(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-501249
(P2025-501249A)
(43)公表日　令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 239/47	*(2006.01)*	C07D	239/47	ZCSP　4C086
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61K 31/513	*(2006.01)*	A61K	31/513	
C07D 403/08	*(2006.01)*	C07D	403/08	
A61K 31/55	*(2006.01)*	A61K	31/55	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全136頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-539587(P2024-539587)
(86)(22)出願日　令和4年12月28日(2022.12.28)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月28日(2024.6.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/082474
(87)国際公開番号　WO2023/129963
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　63/295,128
(32)優先日　令和3年12月30日(2021.12.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　521315331
カーザ グローバル， エルエルシー
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０８， ソルト レーク シティ， コーマス ドライブ ６５０， スイート ２０２
(71)出願人　504260058
ザ ユニバーシティ オブ ユタ リサーチ ファウンデイション
アメリカ合衆国ユタ州８４１０８，ソルト・レイク・シティ，アラピーン・ドライブ ６１５，スイート ３１０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
最終頁に続く

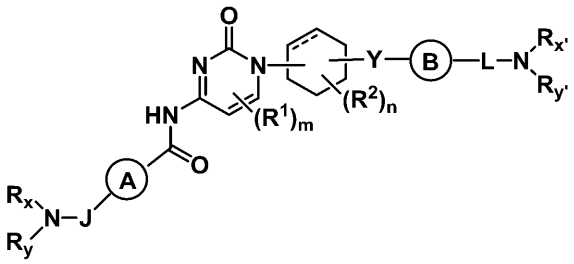
(54)【発明の名称】　抗菌化合物及び方法

(57)【要約】
本発明は、抗菌剤として活性な化合物に関する。本発明の化合物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して活性であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌によって引き起こされる感染症を治療するために使用することができる。当該化合物を製造するための工程及び中間体もまた開示する。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物
【化１１９】



Ｉ

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
環Ａは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり；
Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであるかまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキレンであり、それらのいずれかが、ハロ、ＯＨ、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換され、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、またはＣ＝Ｏで置き換えられ；
Ｙは、結合、またはＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換されるＣ１－Ｃ６アルキレンであり、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；
環Ｂは、３～８員の単環式シクロアルキレン、３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレン、６～１２員の二環式シクロアルキレン、または６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換され；
Ｌは、結合、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、前記Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられてもよく；
Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され；
Ｒｘ、Ｒｙ、Ｒｘ’、及びＲｙ’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはアミノ保護基であり；
ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０、１、２、または３であり；

【化１２０】

は、単結合または二重結合を表す、前記化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

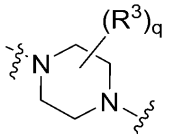
【請求項２】

環Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される５～６員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項１に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

環Ａは

【化１２１】

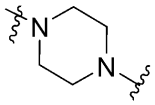


であり、式中、Ｒ^{3}は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、及びオキソからなる群から選択され、ｑは、０、１、または２である、請求項１または２に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

環Ａは

【化１２２】



である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

Ｊは、ハロ、ＯＨ、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、またはＣ＝Ｏで置き換えられる、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

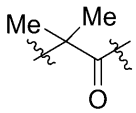
【請求項６】

Ｊは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、前記Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの１つのメチレン単位は、Ｃ＝Ｏで置き換えられる、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

Ｊは

【化１２３】



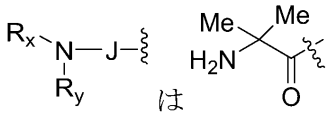
である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

R_x及びR_yは、それぞれ独立して、Ｈである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

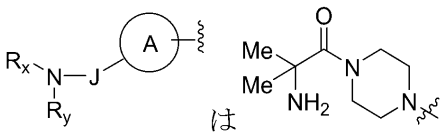
【化１２４】



である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

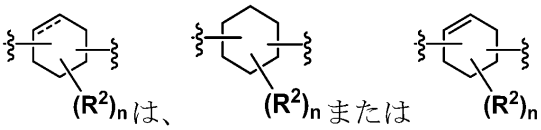
【化１２５】



である、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

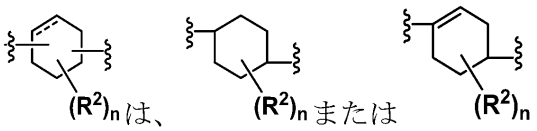
【化１２６】



であり、式中、R^2は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、及びＣＮからなる群から選択され；ｎは、０、１、または２である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

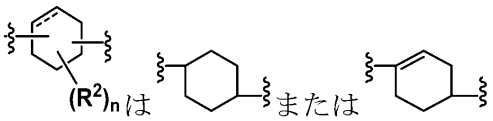
【化１２７】



であり、式中、Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ、及びＣＮからなる群から選択され；ｎは、０、１、または２である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

【化１２８】



である、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

Ｙは、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ハロ、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンの１つのメチレン単位は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で任意選択で置き換えられる、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

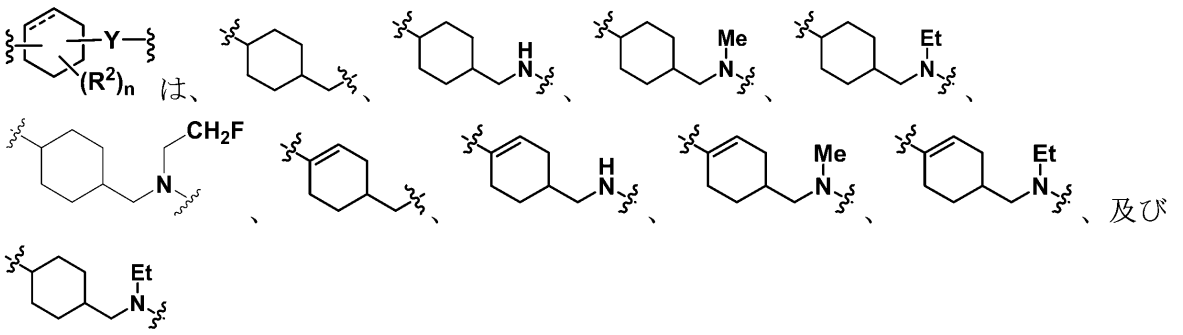
Ｙは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、またはＮ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）で任意選択で置き換えられる、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

Ｙは、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＣＨ$_{2}$ＮＭｅ－、－ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ）－、及び－ＣＨ$_{2}$ＮＥｔ－からなる群から選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

【化１２９】



からなる群から選択される、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式シクロアルキレンである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される５～６員の単環式シクロアルキレンである、請求項１８に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２１】

環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む、請求項２０に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

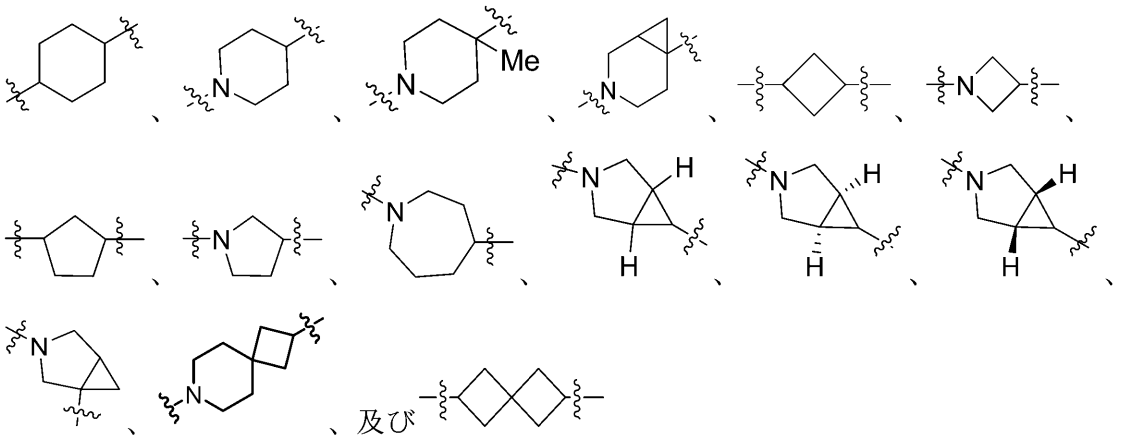
環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～１０員の二環式シクロアルキレンである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２３】

環Ｂは、６～１０員の縮合、スピロ、または架橋二環式シクロアルキレンである、請求

項２２に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
環Ｂは、６～１０員の縮合二環式シクロアルキレンである、請求項２３に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
環Ｂは、６～１０員の架橋二環式シクロアルキレンである、請求項２３に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
環Ｂは、６～１０員のスピロ二環式シクロアルキレンである、請求項２３に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
環Ｂは、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、C_1－C_6ハロアルキル、ＯＨ、及びC_1－C_6ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む縮合、スピロ、または架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項２７に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項２８に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
環Ｂは、最大２個の窒素原子を含むスピロ二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項２８に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである、請求項２８に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
環Ｂは、

【化１３０】



からなる群から選択される、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

Ｌは結合である、請求項１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３４】

Ｌは、C_1－C_6アルキレンであり、前記C_1－C_6アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（C_{1-6}アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（C_{1-6}アルキル）で置き換えられる、請求項１～３２のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３５】

ＬはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンである、請求項３４の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３６】

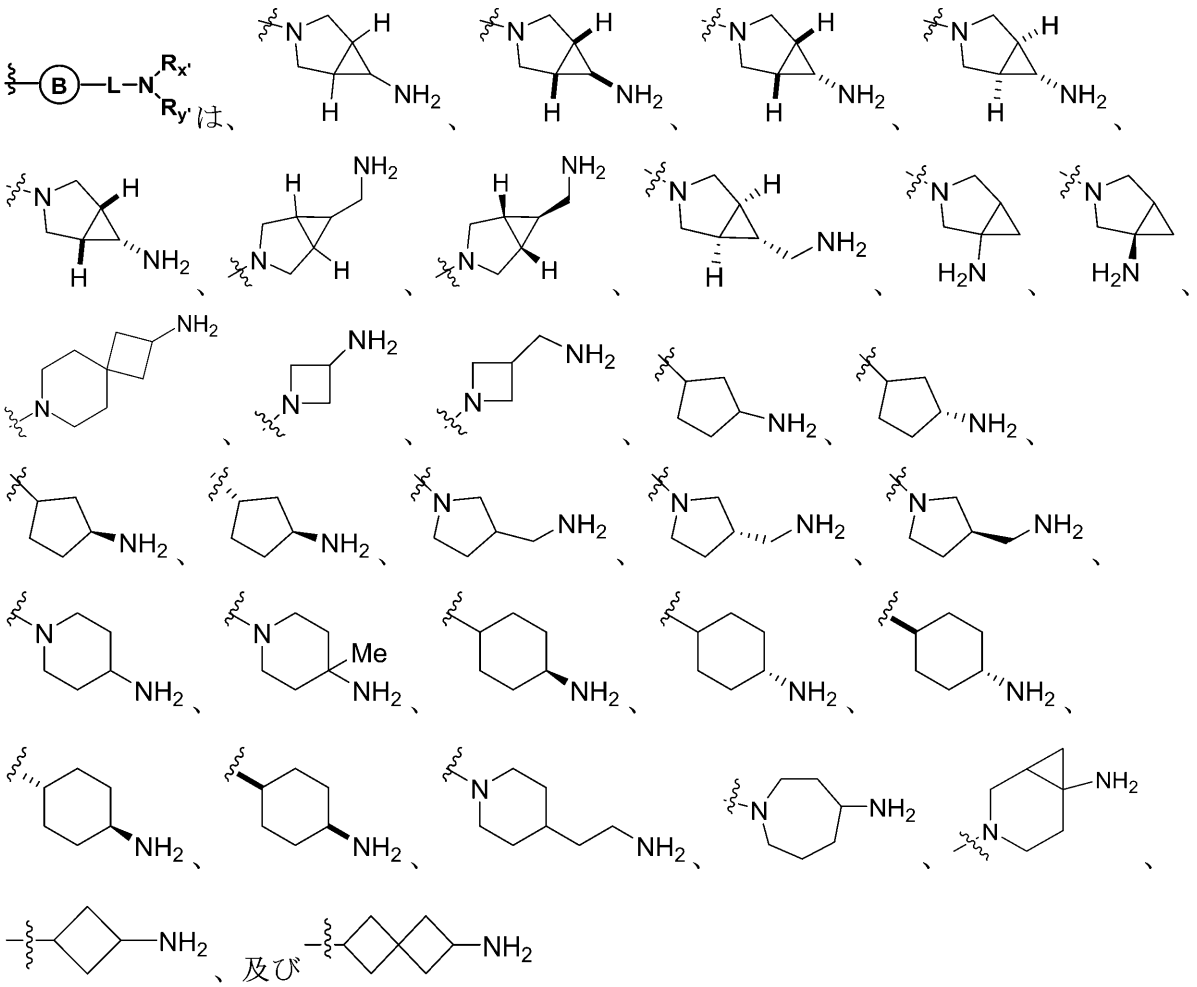
Ｌは－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－である、請求項３５に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３７】

R_x及びR_yはＨである、請求項１～３６のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３８】

【化１３１】



からなる群から選択される、請求項１～３７のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３９】

R^1及びR^2は、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル、ハロ、C_1－C_6ハロアルキル、オキソ、及びC_1－C_6アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０、１、または２である、請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

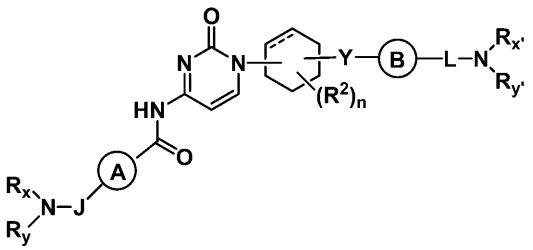
【請求項４０】

R^1及びR^2は、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル、ハロ、オキソ、またはC_1－C_6ハロアルキルであり、ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０または１である、請求項３９に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４１】

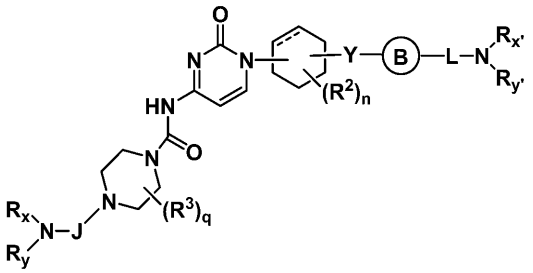
式ＩＡの化合物である、請求項１～４０のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３２】



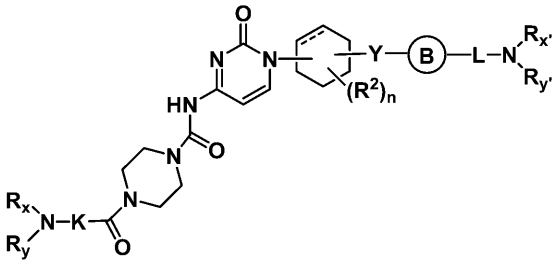
ＩＡ

【請求項４２】
式ＩＡ‐１の化合物であって、
【化１３３】



ＩＡ－１

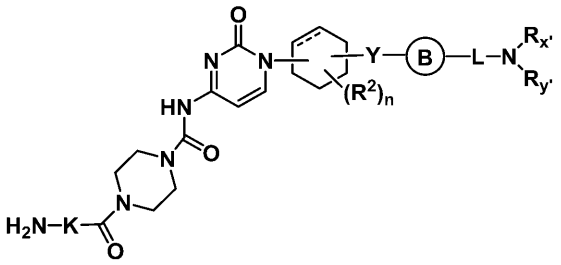
式中、R^3は、それぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、ＣＮ、C_1－C_6ハロアルキル、ＯＨ、NH_2、及びオキソからなる群から選択され、ｑは、０、１、２、または３である、前記化合物である、請求項４１に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４３】
式ＩＡ－２の化合物であって、
【化１３４】



ＩＡ－２

式中、Ｋは、ハロ、ヒドロキシル、またはC_1－C_6アルコキシ基で任意選択で置換されるC_1－C_4アルキレンである、前記化合物である、請求項４２に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４４】
式ＩＡ－３の化合物であって、

【化１３５】



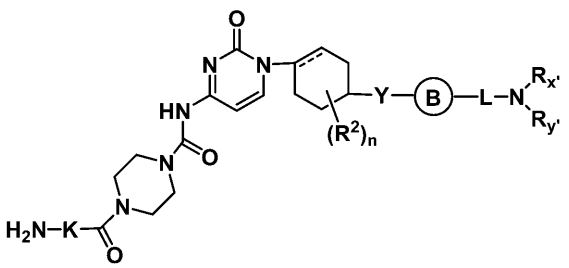
ＩＡ－３

式中、Ｋは、Ｃ１－Ｃ３アルキレンである、前記化合物である、請求項４３に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４５】

式ＩＡ－４の化合物である、請求項４４に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３６】

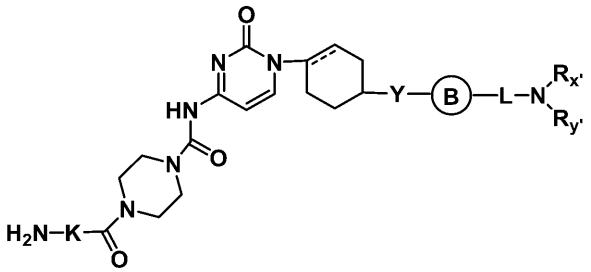


ＩＡ－４

【請求項４６】

式ＩＡ－５の化合物である、請求項４５に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３７】

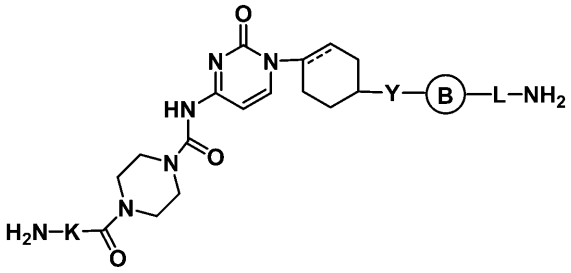


ＩＡ－５

【請求項４７】

式ＩＡ－６の化合物である、請求項４６に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３８】

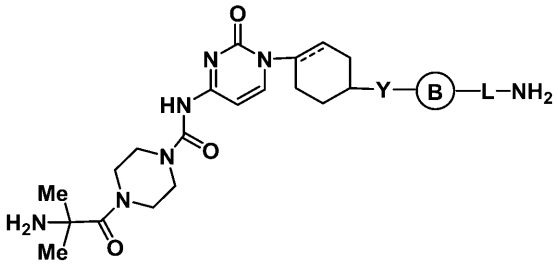


ＩＡ－６

【請求項４８】

式ＩＡ－７の化合物である、請求項４７に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化１３９】

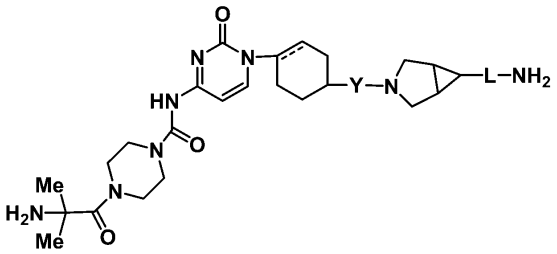


ＩＡ－７

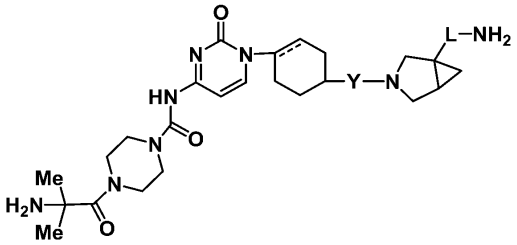
【請求項４９】

式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－７ｄ、ＩＡ－７ｅ、ＩＡ－７ｆ、またはＩＡ－７ｇの化合物であって、

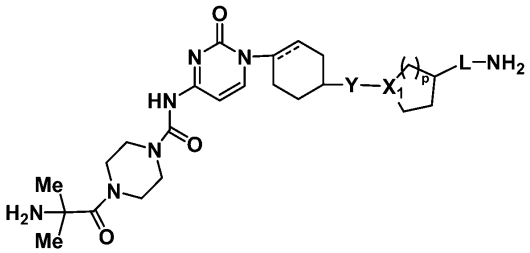
【化１４０】



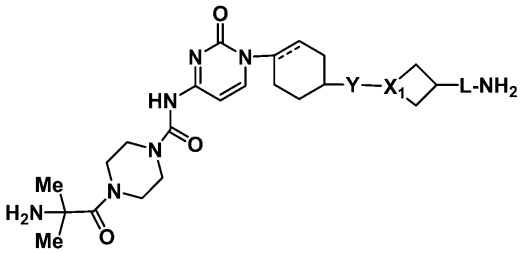
ＩＡ－７ａ



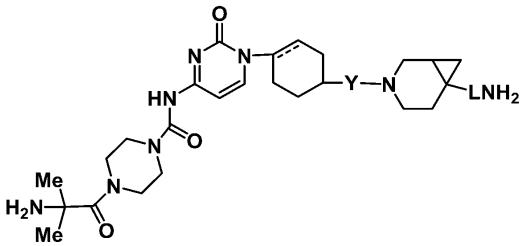
ＩＡ－７ｂ



ＩＡ－７ｃ

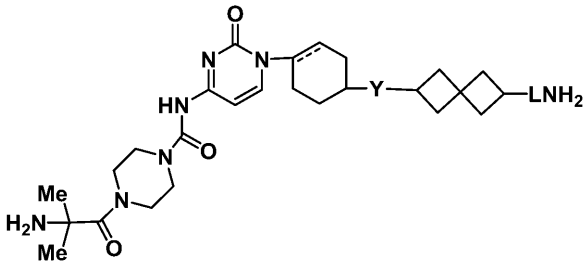


ＩＡ－７ｄ

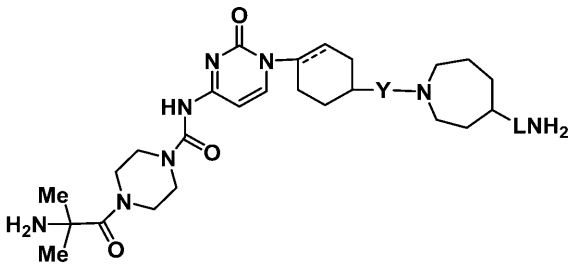


ＩＡ－７ｅ

【化１４１】



ＩＡ－７ｆ



ＩＡ－７ｇ

式中、X_1は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮであり、ｐは、１、２、または３である、前記化合物である、請求項４８に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

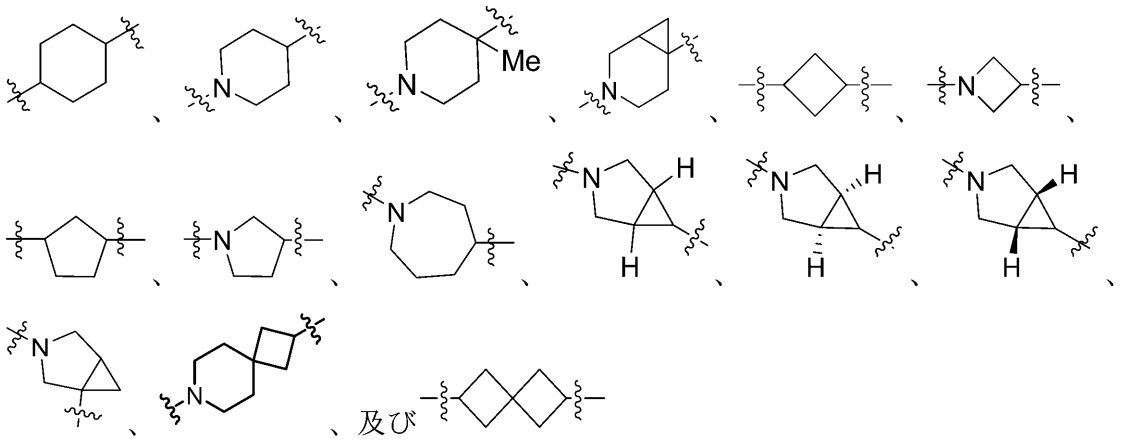
【請求項５０】

Ｙは、－CH_2－、－CH_2NH－、－CH_2NMe－、－$CH_2NCH_2CH_2F$－、及び－CH_2NEt－からなる群から選択される、請求項４１～４９のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５１】

環Ｂは、

【化１４２】

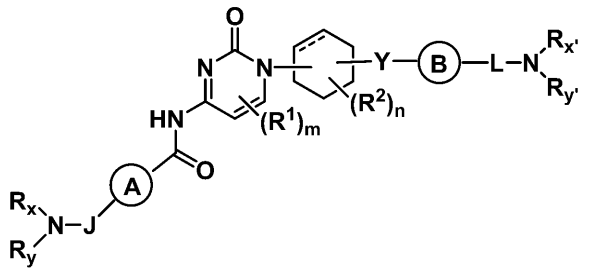


からなる群から選択される、請求項４１～４８のいずれか１項に記載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５２】

Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンである、請求項４１～４９のいずれか１項に記

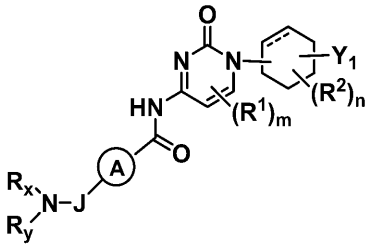
載の化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５３】
表１及び表２に示されている、化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５４】
表２に示されている、化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５５】
請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。
【請求項５６】
細菌感染症の治療を必要とする患者におけるかかる治療の方法であって、請求項１～５４のいずれか１項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項５５に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。
【請求項５７】
前記細菌感染症が、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む細菌によって引き起こされる、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記細菌が、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｍａｌｌｅｉ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ ｐｓｅｕｄｏｍａｌｌｅｉ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ属、ｃｅｐａｃｉａ、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ、Ｐｒｏｔｅｕｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ、Ｓｅｒｒａｔｉａ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒｉａｃｅａｅ、Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、及びＡｃｉｎｉｔｏｂａｃｔｅｒを含む、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
式Ｉの化合物
【化１４３】



Ｉ

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を調製する工程であって、
式Ｅの化合物と、

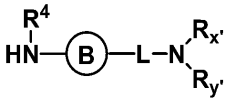
【化１４４】



（Ｅ）

式Ｄ

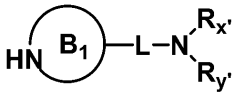
【化１４５】



（Ｄ）

または式Ｄ’

【化１４６】



（Ｄ’）

の化合物とを還元的アミノ化条件下で合成させて前記式Ｉの化合物を得ることを含み、

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、R^1、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$、ｍ、及びｎは、請求項１～５２のいずれか１項に記載のものと同一に定義され；

環B_1は、含窒素３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは含窒素６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、ＣＮ、C_1－C_6ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1－C_6アルキル）、$CONH_2$、ＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、$CON(C_1$－C_6アルキル$)_2$、及びC_1－C_6ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換され；

Ｙは、C_1－C_6アルキレンであり、前記C_1－C_6アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨまたはＮ－（C_1－C_6アルキル）で任意選択で置き換えられ；

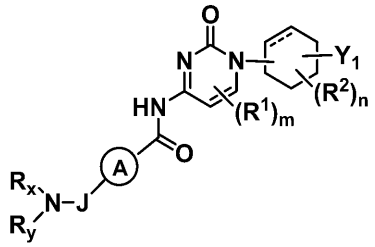
Y_1は、C_1－C_6アルキレンであり、前記C_1－C_6アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；

R^4は、ＨまたはC_1－C_6アルキルである、前記工程。

【請求項６０】

式Ｅの化合物

【化１４７】



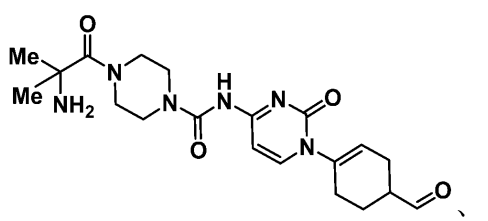
E

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環Ａ、Ｊ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ$_{x}$、Ｒ$_{y}$、ｍ、及びｎは、請求項１～５２のいずれか１項に記載のものと同一に定義され；Ｙ$_{1}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンであり、前記Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

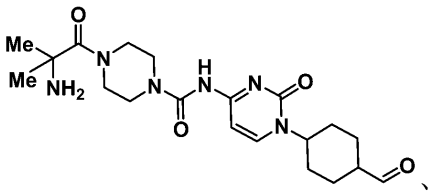
【請求項６１】

前記化合物は、

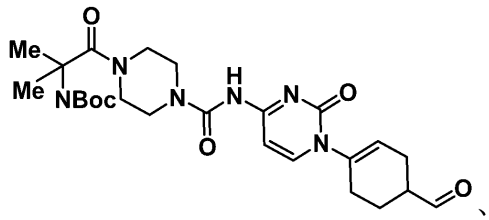
【化１４８】



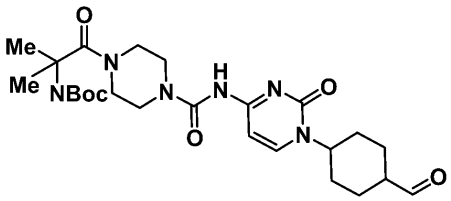
、



、



、及び



からなる群から選択される、請求項６０に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２１年１２月３０日に提出された米国仮出願６３／２９５，１２８の優先権を主張し、その全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

米国連邦政府権益に関する記述

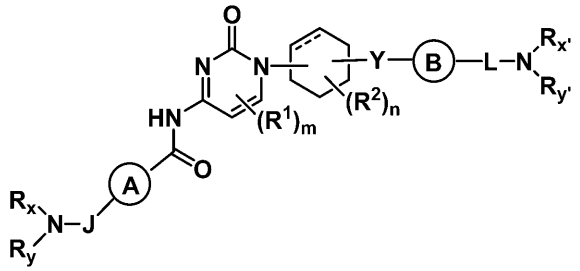
本発明は、中小企業技術革新（ＳＢＩＲ）プログラムを運営する米国連邦政府機関によって与えられた１Ｒ４４ＡＩ１５２６６５－０１に基づき、政府支援を受けてなされたものである。米国連邦政府は、本発明において特定の権利を有する。

【０００３】

本開示は、抗菌剤として活性な化合物に関する。本開示はまた、本化合物を用いた細菌

感染症の治療方法に関する。
【背景技術】
【０００４】
抗菌耐性は世界的な問題である。グラム陽性菌及びグラム陰性菌のどちらも、抗生物質にますます耐性を有するようになりつつある。
【０００５】
グラム陽性菌、例えば、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ　ａｕｒｅｕｓ（ＭＲＳＡ）は、ペニシリンに関連するほとんどの抗生物質に耐性を有する。ＭＲＳＡ株は通常、医療施設で感染する感染症に関係しており、より大きなコミュニティーで感染症を引き起こし得る。
【０００６】
グラム陰性菌は、細胞壁が不浸透性であるため、抗生物質に対してグラム陽性菌よりも耐性が高いと考えられる。国立衛生研究所（ＮＩＨ）によると、グラム陰性菌は、多くの種類の感染症を引き起こす可能性があり、様々な方法でヒトへ広がる。Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ　ｃｏｌｉを含めたいくつかの種は、食物媒介疾患の一般的な原因である。コレラの原因菌であるＶｉｂｒｉｏ　ｃｈｏｌｅｒａｅは、水中の病原体である。グラム陰性菌は、呼吸器感染症、例えば、ある特定の種類の肺炎、及び淋病を含めた性行為感染症も引き起こし得る。ペストの原因グラム陰性菌であるＹｅｒｓｉｎｉａ　ｐｅｓｔｉｓは、感染した昆虫に噛まれることまたは感染した動物を扱うことを介して人々に感染する。ｗｗｗ．ｎｉａｉｄ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｒｅｓｅａｒｃｈ／ｇｒａｍ－ｎｅｇａｔｉｖｅ－ｂａｃｔｅｒｉａ（最終表示日２０２０年１２月２２日）参照。
【０００７】
ある特定の種類のグラム陰性菌は、利用可能な抗生物質にますます耐性を有するようになっている。いくつかの株は、現在、多くの、ほとんどの、または全ての利用可能な治療に対して耐性を有し、細菌感染による病気の増加及び死亡をもたらし、医療費の高騰の一因となっている。薬剤耐性を示すグラム陰性菌の例としては、尿路感染の原因の大部分を占めるＥ．ｃｏｌｉ、主に医療現場で疾患を引き起こすＡｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ　ｂａｕｍａｎｎｉｉ、入院患者に血流感染及び肺炎を引き起こし、嚢胞性線維症の患者の肺炎の一般的な原因であるＰｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ、肺炎、尿路感染、及び血流感染を含めた多くの種類の医療関連感染を引き起こすＫｌｅｂｓｉｅｌｌａ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、性行為感染症である淋病を引き起こし、米国で２番目に多く報告されている感染症であるＮｅｉｓｓｅｒｉａ　ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅが挙げられる。
結果的に、グラム陽性菌及びグラム陰性菌感染症に対抗するための新薬が必要である。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】ｗｗｗ．ｎｉａｉｄ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｒｅｓｅａｒｃｈ／ｇｒａｍ－ｎｅｇａｔｉｖｅ－ｂａｃｔｅｒｉａ
【発明の概要】
【０００９】
本発明は、これらのニーズ及び他のニーズを満たしており、一態様において、式Ｉの化合物

【化１】



I

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環Ａは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり；

Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであるかまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキレンであり、それらのいずれかが、ハロ、ＯＨ、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換され、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、またはＣ＝Ｏで置き換えられ；

Ｙは、結合、またはＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換されるＣ１－Ｃ６アルキレンであり、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；

環Ｂは、３～８員の単環式シクロアルキレン、３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレン、６～１２員の二環式シクロアルキレン、または６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換され；

Ｌは、結合、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられ；

Ｒ１及びＲ２は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され；

Ｒｘ、Ｒｙ、Ｒｘ’及びＲｙ’は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはアミノ保護基であり；

ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０、１、２、または３であり；

【化２】

は、単結合または二重結合を表す、当該化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【００１０】

別の態様において、本発明は、細菌感染症の治療のための式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用方法を提供する。

【００１１】

別の態様において、本発明は、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【００１２】

さらなる態様において、本発明は、合成スキームに示す通り、式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の製造工程、及びその工程で使用される化合物中間体の製造工程を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００１３】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様または同等の方法及び材料を、本発明の実践または試験で使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。加えて、該材料、方法、及び例は一例にすぎず、限定されることを意図しない。本明細書で言及する全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、米国特許公開第２０１３／００９０３２６号を含め、参照することにより全体として組み込まれる。矛盾する場合には、それらの定義を含め、本明細書が優先する。

【００１４】

本明細書で使用される、「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」という用語は、１つのメンバーを有する態様を含むだけでなく、１つより多いのメンバーを有する態様も含む。

【００１５】

本明細書で使用される、「約」という用語は、「およそ」を意味し、数値を修飾するために使用され、その値に近似するように定義された範囲を示す。「Ｘ」が該当する値である場合、「約Ｘ」は一般に、０．９５Ｘ～１．０５Ｘの値を示す。「約Ｘ」への言及は、具体的には、少なくとも、値Ｘ、０．９５Ｘ、０．９６Ｘ、０．９７Ｘ、０．９８Ｘ、０．９９Ｘ、１．０１Ｘ、１．０２Ｘ、１．０３Ｘ、１．０４Ｘ、及び１．０５Ｘを示す。従って、「約Ｘ」は、例えば、「０．９８Ｘ」の請求項の限定に対して、明細書による支持を教示及び提供することを意図する。量「Ｘ」が、整数値のみを含む場合（例えば、「Ｘ個の炭素」）、「約Ｘ」は、（Ｘ－１）～（Ｘ＋１）を示す。この場合、本明細書で使用される、「約Ｘ」は、具体的には、少なくとも、値Ｘ、Ｘ－１、及びＸ＋１を示す。

【００１６】

「約」が数値範囲の先頭に適用された場合、それはその範囲の両端に適用される。従って、「約５～２０％」は、「約５％～約２０％」と同等である。値の組の最初の値に「約」が適用された場合、それはその組の全ての値に適用される。従って、「約７、９、または１１％」は、「約７％、約９％、または約１１％」と同等である。

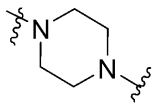
【００１７】

記号「－」は単結合を意味し、「＝」は二重結合を意味し、「

【化３】

」は三重結合を意味し、「
【化４】

」は単結合または二重結合を意味する。
【００１８】
本明細書で使用される、構造に描かれている波線は、その構造の結合点を示すために使用することができる。例えば、
【化５】



では、「
【化６】

」は結合点を示す。
【００１９】
化学構造中の「＊」は、キラル中心を識別するために使用される。
【００２０】
本明細書で使用される、「アシル」という用語は、本明細書で定義されるアルカノイル、アロイル、ヘテロシクロイル、またはヘテロアロイル基を含む。アシル基の例としては、アセチル、ベンゾイル、及びニコチノイルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２１】
本明細書で使用される、「アルカノイル」という用語は、アルキル－Ｃ（Ｏ）－基を含み、ここで、該アルキル基は、本明細書で定義される通りである。アルカノイル基の例としては、アセチル及びプロパノイルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００２２】
本明細書で使用される、「薬剤」という用語は、組成物に添加された場合に、その組成物の特性に特定の影響を及ぼす傾向がある化合物または化合物の混合物を含む。例えば、増粘剤を含む組成物は、該増粘剤を欠く以外は同一の比較組成物よりも粘性である可能性が高い。
【００２３】
本明細書で使用される、「アルキル」という用語は、直鎖でも分岐鎖でもよい脂肪族炭化水素鎖を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$は、その基が、１～１０（両端を含む）個の炭素原子をその中に含み得ることを示す。特に明記しない限り、アルキル基は、１～約２０個の炭素原子を含む。いくつかの態様において、アルキル基は、１～約１０個の炭素原子を有する。いくつかの態様において、アルキル基（「低級アルキル」）は、１～８、１～６、または１～３個の炭素原子を鎖中に有する。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル（ｉＰｒ）、１－ブチル、２－ブチル、イソブチル（ｉＢｕ）、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、２－メチルブチル、１，１－ジメチルプロピル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドセシル（ｄｏｃｅｃｙｌ）、シクロペンチル、またはシクロヘキシルが挙げられ得るが、これらに限定されない。
【００２４】
アルキル基は、非置換のアルキル基でも、任意選択で置換されるアルキル基でもよい。

任意選択で置換される場合、該アルキル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置き換えられ得る。いくつかの態様において、該アルキル基は、非置換のアルキル基であるか、または任意選択で置換されるアルキル基ではない。

【００２５】

本明細書で使用される、「アルキレン」は、２点で置換されているアルキル基を含む。例としては、メチレン（－CH_2－）、プロピレン（－$CH_2CH_2CH_2$－）などである。

【００２６】

本明細書で使用される、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素間二重結合を含む直鎖または分岐鎖炭化水素を含む。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「C_1－C_{12}アルケニル」は、その基が、１～１２（両端を含む）個の炭素原子及び少なくとも１つの炭素間二重結合を有し得ることを示す。示された炭素原子数が１の場合、C_iアルケニルは、炭素に対して二重結合している（すなわち、オキソ基に相当する炭素）。ある特定の態様において、該鎖は、１～１２、約２～１５、約２～１２、約２～８、または約２～６個の炭素原子を含む。アルケニル基は、好ましくは、１つの立体異性体（すなわち、ｃｉｓ－または、代替的に、ｔｒａｎｓ－）であり得る。アルケニル基の例としては、エテニル（すなわち、ビニル）、アリール、プロペニル、ブテニル、クロチル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ドデセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、２－イソペンテニル、アレニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、３－（１，４－ペンタジエニル）、及びヘキサジエニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００２７】

アルケニル基は、非置換のアルケニル基でも、任意選択で置換されるアルケニル基でもよい。任意選択で置換される場合、該アルケニル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置き換えられ得るが、炭素間二重結合の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様において、該アルケニル基は、非置換のアルケニル基であるか、または任意選択で置換されるアルケニル基ではない。

【００２８】

本明細書で使用される、「アルケニレン」は、２点で置換されているアルケニル基を含む。例としては、ブタ－２－エニレン（－$CH_2CH=CHCH_2$－）等である。

【００２９】

本明細書で使用される、「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素間三重結合を含む直鎖、分岐、または環状炭化水素を含む。例としては、エチニル、プロパルギル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、またはデシニルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００３０】

アルキニル基は、非置換のアルキニル基でも、任意選択で置換されるアルキニル基でもよい。任意選択で置換される場合、該アルキニル基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得るが、ｓｐ混成軌道の水素原子置換基は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様において、該アルキニル基は、非置換のアルキニル基であるか、または任意選択で置換されるアルキニル基ではない。

【００３１】

本明細書で使用される、「アルキニレン」は、２点で置換されているアルキニル基を含む。例としては、２－ブチニレン（－CH_2CCCH_2－）等である。

【００３２】
本明細書で使用される、「アルコキシ」という用語は、少なくとも１つの酸素原子をエーテル基に含む直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和炭化水素を含む（例えば、ＥｔＯ－）。その鎖は、示された炭素原子数を含み得る。例えば、「Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルコキシ」は、その基が、１～１２（両端を含む）個の炭素原子及び少なくとも１つの酸素原子を有し得ることを示す。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｎ－ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、及びヘキソキシが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３３】
アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基でも、任意選択で置換されるアルコキシ基でもよい。任意選択で置換される場合、該アルコキシ基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得るが、エーテル酸素に対してアルファの水素原子は、ヒドロキシ、アミノ、またはチオ基では置換されない。いくつかの態様において、該アルコキシ基は、非置換のアルコキシ基であるか、または任意選択で置換されるアルコキシ基ではない。
【００３４】
本明細書で使用される、「アリール」という用語は、６～１８個の炭素を含む環状芳香族炭素環系を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、テトラセニル、ビフェニル及びフェナントレニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００３５】
本明細書で使用される、「シクロアルキル」という用語は、示された炭素原子数を含み得る非芳香族飽和単環式または多環式環系を含む。例えば、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$は、その基が、３～１２（両端を含む）個の炭素原子をその中に有し得ることを示す。特に明記しない限り、シクロアルキル基は、約３～約２０個の炭素原子を含む。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、３～約１２個の炭素原子をその基に有する。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、３～約７個の炭素原子をその基に有する。例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、４，４－ジメチルシクロヘキシル、及びシクロヘプチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。「シクロアルキル」という用語はまた、多環式環、例えば二環式シクロアルキル、または三環式シクロアルキルも含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよい。
【００３６】
本明細書で使用される、「シクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているシクロアルキル基を含む。
【００３７】
「障害」及び「疾患」という用語は、本明細書では、対象の状態に関して同義で使用される。障害は、対象の体の正常な機能に影響を及ぼす攪乱または混乱である。疾患は、感染、遺伝的欠陥、または環境ストレス等の様々な原因から生じる確認できる一群の症状を特徴とする、器官、体の部位、または系の病的状態である。障害または疾患は、疾患関連の細菌増殖を特徴とするバイオフィルム関連の障害または浮遊細菌の表現型によって引き起こされる障害を指す場合もある。
【００３８】
本明細書で使用される、「有効量」または「有効用量」という用語は、所望の結果を達成するのに十分な量を含み、従って、成分及びその所望の結果に依存する。とはいえ、所望の効果が確認された後は、有効量の特定は、当業者が備えている技能の範囲内である。
【００３９】
本明細書で使用される、「フルオロアルキル」は、そのアルキル基が１つ以上のフルオロ置換基を含むアルキル基を含む。例としては、トリフルオロメチルが挙げられるが、これに限定されない。
【００４０】

