

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6196678号
(P6196678)

(45) 発行日 平成29年9月13日 (2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日 (2017.8.25)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 4 0 5 / 1 4 (2006.01)
A 6 1 K 4 5 / 0 0 (2006.01)
A 6 1 P 3 1 / 1 4 (2006.01)
A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8 (2006.01)

C O 7 D 4 0 5 / 1 4 C S P
 A 6 1 K 4 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 1 / 1 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8

請求項の数 4 (全 163 頁)

(21) 出願番号 特願2015-539562 (P2015-539562)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月24日 (2012.10.24)
 (65) 公表番号 特表2015-535244 (P2015-535244A)
 (43) 公表日 平成27年12月10日 (2015.12.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/061623
 (87) 国際公開番号 W02014/065791
 (87) 国際公開日 平成26年5月1日 (2014.5.1)
 審査請求日 平成27年10月20日 (2015.10.20)

前置審査

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード

(74) 代理人 100100158

弁理士 鮫島 睦

(74) 代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74) 代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジメチル (4, 4' - ビフェニルジイルビス (1 H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル (2 S, 5 S) - 5 - メチル - 2, 1 - ピロリジンジイル) ((1 S) - 1 - (2 - オキサスピロ [3.3] ヘプタ - 6 - イル) - 2 - オキソ - 2, 1 - エタンジイル))) ビスカルバマート;

ジメチル (4, 4' - ビフェニルジイルビス (1 H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル (2 S, 5 S) - 5 - メチル - 2, 1 - ピロリジンジイル) ((1 S) - 1 - ((2 R, 4 R, 4 a S, 7 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 1 - エタンジイル))) ビスカルバマート; および

ジメチル (4, 4' - ビフェニルジイルビス (1 H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル (2 S, 5 S) - 5 - メチル - 2, 1 - ピロリジンジイル) ((1 S) - 1 - ((2 R, 4 S, 4 a S, 7 a S) - 2 - メチルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピラン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 1 - エタンジイル))) ビスカルバマート

より選択される化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 3】

抗 H C V 活性を有する少なくとも 1 つのさらなる化合物をさらに含む、請求項 2 に記載

10

20

の組成物。

【請求項4】

請求項1に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは医薬的に許容される塩を含む、HCV感染の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の開示は、一般に、抗ウイルス化合物を対象とし、より具体的にはC型肝炎ウイルス(HCV)によりコードされるNS5A蛋白質の機能を阻害しうる化合物、かかる化合物を含む組成物、およびNS5A蛋白質の機能を阻害する方法を対象とする。

10

【背景技術】

【0002】

HCVは主要なヒト病原体であり、世界中で推定1億7千万人が感染しており、これはヒト免疫不全ウイルス1型による感染数のおよそ5倍である。これらのHCV感染者のうちかなりの割合が、肝硬変および肝細胞癌を含む、重篤な進行性肝疾患を発症する。

【0003】

HCVの現在の標準的な治療方法は、ペグ化インターフェロンとリバビリンとを併用して利用するものであり、持続的なウイルス応答を達成するにおいて成功割合が最適でなく、多くの副作用を引き起こす。かくして、この満足のいくものではない医学的要求を解決するのに、明確で、長きにわたる、効果的な治療薬を開発することに対する要求がある。

20

【0004】

HCVはプラス鎖RNAウイルスである。推定アミノ酸配列の比較および5'非翻訳領域における広範な類似性に基づいて、HCVはフラビウイルス科の独立した属として分類されている。フラビウイルス科のメンバーはすべて、単一の連続したオープンリーディングフレームの翻訳を介して既知のすべてのウイルス特異的蛋白質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含有するエンベロープビリオンを有する。

【0005】

ブルーフリーディング能を欠くコードされたTNA依存性RNAポリメラーゼは誤差率が高いため、HCVゲノム全体を通して、ヌクレオチドおよびコードされるアミノ酸配列内にかかなりの異質性が認められる。少なくとも6つの主要な遺伝子型が特徴付けられており、50種を超えるサブタイプが世界的分布で記載されている。HCVの遺伝的異質性の臨床的意義は、単一療法で治療する間に生じる変異の傾向を明らかとしており、使用にはさらなる治療選択肢が望ましい。遺伝子型の病理発生および治療に対する潜在的モジュラータ効果は依然として分かりにくいままである。

30

【0006】

一本鎖HCV RNAゲノムは長さが約9500個のヌクレオチドであり、約3000個のアミノ酸の単一の大きなポリ蛋白をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリ蛋白は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼにより複数の部位で切断され、構造蛋白および非構造(NS)蛋白を産生する。HCVの場合、成熟非構造蛋白(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによりなされる。第1のプロテアーゼがメタロプロテアーゼであり、NS2-NS3接合部を切断すると考えられ；第2のプロテアーゼがNS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼ(本明細書中でNS3プロテアーゼとも称される)であり、NS3の下流にある、NS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位についてはトランスにて両方のその後のすべての切断を媒介する。NS4A蛋白は、NS3プロテアーゼに対して補助因子として作用し、NS3および他のウイルスレプリカーゼ成分の膜局在を助成する、複数の機能に供するようである。NS3-NS4Aの複合体形成は、切断事象の蛋白質分解効率の増加をもたらす適切なプロテアーゼ活性に不可欠である。NS3蛋白質もヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性

40

50

を示す。NS5B（本明細書にてHCVポリメラーゼとも称される）は、レプリカーゼ複合体中のHCVの、他のHCV蛋白質（NS5Aを含む）での複製と関連付けられる、RNA依存性RNAポリメラーゼである。

【0007】

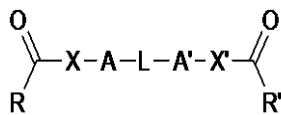
HCVに感染した患者の治療に有用な化合物は、HCVウイルス複製を選択的に阻害するものが望ましい。特に、NS5A蛋白質の機能を阻害するのに効果的である化合物が望ましい。HCV NS5A蛋白質が、例えば、以下の文献に記載される：S.L.Tanら、Virology, 284: 1-12 (2001)；K.-J.Parkら、J.Biol.Chem., 30711-30718 (2003)；T.L.Tellinghuisenら、Nature, 435, 374 (2005)；R.A.Loveら、J.Virol, 83, 4395 (2009)；N.Appel.ら、J.Bio.Chem.281, 9833 (2006)；L.Huang、J.Biol,Chem., 280, 36417 (2005)；C. Riceら、WO2006093867。

【発明の概要】

【0008】

第一の態様にて、本開示は、式（I）：

【化1】

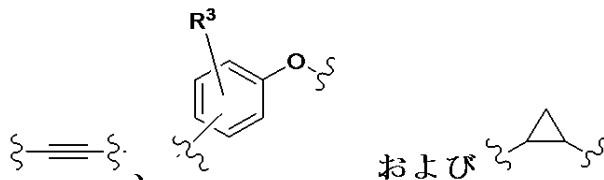


(I)

〔式中

Lは結合手、

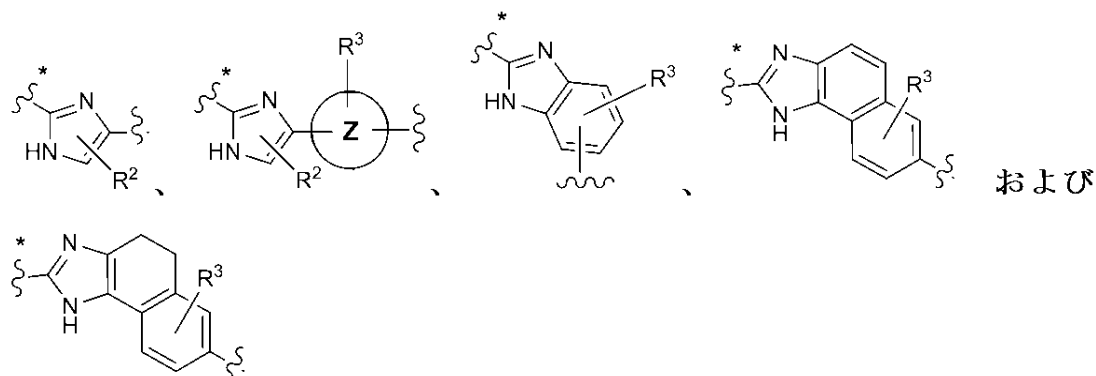
【化2】



より選択され；

AおよびA'は、

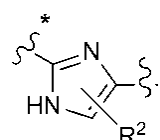
【化3】



より独立して選択される；

ただし、AおよびA'の少なくとも1つは

【化4】



10

20

30

40

50

以外の基であり；

ここで、

【化 5】



はXおよびX'との結合点を表し、

【化 6】



はLとの結合点を表し；

Zは所望により1、2または3個の窒素原子を含有してもよい6員の芳香族環であり

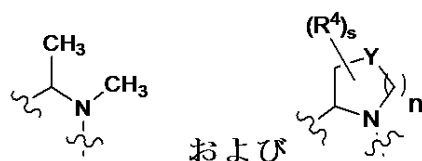
；

R²は水素、アルキルまたはハロより選択され；

R³は水素、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロまたはハロアルコキシより選択され；

XおよびX'は、

【化 7】



より独立して選択され；

ここで、各基は炭素原子がAまたはA'と結合するように、窒素原子がカルボニル基と結合するように記載されており；

nは0、1または2であり；

sは0、1、2、3または4であり；

YはSi(R⁴)₂、NR⁴、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁴およびC(R⁴)₂より選択される；

ただし、nが0である場合、YはCH₂、CHR⁴およびC(R⁴)₂より選択され；

各R⁴はアルコキシ、アルキル、アリール、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、-NR^aR^bおよびチオアルキルより独立して選択され、ここでアルキルは所望により3ないし6員の縮合環、または環上でもう一つ別の炭素原子と一緒に becoming 4ないし6員の架橋環を形成することができるか；あるいは所望によりその結合した炭素と一緒に becoming 3ないし6員のスピロ環式環を形成することができ、形成された各環系は所望により1または2個の酸素原子を含有してもよく、形成された各環系は所望によりアルキルおよびハロより独立して選択される1または2個の置換基で置換されてもよい；ただし、YがBR⁴である場合、R⁴はハロ、ヒドロキシまたは-NR^aR^b以外の基であり；

Rは(NR^cR^d)アルキルであり、ここで(NR^cR^d)アルキルのアルキル部はビスクロアルキル、縮合ビスクロヘテロサイクリル、シクロアルキル置換のヘテロサイクリル、エテニルシクロアルキル、ヘテロサイクリルエテニル、オキソシクロアルキルまたはスピロシクロヘテロサイクリルで置換されており、ここでビスクロアルキル、ビスクロヘテロサイクリル、オキソシクロアルキルおよびスピロシクロヘテロサイクリルはアルキル、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される1または2個の基で所望により置換されてもよい；

R'は(NR^cR^d)アルキルであり、ここで(NR^cR^d)アルキルのアルキル部はビスクロアルキル、縮合ビスクロヘテロサイクリル、シクロアルキル置換のヘテロサイクリル、エテニルシクロアルキル、ヘテロサイクリルエテニル、オキソシクロアルキルまた

10

20

30

40

50

はスピロシクロヘテロサイクリルで所望により置換されてもよく、ここでビシクロアルキル、ビシクロヘテロサイクリル、オキソシクロアルキルおよびスピロシクロヘテロサイクリルはアルキル、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される 1 または 2 個の基で所望により置換されてもよい；

R^a および R^b は水素およびアルキルより独立して選択され；

R^c および R^d は水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f) アルキル、(NR^eR^f) アルキルカルボニル、(NR^eR^f) カルボニル、(NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR''$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ より独立して選択され、ここで R'' はアルキルおよび置換されていないフェニルより選択され、ここでアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニルのアルキル部は一の $-NR^eR^f$ 基でさらに置換されてもよく；ここでアリール、およびアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニルのアリール部、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、およびヘテロサイクリルオキシカルボニルのヘテロサイクリル部は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびニトロより独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で所望によりさらに置換されてもよく；

R^e および R^f は、水素、アルキル、置換されていないアリール、置換されていないアリールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていない（シクロアルキル）アルキル、置換されていないヘテロサイクリル、置換されていないヘテロサイクリルアルキル、(NR^xR^y) アルキルおよび (NR^xR^y) カルボニルより独立して選択され；および

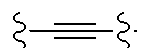
R^x および R^y は水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、置換されていないアリール、置換されていないアリールアルコキシカルボニル、置換されていないアリールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていないヘテロサイクリル、および ($NR^x'R^y'$) カルボニルより独立して選択され、ここで R^x' および R^y' は水素およびアルキルより独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0009】

第 1 の態様の第 1 の実施態様において、本開示は、L が

【化 8】



である、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0010】

第 1 の態様の第 2 の実施態様において、本開示は、L が

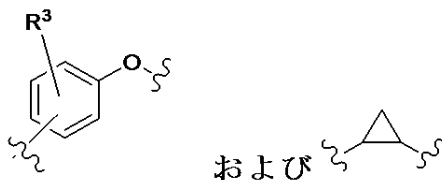
10

20

30

40

【化 9】



より選択される、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0011】

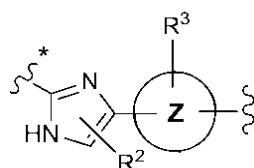
第1の態様の第3の実施態様において、本開示は、Lが結合手である、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0012】

第1の態様の第4の実施態様において、本開示は、Lが結合手であり、AおよびA'が、各々、

【化10】



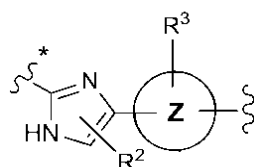
20

で示される基であり、ここでZが所望により1個の窒素原子を含有してもよい6員の芳香族環である、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0013】

第1の態様の第5の実施態様において、本開示は、Lが結合手であり、AおよびA'が、各々、

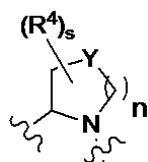
【化11】



30

で示される基であり、ここでZが所望により1個の窒素原子を含有してもよい6員の芳香族環であり；XおよびX'が、各々、

【化12】



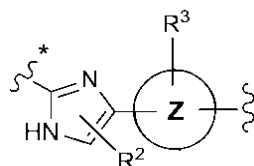
で示される基であり、ここでn、s、およびYが式 (I) で定義されるとおりである、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

40

【0014】

第1の態様の第6の実施態様において、本開示は、Lが結合手であり、AおよびA'が、各々、

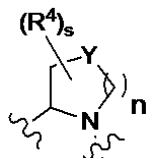
【化13】



50

で示される基であり、ここで Z が所望により 1 個の窒素原子を含有してもよい 6 員の芳香族環であり；X および X' が、各々、

【化 1 4】



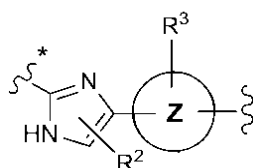
で示される基であり、ここで n が 1 または 2 で；s が 1、2 または 3 で、Y が O、CH₂、CHR⁴ および C(R⁴)₂ より選択される、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

10

【0015】

第 1 の態様の第 7 の実施態様において、本開示は、L が結合手であり、A および A' が、各々、

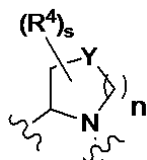
【化 1 5】



で示される基であり、ここで Z が所望により 1 個の窒素原子を含有してもよい 6 員の芳香族環であり；X および X' が、各々、

20

【化 1 6】



で示される基であり、ここで n が 1 で；s が 1、2 または 3 で、Y が CH₂、CHR⁴ および C(R⁴)₂ より選択される、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

30

【0016】

第 1 の態様の第 8 の実施態様において、R および R' は、各々、(NR^cR^d) アルキルであり、ここで各 (NR^cR^d) アルキルのアルキル部はビスクロアルキル、縮合ビスクロヘテロサイクリル、シクロアルキル置換のヘテロサイクリル、またはスピロシクロヘテロサイクリルで置換されており、そのビスクロアルキルおよびビスクロヘテロサイクリルは 1 または 2 個のハロ基で所望により置換されてもよい。

【0017】

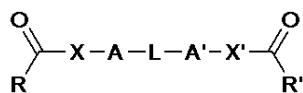
第 1 の態様の第 9 の実施態様において、各 (NR^cR^d) アルキルのアルキル部はスピロシクロヘテロサイクリルで置換されており、ここでスピロシクロヘテロサイクリルは単一の炭素原子を介して 3 員の飽和炭素環式環に接合される 1 個の酸素原子を含有する 6 員の飽和環である。

40

【0018】

第 2 の態様において、本開示は、式 (I I)：

【化 1 7】

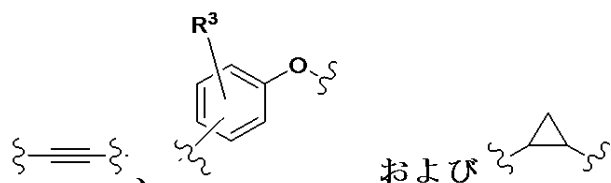


(I I)

[式中、

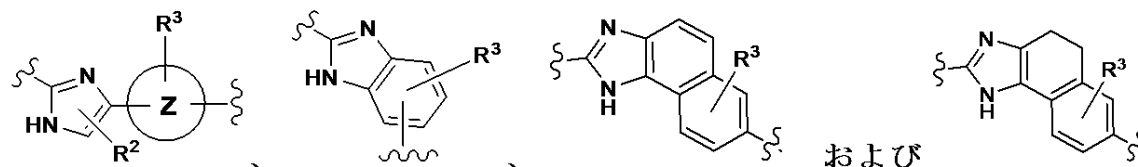
50

Lは、結合手、
【化18】



より選択され；

AおよびA'は、
【化19】



より独立して選択され、ここで各基はイミダゾール環がXに結合し、6員環がLに結合するように記載されており、その中で、

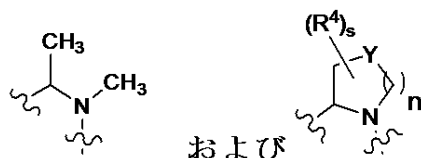
Zは所望により1、2または3個の窒素原子を含有してもよい6員の芳香族環であり；

R²は水素、アルキルおよびハロより選択され；および

R³は水素、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロおよびハロアルコキシより選択され；

XおよびX'は、

【化20】



より独立して選択され、ここで各基は炭素原子がAまたはA'に結合し、窒素原子がカルボニル基に結合するように記載されており、その中で、

nは0、1または2であり；

sは0、1、2、3または4であり；

YはNH、NR⁴、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁴およびC(R⁴)₂より選択される；

ただし、nが0である場合、YはCH₂、CHR⁴およびC(R⁴)₂より選択され；各R⁴はアルコキシ、アルキル、アリール、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^aR^bより独立して選択され、ここでアルキルは、所望により、縮合した3ないし6員の環または環上の他の炭素原子と架橋した4ないし5員の環を形成してもよく；あるいは所望により、それが結合する炭素とのスピロ環式の3ないし6員環を形成することができ、ここでその形成される環系は所望によりアルキルおよびハロより独立して選択される1または2個の基で置換されてよい；ただし、YがNR⁴である場合、R⁴はハロ、ヒドロキシまたは-NR^aR^b以外の基であり；

Rは(NR^cR^d)アルキルであり、ここで(NR^cR^d)アルキルのアルキル部は、ビシクロアルキル、縮合ビシクロヘテロサイクリル、オキシシクロアルキルまたはスピロシクロヘテロサイクリルで置換されており、ここで該ビシクロアルキル、ビシクロヘテロサイクリル、オキシシクロアルキルおよびスピロシクロヘテロサイクリルは所望によりアルキル、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される1または2個の基で置換されてよく；

10

20

30

40

50

R' は ($NR^c R^d$) アルキルであり、($NR^c R^d$) アルキルのアルキル部は所望によりビシクロアルキル、縮合ビシクロヘテロサイクリル、オキソシクロアルキルまたはスピロシクロヘテロサイクリルで置換されてよく、ここで該ビシクロアルキル、ビシクロヘテロサイクリル、オキソシクロアルキルおよびスピロシクロヘテロサイクリルは所望によりアルキル、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される 1 または 2 個の基で置換されてよく；

R^a および R^b は、水素およびアルキルより独立して選択され；

R^c および R^d は、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリーール、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアルキル、アリーールアルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アリーールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、($NR^e R^f$) アルキル、($NR^e R^f$) アルキルカルボニル、($NR^e R^f$) カルボニル、($NR^e R^f$) スルホニル、 $-C(NCN)OR''$ および $-C(NCN)NR^x R^y$ より独立して選択され、ここで R'' はアルキルおよび置換されていないフェニルより選択され、ここでアリーールアルキル、アリーールアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルアルキルおよびヘテロサイクリルアルキルカルボニルのアルキル部は、1 の $-NR^e R^f$ 基で所望によりさらに置換されてもよく；ここで、アリーールと、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアルキル、アリーールアルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アリーールスルホニルのアリーール部、ヘテロサイクリルと、ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニルおよびヘテロサイクリルオキシカルボニルのヘテロサイクリル部は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびニトロより独立して選択される 1、2 または 3 個の置換基で所望によりさらに置換されてもよく；

R^e および R^f は、水素、アルキル、置換されていないアリーール、置換されていないアリーールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていない(シクロ l アルキル)アルキル、置換されていないヘテロサイクリル、置換されていないヘテロサイクリルアルキル、($NR^x R^y$) アルキルおよび($NR^x R^y$) カルボニルより独立して選択され；および

R^x および R^y は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、置換されていないアリーール、置換されていないアリーールアルコキシカルボニル、置換されていないアリーールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていないヘテロサイクリルおよび($NR^{x'} R^{y'}$) カルボニルより独立して選択され、ここで $R^{x'}$ および $R^{y'}$ は水素およびアルキルより独立して選択される]

で示される化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0019】

第3の態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【0020】

第3の態様の第1の実施態様において、組成物は抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物をさらに含む。

【0021】

第3の態様の第2の実施態様において、少なくとも1つのさらなる化合物はインターフェロンまたはリバビリンである。

【0022】

第3の態様の第3の実施態様において、インターフェロンは、インターフェロンアルフ

ァ2 B、ペグ化インターフェロンアルファ、ペグ化インターフェロンラムダ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ2 A、およびリンパ芽球インターフェロンタウより選択される。

【0023】

第3の態様の第4の実施態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、および抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を含み、ここで少なくとも1つのさらなる化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を強化する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-モノホスファートデヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンより選択される、組成物を提供する。

10

【0024】

第3の態様の第5の実施態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、および抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を含み、ここで少なくとも1つのさらなる化合物が、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCVNS4B蛋白、HCVエントリー、HCVアセンブリー、HCVエグレス、HCVNS5A蛋白、およびIMP DH(HCV感染の治療のための化合物)より選択される標的の機能を阻害するのに効果的である、組成物を提供する。

20

【0025】

第4の態様において、本開示は、HCV感染を一の患者にて治療する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を該患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0026】

第4の態様の第1の実施態様において、該方法は、抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することをさらに含む。

【0027】

第4の態様の第2の実施態様において、少なくとも1つのさらなる化合物はインターフェロンまたはリバビリンである。

30

【0028】

第4の態様の第3の実施態様において、インターフェロンは、インターフェロンアルファ2 B、ペグ化インターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ2 A、およびリンパ芽球インターフェロンタウより選択される。

【0029】

第4の態様の第4の実施態様において、本開示は、HCV感染を一の患者にて治療する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を該患者に投与し、抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを含み、ここで少なくとも1つのさらなる化合物が、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を強化する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-モノホスファートデヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンより選択される、方法を提供する。

40

【0030】

第4の態様の第5の実施態様において、本開示は、HCV感染を一の患者にて治療する方法であって、治療上の有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を該患者に投与し、抗HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを含み、ここで少なくとも1つのさらなる化合物が、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリ

50

ンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCVNS4B蛋白、HCVエントリー、HCVアセンブリー、HCVエグレス、HCVNS5A蛋白、およびIMP DH（HCV感染の治療のための化合物）より選択される標的の機能を阻害するのに効果的である、方法を提供する。

【0031】

本開示の他の態様は、本明細書に開示される実施態様の適切な組み合わせを含んでもよい。

【0032】

さらに別の態様および実施態様は、本明細書に示される記載にて見つけることができる。

10

【0033】

本明細書における発明の記載は化学結合の原理原則と一致するものと解釈されるべきである。ある場合には、一の置換基を所定の位置に適合させるのに、水素原子を取り除く必要がある。

【0034】

本開示に含まれる化合物は、薬剤として用いるために適宜安定している化合物であることが理解されよう。

【0035】

分子の特定の位置での置換基または可変基の定義は、その分子のどの位置の定義からも独立していることを意味する。例えば、sが2である場合、2個のR⁴基は同じであっても異なってもよい。

20

【0036】

本明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および文献は、出典を明示することによりその内容をそのまま本明細書の一部とする。つじつまが合わない場合、定義を含め、本開示が優先する。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本明細書中で使用される場合、以下の用語は指示される意義を有する：

【0038】

本明細書で使用される場合、「a」、「an」および「the」の単数形は、その文脈にて明らかに排除されない限り、複数の意味合いを含むものとする。

30

【0039】

特記されない限り、本開示のアリール、シクロアルキルおよびヘテロサイクリル基はすべて、その個々の定義にて記載されるように置換されてもよい。例えば、アリールアルキル基のアリール部は「アリール」なる語の定義で記載されるように置換されてもよい。

【0040】

本明細書において用いる「アルケニル」なる語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有する2～6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖基をいう。

【0041】

本明細書において用いる「アルケニルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するアルケニル基をいう。

40

【0042】

本明細書において用いる「アルケニルオキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアルケニルオキシ基をいう。

【0043】

本明細書において用いる「アルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するアルキル基をいう。

【0044】

本明細書において用いる「アルコキシアルキル」なる語は、1、2または3個のアルコキシ基で置換されるアルキル基をいう。

50

【0045】

本明細書において用いる「アルコキシアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアルコキシアルキル基をいう。

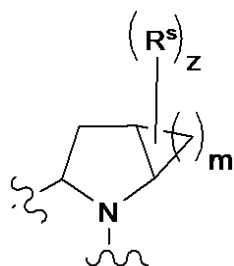
【0046】

本明細書において用いる「アルコシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアルコシ基をいう。

【0047】

本明細書において用いる「アルキル」なる語は、1～6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素より誘導される基をいう。本開示の化合物において、 R^4 がアルキルである場合、該アルキルは、所望により、隣接する炭素原子と一緒になって縮合した3～6員の環を形成してもよく、次式：

【化21】

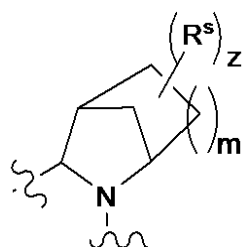


[式中、 m は1、2、3または4より選択され、 z は0、1または2であり、 R^s は、各々、アルキル、ハロまたはハロアルキルより独立して選択される]
で示される構造を提供するか；

【0048】

あるいは該アルキルは、所望により、環上の他の炭素原子と一緒になって架橋した4員または5員環を形成してもよく、次式：

【化22】

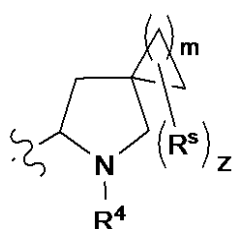


[式中、 m は0または1より選択され、 z は0、1または2であり、 R^s は、各々、アルキル、ハロまたはハロアルキルより独立して選択される]
で示される構造を提供するか；

【0049】

あるいはまた、該アルキルは、所望により、それが結合する炭素原子と一緒になってスピロ環式の3員ないし6員環を形成してもよく、次式：

【化23】



[式中、 m は1、2、3または4より選択され、 z は0、1または2であり、 R^s は、各々、アルキル、ハロまたはハロアルキルより独立して選択される]

で示される構造を提供しうる。

【0050】

本明細書において用いる「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアルキル基をいう。

【0051】

本明細書において用いる「アルキルカルボニルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するアルキルカルボニル基をいう。

【0052】

本明細書において用いる「アルキルスルファニル」なる語は、硫黄原子を介して親分子の部分に結合するアルキル基をいう。

10

【0053】

本明細書において用いる「アルキルスルホニル」なる語は、スルホニル基を介して親分子の部分に結合するアルキル基をいう。

【0054】

本明細書において用いる「アリール」なる語は、フェニル基または二環式縮合環系（一方または両方の環がフェニル基である）をいう。二環式縮合環系は、4ないし6員の芳香族または非芳香族の炭素環式環に縮合したフェニル基からなる。

【0055】

本開示のアリール基は、該基中の置換可能ないずれかの炭素原子を介して親分子の部分に結合しうる。アリール基の代表例として、以下に限定されないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニルまたはテトラヒドロナフチルが挙げられる。本開示のアリール基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、別のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、オキソおよび $-P(O)OR_2$ （Rは水素およびアルキルより独立して選択される）より独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で所望により置換されてもよく、アリールアルキルおよびヘテロサイクリルアルキルのアルキル部は置換されておらず、別のアルキル基、アリールアルキルのアリール部、アリールカルボニルのアリール部、ヘテロサイクリル、ならびにヘテロサイクリルアルキルおよびヘテロサイクリルカルボニルのヘテロサイクリル部は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロより独立して選択される1、2または3個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

20

30

【0056】

本明細書において用いる「アリールアルコキシ」なる語は、アルコキシ基を介して親分子の部分に結合するアリール基をいう。

【0057】

本明細書において用いる「アリールアルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアリールアルコキシ基をいう。

【0058】

本明細書において用いる「アリールアルキル」なる語は、1、2または3個のアリール基で置換されるアルキル基をいう。アリールアルキルのアルキル部は、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、ヒドロキシ、および $-NR^cR^d$ より独立して選択される1または2個のさらなる基で所望によりさらに置換されてもよく、ここでヘテロサイクリルはアルコキシ、アルキル、置換されていないアリール、置換されていないアリールアルコキシ、置換されていないアリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、 $-NR^xR^y$ 、およびオキソより独立して選択される1または2個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

40

【0059】

50

本明細書において用いる「アリールアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアリールアルキル基をいう。

【0060】

本明細書において用いる「アリールカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアリール基をいう。

【0061】

本明細書において用いる「アリールオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するアリール基をいう。

【0062】

本明細書において用いる「アリールオキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するアリールオキシ基をいう。

10

【0063】

本明細書において用いる「アリールスルホニル」なる語は、スルホニル基を介して親分子の部分に結合するアリール基をいう。

【0064】

本明細書において用いる「ビスクロアルキル」なる語は、5～12個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、飽和、縮合、架橋、またはスピロ環式の二環式炭化水素環系をいう。本開示のビスクロアルキル基は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルより独立して選択される1または2個の基で所望によりさらに置換されてもよい。

【0065】

20

本明細書において用いる「カルボニル」なる語は、 —C(=O)— をいう。

【0066】

本明細書において用いる「カルボキシ」なる語は、 $\text{—CO}_2\text{H}$ をいう。

【0067】

本明細書において用いる「シアノ」なる語は、 —CN をいう。

【0068】

本明細書において用いる「シクロアルキル」なる語は、3～7個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、飽和単環式炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。本開示のシクロアルキル基は、アルコキシ、アルキル、アリール、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、および $\text{—NR}^x\text{R}^y$ より独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で所望により置換されてもよく、ここでアリールおよびヘテロサイクリルは、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびニトロより独立して選択される1、2または3個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

30

【0069】

本明細書において用いる「(シクロアルキル)アルキル」なる語は、1、2または3個のシクロアルキル基で置換されるアルキル基をいう。

【0070】

40

本明細書において用いる「シクロアルキルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するシクロアルキル基をいう。

【0071】

本明細書において用いる「シクロアルキルオキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するシクロアルキルオキシ基をいう。

【0072】

本明細書において用いる「シクロアルキルスルホニル」なる語は、スルホニル基を介して親分子の部分に結合するシクロアルキル基をいう。

【0073】

本明細書において用いる「シクロアルキル置換のヘテロサイクリル」なる語は、1また

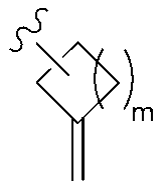
50

は2個のシクロアルキル基で置換される飽和の単環式ヘテロサイクリル基をいう。

【0074】

本明細書において用いる「エテニルシクロアルキル」なる語は、

【化24】



[式中、mは1、2または3である]

で示される基をいう。

【0075】

本明細書において用いる「ホルミル」なる語は—CHOをいう。

【0076】

本明細書において用いる「縮合ビスシクロヘテロサイクリル」なる語は、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有し、3ないし5員の飽和炭素環式環に縮合した、4、5、6または7員の飽和または不飽和環をいう。本開示のヘテロサイクリル基は、該基の炭素原子または窒素原子のいずれかを介して親分子の部分に結合され得る。本開示のビスシクロヘテロサイクリル基は、アルキル、スピロサイクリル、ハロおよびハロアルキルより独立して選択される1または2個の基で所望により置換されてもよい。

【0077】

本明細書において用いる「ハロ」なる語はCl、Br、FまたはIをいう。

【0078】

本明細書において用いる「ハロアルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するハロアルキル基をいう。

【0079】

本明細書において用いる「ハロアルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するハロアルコキシ基をいう。

【0080】

本明細書において用いる「ハロアルキル」なる語は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されたアルキル基をいう。

【0081】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリル」なる語は、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する4、5、6または7員環をいう。4員環は二重結合を有さず、5員環は0～2個の二重結合を有し、6員または7員環は0～3個の二重結合を有する。「ヘテロサイクリル」なる語はまた、ヘテロサイクリル環が別の単環式ヘテロサイクリル基、あるいは4～6員の芳香族または非芳香族炭素環式環に縮合する二環式基、ならびに7-アザビスシクロ[2.2.1]ヘプター-7-イル、2-アザビスシクロ[2.2.2]オクター-2-イル、2,5-ジアザビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、および2-アザビスシクロ[2.2.2]オクター-3-イルなどの架橋二環式基を包含する。本開示のヘテロサイクリル基は、該基中のいずれかの炭素原子または窒素原子を介して親分子の部分に結合しうる。ヘテロサイクリル基の例として、以下に限定されないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チエニルおよびチオモルホリニルが挙げられる。本開示のヘテロサイクリル基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル

10

20

30

40

50

、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、別のヘテロサイクリル基、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、およびオキソより独立して選択される1、2、3、4または5個の置換基で所望により置換されてもよく、ここでアリアルアルキルおよびヘテロサイクリルアルキルのアルキル部は置換されておらず、アリアル、アリアルアルキルのアリアル部、アリアルカルボニルのアリアル部、別のヘテロサイクリル基、ならびにヘテロサイクリルアルキルおよびヘテロサイクリルカルボニルのヘテロサイクリルは、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびニトロより独立して選択される1、2または3個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

10

【0082】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルアルコキシ」なる語は、アルコキシ基を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリル基をいう。

【0083】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリルアルコキシ基をいう。

【0084】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルアルキル」なる語は、1、2または3個のヘテロサイクリル基で置換されるアルキル基をいう。ヘテロサイクリルアルキルのアルキル部は、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^cR^d$ より独立して選択される1または2個のさらなる基で所望によりさらに置換されてもよく、ここで該アリアルは、アルコキシ、アルキル、置換されていないアリアル、置換されていないアリアルアルコキシ、置換されていないアリアルアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^xR^y$ より独立して選択される1または2個のさらなる置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

20

【0085】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリルアルキル基をいう。

【0086】

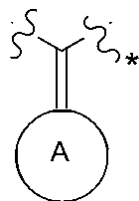
本明細書において用いる「ヘテロサイクリルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリル基をいう。

30

【0087】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルエテニル」なる語は、式：

【化25】



40

[式中、Aは、さらなる二重結合を含まない、5～7員の単環式ヘテロ環であり、

【化26】

「」および「」

は、 $-NR^cR^d$ 基および親分子の部分との結合点を表す]

で示される基をいう。

【0088】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリル基をいう。

50

【0089】

本明細書において用いる「ヘテロサイクリルオキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するヘテロサイクリルオキシ基をいう。

【0090】

本明細書において用いる「ヒドロキシ」なる語は、 $-OH$ をいう。

【0091】

本明細書において用いる「ヒドロキシアルキル」なる語は、1、2または3個のヒドロキシ基で置換されるアルキル基をいう。

【0092】

本明細書において用いる「ヒドロキシアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合するヒドロキシアルキル基をいう。

【0093】

本明細書において用いる「ニトロ」なる語は、 $-NO_2$ をいう。

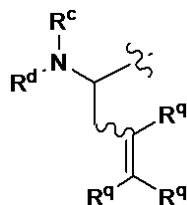
【0094】

本明細書において用いる「 $-NR^cR^d$ 」なる語は、窒素原子を介して親分子の部分に結合する2つの基、 R^c および R^d をいう。 R^c および R^d は、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヘテロサイクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ より独立して選択され、ここで R' はアルキルおよび置換されていないフェニルより選択され、ここでアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、およびヘテロサイクリルアルキルカルボニルのアルキル部は、1個の $-NR^eR^f$ 基で所望によりさらに置換されてもよく；アリール、およびアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、ならびにアリールスルホニルのアリール部、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルキル、ヘテロサイクリルアルキルカルボニル、ヘテロサイクリルカルボニル、ならびにヘテロサイクリルオキシカルボニルのヘテロサイクリル部は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロより独立して選択される1、2または3個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

【0095】

本明細書において用いる「 (NR^cR^d) アルケニル」なる語は、式：

【化27】



[式中、 R^c および R^d は、本明細書中で定義されるとおりであり、 R^q は、各々独立して、水素または C_{1-3} アルキルである]
で示される基である。

【0096】

本明細書において用いる「 (NR^cR^d) アルキル」なる語は、1、2または3個の—

NR^cR^d 基で置換されるアルキル基をいう。 (NR^cR^d) アルキルのアルキル部は、アルコキシ、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキルスルファニル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルカルボニル、ヒドロキシ、および (NR^eR^f) カルボニルより選択される 1 または 2 個のさらなる基で所望によりさらに置換されてもよく；ここで該ヘテロサイクリルは、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロより独立して選択される 1、2、3、4 または 5 個の置換基で所望によりさらに置換されてもよい。

【0097】

本明細書において用いる「 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 」なる語は、窒素原子を介して親分子の部分に結合する、2 個の基、 R^e および R^f をいう。 R^e および R^f は、水素、アルキル、置換されていないアリール、置換されていないアリールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていない（シクロアルキル）アルキル、置換されていないヘテロサイクリル、置換されていないヘテロサイクリルアルキル、 (NR^xR^y) アルキル、および (NR^xR^y) カルボニルより独立して選択される。

10

【0098】

本明細書において用いる「 (NR^eR^f) アルキル」なる語は、1、2 または 3 個の $-\text{NR}^e\text{R}^f$ で置換されるアルキル基をいう。

【0099】

本明細書において用いる「 (NR^eR^f) アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合する (NR^eR^f) アルキル基をいう。

20

【0100】

本明細書において用いる「 (NR^eR^f) カルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合する $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 基をいう。

【0101】

本明細書において用いる「 (NR^eR^f) スルホニル」なる語は、スルホニル基を介して親分子の部分に結合する $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 基をいう。

【0102】

本明細書において用いる「 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 」なる語は、窒素パージを介して親分子の部分に結合する、2 個の基、 R^x および R^y をいう。 R^x および R^y は、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、置換されていないアリール、置換されていないアリールアルコシカルボニル、置換されていないアリールアルキル、置換されていないシクロアルキル、置換されていないヘテロサイクリル、および $(\text{NR}^x'\text{R}^y')$ カルボニルより独立して選択され、ここで R^x' および R^y' は水素およびアルキルより独立して選択される。

30

【0103】

本明細書において用いる「 (NR^xR^y) アルキル」なる語は、1、2 または 3 個の $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 基で置換されるアルキル基をいう。

【0104】

本明細書において用いる「 (NR^xR^y) カルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合する $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 基をいう。

40

【0105】

本明細書において用いる「 $(\text{NR}^x'\text{R}^y')$ カルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子の部分に結合する $\text{NR}^x'\text{R}^y'$ 基をいう。

【0106】

本明細書において用いる「オキソ」なる語は、 $=\text{O}$ をいう。

【0107】

本明細書において用いる「オキソシクロアルキル」なる語は、オキソ基で置換されるシクロアルキル基をいう。

【0108】

50

本明細書において用いる「スピロシクロヘテロサイクリル」なる語は、窒素、酸素および硫黄より独立して選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する4、5、6または7員の飽和または不飽和環が、1個の酸素原子を含有してもよい1または2個の3～5員の飽和環と、1または2個のその各々で単一の炭素原子を介して接合した環をいう。本開示のヘテロサイクリル基は、該基にある炭素原子または窒素原子のいずれかを介して親分子の部分に結合し得る。本開示のスピロシクロヘテロサイクリル基は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルより独立して選択される1または2個の基で所望により置換されてもよい。

【0109】

本明細書において用いる「スピロサイクリル」なる語は、単一の炭素原子を介して親分子の部分に接合する3員、4員または5員飽和環をいう。

【0110】

本明細書において用いる「スルホニル」なる語は $-SO_2-$ をいう。

【0111】

本明細書において用いる「チオアルキル」なる語は、硫黄原子を介して親分子の部分に結合するアルキル基を表す。

【0112】

本開示の化合物には不斉中心が存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の回りの置換基の配置に応じて、符号「R」または「S」で称される。本開示は、N S 5 Aの阻害能を有する、すべての立体化学異性体型、またはそれらの混合物を包含すると理解すべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含有する市販品として入手可能な出発物質から合成により調製されるか、またはエナンチオマー生成物の混合物を調製し、つづいてジアステレオマーの混合物に変換し、その後で分離または再結晶を行うか、クロマトグラフィー技法、またはキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離に付すなどの分離を行うことで調製され得る。特定の立体化学の出発化合物は、市販品として入手可能であるか、当該分野で公知の技法により製造または分割され得る。

【0113】

本開示の特定の化合物はまた、分離できる、安定性の異なる立体配置の形態にて存在してもよい。不斉の単結合の回りの回転を制限することによるねじれの不均整は、例えば立体障害または環ひずみのため、異なる立体構造異性体の分離を可能とする。本開示は、これらの化合物の各立体配置異性体およびその混合物を包含する。

【0114】

本開示の化合物はまた、互変異性体として存在し；従って、本開示はまた、あらゆる互変異性体型を包含する。

【0115】

「本開示の化合物」なる語および均等な表現は、式(I)の化合物、およびその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマーおよび塩を包含することを意味する。同様に、中間体への言及は、状況にて含むことを可能とする、その塩を包含することを意味する。

【0116】

本開示は、本開示の化合物に存在する原子のすべての同位元素を包含することを意図とする。同位元素は、原子番号は同じであるが、質量数の異なるそれらの原子を包含する。限定するものではなく、一般的な例によれば、水素の同位元素は重水素およびトリチウムを包含する。炭素の同位元素は ^{13}C および ^{14}C を包含する。本発明の同位元素で標識される化合物は、通常、当業者に公知の一般的方法により、あるいはその他では使用される標識されていない試薬の代わりに同位元素で標識された適切な試薬を用いる本明細書に記載の方法と類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の可能性としての用途、例えば生物学的活性の測定における標体、および試薬としての用途を有する。安定した同位元素の場合、かかる化合物は、有利には、生物学的、薬理学的または薬物動態的特性を修飾する可能性がある。

10

20

30

40

50

【0117】

本開示の化合物は医薬的に許容される塩として存在しうる。本明細書にて使用される「医薬的に許容される塩」なる語は、水溶性または油溶性あるいは水分散性または油分散性であり、妥当な医薬的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答、あるいは他の問題または合併症がなく、利益／危険の合理的割合に見合うもので、患者の組織と接触して使用するのに適し、その意図する使用に効果的である、本開示の化合物の塩または両性イオンの形態を表す。該塩は、化合物を最後に単離かつ精製する間に、あるいは別々に、適当な窒素原子を適当な酸と反応させることにより調製され得る。代表的な酸付加塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩；ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩を包含する。医薬的に許容される付加塩を形成するのに使用され得る酸の例として、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの無機酸、およびシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。

10

20

【0118】

塩基付加塩は、カルボキシ基を、金属カチオンのヒドロキシド、カーボネート、もしくはピカーボネートなどの適当な塩基と反応させるか、あるいはアンモニア、または有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることにより、化合物の最終的な単離および精製の間に製造することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフエネチルアミン、およびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの無毒性のアミンカチオンが挙げられる。塩基付加塩の形成に用いることができる他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

30

【0119】

治療に用いるのに、治療上の有効量の式(I)の化合物ならびにその医薬的に許容される塩が原料として投与されることが可能である場合、活性成分を医薬組成物として提供することが可能である。したがって、本開示はさらには、治療上の有効量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および一または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。本明細書において用いる「治療上の有効量」なる語は、有意義な患者の利益、例えば、ウイルスロードの持続的減少を示すのに十分である、各活性成分の総量をいう。個々の活性成分を単独で投与する場合、該用語はその成分が単独であることをいう。併用して投与される場合、該用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与するいずれであっても、治療効果をもたらす活性成分を組み合わせた量をいう。式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩は上記されているとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤の他の成分と適合し、その受容者に対して有害でない、という意味で許容されなければならない。本開示の別の態様によれば、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を、一または複数の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の調製方法も提供される。本明細書にて使用される「医薬的に許容される」なる語は、妥当な医薬的判断の範囲内

40

50

で、過度の毒性、刺激性、アレルギー応答、あるいは他の問題となる症状または合併症もなく、危険／利益の合理的割合に見合うもので、その意図する使用に効果的である、患者の組織との接触する使用に適する化合物、材料、組成物、および／または剤形をいう。

【0120】

医薬製剤は、単位用量に付き所定量の活性成分を含有する単位投与形態で投与されてもよい。一日当たり体重1 kgに付き約0.01と約250 mgの間の用量レベル（「mg/kg」）、好ましくは一日当たり体重1 kgに付き約0.05と約100 mg/kgの本開示の化合物が、HCV介在性疾患を予防および治療するための単剤療法にて典型的である。典型的には、本開示の医薬組成物は、一日当たり約1回ないし約5回、あるいはまた連続注入で投与されるであろう。かかる投与は長期または短期療法として使用され得る。単一剤形を生成するのに担体材料と合わせることでできる活性成分の量は、治療される症状、該症状の重篤度、投与期間、投与経路、使用される化合物の排泄速度、治療期間、患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変化するであろう。好ましい単位投与製剤は、本明細書にて上記されるように、一日の用量、または用量以下の量、あるいはその適切なフラクションの量の活性成分を含有する製剤である。一般に、化合物の最適用量よりも実質的に少ない用量で治療を開始する。その後で、その環境下で最適効果に達するまで、用量を少しずつ増加させる。一般に、化合物は、どのような有害または有毒な副作用も生じることなく、一般に抗ウイルス的に効果的な結果をもたらすであろう濃度で投与されるのが最も望ましい。

10

【0121】

本開示の組成物が、本開示の化合物と、1または複数のさらなる治療または予防剤とを組み合わせる場合、該化合物とさらなる剤の両方は、単一療法計画にて一般に投与される投与量の約10～150%の、より好ましくは約10～80%の用量レベルで通常は存在する。

20

【0122】

医薬製剤は、いずれか適当な経路、例えば経口（バツカルまたは舌下を含む）、経直腸、経鼻、局所（バツカル、舌下または経皮を含む）、経膈または非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、静脈内あるいは皮内注射または注入）経路による投与に適用され得る。かかる製剤は、製薬の分野にて公知の方法により、例えば活性成分を担体または賦形剤と会合させることにより調製され得る。経口投与または注射による投与が好ましい。

30

【0123】

経口投与に適用される医薬製剤は、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体の液剤または懸濁液；可食性フォームまたはホイップ；あるいは水中油型液体乳濁液または油中水型乳濁液などの不連続単位として提供されてもよい。

【0124】

例えば、錠剤またはカプセルの形態にて経口投与される場合、活性な薬物成分は、エタノール、グリセロール、水等などの経口で非毒性の医薬的に許容される不活性な担体と合わせられ得る。化合物を適当な細かさに粉碎し、可食性炭水化物などの同様に粉末状にされた医薬担体、例えば澱粉またはマンニトール等と混合することにより粉末が調製される。フレーバー、保存剤、分散剤および着色剤も配合され得る。

40

【0125】

カプセルは、上記したように粉末の混合物を調製し、それを成形されたゼラチンシースに充填することで製造される。充填操作の前に、コロイド状シリカ、タルク、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固形ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤が該粉末混合物に添加され得る。寒天－寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を添加し、カプセルが摂取される時の薬物の利用能を改善することもできる。

【0126】

その上、所望により、または必要に応じて、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色

50

剤が該混合物に配合され得る。適当な結合剤は、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベーターラクトースなどの天然糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール等などの天然および合成ガムを包含する。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を包含する。崩壊剤は、限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガム等を包含する。錠剤は、例えば、粉末の混合物を調製し、顆粒化またはスラグ形成し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、打錠することにより製剤化される。粉末混合物は、適宜粉碎された化合物を、上記した稀釈剤または基剤と混合し、所望により、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゲル化剤またはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶液遅延剤、第四級塩などの吸収促進剤および／またはベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製される。該粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアガム粘液、あるいはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤で湿らせ、スクリーンに強制的に通すことにより顆粒化され得る。顆粒化する別法として、粉末混合物を打錠機に通し、その得られるものは完全なスラグを形成しておらず、壊れて顆粒になる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することにより、該顆粒を滑りやすくし、錠剤形成ダイへの粘着が防止され得る。次に、その滑りやすくした混合物を打錠する。本開示の化合物はまた、易流動性不活性担体と合わせられ、顆粒化またはスラグ形成工程を介することなく、錠剤に直接圧縮され得る。セラックの密封コート、糖またはポリマー材料のコーティング、ワックスのつや出しコーティングからなるクリアーなまたは混濁した保護コーティングを施すことができる。これらのコーティング剤に染料を加え、異なる単位剤形を区別することができる。

【0127】

液剤、シロップおよびエリキシルなどの経口流動体は、その所定量が一定量の化合物を含有するように投与単位形にて調製され得る。シロップは適宜フレーバー処理した水溶液に該化合物を溶解させることで調製され得るのに対して、エリキシルは非毒性ベヒクルの使用を介して調製される。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味剤などのフレーバー添加剤、あるいはサッカリンまたは他の人工甘味剤等も添加され得る。

【0128】

必要に応じて、経口投与用の投与単位製剤はマイクロカプセル化され得る。該製剤は、例えば粒子をコーティングすること、あるいは該粒子をポリマー、ワックス等に埋め込むことなどで、その放出を長期化または持続させるように調製され得る。

【0129】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリポソーム送達系の形態にて投与され得る。リポソームはコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質より形成され得る。

