 8 0 】

S O P 手順

トランスフェクション前日：

H e L a 細胞を、 6×10^4 細胞 / ウェルの密度で 2 4 ウェルプレート（ファルコン（Falcon）3 0 4 7 プレート）に播種し、5 % C O ₂ インキュベーター中 3 7 ° で一晩増殖させた。

40

【 0 4 8 1 】

トランスフェクション当日：

プラスミド D N A を、ヌクレアーゼ不含水（プロメガ（Promega）、マディソン、ウィスコンシン、カタログ # P 1 1 9 C）中 0.0 5 μ g / μ l の終濃度に希釈した。0.7 5 μ g の B F P - 5 A / 5 B - G F P を、0.1 7 5 μ g の P 1 B 0 0 2（0.2 3 x）および 0.0 2 μ g の Y F P n 1 と合し、混合した。F B S、グルタミンおよび抗生物質を含まない E M E M を用いて D N A を 6 0 μ l の最終容量にした。D N A の全 μ g 当りスーパーフェクト試薬（SuperFect Reagent）（キアゲン、カタログ # 3 0 1 3 0 5）5 μ l 容量の割合で添加し、混合物を約 1 0 秒間ボルテックスし、室温で 1 0 分インキュベートして

50

、複合体を形成させた。

【0482】

複合体形成が行なわれている間に、細胞培養プレートから増殖培地を吸引し、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} を含まないPBS（バイオホィティカー）1mlで細胞を1回（1×）洗浄した。350μlのEMEM（適切な補充物質を補充 - 完全培地）を、トランスフェクション複合体を含有するチューブに添加し、混合物を2～3回ピペットで上下した。全容量を24ウェル培養プレートの1つのウェルへ移した。HeLa細胞を37 °Cおよび5%CO₂で約3時間トランスフェクション複合体とともにインキュベートした。トランスフェクション複合体を含有する培地を細胞から吸引により除去した。

【0483】

細胞を約1mlのPBS中で1回洗浄し、PBSを吸引し、495μlの完全EMEM、次いで5μlの化合物ノウェルを添加した。細胞を37 °Cおよび5%CO₂で22～24時間インキュベートした。

【0484】

細胞溶解物の調製

各ウェルから培地を吸引し、DPBSで1回洗浄した。100μlの1×トリス - SDS - BME試料バッファー（アウル分離システム（OWL separation system）、ポーツマス、ニューハンプシャー、カタログ#ER33）中に細胞を採集し、マイクロ遠心チューブへ移した。次いで、それを3～5分間沸騰して、細胞を溶解した。10μlノウェルでSDS - PAGEゲルにかけた。トリス - グリシン - SDSバッファー（アウル・サイエンティフィック（Owl Scientific））中30mAmpで泳動した10cm×10cmの12.5%SDS - PAGE（アウル・サイエンティフィック、カタログ#OG - 0125B）での電気泳動により溶解物を分離した。使用前、PVDFメンブレン（イモビロン - P（Immobilon-P）、45μm孔サイズ、ミリポア（Millipore）、ベッドフォード、マサチューセッツ）を10秒間100%メタノールに浸し、次いでプロットを蒸留水に入れた。セミドライエレクトロブロッターを用いて90分間ゲル当り108mAmpでタンパク質をPVDFフィルターメンブレン（0.45μm、ミリポア）に移した。

【0485】

ECFウエスタンブロット（アマシャム・ファルマシア・バイオテク（Amersham Pharmacia Biotech）、リトルチャルフォント、イギリス、カタログ#RPN5780）によるタンパク質の検出。PVDFフィルターメンブレンを、冷蔵庫中2～4 °Cで一晩、0.05%トゥイーン20含有PBS（pH7.4）（シグマ・ケミカルズ、セントルイス、ミズーリ、カタログ#3563）約10ml中の5%ブロッキング試薬（キットから）によりブロッキングした。翌日、0.05%トゥイーン20含有TPBS洗浄バッファーによりメンブレンを手短に2回すすぎ、次いで0.05%トゥイーン20含有PBS（pH7.4）中で3回毎回5分間洗浄した。0.05%トゥイーン20含有PBS（pH7.4）中の抗GFPMモノクローナル抗体（クロンテック、パロアルト、カリフォルニア）の1:3000希釈液12ml中でメンブレンを30分間インキュベートし、同時に1%BSA（ウシアルブミン、カタログ#A - 2153、シグマ）を添加してバックグラウンドを低減させた。メンブレンをTPBSで手短に2回、次いでTPBS洗浄バッファー中で3回毎回5分間洗浄した。TPBS中抗フルオレセイン結合抗マウスIgの1:600希釈液12ml中で30分間メンブレンをインキュベートした。メンブレンをTPBSで手短に2回、次いでTPBS洗浄バッファー中で3回5分間洗浄した。ECF基質によるシグナル増幅のために、メンブレンを30分間10mlの1:2500抗フルオレセインアルカリ性ホスファターゼコンジュゲート中でインキュベートした。メンブレンをTPBSで手短に2回、次いでTPBS洗浄バッファー中で3回5分間すすいだ。ECF基質溶液を製造業者の使用説明書に従って調製し（アリコートおよび凍結）、メンブレンを2～3分間インキュベートし、過剰の試薬を排出させ、次いで濾紙で水気を取り、9～10分間風乾し、次いで走査した。