本明細書で使用される、「ジェミナル」置換は、同じ原子に直接結合している２つ以上の置換基を含む。例としては、シクロヘキシルまたはスピロシクロヘキシル環の３，３－ジメチル置換である。

【００４１】

本明細書で使用される、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【００４２】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキル」は、約３～約１２個の環原子（例えば、５～約１０個の環原子、３～約８個の環原子、または３～約６個の環原子）の非芳香族飽和環を含み、該環系の１つ以上の原子は、炭素以外の元素（複数可）、例えば、窒素、酸素または硫黄である。ヘテロシクロアルキル基は、任意に、少なくとも１つのsp^2混成原子（例えば、カルボニル、環内オレフィン、または環外オレフィンを組み込んだ環）を含む。いくつかの実施形態において、該ヘテロシクロアルキルの窒素または硫黄原子は、任意に、対応するＮ－オキシド、Ｓ－オキシド、またはＳ，Ｓ－ジオキシドに酸化される。単環式ヘテロ環とは、Ｏ、Ｎ、及びＳからなる群から独立して選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む３、４、５、６、７、または８員環を意味する。３員環または４員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１個のヘテロ原子を含む。５員環は、０または１個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。６員環は、０、１または２個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。７員環及び８員環は、０、１、２、または３個の二重結合、ならびにＯ、Ｎ、及びＳからなる群から選択される１、２または３個のヘテロ原子を含む。単環式ヘテロシクロアルキルの代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、１，３－ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、１，３－ジチオラニル、１，３－ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリダジン－３（２Ｈ）－オンイル、ピリジン－２（１Ｈ）－オンイル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４３】

「ヘテロシクロアルキル」という用語はまた、多環式環、例えば、二環式ヘテロ環、または三環式ヘテロ環も含み、これは、縮合配置でも、架橋配置でも、スピロ配置でもよい。二環式ヘテロ環は、単環式シクロアルキルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した単環式ヘテロ環、あるいは、環の２つの非隣接原子が、１、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルキレン架橋によって、または、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式ヘテロ環系である。二環式ヘテロ環の代表的な例としては、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプタン、（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロ－１Ｈ－２λ_2－シクロペンタ［ｃ］ピロール、（３ａＲ，７ａＳ）－オクタヒドロ－２λ_2－イソインドールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

三環式ヘテロ環は、単環式シクロアルキルに縮合した二環式ヘテロ環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式ヘテロ環、または単環式ヘテロ環に縮合した二環式ヘテロ環、あるいは、二環式環の２つの非隣接原子が、１、２、３、もしくは４個の炭素原子

のアルキレン架橋によって、または、２、３、もしくは４個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている二環式ヘテロ環によって例示され得る。

【００４５】

ヘテロシクロアルキル基は、非置換のヘテロシクロアルキル基でも、任意選択で置換されるヘテロシクロアルキル基でもよい。任意選択で置換される場合、該基の１つ以上の水素原子（例えば、１～４、１～２、または１個）は、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、チオ、及びアルキルチオからなる群から独立して選択される部分で置換され得る。いくつかの態様において、置換ヘテロシクリル基は、環外または環内アルケンを組み込むことができる（例えば、シクロヘキサ－２－エン－１－イル）。いくつかの態様において、当該ヘテロシクロアルキル基は、非置換のヘテロシクロアルキル基であるか、または任意選択で置換されるヘテロシクロアルキル基ではない。

【００４６】

単環式、二環式、及び三環式ヘテロ環は、当該環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に接続されてもよく、非置換でも置換されることもできる。

【００４７】

本明細書で使用される、「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているヘテロシクロアルキル基を含む。

【００４８】

本明細書で使用される、「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも１つの水素置換基がアルコール（－ＯＨ）基で置き換えられているアルキル基を含む。ある特定の態様において、該ヒドロキシアルキル基は、１つのアルコール基を有する。ある特定の態様において、該ヒドロキシアルキル基は、１つまたは２つの各々が異なる炭素原子上にあるアルコール基を有する。ある特定の態様において、該ヒドロキシアルキル基は、１、２、３、４、５、または６個のアルコール基を有する。例としては、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、及び１－ヒドロキシエチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００４９】

選択肢のリストから任意の２つの置換基または同じ置換基の任意の２つの例が「独立して選択」される場合、それらの基は、同じでも異なってもよい。例えば、R^a及びR^bが、独立して、アルキル、フルオロ、アミノ、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択される場合、２つのR^a基及び２つのR^b基を有する分子は、全ての基がアルキル基（例えば、４つの異なるアルキル基）の可能性がある。代替的に、第一のR^aがアルキルであり、第二のR^aがフルオロであり、第一のR^bがヒドロキシアルキルであり、第二のR^bがアミノ（または該群から取った任意の他の置換基）であってもよい。代替的に、両R^a及び第一のR^bがフルオロであり、第二のR^bがアルキルでもよい（すなわち、一部の置換基のペアが同じであり、他のペアが異なってもよい）。

【００５０】

「アミノ保護基」は、アミノ窒素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なアミノ保護基としては、ホルミル、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル及びトリフルオロアセチル、アルコキシカルボニル基、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、アリールメトキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）及び９－フルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、アリールメチル基、例えば、ベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔｒ）、及び１，１－ジ－（４’－メトキシフェニル）メチル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５１】

「ヒドロキシル保護基」は、ヒドロキシル酸素での望ましくない反応を阻止するのに適した保護基である。代表的なヒドロキシ保護基としては、アシル基、例えば、アルカノイル基、例えば、アセチル、アリールメチル基、例えば、ベンジル（Ｂｎ）、トリチル（Ｔ

ｒ）、及び１，１－ジ－（４’－メトキシフェニル）メチル、シリル基、例えば、トリメチルシリル（ＴＭＳ）及びｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）等が挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

本明細書で使用される、「薬学的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応等を起こさずに、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適するとともに、合理的な利益／リスク比と釣り合う塩を指す。薬学的に許容される塩は当技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．は、参照することにより本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容される塩としては、適切な無機及び有機酸ならびに塩基に由来するものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例としては、アミノ基の塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸等の無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸等の有機酸と形成される塩、あるいは、イオン交換等の当技術分野で使用される他の方法を使用して形成される塩である。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、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、リン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等が挙げられる。

【００５３】

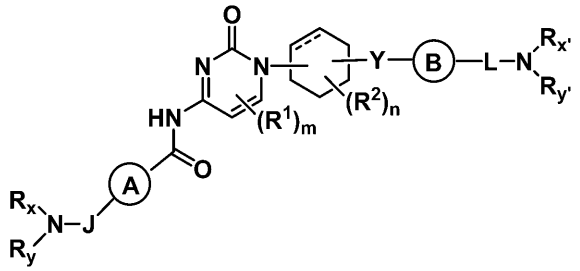
「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的効果を保持する塩であるとともに生物学的にも他の点でも好ましくないものではない塩を指し、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、及び有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、オロチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸等で形成される。

【００５４】

「薬学的に許容される塩基付加塩」としては、無機塩基から得られるもの、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩等が挙げられる。例示的な塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容される有機非毒性塩基から得られる塩としては、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。（例えば、参照することにより本明細書に組み込まれるＳ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，ｅｔ ａｌ．，“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌ

ｔｓ，”Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，１９７７；６６：１－１９を参照されたい。）
【００５５】
本明細書で使用される、「または」は概して、非排他的に解釈されるものとする。例えば、「ＡまたはＢを含む組成物」の実施形態は、通常、Ａ及びＢの両方を含む組成物の態様を示す。しかしながら、「または」は、組み合わせることが矛盾する場合の提示されたそれらの態様を除外すると解釈されるべきである（例えば、ｐＨ９～１０または７～８の組成物）。
【００５６】
本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、１，１－置換環の形成に参加するように置き換えられているシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった－Ｃ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）－基の場合、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が結合する炭素を組み込んでシクロプロピル環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式シクロアルキル基（すなわち、スピロシクロプロピル）である。
【００５７】
本明細書で使用される、「スピロ二環式シクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているスピロ二環式シクロアルキル基を含む。
【００５８】
本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子上のジェミナル置換基が、１，１－置換環の形成に参加するように置き換えられているヘテロシクロアルキルを含む。例えば、限定されないが、より長い炭素鎖の一部であった－Ｃ（Ｒ^{1}）（Ｒ^{2}）－基の場合、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が結合する炭素を組み込んでピロリジン環を形成するように結合した場合、これは、スピロ二環式ヘテロシクロアルキル基である。
【００５９】
本明細書で使用される、「スピロ二環式ヘテロシクロアルキレン」という用語は、２点で置換されているスピロ二環式ヘテロシクロアルキル基を含む。
【００６０】
本明細書に開示するいくつかの化合物は、アミノ官能基の存在を特徴とする。従って、当業者には、化合物が、そのアミノ官能基の窒素が四級化された塩として単離され得ることが理解されよう。
【００６１】
本明細書で使用される、「治療する」、「治療すること」、または「治療」という用語は、組成物（例えば、本明細書に記載の組成物）を、障害もしくはその症状を改善するのに有効な、または障害もしくはその症状の進行を妨害するもしくは減速するのに有効な量、方法（例えば、投与スケジュール）、及び様式（例えば、投与経路）で、投与することまたは適用することを含む。かかる改善としては、１つ以上の症状または状態の軽減または改善、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患進行の遅延または減速、病状の改善または緩和、疾患の再発の減少、ならびに部分または完全にかかわらず、及び検出可能か不能かにかかわらず寛解を挙げることができるが、これらに限定されない。
【００６２】
実施形態
化合物
第一の態様において、本開示は、式Ｉの化合物

【化７】



I

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

環Ａは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ２、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びオキソからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり；

Ｊは、Ｃ１－Ｃ６アルキレンであるかまたはＣ３－Ｃ８シクロアルキレンであり、それらのいずれかが、ハロ、ＯＨ、またはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換され、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ２、またはＣ＝Ｏで置き換えられ；

Ｙは、結合、またはＯＨ、ＮＨ２、ＣＮ、ハロ、もしくはＣ１－Ｃ６アルコキシで任意選択で置換されるＣ１－Ｃ６アルキレンであり、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキレン－Ｃ３－８シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ３－８シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；

環Ｂは、３～８員の単環式シクロアルキレン、３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレン、６～１２員の二環式シクロアルキレン、または６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、ＣＯＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、及びＣ１－Ｃ６ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換され；

Ｌは、結合、またはＣ１－Ｃ６アルキレンであり、当該Ｃ１－Ｃ６アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ１－６アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（Ｃ１－６アルキル）で置き換えられ；

R^1及びR^2は、それぞれ独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、ＮＨ２、Ｏ（Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル）、ＮＨ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）２、－ＣＯＯ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＣＯＮＨ２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシからなる群から選択され；

R_x、R_y、$R_{x'}$及び$R_{y'}$は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、またはアミノ保護基であり；

ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０、１、２、または３であり；

【化８】

は、単結合または二重結合を表す、当該化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

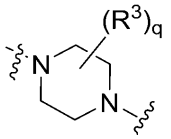
【００６３】

一実施形態における式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩において、環Ａは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、及びオキソからなる群から選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される５～６員の単環式ヘテロシクロアルキレンである。

【００６４】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、環Ａは

【化９】

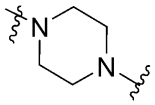


であり、式中、Ｒ^{3}は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、フェニル、ＯＨ、ＮＨ$_2$、及びオキソからなる群から選択され、ｑは、０、１、または２である。

【００６５】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、環Ａは、

【化１０】



である。

【００６６】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｊは、ハロ、ＯＨ、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシで任意選択で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、当該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、またはＣ＝Ｏで置き換えられる。

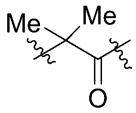
【００６７】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｊは、任意選択でＯＨで置換されるＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、当該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの１つのメチレン単位は、任意選択でＣ＝Ｏで置き換えられる。

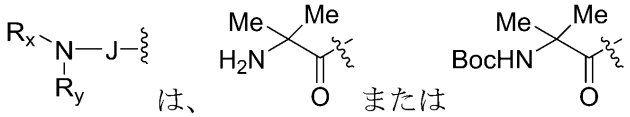
【００６８】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｊは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、当該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの１つのメチレン単位は、Ｃ＝Ｏで置き換えられる。

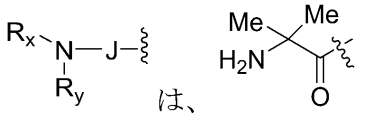
【００６９】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｊは、
【化１１】



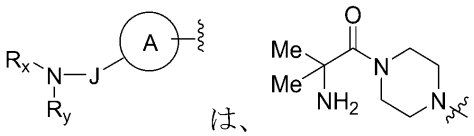
である。
【００７０】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、R_x及びR_yはＨである。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはC_1－C_6アルキルである。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはアミノ保護基である。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはＢｏｃ基である。他の実施形態において、R_x及びR_yは、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキルである。
【００７１】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、
【化１２】



である。他の実施形態において、
【化１３】

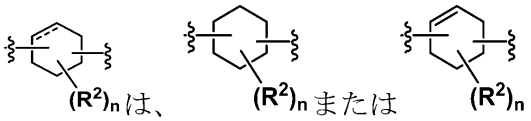


である。
【００７２】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、
【化１４】



である。
【００７３】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、

【化１５】

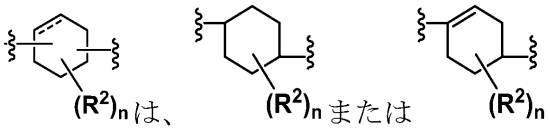


であり、式中、Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ、及びＣＮからなる群から選択され；ｎは、０、１、または２である。

【００７４】

他の実施形態において、

【化１６】

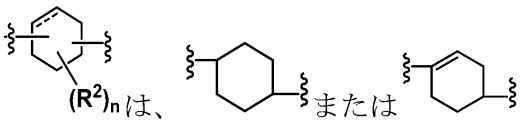


であり、式中、Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロ、及びＣＮからなる群から選択され；ｎは、０、１、または２である。

【００７５】

他の実施形態において、

【化１７】



である。

【００７６】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｙは、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、ハロ、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンであり、当該Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンの１つのメチレン単位は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で任意選択で置き換えられる。

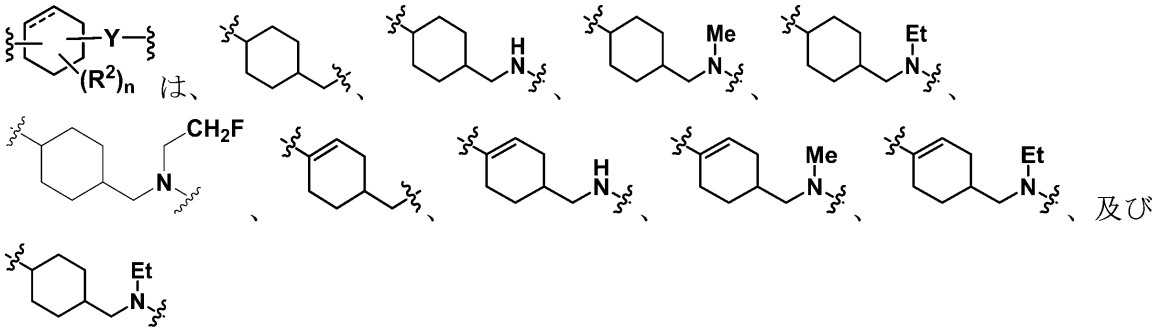
【００７７】

他の実施形態において、Ｙは、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ハロ、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシで任意選択で置換されるＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンであり、当該Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンの１つのメチレン単位は、Ｏ、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（Ｃ$_{1-6}$アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、または（Ｃ＝Ｏ）で任意選択で置き換えられる。

【００７８】

他の実施形態において、Ｙは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンであり、当該Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル）、またはＮ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）で任意選択で置き換えられる。

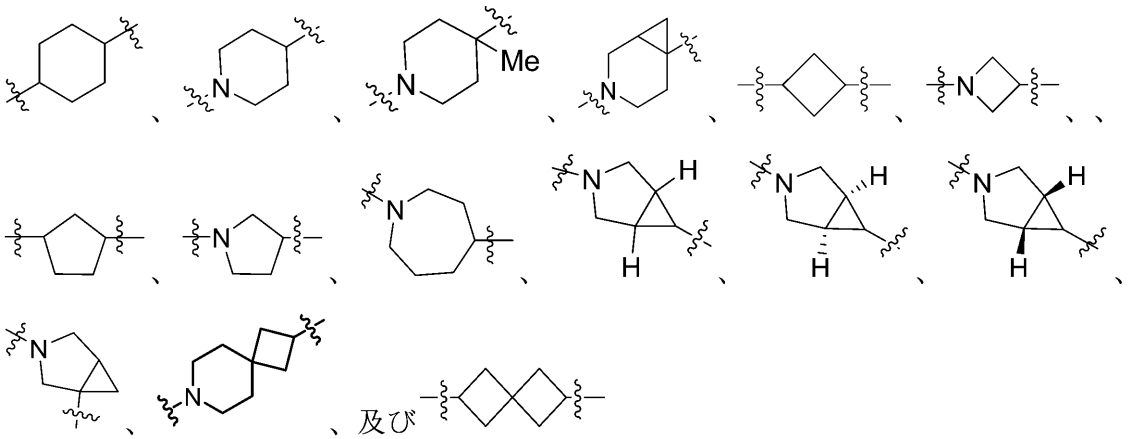
【００７９】
他の実施形態において、Ｙは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＮＨ－、－ＣＨ$_2$ＮＭｅ－、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ）－、及び－ＣＨ$_2$ＮＥｔ－からなる群から選択される。
【００８０】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、
【化１８】



からなる群から選択される。
【００８１】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、環Ｂは、３～８員の単環式シクロアルキレン、３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される。
【００８２】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意選択で置換される３～８員の単環式シクロアルキレンや３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００８３】
他の実施形態において、環Ｂは、５～６員の単環式シクロアルキレン、４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００８４】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式シクロアルキレンである。
【００８５】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される４～６員の単環式シクロアルキレンである。
【００８６】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される５～６員の単環式シクロ

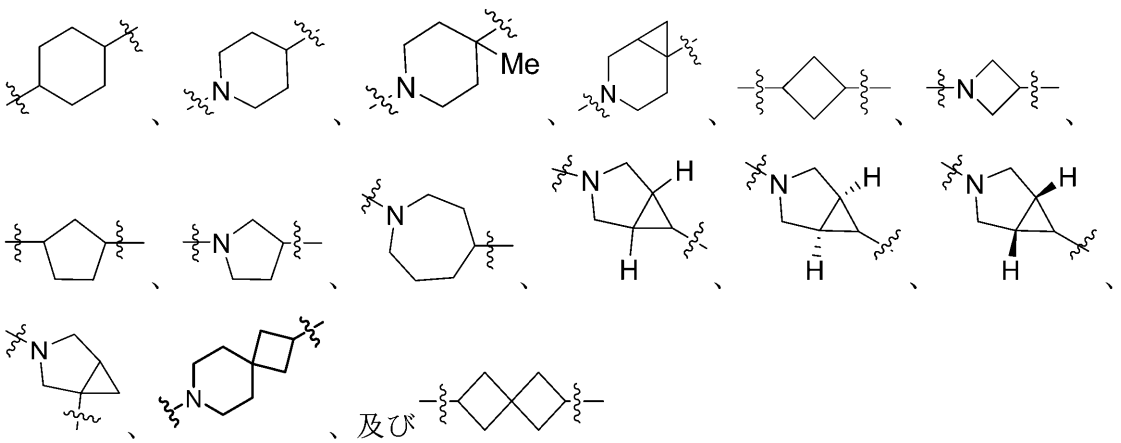
アルキレンである。
【００８７】
他の実施形態において、環Ｂは、４～６員の単環式シクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、シクロペンチレンまたはシクロヘキシレンである。
【００８８】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００８９】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む。
【００９０】
他の実施形態において、環Ｂは、窒素及び酸素から選択される最大２個のヘテロ原子を含む４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意選択で置換される。他の実施形態において、環Ｂは、１個の窒素原子を含む４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンであり、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意選択で置換される。
【００９１】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～１０員の二環式シクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～９員の二環式シクロアルキレンである。
【００９２】
他の実施形態において、環Ｂは、６～１０員の縮合、スピロ、または架橋二環式シクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、６～１０員の縮合二環式シクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、６～１０員の架橋二環式シクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、６～１０員のスピロ二環式シクロアルキレンである。
【００９３】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００９４】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～１０員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００９５】
他の実施形態において、環Ｂは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。

【００９６】
他の実施形態において、環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む、６～１０員の縮合、スピロ、架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、最大２個の窒素原子を含む、６～９員の縮合、スピロ、架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００９７】
他の実施形態において、環Ｂは、１個の窒素原子を含む、６～１０員の縮合、スピロ、架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、１個の窒素原子を含む、６～９員の縮合二環式ヘテロシクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、１個の窒素原子を含む、６～９員のスピロ二環式ヘテロシクロアルキレンである。他の実施形態において、環Ｂは、１個の窒素原子を含む、６～９員の架橋二環式ヘテロシクロアルキレンである。
【００９８】
他の実施形態において、環Ｂは、
【化１９】



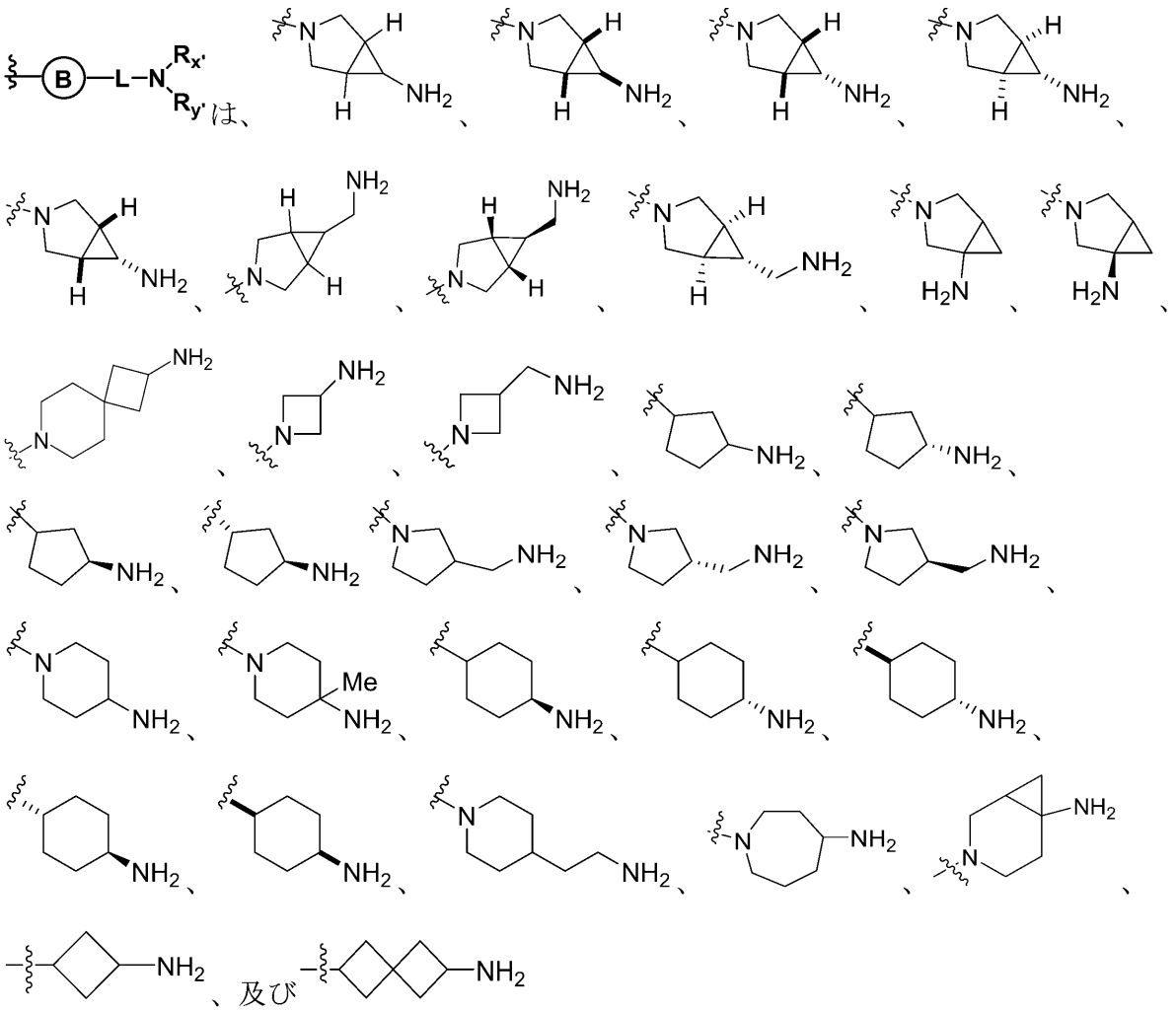
からなる群から選択される。
【００９９】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、式中、Ｌは、結合である。
【０１００】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、式中、Ｌは、C_1－C_6アルキレンであり、当該C_1－C_6アルキレンの最大２つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（C_{1-6}アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（C_{1-6}アルキル）で置き換えられる。
【０１０１】
他の実施形態において、Ｌは、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_6アルキレンの１つのメチレン単位は、任意選択で独立して、Ｏ、ＮＨ、（Ｃ＝Ｏ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｏ）、Ｎ－（C_{1-6}アルキル）（Ｃ＝Ｏ）、（Ｃ＝ＮＨ）、ＮＨ（Ｃ＝Ｎ）、またはＮ－（C_{1-6}アルキル）で置き換えられる。
【０１０２】
他の実施形態において、Ｌは、C_1－C_6アルキレンである。他の実施形態において、Ｌは、－CH_2－または－CH_2－CH_2－である。
【０１０３】
他の実施形態において、Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンである。他の実施形態において、Ｌは、結合、－CH_2－、または－CH_2－CH_2－である。

【０１０４】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、R_x及びR_yは、それぞれ独立して、Ｈである。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはC_1－C_6アルキルである。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはアミノ保護基である。他の実施形態において、R_xはＨであり、R_yはＢｏｃ基である。他の実施形態において、R_x，及びR_yは、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキルである。
【０１０５】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、Ｙは、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_3アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（C_1－C_6ハロアルキル）、またはＮ－（C_1－C_6アルキル）で任意選択で置き換えられ；環Ｂは、C_1－C_6アルキルで任意選択で置換される５～６員の単環式シクロアルキレンや４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり；Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンであり；R_x及びR_yは、それぞれ独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルである。
【０１０６】
他の実施形態において、Ｙは、－CH_2－、－CH_2NH－、－CH_2NMe－、－$CH_2N(CH_2CH_2F)$－、及び－CH_2NEt－からなる群から選択され；環Ｂは、
【化２０】



からなる群から選択され；Ｌは、結合、－CH_2－、または－CH_2－CH_2－であり；R_x及びR_yは、それぞれ独立して、Ｈである。
【０１０７】
式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、

【化２１】



からなる群から選択される。

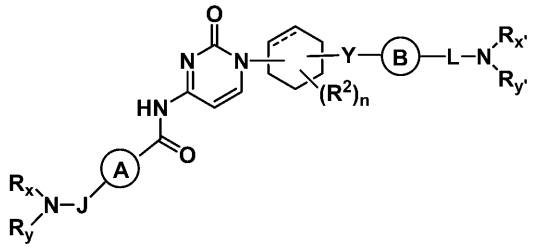
【０１０８】

式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩の他の実施形態において、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル、ハロ、C_1－C_6ハロアルキル、オキソ、及びC_1－C_6アルコキシからなる群から選択され、ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０、１、または２である。他の実施形態において、R^1及びR^2は、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル、ハロ、オキソ、またはC_1－C_6ハロアルキルであり、ｍ及びｎは、それぞれ独立して、０または１である。他の実施形態において、ｍ及びｎは、０である。

【０１０９】

他の実施形態において、式Ｉの化合物は、式ＩＡの化合物

【化２２】



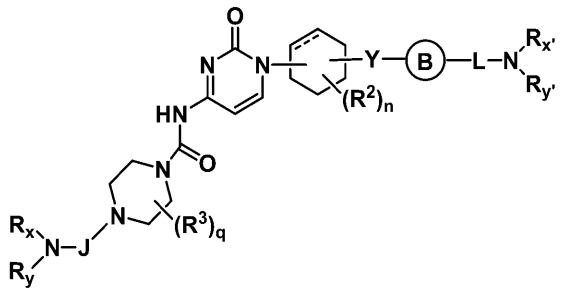
ＩＡ

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｙ、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$及びｎは、本明細書で定義されているものと同一である。

【０１１０】

他の実施形態において、式ＩまたはＩＡの化合物は、式ＩＡ－１の化合物

【化２３】



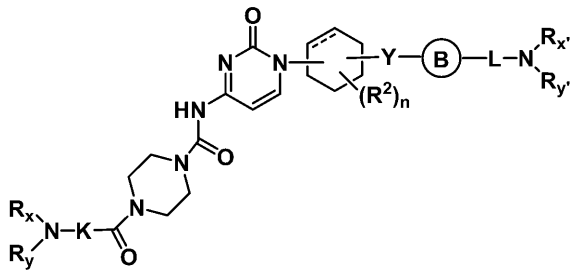
ＩＡ－１

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｙ、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$、及びｎは、本明細書で定義されているものと同一であり；R^3は、それぞれ独立して、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、ＣＮ、C_1－C_6ハロアルキル、ＯＨ、NH_2、及びオキソからなる群から選択され、ｑは、０、１、２、または３である。

【０１１１】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、またはＩＡ－１の化合物は、式ＩＡ－２の化合物

【化２４】



ＩＡ－２

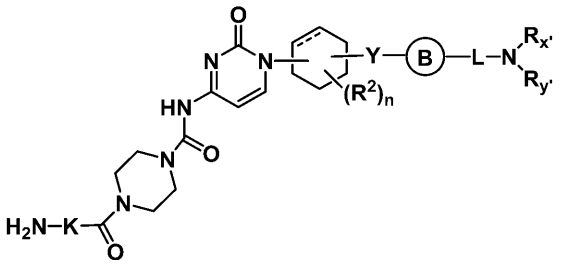
またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$、及びｎは、

本明細書で定義されているものと同一であり；Ｋは、ハロ、ヒドロキシル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基で任意選択で置換されるＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレンである。

【０１１２】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、またはＩＡ－２の化合物は、式ＩＡ－３の化合物

【化２５】



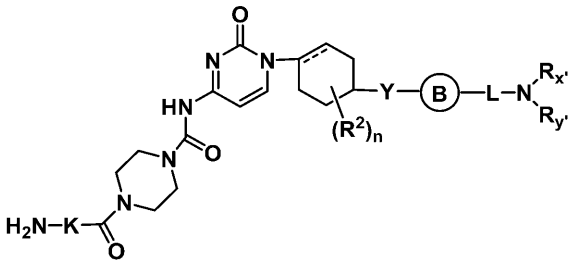
ＩＡ－３

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｒ^2、Ｒ$_x$、Ｒ$_y$、及びｎは、本明細書で定義されているものと同一であり；Ｋは、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレンである。

【０１１３】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、ＩＡ－２、またはＩＡ－３の化合物は、式ＩＡ－４の化合物

【化２６】



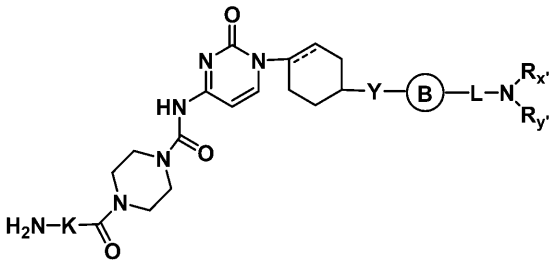
ＩＡ－４

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｒ^2、Ｒ$_x$、Ｒ$_y$、及びｎは、本明細書で定義されているものと同一であり；Ｋは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレンである。

【０１１４】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、ＩＡ－２、ＩＡ－３、またはＩＡ－４の化合物は、式ＩＡ－５の化合物

【化２７】



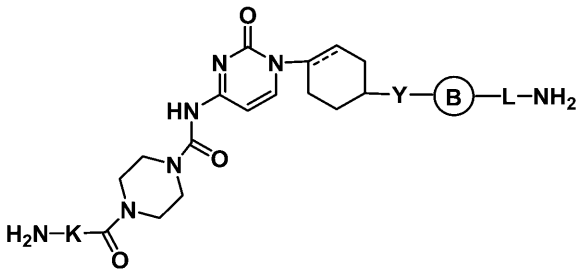
ＩＡ－５

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、Ｋ、R^2、R_x、R_y、及びｎは、本明細書で定義されているものと同一である。

【０１１５】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、ＩＡ－２、ＩＡ－３、ＩＡ－４、またはＩＡ－５の化合物は、式ＩＡ－６の化合物

【化２８】



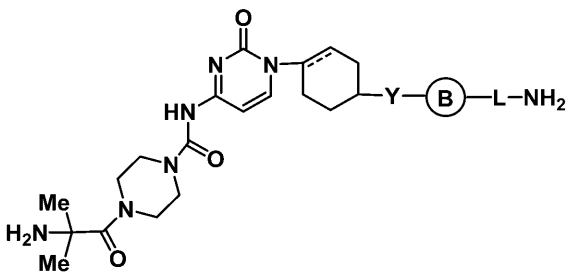
ＩＡ－６

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、Ｙ、及びＫは、本明細書で定義されているものと同一である。

【０１１６】

他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、ＩＡ－２、ＩＡ－３、ＩＡ－４、ＩＡ－５、またはＩＡ－６の化合物は、式ＩＡ－７の化合物

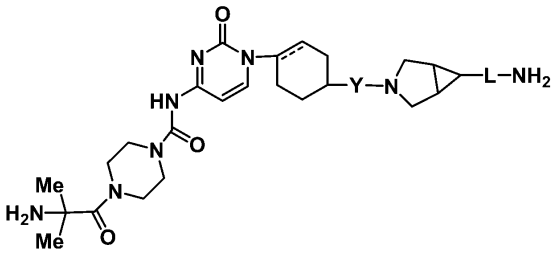
【化２９】



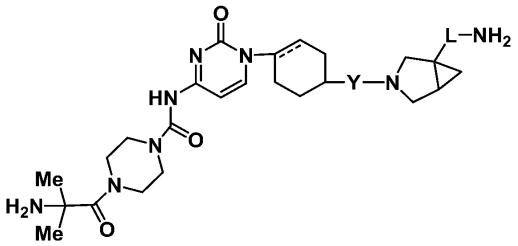
ＩＡ－７

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Ｂ、Ｌ、及びＹは、本明細書で定義されているものと同一である。

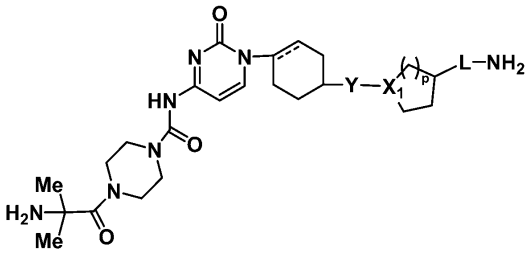
【０１１７】
他の実施形態において、式Ｉ、ＩＡ、ＩＡ－１、ＩＡ－２、ＩＡ－３、ＩＡ－４、ＩＡ－５、ＩＡ－６、またはＩＡ－７の化合物は、式ＩＡ－７ａ、式ＩＡ－７ｂ、式ＩＡ－７ｃ、式ＩＡ－７ｄ、ＩＡ－７ｅ、ＩＡ－７ｆ、またはＩＡ－７ｇの化合物
【化３０】



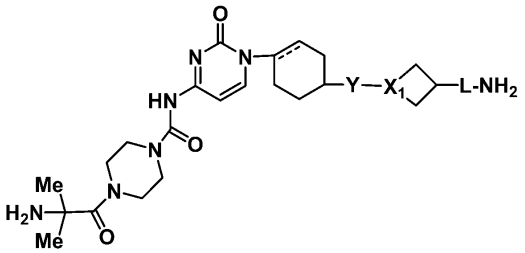
ＩＡ－７ａ



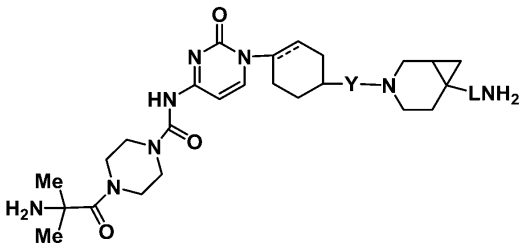
ＩＡ－７ｂ



ＩＡ－７ｃ

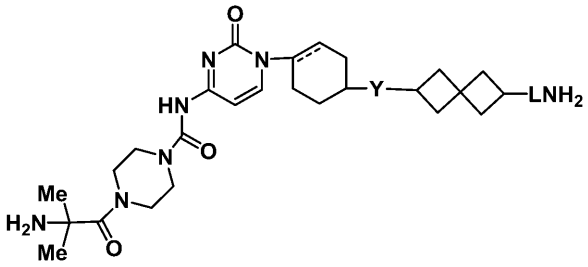


ＩＡ－７ｄ

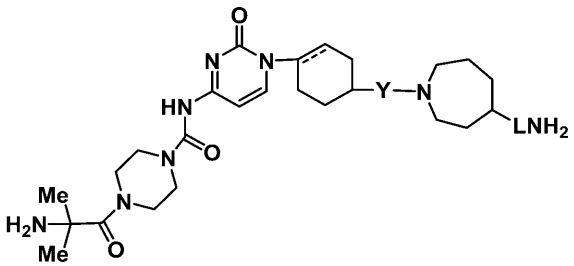


ＩＡ－７ｅ

【化３１】



ＩＡ－７ｆ



ＩＡ－７ｇ

またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、Ｌ及びＹは、本明細書で定義されているものと同一であり；X_1は、それぞれ独立して、ＣＨまたはＮであり；ｐは、１、２、または３である。

【０１１８】

他の実施形態において、Ｙは、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_3アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（C_1－C_6ハロアルキル）、またはＮ－（C_1－C_6アルキル）で任意選択で置き換えられ；Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンである。

【０１１９】

他の実施形態において、Ｙは、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_3アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（C_1－C_6ハロアルキル）、またはＮ－（C_1－C_6アルキル）で任意選択で置き換えられ；環Ｂは、C_1－C_6アルキルで任意選択で置換される５～６員の単環式シクロアルキレンや４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり；Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンであり；R_x及びR_yは、それぞれ独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルである。

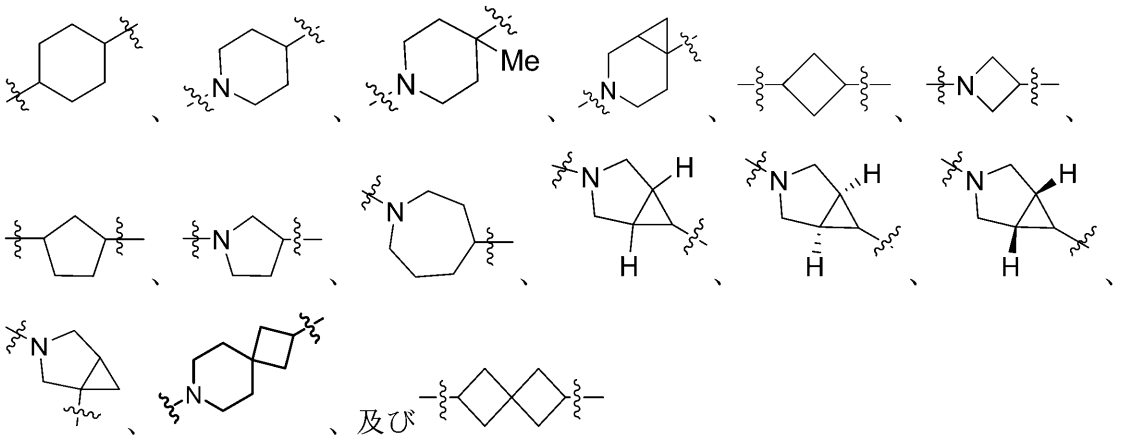
【０１２０】

他の実施形態において、Ｙは、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_3アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（C_1－C_6ハロアルキル）、またはＮ－（C_1－C_6アルキル）で任意選択で置き換えられ；環Ｂは、C_1－C_6アルキルで任意選択で置換される５～６員の単環式シクロアルキレンや４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレン、または６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり；Ｌは、結合またはC_1－C_3アルキレンである。

【０１２１】

他の実施形態において、Ｙは、－CH_2－、－CH_2NH－、－CH_2NMe－、－$CH_2N(CH_2CH_2F)$－、CH_2NCH_2F－、及び－CH_2NEt－からなる群から選択され；環Ｂは、

