

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4797067号  
(P4797067)

(45) 発行日 平成23年10月19日(2011.10.19)

(24) 登録日 平成23年8月5日(2011.8.5)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C07D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 07 D 417/14	C S P
<b>A61K 31/4709</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/4709	
<b>A61K 31/427</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/427	
<b>A61P 1/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 1/16	
<b>A61P 31/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 31/12	

請求項の数 24 (全 130 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-523382 (P2008-523382)	(73) 特許権者 504347371 ティボテク・ファーマシューチカルズ・リ ミテツド アイルランド・ココーク・リトルアイラン ド・イーストゲイト・イーストゲイトビレ ツジ
(86) (22) 出願日	平成18年7月28日 (2006.7.28)	
(65) 公表番号	特表2009-502889 (P2009-502889A)	
(43) 公表日	平成21年1月29日 (2009.1.29)	
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/064820	
(87) 國際公開番号	W02007/014926	
(87) 國際公開日	平成19年2月8日 (2007.2.8)	
審査請求日	平成20年2月28日 (2008.2.28)	
(31) 優先権主張番号	05107074.6	(73) 特許権者 508030109 メディビル・エイビー スウエーデン・エス-141 44フデイ ング・ルナステイゲン7
(32) 優先日	平成17年7月29日 (2005.7.29)	
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人 110000741 特許業務法人小田島特許事務所
(31) 優先権主張番号	05107417.7	
(32) 優先日	平成17年8月11日 (2005.8.11)	
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	

最終頁に続く

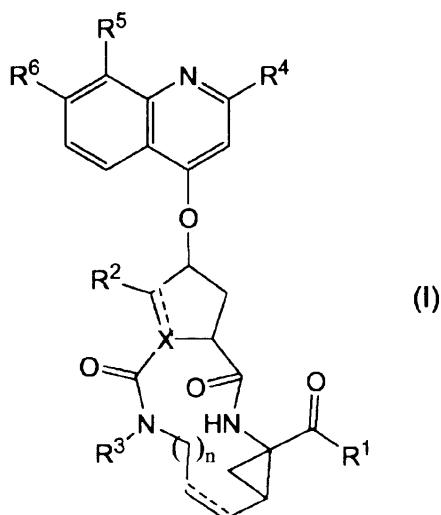
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスの大員環式阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式

【化 1】



10

[ 式中、

20

各破線（- - -で表す）は、任意の二重結合を表し、

Xは、N、C Hであり、そしてXが二重結合を持つ場合、これはCであり、

R<sup>1</sup>は、-O R<sup>7</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、水素であり、そしてXがCまたはC Hの場合、R<sup>2</sup>はまたC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルであつてもよく、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>4</sup>は、アリールまたはH e tであり、

nは、3、4、5または6であり、

R<sup>5</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシ、ポリハロC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、フェニルまたはH e tを表し、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシまたはジメチルアミノを表し、

R<sup>7</sup>は、水素；アリール；H e t；場合によりC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル；または場合によりC<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたはH e tで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>8</sup>は、アリール；H e t；場合によりC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル；または場合によりC<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたはH e tで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルであり、

アリールは、場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルカルボニル、アミノ、モノもしくはジ-C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルピペラジニル、4 - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルカルボニルピペラジニルおよびモルホリニルから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により1または2個のC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよく、

H e tは、窒素、酸素および硫黄から各々独立して選択されるヘテロ原子を1から4個含有する5員もしくは6員の飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和複素環式環であり、ここで、前記複素環式環は場合によりベンゼン環と縮合していてもよく、そしてここで、前記H e tは、全体として、場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルカルボニル、アミノ、モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - <sub>7</sub>シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルカルボニルピペラジニル、4 - C<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキルカルボニルピペラジニルおよびモルホリニルから成る群から各々独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により1または2個のC<sub>1</sub> - <sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい】

で表される化合物、これの塩または立体異性体。

【請求項2】

式(I-c)、(I-d)または(I-e)：

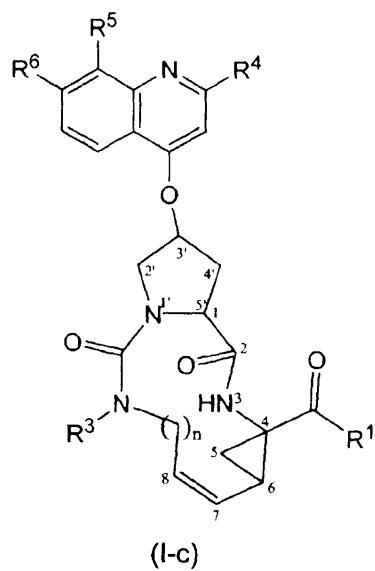
10

20

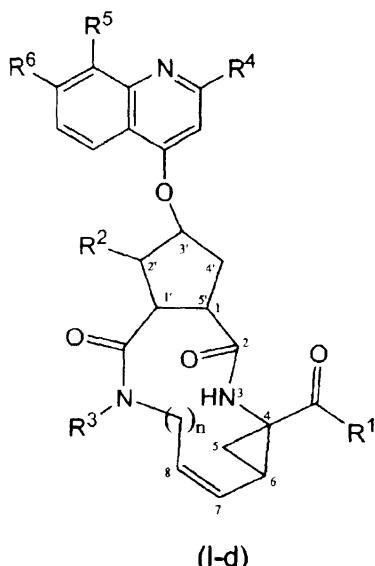
30

40

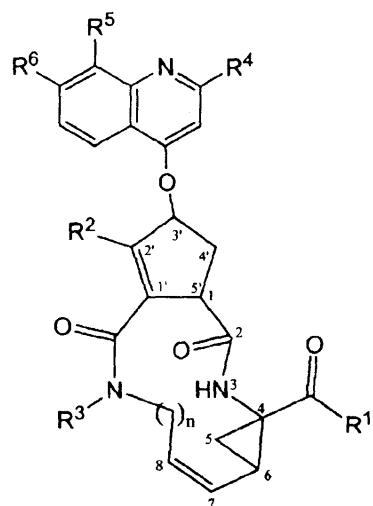
【化2】



(I-c)



(I-d)



(I-e)

10

20

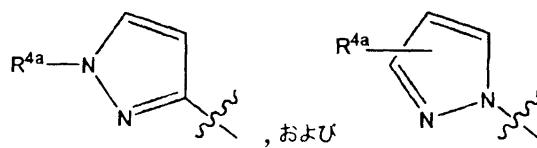
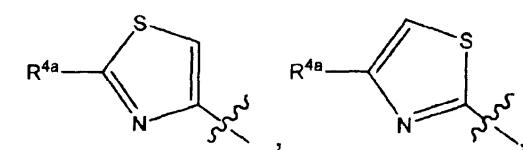
30

で表される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

 $\text{R}^4$  がフェニル、ピリジン-4-イル、

【化3】



40

[ここで、 $\text{R}^{4a}$ は、各々独立して、水素、ハロ、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、アミノまたはモノ-もしくはジ- $\text{C}_{1-6}$ アルキルアミノである]

から成る群から選択される請求項1-2のいずれか1項記載の化合物。

【請求項4】

 $\text{R}^5$  がメチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチル、フルオロ、クロロまたはブロモでありそして $\text{R}^6$  がメトキシである請求項1-3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

50

(a)  $R^1$  が  $-OR^7$  [ここで、 $R^7$  は  $C_{1-6}$  アルキルまたは水素である] であるか  
 (b)  $R^1$  が  $-NHS(=O)_2R^8$  [ここで、 $R^8$  はメチル、シクロプロピルまたはフェニルである] であるか、或は  $R^1$  が  $-NHS(=O)_2R^8$  [ここで、 $R^8$  はメチルで置換されているシクロプロピルである] である、  
 請求項 1 - 4 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 6】

$n$  が 4 または 5 である請求項 1 - 5 のいずれか 1 項記載の化合物。

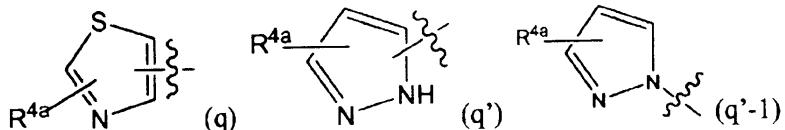
## 【請求項 7】

$R^3$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキルである請求項 1 - 6 のいずれか 1 項記載の化合物。 10

## 【請求項 8】

$R^4$  が基

## 【化 4】



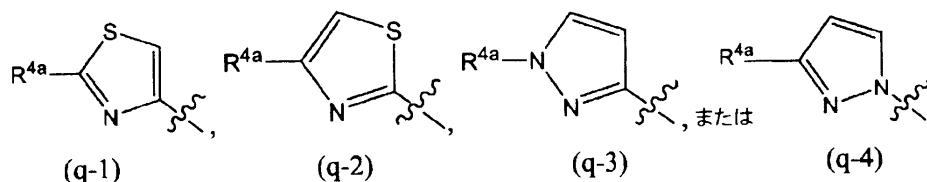
[ここで、可能ならば窒素が  $R^{4a}$  置換基または分子の残りとの連結部を持っていてもよし、 $R^4$  置換基のいずれの中の  $R^{4a}$  も各々請求項 1 に示した如き  $H\text{e}\text{t}$  上の可能な置換基として挙げた置換基から選択可能である] 20

である請求項 1 - 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^4$  が

## 【化 5】



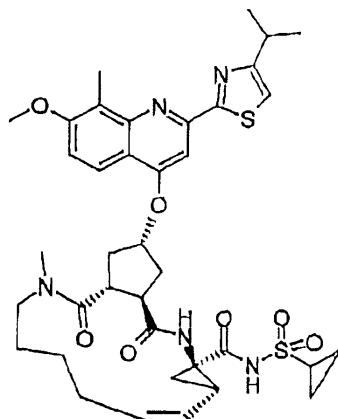
[ここで、各  $R^{4a}$  は、水素、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノまたはモノ - もしくはジ -  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、4 -  $C_{1-6}$  アルキルピペラジニルであり、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい] 30  
 から成る群から選択される請求項 1 - 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^6$  がメトキシである請求項 1 - 9 のいずれか 1 項記載の化合物。

## 【請求項 11】

【化6】



10

である請求項1記載の化合物。

【請求項12】

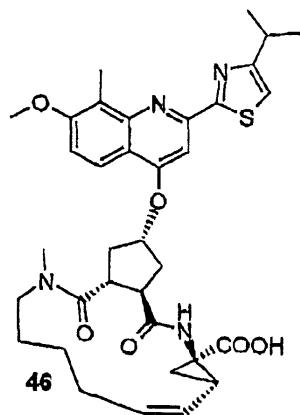
非晶質形態である請求項11記載の化合物。

【請求項13】

a) 10 mLの無水テトラヒドロフランに化合物番号46を560 mg (0.867ミリモル)とカルボニルジイミダゾールを308 mg (1.90ミリモル)入れることで生じさせた溶液を窒素下還流下で2時間攪拌し、

20

【化7】



30

b) 段階a)で得た反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミドを400 mg (3.301ミリモル)およびDBUを286 mg (1.881ミリモル)加え、

c) 段階b)で得た溶液を50 ℃に15時間加熱し、

d) 段階c)で得た反応混合物を室温に冷却しそしてそれに濃縮を減圧下で受けさせ、

e) 段階d)で得た残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1NのHClの間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、前記有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして前記有機層に蒸発を受けさせ、

40

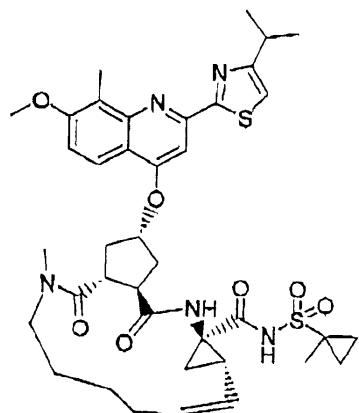
f) 段階e)で得た有機層をフラッシュクロマトグラフィー [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中 (0から25%)のEtOAcの勾配]で精製することでオフホワイトの固体を314 mg得、そして

g) 段階f)で得たオフホワイトの固体を水に続いてイソプロピルエーテルで洗浄しそして前記オフホワイトの固体を真空オーブンに入れて乾燥させる、

ことで得ることができる形態の請求項11記載化合物。

【請求項14】

【化 8】

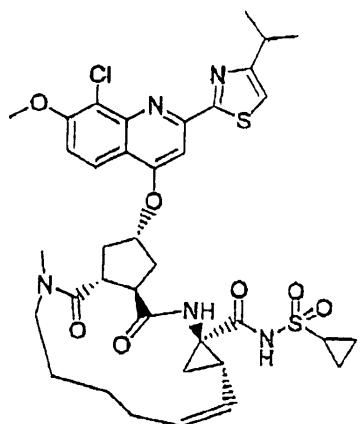


10

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

【化 9】



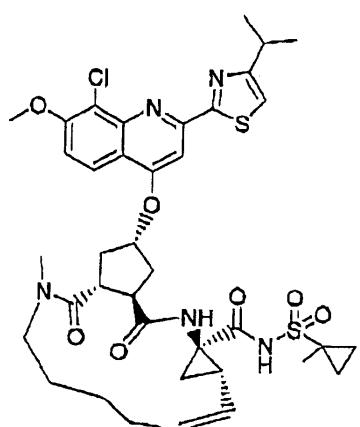
20

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

30

【化 10】



40

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 17】

塩でない請求項 1 - 16 のいずれか記載の化合物。

【請求項 18】

(a) 請求項 1 から 17 のいずれか 1 項記載の化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩、および

(b) リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩、

50

を含有して成る組み合わせ製剤。

【請求項 19】

(a) 請求項 1 から 17 のいずれか 1 項記載の化合物またはこれの製薬学的に受け入れられる塩、および

(b) (PEG化) インターフェロン - アルファまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩、

を含有して成る組み合わせ製剤。

【請求項 20】

担体および請求項 1 - 17 のいずれか 1 項記載の化合物または請求項 18 - 19 のいずれか 1 項記載の組み合わせを抗ウイルス的に有効な量で有効成分として含有して成る製薬学的組成物。 10

【請求項 21】

薬剤として用いるための請求項 1 - 17 のいずれか記載の化合物。

【請求項 22】

薬剤として用いるための請求項 18 - 19 のいずれか 1 項記載の組み合わせ製剤。

【請求項 23】

請求項 1 - 17 のいずれか記載の化合物または請求項 18 - 19 のいずれか 1 項記載の組み合わせの使用であって、HCV 複製抑制用薬剤を製造するための使用。

【請求項 24】

温血動物における HCV 複製を抑制するための医薬組成物であって、請求項 1 - 17 のいずれか記載の化合物か或は請求項 18 - 19 のいずれか 1 項記載組み合わせの中の各成分を含んで成る上記組成物。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C型肝炎ウイルス (HCV) の複製に対して阻害活性を有する大員環式化合物に関する。本発明は、更に、本化合物を有効成分として含有する組成物ばかりなく本化合物および組成物の製造方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

C型肝炎ウイルスは世界的に慢性肝疾患の主原因であり、かなりの医学研究の焦点になつてきている。HCVはヘパシウイルス属 (hepacivirus genus) の中のフラビウイルス科のウイルスの一員であり、これはフラビウイルス属 (これには人の病気に関係していると考えられている数多くのウイルス、例えばデングウイルスおよび黄熱病ウイルスなどが含まれる) および動物ペストウイルス科 [これにはウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV) が含まれる] と密に関係している。HCVはプラスセンス 1 本鎖 RNAウイルスであり、塩基数が約 9,600 のゲノムを伴う。このゲノムは 5' および 3' の両方の非翻訳領域 (これは RNA 二次構造を有する) および中心のオープンリーディングフレーム (アミノ酸数が約 3,010 - 3,030 の単一のポリプロテインをコードする) を含有して成る。前記ポリプロテインは 10 種類の遺伝子産物をコードし、その産物は、宿主およびウイルス両方のプロテアーゼが媒介する統合的一連の共および翻訳後細胞内蛋白質分解の開裂によってポリプロテイン前駆体から生じる。そのようなウイルスの構造蛋白質には、中心のヌクレオカプシド蛋白質および 2 種類のエンベロープ糖蛋白 E1 および E2 が含まれる。非構造 (NS) 蛋白質がいくつかの必須ウイルス酵素機能 (ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、プロテアーゼ) ばかりなく機能が未知の蛋白質をコードする。非構造蛋白質 5b (NS5B) がコードする RNA 依存性 RNA ポリメラーゼがウイルスのゲノムの複製を媒介する。ポリメラーゼに加えて、ウイルスのヘリカーゼおよびプロテアーゼ機能 (両方とも二機能 NS3 蛋白質の中にコードされる) が HCV RNA の複製に必須であることが示された。HCVは、NS3セリンプロテアーゼに加えて、NS2 領域の中のメタロプロテイナーゼもコードする。 40 50

## 【0003】

感染した人の大部分は初期の急性感染の後に慢性的肝炎を発症する、と言うのは、HCVは肝細胞の中で優先的に複製するが直接的細胞変性を示さないからである。特に、T-リンパ球が激しい反応を示さずかつウイルスが変異を起こす傾向が高いことで高い慢性感染率が助長されると思われる。慢性肝炎が進行して肝線維症になる可能性があり、その結果として肝硬変、最終段階の肝疾患およびHCC（肝細胞癌）になることで、それが肝移植の主原因になっている。

## 【0004】

6種類の主要なHCV遺伝子型および50種類以上のサブタイプが存在し、これらが地理的にいろいろに分散している。1型HCVがヨーロッパおよび米国に主要な遺伝子型である。そのようにHCVの遺伝子異質性が幅広いことが診断および臨床的に重要な意味を持ち、恐らくは、ワクチンの開発が困難なことと治療に対する反応が不足していることを説明している。

10

## 【0005】

HCVの伝染は汚染された血液もしくは血液製剤との接触を通して起こる可能性があり、例えば輸血または静脈内薬剤使用の後などに起こり得る。血液選別に診断試験の利用を導入することで輸血後にHCVに感染する率が低下する傾向にある。しかしながら、最終段階肝疾患への進行が遅いことから、現存する感染が数十年に渡って継続して重大な医学的および経済的負担になるであろう。

## 【0006】

20

現在のHCV治療は（PEG化）インターフェロン・アルファ（IFN-）をリバビリンと組み合わせて用いることが基になっている。このような組み合わせ治療によって、遺伝子型1のウイルスに感染した患者の中の40%以上および遺伝子型2および3に感染した患者の中の約80%が持続的なウイルス学的反応を示すようになっている。そのような組み合わせ治療は、1型HCVに対する効力が限られている以外に重大な副作用を有し、数多くの患者がそれに耐えられない。主要な副作用には、インフルエンザの如き症状、血液学的異常および神経精神症状が含まれる。従って、より有効で便利で許容性がより良好な治療が求められている。

## 【0007】

30

最近、2種類のペプチド模倣型HCVプロテアーゼ阻害剤、即ち特許文献1に開示されたBILN-2061および特許文献2に開示されたVX-950が臨床候補品として注目を集めている。また、非特許文献および特許文献にも数多くの同様なHCVプロテアーゼ阻害剤が開示されている。BILN-2061またはVX-950を持続的に投与すると個々の薬剤に耐性を示すHCV変異体（いわゆる薬剤回避変異体）が選択されるることは既に明らかになってきている。そのような薬剤回避変異体は、HCVプロテアーゼゲノム、注目すべきはD168V、D168Aおよび/またはA156Sの中に特徴的な変異を有する。従って、耐性パターンが異なる追加的薬剤を治療任意選択に失敗した患者に提供する必要があるが、複数の薬剤を用いた組み合わせ治療も同様に将来には標準になってしまう可能性がある（1番目の系統の治療であっても）。

## 【0008】

40

HIV薬剤、特にHIVプロテアーゼ阻害剤に関する経験から、薬物動態および複合投薬療法が最適でないと結果として急速に故意に投薬を受け入れないことが更に強調される。このことは、逆に、HIV療法において個々の薬剤が示す24時間谷濃度（最小血漿中濃度）がその日の大部分に渡ってIC<sub>90</sub>もしくはED<sub>90</sub>閾値未満にまでしばしば低下することを意味する。薬剤回避変異体の発生を遅らせるには少なくともIC<sub>50</sub>、より現実的にはIC<sub>90</sub>もしくはED<sub>90</sub>の24時間谷濃度が必須であると考えている。

## 【0009】

そのような谷濃度を可能にするに必要な薬物動態および薬剤代謝を達成することが薬剤設計の苛酷な難題になっている。ペプチド結合を多数有する従来技術のHCVプロテアーゼ阻害剤がペプチドに非常に似た性質を有することが有効な投薬療法にとって薬物動態学

50

的ハードルになっている。

【0010】

現在のHCV治療の欠点、例えば副作用、限られた効力、耐性の発生および投薬が受け入れられないことなどを克服し得るHCV阻害剤が求められている。

【0011】

本発明は、下記の関連した薬理学的特性、即ち効力、低い細胞毒性、向上した薬物動態、向上した耐性プロファイル、投薬およびピルの負担の受け入れの中の1つ以上が優れているHCV阻害剤に関する。

【0012】

加うるに、本発明の化合物は、比較的低い分子量を有しあつ商業的に入手可能であるか或は本技術分野で公知の合成手順を用いて容易に得ることができる出発材料から出発して合成するのが容易である。

【0013】

アザ-ペプチド大員環式C型肝炎セリンプロテアーゼ阻害剤、前記化合物を含有して成る製薬学的組成物をHCV感染に苦しんでいる被験体に投与することそして前記化合物を含有して成る製薬学的組成物を被験体に投与することによるHCV感染治療方法が特許文献3に開示されている。

【特許文献1】WO 00/59929

【特許文献2】WO 03/87092

【特許文献3】WO 05/010029

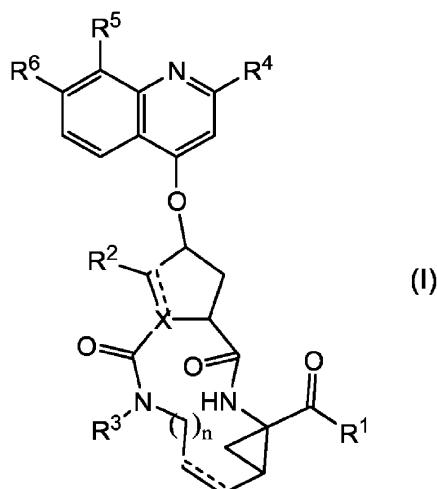
【発明の開示】

【0014】

本発明は、式(I)：

【0015】

【化1】



【0016】

【式中、

各破線(---で表す)は、任意の二重結合を表し、

Xは、N、CHであり、そしてXが二重結合を持つ場合、これはCであり、

R<sup>1</sup>は、-OR<sup>7</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>であり、

R<sup>2</sup>は、水素であり、そしてXがCまたはCHの場合、R<sup>2</sup>はまたC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであつてもよく、

R<sup>3</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキルであり、

R<sup>4</sup>は、アリールまたはHetzであり、

nは、3、4、5または6であり、

R<sup>5</sup>は、ハロ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、ポリハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>

10

20

30

40

50

アルキル、フェニルまたはH e tを表し、

R<sup>6</sup>は、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、モノもしくはジC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノを表し、

R<sup>7</sup>は、水素；アリール；H e t；場合によりC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル；または場合によりC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたはH e tで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>8</sup>は、アリール；H e t；場合によりC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよいC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル；または場合によりC<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、アリールまたはH e tで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルであり、

アリールは、基または基の一部として、場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、アミノ、モノもしくはジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルピペラジニル、4-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニルピペラジニルおよびモルホリニルから選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により1または2個のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよく、

H e tは、基または基の一部として、窒素、酸素および硫黄から各々独立して選択されるヘテロ原子を1から4個含有する5員もしくは6員の飽和、部分不飽和もしくは完全不飽和複素環式環であり、ここで、前記複素環式環は場合によりベンゼン環と縮合していてもよく、そしてH e tは、全体として、場合によりハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニル、アミノ、モノもしくはジ-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルアミノ、アジド、メルカプト、ポリハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ポリハロC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルピペラジニル、4-C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルカルボニルピペラジニルおよびモルホリニルから成る群から各々独立して選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により1または2個のC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル基で置換されていてもよい】

で表され得るH C V複製阻害剤およびこれらのN-オキサイド、塩および立体異性体に関する。

#### 【0017】

本発明は、更に、前記式(I)で表される化合物、これらのN-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学異性体形態物を製造する方法、これらの中間体、そして前記式(I)で表される化合物を調製する時に中間体を用いることにも関する。

#### 【0018】

本発明は、本質的に前記式(I)で表される化合物、これらのN-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学異性体形態物を薬剤として用いることに関する。本発明は、更に、担体および本明細書に明記する如き式(I)で表される化合物を抗ウイルス的に有効な量で含有して成る製薬学的組成物にも関する。本製薬学的組成物に上述した化合物と他の抗H C V薬の組み合わせを含有させてもよい。本発明は、更に、上述した製薬学的組成物をH C V感染に苦しんでいる被験体に投与することにも関する。

#### 【0019】

本発明は、また、式(I)で表される化合物、このN-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体または立体化学異性体形態物をH C V複製抑制用薬剤の製造で用いることにも関する。または、本発明は、温血動物におけるH C V複製を抑制する方法に関し、この方法は、式(I)で表される化合物、このプロドラッグ、N-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体または立体化学異性体形態物を有効量で投与することを含んで成る。

#### 【0020】

10

20

30

40

50

特に明記しない限り、この上および本明細書の以下で用いるように、下記の定義を適用する。

【0021】

用語「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの総称である。

【0022】

用語「ポリハロ $C_{1\sim6}$ アルキル」は、基または基の一部、例えばポリハロ $C_{1\sim6}$ アルコキシの中の一部として、モノ-もしくはポリ-ハロ置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、特に1、2、3、4、5、6またはそれ以上のハロ原子で置換されている $C_{1\sim6}$ アルキル、例えば1個以上のフルオロ原子で置換されているメチルまたはエチル、例えばジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなどであるとして定義する。トリフルオロメチルが好適である。また、パーフルオロ $C_{1\sim6}$ アルキル基（これは、水素原子が全部フルオロ原子に置き換わっている $C_{1\sim6}$ アルキルである）、例えばペンタフルオロエチルなども含まれる。ポリハロ $C_{1\sim6}$ アルキルの定義の範囲内のアルキル基にハロゲン原子が2個以上結合している場合、それらのハロゲン原子は同じまたは異なってもよい。

10

【0023】

本明細書で用いる如き「 $C_{1\sim4}$ アルキル」は、基または基の一部として、炭素原子数が1から4の直鎖もしくは分枝鎖飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-1-プロピルなどを定義するものであり、「 $C_{1\sim6}$ アルキル」は、 $C_{1\sim4}$ アルキル基および炭素原子数が5から6の高級同族体、例えば1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、2-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ペンチル、2-エチル-1-ブチル、3-メチル-2-ペンチルなどを包含する。 $C_{1\sim6}$ アルキルの中で $C_{1\sim4}$ アルキルに興味が持たれる。

20

【0024】

用語「 $C_{2\sim6}$ アルケニル」は、基または基の一部として、炭素-炭素飽和結合を有しあつ二重結合を少なくとも1個有する炭素原子数が2から6の直鎖および分枝鎖炭化水素基、例えばエテニル（またはビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（またはアリル）、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、2-プロペニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、2-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ペンテニルなどを定義するものである。 $C_{2\sim6}$ アルケニルの中で $C_{2\sim4}$ アルケニルに興味が持たれる。

30

【0025】

用語「 $C_{2\sim6}$ アルキニル」は、基または基の一部として、炭素-炭素飽和結合を有しあつ三重結合を少なくとも1個有する炭素原子数が2から6の直鎖および分枝鎖炭化水素基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニルなどを定義するものである。 $C_{2\sim6}$ アルキニルの中で $C_{2\sim4}$ アルキニルに興味が持たれる。

【0026】

$C_{3\sim7}$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルの総称である。

40

【0027】

$C_{1\sim6}$ アルカンジイルは、炭素原子数が1から6の二価の直鎖および分枝鎖飽和炭化水素基、例えばメチレン、エチレン、1,3-プロパンジイル、1,4-ブタンジイル、1,2-プロパンジイル、2,3-ブタンジイル、1,5-ペンタンジイル、1,6-ヘキサンジイルなどを定義するものである。 $C_{1\sim6}$ アルカンジイルの中で $C_{1\sim4}$ アルカンジイルに興味が持たれる。

【0028】

$C_{1\sim6}$ アルコキシは $C_{1\sim6}$ アルキルオキシを意味し、ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキルはこの上で定義した通りである。

50

## 【0029】

本明細書の上で用いた如き用語(=O)またはオキソは、これが炭素原子と結合している時にはカルボニル部分を形成しており、硫黄原子と結合している時にはスルホキサイド部分を形成しており、そして前記用語の2つが硫黄原子と結合している時にはスルホニル部分を形成している。環もしくは環系がオキソ基で置換されている場合にはいつでも、オキソと結合している炭素原子は飽和炭素である。

## 【0030】

本明細書および請求項に示す如き基H<sub>et</sub>は複素環である。H<sub>et</sub>基の中で好適な基は単環式基である。

## 【0031】

H<sub>et</sub>の例には、例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジノリル、イソチアジノリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルを包含)、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、トリアジニルなどが含まれる。H<sub>et</sub>基の中で不飽和基、特に芳香性質を有する基に興味が持たれる。更に、窒素原子を1または2個有するH<sub>et</sub>基にも興味が持たれる。

10

## 【0032】

ここおよび以下のパラグラフに挙げるH<sub>et</sub>基は各々が場合により前記式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの定義で挙げた多種多様な置換基で置換されていてもよい。ここおよび以下のパラグラフに挙げるH<sub>et</sub>基のいくつかは1、2または3個のヒドロキシ置換基で置換されていてもよい。そのようなヒドロキシ置換環は、ケト基を持つ互変異性形態としても存在し得る。例えば、3-ヒドロキシピリダジン部分は互変異性形態である2H-ピリダジン-3-オンとしても存在し得る。H<sub>et</sub>がピペラジニルの場合、好適には、その4位が置換基(これは炭素原子によって4-窒素と結合する)、例えば4-C<sub>1-6</sub>アルキル、4-ポリハロC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキルなどで置換されている。

20

## 【0033】

興味の持たれるH<sub>et</sub>基には、例えばピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル(1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルを包含)、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリル、トリアジニル、またはベンゼン環と縮合している前記複素環、例えばインドリル、インダゾリル(特に1H-インダゾリル)、インドリニル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル(特に1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル)、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル(特に1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル)、キナゾリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニルのいずれも含まれる。

30

## 【0034】

H<sub>et</sub>基であるピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、4-置換ピペラジニルは、好適には、それらの窒素原子を通して結合している(即ち、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-チオモルホリニル、4-モルホリニル、1-ピペラジニル、4-置換1-ピペラジニル)。

40

## 【0035】

前記定義で用いた分子部分のいずれに関する基の位置もそれが化学的に安定である限り前記部分上の如何なる場所であってもよいことを注目すべきである。

## 【0036】

50

前記変項の定義で用いた基には、特に明記しない限り、可能なあらゆる異性体が含まれる。例えば、ピリジルには2-ピリジル、3-ピリジルおよび4-ピリジルが含まれ、ペンチルには1-ペンチル、2-ペンチルおよび3-ペンチルが含まれる。

【0037】

いずれかの変項がいずれかの成分の中に2回以上存在する場合、各定義は独立している。

【0038】

用語「式(I)で表される化合物」または「本化合物」または同様な用語を本明細書の以下で用いる場合にはいつでも、それに式(I)で表される化合物、これらのプロドラッグ、N-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学異性体形態を包含させることを意味する。1つの態様には、本明細書に示す式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれもかばかりでなくそれらの可能な立体異性体形態物としてのN-オキサイド、塩も含まれる。別の態様には、本明細書に示す式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれもかばかりでなくそれらの可能な立体異性体形態物としての塩も含まれる。

10

【0039】

前記式(I)で表される化合物はキラル中心を数個有することで立体化学異性体形態として存在する。本明細書で用いる如き用語「立体化学異性体形態物」は、同じ結合配列で結合している同じ原子で構成されているが交換不能な異なる三次元構造[式(I)で表される化合物が持ち得る]を有する可能な化合物の全部を定義するものである。

20

【0040】

ある置換基の中のキラル原子の絶対配置を表示する目的で(R)または(S)を用いる例を言及する時、その表示は化合物全体を考慮するものであり、孤立した置換基を考慮するものでない。

【0041】

特に明記しない限り、ある化合物の化学的表示は、前記化合物が持ち得る可能なあらゆる立体化学異性体形態の混合物を包含する。前記混合物は前記化合物の基本的分子構造を有するジアステレオマーおよび/または鏡像異性体の全部を含有し得る。本発明の化合物の立体化学異性体形態物の高純度形態または互いの混合物の形態の両方の全部を本発明の範囲内に包含させることを意図する。

30

【0042】

本明細書に記述する如き化合物および中間体の立体異性体的に高純度の形態物は、前記化合物または中間体の基本的分子構造と同じ構造を有する他の鏡像異性体もジアステレオマー形態も実質的に存在しない異性体であるとして定義する。特に、用語「立体異性体的に高純度」は、立体異性体過剰度が少なくとも80%(即ち、一方の異性体が最小限で90%でもう一方の可能な異性体が最大限で10%)から立体異性体過剰度が100%(即ち、一方の異性体が100%でもう一方の異性体が0)の化合物もしくは中間体、より特別には、立体異性体過剰度が90%から100%、更により特別には立体異性体過剰度が94%から100%、最も特別には立体異性体過剰度が97%から100%の化合物または中間体に関する。用語「鏡像異性体的に高純度」および「ジアステレオマー的に高純度」は同様な様式で理解されるべきであるが、それぞれ、当該混合物の鏡像異性体過剰度およびジアステレオマー過剰度に関する。

40

【0043】

本技術分野で公知の手順を適用することで、本発明の化合物および中間体の立体異性体的に高純度の形態物を得ることができる。例えば、光活性酸もしくは塩基を用いて生じさせたジアステレオマー塩を選択的に結晶化させることで鏡像異性体を互いに分離することができる。その例は酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸および樟脑スルホン酸である。別法として、キラル固定相を用いたクロマトグラフィー技術で鏡像異性体を分離することも可能である。また、適切な出発材料の相当する立体化学的に高純度の異性体形態物を用いて前記立体化学的に高純度の異性体形態物を生じさせることも可能であ

50

るが、但し反応が立体特異的に起こることを条件とする。特定の立体異性体が必要な場合、好適には、前記化合物の合成を立体特異的調製方法を用いて実施する。そのような方法では有利に鏡像異性体的に高純度の出発材料を用いる。

【0044】

通常方法を用いて式(I)で表される化合物のジアステレオマーラセミ体を個別に得ることができる。有利に用いることができる適切な物理的分離方法は、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー、例えばカラムクロマトグラフィーなどである。

【0045】

前記式(I)で表される化合物、これらのプロドラッグ、N-オキサイド、塩、溶媒和物、第四級アミンまたは金属錯体およびこれらの調製で用いる中間体の中の数種に関しては、絶対的な立体化学配置を実験で測定することを実施しなかった。本分野の技術者は、本技術分野で公知の方法、例えばX線回折などを用いてそのような化合物の絶対的配置を決定することができるであろう。

10

【0046】

本発明は、また、これに本化合物に存在する原子の同位体の全部を包含させることも意図する。同位体には、原子番号が同じであるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定するものでないが、水素の同位体には三重水素および二重水素が含まれる。炭素の同位体にはC-13およびC-14が含まれる。

【0047】

本文の全体に渡って用いる如き用語「プロドラッグ」は、生体内で結果としてもたらされる当該誘導体の生物学的変換生成物が前記式(I)で表される化合物で定義した如き活性薬剤であるような薬理学的に受け入れられる誘導体、例えばエステル、アミドおよびホスフェートなどを意味する。GoodmanおよびGilmannによる文献(The Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、McGraw-Hill, Int.編集、1992、「Biotransformation of Drugs」、13-15頁) (引用することによって本明細書に組み入れられる)にプロドラッグが一般的に記述されている。プロドラッグは好適には優れた水溶性、向上した生物学的利用能を有しつつ容易に代謝されて生体内で活性阻害剤になる。本発明の化合物のプロドラッグの調製は、本化合物に存在する官能基に修飾を修飾部分が常規の操作または生体内のいずれかで開裂を起こして親化合物が生じるように受けさせることで実施可能である。

20

【0048】

生体内で加水分解を起こす製薬学的に受け入れられるエステルであるプロドラッグが好適であり、そのようなプロドラッグを、ヒドロキシもしくはカルボキシル基を有する式(I)で表される化合物から生じさせる。生体内で加水分解を起こすエステルは、ヒトまたは動物の体の中で加水分解を起こすエステルであり、それによって、親の酸もしくはアルコールが生じる。カルボキシに適切な製薬学的に受け入れられるエステルには、C<sub>1</sub>-6アルコキシメチルエステル、例えばメトキシメチル、C<sub>1</sub>-6アルカノイルオキシメチルエステル、例えばピバロイルオキシメチル、フタリジルエステルなど、C<sub>3</sub>-8シクロアルコキシカルボニルオキシC<sub>1</sub>-6アルキルエステル、例えば1-シクロヘキシリカルボニルオキシエチルなど、1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルエステル、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オニルメチルなど、およびC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニルオキシエチルエステル、例えば1-メトキシカルボニルオキシエチルが含まれ、それを本発明の化合物の中のカルボキシ基のいずれかの所に生じさせることができる。

30

【0049】

ヒドロキシ基を含有する式(I)で表される化合物の生体内加水分解性エステルには、無機エステル、例えばホスフェートエステルなど、および-アシルオキシアルキルエーテルおよび関連化合物が含まれ、これらのエステルが生体内で加水分解を起こして開裂する結果として親のヒドロキシ基が生じる。-アシルオキシアルキルエーテルの例には、アセトキシメトキシおよび2,2-ジメチルプロピオニルオキシ-メトキシが含まれる。

40

50

ヒドロキシに関して選択する生体内加水分解性エステル形成基には、アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル、アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを生じる）、ジアルキルカルバモイルおよびN-（ジアルキルアミノエチル）-N-アルキルカルバモイル（カルバメートを生じる）、ジアルキルアミノアセチルおよびカルボキシエステルが含まれる。ベンゾイル上の置換基の例にはモルホリノおよびピペリジノ（これらは環の窒素原子がベンゾイル環の3位または4位にメチレン基を通して結合）が含まれる。

#### 【0050】

前記式（I）で表される化合物の塩を治療で用いる場合、それらは対イオンが製薬学的に受け入れられるイオンである塩である。しかしながら、製薬学的に受け入れられない酸および塩基の塩もまた使用可能であり、例えば製薬学的に受け入れられる化合物を調製または精製する時などに使用可能である。塩が製薬学的に受け入れられるか否かに拘わらず、あらゆる塩を本発明の範囲内に包含させる。

10

#### 【0051】

本明細書の上に記述した如き製薬学的に受け入れられる酸付加塩および塩基付加塩に、前記式（I）で表される化合物が形成し得る治療的に活性のある無毒の酸および塩基付加塩形態物を包含させることを意味する。そのような製薬学的に受け入れられる酸付加塩を便利には塩基形態物をそのような適切な酸で処理することで得ることができる。適切な酸には、例えば無機酸、例えばハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸など、硫酸、硝酸、燐酸など、または有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、しゅう酸（即ちエタン二酸）、マロン酸、こはく酸（即ちブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸（即ちヒドロキシブタン二酸）、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクラミン酸、サリチル酸、p-アミノサリチル酸、パモ酸などが含まれる。

20

#### 【0052】

逆に、前記塩形態を適切な塩基で処理することで遊離塩基形態に変化させることも可能である。

#### 【0053】

また、酸性プロトンを含有する式（I）で表される化合物を適切な有機および無機塩基で処理することで無毒の金属もしくはアミン付加塩形態物に変化させることも可能である。適切な塩基塩形態物には、例えばアンモニウム塩、アルカリおよびアルカリ土類金属塩、例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどの塩、有機塩基との塩、例えばベンザチン、N-メチル-D-グルカミン、ヒドラバミンなどの塩、およびアミノ酸との塩、例えばアルギニン、リシンなどの塩が含まれる。

30

#### 【0054】

本明細書の上で用いた如き用語「付加塩」には、また、式（I）で表される化合物ばかりでなくこの塩が形成し得る溶媒和物も含まれる。そのような溶媒和物は、例えば水化物、アルコラートなどである。

#### 【0055】

本明細書の上で用いた如き用語「第四級アミン」は、式（I）で表される化合物の塩基性窒素と適切な第四級化剤、例えば場合により置換されていてもよいアルキルハライド、アリールハライドまたはアリールアルキルハライド、例えばヨウ化メチルまたはヨウ化ベンジルなどの間の反応によって前記式（I）で表される化合物が形成し得る第四級アンモニウム塩を定義するものである。また、良好な脱離基を有する他の反応体、例えばトリフルオロメタンスルホン酸アルキル、メタンスルホン酸アルキルおよびp-トルエンスルホン酸アルキルなどを用いることも可能である。第四級アミンは正に帯電した窒素を有する。

40

#### 【0056】

製薬学的に受け入れられる対イオンには、クロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロアセテートおよびアセテートが含まれる。選択した対イオンをイオン交換樹脂を用いて導入す

50

ることができる。

( 0 0 5 7 )

本化合物のN-オキサイド形態物は、これに1個または数個の窒素原子が酸化されているN-オキサイドになっている式(I)で表される化合物を包含させることを意味する。

〔 0 0 5 8 〕

前記式(Ⅰ)で表される化合物は金属と結合する特性、キレート化合物を生じる特性および錯体を生じる特性を持ち得、従って金属錯体または金属キレート化物としても存在し得ると理解する。そのような前記式(Ⅰ)で表される化合物の金属化誘導体を本発明の範囲内に包含させることを意図する。

10

( 0 0 5 9 )

前記式(I)で表される化合物の数種はまた互変異性体形態でも存在し得る。そのような形態を前記式の中に明らかには示さなかったが、それらも本発明の範囲内に含めることを意図する。

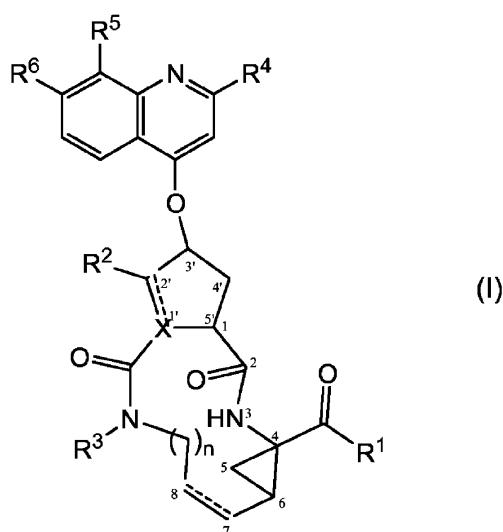
[ 0 0 6 0 ]

上述したように、前記式(I)で表される化合物は不斉中心を数個有する。そのような不斉中心の各々をより効率良く示す目的で以下の構造式に示す如き番号付けシステムを用いる。

〔 0 0 6 1 〕

【化 2】

20



30

〔 0 0 6 2 〕

不斉中心が大員環の 1、4 および 6 位ばかりでなく 5 員環の中の炭素原子 3' の所、R<sup>2</sup> 置換基が C<sub>1-6</sub> アルキルの場合の炭素原子 2' の所および X が CH の場合の炭素原子 1' の所に存在する。そのような不斉中心は各々が R もしくは S 配置で存在し得る。

[ 0 0 6 3 ]

1位の所の立体化学は好適にはL-アミノ酸配置のそれ、即ちL-プロリンのそれに相当する。

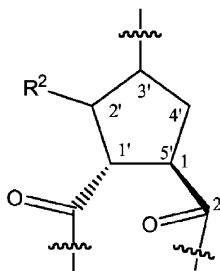
40

[ 0 0 6 4 ]

X が CH の場合、シクロヘキサン環の 1' および 5' 位に位置する置換基である 2 カルボニル基の配置は好適にはトランスである。5' 位に位置するカルボニル置換基の配置は、好適には、L- プロリン配置に相当する。1' および 5' 位の所の置換基であるカルボニル基は、好適には、以下に示すように、下記の式

〔 0 0 6 5 〕

【化3】



【0066】

10

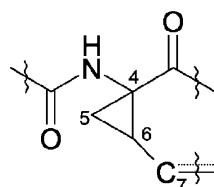
で表される構造で示される。

【0067】

前記式(I)で表される化合物は、以下の構造フラグメント：

【0068】

【化4】



20

【0069】

[ここで、C7は7位の所の炭素を表し、そして4および6位の所の炭素はシクロプロパン環の不斉炭素原子である]

で表される如きシクロプロピル基を含有する。

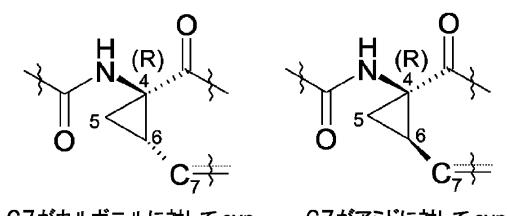
【0070】

前記式(I)で表される化合物の他のフラグメントの所にも他の可能な不斉中心が存在するが、そのような2つの不斉中心が存在することは、本化合物がジアステレオマーの混合物、例えば以下に示すように7位の所の炭素がカルボニルに対してsynであるか或はアミドに対してsynの配置である式(I)で表される化合物のジアステレオマーなどの混合物として存在する可能性があることを意味する。

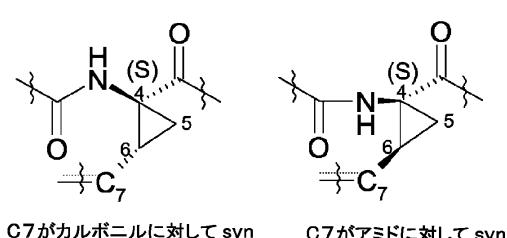
30

【0071】

【化5】



40



【0072】

1つの態様は、7位の所の炭素がカルボニルに対してsynの配置である式(I)で表される化合物に関する。別の態様は、4位に位置する炭素の所の配置がRである式(I)