【0486】

メンブレンの走査：プロットをホスホイメージャーストーム 8 6 0 (Storm 860) のガラス上に置いた。青色化学発光を、200 ピクセルサイズ、700 P M T 電圧に設定した。ファイルを、イメージクワント (ImageQuant) で開き、基質 (S)、生成物 (P) および内部コントロール (I C) を表すバンド周囲に四角を作成することにより定量した。基質の切断 % を、 $P / (S + P) \times 100$ として測定した。薬物に起因する切断の阻害を、各プロットに含まれる薬物コントロールに対して二連で比較して測定した。報告はエクセルで作成した。結果を表 2 に示す。これらの試験結果から、本発明の化合物が N S 3 - セリンプロテアーゼ阻害剤として優れた有用性を有することは当業者にとって明白である。

【0487】

表 2：H C V 細胞に基くアッセイ結果：

10

【表 6】

実施例番号	細胞に基くアッセイ (μ M)
1B	2
2	2
4A	2.5
4B	1.8
5	0.6
7B	7
8	3.5
12B	5.2
21	2
23	3
30	1
57B	1.5
58	2

20

30

【0488】

本開示に対し、材料および方法の両方について、多くの改変、変形および変更が実施され得ることは当業者にとって明白である。そのような改変、変形および変更は、本発明の精神および範囲内に含まれるものとする。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 アショック・アラサパン
 アメリカ合衆国 0 8 8 0 7 ニュージャージー州ブリッジウォーター、ラーセン・コート 1 8 番
- (72)発明者 スリカント・ベンカトラマン
 アメリカ合衆国 0 7 0 9 5 ニュージャージー州ウッドブリッジ、ローンオーク・ストリート 3 5 番
- (72)発明者 テジャル・エヌ・パレク
 アメリカ合衆国 0 7 0 9 5 ニュージャージー州ウッドブリッジ、パイクビュー・レイン 3 9 番
- (72)発明者 グ・ハイニン
 中華人民共和国 2 0 0 2 4 0 シャンハイ、ミンハン、ジャン・チュアン・ロード 5 5 8 / 7 0 / 3 0 3 番
- (72)発明者 エフ・ジョージ・ヌジョローク
 アメリカ合衆国 0 7 0 8 3 ニュージャージー州ユニオン、ジュリアット・プレイス 2 5 9 7 番
- (72)発明者 ビイヨール・エム・ギリジャバラバン
 アメリカ合衆国 0 7 0 5 4 ニュージャージー州パーシパニー、メープルウッド・ドライブ 1 0 番
- (72)発明者 アシット・ガンガリー
 アメリカ合衆国 0 7 0 4 3 ニュージャージー州アッパー・モントクレア、クーパー・アベニュー 9 6 番
- (72)発明者 アニル・サクセナ
 アメリカ合衆国 0 7 0 4 3 ニュージャージー州アッパー・モントクレア、ビバリー・ロード 5 3 番
- (72)発明者 エドウィン・ジャオ
 アメリカ合衆国 0 7 0 5 9 ニュージャージー州ウォーレン、クロスウッド・ウェイ 2 0 番
- (72)発明者 ナンファ・エイチ・ヤオ
 アメリカ合衆国 9 2 6 0 6 カリフォルニア州アーバイン、サンタ・ルツィア・アイル 1 2 番
- (72)発明者 アンドリュー・ジェイ・プロンゲイ
 アメリカ合衆国 0 8 8 8 6 ニュージャージー州スチュアーツビル、ウィロー・グローブ・ロード 1 0 4 番
- (72)発明者 ピンセント・エス・マディソン
 アメリカ合衆国 0 7 0 4 6 ニュージャージー州マウンテン・レイクス、ロナム・ドライブ 1 2 番
- (72)発明者 バンチャ・ビブルバン
 アメリカ合衆国 0 7 0 3 3 ニュージャージー州ケニルワース、ノース・2 4 ストリート 2 0 1 番

審査官 松原 寛子

- (56)参考文献 国際公開第 9 9 / 0 6 4 4 4 2 (WO, A 1)
 国際公開第 0 0 / 0 0 9 5 5 8 (WO, A 1)
 国際公開第 9 9 / 0 0 7 7 3 4 (WO, A 1)
 MARCHETTI A, SYNLETT, ドイツ, THIEME VERLAG, 1 9 9 9 年 6 月, N S01, P1000-1002

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C07K 5/02
 CA/REGISTRY(STN)
 CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)