【化３２】



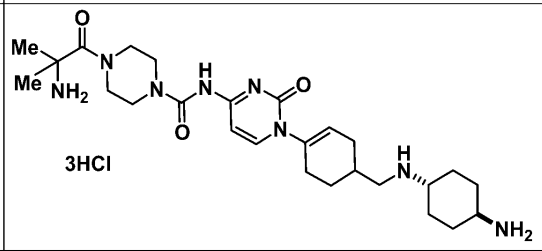
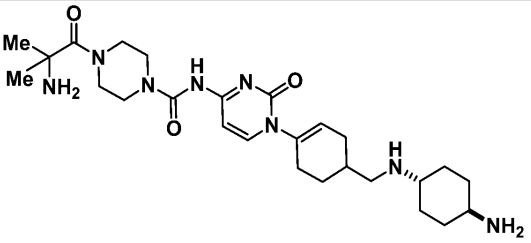
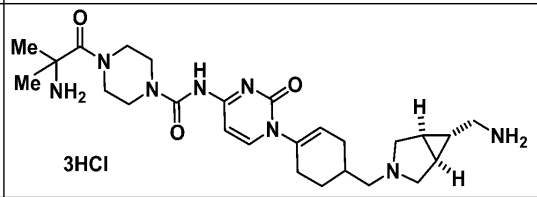
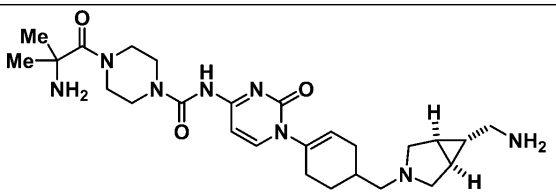
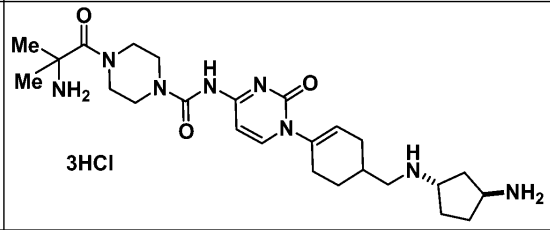
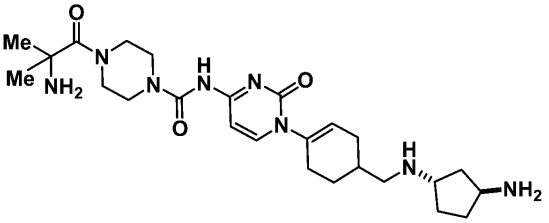
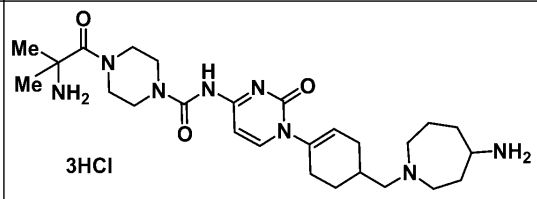
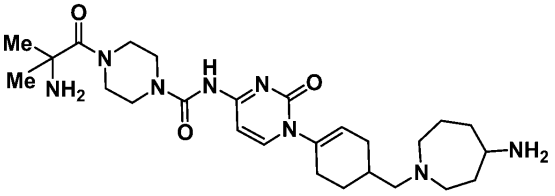
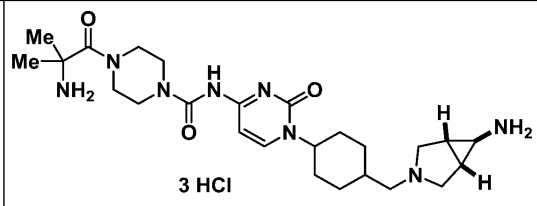
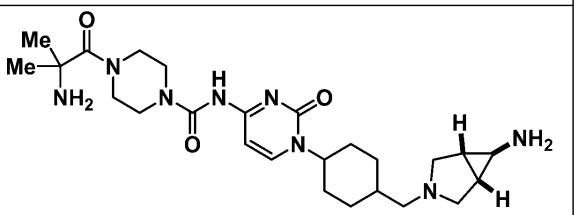
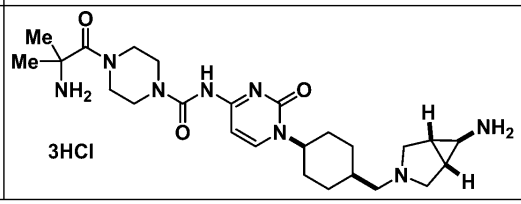
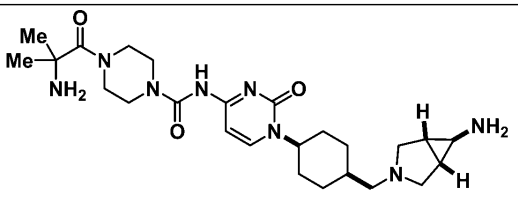
からなる群から選択され；Ｌは、結合、－ＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり；Ｒ$_x$及びＲ$_y$は、それぞれ独立して、Ｈである。

【０１２２】

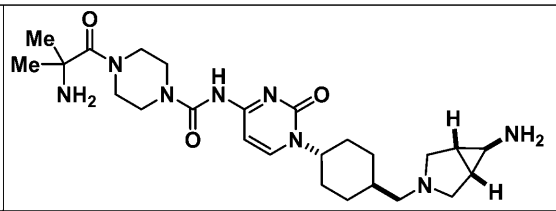
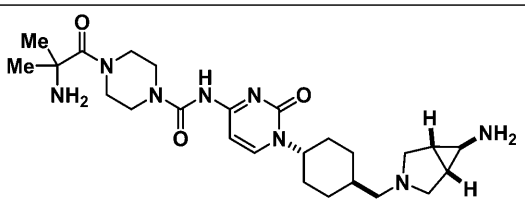
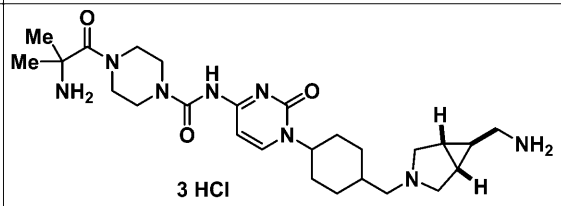
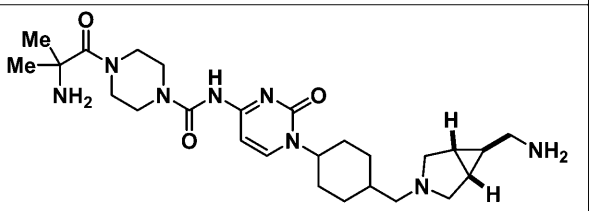
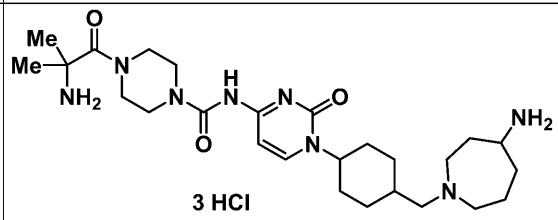
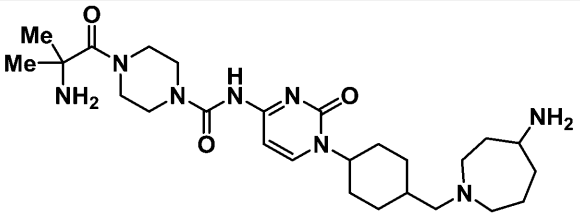
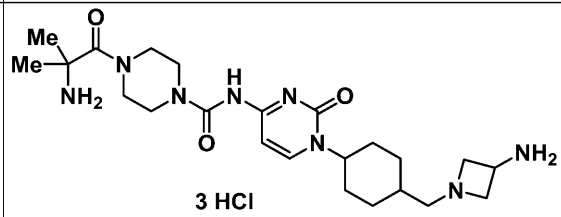
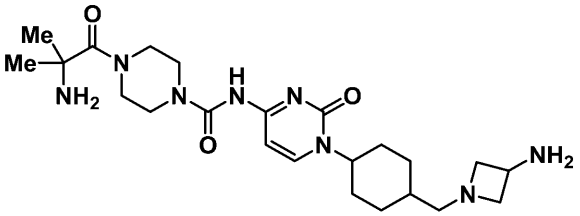
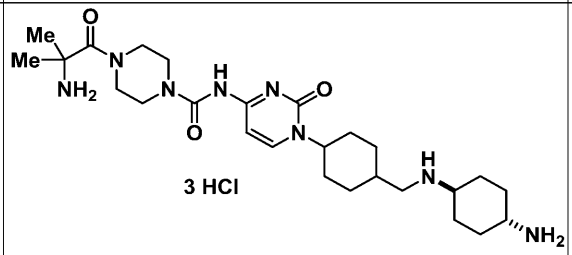
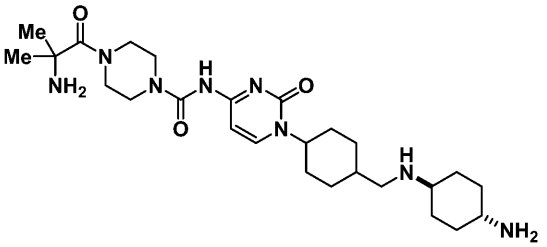
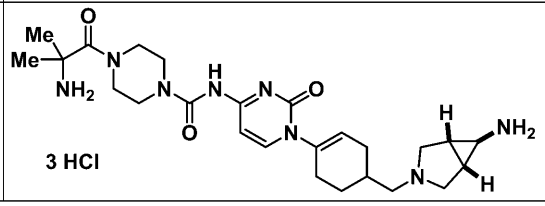
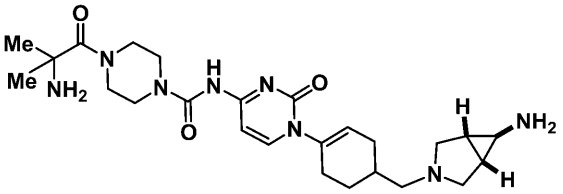
別の態様において、本開示は、化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩（これらを表１に示す）を提供する。表１には、化合物の遊離塩基及び塩の構造が示される。

【表１－１】

表１．式Ｉの化合物

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
1		
2		
3		
4		
5		
6		

【表１－２】

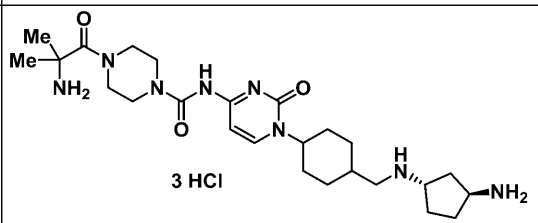
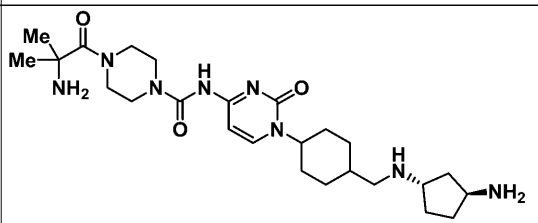
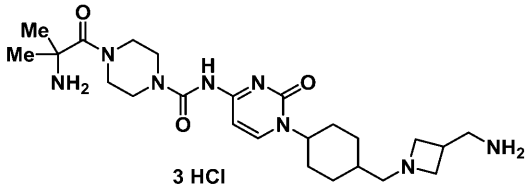
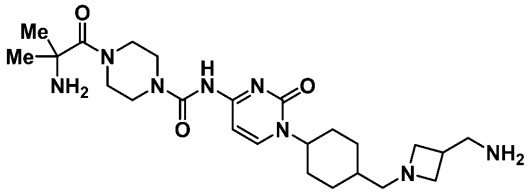
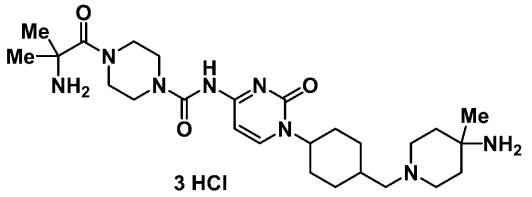
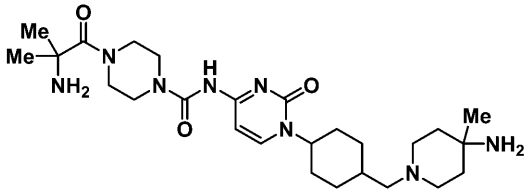
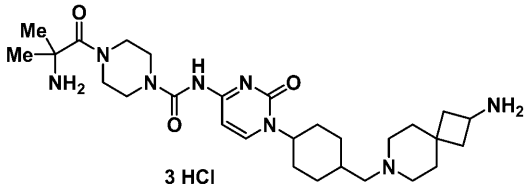
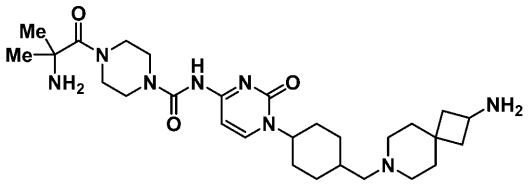
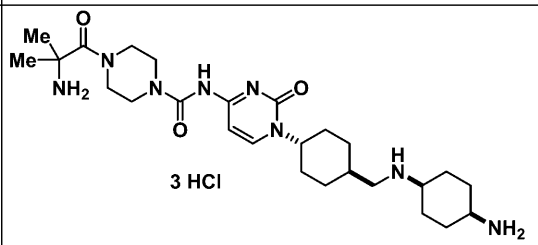
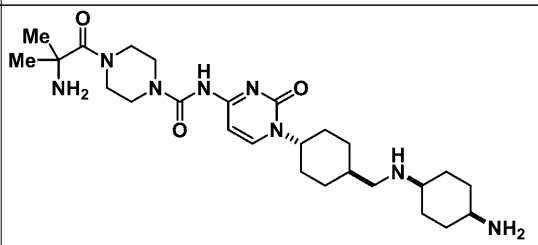
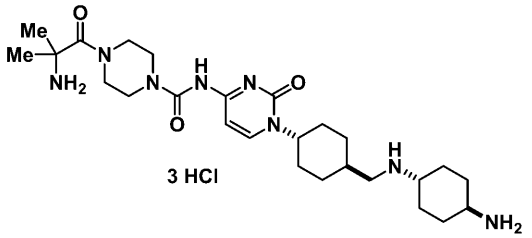
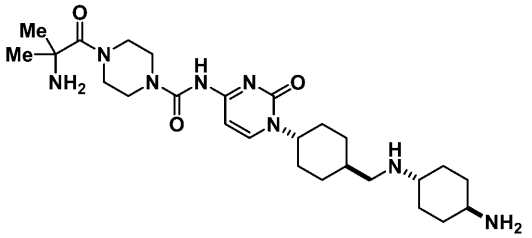
7		
8	 3 HCl	
9	 3 HCl	
10	 3 HCl	
11	 3 HCl	
12	 3 HCl	

【０１２３】

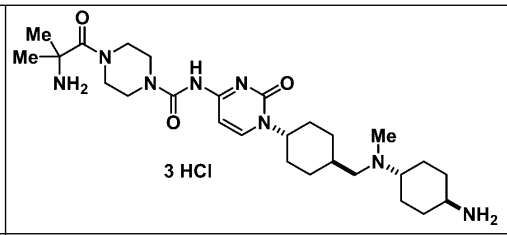
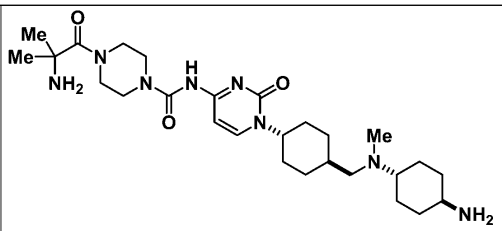
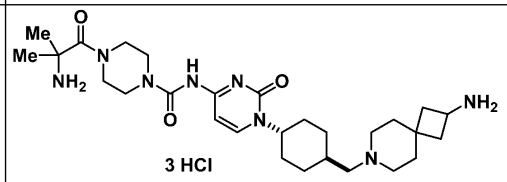
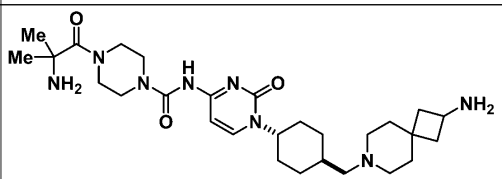
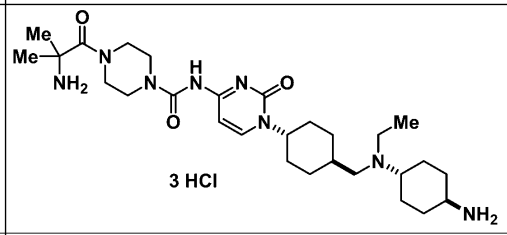
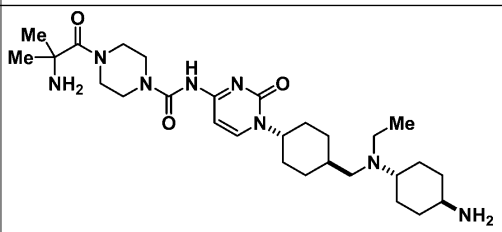
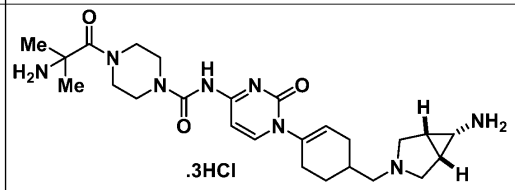
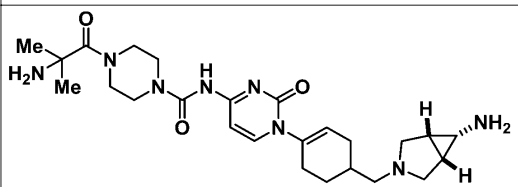
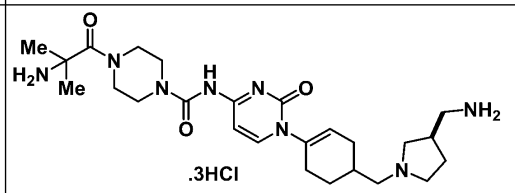
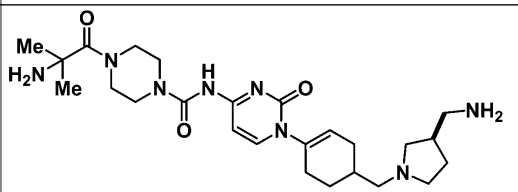
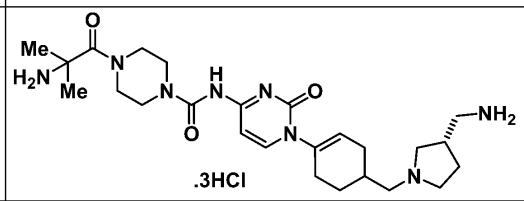
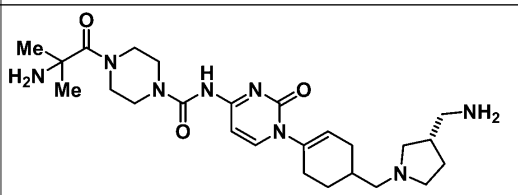
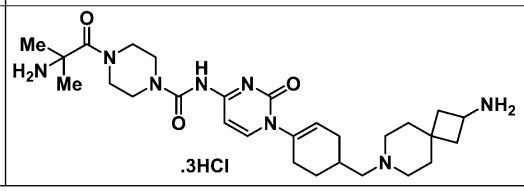
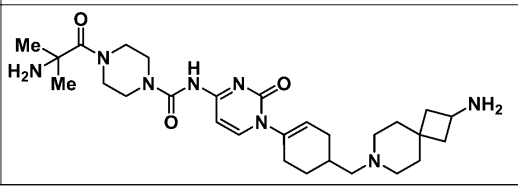
別の態様において、本開示は、化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩（これらを表２に示す）を提供する。表２には、化合物の遊離塩基及び塩の構造が示される。

【表２－１】

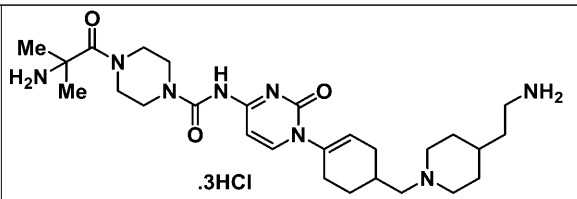
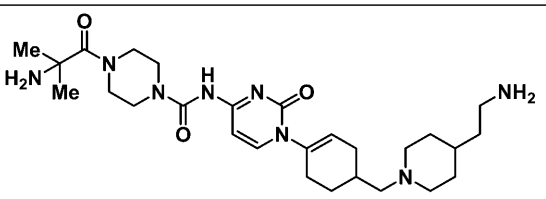
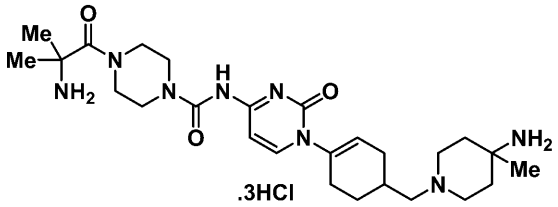
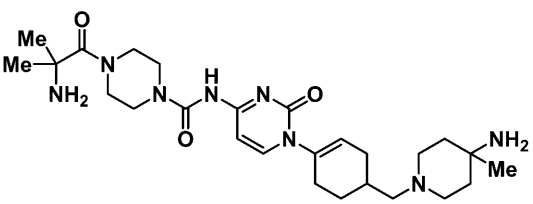
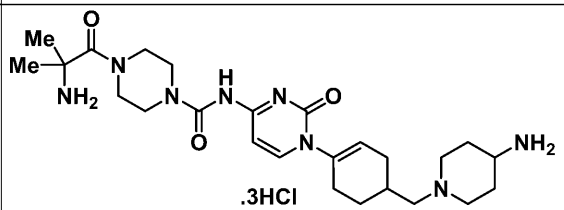
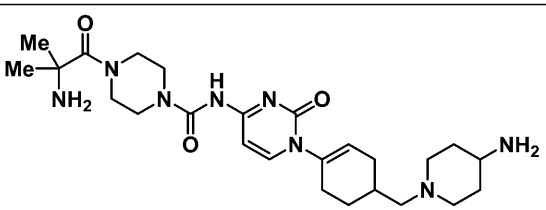
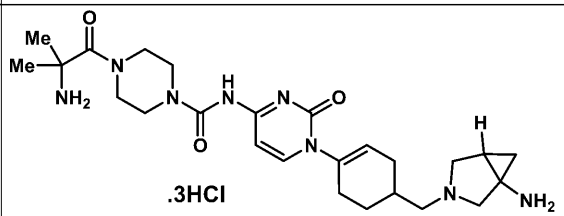
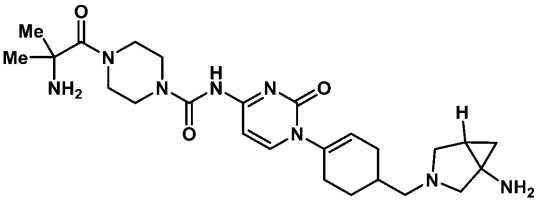
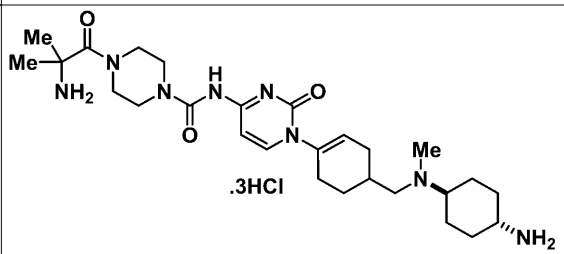
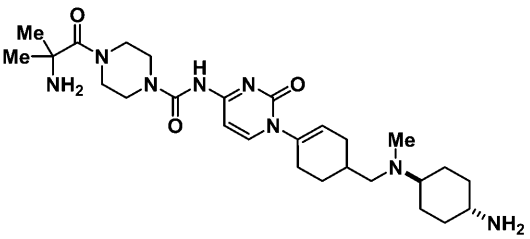
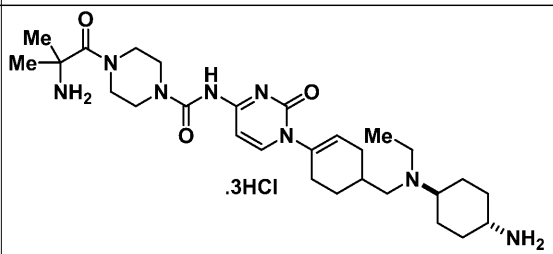
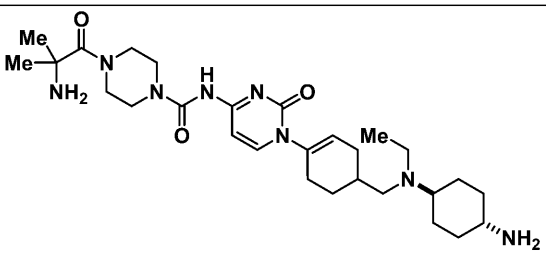
表２．式Ｉの追加の化合物

番号	塩の構造	遊離塩基の構造
１３		
１４		
１５		
１６		
１７		
１８		

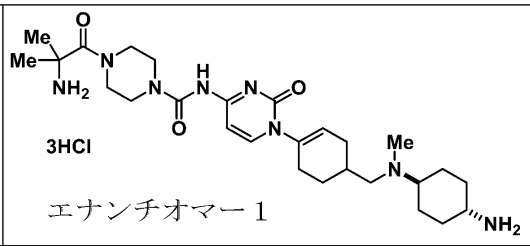
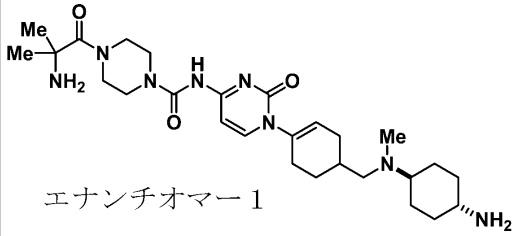
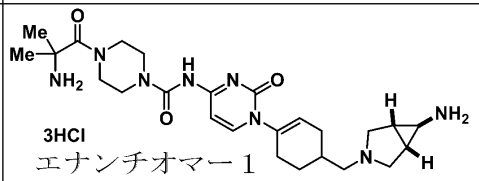
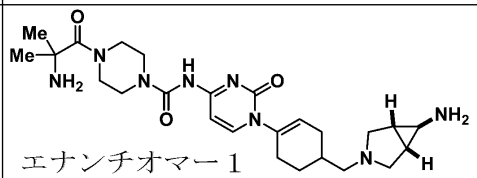
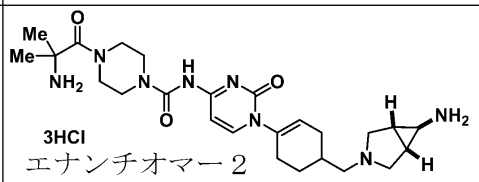
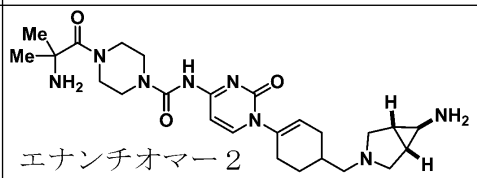
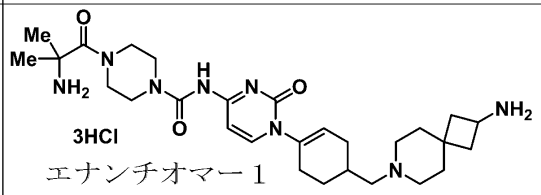
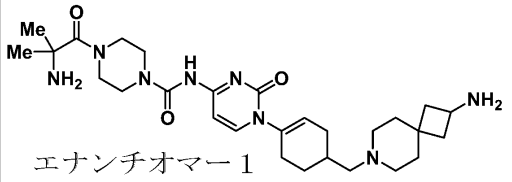
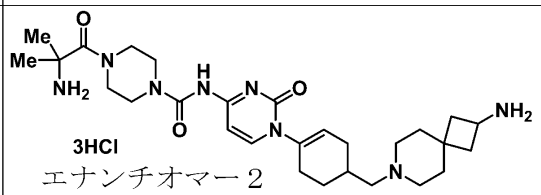
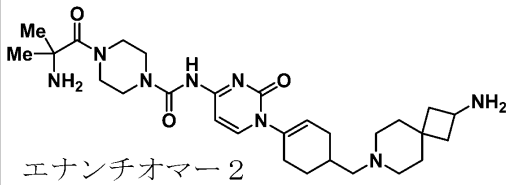
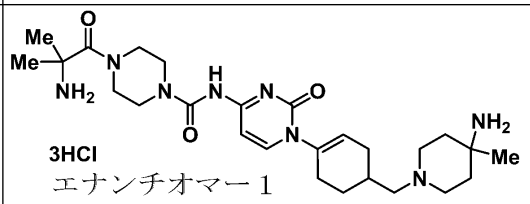
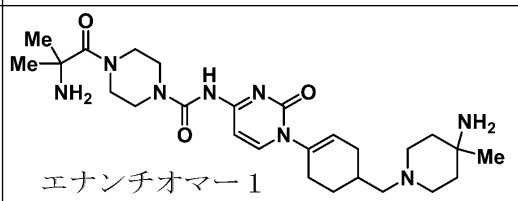
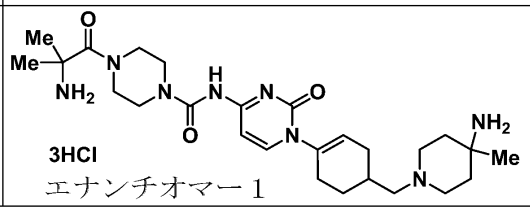
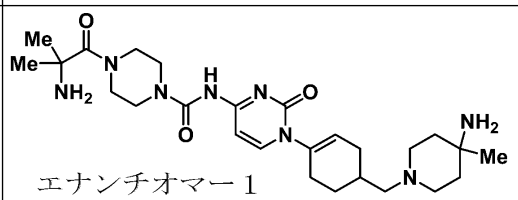
【表２－２】

１９		
２０		
２１		
２２		
２３		
２４		
２５		

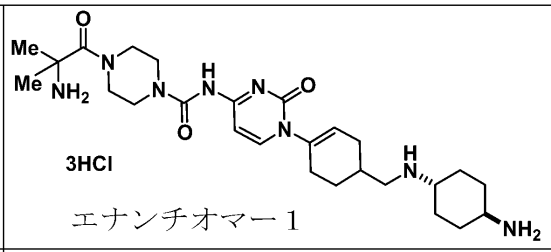
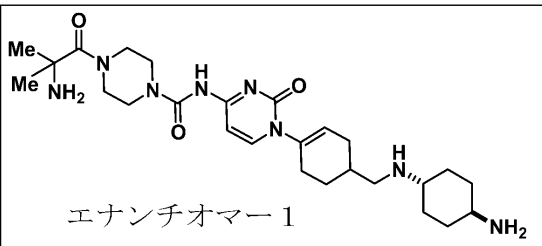
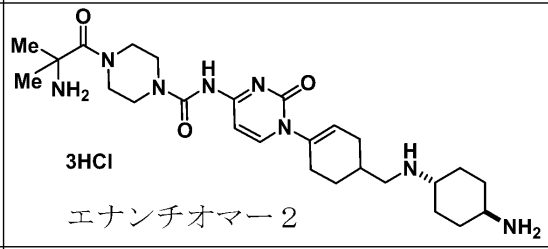
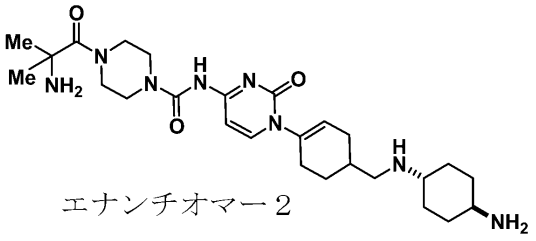
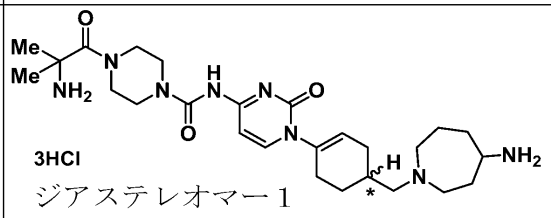
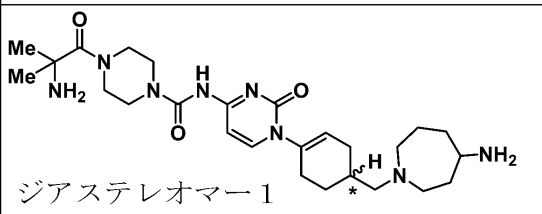
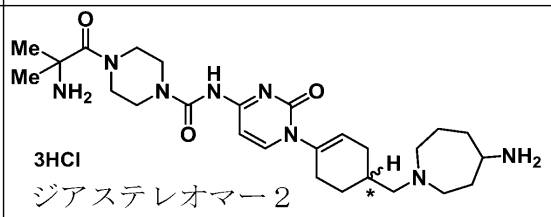
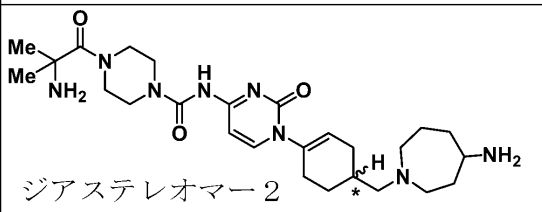
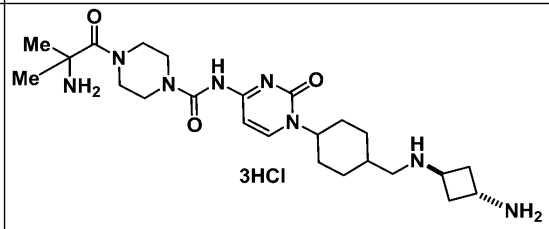
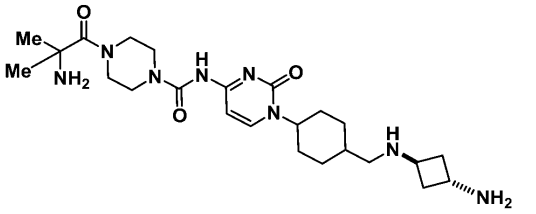
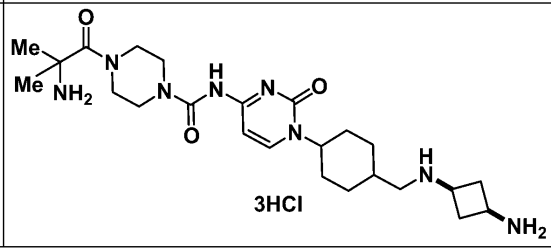
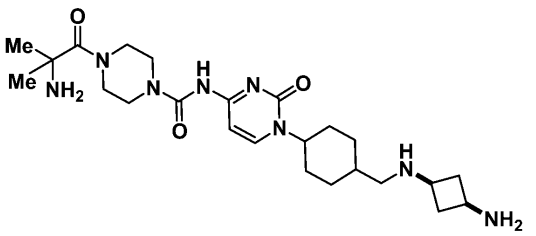
【表２－３】

２６		
２７		
２８		
２９		
３０		
３１		

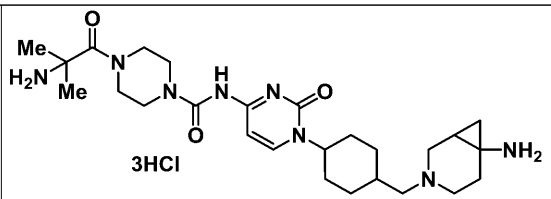
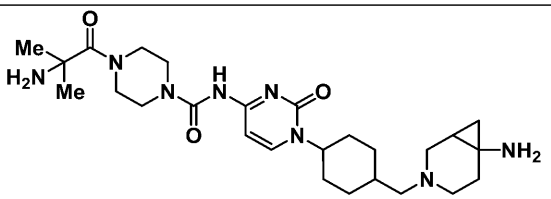
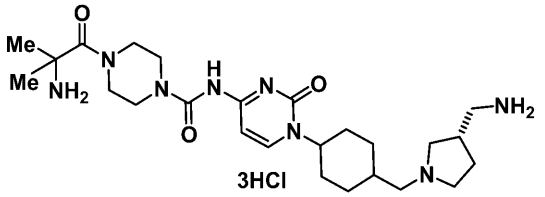
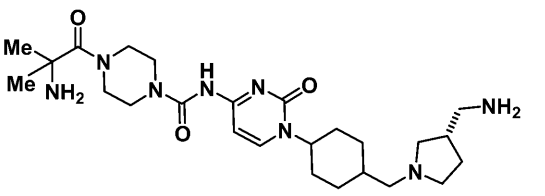
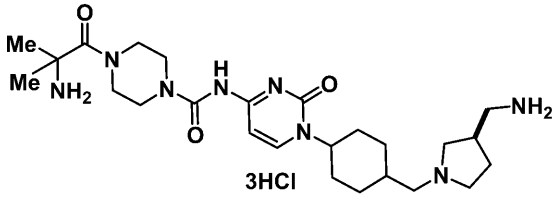
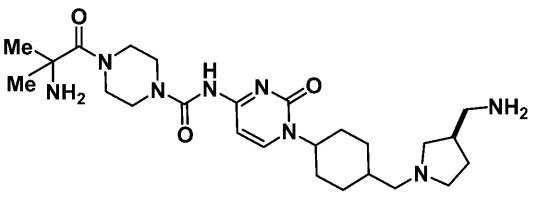
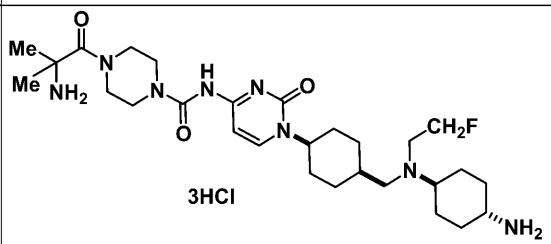
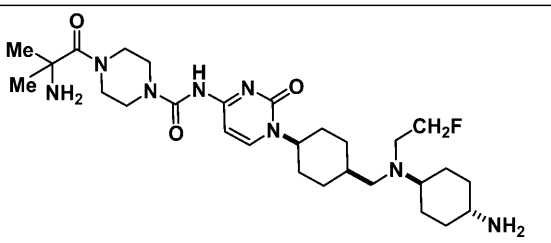
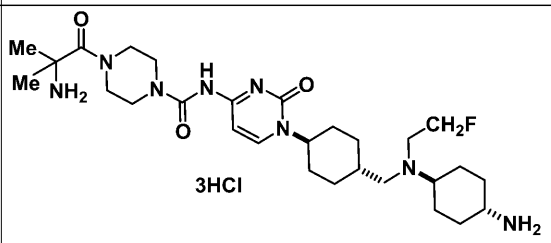
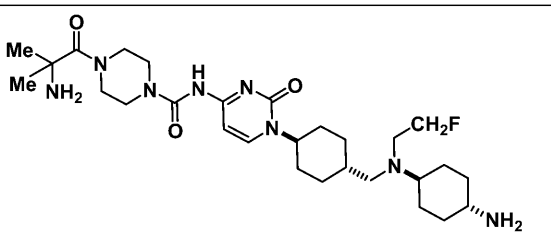
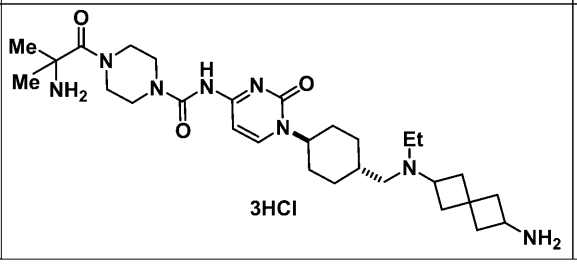
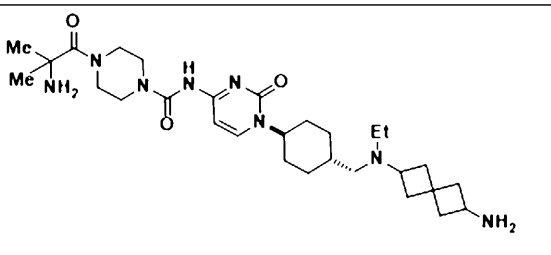
【表２－４】

３２	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１
３３	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１
３４	 3HCl エナンチオマー２	 エナンチオマー２
３５	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１
３６	 3HCl エナンチオマー２	 エナンチオマー２
３７	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１
３８	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１

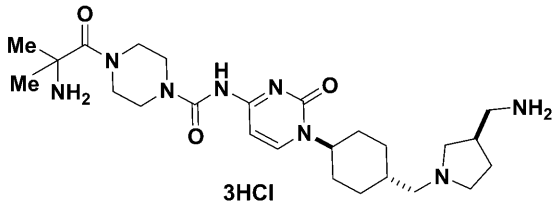
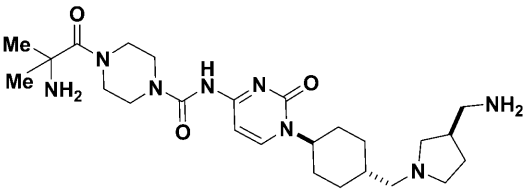
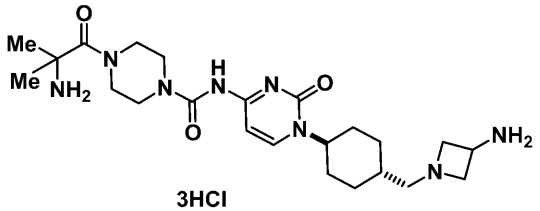
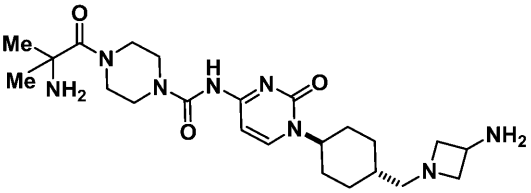
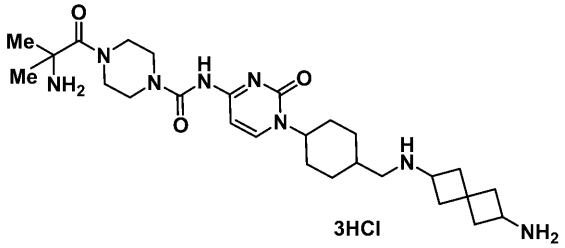
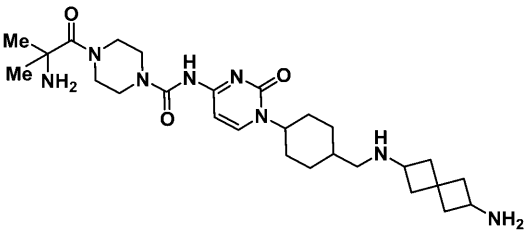
【表２－５】

３９	 3HCl エナンチオマー１	 エナンチオマー１
４０	 3HCl エナンチオマー２	 エナンチオマー２
４１	 3HCl ジアステレオマー１	 ジアステレオマー１
４２	 3HCl ジアステレオマー２	 ジアステレオマー２
４３	 3HCl	
４４	 3HCl	

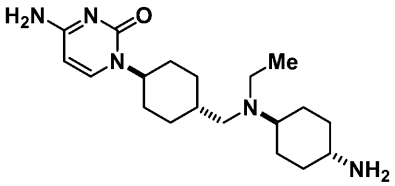
【表２－６】

４５		
４６		
４７		
４８		
４９		
５０		

【表２－７】

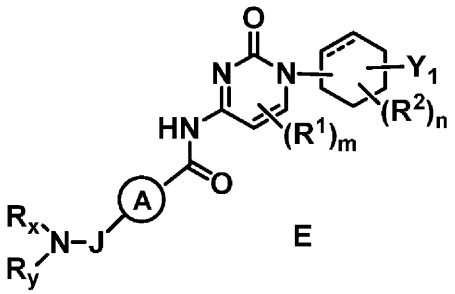
５１	 3HCl	
５２	 3HCl	
５３	 3HCl	

【０１２４】
また、
【化３３】



で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１２５】
他の実施形態において、式Ｉの化合物、またはその単一の立体異性体もしくはその立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容される塩は、表１及び表２のいずれかに記載されている化合物から選択される。
【０１２６】
別の態様において、本開示は、式Ｅの化合物