50

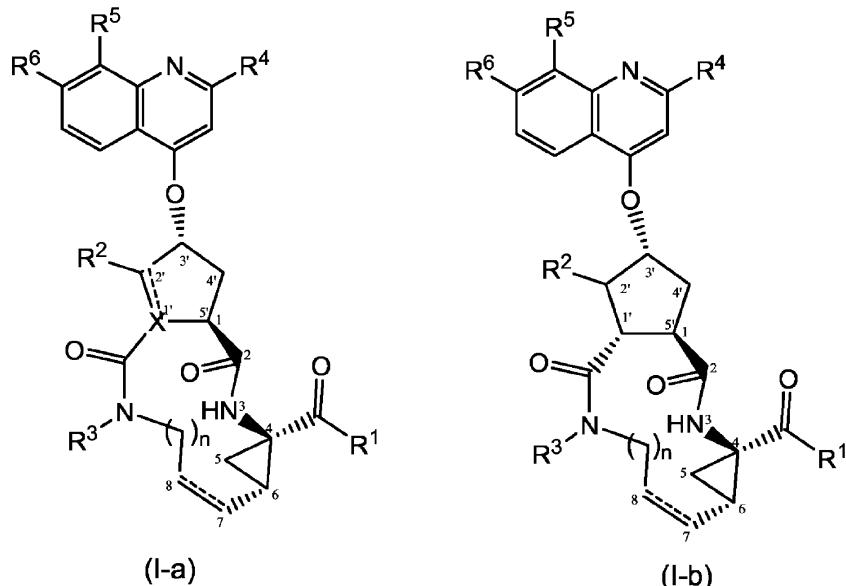
で表される化合物に関する。式(I)で表される化合物の特定サブグループは、7位に位置する炭素の配置がカルボニルに対してsynでありそして4位に位置する炭素の所の配置がRであるサブグループである。

【0073】

前記式(I)で表される化合物は、その上、プロリン残基(XがNの時)またはシクロペニチルもしくはシクロペンテニル残基(XがCHまたはCの時)も含有し得る。1(または5')位の所の置換基および3'位の所の置換基の配置がトランスである式(I)で表される化合物が好適である。特に、1位がL-プロリンに相当する配置を有しかつ3'位の所の置換基の配置が1位に関してトランスである式(I)で表される化合物に興味が持たれる。前記式(I)で表される化合物は、好適には、以下の式(I-a)および(I-b)で表される構造で示す如き立体化学を有する:

【0074】

【化6】



【0075】

本発明の1つの態様は、下記の条件の中の1つ以上が当てはまる式(I)または式(I-a)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかに関する:

- (a) R<sup>2</sup>が水素である;
- (b) Xが窒素である;
- (c) 炭素原子7と8の間に二重結合が存在する。

【0076】

本発明の1つの態様は、下記の条件の中の1つ以上が当てはまる式(I)または式(I-a)、(I-b)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかに関する:

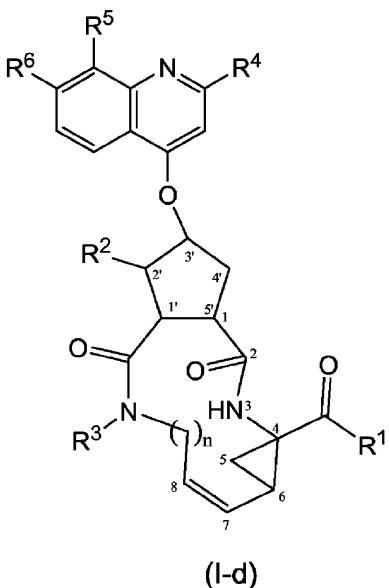
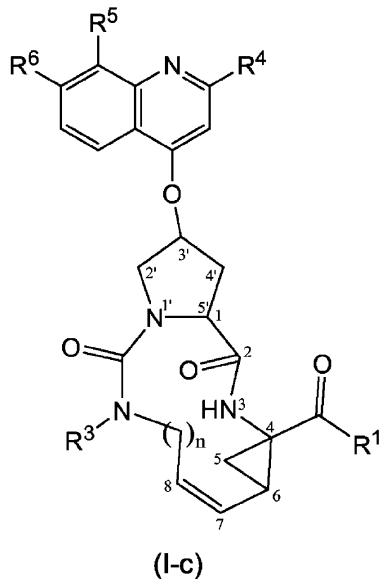
- (a) R<sup>2</sup>が水素である;
- (b) XがCHである;
- (c) 炭素原子7と8の間に二重結合が存在する。

【0077】

式(I)で表される特別なサブグループの化合物は、下記の構造式:

【0078】

## 【化7】



10

## 【0079】

で表される化合物である。

## 【0080】

20

式(I-c)および(I-d)で表される化合物の中で特にそれぞれ式(I-a)および(I-b)で表される化合物の立体化学配置を有する化合物に興味が持たれる。

## 【0081】

式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の炭素原子7と8の間の二重結合の配置はシスまたはトランス配置であり得る。好適には、式(I-c)および(I-d)で示すように、炭素原子7と8の間の二重結合の配置はシスである。

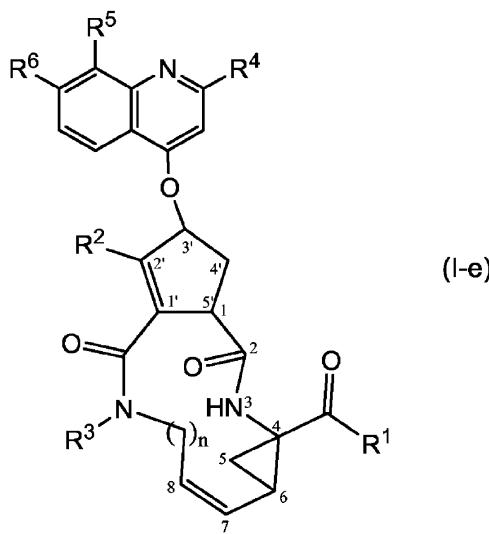
## 【0082】

以下の式(I-e)で示すように、式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の炭素原子1' と 2' の間に二重結合が存在し得る。

30

## 【0083】

## 【化8】



40

## 【0084】

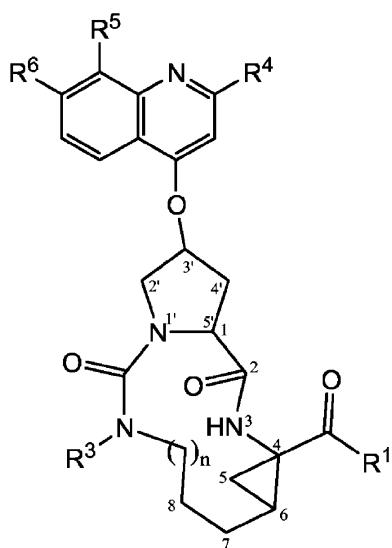
式(I)で表される更に別の特別なサブグループの化合物は、下記の構造式で表される

50

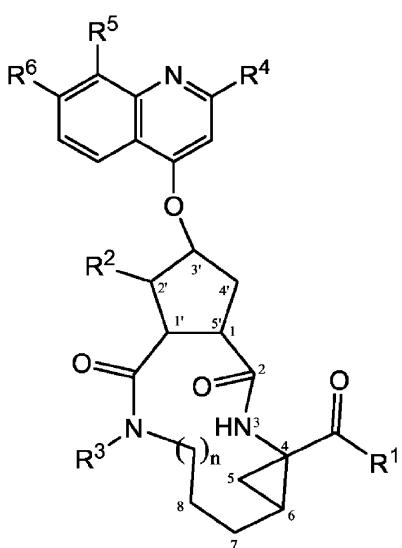
化合物である：

【0085】

【化9】

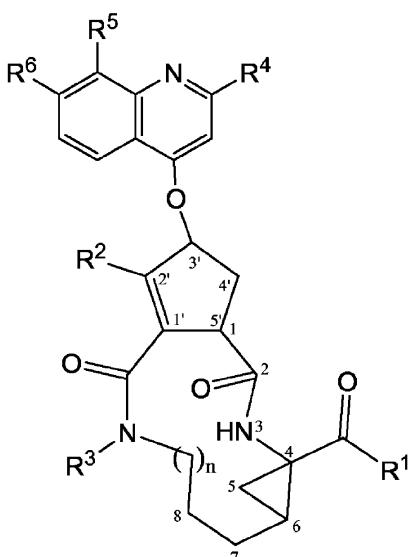


(I-f)



(I-g)

10



(I-h)

20

30

【0086】

式(I-f)、(I-g)または(I-h)で表される化合物の中で特に式(I-a)および(I-b)で表される化合物の立体化学配置を有する化合物に興味が持たれる。

【0087】

40

(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)および(I-h)において、適宜、X、n、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は、本明細書に示す式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの定義で示した如くである。

【0088】

この上で定義した式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)または(I-h)で表されるサブグループばかりでなく本明細書に定義する他のいずれかのサブグループの化合物にまた前記化合物のN-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学異性体形態物のいずれも包含させることを意味すると理解されるべきである。

50

## 【0089】

式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の「n」を付けた括弧に入っている部分-CH<sub>2</sub>-は、nが2の場合、エタンジイルに相当する。式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の「n」を付けた括弧に入っている部分-CH<sub>2</sub>-は、nが3の場合、プロパンジイルに相当する。式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の「n」を付けた括弧に入っている部分-CH<sub>2</sub>-は、nが4の場合、ブタンジイルに相当する。式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の「n」を付けた括弧に入っている部分-CH<sub>2</sub>-は、nが5の場合、ペンタンジイルに相当する。式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの中の「n」を付けた括弧に入っている部分-CH<sub>2</sub>-は、nが6の場合、ヘキサンジイルに相当する。式(I)で表される特別なサブグループの化合物は、nが4または5である化合物である。10

## 【0090】

本発明の態様は、

(a) R<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup> [ここで、R<sup>7</sup>は特にC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、例えばメチル、エチルまたはt-ブチル(または第三ブチル)、より好適にはR<sup>7</sup>は水素である]であるか、20

(b) R<sup>1</sup>が-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>8</sup>は特にC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルまたはアリールであり、例えばR<sup>8</sup>はメチル、シクロプロピルまたはフェニルである]であるか、或は

(c) R<sup>1</sup>が-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>8</sup>は特にC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルで置換されているC<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルであり、好適にはR<sup>8</sup>はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル(これらはいずれもC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、即ちメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチルまたはイソブチルで置換されている)である、30

式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

## 【0091】

本発明のさらなる態様は、R<sup>1</sup>が-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>8</sup>は特にC<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル、即ちメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルで置換されているシクロプロピルである]である式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。30

## 【0092】

本発明のさらなる態様は、R<sup>1</sup>が-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> [ここで、R<sup>8</sup>は特に1-メチルシクロプロピルである]である式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

## 【0093】

本発明のさらなる態様は、

(a) R<sup>2</sup>が水素であるか；40

(b) R<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、好適にはメチルである、

式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

## 【0094】

本発明の態様は、

(a) XがN、C(Xが二重結合で結合している)またはCH(Xが単結合で結合している)でありそしてR<sup>2</sup>が水素であるか；

(b) XがC(Xが二重結合で結合している)でありそしてR<sup>2</sup>がC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキル、好適にはメチルである、50

式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

## 【0095】

本発明のさらなる態様は、

- (a)  $R^3$  が水素であるか；
- (b)  $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルキルであるか；
- (c)  $R^3$  が  $C_{1-6}$  アルコキシ  $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルである

、式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

## 【0096】

本発明の好適な態様は、 $R^3$  が水素または  $C_{1-6}$  アルキル、より好適には水素またはメチルである式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。10

## 【0097】

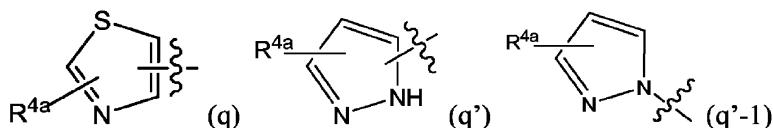
本発明の態様は、 $R^4$  が各々独立して場合により式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの定義で記述した Het またはアリールの置換基のいずれかで置換されていてもよいアリールまたは Het であるか、或は具体的には、前記アリールまたは Het が各々独立して場合により  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、アミノ、モノ-もしくはジ-  $C_{1-6}$  アルキル-アミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、4-  $C_{1-6}$  アルキルピペラジニルで置換されていてもよく、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基が場合により 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよい式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。20

## 【0098】

本発明の態様は、 $R^4$  が基

## 【0099】

## 【化10】



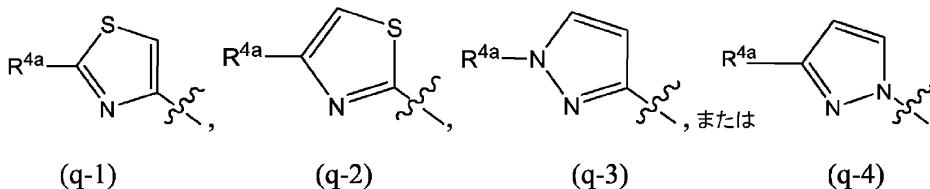
30

## 【0100】

であるか、特に  $R^4$  が

## 【0101】

## 【化11】



40

## 【0102】

[ここで、可能ならば窒素が  $R^{4a}$  置換基または分子の残りとの連結部を持っていてもよく、 $R^{4a}$  置換基のいずれの中の  $R^{4a}$  も各々式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかの定義の中で示した如き Het 上の可能な置換基として挙げた置換基から選択可能であり、

より具体的には、 $R^{4a}$  は、水素、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、またはモノ-もしくはジ-  $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、4-  $C_{1-6}$  アルキルピペラジニルであってもよく、ここで、前記モルホリニルおよびピペリジニル基は場合により 1 または 2 個の  $C_{1-6}$  アルキル基で置換されていてもよく、50

より具体的には、各  $R^4$  は、各々独立して、水素、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、またはモノ-もしくはジ- $C_{1-6}$  アルキルアミノであり、そして

$R^4$  が窒素原子上の置換基の場合、それは好適には炭素含有置換基であり、この置換基は炭素原子または炭素原子の中の1つを通して窒素と連結しており、そしてこの場合には、好適には、 $R^4$  は  $C_{1-6}$  アルキルである】

から成る群から選択される式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

#### 【0103】

本発明の態様は、 $R^4$  がフェニルまたはピリジル(特に4-ピリジル)【これは各々式(I)で表される化合物またはこのサブグループのいずれかの定義の中でアリールに関する挙げた置換基から選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい】である式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。特に、前記フェニルまたはピリジルはハロ、 $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{1-6}$  アルコキシから選択される1-3(または1-2、または1個)の置換基で置換されている。

10

#### 【0104】

本発明の態様は、 $R^5$  がハロまたは $C_{1-6}$  アルキル、好適にはメチル、エチル、イソプロピル、 $t$ -ブチル、フルオロ、クロロまたはブロモ(ポリハロ $C_{1-6}$  アルキルを包含)である式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

20

#### 【0105】

本発明の態様は、 $R^6$  が $C_{1-6}$  アルコキシまたはジ $C_{1-6}$  アルキルアミノ、好適には $R^6$  がメトキシまたはジメチルアミノ、より好適には $R^6$  がメトキシである式(I)で表される化合物または式(I)で表される化合物のサブグループのいずれかである。

#### 【0106】

前記式(I)で表される化合物を3構成ブロックP1、P2、P3で構成させる。構成ブロックP1に更にP1'尾も含有させる。以下に示す化合物(I-c)の中の星印を付けたカルボニル基は、構成ブロックP2または構成ブロックP3のいずれかの一部であってもよい。化学的性質が理由で、XがCである式(I)で表される化合物の構成ブロックP2にカルボニル基を組み込んで、それを1'位に結合させる。

30

#### 【0107】

構成ブロックP1とP2、P2とP3およびP1とP1'(R<sup>1</sup>が-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-O-R<sup>7</sup>の時)の連結はアミド結合の形成を伴う。ブロックP1とP3の連結は二重結合の形成を伴う。化合物(I-i)または(I-j)を生じさせるための構成ブロックP1、P2およびP3の連結は所定の如何なる順で実施してもよい。これらの段階の1つは環化を伴い、それによって大員環が生じる。

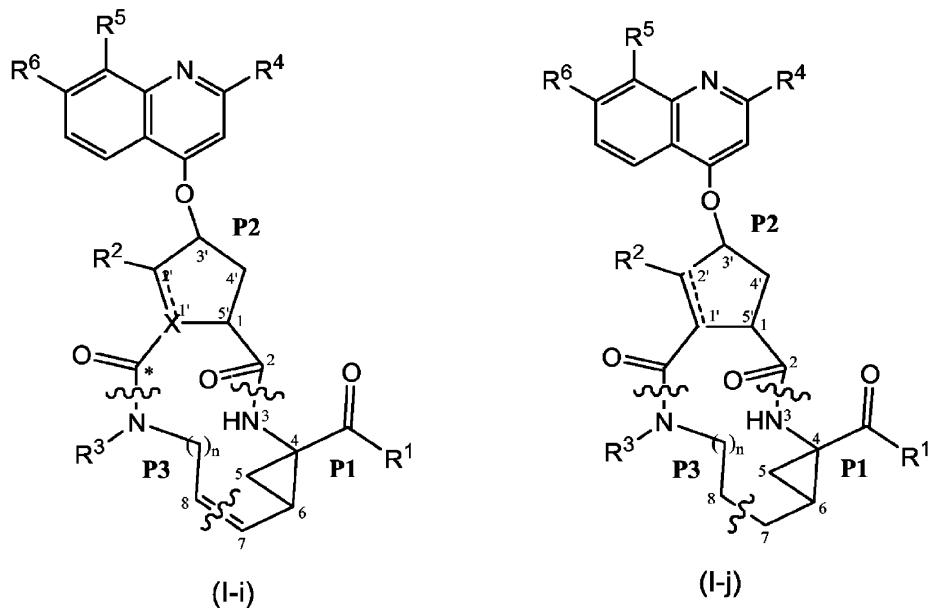
#### 【0108】

本明細書の以下に示す化合物は、炭素原子C7とC8が二重結合で連結している式(I)で表される化合物である化合物(I-i)、および炭素原子C7とC8が単結合で連結している式(I)で表される化合物である化合物(I-j)である。前記式(I-j)で表される化合物の調製は、相当する式(I-I)で表される化合物を用い、大員環の中の二重結合に還元を受けさせることで実施可能である。

40

#### 【0109】

## 【化12】



## 【0110】

式(I-c)で表される化合物の中のブロックP2とP3の間のアミド結合形成は尿素フラグメントの異なる2位置で達成可能であることを注目すべきである。1番目のアミド結合は、ピロリジン環の窒素と隣接して位置するカルボニル(星印を付けた)を伴う。代替の2番目のアミド結合形成は、星印を付けたカルボニルと-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>基の反応を伴う。構成ブロックP2とP3の間の両方のアミド結合形成は実施可能である。

## 【0111】

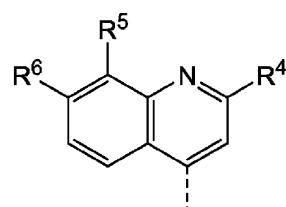
本明細書の以下に記述する合成手順は、ラセミ体、立体化学的に高純度の中間体または最終生成物または立体異性体混合物のいずれにも同様に適用可能であることを意味する。立体異性体形態を生じさせるラセミ混合物および立体化学混合物の分離は合成手順のいずれかの段階で実施可能である。1つの態様における中間体および最終生成物は、この上に式(I-a)および(I-b)で表される化合物に関して示した立体化学を有する。

## 【0112】

式(I)で表される化合物または中間体の構造的表示を簡潔にする目的で、基

## 【0113】

## 【化13】



## 【0114】

をR<sup>9</sup>で表し、そして破線は、R<sup>9</sup>で表される前記基と分子の残りをつなげている結合を表す。

## 【0115】

1つの態様では、最初にアミド結合を生じさせた後にP3とP1の間に二重結合連結を生じさせることに伴わせて環化を起こさせて大員環を生じさせることで化合物(I-i)を調製する。

## 【0116】

好適な態様では、C<sub>7</sub>とC<sub>8</sub>の間の結合が二重結合である化合物(I) [これはこの上で定義した如き式(I-i)で表される化合物である]の調製は、下記の反応スキーム:

## 【0117】

10

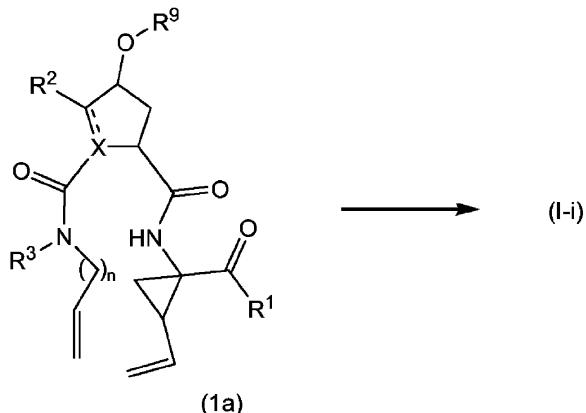
20

30

40

50

## 【化14】



## 【0118】

に概略を示すようにして実施可能である。

## 【0119】

大員環の形成は、オレフィンメタセシス反応を適切な金属触媒、例えばMiller, S. J.、Blackwell, H. E.、Grubbs, R. H.、J. Am. Chem. Soc. 118、(1996)、9606-9614; Kingsbury, J. S.、Harrity, J. P. A.、Bonitatebus, P. J.、Hoveyda, A. H.、J. Am. Chem. Soc. 121、(1999)、791-799および Huang 他、J. Am. Chem. Soc. 121、(1999)、2674-2678 に報告されているRuが基になった触媒、例えばHoveyda-Grubbs触媒などの存在下で起こさせることで実施可能である。

## 【0120】

空気に安定なルテニウム触媒、例えばビス(トリシクロヘキシルホスフィン)-3-フェニル-1H-インデン-1-イリデンルテニウムクロライド[Neolyst M1(商標)]またはビス(トリシクロヘキシルホスフィン)-[(フェニルチオ)メチレン]ルテニウム(IV)ジクロライドなどを用いることができる。使用可能な他の触媒は、Grubbsの第一世代および第二世代触媒、即ちそれぞれベンジリデン-ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウムおよび(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)-(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウムである。特に、Hoveyda-Grubbsの第一世代および第二世代触媒[これらはそれぞれジクロロ(ο-イソプロポキシフェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)-ルテニウム(II)および1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ-(ο-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウムである]に興味が持たれる。また、遷移金属以外の金属、例えばMoなどを含有する他の触媒も前記反応で使用可能である。

## 【0121】

前記メタセシス反応は適切な溶媒、例えばエーテル、例えばTHF、ジオキサンなど、ハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタン、CHCl<sub>3</sub>、1,2-ジクロロエタンなど、炭化水素、例えばトルエンなど中で実施可能である。好適な態様では、前記メタセシス反応をトルエン中で実施する。これらの反応を窒素雰囲気下高温で実施する。

## 【0122】

大員環の中のC7とC8の間の結合が単結合である式(I)で表される化合物、即ち式(I-j)で表される化合物の調製は、式(I-i)で表される化合物を用いて、式(I-i)で表される化合物の中のC7-C8二重結合に還元を受けさせることで実施可能である。この反応は水素を用いた接触水添を貴金属触媒、例えばPt、Pd、Rh、Ruまたはラネーニッケルなどの存在下で行うことで実施可能である。アルミナに担持されているRhに興味が持たれる。この水添反応を好適には溶媒、例えばアルコール、例えばメタノール、エタノールなど、エーテル、例えばTHFなど、またはこれらの混合物中で実施

20

30

40

50

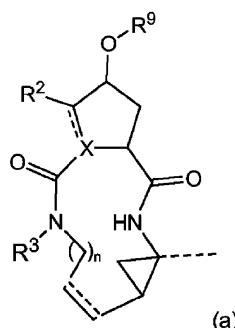
する。また、前記溶媒もしくは溶媒混合物に水を添加することも可能である。

【0123】

R<sup>1</sup>基とP1構成ブロックをつなげる時期は合成の如何なる段階であってもよい、即ち本明細書の上に記述する如き環化の前または後、または環化そして還元の前または後であってもよい。R<sup>1</sup>が-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>を表す式(I)で表される化合物[この化合物を式(I-k-1)で表す]の調製は、R<sup>1</sup>基とP1の間にアミド結合を生じさせて両方の部分を連結させることで実施可能である。R<sup>1</sup>が-OR<sup>7</sup>を表す式(I)で表される化合物[即ち化合物(I-k-2)]の調製も同様にR<sup>1</sup>基とP1をエステル結合の形成で連結させることで実施可能である。1つの態様では、-OR<sup>5</sup>基の導入を、以下の反応スキーム[ここで、Gは基:]

【0124】

【化15】

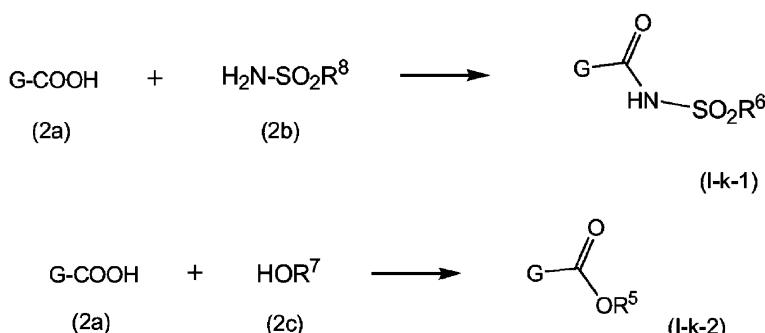


【0125】

を表す]に概略を示すように、化合物(I)を合成する最終段階で実施する:

【0126】

【化16】



【0127】

中間体(2a)とアミン(2b)の連成をアミド形成反応、例えば本明細書の以下に記述するアミド結合形成手順のいずれかを用いて実施してもよい。詳細には、(2a)に連成剤、例えばN,N'-カルボニル-ジイミダゾール(CDI)、EEDQ、IIDAQ、EDCIまたはヘキサフルオロ磷酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノホスホニウム[PyBOP(商標)として商業的に入手可能]などを用いた処理を溶媒、例えばエーテル、例えばTHFなど、またはハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンなど中で受けさせた後、それを所望のスルホニアミドと反応、好適には(2a)と前記連成剤を反応させた後に反応させてもよい。(2a)と(2b)の反応を好適には塩基、例えばトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなど、または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデコ-7-エン(DBU)などの存在下で実施する。また、中間体(2a)を活性形態、例えば一般式G-CO-Z[式中、Zはハロまたは活性エステルの残基を表し、例えばZはアリールオキシ基、例えばフェノキシ、p-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、トリクロロフェノキシ、ペンタクロロフェノキシなどであるか、或はZは混合無水物の残基であってもよい]で表される活性形態に変化させてもよい。1つの態

10

20

30

40

50

様における G - C O - Z は酸クロライド ( G - C O - C l ) または混合酸無水物 ( G - C O - O - C O - R または G - C O - O - C O - O R 、後者の中の R は例えば C <sub>1</sub> - <sub>4</sub> アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、i - プロピル、ブチル、t - ブチル、i - ブチルまたはベンジルなどである ) である。活性形態の G - C O - Z をスルホンアミド ( 2 b ) と反応させる。

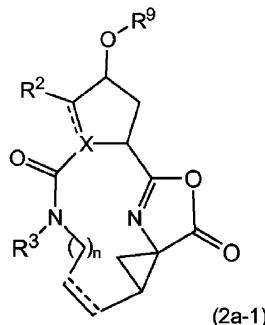
## 【 0 1 2 8 】

この上に示した反応に記述した如き ( 2 a ) 中のカルボン酸を活性化させると内部環化反応がもたらされることで、式

## 【 0 1 2 9 】

## 【 化 1 7 】

10



## 【 0 1 3 0 】

20

[ 式中、 X 、 R <sup>2</sup> 、 R <sup>3</sup> 、 R <sup>9</sup> 、 n は、この上に示した通りであり、そして立体中心は、この上、例えば ( I - a ) または ( I - b ) に示した如き立体化学配置を持ち得る ] で表されるアザラクトン中間体が生じ得る。中間体 ( 2 a - 1 ) を反応混合物から通常方法を用いて単離してもよく、その後、その単離した中間体 ( 2 a - 1 ) を ( 2 b ) と反応させるか、或は ( 2 a - 1 ) の単離を行うことなく ( 2 a - 1 ) を含有する反応混合物を更に ( 2 b ) と反応させることも可能である。連成剤との反応を水に混和しない溶媒中で実施する 1 つの態様では、 ( 2 a - 1 ) を含有する反応混合物を水または若干塩基性の水で洗浄することで、水に溶解するあらゆる副生成物を除去してもよい。そのようにして得た洗浄した溶液を次に追加的精製段階無しに ( 2 b ) と反応させててもよい。他方、中間体 ( 2 a - 1 ) を単離すると、その単離した生成物 ( 場合により更に精製した後 ) を ( 2 b ) と反応させると生じる副生成物の量が少なくかつ反応処理がより容易であると言った特定の利点が得られる可能性がある。

30

## 【 0 1 3 1 】

30

中間体 ( 2 a ) とアルコール ( 2 c ) の連成をエステル形成反応で起こさせてもよい。例えば、 ( 2 a ) と ( 2 c ) を一緒にして水を物理的、例えば共沸で水を除去するか或は化学的に脱水剤を用いて除去しながら反応させる。また、中間体 ( 2 a ) を活性形態 G - C O - Z 、例えばこの上に記述した活性形態などに変化させた後、アルコール ( 2 c ) と反応させることも可能である。そのようなエステル形成反応を好適には塩基、例えばアルカリ金属の炭酸塩または水素炭酸塩、例えばナトリウムまたはカリウムの水素炭酸塩など、または第三級アミン、例えばアミド形成反応に関して本明細書に記述したアミン、特にトリアルキルアミン、例えばトリエチルアミンなどの存在下で実施する。このエステル形成反応で使用可能な溶媒には、エーテル、例えば T H F など、ハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタン、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> など、炭化水素、例えばトルエンなど、非プロトン性極性溶媒、例えば D M F 、 D M S O 、 D M A などの溶媒が含まれる。

40

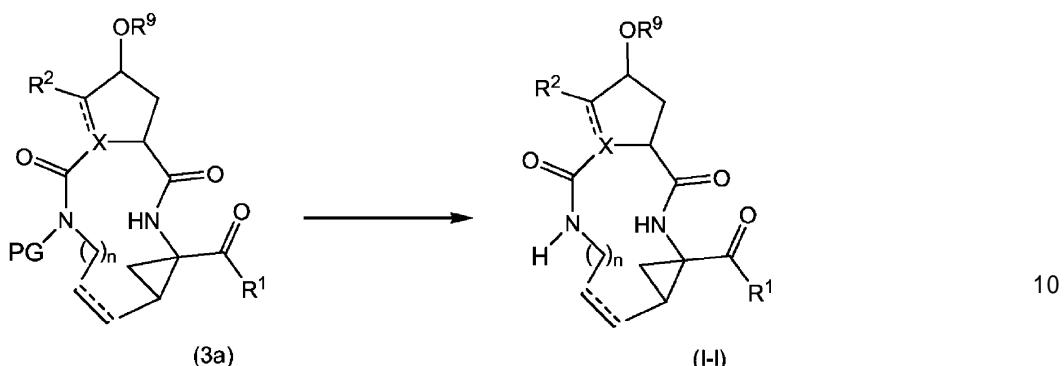
## 【 0 1 3 2 】

また、 R <sup>3</sup> が水素である式 ( I ) で表される化合物 [ この化合物を ( I - 1 ) で表す ] の調製を相当する窒素保護中間体 ( 3 a ) を用いて以下の反応スキームに示すようにして保護基 P G を除去することで実施することも可能である。そのような保護基 P G は、特に、本明細書の以下に挙げる窒素保護基の中のいずれであってもよく、それを本明細書の以下にまた記述する手順を用いて除去してもよい。

50

【 0 1 3 3 】

【化 1 8】



【 0 1 3 4 】

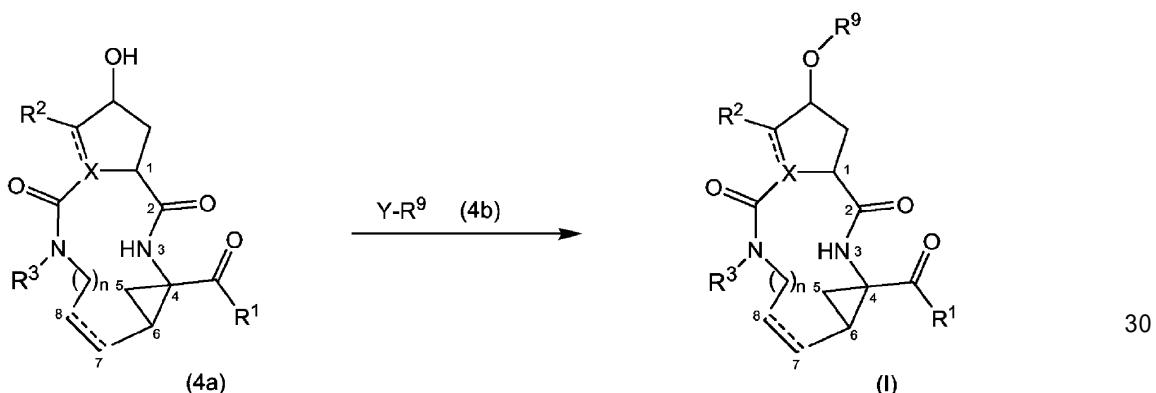
この上に示した反応の出発材料(3a)の調製は、式(I)で表される化合物の調製で示した手順に従って実施可能であるが、基R<sup>3</sup>がPGである中間体を用いる。

【 0 1 3 5 】

式 ( I ) で表される化合物の調製を、また、以下の反応スキームに概略を示すようにして中間体 ( 4 a ) と中間体 ( 4 b ) を反応させることで実施することも可能であり、ここで、いろいろな基はこの上に示した意味を有する：

【 0 1 3 6 】

【化 1 9】



【 0 1 3 7 】

(4b) 中のYは、ヒドロキシまたは脱離基L G、例えばハライド、例えばプロマイドまたはクロライドなど、またはアリールスルホニル基、例えばメシレート、トリフレートまたはトシレートなどを表す。

〔 0 1 3 8 〕

1つの態様における(4a)と(4b)の反応はO-アリール化反応であり、そしてYは脱離基を表す。この反応はE. M. Smith他(J. Med. Chem. (1988)、31、875-885)が記述した手順に従って実施可能である。詳細には、この反応を塩基、好適には強塩基の存在下で反応に不活性な溶媒、例えばアミド結合形成で述べた溶媒の中の1つの中で実施する。

【 0 1 3 9 】

特別な態様では、出発材料(4a)と(4b)を水素をヒドロキシ基から脱離させるに充分な強度の塩基、例えばアルカリ金属の水素化物、例えばLiHまたは水素化ナトリウムなど、またはアルカリ金属のアルコキサイド、例えばナトリウムもしくはカリウムのメトキサイドもしくはエトキサイド、カリウムのt-ブトキサイドなどのアルカリの存在下で反応に不活性な溶媒、例えば非プロトン性二極性溶媒、例えばDMA、DMFなど中で反応させる。その結果として生じたアルコラートをアリール化剤(4b)と反応させるが、ここで、Yはこの上に記述した如き適切な脱離基である。この種類のO-アリール化反

応を用いて(4a)から(I)を生じさせる変換では、ヒドロキシ基を持つ炭素の所の立体化学配置は変化しない。

【0140】

別法として、(4a)と(4b)の反応をまた光延反応(Mitsunobu, 1981, *Synthesis*, 1月, 1-28; Rano他, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 22, 3379-3792; Krchnak他, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter他, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 27, 4705-4706)を用いて実施することも可能である。この反応は、中間体(4a)にYがヒドロキシルである(4b)を用いた処理をトリフェニルホスフィンおよび活性化剤、例えばアゾカルボン酸ジアルキル、例えばアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)などの存在下で受けさせることを含んで成る。その光延反応によって、ヒドロキシ基を持つ炭素の所の立体化学配置が変化する。

【0141】

別法として、式(I)で表される化合物の調製する目的で、最初に構成ブロックP2とP1の間にアミド結合を生じさせた後、P3構成ブロックとP1-P2の中のP1部分の連成を起こさせそして次にP3とP2-P1-P3の中のP2部分の間にカルバメートもしくはエステル結合を生じさせることに伴わせて閉環を起こさせる。

【0142】

更に別の代替合成方法は、構成ブロックP2とP3の間にアミド結合を生じさせた後に構成ブロックP1とP3-P2の中のP3部分の連成を起こさせそしてP1とP1-P3-P2の中のP2の間に最後のアミド結合を形成させることに伴わせて閉環を起こさせる方法である。

【0143】

構成ブロックP1とP3を連結させることでP1-P3配列を生じさせることができる。必要ならば、P1とP3をつなげている二重結合に還元を受けさせてもよい。そのようにして生じさせたP1-P3配列(還元を受けているか或は受けていない)を構成ブロックP2と連成させてもよく、そしてそのようにして生じた配列P1-P3-P2を次にアミド結合形成を伴わせて環化させてもよい。

【0144】

この上に示した方策のいずれにおいても、構成ブロックP1とP3を二重結合形成、例えば本明細書の以下に記述するオレフィンメタセシス反応またはWittig型の反応などで連結させてもよい。必要ならば、そのようにして生じさせた二重結合に還元をこの上に(I-i)から(I-j)を生じさせる変換で記述したようにして受けさせてもよい。また、その二重結合に還元を後の段階、即ち3番目の構成ブロックを付加させた後か、或は大員環を生じさせた後に受けさせることも可能である。構成ブロックP2とP1をアミド結合形成で連結させそしてP3とP2をカルバメートもしくはエステル形成で連結させる。

【0145】

尾P1'をP1構成ブロックと結合させる時期は式(I)で表される化合物を合成する如何なる段階の時であってもよく、例えば構成ブロックP2とP1を連成させる前または後、P3構成ブロックをP1と連成させる前または後、または閉環を起こさせる前または後であってもよい。

【0146】

個々の構成ブロックを最初に生じさせた後に一緒に連結させるか、或は別法として、構成ブロックの前駆体を一緒に連成させた後にそれに修飾を後の段階で受けさせることで所望の分子組成物を生じさせることも可能である。

【0147】

副反応が起こらないように、前記構成ブロックの各々の中の官能性を保護しておくことも可能である。

10

20

30

40

50

## 【0148】

アミド結合の形成は標準的手順、例えばペプチド合成でアミノ酸を連成させる時に用いられる手順などを用いて実施可能である。後者は、一方の反応体が有するカルボキシル基ともう一方の反応体が有するアミノ基の脱水的連成を起こさせて連結用アミド結合を生じさせることを伴う。そのようなアミド結合形成は、前記出発材料の反応を連成剤の存在下で起こさせるか或はカルボキシル官能性を活性形態、例えば活性エステル、混合無水物またはカルボン酸クロライドもしくはプロマイドなどに変化させることを通して実施可能である。そのような連成反応およびこの反応で用いる反応体の一般的説明をペプチド化学に関する一般的教科書、例えばM. Bodanszky、「Peptide Chemistry」、第二改定版、Springer-Verlag、Berlin、ドイツ(1993)などに見ることができる。 10

## 【0149】

アミド結合形成を伴う連成反応の例には、アジド方法、混合炭酸・カルボン酸無水物(クロロ蟻酸イソブチル)方法、カルボジイミド(ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミドまたは水溶性カルボジイミド、例えばN-エチル-N'-(3-ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド)方法、活性エステル方法(例えばp-ニトロフェニル、p-クロロフェニル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、ペンタフルオロフェニル、N-ヒドロキシこはく酸イミドなどのエステル)、Woodward反応体K方法、1,1-カルボニルジイミダゾール(CDIまたはN,N'-カルボニル-ジイミダゾール)方法、燐反応体または酸化還元方法が含まれる。そのような方法の中の数種は、適切な触媒の添加、例えばカルボジイミド方法では1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデコ-7-エン)または4-DMAPなどの添加によって向上し得る。さらなる連成剤はヘキサフルオロ磷酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウム(これ自身または1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは4-DMAPの存在下)、またはテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ-メチルウロニウムまたはヘキサフルオロ磷酸O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムである。そのような連成反応は溶液(液相)または固相のいずれかで実施可能である。 20

## 【0150】

好適なアミド結合形成では、N-エチルオキシカルボニル-2-エチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ)またはN-イソブチルオキシ-カルボニル-2-イソブチルオキシ-1,2-ジヒドロキノリン(IDQ)を用いてそれを実施する。古典的な無水物手順とは異なり、EDQおよびIDQは塩基も低反応温度も必要としない。その手順は、典型的に、等モル量のカルボキシル成分とアミン成分を有機溶媒(使用可能な溶媒は幅広く多様である)中で反応させることを伴う。次に、EDQまたはIDQを過剰量で添加した後、その混合物を室温で攪拌する。 30

## 【0151】

そのような連成反応を好適には不活性溶媒、例えばハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタン、クロロホルムなど、非プロトン性二極性溶媒、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、DMSO、HMPtなど、エーテル、例えばテトラヒドロフラン(THF)など中で実施する。 40

## 【0152】

そのような連成反応を、たいていは、適切な塩基、例えば第三級アミン、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、N-メチル-モルホリン、N-メチルピロリジン、4-DMAPまたは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデコ-7-エン(DBU)などの存在下で実施する。その反応温度は0から50の範囲であってもよくそして反応時間は15分から24時間の範囲であり得る。

## 【0153】

不必要的結合が生じないように、一緒に連結させる構成ブロックの中の官能基に保護を 50

受けさせておいてもよい。使用可能な適切な保護基は例えば Greene、「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley & Sons、New York (1999) および「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」、第3巻、Academic Press、New York (1987) などに示されている。

#### 【0154】

カルボキシル基に保護をエステルとして受けさせてもよく、それを解離させるとカルボン酸が生じ得る。使用可能な保護基には、1) アルキルエステル、例えばメチル、トリメチルシリルおよび *t*-ブチルなど、2) アリールアルキルエステル、例えばベンジルおよび置換ベンジルなど、または3) 穏やかな塩基もしくは穏やかな還元手段で開裂し得るエステル、例えばトリクロロエチルおよびフェナシルエステルなどが含まれる。

10

#### 【0155】

アミノ基に保護をいろいろなN-保護基、例えば下記を用いて受けさせることができる：

1) アシル基、例えばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよび *p*-トルエンスルホニルなど、

2) 芳香カルバメート基、例えばベンジルオキシカルボニル (CbzまたはZ) および置換ベンジルオキシカルボニルおよび9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) など、

3) 脂肪カルバメート基、例えば *t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニルなど、

20

4) 環式アルキルカルバメート基、例えばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなど、

5) アルキル基、例えばトリフェニルメチル、ベンジルまたは置換ベンジル、例えば4-メトキシベンジルなど、

6) トリアルキルシリル、例えばトリメチルシリルまたは *t*-ブチルジメチルシリルなど、および

7) チオール含有基、例えばフェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなど。

興味の持たれる保護基はBocまたはFmocである。

#### 【0156】

30

そのようなアミノ保護基の開裂を好適には次の連成段階前に起こさせる。N-保護基の除去は本技術分野で公知の手順に従って実施可能である。Boc基を用いる場合に選択する方法は、トリフルオロ酢酸(そのままたはジクロロメタン中)、またはHCl(ジオキサン中もしくは酢酸エチル中)を用いる方法である。次に、その結果として生じたアンモニウム塩に中和を塩基性溶液、例えば緩衝剤水溶液または第三級アミンをジクロロメタンもしくはアセトニトリルもしくはジメチルホルムアミドに入れて用いて連成前またはインシトゥで受けさせる。Fmoc基を用いる場合に選択する反応体は、ピペリジンもしくは置換ピペリジン(ジメチルホルムアミド中)であるが、如何なる第二級アミンも使用可能である。そのような脱保護を0から室温の範囲、通常は約15-25または20-22の範囲の温度で実施する。

40

#### 【0157】

また、前記構成ブロックの連成反応を妨害する可能性のある他の官能基に保護を受けさせておくことも可能である。例えば、ヒドロキシル基に保護をベンジルもしくは置換ベンジルエーテル、例えば4-メトキシベンジルエーテルなど、ベンゾイルもしくは置換ベンゾイルエステル、例えば4-ニトロベンゾイルエステルなどとしてか、或はトリアルキルシリル基(例えばトリメチルシリルまたは *t*-ブチルジメチルシリル)を用いて受けさせておいてもよい。

#### 【0158】

さらなるアミノ基に選択的に脱離し得る保護基による保護を受けさせておくことも可能である。例えば、Bocを-アミノ保護基として用いる場合には下記の側鎖保護基が適

50

切である：p - トルエンスルホニル（トシリ）部分を用いてさらなるアミノ基に保護を受けさせてもよく、ベンジル（Bn）エステルを用いてヒドロキシ基に保護を受けさせてもよく、そしてベンジル基を用いてさらなるカルボキシル基に保護を受けさせてもよい。または、Fmocを - アミノ保護の目的で選択する場合には、通常はt - プチルが基になった保護基が受け入れられる。例えば、さらなるアミノ基の保護でBocを用いてもよく、ヒドロキシル基の保護でt - プチルエーテルを用いてもよく、そしてさらなるカルボキシル基の保護でt - プチルエステルを用いてもよい。

〔 0 1 5 9 〕

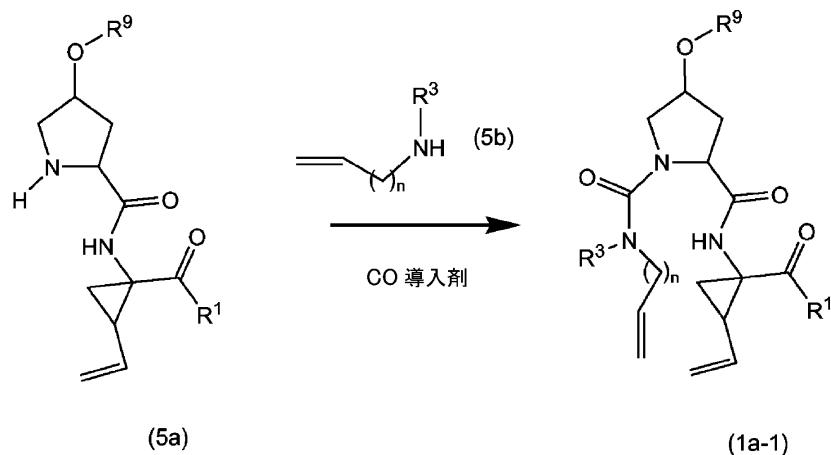
そのような保護基のいずれの除去も合成手順の如何なる段階で実施してもよいが、好適には、反応段階に関与しない官能性のいずれの保護基も大員環の構成が完了した後に除去する。そのような保護基の除去は、選択した保護基によって決まる如何なる様式でも実施可能であり、そのような様式は本分野の技術者に良く知られている。

[ 0 1 6 0 ]

$X$  が  $N$  である式 (1 a) で表される中間体 [この中間体を式 (1 a - 1) で表す] の調製は、以下の反応スキームに概略を示すように、中間体 (5 a) から出発して、それとアルケンアミン (5 b) をカルボニル導入剤の存在下で反応させることで実施可能である。

[ 0 1 6 1 ]