【0130】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を個々の担体として用い、それに化合物分子をカップリングさせることにより送達され得る。該化合物はまた、標的設定可能な薬物担体としての可溶性ポリマーとカップリングされてもよい。かかるポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはポリトイル残基で置換されているポリエチレンオキシドポリリジンを包含しうる。さらには、該化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な一連の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポルエプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングされてもよい。

【0131】

経皮投与に適合させる医薬製剤は、受容者の表皮と長期間にわたって密に接触したままとすることを意図とするディスクリートパッチとして提供されてもよい。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research 1986, 3 (6), 318に概説されるように、イオントフォレシスにより該パッチから送達されてもよい。

【0132】

局所投与に適合させる医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして製剤化されてもよい。

【0133】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚を治療する場合、製剤は、局所用軟膏もしくはクリームとして塗布されるのが好ましい。軟膏に製剤化する場合、活性成分はパラフィン系または水混和性のいずれかの軟膏基剤とともに用いられ得る。別法として、該活性成分は水中油型クリーム基剤もしくは油中水型基剤を用いてクリームに処方され得る。

【0134】

眼への局所投与に適合させる医薬製剤としては、活性成分が適当な担体、とりわけ水性溶媒に溶解もしくは懸濁されている点眼剤が挙げられる。

【0135】

口腔での局所投与に適合させる医薬製剤は、ロゼンジ、トローチおよび口腔洗浄剤を包含する。

【0136】

経直腸投与に適合させる医薬製剤は、坐薬または浣腸剤として投薬されてもよい。

【0137】

担体が固体である、経鼻投与に適合させる医薬製剤としては、嗅ぎ薬を摂取するように、すなわち鼻に近づけられた散剤の容器から鼻腔を通して速やかに吸入することで投与される、粒径が、例えば20～500ミクロンの範囲の粗散剤（course powder）が挙げられる。鼻腔用スプレーもしくは点鼻薬として投与するための、担体が液体である適当な製剤としては、活性成分の水性または油性液剤が挙げられる。

【0138】

吸入による投与に適合する医薬製剤としては、微粒子粉末もしくは微粒子ミストが挙げられ、それは種々の型の計量式用量加圧エアロゾル、ネブライザー、または吸入器を用いて発生されうる。

【0139】

腔内投与に適合する医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤として提供されてもよい。

【0140】

非経口投与に適合する医薬製剤は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤および製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする塩（soute）を含みうる水性または非水性の滅菌注射液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性または非水性の滅菌懸濁剤を包含する。該製剤は、単位用量もしくは複数回用量の容器、例えば、密封アンプルおよびバイアルにて提供されてよく、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用水の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。即席注射液剤および懸濁剤は、滅菌粉末剤、顆粒剤、および錠剤から調製されうる。

【0141】

具体的に上記した成分の他に、該製剤は、問題の製剤の型に関して当該分野で一般的な他の剤を包含してもよく、例えば経口投与に適する製剤は香味剤を含んでもよいことを理解すべきである。

【0142】

「患者」なる語はヒトおよび他の哺乳動物の両方を包含する。

【0143】

「治療」なる語は：（i）疾患、障害、および/または症状に罹りやすいが、まだ罹患

10

20

30

40

50

していると診断されていない患者において、疾患、障害、または症状の発症を防止すること；(i i) 疾患、障害、または症状を阻害すること、すなわち、その進行を抑止すること；および(i i i) 疾患、障害、または症状を軽減すること、すなわち、疾患、障害および／または症状の退行をもたらすことをいう。

【0144】

本開示の化合物はサイクロスポリン、例えば、サイクロスポリンAと一緒に投与され得る。サイクロスポリンAは臨床試験にてHCVに対して活性であることが明らかにされている(Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567)。

【0145】

10

以下の表1にて、本開示の化合物とともに投与することができる化合物のいくつかの実例を列挙する。本開示の化合物は、他の抗HCV活性な化合物と共に併用療法において、一緒にまたは別個に、あるいは該化合物を組成物に合わせることによって、投与することができる。

【0146】

【表 1 - 1】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調整剤	Sciclone
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 アゴニスト	Coley
Batabulin (T67)	抗癌剤	β -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス剤	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Phamaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス剤	抗ウイルス剤	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗ウイルス剤	HCV 阻害剤	Achillion / Gilead
ピラゾロピリミジン化合物および塩 (WO-2005047288 26 May 2005)	抗ウイルス剤	HCV 阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗ウイルス剤	IMPDH 阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

10

20

30

【表 1 - 2】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
Merimepodib (VX-497)	抗ウイルス剤	IMPDH 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗ウイルス剤	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceutical s Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗ウイルス剤	NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Idenix / Novartis
GL-59728	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Roche

10

20

30

40

【表 1 - 3】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
2'C メチル アデノシン	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス剤	RdRp 阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗ウイルス剤	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗ウイルス剤	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス剤	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス剤	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
Zadazim	免疫調整剤	免疫調整剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調整剤	免疫調整剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

10

20

30

40

【表 1 - 4】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
CellCept	免疫抑制剤	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剤	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	インターフェロン	アルブミン IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	インターフェロン	IFN アルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	インターフェロン	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β および EMZ701	インターフェロン	IFN- β および EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	インターフェロン	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	インターフェロン	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	インターフェロン	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

10

20

30

【表 1 - 5】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
Intron A および Zadaxin	インターフェロン	IFN- α 2b/ α 1-チモシン	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	インターフェロン	IFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	インターフェロン	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	インターフェロン	インターフェロン- β -1a	Serono
Multiferon	インターフェロン	持続性 IFN	Viragen/ Valentis
Wellferon	インターフェロン	リンパ芽球 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	インターフェロン	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	インターフェロン	PEG 化 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys および Ceplene	インターフェロン	PEG 化 IFN- α 2a/ 免疫調整剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys および Ribavirin	インターフェロン	PEG 化 IFN- α 2a/ リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	インターフェロン	PEG 化 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

10

20

30

40

【表 1 - 6】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
PEG-Intron / Ribavirin	インターフェロン	PEG 化 IFN- α 2b/ リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝臓保護剤	抗線維化剤	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝臓保護剤	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R- 7227)	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ 阻害剤	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗ウイルス剤	NS5B レプリカーゼ 阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス剤	TLR-7 アゴニスト	Anadys
Boceprevir	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Schering Plough
TMS-435	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗ウイルス剤	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Merck
PF-00868554	抗ウイルス剤	レプリカーゼ阻害剤	Pfizer

10

20

30

40

【表 1 - 7】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的の型	供給会社
ANA598	抗ウイルス剤	非ヌクレオシド NS5B ポリメラーゼ 阻害剤	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗ウイルス剤	非ヌクレオシド レプリカーゼ阻害 剤	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗ウイルス剤	NS5B ポリメラーゼ 阻害剤	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗ウイルス剤	ヌクレオシドポリメ ラーゼ阻害剤	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
PSI-7977	抗ウイルス剤	ヌクレオチド NS5B ポリメラーゼ阻害剤	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗ウイルス剤	NS5B ポリメラーゼ 阻害剤	ViroChem Pharma
VCH-916	抗ウイルス剤	NS5B ポリメラーゼ 阻害剤	ViroChem Pharma
GS-9190	抗ウイルス剤	NS5B ポリメラーゼ 阻害剤	Gilead
Peg-interferon lamda	抗ウイルス剤	インターフェロン	ZymoGenetics/Bris tol-Myers Squibb

【0147】

本開示の化合物はまた、実験室用試薬として使用されてもよい。化合物は、HCV疾患メカニズムの知識をさらに高めるためのウイルス複製アッセイの設計、動物アッセイ系の検証および構造生物学研究のためのリサーチツールの提供における手段であってもよい。さらには、本開示の化合物は、例えば競合阻害により、他の抗ウイルス性化合物の結合部位を確立または決定するのに有用である。

【0148】

本開示の化合物はまた、物質のウイルス汚染を処置もしくは予防するのに用いられてもよく、それにより、そのような物質（例えば血液、組織、手術器具および手術着、実験器具および実験着、ならびに採血または輸血の器具および材料）と接触する、実験または医療の関係者または患者のウイルス感染の危険性を低下させる。

【0149】

本開示は、合成プロセスまたは代謝プロセス（ヒトもしくは動物の体内(インビボ)で生

じるプロセスを含む)、またはインビトロで生じるプロセスにより作製される場合の式 (I) で示される化合物を包含することを意図する。

【0150】

本願にて使用される略語、特に後記する説明例にて使用されるものを含め、当業者に周知である。使用される略語のいくつかは以下の通りである：c a. は約について、A C N またはM E C N はアセトニトリルについて；T F A はトリフルオロ酢酸について；m i n またはm i n s は分について；E t O A c またはE A は酢酸エチルについて；D C M はジクロロメタンについて；H e x はヘキサンについて；T H F はテトラヒドロフランについて；D M S O はジメチルスルホキシドについて；E t₃ N またはT E A はトリエチルアミンについて；T B S - C l は塩化t e r t -ブチルジメチルシリルについて；E t₂ O はジエチルエーテルについて；M e O H はメタノールについて；E t O H はエタノールについて；r t またはR T は室温または保持時間について（文脈で示す）；R_t は保持時間について；T s はパラートリルスルホンイルについて；P h はフェニルについて；L i H M D S はリチウムヘキサメチルジシラジドについて；M e はメチルについて；i P r₂ E t N、D I E A またはh D i P E A はジイソプロピルエチルアミンについて；h またはh r またはh r s は時間について；O N は終夜について；T B S はt e r t -ブチルジメチルシリルについて；D M F はN, N -ジメチルホルムアミドについて；p T s O H はパラートリルスルホン酸について；A c O H は酢酸について；H A T U はO - (7 -アザベンゾトリアゾール - 1 -イル) - N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートについて；B O C はt e r t -ブトキシカルボニルについて；D M E は1, 2 -ジメトキシエタンについて；D M A P はN, N -ジメチルアミノピリジンについて；H O B T は1 -ヒドロキシベンゾトリアゾールについて；およびE D C は1 -エチル - 3 - (3 -ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドについての略語である。

【0151】

本開示は、この度、その範囲を限定することを意図としない、特定の実施態様との関連で記載されるであろう。それどころか、本開示は、特許請求の範囲に含まれうる、すべての変形、修飾および均等物にまで及ぶ。かくして、次の実施例（特定の実施態様を含む）は、本開示の一の慣習を説明するものであり、実施例は特定の実施態様を説明することを目的とするもので、最も有用であると考えられるものを提示するために、そしてその操作の記載および概念的態様を容易に理解するために示されていることが理解される。

【0152】

出発物質は商業的供給源より入手することができ、あるいは当業者に公知の十分に確立されている文献に記載の方法により調製され得る。

【0153】

条件 1

出発 % B = 0

最終 % B = 100

グラジエント時間 = 2 分間

停止時間 = 3 分間

流速 = 1 m L / 分

波長 = 220 n m

溶媒 A = 10 % A C N / 90 % H₂ O / 0.1 % T F A

溶媒 B = 90 % A C N / 10 % H₂ O / 0.1 % T F A

カラム = Phenomenex - Luna C18、30 x 2、3 μ

【0154】

条件 2

出発 % B = 0

最終 % B = 100

グラジエント時間 = 2 分間

停止時間 = 3 分間

流速 = 4 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 10% メタノール / 90% 水中 0.1% TFA

溶媒 B = 90% メタノール / 10% 水中 0.1% TFA

カラム = Phenomenex-Luna 3.0 x 50 mm S10

【0155】

条件 3

出発% B = 0

最終% B = 100

グラジエント時間 = 4 分間

10

停止時間 = 5 分間

流速 = 0.8 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 10% ACN / 90% H₂O / 0.1% TFA

溶媒 B = 90% ACN / 10% H₂O / 0.1% TFA

カラム = Phenomenex-Luna C18、50 x 2、3 μ

【0156】

条件 4

出発% B = 2

最終% B = 98

20

グラジエント時間 = 1 分間

停止時間 = 1.5 分間

流速 = 0.8 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 100% H₂O / 0.05% TFA

溶媒 B = 100% ACN / 0.05% TFA

カラム = Waters Acquity SDS

【0157】

条件 5

出発% B = 0

30

最終% B = 100

グラジエント時間 = 2 分間

停止時間 = 3 分間

流速 = 1 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 10% メタノール / 90% 水中 0.1% TFA

溶媒 B = 90% メタノール / 10% 水中 0.1% TFA

カラム = Phenomenex-Luna 2.0 x 30 mm 3 μm

【0158】

条件 6

40

出発% B = 10

最終% B = 100

グラジエント時間 = 30 分間

停止時間 = 33 分間

流速 = 1 mL / 分

波長 = 220 nm

溶媒 A = 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH = 9.5) / 95% 水 / 5% メタノール

溶媒 B = 10 mM 炭酸水素アンモニウム (pH = 9.5) / 5% 水 / 95% メタノール

カラム = Xbridge Phenyl 3.5 μm、3.0 x 150 mm

【0159】

50

条件 7

出発% B = 1 0

最終% B = 1 0 0

グラジエント時間 = 1 5 分間

停止時間 = 1 8 分間

流速 = 1 m L / 分

波長 = 2 2 0 n m

溶媒 A = 0 . 1 % T F A / 9 5 % 水 / 5 % アセトニトリル

溶媒 B = 0 . 1 % T F A / 5 % 水 / 9 5 % アセトニトリル

カラム = Xbridge C 1 8 3 . 5 μ m、3 . 0 x 1 5 0 mm

10

【 0 1 6 0 】

条件 8

出発% B = 0

最終% B = 1 0 0

グラジエント時間 = 4 分間

停止時間 = 5 分間

流速 = 0 . 8 m L / 分

波長 = 2 2 0 n m

溶媒 A = 1 0 % M e O H / 9 0 % H₂ O / 0 . 1 % T F A溶媒 B = 9 0 % M e O H / 1 0 % H₂ O / 0 . 1 % T F Aカラム = Phenomenex-Luna C 1 8、5 0 x 2、3 μ m

20

オーブン温度 = 4 0 °C

【 0 1 6 1 】

条件 9

出発% B = 1 0

最終% B = 5 0

グラジエント時間 = 2 0 分間

停止時間 = 2 5 分間

流速 = 1 m L / 分

波長 1 = 2 2 0 n m

30

波長 2 = 2 5 4 n m

溶媒 A = 5 % A C N / 9 5 % H₂ O / 0 . 1 % T F A溶媒 B = 9 5 % A C N / 5 % H₂ O / 0 . 1 % T F Aカラム = Waters Sunfire C 1 8、1 5 0 x 4 . 6、3 . 5 μ m (低 p H)

【 0 1 6 2 】

条件 1 0

U P L C

出発% B = 2

最終% B = 9 8

グラジエント時間 = 1 . 5 分間

40

停止時間 = 2 分間

流速 = 0 . 8 m L / 分

波長 = 2 2 0 n m

溶媒 A = 1 0 0 % H₂ O / 0 . 0 5 % T F A

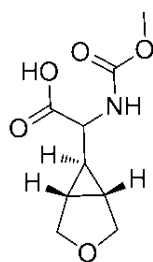
溶媒 B = 1 0 0 % A C N / 0 . 0 5 % T F A

カラム = Waters Acquity UPLC BEH C 1 8 2 . 1 x 5 0 mm、1 . 7 μ m

【 0 1 6 3 】

【化 28】

C a p - 1

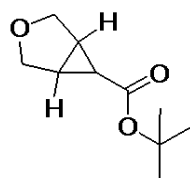


10

【0164】

【化 29】

C a p - 1 ・ 工 程 a



【0165】

20

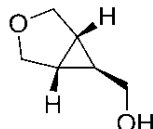
ジアゾ酢酸tert-ブチル(1.832mL、13.22ミリモル)のCH₂Cl₂(50mL)中溶液を、2,5-ジヒドロフラン(9.76mL、132ミリモル)、酢酸ロジウム(II)ダイマー(0.058g、0.132ミリモル)のCH₂Cl₂(40mL)中混合物に、シリンジポンプを介して5時間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、0%–15%EtOAc/Hex)に付して精製し、Cap-1・工程a(トランス異性体)(720mg)およびCap-1・工程a(シス異性体)(360mg)を清澄な油状物として得た。Cap-1・工程a(トランス異性体): ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ ppm 3.88(2H, d, J=8.55Hz)、3.70(2H, d, J=8.55Hz)、2.03–2.07(2H, m)、1.47(1H, t, J=3.20Hz)、1.41(9H, s); Cap-1・工程a(シス異性体): ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ ppm 4.06(2H, d, J=8.53Hz)、3.73(2H, d, J=8.03Hz)、1.81–1.86(2H, m)、1.65–1.71(1H, m)、1.43–1.47(9H, m)

30

【0166】

【化 30】

C a p - 1 ・ 工 程 b



40

【0167】

Cap-1・工程a(トランス異性体)(700mg、3.80ミリモル)の–10℃でのジエチルエーテル(15mL)中溶液に、LiAlH₄(7.60mL、7.60ミリモル)(THF中1M)を1時間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を–10℃で1時間、次に室温で1時間攪拌した。ついで、該混合物を–5℃に冷却した。ロッシェル塩(酒石酸カリウムナトリウム)水溶液(10mL)を滴下して加え、反応をクエンチさせた。該混合物を室温で30分間攪拌し、次にEtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮してCap-1・工程b(380mg)を淡黄色油状物として得た。該生成物を精製することなく次工程に使用した。

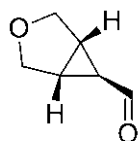
50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.85 (2H, d, $J=8.28$ Hz)、3.68 (2H, d, $J=8.53$ Hz)、3.45–3.55 (2H, m)、1.50–1.56 (2H, m)、1.02–1.11 (1H, m)

【0168】

【化31】

Cap-1・工程c



10

【0169】

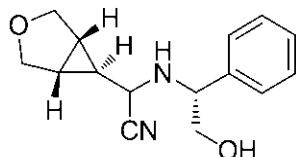
DMSO (4.82 mL、67.9ミリモル)の CH_2Cl_2 (70 mL)中溶液に、シュウ酸クロリド (3.14 mL、35.8ミリモル)を -78°C でゆっくりと滴下して加えた。得られた混合物を -78°C で15分間攪拌した。Cap-1・工程b (3.10 g、27.2ミリモル)の CH_2Cl_2 (35 mL)中溶液を加え、該混合物を -78°C で1時間攪拌した。次に Et_3N (18.93 mL、136ミリモル)を滴下して加えた。30分後、冷却槽を取り外し、該反応物を K_2HPO_4 20%冷却水溶液 (10 mL)および水でクエンチした。混合物を室温で15分間攪拌し、次に Et_2O で希釈した。層を分離した。水層を Et_2O で抽出した (2x)。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100% CH_2Cl_2)で精製し、Cap-1・工程c (2.71 g)を明黄色油状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.41 (1H, d, $J=4.27$ Hz)、3.96 (2H, d, $J=8.85$ Hz)、3.80 (2H, d, $J=8.55$ Hz)、2.27–2.33 (2H, m)、1.93 (1H, m)

20

【0170】

【化32】

Cap-1・工程d



30

【0171】

Cap-1・工程c (2.7 g、24.08ミリモル)の 0°C での水 (50 mL)中混合物に、亜硫酸水素ナトリウム (2.506 g、24.08ミリモル)および KCN (1.631 g、25.04ミリモル)を加え、つづいて(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール (3.30 g、24.08ミリモル)の MeOH (18 mL)中溶液を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に加熱して終夜還流させた。該混合物を室温に冷却した。 EtOAc (100 mL)を加えた。15分間混合した後、層を分離した。水層を EtOAc (2x)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。粗ジアステレオマー混合物を逆相HPLC (カラム: Water Sunfire 30 x 150 mm、アセトニトリル/水/ NH_4OAc)で精製し、Cap-1・工程dの2種のジアステレオマーを得た。各異性体の絶対立体化学は測定されなかった。ジアステレオマー1 (後者のフラクション) (570 mg): LC (条件1): RT=0.97分; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ として、計算値 259.14; 測定値 259.2

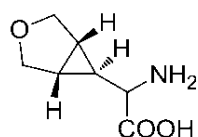
40

【0172】

50

【化 3 3】

Cap-1・工程 e



【0173】

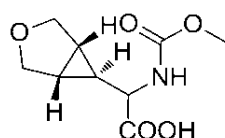
Cap-1・工程 d (ジアステレオマー 1) (570 mg、2.207 ミリモル) の 0℃での CH_2Cl_2 (20 mL) および MeOH (20 mL) 中溶液に、四酢酸鉛 (1174 mg、2.65 ミリモル) を添加した。得られた橙色混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。次に水 (20 mL) を該混合物に加え、該混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) を介して濾過した。濾液を濃縮し、6 N HCl 水溶液 (25 mL) で希釈した。得られた混合物を 4 時間還流した。該混合物を濾過し、 CH_2Cl_2 で洗浄した。水層を濃縮し、Cap-1・工程 e (HCl 塩) を得た。粗生成物を次の工程にてさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (500 MHz、MeOD) δ ppm 3.87–3.91 (2H, m)、3.73 (2H, dd, $J=8.70$ 、 2.90 Hz)、3.55 (1H, d, $J=10.07$ Hz)、2.02–2.07 (1H, m)、1.94–1.99 (1H, m)、1.03–1.10 (1H, m)

10

【0174】

【化 3 4】

Cap-1



【0175】

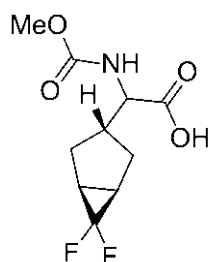
上記した粗 Cap-1・工程 e の 1 N NaOH 水溶液 (10 mL) 中混合物に、炭酸水素ナトリウム (371 mg、4.42 ミリモル) を添加した。次にクロロギ酸メチル (0.342 mL、4.42 ミリモル) を滴下して加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。該混合物を 1 N HCl 水溶液で中和し、次に EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して Cap-1 (100 mg、2 工程にわたって 21.1%) を淡黄色油状物として得た。LC (cond. 1) : RT = 0.54 分; LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5$ として、計算値 216.09; 測定値 216.1; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ ppm 5.29 (1H, br. s.)、3.53–4.02 (8H, m)、1.66–1.92 (2H, m)、1.08 (1H, br. s.)

30

【0176】

【化 3 5】

Cap-2



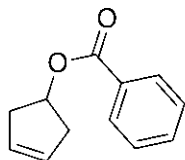
ラセミ混合体

【0177】

40

【化 3 6】

C a p - 2 ・ 工 程 a



【0 1 7 8】

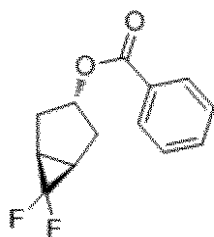
シクロペンター 3-エノール (5 g、59.4ミリモル) および Et₃N (9.94 mL、71.3ミリモル) の CH₂Cl₂ (50 mL) 中溶液を室温で15分間攪拌した。次に塩化ベンゾイル (8.28 mL、71.3ミリモル) を滴下して加え、該混合物を室温で終夜攪拌した。ついで、該混合物を水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/Hex 0-10%) に付して精製し、C a p - 2 ・ 工 程 a (9.25 g) を清澄な油状物として得た。

LC (条件1) : RT = 1.77分; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.01-8.07 (2H, m)、7.55 (1H, t, J = 7.40 Hz)、7.43 (2H, t, J = 7.65 Hz)、5.79 (2H, s)、5.64 (1H, tt, J = 6.93、2.60 Hz)、2.87 (2H, dd, J = 16.56、6.78 Hz)、2.52-2.63 (2H, m)

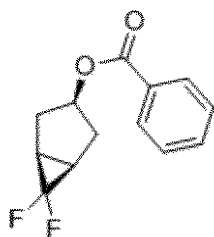
【0 1 7 9】

【化 3 7】

C a p - 2 ・ 工 程 b



異性体 1



異性体 2

【0 1 8 0】

磁気攪拌棒を入れた丸底フラスコに、純フッ化ナトリウム (5.02 mg、0.120ミリモル) および C a p - 2 ・ 工 程 a (2.25 g、11.95ミリモル) を添加した。該フラスコを100℃まで加熱し、純トリメチルシリル 2, 2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル) アセタート (5.89 mL、29.9ミリモル) を5時間にわたってシリンジポンプでゆっくり添加した。混合物を100℃で終夜攪拌した。次に該混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水、NaHCO₃ 飽和水溶液および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-5% EtOAc/Hex) に付して精製し、C a p - 2 ・ 工 程 b (異性体 1) (750 mg) および C a p - 2 ・ 工 程 b (異性体 2) (480 mg) を清澄な油状物として得た。NOE実験により相対的な立体化学的帰属に付した。C a p - 2 ・ 工 程 b (異性体 1) : LC (条件1) : RT = 1.83分; LC/MS: [M+H]⁺ の分析、C₁₃H₁₃F₂O₂ として、計算値 239.09; 測定値 239.2; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ ppm 7.99-8.04 (2H, m)、7.56 (1H, t, J = 7.32 Hz)、7.43 (2H, t, J = 7.63 Hz)、5.25-5.33 (1H, m)、2.50 (2H, dd, J = 14.04、6.71 Hz)、2.14-2.22 (2H, m)、2.

0.8–2.14 (2H, m); Cap-2・工程b (異性体2): LC (条件1): RT = 1.79分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{13}H_{13}F_2O_2$ として、計算値 239.09; 測定値 239.2; ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.98–8.08 (2H, m)、7.53–7.59 (1H, m)、7.41–7.48 (2H, m)、5.53–5.62 (1H, m)、2.59–2.70 (2H, m)、2.01–2.11 (4H, m)

【0181】

【化38】

Cap-2・工程c

10



【0182】

Cap-2・工程b (異性体2) (480mg、2.015ミリモル) の MeOH (4 mL) 中溶液に、KOH (4 mL、2.015ミリモル) (10%水溶液) を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に該混合物を CH_2Cl_2 (3x) で抽出した。有機層を合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して Cap-2・工程c (220mg) を淡黄色固形物として得た。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.41–4.54 (1H, m)、2.38–2.50 (2H, m)、1.89–1.99 (2H, m)、1.81 (2H, dd, $J=14.50$ 、 5.04 Hz)

20

【0183】

【化39】

Cap-2・工程d



30

【0184】

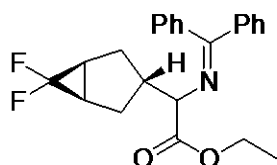
トシル-C1 (625mg、3.28ミリモル) を、Cap-2・工程c (220mg、1.640ミリモル) およびピリジン (0.531 mL、6.56ミリモル) の CH_2Cl_2 (7 mL) 中溶液に添加した。該混合物を室温で終夜攪拌し、次に CH_2Cl_2 で希釈し、水および 1N HCl 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥 ($MgSO_4$) して濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0–15% EtOAc/ヘキサン) に付して精製し、Cap-2・工程d (325mg) を清澄な油状物として得た。LC (条件1): RT = 1.72分; LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{13}H_{14}F_2NaO_3S$ として、計算値 311.05; 測定値 311.2; ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (2H, d, $J=8.24$ Hz)、7.34 (2H, d, $J=8.24$ Hz)、4.99–5.08 (1H, m)、2.45 (3H, s)、2.31–2.41 (2H, m)、1.84–1.94 (4H, m)

40

【0185】

【化 4 0】

C a p - 2 ・ 工 程 e



ラセミ混合物

【0186】

10

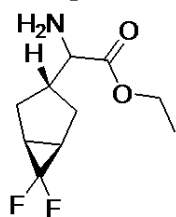
マイクロ波管に、トルエン（2 mL）中の N-（ジフェニルメチレン）グリシンエチルエステル（241 mg、0.902 ミリモル）および C a p - 2 ・ 工 程 d（260 mg、0.902 ミリモル）を添加した。該管を密封し、L i H M D S（1.082 mL、1.082 ミリモル）（T H F 中 1 N）を N₂ 下で滴下して加えた。得られた暗褐色溶液をマイクロ波にて 100℃ で 5 時間加熱した。次に該混合物を水でクエンチし、E t O A c（3 x）で抽出した。有機層を合わせ、水で洗浄し、M g S O₄ で乾燥して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0-5% E t O A c / H e x）に付して精製し、C a p - 2 ・ 工 程 e のラセミ混合物（240 mg）を淡黄色油状物として得た。該混合物を精製することなく次の工程に供した。LC（条件 2）：R T = 1.91 分；LC / MS：[M + N a]⁺ の分析、C₂₃H₂₄F₂N O₂ として、計算値 384.18、測定値 384.35；¹H NMR（500 MHz、C D C l₃） δ ppm 7.63-7.70（2 H, m）、7.43-7.51（3 H, m）、7.38-7.43（1 H, m）、7.31-7.38（2 H, m）、7.13-7.22（2 H, m）、4.13-4.22（2 H, m）、3.95（1 H, d, J = 6.41 Hz）、2.67-2.79（1 H, m）、2.07-2.16（1 H, m）、1.97-2.07（2 H, m）、1.90（2 H, m）、1.65-1.76（1 H, m）、1.25（3 H, t, J = 7.17 Hz）

20

【0187】

【化 4 1】

C a p - 2 ・ 工 程 f



30

ラセミ混合物

【0188】

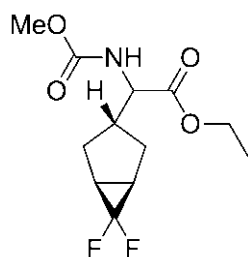
C a p - 2 ・ 工 程 e（240 mg、0.626 ミリモル）の T H F（4 mL）中溶液に、H C l（1 mL、2.0 ミリモル）（2 N 水溶液）を添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に該混合物を E t O A c で洗浄し、N a H C O₃ 飽和水溶液で中和し、次に E t O A c（3 x）で抽出した。有機層を合わせ、M g S O₄ で乾燥し、濃縮して C a p - 2 ・ 工 程 f（120 mg）を清澄な油状物として得た。LC（条件 2）：R T = 0.85 分；LC / MS：[M + H]⁺ の分析、C₁₀H₁₆F₂N O₂ として、計算値 220.11；測定値 220.26；¹H NMR（500 MHz、C D C l₃） δ ppm 4.14-4.25（2 H, m）、3.26（1 H, d, J = 6.71 Hz）、2.22-2.35（1 H, m）、1.90-2.11（5 H, m）、1.79-1.90（1 H, m）、1.22-1.34（3 H, m）

40

【0189】

【化 4 2】

C a p - 2 ・ 工 程 g



10

ラセミ混合物

【0190】

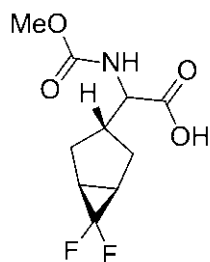
C a p - 2 ・ 工 程 f (1 2 0 m g 、 0 . 5 4 7 ミリモル) の CH_2Cl_2 (2 m L) 中溶液に、クロロギ酸メチル (0 . 0 8 5 m L 、 1 . 0 9 5 ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。該混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して C a p - 2 ・ 工 程 g (1 5 0 m g) を白色固形物として得た。LC (条件 1) : $\text{RT} = 1.45$ 分 ; LC / MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NO}_4$ として、計算値 278.12 ; 測定値 278.2 ; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ ppm 5.23 (1 H , d , $J = 8.24$ Hz) 、 4.29 (1 H , t , $J = 7.48$ Hz) 、 4.15 - 4.23 (2 H , m) 、 3.68 (3 H , s) 、 2.37 (1 H , br. s.) 、 2.02 - 2.10 (1 H , m) 、 1.85 - 2.00 (4 H , m) 、 1.75 - 1.84 (1 H , m) 、 1.27 (3 H , t , $J = 7.02$ Hz)

20

【0191】

【化 4 3】

C a p - 2



30

ラセミ混合物

【0192】

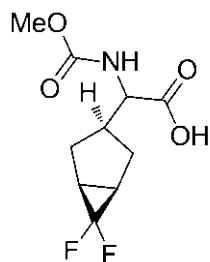
C a p - 2 ・ 工 程 g (1 5 0 m g 、 0 . 5 4 1 ミリモル) の THF (2 m L) および水 (1 m L) 中混合物に、LiOH (0 . 8 1 1 m L 、 1 . 6 2 3 ミリモル) (2 N 水溶液) を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物を 1 N HCl 水溶液で中和し、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して C a p - 2 (1 3 3 m g) を白色固形物として得た。LC (条件 2) : $\text{RT} = 1.07$ 分 ; LC / MS : $[\text{M} + \text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ として、計算値 250.09 ; 測定値 250.13 ; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ ppm 5.18 - 5.36 (1 H , m) 、 4.28 - 4.44 (1 H , m) 、 3.70 (3 H , s) 、 2.37 - 2.56 (1 H , m) 、 1.74 - 2.31 (6 H , m)

40

【0193】

【化 4 4】

C a p - 3



10

ラセミ混合物

【0194】

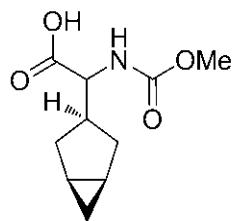
C a p - 2 について記載される操作に従って、C a p - 2 ・ 工程 b (異性体 1) から C a p - 3 を合成した。L C (条件 2) : R T = 1.08 分 ; L C / M S : $[M+H]^+$ の分析、 $C_{10}H_{14}F_2NO_4$ として、計算値 250.09、測定値 249.86 ; ^1H NMR (500 MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 5.15 (1H, d, $J=8.2$ Hz)、4.32 (1H, t, $J=7.48$ Hz)、3.69 (3H, s)、2.83–2.99 (1H, m)、1.96–2.26 (4H, m)、1.70 (1H, t, $J=11.7$ Hz)、1.59 (1H, t, $J=12.05$ Hz)

【0195】

20

【化 4 5】

C a p - 4



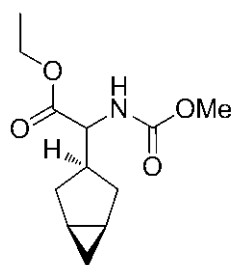
ラセミ混合物

30

【0196】

【化 4 6】

C a p - 4 ・ 工程 a



40

ラセミ混合物

【0197】

エチル 2-アミノ-2-((1R, 3R, 5S)-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イル) アセタート (C a p - 2 の調製に記載されるのと同じ操作を利用して市販品として入手可能な (1R, 3R, 5S)-ビスクロ [3.1.0] ヘキサン-3-オールより調製 ; 350 mg、1.910 ミリモル)、D i P E A (0.667 mL、3.82 ミリモル)、クロロギ酸メチル (0.296 mL、3.82 ミリモル) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に該混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮して C a p - 4 ・ 工程 a (461 mg) を黄色油状

50

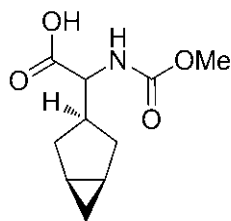
物として得た。LC (条件1) : RT=1.43分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{12}H_{20}NO_4$ として、計算値 242.14; 測定値 242.2; ^1H NMR (500MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 5.04 (1H, d, $J=7.63$ Hz)、4.09–4.20 (2H, m)、4.05 (1H, t, $J=8.39$ Hz)、3.63 (3H, s)、2.55–2.70 (1H, m)、1.96–2.09 (2H, m)、1.37–1.60 (4H, m)、1.24 (3H, t, $J=7.17$ Hz)、0.66–0.76 (1H, m)、0.03–0.06 (1H, m)

【0198】

【化47】

Cap-4

10



ラセミ混合物

【0199】

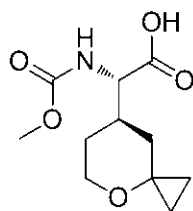
Cap-4・工程aのエチルエステル (461mg、1.911ミリモル) のTHF (5mL) および水 (2mL) 中混合物に、LiOH (2.87mL、5.73ミリモル) (2N水溶液) を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に該混合物を1N HCl水溶液で中和し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせて、 $MgSO_4$ で乾燥し、濃縮してCap-4 (350mg) を清澄な油状物として得た。LC (条件1) : RT=1.04分; LC/MS: $[2M+Na]^+$ の分析、 $C_{20}H_{30}N_2NaO_8$ として、計算値 449.19; 測定値 449.3; ^1H NMR (500MHz、 $CDCl_3$) δ ppm 5.07 (1H, d, $J=8.85$ Hz)、4.13 (1H, t, $J=8.24$ Hz)、3.68 (3H, s)、2.64–2.79 (1H, m)、2.04–2.21 (2H, m)、1.23–1.49 (4H, m)、0.71–0.81 (1H, m)、0.03–0.12 (1H, m)

30

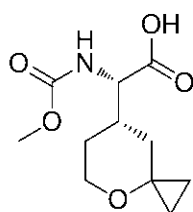
【0200】

【化48】

Cap 5. 1 & Cap 5. 2



(Cap 5.1)



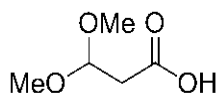
(Cap 5.2)

40

【0201】

【化49】

Cap 5・工程a



【0202】

メチル 3, 3-ジメトキシプロパノアート (10g、68ミリモル) およびLiOH (8.08g、337ミリモル) のMeOH (40mL)、THF (40mL) および水

50

(40 mL) 中混合物を80℃で2時間加熱した。次に該混合物を室温にまで冷却し、1 N HCl 水溶液で酸性にした (pH > 3)。次に該混合物をCH₂Cl₂ (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濃縮してCap 5・工程を清澄な油状物 (6.3 g) として得た。該生成物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

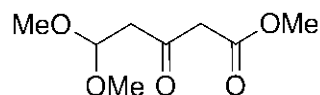
¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.82 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、3.36 (s, 6H)、2.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H) ; ¹³C NMR (125 MHz、CDCl₃) δ 175.22、101.09、53.68、38.76

【0203】

【化50】

Cap 5・工程b

10



【0204】

Cap 5・工程a (4.55 g、33.9ミリモル) のTHF (40 mL) 中溶液に、N, N'-カルボニルジイミダゾール (6.60 g、40.7ミリモル) のTHF (40 mL) 中懸濁液を滴下して加えた。該溶液は黄変し、気体放出が観察された。該混合物を室温で2時間攪拌した。同時に、別のフラスコにTHF (80 mL) 中のモノメチルモノカリウムマロナート (7.95 g、50.9ミリモル) および塩化マグネシウム (3.55 g、37.3ミリモル) を入れ、それを室温で2時間攪拌した。次にイミダゾリド溶液をシリ

ンジでMg (OOCCH₂COOMe)₂ 溶液に移し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。ついで、該混合物を2 M NaHSO₄ (60 mL) で酸性にし、EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、NaHCO₃ 飽和水溶液、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮してCap 5・工程bを明紫色油状物 (4.9 g) として得た。該油状物をさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.50 (s, 2H)、3.35 (s, 6H)、2.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H)

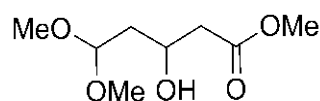
20

【0205】

【化51】

Cap 5・工程c

30



【0206】

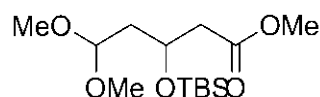
Cap 5・工程b (4.9 g、26ミリモル) のMeOH (70 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.07 g、28.3ミリモル) をゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、ついでN HCl (15 mL) でクエンチした。該混合物をEtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、濃縮してCap 5・工程cを淡黄色の油状物 (4.4 g) として得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 4.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、4.25–4.16 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.38 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、2.52–2.48 (m, 2H)、1.83–1.77 (m, 2H) ; ¹³C NMR (100 MHz、CDCl₃) δ 172.21、102.73、64.61、53.22、52.95、51.30、41.00、38.65

40

【0207】

【化52】

Cap 5・工程d



50

【0208】

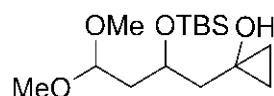
Cap 5・工程 c (4.4 g、22.89 ミリモル) の DMF (50 mL) 中溶液に、イミダゾール (3.12 g、45.8 ミリモル) および TBS-Cl (5.52 g、36.6 ミリモル) を加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。次に該反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機相を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-15% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 5・工程 d (5.0 g) を清澄な油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 4.55-4.50 (m, 1H)、4.30-4.21 (m, 1H)、3.67 (s, 3H)、3.32 (s, 3H)、3.31 (s, 3H)、2.51 (d, $J=6.3$ Hz, 2H)、1.89-1.77 (m, 2H)、0.88 (s, 9H)、0.08 (s, 3H)、0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz、 CDCl_3) δ 171.41、101.24、65.85、52.35、52.09、51.04、42.40、39.92、25.37、25.27、17.55、-3.95、-5.15

10

【0209】

【化53】

Cap 5・工程 e



20

【0210】

Cap 5・工程 d (5.0 g、16 ミリモル) のエーテル (50 mL) 中の氷/水浴中溶液に、チタン酸テトライソプロピル (0.971 mL、3.26 ミリモル) のエーテル (10 mL) 中溶液を添加した。次に臭化エチルマグネシウム (48.9 mL、48.9 ミリモル) (THF 中 1M) をシリンジポンプを通して1時間にわたって滴下して加えた。ついで該混合物を氷/水浴中で2時間攪拌した。該混合物をエーテルで希釈し、 NH_4Cl 飽和水溶液でゆっくりとクエンチした。得られた白色沈殿物を濾過した。濾液を Et_2O (3x) で抽出した。有機層を合わせて、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。次に粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-20% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 5・工程 e (4.02 g) を清澄な油状物として得た。

30

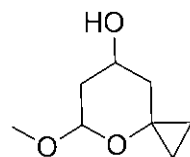
^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.47 (t, $J=5.6$ Hz, 1H)、4.21-4.14 (m, 1H)、3.71 (s, 1H)、3.32 (s, 3H)、3.31 (s, 3H)、2.05-1.88 (m, 3H)、1.66-1.58 (m, 1H)、0.90 (s, 9H)、0.83-0.76 (m, 1H)、0.71-0.65 (m, 1H)、0.47 (m, 1H)、0.40-0.34 (m, 1H)、0.14 (s, 3H)、0.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz、 CDCl_3) δ 102.09、69.97、54.44、52.97、52.84、43.27、40.00、25.92、17.96、14.04、12.06、-4.32、-4.61

【0211】

【化54】

40

Cap 5・工程 f



【0212】

Cap 5・工程 e (4.02 g、13.2 ミリモル) および p-トルエンスルホン酸・一水和物 (3.01 g、15.8 ミリモル) の MeOH (120 mL) 中溶液を室温で終夜攪

50

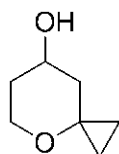
拌した。該混合物に、 NaHCO_3 飽和水溶液 (100 mL) を加え、該混合物を CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。該粗生成物を、それをシリカゲル床を介して 70% EtOAc/Hex と共に通すことで精製し、

Cap 5・工程 f をジアステレオマーの混合物 (1.7 g; 清澄な油状物) として得た。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.79 (t, $J=3.7$ Hz, 1H)、4.59 (dd, $J=5.3$ 、2.9 Hz, 1H)、4.30–4.22 (m, 1H)、4.03 (br. s., 1H)、3.37 (s, 3H)、3.31 (s, 3H)、2.09–2.03 (m, 1H)、2.00 (dtd, $J=13.1$ 、4.0、1.5 Hz, 1H)、1.86 (dd, $J=13.1$ 、3.7 Hz, 1H)、1.81–1.61 (m, 7H)、0.94–0.87 (m, 1H)、0.83–0.77 (m, 1H)、0.74–0.69 (m, 1H)、0.65–0.56 (m, 2H)、0.48–0.40 (m, 2H)、0.37–0.30 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 100.86、100.27、65.75、64.35、56.24、55.92、53.80、52.35、40.86、39.92、39.28、38.05、12.10、12.06、9.91、9.37

【0213】

【化55】

Cap 5・工程 g



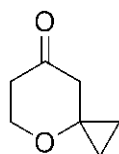
【0214】

Cap 5・工程 f (1.7 g、11 ミリモル) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中溶液に、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド (2.14 mL、8.06 ミリモル) を添加した。該混合物を室温で 2 時間攪拌した。次に該混合物を -10°C に冷却し、トリエチルシラン (6.87 mL、43.0 ミリモル) と、ついで三フッ化ホウ素エーテル複合体 (3.40 mL、26.9 ミリモル) を滴下して加えた。ついで、該混合物を 0°C にゆっくりと加温し、 0°C で 30 分間攪拌した。次に該反応物を水でクエンチし、 EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥して濃縮した。該粗生成物を、それをシリカゲル床を介して、70% EtOAc/Hex と共に通すことで精製し、Cap 5・工程 g (1.5 g) を清澄な油状物として得た。
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (br. s., 1H)、3.96 (tt, $J=9.5$ 、4.7 Hz, 1H)、3.86 (dt, $J=11.5$ 、4.0 Hz, 1H)、3.51 (td, $J=11.1$ 、2.7 Hz, 1H)、1.98–1.84 (m, 2H)、1.66–1.50 (m, 2H)、0.86–0.79 (m, 1H)、0.66–0.59 (m, 1H)、0.53–0.46 (m, 1H)、0.34 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 67.41、64.37、57.99、41.28、35.22、11.74、11.32

【0215】

【化56】

Cap 5・工程 h



【0216】

シュウ酸クロリド (1.090 mL、12.45 ミリモル) の -78°C での CH_2Cl_2

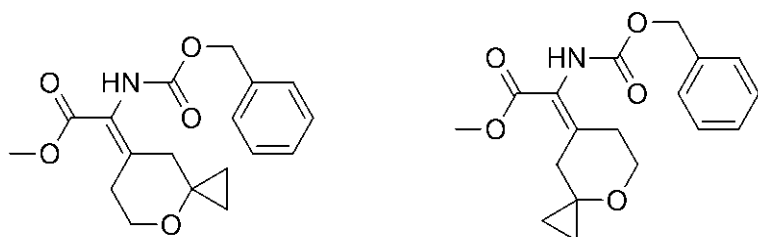
(30 mL) 中溶液に、DMSO (1.767 mL、24.90 ミリモル) の CH_2Cl_2 (20 mL) 中溶液を滴下して加えた。該混合物を20分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (20 mL) 中の Cap 5・工程 g (1.33 g、10.4 ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を -78°C で20分間攪拌した。Et₃N (7.52 mL、54.0 ミリモル) を加え、該混合物を30分かけて室温にまでゆっくりと加温した。次に該混合物を水でクエンチし、 CH_2Cl_2 (3 x) で抽出した。有機層を集め、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮して Cap 5・工程 h (1.3 g) を清澄な油状物として得た。該粗生成物を精製することなく次の工程に用いた。¹H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、2.55–2.50 (m, 2H)、2.46 (s, 2H)、0.84 (m, 2H)、0.50 (m, 2H)

10

【0217】

【化57】

Cap 5・工程 i



20

【0218】

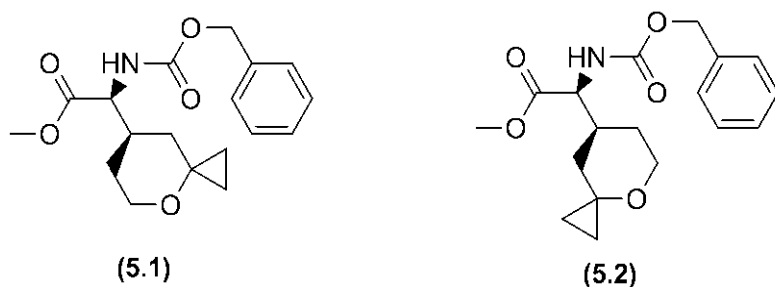
メチル 2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセタート (3.41 g、10.3 ミリモル) の -20°C での THF (20 mL) 中溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (2.85 mL、22.7 ミリモル) を添加した。得られた混合物を -20°C で1時間攪拌した。次に、THF (10 mL) 中の Cap 5・工程 h (1.3 g、10.30 ミリモル) を添加した。得られた褐色混合物を室温で6日間攪拌した。次に該反応物を濃縮し、該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0–25% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 5・工程 i (異性体混合物) (850 mg) を白色固形物として得た。LC (条件2): RT = 1.8 8分; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ として、計算値 332.15; 測定値 332.14; ¹H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.45–7.29 (m, 5H)、6.09–5.81 (m, 1H)、5.18–5.08 (m, 2H)、3.88–3.49 (m, 5H)、3.06–2.82 (m, 2H)、2.52–2.36 (m, 2H)、0.82–0.64 (m, 2H)、0.58–0.32 (m, 2H)

30

【0219】

【化58】

Cap 5. 1およびCap 5. 2・工程 j



40

【0220】

500 mL の水素化耐圧ボトル中、Cap 5・工程 i (異性体混合物) (730 mg、2.20 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中溶液に、 N_2 を30分間通気した。該混合物に、(–)-1, 2-ビス((2S, 5S)-2, 5-ジメチルホスホラノ)エタン (シ

50

クロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボラート (24.5 mg、0.044 ミリモル) を加え、次に該ボトルをパー (Parr) 振盪器に設置し、60 psi で3日間水素添加した。該混合物を濃縮し、粗生成物をキラルHPLC (Chiralpak AD カラム、21 x 250 mm、10 μm、15 mL/分の85% 0.1% ジエチルアミン/ヘプタン-15% EtOH で溶出) に付して分離し、Cap 5.1・工程 j (220 mg) (第1溶出フラクション) および Cap 5.2・工程 j (290 mg) (第2溶出フラクション) を清澄な油状物として得た。これらの異性体の絶対立体化学は測定しなかった。

【0221】

Cap 5.1・工程 j : LC (条件2) : RT = 1.89 分 ; LC/MS : [M+Na]⁺ の分析、C₁₈H₂₃NNaO₅ として、計算値 356.15 ; 測定値 356.16 ; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.41–7.28 (m, 5H)、5.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、4.37 (dd, J = 9.0、5.0 Hz, 1H)、3.89–3.82 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.48 (td, J = 11.1、3.1 Hz, 1H)、2.29–2.17 (m, 1H)、1.96 (t, J = 12.7 Hz, 1H)、1.57–1.43 (m, 2H)、1.07–0.98 (m, 1H)、0.87–0.78 (m, 1H)、0.66–0.56 (m, 1H)、0.56–0.47 (m, 1H)、0.37–0.27 (m, 1H) ;

10

【0222】

Cap 5.2・工程 j : LC (条件2) : RT = 1.90 分 ; LC/MS : [M+Na]⁺ の分析、C₁₈H₂₃NNaO₅ として、計算値 356.15 ; 測定値 356.17 ; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.40–7.28 (m, 5H)、5.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、5.10 (s, 2H)、4.36 (dd, J = 8.9、5.8 Hz, 1H)、3.86 (dd, J = 11.0、3.1 Hz, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.53–3.43 (m, 1H)、2.25–2.14 (m, 1H)、1.94 (t, J = 12.5 Hz, 1H)、1.67–1.44 (m, 2H)、0.97–0.90 (m, 1H)、0.86–0.79 (m, 1H)、0.66–0.57 (m, 1H)、0.53–0.44 (m, 1H)、0.33–0.24 (m, 1H)