【化３４】



E

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、環Ａ、Ｊ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ$_{x}$、Ｒ$_{y}$、ｍ、及びｎは、先行段落に記載のものと同一に定義され；Ｙ$_{1}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンであり、当該Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる、当該化合物を提供する。

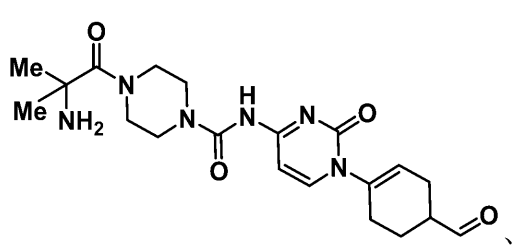
【０１２７】

他の実施形態における式Ｅの化合物またはその薬学的に許容される塩において、Ｙ$_{1}$は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$の直鎖状アルキレンであり、当該Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられる。

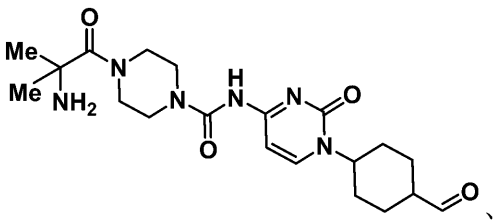
【０１２８】

一実施形態において、式Ｅの化合物またはその薬学的に許容される塩は、

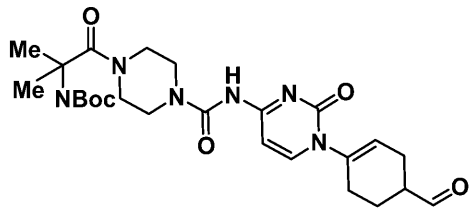
【化３５】



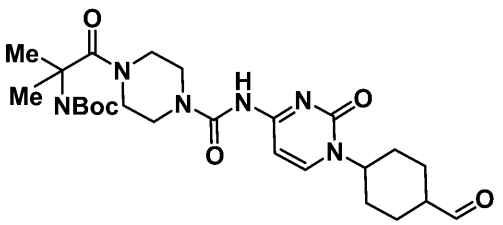
、



、



、及び



からなる群から選択される。

【０１２９】

医薬組成物及び投与

本発明は、本発明の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、医薬組成物中に有効量で提供される。ある特定の実施形態において、該有効量は、治療有効量である。ある特定の実施形態において、該有効量は、予防有効量である。

【０１３０】

薬学的に許容される賦形剤としては、所望の特定の剤形に応じたあらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体媒体、分散体、懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤等が挙げられる。医薬組成物薬剤の製剤化及び／または製

造における概論は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）、及びＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２００５）に見出すことができる。

【０１３１】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の技術分野で既知の任意の方法によって調製され得る。一般に、かかる調製方法は、本発明の化合物（「活性成分」）を、担体及び／または１つ以上の他の補助成分と会合させるステップ、及びその後、必要に応じて、及び／または所望により、その生成物を所望の単回または多数回投与単位に成形及び／または包装するステップを含む。

【０１３２】

医薬組成物は、バルクで、単一単位用量として、及び／または複数の単一単位用量として、調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。本明細書で使用される、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。該活性成分の量は、一般に、対象に投与される該活性成分の用量、及び／またはかかる用量の都合のよい画分、例えば、かかる用量の半分または３分の１に等しい。

【０１３３】

本発明の医薬組成物における該活性成分、該薬学的に許容される賦形剤、及び／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される対象の同一性、サイズ、及び／または状態に応じて、ならびにさらに、該組成物が投与される経路に応じて変化する。例として、該組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含み得る。

【０１３４】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容される賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤及び／または造粒剤、界面活性剤及び／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、滑沢剤、及び／または油が挙げられる。カカオ脂及び座薬ワックス、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、ならびに香料等の賦形剤もまた、該組成物に存在し得る。

【０１３５】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉糖、及びそれらの混合物が挙げられる。

【０１３６】

例示的な造粒剤及び／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、柑橘類パルプ、寒天、ベントナイト、セルロース及び木製品、海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、カルボキシメチルデンプンナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（スターチ１５００）、微結晶デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、ラウリル硫酸ナトリウム、４級アンモニウム化合物、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【０１３７】

例示的な界面活性剤及び／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（ｃｈｏｎｄｒｕｘ）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、

コレステロール、ワックス、及びレシチン）、コロイドクレー（例えば、ベントナイト［ケイ酸アルミニウム］及びＶｅｅｇｕｍ［ケイ酸アルミニウムマグネシウム］）、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、グリセリルモノステアレート、及びプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、及びカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０］、ポリオキシエチレンソルビタン［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）６０］、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート［Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０］、ソルビタンモノパルミテート［Ｓｐａｎ（登録商標）４０］、ソルビタンモノステアレート［Ｓｐａｎ（登録商標）６０］、ソルビタントリステアレート［Ｓｐａｎ（登録商標）６５］、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート［Ｓｐａｎ（登録商標）８０］）、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート［Ｍｙｒｊ４５］、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシル化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、及びＳｏｌｕｔｏｌ）、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ）、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル［Ｂｒｉｊ（登録商標）３０］）、ポリ（ビニル－ピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）　Ｆ６８、Ｐｏｌｏｘａｍｅｒ１８８、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドキュセートナトリウム、及び／またはそれらの混合物が挙げられる。

【０１３８】

例示的な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ及びデンプン糊）、ゼラチン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトール等）、天然及び合成ガム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュ・モス抽出物、パンワーガム（ｐａｎｗａｒ　ｇｕｍ）、ガティガム（ｇｈａｔｔｉ　ｇｕｍ）、イサポール殻粘液（ｍｕｃｉｌａｇｅ　ｏｆ　ｉｓａｐｏｌ　ｈｕｓｋｓ）、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Ｖｅｅｇｕｍ）、及びカラマツアラボガラクタン（ｌａｒｃｈ　ａｒａｂｏｇａｌａｃｔａｎ））、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、及び／またはそれらの混合物が挙げられる。

【０１３９】

例示的な保存剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、及び他の保存剤が挙げられる。

【０１４０】

例示的な抗酸化剤としては、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、及び亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

【０１４１】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）ならびにその塩及

び水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等）、クエン酸ならびにその塩及び水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩及び水和物：リンゴ酸ならびにその塩及び水和物、リン酸ならびにその塩及び水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩及び水和物が挙げられる。例示的な抗菌性保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、ブロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、及びチメロサールが挙げられる。

【０１４２】

例示的な抗真菌性保存剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、及びソルビン酸が挙げられる。

【０１４３】

例示的なアルコール保存剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、及びフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【０１４４】

例示的な酸性保存剤としては、ビタミンＡ、ビタミンＣ、ビタミンＥ、ベータカロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、及びフィチン酸が挙げられる。

【０１４５】

他の保存剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（ＳＬＳ）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（ＳＬＥＳ）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Ｇｌｙｄａｎｔ　Ｐｌｕｓ、Ｐｈｅｎｏｎｉｐ、メチルパラベン、Ｇｅｒｍａｌｌ　１１５、Ｇｅｒｍａｂｅｎ　ＩＩ、Ｎｅｏｌｏｎｅ、Ｋａｔｈｏｎ、及びＥｕｘｙｌが挙げられる。ある特定の実施形態において、該保存剤は、抗酸化剤である。他の実施形態において、該保存剤は、キレート剤である。

【０１４６】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプチン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、Ｄ－グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、水酸化燐灰石、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、パイロジェンフリーの水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、及びそれらの混合物が挙げられる。

【０１４７】

例示的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、モルト、グリセリルベハネート（ｇｌｙｃｅｒｙｌ　ｂｅｈａｎａｔｅ）、硬化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物が含まれる。

【０１４８】

例示的な天然油としては、アーモンド油、杏仁油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、クロフサスグリ種子油、ルリジサ油、カデ油、カモミール油、キャノーラ油、キャラウェイ油、カルナバ油、ヒマシ油、桂皮油、カカオ脂、ヤシ油、肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、メマツヨイグサ油、魚油、アマニ油、ゲラニオール油、ゴード（ｇｏｕｒｄ）油、グレープシード油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、リツェアクベバ油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ナツメグ油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラッフィー油、パーム油、パーム核油、桃仁油、落花生油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、コメヌカ油、ローズマリー油、ベニバナ油、サンダルウッド油、サスクアナ（ｓａｓｑｕａｎａ）油、セイボリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、ツバキ油、ベチバー油、クルミ油、及び小麦胚種油が挙げられる。例示的な合成油としては、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン３６０、ミリスチン酸イソプロピル、鉱油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、及びそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４９】

経口及び非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容されるエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシル剤が挙げられる。該活性成分に加えて、該液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤以外に、該経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、及び香料等のアジュバントを含むことができる。非経口投与に関するある特定の実施形態において、本発明のコンジュゲートは、可溶化剤、例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、及びそれらの混合物と混合される。

【０１５０】

注射剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤及び懸濁剤を使用して既知の技術に従って製剤化され得る。該無菌の注射剤は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、無菌の注射用溶液でも、懸濁液でも、エマルションでもよく、例えば、１，３－ブタンジオール溶液であり得る。使用することができる許容される媒体及び溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、従来の方法で溶媒または懸濁化剤として使用される。この目的のため、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含め、任意のブランドの固定油を用いることができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。注射製剤は、例えば、細菌捕集フィルターを通した濾過により、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散され得る無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことにより滅菌され得る。

【０１５１】

無菌の注射組成物、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０等）及び懸濁剤を使用して、当技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。該無菌の注射剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中、無菌の注射用溶液でも懸濁液でもよく、例えば、１，３－ブタンジオール溶液であり得る。使用することができる許容される媒体及び溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油が、従

来の方法で溶媒または懸濁化剤として使用される（例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド）。脂肪酸、例えば、オレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製に有用であり、同様に、天然の薬学的に許容される油、例えば、オリーブ油またはヒマシ油、特にそれらのポリオキシエチル化型も有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロースもしくは同様の分散剤を含むことができる。Ｔｗｅｅｎ（登録商標）もしくはＳｐａｎ（登録商標）等の一般的に使用される他の界面活性剤、あるいは薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般的に使用される他の同様の乳化剤もしくはバイオアベイラビリティ向上剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

【０１５２】

薬物の効果を延長するため、皮下または筋肉注射からの薬物の吸収を遅らせることが多くの場合望ましい。これは、水に難溶の結晶または非晶質材料の懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、それ故、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、該薬物を油媒体に溶解または懸濁することによって達成される。

【０１５３】

直腸または膣内投与用の組成物は、通常、座薬であり、これは、本発明のコンジュゲートを適切な非刺激性賦形剤または担体、例えば、周囲温度では固体であるが、体温では液体であるため、直腸または膣腔で溶融し、活性成分を放出するカカオ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックスと混合することにより調製され得る。

【０１５４】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。かかる固体剤形では、該活性成分は、少なくとも１つの不活性の薬学的に許容される賦形剤もしくは担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び／またはａ）充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等、ｃ）保湿剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、４級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、ｈ）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレー、ならびにｉ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、該剤形は、緩衝剤を含み得る。

【０１５５】

類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング及び製剤処方分野で周知の他のコーティングを用いて調製することができる。それらは、任意に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似したタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトースまたは乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコール等を使用して、軟及び硬ゼラチンカプセルの充填剤として使用され得る。

【０１５６】

該活性成分は、上述の１つ以上の賦形剤とのマイクロカプセル化形態であり得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤は、コーティング及びシェル、例えば、腸溶コーティング、放出制御コーティング及び製剤処方分野で周知の他のコーティン

グを用いて調製することができる。かかる固体剤形では、該活性成分は、少なくとも１つの不活性希釈剤、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。通常行うように、かかる剤形は、不活性希釈剤以外にさらなる物質、例えば、打錠滑沢剤及び他の打錠助剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含み得る。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、該剤形は、緩衝剤を含み得る。それらは、任意に乳白剤を含んでもよく、また、腸管のある特定の部分でそれらが活性成分（複数可）を唯一、または優先的に、任意に遅れて放出する組成物のものであり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

【０１５７】

本発明の化合物の局所及び／または経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧、吸入剤、及び／またはパッチが挙げられ得る。一般に、該活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体ならびに／または任意の必要な保存剤及び／もしくは緩衝剤と必要に応じて混合される。さらに、本発明は、体への活性成分の制御送達を提供するさらなる利点を多くの場合有する経皮パッチの使用を企図する。かかる剤形は、例えば、該活性成分を適切な媒体に溶解及び／または分配することによって調製することができる。代替的にまたはさらに、該速度は、律速膜を提供することならびに／またはポリマーマトリックス及び／もしくはゲルに該活性成分を分散することによって制御され得る。

【０１５８】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達での使用に適した装置としては、短針の装置、例えば、米国特許第４，８８６，４９９号、第５，１９０，５２１号、第５，３２８，４８３号、第５，５２７，２８８号、第４，２７０，５３７号、第５，０１５，２３５号、第５，１４１，４９６号、及び第５，４１７，６６２号に記載のものが挙げられる。皮内組成物は、皮膚への針の有効貫通長さを制限する装置、例えば、ＰＣＴ公開第ＷＯ９９／３４８５０号に記載のもの及びこれらに匹敵する機能のものによって投与され得る。角質層を突き通し、真皮に達する噴流を生み出す液体ジェット式注射器及び／または針を介して液体ワクチンを真皮に送達するジェット注射装置が適切である。ジェット注射装置は、例えば、米国特許第５，４８０，３８１号、第５，５９９，３０２号、第５，３３４，１４４号、第５，９９３，４１２号、第５，６４９，９１２号、第５，５６９，１８９号、第５，７０４，９１１号、第５，３８３，８５１号、第５，８９３，３９７号、第５，４６６，２２０号、第５，３３９，１６３号、第５，３１２，３３５号、第５，５０３，６２７号、第５，０６４，４１３号、第５，５２０，６３９号、第４，５９６，５５６号、第４，７９０，８２４号、第４，９４１，８８０号、第４，９４０，４６０号、ならびにＰＣＴ公開第ＷＯ９７／３７７０５号及び第ＷＯ９７／１３５３７号に記載されている。ワクチンを粉末形態で皮膚の外層を通して真皮に進めるために圧縮ガスを使用するバリスティック粉末／粒子送達装置が適切である。代替的にまたはさらに、従来のシリンジが、古典的な皮内投与のマントー法で使用され得る。

【０１５９】

本発明の医薬組成物は、口腔を介した肺内投与に適した製剤に調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。かかる製剤は、乾燥粒子を含んでもよく、該乾燥粒子は、該活性成分を含み、かつ、直径約０．５～約７ナノメートルまたは約１～約６ナノメートルを有する。かかる組成物は、便宜上、粉末を分散させる噴射剤の流れを向けることができる乾燥粉末リザーバを含む装置を使用して、ならびに／または自航式溶媒／粉末分注容器、例えば、低沸点噴射剤に溶解及び／もしくは懸濁された活性成分を含む密閉容器を含む装置を使用して投与するための乾燥粉末の形態である。かかる粉末は、少なくとも９８重量％の粒子が直径０．５ナノメートルより大きく、少なくとも９５％の数の粒子が直径７ナノメートル未満である粒子を含む。代替的に、少なくとも９５重量％の粒子は直径１ナノメートルより大きく、少なくとも９０％の数の粒子は直径６ナノメートル未満である。乾燥粉末組成物は、固体微粉末希釈剤、例えば、糖を含んでよく、便宜上、単位用量形態で提供される。

【０１６０】
低沸点噴射剤としては、一般に、大気圧で６５°Ｆ未満の沸点を有する液体噴射剤が挙げられる。一般に、該噴射剤は、該組成物の５０～９９．９％（ｗ／ｗ）を構成してもよく、該活性成分は、該組成物の０．１～２０％（ｗ／ｗ）を構成してもよい。該噴射剤は、さらなる成分、例えば、液体非イオン性及び／または固体アニオン性界面活性剤及び／または固体希釈剤（該活性成分を含む粒子と同位の粒子サイズを有し得る）をさらに含み得る。
【０１６１】
肺送達用に製剤化された本発明の医薬組成物は、溶液及び／または懸濁液の液滴の形態で該活性成分を提供し得る。かかる製剤は、該活性成分を含む任意に無菌の水溶液及び／または希アルコール溶液及び／または懸濁液として調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合があり、便宜上、任意の噴霧化及び／または微粒子化装置を使用して投与され得る。かかる製剤は、さらに、香味剤、例えば、サッカリンナトリウム、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、及び／または保存剤、例えば、オキシ安息香酸メチルが挙げられるがこれらに限定されない１つ以上のさらなる成分を含み得る。この投与経路によって提供される液滴は、平均径約０．１～約２００ナノメートルを有し得る。
【０１６２】
肺送達に有用であるとして本明細書に記載の製剤は、本発明の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、該活性成分を含む粗粉末であり、約０．２～５００マイクロメートルの平均粒子を有する。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末の容器からの鼻腔を介した急速吸入によって投与される。
【０１６３】
経鼻投与用の製剤は、例えば、わずか約０．１％（ｗ／ｗ）～１００％（ｗ／ｗ）もの該活性成分を含んでよく、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含んでもよい。本発明の医薬組成物は、頬側投与用の製剤に調製される場合、包装される場合、及び／または販売される場合がある。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して製造される錠剤及び／またはロゼンジの形態でもよく、例えば、０．１～２０％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよく、残部は、経口で溶ける及び／または崩壊する組成物ならびに任意に、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含む。代替的に、頬側投与用の製剤は、該活性成分を含む粉末及び／またはエアロゾル化及び／または霧状の溶液及び／または懸濁液を含み得る。かかる粉末、エアロゾル化、及び／またはエアロゾル化製剤は、分散された場合、平均粒径及び／または液滴径が約０．１～約２００ナノメートルの範囲でよく、さらに、本明細書に記載のさらなる成分の１つ以上を含んでもよい。
【０１６４】
本明細書に提供する医薬組成物の記載は、主にヒトへの投与に適した医薬組成物に関しているが、当業者には、かかる組成物が、一般に、あらゆる動物への投与に適していることが理解されよう。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするための修正はよく理解されており、通常の技術を備えた獣医薬理学者には、かかる修正を、通常の実験により設計及び／または実行することができる。
【０１６５】
本明細書に提供する化合物は、通常、投与の容易さ及び用量の均一性のため、用量単位形態で製剤化される。しかしながら、本発明の組成物の１日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医師により決定されることが理解されよう。任意の特定の対象または生物についての具体的な治療有効用量のレベルは、治療される疾患、障害、または状態及び該障害の重症度、使用される特定の活性成分の活性、使用される特定の組成物、該対象の年齢、体重、全身状態、性別及び食事、使用される特定の活性成分の投与の時間、投与経路、及び排出率、治療期間、使用される特定の活性成分と併用してまたは同時に使用される薬物を含めた様々な要因、ならびに医学分野で周知の同様の要因に依存する。
【０１６６】
本発明の方法を実行するため、上記の化合物またはその医薬組成物は、経口的に、非経

口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸的に、頬側に、経膣的に、直腸的に、または埋め込み型リザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される、「非経口」という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技術を含む。一般に、最も適切な投与経路は、該薬剤の性質（例えば、消化管の環境におけるその安定性）、及び／または該対象の状態（例えば、該対象が経口投与に耐えることができるかどうか）を含めた様々な要因に依存する。

【０１６７】

有効量を達成するために必要な化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、及び全身状態、副作用または障害の重症度、該特定の化合物（複数可）の同一性、投与方法等に応じて対象間で異なる。所望の用量は、１日３回、１日２回、１日１回、１日おき、３日おき、毎週、２週間おき、３週間おき、または４週間おきに送達され得る。ある特定の実施形態において、所望の用量は、複数回の投与（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、またはそれより多い回数の投与）を使用して送達され得る。

【０１６８】

ある特定の実施形態において、７０ｋｇの成人に対して、１日に１回以上投与するための化合物の有効量は、単位剤形あたり、化合物を約０．０００１ｍｇ～約３０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約０．０００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約０．１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、または約１００ｍｇ～約１０００ｍｇ含み得る。

【０１６９】

ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、経口的にまたは非経口的に、１日あたり、対象の体重の約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約４０ｍｇ／ｋｇ、好ましくは、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、及びより好ましくは、約１ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇを、１日１回以上送達するのに十分な投与量レベルで投与され得る。

【０１７０】

本明細書に記載の用量範囲は、提供される医薬組成物を成人に投与するためのガイダンスを提供することが理解されよう。例えば、小児または青年に投与される量は、医師によって決定される場合もあれば当業者によって決定される場合もあり、成人に投与されるものより少ない場合もあれば、それと同じ場合もある。

【０１７１】

本明細書に記載の化合物または組成物は、１つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与することができることも理解されよう。該化合物または組成物は、それらのバイオアベイラビリティを改善し、それらの代謝を低下させ及び／または修飾し、それらの排出を阻害し、及び／または体内でのそれらの分布を改変するさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与することができる。使用される治療が、同じ障害に対して所望の効果を達成し得ること、及び／またはそれが異なる効果を達成し得ることもまた理解されよう。

【０１７２】

該化合物または組成物は、１つ以上のさらなる治療効果のある薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／またはタイムスケジュールで投与される。この組み合わせで使用される該さらなる治療効果のある薬剤は、単一の組成物中で一緒に投与されてもよいし、異なる組成物にて別々に投与されてもよいことがさらに理解されよう。あるレジメンで使用するための特定の組み合わせは、本発明の化合物と該さらなる治療効果のある薬剤との適合性及び／または達成されるべき所望の治療効果を考慮する。一般に、組み合わせて使用されるさ

らなる治療効果のある薬剤は、それらが個々に使用されるレベルを超えないレベルで使用されることが見込まれる。いくつかの実施形態において、組み合わせて使用されるレベルは、個別に使用されるレベルより低い。さらなる治療効果のある薬剤としては、抗生物質製剤、例えば、結核の治療に有用な抗生物質が挙げられる。例示的な抗生物質としては、イソニアジド、リファンピン、ピラジンアミド、エタンブトール、及びストレプトマイシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７３】

キット（例えば、医薬品パック）もまた本発明に含まれる。提供されるキットは、本発明の医薬組成物または化合物及び容器（例えば、バイアル、アンプル、ボトル、シリンジ、及び／もしくはディスペンサーのパッケージ、または他の適切な容器）を含み得る。いくつかの実施形態において、提供されるキットは、任意にさらに、本発明の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁用の医薬賦形剤を含む第２の容器を含み得る。いくつかの実施形態において、該容器及び該第２の容器に提供される本発明の医薬組成物または化合物は、混合されて１つの単位剤形を形成する。

【０１７４】

治療のための使用及び方法

別の態様において、本発明は、細菌感染症の治療方法を、かかる治療を必要とする患者において提供する。該方法は、式Ｉの化合物もしくはその薬学的に許容される塩または式Ｉの化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物の有効量を投与することを含む。ある特定の実施形態において、該有効量は、治療有効量である。ある特定の他の実施形態において、該有効量は、予防有効量である。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、広範囲のグラム陽性及びグラム陰性菌の両方に対して活性を有する可能性がある。これら及び他の実施形態において、本発明の化合物は、感染症の治療及び微生物の増殖を阻害するために使用され得る。従って、本発明の化合物は、広範囲の細菌感染症、例えば、膿痂疹、肺炎、気管支炎、咽頭炎、心内膜炎、尿路感染症、糖尿病性足潰瘍、胃腸感染症及び菌血症を有するヒト及び動物を治療するために使用することができる。これらの細菌感染症は、以下の細菌、すなわち、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、メチシリン耐性Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、メチシリン耐性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌、ベータ溶血性連鎖球菌、ビリダンス連鎖球菌群、多剤耐性Ｍ．ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ及び他の非定型抗酸菌、例えば、Ｍ．ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒｅ及びＭ．ａｖｉｕｍによるＢａｃｉｌｌｕｓ抗酸菌感染症、ならびに新興グラム陰性病原菌、例えば、Ｃｈｒｙｓｅｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｍｅｎｉｎｇｏｓｅｐｔｉｃｕｍ、Ｃｈｒｙｓｅｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｉｎｄｏｌｏｇｅｎｓｅ及び他のグラム陰性病原菌、例えば、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、Ｐｒｏｔｅｕｓ、Ｓｅｒｒａｔｉａ、Ｃｉｔｒｏｂａｃｔｅｒ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、Ｂｕｒｋｈｏｌｄｅｒｉａ、Ｂｒｕｃｅｌｌａ、Ｙｅｒｓｉｎｉａ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ、Ｃｏｘｉｅｌｌａ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ、Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ、Ｓｈｉｇｅｌｌａ及びＣａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒのいずれかによって引き起こされる可能性がある。

【０１７６】

１つの実施形態において、該細菌感染症は、結核である。ある特定の実施形態において、該結核感染症は、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ感染症である。ある特定の実施形態において、該結核感染症は、多剤耐性結核（ＭＤＲ－ＴＢ）感染症であり、例えば、一次ＴＢ薬であるリファンピシン及び／またはイソニアジドに耐性を有する。ある特定の実施形態において、該結核感染症は、広範囲薬物耐性結核（ＸＤＲ－ＴＢ）感染症であり、例えば、６つのクラスの第二選択薬のうちの３つ以上にも耐性を有する（例えば、Ｃｅｎｔｅｒｓ ｆｏｒ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｃｏｎｔｒｏｌ ａｎｄ Ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ（ＣＤＣ）（２００６）．“Ｅｍｅｒｇｅｎｃｅ ｏｆ Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ ｗｉｔｈ ｅｘｔｅｎｓｉｖｅ ｒｅ

ｓｉｓｔａｎｃｅ ｔｏ ｓｅｃｏｎｄ－ｌｉｎｅ ｄｒｕｇｓ ｗｏｒｌｄｗｉｄｅ，２０００－２００４”．ＭＭＷＲ Ｍｏｒｂ Ｍｏｒｔａｌ Ｗｋｌｙ Ｒｅｐ ５５（１１）：３０１－５を参照すること）。

【０１７７】

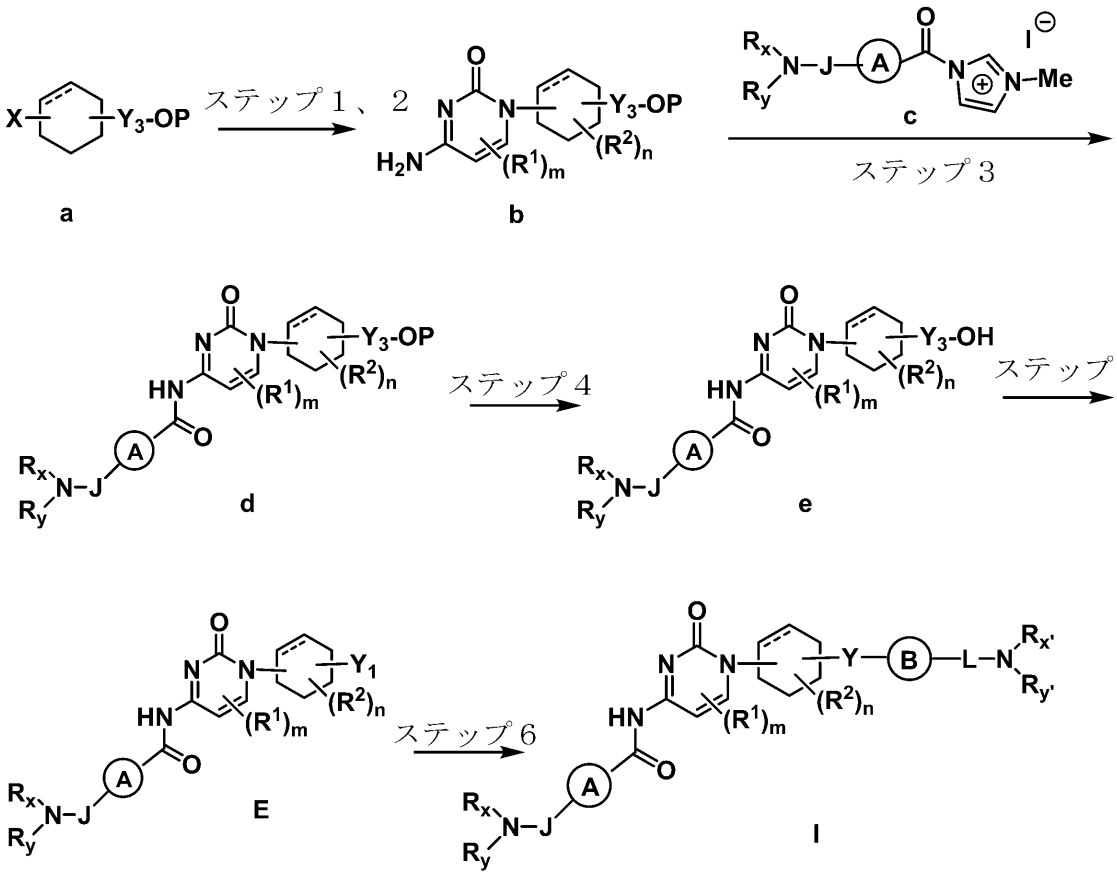
工程

いくつかの態様において、本開示の化合物及び中間体は、以下の一般的合成スキームＧ－１に従って調製され得る。スキームＧ－１において、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、Ｙ、R^1、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$、ｍ、及びｎは、先行段落に記載のものと同一に定義され；Ｘは、ハロ、メシラート、トシラート、またはトリフラートなどの脱離基であり；Y_1は、C_1－C_6アルキレンであり、当該C_1－C_6アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；Y_3は、C_1－C_6アルキレンであり、当該C_1－C_6アルキレン１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で任意選択で置き換えられ；Ｐは、C_1－C_6アルキルまたはヒドロキシル保護基である。いくつかの実施形態において、Y_1は、（C_1－C_3アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）Ｈである。いくつかの実施形態において、Y_1は、－CH_2－Ｃ（＝Ｏ）Ｈである。いくつかの実施形態において、Y_3は、C_1－C_3アルキレンであり、当該C_1－C_3アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で任意選択で置き換えられる。いくつかの実施形態において、Y_3は、－CH_2－または－Ｃ＝Ｏ－である。いくつかの実施形態において、－Y_3－ＯＰは、C_1－C_6アルキレン－ＯＴＢＳ、（C_1－C_5アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－（C_1－C_6アルキル）、または－ＣＯＯ（C_1－C_6アルキル）である。いくつかの実施形態において、－Y_3－ＯＰは、－CH_2－ＯＴＢＳまたは－ＣＯＯ（C_1－C_6アルキル）である。

【０１７８】

一般的合成スキームＧ－１

【化３６】



一般的合成スキームＧ－１のステップ１では、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィ

ノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$）などのホスフィン配位子、塩基、及び好適な溶媒の存在下で、式（ａ）の化合物を、ホウ素試薬、例えば、ビス（ピナコラート）ジボロン（Ｂ$_2$ピン$_2$）と反応させて、式（ａ）の化合物のボロン酸エステルを形成する。塩基としては、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、及び炭酸セシウムが挙げられるが、これらに限定されない。適切な溶媒としては、ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒が挙げられる。いくつかの工程において、１．０モル当量の式（ａ）の化合物を、約１．０～２．０モル当量のホウ素試薬と塩基、ホスフィン配位子とともにジオキサンなどの好適な溶媒中で合成する。その後、混合物を約０℃～１５０℃の温度で十分な時間反応させる。例えば、温度は、約２５℃～１３０℃または約５０℃～１２５℃にてあり、反応時間は、約１～２４時間、２～２４時間、または約１０～２４時間である。

【０１７９】

一般的合成スキームＧ－１のステップ２では、このボロン酸エステルをシトシンと、３級アミンなどの塩基及び銅（ＩＩ）試薬などの銅試薬の存在下でクロスカップリングさせ、式（ｂ）の化合物を得る。

【０１８０】

あるいは、式（ｂ）の化合物を生成するために、一般的合成スキームＧ－１のステップ１において、Ｎ^4－ベンゾイルシトシンを使用して、１８－クラウン－６と、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基との存在下で、式（ａ）の化合物と反応させることができる。反応は、約０℃～１５０℃の温度で十分な時間実行することができる。例えば、温度は、約２５℃～１３０℃または約５０℃～１２５℃にてあり、反応時間は、約１～４８時間、または２～３６時間、または約１０～３０時間である。ステップ２では、次いでベンゾイル基を酸性条件下で除去し、式（ｂ）の化合物を得る。

【０１８１】

一般的合成スキームＧ－１のステップ３では、式（ｂ）の化合物及びヨウ化物（ｃ）をアミドカップリングさせて中間体（ｄ）を得る。いくつかの工程において、１モル当量の式（ｂ）の化合物と、約１．１～２．０モル当量のヨウ化物（ｃ）とを、極性非プロトン性溶媒などの好適な溶媒中で合成する。極性非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒が挙げられる。その後、混合物を含む極性非プロトン性溶媒を、約０℃～１００℃の温度で十分な時間反応させる。例えば、温度は、約２５℃～９５℃または約５０℃～９５℃にてあり、反応時間は、約１～２４時間、または２～２０時間、または約５～１８時間である。

【０１８２】

一般的合成スキームＧ－１のステップ４及び５では、式（ｄ）の化合物を脱保護に付して遊離アルコール（ｅ）を生成し、その後、ケトンまたはアルデヒドに酸化し、式Ｅの化合物を得る。‐Ｙ$_3$－ＯＰが、（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$アルキレン）－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である場合、式（ｄ）の化合物が、遊離アルコール（ｅ）に還元され、次いで、ケトンまたはアルデヒドに酸化し、式（Ｅ）の化合物を得る。

【０１８３】

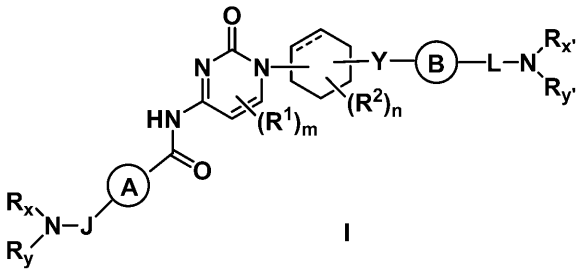
一般的合成スキームＧ－１のステップ６では、式Ｅの化合物を、還元的アミノ化条件下でアミンと反応させ、式Ｉの化合物を得る。この還元的アミノ化は、還元剤及び好適な溶媒の存在下で行われ得る。適切な溶媒としては、プロトン性溶媒または非プロトン性溶媒が挙げられる。プロトン性溶媒としては、水及びアルコール、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等が挙げられるが、これらに限定されない。非プロトン性溶媒としては、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の溶媒が挙げられるが、これらに限定されない。該適切な溶媒はまた、２種または３種の溶媒の組み合わせでもよい。還元剤としては、水素化ホウ素試薬または水素化金属試薬が挙げられるが、これらに限定されない。非限定的な例としては、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウ

ム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。

【０１８４】

一実施形態において、本開示は、式Ｉの化合物

【化３７】

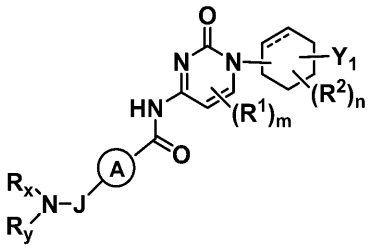


Ｉ

またはその薬学的に許容される塩を調製する工程であって、当該工程は、

式Ｅの化合物と

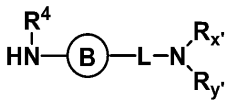
【化３８】



Ｅ

式Ｄ

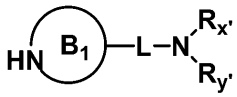
【化３９】



（Ｄ）

または式Ｄ’

【化４０】



（Ｄ’）

の化合物とを還元的アミノ化条件下で合成させて当該式Ｉの化合物を得ることを含み、

式中、環Ａ、環Ｂ、Ｊ、Ｌ、R^1、R^2、R_x、R_y、$R_{x'}$、$R_{y'}$、ｍ、及びｎは、先行段落と同一の定義を有し；

環B_1は、含窒素３～８員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは含窒素６～１２員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロ、ＣＮ、C_1－C_6ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（C_1－C_6アルキル）、$CONH_2$、ＣＯＮＨ（C_1－C_6アルキル）、ＣＯＮ（C_1－C_6アルキル）$_2$、及びC_1－C_6ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換され；

Ｙは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、当該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの１つのメチレン単位は、ＮＨ、Ｎ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル）、またはＮ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）で任意選択で置き換えられ；

Ｙ$_1$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンであり、当該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレンの１つのメチレン単位は、（Ｃ＝Ｏ）で置き換えられ；

Ｒ^{4}は、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【０１８５】

式Ｅの化合物の還元的アミノ化を実施するための工程及び条件は、一般的合成スキームのステップ６と同様である。

【０１８６】

一実施形態において、工程は、Ｒ$_x$、Ｒ$_y$、Ｒ$_x$'、及びＲ$_y$'がアミノ保護基であるとき、アミノ保護基を除去するステップをさらに含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態において、環Ｂ$_1$は、含窒素４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは含窒素６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、それらの各々が、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＯＨ、ＣＯＯＨ、ＣＯＯ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＣＯＮ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）$_2$、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキルからなる群から独立して選択される最大３つの置換基で任意選択で置換される。

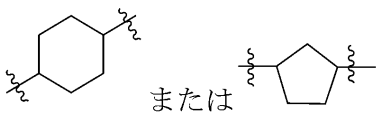
【０１８８】

いくつかの実施形態において、環Ｂ$_1$は、含窒素４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは含窒素６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンであり、当該単環式及び二環式ヘテロシクロアルキレンは、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルで任意選択で置換される。いくつかの実施形態において、環Ｂ$_1$は、含窒素４～７員の単環式ヘテロシクロアルキレンまたは含窒素６～９員の二環式ヘテロシクロアルキレンである。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、式Ｄ中の環Ｂは、

【化４１】

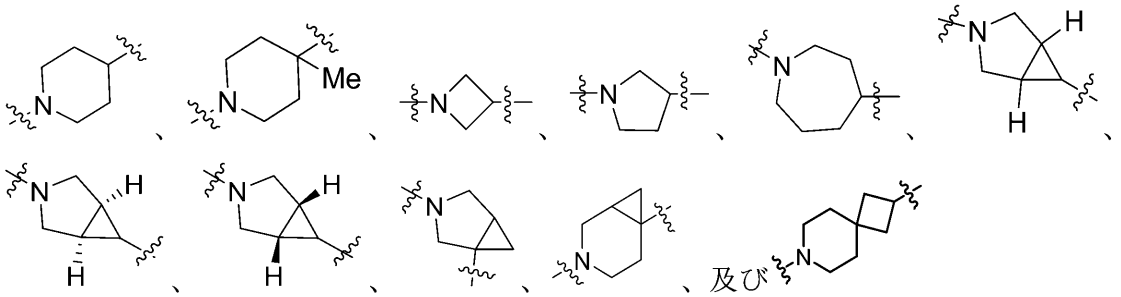


である。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、環Ｂ$_1$は、

【化４２】



からなる群から選択される。

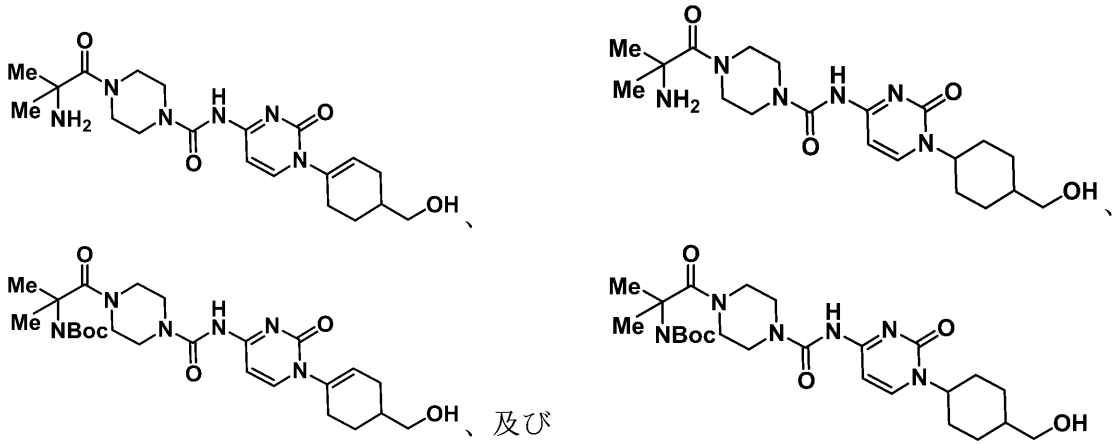
【０１９１】

いくつかの実施形態において、Ｌは、結合、－ＣＨ$_2$－、またはＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－であり；Ｒ$_x$及びＲ$_y$は、それぞれ独立して、ＨまたはＢｏｃである。

【０１９２】

他の実施形態において、式ｅの化合物は、

【化４３】

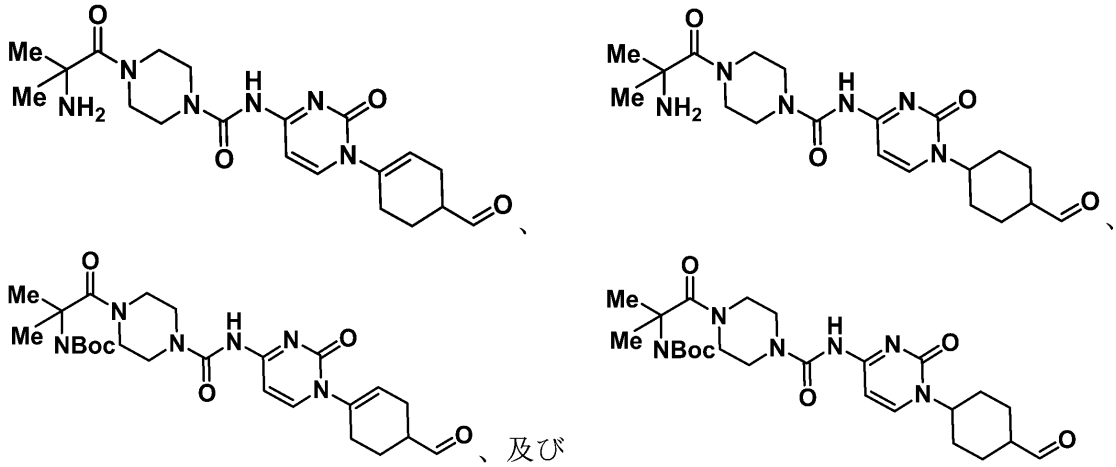

、及び

からなる群から選択される。

【０１９３】

他の実施形態において、式Ｅの化合物は、

【化４４】


、及び

からなる群から選択される。

【０１９４】

化合物の調製

市販の、文献に記載の、または当業者が容易に入手可能な出発物質の調製は記載していない。当業者には、化合物が、前の例または中間体と同様に調製されたと述べられている場合、反応時間、試薬の当量数、及び温度は、特定の反応ごとに変更され得ること、及び異なる後処理または精製技術を使用することが必要とされる場合も望ましい場合もあるこ