【化 2 0 】



【 0 1 6 2 】

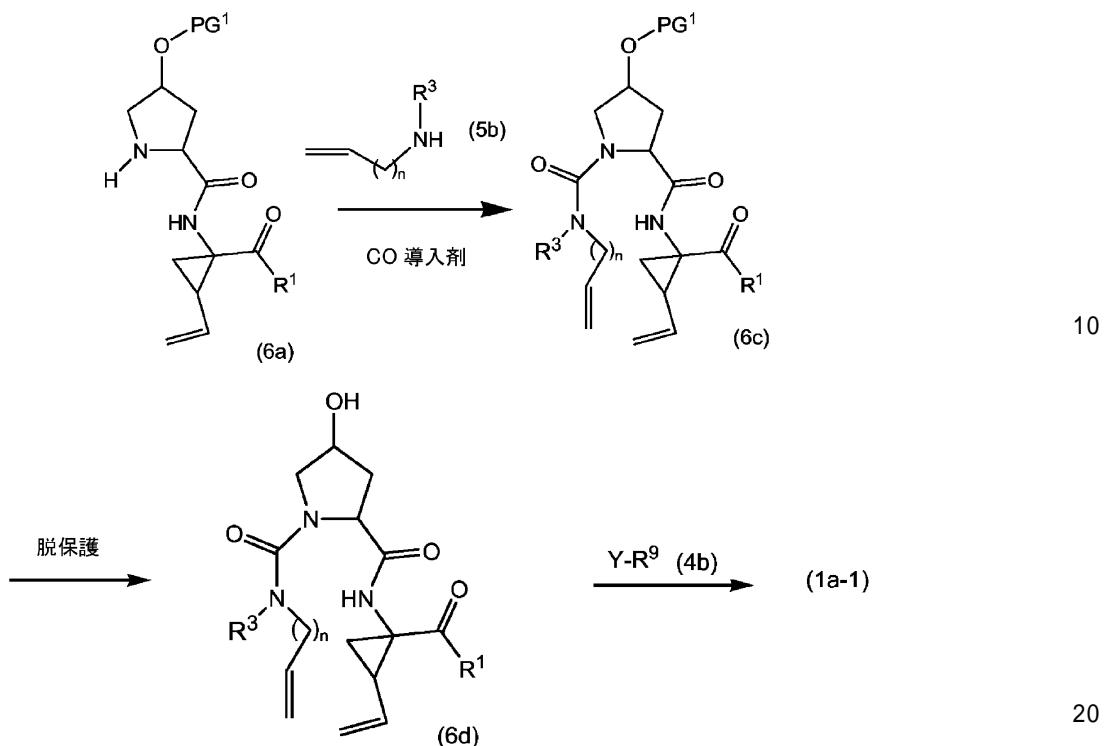
カルボニル (CO) 導入剤には、ホスゲンまたはホスゲン誘導体、例えばカルボニルジイミダゾール (CDI) などが含まれる。1つの態様では、(5a) と CO 導入剤を適切な塩基および溶媒 (これらはこの上に記述した如きアミド形成反応で用いた塩基および溶媒であってもよい) の存在下で反応させる。特別な態様における塩基は水素炭酸塩、例えば NaHCO<sub>3</sub> など、または第三級アミン、例えばトリエチルアミンなどであり、そして溶媒はエーテルまたはハロゲン置換炭化水素、例えば THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub> などである。その後、前記スキームに示すように、アミン (5b) を添加することで中間体 (1a-1) を得る。同様な反応条件を用いる代替経路は、最初に CO 導入剤とアルケンアミン (5b) を反応させた後にそのようにして生じさせた中間体を (5a) と反応させることを伴う。

【 0 1 6 3 】

別法として、中間体（1a-1）の調製を下記のようにして実施することも可能である

【 0 1 6 4 】

## 【化21】



## 【0165】

$\text{PG}^1$  は  $\text{O}$  - 保護基であり、これは本明細書に記述した基の中のいずれであってもよく、特にベンゾイルまたは置換ベンゾイル基、例えば 4 - ニトロベンゾイルなどである。後者の場合には、アルカリ金属の水酸化物 ( $\text{LiOH}$ 、 $\text{NaOH}$ 、 $\text{KOH}$ )、特に  $\text{PG}^1$  が 4 - ニトロベンゾイルの場合には  $\text{LiOH}$  との反応を水含有水性媒体および水溶性有機溶媒、例えばアルカノール (メタノール、エタノール) および  $\text{THF}$  など中で起こさせることで前記基を除去してもよい。

## 【0166】

中間体 (6a) と (5b) をこの上に記述したカルボニル導入剤と同様なカルボニル導入剤の存在下で反応させると、その反応によって中間体 (6c) が生じる。それらの脱保護を特にこの上に記述した反応条件を用いて起こさせる。その結果として生じたアルコール (6d) と中間体 (4b) をこの上に (4a) と (4b) の反応に関して記述したようにして反応させると、その反応の結果として中間体 (1a-1) がもたらされる。

## 【0167】

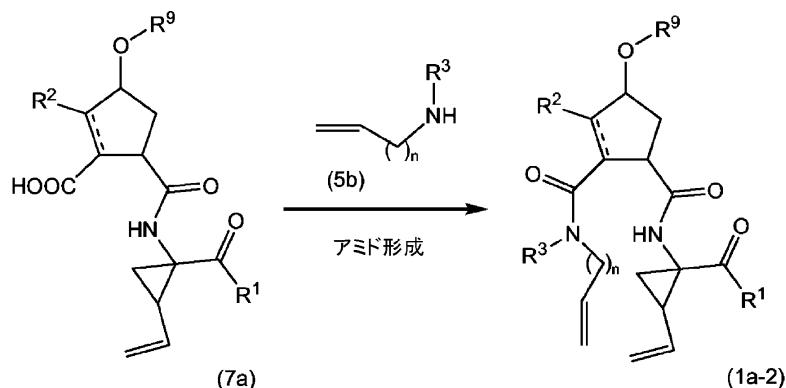
$\text{X}$  が  $\text{C}$  である式 (1a) で表される中間体 [この中間体を式 (1a-2) で表す] の調製は、中間体 (7a) から出発して、それとアミン (5b) の反応を以下の反応スキームに示すようにアミドを生じさせるに適した反応条件、例えばこの上に記述した条件などを用いて起こさせることによるアミド形成反応で実施可能である。

## 【0168】

30

40

## 【化22】



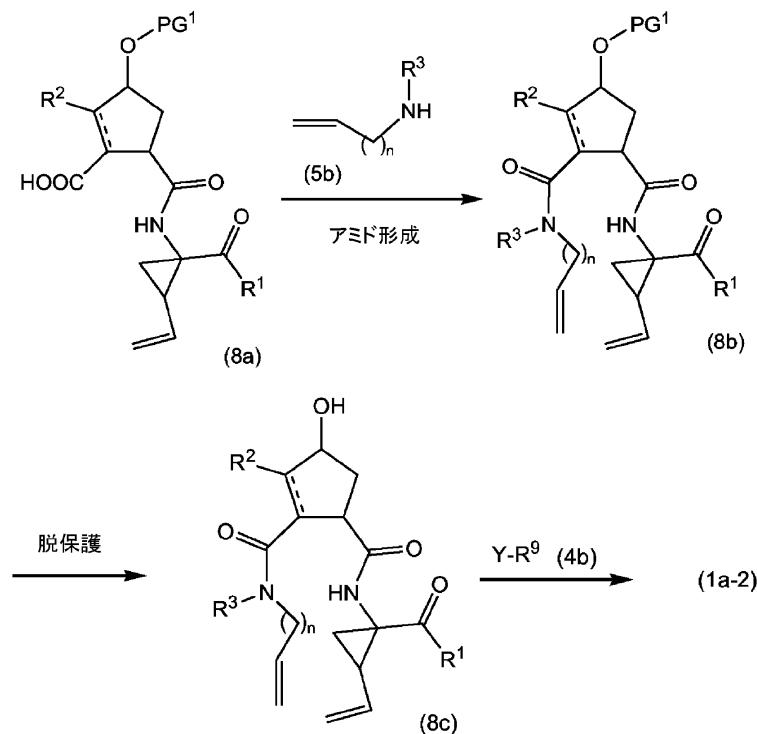
10

## 【0169】

別法として、中間体（1a-1）の調製を下記の如く実施することも可能である：

## 【0170】

## 【化23】



20

30

## 【0171】

P G<sup>1</sup> は、この上に記述した如きO-保護基である。この上に記述した反応条件と同じ反応条件を用いてもよい、即ちアミド形成をこの上に記述した如く実施し、P G<sup>1</sup> の除去を保護基の記述で示したように実施し、そしてR<sup>9</sup> の導入を（4a）と反応体（4b）の反応と同様に実施してもよい。

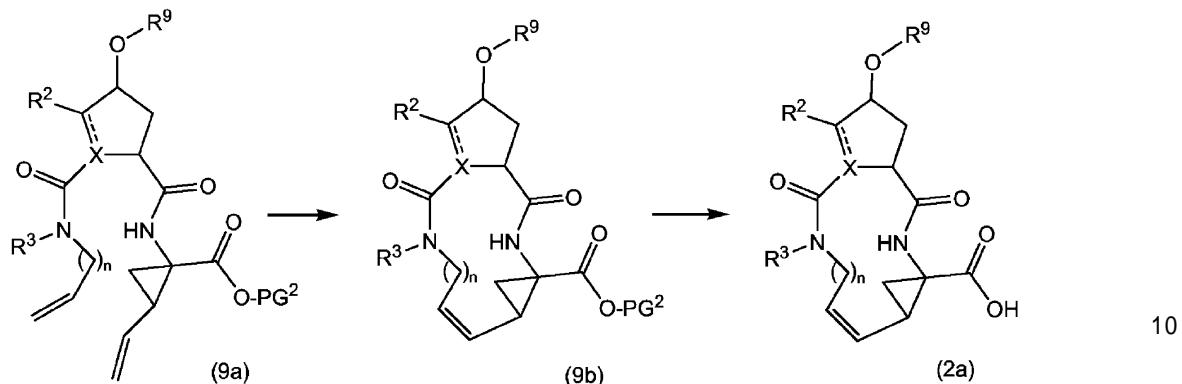
40

## 【0172】

式（2a）で表される中間体の調製は、以下に示すように、最初に開放アミド（9a）を環化させて大員環エステル（9b）を生じさせた後にそれを（2a）に変化させることで実施可能である：

## 【0173】

## 【化24】



## 【0174】

PG<sup>2</sup> はカルボキシル保護基、例えばこの上に記述したカルボキシル保護基の中の1つ、特にC<sub>1</sub>~4アルキルまたはベンジルエステル、例えばメチル、エチルまたはt-ブチルエステルなどである。(9a)と(9b)の反応はメタセシス反応であり、これをこの上に記述したようにして実施する。基PG<sup>2</sup>の除去もまたこの上に記述した手順に従って実施する。PG<sup>1</sup>がC<sub>1</sub>~4アルキルエステルの場合、その除去をアルカリによる加水分解、例えばNaOHまたは好適にはLiOHを水性溶媒、例えばC<sub>1</sub>~4アルカノール/水混合物に入れて用いることによる加水分解で実施する。ベンジル基は接触水添で除去可能である。

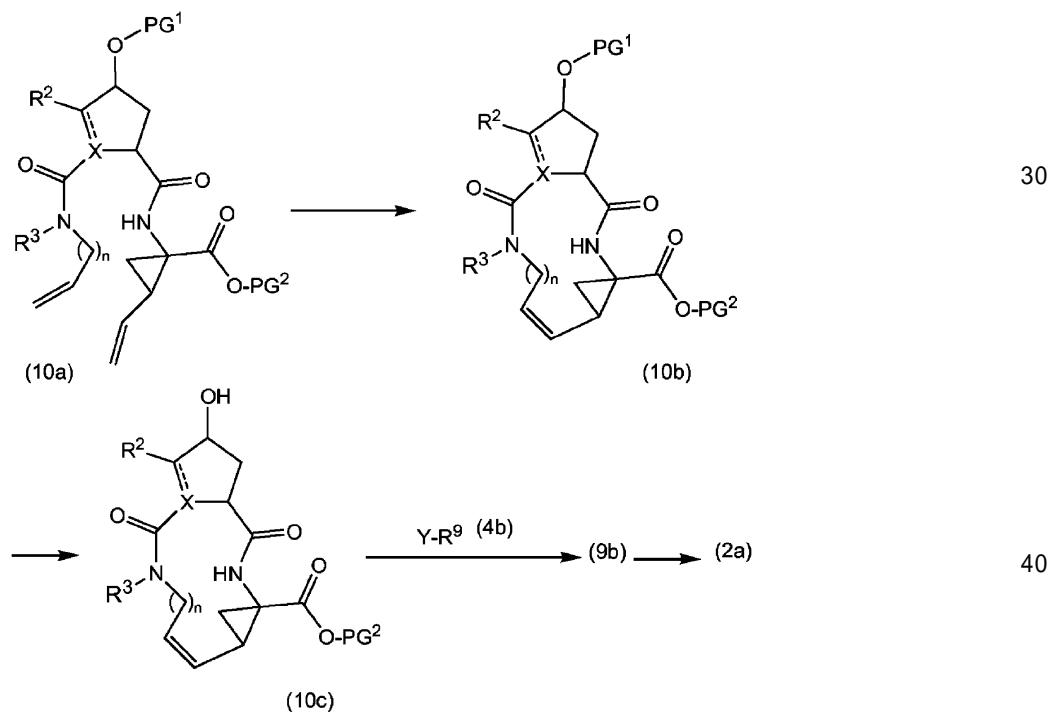
20

## 【0175】

代替合成として、中間体(2a)の調製は下記の如く実施可能である：

## 【0176】

## 【化25】



## 【0177】

PG<sup>1</sup>基の選択では、PG<sup>2</sup>に対して選択的に除去され得るように選択を実施する。PG<sup>2</sup>は、例えば、アルカリ金属水酸化物を用いた処理を水性媒体中で実施することで除去可能なメチルまたはエチルエステルであってもよく、その場合のPG<sup>1</sup>は例えばt-ブチルまたはベンジルである。PG<sup>2</sup>は弱酸性条件下で除去可能なt-ブチルエステルであってもよいか、或はPG<sup>1</sup>は強酸または接触水添で除去可能なベンジルエステルであっても

50

よく、後者の2つのケースにおけるPG<sup>1</sup>は、例えば安息香酸エステル、例えば4-ニトロ安息香酸エステルなどである。

【0178】

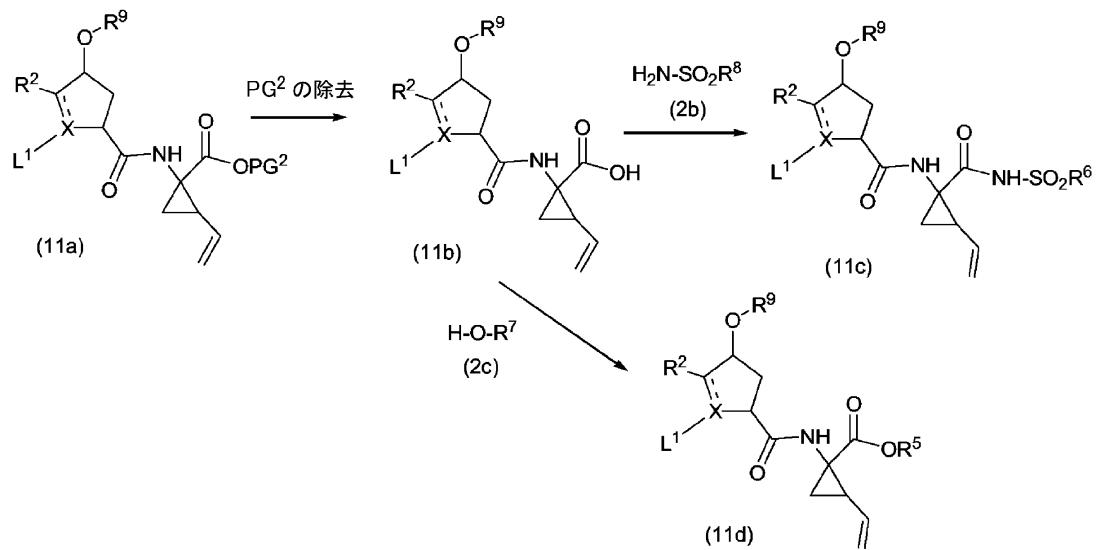
最初に、中間体(10a)を環化させて大員環式エステル(10b)を生じさせ、その後者に脱保護をPG<sup>1</sup>基の除去で受けさせることで(10c)を生じさせ、それを中間体(4b)と反応させた後、カルボキシル保護基PG<sup>2</sup>を除去する。前記環化、PG<sup>1</sup>およびPG<sup>2</sup>の脱保護そして(4b)との連成は、この上に記述した如くである。

【0179】

R<sup>1</sup>基を導入する時期は合成の如何なる段階であってもよく、この上に記述した如き最終段階としてか、或はより早く、大員環を生じさせる前であってもよい。以下のスキームでは、-NH-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>または-OR<sup>7</sup>(この上に示した如き)である基R<sup>1</sup>を導入する:

【0180】

【化26】

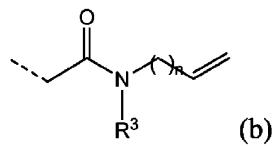


【0181】

この上に示したスキームにおけるPG<sup>2</sup>は、この上で定義した通りであり、そしてL<sup>1</sup>はPG<sup>3</sup>基

【0182】

【化27】



【0183】

[ここで、nおよびR<sup>3</sup>は、この上で定義した通りである]

であり、そしてXがNの場合、L<sup>1</sup>はまた窒素保護基(この上で定義した如きPG)であってもよく、そしてXがCの場合、L<sup>1</sup>はまた基-COO PG<sup>2a</sup>(ここで、基PG<sup>2a</sup>は、PG<sup>2</sup>と同様なカルボキシル保護基であるが、PG<sup>2a</sup>はPG<sup>2</sup>に対して選択的に開裂し得る)であってもよい。1つの態様におけるPG<sup>2a</sup>はt-ブチルでありそしてPG<sup>2</sup>はメチルまたはエチルである。

【0184】

L<sup>1</sup>が基(b)を表す中間体(11c)および(11d)は中間体(1a)に相当し、それらにさらなる処理をこの上に示したようにして受けさせてもよい。

【0185】

10

20

30

40

50

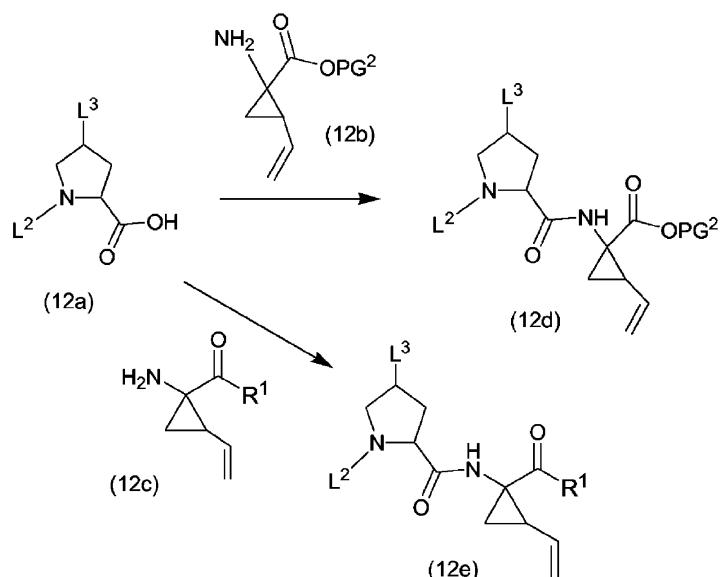
## P1 と P2 構成ブロックの連成

P 1 と P 2 構成ブロックの連結を前記手順に従うアミド形成反応を用いて実施する。P 1 構成ブロックにカルボキシル保護基 P G <sup>2</sup> を持たせておいてもよい〔(12b)に示したように〕か、或はそれを既に P 1' 基と連結させておいてもよい〔(12c)に示したように〕。L <sup>2</sup> は N - 保護基 (P G) またはこの上に示した如き基 (b) である。L <sup>3</sup> はヒドロキシ、-OPG <sup>1</sup> またはこの上に示した如き基-O-R <sup>9</sup> である。以下の反応スキームのいずれにおいても L <sup>3</sup> がヒドロキシの場合、各反応段階を実施する前に、それに保護を基-OPG <sup>1</sup> として受けさせておいてもよく、そして必要ならば、その後、脱保護を実施することで遊離ヒドロキシ官能に戻してもよい。この上に記述した様式と同様にして、そのヒドロキシ官能を基-O-R <sup>9</sup> に変化させることができる。

10

[ 0 1 8 6 ]

【化 2 8】



20

〔 0 1 8 7 〕

この上に示したスキームの手順では、シクロプロピルアミノ酸（12b）または（12c）とP2構成ブロック（12a）の酸官能の連成を前記手順に従ってアミド結合生成を伴わせて起こさせる。中間体（12d）または（12e）を得る。後者の中のL<sup>2</sup>が基（b）の場合、その結果としてもたらされる生成物はP3-P2-P1配列であり、これには、この上に示した反応スキームにおける中間体（11c）または（11d）がいくらか含まれる。（12d）が有する酸保護基の除去を、使用した保護基に適した条件を用いて実施した後、それをアミンH<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>（2b）またはHOR<sup>7</sup>（2c）とこの上に記述したようにして連成させることでも、-COR<sup>1</sup>がアミドまたはエステル基である中間体（12e）がもたらされる。L<sup>2</sup>がN-保護基の場合、それを除去することで中間体（5a）または（6a）を生じさせることができる。1つの態様では、その反応におけるPGはBOC基でありそしてPG<sup>2</sup>はメチルまたはエチルである。追加的にL<sup>3</sup>がヒドロキシの場合の出発材料（12a）はBOC-L-ヒドロキシプロリンである。特別な態様におけるPGはBOCであり、PG<sup>2</sup>はメチルまたはエチルでありそしてL<sup>3</sup>は-O-R<sup>9</sup>である。

30

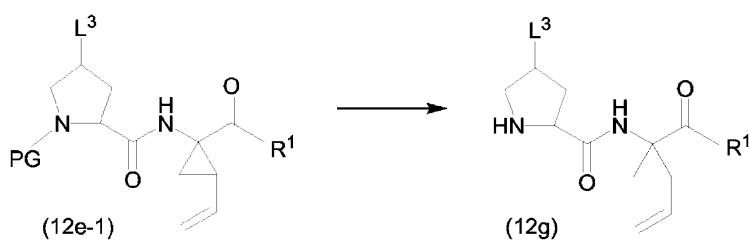
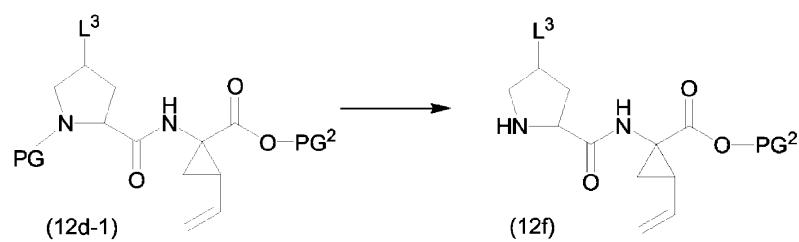
[ 0 1 8 8 ]

1つの態様における  $L^2$  は基 (b) であり、その反応は P1 と P2 - P3 の連成を伴い、その結果として、この上に記述した中間体 (1a-1) または (1a) がもたらされる。別の態様における  $L^2$  は N-保護基 PG (この上に示した如き) であり、その連成反応の結果として中間体 (12d-1) または (12e-1) がもたらされ、その基 PG の除去をこの上に記述した反応条件を用いて起こさせることでそれぞれ中間体 (12-f) または (12g) を得るが、それには、この上に示した如き中間体 (5a) および (6a)

) が含まれる :

【 0 1 8 9 】

【 化 2 9 】



【 0 1 9 0 】

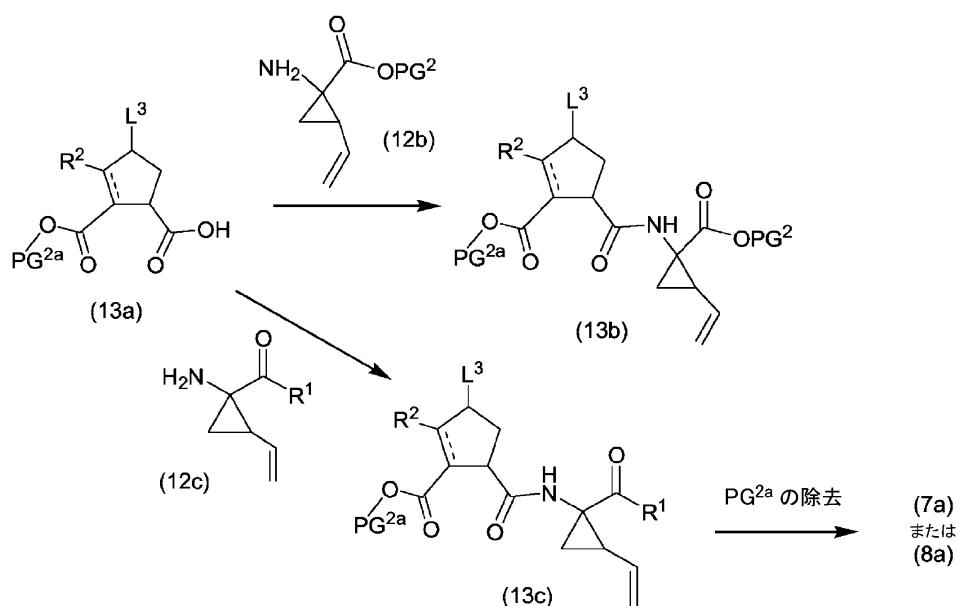
1つの態様において、この上に示したスキームにおける基  $L^3$  は基 - O - PG<sup>1</sup> に相当し、これを  $L^3$  がヒドロキシである出発材料 (12a) に導入してもよい。この場合には、PG<sup>1</sup> をこれが PG である基  $L^2$  に対して選択的に開裂し得るように選択する。

【 0 1 9 1 】

同様な方法で、以下のスキームに概略を示すようにして、X が C である P<sub>2</sub> 構成プロック（これはシクロヘキサンまたはシクロヘキテン誘導体である）を P<sub>1</sub> 構成プロックと連結させることができ、ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、L<sup>3</sup> はこの上に示した通りであり、そして PG<sup>2</sup> および PG<sup>2a</sup> はカルボキシル保護基である。PG<sup>2a</sup> を典型的にはこれが基 PG<sup>2</sup> に対して選択的に開裂し得るように選択する。(13c) 中の PG<sup>2a</sup> 基を除去すると中間体 (7a) または (8a) がもたらされ、これと (5b) をこの上に記述したようにして反応させることができる。

【 0 1 9 2 】

【 化 3 0 】



【 0 1 9 3 】

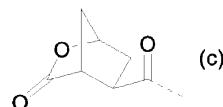
特別な態様では、X が C であり、R<sup>2</sup> が H でありそして X と R<sup>2</sup> を持つ炭素が単結合で連結しており (P<sub>2</sub> がシクロヘキサン部分であり)、PG<sup>2a</sup> と L<sup>3</sup> が一緒になって結合

50

を形成しておりかつ P 2 構成プロックが式 :

【0194】

【化31】



【0195】

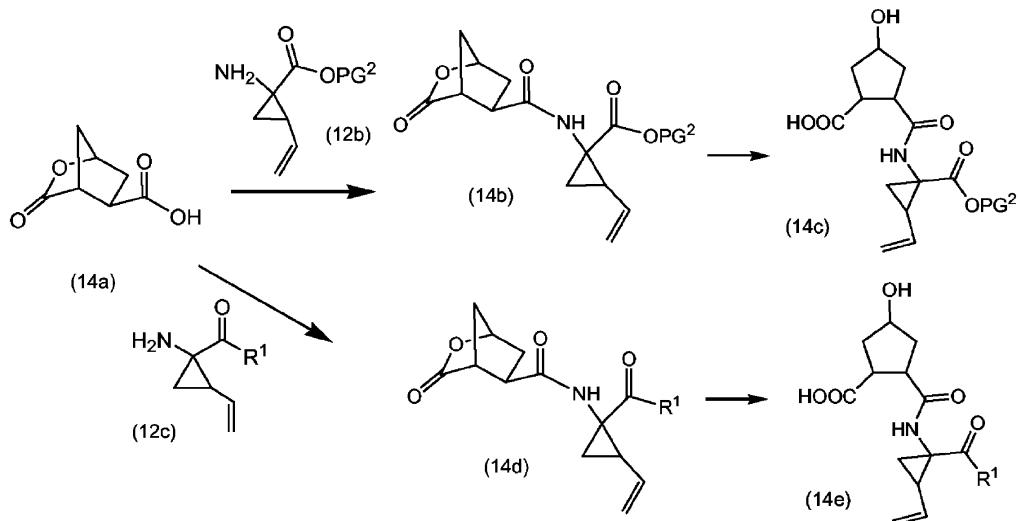
で表される。

【0196】

二環式酸 (14a) と (12b) または (12c) をこの上に記述した様式と同様な様式で反応させることでそれ (14b) および (14c) を生じさせ、そのラクトンの開環を起こさせることで中間体 (14c) および (14e) を生じさせる。そのラクトンの開環はエステルの加水分解手順、例えば (9b) 中の PG<sup>1</sup> 基をアルカリで除去することに関する上述した反応条件を使用、特に塩基性条件、例えばアルカリ金属の水酸化物、例えば NaOH、KOH、特に LiOH などを使用することで実施可能である。

【0197】

【化32】



【0198】

中間体 (14c) および (14e) にさらなる処理を本明細書の以下に記述するようにして受けさせることができる。

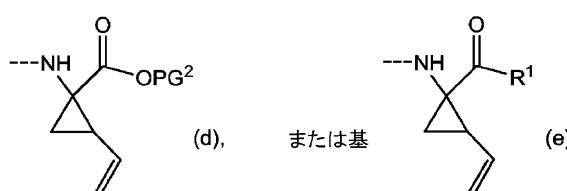
【0199】

P 3 と P 2 構成プロックの連成

ピロリジン部分を有する P 2 構成プロックでは、(5a) と (5b) の連成に関して上述した手順に従い、カルバメート形成反応を用いて P 3 と P 2 または P 3 と P 2 - P 1 構成プロックを連成させる。ピロリジン部分を有する P 2 プロックを連成させる一般的な手順を以下の反応スキームに示すが、ここで、L<sup>3</sup> はこの上に示した通りであり、そして L<sup>4</sup> は基 - OPG<sup>2</sup>、基

【0200】

【化33】



10

20

30

40

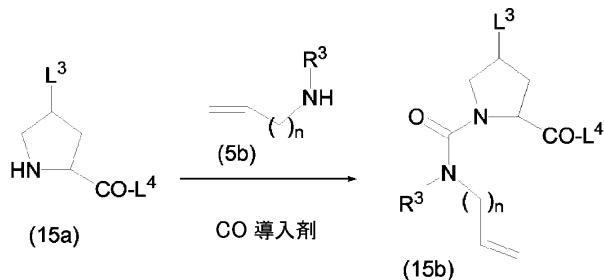
50

## 【0201】

である。

## 【0202】

## 【化34】



10

## 【0203】

(15a) 中の  $L^4$  が基 -  $OPG^2$  である 1 つの態様では、 $PG^2$  基を除去した後、その結果として生じた酸をシクロプロピルアミノ酸 (12a) もしくは (12b) と連成させることで  $L^2$  が基 (d) または (e) である中間体 (12d) または (12e) を生じさせることができる。

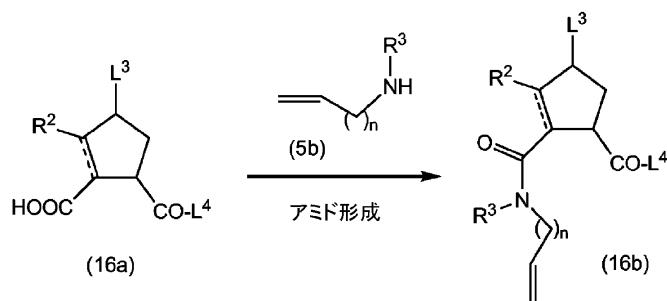
## 【0204】

P3 ブロックを P2 ブロックまたは P2 - P1 ブロック (ここで、P2 はシクロペンタノンまたはシクロペンテンである) と連成させる一般的な手順を以下のスキームに示す。  $L^3$  および  $L^4$  はこの上に示した通りである。

20

## 【0205】

## 【化35】



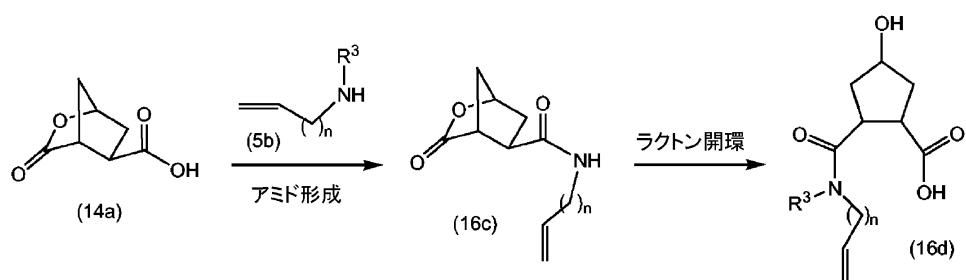
30

## 【0206】

特別な態様では、(14a) に示すように、 $L^3$  と  $L^4$  が一緒にラクトンブリッジを形成していてもよく、そして P3 ブロックと P2 ブロックの連成を下記のようにして起こさせる：

## 【0207】

## 【化36】



40

## 【0208】

二環式ラクトン (14a) と (5b) をアミド形成反応で反応させることでアミド (16c) を生じさせ、そのラクトンブリッジの開環を起こさせることで (16d) を生じさせる。前記アミド形成およびラクトン開環反応の反応条件は、この上または本明細書の以

50

下に記述する如くである。次に、中間体(16d)とP1基の連成をこの上に記述したよ  
うにして起こさせることができる。

【0209】

この上に示したスキームの反応を、(5a)、(7a)または(8a)と(5b)の反  
応に関して上述した手順と同じ手順を用いて実施し、特にL<sup>4</sup>が基(d)または(e)で  
ある前記反応は、この上に記述した如き(5a)、(7a)または(8a)と(5b)の反  
応に相当する。

【0210】

式(I)で表される化合物の調製で用いる構成ブロックP1、P1'、P2およびP3  
の調製は、本技術分野で公知の中間体を用いて出発して実施可能である。そのようないろ  
いろな合成を本明細書の以下により詳細に記述する。 10

【0211】

最初に個々の構成ブロックを調製した後に一緒に連成させてもよいか、或は別法として  
、構成ブロックの前駆体と一緒に連成させた後、後の段階で、それらに修飾を受けさせることで所望の分子組成物を生じさせてもよい。

【0212】

副反応が起こらないように前記構成ブロックの各々が有する官能性に保護を受けさせて  
おいてもよい。

【0213】

P2構成ブロックの合成

20

P2構成ブロックはピロリジン、シクロペンタンまたはシクロペンテン部分のいずれか  
を含有し、これは基-O-R<sup>4</sup>で置換されている。

【0214】

ピロリジン部分を含有するP2構成ブロックは、市販のヒドロキシプロリンから誘導可  
能である。

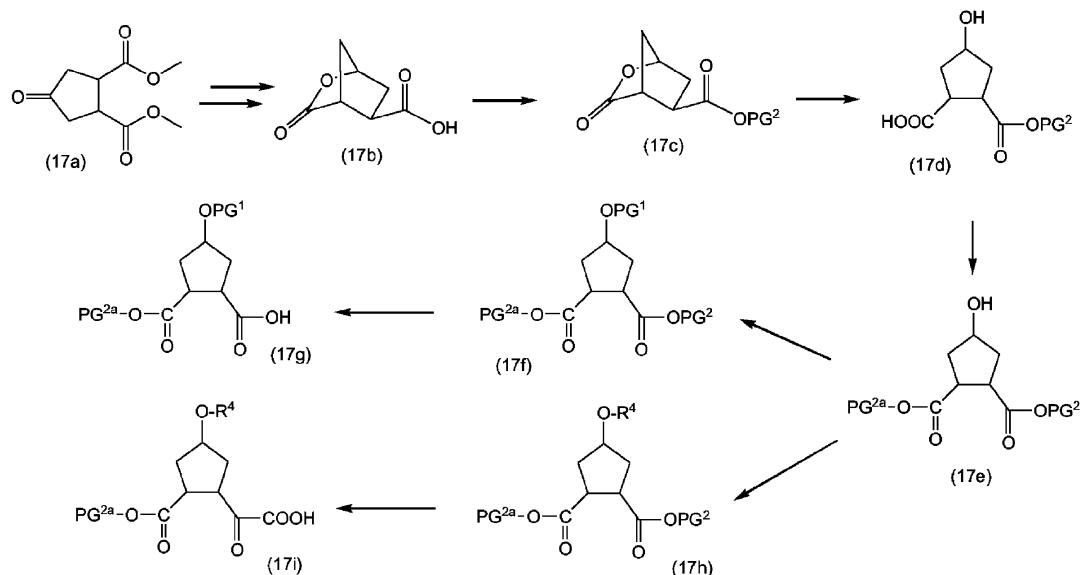
【0215】

シクロペンタン環を含有するP2構成ブロックの調製は、以下のスキームに示すように  
して実施可能である。

【0216】

【化37】

30



【0217】

二環式酸(17b)の調製は、例えばRosenquist他、Acta Chem. Scand. 46(1992) 1127-1129に記述されているようにして3,4-ビ  
ス(メトキシカルボニル)-シクロペンタノン(17a)などを用いて実施可能である。 50

この手順の1番目の段階は、そのケト基に還元剤、例えばホウ水素化ナトリウムなどを用いた還元を溶媒、例えばメタノールなど中で受けさせた後にエステルの加水分解を起こさせそして最後に閉環をラクトン形成手順を使用、特に無水酢酸を弱塩基、例えばピリジンなどの存在下で用いて起こさせることで二環式ラクトン(17b)を生じさせることを伴う。次に、(17b)が有するカルボン酸官能に保護を適切なカルボキシル保護基、例えばこの上に示した如き基PG<sup>2</sup>などの導入で受けさせることで二環式エステル(17c)を生じさせることができる。前記基PG<sup>2</sup>は特に酸に不安定な基、例えばt-ブチル基などであり、その導入を、例えばイソブテンを用いた処理をルイス酸の存在下で実施するか或はジ-t-ブチルジカーボネートを用いた処理を塩基、例えば第三級アミン、例えばジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンなどの存在下の溶媒、例えばジクロロメタンなど中で行うことで実施する。この上に記述した如き反応条件、特に水酸化リチウムを用いることで(17c)のラクトン開環を起こさせると酸(17d)が生じ、これを更にP1構成ブロックとの連成反応で用いることができる。また、(17d)が有する遊離酸に保護を好適には酸保護基PG<sup>2a</sup>(これはPG<sup>2</sup>に対して選択的に開裂し得る)を用いて受けさせておくことも可能であり、そしてヒドロキシ官能を基-O PG<sup>1</sup>または基-O-R<sup>9</sup>に変化させてもよい。基PG<sup>2</sup>を除去することで得る生成物は中間体(17g)および(17i)であり、これらはこの上に示した中間体(13a)または(16a)に相当する。

## 【0218】

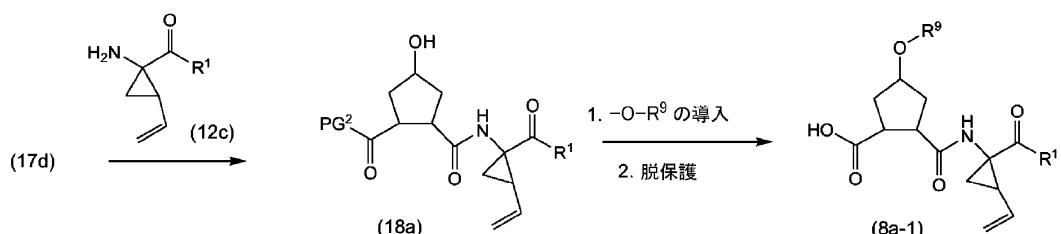
特定の立体化学的性質を示す中間体の調製は、当該中間体の分割をこの上に示した反応手順で行うことで実施可能である。例えば、(17b)に分割を本技術分野で公知の手順に従い、例えば光活性塩基を用いて塩を生じさせることでか或はキラルクロマトグラフィーを用いることなどで受けさせることができ、そしてその結果として得た立体異性体にさらなる処理をこの上に記述したようにして受けさせてもよい。(17d)中のOHとCO基はシスの位置に存在する。トランス類似物の調製は、OPG<sup>1</sup>またはO-R<sup>9</sup>を導入する反応で立体化学的性質を反転させる特定の反応体を使用、例えば光延反応などを適用することで、OH官能を持つ炭素の所の立体化学を反転させることで実施可能である。

## 【0219】

1つの態様では、中間体(17d)をP1ブロック(12b)または(12c)と連成させるが、この連成反応は、(13a)または(16a)と同じP1ブロックの連成を同じ条件を用いて起こさせることに相当する。次に、-O-R<sup>9</sup>置換基を上述したようにして導入した後、酸保護基PG<sup>2</sup>を除去すると中間体(8a-1)がもたらされるが、これが中間体(7a)のサブクラスまたは中間体(16a)の一部である。PG<sup>2</sup>除去反応の生成物を更にP3構成ブロックと連成させてもよい。1つの態様における(17d)中のPG<sup>2</sup>はt-ブチルであり、それを酸性条件、例えばトリフルオロ酢酸などを用いて除去することができる。

## 【0220】

## 【化38】

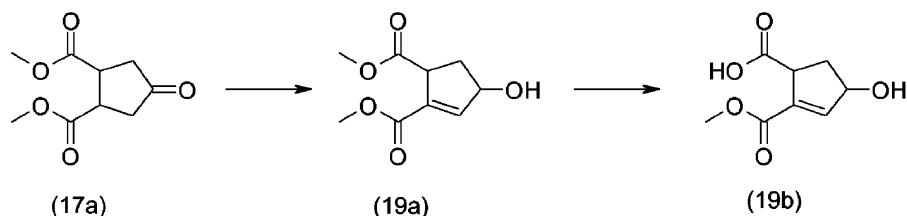


## 【0221】

不飽和P2構成ブロック、即ちシクロペンテン環の調製は、以下のスキームに示すようにして実施可能である。

## 【0222】

## 【化39】



## 【0223】

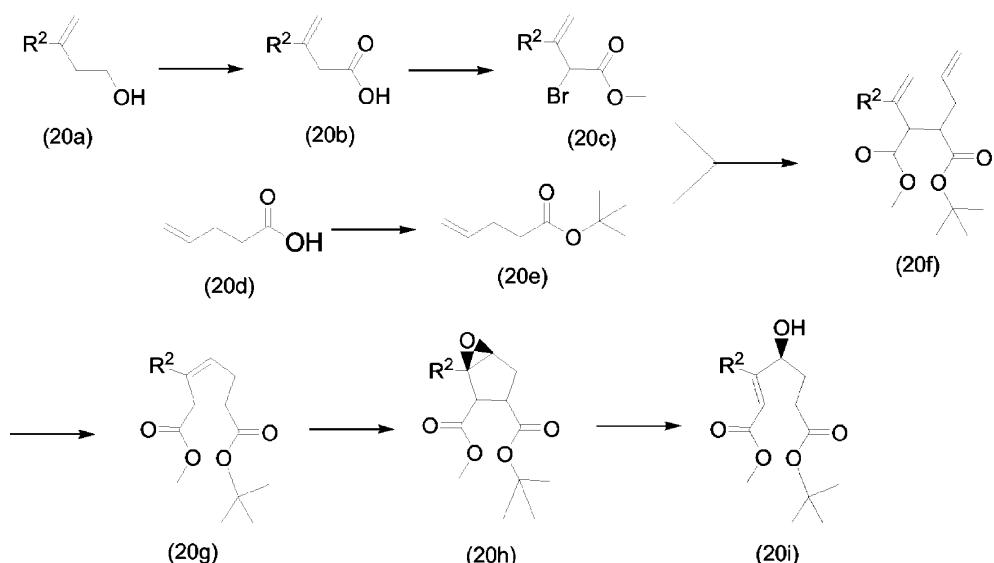
3,4-ビス(メトキシカルボニル)シクロペンタノン(17a)の臭素化-消去反応をDolby他、J.Org.Chem.36(1971)1277-1285に記述されているようにして実施した後、ケト官能に還元剤、例えばホウ水素化ナトリウムなどを用いた還元を受けさせることでシクロペンタノール(19a)を生じさせる。選択的エステル加水分解、例えば水酸化リチウムを溶媒、例えばジオキサンと水の混合物などで用いた加水分解を実施することで、ヒドロキシ置換モノエステルシクロペンタノール(19b)を生じさせる。

## 【0224】

また、R<sup>2</sup>が水素以外であってもよい不飽和P2構成ブロックの調製も以下のスキームに示すようにして実施可能である。

## 【0225】

## 【化40】



## 【0226】

市販の3-メチル-3-ブテン-1-オール(20a)に酸化を特に酸化剤、例えばクロロクロム酸ピリジニウムを用いて受けさせることで(20b)を生じさせ、それに例えばアセチルクロライドを用いた処理をメタノール中で受けさせることなどで、それを相当するメチルエステルに変化させた後、臭素を用いた臭素化反応を実施することで-ブロモエステル(20c)を生じさせる。次に、その後者とアルケニルエステル(20e)[(20d)からエステル形成反応で得た]の縮合を起こさせてもよい。(20e)が有するエステルは好適にはt-ブチルエステルであり、その調製は、相当する市販の酸(20d)に処理を例えばジ-t-ブチルジカルボネートを用いて塩基、例えばジメチルアミノピリジンの存在下で受けさせることなどで実施可能である。

## 【0227】

中間体(20e)に処理を塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミドなどを用いて溶媒、例えばテトラヒドロフランなどで受けさせた後、それを(20c)と反応させることでアルケニルジエステル(20f)を生じさせる。オレフィンメタセシス反応による(

10

20

30

40

50

20 f ) の環化をこの上に記述したようにして実施することでシクロペンテン誘導体 ( 20 g ) を生じさせる。 ( 20 g ) の立体選択的エポキシ化を J a c o b s e n 不斉エポキシ化方法を用いて実施することでエポキシド ( 20 h ) を得ることができる。最後に、エポキシド開環反応を塩基性条件、例えば塩基、特に D B N ( 1 , 5 - ジアザビシクロ - [ 4 . 3 . 0 ] ノン - 5 - エン ) などを添加して起こさせることでアルコール ( 20 i ) を生じさせる。場合により、中間体 ( 20 i ) が有する二重結合に還元を例えば触媒、例えば炭素に担持されているパラジウムなどを用いた接触水添を受けさせることなどで相当するシクロペンタン化合物を生じさせることができる。その t - ブチルエステルを除去することで相当する酸を生じさせることができ、その後、それを P 1 構成ブロックと連成させること。