20

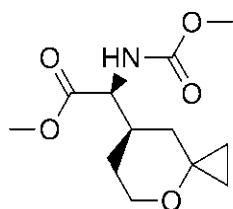
[注意：絶対立体化学的帰属については下記参照のこと]

【0223】

【化59】

30

Cap 5.1・工程 k



【0224】

水素添加用フラスコ中の Cap 5.1・工程 j (210 mg、0.630 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中溶液に、炭酸ジメチル (0.135 mL、1.26 ミリモル) および 10% Pd/C (33.5 mg、0.031 ミリモル) を添加した。該フラスコをパー振盪器上に設置し、該混合物を50 psi で4時間水素添加した。次に該混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) を通して濾過し、濾液を濃縮し、Cap 5.1・工程 k (165 mg) を清澄な油状物として得た。LC (条件2) : RT = 1.56 分 ; LC/MS : [M+H]⁺ の分析、C₁₂H₂₀NO₅ として、計算値 258.13 ; 測定値 258.16 ; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 5.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.30 (dd, J = 8.9、5.2 Hz, 1H)、3.84–3.78 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.63 (s, 3H)、3.47–3.39 (m, 1H)、2.23–2.12 (m, 1H)、1.91 (t, J = 12.5 Hz, 1H)、1.49–1.39

40

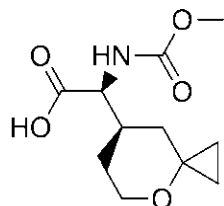
50

(m, 2H)、0.97 (dd, $J=13.1$ 、 2.4 Hz , 1H)、0.81–0.74 (m, 1H)、0.61–0.52 (m, 1H)、0.46 (dt, $J=10.1$ 、 6.0 Hz , 1H)、0.32–0.24 (m, 1H)

【0225】

【化60】

Cap 5. 1



10

【0226】

Cap 5.1・工程k (165mg、0.641ミリモル)のTHF (2mL)および水 (1mL)中混合物に、2M LiOH水溶液 (1mL、2.0ミリモル)を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に該混合物をエーテル (1mL)で洗浄した。水相を1N HCl水溶液で酸性にし、エーテル (6x)で抽出した。有機層を合わせて、MgSO₄で乾燥し、濃縮してCap 5.1 (150mg)を白色固形物として得た。LC (条件2) : RT=1.10分; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₁₁H₁₈NO₅として、計算値 244.12; 測定値 244.09; ¹H NMR (500MHz、CDCl₃-d) δ 5.27 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H)、4.39 (dd, $J=8.5$ 、 4.9 Hz , 1H)、3.94–3.86 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.56–3.46 (m, 1H)、2.36–2.24 (m, 1H)、2.01 (t, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H)、1.63–1.48 (m, 2H)、1.14–1.05 (m, 1H)、0.92–0.80 (m, 1H)、0.69–0.60 (m, 1H)、0.58–0.49 (m, 1H)、0.40–0.31 (m, 1H)

20

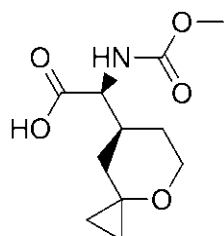
注意：Cap 5.1をHATUカップリング反応を介して(S)-1-(ナフタレン-2-イル)エタナミンとカップリングさせ、得られたアミドを結晶化させた。このアナログをX線結晶解析に付し、Cap 5.1の相対的および絶対的立体化学が示されるとおりであることを立証した。

30

【0227】

【化61】

Cap 5. 2



40

【0228】

Cap 5.1について記載される操作に従って、Cap 5.2をCap 5.2・工程jより調製した。LC (条件2) : RT=1.12分; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₁₁H₁₈NO₅として、計算値 244.12; 測定値 244.09; ¹H NMR (500MHz、CDCl₃) δ 5.27 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H)、4.38 (dd, $J=8.2$ 、 4.9 Hz , 1H)、3.91 (dd, $J=11.1$ 、 3.2 Hz , 1H)、3.69 (s, 3H)、3.52 (t, $J=11.0\text{ Hz}$, 1H)、2.34–2.23 (m, 1H)、2.07–1.97 (m, 1H)、1.72–1.61 (m, 1H)、1.54

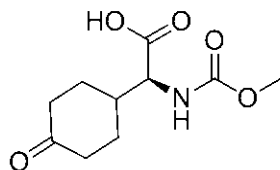
50

(q d, $J = 12.6, 4.7 \text{ Hz}$, 1H)、 $1.04 - 0.96$ (m, 1H)、 $0.90 - 0.82$ (m, 1H)、 $0.68 - 0.61$ (m, 1H)、 $0.56 - 0.49$ (m, 1H)、 $0.39 - 0.30$ (m, 1H)

【0229】

【化62】

Cap-6

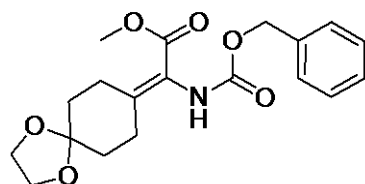


10

【0230】

【化63】

Cap-6・工程a



20

【0231】

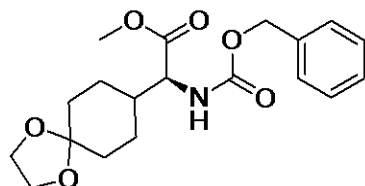
1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-オン (15 g、96ミリモル) の EtOAc (150 mL) 中溶液を、メチル 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(ジメトキシホスホリル) アセタート (21.21 g、64.0ミリモル) の 1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (10.45 mL、83ミリモル) および EtOAc (150 mL) の溶液に添加した。得られた溶液を周囲温度で72時間攪拌し、ついでそれを EtOAc (25 mL) で希釈した。有機層を 1N HCl (75 mL)、 H_2O (100 mL) および食塩水 (100 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過して濃縮した。残渣をバイオテージ (Biotage) (5%~25% EtOAc/ヘキサン; 300 g カラム) を通して精製した。次に生成物を含有するフラクションを合わせ、減圧濃縮し、残渣をヘキサン/EtOAc から再結晶し、メチル 2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(1, 4-ジオキサスピロ [4.5] デカン-8-イリデン) アセタート (6.2 g) に相当する白色結晶を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -d) δ ppm 7.30-7.44 (5H, m)、6.02 (1H, br. s.)、5.15 (2H, s)、3.97 (4H, s)、3.76 (3H, br. s.)、2.84-2.92 (2H, m)、2.47 (2H, t, $J = 6.40 \text{ Hz}$)、1.74-1.83 (4H, m) LC (Cond. OL1): $R_t = 2.89$ 分; LC/MS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ の分析、 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NNaO}_6$ として、計算値: 745.21; 測定値: 745.47

30

【0232】

【化64】

Cap-6・工程b



40

【0233】

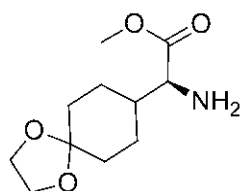
Burk, M.J., Gross, M.F. および Martinez J.P. の方法 (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375)

50

-9376およびその中に記載の文献に開示される方法)に従って、エステルCap-176・工程bをアルケンCap-176・工程aより調製した: 500mLの耐高压ボトルに、N₂雰囲気下で、脱気したMeOH(200mL)中のアルケンCap-176・工程a(3.5g、9.68ミリモル)を充填した。次に該溶液に(−)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジメチルホスホラノ)エタン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(0.108g、0.194ミリモル)を入れ、得られた混合物をN₂(3x)でフラッシュし、H₂(3x)を充填した。該溶液を70psiのH₂下、周囲温度で72時間激しく振盪した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶かした。次に褐色がかった溶液をシリカゲルプラグを介して濾過し、EtOAcで溶出した。溶媒を減圧濃縮し、エステルCap-176・工程b(3.4g)に相当する清澄な油状物を得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃-d) δ ppm 7.28–7.43(5H, m)、5.32(1H, d, J=9.16Hz)、5.06–5.16(2H, m)、4.37(1H, dd, J=9.00、5.04Hz)、3.92(4H, t, J=3.05Hz)、3.75(3H, s)、1.64–1.92(4H, m)、1.37–1.60(5H, m); LC(Cond. OL1): R_t=1.95分; LC/MS: [M+H]⁺の分析、C₁₉H₂₆NO₆として、計算値: 364.18; 測定値: 364.27【0234】

【化65】

Cap-6・工程c



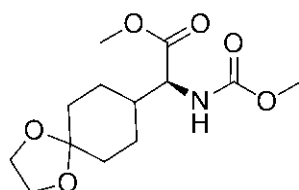
【0235】

Cap-6・工程b(6.68g、18.38ミリモル)をMeOH(150mL)に溶かし、Pd/C(0.039g、0.368ミリモル)を入れ、その懸濁液をH₂(1atm)下に置いた。該反応混合物を室温で6時間攪拌し、珪藻土(セライト(登録商標))のプラグを通して濾過し、揮発物を減圧下で除去した。Cap-6・工程cに相当する琥珀色油状物(3.8g、16.57ミリモル、収率90%)を回収し、さらに精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃-d) δ 3.92(br. s., 4H)、3.71(s, 3H)、3.31(d, J=4.0Hz, 1H)、1.87–1.44(m, 9H); ¹³C NMR(101MHz、CDCl₃-d) δ 176.1、108.7、64.5(2C)、59.1、52.0、41.1、34.7、34.6、27.2、25.4

【0236】

【化66】

Cap-6・工程d



【0237】

クロロギ酸メチル(2.57mL、33.1ミリモル)を、Cap6・工程c(3.8g、16.57ミリモル)およびDIEA(23.16mL、133ミリモル)のCH₂Cl₂(200mL)中溶液に添加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌し、揮発物を減圧下で除去した。残渣をバイオテージ(30%EtOAc/Hex; 160gカラム)に付

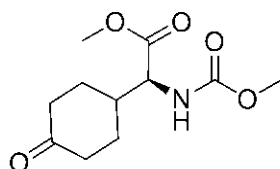
して精製した。Cap-6・工程dに相当する琥珀色油状物（3 g、10.44ミリモル、収率63.0%）を回収した。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃-d） δ 5.24（d, J=8.5 Hz, 1H）、4.34（dd, J=8.9、4.9 Hz, 1H）、3.92（s, 4H）、3.74（s, 3H）、3.67（s, 3H）、1.89–1.73（m, 3H）、1.67（d, J=12.5 Hz, 1H）、1.62–1.33（m, 5H）；¹³C NMR（126 MHz、CDCl₃-d） 172.4、156.7、108.1、64.2、64.2、57.7、52.3、52.2、39.6、34.2（2C）、26.5、25.0

【0238】

【化67】

10

Cap-6・工程e



【0239】

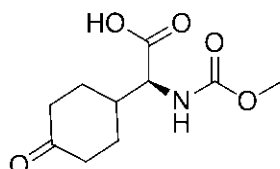
Cap-6・工程d（1.15 g、4.00ミリモル）をTHF（50 mL）に溶かし、つづいて水（30 mL）、氷酢酸（8.02 mL、140ミリモル）およびジクロロ酢酸（1.985 mL、24.02ミリモル）を連続して添加した。この混合物を室温で終夜攪拌し、激しく攪拌しながら、気体の放出がもはや可視できなくなるまで、炭酸ナトリウム固体をゆっくりと添加して反応をクエンチさせた。粗生成物を10%酢酸エチル-ジクロロメタン中に抽出し、有機層を合わせ、乾燥（MgSO₄）させ、濾過して濃縮した。残渣をバイオテージ（0~30% EtOAc/Hex；40 g カラム）に付して精製し、Cap-6・工程eに相当する清澄な油状物（0.72 g、2.96ミリモル、収率73.9%）を回収した。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃-d） δ 5.36（d, J=8.2 Hz, 1H）、4.46（dd, J=8.4、5.0 Hz, 1H）、3.77（s, 3H）、3.68（s, 3H）、2.46–2.39（m, 2H）、2.38–2.29（m, 2H）、2.09–2.03（m, 1H）、1.96–1.88（m, 1H）、1.64–1.51（m, 2H）；¹³C NMR（126 MHz、CDCl₃-d） δ 210.1、171.9、156.7、57.2、52.5（2C）、40.2、40.2、39.4、28.7、27.6

【0240】

【化68】

30

Cap-6



40

【0241】

Cap-6・工程e（0.68 g、2.80ミリモル）のTHF（7.5 mL）およびMeOH（7.50 mL）中溶液を0℃に冷却した。2 N水性NaOH（1.9 mL、3.80ミリモル）を滴下して加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。ヘキサン：Et₂Oの1：1混合液（20 mL）を加え、有機層を廃棄した。次に水層を10%水性KHSO₄でpHを約1の酸性にし、該混合物をEtOAc（2x）で抽出した。有機層を合わせ、乾燥（MgSO₄）させ、濾過して濃縮した。Cap-6に相当する白色泡沫物（0.55 g）を回収し、さらに精製することなく使用した。

50

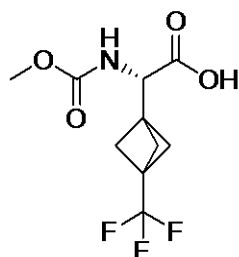
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.70 (br. s., 1H)、7.49 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、4.01 (dd, $J=8.2$ 、6.7 Hz, 1H)、3.54 (s, 3H)、2.45–2.30 (m, 2H)、2.23–2.13 (m, 3H)、1.94–1.79 (m, 3H)、1.57 (qd, $J=12.7$ 、4.1 Hz, 1H)、1.47 (qd, $J=12.7$ 、4.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 210.2、173.0、156.8、57.6、51.5、39.7 (2C)、36.9、28.6、27.5

【0242】

【化69】

Cap-7

10



【0243】

(S)-2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)酢酸 (市場供給源より入手; 0.5151 g、2.463ミリモル) および炭酸ナトリウム (0.131 g、1.231ミリモル) の0℃での水酸化ナトリウム (1M水溶液、2.4 mL、2.400ミリモル) 中混合物に、メチルカルボノクロリダート (0.2 mL、2.59ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を室温で4時間攪拌した。次にそれを氷/水浴中で冷却し、ジエチルエーテル (25 mL) を加え、攪拌して層を分離した。水層をジエチルエーテル (2 x 25 mL) で洗浄した。水層を氷水浴で冷却し、12N HCl でpHの範囲が1–2になるまで酸性にした。それを CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、減圧中で濃縮してCap-7 (480.7 mg) をオフホワイト固形物として得、それをさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (br. s., 1H)、7.61 (br. d, $J=8.0$ Hz, 1H)、4.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)、3.57 (s, 3H)、2.00 (d, $J=8.3$ Hz, 3H)、1.93 (d, $J=9.3$ 、3H)

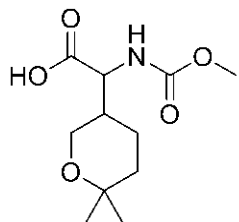
20

30

【0244】

【化70】

Cap 8. 1 & Cap 8. 2 (2種の立体異性体)

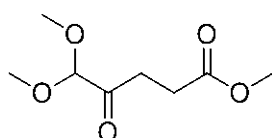


40

【0245】

【化71】

Cap 8・工程a



50

【0246】

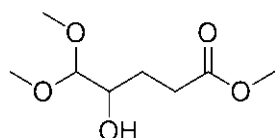
4-オキソ吉草酸メチルエステル (6 g、46.1ミリモル)、ジフェニルジセレンド (14.39 g、46.1ミリモル) および過硫酸アンモニウム (15.92 mL、138ミリモル) の MeOH (200 mL) 中混合物を還流温度で3時間攪拌した。次に該混合物を水中に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 x 75 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-15% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 8・工程 a (7.1 g) を黄色油状物として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.53 (s, 1H)、3.67 (s, 3H)、3.42 (s, 6H)、2.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H)、2.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H)

10

【0247】

【化72】

Cap 8・工程 b



【0248】

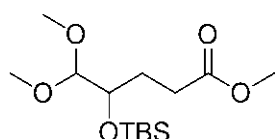
Cap 8・工程 a (7.1 g、37.3ミリモル) の MeOH (100 mL) 中溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (1.554 g、41.1ミリモル) をゆっくりと添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。該混合物に1N HCl 水溶液を酸性になるまで添加し、次にCH₂Cl₂ (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濃縮し、Cap 8・工程 b を橙色油状物 (7.1 g) として得、それは対応する環化した副生成物 5-(ジメトキシメチル) ジヒドロフラン-2(3H)-オンを1:1.7の割合で汚染して含んだ。該混合物をさらに精製することなく使用した。

20

【0249】

【化73】

Cap 8・工程 c



30

【0250】

Cap 8・工程 b (7.1 g、36.9ミリモル) の DMF (50 mL) 中溶液に、イミダゾール (5.03 g、73.9ミリモル) および TBS-Cl (8.91 g、59.1ミリモル) を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次に該反応物をCH₂Cl₂ で希釈し、水および食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-5% で、次に10% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 8・工程 c を清澄な油状物として得た。

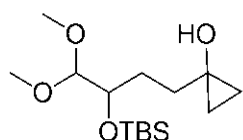
40

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 4.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、3.72-3.67 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.40 (s, 3H)、3.39 (s, 3H)、2.48-2.35 (m, 2H)、1.92 (dddd, J = 13.8, 9.3, 6.9, 4.1 Hz, 1H)、1.82-1.71 (m, 1H)、0.88 (s, 9H)、0.07 (s, 3H)、0.05 (s, 3H)

【0251】

【化 7 4】

C a p 8 ・ 工 程 d



【 0 2 5 2 】

水浴中の、C a p 8 ・ 工 程 c (4 . 4 g 、 1 4 . 3 6 ミリモル) の E t ₂ O (5 0 m L) 中溶液に、エーテル (1 0 m L) 中のチタン酸テトライソプロピル (0 . 8 5 5 m L 、 2 . 8 7 ミリモル) を加え、溶液を黄変させた。次に臭化エチルマグネシウム (1 4 . 3 6 m L 、 4 3 . 1 ミリモル、T H F 中 1 M) をシリンジポンプにより 1 時間にわたって滴下して加えた。該溶液は暗褐色に変色し、沈殿物がいくらか生じた。次に該混合物を水浴中で 2 時間攪拌した。該混合物をエーテルで希釈し、N H ₄ C l 飽和水溶液をゆっくりと添加してクエンチさせた。該混合物を濾過し、形成した白色沈殿物を除去した。2 層を分離し、水層を E t ₂ O (3 x 5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥して濃縮した。次に粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 2 0 % E t O A c / H e x) に付して精製し、C a p 8 ・ 工 程 d (2 . 9 g) を清澄な油状物として得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) δ 4 . 2 6 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) 、 3 . 8 1 - 3 . 7 2 (m , 1 H) 、 3 . 4 6 (s , 3 H) 、 3 . 4 3 (s , 3 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 7 5 (m , 3 H) 、 1 . 5 2 - 1 . 4 3 (m , 1 H) 、 0 . 9 0 (s , 9 H) 、 0 . 8 2 - 0 . 7 4 (m , 1 H) 、 0 . 7 3 - 0 . 6 7 (m , 1 H) 、 0 . 4 7 - 0 . 4 0 (m , 2 H) 、 0 . 1 1 - 0 . 1 0 (m , 6 H)

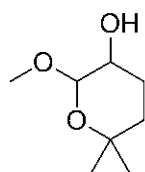
10

20

【 0 2 5 3 】

【化 7 5】

C a p 8 ・ 工 程 e



30

【 0 2 5 4 】

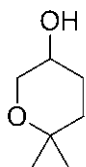
C a p 8 ・ 工 程 d (2 . 9 g 、 9 . 5 2 ミリモル) および p - T s O H ・ H ₂ O (2 . 1 7 4 g 、 1 1 . 4 3 ミリモル) の M e O H (4 0 m L) 中溶液を室温で 1 6 時間攪拌した。該混合物に、N a H C O ₃ 飽和溶液 (2 0 0 m L) を加え、該混合物を C H ₂ C l ₂ (3 x 5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥させた濃縮した。粗生成物をシリカゲルのプラグ (7 0 % E t O A c / H e x で溶出する) を通して濾過し、C a p 8 ・ 工 程 e (1 g) を清澄な油状物として得、それはジアステレオマーの混合物を含んでおり、分離されなかった。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、 C D C l ₃) δ 4 . 1 6 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) 、 3 . 5 5 - 3 . 4 6 (m , 1 H) 、 3 . 4 4 - 3 . 3 8 (m , 2 H) 、 2 . 5 0 - 2 . 2 2 (m , 1 H) 、 2 . 1 3 - 2 . 0 0 (m , 1 H) 、 1 . 7 1 - 1 . 5 9 (m , 1 H) 、 1 . 2 2 - 1 . 1 4 (m , 1 H) 、 0 . 9 9 - 0 . 7 7 (m , 1 H) 、 0 . 7 0 - 0 . 5 9 (m , 1 H) 、 0 . 5 7 - 0 . 4 6 (m , 1 H) 、 0 . 4 5 - 0 . 3 0 (m , 1 H)

40

【 0 2 5 5 】

【化 7 6】

C a p 8 ・ 工 程 f



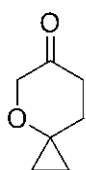
【0 2 5 6】

C a p 8 ・ 工 程 e (1 g、6.32 ミリモル) の CH_2Cl_2 (15 mL) 中溶液に、
 ビス (トリメチルシリル) トリフルオロアセトアミド (1.26 mL、4.74 ミリモル)
 を添加した。該混合物を室温で2時間攪拌し、その間に該混合物は橙色に変色した。次に
 該混合物を -10°C に冷却し、トリエチルシラン (4.04 mL、25.3 ミリモル) を、
 つづいて三フッ化ホウ素エーテル複合体 (2.00 mL、15.80 ミリモル) を滴下して
 加えた。該混合物は三フッ化ホウ素エーテル複合体を添加するや否や直ちに明紫色に変色
 した。次に混合物を 0°C までゆっくりと加温し、 0°C で30分間攪拌した。ついで該反応
 物を水でクエンチし、E t O A c (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、M g S
 O₄ で乾燥させて濃縮した。粗生成物をシリカゲルのプラグ (70 % E t O A c / H e x
 で溶出する) を通して濾過し、その濾液を濃縮し、C a p 8 ・ 工 程 f (0.8 g) を清澄
 な油状物として得た。¹ H N M R (400 MHz、C D C l₃) δ 4.19 (d,
 J = 6.8 Hz, 1 H)、3.77 (d d, J = 11.3、2.5 Hz, 1 H)、3.55 (d,
 J = 6.0 Hz, 1 H)、2.14 – 2.06 (m, 2 H)、1.75 – 1.62 (m,
 1 H)、1.44 (d d, J = 12.4、7.2 Hz, 1 H)、0.97 – 0.88 (m, 2
 H)、0.65 (d d d d, J = 10.8、6.2、4.8、1.5 Hz, 1 H)、0.59 –
 0.51 (m, 1 H)、0.48 – 0.40 (m, 2 H)

【0 2 5 7】

【化 7 7】

C a p 8 ・ 工 程 g



【0 2 5 8】

シュウ酸クロリド (0.664 mL、7.58 ミリモル) の -78°C での CH_2Cl_2 (10 mL) 中溶液に、 CH_2Cl_2 (7 mL) 中の D M S O (1.076 mL、15.17
 ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を20分間攪拌し、 CH_2Cl_2 (7 mL) 中の
 C a p 8 ・ 工 程 f (810 mg、6.32 ミリモル) を滴下して加えた。該混合物を -78°C
 で20分間攪拌した。次に E t₃ N (4.58 mL、32.9 ミリモル) を加え、該混
 合物を30分かけて室温にまでゆっくりと加温した。ついで該混合物を水でクエンチし、
 CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O₄ で乾燥し、濃縮
 してC a p 8 ・ 工 程 g (0.8 g) を清澄な油状物として得た。該生成物をさらに精製す
 ることなく用いた。¹ H N M R (500 MHz、C D C l₃) δ 4.56 (s, 1
 H)、4.00 (s, 1 H)、2.53 – 2.46 (m, 1 H)、2.40 – 2.32 (m,
 1 H)、2.08 (t, J = 6.9 Hz, 1 H)、1.82 (d t, J = 13.5、5.8 Hz,
 1 H)、1.09 – 0.99 (m, 1 H)、0.89 – 0.82 (m, 1 H)、0.70
 (d d d, J = 10.2、6.9、5.8 Hz, 1 H)、0.54 (d d d, J = 10.2、
 6.7、5.6 Hz, 1 H)

【0 2 5 9】

10

20

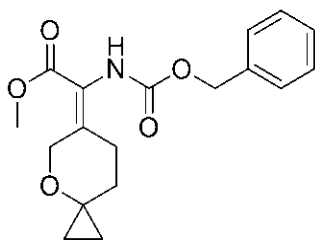
30

40

50

【化 7 8】

Cap 8・工程 h



【0 2 6 0】

10

メチル 2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-2-(ジメトキシホスホリル)アセタート (3.19 g、9.63ミリモル) の-20℃でのTHF (10 mL) 中溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (2.42 mL、19.26ミリモル) を添加した。得られた混合物を-20℃で1時間攪拌し、該混合物は乳白色に変色した。Cap 8・工程 g (810 mg、6.42ミリモル) のTHF (5 mL) 中溶液を加え、次に得られた褐色混合物を室温で2日間攪拌した。ついでその反応物を濃縮し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0-5% EtOAc/CH₂Cl₂) に付して精製し、Cap 8・工程 h (シーストランス異性体の混合物) (400 mg) を清澄な油状物として得た。LC (条件3) : RT=1.74分; LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₁₈H₂₁NNaO₅として、計算値 354.13; 測定値 354.04

¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.42-7.31 (m, 10H)、5.19-5.10 (m, 4H)、4.66 (br. s., 1H)、4.23 (s, 1H)、3.84-3.70 (m, 5H)、3.39 (s, 3H)、2.68-2.53 (m, 2H)、1.81-1.74 (m, 2H)、1.30-1.21 (m, 2H)、0.96-0.80 (m, 4H)、0.76 (dt, J=11.1、5.7 Hz, 1H)、0.56-0.39 (m, 4H)

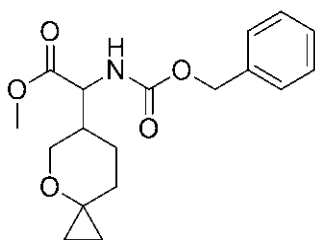
20

【0 2 6 1】

【化 7 9】

Cap 8・工程 i

30



【0 2 6 2】

500 mLの水素添加用耐圧管中の、Cap 8・工程 h (異性体混合物) (400 mg、1.207ミリモル) のMeOH (10 mL) 中溶液にN₂を30分間通気した。該混合物に、(-)-1, 2-ビス((2S, 5S)-2, 5-ジメチルホスホラノ)エタン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボラート (13.43 mg、0.024ミリモル) を加え、次に該混合物をパー振盪器上に設置し、60 psiで3日間水素添加した。該混合物を次に濃縮した。その粗生成物をキラルHPLC (Chiralpak OJ カラム、21 x 250 mm、10 μm) (90の%0.1%ジエチルアミン/ヘプタン-10% EtOHで15 mL/分にて溶出する) に付して分離し、Cap 8・工程 i. 1 (55 mg; 第1溶出フラクション) およびCap 8・工程 i. 2 (65 mg; 第2溶出フラクション) を清澄な油状物として得た。異性体の絶対立体化学は測定しなかった。

40

【0 2 6 3】

Cap 8・工程 i. 1 : LC (条件3) : RT=1.93分; LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₁₈H₂₃NNaO₅として、計算値 356.15; 測定値 356.0

50

4 ; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.45–7.30 (m, 5H)、5.38–5.30 (m, 1H)、5.18–5.06 (m, 2H)、4.41 (dd, $J=8.9$ 、5.8 Hz, 1H)、3.83 (d, $J=11.0$ Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.35 (t, $J=10.8$ Hz, 1H)、2.21–2.09 (m, 1H)、2.07–1.98 (m, 1H)、1.70 (d, $J=11.0$ Hz, 2H)、1.54 (qd, $J=12.1$ 、4.1 Hz, 1H)、1.19 (dt, $J=13.6$ 、3.4 Hz, 1H)、0.83 (dt, $J=11.1$ 、5.7 Hz, 1H)、0.63 (dt, $J=10.5$ 、5.1 Hz, 1H)、0.49 (dt, $J=10.1$ 、6.0 Hz, 1H)、0.36–0.29 (m, 1H)

【0264】

10

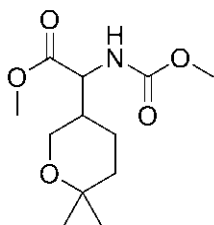
Cap 8・工程 i. 2 : LC (条件 5) : RT=1.55 分 ; LC/MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ の分析、 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NNaO}_5$ として、計算値 356.15 ; 測定値 356.06 ; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 7.40–7.32 (m, 5H)、5.31 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、5.12 (s, 2H)、4.39–4.33 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.74 (d, $J=2.1$ Hz, 1H)、3.39 (t, $J=10.5$ Hz, 1H)、2.07 (d, $J=4.0$ Hz, 1H)、2.04–1.95 (m, 1H)、1.82 (d, $J=10.7$ Hz, 1H)、1.34–1.21 (m, 2H)、0.82 (dt, $J=11.0$ 、5.8 Hz, 1H)、0.68–0.61 (m, 1H)、0.49 (dt, $J=9.9$ 、5.9 Hz, 1H)、0.34 (ddd, $J=10.1$ 、6.4、4.9 Hz, 1H)

20

【0265】

【化 80】

Cap 8・工程 j. 1



30

【0266】

水素化用フラスコ中の、Cap 8・工程 i. 1 (55 mg、0.165 ミリモル) の MeOH (10 mL) 中溶液に、二炭酸ジメチル (0.035 mL、0.33 ミリモル) および Pd/C (8.78 mg、0.825 マイクロモル) に添加した。該フラスコをパー振盪器上に設置し、該混合物を 50 psi で 4 時間水素添加した。次に該混合物を珪藻土 (セライト (登録商標)) を通して濾過し、その濾液を濃縮して Cap 8・工程 j. 1 (50 mg) を清澄な油状物として得た。LC (条件 1) : RT=1.09 分 ; LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ として、計算値 258.13 ; 測定値 258.05 ; ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.39 (dd, $J=8.7$ 、6.0 Hz, 1H)、3.85–3.80 (m, 1H)、3.79–3.76 (m, 3H)、3.71 (s, 3H)、3.36 (t, $J=10.8$ Hz, 1H)、2.14 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、2.03 (t, $J=13.0$ Hz, 1H)、1.71 (ddd, $J=12.7$ 、3.7、2.0 Hz, 1H)、1.55 (td, $J=12.1$ 、4.1 Hz, 1H)、1.20 (d, $J=13.4$ Hz, 1H)、0.83 (dt, $J=11.0$ 、5.8 Hz, 1H)、0.67–0.60 (m, 1H)、0.49 (dt, $J=9.9$ 、6.0 Hz, 1H)、0.37–0.29 (m, 1H) ; そのカルバミン酸メチル Cap 8・工程 j. 1 と同様に、カルバミン酸ベンジル Cap 8・工程 i. 2 を合成した。

40

【0267】

Cap 8. 1 & Cap 8. 2

Cap 8・工程 j. 1 (50 mg、0.194 ミリモル) の THF (1 mL) および水 (

50

0.5 mL) 中混合物に、LiOH (0.292 mL、0.583 ミリモル) (2 M 水溶液) を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物を Et₂O (5 mL) で抽出した。水相を 1 N HCl 水溶液で酸性にし、Et₂O (6 x) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濃縮して Cap 8.1 (35 mg) を白色固形物として得た。LC (条件 1) : RT = 0.95 分; LC/MS: [M+H]⁺ の分析、C₁₁H₁₈NO₅ として、計算値 244.12; 測定値 244.02; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.24 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、4.43 (br. s., 1H)、3.89 (d, J = 12.0 Hz, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.41 (t, J = 10.8 Hz, 1H)、2.22 (d, J = 4.3 Hz, 1H)、2.11–2.00 (m, 1H)、1.78 (dt, J = 12.6、1.9 Hz, 1H)、1.65–1.54 (m, 1H)、1.30–1.18 (m, 2H)、0.85 (dt, J = 11.1、5.9 Hz, 1H)、0.70–0.61 (m, 1H)、0.50 (dt, J = 10.0、5.9 Hz, 1H)、0.40–0.31 (m, 1H)

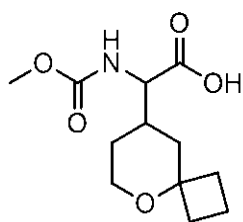
【0268】

Cap 8.1 について記載の操作に従って、Cap 8・工程 j.2 から Cap 8.2 を合成した。LC (条件 1) : RT = 0.96 分; LC/MS: [M+H]⁺ の分析、C₁₁H₁₈NO₅ として、計算値 244.12; 測定値 244.02; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、4.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、3.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.49–3.41 (m, 1H)、2.14 (br. s., 1H)、2.04–1.86 (m, 2H)、1.69–1.55 (m, 1H)、1.34–1.25 (m, 2H)、0.83 (dt, J = 11.0、5.8 Hz, 1H)、0.67 (dt, J = 10.5、5.1 Hz, 1H)、0.54–0.45 (m, 1H)、0.40–0.34 (m, 1H)

【0269】

【化 81】

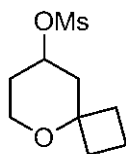
Cap 9. 1~9. 4 (4種の立体異性体)



【0270】

【化 82】

Cap 9・工程 a



【0271】

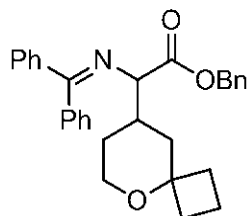
メタンスルホン酸 (3.89 mL、59.9 ミリモル) をブター 3-エン-1-オール (2.06 g、28.5 ミリモル) およびシクロブタノン (2.00 g、28.5 ミリモル) の DCM (20 mL) 中攪拌溶液に添加し、該反応混合物を終夜攪拌した。該反応物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で (塩基性になるまで) ゆっくりとクエンチし、層を分離し、水層を DCM (20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、濃縮して粗黄色油状物を得た。該粗油状物をバイオテージ・ホリゾン (Biotage Horizon) (90 g SiO₂、0–40% EtOAc/ヘキサン) で精製し、Cap 9・工程 a

(5.3 g) を橙色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.93–4.81 (m, 1H)、3.84 (dt, $J=12.1$ 、4.1 Hz, 1H)、3.50 (ddd, $J=12.1$ 、10.9、2.6 Hz, 1H)、3.05 (s, 3H)、2.28 (ddd, $J=12.7$ 、4.4、1.8 Hz, 1H)、2.22–2.12 (m, 1H)、2.09–1.96 (m, 4H)、1.90–1.64 (m, 4H)

【0272】

【化83】

Cap 9・工程b



10

【0273】

35 mL の圧力容器にて、ベンジル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)アセタート (972 mg、2.95 ミリモル) および Cap 9・工程 a (500 mg、2.270 ミリモル) をトルエン (10 mL) および THF (2 mL) に溶かし、その清澄な無色溶液を窒素下で5分間攪拌した。次に、1 M LiHMDS/THF (2.95 mL、2.95 ミリモル) を添加し、該容器に栓をし、ついで100℃で9時間加熱した。反応物を冷却させ、1/2 飽和 NH_4Cl (水溶液) (約40 mL) 中に注ぎ、EtOAc (約40 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (約40 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過して濃縮した。その粗橙色油状物をバイオテージ・ホリゾン (0–30% EtOAc/Hex、40 g SiO_2) で精製し、Cap 9・工程 b (4種の立体異性体の混合物) (350 mg) を橙黄色油状物として得た。LC-MS 保持時間1.920分; m/z 454.32 (MH⁺)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mm カラムを装着した島津製 LC-10AS 液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-VIS 検出器を用いて220 nm の検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100% 溶媒 A/0% 溶媒 B から0% 溶媒 A/100% 溶媒 B へのグラジエント、2分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および3分間の分析時間 (ここで、溶媒 A は10% アセトニトリル/90% H_2O /0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は10% H_2O /90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MSデータは電子噴射モードでの LC 用のマイクロマス・プラットフォーム (Micromass Platform) を用いて測定した。

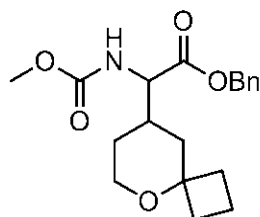
20

30

【0274】

【化84】

Cap 9・工程c



40

【0275】

Cap 9・工程 b (345 mg、0.761 ミリモル) を THF (8 mL) 中にて1.5 M HCl (3.04 mL、4.56 ミリモル) (水溶液) で処理し、1.5時間攪拌した。次に該反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を DCM (4 mL) に溶かし、DIPEA (0.531 mL、3.04 ミリモル) およびクロロギ酸メチル (0.088 mL、1.1

50

4ミリモル)で処理し、室温で終夜攪拌した。反応物を水(約10mL)およびDCM(10mL)で希釈し、分離して、水層をDCM(10mL)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過して濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(水/ACN+TFAバッファー)で精製し、Cap9・工程c(4種の立体異性体の混合物;108mg)を橙色ガラス状物質として得た。LC-MS 保持時間2.833分;m/z 348.3(MH⁺)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3μ C18 2.0x50mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-VIS検出器を用いて220nmの検出器の波長で記録した。

溶出条件は、0.8mL/分の流速、100%溶媒A/0%溶媒Bから0%溶媒A/100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10%H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。

【0276】

立体異性体の混合物を、キラルプレパラティブSFC精製手段:

キラルパック(Chiralpak)AD-Hプレパラティブカラム、30x250mm、5μm
移動相:150バールでのCO₂中、15%のヘプタン:EtOH(2:1)
温度:35℃

流速:70.0mL/分で14分間

220nmでUVをモニター観察

インジェクション:約27mg/mL(EtOH)で0.35mL(インジェクションを
合わせて合計で約108mg)

に付して精製し:

Cap9・工程c.1:第1溶出ピーク:22.3mg;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.47-7.32(m, 5H)、5.37-5.21(m, 2H)、5.10(d, J=12.0Hz, 1H)、4.42(dd, J=9.0、4.8Hz, 1H)、3.79-3.65(m, 4H)、3.38(td, J=11.5、3.3Hz, 1H)、2.15-2.01(m, 2H)、1.98-1.65(m, 4H)、1.56-1.14(m, 5H)

Cap9・工程c.2:第2溶出ピーク:20.6mg;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.45-7.32(m, 5H)、5.26(d, J=9.0Hz, 1H)、5.20(s, 2H)、4.37(dd, J=9.0、5.0Hz, 1H)、3.77-3.67(m, 4H)、3.41-3.29(m, 1H)、2.16-1.99(m, 2H)、1.96-1.68(m, 4H)、1.58-1.19(m, 5H)

Cap9・工程c.3:第3溶出ピーク:25.0mg;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.44-7.31(m, 5H)、5.27(d, J=8.8Hz, 1H)、5.20(s, 2H)、4.37(dd, J=9.0、5.0Hz, 1H)、3.77-3.66(m, 4H)、3.40-3.28(m, 1H)、2.14-2.00(m, 2H)、1.97-1.69(m, 4H)、1.62-1.23(m, 5H)

Cap9・工程c.4:第4溶出ピーク:22.4mg;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.45-7.32(m, 5H)、5.37-5.21(m, 2H)、5.10(d, J=12.0Hz, 1H)、4.42(dd, J=9.0、4.8Hz, 1H)、3.78-3.66(m, 4H)、3.38(td, J=11.5、3.3Hz, 1H)、2.06(q, J=10.1Hz, 2H)、1.96-1.67(m, 4H)、1.56-1.14(m, 5H)

を得た。

【0277】

¹H NMR分析に基づいて、Cap9・工程c.1とCap9・工程c.4はエナンチオマーであり、Cap9・工程c.2とCap9・工程c.3も同様である。単立体異性体

10

20

30

40

50

を、各々、独立して合成した。

【0278】

Cap 9.1 ~ Cap 9.4

Cap 9・工程 c.1 (22.3 mg、0.064 ミリモル) を MeOH (3 mL) に溶かし、10% Pd/C (5.46 mg、5.14 マイクロモル) に加えた。該反応物を窒素 (4 x) で、次に水素 (4 x) での真空フラッシュに付し、水素バルーン下で終夜攪拌させた。該反応物を珪藻土 (セライト (登録商標)) で処理し、次に珪藻土 (セライト (登録商標)) を通して濾過し、濃縮して Cap 9.1 (16.8 mg) を無色ガラス状物質として得た。LC-MS 保持時間 1.008 分; m/z 258.2 (MH⁺)。LC データは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mm カラムを装着した島津製 LC-10AS 液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて 220 nm の検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100% 溶媒 A / 0% 溶媒 B から 0% 溶媒 A / 100% 溶媒 B へのグラジエント、2 分間のグラジエント時間、1 分間の滞留時間、および 3 分間の分析時間 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル / 90% H₂O / 0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10% H₂O / 90% アセトニトリル / 0.1% トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MS データは電子噴射モードでの LC 用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。他の関連する立体異性体 Cap 9・工程 c.2 ~ c.4 もすべて、上記される操作を用いて脱ベンジル化 (debenzylate) された。

【0279】

Cap 9.2: LC-MS 保持時間 1.011 分; m/z 258.15 (MH⁺)

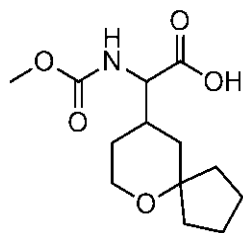
Cap 9.3: LC-MS 保持時間 1.054 分; m/z 258.2 (MH⁺)

Cap 9.4: LC-MS 保持時間 1.045 分; m/z 258.2 (MH⁺)

【0280】

【化 85】

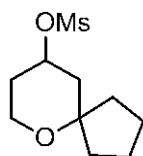
Cap 10.1 ~ 10.4 (4 種の立体異性体)



【0281】

【化 86】

Cap 10・工程 a



【0282】

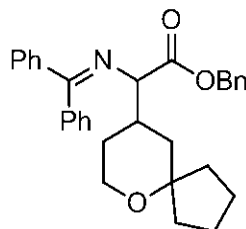
メタンスルホン酸 (3.89 mL、59.9 ミリモル) を、ブター 3-エン-1-オール (2.058 g、28.5 ミリモル) およびシクロペンタノン (2.40 g、28.5 ミリモル) の DCM (20 mL) 中攪拌溶液に添加し、反応混合物を終夜攪拌した。該反応物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で (塩基性になるまで) ゆっくりとクエンチし、層を分離し、水層を DCM (20 mL) で抽出した。有機物を合わせ、乾燥 (MgSO₄) し、濾過して粗橙色油状物にまで濃縮した。該粗油状物をバイオテージ・ホリゾン (90 g SiO₂、0-40% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、Cap 10・工程 a (4.6

8 g) を橙色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 5.02–4.82 (m, 1H)、3.85 (dt, $J=12.4$ 、4.2 Hz, 1H)、3.60 (ddd, $J=12.4$ 、10.7、3.0 Hz, 1H)、3.04 (s, 3H)、2.11–1.97 (m, 2H)、1.95–1.54 (m, 9H)、1.52–1.40 (m, 1H)

【0283】

【化87】

Cap 10・工程b



10

【0284】

48 mLの圧力容器中にて、ベンジル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)アセタート (1.46 g、4.44ミリモル) および Cap 10・工程a (800 mg、3.41ミリモル) をトルエン (15 mL) および THF (3 mL) に溶かし、清澄な無色溶液を窒素下で5分間攪拌した。次に、THF中1M LiHMDS (4.44 mL、4.44ミリモル) を加え、該容器を密封し、次に100℃で9時間加熱した。反応物を冷却させ、次に1/2飽和 NH_4Cl (水溶液) (約60 mL) 中に注ぎ、EtOAc (約60 mL) で抽出した。有機相を食塩水 (約40 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過して濃縮した。粗橙色油状物をバイオテージ・ホリゾン (0–40% EtOAc/Hex、90 g SiO_2) で精製し、Cap 10・工程b (4種の立体異性体の混合物) (480 mg) を粘稠性の橙色油状物として得た。LC-MS 保持時間1.991分; m/z 468.4 (MH⁺)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220 nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100%溶媒A/0%溶媒Bから0%溶媒A/100%溶媒Bへのグラジエント、2分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および3分間の分析時間 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。

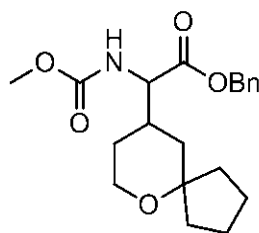
20

30

【0285】

【化88】

Cap 10・工程c



40

【0286】

Cap 10・工程b (475 mg、1.02ミリモル) をTHF (12 mL) に溶かし、次に1.5M HCl (4.06 mL、6.09ミリモル) (水性) で処理し、1.5時間攪拌した。該反応物を高真空下で濃縮した。次に残渣をDCM (6 mL) に溶かし、DIPA (0.710 mL、4.06ミリモル) およびクロロギ酸メチル (0.118 mL、

50

1.52ミリモル)で処理し、室温で1.5日間攪拌した。該反応物を水(約10mL)およびDCM(10mL)で希釈し、層を分離し、水層をさらにDCM(10mL)で抽出した。有機物を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、濾過して濃縮した。残渣をバイオテージ・ホリゾン(12g SiO₂、0-25% EtOAc/Hex)に付して精製し、橙色油状物(284mg)を得た。この物質をプレパラティブHPLC(水/ACN+TFAバッファー)でさらに精製し、Cap10・工程c(4種の立体異性体の混合物)(200mg)を清澄なほぼ無色のガラス状物質として得た。LC-MS 保持時間3.025分;m/z 362.3(MH⁺)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3μ C18 2.0x50mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8mL/分の流速、100%溶媒A/0%溶媒Bから0%溶媒A/100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間(ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90%H₂O/0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10%H₂O/90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった)を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。

10

【0287】

立体異性体の混合物を、キラルセミプレパラティブ精製手段:

キラルバックAD-Hプレパラティブカラム、30x250mm、5μm

移動相:8% EtOH/ヘプタン+0.1% Et₂NH

20

220nmでUVをモニター観察

インジェクション:約30mg/mL(EtOH)で0.5mL(合計で約200mg)に付して精製し:

Cap10・工程c.1:第1溶出ピーク:30.5mg; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.31(m, 5H)、5.34-5.19(m, 2H)、5.10(d, J=12.0Hz, 1H)、4.39(dd, J=9.0、4.8Hz, 1H)、3.78-3.66(m, 4H)、3.51(td, J=12.0、2.6Hz, 1H)、2.20-2.06(m, 1H)、1.92-1.79(m, 1H)、1.76-1.11(m, 11H)

Cap10・工程c.2:第2溶出ピーク:29.6mg; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.31(m, 5H)、5.28-5.15(m, 3H)、4.34(dd, J=9.0、5.3Hz, 1H)、3.78-3.66(m, 4H)、3.53-3.40(m, 1H)、2.10(td, J=10.6、5.4Hz, 1H)、1.94-1.82(m, 1H)、1.76-1.62(m, 3H)、1.59-1.24(m, 8H)

30

Cap10・工程c.3:第3溶出ピーク:27.8mg; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.31(m, 5H)、5.30-5.14(m, 3H)、4.34(dd, J=8.9、5.1Hz, 1H)、3.79-3.63(m, 4H)、3.53-3.40(m, 1H)、2.10(td, J=10.4、5.5Hz, 1H)、1.95-1.82(m, 1H)、1.76-1.63(m, 3H)、1.60-1.22(m, 8H)

Cap10・工程c.4:第4溶出ピーク:21.7mg; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.32(m, 5H)、5.36-5.18(m, 2H)、5.10(d, J=12.0Hz, 1H)、4.39(dd, J=9.0、4.8Hz, 1H)、3.79-3.67(m, 4H)、3.51(td, J=12.0、2.6Hz, 1H)、2.19-2.06(m, 1H)、1.92-1.79(m, 1H)、1.77-1.10(m, 11H)

40

【0288】

¹H NMR分析によれば、Cap10・工程c.1とCap10・工程c.4はエナンチオマー対であり、Cap10・工程c.2とCap10・工程c.3も同じである。単立体異性体の各々を独立して合成した。

【0289】

50

Cap 10.1-10.4

Cap 10・工程 c.1 (24.4 mg、0.068 ミリモル) を MeOH (3 mL) に溶かし、10% Pd/C (5.8 mg、5.40 マイクロモル) に加えた。該反応物を窒素 (4 x) で、次に水素 (4 x) での真空フラッシュに付し、水素バルーン下で終夜攪拌させた。該反応物を珪藻土 (セライト (登録商標)) で処理し、次に珪藻土 (セライト (登録商標)) を通して濾過し、濃縮して Cap 10.1 (16.3 mg) を無色ガラス状物質として得た。LC-MS 保持時間 1.139 分; m/z 272.2 (MH⁺)。LC データは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mm カラムを装着した島津製 LC-10AS 液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて 220 nm の検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100% 溶媒 A/0% 溶媒 B から 0% 溶媒 A/100% 溶媒 B へのグラジエント、2 分間のグラジエント時間、1 分間の滞留時間、および 3 分間の分析時間 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル/90% H₂O/0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10% H₂O/90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MS データは電子噴射モードでの LC 用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) δ 4.11-4.03 (m, 1H)、3.77-3.70 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.65-3.56 (m, 1H)、3.37-3.34 (m, 1H)、2.22-2.08 (m, 1H)、2.02-1.93 (m, 1H)、1.77-1.28 (m, 11H)

【0290】

他の 3 種の立体異性体 Cap 10・工程 c.2~c.4 はすべて、上記される操作を用いて、独立して脱ベンジル化された:

Cap 10.2 (無色ガラス状物質): LC-MS 保持時間 1.018 分; m/z 272.2 (MH⁺)

¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) δ 4.10-4.03 (m, 1H)、3.78-3.71 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (td, J=12.1、2.4 Hz, 1H)、3.38-3.34 (m, 1H)、2.22-2.09 (m, 1H)、2.06-1.96 (m, 1H)、1.79-1.27 (m, 11H)

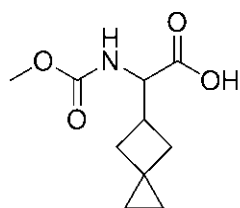
Cap 10.3 (無色ガラス状物質): ¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) δ 4.10-4.03 (m, 1H)、3.78-3.70 (m, 1H)、3.66 (s, 3H)、3.59 (td, J=12.1、2.4 Hz, 1H)、3.38-3.35 (m, 1H)、2.23-2.09 (m, 1H)、2.05-1.94 (m, 1H)、1.79-1.26 (m, 11H)

Cap 10.4 (無色ガラス状物質): ¹H NMR (400 MHz、MeOH-d₄) δ 4.06 (d, J=6.0 Hz, 1H)、3.77-3.70 (m, 1H)、3.69-3.57 (m, 4H)、3.36 (s, 1H)、2.22-2.06 (m, 1H)、2.02-1.92 (m, 1H)、1.79-1.26 (m, 11H)

【0291】

【化 89】

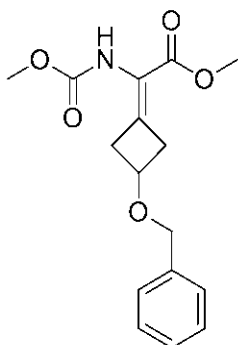
Cap-11 (ラセミ混合物)



【0292】

【化 9 0】

C a p - 1 1 ・ 工 程 a



10

【0 2 9 3】

3 - (ベンジルオキシ) シクロブタノン (5 g、28.4ミリモル) の0℃で窒素下でのCH₂Cl₂ (200mL) 中溶液に、メチル 2 - (ジメトキシホスホリル) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) アセタート (14.48 g、56.7ミリモル) を、つづいて1, 1, 3, 3 - テトラメチルグアニジン (7.33 mL、62.4ミリモル) を添加した。反応物を冷却浴から取り出し、窒素下約25℃で24.5時間攪拌させた。反応物を飽和NH₄Cl (水性、100mL) で処理した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2 x 100mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (50mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。その粘稠性油状物をクロロホルム (5mL) で希釈し、トムソン (Thomson's) シリカゲルカートリッジにロードし、25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出してC a p - 1 1 ・ 工 程 a (6.84 g) を淡黄色の粘稠性油状物として得た。LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₁₆H₁₉NNaO₅ として、計算値 328.12; 測定値 328.00; ¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 8.49 (br. s., 1H)、7.41-7.26 (m, 5H)、4.43 (s, 2H)、4.20-4.10 (m, 1H)、3.65 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、3.35-3.24 (m, 1H)、3.01 (ddt, J=17.4、6.8、3.5 Hz, 1H)、2.96-2.84 (m, 1H)、2.72-2.62 (m, 1H)

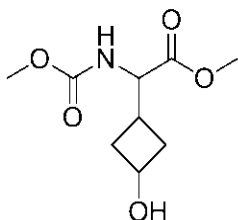
20

30

【0 2 9 4】

【化 9 1】

C a p - 1 1 ・ 工 程 b



40

【0 2 9 5】

C a p - 1 1 ・ 工 程 a (6.84 g、22.40ミリモル) の窒素下でのMeOH (100mL) 中溶液に、パラジウム炭素のMeOH (20mL) 中10%懸濁液 (2.384 g、2.240ミリモル) を窒素下で添加した。次に該混合物をバルーン下で26時間水素に暴露した。該反応物を珪藻土 (セライト (登録商標)) で濾過し、減圧中で濃縮し、C a p - 1 1 ・ 工 程 b (4.84 g) を淡黄色の粘稠性油状物として得た。LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₉H₁₅NNaO₅ として、計算値 240.08; 測定値 240.01; ¹H NMR (400MHz、MeOH-d₄) δ 7.40-7.25 (m, 1H)、4.91 (s, 2H)、4.19-3.99 (m, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)、2.42-2.25 (m, 2H)、2.24-2.02 (m,

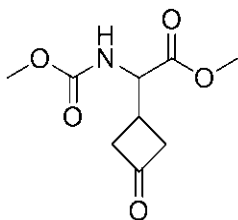
50

1 H)、1.91–1.61 (m, 1 H)

【0296】

【化92】

Cap-11・工程c



10

【0297】

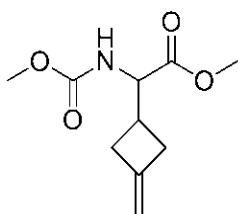
DMSO (4.0 mL、56.4ミリモル) の−78℃で窒素下でのCH₂Cl₂ (70 mL) 中溶液に、シュウ酸クロリドのCH₂Cl₂ 中2 M溶液 (15.3 mL、30.6ミリモル) を滴下して加えた。反応液を1時間攪拌した。Cap-11・工程b (4.814 g、22.16ミリモル) のCH₂Cl₂ (35.0 mL) 中溶液を該反応物に加え、−78℃で窒素下での攪拌を維持した。反応混合物を1.5時間攪拌した。−78℃で窒素下で反応物を攪拌させながら、トリエチルアミン (15.5 mL、111ミリモル) を該反応物に滴下して加えた。反応液を16時間攪拌した。反応物を冷却20% K₂HPO₄ (水性) (50 mL) および水 (50 mL) でクエンチした。混合物を約25℃で15分間攪拌した。該反応物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジにロードし、40% 酢酸エチル／ヘキサンで溶出し、Cap-11・工程c (3.71 g) を淡黄色の粘稠性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H)、4.27 (t, J = 8.4 Hz, 1 H)、3.65 (s, 3 H)、3.57 (s, 3 H)、3.16、2.86 (m, 4 H)、2.82–2.61 (m, 1 H)

20

【0298】

【化93】

Cap-11・工程d



30

【0299】

メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (3 g、8.40ミリモル) およびカリウム tert-ブトキシド (1 g、8.91ミリモル) の1, 4-ジオキサン (35 mL) 中混合物を窒素下で3時間40℃に加熱した。反応物を加熱媒体から取り外し、冷却浴中で10℃に冷却した。Cap-11・工程c (1.48 g、6.88ミリモル) の1, 4-ジオキサン (7 mL) 中溶液を滴下して加え、該反応物を窒素下10℃で45時間攪拌し続けた。溶媒をすべて減圧中で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) およびNH₄Cl (飽和水溶液、50 mL) に溶かした。層を分離し、水層をさらに酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、NaCl (飽和水溶液、50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をCHCl₃ (1 mL) に溶かし、トムソンシリカゲルカートリッジにロードし、5%–15% 酢酸エチル／ヘキサンで約4 L にわたって溶出し、Cap-11・工程d (533 mg) を無色の粘稠性油状物として得

40

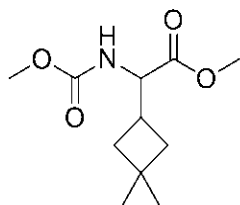
50

、それを放置して白色の固形物に固化させた。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 5.21 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、4.83–4.74 (m, 2H)、4.41 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.70 (s, 3H)、2.82–2.52 (m, 5H)

【0300】

【化94】

Cap-11・工程e



10

【0301】

0℃で窒素下での CH_2Cl_2 (2.5 mL) に、ヘキサン中1Mジエチル亜鉛 (6.69 mL、6.69ミリモル) を、つづいてトリフルオロ酢酸 (1 mLの CH_2Cl_2 中) (0.516 mL、6.69ミリモル) を10分かけて滴下して加えた。1時間後、ジヨードメタン (1 mLの CH_2Cl_2 中) (0.540 mL、6.69ミリモル) を10分かけて滴下して加え、つづいてCap-11・工程d (1 mLの CH_2Cl_2 中) (0.2378 g、1.115ミリモル) を滴下して加えた。添加後、該反応物を冷却浴より取り外し、窒素下にて約25℃で12.5時間攪拌させた。該反応物を0.1 N HCl (水性、50 mL) でクエンチした。生成物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジにロードし、15%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、Cap-11・工程e (206.1 mg、収率81%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.65 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、4.08 (dd, $J=9.5$ 、8.0 Hz, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、2.76–2.57 (m, 1H)、2.11–2.00 (m, 3H)、2.00–1.90 (m, 1H)、0.48–0.28 (m, 4H)

20

30

【0302】

Cap-11 (ラセミ混合物)

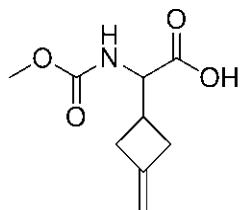
Cap-11・工程e (0.2804 g、1.234ミリモル) の約25℃でのMeOH (4 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (0.035 g、1.481ミリモル) の水 (2 mL) 中溶液を添加した。反応液を4時間攪拌し、すべての揮発性成分を減圧中で取り除いた。残渣を水 (25 mL) で希釈し、6 N HClでpHを約1–2の酸性にした。生成物を酢酸エチル (3 x 25 mL) で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮してCap-11 (258.1 mg) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.52 (s, 1H)、7.48 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H)、3.99 (dd, $J=9.3$ 、8.3 Hz, 1H)、3.55 (s, 3H)、2.74–2.57 (m, 1H)、2.17–1.89 (m, 4H)、0.49–0.25 (m, 4H)

40

【0303】

【化 9 5】

C a p - 1 2 (ラセミ混合物)



【0304】

10

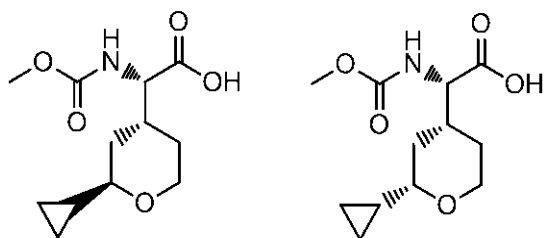
C a p - 1 1 ・工程 d (0.200 g、0.938 ミリモル) の M e O H (3 m L) 中溶液に、水酸化リチウム (0.027 g、1.126 ミリモル) の水 (1.5 m L) 中溶液を滴下して加えた。反応物を約 25℃ で 6 時間攪拌した。すべての揮発性成分を減圧中で除去した。残渣を水 (10 m L) で希釈し、6 N H C l で p H を約 1 - 2 の酸性にした。生成物を酢酸エチル (3 x 25 m L) で抽出した。有機層を合わせ、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮して C a p - 1 2 (178 m g) を白色固形物として得た。¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d ₆) δ 12.59 (s, 1 H)、7.54 (d, J = 8.0 H z, 1 H)、4.75 (b r . s . , 2 H)、3.95 (t, J = 8.2 H z, 1 H)、3.55 (s, 3 H)、2.76 - 2.51 (m, 4 H)、2.51 - 2.42 (m, 1 H)

20

【0305】

【化 9 6】

C a p 1 3 . 1 および 1 3 . 2

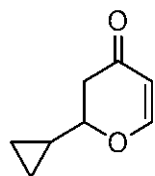


30

【0306】

【化 9 7】

C a p 1 3 ・工程 a



40

【0307】

(ジエチルオキシニオ) トリフルオロボラート (3.64 m L、29.0 ミリモル) を、シクロプロパンカルバルデヒド (4.25 m L、56.9 ミリモル) および (E) - (4 - メトキシブター - 1, 3 - ジエン - 2 - イル) オキシ) トリメチルシラン (4.90 g、28.4 ミリモル) の、窒素下で - 78℃ に冷却した、E t ₂ O (100 m L) 中溶液に (10 分かけて) 滴下して加えた。反応液を - 78℃ で 2.5 時間攪拌し、次に飽和 N a H C O ₃ (水溶液) (50 m L) を加え、反応物を放置してゆっくりと室温にし、終夜攪拌した。層を分離し、水層を E t ₂ O (100 m L) で抽出し、有機層を合わせ、食塩水 (約 50 m L) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過して粗橙色油状物に濃縮した。該粗油状物をバイオテージ・ホリゾン (80 g S i O ₂、0 - 30% E t O A c / ヘキサ

50

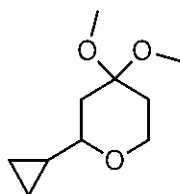
ン)に付して精製し、Cap 13・工程a (2.826 g)を黄色油状物として得た。該物質をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.37 (d, J=6.0 Hz, 1H)、5.40 (dd, J=6.0、1.0 Hz, 1H)、3.70 (ddd, J=13.1、8.8、3.8 Hz, 1H)、2.74–2.63 (m, 1H)、2.60–2.52 (m, 1H)、1.24–1.14 (m, 1H)、0.75–0.61 (m, 2H)、0.54–0.46 (m, 1H)、0.35–0.28 (m, 1H)

【0308】

【化98】

Cap 13・工程b

10



【0309】

Cap 13・工程a (800 mg、5.79ミリモル)をメタノール (50 mL)に溶かし、次に10% Pd/C (185 mg、0.174ミリモル)で処理した。反応混合物を攪拌し、窒素 (4 x)で、次に水素 (4 x)での真空フラッシュに付した。ついで、該反応物を水素のバルーン下で2時間攪拌させた。珪藻土 (セライト (登録商標))を該反応混合物に加え、攪拌し、次に該反応物を珪藻土 (セライト (登録商標))を通して濾過し、濃縮して粗油状物とした。該粗油状物をバイオテージ・ホリゾン (25 g SiO₂、0–50% EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、Cap 13・工程b (650 mg、25% w/wのEtOAcで汚染されている)を無色の非粘稠性油状物として得た。

20

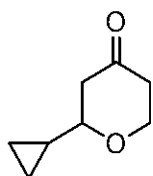
¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 3.92 (ddd, J=11.5、5.1、1.8 Hz, 1H)、3.56–3.45 (m, 1H)、3.23 (s, 3H)、3.16 (s, 3H)、2.70 (ddd, J=11.2、8.7、2.1 Hz, 1H)、2.10 (dt, J=13.4、2.6 Hz, 1H)、1.93–1.84 (m, 1H)、1.68–1.57 (m, 1H)、1.46 (dd, J=13.3、11.5 Hz, 1H)、0.96–0.85 (m, 1H)、0.63–0.45 (m, 2H)、0.37 (dq, J=9.4、4.8 Hz, 1H)、0.19 (dq, J=9.5、4.8 Hz, 1H)

30

【0310】

【化99】

Cap 13・工程c



40

【0311】

Cap 13・工程b (650 mg、2.65ミリモル、25% w/wのEtOAcで汚染されている)をTHF (7 mL)に溶かし、次に1.5 M HCl (水性) (7.07 mL、10.61ミリモル)で処理し、30分間攪拌した。該反応物を食塩水 (約30 mL)で希釈し、DCM (3 x 25 mL)で抽出し、有機物を合わせ、乾燥 (MgSO₄)し、濾過し、濃縮してCap 13・工程c (543 mg、12% w/wのTHFおよび他の少量の不純物で汚染されている)を清澄な無色油状物として得た。該物質をさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 4.31 (dd

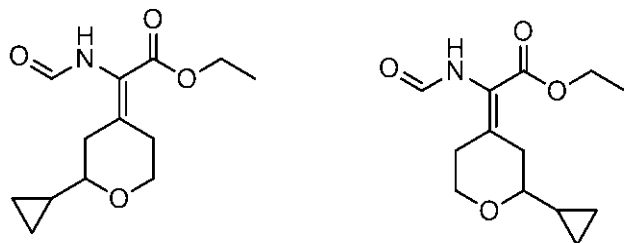
50

d, $J = 11.5$ 、 7.4 、 1.6 Hz, 1H)、 $3.67 - 3.57$ (m, 1H)、 $2.98 - 2.88$ (m, 1H)、 $2.68 - 2.42$ (m, 3H)、 $2.37 - 2.28$ (m, 1H)、 1.03 (qt, $J = 8.1$ 、 4.8 Hz, 1H)、 $0.69 - 0.52$ (m, 2H)、 $0.49 - 0.40$ (m, 1H)、 $0.30 - 0.21$ (m, 1H)

【0312】

【化100】

Cap 13・工程d. 1およびd. 2



10

【0313】

エチル 2-イソシアノアセタート (390 mg、3.45ミリモル) を Et_2O (15 mL) で希釈し、ついで酸化第一銅 (76 mg、0.530ミリモル) で処理した。スラリーを10分間攪拌し、次にCap 13・工程c (371 mg、2.65ミリモル) / Et_2O (10 mL) を加え、該反応物を室温で3時間攪拌した。ついで、反応物を0℃に冷却し、THF中1M カリウムtert-ブトキシド (3.45 mL、3.45ミリモル) を滴下して処理し、0℃で1時間攪拌した。酢酸 (0.197 mL、3.45ミリモル) / DCM (2 mL) を添加し、該反応物を放置して室温に加温し、終夜攪拌した。該粗反応混合物を水 (約20 mL) で希釈し、 EtOAc (3 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機物を乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、濃縮して暗赤色油状物とした。該油状物をバイオテージ・ホリゾン (25 g SiO_2 、50-75% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、ラセミCap 13・工程d. 1 ((Z)-異性体; 250 mg) およびCap 13・工程d. 2 ((E)-異性体; 243 mg) の各々を、オフホワイトの固形物として得た。E/Z帰属はNOE実験に基づいた。

20

Cap 13・工程d. 1: LC-MS 保持時間1.007分; m/z 254.2 (MH⁺); ^1H NMR (400 MHz、 MeOH-d_4) δ 8.10 (s, 1H)、4.20 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H)、4.08 (ddd, $J = 11.2$ 、5.6、1.8 Hz, 1H)、3.45-3.36 (m, 1H)、3.35-3.29 (m, 1H)、2.75-2.67 (m, 2H)、2.30 (ddd, $J = 13.9$ 、12.4、5.5 Hz, 1H)、2.07 (dd, $J = 14.1$ 、11.0 Hz, 1H)、1.34-1.22 (m, 3H)、0.95 (qt, $J = 8.1$ 、4.8 Hz, 1H)、0.57-0.47 (m, 2H)、0.40-0.23 (m, 2H)

30

Cap 13・工程d. 2: LC-MS 保持時間1.067分; m/z 254.2 (MH⁺)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 30 mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220 nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100%溶媒A / 0%溶媒Bから0%溶媒A / 100%溶媒Bへのグラジエント、2分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および3分間の分析時間 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル / 90% H_2O / 0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H_2O / 90%アセトニトリル / 0.1%トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。 ^1H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.08 (s, 1H)、4.21 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H)、4.08 (ddd, $J = 11.1$ 、5.6、1.9 Hz, 1H)、3.51 (dt, $J = 14.0$ 、2.0 Hz, 1H)、3.42 (td, $J = 11.5$ 、2.5 Hz, 1H)、2.70 (ddd, $J = 10.6$ 、8.2、2.3 Hz, 1H)

40

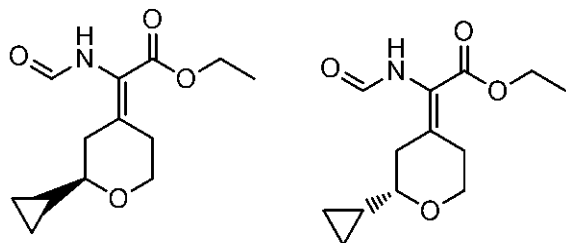
50

)、2.49 (dq, $J=14.1$ 、 2.2 Hz , 1H)、2.26–2.12 (m, 2H)、1.34–1.24 (m, 3H)、0.96 (qt, $J=8.1$ 、 4.9 Hz , 1H)、0.58–0.49 (m, 2H)、0.37 (dddd, $J=7.8$ 、 6.3 、 3.0 、 1.3 Hz , 1H)、0.26 (dddd, $J=5.2$ 、 4.0 、 2.9 、 1.4 Hz , 1H)

【0314】

【化101】

Cap 13・工程e. 1およびe. 2



10

【0315】

ラセミックCap 13・工程d.1 (625mg)をEtOH (16mL)に溶かし、プレパラティブキラルHPLC (ChiralPak AS カラム、10% EtOH/ヘプタン、0.1% ジエチルアミン)で複数のインジェクションに分け、Cap 13・工程e.1 (450mg、第1溶出ピーク)およびCap 13・工程e.2 (360mg、第2溶出ピーク)の各々をオフホワイトの固形物として得た。エナンチオマーはきれいに分離され、LC/MSおよびキラル分析HPLCによれば各サンプルはきれいであったが、 ^1H NMRによれば同定されない汚染物が存在した。各物質をさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (400MHz、MeOH- d_4) δ 8.08 (s, 1H)、4.21 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H)、4.08 (dddd, $J=11.1$ 、 5.6 、 1.9 Hz , 1H)、3.51 (dt, $J=13.9$ 、 2.1 Hz , 1H)、3.46–3.38 (m, 1H)、2.70 (ddd, $J=10.7$ 、 8.2 、 2.3 Hz , 1H)、2.49 (dq, $J=14.1$ 、 2.2 Hz , 1H)、2.26–2.12 (m, 2H)、1.34–1.22 (m, 3H)、0.96 (qt, $J=8.2$ 、 5.0 Hz , 1H)、0.58–0.48 (m, 2H)、0.37 (dddd, $J=7.7$ 、 6.3 、 2.9 、 1.4 Hz , 1H)、0.28–0.22 (m, 1H)

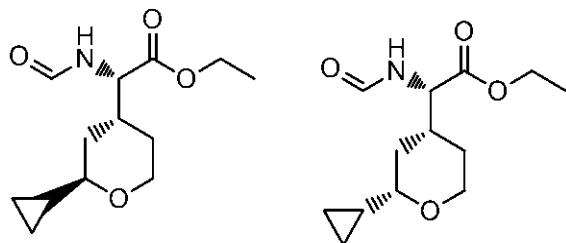
20

30

【0316】

【化102】

Cap 13・工程f. 1およびf. 2



40

【0317】

パー (Parr) 振盪器の反応容器 (500mL) 中で、Cap 13・工程e.1 (310mg、不明な不純物で汚染されている)をMeOH (20mL)に溶かし、次に(–)-1, 2-ビス((2S, 5S)-2, 5-ジメチルホスホラノ)エタン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート (17.0mg、0.031ミリモル)を加えた。窒素を反応混合物に10分間にわたって通気し、ついで該反応物を窒素(4x)で、ついで水素(4x)で真空フラッシュに付した。次に反応物を60psiの水素の下で2.5日間振盪した。反応物を濃縮して褐色–黄色油状物とし、ついでバイオテージ・ホ

50

リゾン (12 g SiO_2 、60–80% EtOAc/Hex) に付して精製し、Cap 13・工程 f.1 (201 mg) を清澄な無色油状物として得た。LC–MS 保持時間 1.681 分; m/z 256.25 (MH⁺)。LC データは、Phenomenex-Luna 3 μ

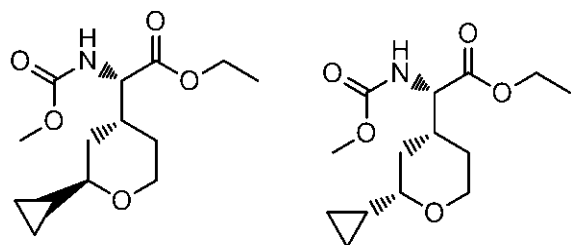
C18 2.0 x 50 mm カラムを装着した島津製 LC–10AS 液体クロマトグラフで、SPD–10AV UV–Vis 検出器を用いて 220 nm の検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100% 溶媒 A/0% 溶媒 B から 0% 溶媒 A/100% 溶媒 B へのグラジエント、4 分間のグラジエント時間、1 分間の滞留時間、および 5 分間の分析時間 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル/90% H_2O /0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10% H_2O /90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MS データは電子噴射モードでの LC 用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。¹H NMR によれば、該物質はアミド回転異性体の 12 : 1 の混合物として存在する。主たる回転異性体では:¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H)、6.09 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、4.88 (t, $J=8.7$ Hz, 1H)、4.25 (q, $J=7.0$ Hz, 2H)、3.89–3.72 (m, 2H)、2.89 (ddd, $J=9.5$ 、6.2、3.9 Hz, 1H)、2.32–2.20 (m, 1H)、1.80–1.70 (m, 1H)、1.69–1.58 (m, 2H)、1.50 (dt, $J=6.8$ 、3.4 Hz, 1H)、1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.13–1.03 (m, 1H)、0.63–0.49 (m, 2H)、0.44–0.35 (m, 1H)、0.18–0.10 (m, 1H) であった。

Cap 13・工程 f.2 (無色油状物) を上記した操作に従って Cap 13・工程 e.2 より調製した。LC–MS 保持時間 1.753 分; m/z 256.25 (MH⁺)。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.28 (s, 1H)、6.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.72 (dd, $J=8.9$ 、4.6 Hz, 1H)、4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、4.09–4.02 (m, 1H)、3.41–3.29 (m, 1H)、2.54 (ddd, $J=10.9$ 、8.5、2.0 Hz, 1H)、2.15–2.04 (m, 1H)、1.80 (dd, $J=13.2$ 、1.9 Hz, 1H)、1.49–1.42 (m, 2H)、1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.94–0.82 (m, 1H)、0.60–0.45 (m, 2H)、0.39–0.31 (m, 1H)、0.21–0.13 (m, 1H)。トランス (Cap 13・工程 f.1) とシス (Cap 13・工程 f.2) 立体異性体の一時的な帰属を、THP プロトンを選択する際の¹H NMR カップリングの強度に基づいて行った。

【0318】

【化103】

Cap 13・工程 g



【0319】

Cap 13・工程 f.1 (213 mg、0.834 ミリモル) を MeOH (5 mL) に溶かし、次に 1.5 M HCl (1.11 mL、1.67 ミリモル) を加え、該反応物をセブタムで栓をし、それを針で穴を開け、外気に開放させた。ついで、該反応物を終夜 50 °C で加熱した。反応物を濃縮し、DCM (5 mL) に溶かし、次に DIPEA (0.583 mL、3.34 ミリモル) およびクロロギ酸メチル (0.13 mL、1.7 ミリモル) で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応物を水 (約 5 mL) でクエンチし、攪拌し、分離し、水層を DCM (3 x 5 mL) でさらに抽出した。有機物を合わせ、乾燥 (MgSO_4) し

、濾過して濃縮した。明褐色の粗油状物をバイオテージ・ホリゾン（12 g SiO₂、25-25% EtOAc／ヘキサン）に付して精製し、Cap13・工程g.1（131 mg）を得た。LC-MS 保持時間2.020分；m/z 286.2（MH⁺）。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220 nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL／分の流速、100%溶媒A／0%溶媒Bから0%溶媒A／100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル／90%H₂O／0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10%H₂O／90%アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸であった）を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 5.17（d, J=9.3 Hz, 1H）、4.49（t, J=8.7 Hz, 1H）、4.30-4.18（m, 2H）、3.89-3.80（m, 1H）、3.79-3.67（m, 1H）、3.69（s, 3H）、2.94-2.83（m, 1H）、2.26-2.16（m, 1H）、1.78-1.47（m, 4H）、1.33（t, J=7.2 Hz, 3H）、1.08（dt, J=8.6、4.4 Hz, 1H）、0.63-0.47（m, 2H）、0.44-0.36（m, 1H）、0.18-0.09（m, 1H）

【0320】

Cap13・工程g.2は、上記した操作に従って、Cap13・工程f.2より調製された。LC-MS 保持時間 2.053分；m/z 286.25（MH⁺）。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 5.27（d, J=8.8 Hz, 1H）、4.34（dd, J=9.0、4.8 Hz, 1H）、4.23（q, J=7.3 Hz, 2H）、4.05（dt, J=11.2、3.2 Hz, 1H）、3.71（s, 3H）、3.41-3.30（m, 1H）、2.55（ddd, J=10.7、8.5、1.9 Hz, 1H）、2.09-1.96（m, 1H）、1.77（d, J=12.8 Hz, 1H）、1.48-1.38（m, 2H）、1.35-1.22（m, 1H）、1.31（t, J=7.3 Hz, 3H）、0.89（qt, J=8.2、4.9 Hz, 1H）、0.61-0.44（m, 2H）、0.39-0.30（m, 1H）、0.17（dq, J=9.4、4.7 Hz, 1H）

【0321】

Cap13.1および13.2

Cap13・工程g.1（131 mg、0.459ミリモル）をTHF（5.5 mL）に溶かし、次に0.5 M水性LiOH（3.67 mL、1.836ミリモル）で処理し、5時間攪拌した。該反応物を1 N HCl（1.9 mL）でクエンチし、次に窒素流下で濃縮した。該物質を水（約4 mL）で希釈し、次にDCM:MeOH（約5:1、3 x 3 mL）で抽出した。有機物を合わせ、濃縮してCap13.1（117 mg）を無色のガラス状物質として得た。該物質をさらに精製することなく使用した。LC-MS 保持時間 2.441分；m/z 258.2（MH⁺）。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220 nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL／分の流速、100%溶媒A／0%溶媒Bから0%溶媒A／100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル／90%H₂O／0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10%H₂O／90%アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸であった）を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。

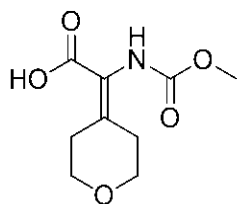
【0322】

Cap13.2は、上記の操作を用いて、Cap13・工程g.2より調製された。LC-MS 保持時間 2.553分；m/z 258.2（MH⁺）。

【0323】

【化 104】

Cap 14

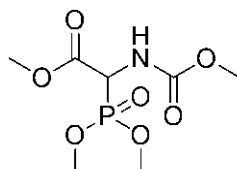


【0324】

10

【化 105】

Cap 14・工程 a



【0325】

500 mL の水素化用圧力管において、メチル 2-（ベンジルオキシカルボニルアミノ）-2-（ジメトキシホスホリル）アセタート（300 mg、0.906 ミリモル）の MeOH（10 mL）中溶液に、N₂ を 30 分間通気した。該混合物に、二炭酸ジメチル（0.146 mL、1.358 ミリモル）および Pd/C（48.2 mg、0.045 ミリモル）（10%）を加え、次にパー振盪器上に設置し、60 psi で 5 時間水素添加した。該混合物を珪藻土（セライト（登録商標））のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して Cap 14・工程 a（230 mg）を淡黄色油状物として得、それをさらに精製することなく使用した。LC（条件 1）：RT=1.60 分；LC/MS：[M+H]⁺ の分析、C₇H₁₅NO₇P として、計算値 256.06；測定値 256.20；¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 5.54（d, J=8.0 Hz, 1H）、5.00-4.86（m, 1H）、3.87-3.82（m, 9H）、3.73（s, 3H）

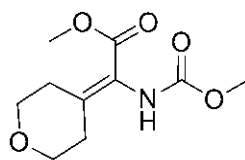
20

30

【0326】

【化 106】

Cap 14・工程 b



【0327】

40

Cap 14・工程 a（230 mg、0.901 ミリモル）の -20℃での THF（1 mL）中溶液に、1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（0.125 mL、0.992 ミリモル）を添加した。得られた淡黄色混合物を -20℃で 1 時間攪拌した。次にジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オン（99 mg、0.992 ミリモル）/THF（0.5 mL）を添加し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc（5 mL）で希釈し、0.1 N HCl 溶液で洗浄した。水層を EtOAc（2 x 10 mL）で抽出し、有機層を合わせて MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、50% EtOAc/Hex）に付して精製し、Cap 14・工程 b を白色固形物として得た。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃） δ 5.93（br. s., 1H）、3.81-3.75（m, 7H）、3.73（s, 3H）、

50

2.95 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、2.44 (t, J = 5.2 Hz, 2H)

【0328】

Cap 14

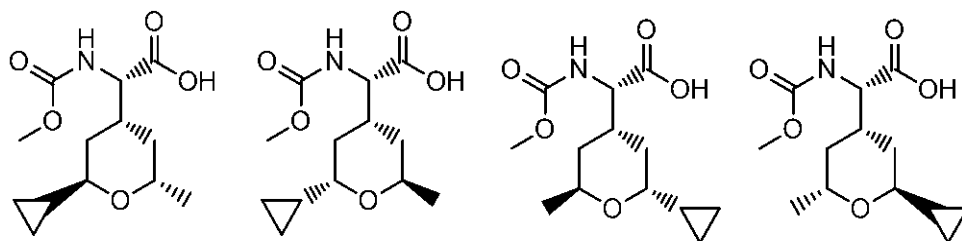
Cap 14・工程b (150mg、0.654ミリモル)のTHF (2mL)および水 (1mL)中混合物に、LiOH (0.982mL、1.963ミリモル) (2M水溶液)を添加した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物をEt₂O (5mL)で抽出した。水相を1N HCl水溶液で酸性にし、EtOAc (6x)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮してCap 14を白色固形物 (100mg)として得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.34 (br. s., 1H)、3.73–3.67 (m, 4H)、3.65 (s, 3H)、3.29 (dt, J = 3.3、1.7 Hz, 2H)、2.38 (t, J = 5.3 Hz, 2H)

10

【0329】

【化107】

Cap 15. 1、15. 2、15. 3および15. 4

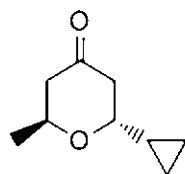


20

【0330】

【化108】

Cap 15・工程a



ラセミ体

30

【0331】

メチルリチウムのジエチルエーテル中1.6M溶液 (27.1mL、43.4ミリモル)を、ヨウ化銅 (I) (5.51g、29.0ミリモル)の0℃に冷却したジエチルエーテル (30mL)中攪拌スラリーに窒素下で添加し、該反応物を0℃で30分間攪拌した。次にCap 13・工程a (2.00g、14.5ミリモル)のジエチルエーテル (10mL)中溶液を20分かけて添加した。該反応混合物を放置して室温にまで加温させ、2時間攪拌した。次に該反応混合物を0℃に冷却し、冷水性NH₄Cl (>10g)でゆっくりとクエンチし、終夜攪拌した。反応混合物を食塩水で希釈し、層を分離し、水層をジエチルエーテル (2x100mL)でさらに抽出した。有機物を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄)し、濾過して濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (160g シリカ、ローディング溶媒: DCM、0–20% Et₂O/ヘキサン)に付して精製し、ラセミ体のCap 15・工程a (1.24g)を清澄な黄色油状物として得た。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 4.45–4.36 (m, 1H)、3.36 (dt, J = 8.8、5.5 Hz, 1H)、2.63 (ddd, J = 14.1、5.3、1.5 Hz, 1H)、2.56 (ddd, J = 14.1、4.5、1.5 Hz, 1H)、2.45 (ddd, J = 14.1、5.8、1.5 Hz, 1H)、2.25 (ddd, J = 14.1、7.3、1.4 Hz, 1H)、1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H)、1.05–0.95 (m, 1H)、0.65–0.55 (m, 2H)、0.46–0.36 (m, 1H)、0.27–0.17

40

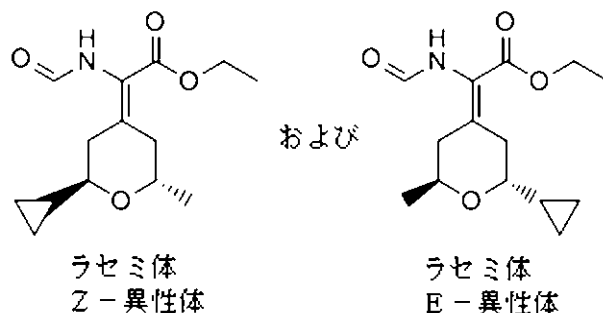
50

(m, 1H)

【0332】

【化109】

Cap 15 ZおよびCap 15 E・工程b



10

【0333】

エチル 2-イソシアノアセタート (0.868 mL、7.78ミリモル) を、酸化第一銅 (0.056 g、0.389ミリモル) の Et_2O (30 mL) 中攪拌懸濁液に添加し、該反応混合物を室温で10分間攪拌した。次にCap 15・工程a (1.2 g、7.8ミリモル) / Et_2O (10 mL) を添加し、該反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。該反応物を0℃に冷却し、1M KOtBu (7.78 mL、7.78ミリモル) / THFで処理し、1時間攪拌した。次に、酢酸 (0.535 mL、9.34ミリモル) のDCM (20 mL) 中溶液を添加し、該反応物を放置して室温にまで加温し、終夜攪拌した。粗反応混合物を EtOAc (60 mL) およびDCM (40 mL) で希釈し、飽和食塩水 (100 mL) で分配し、水層を EtOAc (50 mL) でさらに抽出した。有機物を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過して濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (80 g シリカ、ローディング溶媒: DCM、0-50% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、ラセミ体のCap 15 Z・工程b (710 mg、第1溶出生成物) およびラセミ体のCap 15 E・工程b (970 mg、第2溶出生成物) を、その各々を白色固形物として得た。各オレフィン異性体をNOE分析に付し、二重結合の幾何学的位置を測定した。

20

30

【0334】

Cap 15 Z・工程bのZ-異性体: ^1H NMRはアミド回転異性体の7:3の混合物であることを示す。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.25 (d, $J=1.3\text{ Hz}$, 0.7H)、7.99 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 0.3H)、6.84 (br. s., 0.7H)、6.73 (d, $J=11.0\text{ Hz}$, 0.3H)、4.29-4.15 (m, 3H)、3.20 (dd, $J=14.3$, 3.8 Hz, 0.3H)、3.11-3.02 (m, 1H)、2.99 (dd, $J=14.2$, 4.1 Hz, 0.7H)、2.82 (dd, $J=14.1$, 6.3 Hz, 0.7H)、2.70-2.61 (m, 0.6H)、2.57-2.48 (m, 1H)、2.32 (dd, $J=13.9$, 7.4 Hz, 0.7H)、1.35-1.28 (m, 3H)、1.26-1.20 (m, 3H)、1.04-0.94 (m, 1H)、0.61-0.46 (m, 2H)、0.37 (tt, $J=9.3$, 4.5 Hz, 1H)、0.20-0.12 (m, 1H); LC-MS 保持時間 1.90分; $m/z=290$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$; カラム: Phenomenex LUNA C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒A=90%水/10%アセトニトリル/0.1% TFA; 溶媒B=10%水/90%アセトニトリル/0.1% TFA; 出発% B=10、最終% B=40; グラジエント時間=4分間; 流速=0.8 mL/分; 波長=220。

40

【0335】

Cap 15 E・工程bのE-異性体: ^1H NMRはアミド回転異性体の7:3の混合物であることを示す。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.24 (d, J

50

10

【化 1 1 0】

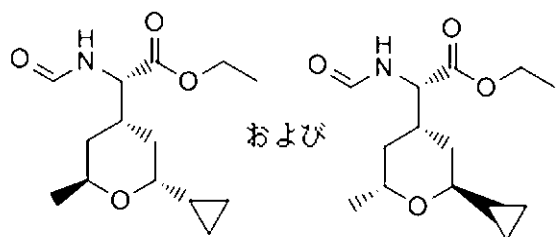
20

30

40

【化 1 1 1】

Cap 15. 3 および Cap 15. 4・工程 c



10

【0 3 3 9】

パー振盪器の容器にて、(－)－1, 2－ビス((2*S*, 5*S*)－2, 5－ジメチルホスホラノ)－エタン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(120mg、0.216ミリモル)を、Cap 15 E・工程 b(0.94g、3.5ミリモル)のMeOH(20mL)中溶液に添加した。反応容器に栓をし、窒素(4x)で、次に水素(4x)での真空フラッシュに供し、55psiの水素下、室温で2日間振盪した。該粗反応混合物を濃縮して乾固とし、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(25gシリカ、ローディング溶媒:DCM、0－50%EtOAc／ヘキサン)に付して精製し、Cap 15.3 および Cap 15.4・工程 c のジアステレオマー混合物(889mg)を無色ゲルとして得た。この混合物の一部(390mg)をプレパラティブHPLC(H₂O－MeCN＋0.1%TFAバッファー)に付して精製し、Cap 15.3・工程 c(0.19g、第1溶出生成物として)およびCap 15.4・工程 c(0.19g、第2溶出生成物として)とした。各生成物についての相対的な立体化学を、後の工程より得られる生成物のNOEおよび2D NMR分析値を用いて決定した。

20

Cap 15.3・工程 c: LC-MS 保持時間 1.14分; $m/z = 270$ [M+H]⁺; カラム: Phenomenex LUNA C18、50x2、3μ; 溶媒 A = 90%水／10%アセトニトリル／0.1%TFA; 溶媒 B = 10%水／90%アセトニトリル／0.1%TFA; 出発% B = 20、最終% B = 40; グラジエント時間 = 4分; 流速 = 0.8ml/分; 波長 = 220

【0 3 4 0】

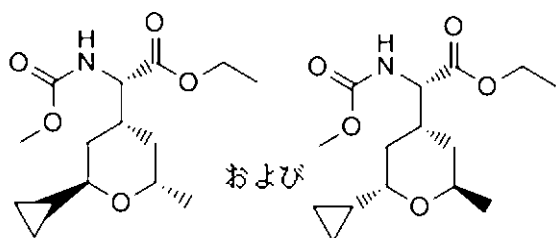
30

Cap 15.4・工程 c: LC-MS 保持時間 1.61分; $m/z = 270$ [M+H]⁺; カラム: Phenomenex LUNA C18、50x2、3μ; 溶媒 A = 90%水／10%アセトニトリル／0.1%TFA; 溶媒 B = 10%水／90%アセトニトリル／0.1%TFA; 出発% B = 20、最終% B = 40; グラジエント時間 = 4分; 流速 = 0.8ml/分; 波長 = 220

【0 3 4 1】

【化 1 1 2】

Cap 15. 1 および Cap 15. 2・工程 d



40

【0 3 4 2】

1.5N HCl水溶液(5.5mL、8.25ミリモル)をCap 15.1 および Cap 15.2・工程 c のジアステレオマー混合物(590mg、2.19ミリモル)のEtOH(6mL)中溶液に加え、該反応物を52℃で16時間攪拌した。次に該反応物を濃縮し

50

て乾固とし、白色の粗固形物を得、それをDCM (10 mL) に溶かし、0 °C に冷却し、クロロギ酸メチル (0.26 mL、3.3 ミリモル) で、つづいてDIPEA (1.15 mL、6.57 ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (25 g シリカ、ローディング溶媒: DCM、0–25 % EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、そして一部分離した。目的生成物のジアステレオマー混合物を含有するフラクションをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (25 g シリカ、ローディング溶媒: DCM、0–40 % EtOAc / ヘキサン) に付してさらに分離した。各クロマトグラフィーから対応する単一の立体異性体のフラクションを集め、濃縮し、Cap 15.1・工程d (230 mg、第1溶出立体異性体) およびCap 15.2・工程d (240 mg、第2溶出立体異性体) を、その各々を清澄な無色ゲルとして得た。各生成物についての相対的な立体化学をNOE分析および2D NMRを用いて決定した。

10

【0343】

Cap 15.1・工程d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、4.33 (dd, $J=9.0$ 、4.8 Hz, 1H)、4.29–4.18 (m, 2H)、3.92–3.81 (m, 1H)、3.69 (s, 3H)、3.00 (dd, $J=9.8$ 、5.5 Hz, 1H)、2.38 (ddt, $J=12.4$ 、8.4、4.0 Hz, 1H)、1.74–1.64 (m, 1H)、1.63–1.52 (m, 1H)、1.47 (d, $J=12.3$ Hz, 1H)、1.35–1.24 (m, 4H)、1.16 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)、1.11–0.99 (m, 1H)、0.60–0.50 (m, 2H)、0.44–0.37 (m, 1H)、0.15–0.07 (m, 1H); LC–MS 保持時間 3.58 分; $m/z = 322$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; カラム: Phenomenex LUNA C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒A = 90 % 水 / 10 % メタノール / 0.1 % TFA; 溶媒B = 10 % 水 / 90 % メタノール / 0.1 % TFA; 出発% B = 0、最終% B = 100; グラジエント時間 = 4 分; 流速 = 0.8 mL / 分; 波長 = 220

20

【0344】

Cap 15.2・工程d: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、4.37–4.15 (m, 4H)、3.70 (s, 3H)、2.78 (ddd, $J=11.1$ 、8.7、2.0 Hz, 1H)、2.24 (td, $J=12.4$ 、3.8 Hz, 1H)、1.74 (d, $J=12.8$ Hz, 1H)、1.67–1.65 (m, 1H)、1.59 (td, $J=12.9$ 、5.8 Hz, 1H)、1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.28–1.21 (m, 1H)、1.19 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.90–0.79 (m, 1H)、0.58–0.43 (m, 2H)、0.27 (dq, $J=9.3$ 、4.8 Hz, 1H)、0.14 (dq, $J=9.4$ 、4.8 Hz, 1H); LC–MS 保持時間 3.56 分; $m/z = 322$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$; カラム: Phenomenex LUNA C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒A = 90 % 水 / 10 % メタノール / 0.1 % TFA; 溶媒B = 10 % 水 / 90 % メタノール / 0.1 % TFA; 出発% B = 0、最終% B = 100; グラジエント時間 = 4 分; 流速 = 0.8 mL / 分; 波長 = 220

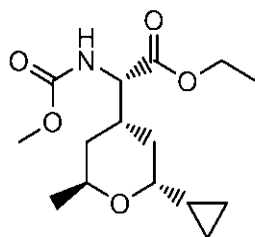
30

【0345】

【化113】

40

Cap 15.3・工程d



【0346】

HCl の 1.5 N 水溶液 (0.99 mL、1.5 ミリモル) を、Cap 15.3・工程c (

50

160 mg、0.594ミリモルのEtOH (2 mL) 中溶液に加え、該反応混合物を52℃で16時間攪拌した。反応物を濃縮し、次にエタノールと一緒に共沸混合し、粗製物を白色の固形物として得た。この粗物質をDCM (3 mL) に溶かし、氷/H₂O浴で冷却し、次にクロロギ酸メチル (0.069 mL、0.89ミリモル) およびDIPEA (0.31 mL、1.8ミリモル) で処理した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、EtOAc (20 mL) で希釈し、食塩水 (10 mL) を加え、水層をEtOAc (10 mL) でさらに抽出した。有機層を合わせ、濃縮して乾固とし、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (12 g シリカ、ローディング溶媒: DCM、0-40% Et₂O/ヘキサン) に付して精製し、Cap 15.3・工程d (129 mg) を清澄な無色の粘稠性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 5.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.35-4.17 (m, 4H)、3.70 (s, 3H)、2.77 (ddd, J = 11.0、8.5、2.1 Hz, 1H)、2.28-2.16 (m, 1H)、1.69-1.56 (m, 3H)、1.42 (d, J = 13.1 Hz, 1H)、1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.89-0.79 (m, 1H)、0.58-0.43 (m, 2H)、0.31-0.24 (m, 1H)、0.14 (dq, J = 9.5、4.7 Hz, 1H); LC-MS 保持時間 3.60分; m/z = 322 [M+Na]⁺; カラム: Phenomenex LUNA C18、50 x 2、3 μ; 溶媒A = 90% 水/10% メタノール/0.1% TFA; 溶媒B = 10% 水/90% メタノール/0.1% TFA; 出発% B = 0、最終% B = 100; グラジエント時間 = 4分間; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220

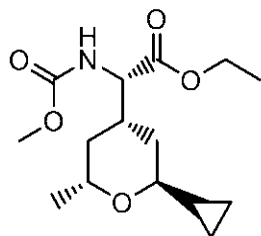
10

20

【0347】

【化114】

Cap 15.4・工程d



30

【0348】

上記と同様に、Cap 15.4・工程cを出発物質として用いて反応を実施し、Cap 15.4・工程d (141 mg) を清澄な無色の粘稠性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、4.39-4.14 (m, 3H)、3.95-3.83 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.06-2.98 (m, 1H)、2.46-2.34 (m, 1H)、1.67-1.48 (m, 3H)、1.33-1.23 (m, 1H)、1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H)、1.14-1.02 (m, 1H)、0.62-0.48 (m, 2H)、0.46-0.37 (m, 1H)、0.10 (td, J = 8.5、4.4 Hz, 1H); LC-MS 保持時間 3.58分; m/z = 322 [M+Na]⁺; カラム: Phenomenex LUNA C18、50 x 2、3 μ; 溶媒A = 90% 水/10% メタノール/0.1% TFA; 溶媒B = 10% 水/90% メタノール/0.1% TFA; 出発% B = 0、最終% B = 100; グラジエント時間 = 4分間; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220

40

【0349】

Cap 15.1

LiOHの1M水溶液 (1.27 mL、1.27ミリモル) を、Cap 15.1・工程d (0.19 g、0.64ミリモル) のTHF (3 mL) 中溶液に添加し、該反応混合物を室温で16時間攪拌した。該反応物をHClの1M水溶液 (1.3 mL) で中和し、EtOAc (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮してCap 15.1 (0.19 g) を白色の固形物として得、それをさらに精製するこ

50

となく使用した。LC-MS 保持時間 3.38分; $m/z = 294$ [$M+Na$]⁺; カラム: Phenomenex LUNA C18、50×2、3 μ ; 溶媒A=90%水/10%メタノール/0.1%TFA; 溶媒B=10%水/90%メタノール/0.1%TFA; 出発% B=0、最終% B=100; グラジエント時間=4分間; 流速=0.8mL/分; 波長=220nm

【0350】

Cap 15. 2、15. 3および15. 4

Cap 15. 1について記載されるように、反応および生成物分析を行った。

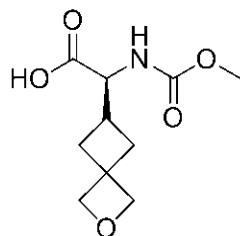
【表2】

出発材料 (定量)	生成物 (定量)	保持時間	m/z ($M+Na$) ⁺
Cap 15.2, 工程 d (210 mg)	Cap 15.2 (210 mg)	3.20 分	294
Cap 15.3, 工程 d (115 mg)	Cap 15.3 (116 mg)	3.32 分	294
Cap 15.4, 工程 d (120 mg)	Cap 15.4 (122 mg)	3.34 分	294

【0351】

【化115】

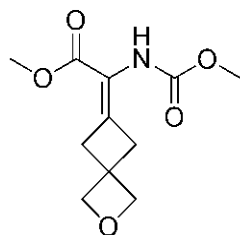
Cap 16



【0352】

【化116】

Cap 16・工程 a



【0353】

2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-オン (0.54 g、4.82ミリモル) (調製については、WO2011130146を参照のこと) の、窒素下、0℃でのCH₂Cl₂ (30 mL) 中溶液に、メチル 2-(ジメトキシホスホリル)-2-(メトキシカルボニル) アミノ アセタート (2.458 g、9.63ミリモル) を加え、つづいて1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (1.244 mL、10.60ミリモル) を添加した。冷却浴を反応物より取り外し、約25℃で16時間攪拌させた。溶媒をすべて減圧中で除去した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジ (90 g) にロードし、45%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、2つのフラクション、384 mg (粘稠性の無色油状物、放置するとオフホワイトの固形物に固化した) および627 mg (粘稠性の淡黄色油状物、放置するとオフホワイトの固形物に固化した) を得た。2つのフラクションの¹H NMRは生成物と一致するものであり、かくしてそれらを合わせ、Cap 16・工程 aの一バッチを淡黄色固形物 (1.014 g) として得た。¹H NMR (400 MHz、DMS

10

20

30

40

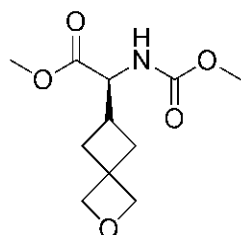
50

O-d₆) δ 8.40 (br. s., 1H)、4.62 (d, J=6.5 Hz, 2H)、4.58 (d, J=6.3 Hz, 2H)、3.65 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、3.24 (s, 2H)、2.97 (s, 2H)

【0354】

【化117】

Cap 16・工程b



10

【0355】

Cap 16・工程a (1 g、4.15ミリモル) および (ー) -1, 2-ビス ((2 S, 5 S) -2, 5-ジメチルホスホラノ) エタン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレート (0.100 g、0.180ミリモル) のMeOH (50 mL) 中溶液を、500 mLのパー反応容器中にて、窒素で十二分にフラッシュさせ、水素で60 psiに満たす前に、数回にわたって真空処理に付し、窒素で再びフラッシュした。該反応物を約25℃で72時間激しく振盪した。該反応物をパー水素添加装置より取り外した。溶媒をすべて減圧中で除去した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジ (90 g) にロードし、50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、Cap 16・工程bを淡黄色の粘稠性油状物 (846 mg) として得た。

20

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1H)、4.57 (d, J=1.0 Hz, 1H)、4.55 (d, J=1.0 Hz, 1H)、4.44 (d, J=1.0 Hz, 1H)、4.42 (d, J=1.0 Hz, 1H)、3.93 (t, J=8.4 Hz, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.56 (s, 3H)、2.43-2.29 (m, 1H)、2.29-2.16 (m, 2H)、2.08-1.94 (m, 2H)

【0356】

Cap 16

30

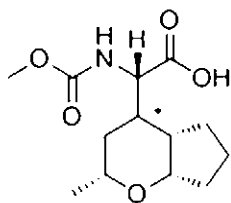
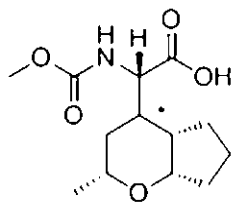
Cap 16・工程b (0.300 g、1.233ミリモル) のMeOH (4 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (0.032 g、1.36ミリモル) の水 (2 mL) 中溶液を添加した。該反応液を約25℃で17.5時間攪拌した。すべての揮発性成分を減圧中で除去した。残渣を水 (4 mL) で希釈し、6 N HClでpHを約2の酸性にした。該生成物を酢酸エチル (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮してCap 16を清澄な無色の粘稠性油状物として得、それを放置して白色の固形物 (215.8 mg) に固化させた。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.49 (br. s., 1H)、7.40 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.62-4.49 (m, 2H)、4.49-4.37 (m, 2H)、3.84 (t, J=8.3 Hz, 1H)、3.55 (s, 3H)、2.46-2.29 (m, 1H)、2.29-2.14 (m, 2H)、2.11-1.94 (m, 2H)

40

【0357】

【化 1 1 8】

Cap 17. 1 & Cap 17. 2

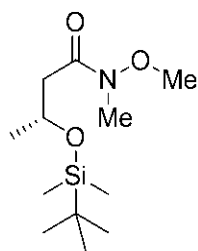
Cap 17. 1:
ジアステレオマー-1Cap 17. 2:
ジアステレオマー-2

10

【0 3 5 8】

【化 1 1 9】

Cap 17・工程 a



20

【0 3 5 9】

塩化イソプロピルマグネシウムのTHF中2M溶液(97mL、195ミリモル)を、反応温度を -20°C (クリオクール浴)より低く維持しながら、Cap 16・工程 a (16.0g、64.9ミリモル)およびN, O-ジメチルヒドロキシルアミン・HCl (9.82g、101ミリモル)の乾燥THF(150mL)中の冷却し、窒素パージした溶液に20分間にわたって滴下して加えた。反応混合物をその温度で2時間攪拌し、ついでN H₄Cl飽和溶液(100mL)でクエンチし、エーテル(100mL)で希釈した。水層をエーテル(100mL)で洗浄し、エーテル抽出液を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた。その有機物質を濃縮して無色油状物(21.43g)を得、それをトムソン(Thomson)の300g シリカゲルカートリッジに(ヘキサンで)充填し、3Lにわたる5-100%EtOAc/ヘキサンのグラジエントでの溶出に付した。Cap 17・工程 aを無色油状物(17.65g)として単離した。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 4.41-4.35(m, 1H)、3.71(s, 3H)、3.19(s, 3H)、2.80-2.76(m, 1H)、2.37(dd, J=14.7、5.7Hz, 1H)、1.24(d, J=6.1Hz, 3H)、0.89(s, 9H)、0.09(s, 3H)、0.06(s, 3H)

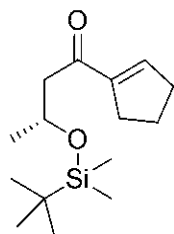
30

40

【0 3 6 0】

【化 1 2 0】

Cap 17・工程 b



50

【0361】

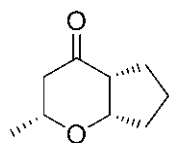
tert-ブチルリチウム (32.4 mL、55.1 ミリモル) を、窒素下、 -78°C で 1-ブロモシクロペンター-1-エン (4.05 g、27.5 ミリモル) の THF (200 mL) 中溶液に滴下して加えた。30 分間攪拌した後、得られたビニルリチウムをカニューレを介して -78°C で Cap 17・工程 a (6.0 g、23 ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液に移した。反応物を 2 時間攪拌し、 0°C で 1 時間加温し、 NH_4Cl 飽和溶液 (40 mL) でクエンチした。食塩水 (40 mL) を加え、水相を Et_2O (2x) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (MgSO_4) して減圧中で蒸発させ、得られた粗生成物 (8 g; 残りの溶媒を含有する) で反応を推進した。特徴化の実施を目的として、少量の一部 (約 500 mg) を 40 g のトムソンシリカゲルカートリッジに (DCM で) 充填し、1 L にわたる 5–35% EtOAc / ヘキサンのグラジエントでの溶出を行った。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 6.79–6.78 (m, 1H)、4.36–4.32 (m, 1H)、2.97 (dd, $J=14.5$ 、7.3 Hz, 1H)、2.60–2.53 (m, 5H)、1.94 (m, 2H)、1.2 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)、0.86 (s, 9H)、0.06 (s, 3H)、0.001 (s, 3H)

10

【0362】

【化121】

Cap 17・工程 c



20

【0363】

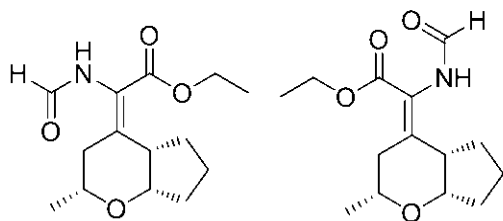
アンバーリスト (Amberlyst) 15 (乾燥状態で 2.4 g、フルカ (Fluka) 06423) を、Cap 17・工程 b (3 g、11.17 ミリモル) の、窒素パージしたアセトニトリル (60 mL) 中溶液に添加し、該反応混合物を 50°C で 1 時間加熱した。レジンを濾過により除去し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。粗生成物を 240 g のトムソンシリカゲルカートリッジに (DCM で) 充填し、2 L にわたる 5–50% EtOAc / ヘキサンのグラジエントでの溶出を行い、Cap 17・工程 c (1.9 g) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 4.24 (t, $J=4.3$ Hz, 1H)、3.82–3.76 (m, 1H)、2.46 (dt, $J=9.5$ 、4.1 Hz, 1H)、2.37 (dd, $J=15.6$ 、4.6 Hz, 1H)、2.30 (ddd, $J=13.7$ 、2.9、1.0 Hz, 1H)、2.00–1.86 (m, 5H)、1.72–1.67 (m, 1H)、1.31 (d, (dd, $J=6.1$ Hz, 3H)

30

【0364】

【化122】

Cap 17・工程 d



40

【0365】

エチル 2-イソシアノアセタート (1.51 g、13.20 ミリモル) を、窒素下でエーテル (30 mL) を用いて希釈し、酸化銅 (I) (257 mg、1.80 ミリモル) で処理した。該スラリーを 5 分間攪拌し、エーテル (15 mL) 中の Cap 17・工程 c (

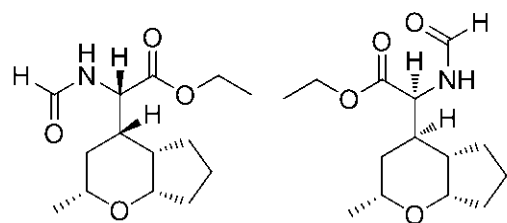
50

1.85 g、12.0ミリモル)の生成物に加え、該反応混合物を室温で2時間攪拌した。該反応物を0℃に冷却し、tert-ブトキシド/THF(1M溶液、12mL)を添加し(注意:10mLを添加すると、反応物は固化した)、該反応混合物を18時間放置した。酢酸(0.76mL、13.20ミリモル)/DCM(20mL)を加え(へらを用いて固形塊を粉碎し)、その溶液を30分間攪拌し、濾過した。濾液をDCMで希釈し、水で洗浄した。水層をDCMで抽出し、有機層を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させた。粗生成物を110gのトムソンシリカゲルカートリッジに(DCMで)充填し、1.5Lにわたる15-100%EtOAc/DCMのグラジエントでの溶出を行い、Cap17・工程d(3.0g;注意:¹H NMRは約20%の残りのEtOAcの存在を示す)をシーストランス異性体の混合物として得、それをそのまま反応を推進した。注意:サンプル(約40mg)をキラルプレパラティブHPLC[chiralpak AS 21x250mm 10μm;(合計3mLのEtOHに溶かした0.5mLのインジェクションにつき12重量%で定組成)20分に及ぶ操作;A=0.1%ジエチルアミン/ヘプタン,B=EtOH]に付した。8分および13分で溶出するピークを集めた。8分で溶出するピーク:UPLC(条件10):0.946分;[M+H]⁺の分析、C₁₄H₂₂NO₄として、計算値 268.15;測定値 268.10;¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.23(s, 0.7H)/7.95(d, J=11.4Hz, 0.3H)、6.67-6.61(m, 1H)、4.28-4.23(m, 2H)、3.98-3.94(m, 1H)、3.60-3.43(m, 2H)、2.63/2.32(d, J=15.1Hz, 1H)、2.10-2.04(m, 1H)、2.01-1.93(m, 2H)、1.91-1.78(m, 2H)、1.82-1.69(m, 2H)、1.35-1.24(m, 6H);13分で溶出するピーク:UPLC(条件10):0.966分;[M+H]⁺の分析、C₁₄H₂₂NO₄として、計算値 268.15;測定値 268.10;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.26(s, 0.55H)/7.99(d, J=11.3Hz, 0.45H)、6.67-6.62(m, 1H)、4.28-4.22(m, 2H)、4.00-3.93(m, 1H)、3.57-3.40(m, 2H)、2.79-2.58(m, 1H)、2.16-1.91(m, 2H)、1.90-1.67(m, 5H)、1.35-1.26(m, 6H)

【0366】

【化123】

Cap17・工程e



【0367】

(-)-1,2-ビス((2,S,5S)-2,5-ジメチルホスホラノ)エタン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)テトラフルオルボレート(0.312g、0.561ミリモル)を、Cap17・工程eの異性体混合物(3.0g、約20%の残留EtOAcを含む)の、窒素パージしたMeOH(37mL)中溶液に加え、該溶液に水素を3回フラッシュし、60psiで3日間振盪した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗生成物をトムソン・シリカゲルカートリッジに(DCMで)充填し、2Lにわたる5-100%EtOAc/DCMのグラジエントでの溶出を行い、還元された生成物(2.4g)を得た。

【0368】

10

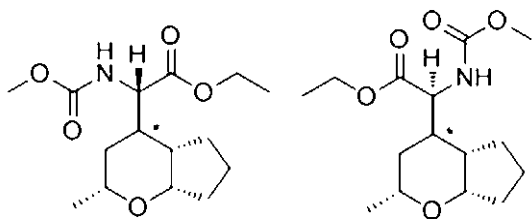
20

30

40

【化 1 2 4】

C a p 1 7 ・ 工 程 f



ジアステレオマー－１ ジアステレオマー－２

10

【 0 3 6 9 】

H C l (1 . 5 N、2 . 5 m L) を C a p 1 7 ・ 工 程 e にて得られた立体異性体の混合物 (1 . 7 5 g、6 . 5 0 ミリモル) / エタノール (2 0 m L) に添加し、該反応物を 5 0 ° C で 6 時間加熱した (ニードルでオイルバブラーに取り付けられたセブタムで栓をした) 。揮発性成分をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をハウスバキュームに 1 8 時間曝し、アミン中間体 (約 1 . 6 g) を得た。生成物を D C M (3 0 m L) に溶かし、ヒューニッヒ塩基 (3 . 4 6 m L、1 9 . 8 9 ミリモル) を窒素下の - 2 5 ° C で添加し、つづいてクロロギ酸メチル (0 . 8 2 0 m L、1 0 . 6 1 ミリモル) を滴下して加えた。反応液をその同じ温度で 3 時間攪拌し、それを水 (1 0 m L) でクエンチし、D C M (5 0 m L) で希釈した。有機層を分離し、乾燥 (M g S O ₄) し、減圧中で蒸発させた。得られた粗生成物を 1 1 0 g のトムソンシリカゲルカートリッジに (D C M で) 充填し、2 L にわたる 1 5 - 1 0 0 % E t O A c / D C M のグラジエントでの溶出を行い、メチルカルバマート (1 . 5 6 g) を得た。該生成物を逆相 H P L C (Axia-Luna カラム、3 0 x 1 0 0 m m

20

C 1 8 ; M e O H / 水 / T F A) で、つづいてプレパラティブ S F C (Chiralpak AD-H カラム、3 0 x 2 5 0 m m、5 μ m ; 移動相 : C O ₂ 中 1 0 % E t O H ; 流速 : 5 0 . 0 m L / 分 で 1 5 分間 ; 2 2 0 n m で U V モニター観察) に付して再精製し、2 種の主たる生成物を得た。

ジアステレオマー－１ (3 5 9 m g) : L C M S : 条件 1 0、R_t = 1 . 0 2 分 ; [M + H] ⁺ の分析、C₁₅H₂₆NO₅ として、計算値 3 0 0 . 3 7 ; 測定値 3 0 0 . 1 ; ¹H N M R (5 0 0 M H z、C D C l ₃) δ 5 . 1 6 (d、J = 8 . 9 H z、1 H)、4 . 5 7 (t、J = 8 . 2 H z、1 H)、4 . 2 6 - 4 . 1 9 (m、2 H)、3 . 9 6 - 3 . 9 4 (m、1 H)、3 . 7 5 - 3 . 7 1 (m、1 H)、3 . 7 0 (s、3 H)、2 . 0 4 (b r s、1 H)、1 . 8 5 - 1 . 6 2 (一連の m、6 H)、1 . 5 2 - 1 . 4 4 (m、2 H)、1 . 4 1 - 1 . 3 5 (m、1 H)、1 . 2 9 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)、1 . 1 5 (d、J = 6 . 3 H z、3 H) ;

30

ジアステレオマー－２ (8 9 m g) : L C / M S : 条件 1 0、R_t = 1 . 0 4 分 ; [M + H] ⁺ の分析、C₁₅H₂₆NO₅ として、計算値 3 0 0 . 3 7 ; 測定値 3 0 . 1 5 ; ¹H N M R (5 0 0 M H z、C D C l ₃) δ 5 . 0 8 (d、J = 8 . 7 H z、1 H)、4 . 2 6 - 4 . 1 9 (m、3 H)、3 . 8 4 (s、1 H)、3 . 7 6 - 3 . 7 5 (m、1 H)、3 . 7 0 (s、3 H)、3 . 4 1 - 3 . 4 7 (m、1 H)、2 . 2 7 (b r s、1 H)、1 . 9 0 - 1 . 8 5 (m、2 H)、1 . 7 6 - 1 . 7 2 (m、3 H)、1 . 6 6 - 1 . 5 5 (m、3 H)、1 . 3 1 (t、J = 7 . 2 H z、3 H)、1 . 1 9 (d、J = 6 . 3 H z、3 H)

40

【 0 3 7 0 】

C a p 1 7 . 1

C a p 1 8 ・ 工 程 f (ジアステレオマー－１ ; 5 6 m g、0 . 1 8 7 ミリモル) の T H F (5 . 6 m L) / 水 (1 . 5 m L) 中溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (2 4 m g、0 . 5 6 1 ミリモル) を添加した。反応混合物を 1 8 時間攪拌し、ついで濃縮し、水 (1 0 m L) で希釈し、E t ₂ O で洗浄した。水層を 1 N H C l (1 m L) で酸性にし、E t

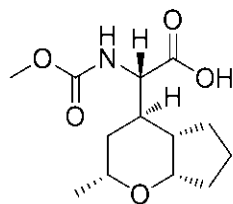
50

OA cで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、Cap 17.1 (49 mg) を得、それをさらに精製することなく次工程に使用した。

【0371】

【化125】

Cap 17. 2



10

【0372】

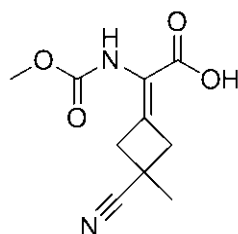
実施例Cap 17・工程f (ジアステレオマー2; 75 mg、0.25ミリモル) のTHF (7 mL) / 水 (3 mL) 中溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (31 mg、0.75ミリモル) を添加した。反応混合物を18時間攪拌し、ついで濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、 Et_2O で洗浄した。水層を1N HCl (1 mL) で酸性にし、 EtOAc で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) させ、減圧中で蒸発させてCap 17.2 (55 mg) を得、それを精製することなく次工程に用いた。

【0373】

20

【化126】

Cap 18



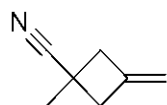
ジアステレオマー混合物

30

【0374】

【化127】

Cap 18・工程a



【0375】

ジイソプロピルアミン (18.36 mL、129ミリモル) の、窒素下の -78°C でのTHF (20 mL) 中溶液に、n-ブチルリチウムのヘキサン中2.5 M溶液 (51.5 mL、129ミリモル) を滴下して加えた。該反応液を -78°C で15分間攪拌し、次にそれを 0°C で30分間に引き上げた。

40

【0376】

3-メチレンシクロブタンカルボニトリル (10 g、107ミリモル) の、 -78°C の窒素下でのTHF (300 mL) 中溶液に、上記のLDA溶液を滴下して加えた。該反応物を45分間攪拌し、ヨードメタン (8.02 mL、129ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を -78°C で30分間維持し、次に冷却浴を取り外し、約 25°C で19時間攪拌させた。該反応物を NH_4Cl 飽和溶液 (水性、100 mL) でクエンチし、次にエーテル (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水、食塩水で洗浄し、 MgSO_4

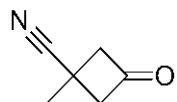
50

で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮し、暗色油状物を得た。該生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.97–4.90 (m, 2H)、3.32–3.27 (m, 1H)、3.27–3.22 (m, 1H)、2.75–2.69 (m, 1H)、2.67 (dt, J = 4.1、2.2 Hz, 1H)、1.55 (s, 3H)

【0377】

【化128】

Cap 18・工程b



10

【0378】

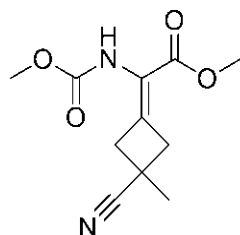
水 (108 mL、5992 ミリモル)、1, 4-ジオキサン (339 mL、3959 ミリモル)、Cap 18・工程 a (11.47 g、107 ミリモル) および四酸化オスミウムの水中4重量%混合物 (2.72 g、0.428 ミリモル) の混合物を約25℃で5分間攪拌した。過ヨウ素酸ナトリウム (48.1 g、225 ミリモル) を30分かけて少しずつ添加した。反応物を約25℃で19.5時間攪拌した。該反応物をCH₂Cl₂ (150 mL) および水 (150 mL) で希釈した。混合物を濾過し、該固体をCH₂Cl₂ (100 mL) で洗浄した。濾液を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジに充填し、25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、Cap 18・工程bを淡黄色油状物 (9.13 g) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79–3.74 (m, 1H)、3.74–3.67 (m, 1H)、3.21–3.16 (m, 1H)、3.16–3.10 (m, 1H)、1.74 (s, 3H)

20

【0379】

【化129】

Cap 18・工程c



30

【0380】

冷却浴における、Cap 18・工程b (2 g、18.33 ミリモル) の、0℃の窒素下でのCH₂Cl₂ (100 mL) 中溶液に、メチル 2-((ジメトキシホスホリル)-2-((メトキシカルボニル)アミノ)アセタート (7.01 g、27.5 ミリモル) を、つづいて1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン (3.23 mL、27.5 ミリモル) を添加した。反応物から冷却浴を取り外し、約25℃の窒素下で23時間攪拌させた。該反応物を飽和NH₄Cl (水性、25 mL) で処理した。層を分離し、水層をCH₂Cl₂ (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し (25 mL)、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮した。残渣をトムソンシリカゲルカートリッジに充填し、25%酢酸エチル/ヘキサンで溶出し、Cap 18・工程c (2.77 g) を無色の粘稠性油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (br. s., 1H)、3.67 (s, 3H)、3.58 (s, 3H)、3.50 (dt, J = 17.8、1.6 Hz, 1H)、3.27 (dd, J = 17.7、3.4 Hz, 1H)、

40

50

3.15 (dt, $J=17.9$ 、 1.7 Hz, 1H)、2.88 (dt, $J=17.8$ 、 1.7 Hz, 1H)、1.52 (s, 3H)

【0381】

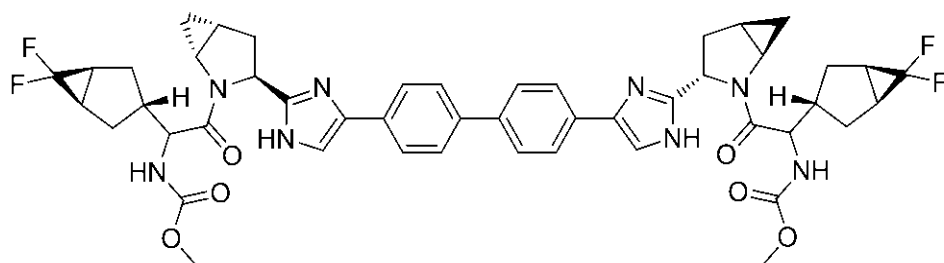
Cap18

Cap18・工程c (0.4083 g、1.714ミリモル) のMeOH (6ml) 中溶液に、水酸化リチウム (0.049 g、2.057ミリモル) の水 (3.00ml) 中溶液を添加した。反応物を約25℃で6.5時間攪拌した。あらゆる揮発性成分を減圧中で除去した。残渣を水 (15mL) で希釈し、酢酸エチル (25mL) で洗浄した。層を分離し、水相を6N HClを用いてpHを約1-2の酸性にした。該生成物を酢酸エチル (3x25mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水で洗浄し (25mL)、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧中で濃縮してCap18 (345mg) を白色泡沫物として得た。該生成物をさらに精製することなく用いた。¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.66 (br. s., 1H)、8.43 (br. s., 1H)、3.57 (s, 3H)、3.49 (dd, $J=17.8$ 、 3.0 Hz, 1H)、3.24 (dd, $J=17.6$ 、 3.3 Hz, 1H)、3.19-3.07 (m, 1H)、2.92-2.78 (m, 1H)、1.51 (s, 3H)

【0382】

【化130】

実施例QC-1. 1、QC-1. 2&QC-1. 3



【0383】

4, 4'-ビス (2-((1R, 3S, 5R)-2-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル) -1H-イミダゾール-4-イル) ビフェニル・4HCl (50mg、0.084ミリモル) およびCap-2 (ラセミ混合物) (41.9mg、0.168ミリモル) のDMF (2mL) 中溶液に、DIEA (0.088mL、0.505ミリモル) を添加した。得られた混合物に、HATU (64.0mg、0.168ミリモル) を加え、該混合物を約25℃で2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、3種のジエステロマーの粗混合物を、LC (条件3) 下で分析した場合に、約1:2:1の割合で得た。次に該混合物を逆相HPLC (カラム: Water Sunfire 30x150mm; アセトニトリル/水/NH₄OAc) に付して精製し、3種のジエステロマーの遊離塩基 (実施例QC-1. 1、QC-1. 2 & QC-1. 3) を白色固形物として得た。

実施例QC-1. 1 (9.1mg): LC (条件1): $R_t = 1.15$ 分; >95%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆ として、計算値 911.39; 測定値 456.5 (M/2+1); HRMS: $[M+H]^+$ の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆ として、計算値 911.3862; 測定値 911.3869; ¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ ppm 7.61-7.88 (8H, m)、7.36 (2H, br. s.)、5.09-5.21 (2H, m)、4.66-4.77 (2H, m)、3.69 (6H, s)、2.36-2.62 (6H, m)、1.86-2.14 (16H, m)、1.03-1.17 (2H, m)、0.70-0.84 (2H, m);

実施例QC-1. 2 (24.5mg): LC (条件1): $R_t = 1.19$ 分; >97%純度; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆ として、計算値 911.39; 測定値 456.5 (M/2+1); HRMS: $[M+H]^+$ の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆ として、計算値 911.3862; 測定値 911.3865; ¹H N

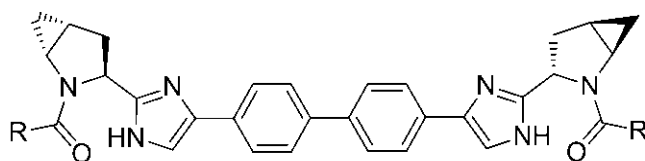
MR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.59–7.89 (8H, m)、7.36 (2H, d, J = 4.88 Hz)、5.08–5.24 (2H, m)、4.60–4.76 (2H, m)、3.69 (6H, s)、2.36–2.71 (6H, m)、1.82–2.20 (16H, m)、1.16–1.25 (1H, m)、1.03–1.14 (1H, m)、0.66–0.83 (2H, m) ;

実施例QC-1.3 (14.7 mg) : LC (条件1) : R_t = 1.22分 ; >99%純度 ; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆として、計算値 911.39 ; 測定値 456.5 (M/2+1) ; HRMS : [M+H]⁺の分析、C₄₈H₅₁F₄N₈O₆として、計算値 911.3862 ; 測定値 911.3864 ; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.61–7.88 (8H, m)、7.36 (2H, br. s.)、5.09–5.21 (2H, m)、4.66–4.77 (2H, m)、3.69 (6H, s)、2.36–2.62 (6H, m)、1.86–2.14 (16H, m)、1.03–1.17 (2H, m)、0.70–0.84 (2H, m)

【0384】

【化131】

実施例QC-2.1~QC-4.3



【0385】

実施例QC-2.1~QC-3.3は、適切なCapを用いることにより、実施例QC-1について記載される操作に従って調製された。実施例QC-4.1~QC-4.3も、逆相HPLC精製操作の代わりに、MeOH/水/TFA溶媒系（カラム：WATERS Atlantis OBD 30 x 100 mm 5 μ）を用いることを除いて、同様にして調製された。予想される化合物がただ一つであるとしても、Cap-1を用いて、3種の異なるジアステレオマーが得られる場合、それはCap-1の合成の間にラセミ化が生じている可能性のあることを示す。

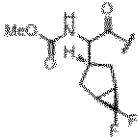
【0386】

10

20

30

【表 3 - 1】

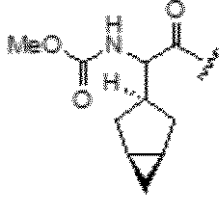
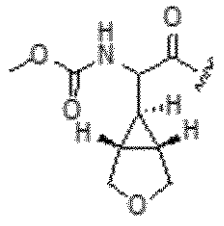
実施例		異性体	R T (L C-条件) ; 均一性指数% ; M S データ
QC-2.1~ QC-2.3		1	R _t = 1.99 分(条件 3); 100%; LC/MS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ と して、計算値 911.39; 測定値 456.2 (M/2+1); HRMS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ と して、計算値 911.3862; 測定値 911.3873
		2	R _t = 2.06 分(条件 3); >97%; LC/MS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ として、計算値 911.39; 測定値 456.2 (M/2+1); HRMS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ として、計算値 911.3862; 測定値 found 911.3868
		3	R _t = 2.14 分(条件 3); >99%; LC/MS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ として、計算値 911.39; 測定値 456.2 (M/2+1); HRMS: [M+H] ⁺ の分析、C ₄₈ H ₅₁ F ₄ N ₃ O ₆ として、計算値 911.3862; 測定値 911.3866

10

20

30

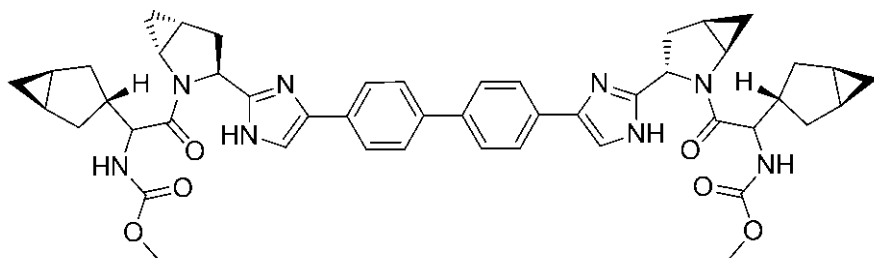
【表 3 - 2】

QC-3.1~ QC3.3		1	$R_t = 1.17$ 分(条件 1); >98%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_3O_6$ と して、計算値 839.42; 測定値 839.8; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_3O_6$ と して、計算値 839.4239; 測定値 839.4243
		2	$R_t = 1.21$ 分(条件 1); 100%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_3O_6$ と して、計算値 839.42; 測定値 839.8
		3	$R_t = 1.25$ 分(条件 1); >97%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_3O_6$ と して、計算値 839.42; 測定値 839.8; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_3O_6$ と して、計算値 839.4239; 測定値 839.4242
QC-4.1~ QC4.3		1	$R_t = 0.93$ 分(条件 1); >96%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{46}H_{51}N_3O_8$ と して、計算値 843.38; 測定値 843.7; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{46}H_{51}N_3O_8$ と して、計算値 843.3824; 測定値 843.3834
		2	$R_t = 1.18$ 分(条件 2); >93%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{46}H_{51}N_3O_8$ と して、計算値 843.38; 測定値 843.53; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{46}H_{51}N_3O_8$ と して、計算値 843.3824; 測定値 843.3823
		3	$R_t = 0.99$ 分(条件 1); LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{46}H_{51}N_3O_8$ と して、計算値 843.38; 測定値 843.6.

【化 1 3 2】

実施例QC-5.1、QC-5.2&QC-5.3

(非特異的不斉中心での3種のジアステレオマー)

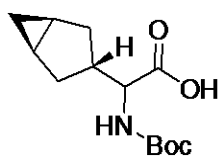


10

【0388】

【化 1 3 3】

実施例QC-5・工程a



ラセミ混合物

20

【0389】

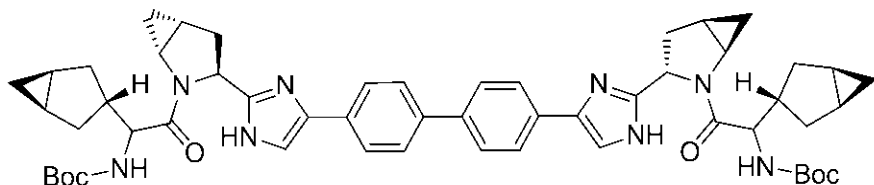
2-((1R, 3S, 5S)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(実施例QC-5工程a)を、市販品として入手可能な(シス)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オールより調製し、それをまず標準的な方法であるミツノブ(Mitsunobu)プロトコルを用いて、その(トランス)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-オール異性体に変換し、次にCap-2・工程dからCap-2・工程fまでに記載の反応経路に従って、エチル 2-アミノ-2-((1R, 3S, 5S)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)アセタートを合成した。次に、アミンをそのBOC誘導体として保護し、つづいて標準的なプロトコルを用いてエチルエステルを加水分解し、酸である実施例QC-5工程aを得た。

30

【0390】

【化 1 3 4】

実施例QC-5・工程b



ジアステレオマー混合物

40

【0391】

4, 4'-ビス(2-((1R, 3S, 5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ビフェニル・4HCl (50mg、0.084ミリモル) および酸実施例QC-5工程a (43.0mg、0.168ミリモル) のDMF (2mL) 中溶液に、DIEA (0.088mL、0.505ミリモル) およびHATU (64.0mg、0.168ミリモル) を添加した。混合物を約25℃で2時間攪拌した。次に溶媒を減圧中で除去し、粗生成物を逆相HPLC (カラム: WATERS Atlantis OBD 30x100mm 5μ、MeOH/水/THF) に付して精製し、実施例QC-5・工程bのTFA塩を白色固形物 (97mg) として得た。LC (条件1): $R_t =$

50

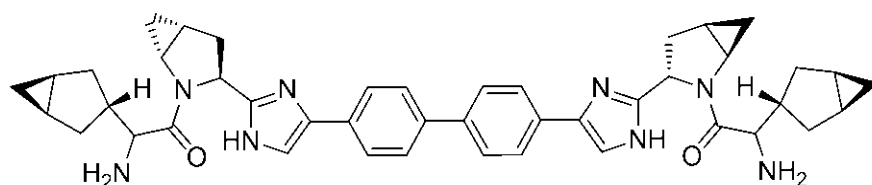
1.47分；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₅₄H₆₇N₈O₆として、計算値 923.52；測定値 462.8 (M/2+1)；¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ ppm 7.82–7.91 (10H, m)、5.08–5.18 (2H, m)、4.57 (1H, d, J=7.63Hz)、4.48 (1H, d, J=8.24Hz)、4.06–4.12 (1H, m)、3.79–3.86 (1H, m)、3.02 (3H, s)、2.88 (3H, s)、2.66–2.75 (2H, m)、2.43–2.54 (2H, m)、2.01–2.16 (4H, m)、1.88–1.97 (2H, m)、1.68–1.82 (4H, m)、1.57–1.68 (2H, m)、1.47 (9H, s)、1.41 (9H, s)、1.25–1.36 (6H, m)、1.16–1.24 (1H, m)、1.04–1.11 (1H, m)、0.81–0.93 (2H, m)、0.29–0.39 (2H, m)、0.19–0.27 (2H, m)

10

【0392】

【化135】

実施例QC-5・工程c



ジアステレオマー混合物

20

【0393】

実施例QC-5・工程b (97mg、0.084ミリモル)のCH₂Cl₂ (1mL)中混合物に、HCl (2mL、4.00ミリモル) (ジエチルエーテル中2N)を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次に溶媒を除去し、実施例QC-5・工程cのHCl塩を黄色固体 (73mg)として得た。LC (条件1)：R_t=0.84分；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₄₄H₅₁N₈O₂として、計算値 723.41；測定値 723.6

【0394】

実施例QC-5.1、QC-5.2 & QC-5.3

30

実施例QC-5・工程bのHCl塩 (73mg、0.084ミリモル)のCH₂Cl₂ (2mL)中混合物に、DIEA (0.117mL、0.672ミリモル)およびクロロギ酸メチル (0.026mL、0.336ミリモル)を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。アンモニア (2mL、4.00ミリモル) (メタノール中2N)を添加し、得られた混合物を2時間攪拌した。次に溶媒を減圧中で除去し、該粗物質を逆相HPLC (カラム：Water Sunfire 30 x 150mm、アセトニトリル/水/NH₄OAc)に付して精製し、3種のジアステレオマーの遊離塩基 (実施例QC-5.1、QC-5.2 & QC-5.3)を白色ないし淡黄色固体として得た。

実施例QC-5.1 (8.5mg)：LC (条件3)：R_t=2.05分、>95%純度；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₄₈H₅₅N₈O₆として、計算値 839.42；測定値 839.7；HRMS：[M+H]⁺の分析、C₄₈H₅₅N₈O₆として、計算値 839.4239；測定値 839.4243；¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ ppm 7.64–7.87 (8H, m)、7.37 (2H, br. s.)、5.10–5.22 (2H, m)、4.57–4.72 (2H, m)、3.68 (6H, s)、2.38–2.58 (4H, m)、1.90–2.31 (6H, m)、1.55–1.87 (6H, m)、1.20–1.38 (6H, m)、1.04–1.19 (2H, m)、0.72–0.85 (2H, m)、0.28–0.37 (2H, m)、0.22–0.28 (2H, m)；

40

実施例QC-5.2 (18mg)：LC (条件3)：R_t=2.14分；>99%純度；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₄₈H₅₅N₈O₆として、計算値 839.42；

50

測定値 839.7; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_8O_6$ として、計算値 839.4239; 測定値 839.4243; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ ppm 7.63–7.86 (8H, m)、7.37 (2H, d)、5.11–5.22 (2H, m)、4.51–4.70 (2H, m)、3.68 (6H, d)、2.38–2.59 (4H, m)、1.90–2.15 (6H, m)、1.57–1.84 (6H, m)、1.18–1.38 (6H, m)、1.03–1.16 (2H, m)、0.72–0.83 (2H, m)、0.28–0.39 (2H, m)、0.22–0.28 (2H, m); 実施例QC-5.3 (9.1 mg): LC (条件3): R_t = 2.23分; 純度 > 95%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_8O_6$ として、計算値 839.42; 測定値 839.7; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{55}N_8O_6$ として、
 計算値 839.4239; 測定値 839.4242; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ ppm 7.63–7.93 (8H, m)、7.36 (2H, s)、5.17–5.29 (2H, m)、4.55 (2H, d, J = 8.5 Hz)、3.69 (6H, s)、2.39–2.64 (4H, m)、1.92–2.20 (6H, m)、1.58–1.86 (6H, m)、1.27–1.45 (6H, m)、1.17–1.27 (2H, m)、0.70–0.84 (2H, m)、0.31–0.45 (2H, m)、0.20–0.30 (2H, m)

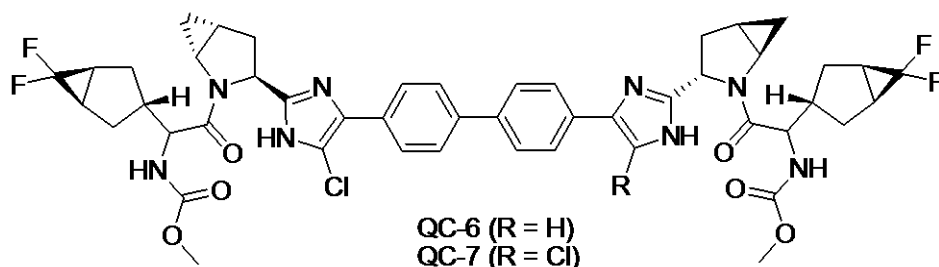
10

【0395】

【化136】

実施例QC-6~QC-7

20



【0396】

実施例QC-2.1 (50 mg、0.044ミリモル) のDMF (1 mL) 中混合物に、NCS (7.03 mg、0.053ミリモル) を添加した。得られた混合物を50℃で終夜攪拌した。次に溶媒を除去し、粗生成物を逆相HPLC (カラム: WATERS Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm 5 μ 、MeOH/水/TFA) に付して精製し、実施例QC-6および実施例QC-7のTFA塩を、各々、白色および淡黄色固体として得た。

30

実施例QC-6 (20 mg): LC (条件2): R_t = 1.72分、純度 > 99%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{50}ClF_4N_8O_6$ として、計算値 945.35; 測定値 473.16 ($M/2+1$); HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{50}ClF_4N_8O_6$ として、計算値 945.3472; 測定値 945.3440; ^1H NMR (500 MHz、 CD_4OD) δ ppm 7.77–7.92 (9H, m)、5.06–5.13 (1H, m)、4.97–5.04 (1H, m)、4.61–4.70 (2H, m)、3.78–3.85 (1H, m)、3.71–3.75 (1H, m)、3.69 (6H, d)、2.63–2.74 (1H, m)、2.39–2.55 (5H, m)、1.83–2.14 (14H, m)、1.00–1.12 (2H, m)、0.81–0.89 (1H, m)、0.72–0.79 (1H, m);

40

実施例QC-7 (19 mg): LC (条件2): R_t = 2.03分、純度 > 96%; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{49}Cl_2F_4N_8O_6$ として、計算値 979.31; 測定値 490.17 ($M/2+1$); HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{49}Cl_2F_4N_8O_6$ として、計算値 979.3083; 測定値 979.3043; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ ppm 7.74–7.88 (8H, m)、4.97–5.05 (2H, m)、4.63–4.71 (2H, m)、3.71–3.78

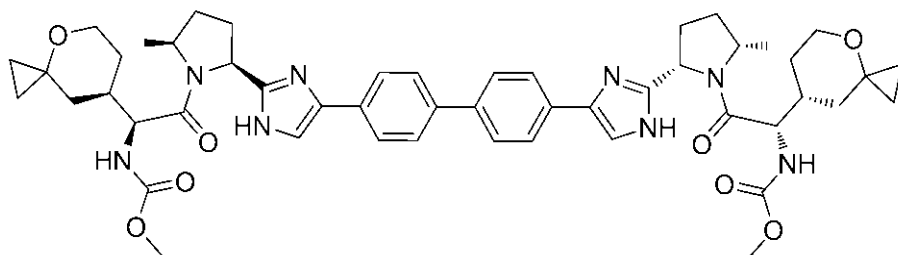
50

(2 H, m)、3.69 (6 H, s)、2.39–2.55 (6 H, m)、1.87–2.11 (14 H, m)、1.01–1.11 (2 H, m)、0.73–0.81 (2 H, m)

【0397】

【化137】

実施例QC-8.1



10

【0398】

4,4'-ビス(2-((2S,5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,1'-ビフェニル・4HCl (25 mg、0.042ミリモル) および Cap 5.1 (20.32 mg、0.084ミリモル) のDMF (2 mL) 中溶液に、DIEA (0.044 mL、0.251ミリモル) を添加した。得られた混合物に、HATU (31.8 mg、0.084ミリモル) を加え、該混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を逆相HPLC (カラム: WATERS Sunfire C18

20

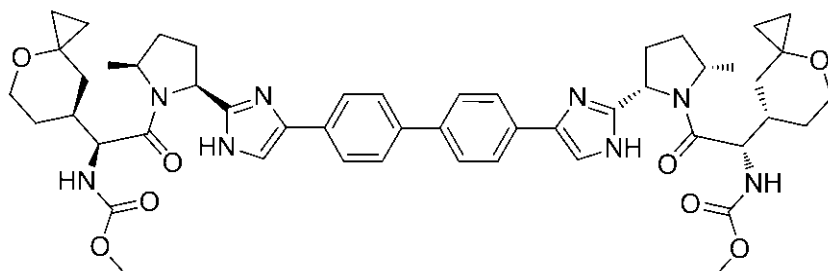
OBD 30 x 100 mm 5 μ、メタノール/水/TFA) に付して精製し、実施例QC-8.1のTFA塩を白色固形物 (32 mg、64.3%) として得た。LC (条件1) : $R_t = 1.04$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.48; 測定値: 903.7; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.4763; 測定値: 903.4753; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03–7.78 (m, 10 H)、5.16 (dd, $J = 10.5$ 、7.2 Hz, 2 H)、4.84–4.73 (m, 2 H)、4.33–4.18 (m, 2 H)、3.92–3.78 (m, 2 H)、3.74–3.63 (m, 6 H)、3.61–3.43 (m, 2 H)、2.69–2.47 (m, 2 H)、2.43–2.07 (m, 6 H)、2.06–1.95 (m, 2 H)、1.95–1.74 (m, 4 H)、1.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H)、1.42 (m, 2 H)、0.83–0.70 (m, 2 H)、0.67–0.49 (m, 4 H)、0.45–0.33 (m, 2 H)、0.21–0.10 (m, 2 H)

30

【0399】

【化138】

実施例QC-8.2



40

【0400】

実施例QC-8.2のTFA塩は、Cap 5.1の代わりにCap 5.2を用い、実施例QC-8.1について記載される操作と同じ操作を用いて調製された。LC (条件1) : $R_t = 1.01$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.48; 測定値: 903.7; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.4763; 測定値: 903.4761; ^1H NMR (

50

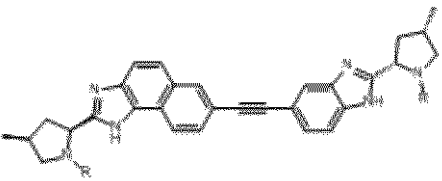
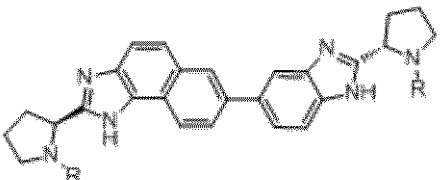
500 MHz、CD₃OD) δ 8.05–7.78 (m, 10H)、5.16 (dd, J = 10.4、7.0 Hz, 2H)、4.83–4.75 (m, 2H)、4.36–4.18 (m, 2H)、3.92–3.75 (m, 2H)、3.74–3.61 (m, 6H)、3.57–3.37 (m, 2H)、2.72–2.47 (m, 2H)、2.44–2.24 (m, 4H)、2.24–2.07 (m, 2H)、1.99 (m, 2H)、1.95–1.77 (m, 2H)、1.58 (d, J = 6.4 Hz, 6H)、1.52–1.40 (m, 2H)、1.39–1.19 (m, 4H)、0.76 (m, 2H)、0.67–0.44 (m, 4H)、0.38 (m, 2H)

【0401】

実施例QC-9～QC16および実施例OL1～OL10は、実施例QC-1.1について記載される操作と同じ操作を用い、対応するコア（表中の参考文献を参照のこと）をCap 5.1またはCap 5.2のいずれかと組み合わせて調製され、生成物を逆相HPLC条件で精製し、TFA塩として得た。実施例OL10は、標準的なEDC/CH₂Cl₂カップリング条件を用いることで適切なコアとCap 6より調製され、その生成物は逆相HPLC条件で精製され、遊離塩基として得られた。実施例OL11～OL12は、標準的なHATU/DIEA/DMFカップリング条件を用いることで適切なコアとCap 7より調製され、その生成物は逆相HPLC条件で精製され、TFA塩として得られた。

【0402】

【表 4 - 1】

実施例	構造式	最後から 2番目の 先駆体に ついての 参考文献	R-OH	LCMS 分析
QC9		WO2010 /096302	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.81$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{32}H_{41}N_8O_8$ として、計 算値925.46; 測定値 926.12; HPLC (条件 6): $R_t =$ 27.33; 100%
QC10		WO2010 /096302	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.66$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{48}H_{57}N_8O_8$ として、計 算値873.43; 測定値 873.51; HPLC (条件

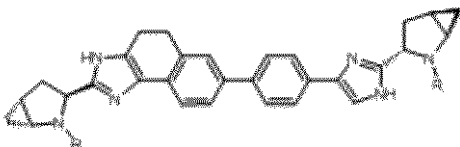
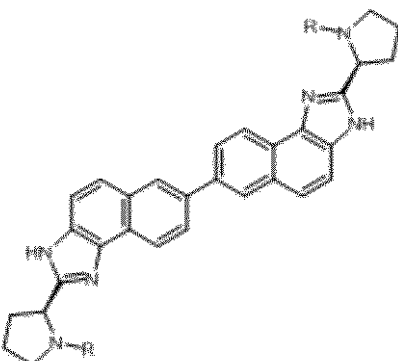
10

20

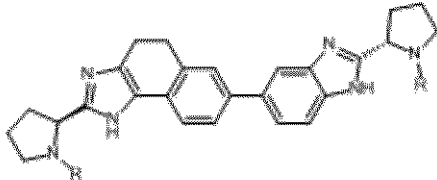
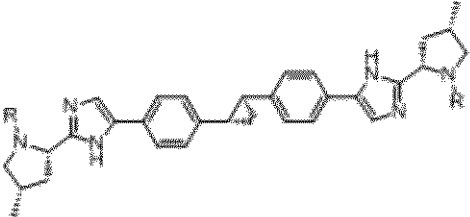
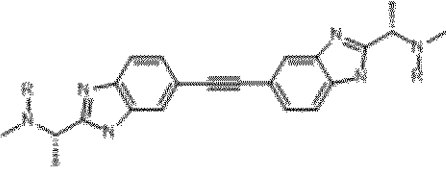
30

40

【表 4 - 2】

				6): $R_t =$ 24.01; 99%
QC11		WO2009 /102633	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.75$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{52}H_{61}N_8O_8$ として、計 算値925.46; 測定値 925.87; HPLC (条件 6): $R_t =$ 25.22; 97%
QC12		WO2009 /102633	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.76$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{52}H_{59}N_8O_8$ として、計 算値923.45; 測定値 923.82; HPLC (条件 6): $R_t =$ 26.01; 100%

【表 4 - 3】

QC13		WO2010 /096302	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.52$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{48}H_{59}N_8O_8$ として、計 算値875.45; 測定値 875.47; HPLC (条件 6): $R_t =$ 23.98; 99%
OL1		WO2010 /117635	Cap 5.1	LC (条件4): $R_t = 0.8$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{53}H_{66}N_8O_8$ として、計 算値943.51; 測定値 943.88; HPLC (条件 7): $R_t =$ 11.32; 94%
OL2		WO2010 /017401	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.77$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分

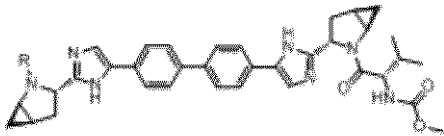
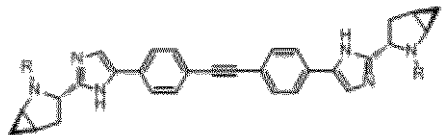
10

20

30

40

【表 4 - 4】

				析 $C_{44}H_{55}N_8O_8$ として、計 算値823.41; 測定値 823.40; HPLC (条件 7): $R_t =$ 11.34; 95%
OL3		WO2008 /021927	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.62$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{48}H_{55}N_8O_7$ として、計 算値831.43; 測定値 831.40; HPLC (条件 7): $R_t =$ 10.76; 93%
OL4		WO2010 /117635	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.78$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{52}H_{59}N_8O_8$ として、計 算値923.45;

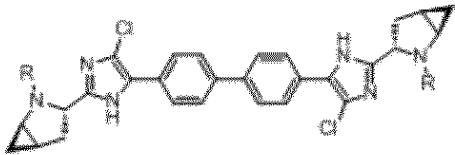
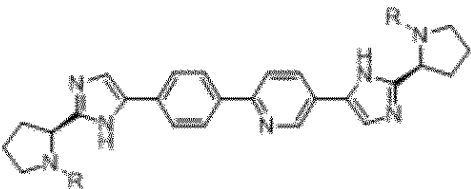
10

20

30

40

【表 4 - 5】

				測定値 923.77; HPLC (条件 7): R_t = 11.65; 93%
OL5			Cap 5.2	LC (条件4): R_t = 0.98分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{50}H_{57}Cl_2$ N_8O_8 とし て、計算値 967.37; 測定 値 967.32; HPLC (条件 7): R_t = 13.44; 95%
OL6		WO2008 /021928	Cap 5.2	LC (条件5): R_t = 1.55分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{47}H_{58}N_8O_8$ として、計 算値 876.44; 測定値 876.39; HPLC (条件 7): R_t = 4.93; 93%

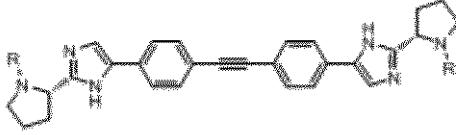
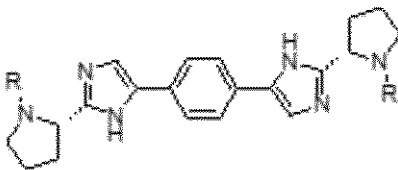
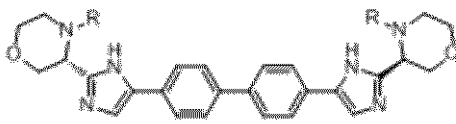
10

20

30

40

【表 4 - 6】

OL7		WO2010/117635	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.65$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{50}H_{59}N_8O_8$ として、計 算値899.45; 測定値 899.51; HPLC (条件 7): $R_t = 5.79$; 95%
QC14		表の下 にある 注記を 参照の こと	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.65$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{42}H_{55}N_8O_8$ として、計 算値799.41; 測定値 799.50; HPLC (条件 6): $R_t =$ 20.85; 97%
OL8		関連す る操作 につい ては	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.61$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分

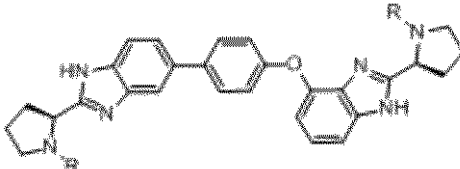
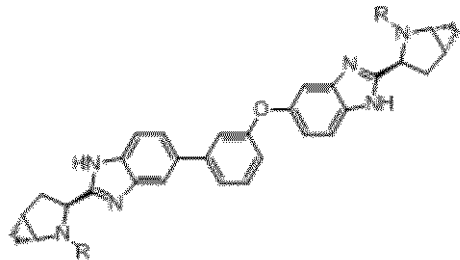
10

20

30

40

【表 4 - 7】

		WO2008 /021927 を参照 のこと		析 $C_{48}H_{59}N_8$ O_{10} として、 計算値 907.44; 測定 値907.26; HPLC (条件 7): $R_t = 5.49$; 93%
QC15		WO2010 /017401	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.76$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{50}H_{59}N_8O_9$ として、計 算値915.44; 測定値 915.68; HPLC (条件 6): $R_t =$ 25.90; 99%
QC16		WO2010 /017401	Cap 5.2	LC (条件4): $R_t = 0.78$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分 析 $C_{52}H_{59}N_8O_9$ として、計 算値939.44;

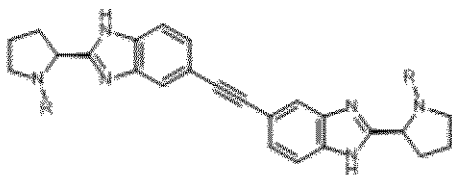
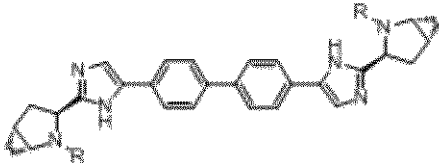
10

20

30

40

【表 4 - 8】

				測定値 939.73; HPLC (条件 6): $R_t =$ 26.17; 93%
OL9		WO2010 /017401	Cap 5.2	LC (条件5): $R_t = 1.67$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{46}H_{55}N_3O_8$ として、計 算値847.41; 測定値847.6; HPLC (条件 7): $R_t = 5.38$; 95%
OL10		WO2008 /021927	Cap 6	LC (条件3): $R_t = 2.37$ 分; LC/MS: [M+H] ⁺ の分 析 $C_{48}H_{55}N_3O_8$ として、計 算値871.41; 測定値871.6; HPLC (条件 7): $R_t = 7.29$; 95%

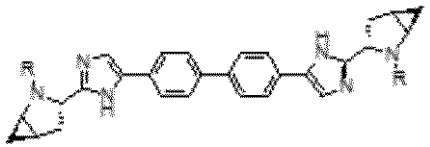
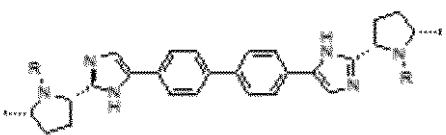
10

20

30

40

【表 4 - 9】

OL11		WO2008/021927	Cap 7	LC/MS (条件 8): $R_t = 3.36$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析 $C_{48}H_{49}F_6N_8$ O_6 として、計算値 947.37; 測定値 947.39; HPLC (条件 9): $R_t = 16.28$; 100%
OL12		WO2009/102325	Cap 7	LC/MS (条件 8): $R_t = 3.446$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析 $C_{48}H_{53}F_6N_8$ O_6 として、計算値 951.40; 測定値 951.41; HPLC (条件 9): $R_t = 17.44$; 100%

＊実施例 Q C 1 4 の最後から 2 番目の先駆体は、1, 1' - (1, 4-フェニレン) ビス (2-アミノエタノン) ジ塩酸塩 (調製方法については、T L, 1 9 8 6, 5 7 5 9 頁を参照のこと) および B o c - L - プロリンより出発して、W O 2 0 0 8 / 0 2 1 9 2 7 に記載される 3 工程プロトコル (アミドカップリング工程、ケトアミドのイミダゾールへの環化工程、および B o c - 脱保護工程) に従って調製された。

【 0 4 0 3 】

10

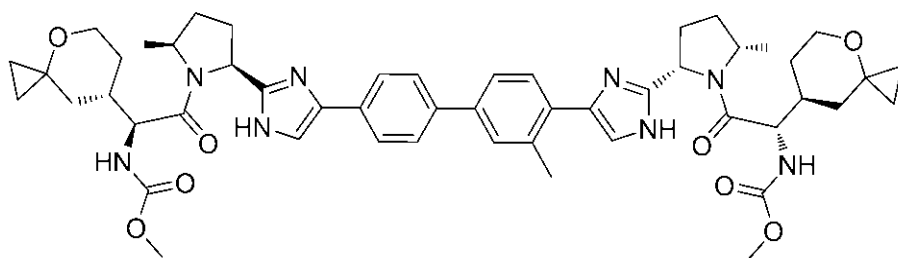
20

30

40

【化 1 3 9】

実施例QC-17. 1

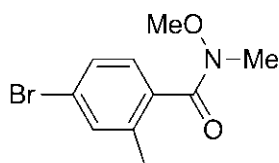


10

【0 4 0 4】

【化 1 4 0】

実施例QC-17. 1・工程 a



【0 4 0 5】

4-ブロモ-2-メチル安息香酸（10 g、46.5ミリモル）のDMF（150 mL）中溶液に、N,O-ジメチルヒドロキシラミン・塩酸塩（5.44 g、55.8ミリモル）を室温に加え、つづいてHOBt（8.55 g、55.8ミリモル）を添加した。次にEDC（10.7 g、55.8ミリモル）を加え、つづいてDIEA（24.4 mL、140ミリモル）を添加し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。ついで該反応混合物をEtOAc（150 mL）で希釈し、水（3 x 250 mL）および食塩水（150 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮して粗QC-17.1・工程 a（9.5 g）を得、それをそのまま次の工程に供した。¹H NMR（CDCl₃、δ = 7.26 ppm、400 MHz）： δ 7.37（d, J = 1.6 Hz, 1H）、7.34（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H）、7.14（d, J = 8.0 Hz, 1H）、3.47（s, 3H）、3.30（s, 3H）、2.31（s, 3H）；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₁₀H₁₃⁸BrNO₂として、計算値 260.01；測定値 260.0

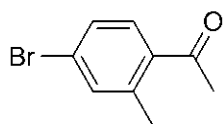
20

30

【0 4 0 6】

【化 1 4 1】

実施例QC-17. 1・工程 b



40

【0 4 0 7】

QC-17.1・工程 a（9.5 g、36.8ミリモル）をジエチルエーテル（150 mL）に溶かし、0℃に冷却した。次に、ヨウ化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中 3.0 M、24.54 mL、73.6ミリモル）を10分かけて滴下して加えた。反応液を40℃で6時間攪拌し、ついで室温にし、12時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、氷で、次に1.5 N HCl（50 mL）でクエンチした。有機層を分離し、水層をメチル tert-ブチルエーテル（2 x 100 mL）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。該粗製物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、60-120、EtOAc：石油エーテル、2：98）に付して精製し、QC-17.1・工程 b（6.

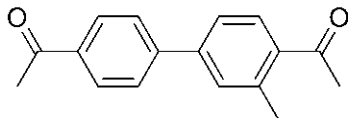
50

2.5 g) を淡黄色の液体として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm、 400 MHz): δ 7.55 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.40 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)、2.55 (s, 3H)、2.50 (s, 3H)

【0408】

【化142】

実施例QC-17.1・工程c



10

【0409】

4-アセチルフェニルボロン酸 (5.39 g、32.9ミリモル) をQC-17.1・工程b (7.0 g、32.9ミリモル) / MeOH (75.0 mL) を含有する密封管に加え、該反応混合物を窒素で10分間パージした。次に、 K_2CO_3 (9.08 g、65.7ミリモル) を、つづいて $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.139 g、0.986ミリモル) を加え、該反応混合物を窒素でさらに10分間パージした。反応混合物を 75°C で12時間加熱した。次に該反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をEtOAc (100 mL) で希釈し、水 (2 x 100 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (シリサイクル (Silicycle)、 SiO_2 、10-15% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、QC-17.1・工程c (6.5 g) を白色固形物として得た。

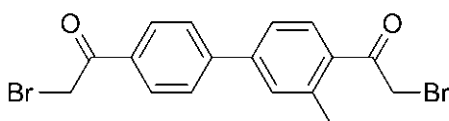
20

^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm、 400 MHz): δ 8.06-8.04 (m, 2H)、7.81 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H)、7.72-7.70 (m, 2H)、7.54-7.49 (m, 2H)、2.65 (s, 3H)、2.63 (s, 6H)

【0410】

【化143】

実施例QC-17.1・工程d



30

【0411】

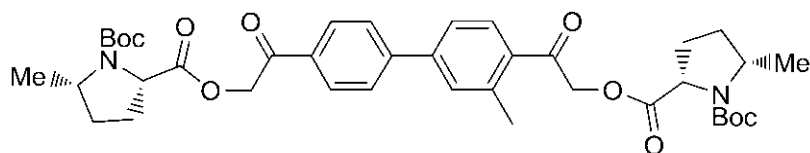
臭素 (1.12 mL、21.8ミリモル) (10 mL のジオキサンに希釈されている) をQC-17.1・工程c (2.75 g、10.90ミリモル) の 10°C でのジオキサン (50 mL) 中溶液にゆっくりと (10分かけて) 添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。該反応物を10% NaHCO_3 (25 mL) でクエンチし、DCM (50 mL) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮して粗QC-17.1・工程d (5.0 g) を得、それを精製することなく次工程にそのまま使用した。LC/MS: $[\text{M} + \text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{79/81}\text{Br}_2\text{O}_2$ として、計算値 410.94; 測定値 411.0

40

【0412】

【化 1 4 4】

実施例QC-17.1・工程 e



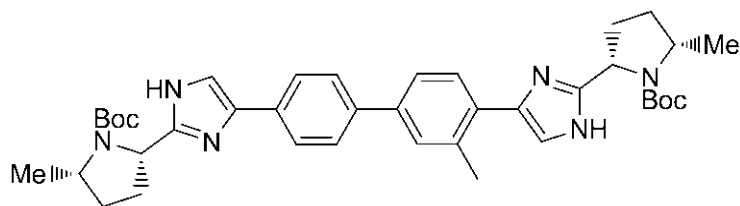
【0 4 1 3】

粗QC-17.1・工程 d (5.1 g、12 ミリモル) のアセトニトリル (75 mL) 中溶液に、QC-17.1・工程 a (5.70 g、24.9 ミリモル) を、つづいてDIEA (8.69 mL、49.7 ミリモル) を0℃で添加した。10分後、温度を室温にまで上げ、2時間攪拌した。ついで、該反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、10% NaHCO₃ (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (シリサイクル、SiO₂、25-30% EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、QC-17.1・工程 e (5.8 g) を淡黄色油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃、δ = 7.26 ppm、400 MHz) : δ 8.00 (appbd, 2H)、7.71 (appbd, 3H)、7.53-7.51 (m, 2H)、5.61-5.34 (m, 2H)、5.29-5.04 (m, 2H)、4.51-4.36 (m, 2H)、4.09-3.91 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.35-2.21 (m, 4H)、2.15-2.04 (m, 2H)、1.80-1.63 (m, 2H)、1.47/1.44 (s, 18H)、1.35-1.27 (m, 6H) ; LC/MS : [M-H]⁻ の分析、C₃₉H₄₉N₂O₁₀ として、計算値 705.35 ; 測定値 705.30

【0 4 1 4】

【化 1 4 5】

実施例QC-17.1・工程 f



【0 4 1 5】

QC-17.1・工程 e (5.6 g、7.92 ミリモル) のキシレン (75 mL) 中溶液に、NH₄OAc (12.21 g、158 ミリモル) を添加し、該反応混合物を窒素で10分間パージした。130℃で18時間加熱した後、該反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分を減圧下で除去した。次に該反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、10% NaHCO₃ (50 mL)、食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (レジセップ (RediSep)、C-18 カラム、30-40% アセトニトリル : 10 mM 炭酸水素アンモニウム) に付して精製し、QC-17.1・工程 f (2.3 g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆、δ = 2.50 ppm、400 MHz) : δ 12.27/12.0/11.77/11.71 (s, 2H)、7.92-7.63 (m, 5H)、7.58-7.47 (m, 3H)、7.24 (br s, 1H)、4.90-4.75 (m, 2H)、3.92-3.84 (m, 2H)、2.54 (s, 3H)、2.20-2.01 (m, 6H)、1.73-1.65 (m, 2H)、1.48-1.12 (m, 24H) ; LC/MS : [M-H]⁻ の分析、C₃₉H₄₉N₆O₄ として、計算値 665.39 ; 測定値 665.4

【0 4 1 6】

10

20

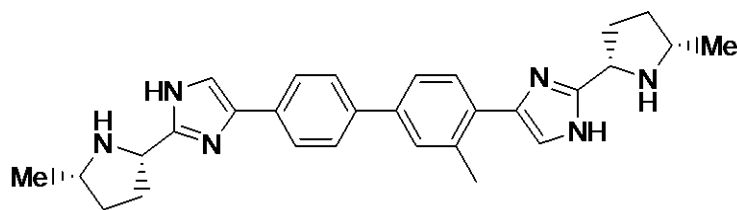
30

40

50

【化 1 4 6】

実施例QC-17.1・工程g



【0417】

10

QC-17.1・工程f (1.55 g、2.32ミリモル) のMeOH (10 mL) 中溶液に、HCl/MeOH (4 N、58.1 mL) を添加し、室温で2時間攪拌した。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣を乾燥DCM (3 x 25 mL) と一緒に共蒸発に付した。得られた固体を高真空条件に曝し、QC-17.1・工程eのHCl塩 (1.3 g) を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR (MeOD、 δ = 3.34 ppm、400 MHz) : δ 8.06 (br s, 1H)、7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.86 (br s, 1H)、7.78 (br s, 1H)、7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、5.27–5.20 (m, 2H)、4.04–4.00 (m, 2H)、2.80–2.67 (m, 4H)、2.59 (s, 3H)、2.55–2.46 (m, 2H)、2.15–2.06 (m, 2H)、1.60 (d, J = 6.4、6 H) ;

20

LC/MS : [M+H]⁺ の分析、C₂₉H₃₅N₆ として、計算値 467.28 ; 測定値 467.2

【0418】

実施例QC-17.1

HATU (37.2 mg、0.098ミリモル) を、Cap 5.2 (26.2 mg、0.108ミリモル) および実施例QC-17.1・工程g (30 mg、0.049ミリモル) のDMF (2 mL) およびDIEA (0.051 mL、0.294ミリモル) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLC (Waters Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm 5 μ ; MeOH/水/TFAバッファー) に付して精製し、実施例QC-17.1のTFA塩 (34 mg) をオフホワイトの固形物として得た。LC/MS (条件1) : R_t = 1.743分 ; LC/MS : [M+H]⁺ の分析、C₅₁H₆₅N₈O₈ として、計算値 917.12 ; 測定値 917.9 ; HPLC (条件6) : R_t = 26.27 ; 均質性 97% ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.05–7.92 (m, 1H)、7.90–7.83 (m, 4H)、7.75 (s, 1H)、7.72–7.65 (m, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.25–5.10 (m, 2H)、4.84–4.78 (m, 2H)、4.27–4.15 (m, 2H)、3.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、3.65 (s, 4H)、3.49–3.38 (m, 2H)、2.59–2.51 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.42–2.33 (m, 2H)、2.33–2.23 (m, 2H)、2.16 (d, J = 17.7 Hz, 2H)、2.04–1.95 (m, 2H)、1.82 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、1.67–1.52 (m, 6H)、1.51–1.38 (m, 2H)、1.36–1.21 (m, 5H)、0.83–0.72 (m, 2H)、0.63–0.45 (m, 4H)、0.43–0.30 (m, 2H)

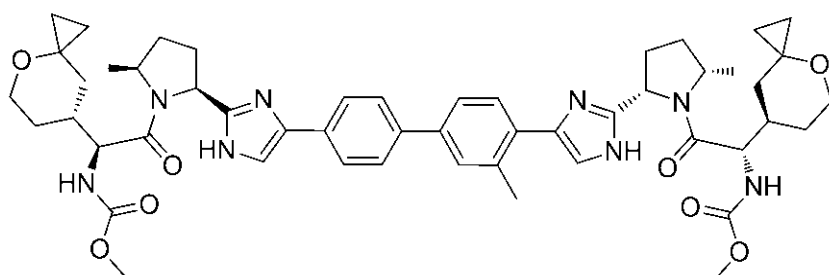
30

40

【0419】

【化 1 4 7】

実施例QC-17. 2



10

【0 4 2 0】

Cap 5.2の代わりにCap 5.1を用い、実施例QC-17.1について記載される操作と同じ操作を用いて、実施例QC-17.2のTFA塩を調製した。LC/MS（条件1）： $R_t = 1.710$ 分；LC/MS： $[M+H]^+$ の分析、 $C_{51}H_{65}N_8O_8$ として、計算値 917.12；測定値 917.6；HPLC（条件6）： $R_t = 26.05$ ；均質性98%； ^1H NMR（500MHz、 CD_3OD ） δ 8.01–7.95（m, 1H）、7.90（s, 1H）、7.88–7.80（m, 5H）、7.75（s, 1H）、7.72–7.66（m, 2H）、7.63（s, 1H）、7.54（d, $J = 7.9$ Hz, 1H）、5.16（dd, $J = 10.1$ 、7.3 Hz, 2H）、4.82–4.74（m, 2H）、4.22（d, $J = 8.9$ Hz, 2H）、3.89–3.81（m, 2H）、3.67（s, 6H）、3.53–3.45（m, 2H）、2.58–2.50（m, 3H）、2.47（s, 3H）、2.42–2.33（m, 3H）、2.27（br. s., 2H）、2.15（dd, $J = 19.5$ 、10.1 Hz, 2H）、1.98（dd, $J = 11.7$ 、5.3 Hz, 2H）、1.89（t, $J = 12.4$ Hz, 2H）、1.79（d, $J = 12.2$ Hz, 2H）、1.55（t, $J = 6.7$ Hz, 6H）、1.46–1.38（m, 2H）、1.35–1.27（m, 3H）、0.76（dt, $J = 11.1$ 、5.3 Hz, 2H）、0.69–0.50（m, 5H）、0.38（d, $J = 5.5$ Hz, 2H）、0.25–0.12（m, 2H）

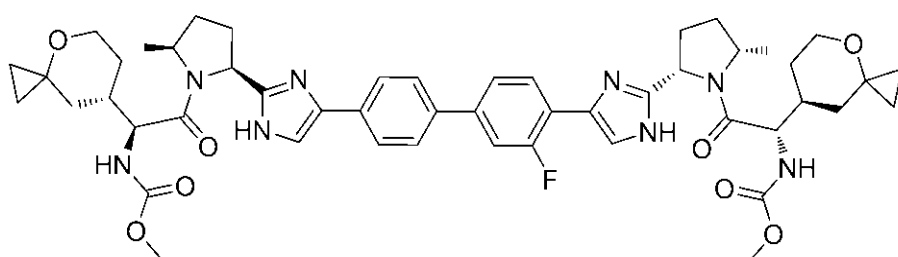
20

【0 4 2 1】

【化 1 4 8】

30

実施例QC-18. 1

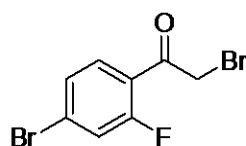


【0 4 2 2】

40

【化 1 4 9】

実施例QC-18. 1・工程 a



【0 4 2 3】

1-（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）エタノン（5.0 g、23ミリモル）の、

50

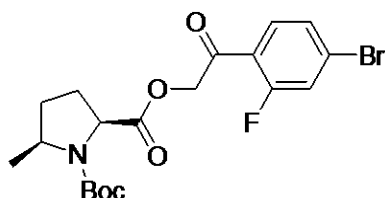
氷水浴中、0℃でのジオキサン（150 mL）およびエーテル（150 mL）中溶液に、臭素（1.18 mL、23.0ミリモル）を滴下して加えた。反応液を1時間攪拌し、室温にまで加温させ、16時間攪拌した。該混合物をEtOAc（50 mL）と飽和NaHCO₃（50 mL）の間に分配させ、有機層を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。揮発性成分を減圧中で蒸発させ、固体を減圧下で終夜乾燥させ、実施例18.1・工程a（6.94 g）を白色の固形物として得た。¹H NMR（DMSO-d₆、δ = 2.5 ppm、400 MHz）：7.87–7.79（m, 2H）、7.62–7.60（m, 1H）、4.84（s, 2H）

【0424】

【化150】

10

実施例QC-18.1・工程b



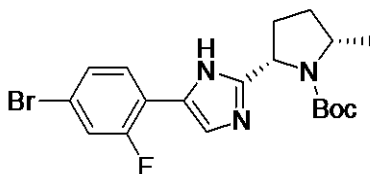
【0425】

実施例18.1・工程a（2.58 g、8.72ミリモル）および（2S, 5S）-1-tert-ブトキシカルボニル-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸（2.00 g、8.72ミリモル）のアセトニトリル（50 mL）中溶液に、DIEA（2.285 mL、13.08ミリモル）を添加し、該混合物を室温で64時間攪拌した。溶媒を減圧中で除去し、残渣をEtOAc（40 mL）と水（30 mL）の間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧中で蒸発させて実施例18.1・工程b（3.8 g）を黄色固形物として得た。¹H NMR（CDCl₃、400 MHz）：7.87（m, 1H）、7.44（m, 2H）、5.42–5.09（m, 2H）、4.53–4.40（m, 1H）、4.10–3.95（m, 1H）、2.31（m, 2H）、2.09（m, 1H）、1.75（m, 1H）、1.49–1.46（2つの一重項、9H）、1.33（m, 3H）；LC/MS：[M+Na]⁺の分析、C₁₉H₂₄BrNNaO₅として、計算値：466.06；測定値：466.03

【0426】

【化151】

実施例QC-18.1・工程c



【0427】

実施例18.1・工程b（3.8 g、8.6ミリモル）のキシレン（40 mL）中溶液を含有する圧力管に、酢酸アンモニウム（6.59 g、86ミリモル）を添加し、該反応容器に栓をし、140℃で6時間加熱した。揮発性成分を減圧中で蒸発させ、残渣をDCM（80 mL）と水（50 mL）の間に分配した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を減圧中で除去して紅色油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー（0–40% EtOAc／ヘキサン）に付して精製し、実施例18.1・工程c（2.3 g）を褐色固形物として得た。¹H NMR（DMSO-d₆、δ = 2.5 ppm、400 MHz）：7.98（app. t, J = 8.4 Hz, 1H）、7.65（dd, J = 11, 1.9 Hz, 1H）、7.45（dd, J = 8.3, 2, 1H）、

40

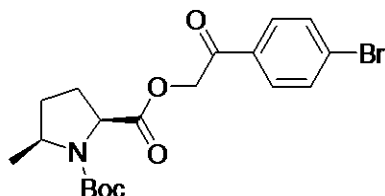
50

7.36 (m, 1H)、4.85 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)、2.15–2.07 (m, 3H)、1.73 (m, 1H)、1.40–1.17 (m, 12H) ;
 LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{19}H_{23}^{79}BrFN_3NaO_2$ として、計算値: 446.09; 測定値: 446.00

【0428】

【化152】

実施例QC-18.1・工程d



10

【0429】

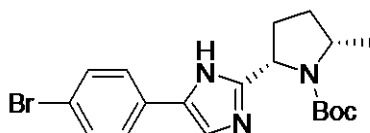
2-ブromo-1-(4-ブromoフェニル)エタノン (2.425 g、8.72ミリモル) および (2S, 5S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-methylpyrrolidine-2-carboxylic acid (2 g、8.72ミリモル) のアセトニトリル (50 mL) 中溶液に、DIEA (1.524 mL、8.72ミリモル) を加え、該混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧中で除去し、残渣をEtOAc (40 mL) と水 (30 mL) の間で分配した。有機相を飽和NaHCO₃ および食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。揮発性成分を減圧中で除去し、実施例18.1・工程d (1.74 g) を淡黄色の固形物として得、それをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.95–7.90 (m, 2H)、7.81 (m, 1H)、7.79 (m, 1H)、5.63–5.44 (m, 2H)、4.36 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、2.27 (m, 1H)、2.09 (m, 2H)、1.63 (m, 1H)、1.41–1.37 (2つの一重項, 9H)、1.19 (m, 3H); LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{19}H_{24}BrNNaO_5$ として、計算値: 448.07; 測定値: 448.06

20

【0430】

【化153】

実施例QC-18.1・工程e



【0431】

実施例18.1・工程d (3.4 g、8.0ミリモル) のキシレン (40 mL) 中溶液を含有する圧力管に、酢酸アンモニウム (6.15 g、80ミリモル) を添加し、その混合物を140℃で6時間加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣をDCM (60 mL) と飽和NaHCO₃ (30 mL) の間に注意して分配させ、有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧中で除去し、赤色固体を得、それをフラッシュクロマトグラフィー (5–50% EtOAc/ヘキサン) に付して精製し、実施例18.1・工程e (2.65 g) を明褐色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 7.73–7.71 (m, 2H)、7.59–7.50 (m, 3H)、4.80 (m, 1H)、3.89 (m, 1H)、2.10 (m, 3H)、1.71 (m, 1H)、1.40–1.17 (m, 12H); LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{19}H_{24}BrN_3NaO_2$ として、計算値: 428.09; 測定値: 428.07

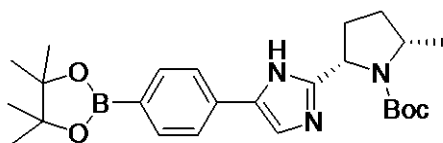
40

50

【0432】

【化154】

実施例QC-18. 1・工程 f



【0433】

10

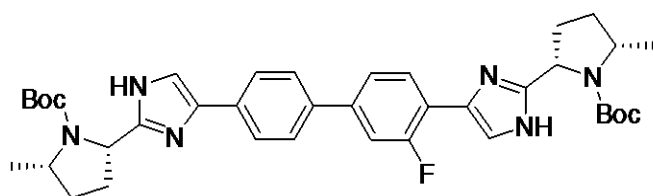
実施例18.1・工程e (2.64 g、6.50ミリモル) および4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (3.30 g、13.0ミリモル) のジオキサン(40 mL) 中溶液に、酢酸カリウム(1.594 g、16.24ミリモル) を添加した。該混合物に窒素を10分間通気することで脱気し、Pd(Ph₃P)₄ (0.375 g、0.325ミリモル) を加え、脱気をさらに15分間続けた。次に反応容器に栓をし、80℃で16時間加熱した。揮発性成分を減圧中で蒸発させ、残渣をDCM(100 mL) と半飽和NaHCO₃ (50 mL) の間に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧中で蒸発させ、粗赤色油状物を得、それをフラッシュクロマトグラフィー(10-90% EtOAc/ヘキサン) に付して精製した。実施例18.1・工程f (2.7 g) を黄色泡沫体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆、δ = 2.5 ppm、400 MHz) : 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.64-7.53 (m, 3H)、4.80 (m, 1H)、3.88 (m, 1H)、2.09 (m, 3H)、1.73 (m, 1H)、1.43-1.08 (m, 24H) ; LC/MS : [M+H]⁺ の分析、C₂₅H₃₇BrBN₃O₄ として、計算値 : 454.29 ; 測定値 : 454.23

20

【0434】

【化155】

実施例QC-18. 1・工程 g



30

【0435】

実施例18.1・工程f (2.70 g、5.96ミリモル) および実施例4・工程c (2.30 g、5.42ミリモル) のDME (70 mL) 中溶液を含有する圧力管に、水(17.50 mL) および炭酸水素ナトリウム(2.27 g、27.1ミリモル) を添加した。該混合物に窒素を15分間通気することで脱気し、Pd(Ph₃P)₄ (0.313 g、0.271ミリモル) を添加し、さらに15分間脱気を続けた。該反応容器に栓をし、80℃で15時間加熱した。溶媒を減圧中で除去し、残渣をDCM(100 mL) と水(50 mL) の間に分配した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、揮発性成分を減圧中で除去し、得られた粗赤色固形物をフラッシュクロマトグラフィー(30-100% EtOAc/ヘキサン) に付して精製した。実施例18.1・工程g (1.95 g) を黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆、δ = 2.5 ppm、400 MHz) : 8.10 (m, 1H)、7.87-7.71 (m, 4H)、7.61-7.55 (m, 3H)、7.37 (m, 1H)、4.85 (m, 2H)、3.91 (m, 2H)、2.11 (m, 6H)、1.76 (m, 2H)、1.42-1.08 (m, 24H) ; LC/MS : [M+H]⁺ の分析、C₃₅H₄₈FN₆O₄ として、計算値 : 671.37 ; 測定値 : 671.35

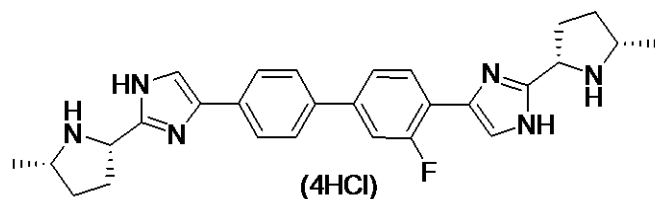
40

50

【0436】

【化156】

実施例QC-18. 1・工程h



10

【0437】

実施例18.1・工程g (1.95 g、2.91ミリモル) のジオキサン (10 mL) 中懸濁液に、ジオキサン中4N HCl (9.72 mL、320ミリモル) を添加し、混合物を室温で6時間攪拌した。メタノール (1 mL) を加え、攪拌を1時間続けた。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣を減圧下で終夜乾燥させた。実施例18.1・工程hのHCl塩 (1.7 g) を黄色固形物として回収した。¹H NMR (DMSO-d₆、δ = 2.5 ppm、400 MHz) : 10.34 / 10.29 / 9.43 / 9.08 (4つのブロードなS、約4H)、8.16 (t, J = 8.3 Hz, 1H)、8.10 (br s, 1H)、8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、7.78 – 7.72 (m, 3H)、4.99 – 4.89 (m, 2H)、3.80 (m, 2H)、2.53 – 2.42 (m, 4H)、2.25 (m, 2H)、1.87 (m, 2H)、1.44 (d, J = 6.5、3H)、1.43 (d, J = 6.5、3H) ; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₂₈H₃₂FN₆として、計算値 : 471.27 ; 測定値 : 471.17

20

【0438】

実施例QC-18.1

HATU (37.0 mg、0.097ミリモル) を、Cap 5.2 (26.0 mg、0.107ミリモル) および実施例QC-18.1・工程f (30 mg、0.049ミリモル) のDMF (2 mL) およびDIEA (0.051 mL、0.294ミリモル) 中攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLC (Waters Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm 5 μ; MeOH/水/TFAバッファー) に付して精製し、実施例QC-17.1のTFA塩 (34 mg) をオフホワイトの固形物として得た。LC/MS (条件1) : R_t = 1.77分 ; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₅₀H₆₂FN₈O₈として、計算値 921.47 ; 測定値 921.11 ; HPLC (条件6) : R_t = 26.39 ; 均質性99% ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.13 – 7.98 (m, 1H)、7.95 – 7.84 (m, 5H)、7.82 (s, 1H)、7.75 – 7.67 (m, 2H)、5.24 – 5.12 (m, 2H)、4.82 – 4.76 (m, 2H)、4.28 – 4.17 (m, 2H)、3.87 – 3.75 (m, 2H)、3.72 – 3.61 (m, 6H)、3.42 (t, J = 11.6 Hz, 2H)、2.52 (d, J = 3.4 Hz, 2H)、2.44 – 2.23 (m, 4H)、2.18 – 2.08 (m, 2H)、2.03 – 1.94 (m, 2H)、1.82 (t, J = 12.2 Hz, 2H)、1.58 (d, J = 6.7 Hz, 6H)、1.47 (td, J = 12.1、8.2 Hz, 2H)、1.33 – 1.18 (m, 5H)、0.84 – 0.74 (m, 2H)、0.57 (br. s., 2H)、0.50 (br. s., 2H)、0.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H)

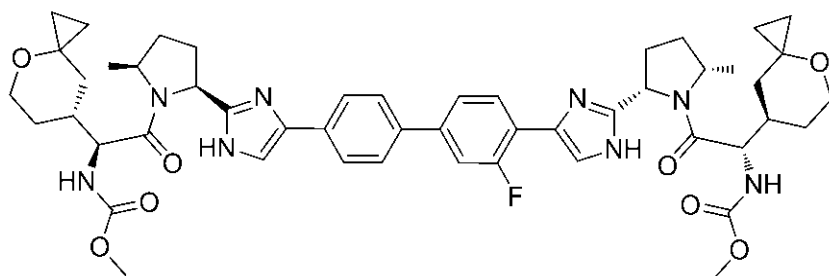
30

40

【0439】

【化 1 5 7】

実施例QC-18. 2



10

【0 4 4 0】

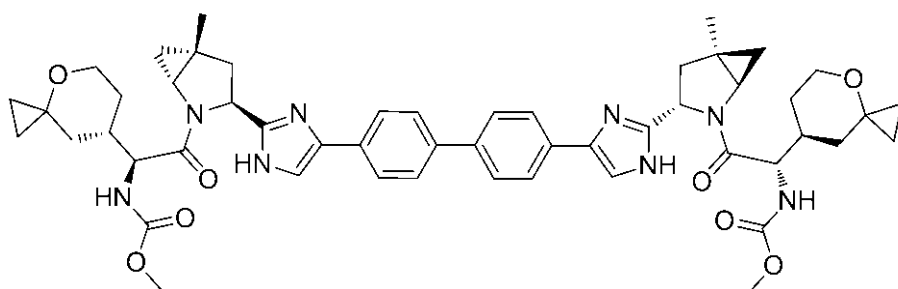
Cap 5.2の代わりにCap 5.1を用い、実施例QC-18.1について記載される操作と同じ操作を用いて、実施例QC-18.2のTFA塩を調製した。LC/MS (条件1) : $R_t = 1.75$ 分; LC/MS : $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{62}FN_8O_8$ として、計算値 921.47; 測定値 921.25; HPLC (条件6) : $R_t = 26.02$ 分; 均質性 98%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H)、7.92–7.80 (m, 6H)、7.79–7.64 (m, 4H)、5.26–5.12 (m, 2H)、4.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)、3.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H)、3.73–3.64 (m, 7H)、3.48 (t, $J = 11.8$ Hz, 3H)、2.56–2.48 (m, 2H)、2.45–2.23 (m, 5H)、2.18–2.09 (m, 2H)、2.04–1.94 (m, 3H)、1.94–1.74 (m, 5H)、1.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)、1.47–1.35 (m, 3H)、1.29 (br. s., 4H)、1.03–0.84 (m, 3H)、0.81–0.70 (m, 3H)、0.63 (t, $J = 13.6$ Hz, 3H)、0.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H)、0.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H)、0.24–0.08 (m, 2H)

20

【0 4 4 1】

【化 1 5 8】

実施例QC-19



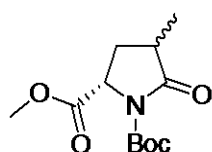
30

【0 4 4 2】

【化 1 5 9】

実施例QC-19・工程 a

40



【0 4 4 3】

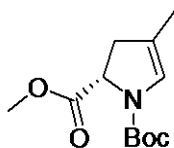
上記のエステルを、Tetrahedron Letters, 2003, 3203-3205に記載の操作に従って、(S)-1-tert-butyl-2-methyl-5-oxopiperidin-1-yl methyl esterからジアステレオマー混合物として調製した。

50

【0444】

【化160】

実施例QC-19・工程b



【0445】

10

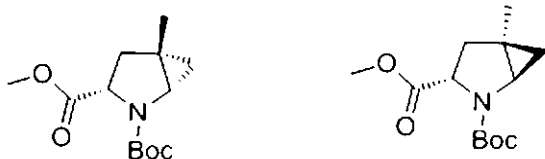
実施例QC-19・工程a (4.75 g、18.5ミリモル) の冷却した (-50°C) トルエン (45 mL) 溶液に、スーパーハイドライド (Superhydride) (19.20 mL、1 M / THF、19.20ミリモル) を10分かけて滴下して加えた。ヒューニッヒ塩基 (13.6 mL、78ミリモル) を加え、10分間攪拌し、DMA P (0.122 g、0.997ミリモル) を固体として加え、15分間攪拌し、トリフルオロ無水酢酸 (2.98 mL、21.1ミリモル) を15分かけて滴下して加え、冷却浴を取り外し、それを室温にまで加温させながら、攪拌を4時間続けた。反応混合物を水 (50 mL)、飽和 NaCl (30 mL) で洗浄し、有機相を減圧中で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (8-60% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、実施例QC-19・工程bを黄色の油状物 (2.85 g) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : 6.36 (s, 0.5H)、6.25 (s, 0.5H)、4.70-4.57 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、2.96 (m, 1H)、2.54 (m, 1H)、1.70 (s, 3H)、1.50 (s, 4.5H)、1.44 (s, 4.5H)

20

【0446】

【化161】

実施例QC-19・工程c



30

実施例QC-19・工程c. 1 実施例QC-19・工程c. 2

【0447】

ジエチル亜鉛 (トルエン中 1.1 M、59.1 mL、65.0ミリモル) を実施例QC-19・工程b (5.23 g、21.7ミリモル) の冷却 (-23°C) したトルエン (60 mL) 溶液に20分かけて滴下して加え、10分間攪拌した。クロロヨードメタン (9.44 mL、130ミリモル) を10分かけて滴下して加え、該反応混合物を -21°C で16時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 (60 mL) を該反応混合物に添加し、冷却浴を取り外し、該混合物を10分間攪拌した。次にそれを濾過し、濾過ケーキをトルエン (50 mL) で洗浄した。濾液を分配させ、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2-10% EtOAc / ヘキサン) に付して精製し、実施例QC-19・工程c. 1 (第1溶出物; 無色油状物; 2.88 g) および実施例QC-19・工程c. 2 (第2溶出物; 無色油状物; 1.01 g) を得た。NOE実験に基づいて相対的な立体化学帰属を行った。

40

実施例QC-19・工程c. 1 : ^1H NMR (CDCl_3 、400 MHz) : 4.65-4.52 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.28-3.17 (m, 1H)、2.44-2.32 (m, 1H)、2.16-2.10 (m, 1H)、1.51-1.42 (2つの s、9H)、1.24 (s, 3H)、1.07 (m, 1H)、0.69-0.60 (m, 1H)

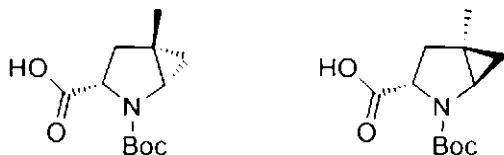
50

；
 実施例QC-19・工程c.2：¹H NMR (CDCl₃、400MHz)：4.0 (m, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.32-3.16 (m, 1H)、2.43 (m, 1H)、2.01 (m, 1H)、1.44 (s, 9H)、1.35 (s, 3H)、0.76-0.66 (m, 2H)

【0448】

【化162】

実施例QC-19・工程d



10

実施例QC-19・工程d.1 実施例QC-19・工程d.2

【0449】

実施例QC-19・工程c.1 (2.88 g、11.3ミリモル)のエタノール (20 mL) 中溶液に、LiOH (0.324 g、13.5ミリモル)の水 (10.00 mL) 中溶液を加え、該反応混合物を室温で6時間攪拌した。大部分の揮発性成分を減圧中で除去し、残渣を水 (20 mL) とエーテル (20 mL) の間に分配した。水層を氷水浴中でチルドし、1N HClを用いてpH範囲が2の酸性とし、EtOAc (30 mL、4x) で抽出した。有機相を合わせてNa₂SO₄で乾燥し、減圧中で蒸発させて実施例QC-19・工程d.1を粘性固体 (2.55 g) として得た。¹H NMR (CDCl₃、400 MHz)：4.64 (m, 1H)、3.25 (app t s, 1H)、2.70-2.40 (m, 1H)、2.14 (m, 1H)、1.54-1.44 (m, 9H)、1.27 (s, 3H)、1.10-0.80 (m, 1H)、0.67 (m, 1H)；

20

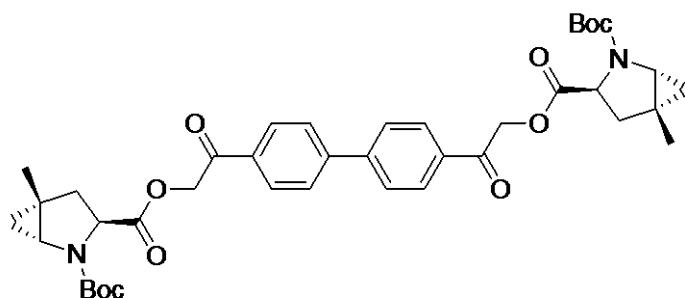
実施例QC-19・工程d.2は実施例QC-19・工程c.2より同様にして調製した。¹H NMR (CDCl₃、400MHz)：4.13 (app br s, 1H)、3.06 (app br s, 1H)、2.55/2.41 (重なっているapp br s, 2H)、1.51 (s, 9H)、1.27 (s, 3H)、0.76 (app t, J=5.6 Hz, 1H)、0.60 (app br s, 1H)

30

【0450】

【化163】

実施例QC-19・工程e



40

【0451】

実施例QC-19・工程d.2 (1.09 g、4.52ミリモル) および1, 1'- (ビフェニル-4, 4'-ジイル) ビス (2-ブプロモエタノン) (0.869 g、2.19ミリモル) のアセトニトリル (40 mL) 中懸濁液に、DIEA (0.789 mL、4.52ミリモル) を加え、該混合物を室温で4時間攪拌した。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣をEtOAc (70 mL) および水 (50 mL) の間に分配した。有機層を飽和NaHCO₃ (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で蒸発させ、減圧下で乾燥

50

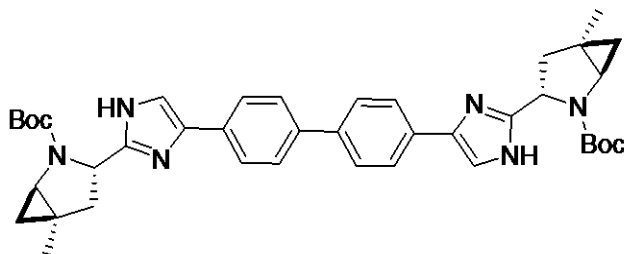
さっせ、実施例QC-19・工程e (1.54 g) を白色泡沫体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 4H)、7.99 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、5.70–5.54 (m, 4H)、4.17 (m, 2H)、3.13–3.11 (m, 2H)、2.58–2.46 (m, 2H)、2.19 (m, 2H)、1.42–1.37 (2つのs, 18H)、1.24 (s, 6H)、0.76–0.70 (m, 4H) ; LC/MS : [M+Na]⁺の分析、C₄₀H₄₈N₂NaO₁₀として、計算値 : 739.32 ; 測定値 : 739.52

【0452】

【化164】

実施例QC-19・工程f

10



【0453】

実施例QC-19・工程e (1.54 g、2.15ミリモル) のキシレン (40 mL) 中溶液を含有する圧力管に、酢酸アンモニウム (1.656 g、21.48ミリモル) を加え、該容器に栓をし、140℃で5時間加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、分配を終える時点で水相が中性または塩基性であるように、十分なNaHCO₃飽和溶液を添加しながら、残渣をDCM (50 mL) と水 (50 mL) の間に注意して分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧中で蒸発させ、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (10–100% EtOAc/ヘキサン) に付して精製し、実施例QC-19・工程f (0.65 g) を褐色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : 7.84–7.65 (m, 8H)、7.55–7.54 (m, 1.7H)、7.32–7.30 (m, 0.3H)、4.60 (m, 2H)、3.20 (m, 2H)、2.48–2.43 (m, 2H)、2.12 (m, 2H)、1.45–1.07 (m, 24H)、0.77 (m, 2H)、0.69 (m, 2H) ; LC/MS : [M+H]⁺の分析、C₄₀H₄₉N₆O₄として、計算値 : 677.38 ; 測定値 : 677.45

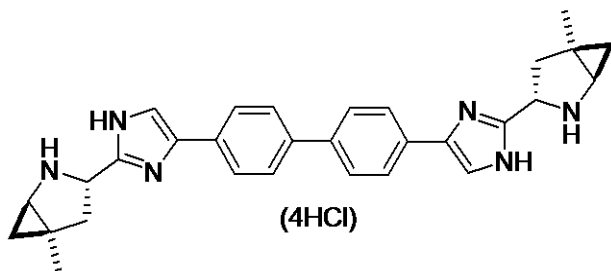
20

30

【0454】

【化165】

実施例QC-19・工程g



40

【0455】

実施例QC-19・工程f (0.65 g、0.960ミリモル) のジオキサン (5 mL) 中溶液に、ジオキサン中4N HCl (5.84 mL、192ミリモル) を添加し、該混合物を室温で6時間攪拌した。揮発性成分を減圧中で除去し、減圧下で終夜乾燥させ、実施例QC-19・工程gのHCl塩 (0.6 g) を褐色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz) : 10.5–10 (br s, 約3.2H)、7.99 (br s, 2H)、7.95 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、7.85

50

(d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H)、4.76 (m, 2H)、3.18 (m, 2H)、2.61–2.46 (m, 4H; 溶媒シグナルと重なっている)、1.35 (s, 6H)、1.30 (m, 2H)、0.82 (app br t, $J = 7.1$, 2H); LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{30}H_{33}N_6$ として、計算値: 477.28; 測定値: 477.22

【0456】

実施例QC-19

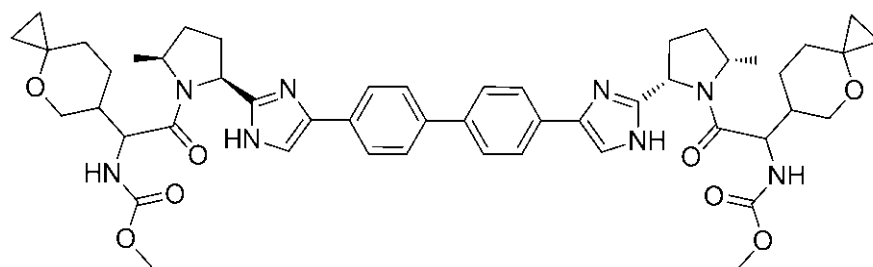
HATU (37.0 mg、0.097 ミリモル) を、Cap 5.2 (23.5 mg、0.096 ミリモル) および実施例QC-19・工程 g (30 mg、0.048 ミリモル) のDMF (2 mL) およびIDEA (0.051 mL、0.294 ミリモル) 中攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をMeOHで希釈し、濾過し、プレパラティブHPLC (Waters Sunfire C18 OBD 30 x 100 mm 5 μ ; MeOH/水/TFAバッファー) に付して精製し、実施例QC-191のTFA塩 (31 mg) をオフホワイトの固形物として得た。

LC/MS (条件1): $R_t = 1.72$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{52}H_{63}N_8O_8$ として、計算値 927.48; 測定値 927.05; HPLC (条件6): $R_t = 26.32$; 均質性 100%; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 7.96–7.74 (m, 10H)、5.02 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)、4.56 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H)、3.82 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 2H)、3.66 (s, 5H)、3.60 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 2H)、3.54–3.44 (m, 2H)、2.77 (dd, $J = 13.3$, 9.3 Hz, 2H)、2.32–2.15 (m, 4H)、1.88 (t, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 2H)、1.53 (br. s., 4H)、1.41 (s, 6H)、1.11 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2H)、1.00 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H)、0.95 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2H)、0.76 (dt, $J = 10.8$, 5.5 Hz, 2H)、0.64–0.58 (m, 2H)、0.52–0.45 (m, 2H)、0.42–0.32 (m, 2H)

【0457】

【化166】

実施例1.1および1.2



【0458】

実施例QC-8.1について記載される操作に従って、実施例1.1のTFA塩をCap 8.2から調製した。LC (条件1): $R_t = 1.15$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.48; 測定値: 903.50; HRMS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値: 903.4763; 測定値: 903.4755; ^1H NMR (500 MHz、 $DMSO-d_6$) δ 7.89 (br. s., 8H)、7.73 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H)、5.02 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H)、4.71–4.61 (m, 2H)、4.11 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H)、3.78–3.67 (m, 3H)、3.55 (s, 6H)、3.24 (t, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 2H)、2.36 (br. s., 2H)、2.30–2.06 (m, 4H)、1.98 (d, $J = 9.8 \text{ Hz}$, 2H)、1.89–1.72 (m, 3H)、1.49 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 6H)、1.23 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H)、1.09 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 2H)、0.68 (dt, $J = 10.6$, 5.2 Hz, 2H)、0.56–0.40 (m, 4H)、0.36–0.27 (m, 2H)

【0459】

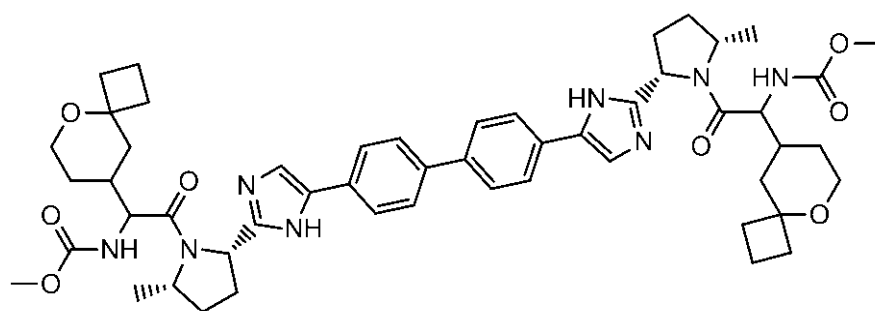
実施例QC-8.1について記載される操作に従って、実施例1.2のTFA塩をCap 8.1を用いて調製した。LC（条件1）： $R_t = 1.19$ 分；LC/MS： $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{63}N_8O_8$ として、計算値：903.48；測定値：903.50； ^1H NMR（500MHz、DMSO- d_6 ） δ 8.02–7.87（m, 8H）、7.71（d, $J = 8.5$ Hz, 2H）、5.09–4.97（m, 2H）、4.62（t, $J = 6.7$ Hz, 2H）、4.30（t, $J = 9.0$ Hz, 2H）、3.56（s, 6H）、3.38（d, $J = 8.9$ Hz, 2H）、3.17（dd, $J = 10.8$ 、8.1 Hz, 2H）、2.36（br. s., 2H）、2.29–2.08（m, 4H）、1.99（d, $J = 3.4$ Hz, 2H）、1.86–1.75（m, 3H）、1.54（d, $J = 9.2$ Hz, 2H）、1.47（d, $J = 6.7$ Hz, 6H）、1.42（br. s., 2H）、1.26（d, $J = 6.1$ Hz, 1H）、0.68–0.59（m, 2H）、0.57–0.48（m, 2H）、0.45–0.31（m, 4H）

10

【0460】

【化167】

実施例2. 1～2. 4



20

【0461】

HATU（24.38mg、0.064ミリモル）を、4, 4'-ビス（2-（（2S, 5S）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-1, 1'-ビフェニル・4HCl（18.3mg、0.031ミリモル）およびCap 9.1（16.5mg、0.064ミリモル）のDMF（0.8mL）およびDIEA（0.037mL、0.21ミリモル）中攪拌溶液に添加した。反応物を窒素でフラッシュし、栓をし、次に室温で2時間攪拌した。反応物を窒素流下で一部濃縮し、次にプレパラティブHPLC（ACN/水+TFAバッファー）に付して精製し、実施例2.1のTFA塩をオフホワイトの固形物（23.1mg）として得た。

30

LC-MS 保持時間 2.205分； $1/2m/z$ 466.55（ MH^+ ）。

LCデータは、Phenomenex-Luna 3μ C18 2.0x50mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いて220nmの検出器の波長で記録した。

溶出条件は、0.8mL/分の流速、100%溶媒A/0%溶媒Bから0%溶媒A/100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間（ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であった）を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。

40

【0462】

特記されない限り、実施例2.1に記載される操作と同様の方法にて、実施例2.2～2.4のTFA塩を調製し、特徴付けた。

【表 5】

実施例番号	出発物質の酸	保持時間	$\frac{1}{2} m/z (MH^+)$
実施例2.2	Cap 9.2	2.183	466.55
実施例2.3	Cap 9.3	1.145*	466.55
実施例2.4	Cap 9.4	1.183*	466.55

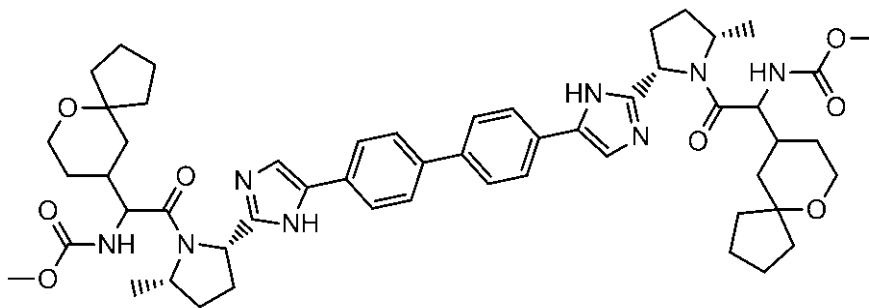
10

* グラジエント時間 = 2 分、滞留時間 = 1 分、および分析時間 = 3 分

【0463】

【化168】

実施例3. 1~3. 4



20

【0464】

HATU (22.8 mg、0.060 ミリモル) を、4, 4'-ビス (2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル・4HCl (17.1 mg、0.029 ミリモル) および Cap 10.1 (16.3 mg、0.060 ミリモル) の DMF (0.8 mL) および DIEA (0.035 mL、0.200 ミリモル) 中の清澄な攪拌溶液に添加した。反応物を窒素でフラッシュし、栓をし、次に室温で 2 時間攪拌した。反応物を窒素流下で一部濃縮し、次にプレパラティブ HPLC (ACN/水+TFA バッファー) に付して精製し、実施例 3.1 の TFA 塩 (23.4 mg) を白色固形物として得た。LC-MS 保持時間 2.425 分; $1/2 m/z$ 480.55 (MH^+)。LC データは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mm カラムを装着した島津製 LC-10AS 液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-VIS 検出器を用いて 220 nm の検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100% 溶媒 A/0% 溶媒 B から 0% 溶媒 A/100% 溶媒 B へのグラジエント、4 分間のグラジエント時間、1 分間の滞留時間、および 5 分間の分析時間 (ここで、溶媒 A は 10% アセトニトリル/90% H_2O /0.1% トリフルオロ酢酸であり、溶媒 B は 10% H_2O /90% アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸であった) を利用した。MS データは電子噴射モードでの LC 用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。 ^1H NMR (400 MHz、MeOH- d_4) δ 7.96-7.83 (m, 10H)、5.32 (t, J = 8.4 Hz, 2H)、4.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H)、4.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、3.81-3.53 (m, 10H)、2.70-2.59 (m, 2H)、2.42-2.21 (m, 4H)、2.12-1.91 (m, 6H)、1.81-1.42 (m, 28H)

30

40

【0465】

特記されない限り、実施例 10.1 に記載される操作と同様の方法にて、実施例 3.2~3.4 の TFA 塩を調製し、特徴付けた。

【表 6】

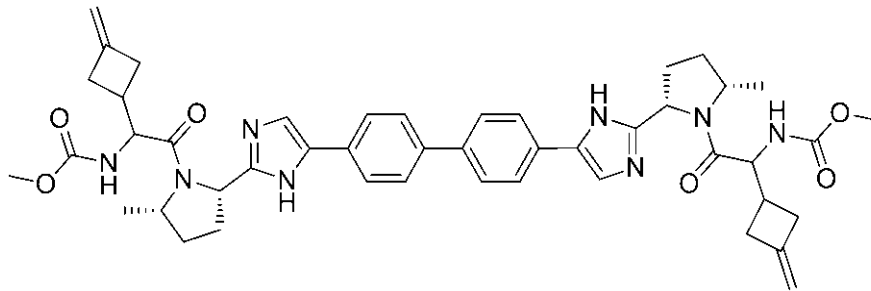
実施例番号	出発物質の酸	保持時間	$\frac{1}{2} m/z (MH^+)$
実施例3.2	Cap 10, 工程 d.2	1.332*	480.5
実施例3.3	Cap 10, 工程 d.3	2.126	480.6
実施例3.4	Cap 10, 工程 d.4	2.273	480.6

* グラジエント時間 = 2 分、滞留時間 = 1 分、および分析時間 = 3 分

【0466】

【化169】

実施例4. 1および4. 2（2種の対称ジアステレオマー）



【0467】

4, 4'-ビス（2-（（2S, 5S）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-1, 1'-ビフェニル・テトラ塩酸塩（0.134 g、0.224ミリモル）、Cap-12（0.1034 g、0.519ミリモル）およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.313 mL、1.791ミリモル）のDMF（1.5 mL）中溶液に、HATU（0.179 g、0.470ミリモル）を添加した。反応液を約25℃で3.5時間攪拌した。反応物をMeOH（3.5 mL）で希釈し、生成物をプレパラティブHPLC（インジェクション容量：2000 μL；グラジエント時間：15分；出発% B：30、最終% B：100；流速：30 mL/分；停止時間：15分；溶媒A：10% MeOH-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B：90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA；カラム：XTERRA 30 x 100 mm S5；UVによるコレクト：220 nm）に付して精製し、ジアステレオマーの混合物を得た。そのジアステレオマーの混合物をプレパラティブHPLC（インジェクション容量：2000 μL；グラジエント時間：30分；出発% B：10、最終% B：50；流速：30 mL/分；停止時間：30分；溶媒A：10% アセトニトリル-90% H₂O-0.1% TFA、溶媒B：90% アセトニトリル-10% H₂O-0.1% TFA；カラム：Waters-SunFire 30 x 100 mm S5；UVによるコレクト：220 nm）でさらに分離し、2種の対称性ジアステレオマーを単離した：

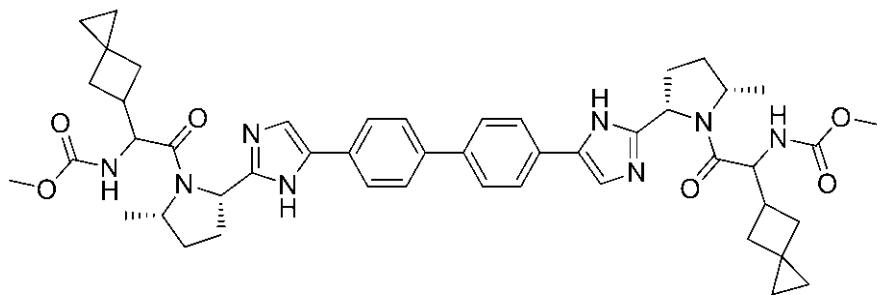
実施例4.1（先の溶出物）（35.5 mg）（オフホワイトの泡沫体として）；LC（条件1）：R_t = 13.696分；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₄₆H₅₅N₈O₆として、計算値 815.42；測定値 815.49；

実施例4.2（後の溶出物）（38.3 mg）（オフホワイトの泡沫体として）；LC（条件1）：R_t = 14.492分；LC/MS：[M+H]⁺の分析、C₄₆H₅₅N₈O₆として、計算値 815.42；測定値 815.49

【0468】

【化170】

実施例5. 1および5. 2 (2種の対称ジアステレオマー)



10

【0469】

実施例4.1および4.2について記載される操作に従って、4, 4'-ビス(2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル・テトラ塩酸塩およびCap-11から、実施例5.1および5.2を調製した。

実施例5.1 (先の溶出物) (56.4 mg) (淡黄色泡沫体として) : LC (条件1) : $R_t = 15.124$ 分 ; LC/MS : $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{59}N_8O_6$ として、計算値 843.46 ; 測定値 843.40 ; および

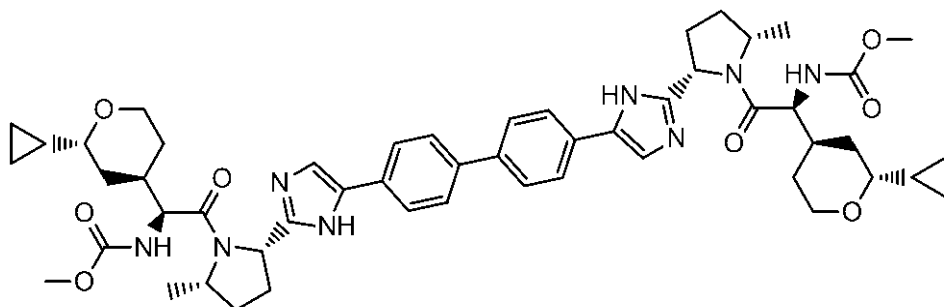
実施例5.2 (後の溶出物) (50.7 mg) (白色泡沫体として) : LC (条件1) : $R_t = 16.559$ 分 ; LC/MS : $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{59}N_8O_6$ として、計算値 843.46 ; 測定値 843.40

20

【0470】

【化171】

実施例6



30

【0471】

HATU (173 mg、0.455ミリモル) を、4, 4'-ビス(2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル・4HCl (109 mg、0.182ミリモル) およびCap13.1 (117 mg、0.455ミリモル) の、DMF (2.0 mL) およびDIEA (0.222 mL、1.27ミリモル) 中清澄な攪拌溶液に添加した。該反応物に窒素をフラッシュし、栓をし、次に室温で終夜攪拌した。該反応物を窒素流の下で一部濃縮し、次にプレパラティブHPLC (ACN/水+TFAバッファー) に付して精製し、実施例6のTFA塩 (135 mg) をオフホワイトの固形物として得た。LC-MS 保持時間 2.196 分 ; m/z 931.7 (MH^+)。LCデータは、Phenomenex-Luna 3 μ C18 2.0 x 50 mmカラムを装着した島津製LC-10AS液体クロマトグラフで、SPD-10AV UV-Vis 検出器を用いて220 nmの検出器の波長で記録した。溶出条件は、0.8 mL/分の流速、100%溶媒A/0%溶媒Bから0%溶媒A/100%溶媒Bへのグラジエント、4分間のグラジエント時間、1分間の滞留時間、および5分間の分析時間 (ここで、溶媒Aは10%アセトニトリル/90% H_2O /0.1%トリフルオロ酢酸であり、溶媒Bは10% H_2O /90%アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸であ

40

50

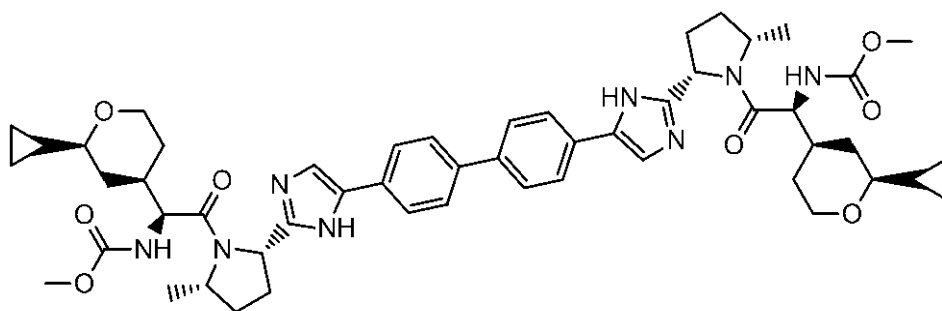
った)を利用した。MSデータは電子噴射モードでのLC用のマイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。 ^1H NMR (400 MHz、 MeOH-d_4) δ 7.96 (s, 2H)、7.88 (s, 8H)、5.20 (dd, $J=10.7$ 、7.2 Hz, 2H)、4.79 (t, $J=6.8$ Hz, 2H)、4.31–4.24 (m, 2H)、3.85–3.76 (m, 2H)、3.74–3.69 (m, 2H)、3.67 (s, 6H)、2.91–2.83 (m, 2H)、2.55 (dt, $J=12.8$ 、6.7 Hz, 2H)、2.47–2.23 (m, 6H)、2.00 (dd, $J=12.3$ 、5.8 Hz, 2H)、1.79 (d, $J=12.3$ Hz, 2H)、1.69–1.27 (m, 12H)、1.15 (dd, $J=8.3$ 、4.3 Hz, 2H)、0.47 (td, $J=8.5$ 、3.9 Hz, 2H)、0.34–0.21 (m, 4H)、–0.01––0.09 (m, 2H)

10

【0472】

【化172】

実施例7



20

【0473】

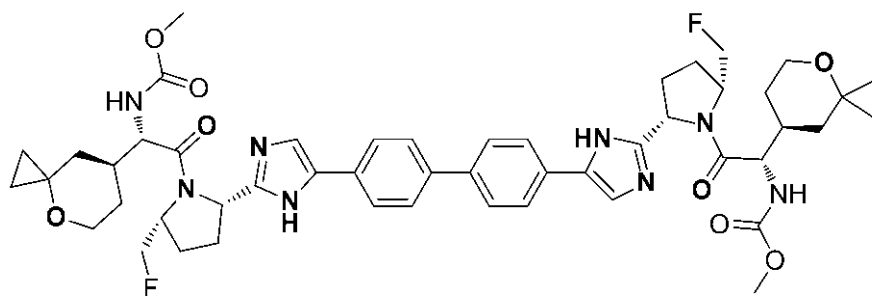
実施例6について記載の操作と同様の方法にて、実施例7のTFA塩をCap13.2より調製し、かつ特徴付けた。LC–MS 保持時間 2.208分; m/z 931.7 (MH^+)

【0474】

【化173】

実施例8

30

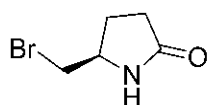


【0475】

【化174】

40

実施例8・工程a



【0476】

(R)–5–(ヒドロキシメチル)ピロリジン–2–オン (5 g、43.4ミリモル) およびトリフェニルホスフィン (17.09 g、65.1ミリモル) の、0℃での氷水浴におけるアセトニトリル (300 mL) 中懸濁液に、四臭化炭素 (21.60 g、65.1ミ

50

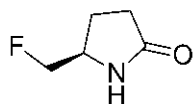
リモル) のアセトニトリル (80 mL) 中溶液を滴下して加えた。該懸濁液は1時間で徐々に清澄溶液へと変化し、該浴を取り外し、室温で23時間攪拌した。溶媒を減圧中で除去し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (30–100% EtOAc/ヘキサン、10–20% MeOH/EtOAc) に供し、実施例8・工程aを褐色油状物 (6.3 g) として得た。LC (条件II) : $R_t = 1.29$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 C_5H_9BrNO として、計算値: 179.99; 測定値: 178.11; ^1H NMR ($CDCl_3$ 、 $\delta = 7.26$ ppm、400 MHz) δ 6.09 (br. s., 1H)、4.07–3.92 (m, 1H)、3.46 (dd, $J = 10.3$ 、4.8 Hz, 1H)、3.36 (dd, $J = 10.3$ 、7.5 Hz, 1H)、2.55–2.30 (m, 3H)、1.99–1.81 (m, 1H)

10

【0477】

【化175】

実施例8・工程b



【0478】

実施例8・工程a (6.33 g、35.6ミリモル) およびフッ化銀 (I) (14.21 g、112ミリモル) の混合固体に、アセトニトリル (500 mL) を、反応フラスコをアルミニウムホイルで覆いながら、シリンジを通してゆっくりと添加した。反応混合物を室温で40時間攪拌した。それを珪藻土 (セライト (登録商標)) を通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (50–100% EtOAc/Hex, EtOAc、10–20% MeOH/EtOAc) に供し、実施例8・工程bを無色の油状物 (1.96 g) として得た。LC (条件II) : $R_t = 0.78$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 C_5H_9FNO として、計算値: 118.07; 測定値: 118.0; ^1H NMR ($CDCl_3$ 、 $\delta = 7.26$ ppm、400 MHz) δ 6.07 (br. s., 1H)、4.51 (dd, $J = 9.5$ 、3.5 Hz, 0.5H)、4.43–4.31 (m, 1H)、4.23 (dd, $J = 9.5$ 、7.3 Hz, 0.5H)、4.06–3.91 (m, 1H)、2.48–2.34 (m, 2H)、2.32–2.18 (m, 1H)、1.84 (m, 1H)

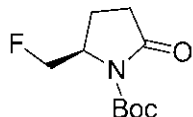
20

30

【0479】

【化176】

実施例8・工程c



40

【0480】

実施例8・工程b (2.61 g、22.28ミリモル) およびDMAP (0.109 g、0.891ミリモル) のDCM (110 mL) 中溶液に、氷水浴中、0℃で、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.11 g、23.40ミリモル) を10分間で3回に分けて添加した。該浴を取り外し、それを室温で20時間攪拌した。50%飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) を加え、10分間攪拌した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧中で蒸発させ、粗生成物を黄色油状物として得た。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0–80% EtOAc/ヘキサン) に付し、実施例8・工程cを無色の油状物 (3.87 g) として得た。LC (条件II) : $R_t = 2.64$ 分; LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{10}H_{16}FNNaO_3$ として、計算値: 240.10; 測定値: 2

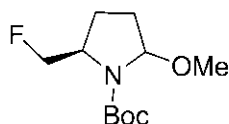
50

40.14; ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 500 MHz) δ 4.68 (ddd, $J = 48.2, 9.8, 3.5$ Hz, 1H), 4.50 (ddd, $J = 45.7, 9.8, 2.5$ Hz, 1H), 4.31 (ddm, $J = 27.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.69 (dtd, $J = 17.7, 9.8, 1.9$ Hz, 1H), 2.44 (ddq, $J = 17.7, 9.8, 1.1$ Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.51 (s, 9H)

【0481】

【化177】

実施例8・工程d



10

【0482】

実施例8・工程c (2.67 g、12.29ミリモル)のTHF (50 mL)中溶液に、ドライアイス-アセトン浴にて -78°C で、スーパーハイドライド (14.75 mL、14.75ミリモル)を滴下して加えた。反応混合物を -78°C で40分間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液 (15 mL)を加え、ドライアイス-アセトン浴を取り外し、温度を室温にまで上げた。50% H₂O₂ (20滴)を滴下して加え、それを20分間攪拌した。有機層を分離し、水層をエーテル (2 x 40 mL)で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧中で蒸発させて粗中間体 (2.34 g)を清澄な油状物として得た。この粗中間体をメタノール (30 mL)に溶かし、p-トルエンスルホン酸-水和物 (0.223 g、1.174ミリモル)を添加し、それを室温で16時間攪拌した。NaHCO₃飽和水溶液 (5 mL)を加え、エーテル (3 x 35 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で蒸発させて清澄な油状物を粗生成物として得た。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-40% EtOAc/ヘキサン)に供し、実施例8・工程dを無色の油状物 (1.97 g)として得た。LC (条件II): $R_t = 3.43$ 分; LC/MS: $[\text{M} + \text{Na}]^+$ の分析、 $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{FNNaO}_3$ として、計算値: 256.13; 測定値: 256.19; ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz) δ 5.27-5.16 (m, 1H), 4.59-4.26 (m, 2H), 4.03 (br. s., 1H), 3.29 (br. s., 3H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.55-1.39 (m, 9H)

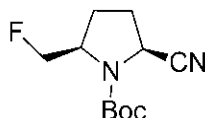
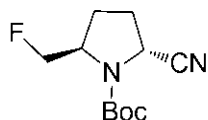
20

30

【0483】

【化178】

実施例8・工程e



40

【0484】

実施例8・工程d (1.97 g、8.44ミリモル)の、 -78°C のドライアイス-アセトン浴で冷却したDCM (50 mL)中溶液に、トリメチルシリルシアニド (1.698 mL、12.67ミリモル)を、つづいて三フッ化ホウ素エーテル複合体 (1.605 mL、12.67ミリモル)を添加した。それを1時間攪拌した。飽和NaHCO₃ (20 mL)を加え、該浴を取り外し、それを室温で2時間攪拌した。有機層を分離し、DCM (40 mL x 2)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-40%、40-55% EtOAc/ヘキサン)

50

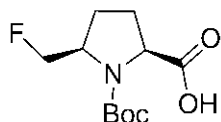
に供し、第1溶出物の実施例8・工程e.1（トランス；1.12g）を、第2溶出物の実施例8・工程e.2（シス；0.63g）を白色固形物として得た。LC（条件II）： $R_t = 3.04$ 分；LC/MS： $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{11}H_{17}FN_2NaO_2$ として、計算値：251.12；測定値：251.16； ^1H NMR（ $CDCl_3$ 、 $\delta = 7.26$ ppm、400 MHz）： δ 4.67–4.44（m, 3H）、4.12–4.06（m, 1H）、2.32（br s, 2H）、2.18（br s, 2H）、1.52（s, 9H）

【0485】

【化179】

実施例8・工程f

10



【0486】

8e-シス（0.51g、2.234ミリモル）のジオキサン（3mL）中溶液に、HCl（12M、3mL、99ミリモル）を添加した。それを80℃で8時間加熱した。溶媒を減圧中で蒸発させ、減圧下で16時間乾燥させ、粗中間体（0.55g）を黄色固形物として得た。この粗中間体（0.55g）をTHF（4mL）に溶かし、NaOH（2M、3.44mL、6.89ミリモル）および二炭酸ジ-tert-ブチル（0.719g、3.30ミリモル）を添加し、それを室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧中で蒸発させ、水（5mL）およびエーテル（5mL）を添加した。水層を分離し、氷水浴中、10% HClでpHを3の酸性とし、EtOAc（15mL、3x）で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧中で蒸発させて実施例8・工程fを黄色固形物（0.50g）として得た。 ^1H NMR（ $CDCl_3$ 、 $\delta = 7.26$ ppm、400 MHz）： δ 4.69–4.14（m, 4H）、2.29–2.07（m, 4H）、1.50–1.48（2つのs, 9H）

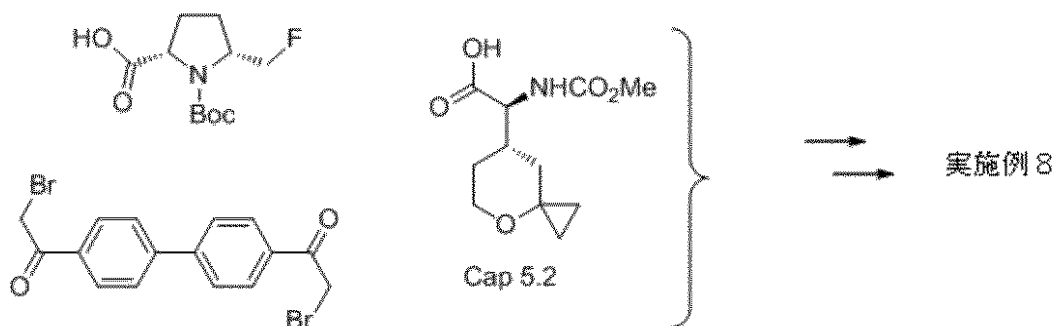
20

【0487】

【化180】

30

実施例8



40

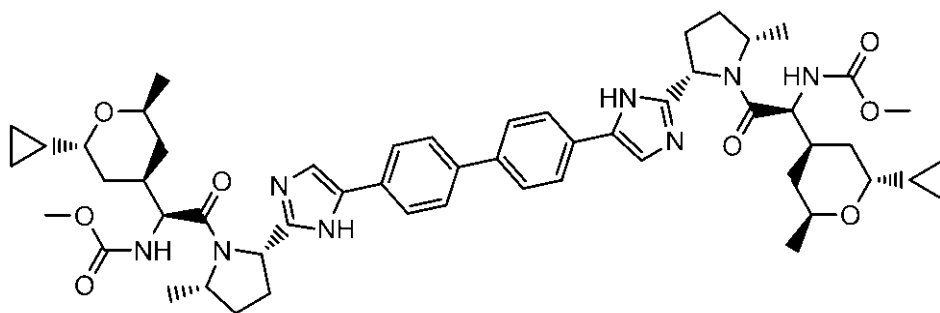
実施例QC17.1の合成について記載される操作に従って、指摘される、および他の適切な前駆体を用いることで、実施例8・工程fを実施例8に変化させた。LC/MS： $[M+H]^+$ の分析、 $C_{50}H_{61}F_2N_8O_8$ として、計算値：939.46；測定値：939.77； $R_t = 15.99$ 分〔以下のLC条件の下：出発%B=10；最終%B=98；グラジエント時間=35分；停止時間=35分；流速=0.35mL/分；波長=306nm；溶媒A=水+0.05% TFA；溶媒B=アセトニトリル+0.05% TFA；カラム=Waters Acquity BEH C18；1.7 μ m；150 x 2.1mm ID；（35℃で）〕

【0488】

50

【化 1 8 1】

実施例 9. 1



10

【0 4 8 9】

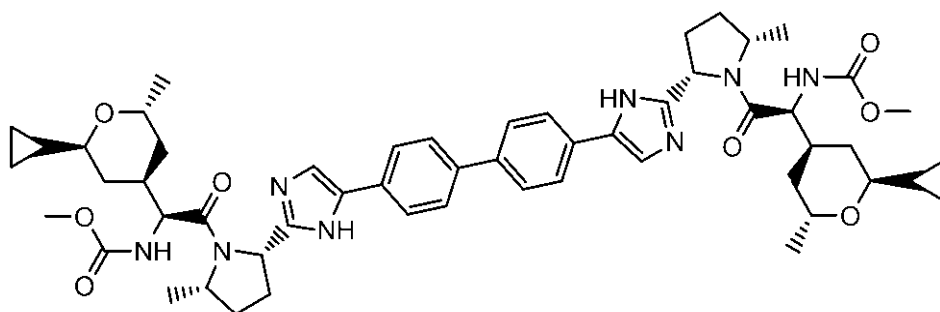
HATU (44.8 mg、0.118 ミリモル) を、4, 4'-ビス (2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニルの HCl 塩 (32 mg、0.054 ミリモル) および Cap 15.1 (32 mg、0.12 ミリモル) の DMF (0.5 mL) および DIEA (0.075 mL、0.43 ミリモル) 中溶液に添加し、該混合物を室温で 2 時間攪拌した。粗反応混合物を以下の条件を用いてプレパラティブ LC/MS に付して精製し、実施例 9.1 (24.1 mg) を得た：カラム：Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18、19 x 10 mm、5 μm 粒子；移動相 A：水 + 20 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル：水 (95 : 5) + 20 mM 酢酸アンモニウム；グラジエント：40 - 80 % B (20 分かける)、次に 100 % B で 5 分間保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心分離蒸発を介して乾燥させた。LC/MS 保持時間 2.99 分；m/z = 960 [M+H]⁺。カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：アセトニトリル：水 (5 : 95) + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル：水 (95 : 5) + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40 °C；グラジエント：0 % B で 0.5 分間保持、0 - 100 % B (4 分かける)、次に 100 % B で 0.5 分間保持；流速：1 mL / 分

20

【0 4 9 0】

【化 1 8 2】

実施例 9. 2



30

40

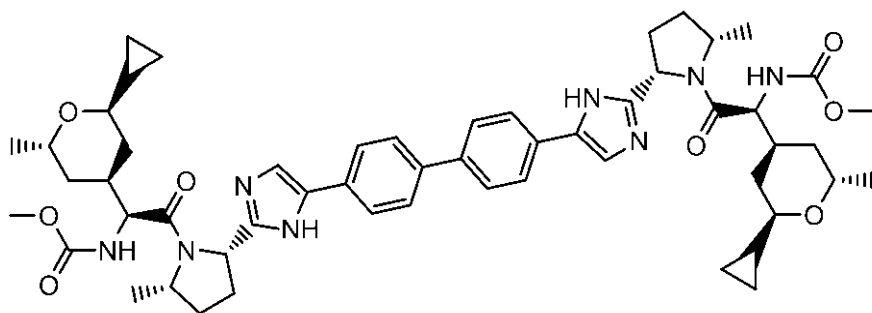
【0 4 9 1】

出発物質として Cap 15.2 (38 mg、0.14 ミリモル) を用い、上記されるように反応を行い、実施例 9.2 (20.8 mg) を得た。LC/MS 保持時間 2.99 分；m/z = 960 [M+H]⁺。カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：アセトニトリル：水 (5 : 95) + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル：水 (95 : 5) + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40 °C；グラジエント：0 % B で 0.5 分間保持、0 - 100 % B (4 分かける)、次に 100 % B で 0.5 分間保持；流速：1 mL / 分

【0 4 9 2】

【化 1 8 3】

実施例 9. 3



10

【0 4 9 3】

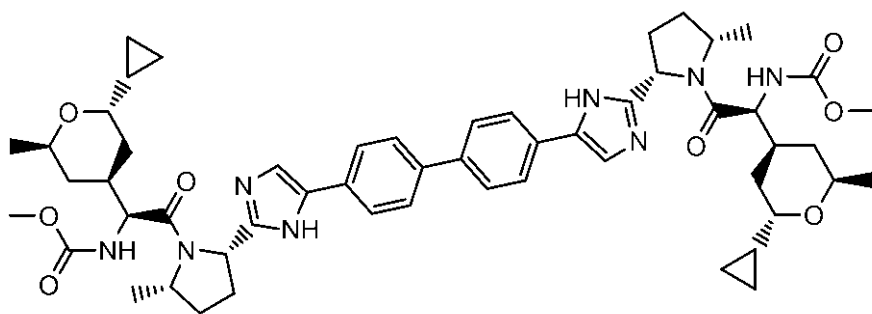
出発物質としてCap 15.3 (34 mg、0.13ミリモル)を用い、上記されるように反応を行い、実施例 9.3 (39.7 mg)を得た。LC/MS 保持時間 3.01分； $m/z = 960$ $[M+H]^+$ 。カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：アセトニトリル：水 (5：95) + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル：水 (95：5) + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40℃；グラジエント：0% Bで0.5分間保持、0-100% B (4分かける)、次に100% Bで0.5分間保持；流速：1 mL/分。¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.89-7.40 (m, 12 H)、5.38-4.92 (m, 2 H)、4.69-4.60 (m, 2 H)、4.25-3.91 (m, 6 H)、3.55 (s, 6 H)、2.84-2.65 (m, 2 H)、2.30-2.20 (m, 2 H)、2.19-1.96 (m, 4 H)、1.95-1.87 (m, 2 H)、1.84-1.52 (m, 4 H)、1.60-1.24 (m, 8 H)、1.22-1.03 (m, 4 H)、0.99-0.81 (m, 6 H)、0.79-0.65 (m, 2 H)、0.45-0.28 (m, 4 H)、0.20-0.04 (m, 4 H)

20

【0 4 9 4】

【化 1 8 4】

実施例 9. 4



30

【0 4 9 5】

出発物質としてCap 15.4 (34 mg、0.13ミリモル)を用い、上記されるように反応を行い、実施例 9.4 (25.5 mg)を得た。LC/MS 保持時間 3.03分； $m/z = 960$ $[M+H]^+$ 。カラム：Waters BEH C18、2.0 x 50 mm、1.7 μ m 粒子；移動相 A：アセトニトリル：水 (5：95) + 10 mM 酢酸アンモニウム；移動相 B：アセトニトリル：水 (95：5) + 10 mM 酢酸アンモニウム；温度：40℃；グラジエント：0% Bで0.5分間保持、0-100% B (4分かける)、次に100% Bで0.5分間保持；流速：1 mL/分。¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.10-7.64 (m, 12 H)、5.10-4.98 (m, 2 H)、4.69-4.54 (m, 2 H)、4.08-3.95 (m, 2 H)、3.79-3.69 (m, 2 H)、3.56 (s, 6 H)、2.97-2.72 (m, 4 H)、2.43-2.05 (m, 8 H)、1.90-1.79 (m, 2 H)、1.75-1.64 (m, 2 H)、1.49 (d, J

40

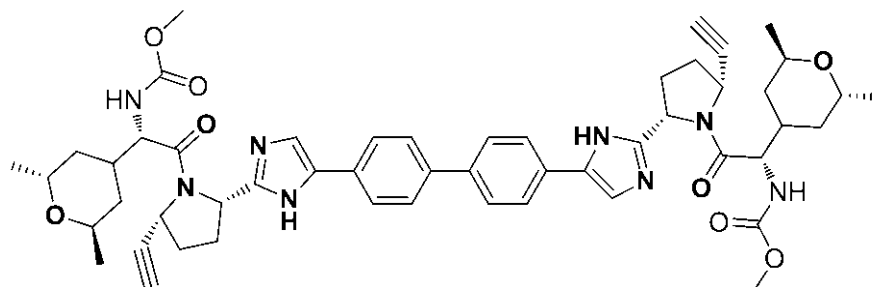
50

= 5.8 Hz, 6H)、1.33–1.14 (m, 6H)、1.09–0.81 (m, 8H)、0.54–0.36 (m, 4H)、0.24–0.66 (m, 2H)、0.66–0.02 (m, 2H)

【0496】

【化185】

実施例10

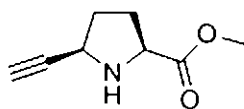


10

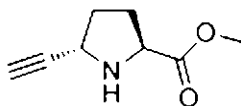
【0497】

【化186】

実施例10・工程a. 1–a. 2



工程 a. 1



工程 a. 2

20

【0498】

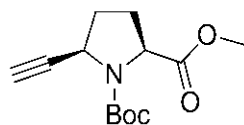
2つのエステルを、次の2つの参考文献：Madar, D.J.ら、J.Med.Chem., 2006, 49, 641 6; Biellmann, J.ら、J.Org.Chem., 1992, 57, 2060に記載の操作に従って、調製した。

【0499】

【化187】

30

実施例10・工程b



【0500】

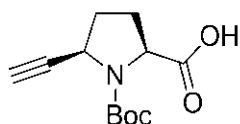
実施例10・工程a. 1 (3.05 g、19.9ミリモル) およびDMAP (0.122 g、0.996ミリモル) のDCM (150 mL) 中懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.21 g、23.89ミリモル) を加え、該反応混合物を室温で17時間攪拌した。溶媒を減圧中で蒸発させ、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0–60% EtOAc/Hex) に供し、実施例10・工程bを無色の油状物 (3.26 g) として得た。LC/MS: $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{13}H_{19}NNaO_4$ として、計算値: 276.12; 測定値: 276.02; ^1H NMR ($CDCl_3$, δ = 7.26 ppm, 400 MHz) δ 4.66–4.53 (2つのbr. s., 1H)、4.34–4.22 (m, 1H)、3.04 (s, 3H)、2.35–2.12 (m, 5H)、1.51–1.45 (2つのbr. s., 9H)

40

【0501】

【化188】

実施例10・工程c



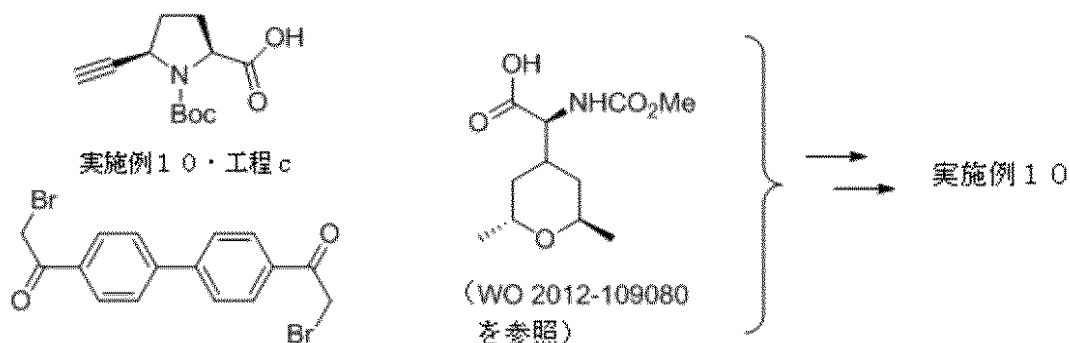
【0502】

実施例10・工程b (2.05 g、8.09ミリモル)のエタノール(20 mL)中溶液に、水酸化リチウム(0.233 g、9.71ミリモル)の水(10 mL)中溶液を添加し、それを室温で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させてエーテル(10 mL)および水(10 mL)を添加し、その水層に1 N HClを加えてそのpHを2に調整した。水相をEtOAc (3 x 20 mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧中で蒸発させて実施例10・工程c (1.65 g)を淡黄色の油状物として得た。LC/MS: [M+Na]⁺の分析、C₁₂H₁₇NNaO₄として、計算値: 262.11; 測定値: 262.02; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm, 400 MHz) δ 4.67–4.36 (m, 2H)、2.54–2.13 (m, 5H)、1.53 (br. s, 9H)

【0503】

【化189】

実施例10



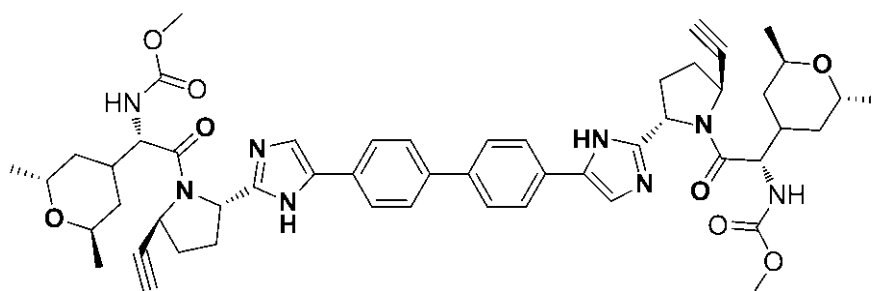
【0504】

実施例QC17.1の合成について記載される操作に従って、指摘される、および他の適切な前駆体を用いることで、実施例10・工程cを実施例10に変化させた。LC (条件8): R_t = 2.98分; LC/MS: [M+H]⁺の分析、C₅₂H₆₃N₈O₈として、計算値: 927.48; 測定値: 927.47

【0505】

【化190】

実施例10.1



【0506】

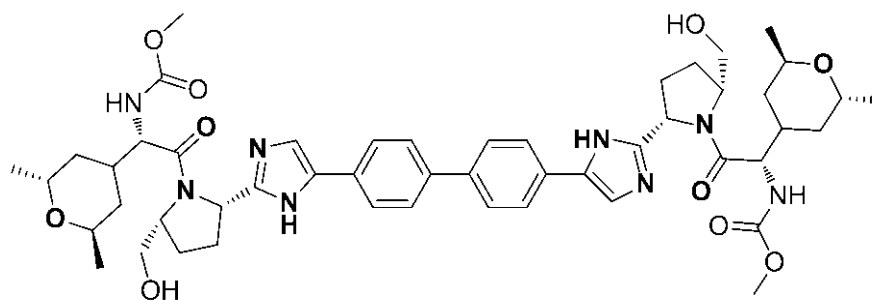
実施例10について記載される操作に従って、実施例10.1を実施例10・工程a.2

より調製した。LC（条件8）： $R_t = 2.95$ 分；LC/MS： $[M+H]^+$ の分析、 $C_{52}H_{63}N_8O_8$ として、計算値：927.48；測定値：927.47

【0507】

【化191】

実施例11

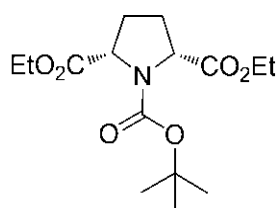


10

【0508】

【化192】

実施例11・工程a



20

【0509】

シス-ジエチル 1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボキシレート (J. Med. Chem., 2006, 49, 3068に記載の操作に従って調製) (17.35 g、50.8ミリモル) のエタノール (300 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (14.03 g、102ミリモル) および炭素上 (20%) 水酸化パラジウムを添加し、それに窒素をフラッシュし、次に水素バルーンを取り付け、室温で6時間攪拌した。二炭酸ジ-tert-ブチル (27.7 g、127ミリモル) を加え、水素バルーンの下、室温で72時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、メタノールで洗浄した。溶媒を蒸発させ、それをEtOAc (80 mL) と水 (50 mL) の間に分配し、水層をEtOAc (20 mL、2x) で抽出し、有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧中で蒸発させ、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-30% EtOAc/Hex) に供し、実施例11・工程aを無色の油状物 (13.3 g) として得た。LC（条件8）： $R_t = 3.44$ 分；LC/MS： $[M+Na]^+$ の分析、 $C_{15}H_{25}NNaO_6$ として、計算値：338.16；測定値：338.11； ^1H NMR ($CDCl_3$, $\delta = 7.26$ ppm, 400 MHz) δ 4.41 (m, 1H)、4.30 (m, 1H)、4.23 (m, 4H)、2.24-2.12 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)、1.30 (m, 6H)

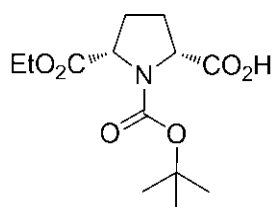
30

40

【0510】

【化193】

実施例11・工程b



50

【0511】

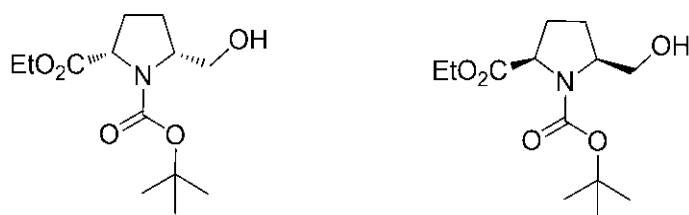
実施例11・工程a (16.8 g、53.3ミリモル) の、0℃での氷水浴におけるエタノール (150 mL) 中溶液に、水酸化カリウム (2.99 g、53.3ミリモル) のエタノール (100 mL) 中溶液を20分かけて滴下して加えた。該氷水浴を取り外し、該混合物を室温で23時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、水 (40 mL) を、つづいて1 N HCl を添加し、そのpHを8-9に調整した。水層をヘキサン (35 mL、2 x) で洗浄し、そのpHを1 N HCl を添加することで4-5の範囲に調整し、EtOAc (70 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発性成分を減圧中で除去して実施例11・工程b (8.45 g) を無色の油状物として得た。LC (条件8) : R_t = 3.10分; LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₁₃H₂₁NNaO₆ として、計算値: 310.13; 測定値: 310.10; ¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26 ppm、400 MHz) δ 4.63-4.50、4.44-4.20 (mのコレクション, 4H)、2.49-2.27 (m, 2H)、2.11-2.05 (m, 2H)、1.48 (2つのs, 9H)、1.38-1.30 (m, 3H)

10

【0512】

【化194】

実施例11・工程c



20

【0513】

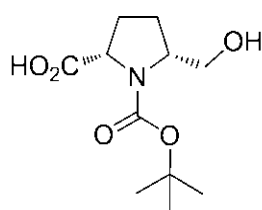
実施例11・工程b (1.6 g、5.57ミリモル) の、0℃での氷水浴におけるTHF (35 mL) 中溶液に、ボラン-メチルスルフィド複合体 (2.78 mL、5.57ミリモル) を15分かけて滴下して加えた。10分間攪拌した後、該浴を取り外し、それを室温で5時間攪拌した。メタノール (10 mL) を加え、それを室温でさらに1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をEtOAc (80 mL) と水 (50 mL) の間に分配させた。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、揮発性成分を減圧中で蒸発させた。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0-35% EtOAc/Hex) に供し、実施例11・工程c を無色の油状物 (0.91 g) として得た。2種のエナンチオマー、ピーク1 (402 mg) およびピーク2 (414 mg) をキラルSFC (カラムIC-2 x 15 cm; 15% i-PrOH/0.1% ジエチルアミン/CO₂) で分離した。LC (条件8) : R_t = 3.01分; LC/MS: [M+Na]⁺ の分析、C₁₃H₂₃NNaO₅ として、計算値: 296.15; 測定値: 296.10

30

【0514】

【化195】

実施例11・工程d



40

【0515】

実施例11・工程c (ピーク1、402 mg、1.471ミリモル) のエタノール (4 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (42.3 mg、1.765ミリモル) の水 (2 mL) 中

50

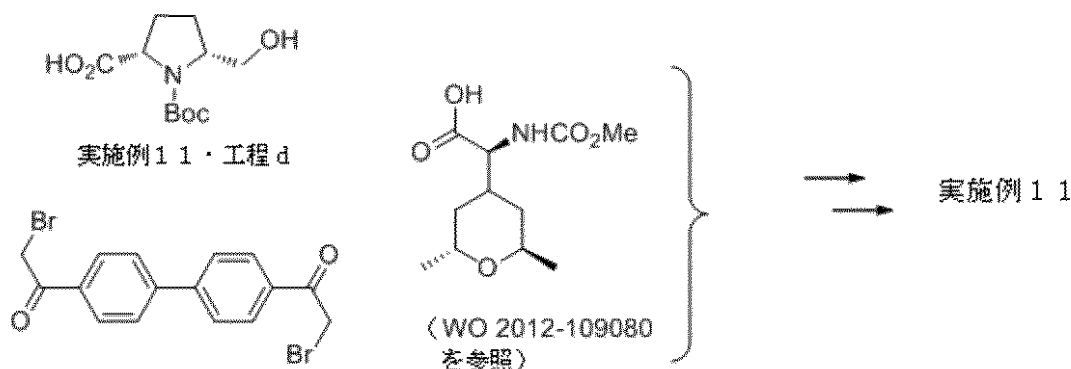
溶液を添加し、その混合物を室温で5時間攪拌した。該混合物を濃縮し、水(10 mL)で希釈し、EtOAc(10 mL)で洗浄した。水層を氷水浴で冷却し、1N HClを添加してそのpHを約2に調整し、それをEtOAc(3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、揮発性成分を減圧中で蒸発させて実施例11・工程d(0.29 g)を黄色固形物として得た。LC/MS: [M+Na]⁺の分析、C₁₁H₁₉NNaO₅として、計算値: 268.12; 測定値: 268.126; ¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.26 ppm, 400 MHz) δ 4.45–4.40, 4.17–4.03, 3.68–3.58 (mのコレクション, 4H)、2.27–1.95 (m, 4H)、1.47 (br. s, 9H)

【0516】

10

【化196】

実施例11



20

【0517】

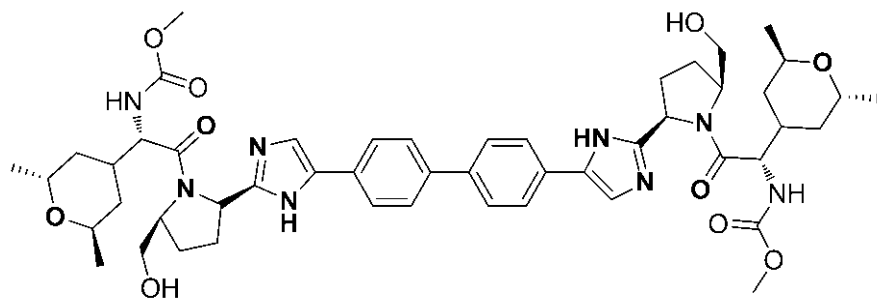
実施例QC17.1の合成について記載される操作に従って、指摘される中間体、および他の適切な前駆体を用いることで、実施例11・工程dを実施例11に変化させた。R_t = 15.99分 [次のLC条件下で: 出発%B = 10; 最終%B = 98; グラジエント時間 = 35分; 停止時間 = 35分; 流速 = 0.35 mL/分; 波長 = 306 nm; 溶媒A = 水 + 0.05% TFA; 溶媒B = アセトニトリル + 0.05% TFA; カラム = Waters Acquity BEH C18; 1.7 μm; 150 x 2.1 mm ID; (35°C)]。LC/MS: [M+H]⁺の分析、C₅₀H₆₁F₂N₈O₈として、計算値: 939.46; 測定値: 939.77

30

【0518】

【化197】

実施例11.1



40

【0519】

実施例11について記載の操作に従って、実施例11.1を実施例11・工程c(ピーク2)より調製した。R_t = 12.51分 [以下のLC条件下で: 出発%B = 10; 最終%B = 98; グラジエント時間 = 35分; 停止時間 = 35分; 流速 = 0.35 mL/分; 波長 = 306 nm; 溶媒A = 水 + 0.05% TFA; 溶媒B = アセトニトリル + 0.05%

50

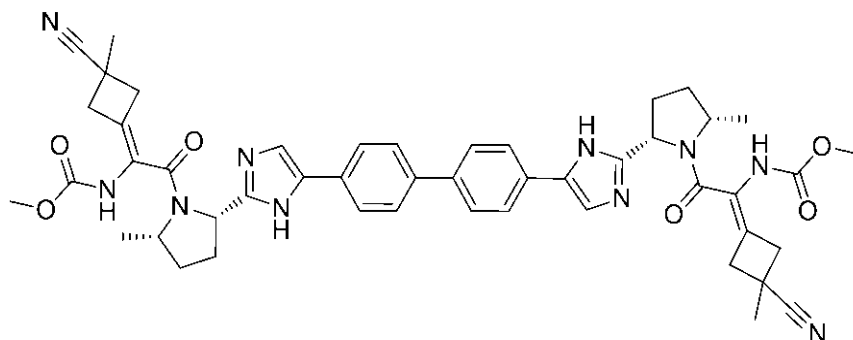
T F A ; カラム = Waters Acquity BEH C 1 8 ; 1.7 μ m ; 1 5 0 x 2.1 mm I D ;
 (3 5 $^{\circ}$ C)] 。 L C / M S : [M + H] ⁺ の分析、C _{5 0} H _{6 7} N ₈ O _{1 0} として、計算
 値 : 9 4 0.1 1 ; 測定値 : 9 3 9.8 8

【 0 5 2 0 】

【 化 1 9 8 】

実施例 1 2. 1 および 1 2. 2

(非特異的不斉中心の 2 種の対称ジアステレオマー)



10

【 0 5 2 1 】

4, 4' -ビス (2 - ((2 S, 5 S) - 5 -メチルピロリジン - 2 -イル) - 1 H -
 イミダゾール - 5 -イル) - 1, 1' -ビフェニル (4 H C l ; 0.1 0 0 g, 0.1 6 7
 ミリモル)、C a p 1 8 (0.0 9 4 g, 0.4 1 8 ミリモル) および N, N -ジイソプロ
 ピルエチルアミン (0.2 3 3 mL, 1.3 3 7 ミリモル) の D M F (2 mL) 中溶液に、
 H A T U (0.1 4 0 g, 0.3 6 8 ミリモル) を添加した。反応液を室温で 4 時間攪拌し
 た。該反応物を M e O H (6 mL) で希釈し、該生成物を逆相プレパラティブ H P L C (
 X T E R R A 3 0 x 1 0 0 mm S 5 ; M e O H / 水 / T F A) に付して精製し、淡黄
 色固形物を 3 種のジアステレオマーの混合物 (1 1 0 m g) として得た。サンプルをプレ
 パラティブキラル S F C [カラム : ChiralCel O J - H, 3 0 x 2 5 0 mm, 5 μ m ; 移
 動相 : 2 0 % E t O H (w / 0.2 % D E A) / 8 0 % C O ₂ ; 圧力 : 1 2 0 バー ; 温度
 : 3 5 $^{\circ}$ C ; 流速 7 0 mL / 分 ; U V : 3 2 0 nm] に付してさらに精製し、3 種のジアス
 テレオマーを得た。微量の汚染物質を取り除くために、2 種の対称性ジアステレオマーを
 プレパラティブ H P L C (Waters-Sunfire 3 0 x 1 0 0 mm S 5 ; アセトニトリル /
 水 / T F A) に付して個々にさらに精製した。実施例 1 2. 1 (黄色固形物 ; 1 1.0 m g) :
 L C (条件 8) : R _t = 3.0 5 分 ; L C / M S : [M + H] ⁺ の分析、C _{4 8} H _{5 3} N _{1 0} O ₆ として、計算値 8 6 5.4 1 ; 測定値 8 6 5.6 0

20

実施例 1 2. 2 (黄色固形物 ; 7.6 m g) : L C (条件 8) : R _t = 3.0 1 分 ; L C /
 M S : [M + H] ⁺ の分析、C _{4 8} H _{5 3} N _{1 0} O ₆ として、計算値 8 6 5.4 1 ; 測
 定値 8 6 5.7 3

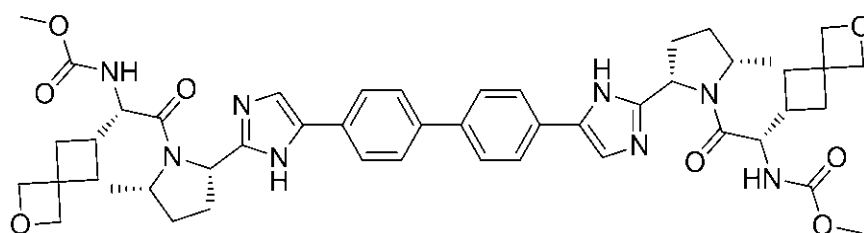
30

【 0 5 2 2 】

【 化 1 9 9 】

40

実施例 1 3



【 0 5 2 3 】

4, 4' -ビス (2 - ((2 S, 5 S) - 5 -メチルピロリジン - 2 -イル) - 1 H -

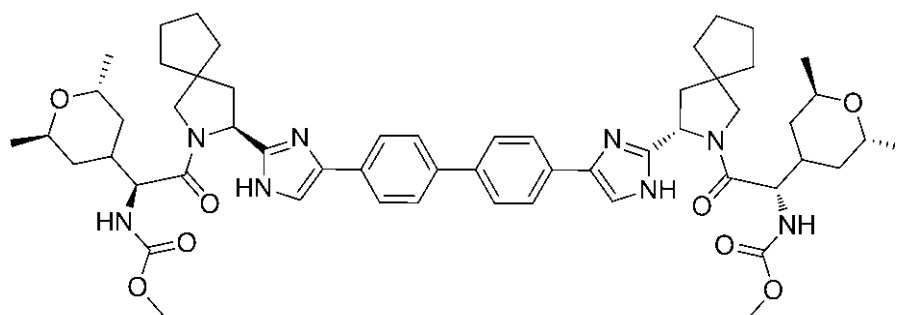
50

イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル (4 HCl ; 0.05 g、0.084 ミリモル)、Cap16 (0.042 g、0.184 ミリモル) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.117 mL、0.668 ミリモル) の DMF (2 mL) 中溶液に、HATU (0.067 g、0.175 ミリモル) を添加した。反応液を約 25 °C で 4 時間攪拌した。該反応物を MeOH (6 mL) で希釈し、生成物をプレパラティブ HPLC (Xbridge C18、30 x 100 mm 5 μm; アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム) に、つづいて第 2 逆相 HPLC (Waters XBridge C18、19 x 200 mm、5 μm; アセトニトリル/水/酢酸アンモニウム) に付して精製し、実施例 13 を白色固形物 (11.4 mg) として得た: LC (条件 8): $R_t = 2.78$ 分; LC/MS: $[M+H]^+$ の分析、 $C_{48}H_{59}N_8O_8$ として、計算値 875.45; 測定値 875.72

【0524】

【化200】

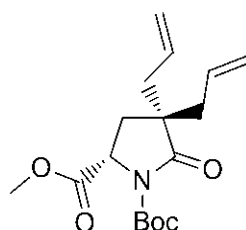
実施例 JLR-1.0



【0525】

【化201】

実施例 JLR-1.0・工程 a



【0526】

リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (61.7 mL、61.7 ミリモル) の THF 中 1 M 溶液を、-78 °C で窒素パージした、(S)-1-tert-ブチル 2-メチル 5-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (15 g、61.7 ミリモル) の THF (225 mL) 中溶液に 10 分かけて添加した。該反応物を 1 時間攪拌した後、3-ブロモプロパー-1-エン (5.22 mL、61.7 ミリモル) を同じ温度で添加し、該反応物を 1.5 時間攪拌した後で冷却浴を取り外し、室温で 18 時間攪拌した。該反応物を希酢酸 (水 50 mL 中 12 mL) でクエンチし、濃縮して THF を除去した。残渣を EtOAc に溶かし、水、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた。

【0527】

該粗生成物を最小容量の 10% EtOAc/Hex に溶かし、300 g トムソンシリカゲルカートリッジに充填した。グラジエント溶離を 10-80% EtOAc/ヘキサンで 3 L にわたって行った。注意: 純粋なフラクションを取っておき、混合したフラクションを合わせ、再びクロマトグラフィーに 2 回供した。第 1 の溶出体のバンドは (S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4, 4-ジアリル-5-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (4.63 g) で、つづいてモノアルキル化トランス生成物 (3.56 g)、ついでモノアルキル化シス生成物 (2.0 g) であった。

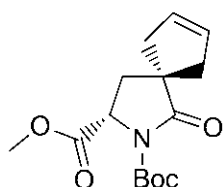
トランス生成物： ^1H NMR (500 MHz、MeOD) δ 5.79 (ddt, $J=17.1$ 、 10.0 、 7.1 Hz, 1H)、5.20–5.05 (m, 2H)、4.66 (dd, $J=9.8$ 、 1.9 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、2.76 (dtd, $J=11.3$ 、 8.8 、 4.4 Hz, 1H)、2.57 (dddt, $J=14.3$ 、 6.7 、 4.4 、 1.3 Hz, 1H)、2.29–2.17 (m, 2H)、2.16–2.06 (m, 1H)、1.49 (s, 9H)；

ビスアルキル化生成物： ^1H NMR (CDCl₃；500 MHz)： δ 5.81–5.70 (m, 2H)、5.19–5.07 (一連のm, 4H)、4.56 (dd, $J=9.9$ 、 5.6 Hz, 1H)、3.79 (s, 3H)、2.40–2.34 (m, 3H)、2.30–2.25 (m, 2H)、1.94 (dd, $J=13.7$ 、 5.6 Hz, 1H)、1.49 (s, 9H)

【0528】

【化202】

実施例 JLR-1.0・工程 b



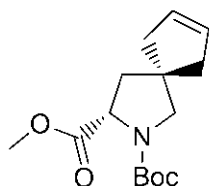
【0529】

グラブス I 触媒 (0.117 g、0.417 ミリモル) を、窒素パージした (S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4,4-ジアリル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (2.7 g、8.35 ミリモル) のジクロロメタン (130 mL) 中溶液に添加し、24℃で18時間攪拌した。反応混合物を部分的に (約1/5容量に) 濃縮し、160 g トムソンシリカゲルカートリッジに充填した。グラジエント溶離を5–75% EtOAc/ヘキサンで2 Lにわたって行い、(S)-2-tert-ブチル 3-メチル 1-オキソ-2-アザスピロ [4.4] ノン-7-エン-2,3-ジカルボキシレート (1.98 g) を得た。 ^1H NMR (CDCl₃、500 MHz)： δ 5.67–5.65 (m, 1H)、5.61–5.59 (m, 1H)、4.68 (dd, $J=9.3$ 、 4.0 Hz, 1H)、3.81 (s, 3H)、2.88 (dt, $J=16.8$ 、 2.3 Hz, 1H)、2.77 (dt, $J=16.6$ 、 2.3 Hz, 1H)、2.44–2.29 (一連のm, 3H)、2.12 (dd, $J=13.2$ 、 4.0 Hz, 1H)、1.50 (s, 9H)。

【0530】

【化203】

実施例 JLR-1.0・工程 c



【0531】

スーパーハイドライドの THF 中 1 M 溶液 (7.7 mL、7.72 ミリモル) を、-78℃で窒素パージした (S)-2-tert-ブチル 3-メチル 1-オキソ-2-アザスピロ [4.4] ノン-7-エン-2,3-ジカルボキシレート (1.9 g、6.43 ミリモル) の THF (40 mL) 中溶液に滴下して加え、1時間攪拌した。

【0532】

該反応混合物を1時間にわたって0℃に加温し、-78℃に再び冷却し、6 mL より多くのスーパーハイドライドを-78℃で攪拌しながら1時間にわたって添加し、その後で

10

20

30

40

50

冷凍庫に入れ、 -5°C で18時間放置した。該反応混合物を冷却しながら NaHCO_3 飽和溶液(16 mL)でクエンチし、 0°C に保持し、30%過酸化水素溶液(1.8 mL)を加えた。反応液をその同じ温度で20分間攪拌し、その後でロータリーエバポレーターで溶媒を除去した。残渣をDCM(3 x 60 mL)で抽出し、有機層を合わせ、水で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)させた。溶媒を35 mLの容量にまで減らし、トリエチルシラン(1.1 mL、6.76ミリモル)を加え、反応物を -78°C に冷却した。三フッ化ホウ素エーテル複合体(0.98 mL、7.72ミリモル)を窒素下に加え、30分後に、さらにトリエチルシラン(1.1 mL、6.76ミリモル)を、さらに三フッ化ホウ素エーテル複合体(0.98 mL、7.72ミリモル)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、 NaHCO_3 飽和溶液(10 mL)でクエンチし、DCM(3 x 60 mL)で抽出し、有機層を乾燥(Na_2SO_4)させた。該粗生成物を(DCMで)160 g トムソンシリカゲルカートリッジに充填し、グラジエント溶出を5–50% EtOAc/ヘキサンで2 Lにわたって行い、(S)–2–tert–ブチル 3–メチル 2–アザスピロ[4.4]ノナン–7–エン–2, 3–ジカルボキシラート(1.44 g)を得た。 ^1H NMR (MeOD、500 MHz) : δ 5.70–5.67 (m, 2H)、4.30 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.47–3.44 (m, 1H)、3.38–3.31 (m, 1H)、2.48–2.29 (一連のm, 5H)、1.98–1.93 (m, 1H)、1.47/1.42 (s, 9H)

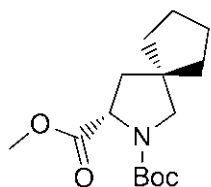
10

【0533】

【化204】

20

実施例 JLR–1.0・工程 d



【0534】

パラジウム炭素(10%; 182 mg)を、窒素パージした、(S)–2–tert–ブチル 3–メチル 2–アザスピロ[4.4]ノナン–7–エン–2, 3–ジカルボキシラート(480 mg、1.71ミリモル)のEtOAc(50 mL)中溶液に添加し、該反応混合物を水素(バルーン)でフラッシュし、18時間攪拌した。触媒をセライトを介する濾過で除去し、溶媒をロータリーエバポレーターによる濃縮で除去した。残渣をベンゼンに溶かし、ロータリーエバポレーター(2 x)で濃縮し、確実にEtOAcを除去した。それで、(S)–2–tert–ブチル 3–メチル 2–アザスピロ[4.4]ノナン–2, 3–ジカルボキシラート(472 mg)を得、それをさらに精製することなく使用した。特徴化のために、サンプル(25 mg)を12 g トムソンシリカゲルカートリッジに充填し、グラジエント溶出を15–100% EtOAc/ヘキサンで1.5 Lにわたって行った。 ^1H NMR (MeOD、500 MHz) : δ 4.29–4.25 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.37–3.35 (m, 1H)、3.29–3.24 (m, 1H)、2.24–2.20 (m, 1H)、1.91–1.84 (m, 1H)、1.72–1.66 (m, 5H)、1.57–1.54 (m, 3H)、1.47/1.42 (s, 9H)

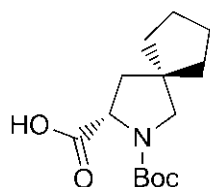
30

40

【0535】

【化 205】

実施例 JLR-1.0・工程 e



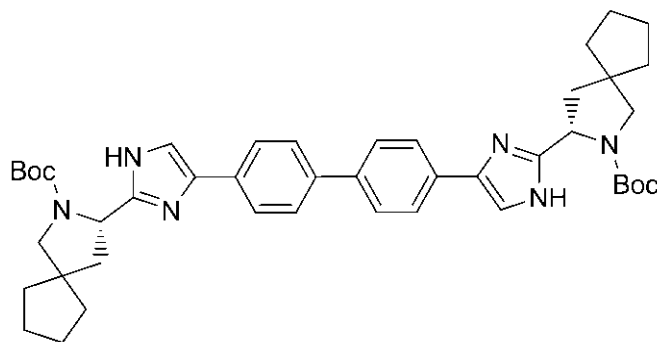
【0536】

(S)-2-tert-ブチル 3-メチル 2-アザスピロ [4.4] ノナン-2, 3-ジカルボキシレート (445 mg、1.57 ミリモル) の MeOH (3.5 mL) / 水 (1 mL) 中溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (99 mg、2.356 ミリモル) を添加した。反応混合物を 18 時間攪拌した後に、濃縮し、水 (20 mL) で希釈し、Et₂O で洗浄した。水層を 1N HCl (2.5 mL) で酸性にし、EtOAc で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させて表記化合物 (338 mg) を得、それをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (MeOD、500 MHz) : δ 4.26–4.19 (m, 1H)、3.37–3.35 (m, 1H)、3.29–3.25 (m, 1H)、2.25–2.21 (m, 1H)、1.93–1.89 (m, 1H)、1.72–1.67 (m, 5H)、1.59–1.55 (m, 3H)、1.48/1.44 (s, 9H) ; LC/MS : [M-H]⁻ の分析、C₃₉H₄₉N₂O₁₀ として、計算値 705.35 ; 測定値 705.30

【0537】

【化 206】

実施例 JLR-1.0・工程 f



【0538】

ヒューニツヒ塩基 (0.21 mL、1.23 ミリモル) を、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザスピロ [4.4] ノナン-3-カルボン酸 (330 mg、1.23 ミリモル) および 1, 1'-([1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジイル) ビス (2-ブロモエタノン) (243 mg、0.613 ミリモル) のアセトニトリル (6 mL) 中溶液に加え、24 °C で 18 時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を EtOAc に溶かし、NaHCO₃ 飽和溶液、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。粗生成物を 25 g トムソンシリカゲルカートリッジに (DCM で) 充填し、グラジエント溶出を 15–100 % EtOAc / ヘキサンで 1 L にわたって行い、ジエステル中間体 (387 mg) を得、それをキシレン (7 mL) に溶かし、ガラス製のスクリュートップ式圧力容器に入れた。NH₄OAc (579 mg、0.5 ミリモル) を加え、密封した容器を 140 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。粗生成物を 25 g トムソンシリカゲルカートリッジに (DCM で) 充填し、グラジエント溶出を 15–100 % EtOAc / DCM で 1 L にわたって行い、ビスイミダゾ

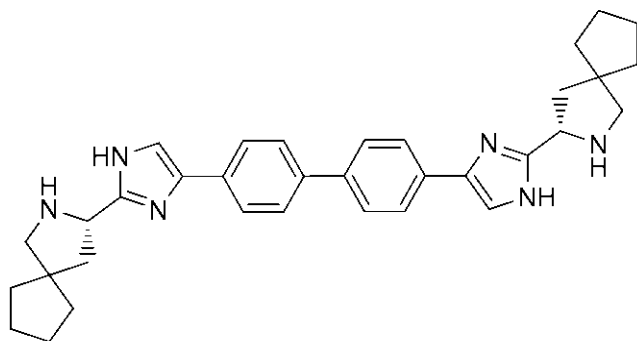
ール生成物 (170 mg) を得た。 ^1H NMR (MeOD、500 MHz) : δ 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 4H)、7.69 (d, $J=8.1$ Hz, 4H)、7.39 (s, 2H)、4.12 (q, $J=7.2$ Hz, 2H)、3.51 (br s, 4H)、2.28–2.24 (m, 2H)、2.13–2.08 (m, 2H)、1.77–1.48 (一連の m, 16H)、1.24 (s, 18H) ; HPLC : 条件 10、 $R_t=1.0$ 分 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{44}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_4$ として、計算値 733.47 ; 測定値 733.40

【0539】

【化207】

実施例 JLR-1.0・工程 g

10



20

【0540】

JLR-1.0・工程 f (150 mg、0.20 ミリモル) の MeOH (5 mL) 中溶液に、ジオキサン中 4N HCl (10 mL) を添加し、該反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣をハウスバキュームに 18 時間暴露した。LC/MS : 条件 2、 $R_t=1.78$ 分 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_6$ として、計算値 533.34 ; 測定値 533.36

【0541】

実施例 JLR-1.0

HATU (74.9 mg、0.197 ミリモル) を、JLR-1.0・工程 g (4HCl 塩 ; 50 mg、0.094 ミリモル)、(S)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((メトキシカルボニル) アミノ) 酢酸 (48.3 mg、0.197 ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (0.154 mL、0.939 ミリモル) の DMF (5 mL) 中溶液に添加し、5 時間攪拌した。反応混合物を、プレパラティブ HPLC (phenomenex-Luna カラム (30 x 100 mm S10) ; MeOH/水/TFA) に付し、実施例 JLR-1.0 の TFA 塩 (46 mg) を黄色固形物として得た。UPLC (条件 10) : $R_t=0.9$ 分 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ の分析、 $\text{C}_{56}\text{H}_{75}\text{N}_8\text{O}_8$ として、計算値 987.57 ; 測定値 987.65 ; ^1H NMR (500 MHz、MeOD) δ 7.97 (s, 2H)、7.88 (s, 8H)、5.21 (dd, $J=10.8$ 、7.3 Hz, 2H)、4.22–4.18 (m, 4H)、4.13 (d, $J=8.8$ Hz, 2H)、3.67 (s, 6H)、3.37–3.29 (m, 4H)、2.46–2.42 (m, 2H)、2.29 (t, $J=11.4$ Hz, 2H)、2.20–2.16 (m, 2H)、1.85–1.72 (m, 14H)、1.61–1.41 (m, 6H)、1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)、1.22–1.9 (m, 2H)、1.02 (d, $J=6.1$ Hz, 6H)、0.96 (q, $J=11.4$ Hz, 2H)

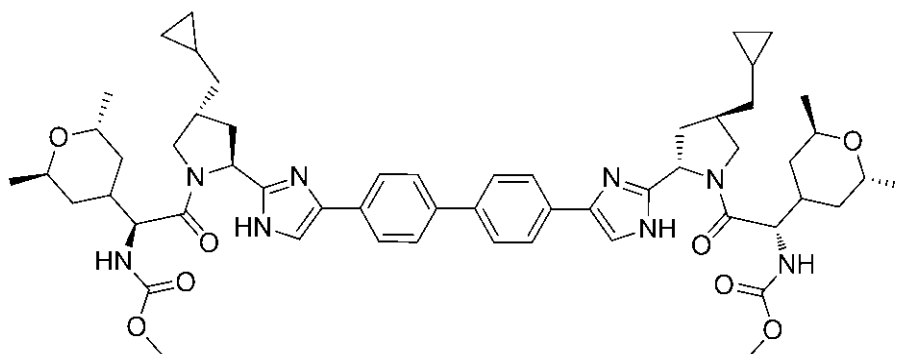
【0542】

30

40

【化 208】

実施例 JLR-2.0

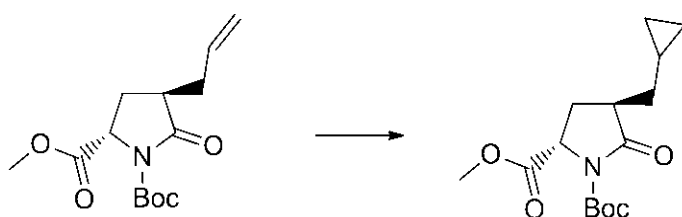


10

【0543】

【化 209】

実施例 JLR-2.0・工程 a



20

【0544】

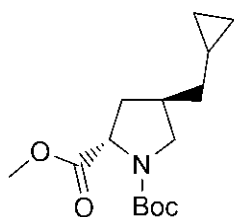
1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (4.9 g、33.5ミリモル) を、特殊なコーティングを施したガラス容器における 10N 水酸化ナトリウム (14 mL、100ミリモル) のエーテル (30 mL) および水 (20 mL) 中溶液にゆっくりと添加し、0℃で15分間攪拌した。得られた溶液を特殊なコーティングを施した分離漏斗にデカントし、そのエーテル層を、実施例 JLR-1.0・工程 a のモノアルキル化トランス生成物 (790 mg、2.79ミリモル) および Pd(OAc)₂ (43.8 mg、0.195ミリモル) の 0℃での THF (25 mL) 中溶液に滴下して加えた。反応液を45分間攪拌した後に、攪拌を2時間続けながら、室温に加温した。触媒をセライトを通す濾過により除去し、濾液を濃縮した。該粗生成物を 110 g トムソンシリカゲルカートリッジに (DCMで) 充填し、グラジエント溶出を 5-60% EtOAc/ヘキサンで 2 L にわたって行い、シクロプロピルアダクツ (486 mg) を得た。

30

【0545】

【化 210】

実施例 JLR-2.0・工程 b



40

【0546】

スーパーハイドライドの THF 中 1M 溶液 (3 mL、2.89ミリモル) を、-78℃で窒素パージした (2S, 4R)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(シクロプロピルメチル)-5-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (383 mg、1.3ミリモル) の THF (15 mL) 中溶液に滴下して加え、45分間攪拌した。反応混

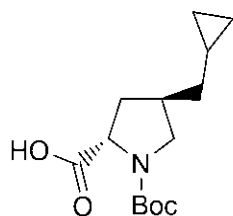
50

合物を、冷却しながら、 NaHCO_3 飽和溶液 (18 mL) でクエンチし、 0°C に加温し、30%過酸化水素溶液 (0.8 mL) を添加し、該反応物を同じ温度で20分間攪拌した後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。残渣をDCM (3 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、水で洗浄して乾燥 (Na_2SO_4) させた。溶媒を15 mLの容量まで減らし、トリエチルシラン (315 mg、2.71ミリモル) を加え、反応物を -78°C に冷却した。三フッ化ホウ素エーテル複合体 (402 mg、2.83ミリモル) を窒素下で加え、30分経過した後、さらなるトリエチルシランおよびさらなる三フッ化ホウ素エーテル複合体を上記のように添加した。反応混合物を2時間攪拌し、 NaHCO_3 飽和溶液 (8 mL) でクエンチし、DCM (3 x 20 mL) で抽出し、有機層を乾燥 (Na_2SO_4) させた。粗生成物を90 g トムソンシリカゲルカートリッジに (DCMで) 充填し、グラジエント溶出を5-60% EtOAc / ヘキサンで2 Lにわたって行い、(2S, 4R)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(シクロプロピルメチル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (242 mg) を得た。 ^1H NMR (MeOD、500 MHz) : δ 4.33-4.29 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、3.72-3.68 (m, 1H)、3.07-3.02 (m, 1H)、2.42-2.38 (m, 1H)、2.16-2.11 (m, 1H)、2.01-1.92 (m, 3H)、1.48/1.42 (s, 9H)、1.32-1.28 (m, 2H)、0.71-0.67 (m, 1H)、0.48-0.45 (m, 2H)

【0547】

【化211】

実施例 JLR-2.0・工程 c



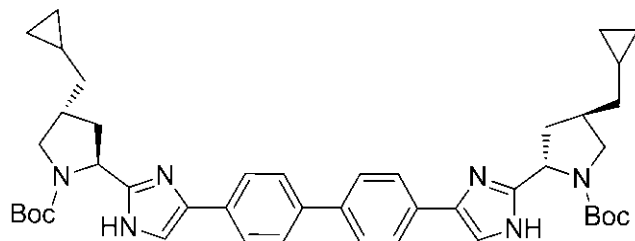
【0548】

(2S, 4R)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(シクロプロピルメチル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (242 mg、0.85ミリモル) の MeOH (2 mL) / 水 (0.5 mL) 中溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (53 mg、1.28ミリモル) を添加した。反応混合物を18時間攪拌した後、濃縮を行い、水 (10 mL) で希釈し、 Et_2O で洗浄した。水層を1N HCl (2 mL) で酸性にし、EtOAcで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、酸 (212 mg) を得、それをさらに精製することなく使用した。

【0549】

【化212】

実施例 JLR-2.0・工程 d



【0550】

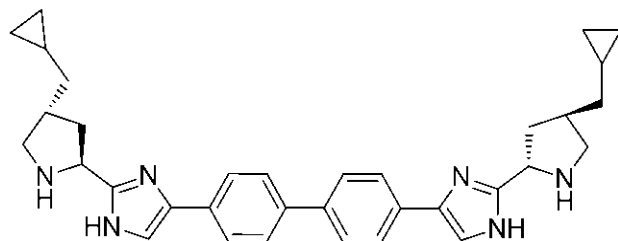
ヒューニッヒ塩基 (0.14 mL、0.79ミリモル) を、(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(シクロプロピルメチル) ピロリジン-2-カルボン酸 (212 mg、0.79ミリモル) および1, 1'-([1, 1'-ビフェニル]-4

、4'-ジイル)ビス(2-ブロモエタノン)(156mg、0.395ミリモル)のアセトニトリル(4mL)中溶液に添加し、24℃で18時間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をEtOAcに溶かし、NaHCO₃飽和溶液、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。粗生成物を25g トムソンシリカゲルカートリッジに(DCMで)充填し、グラジエント溶出を15-100%EtOAc/ヘキサンで1Lにわたって行い、ビスケトエステル中間体(225mg)を得、それをキシレン(7mL)に溶かし、ガラス製のスクリュートップ式圧力容器に入れた。NH₄OAc(224mg、2.91ミリモル)を加え、該容器に栓をし、反応混合物を140℃で加熱した。3時間攪拌した後、該反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させた。粗生成物を25g トムソンシリカゲルカートリッジに(DCMで)充填し、グラジエント溶出を5-100%EtOAc/ヘキサンで1Lにわたって行い、ビスイミダゾール生成物(144mg)を得た。¹H NMR(MeOD、500MHz): δ 7.78(br s、4H)、7.69(d, J=7.9Hz, 4H)、7.35(m, 2H)、7.39(s, 2H)、5.07-5.01(m, 2H)、3.94-3.87(m, 2H)、3.17-3.13(m, 2H)、2.54(br s, 2H)、2.27-2.07(m, 4H)、1.5/1.3(s, 18H)、1.38-1.36(m, 4H)、0.74-0.73(m, 2H)、0.49-0.47(m, 4H)、0.09(br s, 4H); UPLC: 条件10、R_t=1.0分; [M+H]⁺の分析、C₄₄H₅₇N₆O₄として、計算値 733.47; 測定値 733.45

【0551】

【化213】

実施例JLR-2.0・工程e



【0552】

JLR-2.0・工程d(138mg、0.188ミリモル)のMeOH(3mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(7mL)を添加し、反応混合物を室温で6時間攪拌した。揮発性成分を減圧中で除去し、残渣をハウスバキュームに18時間曝した。¹H NMR(C/MS: 条件10、R_t=0.8分; [M+H]⁺の分析、C₃₄H₄₁N₆として、計算値 533.34; 測定値 533.30

【0553】

実施例JLR-2.0

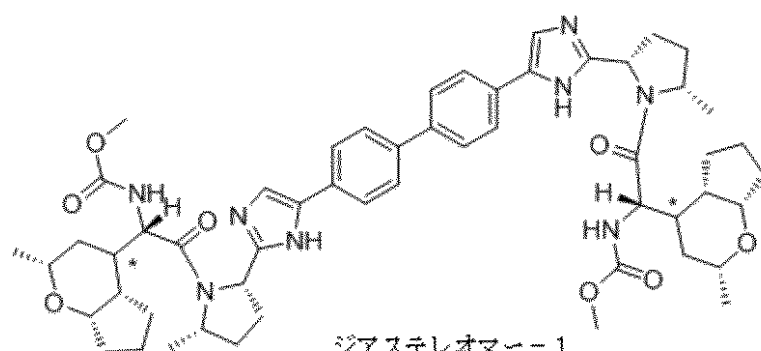
HATU(86mg、0.225ミリモル)を、JLR-2.0・工程e(4HCl塩; 60mg、0.113ミリモル)、(S)-2-((2R, 6R)-2, 6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-((メトキシカルボニル)アミノ)酢酸(55.2mg、0.225ミリモル)およびヒューニツヒ塩基(0.2mL、1.1ミリモル)のDMF(3mL)中溶液に添加し、3時間攪拌した。該反応混合物を逆相プレパラティブHPLC(phenomenex-Lunaカラム(30x100mm S10); MeOH/水/TFA)に供し、実施例JLR-2.0のTFA塩(52mg)を白色の固形物として得た。UPLC(条件10): R_t=0.92分; [M+H]⁺の分析、C₅₆H₇₅N₈O₈として、計算値 987.57; 測定値 987.60; ¹H NMR(500MHz、MeOD) δ 7.94(s, 2H)、7.91-7.88(m, 8H)、5.37(d, J=8.6、5.2Hz, 2H)、4.26-4.21(m, 4H)、4.13-4.09(m, 2H)、3.76-3.72(m, 4H)、3.69(s, 6H)、3.37-3.2

9 (m, 4H)、2.46–2.42 (m, 2H)、2.79–2.74 (m, 2H)、2.40–2.26 (m, 2H)、1.61–1.58 (m, 2H)、1.51–1.35 (一連のm, 4H)、1.24 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H)、1.08 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H)、1.04 (q, $J=11.6\text{ Hz}$, 2H)、0.83–0.78 (m, 2H)、0.55–0.50 (m, 4H)、0.16–0.13 (m, 4H)

【0554】

【化214】

実施例 JLR-3.0



ジアステレオマー-1
C*で同じであるが、
不明である立体化学

【0555】

HATU (72 mg, 0.188 ミリモル) を、Cap17.1 (49 mg, 0.184 ミリモル)、4, 4'-ビス (2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル (4HCl 塩; 55 mg, 0.092 ミリモル) およびヒューニツヒ塩基 (0.16 mL, 0.92 ミリモル) の DMF (5.5 mL) 中溶液に添加し、4 時間攪拌した。該反応混合物を逆相プレパラティブ HPLC (phenomenex-Luna カラム (30 x 100 mm S10); MeOH/水/TFA) に供し、実施例 JLR-3.0 の TFA 塩 (36 mg) を白色の固形物として得た。UPLC (条件 10): $R_t = 0.90$ 分; $[M+H]^+$ の分析、 $C_{54}H_{71}N_8O_8$ として、計算値 959.64; 測定値 959.50; ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.90 (s, 2H)、7.89–7.78 (m, 8H)、5.20 (dd, $J=10.7, 7.2\text{ Hz}$, 2H)、4.73–4.67 (m, 4H)、4.04–4.00 (m, 2H)、3.70 (s, 6H)、3.64–3.60 (m, 4H)、2.58–2.52 (m, 2H)、2.46–2.23 (m, 6H)、2.02–1.99 (m, 2H)、1.81–1.67 (m, 6H)、1.57 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H)、1.53–1.38 (m, 8H)、1.25–1.21 (m, 2H)、1.09 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 6H)

【0556】

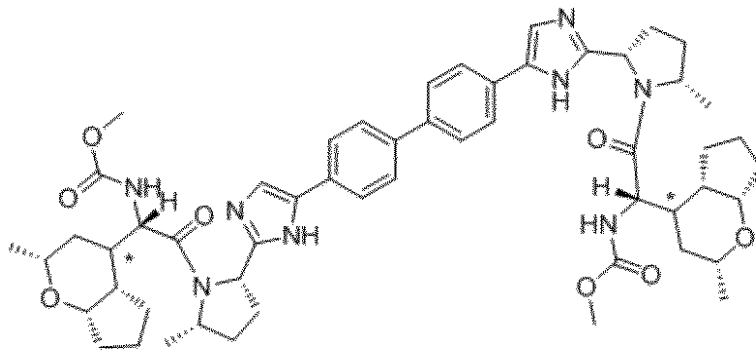
10

20

30

【化 2 1 5】

実施例 J L R - 3 . 1



ジアステレオマー 2
C*で同じであるが、
不明である立体化学

10

【0 5 5 7】

実施例 J L R - 3 . 1

H A T U (78 mg、0.21ミリモル)を、C a p 1 7 . 2 (54 mg、0.20ミリモル)、4, 4'-ビス(2-((2S, 5S)-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 1'-ビフェニル(4HCl塩; 60 mg、0.092ミリモル)およびヒューニツヒ塩基(0.17 mL、1.0ミリモル)のDMF(6 mL)中溶液に添加し、4時間攪拌した。該反応混合物を逆相プレパラティブHPLC(phenomenex-Lunaカラム(30 x 100 mm S10)、MeOH/水/TFA)に供し、実施例JLR-3.1のTFA塩(48 mg)を白色の固形物として得た。UPLC(条件10): $R_t = 0.88$ 分; $[M+H]^+$ の分析、 $C_{54}H_{71}N_8O_8$ として、計算値 959.64; 測定値 959.50; ^1H NMR(500 MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 2H)、7.88 (s, 8H)、5.18 (dd, $J = 10.9$ 、7.2 Hz, 2H)、4.98-4.92 (m, 2H)、4.28-4.21 (m, 2H)、3.83-3.82 (m, 2H)、3.68 (s, 6H)、3.27-3.23 (m, 2H)、2.58-2.52 (m, 2H)、2.46-2.37 (m, 2H)、2.23-2.27 (m, 4H)、2.03-1.97 (m, 4H)、1.87-1.76 (m, 6H)、1.72-1.61 (m, 8H)、1.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)、1.30-1.11 (m, 4H)、1.09 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H)

20

30

【0 5 5 8】

生物学的活性

HCVレプリコンアッセイが、本開示において利用され、共同して所有されるPCT/US 2006/022197およびO'Boyleら、Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr; 49(4): 1346-53の記載に従って、そのアッセイを調製し、実施し、かつ確認した。ルシフェラーゼレポーターを組み込むアッセイ方法も記載されるように使用された(Apath.com)。

40

【0 5 5 9】

HCV-ネオレプリコン細胞と、NS5A領域に耐性置換基を有するレプリコン細胞を用いて、これまでに記載されている一連の化合物を試験した。該化合物は、変異のある細胞に対する阻害活性と、野生型細胞に対する対応する阻害能力との減少度に違いのあることが測定された。かくして、本開示の化合物は、HCV NS5A蛋白の機能を阻害するのに効果的であり、PCT/US 2006/022197およびWO/04014852にてこれまで記載されるように、組み合わせにて効果的であることが理解され得る。本開示の化合物はHCVの複数の遺伝子型を阻害すると認識されるべきである。表2は、HCV 1b遺伝子型に対する本開示の代表的な化合物の EC_{50} (有効な50%阻害濃度)値を示す。

50

【0560】

本開示の化合物は、NS5A阻害に加えて、またはそれ以外の作用機序により、HCVを阻害する可能性がある。一の実施態様において、本開示の化合物はHCVレプリコンを阻害し、もう一つ別の実施態様において、本開示の化合物はNS5Aを阻害する。本開示の化合物はHCVの複数の遺伝子型を阻害する可能性がある。HCV 1bに対するEC₅₀の範囲は次のとおりである：A（900.01 pM－0.7 μM）；B（100.01 pM－900 pM）；C（5.01 pM－100 pM）；D（0.5 pM－5 pM）。

【0561】

【表 7 - 1】

表 2

実施例	1b (μM)	範囲	名称
QC1.1		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー-1)
QC1.2	4.90E-06	D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー-2)
QC1.3		B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー-3)
QC2.1		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル(1-((1R,3R,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー-1)
QC2.2		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ

10

20

30

40

【表 7 - 2】

			クロ [3.1.0]へキサン-3,2-ジイル(1- ((1R,3R,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ [3.1.0]へ キサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビス カルバマート (ジアステレオマー2)
QC2.3	1.08E-03	A	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ クロ [3.1.0]へキサン-3,2-ジイル(1- ((1R,3R,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ [3.1.0]へ キサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビス カルバマート (ジアステレオマー3)
QC3.1		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ クロ [3.1.0]へキサン-3,2-ジイル(1- ((1R,3R,5S)-ビシクロ [3.1.0]へキサ-3-イル)-2- オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマー ト (ジアステレオマー1)
QC3.2		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ クロ [3.1.0]へキサン-3,2-ジイル(1- ((1R,3R,5S)-ビシクロ [3.1.0]へキサ-3-イル)-2- オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマー ト (ジアステレオマー2)
QC3.3		B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ クロ [3.1.0]へキサン-3,2-ジイル(1- ((1R,3R,5S)-ビシクロ [3.1.0]へキサ-3-イル)-2- オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマー ト (ジアステレオマー3)

10

20

30

40

【表 7 - 3】

QC4.1		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル(1-((1R,5S,6S)-3-オキサピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマート(ジアステレオマー1)
QC4.2		B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル(1-((1R,5S,6S)-3-オキサピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマート(ジアステレオマー2)
QC4.3			ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル(1-((1R,5S,6S)-3-オキサピシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマート(ジアステレオマー3)
QC5.1	5.93E-07	D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマート(ジアステレオマー1)
QC5.2		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-

10

20

30

40

【表 7 - 4】

			オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマー ト (ジアステレオマー2)
QC5.3	5.55E-06	C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシ クロ [3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル(1- ((1R,3S,5S)-ビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2- オキソ-2,1-エタンジイル))))ビスカルバマー ト (ジアステレオマー3)
QC6		D	メチル(2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(4-クロロ-2- ((1R,3S,5R)-2-(((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロビ シクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル))(メトキシカル ボニル)アミノ)アセチル)-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イ ル)-4-ビフェニルイル)-1H-イミダゾール-2- イル)-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-イル)- 1-((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサ-3-イル)-2-オキソエチル)カルバマー ト
QC7		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス((4-ク ロロ-1H-イミダゾール-5,2-ジイ ル)(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ ン-3,2-ジイル(1-((1R,3S,5S)-6,6-ジフルオロ ビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-オキソ-2,1- エタンジイル))))ビスカルバマー
QC8.1		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ [2.5]オ クタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))))ビ

10

20

30

40

【表 7 - 5】

			スカルバマート(ジアステレオマー1)
QC8.2		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルピス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ピスカルバマート(ジアステレオマー2)
QC9		C	メチル(2-((2S,4S)-2-(7-((2-((2S,4S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-4-メチル-2-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)エチニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチル-1-ピロリジニル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
QC10	2.59E-04	B	メチル(2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-2-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
QC11		C	メチル(2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4-(2-((1R,3S,5R)-2-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-4,5-ジヒドロ-3H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)-1-(4-オキサスピロ

10

20

30

40

【表 7 - 6】

			[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
QC12		B	メチル(2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-2-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
QC13		C	ジメチル(1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2,2'-ジイルビス((2S)-2,1-ピロリジンジイル(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
OL1		C	ジメチル(((3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-((1S,2S)-シクロプロパン-1,2-ジイルビス(4,1-フェニレン)))ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル)))ビス(3-メチルピロリジン-5,1-ジイル)))ビス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
OL2		C	メチル(2-(((1S)-1-(5-(2-((1S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)(メチル)アミノ)エチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)エチニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)エチル)(メチル)アミノ)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
OL3		C	メチル((2S)-1-((1R,3S,5R)-3-(5-(4'-(2-

10

20

30

40

【表 7-7】

			((1R,3S,5R)-2-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバマート
OL4		C	ジメチル(((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(5,5'-(エチネ-1,2-ジイルビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル))ビス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
OL5		C	ジメチル(((1R,1'R,3S,3'S,5R,5'R)-3,3'-(5,5'-(1,1'-ピフェニル)-4,4'-ジイル)ビス(4-クロロ-1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2-ジイル))ビス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
OL6		B	メチル(2-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
OL7		C	ジメチル(((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(エチネ-1,2-ジイルビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾ

10

20

30

40

【表 7 - 8】

			ール-5,2-ジイル))ピス(ピロリジン-2,1-ジイル))ピス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタン-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
QC14	1.45E-02	A	ジメチル(ベンゼン-1,4-ジイルピス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエタン-2,1-ジイル)))ピスカルバマート
OL8		B	ジメチル(((3R,3'R)-3,3'-(5,5'-([1,1'-ピフェニル]-4,4'-ジイル)ピス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ピス(モルホリン-4,3-ジイル))ピス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタン-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
QC15		C	メチル(2-((2S)-2-(5-(4-((2-((2S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンズイミダゾール-4-イル)オキシ)フェニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート
QC16		B	メチル(2-((2S)-2-(7-(2-((2S)-1-(((メトキシカルボニル)アミノ)(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)アセチル)-2-ピロリジニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-1-ピロリジニル)-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソエチル)カルバマート

10

20

30

40

【表 7 - 9】

OL9		B	ジメチル(((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(エチネ-1,2-ジイル)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタン-7-イル)エタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
OL10		B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル((1S)-2-オキソ-1-(4-オキシシクロヘキシル)-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
OL11		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル(1R,3S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル((1S)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
OL12		B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)((1S)-2-オキソ-1-(3-(トリフルオロメチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル)-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
QC17.1		D	ジメチル((3-メチル-4,4'-ビフェニルジイル)ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー1)
QC17.2		D	ジメチル((3-メチル-4,4'-ビフェニルジイル)

10

20

30

40

【表 7 - 1 0】

			ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー2)
QC18.1		D	ジメチル((3-フルオロ-4,4'-ビフェニルジイル)ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー1)
QC18.2		D	ジメチル((3-フルオロ-4,4'-ビフェニルジイル)ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1-ピロリジンジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート(ジアステレオマー2)
QC19		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイル)ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル((1R,3S,5R)-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3,2-ジイル)(1-(4-オキサスピロ[2.5]オクタ-7-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
1.1		C	
1.2		C	
2.1		A	
2.2		A	
2.3	4.88E-06	D	
2.4		C	

10

20

30

40

【表 7 - 1 1】

3.1		A	
3.2		A	
3.3	5.04E-06	C	
3.4		C	
4.1		D	
4.2	2.43E-04	B	
5.1		D	
5.2	9.07E-03	A	
6		C	
7		C	
8		C	
9.1		D	ジメチル((R,S,R,1S,1'S)-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(1,1'-ビフェニル)-4,4'-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-メチルピロリジン-5,1-ジイル))ビス(1-((2R,4R,6S)-2-シクロプロピル-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
9.2		D	ジメチル((S,R,R,1S,1'S)-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(1,1'-ビフェニル)-4,4'-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-メチルピロリジン-5,1-ジイル))ビス(1-((2S,4R,6R)-2-シクロプロピル-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソエタン-2,1-ジイル))ジカルバマート
9.3		C	ジメチル((S,R,S,1S,1'S)-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(1,1'-ビフェニル)-4,4'-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-メチルピロリジン-5,1-ジイル))ビス(1-((2R,4S,6S)-2-シク

10

20

30

40

【表 7 - 1 2】

			ロ プロピル-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)-2-オキシエタン-2,1-ジイル))ジカ ルバマート
9.4	9.30E-06	C	ジメチル((R,S,S,1S,1'S)-((2S,2'S,5S,5'S)-5,5'- (5,5'-([1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジイル)ビス(1H- イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-メチルピロ リジン-5,1-ジイル))ビス(1-((2S,4S,6R)-2-シク ロ プロピル-6-メチルテトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)-2-オキシエタン-2,1-ジイル))ジカ ルバマート
10		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-5,2-ジイル((2S,5R)-5-エチニル- 2,1-ピロ リジンジイル)((1S)-1-((2R,6R)-2,6-ジ メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オ キシ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
10.1	2.63E-04	B	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-エチニル- 2,1-ピロ リジンジイル)((1S)-1-((2R,6R)-2,6-ジ メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オ キシ-2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
11		A	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5R)-5-(ヒドロキ シメチル)-2,1-ピロ リジンジイル)((1S)-1- ((2R,6R)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)-2-オキシ-2,1-エタンジイル)))ビス カルバマート
11.1		A	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5R)-5-(ヒドロキ

10

20

30

40

【表 7 - 1 3】

			シメチル)-2,1-ピロリジンジイル)((1S)-1- ((2R,6R)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル)))ビス カルバマート
12.1		A	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)(1-(3-シアノ-3-メチルシ クロブチリデン)-2-オキソ-2,1-エタンジイ ル)))ビスカルバマート
12.2		A	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)(1-(3-シアノ-3-メチルシ クロブチリデン)-2-オキソ-2,1-エタンジイ ル)))ビスカルバマート
13		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-5,2-ジイル((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)((1S)-1-(2-オキサスピロ [3.3]ヘプタ-6-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイ ル)))ビスカルバマート
JLR-1.0		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル(3S)-2-アザスピロ[4.4] ノナン-3,2-ジイル)((1S)-1-((2R,6R)-2,6-ジメチ ルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-オキソ -2,1-エタンジイル)))ビスカルバマート
JLR-2.0		C	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル((2S,4R)-4-(シクロブ ロピルメチル)-2,1-ピロリジンジイル)((1S)- 1-((2R,6R)-2,6-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピ

10

20

30

40

【表 7 - 1 3】

			ラン-4-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))ピ スカルバマート
JLR-3.0		D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル)((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)((1S)-1-((2R,4R,4aS,7aS)- 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピラ ン-4-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))ピス カルバマート
JLR-3.1	6.72E-07	D	ジメチル(4,4'-ビフェニルジイルビス(1H-イ ミダゾール-4,2-ジイル)((2S,5S)-5-メチル-2,1- ピロリジンジイル)((1S)-1-((2R,4S,4aS,7aS)- 2-メチルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピラ ン-4-イル)-2-オキソ-2,1-エタンジイル))ピス カルバマート

10

20

【0562】

本開示が、上記した説明例に限定されるものでなく、その本質的な特性から逸脱することなく、他の特定の形態にて具現化され得ることは当業者に明らかであろう。従って、説明例は、あらゆる点で例示であり、限定するものではなく、したがって、上記した説明例よりもむしろ、添付した特許請求の範囲に言及するものであって、特許請求の範囲の意義および均等の範囲内にあるすべての変形は本開示に包含されることを意図すると捕らえることが望ましい。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ジェフリー・リー・ロメイン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ヤン・ジョン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ガン・ワン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 バン・エヌ・グエン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジョン・エイ・ベンダー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 デニス・アール・サン・ローラン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マコネン・ベレマ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 杉江 渉

- (56)参考文献 特表2010-500413 (JP, A)
国際公開第2012/109080 (WO, A1)
特許第5977819 (JP, B2)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 201/00 - 521/00
A61K 31/00 - 31/84
CAplus/REGISTRY (STN)