とが理解されよう。反応がマイクロ波照射を使用して行われる場合、使用したマイクロ波オーブンは、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ またはＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｍｏｄｅｌ　９０８００５のいずれかであった。反応中に供給する実際の電力を変化させ、一定温度を維持した。

【０１９５】

一般的な方法

無水条件を必要とする反応は、窒素またはアルゴンのいずれかの陽圧下にて、オーブン乾燥ガラス器具内で実行された。市販の試薬をそのままの状態で使用するか、そうでなければ、材料をＰｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓに従って精製した。ジクロロメタン（CH_2Cl_2）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、トルエン、及びテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）を、窒素で脱気し、溶媒精製システム（Ｉｎｎｏｖａｔｉｖｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｐｕｒｅ　Ｓｏｌｖ）を通した。乾燥１，４－ジオキサンは、Ａｃｒｏｓ　Ｏｒｇａｎｉｃｓから、Ａｃｒｏｓ　Ｓｅａｌ（商標）ボトルで購入した。トリエチルアミン（Et_3N）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）は、４Åのモレキュラーシーブ上で保管したか、または使用前に４Åのモレキュラーシーブで蒸留した。マイクロ波反応は、ＣＥＭ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｍｏｄｅｌ　９０８００５で行った。ＴＬＣまたはＬＣＭＳにより反応を観察し、デュアル短波／長波ＵＶランプにより可視化し、及び／または$KMnO_4$、１２－リンモリブデン酸または他の一般に使用される色素のエタノール溶液で染色した。フラッシュクロマトグラフィーは、ＥＭ　ＳｃｉｅｎｃｅからＭｅｒｃｋのシリカゲルＫｉｅｓｅｌｇｅｌ６０（２３０－４００メッシュ）にて、指定のＨＰＬＣグレードの溶媒または自動中圧カラムクロマトグラフィーシステム（Ｔｅｌｅｄｙｎｅ　ＩＳＣＯ　ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）　ＲＦ７５またはＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ（登録商標）　Ｒｆ＋）を用いて行った。逆相ＨＰＬＣは、Ｗａｔｅｒｓ　ＨＰＬＣ　Ｓｅｍｉ　Ｐｒｅｐ　１５０Ｂシステムにて、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８　Ｐｒｅｐ　ＣｏｌｕｍｎまたはＡｔｌａｎｔｉｓ　Ｔ３　Ｐｒｅｐ　Ｃｏｌｕｍｎを用い、均一濃度または勾配条件により、H_2O（０．１％ＴＦＡ）及び１０％H_2O：９０CH_3CN（０．１％ＴＦＡ）を溶離液として行った。

【０１９６】

融点は、Ｍｅｌ－Ｔｅｍｐ（登録商標）毛細管融点装置を使用して測定した。赤外線スペクトルは、Ｓｍａｒｔ　Ｏｒｂｉｔサンプルシステムをとり付けたＮｉｃｏｌｅｔ３８０－ＦＴ　ＩＲ分光計を使用して得た。旋光度は、周囲温度にて、Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒモデル３４３旋光計（Ｎａ　Ｄ線）で、経路長１デシメートルのマイクロセルを使用して得た。ＬＣＭＳで測定した質量スペクトルを、２１４または２５４ｎｍで観察する蛍光検出器を備えた電気化学的検出器を用いるＴｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（商標）ＵｌｔｉＭａｔｅ（商標）３０００ＵＨＰＬＣ、またはフォトダイオードアレイ検出器及びＱＤａ質量検出器を備えたＷａｔｅｒｓ　Ａｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　Ｈ－Ｃｌａｓｓシリーズに集めた。^1H　ＮＭＲスペクトルは、５００ＭＨｚ、４００ＭＨｚ、及び３００ＭＨｚで記録し、^{13}Cは１２５ＭＨｚで記録した。プロトン共鳴は、重溶媒のピークにおいて、$CDCl_3$の７．２７ｐｐｍ、CD_3ODの３．３１ｐｐｍ（中心線シグナル）、Ｄ６－ＤＭＳＯの２．５０及びD_2Oの４．７９に対し、化学シフト（δ）［多重度（ｓ＝一重線、ｂｒ　ｓ＝幅広い一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｍ＝多重線）］の形式を使用して報告された。炭素共鳴は、百万分率の化学シフト（δ）として、それぞれの溶媒ピークの中心線シグナルにおいて、$CDCl_3$の７７．２３ｐｐｍ及びCD_3ODの４９．１５ｐｐｍに対して報告された。市販の化学薬品は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ａｃｒｏｓ、Ｅｎａｍｉｎｅ、ＴＣＩ　Ａｍｅｒｉｃａ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ、Ａｌｆａ－Ａｅｓａｒ、Ａｎｇｅｎｅ、Ａｒｋ　Ｐｈａｒｍａ、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ、Ｓｔｒｅｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ、Ｆｒｏｎｔｉｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、及びＡｓｔａＴｅｃｈ，Ｉｎｃ．等の複数のベンダーから購入する。

【０１９７】

液体クロマトグラフィー質量分析法
液体クロマトグラフィー質量分析法Ａ
【０１９８】
全イオン電流（ＴＩＣ）及びＤＡＤ　ＵＶクロマトグラフィートレースならびにそれらのピークに関連するＭＳ及びＵＶスペクトルを、ＵＰＬＣ／ＭＳ　Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）システムで取得した。当該システムは、ＰＤＡ検出器を備え、Ｗａｔｅｒｓのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。［ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（商標）ＣＳＨ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）、カラム温度４０℃、移動相：Ａ－水＋０．１％ＨＣＯＯＨ／Ｂ－CH_3CN＋０．１％ＨＣＯＯＨ、流量：１．０ｍＬ／分、実行時間＝２．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝１．５分９９．９％Ｂ、ｔ＝１．９分９９．９％Ｂ、ｔ＝２．０分３％Ｂ、停止時間２．０分。ポジティブＥＳ１００－１０００、ネガティブＥＳ１００－１０００、ＵＶ検出ＤＡＤ　２１０－３５０ｎｍを用いて行った。
【０１９９】
液体クロマトグラフィー質量分析法Ｂ
【０２００】
全イオン電流（ＴＩＣ）及びＤＡＤ　ＵＶクロマトグラフィートレースならびにそれらのピークに関連するＭＳ及びＵＶスペクトルを、ＵＰＬＣ／ＭＳ　Ａｃｑｕｉｔｙ（商標）システムで取得した。当該システムは、ＰＤＡ検出器を備え、Ｗａｔｅｒｓのシングル四重極質量分析計に結合し、交互のポジティブ及びネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで操作した。［ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ（商標）ＢＥＨ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．７μｍ）、カラム温度４０℃、移動相：Ａ－０．１％ｖ／ｖアンモニア水溶液（ａｑ）ｐＨ１０／Ｂ－CH_3CN、流量：１．０ｍＬ／分、実行時間＝２．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝１．５分９９．９％Ｂ、ｔ＝１．９分９９．９％Ｂ、ｔ＝２．０分３％Ｂ、停止時間２．０分、ポジティブＥＳ１００－１０００、ネガティブＥＳ１００－１０００、ＵＶ検出ＤＡＤ　２１０－３５０ｎｍを用いて行った。
【０２０１】
液体クロマトグラフィー質量分析法Ｃ
ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡ　Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅを備えたＡＱＵＩＴＹ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ　Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．８～１．０ｍＬ／分、実行時間＝４．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝２．７分９８％Ｂ、ｔ＝３．０分１００％Ｂ、ｔ＝３．５１分３％Ｂ、停止時間４．０分を使用して行った。
【０２０２】
液体クロマトグラフィー質量分析法Ｄ
【０２０３】
ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡを備えたＡＱＵＩＴＹ Ｈ－Ｃｌａｓｓ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ　Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．８～１．０ｍＬ／分、実行時間＝４．０分、勾配：ｔ＝０分３％Ｂ、ｔ＝２．７分９８％Ｂ、ｔ＝３．０分１００％Ｂ、ｔ＝３．５１分３％Ｂ、停止時間４．０分を使用して行った。
【０２０４】
液体クロマトグラフィー質量分析法Ｅ
【０２０５】
ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡを備えたＡＱＵＩＴＹ Ｈ－Ｃｌａｓｓ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５

℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸水溶液（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、実行時間＝９．０分、勾配：ｔ＝０分１％Ｂ、ｔ＝２．５分５０％Ｂ、ｔ＝４．５分９７．５％Ｂ、ｔ＝６．５分１％Ｂ、停止時間９．０分を使用して行った。

【０２０６】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｆ

【０２０７】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ ＩＩ Ｇ６１２５Ｃ ＬＣＭＳ、Ｃ１８カラム（５０×４．６ｍｍ、粒径３．５μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－５ｍＭの重炭酸アンモニウムを含むＭｉｌｌｉ－Ｑ水（ｐＨ＝７．３５）／Ｂ－メタノール、実行時間＝７．０分、勾配：ｔ＝０分８％Ｂ、ｔ＝３．０分７０％Ｂ、ｔ＝３．７分９５％Ｂ、ｔ＝４．２分１００％Ｂ、ｔ＝５．２１分８％Ｂ、停止時間７．０分を使用して行った。

【０２０８】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｇ

【０２０９】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ２６９０及び９９６ＰＤＡ検出器とＭｉｃｒｏｍａｓｓ ＺＱ、Ｃ１８カラム（１５０×４．６ｍｍ、粒径３．５μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－５ｍＭ酢酸アンモニウム＋０．１％ＦＡ水溶液／Ｂ－メタノール、実行時間＝１７．０分、勾配：ｔ＝０分１０％Ｂ、ｔ＝７．０分９０％Ｂ、ｔ＝９．０分１００％Ｂ、ｔ＝１４．０１分１０％Ｂ、停止時間１７．０分を使用して行った。

【０２１０】

液体クロマトグラフィー質量分析法Ｈ

【０２１１】

ＬＣ／ＭＳ－ＥＳ（＋／－）：分析は、ＰＤＡ検出器及びＱＤＡ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅを備えたＡＱＵＩＴＹ、Ｃ１８カラム（５０×２．１ｍｍ、粒径１．６μｍ）、カラム温度３５℃、移動相：Ａ－０．１％ギ酸を含むＭｉｌｌｉ Ｑ水（ｐＨ＝２．７０）／Ｂ－０．１％ギ酸水溶液：アセトニトリル（１０：９０）、流量：０．９ｍＬ／分、実行時間＝３．０分、勾配：ｔ＝０分５％Ｂ、ｔ＝１．８分９８％Ｂ、ｔ＝２．０分１００％Ｂ、ｔ＝２．５１分５％Ｂ、停止時間１７．０分を使用して行った。

【０２１２】

分析方法

^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法は、プローブＤＵＡＬ ４００ ＭＨｚ Ｓ１を備えたＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００機器、プローブ６ Ｓ１ ４００ ＭＨｚ ５ｍｍ ^{1}Ｈ－^{13}Ｃ ＩＤを備えたＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ４００機器、プローブＢｒｏａｄｂａｎｄ ＢＢＦＯ ５ｍｍダイレクトを備えたナノベイ付きＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００機器、ＩＤ ＡＵＴＯ－Ｘ ＰＦＧプローブを備えた４００ＭＨｚ Ａｇｉｌｅｎｔ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｒｉｖｅ機器（全て４００ＭＨｚで動作する）、または５ ｍｍの三重共鳴^{1}Ｈ｛^{13}Ｃ／^{15}Ｎ｝クライオプローブを備えたＡｇｉｌｅｎｔ ＶＮＭＲＳ５００ Ｄｉｒｅｃｔ Ｄｒｉｖｅ機器（５００ＭＨｚで動作する）のうちの１種の機器を使用して実施した。スペクトルは、特に明記しない限り、記載された溶媒中、室温付近で取得した。全ての場合において、ＮＭＲデータは推定構造と一致した。特徴的な化学シフト（δ（ｐｐｍ））は、主要ピークの名称を表す従来の略称、例えば、ｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑ（四重線）、ｄｄ（二重線の二重線）、ｄｔ（三重線の二重線）、ｂｒ（ブロード）を使用して、百万分率で示す。

【０２１３】

薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、シリカゲルＦ２５４（Ｍｅｒｃｋ）プレートを使用したシリカゲルＴＬＣを指す。カラムクロマトグラフィーは、自動カラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ１またはＩｓｏｌｅｒａ）システムをＢｉｏｔａｇｅシ

リカゲルカートリッジ（ＫＰ－ＳｉｌまたはＫＰ－ＮＨ）で、または逆相クロマトグラフィーの場合は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｃ１８カートリッジ（ＫＰ－Ｃ１８）で使用して行った。

【０２１４】

分取ＨＰＬＣは、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０ＡＰ、Ｗａｔｅｒｓ２５４５及びＡｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙにて行った。純度は、Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ ｅ２６９５－ＰＤＡ検出器２９９８及びＡｇｉｌｅｎｔ１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ－ＩＩで測定した。（移動相：勾配溶離法での０．０５％ＨＣｌ水溶液／メタノール）。

【表３－１】

表３．試薬の略称及び名称

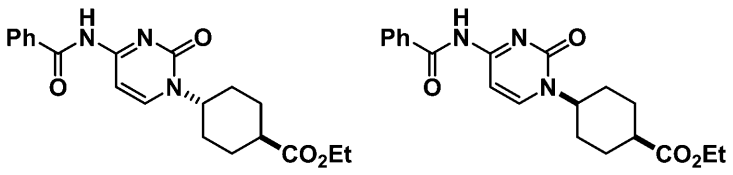
略称／頭字語	完全名称／記載
ＡｃＯＨ	酢酸
ａｑ．	水溶液
CH_3CN	アセトニトリル
B_2pin_2	ビス（ピナコラート）ジボロン
Boc_2O	ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート
BH_3・SMe_2	ボランジメチルスルフィド錯体
ｉ－ＢｕＭｇＢｒ	臭化イソブチルマグネシウム
ｎ－ＢｕＬｉ	ｎ－ブチルリチウム
Ｂ（Ｏ－ｉＰｒ）$_3$．	ホウ酸トリイソプロピル
ＣＢｚＣｌ	クロロギ酸ベンジル
ＣＤＩ	１，１’－カルボニルジイミダゾール
ＤＡＳＴ	三フッ化ジエチルアミノ硫黄
ＤＣＥ	１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＡＤ	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
ＤＩＢＡＬ	水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＰＥＡ	Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ	Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ’－ジメチルホルムアミド
ＤＭＰ	デス・マーチンペルヨージナン
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＥＤＣＩ	１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド
ＤＰＰＡ	ジフェニルホスホリルアジド
Et_2O	ジエチルエーテル
Et_3N	トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
ＥｔＭｇＢｒ	臭化エチルマグネシウム
ＨＡＴＵ	アザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩
ＨＯＢｔ	ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＫＨＭＤＳ	カリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＬＣＭＳ	液体クロマトグラフィー質量分析

【表３－２】

ＬＤＡ	リチウムジイソプロピルアミド
Ｌｉ（ＡＬＨ）$_4$	水素化リチウムアルミニウム
ＬｉＡｌＨ（Ｏｔ－Ｂｕ）$_3$	水素化リチウムトリ－ｔｅｒｔ－ブトキシアルミニウム
ＬＨＭＤＳ	リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＭｅＯＨ	メタノール
ＭｅＩ	ヨウ化メチル
ｍｉｎ．	分
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ｒｔ	室温
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
ＮａＯＡｃ	酢酸ナトリウム
$NaBH_3CN$	シアノ水素化ホウ素ナトリウム
ＰＣＣ	クロロクロム酸ピリジニウム
Ｐｄ（ｄｂａ）$_2$	ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2	［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム
PPh_3	トリフェニルホスフィン
ｉ－ＰｒＢｒ	２－ブロモプロパン
Ｓａｔ．	飽和
ＴＢＡＦ	フッ化テトラブチルアンモニウム
ＴＢＳＣｌ／ＴＢＤＭＳＣｌ	塩化ｔ－ブチルジメチルシリル
Ｔｉ（Ｏ－ｉＰｒ）$_4$	チタンイソプロポキシド
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ	無水トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＭＥＤＡ	Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン
ＴＭＳＣＮ	トリメチルシリルシアニド
Tf_2O	無水トリフルオロメタンスルホン酸
ＴｓＯＨ	ｐ－トルエンスルホン酸

【０２１５】
中間体の合成

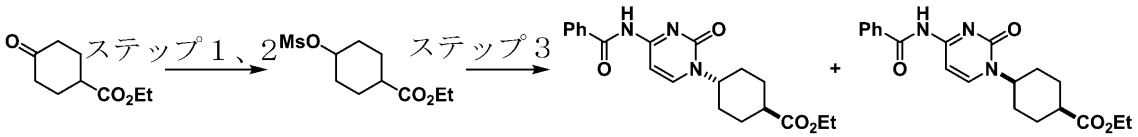
【化４５】



ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル及びｃｉｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル

スキームＩ－１

【化４６】



試薬：１）$NaBH_4$、ＭｅＯＨ、０℃～室温、１６時間　２）ＭｓＣｌ、Et_3N、ＤＣＭ、室温、１．５時間　３）N^4－ベンゾイルシトシン、１８－クラウン－６、K_2CO_3、ＤＭＦ、１００℃、２４時間。

ステップ１：４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１０ｇ、５８．８ｍｍｏｌ）をメタノール（３００ｍＬ）中に含む溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（４．５６ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を、０℃にて少しずつ加え、混合物を１６時間撹拌しながら室温に加温した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）を加え、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物（８．０６ｇ）を得た。

【０２１６】

ステップ２：４－（（メチルスルホニル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（８．０６ｇ、４６．８ｍｍｏｌ）及びEt_3N（９．８ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２２５ｍＬ）中に含む溶液に、メタンスルホニルクロリド（４．４ｍＬ、５６ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を室温にて１．５時間撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$（５００ｍＬ）水溶液に注ぎ、ＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物（１１．７ｇ）を得た。

【０２１７】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル及びｃｉｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチルN^4－ベンゾイルシトシン（２０１ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、４－（（メチルスルホニル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（２８０ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、１８－クラウン－６（４７ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２６７ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（５．０ｍＬ）中に含む混合物を、７５℃にて１８時間撹拌し、次いで１００℃にてさらに２４時間撹拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５０ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、濃縮した。

残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）により精製して、表題化合物を得た。

【０２１８】

ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（８．０ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．９８‐８．５３（ｍ，　１Ｈ），　７．９０（ｄ，　２Ｈ），　７．６８（ｄ，　１Ｈ），　７．６１（ｔ，　１Ｈ），　７．５６‐７．４４（ｍ，　３Ｈ），　４．７０（ｔｔ，　１Ｈ），　４．１５（ｑ，　２Ｈ），　２．３２（ｔｔ，　１Ｈ），　２．２４‐２．１６（ｍ，　２Ｈ），　２．１５‐２．０８（ｍ，　２Ｈ），　１．７７‐１．６３（ｍ，　２Ｈ），　１．６１‐１．４９（ｍ，　２Ｈ），　１．２９‐１．２３（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３７０．３。

【０２１９】

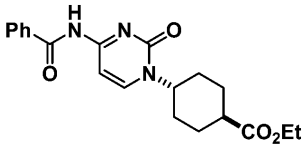
ｃｉｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（３５ｍｇ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８４‐８．５４（ｍ，　１Ｈ），　７．８８（ｄ，　２Ｈ），　７．６７（ｄ，　１Ｈ），　７．５９（ｔ，　１Ｈ），　７．５３‐７．４２（ｍ，　３Ｈ），４．７８‐４．６７（ｍ，　１Ｈ），　４．１９（ｑ，　２Ｈ），　２．７４‐２．６８（ｍ，　１Ｈ），　２．３５‐２．２５（ｍ，　２Ｈ），　１．９５‐１．８６（ｍ，２Ｈ），　１．７８‐１．６３（ｍ，　４Ｈ），　１．２８（ｔ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３７０．３。

【０２２０】

あるいは、スキームＩ－２に示すように、ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチルを調製し得る。

【０２２１】

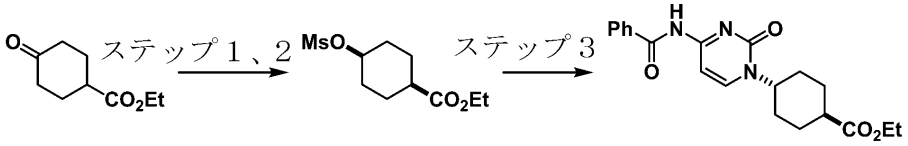
【化４７】



ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル

スキームＩ－２

【化４８】



試薬：１）Ｌ－Ｓｅｌｅｃｔｒｉｄｅ、ＴＨＦ、－７８℃、２時間　２）ＭｓＣｌ、Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＤＣＭ、室温、２２時間　３）Ｎ^{4}－ベンゾイルシトシン、１８－クラウン－６、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＤＭＦ、１００℃、４日。

ステップ１：ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１４．３ｇ、８４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５００ｍＬ）中に含む溶液に、ＴＨＦに加えた１ＭのＬ－Ｓｅｌｅｃｔｒｉｄｅ（、１００ｍＬ）を－７８℃にて滴加し、混合物を　２時間撹拌した。飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１００ｍＬ）を滴加により加え、混合物を０℃に加温し、３０％Ｈ$_{2}$Ｏ$_{2}$（２５ｍＬ）を加え、混

合物を室温にて一晩撹拌した。ＥｔＯＡｃ（２Ｌ）を加え、層を分離して飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１Ｌ）及びブライン（１Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（１１．９６ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．１４（ｑ，　２Ｈ），　３．９３－３．８５（ｍ，　１Ｈ），　２．３７（ｔｔ，　１Ｈ），　２．０２－１．９０（ｍ，　２Ｈ），　１．７４－１．６０（ｍ，　６Ｈ），　１．２６（ｔ，　３Ｈ）。副ジアステレオマーであるｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１．０６ｇ）も回収した。

【０２２２】

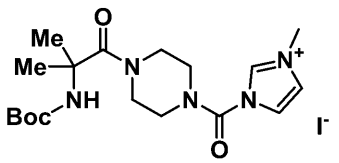
ステップ２：ｃｉｓ－４－（（メチルスルホニル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。ｃｉｓ－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１１．９ｇ、６９ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ（１４．５ｍＬ、１０４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３５０ｍＬ）中に含む溶液に、メタンスルホニルクロリド（６．５ｍＬ、８３ｍｍｏｌ）を０℃にて滴加した。混合物を室温に加温し、３時間撹拌した。ＭｓＣｌ（１．３ｍＬ、１７ｍｍｏｌ）のさらなる量を加え、混合物をさらに１９時間撹拌した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＤＣＭ／ＣＨ$_3$ＣＮ）により精製して、標題化合物（１４．６ｇ）を得た。

【０２２３】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチルＮ^4－ベンゾイルシトシン（１５．１ｇ、７０ｍｍｏｌ）、ｃｉｓ‐４－（（メチルスルホニル）オキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１４．６ｇ、５８ｍｍｏｌ）、１８－クラウン－６（３．１ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（１６．１ｇ、１１６ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２８５ｍＬ）中に含む混合物を、１００℃にて４日間撹拌した。混合物を冷却し、水（２．５Ｌ）中に注ぎ、沈殿物を真空濾過によって回収した。生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（１．４０ｇ）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９４（ｄ，　２Ｈ），　７．７０（ｄ，　１Ｈ），　７．６２（ｔ，　１Ｈ），　７．５８－７．４７（ｍ，　３Ｈ），　４．６９（ｔｔ，　１Ｈ），　４．１５（ｑ，　２Ｈ），　２．３３（ｔｔ，　１Ｈ），　２．２５－２．１７（ｍ，　２Ｈ），　２．１６－２．０８（ｍ，　２Ｈ），　１．７０（ｑｄ，　２Ｈ），　１．５６（ｑｄ，　２Ｈ），　１．２７（ｔ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３７０．３。

【０２２４】

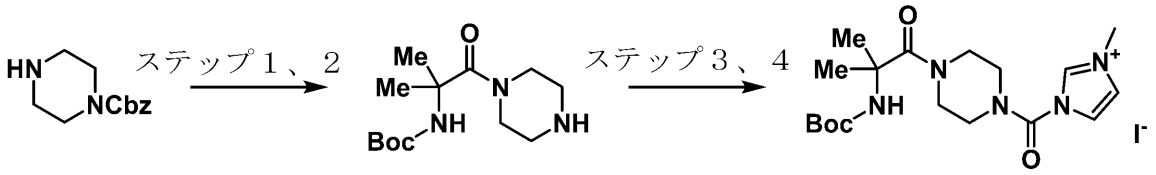
【化４９】



１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド

スキームＩ－３

【化５０】



試薬：１）２－（Ｂｏｃ－アミノ）イソ酪酸、ＥＤＣ、ＨＯＢｔ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ、室温、４４時間　２）H_2、１０％Ｐｄ／Ｃ、ＥｔＯＨ、室温、２４時間　３）ＣＤＩ、ＤＣＭ、室温、２２時間　４）CH_3I、CH_3CN、室温、２日間。

ステップ１：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボン酸ベンジル。２－（ｂｏｃ－アミノ）イソ酪酸（２２．７ｇ、１１１．５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２３．３ｇ、１２２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１９．４ｇ、８５％、１２８ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（３５ｍＬ、２００ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２００ｍＬ）中に含む混合物に、ピペラジン－１－カルボン酸ベンジル（１９．５ｍＬ、１０１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて４４時間撹拌した。水（１Ｌ）を加え、ゴム状の沈殿物を形成し、液体は注ぎ出した。ＥｔＯＡｃ（１Ｌ）を加え、溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物（３０．７ｇ）を白い泡状物として得た。

【０２２５】

ステップ２：（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボン酸ベンジル（３０．７ｇ、７６ｍｍｏｌ）及び１０重量％のＰｄ／Ｃ（約５０％H_2O、４．５８ｇ）をＥｔＯＨ（３５０ｍＬ）中に含む混合物を、H_2（雰囲気）下で２４時間撹拌した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液を濃縮乾固し、トルエンと次いでEt_2Oとを用いて乾燥して、標題化合物（２０．４ｇ）を得た。

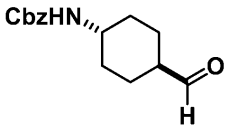
【０２２６】

ステップ３：（１－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（２－メチル－１－オキソ－１－（ピペラジン－１－イル）プロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１．８５ｇ、７７ｍｍｏｌ）及びＣＤＩ（１６．７ｇ、９３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３００ｍＬ）中に含む混合物を、室温にて２２時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１Ｌ）希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物（２９．３ｇ）を得た。

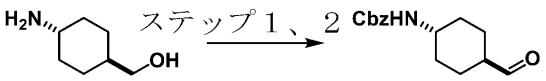
【０２２７】

ステップ４：１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド。（１－（４－（１Ｈ－イミダゾール－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９．３ｇ、８０ｍｍｏｌ）をCH_3CN（３７５ｍＬ）中に含む懸濁液に、ヨウ化メチル（２５ｍＬ、４０３ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温にてN_2下、２日間撹拌した。反応混合物を全容積１００ｍＬに濃縮し、Et_2O（３５０ｍＬ）を加えた。沈殿物を真空濾過により回収し、追加のEt_2Oですすぎ、標題化合物（３８．８ｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．５４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．８７‐７．８２（ｍ，１Ｈ），７．３９‐７．３１（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．８６‐３．５７（ｍ，４Ｈ），

３．５５‐３．４３（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｓ，６Ｈ）。
【０２２８】
【化５１】

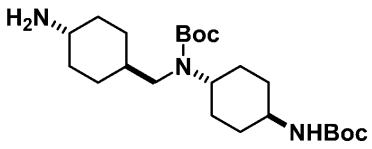


（ｔｒａｎｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル
スキームＩ－４
【化５２】



試薬：１）Ｃｂｚ－Ｃｌ、１ＭのＮａＯＨ、ジオキサン、室温、１６時間　２）SO_3・ピリジン、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＳＯ、０℃～室温、１９時間。
ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル。（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メタノール（２５ｇ、１９０ｍｍｏｌ）、１ＭのＮａＯＨ（５８０ｍＬ、５８０ｍｍｏｌ）、及びＣｂｚ－Ｃｌ（３３ｍＬ、２３０ｍｍｏｌ）を含むジオキサン（３００ｍＬ）の混合物を、室温にて１６時間撹拌した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ（６００ｍＬ）で中和し、ｐＨ約４～７とし、沈殿を真空濾過により回収して、標題化合物（４６ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）δ　７．３７－７．２８（ｍ，　５Ｈ），　５．０８（ｓ，　２Ｈ），　４．６８（ｓ，　１Ｈ），　３．５０－３．３９（ｍ，　３Ｈ），　２．０９－１．９８（ｍ，　２Ｈ），　１．８６－１．７１（ｍ，　３Ｈ），　１．４８－１．３８（ｍ，　１Ｈ），　１．１８－０．９８（ｍ，　４Ｈ）。
【０２２９】
ステップ２：（ｔｒａｎｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（１１．６ｇ、４４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（７５ｍＬ、４３０ｍｍｏｌ）とをＤＭＳＯ（７５ｍＬ）中に激しく撹拌した混合物に、SO_3・ピリジン（２１ｇ、１３２ｍｍｏｌ）をＤＭＳＯ（７５ｍＬ、１．１ｍｏｌ）中に含む溶液を０℃にて滴加し、その混合物を室温に加温して、１９時間撹拌した。次いで、１０％クエン酸（５００ｍＬ）を滴加した。水（７５０ｍＬ）を加え、混合物を１時間撹拌した。沈殿物を真空濾過によって回収した。生成物をEt_2O（１Ｌ）に加え、５％クエン酸（６００ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（６００ｍＬ）、ブライン（６００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（１２．０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）δ　９．６２（ｓ，　１Ｈ），　７．４１－７．２７（ｍ，　５Ｈ），　５．０９（ｓ，　２Ｈ），　４．６８－４．５７（ｍ，　１Ｈ），　３．５５－３．４１（ｍ，　１Ｈ），　２．２２－２．０９（ｍ，　３Ｈ），　２．０８－１．９８（ｍ，　２Ｈ），　１．４７－１．３３（ｍ，　２Ｈ），　１．２３－１．１２（ｍ，　２Ｈ）。
【０２３０】

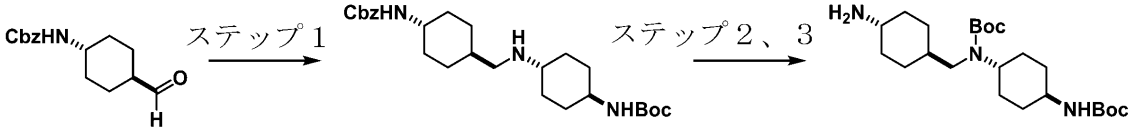
【化５３】



（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

スキームＩ－５

【化５４】



試薬：１）（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、ＤＣＥ、室温、１８時間　２）Boc_2O、１ＭのＮａＯＨ、ジオキサン、室温、２４時間　３）H_2、１０％Ｐｄ／Ｃ、ＭｅＯＨ、室温、２０時間。

ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル。（ｔｒａｎｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（５．９６ｇ、２３ｍｍｏｌ）及び（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．８６ｇ、２７ｍｍｏｌ）をジクロロエタン（ＤＣＥ、２５０ｍＬ）中に含む混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９．７ｇ、４６ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温にて１８時間撹拌した。１ＭのK_2CO_3（５０ｍＬ）を加え、反応混合物を２　時間激しく撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$（５００ｍＬ）水溶液に注ぎ、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物（１０．７ｇ）を得た。

【０２３１】

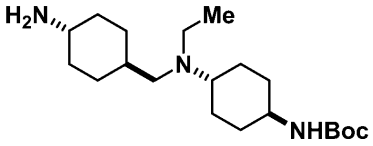
ステップ２：（（ｔｒａｎｓ－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（１０．５ｇ、２２．８ｍｍｏｌ）、Boc_2O（６．８ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）、及び１Ｍ　ＮａＯＨ（６９ｍＬ、６９ｍｍｏｌ）をジオキサン（１００ｍＬ）中に含む混合物を、室温にて２４時間撹拌した。１ＭのＮａＯＨ（３５ｍＬ、３５ｍｍｏｌ）及びBoc_2O（３．４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）のそれぞれのさらなる量を加え、反応混合物をさらに２０時間撹拌した。水（３５０ｍＬ）を加え、混合物を１Ｍ　ＨＣｌで中性ｐＨにした。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に注ぎ、有機層をブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（７．１２ｇ）をクリーム色泡状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　７．３９－７．２４（ｍ，　５Ｈ），　５．０５（ｓ，　２Ｈ），　３．３９－３．２０（ｍ，　３Ｈ），　３．０２（ｄ，　２Ｈ），　２．００－１．８９（ｍ，　４Ｈ），　１．８１－１．６４（ｍ，　６Ｈ），　１．５８－１．４８（ｍ，　１Ｈ），　１．４５（ｓ，　９Ｈ），　１．４３（ｓ，　９Ｈ），　１．３２－１．１３（ｍ，　４Ｈ），　１．１０－０．９７（ｍ，　２Ｈ）。

【０２３２】

ステップ３：（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（（ｔｒａｎｓ－４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７．１２ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（約５０％水溶液、７２０ｍｇ）をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中に含む混合物を、H_2雰囲気下で２０時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いでトルエンから再濃縮して、標題化合物（５．２４ｇ）を得た。

【０２３３】

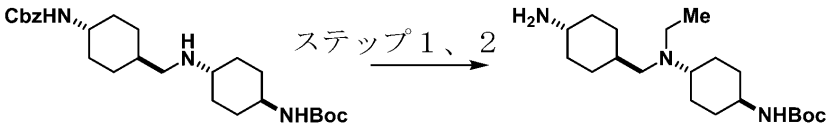
【化５５】



（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

スキームＩ－６

【化５６】



試薬：１）アセトアルデヒド、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、ＡｃＯＨ、ＤＣＥ、室温、２２時間　２）H_2、１０％Ｐｄ／Ｃ、７ＭのＮＨ$_3$を含むＭｅＯＨ、ＭｅＯＨ、室温、２０時間。

ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（２．０５ｇ、４．４６ｍｍｏｌ）、アセトアルデヒド（２．５ｍＬ、４５ｍｍｏｌ）及び酢酸（０．４１ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（５０ｍＬ）中に含む混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．９ｇ、９．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて２２時間撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$（１２５ｍＬ）水溶液に注ぎ、ＤＣＭ（２×１２５ｍＬ）で抽出した。抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物（２．０７ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．４０－７．２７（ｍ，　５Ｈ），　７．１３（ｄ，　１Ｈ），　６．６３（ｄ，　１Ｈ），　４．９８（ｓ，　２Ｈ），　３．２６－３．１６（ｍ，　１Ｈ），　３．１６－３．０５（ｍ，　１Ｈ），　２．３９（ｑ，　２Ｈ），　２．３５－２．２５（ｍ，　１Ｈ），　２．１３（ｄ，　２Ｈ），　１．８５－１．７１（ｍ，　６Ｈ），　１．６６－１．５７（ｍ，　２Ｈ），　１．３６（ｓ，　９Ｈ），　１．２７－１．０４（ｍ，　７Ｈ），　０．９１（ｔ，　３Ｈ），　０．８６－０．７３（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８８．３。

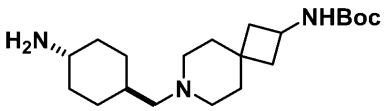
【０２３４】

ステップ２：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチ

ル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（１．９６ｇ、４．０２ｍｍｏｌ）及び１０％Ｐｄ／Ｃ（約５０％水溶液、１９３ｍｇ）をＭｅＯＨ（８０ｍＬ）中に含む溶液及び７Ｍ　NH_3のＭｅＯＨ（４ｍＬ）の混合物を、H_2雰囲気下で２０時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いでトルエンから再濃縮して、標題化合物（１．４２ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　３．２６－３．１５（ｍ，　１Ｈ），２．５９（ｔｔ，　１Ｈ），　２．５１（ｑ，　２Ｈ），　２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），　２．２２（ｄ，　２Ｈ），　１．９８－１．８２（ｍ，　６Ｈ），　１．８１－１．７２（ｍ，　２Ｈ），　１．４３（ｓ，　９Ｈ），　１．３８－１．２５（ｍ，３Ｈ），　１．２４－１．０６（ｍ，　４Ｈ），　１．００（ｔ，　３Ｈ），　０．９５－０．８３（ｍ，　２Ｈ）。

【０２３５】

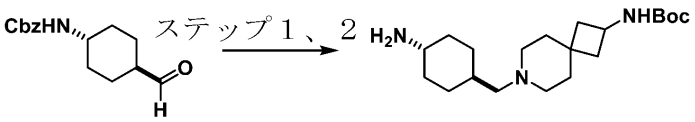
【化５７】



（７－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル

スキームＩ－７

【化５８】

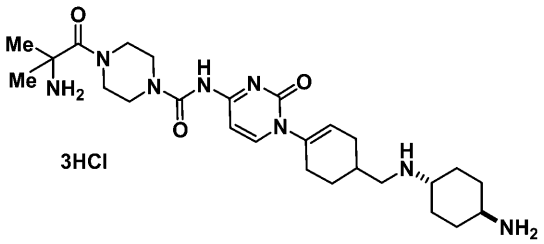


試薬：１）（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$、ＤＣＥ、室温、３日　２）H_2、５％Ｐｄ／Ｃ、７ＭのNH_3を含むＭｅＯＨ、ＭｅＯＨ、室温、３時間。

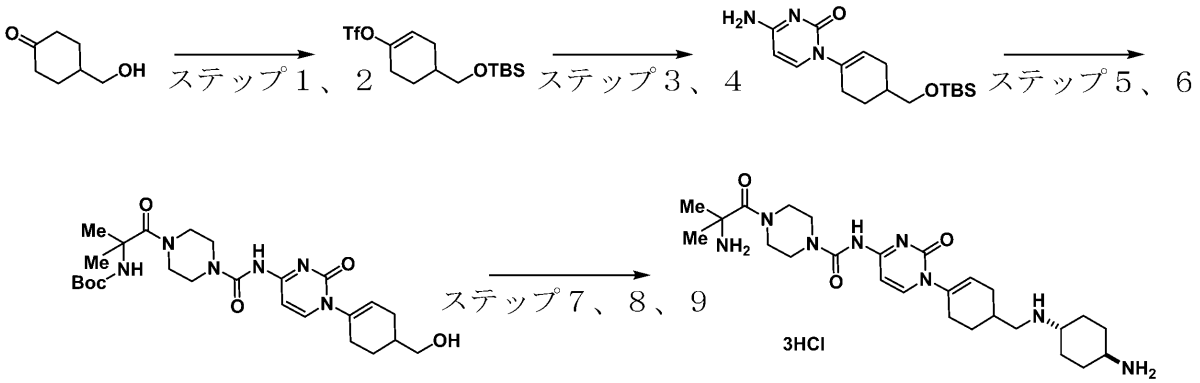
ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）カルバミンさんベンジル。（ｔｒａｎｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（１．４３ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）及び（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（５０ｍＬ）中に含む混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２．３５ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて３日間撹拌した。反応物を１ＭのK_2CO_3（３５ｍＬ）でクエンチし、それを１時間激しく撹拌した。次いで、混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（７５ｍＬ）水溶液に注ぎ、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出した。抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、デカントして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）により精製して、標題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　７．３８－７．２４（ｍ，　５Ｈ），　５．０５（ｓ，　２Ｈ），　４．００－３．９１（ｍ，　１Ｈ），　３．３９－３．３２（ｍ，　１Ｈ），　２．４８－２．２１（ｍ，４Ｈ），　２．２１－２．１４（ｍ，　２Ｈ），　２．１２（ｄ，　２Ｈ），　１．９８－１．８９（ｍ，　２Ｈ），　１．８８－１．７９（ｍ，　２Ｈ），　１．６８－１．５３（ｍ，　６Ｈ），　１．５３－１．３７（ｍ，　１０Ｈ），　１．２７－１．１５（ｍ，　２Ｈ），　１．０６－０．９２（ｍ，　２Ｈ）。

【０２３６】
ステップ２：（７－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｒａｎｓ－４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（２．３１ｇ、４．７６ｍｍｏｌ）及び５％Ｐｄ／Ｃ（３２３ｍｇ）をＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中に含む溶液及び７Ｍ　NH_3のＭｅＯＨ（４ｍＬ）の混合物を、H_2雰囲気下で３時間撹拌した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）パッドを通して濾過し、濾液を真空中で濃縮し、次いでトルエン／ＤＣＭから再濃縮して、標題化合物（１．６７ｇ）を得た。

【０２３７】
化合物の合成
【化５９】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１）
スキームＣ－１
【化６０】



試薬：１）ＴＢＳＣｌ、イミダゾール、ＤＭＦ、１６時間、室温、２）２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルピリジン、Tf_2O、CH_2Cl_2、０℃～室温、８時間、３）Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2、ＫＯＡｃ、B_2pin_2、１，４－ジオキサン、１０５℃、１６時間、４）シトシン、$Cu(OAc)_2$・H_2O、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ：H_2O（４：１）、室温、４８時間、５）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＭｅＣＮ、８５℃、１６時間、６）ＭｅＯＨ、ＴｓＯＨ、室温、１６時間、７）ＤＭＰ、CH_2Cl_2、室温、３時間、８）（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、$Na(OAc)_3BH$、ＤＣＥ、室温、１６時間、９）ＨＣｌ／ＭｅＯＨ、室温、４時間。

ステップ１：４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘ

キサン－１－オン。４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサン－１－オン（１．５ｇ、１２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（２５ｍＬ）中に含む溶液に、ＴＢＳＣｌ（２．６ｇ、１８ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．６ｇ、２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温にて１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＬｉＣｌ水溶液（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５６％）を得た。

【０２３８】

ステップ２：トリフルオロメタンスルホン酸４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサン－１－オン（１．６ｇ、６．６ｍｍｏｌ）及び２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルピリジン（１．７６ｇ、８．６ｍｍｏｌ）をCH_2Cl_2（４０ｍＬ）中に含む溶液に、０℃にてTf_2O（１．３４ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴加した。反応物を室温に加温し、８時間撹拌した。飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）を加えて反応物をクエンチし、有機層を分離し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ：ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を琥珀色の油状物として得た。