10

## 【 0 2 2 8 】

- R <sup>9</sup> 基をピロリジン、シクロペンタンまたはシクロペンテン環に導入する時期は、本発明に従う化合物を合成する便利な如何なる段階であってもよい。1つの方策は、最初に - R <sup>9</sup> 基を前記環に導入した後に他の所望構成ブロック、即ち P 1 ( 場合により P 1 ' 尾を伴う ) および P 3 を付加させそして次に大員環を生じさせる方策である。別の方策は、 - O - R <sup>9</sup> 置換基を持たない構成ブロック P 2 を P 1 および P 3 の各々と連成させそして大員環を生じさせる前または後のいずれかに - R <sup>9</sup> 基を付加させる方策である。後者の手順では、 P 2 部分にヒドロキシ基を持たせるが、それにヒドロキシ保護基 P G <sup>1</sup> による保護を受けさせておいてもよい。

## 【 0 2 2 9 】

20

ヒドロキシ置換中間体 ( 21 a ) または ( 21 b ) と中間体 ( 4 b ) の反応を ( 4 a ) から出発して ( I ) を合成することに關して上述した様式と同様な様式で起こさせることを通して、 R <sup>9</sup> 基を構成ブロック P 2 に導入することができる。これらの反応を以下のスキームに示すが、ここで、 L <sup>2</sup> はこの上に示した通りであり、そして L <sup>5</sup> および L <sup>5 a</sup> は、互いに独立して、ヒドロキシ、カルボキシル保護基 - O P G <sup>2</sup> または - O P G <sup>2 a</sup> を表すか、或は L <sup>5 a</sup> はまた P 1 基、例えばこの上に示した如き基 ( d ) または ( e ) を表してもよいか、或は L <sup>5 a</sup> はまた P 3 基、例えばこの上に示した如き基 ( b ) などを表してもよい。基 P G <sup>2</sup> および P G <sup>2 a</sup> は、この上に示した通りである。基 L <sup>5</sup> および L <sup>5 a</sup> が P G <sup>2</sup> または P G <sup>2 a</sup> の場合、それらの選択を各基がもう一方に対して選択的に開裂し得るように行う。例えば、 L <sup>5</sup> および L <sup>5 a</sup> の中の一方がメチルまたはエチル基でありそしてもう一方がベンジルまたは t - ブチル基であってもよい。

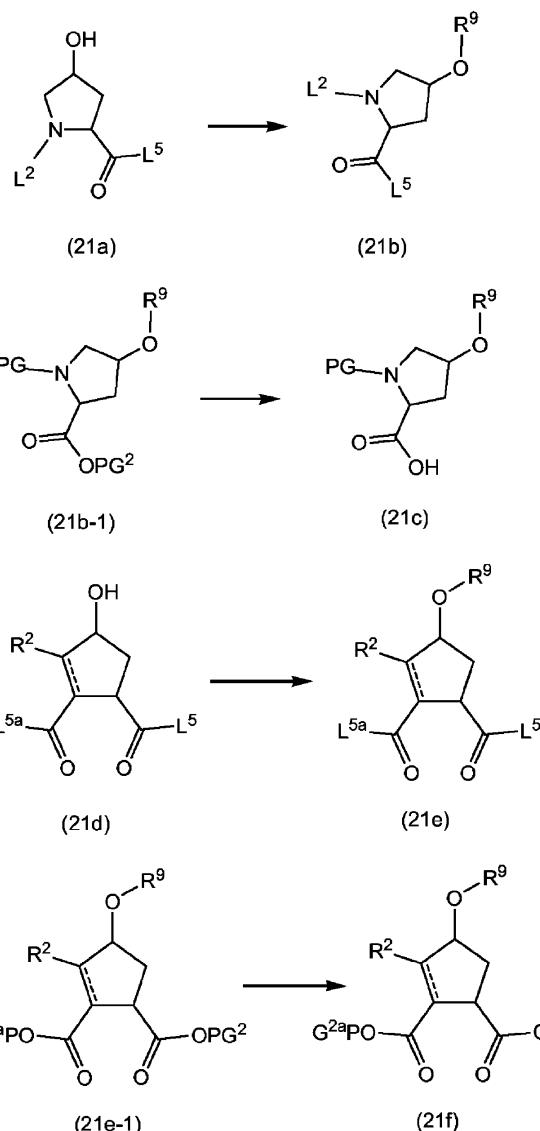
30

## 【 0 2 3 0 】

1つの態様では、 ( 21 a ) 中の L <sup>2</sup> が P G でありそして L <sup>5 a</sup> が - O P G <sup>2</sup> であるか、或は ( 21 d ) 中の L <sup>5 a</sup> が - O P G <sup>2</sup> でありそして L <sup>5</sup> が - O P G <sup>2</sup> であり、 P G <sup>2</sup> 基の除去を上述したようにして実施する。

## 【 0 2 3 1 】

## 【化41】



## 【0232】

別法として、ヒドロキシ置換シクロ pentan類似物を取り扱う時、化合物(2a')が有するヒドロキシ基と所望アルコール(3b)をトリフェニルホスフィンおよび活性化剤、例えばアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)などの存在下で反応させることによる同様な光延反応を用いてキノリン置換基を導入することも可能である。

## 【0233】

別の態様における基L<sup>2</sup>はBOCであり、L<sup>5</sup>はヒドロキシでありそして出発材料(21a)は市販のBOC-ヒドロキシプロリンまたはその他の立体異性体形態のいずれか、例えばBOC-L-ヒドロキシプロリン、特に後者のトランス異性体である。(21b)中のL<sup>5</sup>がカルボキシル保護基の場合、この除去を上述した手順に従って実施することで(21c)を生じさせることができる。更に別の態様における(21b-1)中のPGはBOCでありそしてPG<sup>2</sup>は低級アルキルエステル、特にメチルまたはエチルエステルである。後者のエステルから酸を生じさせる加水分解は標準的手順、例えば塩酸をメタノール中で用いる酸による加水分解またはアルカリ金属の水酸化物、例えばNaOH、特にLiOHを用いた加水分解などで実施可能である。別の態様では、ヒドロキシ置換シクロ pentanもしくはシクロ penten類似物(21d)を(21e)に変化させ、L<sup>5</sup>およびL<sup>5a</sup>が- PG<sup>2</sup>または- PG<sup>2a</sup>の場合、基PG<sup>2</sup>を除去することで、相当する酸(21f)に変化させることができる。(21e-1)中のPG<sup>2a</sup>を除去すると同様な中

10

20

30

40

50

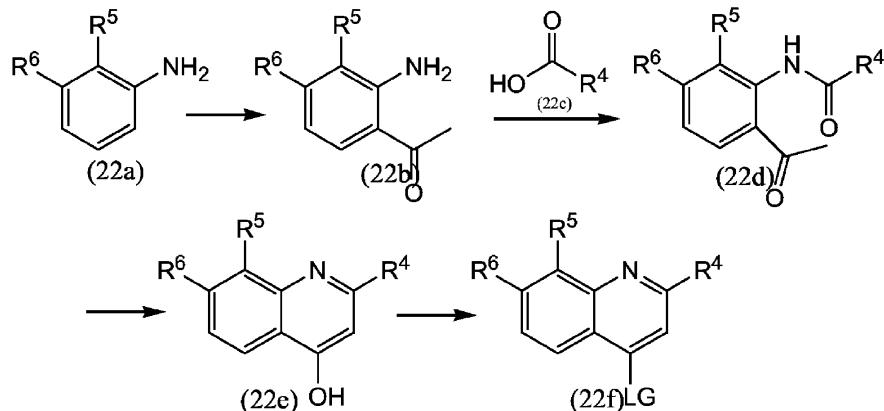
間体がもたらされる。

【0234】

中間体Y - R<sup>9</sup> (4b)の調製は、公知の出発材料を用いて、本技術分野で公知の方法に従って実施可能である。そのような中間体を合成するいろいろな経路を本明細書の以下にいくかより詳細に記述する。例えば、上述した中間体であるキノリンの調製を以下のスキームに示す。

【0235】

【化42】



【0236】

商業的に入手可能であるか或は本技術分野で公知の手順を用いて得ることができる適切な置換アニリン (22a) にフリーデルクラフツアシル化をアシル化剤、例えばアセチルクロライドなどを用いて1種以上のルイス酸、例えば三塩化ホウ素および三塩化アルミニウムなどの存在下の溶媒、例えばジクロロメタンなど中で受けさせることで (22b) を生じさせる。 (22b) とカルボン酸 (22c) の連成を好適には塩基性条件、例えばピリジン中などでカルボキシレート基を活性化させる作用剤、例えば  $\text{POCl}_3$  などの存在下で起こさせた後、閉環そして脱水を塩基性条件、例えばカリウム  $t$ -ブトキサドを  $t$ -ブタノール中で用いることなどで起こさせることでキノリン中間体 (22e) を生じさせる。その後者に変換を例えば (22e) をハロゲン化剤、例えばホスホリルクロライドなどとか或はアリールスルホニルクロライド、例えばトシリクロライドなどと反応させることなどで受けさせることで、LGが脱離基である (22f) を生じさせることができる。キノリン誘導体 (22e) とアルコールの連成をこの上に記述した如き光延反応で起こさせてもよいか、或はキノリン (22f) と (1a) をこの上に記述した如き  $O$ -アリール化反応で反応させてもよい。

【0237】

この上に示した合成では、一般的構造 (22c) を有するいろいろなカルボン酸を用いることができる。そのような酸は商業的に入手可能であるか或は本技術分野で公知の手順を用いて調製可能である。2-(置換)アミノカルボキシ-アミノチアゾール誘導体 (23a-1) の調製を Berdikhina 他、Chem. Heterocycl. Comp. (Engl. Transl.) (1991)、427-433 に記述されている手順に従って実施する例を以下の反応スキームに示すが、これは 2-カルボキシ-4-イソプロピル-チアゾール (22c-1) の調製の例である：

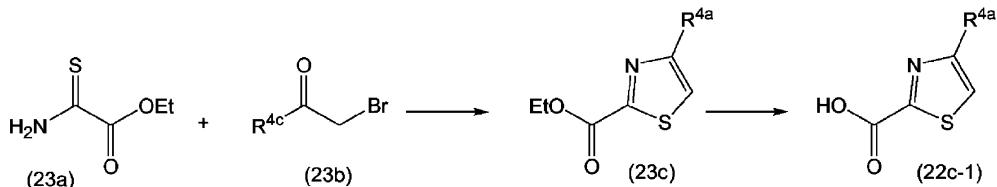
【0238】

20

30

40

## 【化43】



## 【0239】

チオオキサミド酸エチル (23a) を  $\alpha$ -ブロモケトン (23b) と反応させることでチアゾリルカルボン酸エステル (23c) を生じさせた後、それに加水分解を受けさせることで相当する酸 (25c-1) を生じさせる。その中間体の中のエチルエステルを、この上で定義した如き他のカルボキシル保護基 PG<sup>2</sup> に置き換えることも可能である。この上に示したスキームにおける R<sup>4a</sup> は、この上で定義した通り、特に C<sub>1</sub> - 4 アルキル、より特別には i - プロピルである。

## 【0240】

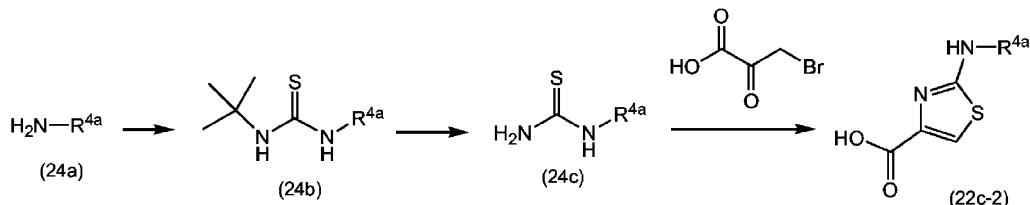
ブロモケトン (23b) の調製は 3 - メチル - ブタン - 2 - オン (MIK) をシリル化剤 (例えば TMSCL) と一緒に適切な塩基 (特に LiHMDS) および臭素の存在下で用いることで実施可能である。

## 【0241】

さらなるカルボン酸 (22c)、特に置換アミノチアゾールカルボン酸 (25a-2) の合成を本明細書の以下に例示する :

## 【0242】

## 【化44】



## 【0243】

適切なアミン (24a) と t - ブチルイソチオシアネートを塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの存在下の溶媒、例えばジクロロメタンなど中で反応させた後に t - ブチル基を酸性条件下で除去することを通して、いろいろな置換基 R<sup>4a</sup> (これは特に C<sub>1</sub> - 6 アルキルである) を有するチオ尿素 (24c) を生じさせることができる。次に、チオ尿素誘導体 (24c) と 3 - ブロモピルビン酸を縮合させることでチアゾールカルボン酸 (22c-2) を生じさせる。

## 【0244】

P1構成ブロックの合成

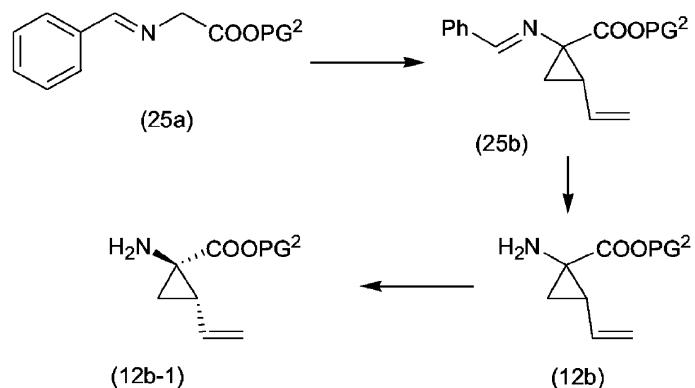
P1フラグメントの調製で用いるシクロプロパンアミノ酸は商業的に入手可能であるか或は本技術分野で公知の手順を用いて調製可能である。

## 【0245】

詳細には、WO 00/09543 に記述されている手順に従うか或は以下のスキームに例示するようにしてアミノ - ビニル - シクロプロピルエチルエステル (12b) を得ることができ、ここで、PG<sup>2</sup> は、この上に示した如きカルボキシル保護基である :

## 【0246】

## 【化45】



10

## 【0247】

商業的に入手可能であるか或は容易に得ることができるイミン (25a) に 1, 4 - ジハロ - ブテンによる処理を塩基の存在下で受けさせることで (25b) を生じさせた後、加水分解を起こさせることで、カルボキシル基に対して syn のアリル置換基を有するシクロプロピルアミノ酸 (12b) を生じさせる。その鏡像異性体混合物 (12b) に分割を受けさせることで (12b-1) を得る。その分割を本技術分野で公知の手順、例えば酵素による分離、キラル酸を用いた結晶化または化学的誘導体化を用いるか、或はキラルカラムクロマトグラフィーを用いて実施する。中間体 (12b) または (12b-1) と適切な P2 誘導体の連成をこの上に記述したようにして起こさせることができる。

20

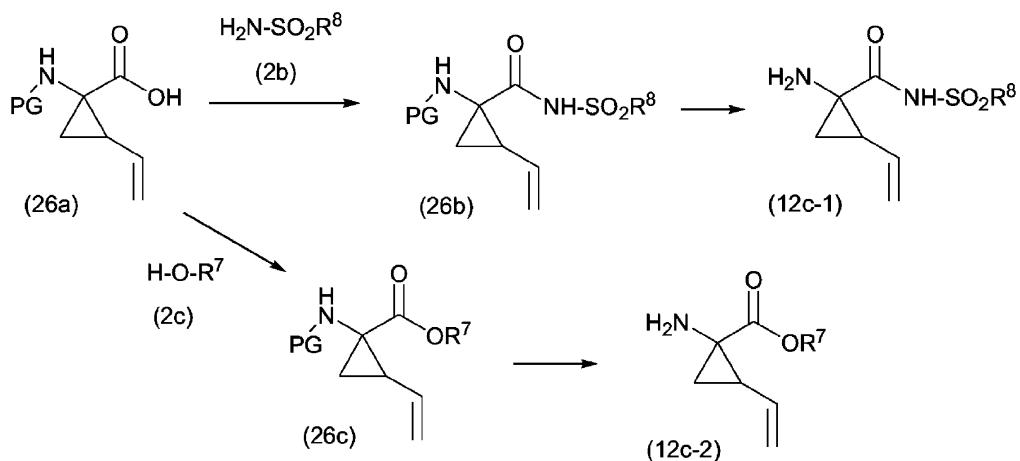
## 【0248】

R<sup>1</sup> が -O R<sup>7</sup> または -NH-SO<sub>2</sub> R<sup>8</sup> である一般式 (I) に従う化合物を生じさせるための P1 構成ブロックの調製は、アミノ酸 (23a) をそれぞれ適切なアルコールもしくはアミンとエステルもしくはアミド形成に標準的な条件下で反応させることで実施可能である。以下の反応スキーム [ここで、PG はこの上に示した通りである] に概略を示すようにして、N - 保護基 PG を導入することでシクロプロピルアミノ酸 (23a) を生じさせ、PG<sup>2</sup> を除去し、そしてアミノ酸 (a) をアミド (12c-1) またはエステル (12c-2) に変化させるが、それらは中間体 (12c) のサブグループである。

20

## 【0249】

## 【化46】



30

## 【0250】

(26a) をアミン (2b) と反応させる手順はアミン形成手順である。(2c) を用いた同様な反応はエステル形成反応である。両方とも上述した手順に従って実施可能である。その反応によって中間体 (26b) または (26c) がもたらされ、そのアミノ保護基を標準的方法、例えばこの上に記述した方法などで除去する。それによって次に所望の中間体 (12c-1) がもたらされる。出発材料 (26a) の調製は、上述した中間体

40

50

(12)を用いて、それに最初にN-保護基PGを導入しそして次に基PG<sup>2</sup>を除去することで実施可能である。

【0251】

1つの態様では、前記アミノ酸に連成剤、例えばN,N'-カルボニル-ジイミダゾール(CDI)などによる処理を溶媒、例えばTHFなど中で受けさせた後にそれと(2b)の反応を塩基、例えば1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデコ-7-エン(DBU)などの存在下で起こさせることで、(26a)と(2b)の反応を実施する。別法として、前記アミノ酸に(2b)を用いた処理を塩基、例えばジイソプロピルエチルアミンなどの存在下で受けさせた後に連成剤、例えばヘキサフルオロ磷酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム[PyBOP(商標)として商業的に入手可能]などを用いた処理を受けさせることでスルホニアミド基の導入を実施することも可能である。

【0252】

次に、この上に記述したようにして、中間体(12c-1)または(12c-2)を適切なプロリン、シクロペンタンまたはシクロペンテン誘導体と連成させることができる。

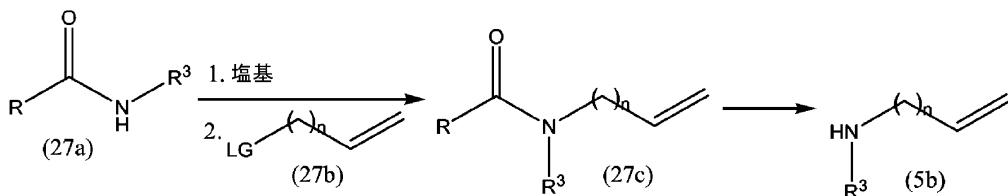
【0253】

P3構成ブロックの合成

P3構成ブロックは商業的に入手可能であるか或は本分野の技術者に公知の方法に従って調製可能である。そのような方法の1つを以下のスキームに示し、このスキームではモノアシル化アミン、例えばトリフルオロアセトアミドまたはBoc保護アミンなどを用いる。

【0254】

【化47】



【0255】

この上に示したスキームでは、RがCO基と一緒にN-保護基を形成し、特にRはt-ブトキシ、トリフルオロメチルであり、R<sup>3</sup>およびnはこの上で定義した通りであり、そしてLGは脱離基、特にハロゲン、例えばクロロまたはブロモなどである。

【0256】

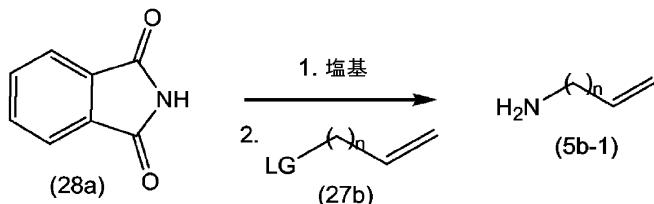
モノアシル化アミン(27a)に強塩基、例えば水素化ナトリウムなどによる処理を受けさせた後、それを反応体LG-C<sub>5</sub>-<sub>8</sub>アルケニル(27b)、特にハロC<sub>5</sub>-<sub>8</sub>アルケニルと反応させることで相当する保護されたアミン(27c)を生じさせる。(27c)に脱保護を受けさせることで(5b)を生じさせるが、これが構成ブロックP3である。脱保護は官能基Rに依存し、従って、Rがt-ブトキシの場合、相当するBoc-保護アミンの脱保護は酸による処理、例えばトリフルオロ酢酸による処理を用いて達成可能である。別法として、Rが例えばトリフルオロメチルの場合、R基の除去を塩基、例えば水酸化ナトリウムなどを用いて達成する。

【0257】

以下のスキームに、P3構成ブロックの更に別の調製方法、即ち第一級C<sub>5</sub>-<sub>8</sub>アルケニルアミンのGabric合成を例示するが、これはフタルイミド(28a)に塩基、例えばNaOHまたはKOHなどおよびこの上に示した如き(27b)による処理を受けさせた後に中間体であるN-アルケニルイミドの加水分解を起こさせて第一級C<sub>5</sub>-<sub>8</sub>アルケニルアミン(5b-1)を生じさせることで実施可能である。

【0258】

【化 4 8】



【 0 2 5 9 】

この上に示したスキームにおける  $n$  は、この上で定義した通りである。

( 0 2 6 0 )

本技術分野で公知の官能基変換反応に従って、式(I)で表される化合物を互いに変化させることができる。例えば、アミノ基にN-アルキル化を受けさせてもよく、ニトロ基に還元を受けさせてアミノ基を生じさせてもよく、ハロ原子を別のハロ原子と交換してもよい。

〔 0 2 6 1 〕

三価窒素をN-オキサイド形態に変化させるに適することが本技術分野で公知の手順に従って式(I)で表される化合物を相当するN-オキサイド形態に変化させることも可能である。前記N-オキサイド化反応は一般に前記式(I)で表される出発材料を適切な有機もしくは無機過酸化物と反応させることで実施可能である。適切な無機過酸化物には、例えば過酸化水素、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の過酸化物、例えば過酸化ナトリウム、過酸化カリウムなどが含まれ、適切な有機過酸化物には過酸、例えば過安息香酸またはハロ置換過安息香酸、例えば3-クロロ-過安息香酸など、過アルカン酸、例えば過酢酸など、アルキルヒドロパーオキサイド、例えばt-ブチルヒドロパーオキサイドなどが含まれ得る。適切な溶媒は、例えば水、低級アルコール、例えばエタノールなど、炭化水素、例えばトルエンなど、ケトン、例えば2-ブタノンなど、ハロゲン置換炭化水素、例えばジクロロメタンなど、およびそのような溶媒の混合物である。

[ 0 2 6 2 ]

本技術分野で公知の手順を適用することで、式(I)で表される化合物の立体化学的に高純度の異性体形態物を得ることができる。物理的方法、例えば選択的結晶化およびクロマトグラフィー技術、例えば向流分配、液クロマトなどを用いてジアステレオマーを分離することができる。

[ 0 2 6 3 ]

前記式(Ⅰ)で表される化合物は鏡像異性体のラセミ混合物として得られる可能性があるが、これは互いに本技術分野で公知の分割手順に従って分離可能である。充分な塩基性もしくは酸性を示す式(Ⅰ)で表されるラセミ化合物を適切なキラル酸またはキラル塩基のそれぞれと反応させることで相当するジアステレオマー塩形態物に変化させることができる。次に、前記ジアステレオマー塩形態物を例えば選択的もしくは分別結晶化などで分離した後、アルカリまたは酸を用いて鏡像異性体をそれから遊離させる。式(Ⅰ)で表される化合物の鏡像異性体形態物を分離する代替様式は、液クロ、特にキラル固定相を用いた液クロの使用を伴う。また、適切な出発材料の相当する立体化学的に高純度の異性体形態物を用いてそのような立体化学的に高純度の異性体形態物を生じさせることも可能であるが、但しその反応が立体特異的に起こることを条件とする。特定の立体異性体が必要な場合、好適には、前記化合物の合成を立体特異的調製方法で実施してもよい。そのような方法では有利に鏡像異性体的に高純度の出発材料を用いてもよい。

【 0 2 6 4 】

さらなる面において、本発明は、本明細書に示す如き式(Ⅰ)で表される化合物または本明細書に示す如き式(Ⅰ)で表される化合物のサブグループのいずれかの化合物を治療的に有効な量で含有しかつ製薬学的に受け入れられる担体を含有して成る製薬学的組成物に関する。この文脈における治療的に有効な量は、ウイルスに感染、特にHCVウイルスに感染した被験体または感染する危険性がある被験体における感染に対して予防的に働く

か、感染を安定化させるか或は低下させるに充分な量である。さらなる面において、本発明は、本明細書に示す如き製薬学的組成物を製造する方法に關し、この方法は、製薬学的に受け入れられる担体を治療的に有効な量の本明細書に示す如き式（I）で表される化合物または本明細書に示す如き式（I）で表される化合物のサブグループのいずれかの化合物と密に混合することを含んで成る。

【0265】

従って、本発明の化合物またはこれらのサブグループのいずれも投与の目的でいろいろな薬剤形態に調製可能である。適切な組成物として、薬剤を全身投与する目的で通常用いられるあらゆる組成物を挙げることができる。本発明の製薬学的組成物を調製する時、個々の化合物を場合により付加塩形態または金属錯体の形態で有効成分として有効量で製薬学的に受け入れられる担体と密な混合物の状態で一緒にするが、そのような担体は投与で望まれる製剤の形態に応じて幅広く多様な形態を取り得る。そのような製薬学的組成物を特に経口、直腸、経皮または非経口注射投与するに適した単位投薬形態にするのが望ましい。例えば、本組成物を経口投薬形態に調製しようとする時には、通常の製薬学的媒体のいずれも使用可能であり、例えば液状の経口製剤、例えば懸濁液、シロップ、エリキシル、乳液および溶液などの場合には例えば水、グリコール、油、アルコールなど、または粉末、ピル、カプセルおよび錠剤の場合には固体状担体、例えば澱粉、糖、カオリン、滑剤、結合剤、崩壊剤などを用いることができる。投与が容易なことから錠剤およびカプセルが最も有利な経口投薬単位形態物に相当し、この場合には明らかに固体状の製薬学的担体を用いる。非経口組成物の場合の担体は一般に無菌水を少なくとも大部分として含んで成るが、例えば溶解性を補助する目的などで他の材料を含有させることも可能である。例えば注射可能溶液を調製することも可能であり、この場合の担体には食塩溶液、グルコース溶液または食塩溶液とグルコース溶液の混合物が含まれる。また、注射可能懸濁液を調製することも可能であり、この場合には適切な液状担体、懸濁剤などを用いてもよい。また、使用直前に液状形態の調剤に変えることを意図する固体形態の製剤も含まれる。経皮投与に適した組成物の場合の担体に場合により浸透促進剤および/または適切な潤滑剤などを場合によりいずれかの性質を有する適切な添加剤と組み合わせて低い比率で含めてよいが、そのような添加剤は、皮膚に有害な影響を有意な度合でもたらさないものである。

【0266】

本発明の化合物をまた経口吸入または吹送で投与することも可能であり、この場合、そのような様式で投与する目的で本技術分野で用いられる方法および製剤を用いて投与を実施する。このように、一般的には、本発明の化合物を溶液、懸濁液または乾燥した粉末の形態で肺に投与してもよいが、溶液が好適である。溶液、懸濁液または乾燥した粉末を経口吸入または吹送で送達する目的で開発された如何なるシステムも本化合物の投与で用いるに適する。

【0267】

従って、本発明は、また、式（I）で表される化合物および製薬学的に受け入れられる担体を含有して成っていて口経由による吸入もしくは吹送で投与するに適した製薬学的組成物も提供する。本発明の化合物を好適には溶液をある分量で霧またはエーロゾルにすることによる吸入で投与する。

【0268】

上述した製薬学的組成物を投与が容易でありかつ投薬が均一である単位投薬形態物に調製するのが特に有利である。本明細書で用いる如き単位投薬形態物は、各単位が必要な治療効果をもたらすように計算した前以て決めておいた量の有効成分を必要な製薬学的担体と一緒に含有する単位投薬物として用いるに適した物理的に個別の単位を指す。そのような単位投薬形態物の例は錠剤（刻み目付きまたは被覆錠剤を含む）、カプセル、ピル、座薬、粉末小袋、ウエハース、注射可能な溶液もしくは懸濁液など、およびそれらを複数に分割した物である。

【0269】

前記式（I）で表される化合物は抗ウイルス特性を示す。本発明の化合物および方法を

10

20

30

40

50

用いて治療可能なウイルス感染および関連疾患には、HCVおよび他の病原性フラビウイルス、例えば黄熱、デング熱（1-4型）、セントルイス脳炎、日本脳炎、マーレーバレー脳炎、西ナイルウイルスおよびKunjinウイルスなどによって持ち込まれる感染が含まれる。HCVに関連した疾患には、進行性肝線維症、炎症および肝硬変をもたらす壊死、最終段階の肝疾患およびHCCが含まれ、他の病原性フラビウイルスによる疾患には、黄熱、デング熱、出血性熱および脳炎が含まれる。その上、本発明のいろいろな化合物はHCVの変異株に対しても有効である。加うるに、本発明の化合物の多くは好ましい薬物動態プロファイルも示し、生物学的利用能の意味で魅力的な特性〔受け入れられる半減期、AUC（曲線下の面積）およびピーク値を包含〕を示し、かつ好ましくない現象、例えば迅速な開始および組織による保持が不足していることなどを示さない。

10

#### 【0270】

前記式（I）で表される化合物がHCVに対して示すインビトロ抗ウイルス活性の試験を、Lohmann他（1999）Science 285: 110-113が基になった細胞HCVレプリコンシステムにKriegler他（2001）Journal of Virology 75: 4614-4624に記述されたさらなる修飾を受けさせたシステムを用いて実施し、これを実施例章で更に例示する。このモデルは、HCVにとって完全な感染モデルではないが、現在利用可能な自律的HCV RNA複製の最も健全で効率の良いモデルであるとして幅広く受け入れられている。この細胞モデルで抗HCV活性を示す化合物は、哺乳動物のHCV感染治療におけるさらなる進展に適した候補品であると見なす。HCVの機能を特定的に妨害する化合物をHCVレプリコンモデルで細胞障害または細胞増殖抑制効果を及ぼす結果としてHCV RNAまたは連鎖レポーター酵素濃度を低下させる化合物と区別することが重要であることは理解されるであろう。細胞の細胞障害、例えば蛍光性酸化還元色素、例えばレザズリンなどを用いたミトコンドリア酵素の活性が基になったそれを評価するに適した検定は本技術分野で公知である。その上、連鎖レポーター遺伝子活性、例えば蛍ルシフェラーゼなどの非選択的阻害を評価するに適した細胞カウンタースクリーン（counter screens）も存在する。適切な細胞株に発現が構成的活性遺伝子プロモーターに依存するルシフェラーゼレポーター遺伝子による安定なトランスフェクションを受けさせることでそれを組み入れることができ、そしてそのような細胞をカウンタースクリーンとして用いて非選択的阻害剤を除去することができる。

20

#### 【0271】

前記式（I）で表される化合物またはこれらのサブグループのいずれか、これらのプロドラッグ、N-オキサイド、付加塩、第四級アミン、金属錯体および立体化学異性体形態物は抗ウイルス特性、特に抗HCV特性を有することから、ウイルス感染、特にHCV感染を被った個体の治療およびそのような感染の予防で用いるに有用である。本発明の化合物は、一般に、ウイルス、特にフラビウイルス、例えばHCVなどに感染した温血動物の治療で用いるに有用であり得る。

30

#### 【0272】

従って、本発明の化合物またはこれらのサブグループのいずれも薬剤として使用可能である。前記薬剤としての使用または治療方法は、ウイルスに感染した被験体またはウイルスに感染し易い被験体にウイルス感染、特にHCV感染に伴う病気を防除するに有効な量を全身投与することを含んで成る。

40

#### 【0273】

本発明は、また、本化合物またはこれらのサブグループのいずれかをウイルス感染、特にHCV感染の治療または予防用の薬剤を製造する時に用いることにも関する。

#### 【0274】

本発明は、更に、ウイルス、特にHCVに感染したか或はウイルスに感染する危険性のある温血動物を治療する方法にも関し、この方法は、本明細書に示す式（I）で表される化合物または本明細書に示す式（I）で表される化合物のサブグループのいずれかの化合物を抗ウイルス的に有効な量で投与することを含んで成る。

50

## 【0275】

また、以前から公知の抗HCV化合物、例えばインターフェロン- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、PEG化インターフェロン- $\alpha$  および/またはリバビリンなどと式(I)で表される化合物の組み合わせも組み合わせ治療における薬剤として使用可能である。用語「組み合わせ治療」は、必須な(a)式(I)で表される化合物および(b)任意の他の抗HCV化合物をHCV感染の治療、特にHCVによる感染の治療で同時、個別または逐次的に用いるための組み合わせ製剤として含有する製品に関する。

## 【0276】

抗HCV化合物には、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCV生活環の中の別の標的の阻害剤および免疫調節剤、抗ウイルス剤およびこれらの組み合わせから選択される薬剤が含まれる。

10

## 【0277】

HCVポリメラーゼ阻害剤には、これらに限定するものでないが、NM283(バロビシタビン)、R803、JTK-109、JTK-003、HCV-371、HCV-086、HCV-796およびR-1479が含まれる。

## 【0278】

HCVプロテアーゼ阻害剤(NS2-NS3阻害剤およびNS3-NS4A阻害剤)には、これらに限定するものでないが、WO 02/18369の化合物(例えば273頁の9-22行および274頁の4行から276頁の11行を参照)、BILN-2061、VX-950、GS-9132(ACH-806)、SCH-503034およびSC H-6が含まれる。使用可能なさらなる薬剤は、WO-98/17679、WO-00/56331(Vertex)、WO 98/22496(Roche)、WO 99/07734(Boehringer Ingelheim)、WO 2005/073216、WO 2005073195(Medivir)に開示されている薬剤および構造的に同様な薬剤である。

20

## 【0279】

HCV生活環の中の他の標的の阻害剤には、NS3ヘリカーゼ、メタロプロテアーゼ阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド阻害剤、例えばISIS-14803、AVI-4065など、siRNA、例えばSIRPLEX-140-Nなど、ベクターがコードする短ヘアピンRNA(shRNA)、DNAザイム、HCV特異的リボザイム、例えばヘプタザイム、RPI.13919など、侵入阻害剤、例えばHepex-C、HuMax-HepCなど、アルファグルコシダーゼ阻害剤、例えばセルゴシビル、UT-231Bなど、KPE-02003002およびBIVN 401が含まれる。

30

## 【0280】

免疫調節剤には、これらに限定するものでないが、天然および組換え型インターフェロンアイソフォーム化合物[ $\alpha$ -インターフェロン、 $\beta$ -インターフェロン、 $\gamma$ -インターフェロン、 $\delta$ -インターフェロンなど、例えばIntron A(商標)、Roferon-A(商標)、Canferon-A300(商標)、Advaferon(商標)、Infergen(商標)、Humoferon(商標)、Sumiferon MP(商標)、Alfaferone(商標)、IFN-beta(商標)、Feron(商標)などを包含]、ポリエチレングリコール誘導体化(PEG化)インターフェロン化合物、例えばPEGインターフェロン- $\alpha$ -2a[Pegasys(商標)]、PEGインターフェロン- $\alpha$ -2b[PEG-Intron(商標)]、PEG化IFN- $\alpha$ 1など、インターフェロン化合物の長期作用製剤および誘導体、例えばアルブミン縮合インターフェロンアルブフェロンなど、細胞内のインターフェロン合成を刺激する化合物、例えばレシキモドなど、インターロイキン、1型ヘルパーT細胞反応の発生を向上させる化合物、例えばSCV-07など、TOLL様受容体作動薬、例えばCpG-10101(アクチロン)、イサトリビンなど、サイモシン-1、ANA-245、ANA-246、二塩酸ヒスタミン、プロパゲルマニウム、テトラクロロデカオキサイド、アンブリゲン、IMP-321、KRN-7000、抗体、例えばシバシル、XTL-6865な

40

50

ど、および予防用および治療用ワクチン、例えばInnovac C、HCV E1E2/MF59などが含まれる。

【0281】

他の抗ウイルス薬には、これらに限定するものでないが、リバビリン、アマンタジン、ビラミジン、ニタゾキサニド、テルビブジン、NOV-205、タリバビリン、内部リボソーム侵入の阻害剤、幅広いスペクトルのウイルス阻害剤、例えばIMPDH阻害剤〔例えば米国特許第5,807,876号、米国特許第6,498,178号、米国特許第6,344,465号、米国特許第6,054,472号、WO 97/40028、WO 98/40381、WO 00/56331の化合物、およびミコフェノール酸およびこれの誘導体が含まれ、それには、これらに限定するものでないが、VX-950、メリメポジブ(VX-497)、VX-148および/またはVX-944が含まれる〕または前記のいずれかの組み合わせが含まれる。

【0282】

従って、HCV感染を防除または治療する目的で、前記式(I)で表される化合物を例えばインターフェロン- (IFN-)、PEG化インターフェロン- および/またはリバビリンばかりでなくHCVエピトープを標的にする抗体が基になった治療薬、低分子干渉RNA(SiRNA)、リボザイム、DNAザイム、アンチセンスRNA、低分子拮抗薬(例えばNS3プロテアーゼの)、NS3ヘリカーゼおよびNS5Bポリメラーゼなどと組み合わせて共投与してもよい。

【0283】

従って、本発明は、HCVウイルスに感染した哺乳動物におけるHCV活性を抑制するに有用な薬剤を製造する目的でこの上で定義した如き式(I)で表される化合物またはこれのサブグループのいずれかを用いることに関し、ここでは、前記薬剤を組み合わせ治療で用い、この組み合わせ治療に好適には式(I)で表される化合物および別のHCV阻害剤化合物、例えば(PEG化)IFN- および/またはリバビリンなどを含める。

【0284】

更に別の面では、本明細書に示す如き式(I)で表される化合物と抗HIV化合物の組み合わせを提供する。後者は好適には生物学的利用能を向上させる薬剤代謝および/または薬物動態に対して肯定的な効果を有するHIV阻害剤である。そのようなHIV阻害剤の一例はリトナビルである。

【0285】

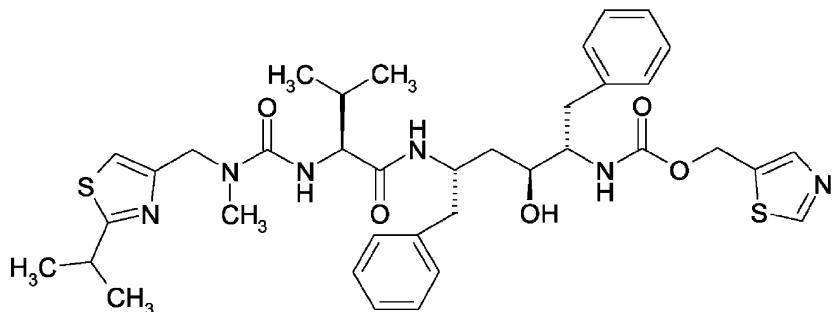
このように、本発明は、更に、(a)式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤またはこれの製薬学的に受け入れられる塩および(b)リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を含有して成る組み合わせも提供する。

【0286】

リトナビル化合物およびこれの製薬学的に受け入れられる塩およびその製造方法がWO 94/14436に記述されている。リトナビルの好適な投薬形態物に関しては、米国特許第6,037,157号およびこれに引用されている資料、米国特許第5,484,801号、米国特許第08/402,690号およびWO 95/07696およびWO 95/09614を参照のこと。リトナビルは下記の式:

【0287】

## 【化49】



10

## 【0288】

で表される。

## 【0289】

さらなる態様では、(a)式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤またはこれの製薬学的に受け入れられる塩および(b)リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を含有して成る組み合わせに、更に、本明細書に記述した如き化合物から選択した追加的抗HCV化合物も含有させる。

## 【0290】

本発明の1つの態様では、本明細書に記述する如き組み合わせを製造する方法を提供し、この方法は、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤またはこれの製薬学的に受け入れられる塩とリトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を組み合わせる段階を含んで成る。本発明の代替態様では、その組み合わせに本明細書に記述する如き1種以上の追加的薬剤を含める方法を提供する。

20

## 【0291】

本発明の組み合わせは薬剤として使用可能である。前記薬剤としての使用または治療方法は、HCVに感染した被験体にHCVおよび他の病原性ラビウイルスおよびペストウイルスに関連した状態を防除するに有効な量を全身投与することを含んで成る。従って、本発明の組み合わせは、哺乳動物における感染またはHCV感染に伴う病気を治療、予防または防除、特にHCVおよび他の病原性ラビウイルスおよびペストウイルスに関連した状態を治療するに有用な薬剤を製造する時に使用可能である。

30

## 【0292】

本発明の1つの態様では、本明細書に記述する態様の中のいずれか1つに従う組み合わせおよび製薬学的に受け入れられる賦形剤を含有して成る製薬学的組成物を提供する。特に、本発明は、(a)式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤またはこれの製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で含有し、(b)リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を治療的に有効な量で含有しつつ(c)製薬学的に受け入れられる賦形剤を含有して成る製薬学的組成物を提供する。場合により、前記製薬学的組成物に、更に、HCVポリメラーゼ阻害剤、HCVプロテアーゼ阻害剤、HCV生活環の中の別の標的的阻害剤および免疫調節剤、抗ウイルス薬およびこれらの組み合わせから選択した追加的薬剤を含有させることも可能である。

40

## 【0293】

そのような組成物は適切な製薬学的投薬形態物、例えばこの上に記述した投薬形態物に調製可能である。有効成分の各々を個別に調製しそしてその調製物と一緒に投与してもよいか、或は両方および必要ならばさらなる有効成分を含有させておいた1種類の調製物を提供することも可能である。

## 【0294】

本明細書で用いる如き用語「組成物」は、これに指定成分を含有して成る製品ばかりでなく指定成分を組み合わせる結果として直接または間接的にもたらされる如何なる生成物も包含させることを意図する。

## 【0295】

50

1つの態様では、本明細書に示す組み合わせの調製をまたHIV治療で同時、個別または逐次的に用いるための組み合わせ製剤として実施することも可能である。そのような場合には、前記一般式(I)で表される化合物またはこれのサブグループのいずれかを他の製薬学的に受け入れられる賦形剤を含有する製薬学的組成物の中に調合し、そしてリトナビルを他の製薬学的に受け入れられる賦形剤を含有する製薬学的組成物の中に個別に調合する。便利には、その個別の2種類の製薬学的組成物を同時、個別または逐次的に用いるためのキットの一部としてもよい。

【0296】

従って、本発明の組み合わせに含める個々の成分を治療過程中的いろいろな時間に個別に投与してもよいか、或は分割した形態または単一の組み合わせ形態で同時に投与することも可能である。従って、本発明はそのような同時または交互治療のあらゆる療法を包含すると理解されるべきであり、用語「投与」は相当する様式で解釈されるべきである。好適な態様では、個別の投薬形態物をほぼ同時に投与する。

【0297】

1つの態様では、本発明の組み合わせに含有させるリトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩の量を式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤の生物学的利用能が前記式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤を単独で投与した時の生物学的利用能に比べて臨床的に向上するに充分な量にする。

【0298】

別の態様では、本発明の組み合わせに含有させるリトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩の量を式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤が示す薬物動態変項の中の少なくとも1つ[ $t_{1/2}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{ss}$ 、12時間のAUCまたは24時間のAUCから選択]を前記式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤を単独で投与した時の前記少なくとも1つの薬物動態変項に比べて向上させるに充分な量にする。

【0299】

さらなる態様は、HCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤の生物学的利用能を向上させる方法に關し、この方法は、前記組み合わせの各成分を治療的に有効な量で含有して成る本明細書に定義する如き組み合わせを前記向上を必要としている個体に投与することを含んで成る。

【0300】

さらなる態様において、本発明は、リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤が示す薬物動態変項の中の少なくとも1つ[ $t_{1/2}$ 、 $C_{min}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{ss}$ 、12時間のAUCまたは24時間のAUCから選択]を向上させる薬剤として用いることに関するが、但し前記使用がヒトまたは動物の体の中で実施したものでないことを条件とする。

【0301】

本明細書で用いる如き用語「個体」は、治療、観察または実験の対象である動物、好適には哺乳動物、最も好適にはヒトを指す。

【0302】

生物学的利用能は、投与した1回分が全身循環に到達する分率として定義する。 $t_{1/2}$ は、半減期または血漿中濃度が元々の値の半分にまで降下するに要する時間を表す。 $C_{ss}$ は定常状態の濃度、即ち薬剤投入速度が消失速度と等しい時の濃度である。 $C_{min}$ は、投薬間隔中に測定した最低(最小限)濃度であると定義する。 $C_{max}$ は、投薬間隔中に測定した最高(最大限)濃度を表す。AUCは、示した時間の間の血漿中濃度-時間曲線の下の面積として定義する。

【0303】

本発明の組み合わせはヒトに前記組み合わせに含める各成分に特定した投薬量の範囲で投与可能である。前記組み合わせに含める成分を一緒にまたは個別に投与してもよい。式(I)で表されるNS3/4aプロテアーゼ阻害剤またはこれのサブグループのいずれかと

10

20

30

40

50

リトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩もしくはエステルの1日当たりの投薬レベルは0.02から5.0グラムの桁であってもよい。

【0304】

式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルを組み合わせて投与する場合、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルの重量比を適切には約40:1から約1:15、または約30:1から約1:15、または約15:1から約1:15、典型的には約10:1から約1:10、より典型的には約8:1から約1:8の範囲内にする。また、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルの重量比を約6:1から約1:6、または約4:1から約1:4、または約3:1から約1:3、または約2:1から約1:2、または約1:5:1から約1:1.5の範囲にするのも有効である。1つの面では、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤の重量をリトナビルの重量と等しいか或はそれ以上にし、この場合、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルの重量比を適切には約1:1から約1.5:1、典型的には約1:1から約1:0:1、より典型的には約1:1から約8:1の範囲内にする。また、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルの重量比を約1:1から約6:1、または約1:1から約5:1、または約1:1から約4:1、または約3:2から約3:1、または約1:1から約2:1、または約1:1から約1.5:1の範囲にするのも有効である。

【0305】

本明細書で用いる如き用語「治療的に有効な量」は、本発明に照らして、研究者、獣医、医者または他の臨床医が探求している活性化合物または成分または薬剤が組織、系、動物またはヒトに生物学的もしくは医薬的反応（治療すべき病気の症状の軽減を含む）を引き出す量を意味する。本発明は2種以上の薬剤を含有して成る組み合わせを言及することから、「治療的に有効な量」は、その組み合わせ効果によって所望の生物学的もしくは医薬的反応が引き出されるように前記薬剤を一緒にした量である。例えば、(a)式(I)で表される化合物および(b)リトナビルを含有して成る組成物の治療的に有効な量は、式(I)で表される化合物とリトナビルが一緒になって治療的に有効な組み合わせ効果をもたらす時のそれらの量であろう。

【0306】

1日当たりに有効な抗ウイルス量は一般に体重1kg当たり0.01mgから500mg、より好適には体重1kg当たり0.1mgから50mgであろうと考えている。必要な投薬量をその日全体に渡って適切な間隔で2回、3回、4回またはそれ以上に分けたサブドースとして投与するのも適切であり得る。そのようなサブドースは単位投薬形態物、例えば単位投薬形態物当たりの有効成分含有量が1から1000mg、特に5から200mgの形態物として調合可能である。

【0307】

正確な投薬量および投与頻度は、本分野の技術者に良く知られているように、使用する式(I)で表される個々の化合物、治療すべき個々の状態、治療すべき状態のひどさ、個々の患者の年齢、体重、性、疾患の度合および一般的身体状態ばかりでなく個体が受けている可能性がある他の医療に依存する。更に、治療すべき被験体の反応に応じかつ/または本発明の化合物を処方する医者の評価に応じて前記1日当たりの有効量を少なくするか或は多くしてもよいことも明らかである。従って、本明細書の上に挙げた1日当たりの有効量の範囲は単に指針である。

【0308】

1つの態様に従い、式(I)で表されるHCV NS3/4aプロテアーゼ阻害剤とリトナビルを好適には経口で日に1回または2回共投与してもよく、この場合、1回分当たりの式(I)で表される化合物の量を約1から約2500mgにし、そして1回分当たりのリトナビルの量を1から約2500mgにする。別の態様では、日に1回もしくは2回共投与する場合の1回分当たりの量を、式(I)で表される化合物が約50から約150

10

20

30

40

50

0 mg でリトナビルの量が約 50 から約 1500 mg になるようにする。更に別の態様では、日に 1 回もしくは 2 回共投与する場合の 1 回分当たりの量を、式 (I) で表される化合物が約 100 から約 1000 mg でリトナビルの量が約 100 から約 800 mg になるようにする。更に別の態様では、日に 1 回もしくは 2 回共投与する場合の 1 回分当たりの量を、式 (I) で表される化合物が約 150 から約 800 mg でリトナビルの量が約 100 から約 600 mg になるようにする。更に別の態様では、日に 1 回もしくは 2 回共投与する場合の 1 回分当たりの量を、式 (I) で表される化合物が約 200 から約 600 mg でリトナビルの量が約 100 から約 400 mg になるようにする。更に別の態様では、日に 1 回もしくは 2 回共投与する場合の 1 回分当たりの量を、式 (I) で表される化合物が約 200 から約 300 mg になるようにする。更に別の態様では、日に 1 回もしくは 2 回共投与する場合の 1 回分当たりの量を、式 (I) で表される化合物が約 100 から約 400 mg でリトナビルの量が約 40 から約 100 mg になるようにする。

### 【0309】

日に 1 回もしくは 2 回投与する場合の式 (I) で表される化合物 (mg) / リトナビル (mg) の典型的な組み合わせには下記が含まれる : 50 / 100, 100 / 100, 150 / 100, 200 / 100, 250 / 100, 300 / 100, 350 / 100, 400 / 100, 450 / 100, 50 / 133, 100 / 133, 150 / 133, 200 / 133, 250 / 133, 300 / 133, 50 / 150, 100 / 150, 150 / 150, 200 / 150, 250 / 150, 50 / 200, 100 / 200, 150 / 200, 200 / 200, 250 / 200, 300 / 200, 50 / 300, 80 / 300, 150 / 300, 200 / 300, 250 / 300, 300 / 300, 200 / 600, 400 / 600, 600 / 600, 800 / 600, 1000 / 600, 200 / 666, 400 / 666, 600 / 666, 800 / 666, 1000 / 666, 1200 / 666, 200 / 800, 400 / 800, 600 / 800, 800 / 800, 1000 / 800, 1200 / 800, 200 / 1200, 400 / 1200, 600 / 1200, 800 / 1200, 1000 / 1200 および 1200 / 1200。日に 1 回もしくは 2 回投与する場合の式 (I) で表される化合物 (mg) / リトナビル (mg) の他の典型的な組み合わせには下記が含まれる : 1200 / 400, 800 / 400, 600 / 400, 400 / 200, 600 / 200, 600 / 100, 500 / 100, 400 / 50, 300 / 50, および 200 / 50。

### 【0310】

本発明の 1 つの態様では、HCV 感染の治療または HCV の NS3 プロテアーゼの阻害に有効な組成物 [ この組成物は式 (I) で表される化合物またはこれのサブグループのいずれかまたは本明細書に記述する如き組み合わせを含有して成る ] および前記組成物を C 型肝炎ウイルスによる感染の治療で用いることができることを示すラベルが含まれている包装材を含有して成る製品を提供する。

### 【0311】

本発明の別の態様は、式 (I) で表される化合物またはこれのサブグループのいずれかまたは式 (I) で表される HCV NS3 / 4a プロテアーゼ阻害剤またはこれの製薬学的に受け入れられる塩とリトナビルまたはこれの製薬学的に受け入れられる塩を組み合わせた本発明に従う組み合わせが潜在的薬剤が HCV NS3 / 4a プロテアーゼの阻害、HCV 増殖の阻害または両方の阻害をもたらし得るか否かを決定する試験または検定における標準または試薬として用いるに有効な量で入っているキットまたは容器に関する。本発明のこの面は薬剤研究プログラムで使用可能である。

### 【0312】

本発明の化合物および組み合わせは高処理量標的 - 分析物検定、例えば前記組み合わせが HCV 治療で示す効力を測定するための検定などで使用可能である。

### 【0313】

実施例

10

20

30

40

50

以下の実施例は本発明を例示することを意図したものであり、本発明を限定するものでない。

【実施例 1】

【0314】

代表的中間体の調製

4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 8 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) キノリン ( 4 ) の合成

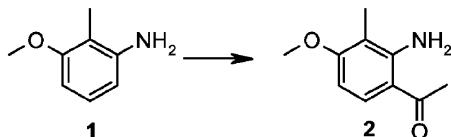
【0315】

段階 A

【0316】

【化50】

10



【0317】

3 - メトキシ - 2 - メチルアニリン ( 25.4 g、185ミリモル ) をキシレン ( 300 mL ) に入れることで生じさせた 0 の溶液にアルゴン圧力下で  $\text{BCl}_3$  溶液 (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 1.0 M、194 mL ) をカニューレによって 20 分かけて滴下した。温度を前記滴下が終了するまで 0 から 10 の範囲に維持した。0 で更に 30 分後にアセトニトリル ( 12.6 mL、241ミリモル ) をアルゴン下 0 で滴下した。0 で 30 分後に結果として生じた懸濁液を滴下漏斗に移して、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 40 mL ) で希釈した。その混合物を  $\text{AlCl}_3$  ( 25.9 g、194ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 40 mL ) に入れることで生じさせた懸濁液にアルゴン下 0 で 20 分かけて加えた。その結果として生じたオレンジ色の溶液を 70 のオイルバスの中に置いて窒素流下で 12 時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、氷冷水および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  を加えた。その混合物を還流に 6 時間加熱した後、室温に冷却した。12 時間後に 6 N の  $\text{NaOH}$  を用いて 0 で pH を 3 に調整した。その溶液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出し、逐次的に水、1 N の  $\text{NaOH}$  そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過した後、真空下で濃縮した。その残留物をジイソプロピルエーテル ( 50 mL ) に入れて室温で 0.5 時間磨り潰した。次に、その懸濁液を 0 に冷却し、濾過した後、少量のジイソプロピルエーテルで洗浄しそして真空下で乾燥させることで所望生成物 2 を 15.4 g ( 46 % ) 得た :  $m/z = 180 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

20

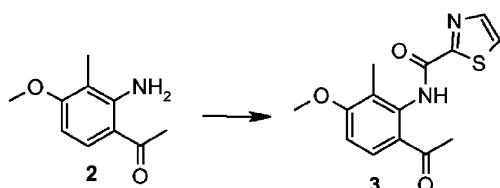
【0318】

段階 B

【0319】

【化51】

30



40

【0320】

2 ( 200 mg、1.12ミリモル ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 10 mL ) と無水  $\text{DMF}$  ( 1 mL ) に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに  $\text{EDCI}$  ( 257 mg、1.34ミリモル ) および  $\text{HOAt}$  ( 152 mg、1.12ミリモル ) を加えた。その結果として生じた溶液を室温で 3 日間攪拌した。次に、この反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と 1 N の  $\text{NaHCO}_3$  の間で分離させた。その有機層を逐次的に 1 N の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  そして水で洗浄し

50

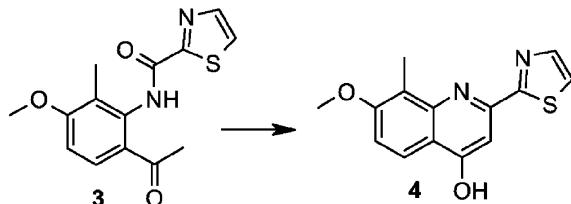
、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー (AcOEt / ヘプタンが 10 : 90 から 50 : 50 の勾配) による精製で目標生成物を 62 mg (19 %) 得た:  $m/z = 291 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

【0321】

段階 C

【0322】

【化52】



【0323】

アセトフェノン 3 (62 mg、0.213 ミリモル) を  $\text{tBuOEt}$  (5 mL) に入れる  
ことで生じさせた懸濁液に  $\text{tBuOK}$  (50 mg、0.448 ミリモル) を加えた。その結果として得た混合物を 80 度で一晩攪拌した後、室温に冷却した。その反応混合物を  $\text{AcOEt}$  で希釈し、 $\text{KHSO}_4$  で酸性にした後、逐次的に水そして食塩水で洗浄した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、蒸発させることで目標生成物を白色粉末として 43 mg (74 %) 得た:  $m/z = 273 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

(ヘキソ-5-エニル)(メチル)アミン (21) の合成

【0324】

【化53】



【0325】

段階 A

$\text{N-メチルトリフルオロアセトアミド}$  (25 g) を  $\text{DMF}$  (140 mL) に入れることで生じさせた 0 の溶液に水素化ナトリウム (1.05 当量) をゆっくり加えた。その混合物を窒素下室温で 1 時間攪拌した。次に、プロモヘキセン (32.1 g) を  $\text{DMF}$  (25 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した後、その混合物を 70 度に 12 時間加熱した。その反応混合物を水 (200 mL) の上に注ぎ、エーテル ( $4 \times 50 \text{ mL}$ ) で抽出し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、濾過した後、蒸発させることで目標生成物 20 を黄色がかった油として 35 g 得て、それをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

【0326】

段階 B

20 (35 g) をメタノール (200 mL) に入れることで生じさせた溶液に水酸化ナトリウム (187.7 g) を水 (130 mL) に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その混合物を室温で 12 時間攪拌した。次に、その混合物を水 (100 mL) の上に注ぎ、エーテル ( $4 \times 50 \text{ mL}$ ) で抽出し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、濾過した後、そのエーテルを大気圧下で留出させた。その結果として得た油を真空下の蒸留 (13 mmHg の圧力、50 度) で精製することで表題の生成物 21 を無色の油として 7.4 g (34 %) 得た:

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5.8 (m, 1H), 5 (ddd,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 3.5 Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.5 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 2.43 (s, 3H), 2.08 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 1.4 (m, 4H), 1.3 (br s, 1H)。

【実施例 2】

10

20

30

40

50

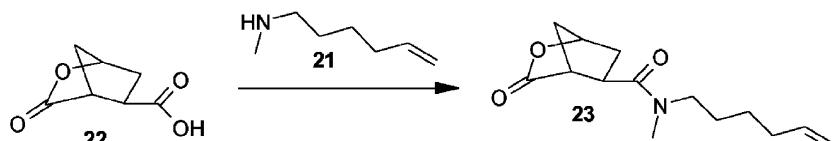
## 【0327】

17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(29)の調製

## 段階A

## 【0328】

## 【化54】



10

## 【0329】

HATU(1.34g、3.52ミリモル)とN-メチルヘキソ-5-エニルアミン(435mg、3.84ミリモル)をDMF(3mL)に入れて、これに0で3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸22(500mg、3.2ミリモル)を4mLのDMFに入れて加えた後、DIPPEAを加えた。攪拌を0で40分間実施した後の混合物を室温で5時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させ、その残留物をEtOAc(70mL)に溶解させた後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)で洗浄した。その水層にEtOAc(2×25mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして飽和NaCl(20mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテルを2:1)で精製することで目標の生成物23を無色の油として550mg(68%)得た: m/z = 252(M+H)<sup>+</sup>。

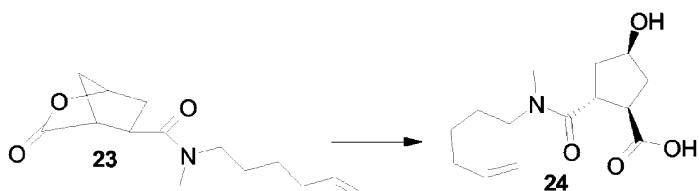
20

## 【0330】

## 段階B

## 【0331】

## 【化55】



30

## 【0332】

ラクトンアミド23に0でLiOH溶液(4mLの水に105mg)を加えた。1時間後に変換が完了した(HPLC)。その混合物を1NのHClで酸性にしてpHを2-3にし、AcOEtで抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発を数回実施した後、高真空下で一晩乾燥することで目標の生成物24を520mg(88%)得た: m/z = 270(M+H)<sup>+</sup>。

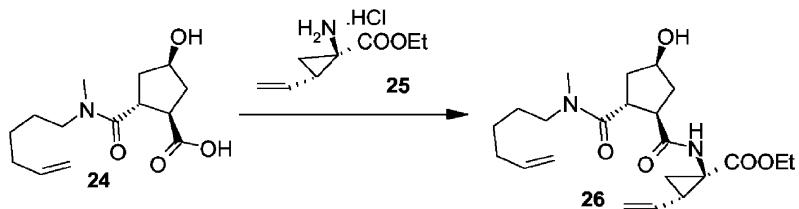
40

## 【0333】

## 段階C

## 【0334】

## 【化56】



## 【0335】

24 (8.14 g, 30.2ミリモル)に塩酸1-(アミノ)-2-(ビニル)シクロプロパンカルボン酸エチルエステル25 (4.92 g, 31.7ミリモル)およびHATU (12.6 g, 33.2ミリモル)を加えた。その混合物を氷浴の中に置いてアルゴン下で冷却した後、逐次的にDMF (100 mL)そしてDIPAEA (12.5 mL, 11.5ミリモル)を加えた。0°で30分後の溶液を室温で更に3時間攪拌した。次に、その反応混合物をEtOAcと水の間で分離させ、逐次的に0.5NのHCl (20 mL)そして飽和NaCl (2×20 mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。フラッシュクロマトグラフィー(ACOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/石油エーテルを1:1:1)で精製することで目標の生成物26を無色の油として7.41 g (60%)得た: m/z = 407 (M+H)<sup>+</sup>。

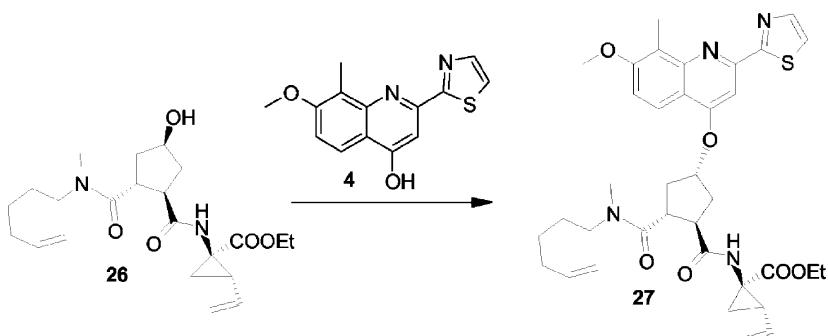
## 【0336】

20

## 段階D

## 【0337】

## 【化57】



30

## 【0338】

26 (300 mg, 0.738ミリモル)とキノリン4 (420 mg, 1.03ミリモル)とトリフェニルホスフィン (271 mg, 1.03ミリモル)を無水THF (15 mL)に入れることで生じさせた-20°の溶液に窒素雰囲気下でDIAD (218 μL, 1.11ミリモル)を加える。次に、その反応物を室温に温める。1.5時間後に溶媒を蒸発させた後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/エーテルを3:1.5:0.5から1:1:1の勾配)で精製することで目標の生成物27を得る: m/z = 661 (M+H)<sup>+</sup>。

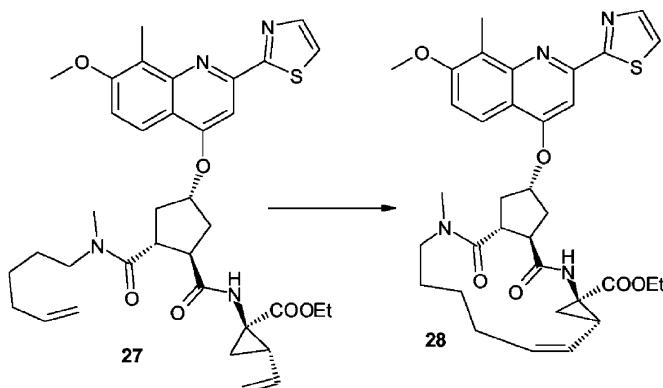
40

## 【0339】

## 段階E

## 【0340】

## 【化58】



## 【0341】

乾燥と脱気を受けさせておいた1,2-ジクロロエタン(300mL)に27(200mg、0.30ミリモル)とHoveyda-Grubbsの第一世代触媒(18mg、0.030ミリモル)を入れることで生じさせた溶液を窒素下で70℃に12時間加熱する。次に、溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>Oを3:1:1)で精製することで目標生成物28を得る: m/z = 633 (M + H)<sup>+</sup>。

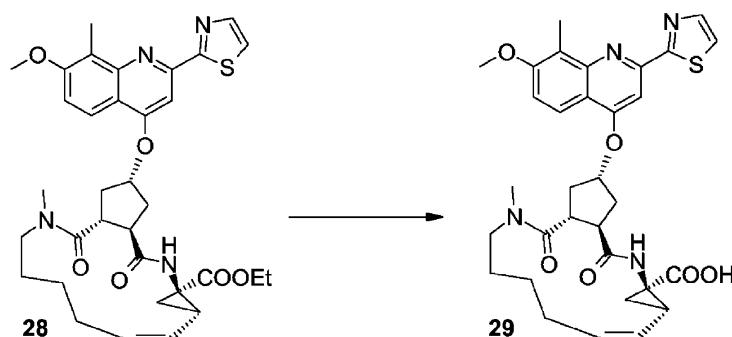
## 【0342】

20

## 段階F

## 【0343】

## 【化59】



## 【0344】

28(150mg、0.237ミリモル)をTHF(15mL)とMeOH(10mL)に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれにLiOH(327mg)を水(3mL)に入れることで生じさせた溶液を加える。48時間後に溶媒を蒸発させた後、その残留物を水とエーテルの間で分離させる。水層を酸性(pH=3)にし、AcOEtで抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させる。その残留物をエーテルから結晶化することで目標の化合物29を得る: m/z = 605 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【実施例3】

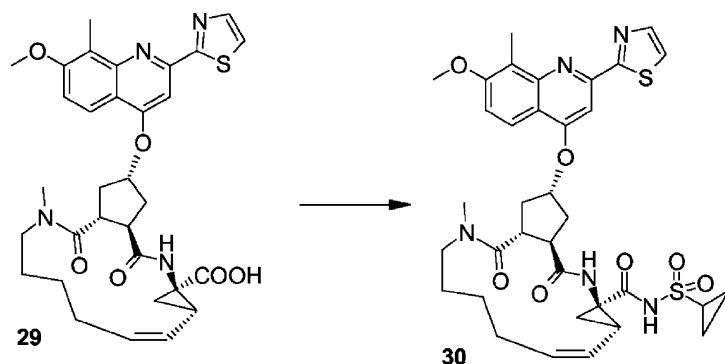
40

## 【0345】

N-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(30)の調製

## 【0346】

## 【化60】



## 【0347】

29 (85 mg、0.14ミリモル) と C D I (47 mg、0.29ミリモル) を無水 THF (7 mL) に入れることで生じさせた混合物を窒素下で還流に2時間加熱する。LCMS分析は中間体のピークが1つであることを示している (R T = 5.37)。その反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミド (52 mg、0.43ミリモル) を加える。次に、D B U (50  $\mu$ L、0.33ミリモル) を加え、その反応混合物を室温で1時間攪拌した後、55 °C に24時間加熱する。溶媒を蒸発させた後、その残留物を A c O E t と酸性水 (pH = 3) の間で分離させる。その粗材料をカラムクロマトグラフィー (A c O E t / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / 石油エーテルを 1 : 1 : 1) で精製する。その残留物を E t<sub>2</sub> O 中で結晶化させ、濾過することで目標の化合物を得たが、それにはシクロプロピル-スルホンアミドが混入している。この材料を 3 mL の水に入れて磨り潰し、濾過し、水で洗浄した後、高真空ポンプで一晩乾燥させることで目標の化合物 30 を白色の粉末として得る : m/z = 708 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【実施例4】

## 【0348】

17 - [2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2, 14 - ジオキソ - 3, 13 - ジアザトリシクロ [13.3.0.0<sup>4,6</sup>] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 (46) の調製

4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (36) の合成

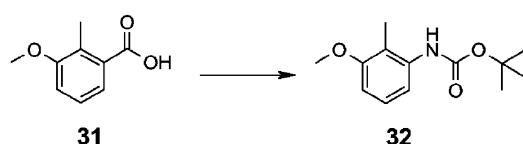
## 【0349】

段階1 :

N - (t - ブチルオキシカルボニル) - 3 - メトキシ - 2 - メチルアニリン (32) の合成

## 【0350】

## 【化61】



## 【0351】

3 - メトキシ - 2 - メチル安息香酸 (45.6 g、274ミリモル) を無水トルエン (800 mL) に入れることで生じさせた懸濁液にトリエチルアミン (42.4 mL、302ミリモル) を加えた。透明な溶液を得た。次に、d p p a (65.4 mL、302ミリモル) をトルエン (100 mL) に入れてゆっくり加えた。室温で1時間後の反応混合物を逐次的に 50 °C に 0.5 時間、70 °C に 0.5 時間に続いて 100 °C に 1 時間加熱した。この溶液に 100 mL で t - B u O H (30.5 g、411ミリモル) をトルエン (40 mL) に入れて加えた後、その結果として得た混合物を 7 時間還流させた。その溶液を室

50

温に冷却した後、逐次的に水、0.5NのHCl、0.5NのNaOHそして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させることで目標の生成物を67g得た: m/z = 237 (M)<sup>+</sup>。

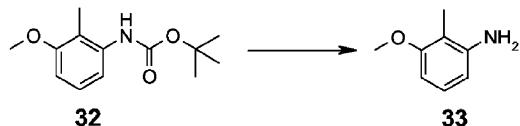
## 【0352】

段階2

3-メトキシ-2-メチルアニリン(33)の合成

## 【0353】

【化62】



## 【0354】

N-(t-ブチルオキシカルボニル)-3-メトキシ-2-メチルアニリンをジクロロメタン(500mL)に入れることで生じさせた溶液にTFA(40.7mL、548ミリモル)を加えた。室温で2時間後にTFA(40.7mL、548ミリモル)を加えた後、その結果として得た混合物を室温で一晩攪拌した。次に、揮発物を蒸発させた。その残留物をトルエン(100mL)とジイソプロピルエーテル(250mL)と一緒に磨り潰し、濾過で取り出した後、ジイソプロピルエーテル(100mL)で洗浄することで表題の生成物をTFA塩として56.3g得た: m/z = 138 (M + H)<sup>+</sup>。このTFA塩をNaHCO<sub>3</sub>で処理することで遊離アニリンに変化させた。

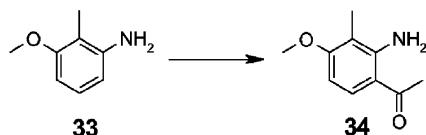
## 【0355】

段階3:

(2-アミノ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)(メチル)ケトン(34)の合成

## 【0356】

【化63】



30

## 【0357】

3-メトキシ-2-メチルアニリン(26.0g、190ミリモル)をキシレン(400mL)に入れることで生じさせた溶液に窒素下でBCl<sub>3</sub>をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた溶液(1.0M、200mL、200ミリモル)をゆっくり添加した。この添加中に温度を監視して10未満に維持した。その反応混合物を5で0.5時間攪拌した。次に、無水アセトニトリル(13mL、246ミリモル)を5で加えた。5で0.5時間後の溶液を滴下漏斗に移した後、AlCl<sub>3</sub>(26.7g、200ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)に入れることで生じさせた5の懸濁液にゆっくり加えた。5で45分後の反応混合物を窒素流下で70に加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を蒸発させた後の反応混合物の温度を65に到達させた。65で12時間後の反応混合物を0に冷却し、氷(300g)の上に注いだ後、還流に到達するまで7時間ゆっくり加熱した。室温で2日後に6NのNaOH(50mL)を加えた。その結果として生じた溶液のpHは2-3であった。キシレン層を傾斜法で取り出した。その有機層にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いた抽出を受けさせた。そのキシレン層とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層と一緒にし、逐次的に水、1NのNaOHそして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて0で磨り潰し、濾過で取り出した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで表題の生成物を黄色がかった固体として13.6g(40%)得た: m/z = 180 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0358】

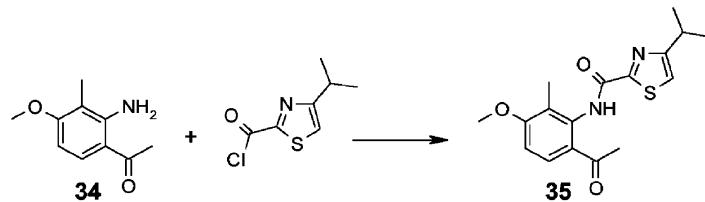
段階4:

50

2' - [ [ ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) ( オキソ ) メチル ] アミノ ] - 4' - メトキシ - 3' - メチルアセトフェノン ( 35 ) の合成

【 0359 】

【 化 64 】



10

【 0360 】

塩化 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - カルボニルをジオキサン ( 250 mL ) に入れることで生じさせた懸濁液に窒素下で ( 2 - アミノ - 4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル ) ( メチル ) ケトン ( 18.6 g, 104 ミリモル ) をジオキサン ( 50 mL ) に入れることで生じさせた溶液を加えた。室温で 2 時間後の反応混合物に濃縮乾固を受けさせた。次に、その残留物を  $\text{NaHCO}_3$  水溶液と  $\text{AcOEt}$  の間で分離させ、有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、蒸発させた。その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて磨り潰し、濾過で取り出した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで表題の生成物 35 を 30.8 g ( 90 % ) 得た。

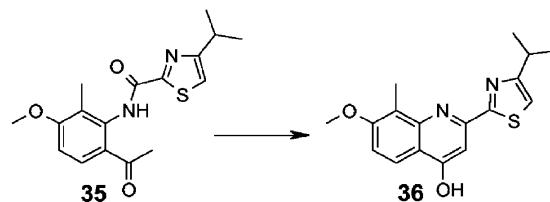
【 0361 】

20

段階 5 :

4 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 36 ) の合成

【 化 65 】



30

【 0362 】

2' - [ [ ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) ( オキソ ) メチル ] アミノ ] - 4' - メトキシ - 3' - メチルアセトフェノン ( 35, 30.8 g, 92.7 ミリモル ) を  $t$  - ブタノールに入ることで生じさせた懸濁液にカリウム  $t$  - ブトキサド ( 21.8 g, 195 ミリモル ) を加えた。その結果として得た反応混合物を 100 に一晩加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、エーテル ( 100 mL ) で希釈した。沈澱物を濾過で取り出した後、 $\text{Et}_2\text{O}$  で洗浄することで粉末を得た ( 画分 A )。その母液に濃縮を真空下で受けさせ、それをエーテルに入れて磨り潰し、濾過で取り出した後、エーテルで洗浄することで粉末を得た ( 画分 2 )。画分 1 と 2 を混合した後、水 ( 250 mL ) の中に注ぎ込んだ。その結果として得た溶液の  $\text{pH}$  を 1 N の  $\text{HCl}$  で 6 - 7 に調整した (  $\text{pH}$  紙で調節 )。沈澱物を濾過で取り出し、水で洗浄した後、乾燥させた。次に、その固体をジイソプロピルエーテルに入れて磨り潰し、濾過で取り出した後、乾燥させることで表題の生成物 36 を褐色がかった固体として 26 g ( 88 % ) 得た :  $m/z = 315$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

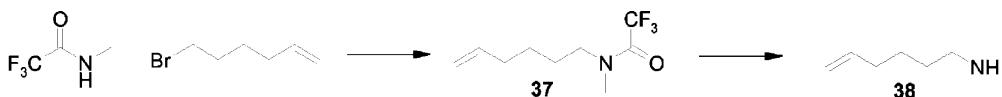
【 0363 】

40

( ヘキソ - 5 - エニル ) ( メチル ) アミン ( 38 ) の合成

【 0364 】

## 【化66】



## 【0365】

## 段階A:

N-メチルトリフルオロアセトアミド(25g)をDMF(140mL)に入れることで生じさせた0の溶液に水素化ナトリウム(1.05当量)をゆっくり加えた。その混合物を窒素下室温で1時間攪拌した。次に、プロモヘキセン(32.1g)をDMF(25mL)に入れることで生じさせた溶液を滴下した後、その混合物を70に12時間加熱した。その反応混合物を水(200mL)の上に注ぎ、エーテル(4×50mL)で抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過した後、蒸発させることで目標の生成物37を黄色がかった油として35g得て、それをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

## 【0366】

## 段階B:

37(35g)をメタノール(200mL)に入れることで生じさせた溶液に水酸化カリウム(187.7g)を水(130mL)に入れることで生じさせた溶液を滴下した。その混合物を室温で12時間攪拌した。次に、その反応混合物を水(100mL)の上に注ぎ、エーテル(4×50mL)で抽出し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過した後、エーテルを大気圧下で留出させた。その結果として得た油を真空下の蒸留(13mmHgの圧力、50)で精製することで表題の生成物38を無色の油として7.4g(34%)得た:<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 5.8(m, 1H), 5(d, d, d, J=17.2Hz, 3.5Hz, 1.8Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 2.5(t, J=7.0Hz, 2H), 2.43(s, 3H), 2.08(q, J=7.0Hz, 2H), 1.4(m, 4H), 1.3(br s, 1H)。

## 【0367】

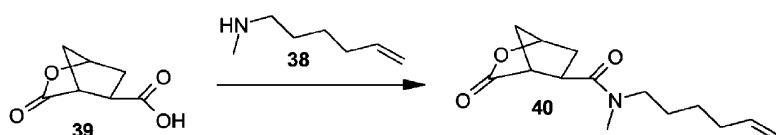
17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(46)の調製

## 【0368】

## 段階A:

## 【0369】

## 【化67】



## 【0370】

HATU(1.34g、3.52ミリモル)とN-メチルヘキソ-5-エニルアミン(435mg、3.84ミリモル)をDMF(3mL)に入れて、これに0で3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸39(500mg、3.2ミリモル)を4mLのDMFに入れて加えた後、DIPPEAを加えた。攪拌を0で40分間実施した後の混合物を室温で5時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させ、その残留物をEtOAc(70mL)に溶解させた後、飽和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)で洗浄した。その水層にEtOAc(2×25mL)を用いた抽出を受けさせた。その有機層を一緒にして飽和NaCl(20mL)で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/石油エーテルを2:1)で精製することで目標の生成物40を無色の油として550mg(68%)得た: m/z = 252 (M+)

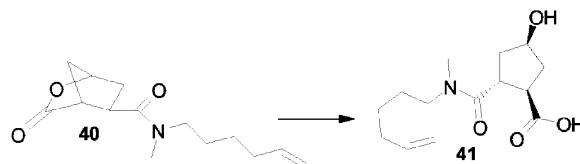
H<sup>+</sup> )<sup>+</sup>。

【0371】

段階B

【0372】

【化68】



10

【0373】

ラクトンアミド40に0℃でLiOH溶液(4mlの水に105mg)を加えた。1時間後に変換が完了した(HPLC)。その混合物を1NのHClで酸性にしてpHを2-3にし、AcOEtで抽出し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発を数回実施した後、高真空中で一晩乾燥させることで目標の生成物41を520mg(88%)得た: m/z = 270 (M+H)<sup>+</sup>。

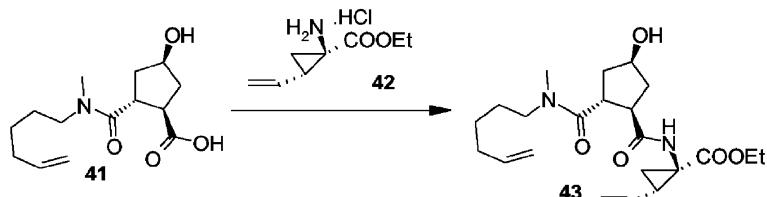
【0374】

段階C

【0375】

【化69】

20



【0376】

41(8.14g、30.2ミリモル)に塩酸1-(アミノ)-2-(ビニル)シクロプロパンカルボン酸エチルエステル42(4.92g、31.7ミリモル)およびHATU(12.6g、33.2ミリモル)を加えた。その混合物を氷浴の中に置いてアルゴン下で冷却した後、逐次的にDMF(100mL)そしてDPEA(12.5mL、11.5ミリモル)を加えた。0℃で30分後の溶液を室温で更に3時間攪拌した。次に、その反応混合物をEtOAcと水の間で分離させ、逐次的に0.5NのHCl(20mL)そして飽和NaCl(2×20mL)で洗浄した後、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた。フラッシュクロマトグラフィー(AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/石油エーテルを1:1:1)で精製することで目標の生成物43を無色の油として7.41g(60%)得た: m/z = 407 (M+H)<sup>+</sup>。

30

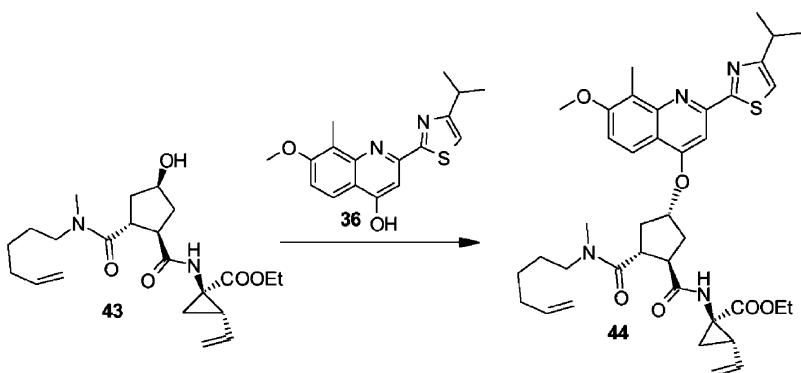
【0377】

段階D

【0378】

40

## 【化70】



10

## 【0379】

43 (1.5 g、3.69ミリモル)とキノリン36 (1.39 g、4.43ミリモル)とトリフェニルホスフィン (1.26 g、4.80ミリモル)を無水THF (40 mL)に入れることで生じさせた-15の溶液に窒素下でDIAD (1.02 mL、5.17ミリモル)を加えた。-15で1.5時間後の反応混合物を氷冷水とAcOEtの間で分離させ、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )させた後、蒸発させた。その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油AcOEt /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を1:9から2:8の勾配) で精製することで目標の生成物44を1.45 g (56%) 得た:  $m/z = 703 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

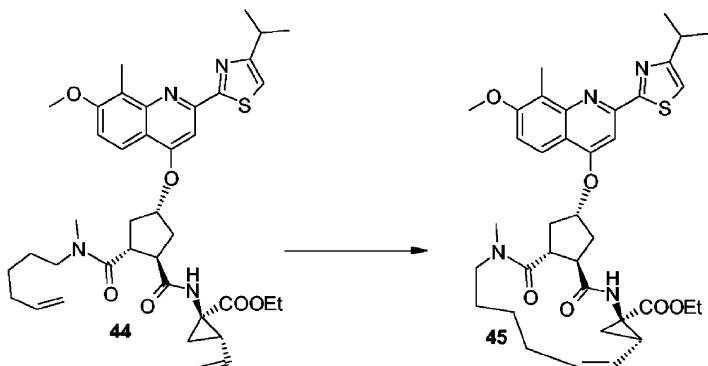
20

## 【0380】

## 段階E

## 【0381】

## 【化71】



30

## 【0382】

乾燥と脱気を受けさせておいた1,2-ジクロロエタン (900 mL)に44 (1.07 g、1.524ミリモル)とHoveyda-Grubbsの第一世代触媒 (33 mg、0.03当量)を入れることで生じさせた溶液を窒素下で75に12時間加熱した。次に、溶媒を蒸発させた後、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 25% の EtOAc) で精製した。高純度の大員環45を620 mg (60%) 得た:  $m/z = 674 (\text{M} + \text{H})^+$ 。  
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3)$ : 1.18 - 1.39 (m, 12 H), 1.59 (m, 1 H), 1.70 - 2.08 (m, 5 H), 2.28 (m, 1 H), 2.38 (m, 1 H), 2.62 (m, 2 H), 2.68 (s, 3 H), 2.83 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.19 (sept,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1 H), 3.36 (m, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.09 (m, 2 H), 4.65 (td,  $J = 4\text{ Hz}$ , 14 Hz, 1 H), 5.19 (dd,  $J = 4\text{ Hz}$ , 10 Hz, 1 H), 5.31 (m, 1 H), 5.65 (td,  $J = 4\text{ Hz}$ , 8 Hz, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.46 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1 H), 7.48 (s, 1 H), 8.03 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1 H)。

40

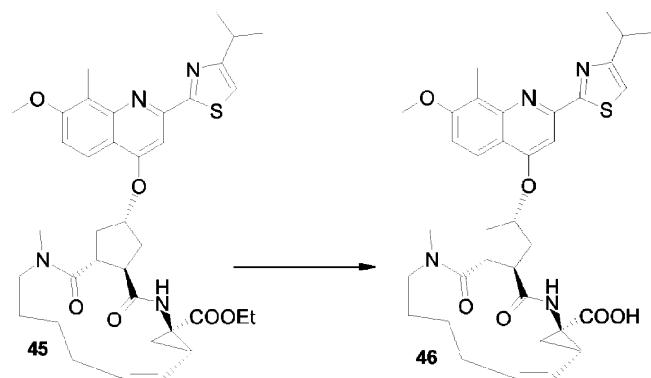
## 【0383】

50

段階 F

【0384】

【化72】



10

【0385】

エステル45 (620 mg、0.920ミリモル)をTHF (30 mL)とMeOH (20 mL)に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに水酸化リチウム (1.65 g、38.53ミリモル)を水 (15 mL)に入れることで生じさせた溶液を加えた。室温で16時間後の反応混合物の反応を飽和NH<sub>4</sub>Clで消滅させ、濃縮を減圧下で実施し、1NのHClを用いた酸性化を実施してpHを3にし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いた抽出を実施し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)そして蒸発を実施することでカルボン酸46を560 mg (88%)得た: m/z = 647 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.11 - 1.40 (m, 8H), 1.42 - 1.57 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.88 - 2.00 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.56 (dt, J = 4 Hz, 12 Hz, 1H), 5.23 (m, 2H), 5.66 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.00 (d, J = 10 Hz, 1H)。

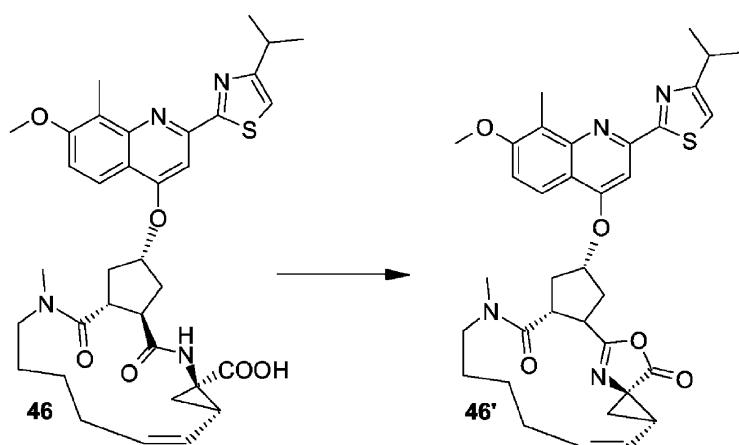
20

【0386】

段階 G

【0387】

【化73】



30

【0388】

この上に記述した手順に従って調製した17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ

40

50

-7-エン-4-カルボン酸(46)(138.3mg、0.214ミリモル)とカルボニルジイミダゾール(96.9mg、0.598ミリモル)を無水THF(5mL)に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。その残留物をEtOAcと1NのHClの間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。次に、その固体をi-Prエーテルに入れて磨り潰すことで46'を白色の粉末として得た: m/z = 629 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99-1.00 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.55-1.7 (m, 1H), 1.9-2 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.3-2.60 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 2.82-2.9 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.28-4.4 (m, 1H), 5.32-5.46 (m, 2H), 5.85-5.95 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H)。

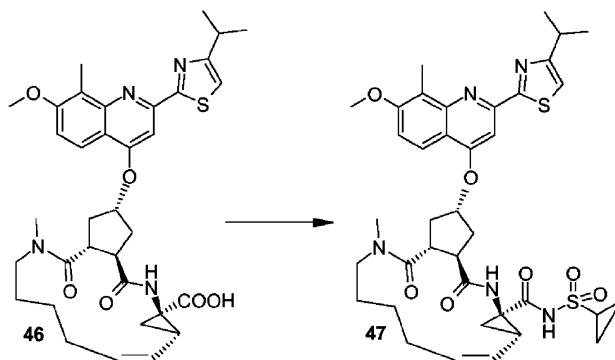
## 【実施例5】

## 【0389】

N-[17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(47)の調製

## 【0390】

## 【化74】



## 【0391】

実施例4に従って調製した17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸46(560mg、0.867ミリモル)とカルボニルジイミダゾール(308mg、1.90ミリモル)を無水THF(10mL)に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミド(400mg、3.301ミリモル)およびDBU(286mg、1.881ミリモル)を加えた。その溶液を50℃に15時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。その残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1NのHClの間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中EtOAc(0から25%)の勾配]による精製でオフホワイトの固体を314mg得、それを更に水に続いてイソプロピルエーテルで洗浄した後、真空オーブンに入れて乾燥させることで高純度の表題生成物47を白色の粉末として282mg(40%)得た: m/z = 750 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.99-1.52 (m, 14H), 1.64-2.05 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.69 (m, 2H)。

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

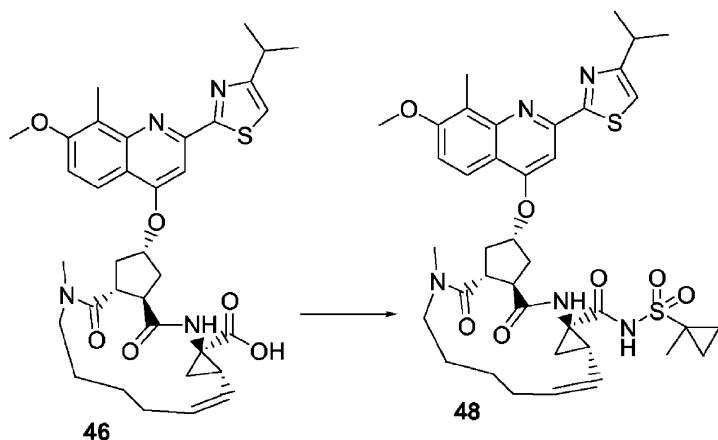
### 【実施例 6】

【 0 3 9 2 】

N - [ 17 - [ 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> , 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( 1 - メチルシクロプロピル ) スルホンアミド ( 48 ) の調製

[ 0 3 9 3 ]

【化 7 5 】



[ 0 3 9 4 ]

カルボン酸46(240mg、0.38ミリモル)とカルボニルジイミダゾール(2当量)を無水THF(5mL)に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、1-メチルシクロプロピルスルホンアミド(2当量)およびDBU(2当量)を加えた。その溶液を50℃に15時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。その残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1NのHClの間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中EtOAc(0から25%)の勾配]による精製で表題の化合物48をオフホワイトの固体として170mg(58%)得て、それを更に水に続いてイソプロピルエーテルで洗浄した後、真空オープンに入れて乾燥させた: m/z = 764(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(アセトン-d6): 0.86(m, 2H), 1.15-1.78(m, 19H), 1.87(m, 2H), 2.13-2.54(m, 3H), 2.57-2.71(m, 4H), 2.96-3.25(m, 4H), 3.54(m, 2H), 4.02(s, 3H), 4.58(t, J=13Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 5.46(m, 1H), 5.62(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.43(d, J=9Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 8.07(d, J=13Hz, 1H), 8.19(幅広s, 1H), 11.44(幅広s, 1H)。

### 【実施例 7】

〔 0 3 9 5 〕

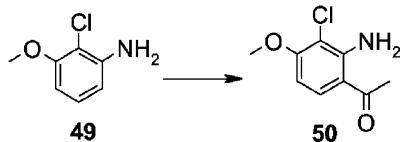
17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> , 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 25 ) の調製

## 【0396】

段階A：(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)(メチル)ケトン(50)の合成

## 【0397】

## 【化76】



10

## 【0398】

2-クロロ-3-メトキシアニリン49(20.6g、131ミリモル)をキシレン(225mL)に入れることで生じさせた溶液に窒素下でBCl<sub>3</sub>をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた溶液(1.0M、138mL、138ミリモル)をゆっくり添加した。この添加中に温度を監視して10未満に維持した。その反応混合物を5で0.5時間攪拌した。次に、無水アセトニトリル(9.0mL、170ミリモル)を5で加えた。5で0.5時間後の溶液を滴下漏斗に移した後、AlCl<sub>3</sub>(18.4g、138ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL)に入れることで生じさせた5の懸濁液にゆっくり加えた。5で45分後の反応混合物を窒素流下で70に加熱した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を蒸発させた後の反応混合物の温度を65に到達させた。65で12時間後の反応混合物を0に冷却し、氷(200g)の上に注いだ後、還流に到達するまで7時間ゆっくり加熱した。室温で2日後に6NのNaOH(25mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)を加えた。その混合物を濾過し、その濾過物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄した。その有機層を傾斜法で取り出し、逐次的に水、1NのNaOHそして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をジイソプロピルエーテルに入れて0で磨り潰し、濾過で取り出した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで表題の生成物50を白色の固体として19.0g(73%)得た: m/z = 200 (M + H)<sup>+</sup>。