【０２３９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）メトキシ）シラン。トリフルオロメタンスルホン酸４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル（２．２５ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$（２４５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１．７７ｇ、１８ｍｍｏｌ）、及びB_2pin_2（１．６８ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を含むフラスコを真空にし、N_2でフラッシュした。１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）を加え、反応混合物を脱気し、１０５℃に１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ）で希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）ベッドを通して濾過した。粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ）により精製して、所望の生成物を褐色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　$CDCl_3$）δ　６．５６（ｓ，　１Ｈ），　３．４７（ｄ，　２Ｈ），　２．２９－２．０４（ｍ，　２Ｈ），　１．８８－１．６６（ｍ，　３Ｈ），　１．５４（ｓ，　１Ｈ），　１．２６（ｓ，　１２Ｈ），　１．２３－１．１６（ｍ，　１Ｈ），　０．８９（ｓ，　９Ｈ）０．０４（ｓ，　６Ｈ）。

【０２４０】

ステップ４：４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン。ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）メトキシ）シラン（１．００ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及びシトシン（３１５ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）を$MeOH:H_2O$（４：１、１２５ｍＬ）中に含む懸濁液を室温にて３０分間撹拌した。$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$（５６７ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（０．５１ｍＬ、３．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温にて４８時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（１５０ｍＬ）を加えた。固体を濾過し、Et_2O（２５ｍＬ）及び冷H_2O（２５ｍＬ）で洗浄して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３３６．３。

【０２４１】

ステップ５：（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。４－アミノ－１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５０ｍＬ）

中に含む溶液に、１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（３６３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８５℃に１６時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、粗固体をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）に溶解し、有機層をH_2O（１×１００ｍＬ）で洗浄して、減圧下で濃縮した。粗固体をカラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）により精製して、所望する標題化合物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６３３．４。

【０２４２】

ステップ６：（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、室温にてＴｓＯＨ（１７４ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応を室温にて２時間維持した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗固体をCH_2Cl_2（２５ｍＬ）に溶解した。有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１×２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、カラムクロマトグラフィー（CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ）により精製して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１９．３。

【０２４３】

ステップ７：（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、Ｄｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎペルヨージナン（８２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温にて２時間撹拌した。粗反応混合物をCH_2Cl_2（２０ｍＬ）に溶解し、$NaHCO_3$／$Na_2S_2O_3$水溶液（１×２０ｍＬ）で洗浄した。水層を、CH_2Cl_2（１×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．３。

【０２４４】

ステップ８：（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）及び$Na(OAc)_3BH$（１５ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温にて１６時間撹拌した。反応混合物を、CH_2Cl_2で希釈し、飽和$NaHCO_3$（１×１５ｍＬ）で洗浄した。水層をCH_2Cl_2（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。

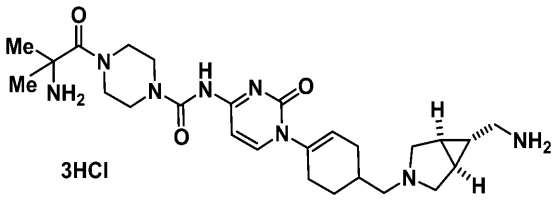
【０２４５】

ステップ９：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（

ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルをＨＣｌ／ＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に溶解し、４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗固体を逆相ＨＰＬＣ（H_2O：CH_3CN：ＴＦＡ）により精製した。所望の画分を減圧下で濃縮し、ＨＣｌ／ＭｅＯＨを加え（３×１５ｍＬ）、減圧下での蒸発させることで、所望の生成物を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．９４（ｄ，１Ｈ），６．７５（ｄ，１Ｈ），５．９９（ｓ，１Ｈ），３．７８（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），３．７２（ｂｒ．ｓ，５Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｄ，２Ｈ），２．５１－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３６－１．９７（ｍ，７Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ），１．６７－１．４８（ｍ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２５８．２。

【０２４６】

【化６１】

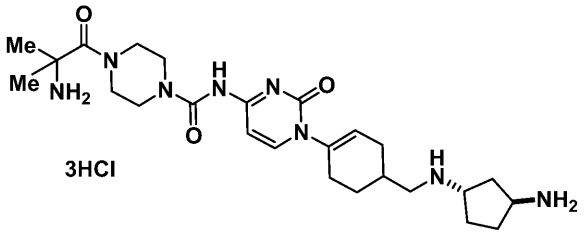


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２）

スキームＣ－１と同様に、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（（ｅｘｏ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）δ ７．８４（ｄ，１Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），５．９５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，２Ｈ），３．７８（ｂｒ．ｓ，３Ｈ），３．７２（ｂｒ ｓ，５Ｈ），３．５３（ｄ，２Ｈ），３．２７（ｄ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２６－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．７４（ｓ，６Ｈ），１．６９－１．４０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１３．３。

【０２４７】

【化６２】

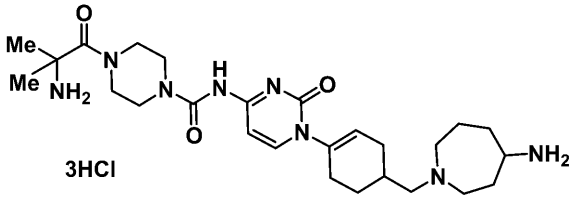


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物３）

スキームＣ－１と同様に、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　７．９１（ｄ，　１Ｈ），　６．７９（ｄ，　１Ｈ），　６．００（ｓ，　１Ｈ），　３．９９－３．８７（ｍ，　２Ｈ），　３．８０（ｓ，　３Ｈ），　３．７４（ｓ，　５Ｈ），　３．２０－３．０９（ｍ，　２Ｈ），　２．５２－２．２８（ｍ，　７Ｈ），　２．２２－２．０１（ｍ，　３Ｈ），　１．９１－１．７９（ｍ，　２Ｈ），　１．７７（ｓ，　６Ｈ），　１．６８－１．５９（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．３。

【０２４８】

【化６３】

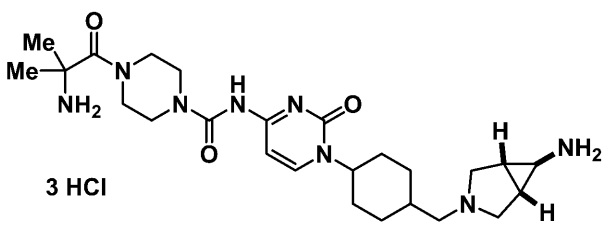


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４）

スキームＣ－１と同様に、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びアゼパン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　７．９６（ｄ，　１Ｈ），　６．７７（ｄ，　１Ｈ），　６．０３（ｄ，　１Ｈ），　３．８１（ｓ，　３Ｈ），　３．７５（ｓ，　５Ｈ），　３．６６－３．５３（ｍ，　３Ｈ），　３．４７－３．３８（ｍ，　１Ｈ），　３．３４－３．１６（ｍ，　３Ｈ），　２．５５－２．２２（ｍ，　７Ｈ），　２．２２－１．９９（ｍ，　４Ｈ），　１．９７－１．８６（ｍ，　１Ｈ），　１．７７（ｓ，　６Ｈ），　１．６９－１．５９（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［（Ｍ＋２Ｈ）／２］２５８．３。

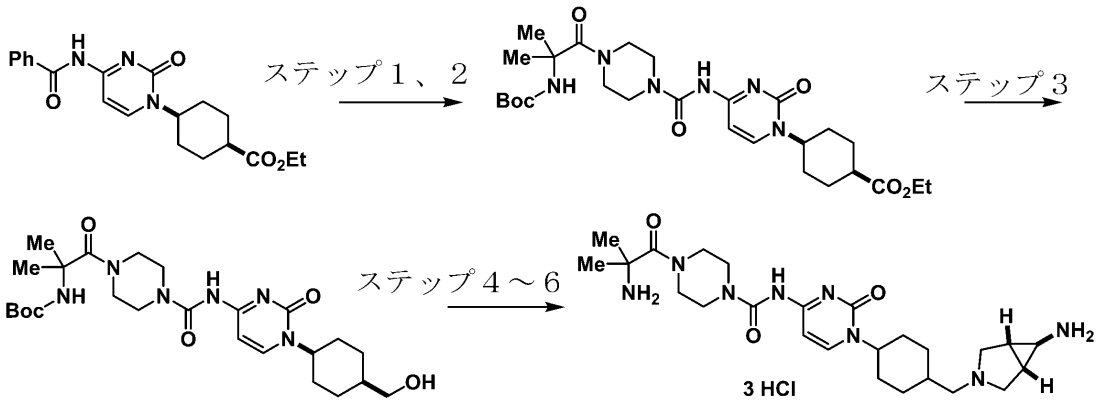
【０２４９】

【化６４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｅｘｏ－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド

塩酸塩（化合物５）
スキームＣ－２
【化６５】



試薬：１）ＥｔＯＨ中の１Ｍ　ＨＣｌ、７５℃、１６時間　２）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ　－イミダゾール－３－イウムヨージド、Et_3N、CH_3CN、加熱、１７時間　３）ＤＩＢＡＬ（トルエン中２５重量％）、ＴＨＦ、０℃、４時間　４）ＤＭＰ、ＤＣＭ、室温、２時間　５）（ｅｘｏ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、$NaBH(OAc)_3$、ＤＩＰＥＡ、ＤＣＥ、CH_3CN、室温、２０時間　６）２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、室温、１８時間。

ステップ１：ｃｉｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。ｃｉｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（９８４ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）及び１Ｍ　ＨＣｌのＥｔＯＨ（２５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）の混合物を７℃にて１６時間撹拌した。混合物を濃縮乾固して、標題化合物（１．０３ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］２６６．２。

【０２５０】

ステップ２：ｃｉｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル。ｃｉｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（９８４ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．５２ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）、及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１．８８ｇ、３．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（２５ｍＬ）中に含む混合物を、還流しながら１７時間撹拌した。混合物を冷却し、Et_3N（０．５２ｍＬ）を加え、その混合物を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（１．２５ｇ）を淡黄色の油状物として得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ １３．０８‐１２．５７（ｍ，１Ｈ），７．２４‐７．０９（ｍ，１Ｈ），５．９０‐５．６６（ｍ，１Ｈ），４．９５‐４．６９（ｍ，１Ｈ），４．５８‐４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｑ，２Ｈ），３．９１‐３．６４（ｍ，６Ｈ），３．６３‐３．４９（ｍ，２Ｈ），２．７３‐２．６５（ｍ，１Ｈ），２．３４‐２．２１（ｍ，２Ｈ），１．８４‐１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７４‐１．６０（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３０‐１．２６（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５６３．４。

【０２５１】
ステップ３：（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。ｃｉｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（５１３ｍｇ、０．９１２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）中に含む溶液に、ＤＩＢＡＬ（トルエン中２５重量％、３．１ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を０℃、N_2下で加え、混合物を ℃にて４時間撹拌した。混合物を酒石酸カリウムナトリウム水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、３０分間激しく撹拌し、追加の酒石酸カリウムナトリウム（３５ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。抽出物をブライン（３５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４１９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， $CDCl_3$）δ １２．９０‐１２．７３（ｍ， １Ｈ），７．１７（ｄ， １Ｈ），５．７１（ｄ， １Ｈ），４．９２‐４．８１（ｍ， １Ｈ），４．４８‐４．３７（ｍ， １Ｈ），３．８９‐３．５３（ｍ， １０Ｈ），１．９９‐１．８７（ｍ， ３Ｈ），１．７８‐１．５５（ｍ， ６Ｈ），１．５０（ｓ，６Ｈ），１．４２（ｓ， ９Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２１．３。

【０２５２】
ステップ４：（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＭＰ（３２７ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６ｍＬ）中に含む混合物を室温にて２時間撹拌した。混合物を、$Na_2S_2O_3$水溶液と飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）とが１：１となる水溶液に注ぎ、ＤＣＭ（３×２０ｍＬ）で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗標題化合物をオフホワイト色の泡状物として得た。

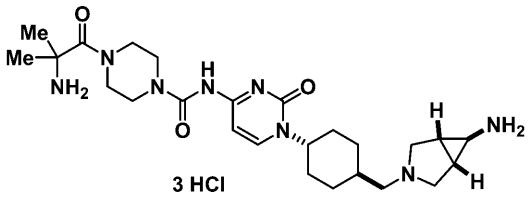
【０２５３】
ステップ５：（１－（４－（（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、（ｅｘｏ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（４ｍＬ）及びCH_3CN（２ｍＬ）中に含む混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１６６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて２０時間撹拌した。混合物を、飽和混合物を$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（３×１５ｍＬ）で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、デカントして濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで実行後、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ）により２回精製して、標題化合物（６１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７０１．６。

【０２５４】
ステップ６：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｅｘｏ－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シク

ロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（１－（４－（（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ（３ｍＬ）の混合物を、室温にて１８時間撹拌した。混合物を濃縮し、Et_2O（５ｍＬ）を加え、その混合物を超音波処理し、沈殿物を真空濾過により回収して、標題化合物（４４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．１４（ｄ，　１Ｈ），　６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．５２‐４．４３（ｍ，　１Ｈ），　４．３０‐４．１９（ｍ，　１Ｈ），　４．０２‐３．９２（ｍ，　１Ｈ），　３．８８‐３．６９（ｍ，　８Ｈ），　３．６７‐３．５７（ｍ，　１Ｈ），　３．２４‐３．１６（ｍ，　１Ｈ），　３．１５‐２．９２（ｍ，　３Ｈ），　２．５６‐２．４８（ｍ，　１Ｈ），　２．４８‐２．４１（ｍ，　１Ｈ），　２．１０‐１．９５（ｍ，　３Ｈ），　１．９２‐１．８２（ｍ，　２Ｈ），　１．８０‐１．６８（ｍ，　８Ｈ），　１．３８‐１．２６（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．３。

【０２５５】

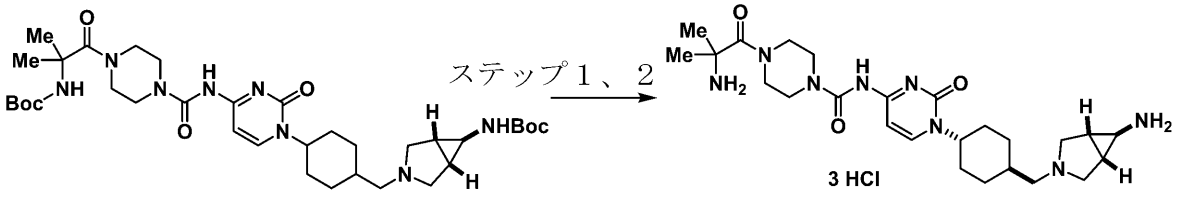
【化６６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（ｅｘｏ－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物７）

スキームＣ－３

【化６７】



試薬：１）カラムクロマトグラフィー　２）２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、室温、１８時間。

ステップ１：（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３）－

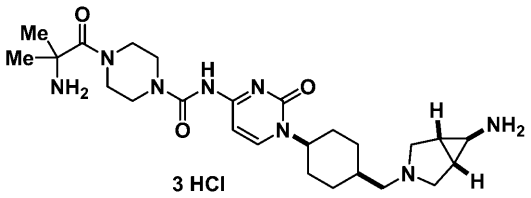
イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体の混合物を、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OHで実行後、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（９４．０ｍｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．９５－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），６．９４－６．８６（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．４０（ｍ，８Ｈ），２．９２（ｄ，２Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｄ，２Ｈ），２．１６（ｄ，２Ｈ），１．８３（ｄ，２Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１８Ｈ），１．２９（ｓ，９Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７０１．７。

【０２５６】

ステップ２：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（ｅｘｏ－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９４ｍｇ、１３４μｍｏｌ）及び２Ｍ ＨＣｌのＭｅＯＨ（３．３ｍＬ、６．７ｍｍｏｌ）を、室温にて１８時間攪拌した。ＩＰＡ（３ｍＬ）を加え、沈殿物を真空濾過によって回収し、ＩＰＡ及びEt_2Oで洗浄した。濾液を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（CH_3CN／H_2Oｗ／０．１％ＴＦＡ）によって精製した。生成物画分を回収し、濃縮し、２Ｍ ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液を加えた。溶媒を減圧下除去し、固体を元の沈殿物と合わせて、標題化合物（７１ｍｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，D_2O）δ ８．１８（ｄ，１Ｈ），６．７４（ｄ，１Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７０（ｍ，８Ｈ），３．６６－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｄ，１Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９５（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６８（ｍ，７Ｈ），１．３８－１．２５（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．４。

【０２５７】

【化６８】



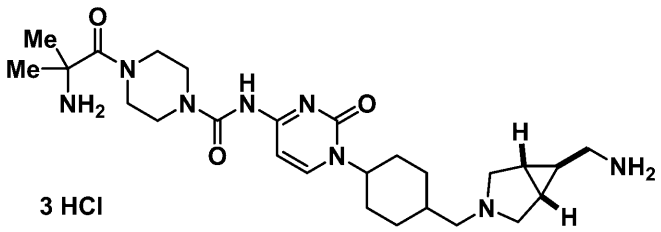
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｃｉｓ－４－（（ｅｘｏ－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物６）

スキームＣ－３と同様に、（１－（４－（（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル

）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのｃｉｓ及びｔｒａｎｓ異性体の混合物から当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．１４（ｄ，　１Ｈ），　６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．４７（ｔ，　１Ｈ），　４．３０－４．１８（ｍ，　１Ｈ），　３．９６（ｄ，　１Ｈ），　３．８９－３．６７（ｍ，　８Ｈ），　３．６６－３．５７（ｍ，　１Ｈ），　３．２４－３．１５（ｍ，　１Ｈ），　３．１４－２．９９（ｍ，　２Ｈ），　２．９８－２．９０（ｍ，　１Ｈ），　２．５７－２．４９（ｍ，　１Ｈ），　２．４８－２．４０（ｍ，　１Ｈ），　２．１０－１．９５（ｍ，　３Ｈ），　１．９４－１．８０（ｍ，　２Ｈ），　１．８０－１．６８（ｍ，　８Ｈ），　１．３８－１．２４（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．４。

【０２５８】

【化６９】

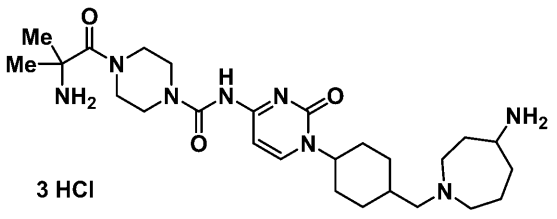


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（ｅｘｏ－６－（アミノメチル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物８）

スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（（ｅｘｏ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．１５（ｄ，　１Ｈ），　６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．５２‐４．４３（ｍ，　１Ｈ），　４．２０‐４．１１（ｍ，　１Ｈ），　３．９３‐３．８４（ｍ，　１Ｈ），　３．８３‐３．６８（ｍ，　８Ｈ），　３．５７‐３．４７（ｍ，　２Ｈ），　３．４５‐３．４０（ｍ，　１Ｈ），　３．１８（ｄ，　１Ｈ），　３．０４‐２．９３（ｍ，　２Ｈ），　２．１６‐２．０９（ｍ，　１Ｈ），　２．０９‐１．９５（ｍ，　４Ｈ），　１．９４‐１．８０（ｍ，　３Ｈ），　１．８０‐１．６７（ｍ，　７Ｈ），　１．５２‐１．４１（ｍ，　１Ｈ），　１．３７‐１．２５（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．３。

【０２５９】

【化７０】

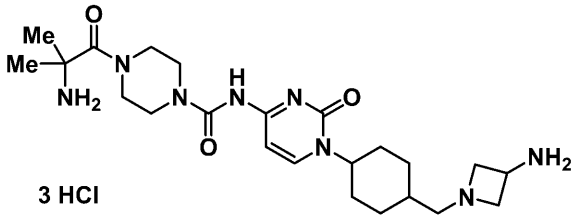


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－

４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物９）
スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びアゼパン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　８．０５（ｄｄ，　１Ｈ），　６．７８（ｄ，　１Ｈ），　４．５２‐４．４２（ｍ，　１Ｈ），　３．９１‐３．６７（ｍ，　８Ｈ），　３．６５‐３．４９（ｍ，　３Ｈ），　３．４４‐３．３４（ｍ，　１Ｈ），　３．２８‐３．１１（ｍ，　３Ｈ），　２．４２‐２．２８（ｍ，　２Ｈ），　２．２８‐２．２０（ｍ，　１Ｈ），　２．２０‐２．０８（ｍ，　２Ｈ），　２．０８‐１．９４（ｍ，　４Ｈ），　１．９３‐１．８４（ｍ，　２Ｈ），　１．８２‐１．６８（ｍ，　８Ｈ），　１．４１‐１．２７（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．４。

【０２６０】

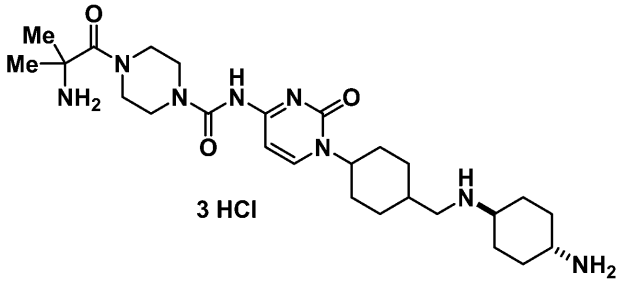
【化７１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－アミノアゼチジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１０）
スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びアゼチジン－３－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　８．１４（ｄ，　１Ｈ），　６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．６３‐４．３６（ｍ，　５Ｈ），　３．８８‐３．６８（ｍ，　８Ｈ），　３．３７‐３．３１（ｍ，　１Ｈ），　２．１１‐２．０２（ｍ，　２Ｈ），　１．９９‐１．９２（ｍ，　２Ｈ），　１．９２‐１．８０（ｍ，　２Ｈ），　１．７９‐１．６８（ｍ，　７Ｈ），　１．４０‐１．２９（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４７５．３。

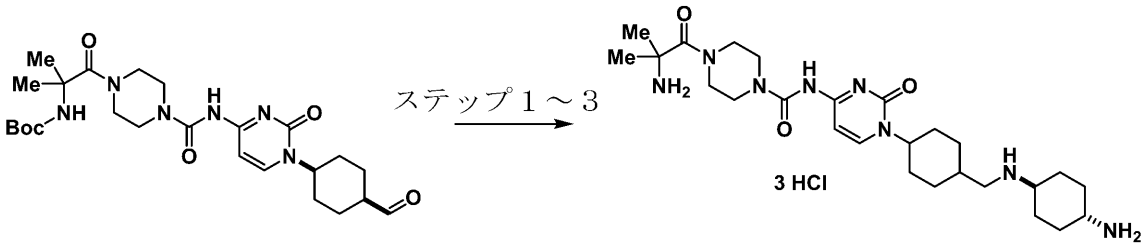
【０２６１】

【化７２】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１１）

スキームＣ－４
【化７３】



試薬：１）（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ、ＭｅＯＨ、室温、２０時間　２）Ｂｏｃ$_2$Ｏ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、ＴＨＦ、室温、１９時間　３）２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、室温、１９時間。

ステップ１：（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（ｃｉｓ－４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）中に含む混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて２０時間撹拌した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨ）により精製して、標題化合物（５０ｍｇ）をｃｉｓ／ｔｒａｎｓジアステレオマーの混合物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７１７．６。

【０２６２】

ステップ２：（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．７５ｍＬ）及び飽和炭酸水素ナトリウム（０．７５ｍＬ）中に含む混合物を、室温にて１９時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２×１０ｍＬ）及びブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、デカントして、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（３１ｍｇ）をｃｉｓ／ｔｒａｎｓジアステレオマーの混合物として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］８１７．７。

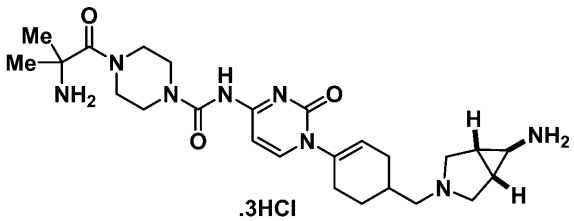
【０２６３】

ステップ３：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－

イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）の混合物を、室温にて１９時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、ＥｔＯＨ及びEt_2Oにより乾燥して、標題化合物（２４ｍｇ）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．２６‐８．１５（ｍ，１Ｈ），　６．７９‐６．７０（ｍ，　１Ｈ），　４．５４‐４．４４（ｍ，　１Ｈ），３．９３‐３．６６（ｍ，　８Ｈ），　３．３３‐３．１９（ｍ，　３Ｈ），　３．０９‐３．０１（ｍ，　１Ｈ），　２．３９‐２．２７（ｍ，　２Ｈ），　２．２６‐２．１８（ｍ，　２Ｈ），　２．１１‐１．９８（ｍ，　２Ｈ），　１．９４‐１．８１（ｍ，４Ｈ），　１．８０‐１．６９（ｍ，　７Ｈ），　１．６６‐１．５１（ｍ，　４Ｈ），　１．３９‐１．２２（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．４。

【０２６４】

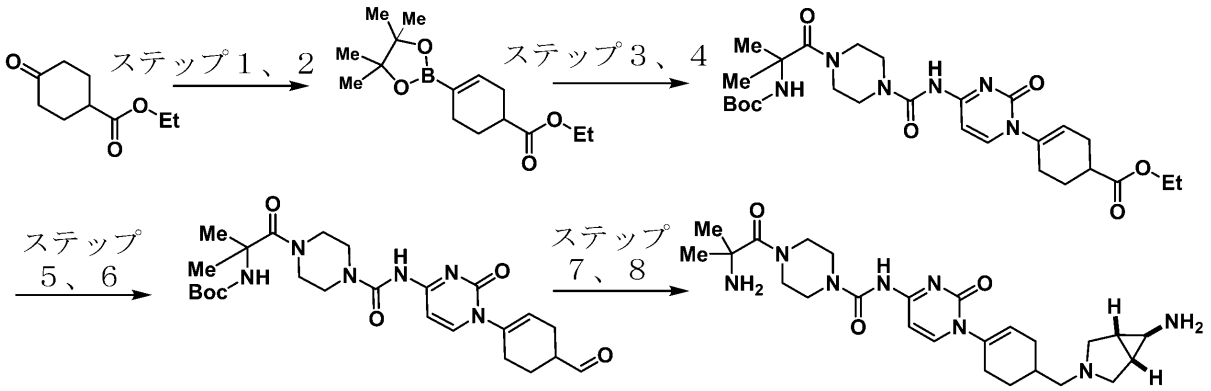
【化７４】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（１Ｒ，５Ｓ，６ｓ）－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１２）

スキームＣ－５

【化７５】



試薬：ステップ１）２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルピリジン、Tf_2O、ＤＣＭ、室温、８時間　２）$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ、ＫＯＡｃ、B_2pin_2、ジオキサン、１００℃、２時間　３）シトシン、$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$、ＴＭＥＤＡ、ＭｅＯＨ、水、室温、７２時間　４）ＡＣＮ、８０℃、１６時間　５）$LiBH_4$、ＴＨＦ、室温、１８時間　６）ＤＭＰ、ＤＣＭ、室温、２時間　７）（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）カルバミン酸ｅｘｏ－ｔｅｒｔ－ブチル、$NaBH(OAc)_3$、ＤＣＭ、室温、２時間　８）４Ｍ　ＨＣｌのジオキサン、ＤＣＭ、室温、２時間。

ステップ１：４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）シクロヘキサ－３

－エン－１－カルボン酸エチル。４－オキソシクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）及び２，６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－４－メチルピリジン（１．５ｇ、７．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、Tf_2O（１．１４ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を０℃にて滴加した。得られた反応混合物を室温にて８時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃを含むヘキサン）により精製して、標題化合物（１．２ｇ）を無色の液体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ５．７８（ｓ，１Ｈ），４．２０－４．１４（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，３Ｈ）。

【０２６５】

ステップ２：４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル。４－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（０．７５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）をジオキサン（１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、ＫＯＡｃ（０．７３ｇ、７．４ｍｍｏｌ）及びB_2Pin_2（０．６９ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物をN_2で３０分間パージした。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（０．１ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応混合物を１００℃にて２時間加熱した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（１．５ｇ）を淡黄色の液体として得た。

【０２６６】

ステップ３：４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル。４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（１．５ｇ、５．３ｍｍｏｌ）をメタノール：H_2O（４０ｍＬ：１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、シトシン（０．５９ｇ、５．３ｍｍｏｌ）を大気中、室温にて加えた。３０分後、$Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$（１．０６ｇ、５．３ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（１．０ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を室温にて７２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈した。沈殿固体を濾過し、H_2O（３×５０ｍＬ）及びヘキサン（２０ｍＬ）で洗浄して、標題化合物（０．２６ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．３４（ｄ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），５．６２（ｔ，２Ｈ），４．１１－４．０６（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．００－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．２１（ｔ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］２６４．１。

【０２６７】

ステップ４：４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（０．２５ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（０．７３ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に。反応混合物を８０℃に１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣでモニタリングした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィー（７％ＭｅＯＨ：ＭＤＣ）により精製して、淡黄

色の標題化合物（０．３６ｇ、６７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５６１．３１。

【０２６８】

ステップ５：（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－カルボン酸エチル（０．３５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、$LiBH_4$（０．０７ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。得られた反応混合物を室温にて１８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣでモニタリングした。反応完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＭＤＣ：ＩＰＡ（７：３）（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィー（１５％ＭｅＯＨ：ＭＤＣ）により精製して、標題化合物（０．２３ｇ、７０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１９．３７。

【０２６９】

ステップ６：（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２３ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、ＤＭＰ（０．３８ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。得られた反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣでモニタリングした。反応完了後、反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これを粉砕（ジエチルエーテル）により精製して、標題化合物（０．２ｇ、８０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．２２。

【０２７０】

ステップ７：（１－（４－（（１－（４－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｅｘｏ－ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及び（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）カルバミン酸ｅｘｏ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．０８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、１５分後、$NaBH(OAc)_3$（０．１２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣでモニタリングした。反応完了後、得られた反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得、これをカラムクロマトグラフィー（８％ＭｅＯＨ：ＭＤＣ）により精製して、標題化合物（０．１２ｇ、２５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６９９．４。

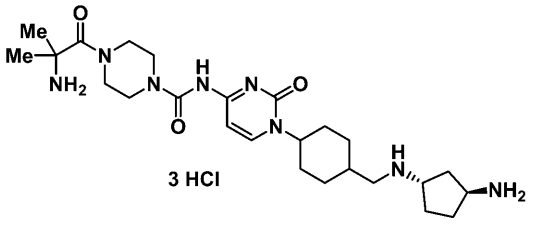
【０２７１】

ステップ８：ｅｘｏ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル

）ピペラジン－１－カルボキサミド。（１－（４－（（１－（４－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｅｘｏ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、４Ｎ　ＨＣｌのジオキサン溶液（０．５ｍＬ）を室温にて加えた。反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（０．０１％ＨＣｌのH_2O：ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（０．０６ｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．７５（ｄ，　１Ｈ），　６．６１（ｄ，　１Ｈ），　５．８２（ｓ，　１Ｈ），　４．１０（ｂｓ，　１Ｈ），　３．８４－３．８１（ｍ，　２Ｈ），　３．３６－３．５７（ｍ，　８Ｈ），　３．４９－３．４１（ｍ，　１Ｈ），　３．１５－３．０５（ｍ，　２Ｈ），　２．９３－２．８１（ｍ，　２Ｈ），　２．２９－２．１８（ｍ，　４Ｈ），　２．１０－２．０３（ｍ，　１Ｈ），　１．９４－１．８５（ｍ，　２Ｈ），　１．５８（ｓ，　６Ｈ），　１．４３－１．３５（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９９．４。

【０２７２】

【化７６】

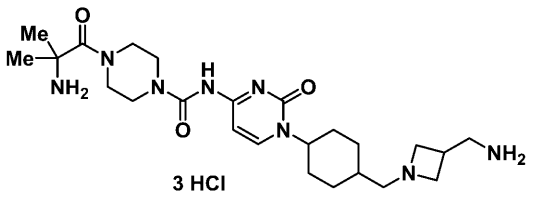


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１３）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．２１－８．１４（ｍ，　１Ｈ），　６．７８－６．７２（ｍ，　１Ｈ），　４．５４－４．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．９７－３．８５（ｍ，　２Ｈ），　３．８５－３．６９（ｍ，　８Ｈ），　３．３０－３．２１（ｍ，　１Ｈ），　３．０８－２．９９（ｍ，　１Ｈ），　２．４９－２．３５（ｍ，　２Ｈ），　２．３５－２．２６（ｍ，　２Ｈ），　２．２６－２．１９（ｍ，　１Ｈ），　２．１０－１．９８（ｍ，　２Ｈ），　１．９３－１．７８（ｍ，　６Ｈ），　１．７６（ｓ，　６Ｈ），　１．４０－１．２８（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０３．３。

【０２７３】

【化７７】

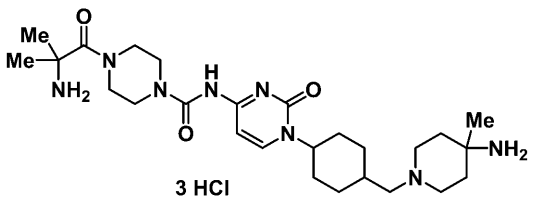


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）アゼチジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１４）

スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（アゼチジン－３－イルメチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルからジアステレオマーの混合物として調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　８．１４－８．０７（ｍ，　１Ｈ），　６．８０－６．７３（ｍ，　１Ｈ），　４．５５－４．４０（ｍ，　２Ｈ），　４．３７－４．２５（ｍ，　２Ｈ），　４．１３－４．０３（ｍ，　１Ｈ），　３．８８－３．６６（ｍ，　８Ｈ），　３．５６－３．４２（ｍ，　２Ｈ），　３．４０－３．３２（ｍ，　２Ｈ），　３．３１－３．１９（ｍ，　１Ｈ），　２．１９－２．００（ｍ，　２Ｈ），　１．９８－１．７９（ｍ，　４Ｈ），　１．７９－１．６７（ｍ，　７Ｈ），　１．４０－１．２６（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８９．２。

【０２７４】

【化７８】

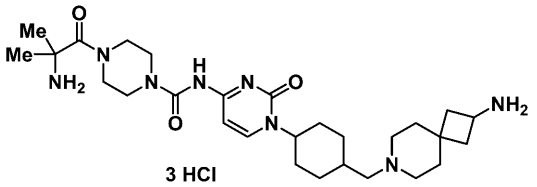


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１５）

スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（４－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）δ　８．１９－８．１１（ｍ，１Ｈ），　６．７９－６．７３（ｍ，　１Ｈ），　４．５４－４．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．９１－３．６２（ｍ，　９Ｈ），　３．４５－３．３６（ｍ，　２Ｈ），　３．３６－３．２２（ｍ，　２Ｈ），　３．２２－３．１２（ｍ，　１Ｈ），　２．４３－２．３５（ｍ，　１Ｈ），　２．３３－２．１２（ｍ，　４Ｈ），　２．１１－１．９７（ｍ，２Ｈ），　１．９６－１．８５（ｍ，　３Ｈ），　１．８４－１．７０（ｍ，　７Ｈ），　１．６２－１．５２（ｍ，　３Ｈ），　１．４２－１．２９（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．３。

【０２７５】

【化７９】

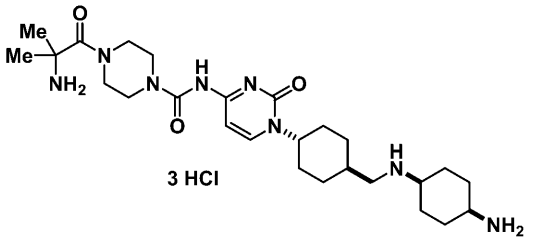


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１６）

スキームＣ－２と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．２１－８．１３（ｍ，　１Ｈ），　６．７８－６．７２（ｍ，　１Ｈ），　４．５４－４．４３（ｍ，　１Ｈ），　３．９２（ｐ，　１Ｈ），　３．８６－３．６８（ｍ，　８Ｈ），　３．６４－３．４７（ｍ，　２Ｈ），　３．３０（ｄ，　１Ｈ），　３．１２－２．９４（ｍ，　３Ｈ），　２．５８－２．４８（ｍ，　１Ｈ），　２．４１－２．３１（ｍ，　２Ｈ），　２．１８－２．０３（ｍ，　４Ｈ），　２．０３－１．８４（ｍ，　７Ｈ），　１．８３－１．６９（ｍ，　８Ｈ），　１．４０－１．２７（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４３．５。

【０２７６】

【化８０】

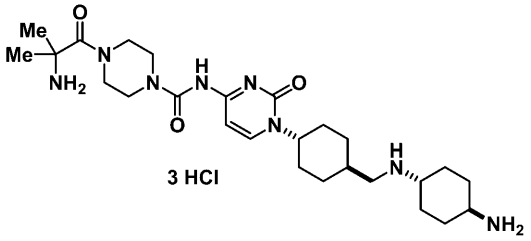


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１７）

スキームＣ－３と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（ｃｉｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから調製された。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．０４（ｄ，　１Ｈ），　６．６０（ｄ，　１Ｈ），　４．４２－４．３０（ｍ，　１Ｈ），　３．８０－３．５３（ｍ，８Ｈ），　３．５１－３．４０（ｍ，　１Ｈ），　３．２９－３．１６（ｍ，　１Ｈ），２．９３（ｄ，　２Ｈ），　２．０３－１．７８（ｍ，　１０Ｈ），　１．７８－１．５３（ｍ，　１１Ｈ），　１．２９－１．１１（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．９。

【０２７７】

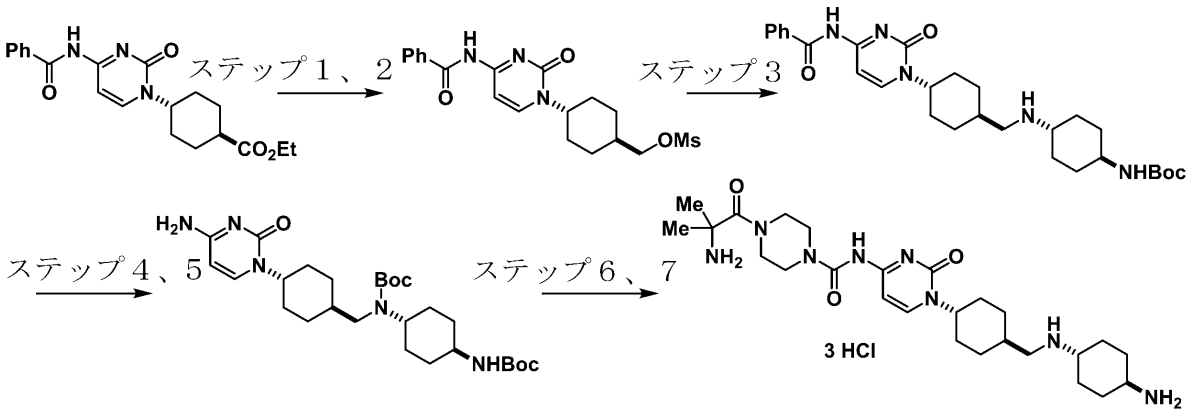
【化８１】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１８）

スキームＣ－６

【化８２】



試薬：１）ＤＩＢＡＬ、ＴＨＦ、０℃、２時間　２）ＭｓＣｌ、Ｅｔ$_3$Ｎ、ＤＣＭ、室温、２．５時間　３）（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$、ＮａＩ、ＣＨ$_3$ＣＮ、９２℃、４２時間　４）Ｂｏｃ$_2$Ｏ、ジオキサン、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液、室温、１６時間　５）ＮＨ$_4$ＯＨ、ＭｅＯＨ、５０℃、２．５時間　６）１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド、ＣＨ$_3$ＣＮ、□、２２時間　７）２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ溶液、室温１７時間。

ステップ１：Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ベンズアミド。ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸エチル（１．１３ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）中に含む溶液に、ＤＩＢＡＬ（トルエン中２５重量％、８．３ｍＬ）を０℃にて滴加し、その混合物を０℃にて２時間撹拌した。１Ｍ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）を混合物に加え、ＥｔＯＡｃで抽出した（３×５０ｍＬ）。抽出物をブライン（７５ｍＬ）で洗浄した。二相性混合物を濾過した。濾液を分離し、ＥｔＯＡｃ（７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過して、濃縮した。沈殿物とＥｔＯＡｃ抽出物を合わせて、標題化合物（１．０ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３２８．１。

【０２７８】

ステップ２：（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチルメタンスルホン酸。Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－

（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ベンズアミド（１．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）及びEt_3N（０．８５ｍＬ、６．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６０ｍＬ）中に含む混合物に、ＭｓＣｌ（０．３６ｍＬ、４．６ｍｍｏｌ）を滴加し、その混合物を室温にて２．５時間撹拌した。混合物をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨで実行後、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、標題化合物（１．５７ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４０６．２。

【０２７９】

ステップ３：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチルメタンスルホン酸（９４３ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７９７ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５１４ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（５５．８ｍｇ、３７２μｍｏｌ）をCH_3CN（２５ｍＬ）中に含む混合物を、９２℃にて４２時間撹拌した。混合物を冷却し、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）で希釈し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）により精製して、標題化合物（４０９ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２４．３。

【０２８０】

ステップ４：（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０６ｍｇ、５８４μｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．３２ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）をジオキサン（１２ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$水溶液（６．０ｍＬ）中に含む混合物を、室温にて１６時間撹拌した。それをＥｔＯＡｃ（６５ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１×５０ｍＬ）及びブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、デカントして、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（１２９ｍｇ）を得た。^1H ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．８９（ｄ，２Ｈ），７．６９（ｄ，１Ｈ），７．６１（ｔ，１Ｈ），７．５５－７．４２（ｍ，３Ｈ），４．７３－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｄ，２Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，６Ｈ），１．８９（ｄ，２Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，１８Ｈ），１．２８－１．１２（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］６２４．４。

【０２８１】

ステップ５：（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９ｍｇ、２０７μｍｏｌ）及び２９重量％NH_4OH（０．７１ｍＬ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）中に含む混合物を、５０℃にて２．５時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いでＭｅＯＨで濃縮した後CH_3CNで濃縮して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２０．３。

【０２８２】

ステップ６：（（ｔｒａｎｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０７μｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１９１ｍｇ、３７６μｍｏｌ）をＣＨ$_3$ＣＮ（５．０ｍＬ）中に含む混合物を、還流しながら２２時間撹拌した。混合物を冷却し、Ｅｔ$_3$Ｎ（０．１ｍＬ）を加え、その混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（１１６ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］８１７．６。