20

## 【0399】

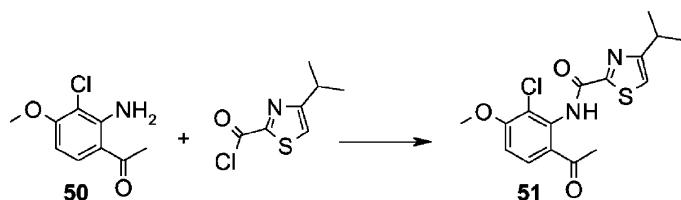
## 段階B:

2' - [ [(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)(オキソ)メチル]アミノ] - 3' - クロロ-4' - メトキシアセトフェノン(51)の合成

30

## 【0400】

## 【化77】



## 【0401】

40

表題の生成物51の調製(79%)を(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)(メチル)ケトン(50)を用いて2' - [ [(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)(オキソ)メチル]アミノ] - 4' - メトキシ-3' - メチルアセトフェノン(35)に報告した手順に従って実施した: m/z = 353 (M + H)<sup>+</sup>。

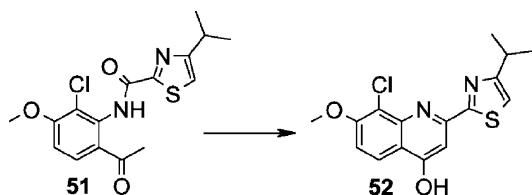
## 【0402】

## 段階C:

8-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン(52)の合成

## 【0403】

## 【化78】



## 【0404】

表題の生成物 52 の調製 (58%) を 2' - [ [ (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) (オキソ) メチル ] アミノ ] - 3' - クロロ - 4' - メトキシアセトフェノン (51) を用いて 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (36) に報告した手順に従って実施した:  $m/z = 335 (M + H)^+$ 。  
10

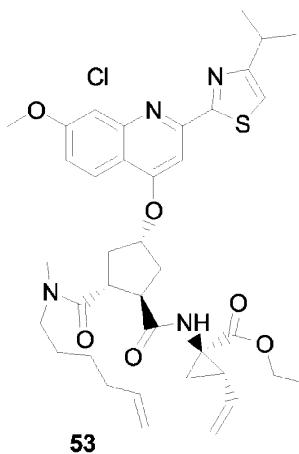
## 【0405】

段階D:

化合物 53

## 【0406】

## 【化79】



20

30

## 【0407】

## の調製

化合物 53 の調製をアルコール 43 および 8 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン (52) を用いて 44 に記述した手順に従って実施した  $m/z = 723 (M + H)^+$ 。  
11

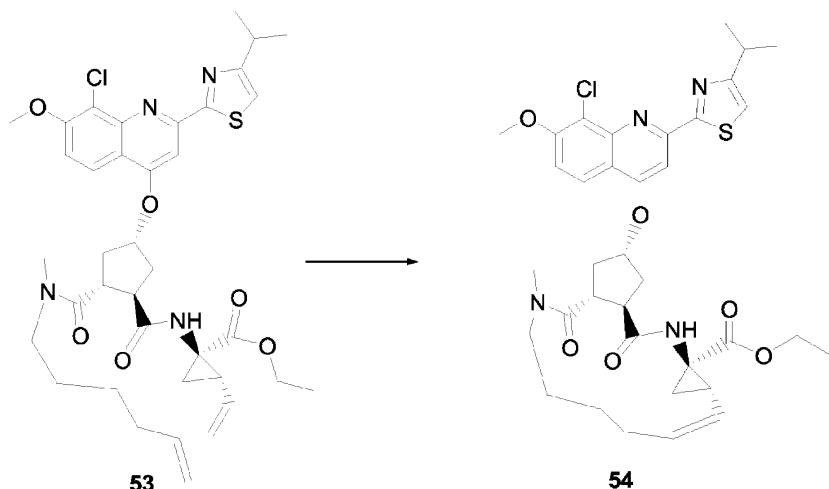
## 【0408】

段階E:

化合物 54 の調製

## 【0409】

【化 8 0 】



[ 0 4 1 0 ]

化合物 5-4 の調製を 5-3 を用いて 4-5 に記述した手順に従って実施した:  $m/z = 695$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

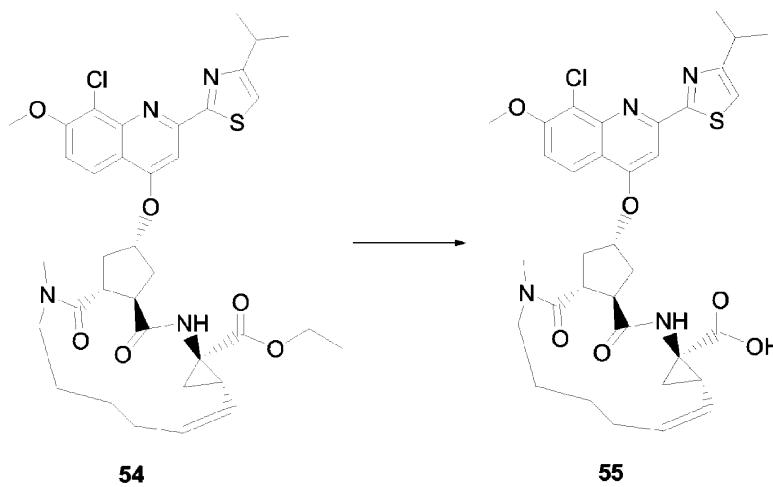
[ 0 4 1 1 ]

### 段階 F :

## 化合物 5-5 の調製

〔 0 4 1 2 〕

### 【化 8.1】



【 0 4 1 3 】

エステル54(1.64g、2.36ミリモル)をTHF(55mL)とMeOH(40mL)に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに水酸化リチウム(3.85g、90.1ミリモル)を水(30mL)に入れることで生じさせた溶液を加えた。室温で16時間後に更にLiOH(1.0g)を加えた。室温で20時間後の反応混合物の反応を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液で消滅させ、濃縮を減圧下で実施し、1NのHClを用いた酸性化を実施してpHを5にし、EtOAcを用いた抽出を実施し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)そして蒸発を実施することでカルボン酸55を1.37g(87%)得た: m/z = 667(M+H)<sup>+</sup>。

### 【实施例 8】

[ 0 4 1 4 ]

N - [ 17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シ

10

20

30

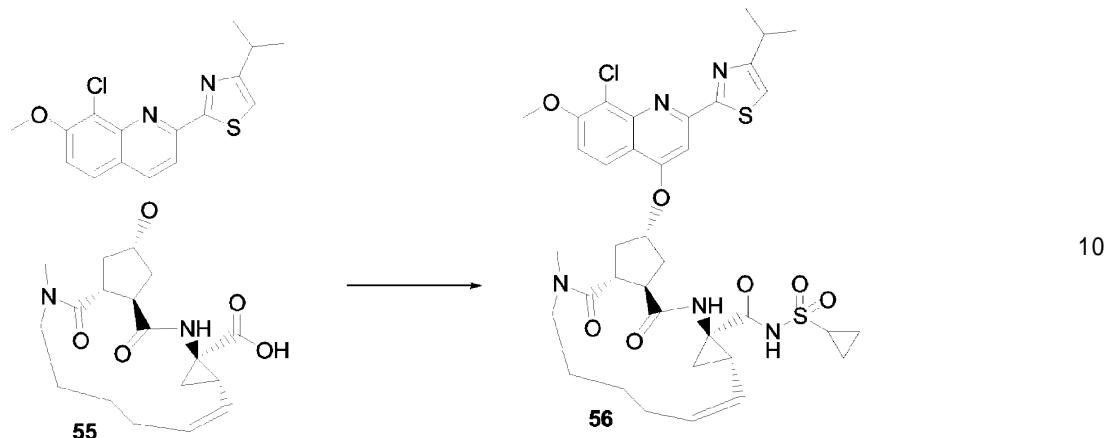
40

50

## クロプロピル)スルホンアミド(56)の調製

【0415】

【化82】



【0416】

カルボン酸55(1.37g、2.52ミリモル)とカルボニルジイミダゾール(2当量)を無水THF(75mL)に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミド(2当量)およびDBU(2当量)を加えた。その溶液を50℃に36時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。その残留物をEtOAcと1NのHC1の間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中EtOAc(0から25%)の勾配]による精製で表題の化合物56をオフホワイトの固体として880mg(55%)得た: m/z = 770 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 主回転異性体): 0.93 - 1.52 (m, 13H), 1.60 - 2.07 (m, 5H), 2.21 - 2.64 (m, 5H), 2.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.60 (t, J = 13Hz, 1H), 5.04 (t, J = 11Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.24 (d, J = 9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9Hz, 1H), 10.81 (幅広s, 1H)。

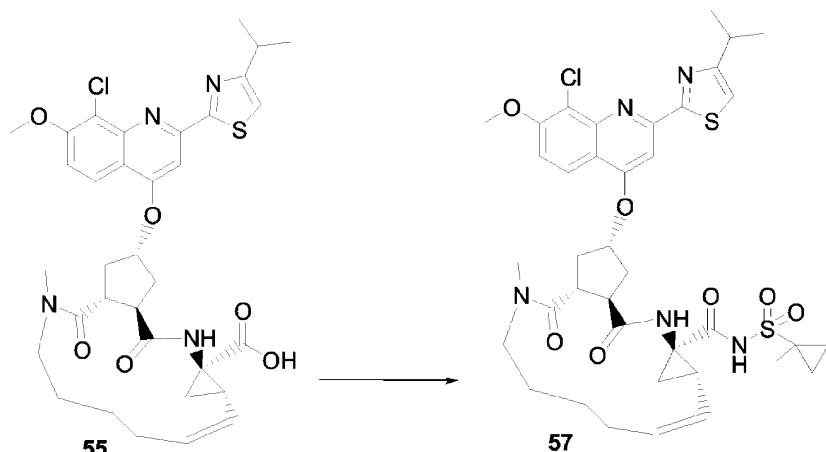
【実施例9】

【0417】

N-[17-[8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド(57)の調製

【0418】

## 【化 8 3】



## 【0419】

カルボン酸 55 (4.9 mg、0.073ミリモル) とカルボニルジイミダゾール (2当量) を無水THF (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に2時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却した後、1-メチルシクロプロピルスルホンアミド (2当量) およびDBU (2当量) を加えた。その溶液を50℃に15時間加熱した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した。その残留物をEtOAcと1NのHClの間で分離させ、その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させた後、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィー [DCM中EtOAc (0から25%) の勾配] による精製で表題の化合物57を1.0 mg (20%) 得た: m/z = 784 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【実施例10】

## 【0420】

17-[2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸 (65) の調製

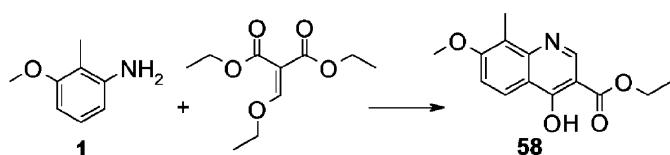
## 【0421】

## 段階1:

4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボン酸エチル (58) の合成

## 【0422】

## 【化84】



## 【0423】

2-メチル-m-アニシジン (8.4 g、61.2ミリモル) にエトキシメチレンマロン酸ジエチル (17.2 g、79.6ミリモル) を加えた (発熱反応)。次に、ジエチルエーテル (100 mL) を加えた後の混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、その残留物をエーテル (50 mL) に再溶解させ、濾過し、ヘプタンで洗浄した後、乾燥させることで中間体を1.2 g 得た。この中間体を230℃に前以て加熱しておいたジフェニルエーテル (50 mL) に分割して加えた。その反応混合物を逐次的に250℃に1.5時間加熱し、室温に冷却した後、ヘプタン (200 mL) で希釈した。沈澱物を濾過で取り出した後、逐次的にヘプタンそしてエーテルで洗浄することで目標の生成物58を黄色の粉末として9.2 g (57.5%) 得た: m/z = 262 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

50

30

40

50

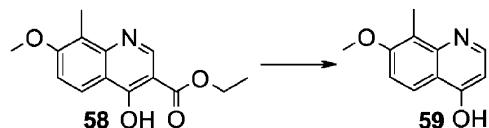
## 【0424】

## 段階2

4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(59)の合成

## 【0425】

## 【化85】



## 【0426】

10

4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-3-カルボン酸エチル(58、9.2g、35.2ミリモル)を5NのNaOH(150mL)に入れることで生じさせた懸濁液を1.5時間還流させた(透明な溶液が得られるまで)。次に、その溶液を0に冷却した後、濃HClでpHを2-3に調整した。固体を濾過で取り出した後、逐次的に水、アセトンそしてエーテルで洗浄した。その粉末を250に前以て加熱しておいたジフェニルエーテル(40mL)に小分割して加えた。その結果として生じた懸濁液が20分後に溶液になった(CO<sub>2</sub>の発生を観察した)。250で1時間後の褐色溶液を室温に冷却した後、ヘプタン(200mL)で希釈した。沈澱物を濾過で取り出した後、ヘプタンそしてエーテルで洗浄することで目標の生成物59を黄色の粉末として6.4g(96%)得た: m/z = 190 (M + H)<sup>+</sup>。

20

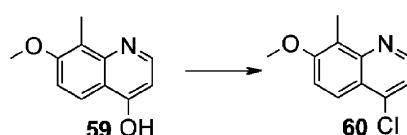
## 【0427】

## 段階3:

4-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(60)の合成

## 【0428】

## 【化86】



## 【0429】

30

4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(59、6.4g、33.8ミリモル)をPOCl<sub>3</sub>(17.2g、111.6ミリモル)に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に1時間加熱した。次に、その結果として生じた溶液を室温に冷却した後、余分なPOCl<sub>3</sub>を減圧下で蒸発させた。その残留物を氷冷1NのNaOHとAcEtの間で分離させた。その有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をシリカゲル(AcEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘプタンを4:4:2)に通して濾過して精製することで目標の生成物60を黄色針状物として6.5g(92.5%)得た: m/z = 208 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0430】

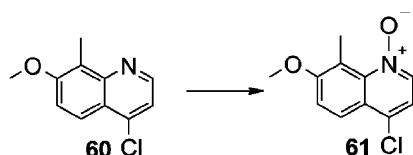
## 段階4:

40

4-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリンN-オキサイド(61)の合成

## 【0431】

## 【化87】



## 【0432】

4-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(60、15.2g、73.2ミリモル) 50

ル)をCHCl<sub>3</sub>(1L)に入れることで生じさせた溶液にメタクロロ過安息香酸(90.2g、366.0ミリモル)を3時間かけて分割して加えた。次に、その溶液を氷冷1NのNaOHとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間で分離させた(連続した8回の抽出)。その有機層を一緒にし、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー(ACOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を1:2から1:0の勾配)で精製することで表題の生成物61を淡黄色の粉末として3.0g(18.3%)得た:m/z=224(M+H)<sup>+</sup>。

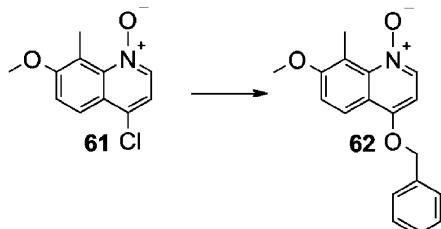
## 【0433】

段階5:

4-ベンジルオキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリンN-オキサイド(62)の合成 10

## 【0434】

## 【化88】



## 【0435】

ベンジルアルコール(2.96mL、28.6ミリモル)をDMF(10mL)に入れて、これに不活性雰囲気下0でNaH(973mg、鉛油中60%、24.3ミリモル)を加えた。0で5分後の溶液を室温に温めた。室温で10分後に4-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリンN-オキサイド(61、3.2g、14.3ミリモル)を一度に加えた。その結果として生じた黒色の溶液を不活性な雰囲気下室温で更に30分間攪拌した後、氷冷水の中に注ぎ込んで、ACOEtで4回抽出した。有機層を一緒にして乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー(ACOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を1:1から1:0の勾配に続いてACOEt/MeOHを9:1)で精製することで目標の生成物62を黄色の粉末として2.5g(59%)得た:m/z=296(M+H)<sup>+</sup>。

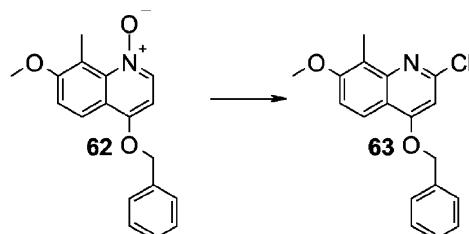
## 【0436】

段階6:

4-ベンジルオキシ-2-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(63)の合成 30

## 【0437】

## 【化89】



## 【0438】

4-ベンジルオキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリンN-オキサイド(62、2.5g、8.47ミリモル)に窒素雰囲気下-78でPOCl<sub>3</sub>を加えた。次に、その反応混合物を室温に温めた後、還流にまで加熱した。35分の溶液を室温に冷却した後、余分なPOCl<sub>3</sub>を減圧下で蒸発させた。その残留物を氷冷水とACOEtの間で分離させ、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をエーテルに入れて磨り潰した後、濾過しそして逐次的に少量のメタノールそしてエーテルで洗浄することで目標の生成物63を白色の粉末として2.4g(90.4%)得た:m/z=314(M+H)<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

。

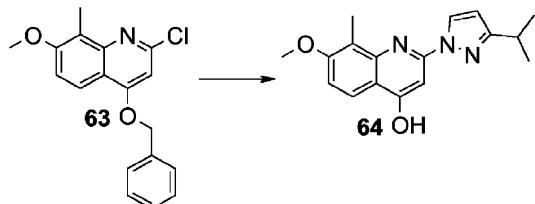
## 【0439】

段階7：

4-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(64)の合成

## 【0440】

## 【化90】



10

## 【0441】

4-ベンジルオキシ-2-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(63、1.00 g、3.19ミリモル)と3-イソプロピルピラゾールの混合物を155に12時間加熱した。次に、その反応混合物をAcOEtと水の間で分離させ、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー(AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を1:1)で精製することで目標の生成物64を黄色がかった粉末として900mg(95%)得た: m/z = 298 (M + H)<sup>+</sup>。

20

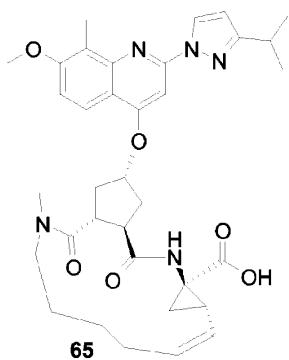
## 【0442】

段階8：

17-[2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(65)の合成

## 【0443】

## 【化91】



30

## 【0444】

表題の化合物の調製を4-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(64)および中間体26を用いて17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(29)の調製で報告した手順(段階D-F)に従って実施した: m/z = 630 (M + H)<sup>+</sup>。

40

## 【実施例11】

## 【0445】

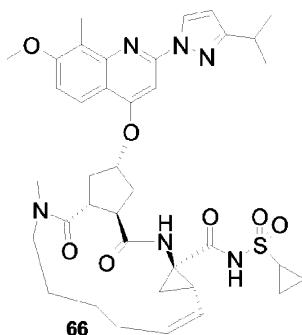
N-[17-[2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シ

50

## クロプロピル)スルホンアミド(66)の調製

【0446】

【化92】



10

【0447】

表題の化合物の調製を17-[2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(65)およびシクロプロピルスルホンアミドを用いてN-[17-[8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(56)の調製で報告した手順に従って実施した: m/z = 733 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.80-1.50 (m, 12H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.79-2.05 (m, 4H), 2.15-2.31 (m, 1H), 2.32-2.48 (m, 2H), 2.49-2.63 (m, 5H), 2.84-2.96 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.05-3.14 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 5.26-5.46 (m, 1H), 5.61-5.69 (m, 1H), 6.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.37 (br s, 1H), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 10.88 (br s, 1H)。

20

【実施例12】

【0448】

17-[8-エチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(70)の調製

【0449】

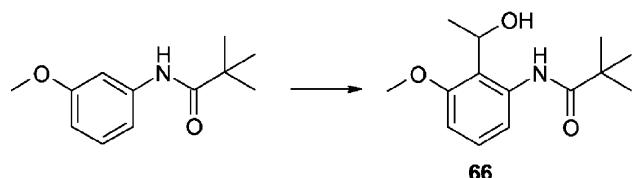
段階1:

N-[2-(1-ヒドロキシエチル)-3-メトキシフェニル]ピバロイルアミド(66)の合成

40

【0450】

【化93】



66

【0451】

N-(3-メトキシフェニル)-ピバロイルアミドの溶液を窒素下0で攪拌しながら

50

これに *n* - ブチルリチウム溶液 (ヘキサン中 2.5 M、4.4 mL、11.1 ミリモル) を滴下した。室温で 1 時間後の反応混合物を -78 °C に冷却した。次に、アセトアルデヒド (544 μL、9.64 ミリモル) を THF (1 mL) に入れることで生じさせた溶液を加えた。10 分後の反応混合物を 30 分かけて室温に温めた。次に、その反応混合物を AcOEt と水の間で分離させ、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させた後、蒸発することで目標の生成物 66 を黄色の固体として 500 mg (45%) 得た: m/z = 252 (M + H)<sup>+</sup>。

【0452】

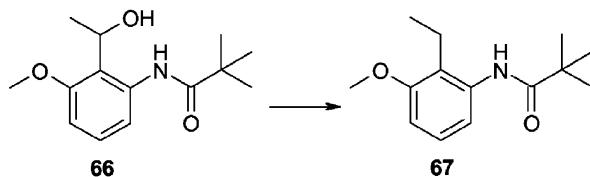
段階 2 :

N - [2 - エチル - 3 - メトキシフェニル] ピバロイルアミド (67) の合成

10

【0453】

【化94】



【0454】

N - [2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 3 - メトキシフェニル] ピバロイルアミド (66、4.2 g、16.7 ミリモル) と Pd / C (10%、2.00 g) と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 mL) を酢酸 (400 mL) に入れることで生じさせた混合物を室温で 30 分間攪拌した。次に、その結果として得た反応混合物に水添を 4 日間受けさせた後、その触媒をケイソウ土を用いた濾過で除去した。その濾液に濃縮を受けさせて 300 mL にした後、1.0 L の水の中に注ぎ込んだ。生じた固体を濾過で取り出した後、水で洗浄することで目標の生成物 67 を黄色の固体として得た: m/z = 236 (M + H)<sup>+</sup>。

20

【0455】

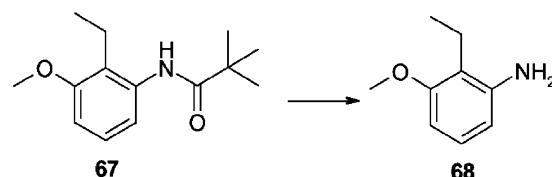
段階 3 :

2 - エチル - m - アニシン (68) の合成

【0456】

【化95】

30



【0457】

N - [2 - エチル - 3 - メトキシフェニル] ピバロイルアミド (67、16.7 ミリモル) と 37% の HCl (700 mL) を EtOH (700 mL) に入れることで生じさせた溶液を 48 時間還流させた。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮した (体積の 1/3)。その溶液を 5 mL に 6 時間維持した。出現した固体を濾過で取り出した後、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで目標の生成物を HCl 塩として 22.35 g 得た。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いた処理で遊離塩基を生じさせることで目標の生成物 68 を 20.85 g (83%) 得た: m/z = 152 (M + H)<sup>+</sup>。

40

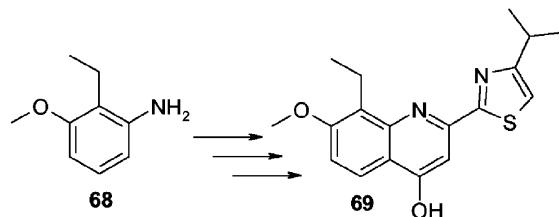
【0458】

段階 4 :

8 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシキノリン (69) の合成

【0459】

## 【化96】



## 【0460】

表題の化合物の調製を2-エチル-m-アニシジン(68)を用いて4-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(36)の調製で報告した手順(段階3-5)に従って実施した:  $m/z = 329 (M + H)^+$ 。

## 【0461】

## 段階5:

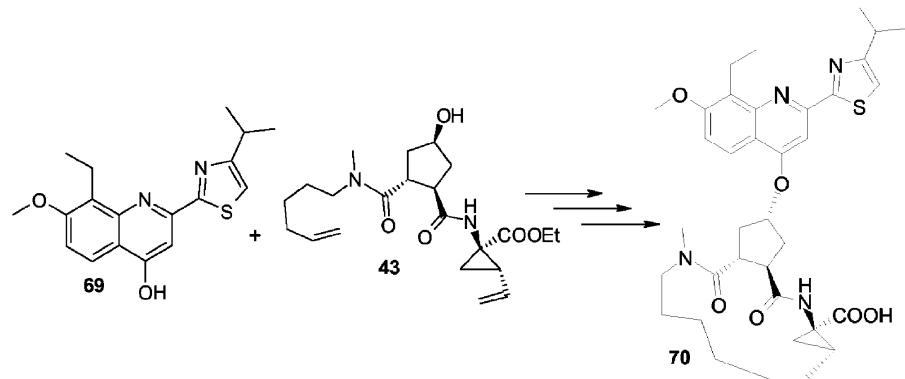
17-[8-エチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(70)の合成

## 【0462】

## 【化97】

10

20



30

## 【0463】

表題の化合物の調製を8-エチル-4-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン(69)および中間体43を用いて17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(46)の調製で報告した手順(段階D-F)に従って実施した:  $m/z = 661 (M + H)^+$ 。

## 【実施例13】

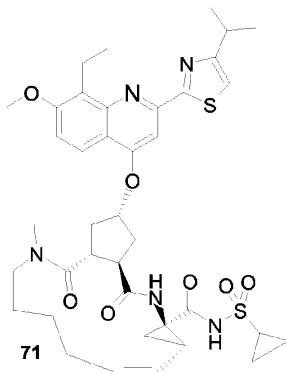
## 【0464】

40

N-[17-[8-エチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(71)

## 【0465】

## 【化98】



10

## 【0466】

表題の化合物の調製を 17 - [ 8 - エチル - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 70 ) およびシクロプロピルスルホンアミドを用いて N - [ 17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 56 ) の調製で報告した手順に従って実施した : m / z = 764 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【実施例14】

## 【0467】

17 - [ 8 - フルオロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 73 ) の調製

## 【0468】

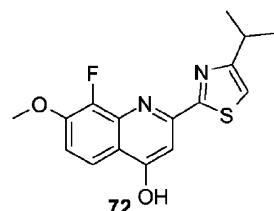
## 段階1:

30

8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン ( 72 )

## 【0469】

## 【化99】



40

## 【0470】

表題の化合物の調製を 2 - フルオロ - 3 - メトキシ安息香酸を用いて 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 36 ) の調製で報告した手順 ( 段階 1 - 5 ) に従って実施した : m / z = 319 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

## 【0471】

## 段階2:

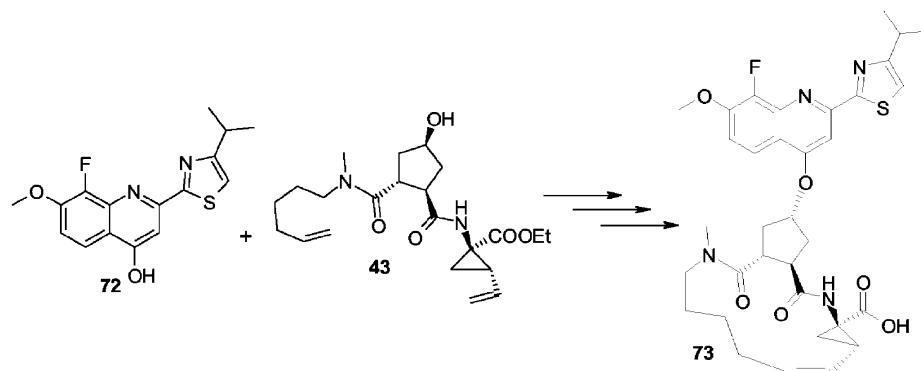
17 - [ 8 - フルオロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 73 )

50

の合成

【0472】

【化100】



【0473】

表題の化合物の調製を8-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン(72)およびアルコール43を用いて17-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(46)の調製で報告した手順(段階D-F)に従って実施した:m/z=651(M+H)<sup>+</sup>。

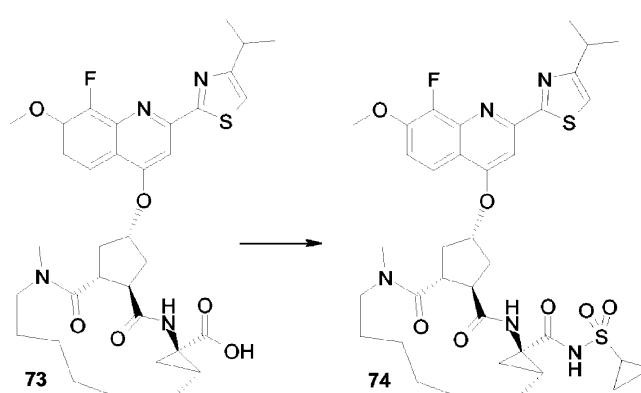
【実施例15】

【0474】

N-[17-[8-フルオロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(74)

【0475】

【化101】



【0476】

表題の化合物の調製を17-[8-フルオロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(73)およびシクロプロピルスルホンアミドを用いてN-[17-[8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(56)の調製で報告した手順に従って実施した:m/z=754(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 0.75-1.52(m, 15H), 1.64-

50

2.05 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 10.77 (幅広 s, 1H)。

## 【実施例 16】

## 【0477】

18 - [2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] - 2,15 - ジオキソ - 3,14 - ジアザトリシクロ [14.3.0.0<sup>4,6</sup>] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 (80)

10

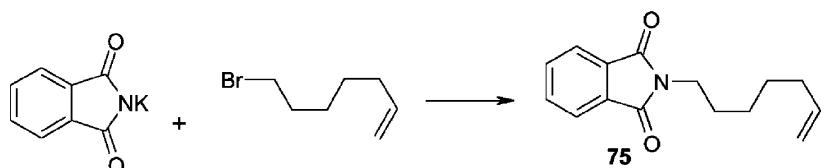
## 【0478】

## 段階 1 :

N - (ヘプト - 6 - エニル) フタルイミド (75) の合成

## 【0479】

## 【化102】



20

## 【0480】

カリウムフタルイミド (627 mg, 3.38ミリモル) と 7 - プロモヘプト - 1 - エンを無水 D M F (10 mL) に入れることで生じさせた溶液を窒素下 100 で 1 時間攪拌した。次に、その反応混合物を逐次的に室温に冷却し、濾過し、エーテルで希釈した後、再び濾過した。その濾液に濃縮を減圧下で受けさせることで目標の生成物 75 を油として得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた:  $m/z = 244 (M + H)^+$ 。

## 【0481】

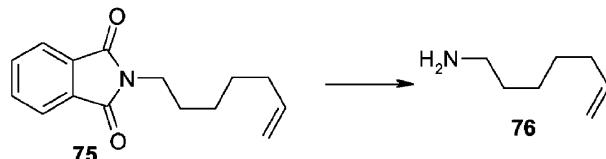
## 段階 2 :

6 - ヘプテニルアミン (76) の合成

30

## 【0482】

## 【化103】



## 【0483】

N - (ヘプト - 6 - エニル) フタルイミド (75, 66.2 g, 272ミリモル) と水加ヒドラジン (19.8 mL, 408ミリモル) を M e O H (1.0 L) に入れることで生じさせた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、固体を濾過で廃棄した。その濾液をエーテルで希釈した後、生じた固体を濾過で廃棄した。エーテルを減圧下で蒸発させた。次に、5 N の H C l (50 mL) を加えた後、その結果として得た混合物を還流下で攪拌した。45分後の反応混合物を室温に冷却した後、生じた固体を濾過で除去した。その濾液の pH を 0 で N a O H を用いて 3 に調整した。次に、その反応混合物をエーテルで抽出し、乾燥 (N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>) させた後、蒸発させた。その粗生成物を蒸留で精製することで目標の生成物 76 を油として 34.57 g 得た:  $m/z = 114 (M + H)^+$ 。

40

## 【0484】

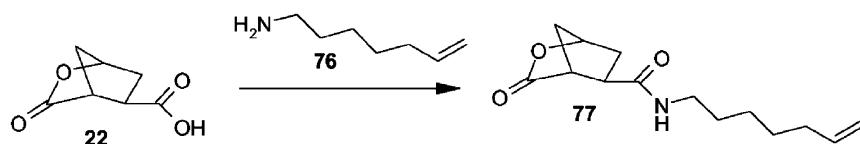
## 段階 3 :

50

## 中間体(77)の合成

【0485】

【化104】



【0486】

表題の化合物の調製を6-ヘプテニルアミン(76)および3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸(22)を用いて中間体23の調製で報告した手順に従って実施した:  $m/z = 252 (M + H)^+$ 。また、表題の化合物の調製(82%の単離収率)を他の連成条件[EDCI・HCl(1.1当量)、HOAT(1.1当量)およびジイソプロピルエチルアミンを無水DMFに入れて使用]でも実施した。

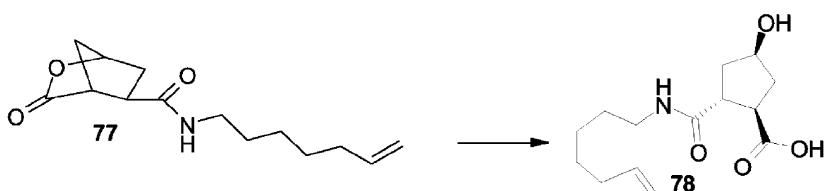
10

【0487】

段階4:  
中間体78の合成

【0488】

【化105】



20

【0489】

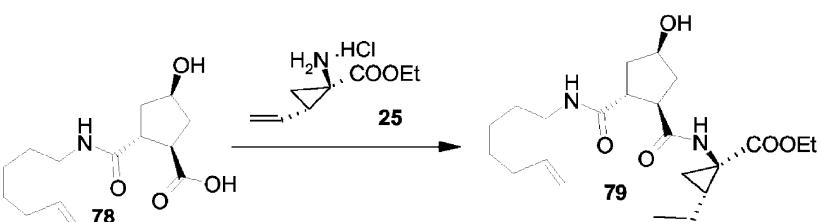
表題の化合物の調製(65%)を中間体77およびLiOHを用いて中間体24の調製で報告した手順に従って実施した:  $m/z = 270 (M + H)^+$ 。

【0490】

段階5:  
中間体79の合成

【0491】

【化106】



30

【0492】

表題の化合物の調製(65%)を中間体78および塩酸1-(アミノ)-2-(ビニル)シクロプロパンカルボン酸エチルエステル25を用いて中間体26の調製で報告した手順に従って実施した:  $m/z = 407 (M + H)^+$ 。

【0493】

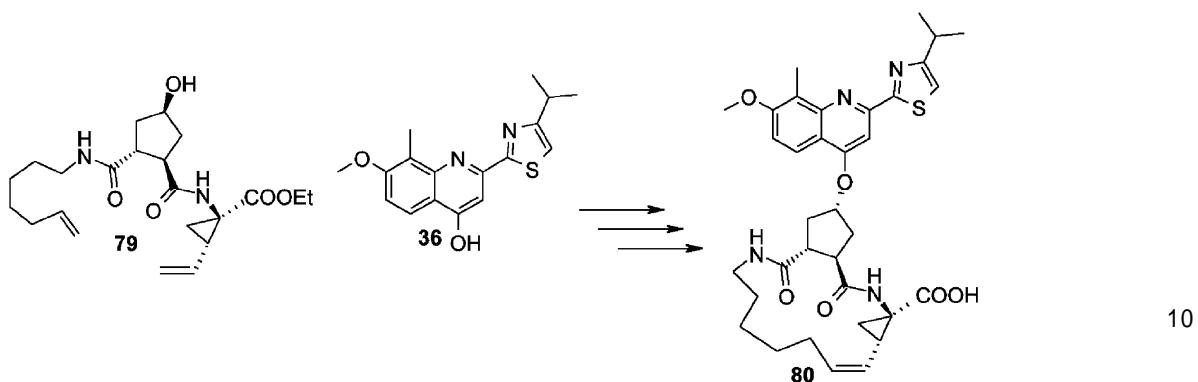
段階6:  
18-[2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,14-ジアザトリシクロ[14.3.0.0<sup>4,6</sup>]ノナデコ-7-エン-4-カルボン酸(80)の合成

【0494】

40

50

【化 1 0 7 】



【 0 4 9 5 】

表題の化合物の調製を中間体 7 9 およびキノリン 3 6 を用いて 1 7 - [ 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザトリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 4 6 ) の調製で報告した手順 ( 段階 D - F ) に従って実施した :  $m/z = 647 (M + H)^+$  。

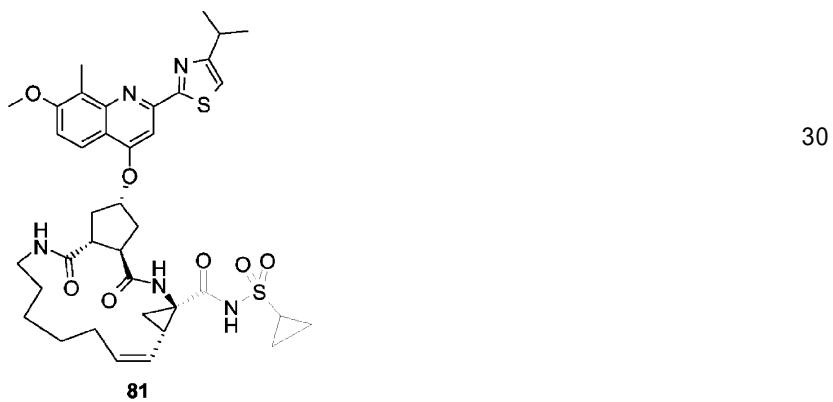
### 【寒施例 17】

( 0 4 9 6 )

N - [ 18 - [ 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 - ジアザトリシクロ [ 14 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホニアミド ( 81 )

〔 0 4 9 7 〕

【化 1 0 8 】



【 0 4 9 8 】

H) , 3.15 - 3.30 (m, 2H) , 3.45 - 3.55 (m, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 4.09 (dd, J = 11.5 Hz, J = 3.8 Hz, 1H) , 4.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H) , 4.99 (t, J = 9.0 Hz, 1H) , 5.51 - 5.53 (m, 1H) , 5.71 (dd, J = 18.6 Hz, J = 8.2 Hz, 1H) , 6.86 (s, 1H) , 7.03 (s, 1H) , 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 7.50 (s, 1H) , 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H) , 9.40 (br s, 1H)。

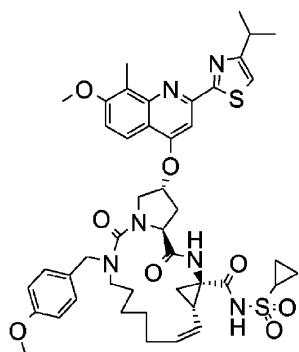
## 【実施例 18】

## 【0499】

N - [ [ 18 - [ 2 - [ 4 - (イソプロピル) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 14 - ( 4 - メトキシベニジル ) - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [ 14.3.0.0<sup>4,6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 90 )

## 【0500】

## 【化109】



10

20

## 【0501】

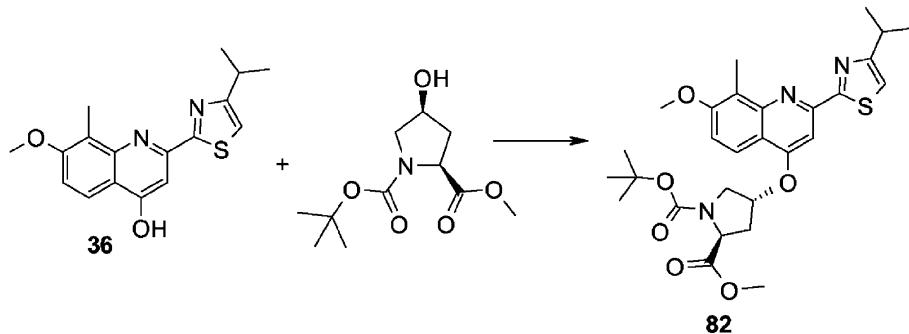
## 段階 A :

中間体 82 の合成

## 【0502】

## 【化110】

30



## 【0503】

40

Boc - シス - ヒドロキシ - L - プロリンメチルエステル ( 500 mg 、 2.04 ミリモル ) と 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 36 、 769 mg 、 2.04 ミリモル ) と 2 - ジフェニルホスファニルピリジン ( 751 mg 、 2.86 ミリモル ) を高真空下で 1 時間乾燥させた。次に、無水 THF を窒素下で加えた後、その結果として得た反応混合物を - 15 に冷却した。次に、 D I A D を滴下した。 - 5 で 1 時間後の溶液を室温に温めた。 16 時間後の反応混合物を氷冷水と AcOEt の間で分離させた。その有機層を逐次的に 1M の HCl そして食塩水で激しく洗浄し、乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> ) させ、濾過した後、蒸発させた。シリカゲル使用カラムクロマトグラフィー ( AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を 0 : 10 から 5 : 95 の勾配 ) による精製で所望生成物 82 を無色の油として 940 mg ( 85 % ) 得た : m

50

$m/z = 542 (M + H)^+$ 。

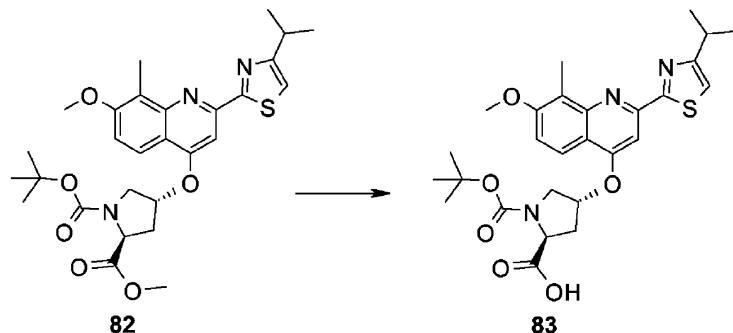
【0504】

段階B:

中間体83の合成

【0505】

【化111】



10

【0506】

中間体82 (1.5 g、2.77ミリモル)を1:1のMeOH/THFに入れることで生じさせた溶液に水中のLiOH溶液 (592 mg、13.8ミリモル)を加えた。室温で16時間後の反応混合物を希HClで酸性にしてpHを3-4にし、AcOEtで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ )させた後、蒸発させた。その残留物をフラッシュクロマトグラフィー (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を1:9から4:6の勾配)で精製することで表題の生成物83をオレンジ色の油として1.26 g (86%) 得た:  $m/z = 528 (M + H)^+$ 。

20

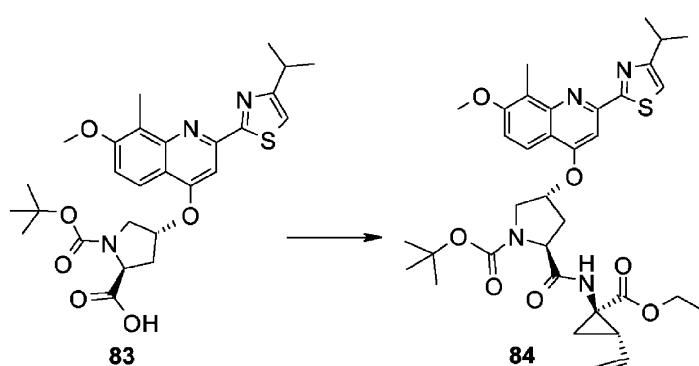
【0507】

段階C:

中間体84の合成

【0508】

【化112】



30

【0509】

カルボン酸83 (1.26 g、2.39ミリモル)を無水DMF (20 mL)に入れることで生じさせた溶液を攪拌しながらこれに (1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルトシレート (860 mg、2.63ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (1.04 mL、5.98ミリモル)を加えた。次に、窒素下0°でHATU (999 mg、2.63ミリモル)を加えた。その結果として生じた溶液を0°で30分間に続いて室温で攪拌した。4時間の反応混合物を水で希釈した後、AcOEtで抽出した。その有機層を一緒にして、逐次的に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水そして食塩水で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ )させた後、蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を0:1から2:8の勾配)による精製で表題の生成物84を白色の固体として1.44 g (90%) 得た:  $m/z = 665 (M + H)^+$ 。

40

50

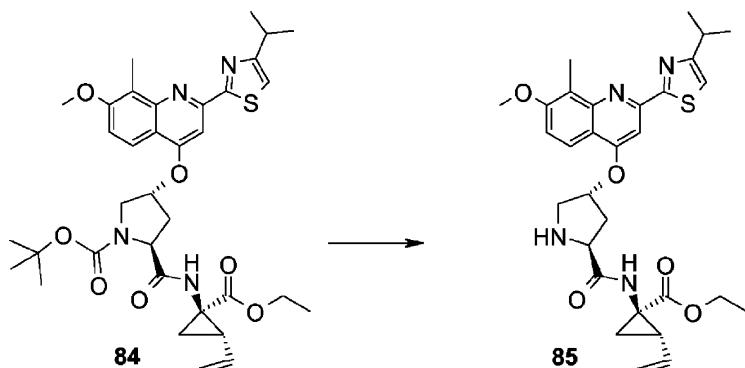
## 【0510】

段階D：

中間体85の合成

## 【0511】

## 【化113】



## 【0512】

Boc保護プロリン誘導体84(1.44g、2.16ミリモル)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)に入れることで生じさせた溶液を搅拌しながらこれにトリフルオロ酢酸(5mL)を加えた。室温で2時間後の反応混合物に濃縮を受けさせた後、その残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間で分離させた。その有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過した後、濃縮することで表題の生成物85を無色の油として1.0g(81%)得た：*m/z* = 565(M+H)<sup>+</sup>。

20

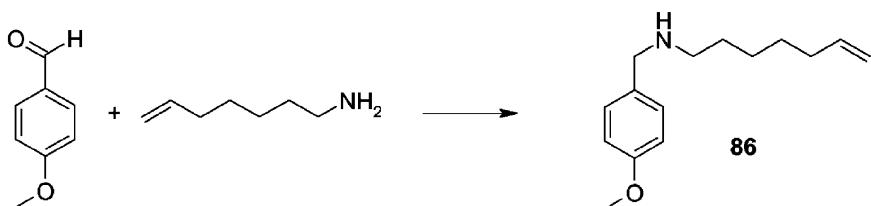
## 【0513】

段階E：

N-(ヘプト-6-エニル)-N-(4-メトキシベンジル)アミン86の合成

## 【0514】

## 【化114】



## 【0515】

ヘプト-6-エニルアミン(2.0g、13.4ミリモル)とアニスアルデヒド(1.79mL、14.7ミリモル)をEtOH(50mL)に入れることで生じさせた溶液を室温で1時間搅拌した。次に、窒素下0°でNaBH<sub>4</sub>(556mg、14.7ミリモル)を加えた。その結果として生じた溶液を4時間かけて室温に温めた。次に、その反応混合物を氷冷水とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の間で分離させ、食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をクロマトグラフィー(ACOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を0:1から2:8に統いてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOHを9:1の勾配)で精製することで表題の生成物86を無色の油として1.8g(34%)得た：*m/z* = 234(M+H)<sup>+</sup>。

40

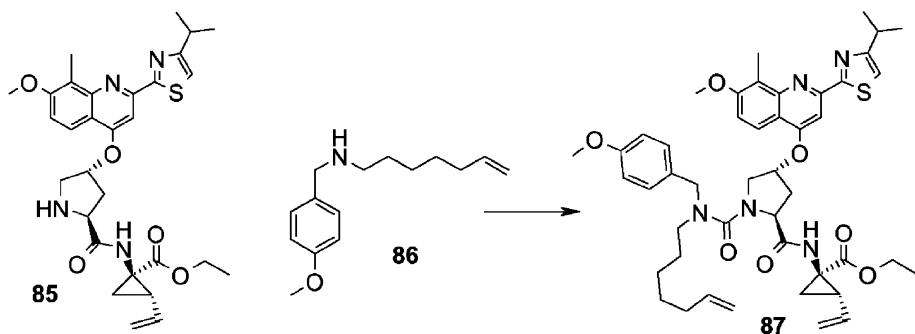
## 【0516】

段階F：

中間体87の合成

## 【0517】

## 【化115】



10

## 【0518】

プロリン誘導体 85 を T H F ( 5 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液に N a H C O<sub>3</sub> ( 1 . 0 g ) を加えた。次に、窒素下 0 °C でホスゲン ( 4 . 7 m L 、トルエン中 2 0 % の溶液) を加えた。1 . 5 時間後に白色の固体を濾過で取り出した後、T H F そして C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で洗浄した。次に、その濾液に濃縮を減圧下で受けさせた後、その残留物を無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) に再溶解させた。その溶液に N a H C O<sub>3</sub> ( 1 . 0 g ) および保護されているアミン 86 を逐次的に加えた。室温で 1 6 時間後の反応混合物を濾過した。その濾液に濃縮を減圧下で受けさせた後、その結果として得た残留物をシリカクロマトグラフィー ( A c O E t / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を 0 : 1 から 2 : 8 の勾配 ) で精製することで表題の生成物 87 を 1 . 3 6 g ( 9 0 % ) 得た : m / z = 8 2 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

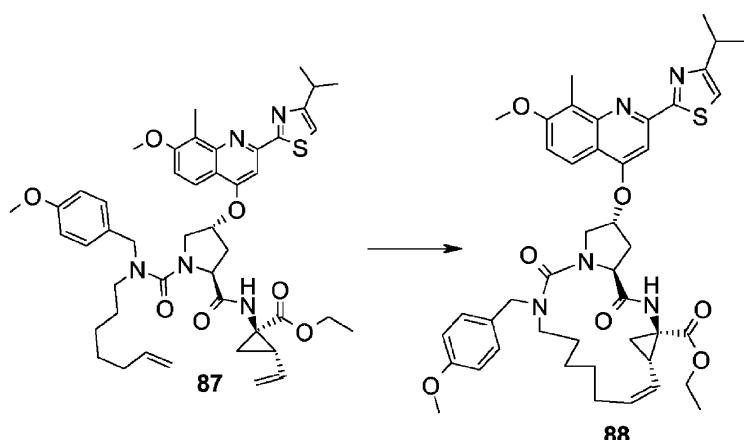
## 【0519】

段階 G :

## 中間体 88 の合成

## 【0520】

## 【化116】



30

## 【0521】

ジエン 87 ( 1 . 3 6 g 、 1 . 6 5 ミリモル ) をトルエン ( 1 7 0 m L ) に入れることで生じさせた溶液に脱気を受けさせておいて、それに H o v e y d a - G r u b b s の第一世代触媒 ( 5 0 m g 、 0 . 0 8 2 ミリモル ) を加えた。その結果として生じた溶液を窒素下で 8 0 °C に 4 時間加熱した。次に、その反応混合物を濃縮した後、フラッシュクロマトグラフィー ( A c O E t / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を 0 : 1 から 2 : 8 の勾配 ) で精製することで表題の生成物 88 を褐色がかった発泡体として 9 0 0 m g ( 6 5 % ) 得た : m / z = 7 9 6 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

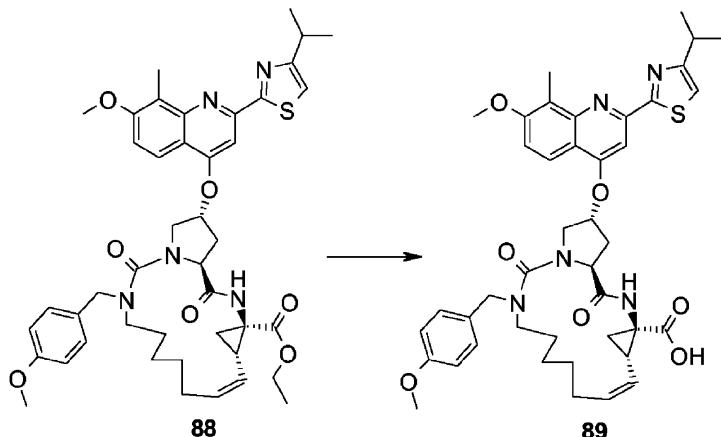
## 【0522】

段階 H :

## 中間体 89 の合成

## 【0523】

【化 1 1 7 】



10

【 0 5 2 4 】

エステル 8-8 (900 mg, 1.13ミリモル)を1:1のMeOH/THFに入れる  
ことで生じさせた溶液にLiOH (242 mg, 5.65ミリモル)を水(20 mL)に  
入れることで生じさせた溶液を加えた。その反応混合物を50 °Cで2時間攪拌した後、室  
温に冷却し、希HClで酸性にしてpHを3-4にした後、AcOEtで抽出した。その有機層を一緒にして逐次的に食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過した後、蒸  
発させることで表題の生成物 8-9 を若干黄色の固体として 840 mg (97%) 得た: m  
/z = 768 (M + H)<sup>+</sup>。

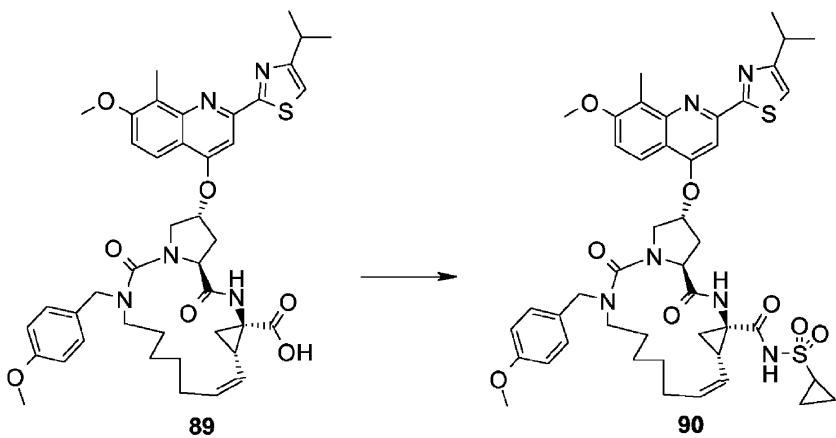
【 0 5 2 5 】

## 段階工：

N - [ [ 1 8 - [ 2 - [ 4 - ( イソプロピル ) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 1 5 - ジオキソ - 1 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 1 4 , 1 6 - トリアザトリシクロ [ 1 4 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 9 0 ) の合成

【 0 5 2 6 】

【化 1 1 8 】



30

【 0 5 2 7 】

カルボン酸 6.5 (830 mg, 1.03 ミリモル) とカルボニルジイミダゾール (333 mg, 2.06 ミリモル) を無水 THF (20 mL) に入れることで生じさせた溶液を窒素下で還流に 2 時間攪拌した。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミド (249 mg, 2.06 ミリモル) および DBU (313 mg, 2.06 ミリモル) を加えた。その結果として生じた溶液を 50 °C で 12 時間攪拌した後、室温に冷却した。その反応混合物の反応を水で消滅させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、希 HCl で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過した後、蒸発させた。その粗材料をカラムクロマトグラフィー [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc を 80 : 20] で精製した後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50

/エーテルを用いて再結晶化させることで表題の生成物90を白色の粉末として450mg(50%)得た:  $m/z = 871 (M + H)^+$ 。 $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.05 - 1.61 (m, 18H), 2.00 (m, 1H), 2.12 - 2.22 (m, 2H), 2.59 - 2.70 (m, 5H), 2.96 (m, 1H), 3.15 - 3.20 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.71 - 3.78 (m, 2H), 3.88 - 3.94 (m, 4H), 4.54 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 10.15 (br s, 1H)。

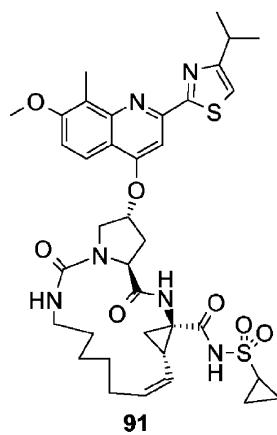
## 【実施例19】

## 【0528】

N - [ [ 18 - [ 2 - [ 4 - (イソプロピル) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [ 14.3.0.0<sup>4,6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] (シクロプロピル) スルホンアミド (91)

## 【0529】

## 【化119】



20

30

## 【0530】

N - [ [ 18 - [ 2 - (イソプロピル) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 14 - (4 - メトキシベンジル) - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [ 14.3.0.0<sup>4,6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] (シクロプロピル) スルホンアミド (90) をDCM(20mL)に入れることで生じさせた溶液にTFA(10mL)を加えた。室温で30分後の反応混合物に水(20mL)を加えた後、pHをNaHCO<sub>3</sub>で3-4に調整した。その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させ、濾過した後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー[MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を0:1から1:9]で精製することで所望の表題生成物91を黄色がかった固体として313mg(73%)得た:  $m/z = 751 (M + H)^+$ 。 $^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.88 - 1.64 (m, 16H), 1.96 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.68 (m, 5H), 2.79 - 2.92 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.63 - 3.69 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 10.20 (br s, 1H)。

40

50

## 【実施例 20】

## 【0531】

N - [ [ 18 - [ 8 - クロロ - 2 - [ 4 - (イソプロピル) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [ 14 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] (シクロプロピル) スルホンアミド (94)

## 【0532】

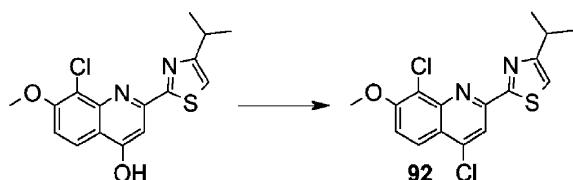
段階 A :

4 , 8 - ジクロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン (92) の合成

10

## 【0533】

## 【化120】



## 【0534】

8 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - キノリン ( 2 . 0 g 、 5 . 97 ミリモル ) を  $\text{POCl}_3$  ( 10 mL ) に入れることで生じさせた溶液を 85 に 30 分間加熱した。次に、その反応混合物に濃縮を減圧下で受けさせた。その残留物を氷冷水 ( 20 mL ) の中に注ぎ込み、pH を 50 % の  $\text{NaOH}$  で 10 に調整した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。その有機層を食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させ、濾過した後、蒸発させることで表題の化合物 92 を黄色の固体として 2 . 05 g ( 97 % ) 得た :  $m/z = 353 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

20

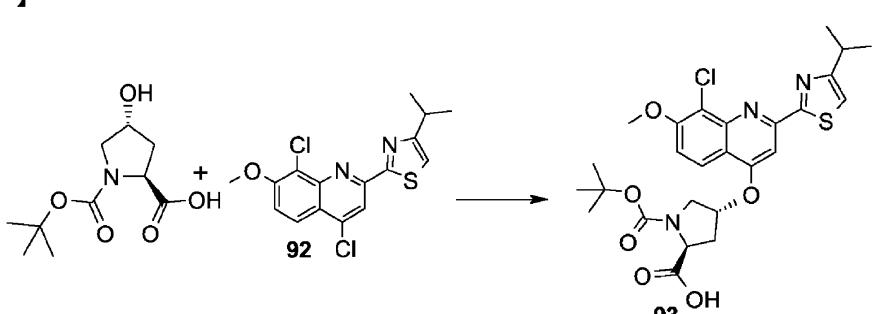
## 【0535】

段階 B :  
中間体 93 の合成

## 【0536】

## 【化121】

30



40

## 【0537】

$\text{Boc-トランス-ヒドロキシ-L-プロリン-OH}$  ( 2 . 0 g 、 5 . 661 ミリモル ) を無水  $\text{DMF}$  ( 50 mL ) に入れることで生じさせた溶液に窒素下で  $\text{NaH}$  ( 鉛油中 60 % 、 679 mg 、 17 . 0 ミリモル ) を加えた。室温で 30 分後に 4 , 8 - ジクロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン ( 92 、 1 . 38 g 、 5 . 94 ミリモル ) を無水  $\text{DMF}$  に入れることで生じさせた溶液を加え、その結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、その反応混合物の反応を希  $\text{HCl}$  で pH が 2 になるまで消滅させ、 $\text{AcOEt}$  を用いた抽出を 2 回実施し、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー ( $\text{AcOEt/CH}_2\text{Cl}_2$  を 0 : 1 から 1 : 1 の勾配) で精製すること

50

で表題 9-3 を 2.35 g (75%) 得た:  $m/z = 548 (M + H)^+$ 。

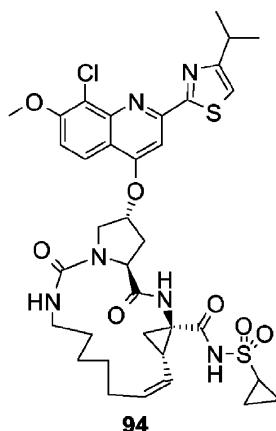
〔 0 5 3 8 〕

### 段階 C :

N - [ [ 18 - [ 8 - クロロ - 2 - [ 4 - ( イソプロピル ) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [ 14 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> , 6 ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 94 ) の合成

[ 0 5 3 9 ]

【化 1 2 2】



10

20

【 0 5 4 0 】

表題の化合物の合成を中間体 9 3 を用いて N - [ [ 1 8 - [ 2 - ( 4 - ( イソプロピル ) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 1 5 - ジオキソ - 1 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 3 , 1 4 , 1 6 - トリアザトリシクロ [ 1 4 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 9 0 ) および N - [ [ 1 8 - [ 2 - [ 4 - ( イソプロピル ) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 1 5 - ジオキソ - 3 , 1 4 , 1 6 - トリアザトリシクロ [ 1 4 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 9 1 ) で報告した手順 ( 段階 C - I ) に従って実施した : m / z = 7 7 1 ( M + H ) <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup> H

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (m, 1H), 1.06 - 1.63 (m, 15H), 1.92 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.20 (m, J = 6.9 Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.77 - 3.87 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 4.0 Hz, 10.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 8.3 Hz, 9.9 Hz, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

40

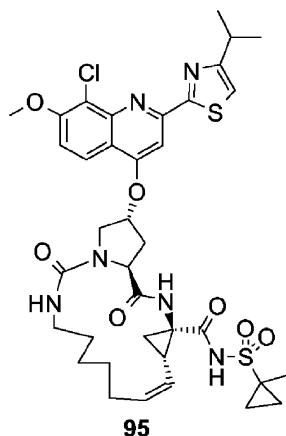
### 【寒施例 2.1】

[ 0 5 4 1 ]

N - [ [ 1 8 - [ 8 - クロロ - 2 - [ 4 - ( イソプロピル ) チアゾール - 2 - イル ] - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 , 1 5 - ジオキソ - 3 , 1 4 , 1 6 - トリアザトリシクロ [ 1 4 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> . <sup>6</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - イル ] カルボニル ] ( 1 - メチルシクロプロピル ) スルホンアミド ( 9 5 )

( 0 5 4 2 )

## 【化123】



10

## 【0543】

表題の化合物の合成を中間体93および1-メチル-シクロプロピルスルホンアミドを用いてN-[18-[2-(4-(イソプロピル)チアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-2,15-ジオキソ-14-(4-メトキシベンジル)-3,14,16-トリアザトリシクロ[14.3.0.0<sup>4,6</sup>]ノナデコ-7-エン-4-イル]カルボニル] (シクロプロピル)スルホンアミド(90)およびN-[18-[2-[4-(イソプロピル)チアゾール-2-イル]-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-2,15-ジオキソ-3,14,16-トリアザトリシクロ[14.3.0.0<sup>4,6</sup>]ノナデコ-7-エン-4-イル]カルボニル] (シクロプロピル)スルホンアミド(91)で報告した手順(段階C-I)に従って実施した: m/z = 785 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.90 (m, 1H), 1.12-1.60 (m, 16H), 1.74 (m, 1H), 1.90-1.99 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.20 (m, J = 6.7 Hz, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 10.08 (br s, 1H)。

20

30

30

## 【実施例22】

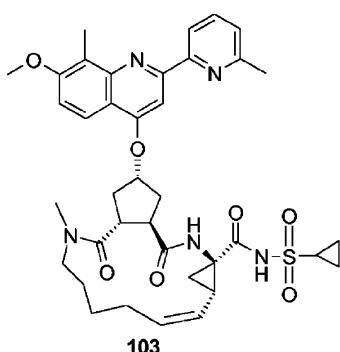
## 【0544】

シクロプロパンスルホン酸{17-[2-(6-メチル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル}-アミド(103)

## 【0545】

## 【化124】

40



50

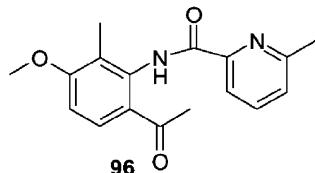
## 【0546】

段階A:

6 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - アミド (96) の合成

## 【0547】

## 【化125】



10

## 【0548】

6 - メチルピコリン酸 (1.12 g、8.167ミリモル) を無水 DCM (100 mL) に溶解させた後、氷浴の上に保持した。次に、6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルアニリン (1.48 g、8.17ミリモル) およびピリジン (6.6 mL、0.082モル) を加えた後、POCl<sub>3</sub> (1.53 mL、0.016モル) を15分かけて滴下した。その結果として生じた溶液を-5℃で1時間攪拌した。次に、水 (100 mL) を注意深く加え、5分間攪拌した後、NaOH (40%、20 mL) を滴下しそして次に有機層を分離した。その水層にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いた抽出を3回受けさせ、その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過した後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / AcOEt を3:1) で精製することで表題の化合物を得た (2.1 g、86%) : m/z = 299 (M + H)<sup>+</sup>。

20

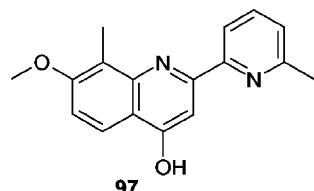
## 【0549】

段階B:

4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (97) の合成

## 【0550】

## 【化126】



30

## 【0551】

6 - メチルピリジン - 2 - カルボン酸 (6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - アミド (96) をピリジン (15 mL) に入れることで生じさせた溶液に新しく粉碎したKOHを2.5当量加えると共に水 (200 μL) を加えた。その混合物をマイクロ波照射で150℃に30分間加熱した後、ピリジンの80-85%を減圧下で蒸発させた。その残留物を氷の上に注いだ後、酢酸で中性にした。沈澱物を濾過で取り出した後、乾燥させることで表題の化合物を得た (1.8 g、95%) : m/z = 299 (M + H)<sup>+</sup>。

40

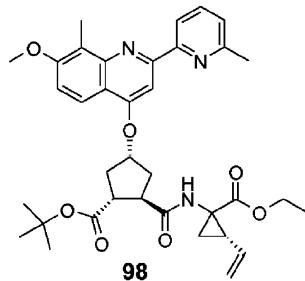
## 【0552】

段階C:

2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ]シクロヘキサンカルボン酸 t - ブチルエステル (98) の合成

## 【0553】

## 【化127】



## 【0554】

WO 2005/073195に記述されているようにして調製した2-(1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-ヒドロキシシクロペタンカルボン酸t-ブチルエステル(500mg、1.5ミリモル)と4-ヒドロキシ-2-(6-メチル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(97、504mg、1.8ミリモル)とトリフェニルホスフィン(990mg、3.75ミリモル)の溶液を無水THF(40mL)に入れて0で10分間攪拌した。次に、DIA(0.74mL、3.75ミリモル)を滴下した。その結果として得た反応混合物を0から22の温度で一晩攪拌した。次に、揮発物を蒸発させた後、その残留物をシリカゲル使用カラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ を1:0から95:5の勾配)で精製することで表題の化合物98を1.1g(88%)得た:  $m/z = 630 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

10

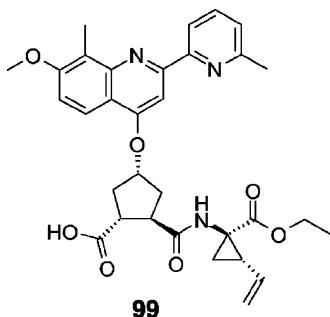
## 【0555】

## 段階D:

2-(1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-[2-(6-メチル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]シクロペタンカルボン酸(99)の合成

## 【0556】

## 【化128】



## 【0557】

2-(1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-[2-(6-メチル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]シクロペタンカルボン酸t-ブチルエステル(98、1.1g、1.75ミリモル)とトリエチルシラン(510mg、2.5当量)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24mL)に入れるごとに生じさせた室温の溶液にTFA(24mL)を加えた。2時間後の反応混合物に濃縮を減圧下で受けさせた後、トルエンを用いた共蒸発を受けさせた。その残留物を $\text{AcOEt}$ に再溶解させた後、逐次的に $\text{NaHCO}_3$ 溶液そして食塩水で洗浄した。その有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )させ、濾過した後、蒸発させることで表題の化合物99を800mg(80%)得た:  $m/z = 574 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

30

## 【0558】

## 段階E:

1-[2-(ヘキソ-5-エニルメチルカルバモイル)-4-[2-(6-メチル-2-

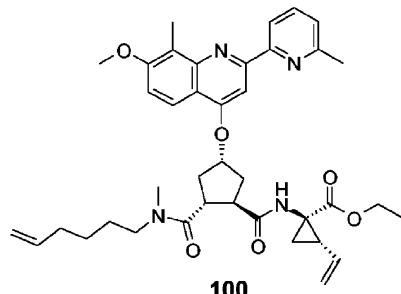
40

50

ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペンタンカルボニル} アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (100) の合成

【0559】

【化129】



10

【0560】

2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペンタンカルボン酸 (99, 0.77 g, 1.344ミリモル) と塩酸N - メチルヘキソ - 5 - エニルアミン (221 mg, 1.95ミリモル) とジイソプロピルエチルアミン (1.17 mL, 6.72ミリモル) をDMF (25 mL) に入れることで生じさせた溶液を不活性な雰囲気下0℃で攪拌した。30分後にHATU (741 mg, 1.95ミリモル) を加えた後、その反応混合物を一晩かけて室温になるまで温めた。次に、DMFを蒸発させ、その残留物をAcOEtとNaHCO<sub>3</sub>溶液の間で分離させた。有機層を逐次的に水そして食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過した後、蒸発させた。その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー [ヘプタン / AcOEtを80 : 20から50 : 50の勾配] で精製することで表題の化合物を735 mg (82%) 得た: m/z = 669 (M + H)<sup>+</sup>。

20

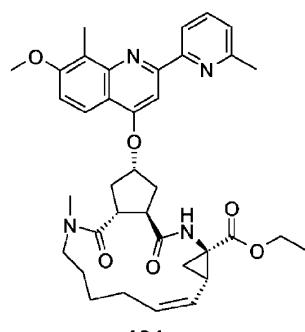
【0561】

段階F:  
17 - [2 - (6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2, 14 - ジオキソ - 3, 13 - ジアザ - トリシクロ [13.3.0.0<sup>4,6</sup>] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル (101) の合成

30

【0562】

【化130】



40

【0563】

1 - {2 - (ヘキソ - 5 - エニルメチルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペンタンカルボニル} アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (100, 250 mg, 0.37ミリモル) を無水1,2 - ジクロロエタン (250 mL) に溶解させた。次に、その溶液に窒素ガスを30分間吹き込んだ後、Hoveyda - Grubbsの第二世代 (25 mg) を加えた。その結果として生じた溶液を一晩還流させた後、室温に冷

50

却し、そして蒸発させた。その残留物をシリカゲル使用カラムクロマトグラフィー [ A C O E t / ヘプタンを 3 : 7 から 5 : 5 の勾配 ] で精製することで表題の化合物 101 を 1 3 9 m g ( 5 8 % ) 得た。

【 0 5 6 4 】

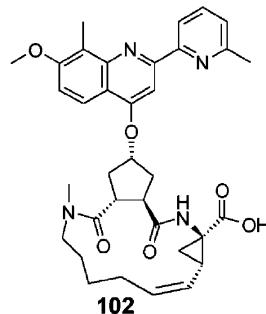
段階 G :

1 7 - [ 2 - ( 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザトリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 1 0 2 ) の合成

【 0 5 6 5 】

【 化 1 3 1 】

10



【 0 5 6 6 】

20

1 7 - [ 2 - ( 6 - メチルピリジン - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザ - トリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 0 1 、 2 7 m g 、 0 . 0 4 2 ミリモル ) を T H F : M e O H : H <sub>2</sub> O が 2 : 1 : 1 の混合物 ( 6 m L ) に入れることで生じさせた溶液に L i O H ( 0 . 4 2 m L 、 1 M ) を加えた。その結果として生じた溶液を室温で一晩攪拌した後、p H を酢酸で 6 に調整した。その反応混合物を逐次的に水で希釈し、 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> で抽出し、乾燥 ( M g S O <sub>4</sub> ) させ、濾過した後、蒸発させることで表題の化合物を 1 7 m g ( 6 5 % ) 得た : m / z = 6 1 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 5 6 7 】

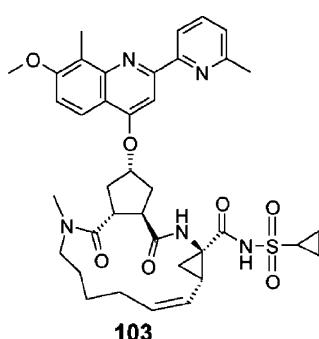
30

段階 H :

シクロプロパンスルホン酸 { 1 7 - [ 2 - ( 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザトリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド ( 1 0 3 ) の合成

【 0 5 6 8 】

【 化 1 3 2 】



40

【 0 5 6 9 】

酸である 1 7 - [ 2 - ( 6 - メチル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザトリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 1 0 2 、 2 8

50

m g、0.046ミリモル)とCDI(15 mg、0.092ミリモル)を無水THF(3 mL)に入れることで生じさせた混合物を窒素下で還流に2時間加熱した。その活性化をLC-MSで監視した。その反応混合物を室温に冷却した後、シクロプロピルスルホンアミド(17 mg、0.137ミリモル)を加えた。次に、DBU(16  $\mu$ L、0.105ミリモル)を加えた後、その反応物を55℃に加熱した。24時間の反応混合物のpHをクエン酸(5%)で3に調整した。次に、溶媒を蒸発させた後、その残留物をAcOEtと水の間で分離させた。その粗材料を調製用HPLCで精製することで目標の化合物103を17 mg(52%)得た:  $m/z$  = 716 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

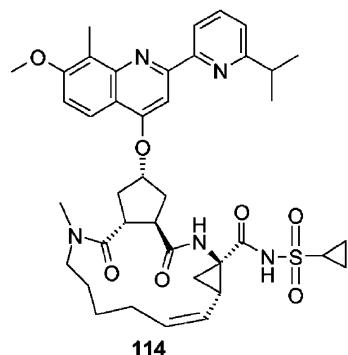
## 【実施例23】

## 【0570】

シクロプロパンスルホン酸{17-[2-(6-イソプロピル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザ-トリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル}-アミド(114)

## 【0571】

## 【化133】



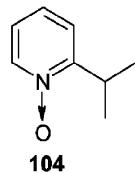
## 【0572】

## 段階A:

2-イソプロピルピリジン-N-オキサイド(104)の合成

## 【0573】

## 【化134】



## 【0574】

イソプロピルピリジン(2.1 g、17.75ミリモル)とm-CPBA(5.0 g、1.3当量)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に入れることで生じさせた混合物を室温で一晩攪拌した。次に、その反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2倍の体積)で希釈した後、逐次的に重炭酸ナトリウム水溶液(2回)そして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させることで表題の化合物104を2.0 g(85%)得た。

## 【0575】

## 段階B:

2-シアノ-6-イソプロピルピリジン(105)の合成

## 【0576】

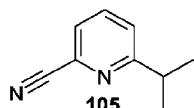
10

20

30

40

## 【化135】



## 【0577】

2-イソプロピルピリジン-N-オキサイド(104、1.33g、9.7ミリモル)とシアノトリメチルシラン(TMS-CN)(1.42mL、1.06g、11.0ミリモル)を1,2-ジクロロエタン(40mL)に入れることで生じさせた混合物を室温で5分間攪拌した。次に、ジエチルカルバモイルクロライド(Et<sub>2</sub>NCOCl、1.23mL、9.7ミリモル)を加えた後、その混合物を不活性な雰囲気下室温で攪拌した。2日後に、炭酸カリウム水溶液(10%)を加えて、攪拌を10分間継続した。その有機層を分離した後、その水層に1,2-ジクロロエタンを用いた抽出を2回受けさせた。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させた。その残留物をシリカゲル使用カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEtを3:1)で精製することで表題の化合物を1.06g(74%)得た: m/z = 147 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0578】

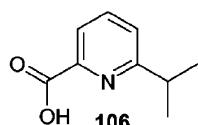
段階C:

6-イソプロピルピリジン-2-カルボン酸(106)の合成

20

## 【0579】

## 【化136】



## 【0580】

2-シアノ-6-イソプロピルピリジン(105、1.06g、7.3ミリモル)を37%のHCl水溶液-MeOH(1:2)に入れることで生じさせた溶液を還流に一晩加熱した。次に、溶媒を蒸発させた後、その残留物を飽和KOH溶液の中に注ぎ込んだ。その結果として生じた溶液を一晩還流させた。次に、その溶液を逐次的に室温に冷却しそしてHCl水溶液を添加することでpHを5に調整した。その結果として得た反応混合物を逐次的にクロロホルムで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)させた後、蒸発させることで表題の化合物106を0.97g(81%)得た: m/z = 166 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0581】

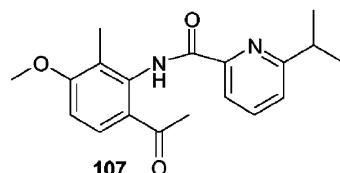
段階D:

6-イソプロピルピリジン-2-カルボン酸(6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルフェニル)アミド(107)の合成

40

## 【0582】

## 【化137】



## 【0583】

6-イソプロピルピリジン-2-カルボン酸(106、1.43g、8.66ミリモル)と6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルアニリン(1.55g、8.66ミリモル)

50

) を無水ピリジン (70 mL) に入れることで生じさせた溶液を窒素下 - 25 で攪拌しながらこれに  $\text{POCl}_3$  (0.88 mL, 9.53 ミリモル) を5分かけて滴下した。その結果として生じた溶液を - 10 で2.5時間攪拌した。次に、その反応混合物を氷の上に注ぎ、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した後、 $\text{AcOEt}$  で3回抽出した。その有機層を一緒にし、食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー [ヘキサン /  $\text{AcOEt}$  を3:1] で精製することで表題の化合物 107 を 3.54 g (72%) 得た:  $m/z = 327 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

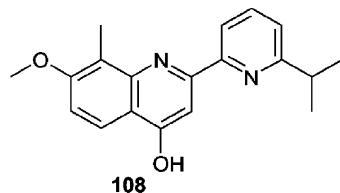
## 【0584】

## 段階 E :

4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (108) の合成 10

## 【0585】

## 【化138】



## 【0586】

20

6 - イソプロピルピリジン - 2 - カルボン酸 (6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) アミド (107、0.70 g、2.14 ミリモル) をピリジン (5 mL) に入れることで生じさせた溶液に新しく粉碎した  $\text{KOH}$  を2.5当量加えると共に水 (50  $\mu\text{L}$ ) を加えた。その混合物をマイクロ波照射で 133 に 55 分間加熱した後、ピリジンの 80 - 85% を減圧下で蒸発させた。その残留物を氷の上に注いだ後、酢酸で中性にした。沈澱物を濾過で取り出した後、乾燥することで表題の化合物 108 を 0.62 g (95%) 得た (1.8 g、95%):  $m/z = 309 (\text{M} + \text{H})^+$ 。

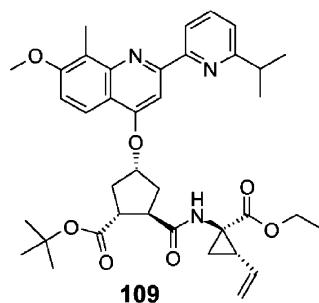
## 【0587】

## 段階 E :

2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ] - シクロpentantanカルボン酸  $t$  - プチルエステル (109) の合成 30

## 【0588】

## 【化139】



## 【0589】

40

表題の化合物の調製を 2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸  $t$  - プチルエステルおよび 4 - ヒドロキシ - 2 - (6 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (108) を用いて 2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロpentantanカルボン酸  $t$  - プチルエステル (98) の調製で報 50

告した手順に従うことで 62% の単離収率で実施した:  $m/z = 658 (M + H)^+$ 。

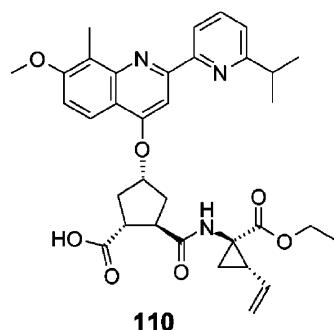
【0590】

段階 G :

2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペタンカルボン酸 (110) の合成

【0591】

【化140】



110

【0592】

2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - イソプロピル - ピリジン - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペタンカルボン酸 *t* - ブチルエステル (109、590mg、0.90ミリモル) とトリエチルシラン (280mg、2.5当量) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) に入れることで生じさせた室温の溶液に TFA (5mL) を加えた。2 時間後の反応混合物に濃縮を減圧下で受けさせることで所望の生成物 110 を得て、これをさらなる精製無しに次の段階で用いた。

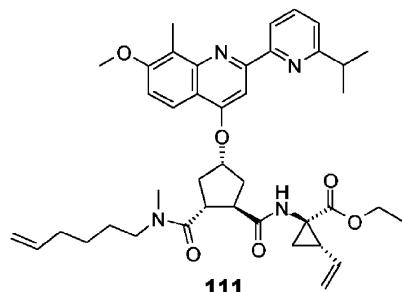
【0593】

段階 H :

1 - {2 - (ヘキソ - 5 - エニルメチルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペタンカルボニル} アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (111) の合成

【0594】

【化141】



111

【0595】

表題の化合物 111 の調製を 2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - イソプロピル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペタンカルボン酸 (110) を用いて 1 - {2 - (ヘキソ - 5 - エニルメチルカルバモイル) - 4 - [2 - (6 - メチル - 2 - ピリジル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ] シクロペタンカルボニル} アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (100) の調製で報告した手順に従うことで 70% の単離収率で実施した:  $m/z = 697 (M + H)^+$ 。

【0596】

40

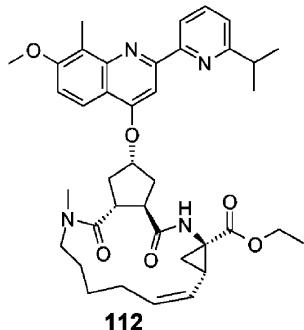
50

段階 I :

17 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 12 ) の合成

【 0597 】

【 化 142 】



10

【 0598 】

1 - { 2 - ( ヘキソ - 5 - エニルメチルカルバモイル ) - 4 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] シクロペニタンカルボニル } アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 1 11 , 438 mg , 0.50 ミリモル ) を無水 1 , 2 - ジクロロエタンに溶解させた。次に、その溶液に窒素ガスを 30 分間吹き込んだ後、H o v e y d a - G r u b b s の第一世代 ( 15 mg ) を加えた。その結果として生じた溶液を 3 時間還流させた後、更に触媒 ( 20 mg ) を加えた。2 時間還流させた後、更に 10 mg の触媒を加えた。12 時間還流させた後の反応混合物を室温に冷却した。次に、捕捉剤 M P - T M T ( A g r o n a u t T e c h n o l o g i e s I n c . ) ( ~ 300 mg ) を加えた後、その混合物を室温で 45 分間攪拌した。触媒をシリカゲルを用いた濾過 ( C H C l <sub>3</sub> / M e O H を 1 : 0 から 98 : 2 の勾配 ) で廃棄することで表題の化合物 112 を 220 mg ( 66 % ) 得た : m / z = 669 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

20

【 0599 】

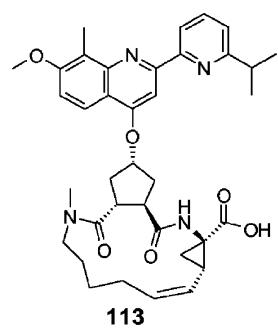
30

段階 J :

17 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 1 13 ) の合成

【 0600 】

【 化 143 】



40

【 0601 】

17 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル ( 1 12 , 220 mg , 0.33 ミリモル ) を M e O H ( 3 mL ) と T H F ( 1 mL )

50

の混合物に入れることで生じさせた溶液に LiOH (40 mg) を水 (1.5 mL) に入れることで生じさせた溶液を加えた。その結果として生じた溶液を逐次的に 55 ℃ に 3 時間加熱した後、室温で 5 時間搅拌した。次に、その反応混合物の pH を酢酸で pH 6 に調整した後、水 (3 mL) を加えた。その結果として生じた溶液に CHCl<sub>3</sub> を用いた抽出を受けさせた。次に、その有機層を乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) させ、濾過した後、蒸発させることで表題の化合物 113 を白色の粉末として 200 mg (95%) 得た: m/z = 641 (M + H)<sup>+</sup>。

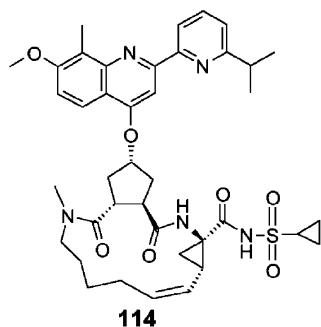
## 【0602】

## 段階 K :

シクロプロパンスルホン酸 { 17 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4 , 6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } アミド (114) の合成

## 【0603】

## 【化144】



10

20

## 【0604】

17 - [ 2 - ( 6 - イソプロピル - 2 - ピリジル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4 , 6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 (113、200 mg、0.31ミリモル) と DMAP (76.5 mg、0.62ミリモル) と EDC (151 mg、0.78ミリモル) を DMF (5 mL) に入れることで生じさせた溶液を室温で一晩搅拌した (この酸の活性化を LC - MS で監視した)。次に、シクロプロピルスルホンアミド (191 mg、1.56ミリモル) に続いて DBU (228 μL、1.56ミリモル) を加えた。その結果として生じた溶液を室温で一晩搅拌した後、酢酸で中性にし、そして蒸発させた。その残留物を MeOH に再溶解させた後、調製用 HPLC で精製することで表題の化合物 114 を 90 mg (39%) 得た: m/z = 744 (M + H)<sup>+</sup>。

## 【実施例 24】

## 【0605】

(6S) - シクロプロパンスルホン酸 { 17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4 , 6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド (123) および (6R) - シクロプロパンスルホン酸 { 17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4 , 6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド (124)

## 【0606】

## 段階 A :

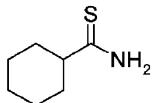
シクロヘキサンカルボチオ酸アミド (115) の合成

## 【0607】

30

40

## 【化145】



115

## 【0608】

シクロヘキサンカルボキサミド (10 g、78.6ミリモル) をジエチルエーテル (300 mL) に入れることで生じさせた懸濁液に五硫化磷 (9.0 g、200ミリモル) を5時間かけて3分割して加えた。その反応混合物を一晩攪拌した後、濾過した。その母液に蒸発を受けさせることで表題の化合物115を5.5 g (49%) 得た。

10

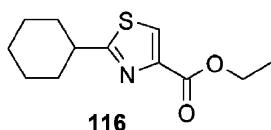
## 【0609】

段階B:

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (116) の合成

## 【0610】

## 【化146】



116

## 【0611】

20

シクロヘキサンカルボチオ酸アミド (115、5.5 g、38.3ミリモル) と3 - ブロモプロピル酸エチル (90%、8.3 g、38.3ミリモル) をTHF (200 mL) に入れることで生じさせた溶液を還流に加熱した。2時間後の反応混合物を12時間かけて室温に冷却した。次に、溶媒を蒸発させた後、その残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘプタン / AcEt を 90 : 10 から 75 : 25 の勾配) で精製することで表題の化合物116を透明な液体として6.8 g (74%) 得た。

## 【0612】

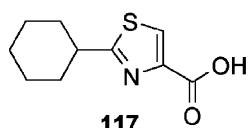
段階C:

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸 (117) の合成

## 【0613】

30

## 【化147】



117

## 【0614】

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸エチルエステル (116、6.8 g、28.5ミリモル) を水に入れることで生じさせた溶液に1MのLiOH (50 mL) を加えた。その溶液を室温に保持しながらLC-MSで監視した。加水分解が完了した後の反応混合物をミリアチン酸 (myriatic acid) で中和した後、酢酸エチルそしてジエチルエーテルで抽出した。その有機相を乾燥 (Na2SO4) させ、濾過した後、減圧下で濃縮することで表題の化合物117を5.0 g (83%) 得た: m/z = 212 (M + H) +。

40

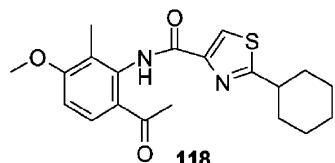
## 【0615】

段階D:

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸 (6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) アミド (118) の合成

## 【0616】

【化 1 4 8】



【 0 6 1 7 】

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸 ( 117, 1.5 g, 7.1 ミリモル ) と 2 - アセチル - 5 - メトキシ - 6 - メチルアニリン ( 1.27 g, 7.1 ミリモル ) を無水ピリジン ( 40 mL ) に入れることで生じさせた溶液を -35° で攪拌しながらこれに  $\text{POCl}_3$  ( 1.4 mL, 14.9 ミリモル ) を 5 分かけて滴下した。 1 時間後の反応混合物を逐次的に室温になるまで 2.5 時間かけて温め、蒸発させた後、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。沈澱物を濾過し、水で洗浄した後、乾燥させることで表題の化合物 118 を 2.6 g ( 95 % ) 得た :  $m/z = 373 ( M + H )^+$  。

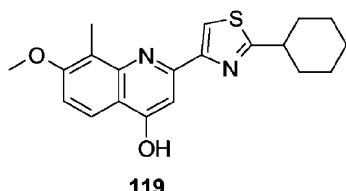
[ 0 6 1 8 ]

## 段階 E :

## 2 - ( 2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 119 ) の合成

〔 0 6 1 9 〕

【化 1 4 9 】



〔 0 6 2 0 〕

2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - カルボン酸 ( 6 - アセチル - 3 - メトキシ - 2 - メチルフェニル ) アミド ( 118, 373 mg, 2 ミリモル ) をピリジン ( 20 mL ) に入れることで生じさせた溶液に新しく粉碎した KOH ( 2 ミリモル, 112 mg ) を加えた。その混合物を数バッチに分割した後、各バッチを個別にマイクロ波照射で 150 に 30 分間加熱した。次に、いろいろなバッチを一緒にした後、ピリジンを蒸発させた。その残留物をクエン酸水溶液で処理することで懸濁液を得た後、それを少量の EtOH で希釈し、次に水と  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の間で分離させた。有機層を乾燥 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) させた後、蒸発させた。その残留物をカラムクロマトグラフィー (  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH を 1 : 0 から 93 : 7 の勾配 ) で精製することで表題の化合物 119 を白色の粉末として 1.8 g ( 72.5 % ) 得た :  $m/z = 355 (\text{M} + \text{H})^+$  。

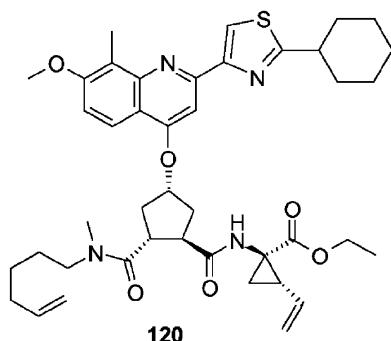
[ 0 6 2 1 ]

## 段階 F :

1 - { [ 4 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 2 - ( ヘキソ - 5 - エニルメチルカルバモイル ) シクロペンタンカルボニル ] アミノ } - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 120 ) の合成

[ 0 6 2 2 ]

## 【化150】



10

## 【0623】

表題の化合物120の調製を1-[4-[2-(2-シクロヘキシルチアゾール-4-イル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-2-(ヘキソ-5-エニルメチルカルバモイル)シクロヘキシカルボニル]アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(120)を用いて1-[2-(ヘキソ-5-エニルメチルカルバモイル)-4-[2-(6-イソプロピル-2-ピリジル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]シクロヘキシカルボニル]アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(111)の調製で報告した手順に従うことで42%の収率で実施した:  $m/z = 743 (M + H)^+$ 。

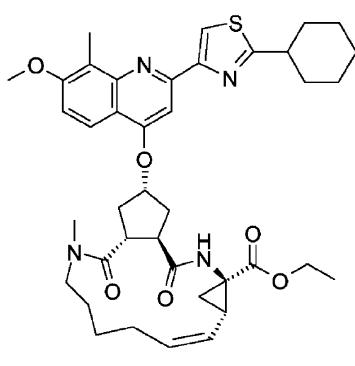
20

## 【0624】

段階G:  
17-[2-(2-シクロヘキシルチアゾール-4-イル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(121)の合成

## 【0625】

## 【化151】



30

## 【0626】

表題の化合物121の調製を2-(2-シクロヘキシルチアゾール-4-イル)-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(119)および2-(1-エトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-ヒドロキシシクロヘキシカルボン酸t-ブチルエステルを用いて17-[2-(6-メチルピリジン-2-イル)-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザ-トリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル(101)の調製で報告した手順に従うことで50%の収率で実施した:  $m/z = 715 (M + H)^+$ 。

40

## 【0627】

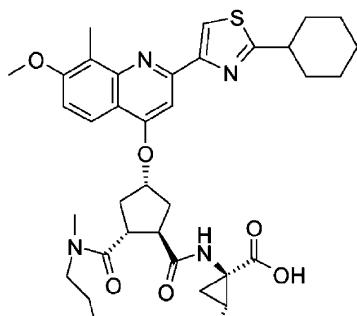
段階H:

50

17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 122 ) の合成

【 0628 】

【 化 152 】



122

10

【 0629 】

17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチル ( 121 ) を MeOH ( 10 mL ) と THF ( 20 mL ) と水 ( 5 mL ) に入れることで生じさせた溶液に LiOH 水溶液 ( 1M 、 5 mL ) を加えた。その結果として生じた溶液を 50 で 19 時間攪拌した。次に、その反応混合物の pH をミリアチン酸 ( 3 M 、 1 . 7 mL ) で 6 に調整した。その結果として生じた溶液をシリカ上で蒸発させた後、カラムクロマトグラフィー ( AcOEt / MeOH / AcOH を 74 : 25 : 1 ) で精製することで表題の化合物 122 を白色の粉末として 273 mg ( 95 % ) 得た : m/z = 687 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

20

【 0630 】

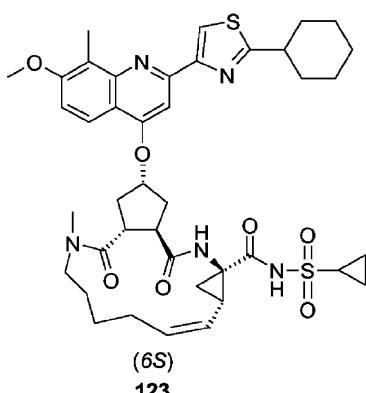
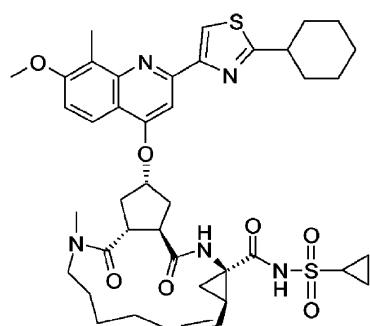
段階 I :

( 6S ) - シクロプロパンスルホン酸 { 17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド ( 123 ) および ( 6R ) - シクロプロパンスルホン酸 { 17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリルチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザ - トリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド ( 124 ) の合成

30

【 0631 】

【 化 153 】

(6S)  
123(6R)  
124

40

50

## 【0632】

17 - [ 2 - ( 2 - シクロヘキシリチアゾール - 4 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> · <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 122 、 173 mg, 0 . 25 ミリモル ) と CDI ( 81 mg, 0 . 5 ミリモル ) を THF ( 7 . 5 mL ) に入れることで生じさせた溶液を還流に 2 時間加熱した ( この酸の活性化を LC - MS で監視した )。次に、その反応混合物を室温に冷却した後、逐次的にシクロプロピルスルホンアミド ( 91 mg, 0 . 75 ミリモル ) そして DBU ( 8  $\mu$ L, 0 . 575 ミリモル ) を加えた。12 時間後の反応混合物を酢酸で中性にした後、蒸発させた。その残留物を水とアセトニトリルに再溶解させた後、調製用 HPLC で精製することで表題の化合物 ( 123, 1 番目の異性体 ) を 21 mg ( 11 % ) : m/z = 790 ( M + H ) <sup>+</sup> および 2 番目の異性体 124 を 35 mg ( 18 % ) : m/z = 790 ( M + H ) <sup>+</sup> 得た。 10

## 【実施例 25】

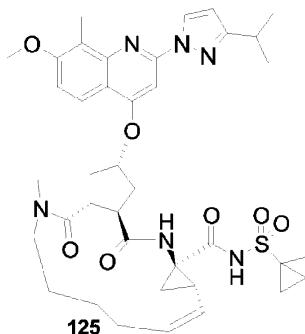
## 【0633】

N - [ 17 - [ 2 - ( 3 - イソプロピルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> · <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] [ 1 - ( メチル ) シクロプロピル ] スルホンアミド ( 125 ) の調製

## 【0634】

## 【化 154】

20



## 【0635】

30

表題の化合物の調製を 17 - [ 2 - ( 3 - イソプロピルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> · <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 65 ) および 1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドを用いて N - [ 17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> · <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 56 ) の調製で報告した手順に従って実施した : m/z = 747 ( M + H ) <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 0 . 79 - 0 . 92 ( m , 2 H ) , 1 . 20 - 2 . 03 ( m , 19 H ) , 2 . 20 - 2 . 32 ( m , 1 H ) , 2 . 35 - 2 . 48 ( m , 2 H ) , 2 . 52 - 2 . 64 ( m , 5 H ) , 2 . 85 - 2 . 93 ( m , 1 H ) , 3 . 04 ( s , 3 H ) , 3 . 05 - 3 . 14 ( m , 1 H ) , 3 . 35 - 3 . 46 ( m , 2 H ) , 3 . 97 ( s , 3 H ) , 4 . 60 ( t d , J = 13 . 2 Hz , J = 2 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 04 ( t , J = 10 . 5 Hz , 1 H ) , 5 . 30 - 5 . 47 ( m , 1 H ) , 5 . 61 - 5 . 69 ( m , 1 H ) , 6 . 30 ( s , 1 H ) , 6 . 32 ( d , J = 2 . 4 Hz , 1 H ) , 7 . 12 ( d , J = 9 . 2 Hz , 1 H ) , 7 . 30 ( s , 1 H ) , 7 . 95 ( d , J = 9 . 0 Hz , 1 H ) , 8 . 61 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 10 . 9 ( br s , 1 H ) 。

40

## 【実施例 26】

## 【0636】

50

17-[2-(3-t-ブチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(127)の調製

【 0 6 3 7 】

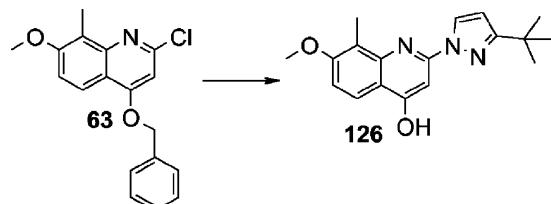
## 段階 1 :

## 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - t - ブチルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 126 ) の合成

【 0 6 3 8 】

【化 1 5 5 】

10



【 0 6 3 9 】

表題の化合物の調製を 4 - ベンジルオキシ - 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (63) および 3 - t - ブチルピラゾールを用いて 4 - ヒドロキシ - 2 - (3 - イソプロピルピラゾール - 1 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン (64) の調製で報告した手順に従って実施した:  $m/z = 312 (M + H)^+$ 。

20

[ 0 6 4 0 ]

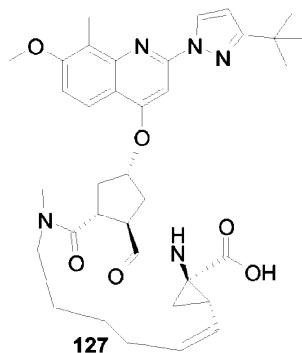
## 段階 2 :

17-[2-(3-t-ブチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(127)の合成

【 0 6 4 1 】

【化 156】

30



[ 0 6 4 2 ]

表題の化合物の調製を 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 - t - プチルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン ( 126 ) および中間体 26 を用いて 17 - [ 7 - メトキシ - 8 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) キノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 - 3 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13.3.0.0<sup>4</sup> - 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 29 ) の調製で報告した手順 ( 段階 D - F ) に従って実施した : m / z = 644 ( M + H )<sup>+</sup> 。

40

### 【寒施例 27】

[ 0 6 4 3 ]

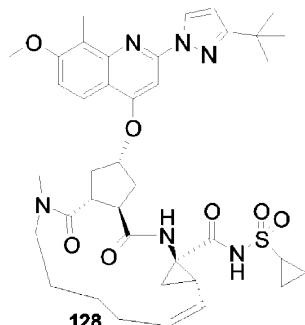
N - [ 1 7 - [ 2 - ( 3 - t - ブチルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 1 3 - メチル - 2 , 1 4 - ジオキソ - 3 , 1 3 - ジアザ

50

トリシクロ [ 1 3 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 128 ) の調製

【 0 6 4 4 】

【化 1 5 7】



10

【 0 6 4 5 】

表題の化合物の調製を 17 - [ 2 - ( 3 - t - プチルピラゾール - 1 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチルキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 127 ) およびシクロプロピルスルホンアミドを用いて N - [ 17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0 <sup>4</sup> , <sup>6</sup> ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 56 ) の調製で報告した手順に従って実施した : m / z = 747 ( M + H ) <sup>+</sup> 。 <sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 0 . 95 - 1 . 12 ( m , 2 H ) , 1 . 13 - 1 . 30 ( m , 2 H ) , 1 . 31 - 1 . 55 ( m , 11 H ) , 1 . 63 - 2 . 05 ( m , 4 H ) , 2 . 20 - 2 . 55 ( m , 9 H ) , 2 . 80 - 2 . 98 ( m , 1 H ) , 3 . 03 ( s , 3 H ) , 3 . 36 - 3 . 47 ( m , 2 H ) , 3 . 61 - 3 . 70 ( m , 1 H ) , 3 . 97 ( s , 3 H ) , 4 . 60 ( t , J = 12 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 04 ( t , J = 10 . 3 Hz , 1 H ) , 5 . 26 - 5 . 46 ( m , 1 H ) , 5 . 61 - 5 . 69 ( m , 1 H ) , 6 . 35 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 6 . 42 ( br s , 1 H ) , 7 . 13 ( d , J = 9 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 32 ( s , 1 H ) , 7 . 95 ( d , J = 9 . 1 Hz , 1 H ) , 8 . 67 ( d , J = 2 . 5 Hz , 1 H ) , 10 . 9 ( br s , 1 H ) 。

20

### 【实施例 2 8】

【 0 6 4 6 】

17-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(130)の  
調製

【 0 6 4 7 】

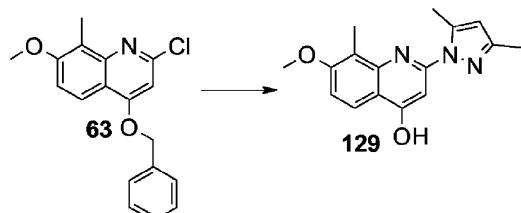
## 段階 1 :

## 4 - ヒドロキシ - 2 - ( 3 , 5 - メチルキノリン ( 1 2 9 ) の合成

40

【 0 6 4 8 】

【化 1 5 8】



[ 0 6 4 9 ]

50

表題の化合物の調製を4-ベンジルオキシ-2-クロロ-7-メトキシ-8-メチルキノリン(63)および3,5-ジメチルピラゾールを用いて4-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(64)の調製で報告した手順に従って実施した:  $m/z = 284 (M + H)^+$ 。

【0650】

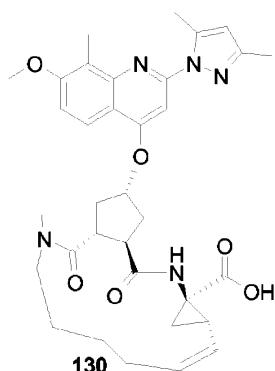
段階2:

17-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(130)の合成

10

【0651】

【化159】



20

【0652】

表題の化合物の調製を4-ヒドロキシ-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン(129)および中間体26を用いて17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボン酸(29)の調製で報告した手順(段階D-F)に従って実施した:  $m/z = 616 (M + H)^+$ 。

【実施例29】

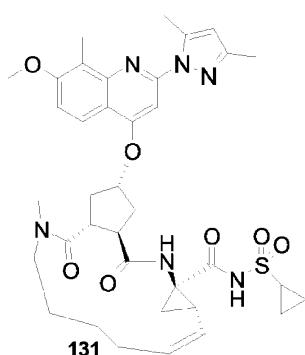
30

【0653】

N-[17-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-3,13-ジアザトリシクロ[13.3.0.0<sup>4,6</sup>]オクタデコ-7-エン-4-カルボニル](シクロプロピル)スルホンアミド(131)の調製

【0654】

【化160】



40

【0655】

表題の化合物の調製を17-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ

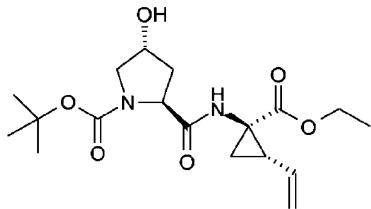
50

- 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> , 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 130 ) およびシクロプロピルスルホンアミドを用いて N - [ 17 - [ 8 - クロロ - 2 - ( 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ] - 13 - メチル - 2 , 14 - ジオキソ - 3 , 13 - ジアザトリシクロ [ 13 . 3 . 0 . 0<sup>4</sup> , 6 ] オクタデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] ( シクロプロピル ) スルホンアミド ( 56 ) の調製で報告した手順に従って実施した : m / z = 719 ( M + H )  
<sup>1</sup> H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) : 0 . 70 - 0 . 96 ( m , 1 H ) , 1 . 1 - 1 . 2 ( m , 5 H ) , 1 . 4 - 1 . 55 ( m , 2 H ) , 1 . 80 - 1 . 93 ( m , 4 H ) , 2 . 15 - 2 . 25 ( m , 1 H ) , 2 . 30 - 2 . 40 ( m , 2 H ) , 3 . 30 ( s , 3 H ) , 2 . 45 - 2 . 55 ( m , 2 H ) , 2 . 52 ( s , 3 H ) , 2 . 80 ( s , 3 H ) , 2 . 82 - 2 . 91 ( m , 2 H ) , 3 . 00 ( s , 3 H ) , 3 . 45 - 3 . 55 ( m , 2 H ) , 3 . 95 ( s , 3 H ) , 4 . 51 - 4 . 60 ( m , 1 H ) , 4 . 99 - 5 . 1 ( m , 1 H ) , 5 . 21 - 5 . 33 ( m , 1 H ) , 5 . 51 ( m , 1 H ) , 6 . 00 ( s , 1 H ) , 7 . 03 ( s , 1 H ) , 7 . 10 ( d , J = 9 . 1 Hz , 1 H ) , 7 . 20 ( s , 1 H ) , 7 . 98 ( d , J = 9 . 1 Hz , 1 H ) , 10 . 80 ( br s , 1 H ) 。

## 【実施例 30】

【0656】

【化161】



## 【0657】

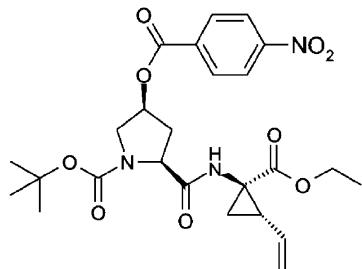
2 - ( 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル ) - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 132 ) の合成

Boc 保護プロリン ( 4 g 、 17 . 3 ミリモル ) と HATU ( 6 . 9 g 、 18 . 2 ミリモル ) と WO<sub>3</sub> / O<sub>9</sub>9274 に記述されているようにして調製した 1 - アミノ - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 3 . 5 g 、 18 . 3 ミリモル ) を DMF ( 60 mL ) に溶解させた後、氷浴上で 0<sup>o</sup> に冷却した。ジイソプロピルエチルアミン ( DIP EA ) ( 6 mL ) を加えた。前記氷浴を取り外して、その混合物を周囲温度に一晩放置した。次に、ジクロロメタン ( ~ 80 mL ) を加え、その有機相を炭酸水素ナトリウム水溶液、クエン酸、水そして食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー ( エーテル エーテル中 7 % のメタノール ) による精製で高純度の表題化合物を得た ( 6 . 13 g 、 96 % ) 。

## 【実施例 31】

【0658】

【化162】



## 【0659】

2 - ( 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル ) - 4 - ( 4 - ニトロ - ベンゾイルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル ( 13 )

10

20

30

40

50

3 )

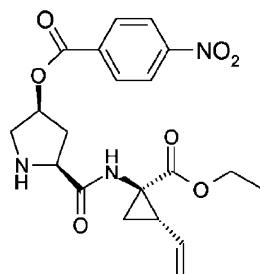
化合物 132 (6.13 g、16.6ミリモル) と 4-ニトロ安息香酸 (4.17 g、25ミリモル) と  $\text{PPh}_3$  (6.55 g、25ミリモル) を THF (130 mL) に溶解させた。その溶液を ~0°に冷却した後、アジドカルボン酸ジイソプロピル (5.1 g、25ミリモル) をゆっくり加えた。次に、冷却を取り外して、その混合物を周囲条件に一晩放置した。炭酸水素ナトリウム水溶液 (60 mL) を加えた後の混合物をジクロロメタンで抽出した。フラッシュクロマトグラフィー (ペンタン - エーテルを 2:1 ペンタン - エーテルを 1:2 エーテル中 2% のメタノール) による精製で高純度の表題化合物を得た (6.2 g、72%)。

【実施例 32】

10

【0660】

【化163】



20

【0661】

4-ニトロ安息香酸 5 - (1-エトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル) - ピロリジン - 3 - イルエステル (134)

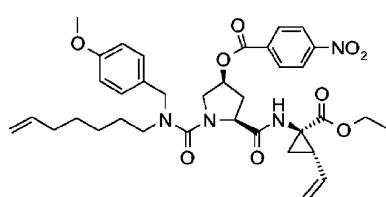
トリフルオロメタンスルホン酸をジクロロメタンに 33% 入れることで生じさせた混合物を氷で冷却しながらこれに化合物 133 (6.2 g、12ミリモル) を溶解させた。次に、氷浴を取り外して、その混合物を室温に ~1.5 時間放置した。溶媒を蒸発させ、0.25 M の炭酸ナトリウムを加えた後、その混合物にジクロロメタンを用いた抽出を受けさせた。蒸発を実施することで表題の化合物 (4.8 g、95%) を黄色がかった粉末として得た。

【実施例 33】

30

【0662】

【化164】



【0663】

4-ニトロ安息香酸 5 - (1-エトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル) - 1 - [ヘプト - 6 - エニル - (4 - メトキシ - ベンジル) - カルバモイル] - ピロリジン - 3 - イルエステル (135)

40

化合物 134 (4.5 g、10.8ミリモル) を THF (160 mL) に入れることで生じさせた溶液に  $\text{NaHCO}_3$  (テーブルスプーン一杯) およびトルエン中のホスゲン (1.93 M、11.5 mL、22ミリモル) を加えた。その混合物を室温で 1 時間激しく攪拌した後、濾過し、そして蒸発させた。その残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (160 mL) に溶解させた後、 $\text{NaHCO}_3$  (テーブルスプーン一杯) およびヘプト - 5 - エニル - (p - メトキシベンジル) - アミン (4.3 g、18.5ミリモル) を加えた。攪拌を室温で一晩実施した後の反応混合物を濾過した後、蒸発乾固させた。シリカゲル使用フラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc : トルエンを 25:75 40:60) で表題の化

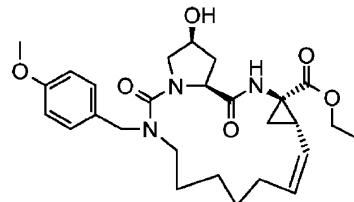
50

合物 (6.59 g、90%) を明褐色のシロップとして得た。

【実施例 34】

【0664】

【化165】



10

【0665】

18 - ヒドロキシ - 14 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザトリシクロ [14.3.0.0<sup>4,6</sup>] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル (136)

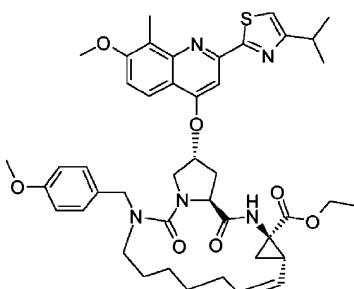
化合物 135 (1 g、1.48 ミリモル) を 1 , 2 - ジクロロエタン (2 1) に溶解させた。その混合物にアルゴン流を用いた脱気を 15 分間受けさせた。Hoveyda - Grubbs 触媒 (II) (50 mg、5 モル%) を加えた後の混合物を 4 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、その粗エステルをテトラヒドロフラン (100 ml) とメタノール (50 ml) と水 (50 ml) に溶解させた。その混合物を氷浴上で 0 に冷却した。水酸化リチウム水溶液 (20 ml、1 M) を加えた後の混合物を 0 で 4 時間攪拌した。次に、水で体積を 2 倍にした後の混合物を酢酸で酸性にした。抽出 (ジクロロメタン) に続くフラッシュクロマトグラフィー (エーテル中 1 5% のメタノール) で高純度の表題化合物を得た (450 mg、61%)。MS (M + H)<sup>+</sup> 500。

20

【実施例 35】

【0666】

【化166】



30

【0667】

18 - [2 - (4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ] - 14 - (4 - メトキシ - ベンジル) - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザ - トリシクロ [14.3.0.0<sup>4,6</sup>] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル (137)

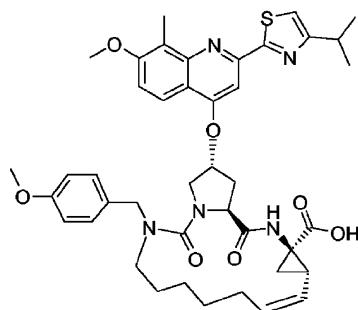
アルコール 136 (230 mg、0.460 ミリモル) とキノリノール 36 (218 mg、0.690 ミリモル) とトリフェニルホスフィン (182 mg、0.690 ミリモル) を無水 THF に溶解させた後、その混合物を 0 に冷却した。その溶液を 0 で攪拌しながらこれに DIAE (130 μL、0.690 ミリモル) を 30 分かけて滴下した後、その溶液を室温にして、次に一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた後、その粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (トルエン / 酢酸エチルを 1 : 1) で精製することで表題の化合物を得た (366 mg) (M + H)<sup>+</sup> 計算値 : 796.4 ; 測定値 : 796.7。

40

【実施例 36】

【0668】

## 【化167】



10

## 【0669】

18 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 14 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザ - トリシクロ [ 14 . 3 . 0 . 0 \* 4 , 6 \* ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボン酸 ( 138 )

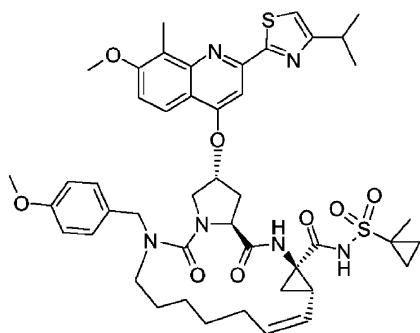
エチルエステル 137 ( 366 mg, 0 . 460 ミリモル ) を 2 : 1 : 1 の THF / MeOH / H<sub>2</sub>O ( 30 mL ) に溶解させ、1M の LiOH ( 4 . 6 mL, 4 . 40 ミリモル ) を室温で 5 分間かけて滴下した後、その溶液を一晩攪拌した。その混合物の pH を固体状のクエン酸を添加することで酸性にして 3 - 4 にした後、有機溶媒を蒸発させた。その水相を食塩水 ( 50 mL ) で希釈した後、DCM で 3 回抽出した。その有機相を一緒にして食塩水で 2 回洗浄した後、乾燥させ、濾過した後、濃縮した。次に、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / メタノールを 7 : 1 ) で精製することで表題の化合物を得た ( 212 mg, 60 % ) ( M + H )<sup>+</sup> 計算値 : 768 . 3 ; 測定値 : 768 . 7 。

20

## 【実施例 37】

## 【0670】

## 【化168】



30

## 【0671】

1 - メチル - シクロプロパンスルホン酸 [ 18 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 14 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 2 , 15 - ジオキソ - 3 , 14 , 16 - トリアザ - トリシクロ [ 14 . 3 . 0 . 0 \* 4 , 6 \* ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル ] - アミド ( 139 )

40

酸 138 ( 212 mg, 0 . 276 ミリモル ) をジクロロメタン ( 7 mL ) に溶解させて、これに EDC ( 69 mg, 0 . 359 ミリモル ) を加えた後、その反応混合物を室温で攪拌した。7 時間後に TLC および LC - MS は、出発材料が相当するオキサゾリジノンに完全に変化したことを示していた。その反応混合物をジクロロメタン ( 20 mL ) で希釈し、その有機相を水で 2 回洗浄した後、その有機相を乾燥させ、濾過した後、濃縮した。その残留物をジクロロメタン ( 5 mL ) に溶解させ、シクロプロピルメチルスルホンアミド ( 53 mg, 0 . 394 ミリモル ) および DBU ( 78 μL, 0 . 525 ミリモル ) を加えた後、その反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。その混合物をジクロロメタン

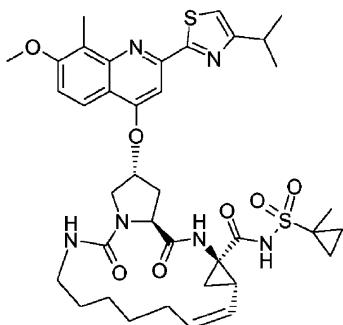
50

(30 mL) で希釈した後、その有機相を 10% のクエン酸で 2 回そして食塩水で 1 回洗浄した。その有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮した後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (トルエン / 酢酸エチルを 1 : 1, 1 : 2、酢酸エチル、酢酸エチル / メタノールを 9 : 1) で精製することで表題の化合物を無色の固体として得た (108 mg, 44%)。LC - MS による純度: > 95%。( $M + H$ )<sup>+</sup> 計算値: 885.4; 測定値: 885.7。

## 【実施例 38】

【0672】

【化169】



10

## 【0673】

1 - メチル - シクロプロパンスルホン酸 { 18 - [ 2 - ( 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - イル ) - 7 - メトキシ - 8 - メチル - キノリン - 4 - イルオキシ ] - 2, 15 - ジオキソ - 3, 14, 16 - トリアザ - トリシクロ [ 14.3.0.0<sup>4</sup>, 6<sup>4</sup> ] ノナデコ - 7 - エン - 4 - カルボニル } - アミド (140)

20

化合物 139 (106 mg, 0.120 ミリモル) をジクロロメタン (18 mL) に溶解させて、これにトリエチルシラン (38  $\mu$ L, 0.240 ミリモル) および TFA (9 mL) を加えた後、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後、トルエンと一緒に 3 回蒸発させた。その残留物をジクロロメタンに溶解させた後、その有機相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で 2 回洗浄した。その有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮した後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (トルエン / 酢酸エチルを 1 : 1) で精製することで表題の化合物を若干黄色の固体として得た (73 mg, 80%)。LC - MS による純度: > 95%。( $M + H$ )<sup>+</sup> 計算値: 765.3; 測定値: 765.7。

30

## 【実施例 39】

【0674】

化合物 34 の代替調製経路

【0675】

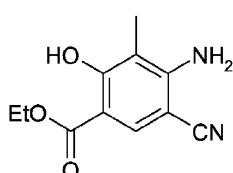
段階 A :

4 - アミノ - 5 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - 3 - メチル安息香酸エチルエステル (141) の合成

【0676】

【化170】

40



## 【0677】

0 のナトリウムエトキサイド溶液 (1.3 L) [ナトリウム金属 (7.9 g, 0.35 モル) をエタノール (1.3 L) に添加することで新しく調製] に酢酸エチルプロピオニル (25 g, 0.17 モル) を加えた後、その溶液を室温で 1 時間攪拌した。前記溶液にエトキシメチレンマロノンニトリル (21 g, 0.17 モル) を室温で加えた後、その

50

反応混合物を 80 度で 2 時間還流させた。その反応混合物を冷却し、1.5 N の HCl を添加して pH = 7 に中和した後、真空下で濃縮した。その得た残留物を水 (100 mL) で希釈した後、濾過した。固体を水で洗浄した後、真空下 50 度で乾燥させることで粗生成物を得た (27 g)。その粗固体を石油エーテル中 5 % の酢酸エチルで洗浄することで高純度の表題化合物を得た (22.5 g, 59 %)。TLC : 3 : 7 の EtOAc / 石油エーテル、R<sub>f</sub> = 0.4。

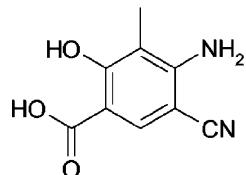
## 【0678】

段階 B :

4-アミノ-5-シアノ-2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸 (142) の合成

## 【0679】

## 【化171】



## 【0680】

LiOH × H<sub>2</sub>O (8.4 g, 0.2 モル) をエタノール / 水 (1 : 1, 300 mL) に入れることで生じさせた室温の溶液に化合物 74 (22 g, 0.1 モル) を加えた後、その反応混合物を 80 度で 4 時間還流させた。その反応混合物に濃縮を真空下で受けさせ、その得た残留物を水 (100 mL) で希釈した後、石油エーテル / 酢酸エチル (1 : 1, 2 × 200 mL) で洗浄した。その水層を分離し、1.5 N の HCl を用いて酸性にすることで pH = 5 にした後、その得た固体状生成物を濾過で取り出した。その水層に酢酸エチル (2 × 300 mL) を用いたさらなる抽出を受けさせ、乾燥そして濃縮を受けすることで更に生成物を得た。その生成物を一緒に石油エーテル中 5 % の酢酸エチルで洗浄することで高純度の表題化合物を得た (19 g, > 95 %)。TLC : 1 : 4 の MeOH / クロロホルム、R<sub>f</sub> = 0.2。

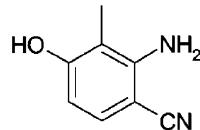
## 【0681】

段階 C :

2-アミノ-4-ヒドロキシ-3-メチルベンゾニトリル (143) の合成

## 【0682】

## 【化172】



## 【0683】

化合物 75 (19 g, 0.1 モル) をキノリン (50 mL) に入れることで生じさせた混合物を 170 度で 2 時間加熱した (泡立ちが止むまで)。その反応混合物を室温に冷却し、NaOH 水溶液 (1 M, 500 mL) を加えた後、石油エーテル (500 mL) を加えた。その反応混合物を 15 分間攪拌した後、水層を分離した。その水層を更に石油エーテル (2 × 300 mL) で洗浄することでキノリンを完全に除去した。その水層を 1.5 N の HCl で酸性にすることで pH = 5 にし、固体を濾過で取り出した後、真空下で乾燥させた。その得た固体を更に石油エーテル中 5 % の酢酸エチルで洗浄することで高純度の表題化合物を得た (12 g, 82 %)。TLC : 3 : 7 の EtOAc / 石油エーテル、R<sub>f</sub> = 0.35。

## 【0684】

段階 D :

2-アミノ-4-メトキシ-3-メチルベンゾニトリル (144) の合成

10

20

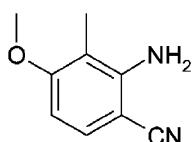
30

40

50

【0685】

【化173】



【0686】

化合物76 (12 g、0.08モル) と  $K_2CO_3$  (11 g、0.08モル) を無水DMF (200 mL) に入れることで生じさせた混合物を室温で15分間攪拌した。これに  $MeI$  (13.6 g、0.096モル) を加えた後、その混合物を室温で4時間攪拌した。その反応混合物を水 (800 mL) で希釈し、石油エーテル中30%の酢酸エチルで抽出した (3 × 300 mL)。その有機層を一緒にして水そして食塩水で洗浄し、乾燥させた後、濃縮することで粗生成物を得た。その粗生成物を石油エーテルで洗浄することで高純度の表題化合物を得た (12 g、93%)。TLC: 7:3の石油エーテル/EtOAc、 $R_f = 0.4$ 。

【0687】

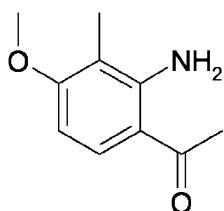
段階E:

1-(2-アミノ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-エタノン (34) の合成

【0688】

【化174】

20



【0689】

化合物77 (12 g、0.074モル) をTHF (150 mL) に入れることで生じさせた0の溶液にジエチルエーテル中の  $MeMgBr$  (3 M、100 mL、0.296モル) を滴下した。その反応混合物を室温で1時間に統いて55で3時間攪拌した。その反応混合物を0に冷却し、氷冷1.5 NのHClで反応を泡立ちが止むまで消滅させた ( $pH = 6$ )。その反応混合物を水 (100 mL) で希釈した後、酢酸エチル (2 × 300 mL) で抽出した。その有機層を一緒にして食塩水で洗浄し、乾燥させた後、濃縮することで褐色の固体を得た。その粗固体を酢酸エチル (150 mL) に溶解させ、石油エーテル (150 mL) を加えた後、シリカゲルの詰め物に通すことで着色した不純物を除去し、そして濃縮を実施した。その得た固体を石油エーテル中5%の酢酸エチルで洗浄することで高純度の表題化合物を黄色の固体として得た (9 g、68%)。TLC: 7:3の石油エーテル/EtOAc、 $R_f = 0.4$ 。

【実施例40】

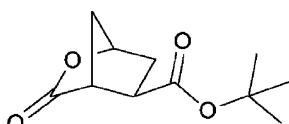
【0690】

40

3-オキソ-2-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボン酸t-ブチルエステル (146) の合成

【0691】

【化175】



【0692】

145 (180 mg、1.15ミリモル) を2 mLのCH2Cl2に入れることで生じ

50

させた溶液を不活性なアルゴン雰囲気下0°で搅拌しながらこれにD M A P (14m g、0.115ミリモル)およびB o c<sub>2</sub>O (252m g、1.44ミリモル)を加えた。この反応物を室温に温めて一晩搅拌した。その反応混合物に濃縮を受けさせた後、その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチルが15:1、9:1、6:1、4:1、2:1の勾配)で精製することで表題化合物を白色の結晶として得た(124m g、51%)。

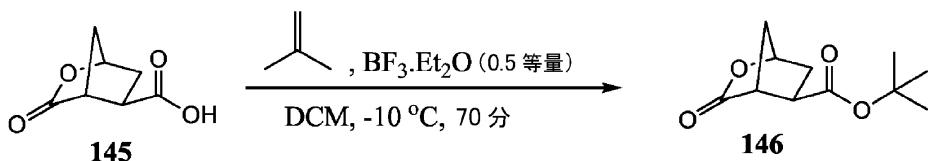
## 【0693】

<sup>1</sup>H N M R (300 M H z, C D<sub>3</sub> O D) : 1.45 (s, 9 H), 1.90 (d, J = 11.0 H z, 1 H), 2.10 - 2.19 (m, 3 H), 2.76 - 2.83 (m, 1 H), 3.10 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H); <sup>13</sup>C - N M R (75.5 M H z, C D<sub>3</sub> O D) 27.1, 33.0, 37.7, 40.8, 46.1, 81.1, 81.6, 172.0, 177.7。 10

## 【0694】

## 化合物146の代替調製方法

## 【化176】



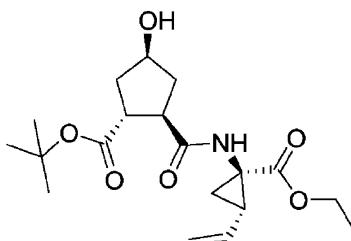
## 【0695】

化合物145(13.9g、89ミリモル)をジクロロメタン(200m l)に溶解させた後、窒素下で約-10°に冷却した。次に、その溶液にイソブチレンを全体積が約250m lに増加するまで吹き込むことで濁った溶液を得た。B F<sub>3</sub> · E t<sub>2</sub> O (5.6m l、44.5ミリモル、0.5当量)を加えた後の反応混合物を窒素下で約-10°に維持した。10分後に透明な溶液を得た。反応をT L C(酢酸を数滴用いて酸性にしておいた3:2のE t O A c - トルエンそして4:1のヘキサン - E t O A c、塩基性過マンガン酸溶液で染色)で監視した。70分が経過した時に残存している化合物145の量は痕跡量のみであり、その反応混合物に飽和N a H C O<sub>3</sub>水溶液(200m l)を加えた後、10分間激しく搅拌した。有機層を飽和N a H C O<sub>3</sub>(3×200m l)そして食塩水(1×150m l)で洗浄した後、亜硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、その残留物に蒸発を受けさせることで油状の残留物を得た。その残留物にヘキサンを添加すると生成物が沈澱してきた。更にヘキサンを添加して還流にまで加熱すると透明な溶液が生じ、それから生成物を結晶化させた。結晶を濾過で集め、ヘキサン(室温)で洗浄した後、空気で72時間乾燥させることで無色の針状物を得た(12.45g、58.7ミリモル、66%)。 30

## 【0696】

(1R, 2R, 4S) - 2 - ((1R, 2S) - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸t - プチルエステル(147)の合成

## 【化177】



## 【0697】

化合物146(56m g、0.264ミリモル)を1:1のジオキサン/水(5m L) 50

に溶解させた後、その混合物を 0 に冷却した。1 M の水酸化リチウム (0.52 mL、0.520 ミリモル) を加え、その混合物を 0 で 45 分間攪拌した後、その混合物を 1 M の塩酸で中和し、蒸発させ、そしてトルエンと一緒に蒸発させた。結晶性残留物を DMF (5 mL) に溶解させた後、塩酸 (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (60 mg、0.313 ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (138  $\mu$ L、0.792 ミリモル) を加えて、その溶液を 0 に冷却した。HATU (120 mg、0.316 ミリモル) を加えた後の混合物を 0 で 0.5 時間そして室温で更に 2 時間攪拌した。次に、その混合物を蒸発させ、EtOAc で抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過した後、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (1:1 のトルエン / EtOAc) による精製で表題の化合物を無色の油として得た (86 mg、89%)。その得た油を酢酸エチル - ヘキサンから結晶化させた。  
10

#### 【実施例 41】

#### 【0698】

#### 式(I)で表される化合物の活性 レブリコン検定

前記式(I)で表される化合物に HCV RNA 複製阻害活性に関する試験を細胞検定で受けさせた。この検定で、前記式(I)で表される化合物が細胞培養物の中で機能する HCV レブリコンに対して活性を示すことを立証した。この細胞検定は、Loehmann 他 (1999) Science, 285巻、110 - 113 頁に記述されている如き 2 シストロン性発現構築物が基になっており、複数の標的を選別する方策になるように、それに Kriegler 他 (2001) Journal of Virology 75: 4614 - 4624 に記述されている修飾を受けさせた。この方法は本質的に下記の通りであった。この検定では、安定なトランスフェクションを受けさせておいた細胞株 Huh - 7 luc / neo (本明細書では以降 Huh - Luc と呼ぶ) を用いた。その細胞株は 2 シストロン性発現構築物をコードする RNA を含有し、その構築物は、脳心筋炎ウイルス (EMCV) に由来する内部リボソーム侵入部位 (IRE) から翻訳された 1b 型 HCV の野生型 NS3 - NS5B 領域を含有しそしてこれの前方にレポーター部分 (FFL - ルシフェラーゼ) を含有しつつ選択可能マーカー部分 (neo<sup>R</sup>、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ) を含有して成っていた。この構築物は 1b 型 HCV の 5' および 3' NTR (非翻訳領域) に隣接して位置する。このレブリコン細胞の培養が G418 (neo<sup>R</sup>) の存在下で持続するか否かは HCV RNA の複製に依存する。そのように HCV RNA (自己複製しつつとりわけルシフェラーゼを高濃度でコードする) を発現するように安定なトランスフェクションを受けさせておいたレブリコン細胞を抗ウイルス性化合物の選別で用いる。  
20  
30

#### 【0699】

前記レブリコン細胞を 384 穴プレートの中に試験化合物および対照化合物 (これらをいろいろな濃度で添加した) の存在下で入れて平板培養した。インキュベーションを 3 日間実施した後、ルシフェラーゼ活性を検定することで HCV の複製を測定した [標準的なルシフェラーゼ検定用基質および反応体および Perkin Elmer ViewLux (商標) ultraHTS ミクロプレート画像形成装置を使用]。阻害剤を全く存在させていない対照培養物の中のレブリコン細胞はルシフェラーゼを高度に発現する。前記 Huu - Luc 細胞を用いて当該化合物がルシフェラーゼ活性に対して示す阻害活性を監視することで各試験化合物が示す用量反応曲線を作成した。次に、EC50 値を計算したが、この値は、検出ルシフェラーゼ活性レベル、より具体的には、遺伝的に関連した HCV レブリコン RNA が複製する能力を 50% 低下させるに要する化合物量に相当する。  
40

#### 【0700】

#### 阻害検定

このインビトロ検定の目的は、本発明の化合物が HCV NS3 / 4A プロテアーゼ複合体を阻害するか否かを測定することにあった。この検定を用いて、本発明の化合物が H  
50

CV NS3 / 4A 蛋白分解活性の阻害でいかに有効であるかを示す。

【0701】

全長 C 型肝炎 NS3 プロテアーゼ酵素の阻害の測定を本質的に Poliakov, 2002 Protein Expression & Purification 25 363 371 に記述されているようにして実施した。簡単に述べると、デブシペプチド基質である Ac - DED (Edans) EEAbu [COO]ASK (Dabcy1) - NH<sub>2</sub> (AnaSpec, San Jose、米国) がペプチド補因子である KKGSVVI VGRIVLSGK (Ake Engstrom, Department of Medical Biochemistry and Microbiology, Uppsala University、スウェーデン) [Landro, 1997, # Biochem 36 9340 - 9348] の存在下で起こす加水分解の測定を蛍光分光分析で実施した。前記酵素 (1 nM) を 50 mM の HEPES (pH 7.5)、10 mM の DTT、40 % のグリセロール、0.1 % の n - オクチル - D - グルコシドに 25 μM の NS4A 补因子および阻害剤と一緒に入れて 30 度 10 分間インキュベートした後、0.5 μM の基質を添加することで反応を開始させた。阻害剤を DMSO に溶解させ、音波処理を 30 秒間実施した後、渦巻き攪拌した。その溶液を測定と測定の間 - 20 度貯蔵した。

【0702】

検定用サンプル中の最終的 DMSO 濃度が 3.3 % になるように調整した。加水分解速度に内部濾過効果 (inner filter effects) に関する補正を公開された手順 [Liu, 1999 Analytical Biochemistry 267 331 - 335] に従って受けさせた。非線形回帰分析 (GraFit, Erithacus Software, Staines, MX, UK) を用い、競合阻害モデルを用いかつ  $K_m$  値を固定 (0.15 μM) して、 $K_i$  値を推定した。あらゆる測定を最小限で 2 回反復して実施した。

【0703】

以下の表 1 に、前記実施例の中のいずれか 1 つに従って調製した化合物を示す。また、試験を受けさせた化合物が示した活性も表 1 に示す。

【0704】

【表 1】

化合物番号	構造	EC <sub>50</sub> (μM) レブリコン検定	K <sub>i</sub> (μM) 酵素検定
29		10	-
47		0.00618	0.00050

【0705】

【表2】

化合物番号	構造	EC <sub>50</sub> (μM) レブリコン検定	Ki (μM) 酵素検定
46		0.91	-
91		$8.54 \times 10^{-3}$	$5.00 \times 10^{-5}$
55		0.36743075	$5.00 \times 10^{-3}$
81		10	1
82		8.321539	$9.40 \times 10^{-3}$
56		$2.93 \times 10^{-3}$	$1.00 \times 10^{-4}$
57		$1.87 \times 10^{-3}$	$3.00 \times 10^{-4}$

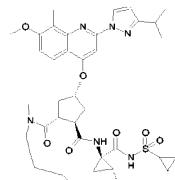
【0706】

【表3】

化合物番号	構造	EC <sub>50</sub> (μM) レブリコン検定	Ki(μM) 酵素検定
94		$3.26 \times 10^{-3}$	$1.00 \times 10^{-4}$
48		$2.33 \times 10^{-3}$	$2.50 \times 10^{-4}$
95		$4.04 \times 10^{-3}$	$1.00 \times 10^{-4}$
75		$5.75 \times 10^{-2}$	-
71		10	-
103		$6.30 \times 10^{-3}$	-
72		$6.60 \times 10^{-2}$	-

【0707】

【表4】

化合物番号	構造	EC <sub>50</sub> (μM) レブリコン検定	Ki(μM) 酵素検定
66		0.0036	-

## 【0708】

10

## [実施例32]

化合物番号47がラットにおいて示す薬物動態に対してリトナビルがインビトロで示す効果

化合物番号47を50%PEG400/水に入れた製剤を用いてオスおよびメスのSprague-Dawleyラットに10mg/kgの用量で1回投与した後の経口薬物動態およびリトナビルを10mg/kgの量で用いて「増進」させた時の影響を調査した。

## 【0709】

4匹のオスおよび4匹のメスSprague-Dawley( SD )ラット( 体重が約200-250g )を体重を基にして無作為にオスとメスが各々2匹ずつの2グループ( 増進および非増進 )に分けた。個々の動物の体重はグループの平均からあまり大きな差はなかった。試験に先立って動物を短時間絶食させた。水を随意飲めるままにした。

## 【0710】

化合物番号47を50%PEG400/水( pH8 )に3mg/ml入れて調製した調剤を非増進グループのラットに10mg/kgの用量で1回経口投与した。増進グループのラットには、化合物番号47を10mg/kgの量で1回経口投与する約30分前にリトナビルを1回経口投与した。その薬剤調製物を強制経口投与した。

## 【0711】

投与してから0.5時間、1時間、2時間、4時間および8時間後に各ラットから血液サンプルを0.5ml採取した。HPLC-MSを用いて血漿中濃度を測定した。結果を以下の表2に増進グループが示した薬物動態パラメーターを非増進グループのそれと比較した時の変化倍率として表して示す。

## 【0712】

## 【表5】

表2

	薬物動態パラメーター	リトナビル
化合物番号47	C <sub>max</sub>	2.2
	AUC	2.5

## 【0713】

40

この結果は、化合物番号47がラットで示す薬物動態をリトナビルが実質的に向上させ、AUCとして表した全体的暴露量( overall exposure )が2倍以上高くなることを示している。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 401/14	(2006.01) C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 487/08	(2006.01) C 0 7 D 487/08

(31)優先権主張番号 06101280.3

(32)優先日 平成18年2月3日(2006.2.3)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(72)発明者 ラボワソン , ピエール・ジヤン - マリー・ベルナール  
ベルギー・ビー - 1933ステルベーク・サンパンクラティウスラーン 26

(72)発明者 ド・コク , ヘルマン・アウグステイヌス  
ベルギー・2370アレンドンク・ポルフスアント 10

(72)発明者 フー , リリ  
ベルギー・2800メシユレン・リクウータースストラート 21

(72)発明者 ベンドビル , サンドリヌ・マリー・ヘレヌ  
ベルギー・ビー - 1150ボルベ - サン - ピエール・リュデュベメル 142

(72)発明者 ターリ , アブデラー  
ベルギー・ビー - 1070アンデルレヒト・リュモーリスアルベールラスキン 30

(72)発明者 シユールロ , ドミニク・ルイ・ネストル・ギスラン  
ベルギー・ビー - 1440ブレヌ - ル - シヤトー・リュドラスカイレ 13

(72)発明者 シメン , ケネス・アラン  
ベルギー・3080テルブレン・ボテルブローメンラーン 35

(72)発明者 ニルソン , カール・マグヌス  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 サミユエルソン , ベンクト・ベルテイル  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 ローゼンキスト , アサ・アニカ・クリスティナ  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 イワノフ , ウラディミル  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 ペルクマン , ミヒヤエル  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 ベルフラジュ , アナ・カリン・ゲルトルート・リネア  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

(72)発明者 ヨハンソン , ペル - オラ・ミケル  
スウェーデン・エス - 141 44フデイング・ルナステイゲン7・メディビル・エイビー内

審査官 熊谷 祥平

(56)参考文献 特表2002-542160(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D 417/14

A61K 31/427

A61K 31/4709

A61P 1/16

A61P 31/12

C07D 401/14

C07D 487/08  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)