【０２８３】

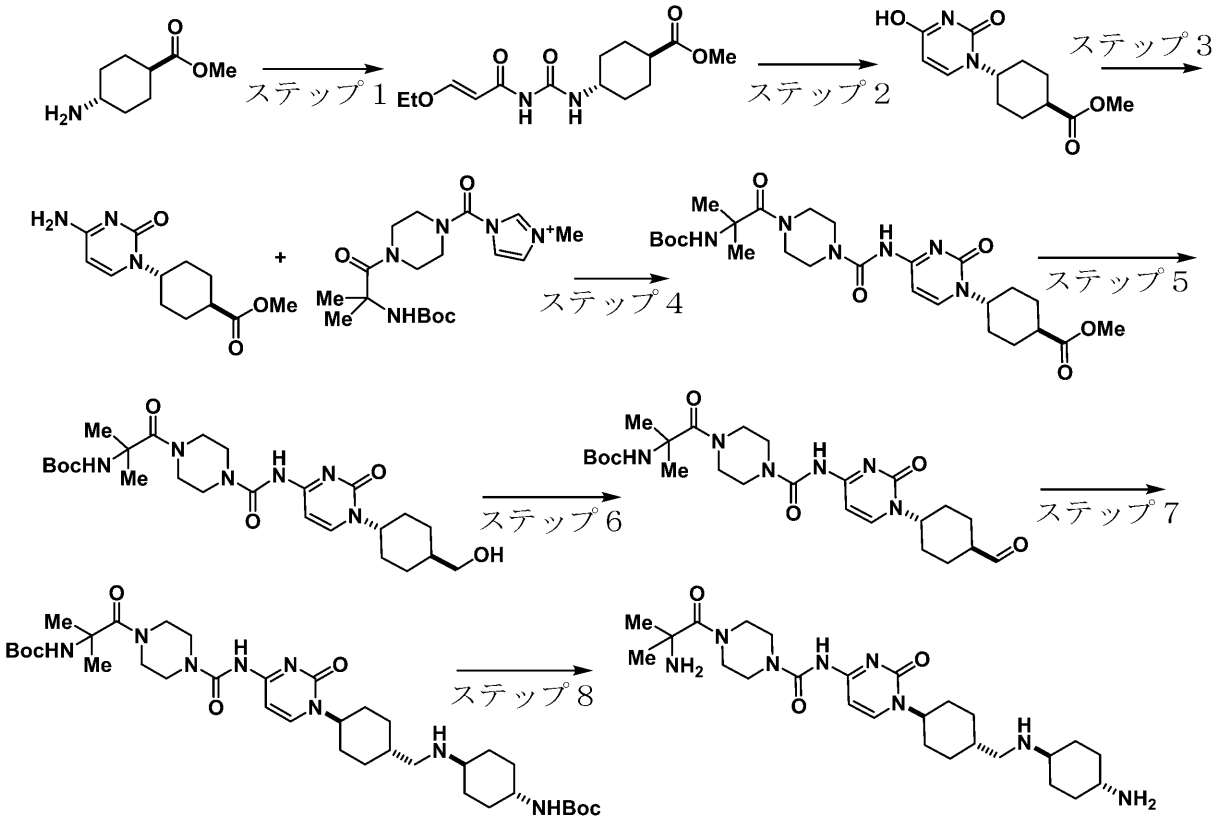
ステップ７：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（（ｔｒａｎｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１６ｍｇ、１４２μｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ（２．８ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温にて１７時間撹拌した。ＩＰＡ（３ｍＬ）を混合物に加え、沈殿物を真空濾過により回収し、追加のＩＰＡ及びＥｔ$_2$Ｏですすぎ、標題化合物（８８．３ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）δ　８．１４（ｄ，　１Ｈ），６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．５３－４．４４（ｍ，　１Ｈ），　３．９３－３．６５（ｍ，　８Ｈ），　３．３２－３．１８（ｍ，　２Ｈ），　３．０５（ｄ，　２Ｈ），２．３５－２．１７（ｍ，　４Ｈ），　２．１０－１．９６（ｍ，　４Ｈ），　１．９１－１．８０（ｍ，　１Ｈ），　１．７９－１．６７（ｍ，　８Ｈ），　１．６４－１．５０（ｍ，　４Ｈ），　１．３９－１．２６（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．３。

【０２８４】

あるいは、スキームＣ－７に従って化合物１８を調製してもよい。

スキームＣ－７

【化８３】



【０２８５】

試薬：ステップ１）３－エトキシアクリロイルクロリド、シアン酸銀、トルエン、ＴＨＦ、室温、１６時間　２）２Ｍ　ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、８０℃、１２時間　３）１，２，４－トリアゾール、$POCl_3$、ＴＥＡ、ＡＣＮ、２０℃、６時間、２８％NH_4OH溶液、５０℃、１６時間　４）ＡＣＮ、８０℃、１６時間　５）ＬｉＢＨ４、ＴＨＦ、室温、１６時間　６）ＤＭＰ、ＤＣＭ、室温、２時間　７）（４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル、$NaBH(OAc)_3$、ＤＣＥ、室温、２時間　８）４Ｍ　ＨＣｌのジオキサン、ＤＣＭ、室温、２時間。

【０２８６】

ステップ１：（Ｅ）－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル。シアン酸銀（２．３ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ）をトルエン（３０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、３－エトキシアクリロイルクロリド（２．０８ｇ、１５．４６ｍｍｏｌ）を室温にて滴加した。得られた反応混合物を８０℃にて３０分間撹拌し、室温まで冷却し、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｒａｎｓ－メチル－４－アミノシクロヘキサン－１－カルボン酸ＨＣｌ塩（１．０ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）を－３０℃にて加えた。反応混合物を１６時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（４０％ＥｔＯＡｃを含むヘキサン）により精製して、標題化合物（３．７ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］２９８．７。

【０２８７】

ステップ２：４－（４－ヒドロキシ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル。（Ｅ）－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル（０．５ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、２Ｍ　ＨＣｌ溶液（４．５ｍＬ、９．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を８０℃にて１２時間加熱

した。反応混合物を$NaHCO_3$溶液（２００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物（１．３ｇ、二段階で３０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］２５２．８。

【０２８８】

ステップ３：ｔｒａｎｓ－メチル４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸。１，２，４－トリアゾール（４．８ｇ、６９ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１１．２ｍＬ、７７．７ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（５ｍＬ）中に含む混合物に、$POCl_3$（０．９ｍＬ、９．７ｍｍｏｌ）を０℃にて滴加した。反応混合物を０℃にて２０分間撹拌した。ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の４－（４－ヒドロキシ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル（０．７ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応混合物を２０℃に加温し、６時間撹拌した。水酸化アンモニウム溶液（１９ｍＬ）を反応混合物に加え、５０℃にて１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相クロマトグラフィー（４０％ＭｅＯＨを含むH_2O）により精製して、標題化合物（０．３５ｇ、６５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， D_2O）： δ ７．６０（ｄ， １Ｈ）， ７．００－６．９１（ｍ， ２Ｈ）， ５．６６（ｄ， １Ｈ）， ４．３６－４．３０（ｍ， １Ｈ）， ３．５８（ｓ， ３Ｈ）， ２．３５－２．２９（ｍ， １Ｈ）， ２．０２－１．９９（ｍ， ２Ｈ）， １．７４－１．７０（ｍ， ２Ｈ）， １．６３－１．５６（ｍ， ２Ｈ）， １．５４－１．４７（ｍ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］２５１．９。

【０２８９】

ステップ４：４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル。４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル（０．４５ｇ、１．８ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１．３６ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（２０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に。反応混合物を８０℃にて１６時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（９％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）により精製して、標題化合物（０．９ｇ、９０％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４９．１。

【０２９０】

ステップ５：（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル。４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサン－１－カルボン酸ｔｒａｎｓ－メチル（０．９ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、$LiBH_4$（０．３６ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（２５％ＭｅＯＨを含むH_2O）により精製して、標題化合物（０．５５ｇ、７５％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２１．３。

【０２９１】

ステップ６：（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－（ヒドロキシメチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．５

５ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、ＤＭＰ（０．８９ｇ、２．１ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。得られた反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕して精製して、標題化合物（０．５ｇ、８０％）を得た。

【０２９２】

ステップ７：（１－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシルアミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－ｏｘｏｐｒ　ｏｐａｎ－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル。（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）及び（４－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（１５ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１．０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を室温にて加えた。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNH_4Cl溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相クロマトグラフィー（８０％ＭｅＯＨを含むH_2O）により精製して、標題化合物（０．１３ｇ、１７％）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７１７．５。

【０２９３】

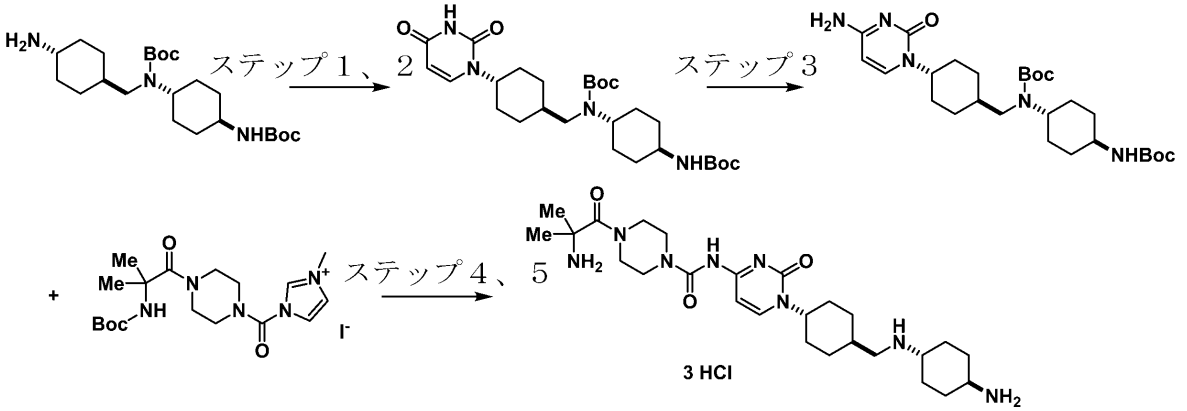
ステップ８：ｔｒａｎｓ－ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノシクロヘキシルアミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（１－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシルアミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中に含む撹拌溶液に、４Ｎ　ＨＣｌのジオキサン溶液（１．０ｍＬ）を室温にて加えた。反応混合物を室温にて２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ精製（０．０１％ＨＣｌのH_2O／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（０．０３５ｇ、３５％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，D_2O）：δ ７．９８（ｄ，１Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），４．３４（ｔ，１Ｈ），３．６５－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．２３－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｄ，２Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．１４－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．８９（ｔ，４Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｓ，７Ｈ），１．５７－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］５１７．８。

【０２９４】

あるいは、スキームＣ－８に従って化合物１８を調製してもよい。

スキームＣ－８

【化８４】



試薬：１）ｉ）３－エトキシアクリロイルクロリド、ＡｇＯＣＮ、トルエン、□、４時間、ｉｉ）ＤＣＭ、０℃～室温、１８時間　２）ｉ）ＴＦＡ、室温、３時間、ｉｉ）Boc_2O、飽和$NaHCO_3$水溶液、ジオキサン、４時間　３）$POCl_3$、１，２，４－トリアゾール、Et_3N、CH_3CN、室温、３時間、その後NH_4OH、５０℃、１８時間　４）CH_3CN、加熱、１７時間　５）２Ｍ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ、室温、１８時間。

【０２９５】

ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（（ｔｒａｎｓ－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。３－エトキシアクリロイルクロリド（３．１５ｇ、２３ｍｍｏｌ）をトルエン（６７ｍＬ）中に含む溶液を、トルエン（５０ｍＬ）中のシアン酸銀（３．８７ｇ、２６ｍｍｏｌ）の懸濁液に滴加し、混合物を還流しながら４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、静置させた。形成された溶液の一部（８２ｍＬ、０、１６．４ｍｍｏｌ）をカニューレによって添加漏斗に移し、（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル溶液（５ｇ、１２ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）中に含む冷却した溶液（－７８℃）に、N_2下で滴加した。混合物を室温に加温し、１８時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加え、混合物を濃縮乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、標題化合物（５．９０ｇ）を淡黄色泡状物として得た。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　７．６４（ｄ，　１Ｈ），　５．４１（ｄ，　１Ｈ），　３．９７（ｑ，　２Ｈ），　３．７０－３．５１（ｍ，　２Ｈ），　３．３０－３．２１（ｍ，　１Ｈ），　３．０４（ｄ，　２Ｈ），　２．０８－１．９９（ｍ，　２Ｈ），　１．９９－１．９１（ｍ，　２Ｈ），　１．８５－１．６５（ｍ，　６Ｈ），　１．６３－１．５１（ｍ，　１Ｈ），　１．４６（ｓ，　９Ｈ），　１．４３（ｓ，　９Ｈ），　１．３３（ｔ，　３Ｈ），　１．３０－１．１７（ｍ，　４Ｈ），　１．１４－１．０２（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ－２（ｔ－Ｂｕ）＋Ｈ］４５５．２。

【０２９６】

ステップ２：（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（（ｔｒａｎｓ－４－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（（ｔｒａｎｓ－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．９ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（４０ｍＬ、５２０ｍｍｏｌ）の混合物を室温にて３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。ジオキサン（１００ｍＬ）及び飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）を加えた。２Ｍ　ＮａＯＨ（２０ｍＬ）をｐＨ８となるまで加えた。二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（４．８ｍＬ、２１ｍｍｏｌ）を加

え、混合物を３日間激しく攪拌した。さらなる二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｍＬ、１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１日間攪拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２×５００ｍＬ）及びブライン（１×５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）により精製して、標題化合物（５．３０ｇ）を白色の泡状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．６９（ｄ，１Ｈ），５．６６（ｄ，１Ｈ），４．３６（ｔｔ，１Ｈ），３．３４－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｄ，２Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．８４－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ－２（ｔ－Ｂｕ）＋Ｈ］４０９．１。

【０２９７】

ステップ３：（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。$POCl_3$（２．８５ｍＬ、３０．５ｍｍｏｌ）を、１，２，４－トリアゾール（１７ｇ、２４４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（３４．１ｍＬ、２４４ｍｍｏｌ）をCH_3CN（５０ｍＬ）中に含む混合物に０℃にて滴加し、その混合物を０℃にて１５分間攪拌した。（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（（ｔｒａｎｓ－４－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）をCH_3CN（５０ｍＬ）中に含む溶液を滴加し、混合物を室温に加温し、３時間攪拌した。２８重量％のNH_4OH（７２ｍＬ、５０９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を５０℃にて１８時間撹拌した。水及び氷（５００ｍＬ）を加え、混合物を３０分間攪拌した。沈殿物を真空濾過により回収し、CH_3CN（２００ｍＬ）を加え、減圧下で濃縮し、真空下で乾燥して、標題化合物（４．６６ｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ７．６６（ｄ，１Ｈ），５．８７（ｄ，１Ｈ），４．４５（ｔｔ，１Ｈ），３．７３－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０８（ｄ，２Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６８－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．１１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２０．２。

【０２９８】

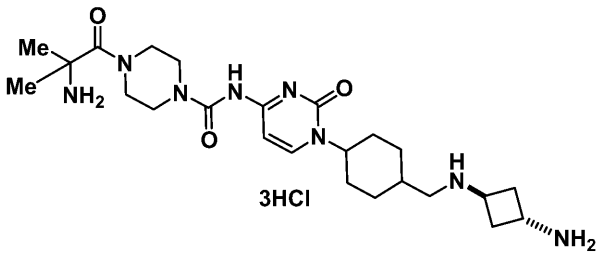
ステップ４：（（ｔｒａｎｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．６６ｇ、８．９７ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（８．２４ｇ、１６ｍｍｏｌ）をCH_3CN（９０ｍＬ）中に含む混合物を還流しながら１７時間攪拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（２×５００ｍＬ）及びブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、デカントして、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物（５．９１ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］８１７．６。

【０２９９】

ステップ５：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（（ｔｒａｎｓ－４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．９ｇ、７．２ｍｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ（１５０ｍＬ、３００ｍｍｏｌ）の混合物を、室温にて１８時間撹拌した。ＩＰＡ（１５０ｍＬ）を加え、混合物を１時間撹拌し、沈殿物を真空濾過により回収し、ＩＰＡ及びEt_2Oで洗浄した。固体を水から凍結乾燥し、標題化合物（４．５０ｇ）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，D_2O）δ　８．２０（ｄ，　１Ｈ），　６．７４（ｄ，　１Ｈ），　４．５０（ｔｔ，１Ｈ），　３．９４－３．６６（ｍ，　８Ｈ），　３．３２－３．１８（ｍ，　２Ｈ），３．０５（ｄ，　２Ｈ），　２．３５－２．１８（ｍ，　４Ｈ），　２．１１－１．９７（ｍ，　４Ｈ），　１．９１－１．８０（ｍ，　１Ｈ），　１．８０－１．６８（ｍ，８Ｈ），　１．６４－１．５０（ｍ，　４Ｈ），　１．４０－１．２７（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１７．３。

【０３００】

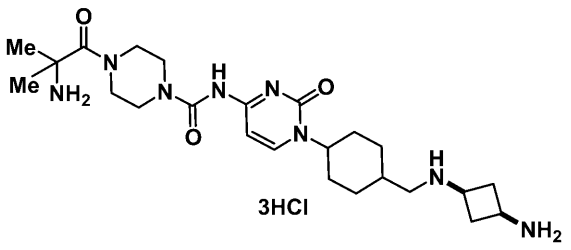
【化８５】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノシクロブチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４３）

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（３－アミノシクロブチル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８９．６。

【化８６】

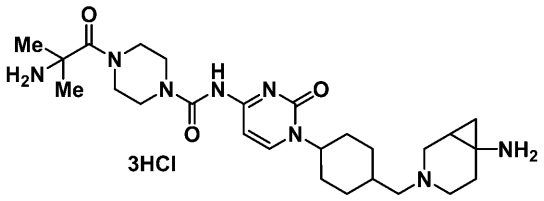


ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（３－アミノシクロブチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４４）

【０３０１】

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（３－アミノシクロブチル）カルバミン酸ｃｉｓ－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４８９．６。

【化８７】

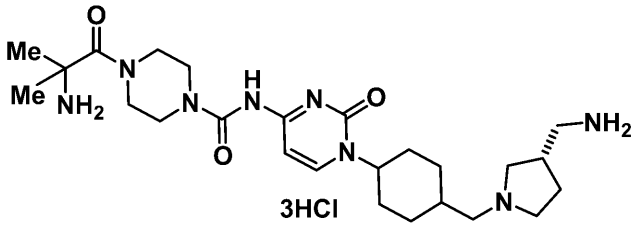


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（６－アミノ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４５）

【０３０２】

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－６－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．８。

【化８８】

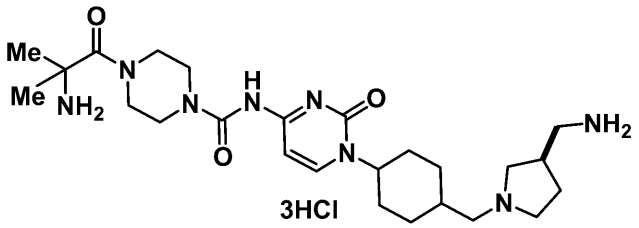


（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４６）

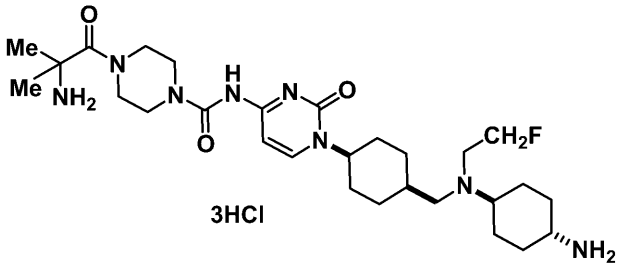
【０３０３】

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（ピロリジン－３－イルメチル）カルバミン酸（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．９２（ｄ，　１Ｈ），　６．６３（ｄ，　１Ｈ），　４．３２（ｔ，　２Ｈ），　３．８４－３．８１（ｍ，　１Ｈ），　３．６４－３．５７（ｍ，　８Ｈ），　３．３９（ｄ，　１Ｈ），　３．１２－３．０２（ｍ，　６Ｈ），　２．８４－２．８１（ｍ，　１Ｈ），　２．７０－２．６０（ｍ，　１Ｈ），　２．９１－２．８０（ｍ，　１Ｈ），　２．７８－２．６８（ｍ，　１Ｈ），　１．９１－１．８６（ｍ，　４Ｈ），　１．８５－１．７６（ｍ，　１Ｈ），　１．６０（ｓ，　６Ｈ），　１．２４－１．１８（ｍ，

２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０３．７。
【０３０４】
【化８９】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４７）
スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（ピロリジン－３－イルメチル）カルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルを使用して当該化合物を調製した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０３．４。
【化９０】

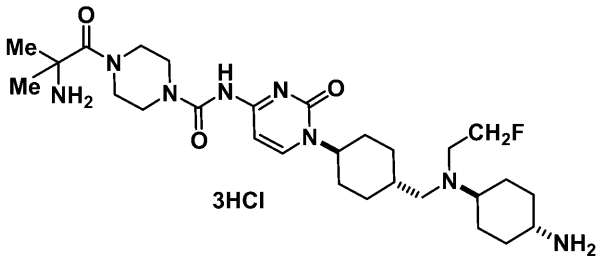


ｔｒａｎｓ－ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４８）
【０３０５】
スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（（ｔｒａｎｓ）－４－（（２－フルオロエチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。ＴＬＣ及び^{1}ＨＮＭＲによって、（１－（４－（（１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのｃｉｓ／ｔｒａｎｓ混合物を観察した。それぞれの異性体の精製は、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＣ　３５０のＣｏｌｕｍｎ　Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ　２５０×５０ｍｍ、５ミクロン、２４８９ＵＶ検出器、イソプロピルアルコール：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：アセトニトリル（５０：２５：２５）中の０．１％トリエチルアミンを使用した液体CO_2移動相、等勾配法（５５％Ａ、４５％Ｂ）、流量１８０ｍＬ／分、試料負荷量２０ｍｇ、３２分間実行して得られた。スキ

ームＣ－７のように脱保護に付して、所望の生成物を得た。第１の画分：^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ２Ｏ）：　δ　７．９３（ｄ，　１Ｈ），　６．６５（ｄ，　１Ｈ），　４．６２－４．５９（ｍ，　１Ｈ），　４．３９－４．２８（ｍ，　１Ｈ），　３．７２－３．５９（ｍ，　８Ｈ），　３．４９－３．４３（ｍ，　２Ｈ），　３．４２－３．３７（ｍ，　１Ｈ），　３．２４－３．１７（ｍ，　３Ｈ），　２．２３－２．０８（ｍ，　５Ｈ），　１．７７－１．７２（ｍ，　６Ｈ），　１．６９－１．６６（ｍ，　４Ｈ），　１．６２．（ｓ，　６Ｈ），　１．５４－１．４５（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５６３．６。

【０３０６】

【化９１】

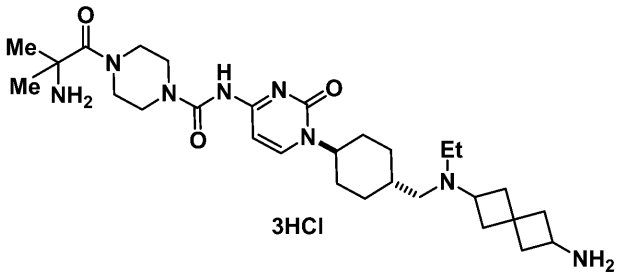


ｔｒａｎｓ－ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物４９）

同様の方法で、ｔｒａｎｓ－ｃｉｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩を調製した。第２の画分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_2$Ｏ）：　δ　７．９２（ｄ，　１Ｈ），　６．６４（ｄ，　１Ｈ），　４．８９－４．８４（ｍ，　１Ｈ），　４．４６－４．３２（ｍ，　１Ｈ），　３．８３－３．５９（ｍ，　８Ｈ），　３．５０－３．３９（ｍ，　２Ｈ），　３．３０－３．０４（ｍ，　４Ｈ），　２．２５－２．０４（ｍ，　４Ｈ），　２．０２－１．８９（ｍ，　４Ｈ），　１．５６（ｓ，　１３Ｈ），　１．２４－１．１３（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５６３．６。

【０３０７】

【化９２】



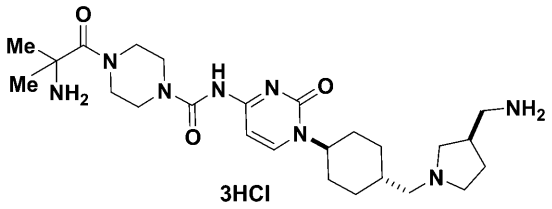
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物５０）

スキームＣ－７と同様の方法で、（６－（（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及びアセトアルデヒドを調製した。ＴＬＣ及び^{1}Ｈ　ＮＭＲによって、（１－（４－（（１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのｃｉｓ／ｔｒａｎｓ混合物を観察した。異性体の精製は、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＣ　３５０のＣｈｒｏｍｅｇａｃｈｉｒａｌ（商標）カラム２５０×２０ｍｍ、５ミクロン、２４８９ＵＶ検出器、液体CO_2移動相（Ａ）、（Ｂ）メタノール：アセトニトリル（５０：５０）中の０．１％アンモニア・メタノール、９０ｍｌ／分、実行時間６分、及び試料負荷量１０ｍｇで実行して得られた。スキームＣ－７と同様にピークを単離し、脱保護に付して、所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．９７（ｄ，１Ｈ），　６．６３（ｄ，　１Ｈ），　４．４８－４．２８（ｍ，　１Ｈ），　３．７８－３．７４（ｍ，　３Ｈ），　３．７２－３．６０（ｍ，　８Ｈ），　３．１２－３．０５（ｍ，　２Ｈ），　２．８９－２．８１（ｍ，　２Ｈ），　２．４８－２．４６（ｍ，２Ｈ），　２．３５－２．２６（ｍ，　３Ｈ），　２．２４－２．１５（ｍ，　３Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，　４Ｈ），　１．８１－１．７２（ｍ，　１Ｈ），　１．６６－１．５８（ｍ，　９Ｈ），　１．２３－１．３３（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５５７．４。

【０３０８】

【化９３】



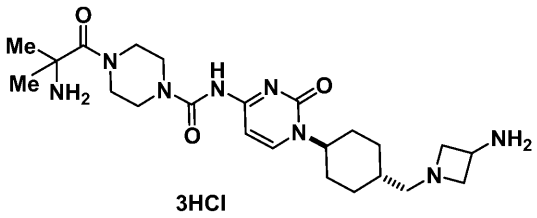
（Ｒ）－Ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物５１）

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（ピロリジン－３－イルメチル）カルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルを使用して当該化合物を調製した。ＴＬＣ及び^{1}Ｈ　ＮＭＲによって、（２－メチル－１－（４－（（１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（Ｒ）－３－（（メチルアミノ）メチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのｃｉｓ／ｔｒａｎｓ混合物を観察した。主異性体の精製は、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＣ　３５０のＣｈｒｏｍｅｇａｃｈｉｒａｌ（商標）カラム２５０×２０ｍｍ、５ミクロン、２４８９ＵＶ検出器、液体CO_2移動相（Ａ）、（Ｂ）メタノール：アセトニトリル（５０：５０）中の０．１％アンモニア・メタノール、９０ｍｌ／分、実行時間７分、及び試料負荷量１５ｍｇで実行して得られた。スキームＣ－７と同様にピークを単離し、脱保護に付して、所望の生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．９２（ｄ，　１Ｈ），　６．６５（ｄ，　１Ｈ

），４．３４（ｔ，１Ｈ），３．８７－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．５１（ｍ，８Ｈ），３．４０（ｄ，１Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｓ，６Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０３．４。

【０３０９】

【化９４】

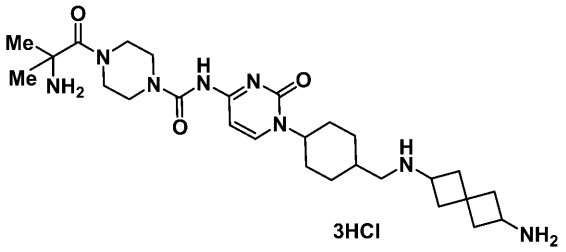


ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－アミノアゼチジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物５２）

スキームＣ－７と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及びアゼチジン－３－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルを使用して当該化合物を調製した。（１－（４－（（１－（（ｃｉｓ／ｔｒａｎｓ）－４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）アゼチジン－１－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルに対するそれぞれの異性体の精製は、Ｗａｔｅｒｓ　ＳＦＣ　３５０のＣｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ２５０×５０ｍｍ、５ミクロン、２４８９ＵＶ検出器、イソプロピルアルコール：アセトニトリル（７０：３０）中の０．１％アンモニア・メタノールを使用した液体CO_2移動相、等勾配法（５５％Ａ、４５％Ｂ）、流量１５０ｍＬ／分、試料負荷量１０ｍｇ、１２分間実行して得られた。スキームＣ－７のように脱保護に付して、主生成物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，D_2O）：δ　７．９９（ｄ，１Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），４．７８－４．７５（ｍ，２Ｈ），４．６２－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３２（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．５３（ｍ，８Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．９７（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．７９（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｓ，６Ｈ），１．５８－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１９（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４７５．６。

【０３１０】

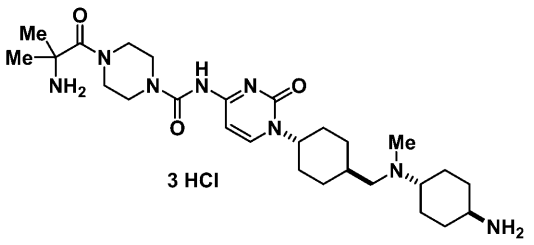
【化９５】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物５３）

同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及び（６－アミノスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。ＬＣＭ［Ｍ＋Ｈ］５２９．６。

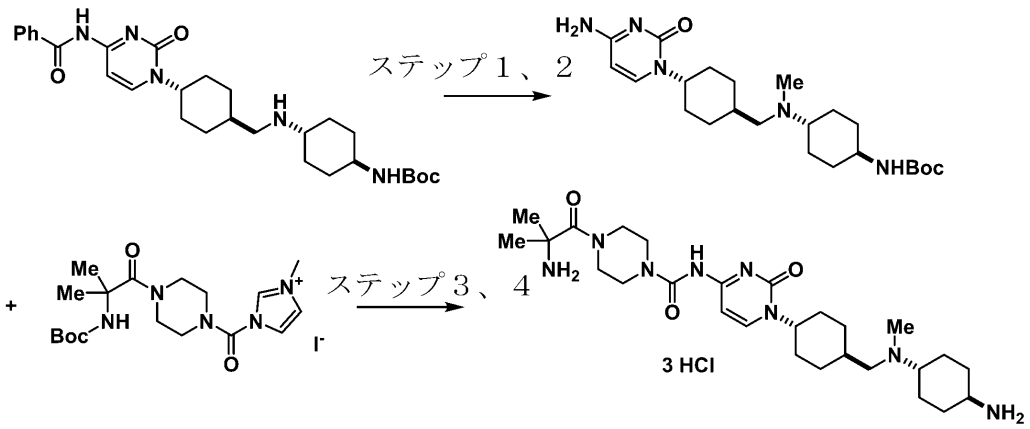
【化９６】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物１９）

スキームＣ－９

【化９７】



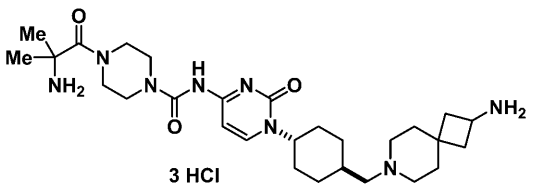
試薬：１）ホルムアルデヒド、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ、ＭｅＯＨ、室温、２４時間　２）ＮＨ$_4$ＯＨ、ＭｅＯＨ、５０℃、３時間　３）ＣＨ$_3$ＣＮ、加熱、２１時間　４）２Ｍ　ＨＣ

ｌのＭｅＯＨ溶液、室温、１６時間。
【０３１１】
ステップ１：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１ｍｇ、９７μｍｏｌ）及び３７重量％ホルムアルデヒド（４０μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に含む混合物に、$NaBH_3CN$（１９ｍｇ、３０７μｍｏｌ）を加え、その混合物を室温にて２４時間撹拌した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）により精製して、標題化合物（６．７ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３８．４。
【０３１２】
ステップ２：（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－ベンズアミド－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．７ｍｇ、１２μｍｏｌ）及び２９重量％NH_4OH（０．０５０ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）中に含む混合物を５０℃にて３時間撹拌し、次いで濃縮乾固して、標題化合物を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４３４．３。
【０３１３】
ステップ３：（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．２ｍｇ、１２μｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１２．１ｍｇ、２４μｍｏｌ）をH_3CN（１ｍＬ）中に含む混合物を、８５℃にて２１時間撹拌した。混合物を冷却し、Et_3N（２滴）を加え、混合物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）により精製して、標題化合物（５．６ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７３１．７。
【０３１４】
ステップ４：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．６ｍｇ、７．７μｍｏｌ）及び２Ｍ　ＨＣｌのＭｅＯＨ（０．５０ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を、室温にて１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物（５．０ｍｇ）を得た。^1H　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　D_2O）δ　８．１４（ｄ，　１Ｈ），　６．７５（ｄ，　１Ｈ），　４．５４－４．４５（ｍ，　１Ｈ），　３．８８－３．６８（ｍ，　８Ｈ），　３．４４－３．３６（ｍ，　１Ｈ），　３．３２－３．１７（ｍ，　２Ｈ），　３．１０－３．０３（ｍ，　１Ｈ），　２．８８（ｓ，　３Ｈ），　２．３２－２．１５（ｍ，　４Ｈ），　２．１２－２．０３（ｍ，　３

Ｈ），　２．０３－１．８９（ｍ，　２Ｈ），　１．８３－１．６９（ｍ，　９Ｈ），１．６７－１．５５（ｍ，　２Ｈ），　１．４３－１．２７（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５３１．３。

【０３１５】

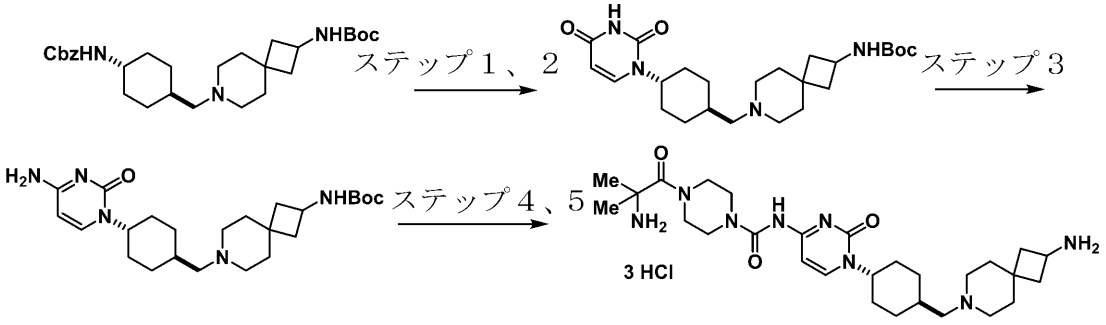
【化９８】



４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２０）

スキームＣ－１０

【化９９】



試薬：１）ｉ）３－エトキシアクリロイルクロリド、ＡｇＯＣＮ、トルエン、□、３時間、ｉｉ）アミン、ＤＣＭ、－７８℃～室温、２０時間　２）ｉ）ＴＦＡ、室温、２．５時間、ｉｉ）Boc_2O、２Ｍ　ＮａＯＨ　、ＴＨＦ、室温、２０時間　３）ｉ）$POCl_3$、１，２，４－トリアゾール、Et_3N、CH_3CN、室温、１７時間、ｉｉ）NH_4OH、CH_3CN、５０℃、４８時間　４）CH_3CN、加熱、１７時間　５）２Ｍ　ＨＣｌ／ＭｅＯＨ、室温、２２時間。

ステップ１：（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。トルエン（３６ｍＬ）中の３－エトキシアクリロイルクロリド（２．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）の溶液を、トルエン（４０ｍＬ）中のシアン酸銀（２．５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に滴加し、混合物を還流しながら３時間撹拌し、冷却して、静置させた。溶液の一部（４４．４ｍＬ、８．９ｍｍｏｌ）を、シリンジフィルターを通して濾過し、（７－（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．６ｇ、７．４ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＣＭ（７４ｍＬ）中に含む溶液に、N_2下で－７８℃に冷却した。混合物を室温に加温し、２０時間撹拌した。ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）を加え、溶液を濃縮し、Et_2O（３５０ｍＬ）を加え、５％クエン酸（２×３２５ｍＬ）で抽出した。水性抽出物をＮａＯＨ（２０ｇ）でｐＨ１２にし、次いでＤＣＭ（２×３５０ｍＬ）で抽出した。抽出物をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、濃縮乾固して、標題化合物（３．３９ｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９３．３。

【０３１６】

ステップ２：（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（３－（３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．３９ｇ、６．８８ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（２６．５ｍＬ、３４４ｍｍｏｌ）の混合物を、室温にて２．５時間撹拌した。混合物を濃縮乾固した。残渣をＴＨＦ（７０ｍＬ）及び２Ｍ　ＮａＯＨ（５１．６ｍＬ、１０３ｍｍｏｌ）中に溶かした。二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３．１６ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温にて２０時間激しく撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（３５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×３５０ｍＬ）で抽出した。抽出物をブライン（３５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、デカントして、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH）により精製して、標題化合物（２．６０ｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　７．６７（ｄ，　１Ｈ），　５．６６（ｄ，　１Ｈ），　４．３６（ｔｔ，　１Ｈ），　４．０３－３．９０（ｍ，　１Ｈ），　２．５０－２．２３（ｍ，　４Ｈ），　２．２３－２．１１（ｍ，　４Ｈ），　２．０３－１．９３（ｍ，　２Ｈ），　１．９３－１．８１（ｍ，　３Ｈ），　１．７２－１．５４（ｍ，　８Ｈ），　１．４２（ｓ，　９Ｈ），　１．２０－１．０６（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４４７．３。

【０３１７】

ステップ３：（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。１，２，４－トリアゾール（３．７ｇ、５４ｍｍｏｌ）及びEt_3N（７．５ｍＬ、５４ｍｍｏｌ）をCH_3CN（２５ｍＬ）中に含む混合物に、$POCl_3$（０．６３ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を０℃にて滴加し、その混合物を０℃にて１０分間撹拌した。一方、（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０１ｇ、２．２６ｍｍｏｌ）に、CH_3CN（２５ｍＬ）を加えた。次いで、$POCl_3$混合物を懸濁液に注ぎ、その混合物を室温にて１７時間撹拌した。水（１５０ｍＬ）を加え、沈殿物を真空濾過により回収して、中間体（８２１ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９８．３。CH_3CN（２０ｍＬ）及び２８重量％NH_4OH（１１ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を５０℃にて４８時間撹拌した。混合物を冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、沈殿物を真空濾過により回収し、真空下で乾燥して、標題化合物（６８１ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００　ＭＨｚ，　ＭｅＯＤ）δ　７．６４（ｄ，　１Ｈ），　５．８７（ｄ，　１Ｈ），　４．４４（ｔｔ，　１Ｈ），　４．０２－３．９０（ｍ，　１Ｈ），　２．５０－２．２３（ｍ，　４Ｈ），　２．２３－２．１０（ｍ，　４Ｈ），　２．０１－１．９２（ｍ，　２Ｈ），　１．９２－１．８２（ｍ，　２Ｈ），　１．７０－１．５２（ｍ，　９Ｈ），　１．４２（ｓ，　９Ｈ），　１．２０－１．０６（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４４６．３。

【０３１８】

ステップ４：（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（７－（（ｔｒａｎｓ－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９３ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及び１－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボニル）－３－メチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムヨージド（１．１７ｇ、２．３ｍｍｏｌ）をCH_3CN（１２ｍＬ）中に含む混合物を、還流しながら１７時間

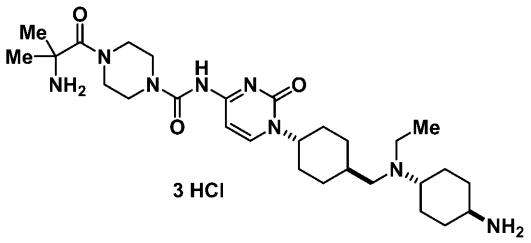
撹拌した。混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×１２５ｍＬ）及びブライン（１２５ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥し、濾過して、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／ＮＨ$_4$ＯＨ）により精製して、標題化合物（６９１ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］７４３．６。

【０３１９】

ステップ５：４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩。（１－（４－（（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９１ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）及び２Ｍ ＨＣｌのＭｅＯＨ（２０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ）の混合物を、室温にて２２時間撹拌した。ＩＰＡを加え、沈殿物を真空濾過により回収し、ＩＰＡ及びＥｔ$_2$Ｏで洗浄し、真空下で乾燥して、標題化合物（５７３ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ８．０６（ｄ，１Ｈ），６．７７（ｄ，１Ｈ），４．５２－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｐ，１Ｈ），３．８７－３．６５（ｍ，８Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．８６（ｍ，１１Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，８Ｈ），１．４０－１．２６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４３．４。

【０３２０】

【化１００】

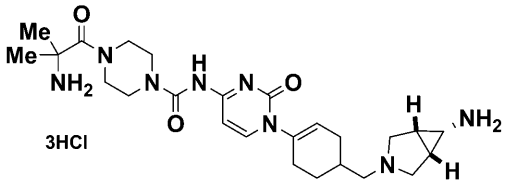


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（ｔｒａｎｓ－４－（（（ｔｒａｎｓ－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２１）

スキームＣ－１０と同様の方法で、（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ ８．１２（ｄ，１Ｈ），６．７６（ｄ，１Ｈ），４．４９（ｔｔ，１Ｈ），３．９３－３．６５（ｍ，８Ｈ），３．４５（ｔｔ，１Ｈ），３．３９－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．２０（ｄｄ，１Ｈ），３．０６（ｄｄ，１Ｈ），２．３２－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６８（ｍ，１０Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．２９（ｍ，５Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４５．４。

【０３２１】

【化１０１】

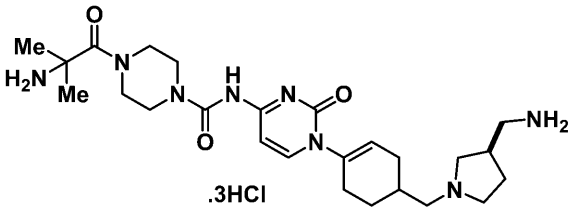


ｅｎｄｏ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２２）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－６－イル）カルバミン酸ｅｎｄｏ－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：　δ　７．７３（ｄ，　１Ｈ），　６．６１（ｄ，　１Ｈ），　５．８１（ｓ，　１Ｈ），　４．２１－４．０２（ｍ，　１Ｈ），　３．８２（ｄ，　１Ｈ），　３．６２－３．５６（ｍ，　８Ｈ），　３．４９－３．４７（ｍ，　２Ｈ），　３．５１－３．１３（ｍ，　１Ｈ），　３．１１－３．０２（ｍ，　１Ｈ），　２．９３－２．８５（ｍ，　１Ｈ），　２．８５－２．７５（ｍ，　１Ｈ），　２．３５－２．２２（ｍ，　４Ｈ），　２．１１－２．０１（ｍ，　１Ｈ），　１．９４－１．８０（ｍ，２Ｈ），　１．５９（ｓ，　６Ｈ），　１．４９－１．３５（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９９．４。

【０３２２】

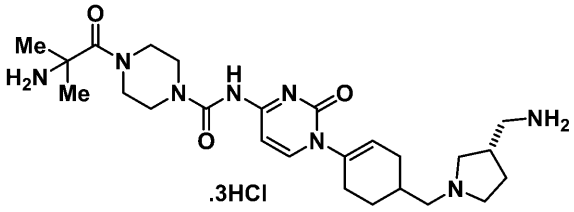
【化１０２】



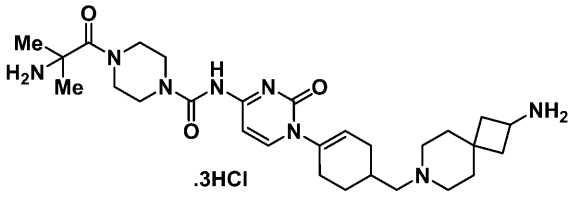
（Ｓ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２３）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（ピロリジン－３－イルメチル）カルバミン酸（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：　δ　７．７９（ｄ，　１Ｈ），　６．６０（ｄ，　１Ｈ），　５．８５（ｓ，　１Ｈ），　３．８７－３．８３（ｍ，　１Ｈ），　３．７６－３．５８（ｍ，　８Ｈ），　３．４１（ｄ，　１Ｈ），　３．２１－３．１６（ｍ，　３Ｈ），　３．１１－３．００（ｍ，２Ｈ），　２．８５－２．８１（ｍ，　１Ｈ），　２．６６－２．６２（ｍ，　１Ｈ），　２．３３－２．２０（ｍ，　４Ｈ），　２．０９（ｂｓ，　１Ｈ），　１．９４－１．８９（ｍ，　２Ｈ），　１．６９－１．６６（ｍ，　１Ｈ），　１．５９（ｓ，　６Ｈ），

１．４７－１．４５（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．５。
【０３２３】
【化１０３】



（Ｒ）－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（３－（アミノメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２４）
　スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（ピロリジン－３－イルメチル）カルバミン酸（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ　７．７１（ｄ，　１Ｈ），　６．６３（ｄ，　１Ｈ），　５．８２（ｓ，　１Ｈ），３．８５－３．８３（ｍ，　１Ｈ），　３．８１－３．５５（ｍ，　８Ｈ），　３．４３（ｄ，　１Ｈ），　３．２１－３．１６（ｍ，　３Ｈ），　３．１１－３．００（ｍ，２Ｈ），　２．８５－２．８３（ｍ，　１Ｈ），　２．７１－２．６２（ｍ，　１Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，　４Ｈ），　２．０９（ｂｓ，　１Ｈ），　１．９４－１．８８（ｍ，　２Ｈ），　１．７５－１．６６（ｍ，　１Ｈ），　１．５９（ｓ，　６Ｈ），１．４７－１．４４（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５０１．６。
【０３２４】
【化１０４】

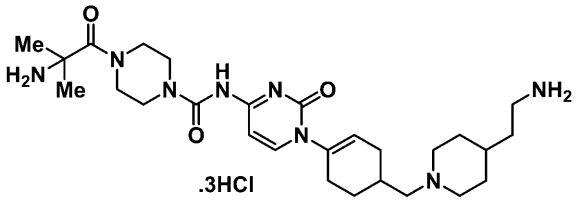


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキサン－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２５）
　スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：　δ　７．７４（ｄ，　１Ｈ），　６．６３（ｄ，　１Ｈ），　５．８４（ｓ，　１Ｈ），　３．７７（ｔ，　１Ｈ），　３．７４－３．５８（ｍ，　８Ｈ），　３．４６－３．３９（ｍ，　２Ｈ），　３．０２（ｄ，　２Ｈ），　２．９６－２．９０（ｍ，　２Ｈ），　２．４９－２．３９（ｍ，　１Ｈ），　２．３２－２．２１（ｍ，　５Ｈ），

２．０１－１．７７（ｍ，　８Ｈ），　１．６１（ｓ，　６Ｈ），　１．４７－１．４５（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４１．５。

【０３２５】

【化１０５】

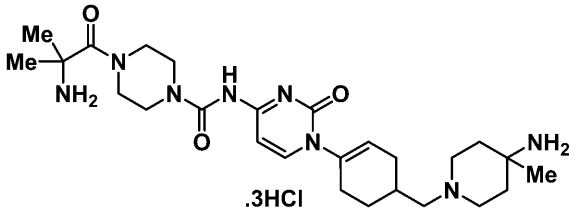


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－（２－アミノエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２６）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ　７．７５－７．７３（ｍ，　１Ｈ），　６．６２－６．６０（ｍ，　１Ｈ），　５．８３（ｓ，　１Ｈ），　４．６４－４．６１（ｍ，　１Ｈ），　３．６３－３．５１（ｍ，　９Ｈ），　３．２５－３．１１（ｍ，　１Ｈ），　３．０１－３．００（ｍ，　２Ｈ），　２．９２－２．８３（ｍ，　４Ｈ），　２．３０－２．２３（ｍ，　３Ｈ），　２．２１－２．０９（ｍ，　１Ｈ），　１．９０－１．８７（ｍ，　４Ｈ），　１．５９－１．５４（ｍ，　８Ｈ），　１．４５－１．３５（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２９．６。

【０３２６】

【化１０６】



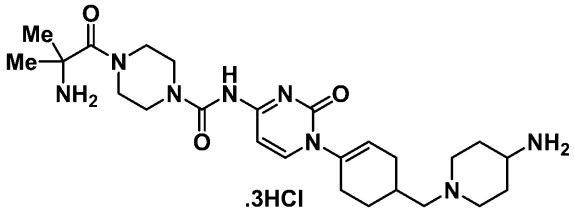
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２７）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（４－メチルピペリジン－４－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　Ｄ$_{2}$Ｏ）：　δ　７．７１（ｄ，　１Ｈ），　６．６４（ｄ，　１Ｈ），　５．８３（ｓ，　１Ｈ），　３．６２－３．５８（ｍ，　１０Ｈ），　３．１４－３．１２（ｍ，　４Ｈ），　２．３０－２．２０（ｍ，　４Ｈ），　２．１９－２．０６（ｍ，　４Ｈ），　１．９０－１．８

５（ｍ，　２Ｈ），　１．６０（ｓ，　６Ｈ），　１．４４－１．４０（ｍ，　４Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．６。

【０３２７】

【化１０７】

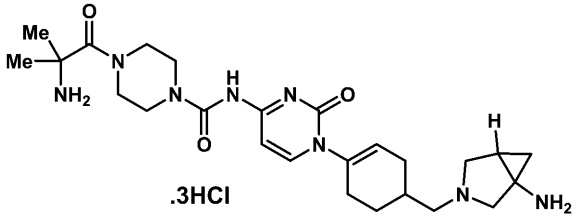


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２８）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びピペリジン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．６９（ｄ，　１Ｈ），　６．６２（ｄ，　１Ｈ），　５．８１（ｓ，　１Ｈ），　３．６３－３．５５（ｍ，　８Ｈ），　３．４４－３．３５（ｍ，　２Ｈ），　３．０７－２．９８（ｍ，　４Ｈ），　２．４１－２．３０（ｍ，　３Ｈ），　２．２２－２．１９（ｍ，　４Ｈ），　１．８８－１．７０（ｍ，　４Ｈ），　１．５８（ｓ，　６Ｈ），　１．５１－１．４５（ｍ，　１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ／２＋Ｈ］２５１．２。

【０３２８】

【化１０８】

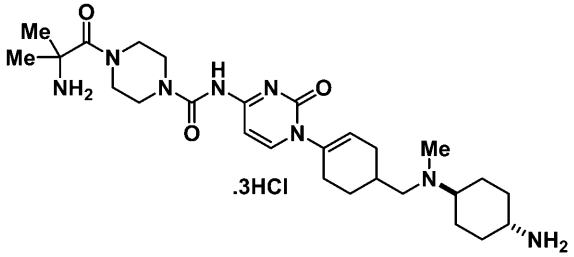


４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（１－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物２９）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及び（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　D_2O）：　δ　７．７８－７．７６（ｄ，　１Ｈ），　６．６３－６．６１（ｄ，　１Ｈ），　５．８４（ｓ，　１Ｈ），　４．０４（ｂｓ，　１Ｈ），　３．６４－３．５８（ｍ，　９Ｈ），　３．２４（ｍ，　２Ｈ），　２．２９－２．２４（ｍ，　４Ｈ），　２．０７（ｍ，　３Ｈ），　１．９５－１．８９（ｍ，　６Ｈ），　１．６０（ｓ，　２Ｈ），　１．４４－１．３０（ｍ，　３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９９．４。

【０３２９】

【化１０９】

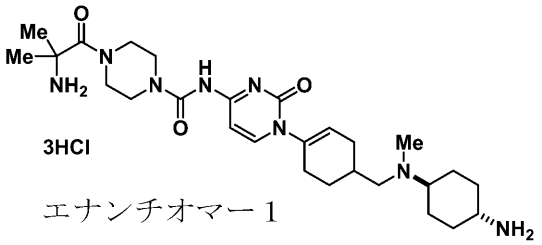


ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物３０）

スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－（（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及びホルムアルデヒドから当該化合物を調製した。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ ７．６７（ｄ，１Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），５．８０（ｓ，１Ｈ），３．６１－３．５５（ｍ，８Ｈ），３．２６－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．０８－２．０２（ｍ，５Ｈ），１．９１－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｓ，６Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２９．６。

【０３３０】

【化１１０】



ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（エナンチオマー１）（化合物３２）

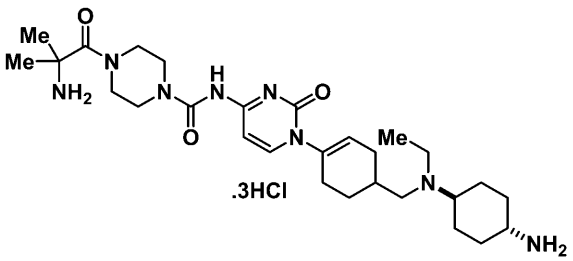
以下のパラメータに従って、ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドのキラルクロマトグラフィーにより当該化合物を調製した。

測定器：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙ；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ ２５０×５０ｍｍ、５ミクロン、ＤＡＤ検出器、移動相（Ａ）ＥｔＯＨ中の０．１％ＴＥＡ（Ｂ）ＡＣＮ；方法：イソクラチック（９７％Ａ、３％Ｂ）；流量２０ｍｌ／分；実行時間４５分；試料負荷量５ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ

，Ｄ$_2$Ｏ）：δ７．６９（ｄ，１Ｈ），６．６８（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），３．７３－３．５３（ｍ，８Ｈ），３．４２－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．７９（ｄ，３Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，５Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｓ，６Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５２９．６。

【０３３１】

【化１１１】

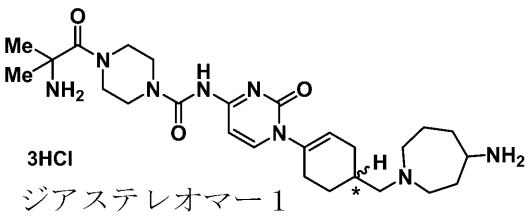


ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（化合物３１）

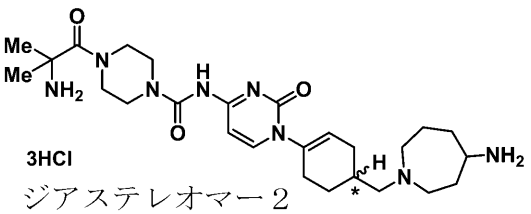
スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－（（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｒａｎｓ－ｔｅｒｔ－ブチル及びアセトアルデヒドから当該化合物を調製した。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ７．３２（ｄ，１Ｈ），６．３５－６．２２（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，８Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．７１（ｄ，４Ｈ），２．５５（ｂｓ，２Ｈ），２．２５－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，６Ｈ），１．３５－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ），１．７６－１．１１（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｔ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４３．０。

【０３３２】

【化１１２】



ジアステレオマー１



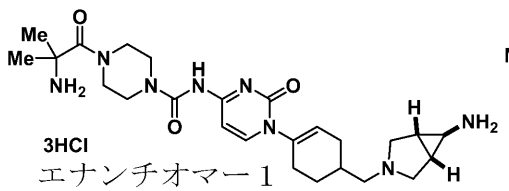
ジアステレオマー２

４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
（エナンチオマー１）（化合物４１）
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩
（エナンチオマー２）（化合物４２）

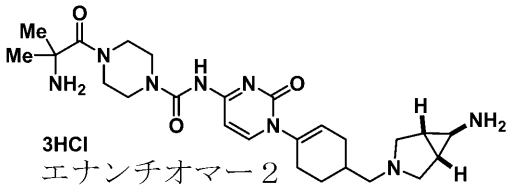
スキームＣ－５と同様の方法で、（１－（４－（（１－（４－ホルミルシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル及びアゼパン－４－イルカルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルから当該化合物を調製した。以下のパラメータに従って、４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノアゼパン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミドのキラルクロマトグラフィーを実行した。器具：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙ；カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）－ＡＤ２５０×３０ｍｍ、１０ミクロン；ＤＡＤ検出器；移動相（Ａ）アセトニトリル中０．１％トリエチルアミン：（Ｂ）エタノール中０．１％トリエチルアミン；イソクラチック法（４０％Ａ、６０％Ｂ）：流量２５ｍｌ／分；実行時間４８分；試料負荷量２５ｍｇ。画分１^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ ７．６７（ｄ，１Ｈ），６．７０（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．５６－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．２８－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１３（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，６Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．６。画分２^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）：δ ７．６７（ｄ，１Ｈ），６．７０（ｄ，１Ｈ），５．８４（ｓ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，８Ｈ），３．５４－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．３３－３．２８（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，６Ｈ），１．５３－１．４８（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．６。

【０３３３】

【化１１３】



エナンチオマー１



エナンチオマー２

４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｅｘｏ）－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

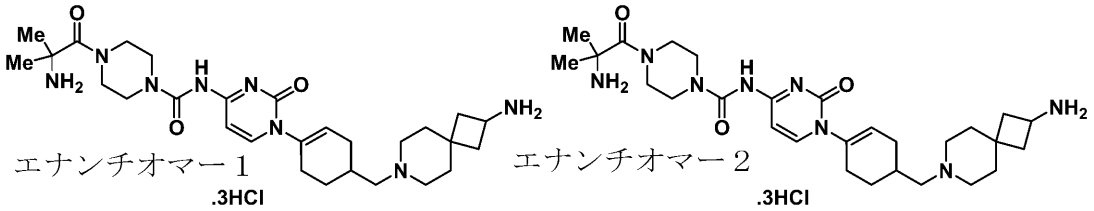
（エナンチオマー１）（化合物３３）

４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（ｅｘｏ）－６－アミノ－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩

（エナンチオマー２）（化合物３４）

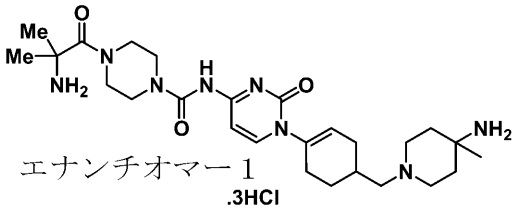
以下のパラメータに従って、（１－（４－（（１－（４－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｅｘｏ－ｔｅｒｔ－ブチルのキラルクロマトグラフィー、続いて

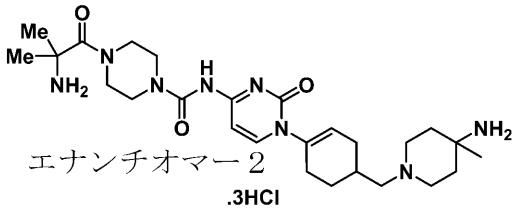
スキームＣ－５と同様の方法で、それぞれの異性体のＢｏｃ基をＨＣｌ脱保護に付して調製を行った。キラルクロマトグラフィーパラメータ：
測定器：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙ；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ ２５０×５０ｍｍ、５ミクロン、検出器：ＤＡＤ；移動相：（Ａ）０．１％ＴＥＡのＥｔＯＨ（Ｂ）ＡＣＮ；方法：イソクラチック（９７％Ａ、３％Ｂ）、流量：２０ｍｌ／分；実行時間：４５分；試料負荷量：５ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ ７．８１（ｄ，１Ｈ），６．６４（ｄ，１Ｈ），５．８７（ｓ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄ，１Ｈ），３．７８－３．６２（ｍ，８Ｈ），３．５４－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１３－３．０４（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．５１－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．３０－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｓ，６Ｈ），１．４９－１．４７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋１］４９９．６。
【０３３４】
【化１１４】



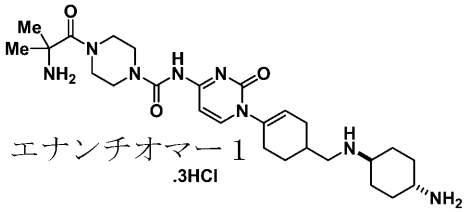
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキサン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド（エナンチオマー１）（化合物３５）
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキサン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド（エナンチオマー２）（化合物３６）
以下のパラメータに従って、（１－（４－（（１－（４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）シクロヘキサン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのキラルクロマトグラフィー、続いてスキームＣ－１と同様の方法で、それぞれの異性体のＢｏｃ基をＨＣｌ脱保護に付して、調製を行った。キラルクロマトグラフィーパラメータ：
測定器：Ｗａｔｅｒｓ ＳＦＣ３５０；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ ２５０×５０ｍｍ、５ミクロン；検出器：２４８９ＵＶ検出器；移動相：（Ａ）液体CO_2、（Ｂ）ＩＰＡ中０．１％ＴＥＡ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：ＣＡＮ（５０：２５：２５）；方法：イソクラチック（５５％Ａ、４５％Ｂ）、流量：１８０ｍｌ／分、実行時間：３２分；試料負荷量：２０ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，D_2O）：δ ７．７５（ｄ，１Ｈ），６．６６（ｄ，１Ｈ），５．８６（ｓ，１Ｈ），３．８１－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６１（ｍ，８Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２０（ｍ，６Ｈ），２．０３－１．７９（ｍ，７Ｈ），１．６３（ｓ，６Ｈ），１．５１－１．４７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５４１．７。

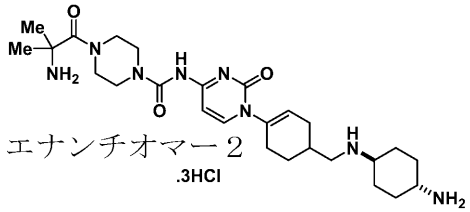
【０３３５】
【化１１５】





４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（エナンチオマー１）（化合物３７）
４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（４－アミノ－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（エナンチオマー２）（化合物３８）
以下のパラメータに従って、（１－（４－（（１－（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルピペリジン－１－イル）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）ピペラジン－１－イル）－２－メチル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチルのキラルクロマトグラフィー、続いてスキームＣ－１と同様の方法で、それぞれの異性体のＢｏｃ基をＨＣｌ脱保護に付して、調製を行った。キラルクロマトグラフィーパラメータ：
測定器：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙ；カラム：Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）－ＡＤ２５０×３０ｍｍ、１０ミクロン、検出器：ＤＡＤ検出器；移動相：（Ａ）ｎ－ヘプタン中０．１％トリエチルアミン、（Ｂ）ＩＰＡ：ＭｅＯＨ（９６：０４）；方法：イソクラチック（７５％Ａ、２５％Ｂ）、流量：３５ｍｌ／分；実行時間：５０分；試料負荷量：２０ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ ７．７７（ｄ，１Ｈ），６．６２（ｄ，１Ｈ），５．８５（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５１（ｍ，１１Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｓ，６Ｈ），１．４８－１．４１（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．６。
【０３３６】
【化１１６】





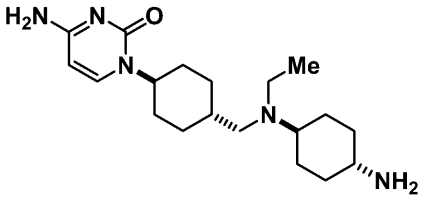
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（エナンチオマー１）（化合物３９）
ｔｒａｎｓ－４－（２－アミノ－２－メチルプロパノイル）－Ｎ－（１－（４－（（（４

－アミノシクロヘキシル）アミノ）メチル）シクロヘキサ－１－エン－１－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキサミド塩酸塩（エナンチオマー２）（化合物４０）

（（４－（４－（４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－メチルプロパノイル）ピペラジン－１－カルボキサミド）－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキサ－３－エン－１－イル）メチル）（（ｔｒａｎｓ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジルのキラルクロマトグラフィー、続いてスキームＣ－１と同様の方法で、それぞれの異性体のＢｏｃ／Ｃｂｚ基を脱保護に付して、調製を行った。キラルクロマトグラフィーパラメータ：測定器：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ｉｎｆｉｎｉｔｙ；カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｃｋ（登録商標）ＩＡ ２５０×５０ｍｍ、５μＭ；検出器：ＤＡＤ検出器；移動相：（Ａ）０．１％ＴＥＡのＥｔＯＨ（Ｂ）ＡＣＮ；方法：イソクラチック（９７％Ａ、３％Ｂ）；流量：２０ｍｌ／分；実行時間：４５分；試料負荷量：５ｍｇ。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ ７．６３（ｄ，１Ｈ），６．６６（ｄ，１Ｈ），５．８０（ｓ，１Ｈ），３．７１－３．５１（ｍ，８Ｈ），３．１１－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，２Ｈ），２．３１－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｓ，６Ｈ），１．５１－１．４５（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］５１５．６。

【０３３７】

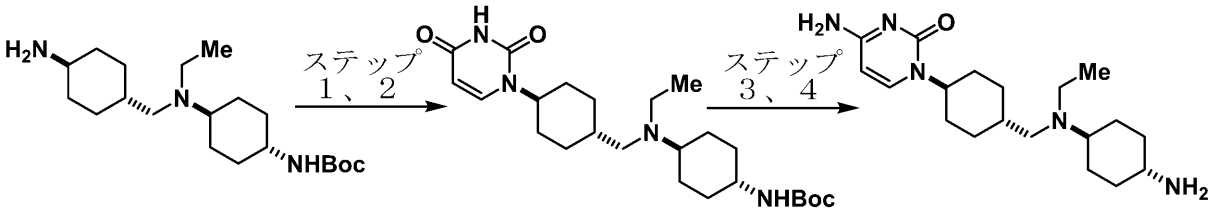
【化１１７】



４－アミノ－１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン

スキームＣ－１１（化合物５４）

【化１１８】



試薬：１）（Ｅ）－３－エトキシアクリロイルクロリド、ＡｇＯＣＮ、トルエン、□、３．５ｈ；ＤＣＭ、室温、１６時間 ２）ＴＦＡ、室温、２時間 ３）ＰＯＣｌ$_{3}$、Ｅｔ$_{3}$Ｎ、ＡＣＮ、０℃～室温、４時間；ＮＨ$_{4}$ＯＨ、５０℃、１８時間 １０）２Ｍ ＨＣｌ、ＭｅＯＨ、室温、１８時間。

ステップ１：（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（ｔｒａｎｓ）－４－（３－（（Ｅ）－３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。シアン酸銀（１．２ｇ、８．１ｍｍｏｌ）をトルエン（６ｍＬ）中に含む懸濁液に、（Ｅ）－３－エトキシアクリロイルクロリド（９３４ｍｇ、６．９ｍｍｏｌ）をトルエン（６ｍＬ）中に含む溶液を滴加し、混合物を１

１０℃にて３．５時間撹拌し、次いで撹拌せずに冷却した。（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８１８ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）中に含む溶液を、N_2下で０℃にて冷却した。形成された透明のアシルイソシアネート溶液１０ｍＬをシリンジで吸い込み、冷却した混合物に滴加した。反応物を室温に加温し、４時間撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（５ｍＬ）でクエンチし、濃縮し、Et_2O（１００ｍＬ）中に溶かし、５％クエン酸（２×１００ｍＬ）で抽出した。水層をＮａＯＨで約ｐＨ１２にし、次いでＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。抽出物を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、濃縮して、所望の生成物（１．２１ｇ、定量的）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ）δ ７．６３（ｄ， １Ｈ）， ５．４１（ｄ， １Ｈ）， ３．９７（ｑ， ２Ｈ）， ３．５５（ｔｔ， １Ｈ）， ３．２７－３．１７（ｍ， １Ｈ）， ２．５１（ｑ， ２Ｈ）， ２．４８－２．４１（ｍ， １Ｈ）， ２．２４（ｄ， ２Ｈ）， ２．０５－１．９８（ｍ， ２Ｈ）， １．９７－１．８５（ｍ， ４Ｈ）， １．８２－１．７３（ｍ， ２Ｈ）， １．４３（ｓ， ９Ｈ）， １．３８－１．２８（ｍ， ６Ｈ）， １．２６－１．１４（ｍ， ４Ｈ）， １．０５－０．８９（ｍ， ５Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４９５．２。

【０３３８】

ステップ２：（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（３－（（Ｅ）－３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（３－（（Ｅ）－３－エトキシアクリロイル）ウレイド）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．８ｇ、１．６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（６ｍＬ）の混合物を２０℃で２時間撹拌した。残渣を１，４－ジオキサン（１６ｍＬ）に溶かし、１Ｍの飽和$NaHCO_3$（１６ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（７４３μＬ、３．２３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１８時間激しく撹拌した。それを冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（×７５ｍＬ）及びブライン（１×７５ｍＬ）で洗浄した。水層をＤＣＭ（１００ｍＬ）で抽出し、ＥｔＯＡｃ層と合わせ、Na_2SO_4で乾燥し、デカントして、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（０～４０％［８０／２０／２ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH］／ＤＣＭ）により精製して、所望の生成物（４６９ｍｇ、６４．６％）を泡状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ）δ ７．６７（ｄ， １Ｈ）， ５．６６（ｄ， １Ｈ）， ４．３６（ｔｔ， １Ｈ）， ３．２８－３．１７（ｍ， １Ｈ）， ２．５８－２．４４（ｍ， ３Ｈ）， ２．２８（ｄ， ２Ｈ）， ２．０５－１．９８（ｍ， ２Ｈ）， １．９８－１．９１（ｍ， ２Ｈ）， １．９１－１．８３（ｍ， ２Ｈ）， １．８３－１．７４（ｍ， ２Ｈ）， １．６９－１．５８（ｍ， ２Ｈ）， １．４８－１．２７（ｍ， １２Ｈ）， １．２６－１．１３（ｍ， ２Ｈ）， １．１１－０．９８（ｍ， ５Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４４９．３。

【０３３９】

ステップ３：（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル。１，２，４－トリアゾール（１．９７ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（３．９７ｍＬ、２８．５ｍｍｏｌ）をCH_3CN（６ｍＬ）中に含む混合物に、$POCl_3$（３３２μＬ、３．５６ｍｍｏｌ）を０℃にて滴加し、その混合物を０℃にて１５分間撹拌した。（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（ｔｒａｎｓ）－４－（２，４－ジオキソ－３，４－ジヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をCH_3CN（６ｍＬ）中に含む溶液を滴加し、混合物を室温に加温し、４時間撹拌した。NH_4OH（３．６ｍＬ、８９ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を５０℃にて１８時間撹拌した。混合物を、微細な沈殿物が形成さ

れるまで濃縮し、それを真空濾過により収集して、所望の生成物（０．２５ｇ、４７．０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， ＭｅＯＤ）δ ７．６５（ｄ， １Ｈ），５．８７（ｄ， １Ｈ），４．４４（ｔｔ， １Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．４２（ｍ， ３Ｈ），２．２８（ｄ， ２Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ， ２Ｈ），１．９７－１．９１（ｍ， ２Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ， ２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ， ２Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．２６（ｍ， １２Ｈ），１．２６－１．１３（ｍ， ２Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ， ５Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］４４８．３。

【０３４０】

ステップ４：４－アミノ－１－（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（エチル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）ピリミジン－２（１Ｈ）－オン（（ｔｒａｎｓ）－４－（（（（ｔｒａｎｓ）－４－（４－アミノ－２－オキソピリミジン－１（２Ｈ）－イル）シクロヘキシル）メチル）（エチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び２ＭＨＣｌのＭｅＯＨ（７．６ｍＬ）の混合物を、室温にて１８時間撹拌した。沈殿物を真空濾過により収集して、所望の生成物（１３１ｍｇ、８４．９％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ， D_2O）δ ７．６５（ｄ， １Ｈ），６．０５－５．９１（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．１６（ｍ， １Ｈ），３．３８－３．２５（ｍ， １Ｈ），３．２５－２．９８（ｍ， ３Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ， １Ｈ），２．２０－１．７９（ｍ， ８Ｈ），１．７９－１．３８（ｍ， ４Ｈ），１．２９－１．１０（ｍ， ４Ｈ）。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］３４８．３。

【０３４１】

生物学的実施例

標準的な微生物学的作用：

認定を受けたＢＳＬ－２実験室を試験に使用した。化合物を、Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）によってＭ２６－Ａガイドラインで規定された、微量液体希釈最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）及び最小殺菌濃度（ＭＢＣ）アッセイを使用して、Ｓ．ａｕｒｅｕｓ（Ｓａ）、Ｅ．ｃｏｌｉ（Ｅｃ）、Ｋ．ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ（Ｋｐ）、Ａ．ｂａｕｍａｎｎｉｉ（Ａｂ）、Ｅ．ｆａｅｃａｌｉｓ（Ｅｆ）及びＰ．ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ（Ｐａ）に対して評価した。

【０３４２】

Ｅ．ｃｏｌｉ Ｓ３０抽出物：細菌タンパク質合成の阻害は、Ｅ．ｃｏｌｉ Ｓ３０ Ｅｘｔｒａｃｔ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｃｉｒｃｕｌａｒ ＤＮＡ（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号Ｌ－２０１０）及びルシフェラーゼアッセイ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号Ｅ１５００）を使用し、公表されているプロトコルをわずかに変更して測定した。Ｆｙｆｅ，Ｃ．，Ｓｕｔｃｌｉｆｆｅ，Ｊ．Ａ．ａｎｄ Ｇｒｏｓｓｍａｎ，Ｔ．Ｈ．（２０１２）“Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ａ Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ ｉｎ ｖｉｔｒｏ ｃｏｕｐｌｅｄ ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ－ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ ａｓｓａｙ ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ”Ｊ．Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ． Ｍｅｔｈｏｄｓ ９０（３），２５６－２６１．

【０３４３】

化合物を、０．５ｍＬの微小遠心管で、最高濃度から５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動し、この２倍希釈の５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の１０倍で化合物を連続希釈した合計８本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的にＳ３０ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって１倍に希釈する。化合物の連続希釈液（２μＬ）を、黒色丸底９６ウェルプレートのウェルに加えた。水（２μＬ）を、「阻害剤なし」の対照として、４ウェル／プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、ＤＮＡなしの対照反応混合物（２０μＬ、以下参照）を対照として、４ウェル／プレートで使用した。

Ｓ３０ルシフェラーゼ合成混合物（１８μＬ、以下参照）を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、３７℃にて１時間インキュベートした。反応を、４℃の冷蔵庫に５分間移すことにより停止し、その後、２５μＬのルシフェラーゼ活性ミックスを加えた。発光は、ＢｉｏＴｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙ　ＨＴＸプレートリーダーを使用して測定した。阻害％は、阻害剤なしの対照に対して求めた。
Ｓ３０ルシフェラーゼ合成混合物：
４４５μＬのＳ３０抽出物、環状
７１２μＬのＳ３０プレミックス　アミノ酸を含まない
４．４５μＬのｐＢＥＳＴｌｕｃ（商標）ＤＮＡ（１μｇ／μＬ）
７８μＬの完全アミノ酸混合物
２６７μＬの水
ＤＮＡなしの対照：
２０μＬのＳ３０抽出物、環状
３２μＬのＳ３０プレミックス　アミノ酸を含まない
７μＬの完全アミノ酸混合物
２１μＬの水
【０３４４】
ウサギ網状赤血球抽出液
　真核生物のタンパク質合成の阻害は、Ｐｒｏｍｅｇａ製Ｒａｂｂｉｔ　Ｒｅｔｉｃｕｌｏｃｙｔｅ　Ｌｙｓａｔｅ　Ｓｙｓｔｅｍ，Ｎｕｃｌｅａｓｅ－Ｔｒｅａｔｅｄ（カタログ番号Ｌ－４９６０）を使用し、製造元のプロトコルにわずかな変更を加えて測定した。化合物を、０．５ｍＬの微小遠心管で、最高濃度から５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動し、この２倍希釈の５０μＬを、水５０μＬに対して混合及び移動することによって連続希釈した。所望のスクリーニング濃度の１０倍で化合物を連続希釈した合計８本の管が存在するようにこの混合及び移動を繰り返した。これらを、最終的にウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物の添加によって１倍に希釈する。化合物の連続希釈液（２．５μＬ）を、黒色丸底９６ウェルプレートのウェルに加えた。水（２．５μＬ）を、「阻害剤なし」の対照として、４ウェル／プレートで使用した。バックグラウンド発光用に、ＲＮＡなしの対照反応混合物（２μＬ、以下参照）を対照として、４ウェル／プレートで使用した。ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物（２２．５μＬ、以下参照）を、化合物または水混合物とともにウェルに加え、３０℃にて９０分間インキュベートした。ルシフェラーゼアッセイ試薬（２５μＬ）を加え、発光をＢｉｏＴｅｋ　Ｓｙｎｅｒｇｙ　ＨＴＸプレートリーダーを使用して測定した。阻害％は、阻害剤なしの対照に対して求めた。
ウサギ網状赤血球ルシフェラーゼ合成混合物：
１，０００μＬのウサギ網状赤血球抽出液
５．７μＬのルシフェラーゼ対照ＲＮＡ（１μｇ／μＬ）
２６μＬの完全アミノ酸混合物
３９５μＬの水
ＲＮＡなしの対照
７０μＬのウサギ網状赤血球抽出液
２μＬの完全アミノ酸混合物
２８μＬの水
【０３４５】
最小発育阻止濃度（ＭＩＣ）
　ＭＩＣは、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　ａｎｄ　Ｓｔａｎｄａｒｄｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＣＬＳＩ）の微量液体希釈法をわずかに変更して使用して測定した。Ｃｌｉｎｉｃａｌ　ａｎｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｔａｎｄａｒｄｓ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（２０１２）．“Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｆｏｒ　ｄｉｌｕｔｉｏｎ　ａｎｔｉｍｉｃｒｏｂｉａｌ　ｓｕｓｃｅｐｔｉｂｉｌｉｔｙ　ｔｅｓｔｓ　ｆｏｒ　ｂａｃｔｅｒｉａ

ｔｈａｔ ｇｒｏｗ ａｅｒｏｂｉｃａｌｌｙ；ａｐｐｒｏｖｅｄ ｓｔａｎｄａｒｄ，９ｔｈ ｅｄ．Ｍ０７－Ａ９． Ｃｌｉｎｉｃａｌ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｓｔａｎｄａｒｄｓ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，Ｗａｙｎｅ，ＰＡ．”化合物の連続２倍希釈液は、滅菌透明丸底９６ウェルプレートに調製する。

【０３４６】

微量希釈トレイを調製するため、抗菌剤の２倍希釈液を増殖培地：Ｃａｔｉｏｎ－Ａｄｊｕｓｔｅｄ Ｍｕｅｌｌｅｒ－Ｈｉｎｔｏｎ Ｂｒｏｔｈ（ＣＡＭＨＢ）、または重炭酸ナトリウムを添加したＣＡＭＨＢ（１．０Ｍの原液から調製した最終濃度２５ｍＭ）もしくは熱不活性化ヒト血清（Ｆｉｓｈｅｒカタログ番号ＢＰ２６５７１００）０～５０％を添加したＣＡＭＨＢで、Ａ列に試験する最高濃度（例えば、６４μｇ／ｍＬ）の２００μＬを加え、Ａ列から１００μＬをＢ列の増殖培地１００μＬに混合及び移動し、その後、９６ウェルプレートのＨ列まで、この混合及び移動を繰り返すことによって調製し、残った余剰の１００μＬを廃棄する。ＣＬＳＩのプロトコルに対するこのわずかな変更により、８回のみの化合物希釈にもかかわらず、３つの化合物に対して、１枚のプレートで３連でのＭＩＣの評価が可能になる（ＣＬＳＩのプロトコルでは、１０回の希釈で２つの化合物が３連で可能である）。評価する細菌ごとに、０．５のマクファーランド懸濁液（１×１０^{8}ＣＦＵ／ｍＬ）の１：１０希釈液５μＬを加えることにより、細菌懸濁液を添加し、最終濃度５×１０^{4}ＣＦＵ／ウェルにする。細菌懸濁液は、ＣＬＳＩによって記述された増殖方法を使用して当該化合物を調製した。滅菌ループを使用して、十分に分離されたコロニー（寒天プレートから３～５個）を選択し、これを用いて４ｍＬのＣＡＭＨＢを含む管に接種した。これらの培養物を、Ａ$_{600nm}$を測定することで求められる０．５のマクファーランド標準液の濁度に到達またはこれを超えるまで、３５±２℃にてインキュベートする（通常、２～６時間）。増殖が０．５のマクファーランド標準液を超えた場合、濁度を０．５のマクファーランド標準液と同等になるように培養液で調整する。

【０３４７】

化合物のデータは表４及び５に示す。１μＭ以上（阻害％は１μＭで≦５０％）のＩＣ$_{50}$値（μＭ）を「＋」で示す。０．５μＭ以上１μＭ未満のＩＣ$_{50}$値（阻害％は１μＭで＞５０％及び≦９０％）を「＋＋」で示す。０．５μＭ未満のＩＣ$_{50}$値（阻害％は１μＭで＞９０％）を「＋＋＋」で示す。３２μｇ／ｍＬ以上のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋」で示す。８μｇ／ｍＬ以上３２μｇ／ｍＬ未満のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋＋」で示す。８μｇ／ｍＬ未満のＭＩＣ値（μｇ／ｍＬ）を「＋＋＋」で示す。「ＮＡ」は、該当なしを意味する。

【表４】

表４．式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の生物活性

化合物番号	Ｓａ＋重炭酸塩２５	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩２５	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩２５	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩２５	Ｐａ＋重炭酸塩２５	Ａｂ＋重炭酸塩２５	Ｅｆ＋重炭酸塩２５	Ｓ３０ IC_{50}	Ｒｅｔｉｃ．IC_{50}
１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋	＋	＋
７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１０	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋
１１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋

【表５－１】

表５．式Ｉの追加の化合物またはその薬学的に許容される塩の生物学的活性

番号	Ｓａ＋重炭酸塩２５	Ｅ．ｃｏｌｉ＋重炭酸塩２５	Ｋｐ（１７０５）＋重炭酸塩２５	Ｋｐ（０６０）＋重炭酸塩２５	Ｐａ＋重炭酸塩２５	Ａｂ＋重炭酸塩２５	Ｅｆ＋重炭酸塩２５	Ｓ３０ ＩＣ$_{50}$	Ｒｅｔｉｃ．ＩＣ$_{50}$
１３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１５	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋	＋＋＋	＋
１６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
１８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
１９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２２	＋＋＋	＋＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋
２３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
２４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
２５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２７	＋＋＋	＋＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
２８	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋	＋	＋＋	＋
２９	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	ＮＡ	＋＋	＋
３０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
３３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋	＋
３６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３８	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
３９	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４２	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４３	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４４	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４５	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
４６	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋
４７	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋＋＋	＋

【表５－２】

４８	＋＋	＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
４９	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
５０	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋
５１	＋＋＋	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
５２	＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋＋	＋
５３	＋＋＋	＋＋	＋＋＋	＋＋＋	＋	＋	＋＋	＋＋＋	＋
５４	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋

【０３４８】

他の実施形態

前述の開示は、明確性及び理解の目的で、図示及び例によってある程度詳細に記載してきた。本発明は、種々の具体的かつ好ましい実施形態及び技術を参照して記載してきた。しかしながら、本発明の精神及び範囲内に留まる限り、多くの変形及び修正を行い得ることを理解されたい。添付の特許請求の範囲の範囲内で変更及び修正を実施できることは当業者に明らかになるであろう。従って、上の記載は、限定的ではなく、例示的であることを意図するものであることを理解すべきである。従って、本発明の範囲は、上の記載を参照して決定されるべきではなく、その代わりに、以下の添付の特許請求の範囲を、そのような特許請求の範囲の対象となる均等物の全範囲とともに参照して決定されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/082474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D239/04 C07D401/04 C07D403/04 C07D403/10 C07D403/14
C07D405/14 C07D413/14 C07D451/04 C07D471/08 C07D471/10
C07D487/10 A61P31/04 A61K31/506
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/150372 A1 (CURZA GLOBAL LLC [US]; THE UNIV OF UTAH RESEARCH FOUNDATION [US]) 23 July 2020 (2020-07-23) page 254, Scheme C-10; page 259, Scheme C-13; page 273, compound 115; page 306, compound 197; page 356, compound 205; paragraphs [0003], [0007], [0008]; claims 1-59	1-61

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 April 2023	26/04/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kleidernigg, Oliver

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/082474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020150372 A1	23-07-2020	AU 2020209167 A1	12-08-2021
		CA 3126798 A1	23-07-2020
		CN 113825748 A	21-12-2021
		EP 3911643 A1	24-11-2021
		JP 2022518230 A	14-03-2022
		US 2023072397 A1	09-03-2023
		WO 2020150372 A1	23-07-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード（参考）
C07D 401/08 (2006.01)	C07D 401/08	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 セバハー， ポール アール．
アメリカ合衆国 ユタ ８４０９４， サンディ， ヘイリー サークル ８３８３
(72)発明者 ルーパー， ライアン イー．
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０３， ソルトレイクシティ， イースト １８ティーエイチ アベニュー ８９６
(72)発明者 グラント， セス
アメリカ合衆国 ユタ ８４６５１， ペイソン， エス １４００ イー ５８６
(72)発明者 レディ， ハリプラサダ アール． カンナ
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０８， ソルトレイクシティ， エス． フットヒル ドライブ １５９７， アパートメント ５８
(72)発明者 トレスコ， ベン アイザック シー．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３８， ケンブリッジ， チャウンシー ストリート １６， アパートメント ３２
(72)発明者 ハウセナー， トラヴィス ジェイ．
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０６， ソルトレイクシティ， サウス ９００ イースト ３５３２ エー
(72)発明者 ジガー， ダニエル フェオドア
アメリカ合衆国 ユタ ８４１０５， ソルトレイクシティ， サウス リンカーン ストリート １３３８
(72)発明者 テスタ， チャールズ エー．
アメリカ合衆国 ユタ ８４０５４， ノース ソルトレイク， サウス パークビュー ドライブ ３７７

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB35