

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4271148号  
(P4271148)

(45) 発行日 平成21年6月3日 (2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日 (2009.3.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/083 (2006.01)

C O 7 K 5/083

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

請求項の数 31 (全 195 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-551405 (P2004-551405)  
 (86) (22) 出願日 平成15年5月20日 (2003.5.20)  
 (65) 公表番号 特表2006-501307 (P2006-501307A)  
 (43) 公表日 平成18年1月12日 (2006.1.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/015780  
 (87) 国際公開番号 W02004/043339  
 (87) 国際公開日 平成16年5月27日 (2004.5.27)  
 審査請求日 平成18年3月23日 (2006.3.23)  
 (31) 優先権主張番号 60/382, 149  
 (32) 優先日 平成14年5月20日 (2002.5.20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 O  
 8543-4000 プリンストン ルー  
 ト 206 アンド プロヴァンス ライ  
 ン ロード ピーオーボックス 4000  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100098925  
 弁理士 上田 敏夫  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

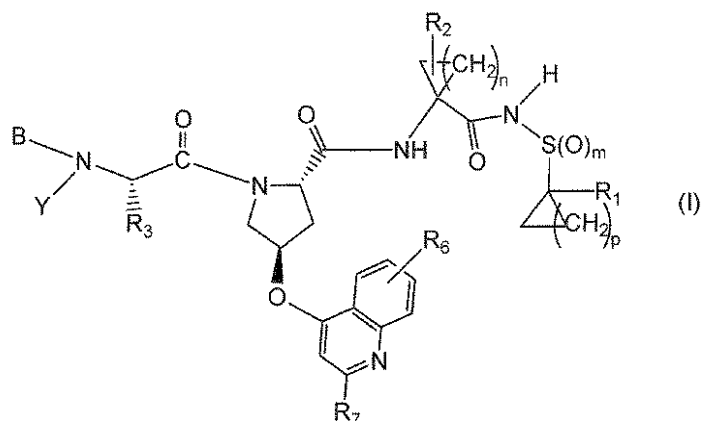
(54) 【発明の名称】 置換シクロアルキル P 1' C 型肝炎ウイルスインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



(I)

10

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

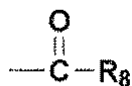
〔式中、

(m) R<sub>1</sub>は、トリアルキルシラン；C<sub>3</sub>~<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>4</sub>~<sub>7</sub>シクロアルケニル；C<sub>7</sub>~<sub>14</sub>アルキ

20

ルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）；

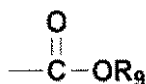
【化2】



10

（式中、 $R_8$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{4-7}$ シクロアルケニル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）である）；

【化3】



20

（式中、 $R_9$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{4-7}$ シクロアルケニル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）である）；

30

【化4】



（式中、 $R_{10}$ および $R_{11}$ は各々独立して、 $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{4-7}$ シクロアルケニル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）である）；

40

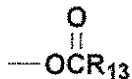
-  $\text{SO}_2\text{R}_{12}$

（式中、 $R_{12}$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{4-7}$ シクロアルケニル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）である）；

または、

50

## 【化 5】



(式中、 $R_{13}$ は、 $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{4-7}$ シクロアルケニル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$ アルケニル、 $C_{2-10}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）であり；

10

(n)  $R_2$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{3-7}$ シクロアルキル（これらは各々適宜1～3個のハロゲンで置換される）であるか； $R_2$ は、Hであるか；あるいは、 $R_2$ はそれが結合する炭素原子と一緒にあって、3、4または5員環を形成し；

(o)  $R_3$ は、適宜置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、ハロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2-6}$ アルキルエステル、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3-12}$ アルケニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、または $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキル（該シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルは適宜、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{1-6}$ アルコキシで置換される）である）であるか；あるいは、 $R_3$ はそれが結合した炭素原子と一緒にあって、適宜 $C_{2-6}$ アルケニルで置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成し；

20

(p)  $R_6$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$ アルキル、 $CF_3$ 、モノ-もしくはジ-ハロ- $C_{1-6}$ アルコキシ、シアノ、ハロ、チオアルキル、ヒドロキシ、アルカノイル、 $NO_2$ 、SH、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミド、カルボキシル、( $C_{1-6}$ )カルボキシエステル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホン、 $C_{1-6}$ アルキルスルホキシド、 $C_{1-6}$ アルキルスルホンアミド、またはジ( $C_{1-6}$ )アルキル(アルコキシ)アミンであり；

30

(q)  $R_7$ は、H； $C_{1-6}$ アルキル； $C_{3-7}$ シクロアルキル； $C_{6-10}$ アリール； $C_{7-14}$ アルキルアリール； $C_{6-10}$ アリールオキシ； $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ； $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル；またはH e tであり；

(r) mは、1または2であり；

(s) nは、1または2であり；

(t) pは、1、2または3であり；

(u) Yは、H、ニトロで置換されたフェニル、ニトロで置換されたピリジル、適宜置換された $C_{1-6}$ シクロアルキル（該置換基は、シアノ、OH、または $C_{3-7}$ シクロアルキルである）であり（但し、 $R_4$ または $R_5$ がHである場合には、YはHである）；

(v) Bは、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R_4-(C=O)-$ 、 $R_4O(C=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=S)-$ 、 $R_4SO_2-$ 、または $R_4-N(R_5)-SO_2-$ であり；

40

(w)  $R_4$ は、(i) 適宜置換された $C_{1-10}$ アルキル（該置換基は、フェニル、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、1～3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミド、または適宜 $C_{1-6}$ アルキルで置換されたアミノである）；(ii)  $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、もしくは $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキル（各々適宜、ヒドロキシ、カルボキシル、( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル、適宜 $C_{1-6}$ アルキルで置換されたアミノ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミドで置換される）；(iii) 各々適宜置換された $C_{1-6}$ アリールもしくは $C_{3-7}$ アリールアルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ニト

50

ロ、ヒドロキシ、アミド、(低級アルキル)アミド、もしくは適宜  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノである) ; H e t ; ( v ) ピシクロ(1.1.1)ペンタン; または、( v i ) -  $C(O)OC_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、であり; そして、

( x )  $R_5$  は、H、適宜 1 から 3 個のハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル; または  $C_{1-6}$  アルコキシ (  $R_4$  が  $C_{1-10}$  アルキルである条件で ) である ]

【請求項 2】

$R_1$  は、適宜置換された  $C_{1-8}$  アルキル ( 該置換基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{7-14}$  アルキルアリール、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8-15}$  アルキルアリールエステル、または H e t である ) である、請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3】

$R_1$  は、適宜置換された  $C_{1-8}$  アルキル ( 該置換基は、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2-10}$  アルケニル、 $C_{2-10}$  アルキニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{7-14}$  アルキルアリール、 $C_{6-10}$  アリールオキシ、 $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ、または  $C_{8-15}$  アルキルアリールエステルである ) である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

$R_2$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニルまたは  $C_{3-7}$  シクロアルキルである、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 5】

$R_2$  は  $C_{2-6}$  アルケニルである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

$R_2$  はビニルである、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

$R_3$  は、適宜置換された  $C_{1-8}$  アルキル ( 該置換基は、 $C_6$  アリール、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{2-6}$  アルキルエステル、 $C_{8-15}$  アルキルアリールエステル、 $C_{3-12}$  アルケニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、または  $C_{4-10}$  アルキルシクロアルキルである ) である、請求項 1 記載の化合物。

30

【請求項 8】

$R_3$  は、適宜  $C_{1-6}$  アルコキシで置換された  $C_{1-8}$  アルキル; または  $C_{3-7}$  シクロアルキルである、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 9】

$R_3$  は t - ブチルである、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Y は H である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

B は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $R_4 - (C=O) -$ 、 $R_4O(C=O) -$ 、 $R_4 - N(R_5) - C(=O) -$ 、 $R_4 - N(R_5) - C(=S) -$ 、 $R_4SO_2 -$ 、または  $R_4 - N(R_5) - SO_2 -$  である、請求項 1 記載の化合物。

40

【請求項 12】

B は、 $R_4 - (C=O) -$ 、 $R_4O(C=O) -$ 、または  $R_4 - N(R_5) - C(=O) -$  である、請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

B は  $R_4O(C=O) -$  であって、そして  $R_4$  は  $C_{1-6}$  アルキルである、請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】

$R_4$  は、( i ) 適宜置換された  $C_{1-10}$  アルキル ( 該置換基は、フェニル、カルボキシル

50

、 $C_{1-6}$ アルカノイル、1～3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシである)；  
 (ii)  $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、もしくは $C_{4-10}$ アルキルシ  
 クロアルキル；または、(iii) 各々適宜置換された $C_{6-10}$ アリールもしくは $C_{7-16}$   
 アリールアルキル(該置換基は、 $C_{1-6}$ アルキルまたはハロゲンである)；である、請求  
 項1記載の化合物。

【請求項15】

$R_4$ は、(i) 適宜置換された $C_{1-10}$ アルキル(該置換基は、1～3個のハロゲンまた  
 は $C_{1-6}$ アルコキシである)；または、(ii)  $C_{3-7}$ シクロアルキルもしくは $C_{4-10}$   
 アルキルシクロアルキル、である、請求項14記載の化合物。

【請求項16】

$R_4$ はt-ブチルである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

$R_5$ は、H、または適宜1～3個のハロゲンで置換された $C_{1-6}$ アルキルである、請求  
 項1記載の化合物。

【請求項18】

$R_5$ はHである、請求項17記載の化合物。

【請求項19】

$R_6$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキルまたは $C_{1-6}$ アルコキシである、請求項  
 1記載の化合物。

【請求項20】

$R_6$ は $C_{1-6}$ アルコキシである、請求項19記載の化合物。

【請求項21】

$R_7$ は $C_6$ アリールまたは5～7員の単環ヘテロ環である、請求項20記載の化合物。

【請求項22】

患者におけるHCV感染症を処置するための医薬組成物であって、治療学的に有効な量  
 の請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および医  
 薬的に許容し得る担体を含有する、該医薬組成物。

【請求項23】

患者におけるHCV NS3プロテアーゼを阻害するための医薬組成物であって、治療  
 学的に有効な量の請求項1記載の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒  
 和物、および医薬的に許容し得る担体を含有する、該医薬組成物。

【請求項24】

更に免疫調節剤を含有する、請求項22または23のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項25】

更なる免疫調節剤は -、 - および - インターフェロンからなる群から選ばれる、  
 請求項24記載の医薬組成物。

【請求項26】

更に抗ウイルス剤を含有する、請求項22または23のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項27】

抗ウイルス剤はリバビリンおよびアマンタジンからなる群から選ばれる、請求項26記  
 載の医薬組成物。

【請求項28】

更に、請求項1記載の化合物以外のHCVプロテアーゼインヒビターを含有する、請求  
 項22または23のいずれか記載の医薬組成物。

【請求項29】

更に、HCV NS3プロテアーゼ以外のHCVライフサイクルにおける標的のインヒ  
 ビターを含有する、請求項28記載の医薬組成物。

【請求項30】

他の標的は、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、およびそれらの混合物  
 からなる群から選ばれる、請求項29記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 3 1】

患者における C 型肝炎ウイルス感染症を処置するための医薬の製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

(技術分野)

本発明は、一般的に抗ウイルス化合物に関し、そしてより具体的には、C型肝炎ウイルス(HCV)によってコードされるNS3プロテアーゼの機能化を抑制する化合物、該化合物を含有する組成物、および該NS3プロテアーゼの機能化を抑制するための方法に関

10

## 【0002】

(背景技術)

HCVは重大なヒト病原体であって、このものは世界中で推定1億7000万人に影響を及ぼしており、これは、ヒト免疫不全症ウイルス1型によって感染している数のおよそ5倍である。これらHCV感染した個体のかなりの割合が重大な進行性の肝臓疾患(例えば、肝硬変および肝臓癌を含む)を発生する(Lauer, G. M.; Walker, B. D.による、N. Engl. J. Med. (2001), 345, 41-52)。

## 【0003】

現在、最も有効なHCV療法はアルファ-インターフェロンおよびリバビリンの組み合わせを使用し、それにより、患者の40%において持続的な効力をもたらしている(Poynard, T.らによる、Lancet (1998), 352, 1426-1432)。最近の臨床的な結果は、ペグ(pegylated)アルファ-インターフェロンは、単独療法として未修飾アルファ-インターフェロンよりも優れていることを示している(Zeuzem, S.らによる、N. Engl. J. Med. (2000), 343, 1666-1672)。しかしながら、ペグアルファ-インターフェロンおよびリバビリンの組み合わせを含む実験的な治療方式の場合でさえも、かなりの割合の患者はウイルス量の持続的な低下を有しない。従って、HCV感染症の処置のための有効な治療薬を開発するための、明白で且つ長期の感情的な要求が存在する。

20

## 【0004】

HCVは、プラス鎖RNAウイルスである。推定アミノ酸配列と5'末翻訳領域における広範な類似度との比較に基づく、HCVはフラビウイルス科ファミリーの別の属として分類されている。フラビウイルス科ファミリーの全ての要素は、単一の中断されていないオープンリーディングフレームの翻訳による、全ての公知のウイルス特異的なタンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含むエンベロープ・ビリオンを有する。

30

## 【0005】

かなりの異質性が、HCVゲノムにわたるヌクレオチドおよびコードアミノ酸配列内に存在する。少なくとも6個の主要な遺伝子型が確認されており、そして50個以上のサブタイプが記載されている。HCVの主要な遺伝子型は、世界中でのそれらの分布において相違し、そして、HCVの遺伝的な異質性の臨床上の意義は、病因および療法に及ぼす遺伝子型の可能な効果についての多数の研究にもかかわらず、とらえどころのないままである。

40

## 【0006】

一本鎖HCV RNAゲノムは、およそ9500ヌクレオチド鎖長であり、そしてこのものは、約3000アミノ酸の1個の大きなポリタンパク質をコードする1個のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞およびウイルスのプロテアーゼによって多数の部位で切断されて、構造および非構造(NS)タンパク質を与える。HCVの場合には、成熟した非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2個のウイルスプロテアーゼによって影響を受ける。1つ目は、未だ十分に確認されていないが、NS2-NS3接合部で切断し; 2つ目は、NS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアー

50

ゼ(以下、NS3プロテアーゼと呼ぶ)であって、そしてNS3の下流の全ての続く切断(NS3 - NS4A切断部位ではシス、および残りのNS4A - NS4B、NS4B - NS5A、NS5A - NS5B部位についてはトランスの両方で)を媒介する。該NS4Aタンパク質は多数の機能を果たし、従って、NS3プロテアーゼの補助因子として作用し、そしておそらくNS3および他のウイルス複製成分の膜局在化を助けると考えられる。該NS3タンパク質とNS4Aとの複合体の形成はプロセッシング事象にとって必要であると思われ、従って、該部位の全てでタンパク質分解の効率を増大する。該NS3タンパク質はまた、ヌクレオシド・トリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性をも示す。NS5Bは、HCVの複製に関与するRNA依存性のRNAポリメラーゼである。

【 0 0 0 7 】

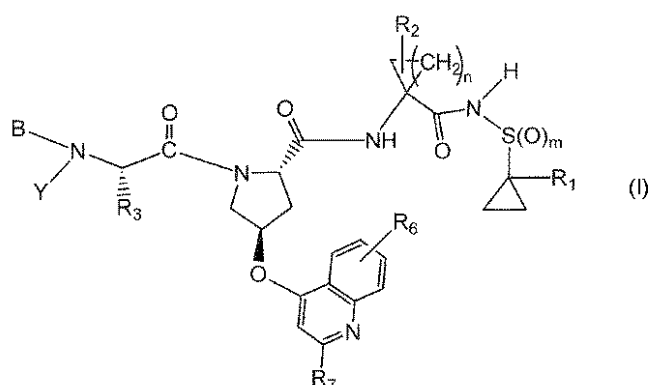
選択的なHCVセリンプロテアーゼインヒビターとしてHCV複製を阻害する際に効力を  
実証されている化合物としては、米国特許第6,323,180号中に開示されているペプチド  
化合物が挙げられる。

【 0 0 0 8 】

( 発 明 の 概 要 )

本発明は、式 I :

【化 1】

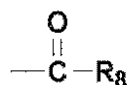


で示される構造式を有する化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。ここで、上記式中、

( a )  $R_1$  は、

トリアルキルシラン；ハロ； $C_3 \sim 7$ シクロアルキル； $C_4 \sim 7$ シクロアルケニル； $C_6 \sim 10$ アリール； $C_7 \sim 14$ アルキルアリール； $C_6 \sim 10$ アリールオキシ； $C_7 \sim 14$ アルキルアリールオキシ； $C_8 \sim 15$ アルキルアリールエステル；H e t；場合により置換された $C_1 \sim 8$ アルキル（該置換基は、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ シクロアルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_7 \sim 14$ アルキルアリール、 $C_6 \sim 10$ アリールオキシ、 $C_7 \sim 14$ アルキルアリールオキシ、 $C_8 \sim 15$ アルキルアリールエステル、もしくはH e tである）；

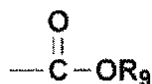
【化 2】



(式中、R<sub>8</sub>は、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル；C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニル；C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール；C<sub>7</sub>～<sub>14</sub>アルキルアリール；C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールオキシ；C<sub>7</sub>～<sub>14</sub>アルキルアリールオキシ；C<sub>8</sub>～<sub>15</sub>アルキルアリールエステル；Het；もしくは、場合により置換されたC<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>4</sub>～<sub>7</sub>シクロアルケニル、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>7</sub>～<sub>14</sub>アルキルアリール、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリールオ

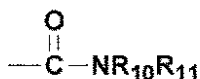
キシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である)；

【化 3】



(式中、 $R_9$  は、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル(該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である)；

【化 4】



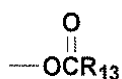
(式中、 $R_{10}$  および $R_{11}$  は各々独立して、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル(該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である)；

- S O<sub>2</sub> R<sub>12</sub>

(式中、 $R_{12}$  は、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル(該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である)；

または、

【化 5】



(式中、 $R_{13}$  は、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル(該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)であり；

(b)  $R_2$  は、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、または $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキ



ル(これらは各々場合により1~3個のハロゲンで置換される)であるか;  $R_2$  は、Hであるか;あるいは、 $R_2$  はそれが結合する炭素原子と一緒にあって、3、4または5員環を形成し;

(c)  $R_3$  は、場合により置換された  $C_{1-8}$  アルキル(該置換基は、ハロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{7-14}$  アルキルアリール、 $C_{1-6}$  アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{2-6}$  アルキルエステル、 $C_{8-15}$  アルキルアリールエステル、 $C_{3-12}$  アルケニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、または  $C_{4-10}$  アルキルシクロアルキル(該シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルは場合により、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、または  $C_{1-6}$  アルコキシで置換される)である)であるか;あるいは、 $R_3$  はそれが結合した炭素原子と一緒にあって、場合により  $C_{2-6}$  アルケニルで置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル基を形成し;

10

(d)  $R_6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、モノ-もしくはジ-ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノ、ハロ、チオアルキル、ヒドロキシ、アルカノイル、 $NO_2$ 、SH、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミド、カルボキシル、( $C_{1-6}$ )カルボキシエステル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホン、 $C_{1-6}$  アルキルスルホキシド、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、またはジ( $C_{1-6}$ )アルキル(アルコキシ)アミンであり;

(e)  $R_7$  は、H;  $C_{1-6}$  アルキル;  $C_{3-7}$  シクロアルキル;  $C_{6-10}$  アリール;  $C_{7-14}$  アルキルアリール;  $C_{6-10}$  アリールオキシ;  $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ;  $C_{8-15}$  アルキルアリールエステル; またはHetであり;

20

(f) mは、1または2であり;

(g) nは、1または2であり;

(h) pは、1、2または3であり;

(i) Yは、H、ニトロで置換されたフェニル、ニトロで置換されたピリジル、場合により置換された  $C_{1-6}$  シクロアルキル(該置換基は、シアノ、OH、または  $C_{3-7}$  シクロアルキルである)であり(但し、 $R_4$  または  $R_5$  がHである場合には、YはHである);

(j) Bは、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $R_4 - (C=O) -$ 、 $R_4 O(C=O) -$ 、 $R_4 - N(R_5) - C(=O) -$ 、 $R_4 - N(R_5) - C(=S) -$ 、 $R_4 SO_2 -$ 、または  $R_4 - N(R_5) - SO_2 -$  であり;

30

(k)  $R_4$  は、(i)場合により置換された  $C_{1-10}$  アルキル(該置換基は、フェニル、カルボキシル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、場合により  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミドである); (ii)  $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、もしくは  $C_{4-10}$  アルキルシクロアルキル(各々場合により、ヒドロキシ、カルボキシル、( $C_{1-6}$  アルコキシ)カルボニル、場合により  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミドで置換される); (iii) 各々場合により置換された  $C_{1-6}$  アリールもしくは  $C_{3-7}$  アリールアルキル(該置換基は、 $C_{1-6}$  アルキル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミド、(低級アルキル)アミド、もしくは場合により  $C_{1-6}$  アルキルで置換されたアミノである); Het; (v) ビシクロ(1.1.1)ペンタン; または、(vi)  $-C(O)OC_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、もしくは  $C_{2-6}$  アルキニル、であり;そして、

40

(l)  $R_5$  は、H、場合により1から3個のハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル; または  $C_{1-6}$  アルコキシ( $R_4$  が  $C_{1-10}$  アルキルである条件で)である。

#### 【0009】

本発明はまた、該化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および医薬的に許容し得る担体を含む組成物をも提供する。特に、本発明は、HCV NS3を阻害するのに有用な医薬組成物であって、本発明の化合物、またはその医薬

50

的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療学的に有効な量、および医薬的に許容し得る担体を含有する、医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明は更に、HCVに感染した患者を処置するための方法を提供し、該方法は、患者に本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療学的に有効な量を投与することを含む。更に、本発明は、有効な量の本発明の化合物を投与することによって、HCV NS3プロテアーゼを阻害する方法を提供する。

【 0 0 1 1 】

本発明によって、HCVに感染した患者の処置において有効であり得る本発明の化合物を含有する、改善された薬物を提供することが可能である。具体的には、本発明は、例えばNS4Aプロテアーゼと組み合わせて、NS3プロテアーゼの機能化を阻害し得るペプチド化合物を提供する。

【 0 0 1 2 】

(発明の詳細な記載)

本明細書中で使用する立体化学的な定義および慣習は、通常以下のものに従う：McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, S. P. Parker編, McGraw-Hill Book Company, New York (1984)；およびStereochemistry of Organic Compounds, Eliel, E.および Wilen, S.による, John Wiley & Sons, Inc., New York (1994)。多数の有機化合物が光学活性な形態で存在し、すなわち、それらは直線偏向の面を回転する能力を有する。光学活性な化合物を記載する際に、接頭辞DおよびL、またはRおよびSは、そのキラル中心について分子の絶対配置を示すのに用いる。接頭辞dおよびl、または(+)および(-)は、該化合物による直線偏向の回転のしるしを示すのに使用し、ここで、(-)またはlは該化合物が左旋性であることを意味し、そして(+)またはdは、該化合物が右旋性であることを意味する。示す化学構造について、立体異性体と呼ばれるこれらの化合物は、それらが互いに鏡像であること以外には、同一である。鏡像対の具体的な立体異性体はまたエナンチオマーと呼ばれ得て、そしてそれらの異性体の混合物はエナンチオマー混合物と呼ばれることが多い。

【 0 0 1 3 】

有機基(例えば、炭化水素および置換炭化水素)を記載するのに使用する命名法は、特に断らない限り、通常当該分野において知られる標準的な命名法に従う。基の組み合わせ(例えば、アルキルアルコキシアミン)は、特に断らない限り、全てのあり得る安定な立体配置を含む。特定の基および組み合わせを、例示の目的で以下に定義する。

【 0 0 1 4 】

用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」とは、光学活性が全くない、2個のエナンチオマー種の等モル混合物を意味する。

【 0 0 1 5 】

用語「キラル」とは、その鏡像パートナーと重ねることができない性質を有する分子を意味し、一方で、用語「アキラル」とは、鏡像パートナーと重ねることができる分子を意味する。

【 0 0 1 6 】

用語「立体異性体」とは、同一の化学的成分を有するが、空間における原子または基の配置について異なる、化合物を意味する。

【 0 0 1 7 】

用語「ジアステレオマー」とは、エナンチオマーではない立体異性体であって、2個以上のキラリティー中心を有し且つ分子は互いに鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なる物理学的な性質(例えば、融点、沸点、スペクトル的な性質、および反応性)を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分割能の分析方法(例えば、電気泳動法およびクロマトグラフィー法)の下で分離することができる。

【 0 0 1 8 】

用語「エナンチオマー」とは、互いに重ねることができない鏡像である化合物の2個の

10

20

30

40

50

立体異性体を意味する。

【0019】

用語「医薬的に許容し得る塩」とは、塩基性または酸性の部分を含む化合物から通常の化学的な方法によって製造される、非毒性塩を含むことを意図する。通常、それらの塩は、これらの化合物の酸または塩基形態を、化学量論的な量の適当な塩基または酸と、水もしくは有機溶媒またはその2つの混合物（通常、非水性媒質（例えば、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリル）が好ましい）中で反応させることによって製造できる。適当な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, 1445頁中に知られる。本発明の化合物は、遊離な塩基もしくは酸の形態で、またはそれらの医薬的に許容し得る塩の形態で有用である。全ての形態は、本発明の範囲内である。

10

【0020】

用語「治療学的に有効な量」とは、意義ある患者の利益（例えば、ウイルス量の持続的な減少）を示すのに十分である各活性成分の総量を意味する。単独で投与する個々の活性成分について適用する場合に、該用語は、その成分の単独について意味する。組み合わせについて適用する場合に、該用語は、組み合わせで、連続してまたは同時に投与する場合に、治療学的な効果を与える活性成分の組み合わせ量を意味する。

【0021】

用語「本発明の化合物」および等価な表現は、式Iの化合物、並びに医薬的に許容し得る塩、および溶媒和物（例えば、水和物）を包含することを意味する。同様に、中間体についての記載は、その脈絡が許容される場合にそれらの塩および溶媒和物を包含することを意図する。本発明の化合物についての記載はまた、式IIおよびIIIの好ましい化合物を含む。

20

【0022】

用語「誘導体」とは、改変が当該分野の化学者によって通常であると考えられる化学的に改変された化合物（例えば、酸のエステルもしくはアミド、アルコールもしくはチオールの場合には保護基（例えば、ベンジル基）、およびアミンの場合には、tert-ブトキシカルボニル基）を意味する。

【0023】

用語「溶媒和物」とは、有機または無機である1個以上の溶媒分子を有する本発明の化合物の物理学的な結合を意味する。この物理学的な結合は、水素結合を含む。ある場合に、該溶媒物は、例えば、1個以上の溶媒分子が該結晶固体の結晶格子中に含有されている場合に、単離することができるであろう。「溶媒和物」とは、溶液状態および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。典型的な溶媒和物は、水和物、エタノレート、メタノレートなどを含む。

30

【0024】

本明細書中で使用する用語「プロドラッグ」とは、加溶媒分解によってまたは生理学的な条件下で、化学的にまたは代謝的に切断可能な基を有する、本発明の化合物の誘導体を意味する。化合物のプロドラッグは、該化合物の官能基（例えば、存在するなら、アミノ基、ヒドロキシ基、またはカルボキシ基）について通常の様式で得られ得る。該プロドラッグ誘導体は、溶解度、組織適合性、または哺乳類生物中での徐放性放出という利点を与えることが多い（Bundgard, H.による、Design of Prodrugs, 7-9頁, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照）。プロドラッグは、当該分野の当業者にとってよく知られる酸誘導体、（例えば、その親酸性化合物と適当なアルコールもしくはアミンとの反応によって製造されるエステル、または親酸性化合物と適当なアミンとの反応によって製造されるアミド）を含む。

40

【0025】

用語「患者」は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方を含む。

【0026】

用語「医薬組成物」とは、投与様式および投与形態の性質に応じて、本発明の化合物を

50

、少なくとも1つの別の医薬的な担体、すなわち、アジュバント、賦形剤またはビヒクル（例えば、希釈剤、保存剤、充填剤(fillers)、流動調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香料添加剤(flavoring agents)、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤、および調剤(dispensing agent))と組み合わせて含有する組成物を意味する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18版, Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)中に例示する活性成分を、使用することができる。

【0027】

語句「医薬的に許容し得る」とは、本明細書中、健全な医学的判断の範囲内にあって、そして過剰な毒性、過敏性、アレルギー反応を伴わずに患者の組織と接触させて使用するのに適用であるか、あるいは、他の問題もしくは合併症が合理的な危険/利点の比率で釣り合った、化合物、物質、組成物および/または投与形態を意味するのに使用する。

10

【0028】

用語「処置する」とは、(i)該疾患、障害および/または病気の素因となり得るが、しかし、未だそのものを有すると診断されていない、患者において生じる疾患、障害または病気を予防すること；(ii)該疾患、障害または病気を阻害すること、すなわち、その発展を抑止すること；並びに、(iii)該疾患、障害または病気を軽減すること、すなわち、該疾患、障害および/または病気の後退を生じること、を意味する。

【0029】

本明細書中で使用する用語「置換された」とは、特に断らなければ、置換基が結合するコア（例えば、有機基）上での1個から可能な結合部位の最大数までの置換を含み、例えば、モノ-、ジ-、トリ-、またはテトラ-置換を挙げられる。

20

【0030】

本明細書中で使用する用語「ハロ」とは、プロモ、クロロ、フルオロまたはヨードから選ばれるハロゲン置換基を意味する。該用語「ハロアルキル」とは、1個以上のハロ置換基で置換されたアルキル基を意味する。

【0031】

本明細書中で使用する用語「アルキル」とは、非環式、直鎖または分枝のアルキル置換基を意味し、このものは例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチル、tert-ブチル、ヘキシル、1-メチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル、1,1-ジメチルエチルを含む。従って、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルとは、1~6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。該用語「低級アルキル」とは、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。用語「アルキルエステル」とは、更にエステル基上に含有するアルキル基を意味する。一般的に、示す炭素数の範囲（例えば、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキルエステル）は、該基中の全ての炭素原子を含む。

30

【0032】

本明細書中で使用する用語「アルケニル」とは、少なくとも1個の二重結合を含有するアルキル基を意味し、例えばエテニル（ビニル）およびアルキルを挙げられる。

【0033】

本明細書中で使用する用語「アルコキシ」とは、酸素原子と結合した示す炭素原子数を有するアルキル基を意味する。アルコキシは例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ、ブトキシ、および1,1-ジメチルエトキシを含む。最後の基は、当該分野において、tert-ブトキシと呼ばれる。用語「アルコキシカルボニル」とは、更にカルボニル基を含有するアルコキシ基を意味する。

40

【0034】

本明細書中で使用する用語「シクロアルキル」とは、示す炭素原子の数を含有するシクロアルキル置換基を意味し、このものは例えば、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、シクロヘプチルおよびスピロ環基（例えば、スピロシクロプロピルおよびスピロシクロブチル）を含む。本明細書中で使用する用語「シクロアルコキ

50

シ」とは、酸素原子と結合するシクロアルキル基を意味し、例えばシクロブチルオキシまたはシクロプロピルオキシを挙げられる。用語「アルキルシクロアルキル」とは、アルキル基と結合したシクロアルキル基を意味する。該示す炭素数の範囲は、特に断らなければ、該基中の炭素の総数を含む。 $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキルは、アルキル基中に1～7個の炭素原子、および該環中に3～9個の炭素原子を含み得て、例えばシクロプロピルメチルまたはシクロヘキシルエチルを挙げられる。

#### 【0035】

本明細書中で使用する用語「アリール」とは、示す数の炭素原子を含有する芳香族部分を意味し、例えばフェニル、インダニルまたはナフチルを含むが、これらに限定されない。例えば、 $C_{6-10}$ アリールとは、単環式または二環式の構造の形態であり得る6～10個の炭素原子を有する芳香族部分を意味する。本明細書中で使用する用語「ハロアリール」とは、1個以上のハロゲン原子でモノ、ジまたはトリ置換されたアリールを意味する。用語「アルキルアリール」、「アリールアルキル」および「アルアルキル」とは、1個以上のアルキル基で置換されたアリール基を意味する。従って、 $C_{7-14}$ アルキルアリール基は、単環式芳香環の場合には、アルキル基中に1～8個の炭素原子を有し、また縮合芳香環の場合には、該アルキル基中に1～4個の炭素原子を有し得る。該アリール基は、当該分野における当業者にとって知られる典型的な置換基で置換された基を含み、ここで、該置換基は例えば、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボニル、ニトロ、スルホ、アミノ、シアノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、 $CF_3$ 、ハロアルコキシ、チオアルキル、アルカノイル、SH、アルキルアミノ、アルキルアミド、ジアルキルアミド、カルボキシエステル、アルキルスルホン、アルキルスルホンアミド、およびアルキル(アルコキシ)アミンを挙げられる。アルキルアリール基としては例えば、ベンジル、ブチルフェニル、および1-ナフチルメチルを含む。用語「アルキルアリールオキシ」および「アルキルアリールエステル」とは、それぞれ酸素原子およびエステル基を含有するアルキルアリール基を意味する。

#### 【0036】

本で使用する用語「カルボキシアリール」とは、上で定義するアルキル基と結合したカルボキシル基( $COOH$ )を意味し、このものは例えば酪酸を含む。

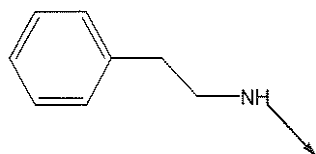
#### 【0037】

本明細書中で使用する用語「アルカノイル」とは、示す数の炭素原子を含有する直鎖または分枝の1-オキソアルキル基を意味し、例えば、ホルミル、アセチル、1-オキソプロピル(プロピオニル)、2-メチル-1-オキソプロピル、1-オキソヘキシルなどを含む。

#### 【0038】

本明細書中で使用する用語「アミノアルキル」とは、アルキル基で置換されたアミノ基を意味し、例えば、以下のアミノアルキル：

#### 【化6】



を挙げられる。

#### 【0039】

本明細書中で使用する用語「アルキルアミド」とは、アルキルでモノ置換されたアミドを意味し、例えば、

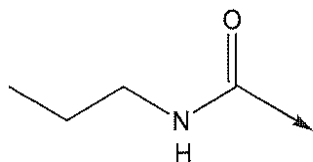
10

20

30

40

## 【化 7】



を挙げられる。

## 【0040】

本明細書中で使用する用語「カルボキシアルキル」とは、上で定義するアルキル基と連結したカルボキシル基(COOH)を意味し、例えば、酪酸を含む。

10

## 【0041】

本明細書中で使用する用語「ヘテロ環」とは、窒素、酸素および硫黄から選ばれる1～4個のヘテロ原子を含有する5 -、6 - または7 - 員の飽和または不飽和(芳香族を含む)のヘテロ環から水素を除くことによって誘導される、一価の基を意味する。更に、用語「ヘテロ環」とは、1個以上の他の環構造と縮合した、上で定義するヘテロ環を含む。本発明のヘテロ環は、該環内炭素原子のいずれかの上において当該分野における当業者にとって知られる典型的な置換基で置換された(例えば、1～3個の置換基)基を含む。それら置換基としては例えば、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、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～<sub>7</sub>シクロアルコキシ、ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、モノ-もしくはジ-ハロ-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルコキシ、シアノ、ハロ、チオアルキル、ヒドロキシ、アルカノイル、NO<sub>2</sub>、SH、アミノ、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>)アルキルアミノ、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>)アルキルアミド、カルボキシル、(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>)カルボキシエステル、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホン、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホンアミド、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキルスルホキシド、ジ(C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>)アルキル(アルコキシ)アミン、C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール、C<sub>7</sub>～<sub>14</sub>アルキルアリール、および5～7員の単環式ヘテロ環を含む。

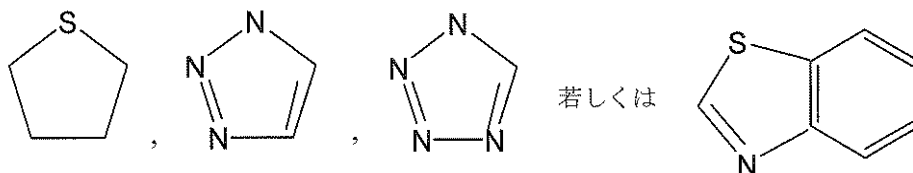
20

## 【0042】

適当なヘテロ環としては例えば、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、ピロール、チオフェン、ジアゼピン、1H-イミダゾール、イソキサゾール、チアゾール、テトラゾール、ピペリジン、1,4-ジオキサン、4-モルホリン、ピリジン、ピリミジン、チアゾロ[4,5-b]-ピリジン、キノリン、もしくはインドール、または以下のヘテロ環：

30

## 【化 8】



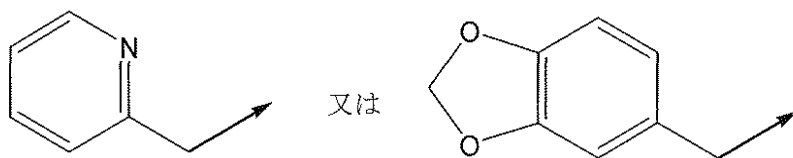
を含む。

## 【0043】

本明細書中で使用する用語「アルキル-ヘテロ環」とは、直鎖または分枝のアルキル基で連結した上で定義するヘテロ環基であって、上で定義するアルキル基は示す数の炭素原子を含有する基を意味する。C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル-Hetとしては例えば、式：

40

## 【化 9】



を含む。

## 【 0 0 4 4 】

本明細書中で使用する用語「ヘテロアリール」とは、少なくとも1個のO、Sおよび/またはN原子を有する芳香族性の5 - または6 - 員の環状有機基を意味する。更に、用語「ヘテロアリール」とは、1個以上の他の環構造と縮合したものについて定義した、ヘテロアリール基を含む。ヘテロアリール基としては例えば、ピリジル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルを含む。

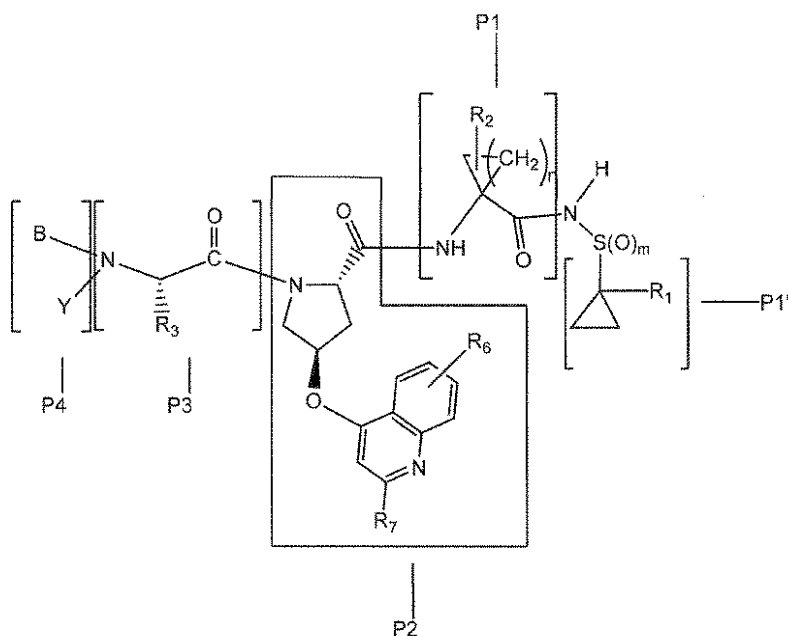
## 【 0 0 4 5 】

本発明の化合物を命名する際に使用する場合に、本明細書中で使用する表示「P 1'」、P 1、P 2、P 3およびP 4」は、天然のペプチド切断基質の結合に対する、プロテアーゼインヒビター結合のアミノ酸残基の相対的な位置をマップする。切断は、天然の基質においては、P 1およびP 1'の間で起こる。ここで、非プライム(nonprime)位置とは、該ペプチドの天然の切断部位のC - 末端から始まり、該N - 末端の方へ伸びるアミノ酸を示し、一方で、プライム位置とは、該切断部位表示のN - 末端から発し、そしてC - 末端の方へ伸びる。例えば、P 1'は、切断部位のC - 末端の右手側端(end)から離れた第1番目の位置を意味する(すなわち、N - 末端の第1番目の位置)：一方で、P 1は、該C - 末端切断部位の左手側横(side)から番号付けを開始するものであり；P 2は、C - 末端からの第2番目の位置を意味する(Berger A. & Schechter I.による, Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264を参照)。

## 【 0 0 4 6 】

従って、式Iの化合物において、該分子の「P 1' ~ P 4'」位は、以下に示す通りである。

## 【化 1 0】



## 【 0 0 4 7 】

本明細書中で使用する用語「1 - アミノシクロプロピル - カルボン酸」(A c c a)は

10

20

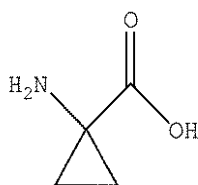
30

40

50

、式：

【化 1 1】

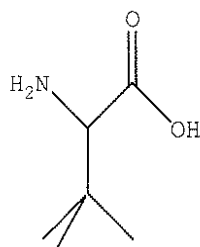


で示される化合物を意味する。

【0048】

本明細書中で使用する用語「tert-ブチルグリシン」とは、式：

【化 1 2】



で示される化合物を意味する。

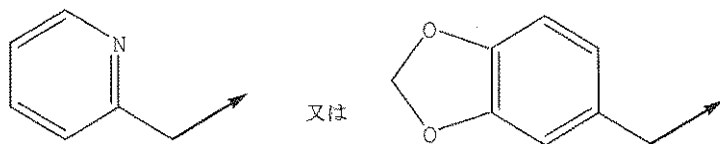
【0049】

アミノ酸またはアミノ酸誘導体について引用する用語「残基」とは、カルボキシ基のヒドロキシルおよび該 - アミノ酸基の 1 個の水素を除去することによって、該対応する - アミノ酸から誘導される基を意味する。例えば、用語：Gln、Ala、Gly、Ile、Arg、Asp、Phe、Ser、Leu、Cys、Asn、Sar および Tyr は、それぞれ L - グルタミン、L - アラニン、グリシン、L - イソロイシン、L - アルギニン、L - アスパラギン酸、L - フェニルアラニン、L - セリン、L - ロイシン、L - システイン、L - アスパラギン、サルコシンおよび L - チロシンの「残基」を意味する。

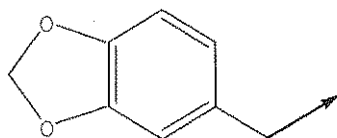
【0050】

アミノ酸またはアミノ酸残基について引用する用語「側鎖」とは、 - アミノ酸の - 炭素原子と結合した基を意味する。例えば、グリシンの場合には R - 基の側鎖は水素であって、アラニンの場合にはメチルであり、バリンの場合にはイソプロピルである。該 - アミノ酸の具体的な R - 基または側鎖については、引用は、A. L. Lehninger's text on Biochemistry (4 章を参照) について行なう。

【化 1 3】



又は



【0051】

本発明の化合物について、m は 2 であることが好ましい。また、n は 1 であることも好ましい。更に、R<sub>2</sub> はエチルまたはエテニルであることが好ましい。

【0052】

本発明の 1 態様によれば、R<sub>1</sub> は、トリアルキシルシラン；ハロ；C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル；C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル；C<sub>6</sub> ~ 10 アリール；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール；C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ；C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル；Het；場合により置換された C<sub>1</sub> ~ 8 アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6

10

20

30

40

50

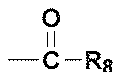


アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)であり得る。

【0053】

本発明の別の態様によれば、 $R_1$  は、式：

【化14】



10

[ 式中、

$R_8$  は、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル（該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である]

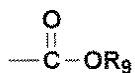
であり得る。

20

【0054】

本発明の別の態様によれば、 $R_1$  は、式：

【化15】



[ 式中、

$R_9$  は、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル（該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ、 $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である]

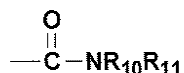
であり得る。

30

【0055】

本発明の別の態様によれば、 $R_1$  は式：

【化16】



40

[ 式中、

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は各々独立して、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル； $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル； $C_{6 \sim 10}$  アリール； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール； $C_{6 \sim 10}$  アリールオキシ； $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリールオキシ； $C_{8 \sim 15}$  アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換された $C_{1 \sim 8}$  アルキル（該置換基は、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $C_{3 \sim 7}$  シクロアルキル、 $C_{4 \sim 7}$  シクロアルケニル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{7 \sim 14}$  アルキルアリール、 $C$

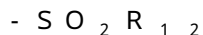
50

6 ~ 10 アリールオキシ、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ、C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である]

であり得る。

【0056】

本発明の別の態様によれば、R<sub>1</sub>は式：



[式中、

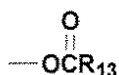
R<sub>12</sub>は、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル；C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル；C<sub>6</sub> ~ 10 アリール；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール；C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ；C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換されたC<sub>1</sub> ~ 8 アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ、C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である]

であり得る。

【0057】

本発明の別の態様によれば、R<sub>1</sub>は式：

【化17】



[式中、

R<sub>13</sub>は、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル；C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル；C<sub>6</sub> ~ 10 アリール；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール；C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ；C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ；C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル；H e t；もしくは、場合により置換されたC<sub>1</sub> ~ 8 アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ、C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である]

であり得る。

【0058】

好ましくは、R<sub>1</sub>は、場合により置換されたC<sub>1</sub> ~ 8 アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ、C<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステル、もしくはH e tである)である。より好ましくは、R<sub>1</sub>は、場合により置換されたC<sub>1</sub> ~ 8 アルキル（該置換基は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C<sub>2</sub> ~ 10 アルケニル、C<sub>2</sub> ~ 10 アルキニル、C<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル、C<sub>4</sub> ~ 7 シクロアルケニル、C<sub>6</sub> ~ 10 アリール、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリール、C<sub>6</sub> ~ 10 アリールオキシ、C<sub>7</sub> ~ 14 アルキルアリールオキシ、もしくはC<sub>8</sub> ~ 15 アルキルアリールエステルである)である。

【0059】

本発明によれば、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、またはC<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキル（これらは各々場合により1 ~ 3個のハロゲンで置換される)であるか；R<sub>2</sub>は、Hであるか；あるいは、R<sub>2</sub>はそれが結合する炭素原子と一緒に、3、4または5員環を形成する。好ましくは、R<sub>2</sub>は、C<sub>1</sub> ~ 6 アルキル、C<sub>2</sub> ~ 6 アルケニル、またはC<sub>3</sub> ~ 7 シクロアルキルである。より好ましくは、R<sub>2</sub>はC<sub>2</sub> ~ 6 アルケニルである。最も好ましくは、R<sub>2</sub>はビニルである。

## 【0060】

本発明によれば、 $R_3$ は、場合により置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、ハロ、シアノ、アミノ、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{7-14}$ アルキルアリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2-6}$ アルキルエステル、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3-12}$ アルケニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、または $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキル（該シクロアルキルまたはアルキルシクロアルキルは場合により、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、または $C_{1-6}$ アルコキシで置換される）である）であるか；あるいは、 $R_3$ はそれが結合した炭素原子と一緒にあって、場合により $C_{2-6}$ アルケニルで置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル基を形成する。好ましくは、 $R_3$ は、場合により置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_6$ アリール、 $C_{1-6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7-14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2-6}$ アルキルエステル、 $C_{8-15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3-12}$ アルケニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、または $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキルである）である。より好ましくは、 $R_3$ は、場合により置換された $C_{1-8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{3-7}$ シクロアルキルである）である。最も好ましくは、 $R_3$ は、 $t$ -ブチルである。

10

## 【0061】

本発明によれば、 $Y$ は、 $H$ 、ニトロで置換されたフェニル、ニトロで置換されたピリジル、場合により置換された $C_{1-6}$ シクロアルキル（該置換基は、シアノ、 $OH$ 、または $C_{3-7}$ シクロアルキルである）であり得る；但し、 $R_4$ または $R_5$ が $H$ である場合には、 $Y$ は $H$ である。好ましくは、 $Y$ は $H$ である。

20

## 【0062】

本発明によれば、 $B$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R_4-(C=O)-$ 、 $R_4O(C=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=S)-$ 、 $R_4SO_2-$ 、または $R_4-N(R_5)-SO_2-$ であり得る。好ましくは、 $B$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $R_4-(C=O)-$ 、 $R_4O(C=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=O)-$ 、 $R_4-N(R_5)-C(=S)-$ 、 $R_4SO_2-$ 、または $R_4-N(R_5)-SO_2-$ であり得る。より好ましくは、 $B$ は、 $R_4-(C=O)-$ 、 $R_4O(C=O)-$ 、または $R_4-N(R_5)-C(=O)-$ であり得る。最も好ましくは、 $B$ は、 $R_4O(C=O)-$ である。

30

## 【0063】

本発明によれば、 $R_4$ は、(i)場合により置換された $C_{1-10}$ アルキル（該置換基は、フェニル、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されたアミノ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミドである）；(ii) $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、もしくは $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキル（各々場合により、ヒドロキシ、カルボキシル、( $C_{1-6}$ アルコキシ)カルボニル、場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されたアミノ、アミド、もしくは(低級アルキル)アミドで置換される）；(iii)場合により置換された $C_{1-6}$ アリールもしくは $C_{3-7}$ アリールアルキル（各々場合により、 $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミド、(低級アルキル)アミド、もしくは場合により $C_{1-6}$ アルキルで置換されたアミノで置換される）； $H$ ；(v)ピシクロ(1.1.1)ペンタン；または、(vi)- $C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、もしくは $C_{2-6}$ アルキニル、であり得る。好ましくは、 $R_4$ は、(i)場合により置換された $C_{1-10}$ アルキル（該置換基は、フェニル、カルボキシル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、1~3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシである）；(ii) $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルコキシ、もしくは $C_{4-10}$ アルキルシクロアルキル；または、(iii)各々場合により置換された $C_{6-10}$ アリールもしくは $C_{7-16}$ アリールアルキル（該置換基は、 $C_{1-6}$ アルキル、もしくはハロゲンである）である。より好ましくは、 $R_4$ は、(i)場合により置換された $C_{1-10}$ アルキル（該置換基は、1~3個のハロゲン、もしくは $C_{1-6}$ アルコキ

40

50

シである) ; または、( i i )  $C_{3-7}$  シクロアルキル、もしくは  $C_{4-10}$  アルキルシクロアルキルである。最も好ましくは、 $R_4$  は、*t*-ブチルである。

【0064】

本発明によれば、 $R_5$  は、H、場合により1から3個のハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキル ; または  $C_{1-6}$  アルコキシ ( $R_4$  が  $C_{1-10}$  アルキルである条件で) である。好ましくは、H、または場合により1~3個のハロゲンで置換された  $C_{1-6}$  アルキルである。より好ましくは、 $R_5$  はHである。

【0065】

本発明によれば、 $R_6$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{3-7}$  シクロアルコキシ、ハロ- $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、モノ-もしくはジ-ハロ- $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノ、ハロ、チオアルキル、ヒドロキシ、アルカノイル、 $NO_2$ 、SH、アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミノ、ジ( $C_{1-6}$ )アルキルアミド、カルボキシル、( $C_{1-6}$ )カルボキシエステル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホン、 $C_{1-6}$  アルキルスルホキシド、 $C_{1-6}$  アルキルスルホンアミド、またはジ( $C_{1-6}$ )アルキル(アルコキシ)アミンである。好ましくは、 $R_6$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、または  $C_{1-6}$  アルコキシである。より好ましくは、 $R_6$  は  $C_{1-6}$  アルコキシである。

【0066】

本発明によれば、 $R_7$  は、H ;  $C_{1-6}$  アルキル ;  $C_{3-7}$  シクロアルキル ;  $C_{6-10}$  アリール ;  $C_{7-14}$  アルキルアリール ;  $C_{6-10}$  アリールオキシ ;  $C_{7-14}$  アルキルアリールオキシ ;  $C_{8-15}$  アルキルアリールエステル ; またはHetであり得る。

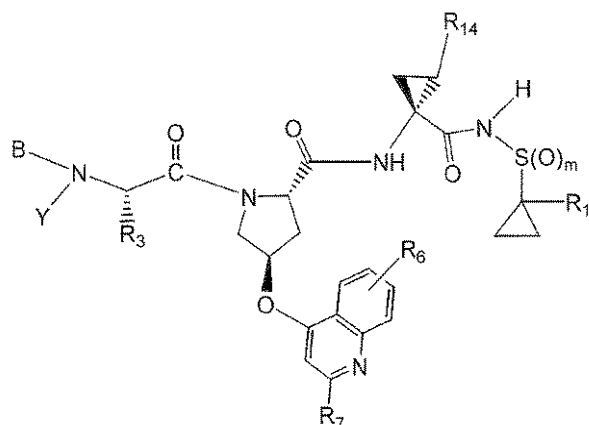
【0067】

各々のグループ分け由来の置換基は、個別に選択し、およびいずれかの組み合わせで組み合わせて、本発明に係る安定な化合物を与え得る。また、各々の基からの1個以上の置換基は、十分に利用可能な結合部位が存在するという条件で、該コア基上で置換され得る。例えば、1個以上の  $R_6$  置換基は、式I中に示す環上に存在し得る(例えば、3個の  $R_6$  置換基)。

【0068】

好ましい態様において、本発明の化合物は、式II :

【化18】



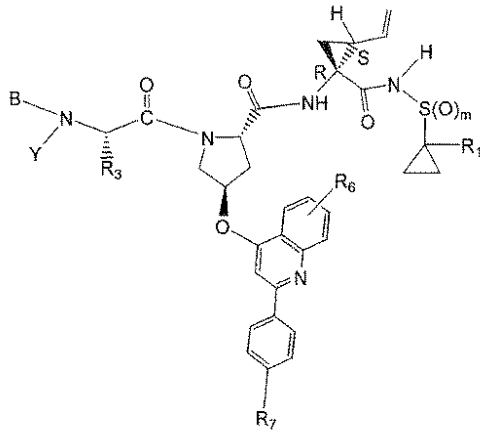
式 II

で示される構造を有する。ここで、式中、 $R_3$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_1$ 、 $m$ 、BおよびYは、式I中で定義する通りであるが、 $R_{14}$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、またはHである。本発明は更に、式IIの化合物の塩または溶媒和物、並びに式IIの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を含む。

【0069】

別の好ましい態様において、本発明の化合物は、式III :

## 【化 19】



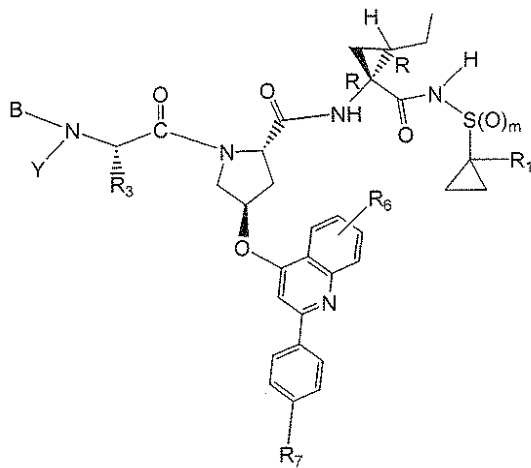
式 III

で示される構造を有する。ここで、式中、 $R_3$ 、 $B$ 、 $R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $m$ 、および  $Y$  は、式 I 中で定義する通りである。本発明は更に、式 III の化合物の塩または溶媒和物、並びに式 III の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を含む。

## 【0070】

別の好ましい態様において、本発明の化合物は、式 IV :

## 【化 20】



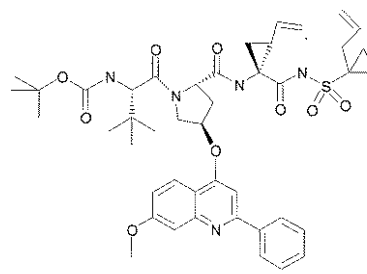
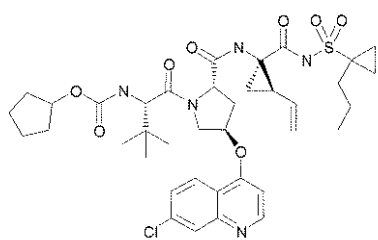
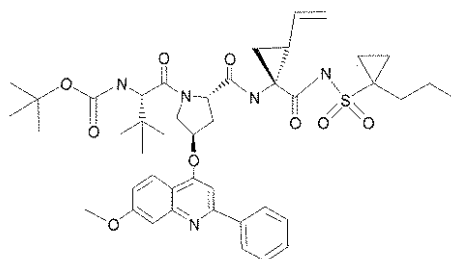
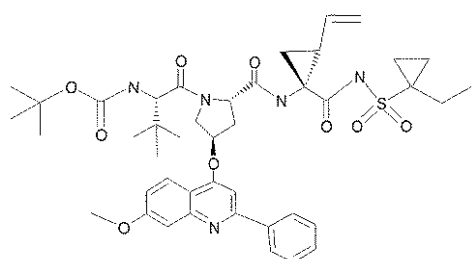
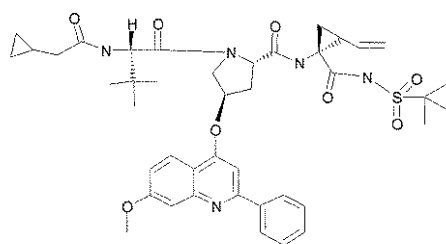
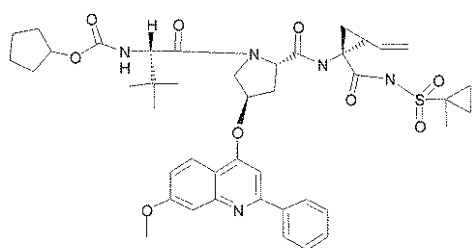
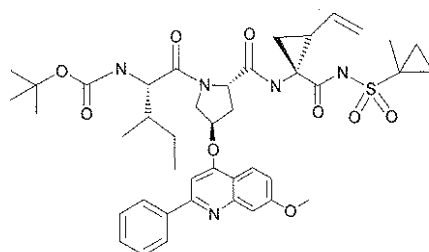
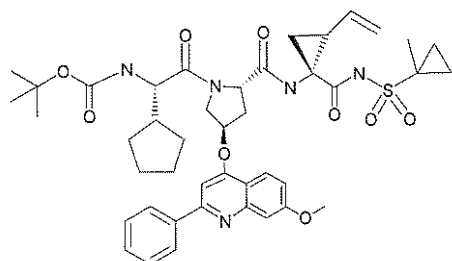
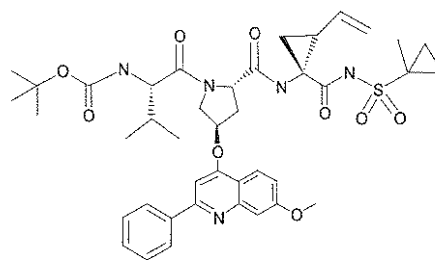
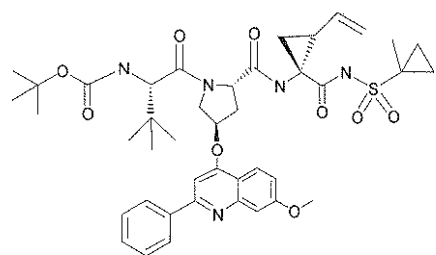
式 IV

で示される構造を有する。ここで、式中、 $R_3$ 、 $B$ 、 $R_1$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $m$ 、および  $Y$  は、式 I 中で定義する通りである。本発明は更に、式 IV の化合物の塩または溶媒和物、並びに式 IV の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を含む。

## 【0071】

本発明の好ましい態様は、以下の化合物（これは、その医薬的に許容し得る溶媒和物または塩を含む）を含む。

## 【化 2 1】

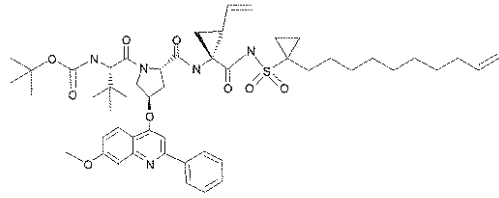
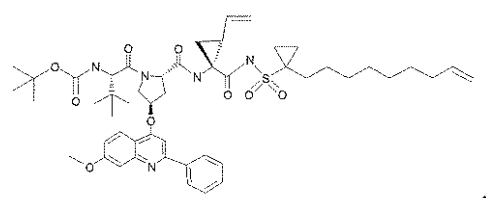
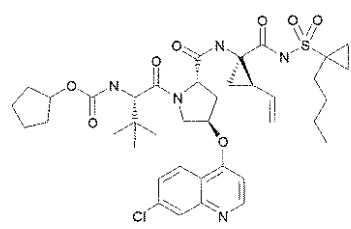
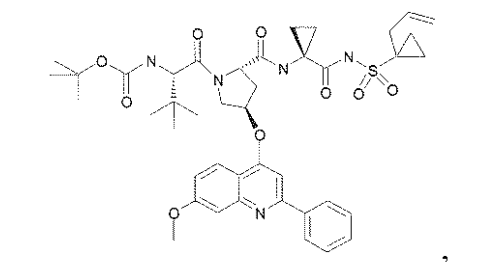


10

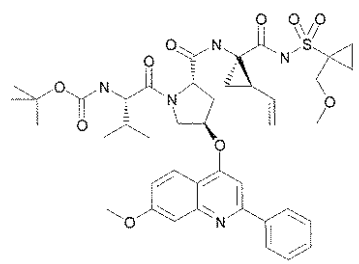
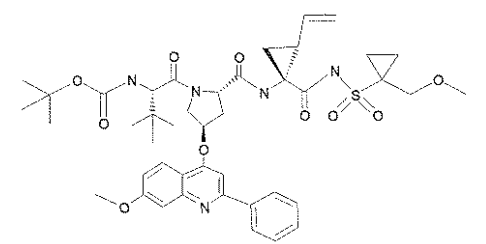
20

30

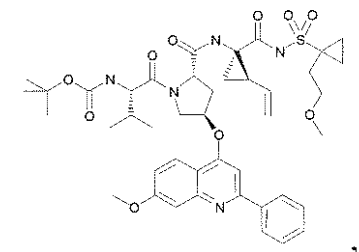
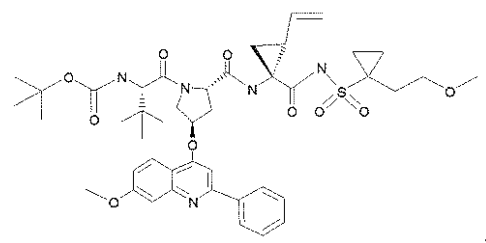
## 【化 2 2】



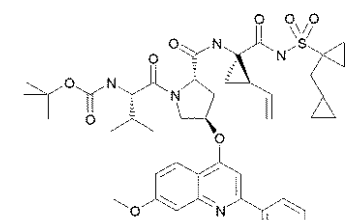
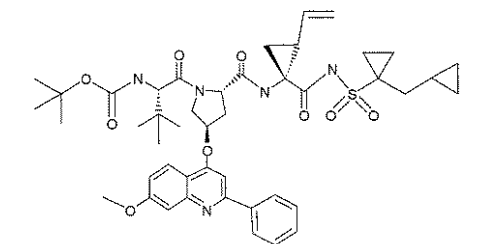
10



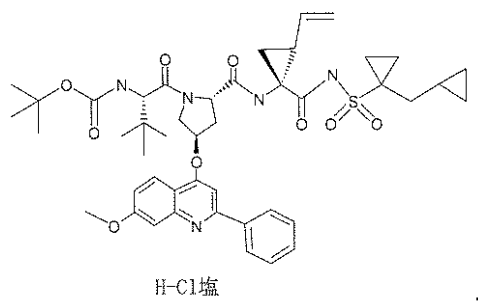
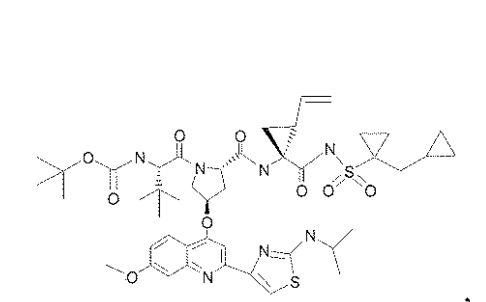
20



30



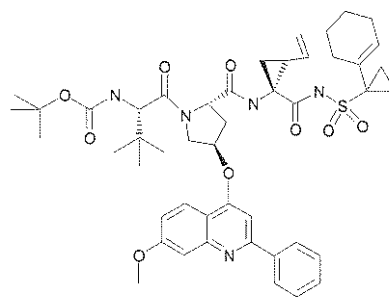
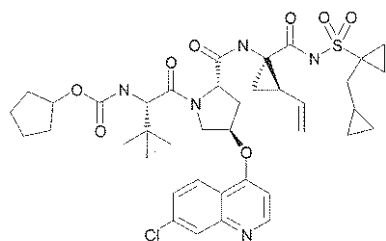
遊離塩基



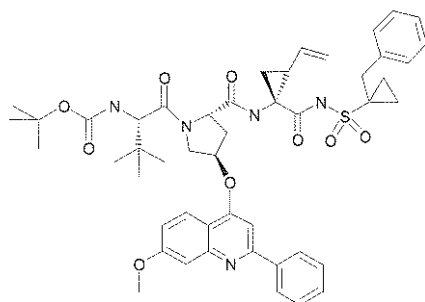
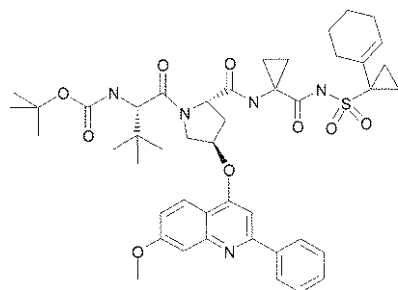
H-Cl塩

40

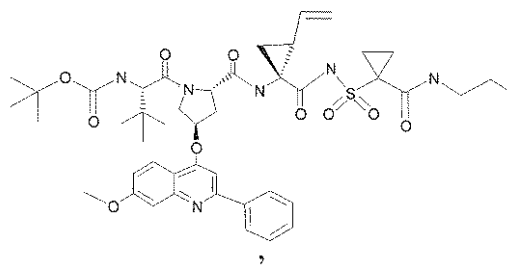
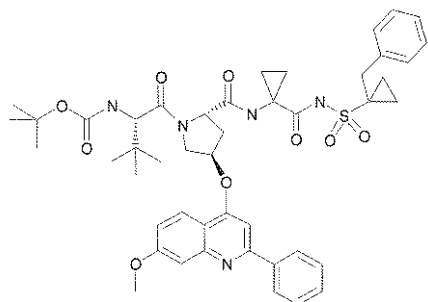
## 【化 2 3】



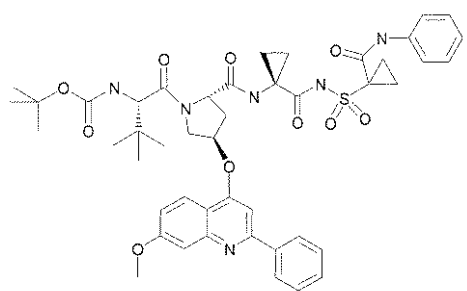
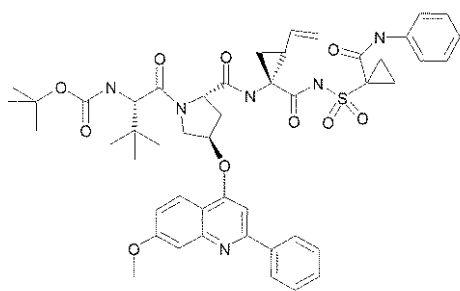
10



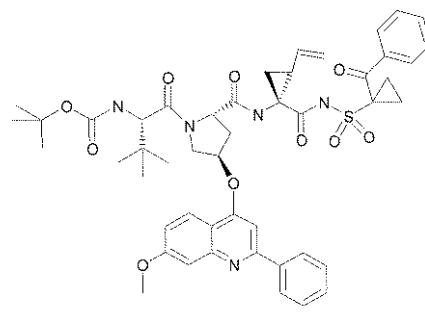
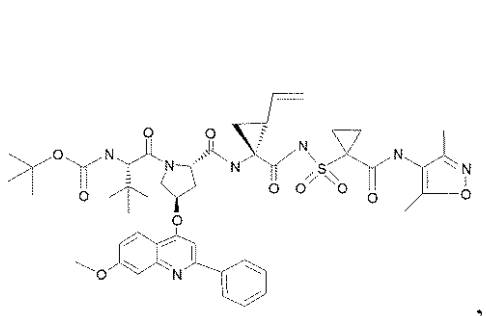
20



30

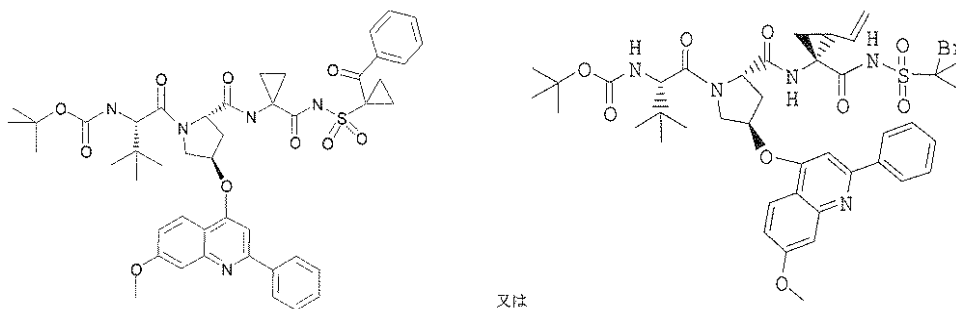


40





## 【化 2 4】



10

## 【0072】

塩基性の形態である場合には、本発明の化合物は、医薬的に許容し得る酸を付加することによって、塩を形成し得る。該酸付加塩は、式Ⅰの化合物、および医薬的に許容し得る無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸を含むが、これらに限定されない）、または有機酸（例えば、p - トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、コハク酸、スルファミン酸または酒石酸）から得られる。従って、それらの医薬的に許容し得る塩としては例えば、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、ク塩酸塩、酢酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、スルファミン酸塩、および酒石酸塩を含む。

## 【0073】

20

アミン基の塩はまた、アミノ窒素が適当な有機基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアラルキル部分）を有する、4級アンモニウム塩をも含む。

## 【0074】

酸性基で置換された本発明の化合物は、塩基の付加によって形成する塩として存在し得る。それらの塩基付加塩は、無機塩基から誘導される塩を含み、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、アルミニウム塩およびアンモニウム塩を含む。加えて、適当な塩基付加塩としては、生理学的に許容し得る有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、ビス - (2 - ヒドロキシエチル)アミン、トリ - (2 - ヒドロキシエチル)アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、N - ベンジル - フェネチルアミン、ジヒドロアピエチルアミン、N, N' - ビスヒドロアピエチルアミン、グルカミン、N - メチルグルカミン、コリジン、キニン、キノリン、エチレンジアミン、オルニチン、コリン、N, N' - ベンジルフェネチルアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミンメタン、およびテトラメチルアンモニウムヒドロキシド)および塩基性アミノ酸（例えば、リシン、アルギニンおよびN - メチルグルタミン）の塩を含む。これらの塩は、当該分野の当業者にとって知られる方法によって製造し得る。

30

## 【0075】

本発明のある化合物およびそれらの塩はまた、水を有する溶媒和物（例えば、水和物）、または有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリルなど）を有する溶媒和物（それぞれ、メタノレート、エタノレートまたはアセトニトリレートを与える）の形態で存在し得る。本発明は、各溶媒和物およびそれらの混合物を含む。

40

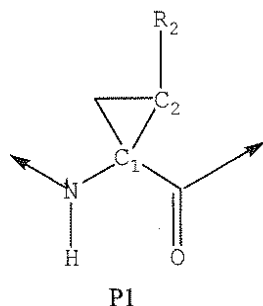
## 【0076】

加えて、本発明の化合物、その塩もしくは溶媒和物は、多形を示し得る。本発明はまた、いずれかのそれら多形の形態を包含する。

## 【0077】

本発明の化合物はまた、2個以上のキラル中心を含む。例えば、該化合物は、式：

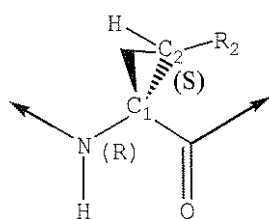
## 【化 2 5】



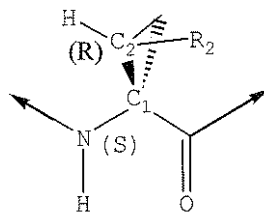
10

の P 1 シクロプロピル要素を含み得る。ここで、該式中、 $C_1$  および  $C_2$  は各々、該シクロプロピル環の 1 位および 2 位で不斉炭素原子を示す。該化合物の他のセグメント上での他の可能な不斉中心にもかかわらず、これらの 2 個の不斉中心の存在は、該化合物がジアステレオマー（例えば、以下に示す通り、 $R_2$  がアミドに対して *syn*、またはカルボニルに対して *syn* のいずれかで配置されたジアステレオマー）のラセミ混合物として存在し得ることを意味する。

## 【化 2 6】

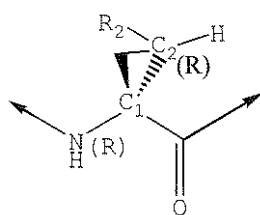


$R_2$  は、カルボニルに対して *syn* である

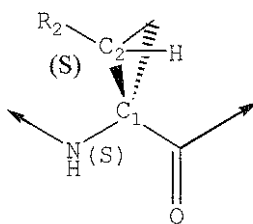


$R_2$  は、カルボニルに対して *syn* である

20



$R_2$  は、アミドに対して *syn* である



$R_2$  は、アミドに対して *syn* である

30

本発明は、エナンチオマー、およびエナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物）の両方を含む。

40

## 【0078】

該エナンチオマーは、当該分野における当業者にとって知られる方法（例えば、結晶化、ガス - 液体もしくは液体クロマトグラフィー法、エナンチオマー特異的な試薬を用いる 1 個のエナンチオマーの選択的な反応）によって分離し得るジアステレオマー塩の形成）によって、分割することができる。目的のエナンチオマーを分離技術によって別の化学的な実体に変換し、次いで更なる工程は目的のエナンチオマー形態を得るのに必要であることは認められるであろう。あるいは、特定のエナンチオマーを、光学活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いる不斉合成によって、または不斉誘導によって 1 個のエナンチオマーを他の物に変換することによって、製造し得る。

50

## 【 0 0 7 9 】

本発明の化合物は、プロドラッグの形態であり得る。存在するならば、本発明の化合物上にペンデントした酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族エステルが、好ましいプロドラッグである。ある場合に、二重エステルタイプのプロドラッグ（例えば、(アシルオキシ)アルキルエステルまたは(アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステル)を製造することが望まれる。

## 【 0 0 8 0 】

本発明のある化合物はまた、分離し得る異なる安定な立体配置形態で存在し得る。非対称な単結合回りの制限された回転（例えば、立体障害または環の歪みが原因）に起因するねじれ非対称により、異なる配座異性体の分離が可能となる。本発明は、これらの化合物の各配座異性体、およびその混合物を含む。

10

## 【 0 0 8 1 】

本発明のある化合物は双性イオン形態で存在し得て、そして本発明は、これらの化合物の各々の双性イオン形態、およびその混合物を含む。

## 【 0 0 8 2 】

本発明の化合物を製造するのに有用な出発物質は当該分野の当業者にとって知られ、そしてこのものは容易に製造され得て、または商業的に入手可能である。

## 【 0 0 8 3 】

本発明の化合物は、当該分野における当業者にとって知られる方法（例えば、米国特許第6,323,180号および米国特許出願番号20020111313A1を参照）によって製造し得る。以下の方法は、例示の目的で提示するが、これは特許請求する本発明の範囲を限定することを意図するものではない。官能基を通常の保護基を用いて保護した化合物を製造し、次いで、該保護基を除去して、本発明の化合物を得ることが、好ましくあるいは必要となり得ると認められるであろう。本発明による保護基の使用に関する詳細は、当該分野の当業者にとって知られる。

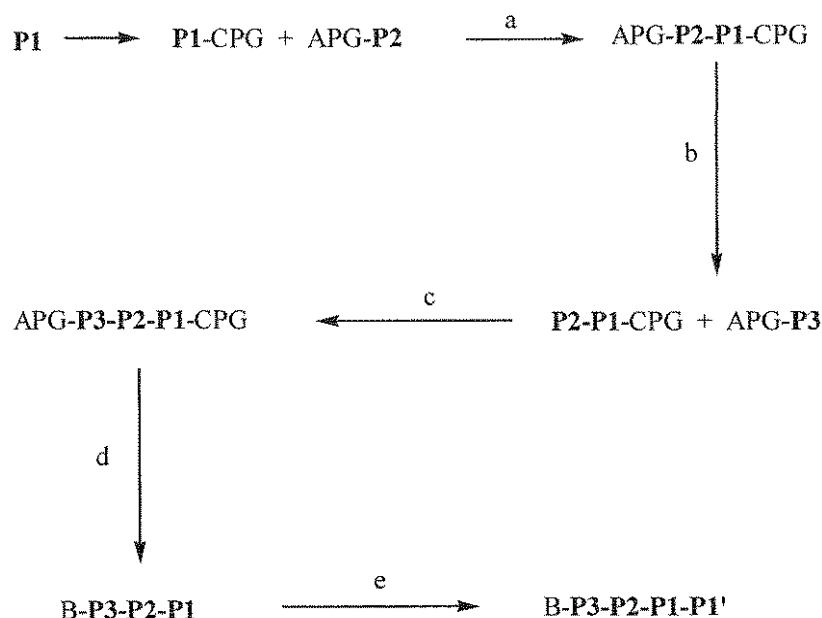
20

## 【 0 0 8 4 】

本発明の化合物は例えば、反応式 I（ここで、CPGはカルボキシル保護基であって、APGはアミノ保護基である）において例示する一般的な方法に従って、製造し得る。

## 【 化 2 7 】

## 反応式 I



30

40

## 【 0 0 8 5 】

要するに、該 P 1、P 2 および P 3 は、よく知られるペプチドカップリング方法によっ

50

て連結し得る。該 P 1、P 2 および P 3 基は、最終的な化合物が本発明のペプチドに対応する限り、いずれかの順序で一緒に連結し得る。例えば、P 3 を P 2 - P 1 と連結することができ、あるいは P 1 を P 3 - P 2 と連結することができる。

【0086】

一般的に、ペプチドは、N - 末端残基の - アミノ基を脱保護し；そして、次の適当に N - 保護したアミノ酸の保護していないカルボキシル基と、記載する方法を用いるペプチド連結によってカップリングすることによって、伸張する。この脱保護方法およびカップリング方法は、目的の配列を得るまで繰り返す。このカップリング方法は、反応式 I に示す逐次様式で構成アミノ酸を用いて行なうことができる。

【0087】

2 個のアミノ酸、アミノ酸とペプチド、または 2 個のペプチドフラグメントの間でのカップリング方法は、標準的なカップリング反応を用いて行なうことができる。該標準的なカップリング方法とは例えば、アジド法、混合炭酸 - カルボン酸無水物 (クロロギ酸イソブチル) 法、カルボジイミド (ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、または水溶性カルボジイミド) 法、活性エステル (p - ニトロフェニルエステル、N - ヒドロキシコハク酸イミドエステル) 法、ウッドワード試薬 K 法、カルボニルジイミダゾール法、リン試薬または酸化 - 還元法が挙げられる。これらの方法のいくつか (特に、カルボジイミド法) は、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは 4 - DMAP を加えることによって増大し得る。これらのカップリング反応は、溶液 (液相) または固相のいずれかで行なうことができる。

【0088】

より明示すれば、該カップリング工程は、連結アミド結合を与えるカップリング剤の存在下で、ある反応体の遊離カルボキシル基と他の反応体の遊離アミノ基との脱水性カップリング方法を含む。それらのカップリング剤についての記載は、ペプチド化学に関する通常の教科書 (例えば、M. Bodanszky, 「Peptide Chemistry」, 2 再版, Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993)) 中で知られる。適当なカップリング剤としては例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドもしくは N - エチル - N' - [(3 - ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミドの存在下での 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールが挙げられる。実用的で且つ有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリス - (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートをそのまま、または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくは 4 - DMAP の存在下のいずれかである。別の実用的で且つ有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な 2 - (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレートが挙げられる。更に別の実用的で且つ有用なカップリング剤は、商業的に入手可能な O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェートを挙げられる。該カップリング反応は、不活性溶媒 (例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、またはジメチルホルムアミド) 中で行なう。過剰量の第 3 級アミン (例えば、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピロリジン、または 4 - DMAP) を加えて、該反応混合物を pH が約 8 に保つ。該反応温度は通常、0 ~ 50 の範囲であり、そして該反応時間は通常、15 分 ~ 24 時間の範囲である。

【0089】

構成アミノ酸の官能基は通常、望まない結合の形成を避けるために、該カップリング反応の間、保護しなければならない。使用することができる保護基は、例えば、Greene による、「Protective Groups in Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, New York (1981) および、「The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology」, 3 巻, Academic Press, New York (1981) (これらは、本明細書の一部を構成する) 中に例示する。

【0090】

伸張するペプチド鎖とカップリングすべき各アミノ酸の - アミノ基は、保護しなければならない (APG)。当該分野において知られるいずれかの保護基を使用することがで

10

20

30

40

50

きる。該基としては例えば以下の基を含む：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）；2)芳香族カルバメート基（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））；3)脂肪族カルバメート基（例えば、tert-ブトキシカルボニル（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）；4)環状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）；5)アルキル基（例えば、トリフェニルメチルおよびベンジル）；6)トリアルキルシリル（例えば、トリメチルシリル）；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）。好ましい-アミノ保護基は、BocまたはFmocのいずれかである。ペプチド合成のための適当に保護された多数のアミノ酸誘導体が、商業的に入手可能である。新しく加えたアミノ酸残基の-アミノ保護基は、次のアミノ酸のカップリング反応前に切断する。Boc基を使用する場合には、選択する方法は、ニートもしくはジクロロメタン中でのトリフルオロ酢酸、またはジオキサノもしくは酢酸エチル中でのHClである。次いで、得られたアンモニウム塩を、カップリング反応前またはインシチューでいずれかで、塩基性溶液（例えば、水性緩衝液、またはジクロロメタン、アセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド中での第3級アミン）を用いて中和する。Fmoc基を使用する場合には、選択する試薬はジメチルホルムアミド中のピペリジンまたは置換ピペリジンであるが、いずれかの第二級アミンを使用することができる。該脱保護反応は、0～室温（rtまたはRT；通常、20～22）の間の温度で行なう。

#### 【0091】

側鎖の官能性を有するアミノ酸のいずれかは、上記の基のいずれかを用いて該ペプチドの製造の間に保護しなければいけない。当該分野の当業者は、これらの側鎖の官能性にとって適当な保護基の選択および使用は、該アミノ酸および該ペプチド中の他の保護基の存在に依存することを認めるであろう。該保護基の選択は、該基を脱保護および-アミノ基とのカップリング反応の間に除去する必要がないことが重要である。

#### 【0092】

例えば、Bocを-アミノ保護基として使用する場合には、以下の側鎖保護基が適当である；p-トルエンスルホニル（トシル）部分は、アミノ酸（例えば、LysおよびArg）のアミノ側鎖を保護するのに使用することができ；アセトアミドメチル、ベンジル（Bn）またはtert-ブチルスルホニル部分は、システインのスルフィド含有側鎖を保護するのに使用することができ；ベンジル(benzyI)（Bn）エーテルは、セリン、トレオニンもしくはヒドロキシプロリンのヒドロキシ含有側鎖を保護するのに使用することができ；そして、ベンジルエステルは、アスパラギン酸およびグルタミン酸のカルボキシ含有側鎖を保護するのに使用することができる。

#### 【0093】

Fmocを-アミノ保護のために選択する場合には、通常tert-ブチルベースの保護基が許容され得る。例えば、Bocはリシンおよびアルギニンについて；tert-ブチルエーテルはセリン、トレオニンおよびヒドロキシプロリンについて；および、tert-ブチルエステルは、アスパラギン酸およびグルタミン酸について、使用することができる。トリフェニルメチル（トリチル）部分は、システインのスルフィド含有側鎖を保護するのに使用することができる。

#### 【0094】

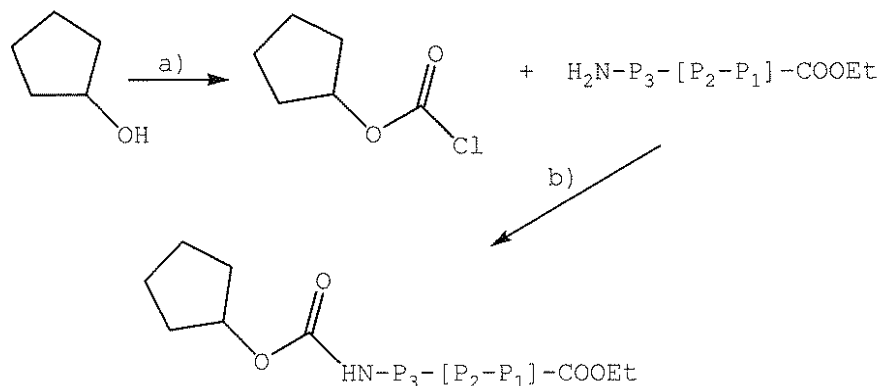
該ペプチドの伸張が完結した後に、保護基の全てを除去する。液相合成を使用する場合には、該保護基は保護基の選択によってどんな様式が指図されようとも除去する。これらの方法は、当該分野の当業者にとってよく知られる。

#### 【0095】

更に、以下の指針を、本発明の化合物の製造において従うことができる。例えば、 $R_4 - C(O) -$ 、 $R_4 - S(O)_2$ である化合物を得るために、保護されたP3または全ペプチ

ドもしくはペプチドセグメントを、それぞれ適当なアシルクロリドまたはスルホニルクロリド（これらは、商業的に入手可能であるか、またはその製造が当該分野においてよく知られるかのいずれかである）とカップリングさせる。 $R_4O-C(O)-$ である化合物を製造する際には、保護されたP3または全ペプチドもしくはペプチドセグメントを、適当なクロロホルメート（これは、商業的に入手可能であるか、またはその製造が当該分野においてよく知られるかのいずれかである）とカップリングさせる。Boc-誘導体の場合には、 $(Boc)_2O$ を使用する。例えば、

【化28】



10

20

【0096】

シクロペンタノールをホスゲンを用いて処理して、対応するクロロホルメートを仕上げる。

【0097】

該クロロホルメートを、塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下で目的の $NH_2$ -トリペプチドを用いて処理して、シクロペンチルカルバメートを得る。

【0098】

$R_4-N(R_5)-C(O)-$ または $R_4-NH-C(S)-$ である化合物を製造する際には、保護されたP3または全ペプチドもしくはペプチドセグメントを、SynLett. Feb 1995; (2); 142-144に記載する通り、ホスゲン、続いてアミンを用いて処理するか、あるいは、商業的に入手可能なイソシアネートおよび適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）と反応させる。

30

【0099】

$R_4-N(R_5)-S(O_2)$ である化合物を製造する際には、保護されたP3または全ペプチドもしくはペプチドセグメントを、patent Ger. Offen. (1998), 84頁, DE 19802350またはWO 98/32748に記載される通り、新たに調製するかまたは商業的に入手可能であるかのいずれかのスルファミルクロリド、続いてアミンを用いて処理する。

【0100】

C-末端残基の -カルボキシル基は通常、エステル(CPG)として保護し、このものは切断されて、カルボン酸を与え得る。使用することができる保護基は、例えば1)アルキルエステル（例えば、メチル、トリメチルシリルエチル、およびt-ブチル）、2)アラルキルエステル（例えば、ベンジル、および置換ベンジル）、または3)弱塩基処理または弱い還元的方法によって切断可能なエステル（例えば、トリクロロエチルおよびフェナシルエスエル）を含む。

40

【0101】

得られる -カルボン酸（このものは、弱酸、弱塩基処理または、弱い還元的方法による切断から得る）を、ペプチドカップリング剤（例えば、CDIまたはEDAC）の存在下、塩基（例えば、4-ジメチルアミノピリジン（4-DMAPI）および/または1,8-アザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU））の存在下で、 $R_1SO_2NH_2$  [これは、アンモニア飽和のテトラヒドロフラン溶液中での $R_1SO_2Cl$ の処理によって製

50

造する]とカップリングさせて、トリペプチド  $P1' - P1 - P2 - P3 - APG$  を効率よく構築する、 $P1'$  部分を導入する。典型的に、本方法において、1～5当量の  $P1'$  カップリング剤を使用する。

#### 【0102】

更に、上記の方法によって、 $P3$  保護基の  $APG$  を除去し、且つ  $B$  部分で置換する場合には、切断（例えば、弱酸、弱塩基処理、または弱い還元的方法による切断）から得る - カルボン酸を、塩基（例えば、4 - ジメチルアミノピリジン（4 - DMA P）および / または 1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン（DBU））の存在下、ペプチドカップリング剤（例えば、CDI または EDC）の存在下で、 $R_1SO_2NH_2$  [これは、アンモニア飽和のテトラヒドロフラン溶液での  $R_1SO_2Cl$  の処理によって製造する]とカップリングさせて  $P1'$  部分を導入して、トリペプチド  $P1' - P1 - P2 - P3 - B$  を製造する。典型的に、本方法において、1～5当量の  $P1'$  カップリグ剤を使用する。

#### 【0103】

本発明の化合物は、以下の実施例に記載する方法および米国特許第6,323,180号および米国特許出願番号10/001,850（2001年11月20日出願）を含む多数の方法によって製造することができる。米国特許第6,323,180号および米国特許出願番号10/001,850の教示は、本明細書の一部を構成する。

#### 【0104】

本発明はまた、本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物をも提供する。本発明の医薬組成物は、本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療学的に有効な量、および医薬的に許容し得る担体を含み、ここで、該医薬的に許容し得る担体は例えば、賦形剤またはビヒクル希釈物である。

#### 【0105】

該組成物中の活性成分（すなわち、化合物）は典型的に、該組成物の重量に対する 0.1～99.9重量パーセントを含み、そして約5～95重量パーセントを含むことが多い。

#### 【0106】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口またはインプラントレザバーによって投与し得る。経口投与または注射による投与が好ましい。ある場合には、製剤のpHを、医薬的に許容し得る酸、塩基または緩衝液を用いて調節して、製剤化合物またはその運搬形態の安定性を増大することができる。本明細書で使用する用語「非経口」とは、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、および病巣内の注射もしくは注入方法を含む。

#### 【0107】

該医薬組成物は、滅菌注射可能な製剤の形態（例えば、滅菌注射可能な水溶液または油性の懸濁液）であり得る。この懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該分野において知られる技術に従って製剤化し得る。それら化合物の製造に関する詳細は、当該分野の当業者にとって知られる。

#### 【0108】

経口投与する場合には、本発明の医薬組成物は、いずれかの経口的に許容し得る投与形態（例えば、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤および液剤を含むが、これらに限定されない）で投与し得る。経口使用のための錠剤の場合には、通常使用する担体としては、ラクトースおよびコーンスターチを含む。滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた典型的に加える。カプセル剤形態での経口投与の場合には、有用な希釈剤としては例えば、ラクトースおよび乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁剤を経口投与する場合には、該活性成分は乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望するならば、ある甘味剤、および / または香料添加剤、および / または着色剤を加え得る。

#### 【0109】

10

20

30

40

50

上記の組成物のための他の適当な担体は、標準的な製薬の教科書、例えば「Remington's Pharmaceutical Sciences」, 19版, Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995 中で知ることができる。本発明の医薬組成物の適当な運搬形態の設計および製造に関する更なる詳細は、当該分野の当業者にとって知られる。

【0110】

1日当たり、体重キログラム当たり本発明の化合物の約0.01~約1000ミリグラムの間(「mg/kg」)(1日当たり、約0.5~約250mg/体重kgの間が好ましい)の用量レベルが、HCV媒介性疾患の予防および治療のための単独療法において典型的である。典型的に、本発明の医薬組成物は、1日当たり約1~約5回で、あるいは連続的な注入として、投与する。該投与は、慢性または急性の療法として使用することができる。1回用量形態を得るために、担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、処理する宿主および投与のある様式によって変わる。

10

【0111】

当該分野の当業者が認めるであろう通り、上記の値よりも低かったりまたは高い用量が必要となり得る。いずれかのある患者にとっての具体的な用量および処置様式は、様々な因子(例えば、使用する具体的な化合物の活性、体重、通常健康状態、性別、食餌、投与時間、分泌速度、薬物の組み合わせ、感染症の激しさおよび経過、感染症に対する患者の素質、および処置する医師の判断を含む)に依存する。通常、処置は、該ペプチドの最適用量よりも実質的に少ない少量で開始する。その後、該用量は、該状況下での最適な効果が達成されるまで、少しずつの増加によって増加させる。一般的に、該化合物は、い

20

【0112】

本発明の組成物が、本発明の化合物と1個以上の更なる治療学的なもしくは予防学的な薬剤との組み合わせを含む場合には、該化合物および該更なる薬剤は共に通常、単独療法様式で通常投与する用量の約10~約100%の間(約10~80%の間がより好ましい)の用量レベルで与える。

【0113】

これらの化合物またはそれらの医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを医薬的に許容し得る担体と一緒に製剤化する場合には、得られる組成物は、インビボで哺乳動物(例えば、ヒト)に投与されて、HCV NS3プロテアーゼを阻害したり、またはHCVウイルス感染症を治療したりもしくは予防することができる。該処置はまた、本発明の化合物を以下の薬剤と組み合わせ使用して達成することもできる。ここで、該薬物とは例えば、免疫調節剤(例えば、インターフェロン);他の抗ウイルス剤(例えば、リバビリン、アマンタジン);HCV NS3プロテアーゼの他のインヒビター;HCVライフサイクルにおける他の標的のインヒビター(例えば、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、メタロプロテアーゼ、または内部リボソーム侵入部位);またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。該更なる薬物は、本発明の化合物と組み合わせ、1回投与形態を製造することができる。あるいは、これらの更なる薬物を、複数回投与形態の部分として、別個に投与することができる。

30

40

【0114】

従って、本発明の別の態様は、置換基は上で定義する通りである本発明の化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物を投与することによって、患者におけるHCV NS3プロテアーゼ活性を阻害する方法を提供する。

【0115】

好ましい態様において、これらの方法は、患者におけるHCV NS3プロテアーゼ活性を低下するのに有用である。該医薬組成物が活性成分として本発明の化合物のみを含む場合には、該方法は、更に該患者に、薬剤(これは、免疫調節剤、抗ウイルス剤、HCVプロテアーゼインヒビター、またはHCVライフサイクルにおける他の標的(例えば、ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、またはメタロプロテアーゼ)のインヒビターから選ばれる)を投与する

50



工程を含む。該更なる薬剤は、本発明の化合物の投与前、同時、または投与後に、該患者に投与し得る。

#### 【0116】

別の好ましい態様においては、これらの方法は患者におけるウイルス複製を阻害するのに有用である。該方法は、HCV疾患を治療しまたは予防するのに有用であり得る。

#### 【0117】

本発明の化合物はまた、実験室用試薬としても使用し得る。化合物は、ウイルス複製アッセイの設計用研究ツール、動物アッセイシステムおよび構造生物学的な研究の確証を提供して、更にHCV疾患の機構についての知識を増加するのに役立ち得る。

#### 【0118】

本発明の化合物はまた、物質のウイルス混入を処置しまたは防止するのに使用することもでき、その結果、例えば血液、組織、外科的な装置および衣服、実験室の装置および衣服、並びに血液収集または輸血の装置および物質などの物質と接触する、実験職員または医師のウイルス感染の危険を低下することもできる。

#### 【0119】

### 実施例

以下の具体的な実施例は、本発明の化合物の製造を例示するものであって、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。該方法を、本発明によって包含されるが、しかし具体的には開示されていない化合物を得るために、改変し得る。更に、いくらか異なる方法で同一の化合物を与える改良法もまた、当該分野の当業者にとって明らかであろう。

#### 【0120】

該文書中の化学的な化合物を同一視するのに通常使用する化学的な略号は以下のものを含む。Bn：ベンジル、Boc：tert-ブチルオキシカルボニル{Me<sub>3</sub>COOC(O)}、BSA：ウシ血清アルブミン、CDI：カルボニルジイミダゾール、DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-ウンデカ-7-エン、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=DCM：メチレンクロリド、DEAD：アゾジカルボン酸ジエチル、DIAD：アゾジカルボン酸ジイソプロピル、DIEA：ジイソプロピルエチルアミン、DIEA：ジイソプロピルエチルアミン；4-DMAP：4-ジメチルアミノピリジン、DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、DMF：ジメチルホルムアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、DPPA：ジフェニルホスホリルアジド、EDAC：エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド・塩酸塩、EDTA：エチレンジアミン四酢酸；Et：エチル、EtOH：エタノール、EtOAc：酢酸エチル、Et<sub>2</sub>O：ジエチルエーテル、グラブス(Grubb's)触媒：ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ベンジリデンルテニウム(IV)ジクロリド、HATU：[O-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1、HBUTU：[O-(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・ヘキサフルオロホスフェート、PYBROP：プロモ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、HOAT：1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、HPLC：高速液体クロマトグラフィー、MS：マススペクトル分析、Me：メチル、MeOH：メタノール、NMM：N-メチルモルホリン、NMP：N-メチルピロリジン、Pr：プロピル、Succ：3-カルボキシプロパノイル、PPA：ポリリン酸、TBAF：テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド、1,2-DCEまたはDCE：1,2-ジクロロエタン、TBUTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート、TFA：トリフルオロ酢酸、THF：テトラヒドロフラン。

#### 【0121】

特に断らなければ、溶液のパーセントは重量と容量の関係を示し、そして溶液の比率は容量比の関係を示す。核磁気共鳴(NMR)スペクトル分析は、Bruker300、400または500 MHz分光光学計のいずれかを用いて記録し；化学シフト値( )は、100万分の1(ppm)単位で記録した。フラッシュクロマトグラフィー方法は、当該分野の当業者にとって明らかであるシリカゲル(SiO<sub>2</sub>)を用いて行なった。全ての液体クロマトグラフィー(LC)

10

20

30

40

50

は、SPD-10AV UV-Vis検出器を用いるShimadzu LC-10AS液体クロマトグラフを用いて記録し、そして、マススペクトル(MS)データはエレクトロスプレー様式(ESI+)でLC用マイクロマス・プラットフォーム(Micromass Platform)を用いて測定した。フラッシュクロマトグラフィー方法は、当該分野の当業者にとって明らかであるシリカゲル( $\text{SiO}_2$ )を用いて行なった(W.C. Stillらによる, J. Org. Chem., (1978), 43, 2923を参照)。

#### 【0122】

全ての液体クロマトグラフィー(LC)のデータはSPD-10AV UV-Vis検出器を用いるShimadzu LC-10AS液体クロマトグラフを用いて記録し、そしてマススペクトル(MS)データはエレクトロスプレー様式(ESI+)でLC用マイクロマス・プラットフォームを用いて測定した。以下の記載は、本発明の代表的な化合物の構築を記載する。本特許のこの部分は、項目に、すなわち項目A、項目Bなどに分けられることに注意すべきである。本明細書中に記載する化合物の番号は、連続(contiguous)するものではないことにも注意すべきである。番号付けのかかる中断は、新しい項目で示す(例えば、項目Bから項目Cへ移る)。

10

#### 【0123】

項目A:

特に断らなければ、各化合物は、以下の条件を有する7個の方法論の内の1個を用いて、LC/MSによって分析した。

カラム: (方法A) - YMC ODS S7 C18 3.0×50mm

(方法B) - YMC ODS-A S7 C18 3.0×50mm

(方法C) - YMC S7 C18 3.0×50mm

(方法D) - YMC Xterra ODS S7 3.0×50mm

(方法E) - YMC Xterra ODS S7 3.0×50mm

(方法F) - YMC ODS-A S7 C18 3.0×50mm

(方法G) - YMC C18 S5 4.6×50mm

(方法H) - Xterra S7 3.0×50mm

(方法I) - Xterra S7 C18 3.0×50mm。

20

勾配: 100% 溶媒A / 0% 溶媒B ~ 0% 溶媒A / 100% 溶媒B。

勾配時間: 2分(A、B、D、F、G、H、I); 8分(C、E)。

維持時間: 1分(A、B、D、F、G、H、I); 2分(C、E)。

30

流速: 5 mL / 分。

検出波調: 200 nm。

溶媒A: 10% MeOH / 90%  $\text{H}_2\text{O}$  / 0.1% TFA。

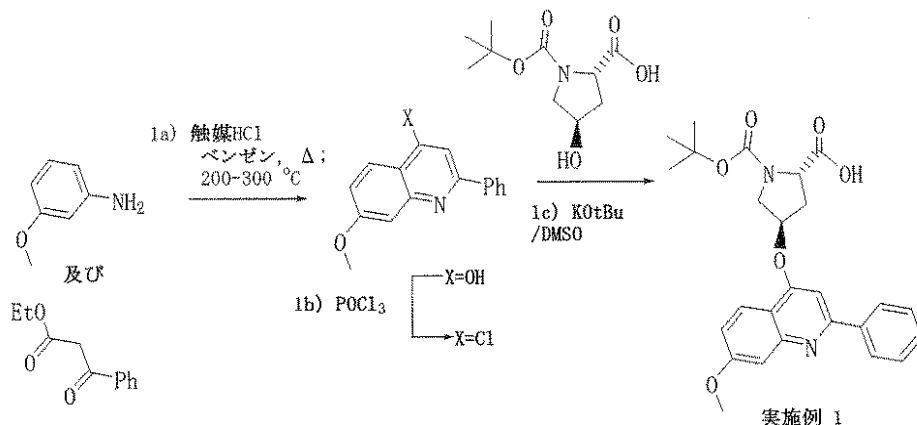
溶媒B: 10%  $\text{H}_2\text{O}$  / 90% MeOH / 0.1% TFA。

#### 【0124】

以下の実施例中に記載する本発明の化合物および化学的な中間体は、以下の方法に従って製造した。

#### 【0125】

## 【化 29】

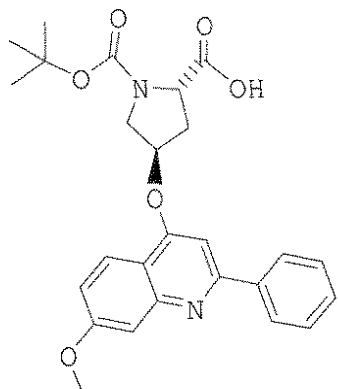


10

## 実施例 1

以下に示す B o c - ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリンは、工程 1 a - c に記載する通り製造した。

## 【化 30】



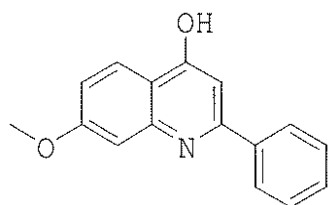
20

30

## 工程 1 a :

以下に示す 4 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリンの製造

## 【化 31】



40

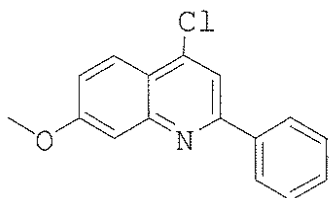
m - アニシジン ( 3 0 0 g 、 2 . 4 4 m o l ) およびベンゾイル酢酸エチル ( 2 3 4 . 2 g 、 1 . 2 2 m o l ) のトルエン ( 2 . 0 L ) 溶液に、H C l ( 4 . 0 N のジオキサン溶液、1 2 . 2 m L 、 4 8 . 8 m m o l ) を加えた。該得られた溶液をディーン - スターク装置を用いて 6 . 5 時間還流した ( 約 5 6 m L の水溶液を集めた ) 。該混合物を r t まで冷却し、塩酸 ( 1 0 % 、 3 × 5 0 0 m L ) 、N a O H 水溶液 ( 1 . 0 N 、 2 × 2 0 0 m L ) 、水 ( 3 × 2 0 0 m L ) を用いて複数回分配し、そして該有機層を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用 ) 、そして真空中で濃縮して油状物の残渣 ( 3 2 9 . 5 g ) を得た。該粗生成物を油浴 ( 2 8 0 ) 中で、ディーン - スターク装置を用いて 8 0 分間加熱した ( 約 8 5 m L の液体を集めた ) 。該反応混合物を r t まで冷却し、該固体残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4 0 0 m L ) を用いてトリチュレートし、得られた懸濁液をろ過し、そして該ろ過ケーキを多量の C H

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 × 150 mL)を用いて洗浄した。得られた固体を真空下で乾燥 (50 °C; 1 トル; 1 日)することにより、明褐色固体の分析的に純粋な 4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン (60.7 g、総収率 20%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO): 3.86 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.94 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.80-7.84 (m, 2H), 8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 11.54 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 55.38, 99.69, 107.07, 113.18, 119.22, 126.52, 127.17, 128.97, 130.34, 134.17, 142.27, 149.53, 161.92, 176.48。LC-MS (保持時間: 1.26, 方法 D), MS  $m/z$  252 ( $M^+ + 1$ )。

【0126】

工程 1 b : 以下に示す 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリンの製造  
【化 3 2】

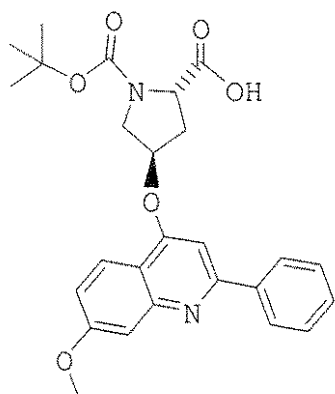


工程 1 a (21.7 g、86.4 mmol)の生成物を、 $\text{POCl}_3$  (240 mL)中に懸濁した。該懸濁液を 2 時間還流した。 $\text{POCl}_3$ を真空下で除去後に、該残渣を EtOAc (1 L)および冷 NaOH 水溶液 (1.0 N の NaOH (200 mL)および 10.0 N の NaOH (20 mL)から得る)の間で分配し、そして 15 分間撹拌した。該有機層を水 (2 × 200 mL)、ブライン (200 mL)を用いて洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ を使用)、そして真空下で濃縮して、明褐色固体の 4 - クロロ - 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン (21.0 g、90%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 3.97 (s, 3H), 7.36 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H), 8.08 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) : 55.72, 108.00, 116.51, 119.52, 120.48, 124.74, 127.26, 128.81, 130.00, 137.58, 141.98, 150.20, 156.65, 161.30。LC-MS (保持時間: 1.547, 方法 D), MS  $m/z$  270 ( $M^+ + 1$ )。

【0127】

工程 1 c ; 以下に示す Boc - (4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オキシ) - S - プロリンの製造

【化 3 3】



Boc - 4 R - ヒドロキシプロリン (16.44 g、71.1 mmol)の DMSO (250 mL)懸濁液に、 $t\text{-BuOK}$  (19.93 g、177.6 mmol)を 0 °C で加えた。該得られた混合物を 1.5 時間撹拌し、次いで工程 1 b の生成物 (21.02 g、77.9 mmol)を 1 時間かけて 3 回に分けて加えた。該反応液を 1 日中、撹拌し、該反応混合物を冷水 (1.5 L)中にそそぎ、そして  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 × 200 mL)を用いて洗浄した。該水溶液を pH 4.6 にまで酸性とし、ろ過して白色固体を得て、そして真空下で

10

20

30

40

50

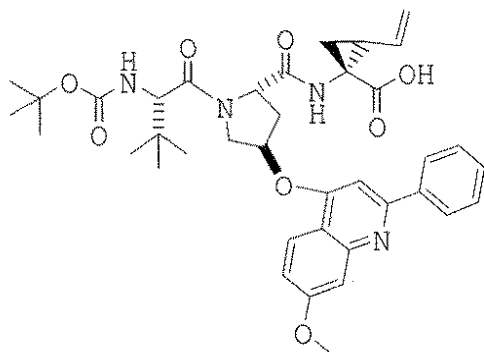
乾燥して、生成物：Boc-(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)プロリン(32.5g、98%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32, 1.35 (2個のs (回転異性体) 9H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.25, 8.28 (2s, 2H), 12.53 (brs, 1H); LC-MS (保持時間: 1.40, 方法D), MS m/z 465 (M<sup>+</sup>+1)。

【0128】

#### 実施例2

以下に示す1-{[1-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル]-4-(7-メトキシ-2-フェニルキノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボニル}アミノ}-2-ビニルシクロ-プロパンカルボン酸の(1R,2S)P1異性体を、工程2a-eに記載する通り製造した。

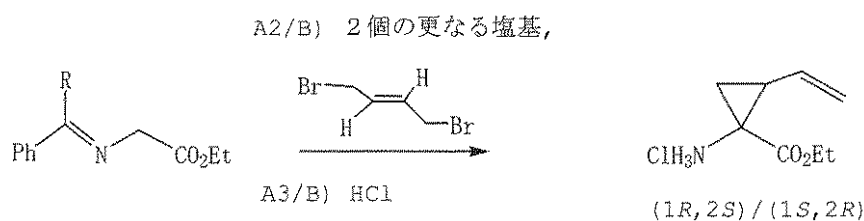
【化34】



【0129】

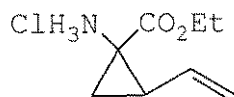
工程2a: 以下に示す(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩の製造

【化35】



方法 A: R=H (工程A1由来)  
方法 B: R=Ph (アルドリッチ製)

Step 2a (全製造)  
方法 (工程A1-A3) 又は  
方法B (ワンポット製法)由来



【0130】

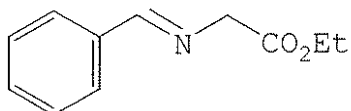
該命名する化合物は、以下の方法AおよびBの各々によって製造した。

【0131】

#### 方法A

A. 1) 以下に示すグリシンエチルエステルのN-ベンジルイミンの製造

## 【化 3 6】



グリシンエチルエステル・塩酸塩 (303.8 g、2.16 mol) を *tert*-ブチルメチルエーテル (1.6 L) 中に懸濁した。ベンズアルデヒド (231 g、2.16 mol) および無水硫酸ナトリウム (154.6 g、1.09 mol) を加え、そして該混合物を氷 - 水浴を用いて 0℃ まで冷却した。トリエチルアミン (455 mL、3.26 mol) を 30 分間かけて加え、そして該混合物を *rt* で 48 時間攪拌した。次いで、該反応液を氷 - 冷水 (1 L) を加えることによってクエンチし、そして該有機層を分離した。該水相を *tert*-ブチルメチルエーテル (0.5 L) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (1 L) およびブライン (1 L) の混合物を用いて洗浄した。該溶液を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、真空下で濃縮して、濃厚な黄色油状物の *N*-ベンジルイミン生成物 (392.4 g) を得て、このものを次の工程に直接使用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.31 (s, 1H)。

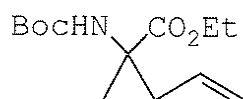
10

## 【 0 1 3 2】

A. 2) ラセミの *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-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の製造

20

## 【化 3 7】



*tert*-ブトキシリチウム (84.06 g、1.05 mol) の乾燥トルエン (1.2 L) の懸濁液に、乾燥トルエン (0.6 L) 中のグリシンエチルエステルの *N*-ベンジルイミン (100.4 g、0.526 mol) およびトランス-1,4-ジブromo-2-ブテン (107.0 g、0.500 mol) の混合物を 60 分間かけて滴下した。添加が完結後に、該暗赤色混合物を、水 (1 L) および *tert*-ブチルメチルエーテル (TBME、1 L) を加えることによってクエンチした。該水相を分離し、そして TBME (1 L) を用いて 2 回抽出した。該有機層を合わせて、1*N* HCl (1 L) を加え、そして該混合物を室温で 2 時間攪拌した。該有機層を分離し、そして水 (0.8 L) を用いて抽出した。次いで、該水相を合わせて、塩 (700 g) を用いて飽和とし、TBME (1 L) を加え、そして該混合物を 0℃ まで冷却した。次いで、該攪拌混合物を 10*N* NaOH を滴下することによって pH 14 にまで塩基性とし、該有機層を分離し、そして該水相を TBME (2 × 500 mL) を用いて抽出した。該有機抽出物を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、そして容量を 1 L まで濃縮した。遊離アミンのこの溶液に、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (131.0 g、0.6 mol) を加え、そして該混合物を *rt* で 4 日間攪拌した。更なる二炭酸ジ-*tert*-ブチル (50 g、0.23 mol) を該反応液に加え、該混合物を 3 時間還流し、次いでこのものを室温まで終夜冷却した。該反応混合物を MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮して、粗物質 (80 g) を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub> の 2.5 kg、1% ~ 2% の MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて溶出する) によって精製して、黄色油状物のラセミの *N*-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-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 (57 g、53%) を得て、このものは冷蔵庫中で攪拌しながら固化した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (br m, 1H), 2.14 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.29 (dd, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 17.6, 10.3, 8.9 Hz, 1H); MS *m/z* 254.16 (M<sup>+</sup>-1)。

30

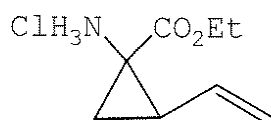
40

50

## 【 0 1 3 3 】

A 3 . ラセミの(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) 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・塩酸塩の製造

## 【 化 3 8 】

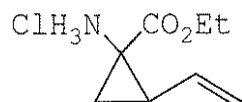


N - B o c - (1 R, 2 S / 1 S, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 9 . 3 9 g、3 6 . 8 m m o l ) を 4 N H C l / ジオキサン ( 9 0 m L、3 6 0 m m o l ) 中に溶解し、そしてこのものを r t で 2 時間撹拌した。該反応混合物を濃縮して、定量の(1 R, 2 S / 1 S, 2 R) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩 ( 7 g、1 0 0 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) : 1.32 (t, J = 7.1, 3H), 1.72 (dd, J = 10.2, 6.6 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 2.38 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.26-4.34 (m, 2H), 5.24 (dd, 10.3, 1.3 Hz, 1H) 5.40 (d, J = 17.2, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H)。

## 【 0 1 3 4 】

## 方法 B

## 【 化 3 9 】

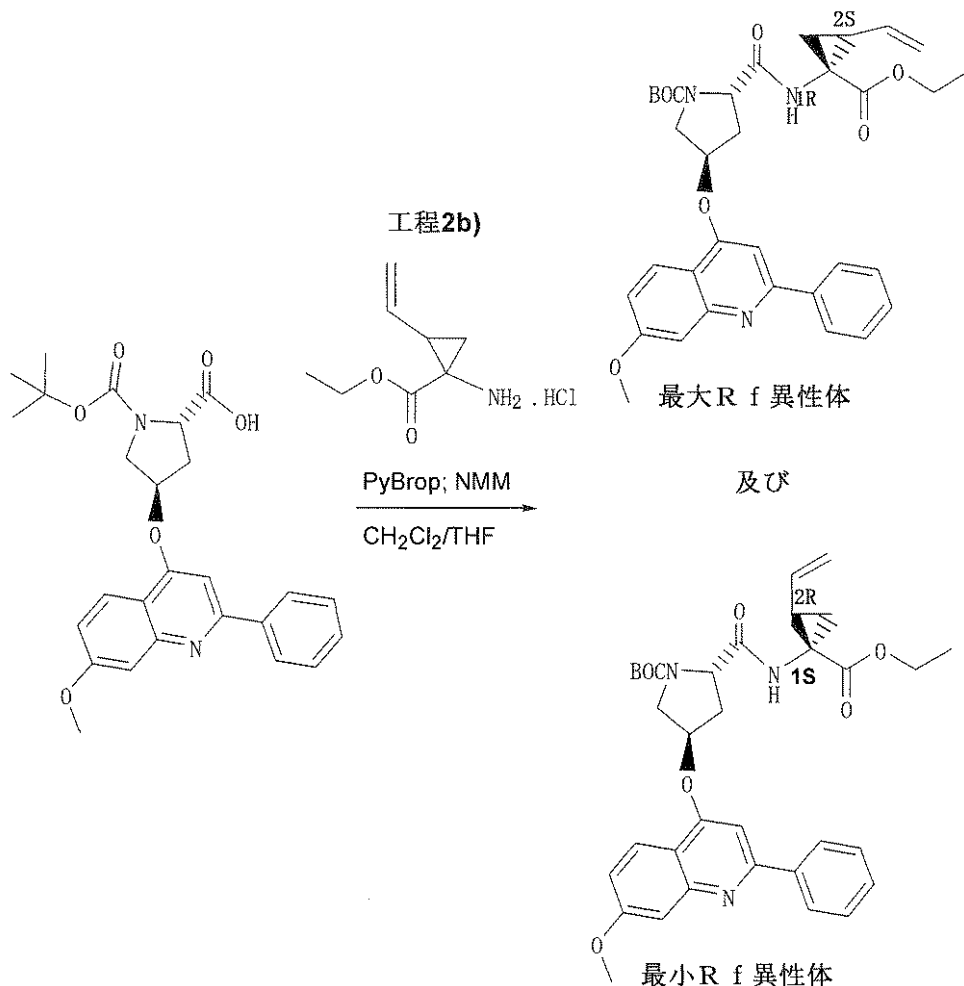


t e r t - ブトキシカリウム ( 1 1 . 5 5 g、1 0 2 . 9 m m o l ) の T H F ( 4 5 0 m L ) 溶液に - 7 8 で、商業的に入手可能な T H F ( 1 1 2 m L ) 中のグリシンエチルエステルの N, N - ジベンジルイミン ( 2 5 . 0 g、9 3 . 5 3 m m o l ) を加えた。該反応混合物を 0 まで昇温させ、4 0 分間撹拌し、次いでこのものを - 7 8 まで冷却し直した。この溶液に、トランス - 1, 4 - ジブromo - 2 - ブテン ( 2 0 . 0 g、9 3 . 5 0 m m o l ) を加え、該混合物を 0 で 1 時間撹拌し、そして - 7 8 まで冷却し直した。t e r t - ブトキシカリウム ( 1 1 . 5 5 g、1 0 2 . 9 m m o l ) を加え、該混合物を直ちに 0 まで昇温させ、そして 1 時間以上撹拌し、その後真空下で濃縮した。該粗生成物を E t <sub>2</sub> O ( 5 3 0 m L ) 中に溶かし、1 N 塩酸 ( 1 0 6 m L、1 0 6 m m o l ) を加え、そして得られた二層の混合物を r t で 3 . 5 時間撹拌した。相分離し、そして該水相を E t <sub>2</sub> O ( 2 x ) を用いて洗浄し、そして飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液を用いて塩基性とした。該目的のアミンを E t <sub>2</sub> O ( 3 x ) を用いて抽出し、そして該有機抽出物をブラインを用いて洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、そして真空下で濃縮して遊離アミンを得た。この物質を 4 N H C l のジオキサン溶液 ( 1 0 0 m L、4 0 0 m m o l ) を用いて処理し、そして濃縮して(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 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・塩酸塩 ( 5 . 3 g、3 4 % 収率) を得た。このものは、少量の同定されない芳香族性の不純物 ( 8 %) の存在を除いて、方法 A から得られる物質と同一である。

## 【 0 1 3 5 】

工程 2 b : 以下に示す 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ミル - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの(1 R, 2 S) P 1 異性体、または別の表示の 2 ( S ) - ( 1 R ) - エトキシカルボニル - 2 ( S ) - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 ( R ) - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 40】



10

20

## 【0136】

50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / THF (500 mL) 中の工程 1 c 由来の Boc - (4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ)プロリン (11.0 g、23.7 mmol)、工程 2 a 由来の (1R, 2S) および (1S, 2R) P1 誘導ジアステレオマーのラセミ混合物の HCl 塩 (5.40 g、28.2 mmol)、および NMM (20.8 mL、18.9 mmol) 溶液に、カップリング試薬である PyBrop または プロモトリスピロリジノ・ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート (16.0 g、34.3 mmol) を 3 回に分けて 0 で 10 分間かけて加えた。該溶液を rt で 1 日間攪拌し、次いでこのものを pH 4.0 の緩衝液 (4 x 50 mL) を用いて洗浄した。該有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) を用いて洗浄し、該水相を酢酸エチル (150 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を pH 4.0 の緩衝液 (50 mL) を用いて洗浄し直した。該有機溶液を乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、濃縮し、そしてバイオテージ (Biotage) 65 M カラム (50% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出する) を用いて精製して、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ミル - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル)の (1R, 2S) および (1S, 2R) P1 異性体の 1 : 1 混合物 (7.5 g、50% 総収率) を得るか、あるいは別にバイオテージ 65 M カラム (15% ~ 60% への遅い勾配の EtOAc / ヘキサンを用いる) を用いて溶出して、高い Rf で溶出する (1R, 2S) P1 異性体 (3.54 g、25%)、および低い Rf で溶出する (1S, 2R) P1 異性体 (3.54 g、25%) を得た。

30

40

## 【0137】

(1R, 2S) P1 異性体についてのデータ : <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.21 (t, J = 7 Hz, 3H

50



), 1.43 (s, 9H), 1.47-1.57 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.04-4.24 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.22-5.40 (m, 1H), 5.29 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H), 7.02 (brs, 1H), 7.09 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.41-7.52 (m, 4H), 7.95 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.03, 8.05 (2s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : 14.22; 22.83, 28.25, 33.14, 33.58, 39.92, 51.84, 55.47, 58.32, 61.30, 75.86, 81.27, 98.14, 107.42, 115.00, 117.84, 118.27, 122.63, 123.03, 127.50, 128.72, 129.26, 133.39, 140.06, 151.23, 159.16, 160.34, 161.35, 169.78, 171.68. LC-MS (保持時間: 1.62, 方法 D), MS m/z 602 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

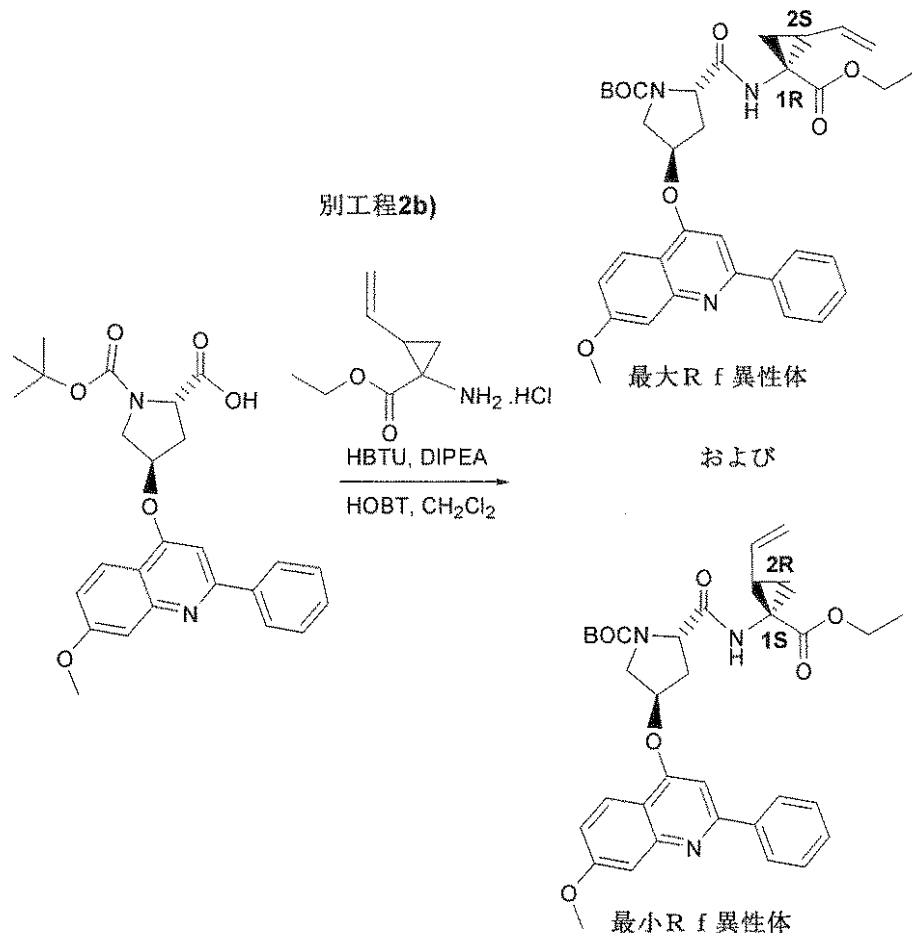
【 0 1 3 8 】

10

(1 S, 2 R) P 1 異性体についてのデータ:  $^1\text{H}$  NMR 1.25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.12-2.21 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 5.15 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.30-5.43 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 4H), 7.98 (d, J = 9, 1H), 8.06-8.10 (m, 2H). LC-MS (保持時間: 1.66, 方法 D), MS m/z 602 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

【 0 1 3 9 】

【 化 4 1 】



20

30

40

別工程 2 b : 以下に示す 2 ( S ) - ( 1 ( R ) - エトキシカルボニル - 2 ( S ) - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 ( R ) - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イロキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

工程 2 a の生成物、( 1 R, 2 S ) / ( 1 S, 2 R ) - 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・塩酸塩 ( 7 . 5 g、39 . 1 mmol ) を、ジイソプロピルエチルアミン ( 32 . 5 mL、186 mmol ) とジクロロメタン ( 150 mL ) 中で混合した。得られた混合物に、H O B T ・水和物 ( 6 . 85 g、44 . 7 mmol ) を加え

50

、そして工程 1 c 由来の生成物である Boc - 4(R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ)プロリン (17.3 g、37.3 mmol) を加え、続いて HBTU (16.96 g、44.7 mmol) を加えた。わずかな発熱が直ぐに起こり、そして該混合物を室温で終夜撹拌した。次いで、該混合物を真空下で濃縮し、そして酢酸エチル (600 mL) 中に再溶解した。該溶液を水 (2 × 200 mL)、次いで 10% 炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 200 mL)、次いで水 (150 mL)、最後にブライン (150 mL) を用いて洗浄した。該有機物を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、ベージュ色のガラス状固体を得た。精製は、バイオテージ・フラッシュ (Biotege Frash) 75 M カートリッジ (66% ヘキサン / 酢酸エチルを使用する) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、多数のバッチ (各 7 g) について行なって、最初に溶出する異性体である 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 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの (1R, 2S) ビニルアッカ P 1 異性体 (総計 9.86 g、44.0% 収率)、続いて第 2 番目に溶出する異性体である 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 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの (1S, 2R) ビニルアッカ P 1 異性体 (総計 10.43 g、46.5% 収率) を得た。混合する画分の総計 1.97 g を回収して、該 2 個のジアステレオマーに対する総変換 99.3% を得た。

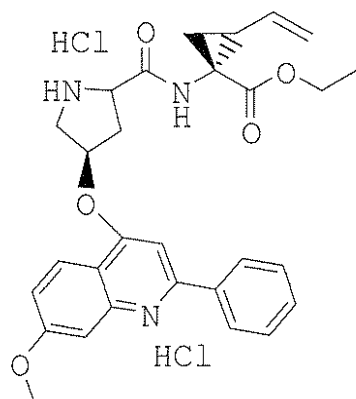
#### 【0140】

(1R, 2S) 異性体  $^1\text{H}$  NMR: (メタノール- $d_4$ ) 1.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.4 (s, 4H), 1.45 (s, 6H), 1.73 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 0.4H), 1.79 (dd,  $J = 7.8, 2.4$  Hz, 0.6H), 2.21 (q,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.66-2.72 (m, 0.4H), 2.73-2.78 (m, 0.6H), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.44 (q,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 5.31 (d,  $J = 17.7$  Hz, 0.4H), 5.32 (d,  $J = 17.4$  Hz, 0.6H), 5.49 (bs, 1H), 5.66-5.82 (m, 1H), 7.16 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 8.02-8.05 (m, 3H); MS  $m/z$  602 ( $M^+ + 1$ )。

#### 【0141】

工程 2 c: 以下に示す 1 - {[4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 2 - カルボニル] - 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・ジ塩酸塩の (1R, 2S) P 1 ジアステレオマーの製造

#### 【化 4 2】



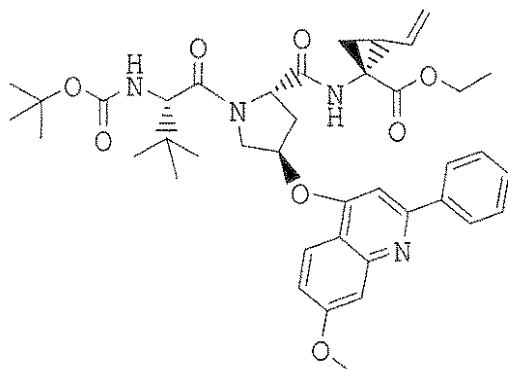
工程 2 b の生成物、2 - (1 - エトキシカルボニル - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの (1R, 2S) ビニルアッカ P 1 異性体 (5.88 g、9.77 mmol) を、HCl / ジオキサン (4.0 M、200 mL) 中に溶解し、そしてこのものを rt で 2.5 時間撹拌した。該反応混合物を濃縮して、該標題生成物を得た。 $^1\text{H}$

NMR (メタノール- $d_4$ ) 1.24 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.50 (dd,  $J = 10, 5$  Hz, 1H), 1.78 (dd,  $J = 8.4, 5.5$  Hz, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 3.05 (dd,  $J = 14.6, 7.3$  Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.15 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 4.76 (dd,  $J = 10.6, 7.3$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 10.2, 1.8$  Hz), 5.32 (dd,  $J = 17.2$  Hz), 5.70-5.83 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.65-7.79 (m, 5H), 8.12-8.15 (m, 2H), 8.54 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) : 14.77, 23.23, 34.86, 37.25, 41.19, 43.90, 52.66, 60.35, 62.32, 62.83, 68.27, 72.58, 73.70, 81.21, 100.70, 102.44, 116.13, 118.67, 122.25, 126.93, 130.27, 130.94, 133.19, 134.14, 134.89, 143.79, 158.39, 166.84, 167.44, 169.57, 171.33。LC-MS (保持時間: 1.55, 方法 D), MS  $m/z$  502 ( $M^+ + 1$ )。 10

【 0 1 4 2 】

工程 2 d : 以下に示す 1 - {[ 1 - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) p - ピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの (1 R, 2 S) P 1 異性体の製造

【 化 4 3 】



工程 2 c の生成物である、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 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの (1 R, 2 S) ビニルアッカ P 1 異性体 (1.95 g、3.4 mmol)、N - Boc - L - tert - ロイシン (0.94 g、4.08 mmol)、NMM (1.87 mL、17 mmol) の DMF (15 mL) 懸濁液に、HATU (1.55 g、4.08 mmol) を 0 で加えた。2 日間攪拌後に、該反応混合物を EtOAc (200 mL) を用いて希釈し、pH 4.0 の緩衝液 (2 x 30 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、バイオテージ 40 M カラム (15% ~ 60% の EtOAc / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、白色固体の標題生成物 (2.21 g、90%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (s, 9H), 1.20 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 1.38-1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.80-1.85 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.12 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 4.36 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.21-5.34 (m, 2H), 5.69-5.81 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 5H), 8.01-8.05 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 14.30, 22.85, 26.40, 28.25, 32.20, 34.09, 35.39, 39.97, 53.86, 55.47, 58.28, 58.96, 61.29, 75.94, 79.86, 97.98, 107.43, 115.06, 117.98, 118.38, 123.03, 127.52, 128.76, 129.24, 133.40, 140.26, 151.44, 155.74, 159.16, 160.09, 161.32, 169.55, 170.64, 172.63。LC-MS (保持時間: 1.85, 方法 D), MS  $m/z$  715 ( $M^+ + 1$ )。 30 40

【 0 1 4 3 】

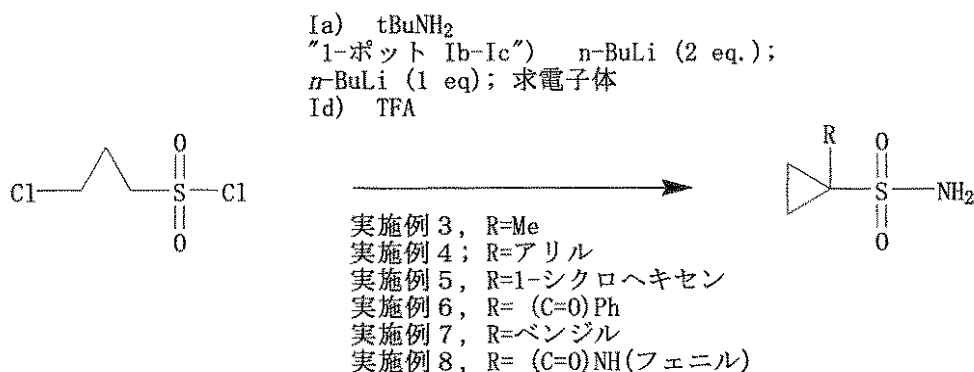
工程 2 e : 実施例 2 の標題生成物である、1 - {[ 1 - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 50

- イルオキシ)ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸の (1 R, 2 S) P 1 異性体の製造

THF (150 mL)、CH<sub>3</sub>OH (80 mL)、および H<sub>2</sub>O (20 mL) 中の、工程 2 d の生成物である 1 - [{1 - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (2.63 g、3.68 mmol) の懸濁液に、LiOH (1.32 g、55.2 mmol) を加えた。該反応混合物を 2 日間攪拌し、中性の pH にまで酸性とし、そして該水相のみが残るまで真空下で濃縮した。該得られた水性残渣を、1.0 N 塩酸を加えることによって pH 3.0 にまで酸性とし、そしてこのものを EtOAc (4 × 200 mL) を用いて抽出した。合わせた有機溶媒をブライン (20 mL) によって洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして真空下で濃縮して、白色固体の実施例 2 の標題生成物である 1 - [{1 - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸の (1 R, 2 S) P 1 異性体 (2.41 g、96%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) 0.98, 1.01 (2 個の s (回転異性体) 9H), 1.40, 1.42 (2 個の s (回転異性体) 9H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.45-2.52 (m, 1H), 2.64-2.78 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.96-4.12 (m, 1H), 4.34 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11 Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 5.10 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.68-5.86 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40-7.54 (m, 4H), 7.97-8.03 (m, 3H); LC-MS (保持時間: 1.64, 方法 D), MS m/z 687 (M<sup>+</sup>+1)。

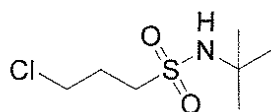
【0144】

【化44】



方法 I (工程 a - d): N - アシルスルホンアミドのカップリング工程 3 e - 8 e にとって必要な 1 - 置換シクロプロパンスルホンアミドの製造 (化合物 1 ~ 6 を製造するために、それぞれ実施例 3 ~ 8 を使用する)

【化45】



工程 1: N - tert - ブチル - (3 - クロロ)プロピルスルホンアミド

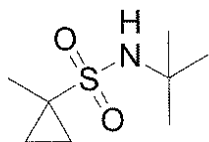
工程 Ia)

tert - ブチルアミン (315.3 mL、3.0 mol) のニートの溶液を THF (2.5 L) 中に溶解し、-20℃まで冷却し、そして 3 - クロロプロパンスルホンクロリド (182.4 mL、1.5 mol) をゆっくりと加えた。該反応混合物を rt まで昇

温し、そして24時間撹拌した。該混合物をろ過し、そして該ろ液を真空下で濃縮した。該残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 L)中に溶解した。得られた溶液を1 N  $\text{HCl}$  (1.0 L)、水 (1.0 L)、ブライン (1.0 L)を用いて洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を用いて乾燥した。そのものをろ過し、そして真空下で濃縮してわずかに黄色の固体を得て、このものをヘキサンから結晶化して、白色固体の生成物 (316.0 g、99%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (s, 9H), 2.30-2.27 (m, 2H), 3.22 (t,  $J = 7.35$  Hz, 2H), 3.68 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 4.35 (bs, 1H)。

【0145】

【化46】



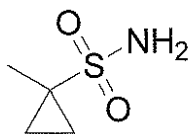
工程3Ib~3Ic: N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

工程3Ib~3Ic)

N-tert-ブチル-(3-クロロ)プロピルスルホンアミド (4.3 g、20 mmol)の溶液を、乾燥THF (100 mL)中に溶解し、そしてこのものを-78℃まで冷却した。この溶液に、n-BuLi (17.6 mL、44 mmol、2.5 Mヘキサン溶液)をゆっくりと加えた。該ドライアイス浴を除き、そして該反応混合物をrtまで1.5時間かけて昇温させた。次いで、この混合物を-78℃まで冷却し、そしてn-BuLi (20 mmol、8 mL、2.5 Mヘキサン溶液)を加えた。該反応混合物をrtまで昇温させ、-78℃まで2時間かけて再冷却し、ヨウ化メチルのニート溶液 (5.68 g、40 mmol)を加えた。該反応混合物をrtまで終夜昇温させ、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL)を用いてrtでクエンチした。そのものをEtOAc (100 mL)を用いて抽出した。該有機層をブライン (100 mL)を用いて洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ を使用)、そして真空下で濃縮して黄色油状物を得て、このものをヘキサンから結晶化して、わずかに黄色固体の生成物 (3.1 g、81%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 4.10 (bs, 1H)。

【0146】

【化47】



工程3Id: 実施例3の、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

工程3Id)

N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミド (1.91 g、10 mmol)の溶液をTFA (30 mL)中に溶解し、そして該反応混合物をrtで16時間撹拌した。該溶媒を真空下で除去して、黄色油状物を得て、このものをEtOAc/ヘキサン (1:4、40 mL)から結晶化して、白色固体の実施例3の1-メチルシクロプロピルスルホンアミド (1.25 g、96%)を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 4.65 (bs, 2H)。元素分析 ( $\text{C}_4\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$ として) 計算値: C, 35.54; H, 6.71; N, 10.36; 実測値: C, 35.67; H, 6.80; N, 10.40。

【0147】

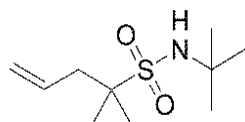
10

20

30

40

## 【化 4 8】



工程 4 I b - 4 I c : N - t e r t - ブチル - ( 1 - アリル)シクロプロピルスルホンアミドの製造

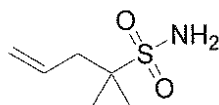
工程 4 I b - 4 I c )

本化合物の、N - t e r t - ( 1 - アリル)シクロプロピルスルホンアミドを、N - t e r t - ブチル - ( 1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する方法に従って(求電子体として、1.25 当量の臭化アリルを使用することを除く)、97% 収率で得た。該化合物は精製することなく、次の反応に直接に適用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)

0.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 2.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.25 (bs, 1H), 5.07-5.10 (m, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H)。

【 0 1 4 8 】

## 【化 4 9】



工程 4 I d : 実施例 4 の、1 - アリルシクロプロピルスルホンアミドの製造

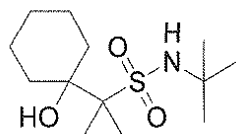
工程 4 I d )

本化合物の、実施例 4 のアリルシクロプロピルスルホンアミドを、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する方法に従って、N - t e r t - ブチル - ( 1 - アリル)シクロプロピルスルホンアミドから収率 40% で得た。該化合物は、SiO<sub>2</sub> を用いるカラムクロマトグラフィー(溶出液として、2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いる)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 2.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.82 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>)

11.2, 35.6, 40.7, 119.0, 133.6。

【 0 1 4 9 】

## 【化 5 0】



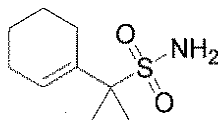
工程 5 I b - 5 I c : N - t e r t - ブチル - [ 1 - ( 1 - ヒドロキシ)シクロヘキシル] - シクロプロピルスルホンアミドの製造

工程 5 I b - 5 I c )

本化合物は、N - t e r t - ブチル - ( 1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて(1.30 当量のシクロヘキサノンを使用することを除く)、収率 84% で得て、このものは続いて最少量の 20% EtOAc / ヘキサンから再結晶した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.05 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.57-1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.87 (bs, 1H), 4.55 (bs, 1H)。

【 0 1 5 0 】

## 【化 5 1】



工程 5 I d : 実施例 5 の、1 - (1 - シクロヘキセニル)シクロプロピル - スルホンアミドの製造

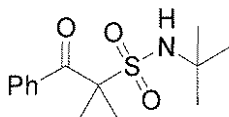
工程 5 I d)

本化合物である 1 - (1 - シクロヘキセニル) - シクロプロピルスルホンアミド、実施例 5 を、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて N - t e r t - ブチル - [1 - (1 - ヒドロキシ)シクロヘキシル] - シクロプロピルスルホンアミドから収率 85 % で得て、続いてこのものを最少量の E t O A c およびヘキサンから再結晶を行なった。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.82 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 2.01 (s, 2 H), 2.16 (s, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 6.46 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 11.6, 21.5, 22.3, 25.0, 27.2, 46.9, 131.6, 132.2; LR-MS (ESI) : 200 (M<sup>+</sup>-1)。

10

## 【 0 1 5 1】

## 【化 5 2】



20

工程 6 I b - 6 I c : N - t e r t - ブチル - (1 - ベンゾイル)シクロプロピル - スルホンアミドの製造

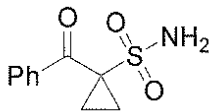
工程 6 I b - 6 I c)

本化合物は、N - t e r t - ブチル - (1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて (1 . 2 当量の安息香酸メチルを求電子体として使用することを除く)、66 % 収率で得た。該化合物は、S i O<sub>2</sub> を用いるカラムクロマトグラフィー (30 % ~ 100 % の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> / ヘキサンを使用する) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.31 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 4.16 (bs, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H)。

30

## 【 0 1 5 2】

## 【化 5 3】



工程 6 I d : 実施例 6 の、1 - ベンゾイルシクロ - プロピルスルホンアミドの製造

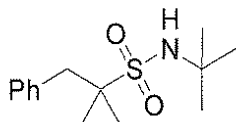
工程 6 I d)

本化合物である実施例 6 の 1 - ベンゾイルシクロプロピル - スルホンアミドを、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて、N - t e r t - ブチル (1 - ベンゾイル)シクロプロピルスルホンアミドから 87 % 収率で得て、続いてこのものを再結晶 (最少量の E t O A c / ヘキサンから) を行なった。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.39 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 7.22 (s, 2 H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.3, 48.4, 128.1, 130.0, 133.4, 135.3, 192.0。

40

## 【 0 1 5 3】

## 【化 5 4】



工程 7 I b - 7 I c : N - t e r t - ブチル - ( 1 - ベンジル ) シクロプロピル - スルホンアミドの製造

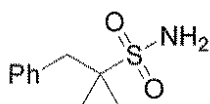
工程 7 I b - 7 I c )

本化合物は、N - t e r t - ブチル - ( 1 - メチル ) シクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて ( 1 . 0 5 当量の臭化ベンジルを使用することを除く ) 、 6 0 % 収率で得て、続いてこのものを 1 0 % E t O A c / ヘキサンを用いてトリチュレートした。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 3.25 (s, 2H), 4.62 (bs, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H)。

10

## 【 0 1 5 4 】

## 【化 5 5】



工程 7 I d : 実施例 7 の、 1 - ベンジルシクロ - プロピルスルホンアミドの製造

20

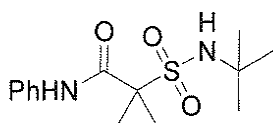
工程 7 I d )

本化合物である実施例 7 の 1 - ベンジルシクロプロピルスルホンアミドは、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて N - t e r t - ブチル ( 1 - ベンジル ) シクロプロピルスルホンアミドから 6 6 % 収率で得て、続いてこのものを最少量の 1 0 % E t O A c / ヘキサンから最結晶を行なった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.90 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.1, 36.8, 41.9, 127.4, 128.8, 129.9, 136.5。

## 【 0 1 5 5 】

## 【化 5 6】

30



工程 8 I b - 8 I c : N - t e r t - ブチル - ( 1 - フェニルアミノカルボキシ ) - シクロプロピルアミドの製造

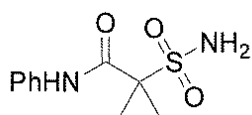
工程 8 I b - 8 I c )

本化合物は、1 当量のフェニルイソシアネートを用いて、N - t e r t - ブチル - ( 1 - メチル ) シクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて 4 2 % 収率で得て、続いてこのものを最少量の E t O A c / ヘキサンから再結晶を行なった。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.38 (s, 9H), 1.67-1.71 (m, 4H), 4.30 (bs, 1H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H)。

40

## 【 0 1 5 6 】

## 【化 5 7】



工程 8 I d : 実施例 8 の、 1 - ( フェニルアミノ - カルボキシ ) シクロプロピル - スルホンアミドの製造

工程 8 I d )

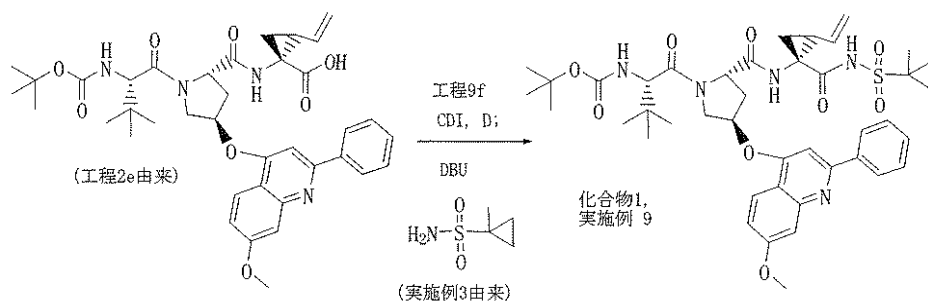
50



本化合物である実施例 8 の 1 - (フェニルアミノカルボキシ)シクロプロピルスルホンアミドは、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造について記載する方法を用いて、N - t e r t - ブチル(1 - フェニルアミノカルボキシ)シクロプロピルスルホンアミドから 75 % 収率で得て、続いてこのものを最少量の E t O A c / ヘキサンから最結晶を行った。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.70 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 4.85 (s, 2 H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 9.25 (s, 1 H)。

【 0 1 5 7 】

【化 5 8】



#### 化合物 1 の実施例 9

以下に示す化合物 1 の実施例 9、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S) ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - メチルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 1、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - メチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル]ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル)カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの (1 R, 2 S) P 1 異性体は、以下の通り製造した。

#### 工程 9 f)

C D I ( 0 . 0 6 8 g、0 . 4 3 m m o l ) および工程 2 e ( 0 . 2 5 0 g、0 . 3 6 4 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 溶液を 6 0 分間還流し、そして r t まで冷却した。1 - メチルシクロプロパンスルホンアミド ( 実施例 3 に従って製造 ) ( 総計 0 . 0 6 9 g、0 . 5 1 m m o l )、続いてニートの D B U ( 0 . 0 7 8 m L、0 . 5 1 m m o l ) の溶液を加えた。該反応液を 1 8 時間攪拌し、E t O A c ( 3 0 m L ) を用いて希釈し、そして p H 4 . 0 緩衝液 ( 3 × 1 0 m L ) を用いて洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用 )、濃縮し、そして 3 個の 1 0 0 0 M プレパラティブ T L C プレート ( アナルテック製 ) ( 2 0 × 4 0 c M、1 % ~ 4 % の M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を用いて連続して溶出 ) を用いて精製して、実施例 9 の化合物 1 ( 0 . 1 3 7 4 g、4 7 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 300MHz) 0.70-0.80 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.24-1.29 (m, 11H), 1.43-1.47 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.04-4.16 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 1H), 4.49-4.64 (m, 3H), 5.00-5.08 (m, 1H), 5.23 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.73-5.93 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 8.03-8.12 (m, 3H)。LC-MS (保持時間 : 1.59, 方法 D), MS m/z 804 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 1 5 8 】

(工程2e由来)

工程10f  
CDI, D;  
DBU  
 $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

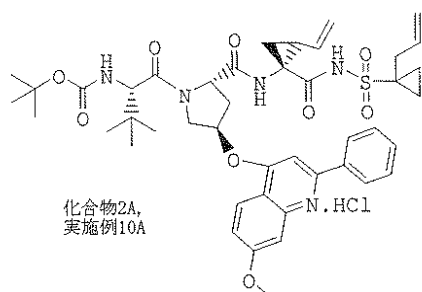
化合物2,  
实施例10

(实施例4由来)

化合物 2 の実施例 10、BOC NH - P3(L - t - B u G l y) - P2[(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P - (1 R, 2 S ビニル アッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - アリルシクロプロパン - 1 - イル) ; あるいは、別の表示である化合物 2、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - アリルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル}カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル ( 1 R, 2 S ) P 1 異性体

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で ( 1 - アリルシクロプロパンスルホンアミド ( 実施例 4 において製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物から 83 % 収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) 0.80-0.82 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.38 (m, 1H), 1.74-1.85 (m, 1H), 1.90-2.07 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.56-2.65 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96-4.13 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 2H), 5.07-5.15 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.54-5.91 (m, 3H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.93-8.00 (m, 3H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値: 830.3799; 実測値: 830.3812。LC-MS (保持時間: 1.68, 方法 I), MS m/z 830 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【化 6 0】



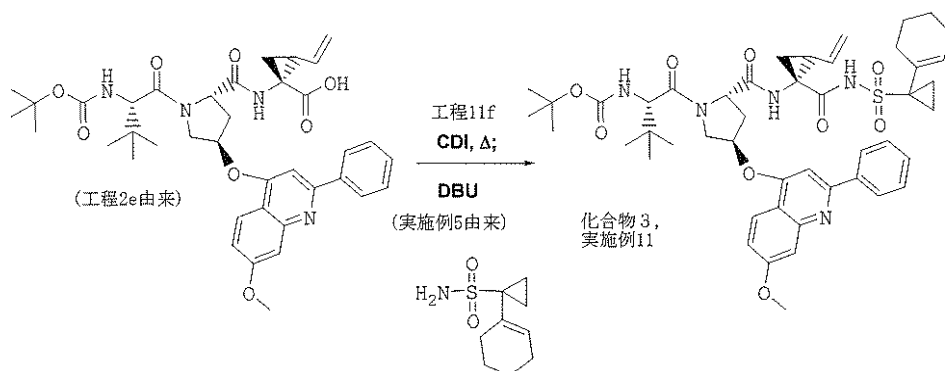
化合物 2 の実施例 1 1、BOCNH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 { ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン} - P 1 ( 1 R, 2 S ピニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> ( 1 - シクロプロパン - 1 - イル)・塩酸塩；または、別の表示である化合物 2 A、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - アリル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル - カルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル}カルバミン酸tert - ブチルエステル・塩酸塩

本化合物は、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に溶解し(～50mg/mL)、-78℃まで冷却し、5

モル当量の 4 N H C l / ジオキサンを加え、次いで直ちに真空下で濃縮することによって、化合物 2 ( 実施例 1 0 ) から定量的に製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.83-0.98 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 1.36-1.60 (m, 3H), 1.81-1.88 (m, 1H), 2.22-2.35 (m, 1H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.75-2.84 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.61-4.69 (m, 2H), 5.16-5.18 (m, 3H), 5.28-5.37 (m, 1H), 5.63-5.80 (m, 2H), 5.82-5.89 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 8.08-8.11 (m, 2H), 8.34 (d, J = 9.5 Hz, 1H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値: 830.3799; 実測値: 830.3812。LC-MS (保持時間: 1.68, 方法 D (維持時間は 2 から 3 分に変えた)), MS m/z 830 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 1 6 0 】

【 化 6 1 】



#### 化合物 3 の実施例 1 1

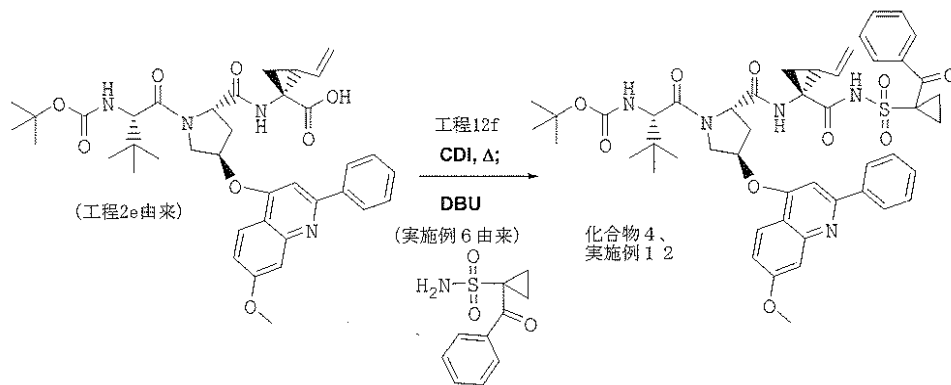
化合物 3 の実施例 1 1、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - シクロヘキサ - 1 - エニル - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 1、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - シクロヘキサ - 1 - エニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル}カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの ( 1 R, 2 S ) P 1 異性体

#### 工程 1 1 f )

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で ( 1 - ( 1 - シクロヘキセニル)シクロプロピルスルホンアミド ( 実施例 5 において製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物から 7 4 % 収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) 0.70-1.10 (m, 3H), 1.00 (s, 9H), 1.17-1.61 (m, 6H), 1.32 (s, 9H), 1.87-2.27 (m, 5H), 2.34-2.52 (m, 1H), 2.54-2.69 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.00-4.04 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 4.48-4.66 (m, 1H), 4.88-5.03 (m, 1H), 5.07-5.20 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.73-5.94 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.93-7.99 (m, 3H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>47</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>Sとして計算) 計算値: 870.4112; 実測値: 870.4119。LC-MS (保持時間: 1.82, 方法 I ), MS m/z 870 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 1 6 1 】

## 【化 6 2】



10

## 化合物 4 の実施例 1 2

化合物 4 の実施例 1 2、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - ベンゾイルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 4、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ベンゾイルシクロプロパンスルホニル - アミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの (1 R, 2 S) P 1 異性体  
工程 1 2 f )

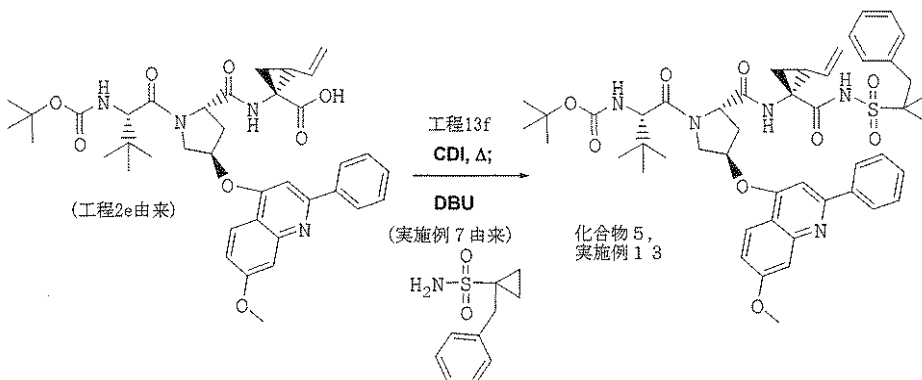
20

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で ( 1 - ベンゾイルシクロプロピルスルホンアミド ( 実施例 6 において製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物から 7 7 % 収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) 0.95 (s, 9H), 1.13-1.35 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.54-1.75 (m, 3H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.38-2.59 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.33-4.41 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.77-4.90 (m, 1H), 4.99-5.11 (m, 1H), 5.22-5.30 (m, 1H), 5.52-5.72 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.20-7.47 (m, 7H), 7.91-7.98 (m, 3H), 7.98-8.04 (m, 2H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>48</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S として計算) 計算値 : 894.3748 ; 実測値 : 894.3756。LC-MS (保持時間 : 1.72, 方法 I ), MS m/z 894 (M<sup>+</sup>+1)。

30

## 【 0 1 6 2 】

## 【化 6 3】



40

## 化合物 5 の実施例 1 3

化合物 5 の実施例 1 3、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 {(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン} - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - ベンジルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 5、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニル - アミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニ

50

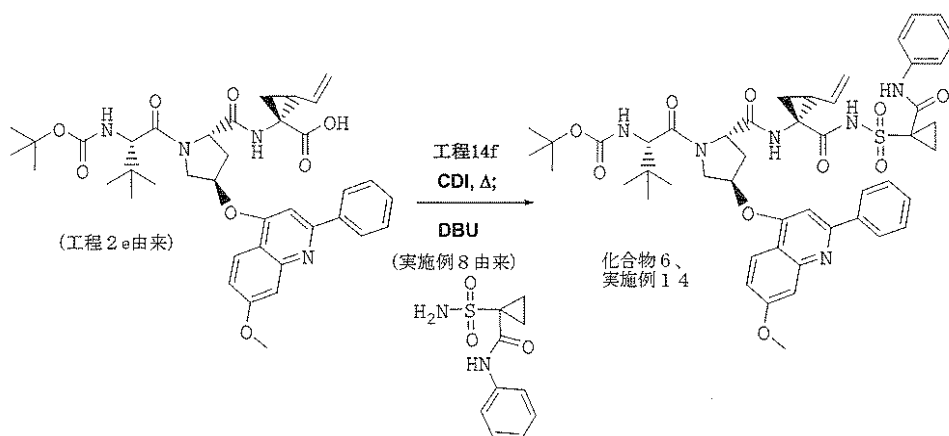
ルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの (1 *R*, 2 *S*) *P* 1 異性体

工程 1 3 f)

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で (1 - ペンジルシクロ - プロピルスルホンアミド (実施例 7 において製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物から 26 % 収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-*d*<sub>4</sub>) 0.80-1.42 (m, 5H), 1.02 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.75-2.08 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.03-4.18 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 12 Hz, H), 4.47-4.67 (m, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 5.11-5.20 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.78-6.04 (m, 1H), 6.99-7.20 (m, 6H), 7.38-7.50 (m, 5H), 7.95-8.05 (m, 3H)。HRMS *m/z* (*M*+*H*)<sup>+</sup> (C<sub>48</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S として計算) 計算値: 880.3955; 実測値: 880.3939。LC-MS (保持時間: 1.78, 方法 I), MS *m/z* 880 (*M*<sup>+</sup>+1)。

【0163】

【化64】



化合物 6 の実施例 1 4

化合物 6 の実施例 1 4、BOC NH - P 3 (L - *t* - Bu Gly) - P 2 [(4 *R*) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - *S* - プロリン] - P 1 (1 *R*, 2 *S* ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパン - 1 - イル); または別の表示である化合物 6、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパン - スルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル)カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの (1 *S*, 2 *R*) *P* 1 異性体

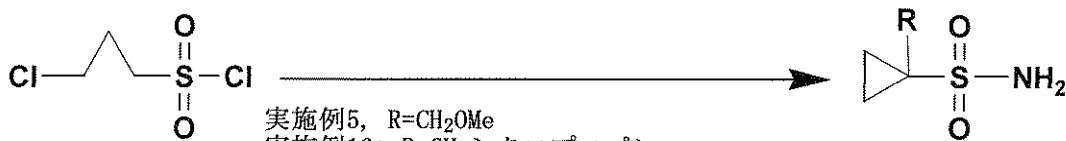
工程 1 4 f)

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で (1 - フェニルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド (実施例 8 において製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物から 78 % 収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-*d*<sub>4</sub>) 0.97 (s, 9H), 1.19-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.81-5.88 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.92-8.06 (m, 3H)。HRMS *m/z* (*M*+*H*)<sup>+</sup> (C<sub>48</sub>H<sub>57</sub>N<sub>6</sub>O<sub>10</sub>S として計算) 計算値: 909.3857; 実測値: 909.3857。LC (保持時間: 1.73, 方法 I)。LRMS *m/z* 909 (*M*<sup>+</sup>+1)。

【0164】

## 【化 6 5】

- IIa)  $\text{NH}_3$  (aq)  
 IIb)  $\text{BOC}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 4-DMAP (触媒)  
 IIc)  $n\text{-BuLi}$  (2 eq.); pH 3 ワークアップ  
 IId)  $n\text{-BuLi}$  (1 eq); 求核体 (1.2 eq.)  
 IIe)  $\text{HCl}$  または  $\text{TFA}$

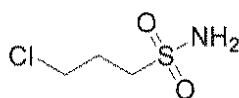


実施例5,  $\text{R}=\text{CH}_2\text{OMe}$   
 実施例16;  $\text{R}=\text{CH}_2$  シクロプロパン  
 実施例17,  $\text{R}=(\text{C}=\text{O})\text{NH}(n\text{-プロピル})$   
 実施例18,  $\text{R}=(\text{C}=\text{O})\text{NH}(4\text{-yl-}3,5\text{-diMe イソキサゾール})$

10

方法 II (工程 a - e): N - アシルスルホンアミドのカップリング工程 15 e - 18 e に必要な 1 - 置換シクロプロパンスルホンアミドの製造 (化合物 7 ~ 10 を製造するために、それぞれ実施例 15 ~ 18 を使用する)

## 【化 6 6】



20

## 工程 II a : 3 - クロロプロピルスルホンアミド

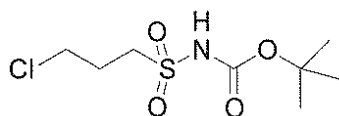
## 工程 II a)

3 - クロロプロパンスルホニルクロリド (55 g、310.7 mmol) の溶液を THF (200 mL) 中に溶解し、そしてこのものを 0℃ まで冷却した  $\text{NH}_4\text{OH}$  (200 mL) の溶液に 30 分間かけて滴下した。該反応混合物を  $rt$  まで昇温させ、1 時間攪拌し、そして該水相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 × 500 mL) を用いて複数回分配した。該  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  相を合わせて、1 N  $\text{HCl}$  (150 mL)、水 (150 mL) を用いて洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして真空中で濃縮した。該粗固体を再結晶 (最少量の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサンから) を行なって、白色固体の 3 - クロロプロピルスルホンアミド (45.3 g、93%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.34 (m, 2 H), 3.32 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3.70 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 27.10, 42.63, 52.57.

30

## 【0165】

## 【化 6 7】



## 工程 II b : 3 - クロロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート

## 工程 II b)

0℃ まで冷却した 3 - クロロプロピルスルホンアミド (30.2 g、191.5 mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (30.2 mL、217.0 mmol) および 4-DAMP (2.40 g、19.6 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 mL) 溶液に、 $\text{BOC}_2\text{O}$  (47.2 g、216.9 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) 溶液を 30 分間かけてゆっくりと滴下した。該反応混合物を  $rt$  まで昇温させ、更に 3 時間攪拌し、そしてこのものを 1 N  $\text{HCl}$  (300 mL)、水 (300 mL)、ブライン (300 mL) を用いて分配し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして真空中で濃縮して粗生成物を得た。本物質を、5%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサン (70 mL) を用いてトリチュレートして、オフホワイト色固体の 3 - クロロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (47.2 g、96%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.51 (s, 9 H), 2.33 (m, 2 H), 3.60 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2 H), 3

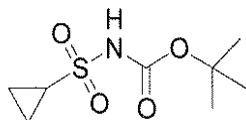
40

50

.68 (t, J = 6.21 Hz, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 26.50, 27.95, 42.37, 50.40, 84.76, 149.53.

【 0 1 6 6 】

【 化 6 8 】



工程 I I C : シクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメートの製造  
工程 I I c )

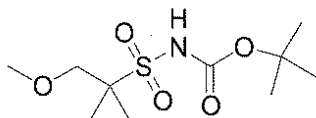
10

n - B u L i ( 7 4 . 7 m L 、 1 1 9 . 5 m m o l 、 1 . 6 M ヘキサン溶液)を乾燥 T H F ( 1 0 5 m L ) 中に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下、 - 7 8 まで冷却した。この溶液に、3 - クロロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 1 4 g 、 5 4 . 3 m m o l ) の乾燥 T H F ( 1 0 5 m L ) 溶液を 2 0 ~ 3 0 分間かけてゆっくりと滴下した。該ドライアイス浴を除き、そして該反応混合物を r t まで 2 時間かけて昇温させた。該反応混合物を氷酢酸 ( 3 . 4 m L ) を用いてクエンチし、真空下で濃縮し、そして  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 1 0 0 m L ) および水 ( 1 0 0 m L ) の間で分配した。該有機層をブライン ( 1 0 0 m L ) を用いて洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして真空下で濃縮して、ろう状のオフホワイト色固体のシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 1 2 . 0 8 g 、 1 0 0 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.10 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 2.88 (m, 1 H), 7.43 (s, 1 H)。  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.21, 28.00, 31.13, 84.07, 149.82.

20

【 0 1 6 7 】

【 化 6 9 】



30

工程 1 5 I I d : 1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメートの製造

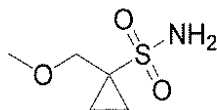
工程 1 5 I I d )

- 7 8 まで冷却した T H F ( 3 0 0 m L ) 中に溶解したシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g 、 4 . 5 m m o l ) 溶液に、n - B u L i ( 6 . 4 m L 、 1 0 . 2 m m o l 、 1 . 6 M ヘキサン溶液)を加え、そして該反応混合物を 1 時間撹拌した。この溶液に、クロロメチルメチルエーテルのニート溶液 ( 0 . 4 0 m L 、 5 . 2 4 m m o l ) を加え、そして該混合物を室温まで終夜ゆっくりと昇温させた。該溶液の pH を、1 N 塩酸を用いて 3 にまで調節し、次いで E t O A c ( 4 x 5 0 m L 部 ) を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮して、ろう状固体の実施例 1 8、1 - メトキシ - メチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 2 0 g 、 1 0 0 % ) を得て、このものは更に精製することなく次の反応に直接に適用した。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.03 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.66 (m, 2H), 3.38 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 7.54 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 11.37, 28.29, 40.38, 58.94, 73.43, 83.61, 149.57.

40

【 0 1 6 8 】

## 【化 7 0】



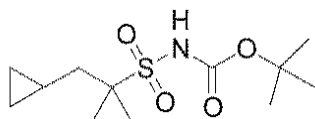
工程 1 5 I I e : 実施例 1 5、1 - メトキシ - メチルシクロプロピル - スルホンアミドの製造

工程 1 5 I I e)

1 - メトキシ - メチルシクロプロピルスルホンニルアミン *tert* - ブチルカルバメート (1.14 g、4.30 mmol) の溶液を 50% TFA / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) 溶液中に溶解し、そしてこのものを *rt* で 16 時間撹拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該残渣を SiO<sub>2</sub> (80 g) を用いてクロマトグラフィー精製 (0% ~ 60% の EtOAc / ヘキサンを用いて溶出) を行なって、白色固体の実施例 1 5、1 - メトキシ - メチルシクロプロピルスルホンアミド (0.55 g、2 工程で総収率 77%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 4.85 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.17, 40.87, 59.23, 74.80; LRMS *m/z* 183 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>)。 10

## 【0 1 6 9】

## 【化 7 1】



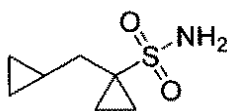
工程 1 6 I I d : 1 - シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホンニルアミン - *tert* - ブチルカルバメートの製造

工程 1 6 I I d)

本化合物、1 - シクロプロピル - メチルシクロプロピルスルホンニルアミン *tert* - ブチルカルバメートを、1 - メトキシメチルシクロ - プロピルスルホンニルアミン *tert* - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造について記載する方法に従って (1.10 当量のシクロプロピルメチルプロミドを求電子体として使用することを除く)、92% 収率で得た。該化合物を、更に精製すること次の反応に直接に適用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.10 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H), 0.67 (m, 1 H), 1.10 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 1.87 (d, J = 7.0 Hz, 2 H)。 30

## 【0 1 7 0】

## 【化 7 2】



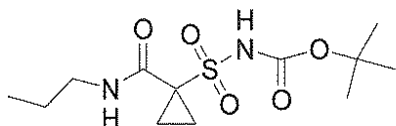
工程 1 6 I I e : 実施例 1 6、1 - シクロプロピルメチル - シクロプロピルスルホンアミドの製造

工程 1 6 I I d)

本化合物の実施例 1 6、1 - シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホンアミドは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミド (工程 1 5 I I e) の製造について記載する方法に従って、1 - シクロプロピルメチルシクロ - プロピルスルホンニルアミン *tert* - ブチルカルバメート (工程 1 6 I I d 由来) から 65% 収率で得た。該化合物は、SiO<sub>2</sub> を用いるカラムクロマトグラフィー (溶出液として、0% ~ 60% の EtOAc / ヘキサンを用いる) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.15 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.34 (m, 3 H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS *m/z* 193 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>)。 40



## 【化 7 3】



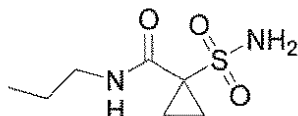
工程 1 7 I I d : 1 - プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド tert - ブチルカルバメートの製造

工程 1 7 I I d)

本化合物である 1 - プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド tert - ブチルカルバメートを、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造について記載する方法に従って (1 . 1 0 当量の n - プロピルイソシアネートを求電子体として使用することを除く)、粗物を 1 0 0 % 収率で得た。該化合物は、精製することなく次の反応に直接に適用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.10 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H), 0.67 (m, 1 H), 1.10 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 1.87 (d, J = 7.0 Hz, 2 H)。

【 0 1 7 1 】

## 【化 7 4】



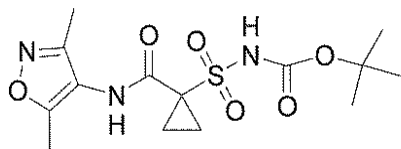
工程 1 7 I I e : 実施例 1 7、1 - プロピルカルバモイルシクロプロパン - スルホンアミドの製造

工程 1 7 I I e)

本化合物である実施例 1 7、1 - プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミドを、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミド (工程 1 5 I I e) の製造について記載する方法に従って (該物質についてクロマトグラフィー精製を使用せず、再結晶 (最少量の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンから) を行なうことを除く)、至適な 5 0 % 収量で得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.15 (m, 2 H), 0.51 (m, 2 H), 1.01 (m, 2 H), 1.34 (m, 3 H), 1.86 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>)。

【 0 1 7 2 】

## 【化 7 5】



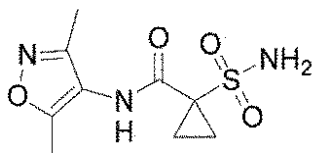
工程 8 I I d : 1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)カルバモイル - シクロプロパンスルホンアミド tert - ブチルカルバメートの製造

工程 8 I I d)

本化合物である 1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミド tert - ブチルカルバメートを、1 - メトキシシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造について記載する方法に従って (1 . 2 0 当量の 3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イソシアネートを求電子体として使用することを除く)、粗物を 1 0 0 % 収率で得た。該化合物を、更に精製することなく次の反応に直接に適用した。

【 0 1 7 3 】

## 【化 7 6】



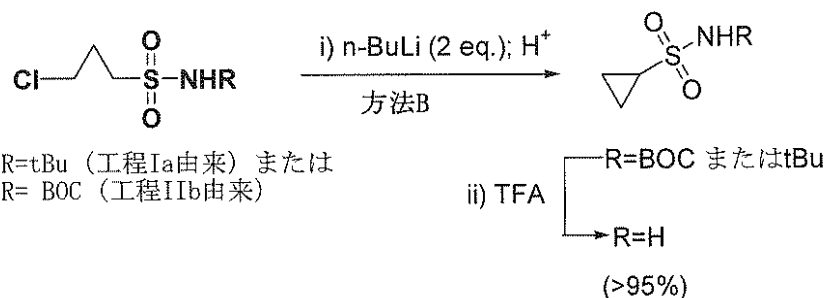
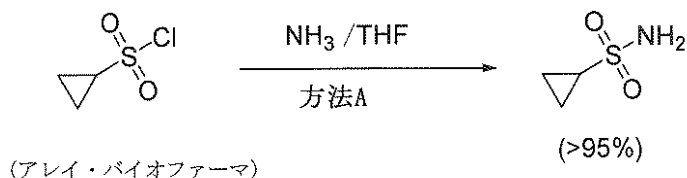
工程 1 8 I I e : 実施例 1 8、1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

## 工程 1 8 I I e)

本化合物の実施例 1 8、1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドを、4 N HCl / ジオキサン (30 mL、120 mmol) を用い、終夜攪拌し、濃縮し、そしてバイオテージ 40 M カラムを用いるクロマトグラフィー精製 (0% ~ 5% の MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて溶出) を行なって、1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミド tert - ブチルカルバメート (1.62 g、4.52 mmol) から 50% 収率 (580 mg) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 1.57 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H), 4.84 (s, 3 H); <sup>13</sup>C NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 9.65, 10.94, 15.01, 46.11, 114.82, 159.45, 165.55, 168.15; LRMS m/z 260 (M<sup>+</sup>+H)。

## 【0174】

## 【化 7 7】



無置換のシクロプロピルスルホンアミドの製造についての一般的な方法 (方法 A または方法 B)

## 方法 A :

0℃まで冷却した THF (100 mL) 溶液に、飽和に達するまでアンモニアガスをバブルした。この溶液に、シクロプロピルスルホニルクロリド (アレイ・バイオフーマ (Array Biopharma) 製) (5 g、28.45 mmol) の THF (50 mL) 溶液を加え、該溶液を rt まで終夜昇温させ、そして更に 1 日攪拌した。該混合物を溶媒の 1 ~ 2 mL が残るまで濃縮し、SiO<sub>2</sub> のプラグ (30 g) 上に適用して (30% ~ 60% の EtOAc / ヘキサンを用いて溶出)、白色固体のシクロプロピルスルホンアミド (3.45 g、100%) を得た。

## 【0175】

## 方法 B、工程 i (R = tBu)

n - BuLi (86.7 mL、138.8 mmol、1.6 M ヘキサン溶液) 溶液を乾

乾燥THF (120 mL)中に溶解し、そしてこのものをアルゴン雰囲気下、-78℃まで冷却した。この溶液に、工程I a由来のN-tert-ブチル-(3-クロロ)プロピルスルホンアミド(14.5 g、67.8 mmol)の乾燥THF (160 mL)溶液を60分間かけてゆっくりと滴下した。該ドライアイス浴を除去し、そして該反応混合物をrtまで2時間かけて昇温させた。該反応混合物を氷酢酸(3.4 mL)を用いてクエンチし、真空下で濃縮し、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL)および水(100 mL)の間で分配した。該有機層を1N NaOH水溶液(150 mL)、ブライン(100 mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして真空下で濃縮して、ろう状のオフホワイト色固体のN-tert-ブチルシクロプロピルスルホンアミド(12 g、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.98 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 2.45 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.5, 30.6, 33.5, 54.2。MS (ESI) 176 (M<sup>+</sup>-H)。

10

## 【0176】

方法B、工程ii (R = tBuからHである)

工程31dにおいて使用するのと同じTFA脱保護方法(N-tert-ブチルシクロプロピルスルホンアミドを、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの代わりに使用することを除く)に従って、収率>95%のシクロプロピルスルホンアミドを容易に得た。

## 【0177】

工程I Ic (R = BOCである)と同じ方法B、工程i

3-クロロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートのシクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートの製造は、工程I Ic中に既に記載する(100%)。

20

## 【0178】

方法B、工程ii (R = BOCからR = Hである)

シクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートの製造

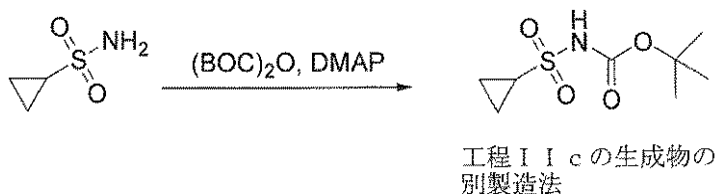
工程31dにおいて使用するのと同じTFA脱保護方法(シクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートを、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの代わりに使用することを除く)に従って、収率>95%のシクロプロピルスルホンアミドを容易に得た。

シクロプロピルスルホンアミドについてのデータ：<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.94-1.07 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.88 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 6.70 (bs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 5.92, 33.01; <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 4.85, 31.80。元素分析(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>Sとして計算)計算値：C, 29.74; H, 5.82; N, 11.56; 実測値：C, 29.99; H, 5.89, N, 11.50。

30

## 【0179】

## 【化78】



40

工程I Icの生成物、シクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートの別製造法

## 工程ii)

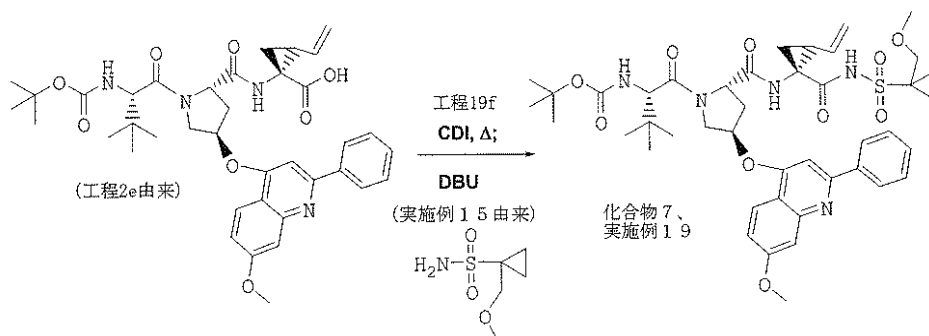
シクロプロピルスルホンアミド(6.0 g、50.0 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL)溶液に、BOC<sub>2</sub>O (13.0 g、59.0 mmol)、Et<sub>3</sub>N (7.5 mL、74 mmol)および4-DMAP (0.30 g、2.5 mmol)を加えた。該反応混合物をrtで終夜撹拌し、EtOAc (300 mL)を用いて希釈し、1N HCl (3 × 1

50

0.0 mL)を用いて分配し、 $\text{MgSO}_4$ を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮して、白色固体のシクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメート(9.3 g、85%) (このものは、工程IIcにおけるその製造と同一のデータを有する)を得た。

【0180】

【化79】



10

#### 化合物7の実施例19

化合物7の実施例19、 $\text{BOC NH-P3(L-t-BuGly)-P2}[(4R)-(2\text{-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ})\text{-S-プロリン}]\text{-P1}(1R, 2S\text{ ビニルアッカ})\text{-CONHSO}_2(1\text{-メトキシメチル-シクロプロパン-1-イル})$ ; または、別の表示である化合物7、 $\{1-[2-[1-(1\text{-メトキシメチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル})\text{-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル}]\text{-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル}]\text{-2,2-ジメチルプロピル}\}\text{-カルバミン酸tert-ブチルエステルの}(1R, 2S)\text{P1異性体}$  (工程19f)

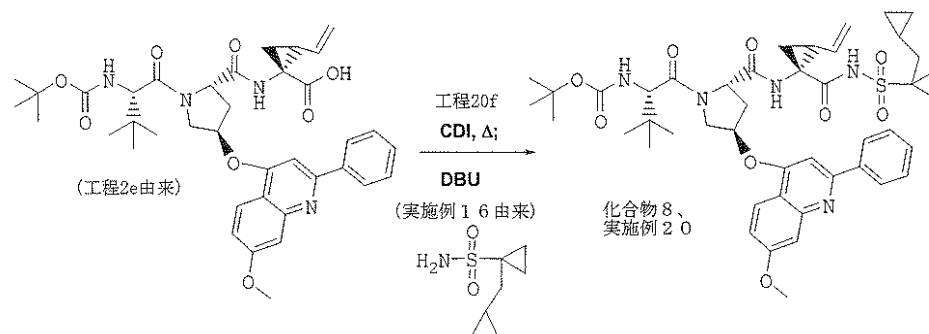
20

本化合物は、実施例9の方法に似た様式で(1-メトキシメチルシクロプロパンスルホンアミド(実施例15に製造)を1-メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物から63.4%収率で製造した。 $^1\text{H NMR}$  (メタノール- $d_4$ ) 0.94-1.11 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.38-1.66 (m, 3H), 1.78-1.87 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.17-2.36 (m, 2H), 2.63-2.71 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.08 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 2H), 5.09 (d,  $J=11$  Hz, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.71-5.86 (m, 1H), 7.07 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 8.04-8.12 (m, 3H)。HRMS  $m/z$  (M-H) ( $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ として計算) 計算値: 832.3591; 実測値: 832.3592。LC-MS (保持時間: 1.61, 方法A), MS  $m/z$  833 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

30

【0181】

【化80】



40

#### 化合物8、実施例20

化合物8の実施例20、 $\text{BOC NH-P3(L-t-BuGly)-P2}[(4R)-(2\text{-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ})\text{-S-プロリン}]\text{-P1}(1R, 2S\text{ ビニルアッカ})\text{-CONHSO}_2(1\text{-メトキシメチル-シクロプロパン-1-イル})$

50

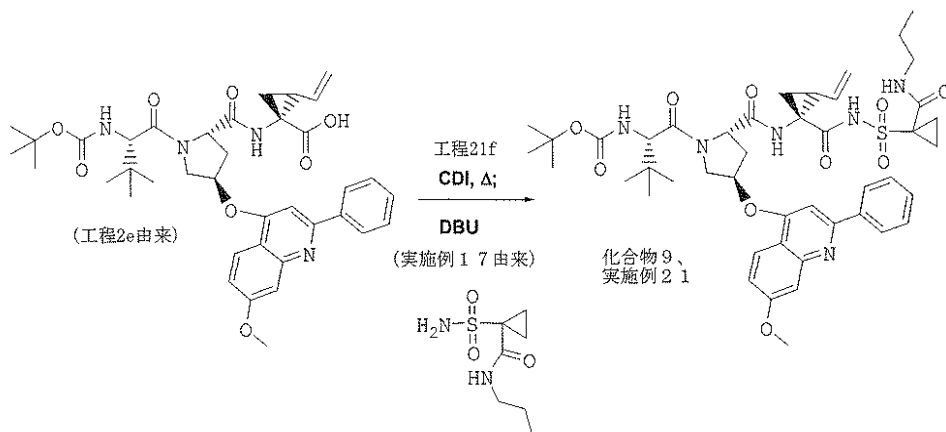
ルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパン - 1 - イル) ;  
 または、別の表示である化合物 8、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - シクロプロピルメチル - シクロ  
 プロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 -  
 ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニ  
 ル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの ( 1 R, 2 S )  
 P 1 異性体

#### 工程 2 0 f )

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で ( 1 - シクロプロピルメチルシクロプロパン  
 スルホンアミド ( 実施例 1 6 に製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わ  
 りに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物から 7 1 % 収率  
 で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.00-0.14 (m, 2H), 0.38-0.53 (m, 2H), 0.61  
 -0.74 (m, 1H), 0.83-1.65 (m, 5H), 1.04 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.72-1.96 (m, 3 H  
 ), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (d, J = 10 Hz, 1H),  
 4.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.46-4.59 (m, 2H), 5.09 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.23-5.33 (m  
 , 1H), 5.57 (m, 1H), 5.65-5.77 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H),  
 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 8.04-8.09 (m, 3H)。HRMS m/z (M-H) (  
 C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S として計算) 計算値: 844.3955; 実測値: 844.3804。LC-MS (保持  
 時間: 1.76, 方法 I), MS m/z 844 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 1 8 2 】

【 化 8 1 】



#### 化合物 9 の実施例 2 1

化合物 9 の実施例 2 1、BOCNH - P 3 (L - t - Bu Gl y) - P 2 [( 4 R) - ( 2 -  
 フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ビ  
 ニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> ( 1 - プロピルカルバモイル - シクロプロパン - 1 - イル)  
 ; または、別の表示である化合物 9、( 1 - { 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン  
 - 4 - イルオキシ) - 2 - [ 1 - ( 1 - プロピルカルバモイル - シクロプロパンスルホニル  
 アミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニ  
 ル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルの ( 1 R, 2 S )  
 P 1 異性体

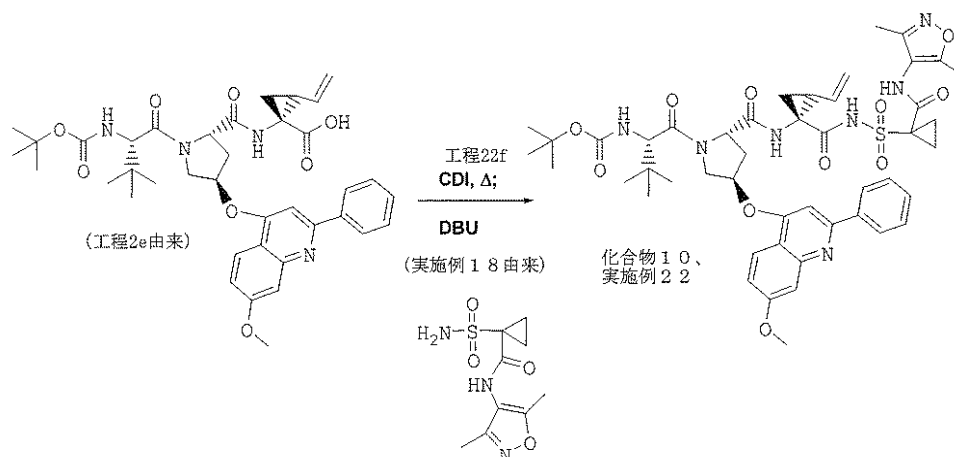
#### 工程 2 1 f )

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で ( 1 - プロピルカルバモイルシクロプロパン  
 スルホンアミド ( 実施例 1 7 に製造) を 1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わ  
 りに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物から 5 9 % 収率  
 で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.89-0.96 (m, 3H), 1.05 (s, 9H), 1.21 (s,  
 9H), 1.29-1.85 (m, 8H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H)  
 , 3.14-3.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 2H), 5.10-5.  
 15 (m, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 5.58-5.71 (m, 1H), 5.83 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 9  
 , 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H), 8.07-8

.10 (m, 2H), 8.34 (d, J = 9 Hz, 1H)。HRMS m/z (M-H) (C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>S として計算) 計算値: 873.3857; 実測値: 873.3895。LC-MS (保持時間: 1.69, 方法 I), MS m/z 875 (M<sup>+</sup>+1)。

【0183】

【化82】



10

#### 化合物10の実施例22

化合物10の実施例22、BOC NH - P3(L - t - Bu Gly) - P2[(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub>(1 - プロピルカルバモイル - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物10、{1 - [2 - [1 - {1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルカルバモイル)シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル} - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル} - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル}カルバミン酸tert - ブチルエステルの(1R, 2S)P1異性体

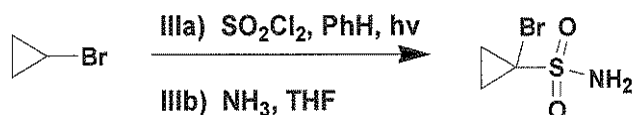
#### 工程22f)

本化合物は、実施例9の方法に似た様式で1 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルカルバモイル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例18に製造)を1 - メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物から53%収率で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 0.98 (s, 9H), 1.01 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.04-2.09 (m, 1H), 2.14, 2.16 (2s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 14, 8 Hz, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.20-4.24 (m, 1H), 4.46 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.51-4.54 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.84-5.99 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 8.05-8.09 (m, 3H)。HRMS m/z (M-H) (C<sub>47</sub>H<sub>56</sub>N<sub>7</sub>O<sub>11</sub>S として計算) 計算値: 926.3786; 実測値: 926.3777。LC (保持時間: 1.35, 方法 I)。

【0184】

方法III (工程III a - III b)。実施例23、1 - プロモシクロプロパンスルホンアミドの生成

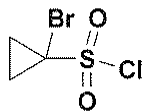
【化83】



工程III a: 1 - プロモシクロプロパンスルホニルクロリドの生成

50

## 【化 8 4】



## 工程 I I I a)

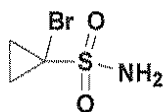
臭化シクロプロピル (10 mL、125 mmol) をベンゼン (11.2 mL) 中に溶解した。本溶液に、ピリジン (2 滴) を加えた。該得られた混合物を攪拌し、そしてフラスコから 2 インチ離れて 250 W ランプを用いて照射し、その間、塩化スルフリル (5.0 mL、62.4 mmol) を 14 分間かけて滴下した。照射しながら更に 15 分間攪拌後に、該反応液を真空下で濃縮した。1 時間放置後に、結晶が生成し、このものをろ過して除き、そして捨てた。次いで、該残留油状物を高真空下で (60、0.05 mm) 蒸留して、黄色油状物の標題生成物 (1.18 g、4.3%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.73 (2H, t), 2.15 (2H, t); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 49.1, 20.3。

10

## 【0185】

## 工程 I I I b : 実施例 23、1-ブロモシクロプロパンスルホンアミドの生成

## 【化 8 5】



20

## 工程 I I I b)

1-ブロモシクロプロパンスルホニルクロリド (0.9 g、4.10 mmol) を NH<sub>3</sub> で飽和とした THF (15 mL) 中に溶解した。該溶液を終夜攪拌し、次いで該 NH<sub>4</sub>Cl をろ過して除いた。該ろ液を濃縮して、黄褐色固体の実施例 23、1-ブロモシクロプロパンスルホンアミド (980 mg、91%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (アセトン-d<sub>6</sub>) 1.70 (2H, t), 1.41 (2H, t)。MS m/z 201 (M+H)。

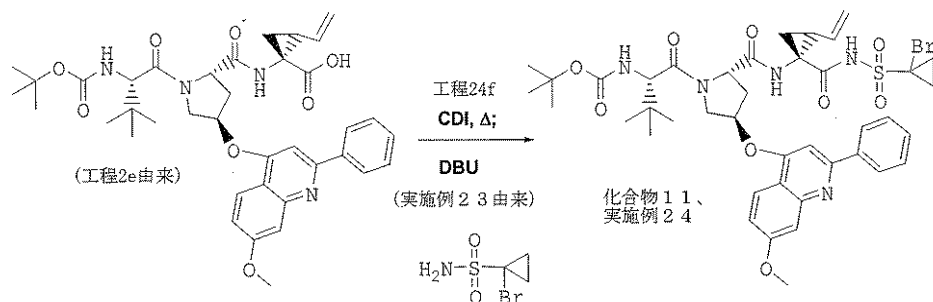
## 【0186】

## 化合物 11 の実施例 24

化合物 11 の実施例 24、BocNH-P3(t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>(1-ブロモ-シクロプロパン-1-イル); または、別の表示である化合物 11、{1-[2-[1-(1-ブロモシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニルキノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの (1R,2S) P1 異性体

30

## 【化 8 6】



40

## 工程 24 f)

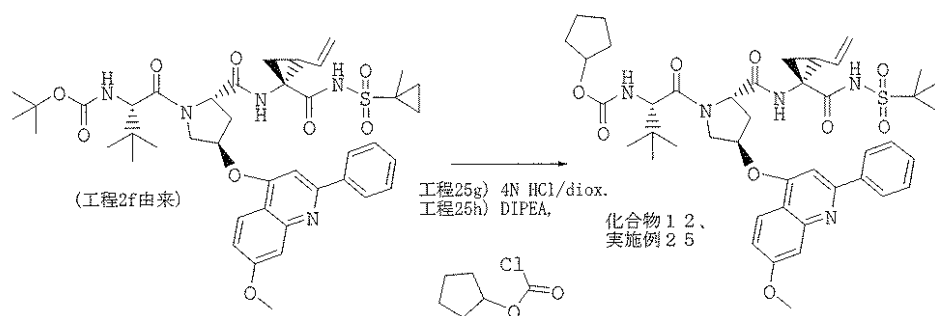
実施例 2 (工程 2 e) の生成物である BocNH-P3(t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S ビニルアッカ)-OH (18 mg、0.026 mmol) を THF (500 μL) 中に

50

溶解した。この溶液に、DBU (8  $\mu$ L、0.052 mmol)およびCDI (6 mg、0.034 mmol)を加えた。該得られた混合物を40分間還流し、そして室温まで冷却した。次いで、方法III (工程a-b)を用いて実施例23で製造した1-プロモシクロプロパンスルホンアミド (13 mg、0.066 mmol)を加え、そして該溶液を24時間還流した。冷却後に、該溶液を酢酸エチルを用いて希釈し、1N HClおよびブラインを用いて洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いて乾燥した。該揮発物を真空下で除去した。該生成物をバイオテージ40Mシリカカラム (95:5の酢酸エチル:メタノールを用いて溶出する)によって精製して、白色固体の化合物11の実施例24 (19 mg、83%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) 8.03-8.09 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.99 (m, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 4.50-4.58 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.73-1.81 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.91 (m, 2H)。MS m/z 868.47 (M+H)。

【0187】

【化87】

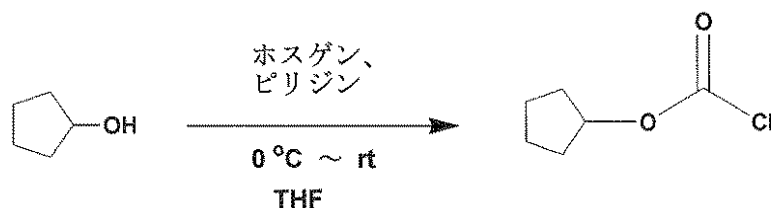


#### 化合物12の実施例25

化合物12の実施例25、(シクロペンチル-O(C=O)NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>(1-メチル-1-シクロプロパン); または、別の表示である化合物12、1-{4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-2-[1-(1-メチルシクロプロパンスルホニル-アミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)カルバミン酸シクロペンチルエステルの(1R,2S)P1異性体

クロロギ酸シクロペンチルの製造

【化88】



本方法は、商業的に入手不可能なクロロホルメートの製造について使用した。0℃まで冷却した商業的に入手可能な(アルドリッチ社製)試薬のシクロペンタノールおよびピリジン (5.8 mL、72 mmol)のTHF (150 mL)溶液に、1.93 M ホスゲンのトルエン溶液 (4.8 mL、9.26 mmol)をアルゴン下で10分間かけて加えた。該得られた溶液をrtまで2時間かけて昇温させ、得られた固体をろ過し、そして該母液を、理論的な質量が得られるまで、室温で真空下、注意深く濃縮した。得られた残渣をT



H F ( 1 0 0 m L ) 中に溶解して、クロロギ酸シクロペンチルの 0 . 6 8 M ストック溶液を調製し、このものは使用するまで冷蔵庫中で保存することができる。同様な様式で、他の商業的に入手可能なアルコールを、対応するクロロホルメートの 0 . 6 8 M ストック溶液に変換することができる。

# 【 0 1 8 8 】

## 工程 2 5 g )

工程 2 f の生成物、( 1 - { 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ 1 - ( 1 - メチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの ( 1 R , 2 S ) P 1 ジアステレオマー ( 1 7 2 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l ) 溶液を、4 N H C l のジオキサン溶液 ( 8 m L 、 3 2 m m o l ) を用いて 2 時間処理し、次いで真空下で濃縮してビス H C l 生成物 ( 1 6 8 m g ) を得た。LC-MS ( 保持時間: 1.23, 方法 A ( 維持時間は 2 分から 3 分に変えた ) ), MS m/z 704 ( M<sup>+</sup>+1 )。

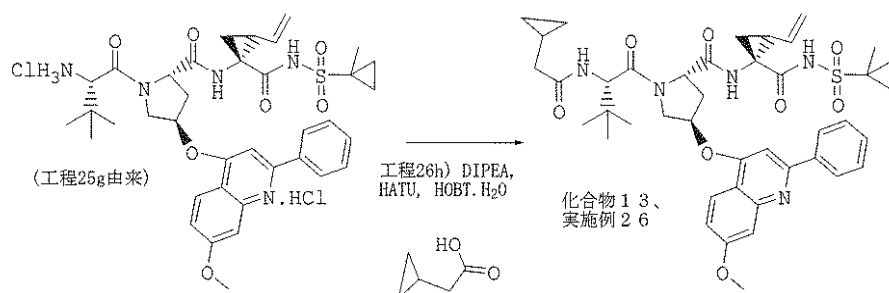
# 【 0 1 8 9 】

## 工程 2 5 h )

C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 m L ) 中の工程 2 5 g のビス H C l 塩生成物 ( 8 0 m g 、 0 . 1 0 3 m m o l ) および D I P E A ( 6 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) のスラリーに、クロロギ酸シクロペンチルの 0 . 6 8 M 溶液 ( 0 . 3 4 m L 、 0 . 2 4 m m o l ) を加え、そして該混合物を終夜撹拌した。M e O H を加え、そして該混合物を濃縮した。次いで、該粗物を該反応条件に再度適用し、そして M e O H を加えてクエンチした。該混合物を真空下で濃縮し、そして該残渣を 2 個の 1 0 0 0 μ P T L C プレート ( アナルテック製 ) ( 0 % ~ 3 % の M e O H / C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> を用いて連続して溶出 ) を用いるクロマトグラフィー精製を行なって、目的の P 4 カルバメートである、化合物 1 2 の実施例 2 5、( 1 - { 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ 1 - ( 1 - メチルシクロプロパンスルホニル - アミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) カルバミン酸シクロペンチルエステルの ( 1 R , 2 S ) P 1 異性体 ( 4 0 m g 、 4 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール-d<sub>4</sub> ) 0.63-0.80 ( m, 2H ), 0.87-0.95 ( m, 2H ), 1.02 ( s, 9H ), 1.10-1.85 ( m, 13H ), 2.06-2.17 ( m, 1H ), 2.41-2.57 ( m, 1H ), 2.68-2.77 ( m, 1H ), 3.92, 3.93 ( 2 個の s, 3H ), 3.99-4.12 ( m, 1H ), 4.28 ( s, 1H ), 4.45-4.50 ( m, 1H ), 4.56-4.61 ( m, 1H ), 4.67-4.74 ( m, 1H ), 4.94-5.06 ( m, 1H ), 5.20 ( d, J = 17 Hz, 1H ), 5.53 ( m, 1H ), 5.82-6.05 ( m, 1H ), 7.06 ( dd, J = 9, 2 Hz, 1H ), 7.23 ( m, 1H ), 7.37-7.38 ( m, 1H ), 7.46-7.54 ( m, 3H ), 8.04-8.08 ( m, 3H )。

# 【 0 1 9 0 】

## 【 化 8 9 】



## 化合物 1 3 の実施例 2 6

P 4 ( シクロプロピル C H<sub>2</sub> ( C = O ) N H ) - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ ) - C O N H S O<sub>2</sub> ( 1 - メチル - 1 - シクロプロパン ) ; または、別の表示である化合物 1 3、1 - [ 2 - ( 2 - シクロプロピル - アセチルアミノ ) - 3 , 3 - ジメチルブチリル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリ

ジン - 2 - カルボン酸[ 1 - ( 1 - メチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル]アミドの( 1 R , 2 S ) P 1 異性体の製造

#### 工程 2 6 h)

工程 2 5 g のビス H C l 塩生成物 ( 8 0 m g 、 0 . 1 0 3 m m o l ) 、 H O B T ・ H <sub>2</sub> O ( 1 9 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) 、 酢酸シクロプロピル ( アルドリッチ社製 ) ( 1 2 . 4 m g 、 0 . 1 2 4 m m o l ) および D I P E A ( 6 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 m L ) のスラリーに、 H A T U ( 4 7 m g 、 0 . 1 2 4 m m o l ) を加え、そして該混合物を終夜撹拌した。該混合物を真空下で濃縮し、そして該残渣を 2 個の 1 0 0 0 μ P T L C プレート ( アナルテック製 ( 各 2 0 × 4 0 c m ) ) ( 0 % ~ 3 % の M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> を用いて連続して溶出する) を用いるクロマトグラフィー精製を行なって、目的  
10  
の P 4 カルバメート、化合物 1 3 の実施例 2 6 、 1 - [ 2 - ( 2 - シクロプロピルアセチルアミノ) - 3 , 3 - ジメチルブチリル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸[ 1 - ( 1 - メチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル]アミドの( 1 R , 2 S ) P 1 異性体 ( 5  
1 m g 、 6 3 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール-d<sub>4</sub> ) 0.09-0.13 ( m , 2H ) , 0.39-0.46 ( m , 2H ) , 0.74-0.98 ( m , 5H ) , 1.06 ( s , 9H ) , 1.34-1.39 ( m , 1H ) , 1.84 ( dd , J = 7.9 , 5.2 Hz , 1H ) , 1.98-2.03 ( m , 1H ) , 2.13-2.20 ( m , 1H ) , 2.36-2.48 ( m , 1H ) , 2.66-2.75 ( m , 1H ) , 3.94 ( s , 3H ) , 4.08-4.16 ( m , 1H ) , 4.42-4.46 ( m , 1H ) , 4.54-4.59 ( m , 2H ) , 4.63-4.66 ( m , 1H ) , 5.03-5.08 ( m , 1H ) , 5.23-5.27 ( m , 1H ) , 5.56 ( m , 1H ) , 5.76-5.84 ( m , 1H ) , 7.08-7.10 ( m , 1H ) , 7.23-7.25 ( m , 1H ) , 7.30 ( d , J = 2 Hz , 1H ) , 7.47-7.55  
20 ( m , 3H ) , 8.01-8.06 ( m , 3H ) 。

#### 【 0 1 9 1 】

##### 項目 B

以下のカラムおよび条件を用いて、項目 B において引用する実施例に使用した。

カラム : ( 方法 A ) YMC ODS S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 B ) YMC ODS-A S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 C ) YMC S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 D ) YMC Xterra ODS S7 3.0 × 50mm

( 方法 E ) YMC Xterra ODS S7 3.0 × 50mm

( 方法 F ) YMC ODS-A S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 H ) Xterra S7 3.0 × 50mm

( 方法 I ) Xterra S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 G ) YMC C18 S5 4.6 × 50mm

( 方法 J ) Xterra ODS S7 3.0 × 50mm

( 方法 K ) YMC ODS-A S7 C18 3.0 × 50mm

( 方法 L ) Xterra ODS S7 3.0 × 50mm

( 方法 M ) Xterra ODS S5 3.0 × 50mm

( 方法 N ) Xterra C-18 S5 4.6 × 50mm

#### 【 0 1 9 2 】

勾配 : 100 % 溶媒 A / 0 % 溶媒 B ~ 0 % 溶媒 A / 100 % 溶媒 B

勾配時間 : 2 分 ( A 、 B 、 D 、 F 、 G 、 H 、 I 、 L ) ; 8 分 ( C 、 E ) ; 4 分 ( J ) ; 3 分 ( K )

維持時間 : 1 分間 ( A 、 B 、 D 、 F 、 G 、 H 、 I 、 J 、 K 、 L 、 N ) ; 2 分 ( C 、 E )

流速 : 5 m L / 分 ( A 、 B 、 C 、 D 、 E 、 F 、 G )

流速 : 4 m L / 分 ( J 、 K 、 N )

検出器の波長 : 2 2 0 n m

溶媒 A : 10 % M e O H / 90 % H <sub>2</sub> O / 0.1 % T F A

溶媒 B : 10 % H <sub>2</sub> O / 90 % M e O H / 0.1 % T F A 。

#### 【 0 1 9 3 】

化合物 2 7 の実施例 2 7

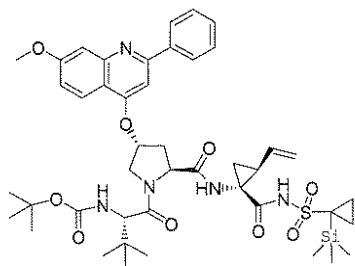
10

20

30

40

## 【化 9 0】



化合物27

10

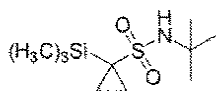
化合物 27 の実施例 27、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ピニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - トリメチルシラニルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 27、実施例 27、{1 - {2 - {2 - エチル - 1 - (1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル} - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

## 【 0 1 9 4 】

20

工程 27 a : N - t e r t - ブチル - (1 - トリメチルシラニル)シクロプロピルスルホンアミド

## 【化 9 1】



化合物27a

工程 27 a)

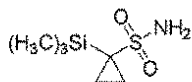
本化合物は、N - t e r t - ブチル - (1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I b - 3 I c (実施例 2)の方法に従って、且つ 2 . 0 当量のトリメチルシリルクロリドを求電子体として 4 s e d で用いて、N - t e r t - ブチル - (3 - クロロ)プロピルスルホンアミドから 8 4 % 収率で得た。該化合物は粗物のままで使用した。

30

## 【 0 1 9 5 】

工程 27 b : (1 - トリメチルシラニル)シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化 9 2】



化合物27b

40

工程 27 b)

本化合物は、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I d (実施例 2)の方法に従って、N - t e r t - ブチル - (1 - トリメチルシラニル)シクロプロピルスルホンアミドから 7 3 % 収率で得た。該化合物は、E t O A c / ヘキサンから再結晶した。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-D) ppm 0.17 (s, 9 H), 0.91 (m, 2 H), 1.33 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H)。

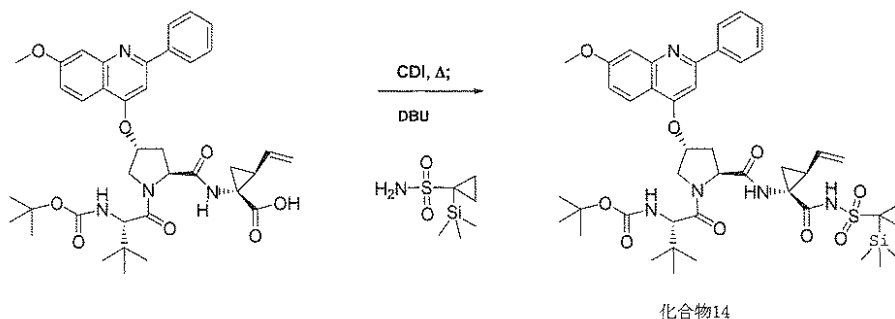
## 【 0 1 9 6 】

工程 27 c : 化合物 27 の実施例 27、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2

50

[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>(1-トリメチルシラニル-シクロプロパン-1-イル);または、別の表示である化合物27の実施例27、{1-[2-[2-エチル-1-(1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

【化93】



10

工程27c)

工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.080g、0.116mmol)のTHF(2mL)溶液に、CDI(0.0264g、0.16mmol)を加え、そして該得られた溶液を72で1時間加熱し、そしてrtまで冷却した。1-トリメチルシラニルシクロプロピルスルホンアミド(0.027g、0.14mmol)およびニートのDBU(0.024mL、0.16mmol)を加えた。該反応混合物を16時間攪拌し、EtOAc(150mL)を用いて希釈し、そしてpH4.0の緩衝液(2×30L)を用いて洗浄し、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。該残渣を20×40cmの1000μアナラルテックPTLCプレート(NaOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2~4%を使用)を用いて精製して、白色発泡体の目的物(化合物27)(0.0811g、88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.12(s, 9H), 1.04(m, 24H), 1.76(m, 1H), 1.98(m, 1H), 2.59(m, 1H), 3.90(s, 3H), 4.03(m, 1H), 4.25(d, J=4.88Hz, 1H), 4.43(d, J=11.29Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.96(s, 1H), 5.12(m, 1H), 5.34(s, 1H), 5.84(m, 1H), 7.02(m, 2H), 7.36(m, 1H), 7.46(m, 3H), 7.95(m, 3H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup>(C<sub>44</sub>H<sub>60</sub>N<sub>5</sub>SSiO<sub>9</sub>として計算)計算値:862.3881;実測値:862.3888。LC-MS(保持時間:1.78,方法I),MS m/z 862(M<sup>+</sup>+1)。

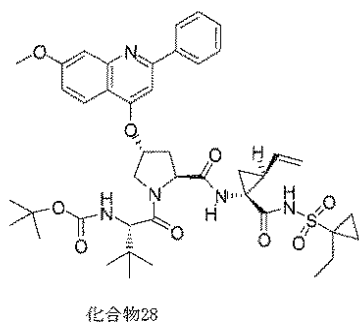
20

30

【0197】

化合物98の実施例98

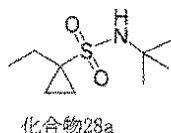
【化94】



40

工程28a: N-tert-ブチル-1-エチル-シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化 9 5】



## 工程 2 8 a)

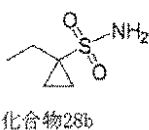
本化合物は、N - t e r t - ブチル - ( 1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I b - 3 I c ( 実施例 2 )の方法に従って、N - t e r t - ブチル - ( 3 - クロロ)プロピルスルホンアミド ( 5 9 g、2 7 6 m m o l )およびヨウ化エチル ( 8 6 . 1 1 g、5 5 2 m m o l )から製造した。該化合物は、粗物のままで使用した。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-D) ppm 0.82 (m, 2 H), 0.99 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.33 (m, 11 H), 1.92 (q, J = 7.53 Hz, 2 H), 3.91 (s, 1 H)。

10

## 【 0 1 9 8 】

## 工程 2 8 b : 1 - エチル - シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化 9 6】



20

## 工程 2 8 b)

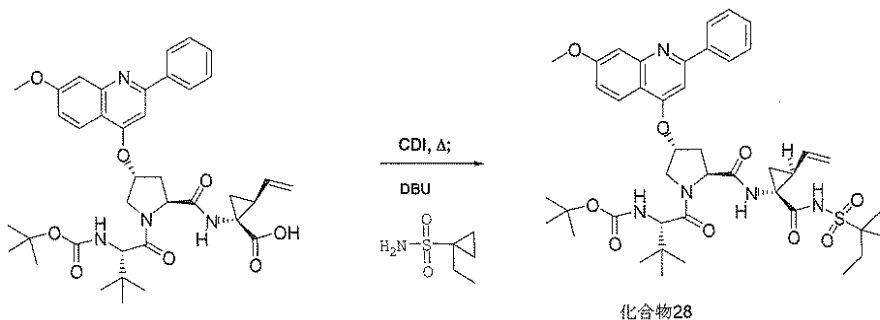
本化合物は、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I d ( 実施例 2 )の方法に従って、2 工程で 4 9 % 収率 ( 1 9 g )で得た。白色固体の該化合物は、E t O A c / ヘキサンから再結晶した。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-D) ppm 0.85 (m, 2 H), 1.03 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.34 (m, 2 H), 1.96 (q, J = 7.32 Hz, 2 H), 4.61 (s, 2 H)。

## 【 0 1 9 9 】

工程 2 8 c : 化合物 2 8 の実施例 2 8、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O<sub>2</sub> ( 1 - エチル - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 2 8 の実施例 2 8、{ 1 - [ 2 - [ 2 - エチル - 1 - ( 1 - エチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

30

## 【化 9 7】



40

## 工程 2 8 c)

化合物 2 8 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - エチル - シクロプロパンスルホン酸アミドを、1 - トリメチルシリル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 )の生成物のトリペプチド酸 ( 0 . 2 5 g、0 . 3 6 m m o l )から 6 3 % 収率 ( 0 . 1 8 7 8 g )で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノー

50

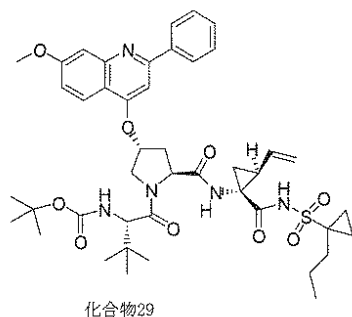
ル-d<sub>4</sub>) ppm 0.91 (m, 2 H), 0.96 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.04 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H), 1.47 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.67 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.08 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 16.79, 9.16 Hz, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.68 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)。HRMS m/z (M-H)<sup>-</sup> (C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算)計算値: 816.3642; 実測値: 816.3651。LC-MS (保持時間: 1.65, 方法 I), MS m/z 818 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 0 0 】

#### 化合物 29 の実施例 29

【 化 9 8 】

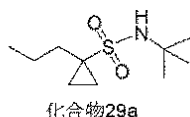
10



20

#### 工程 29 a : N - tert - ブチル - 1 - プロピル - シクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 9 9 】



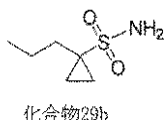
#### 工程 29 a )

本化合物は、N - tert - ブチル - ( 1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I b - 3 I c ( 実施例 2 )の方法に従って、N - ブチル - 3 - クロロプロパンスルホンアミド ( 59 mg、276 mmol)および臭化プロピル ( 552 mmol)から、70% ( 42.2 g)で製造した。該化合物は粗物のままで使用した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.82 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.82 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H)。

【 0 2 0 1 】

#### 工程 29 b : 1 - プロピル - シクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 1 0 0 】



40

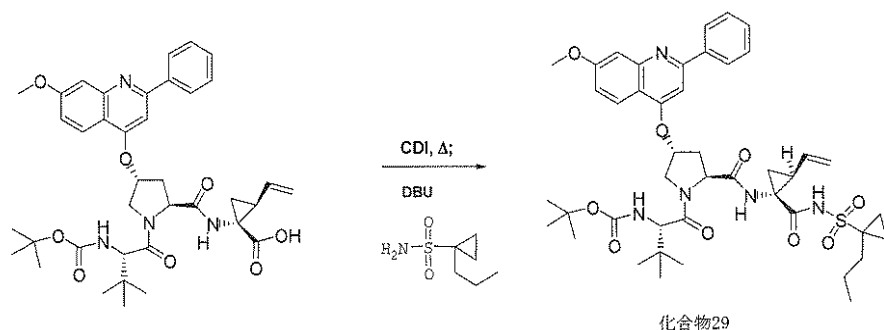
#### 工程 29 b )

本化合物は、1 - メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程 3 I d ( 実施例 2 )の方法に従って、N - tert - ブチル - ( 1 - プロピル)シクロプロピルスルホンアミド ( 42.2 g、193 mmol)から80%収率 ( 25.15 g)で、化合物 29 a から製造した。白色固体の該化合物は、EtOAc / ヘキサンから再結晶した。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-D) ppm 0.85 (m, 2 H), 0.94 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.36 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 4.42 (s, 2 H)。

50

## 【 0 2 0 2 】

工程 2 9 c : 化合物 2 9 の実施例 2 9、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2  
 [( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R , 2 S ピニルアッカ ) - C O N H S O <sub>2</sub> ( 1 - プロピル - シクロプロパン - 1 - イル )  
 ; または、別の表示である化合物 2 9 の実施例 2 9、( 1 - { 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ 1 - ( 1 - プロピル - シクロプロパンスルホンアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造  
 【化 1 0 1】



10

## 工程 2 9 c )

本化合物は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - プロピルシクロプロパンスルホン酸アミドを、1 - トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) の生成物のトリペプチド酸 ( 0 . 2 5 0 g、0 . 3 6 m m o l ) から 6 2 % 収率 ( 0 . 1 9 0 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.87 (m, 5 H), 1.05 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.45 (m, 5 H), 1.80 (m, 3 H), 2.16 (m, 1 H), 2.43 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 15.00, 8.05 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.13 (m, 1 H), 4.26 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.07 (d, J = 10.98 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 16.83 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.97, 2.01 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)。HRMS m/z (M-H)<sup>-</sup> (C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値 : 830.3799 ; 実測値 : 830.3816。LC (保持時間 : 1.83, 方法 H), MS m/z 833 (M<sup>+</sup>+1)。

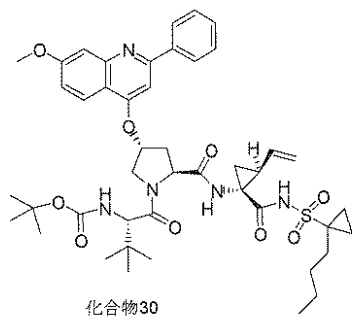
20

30

## 【 0 2 0 3 】

## 化合物 3 0 の実施例 3 0

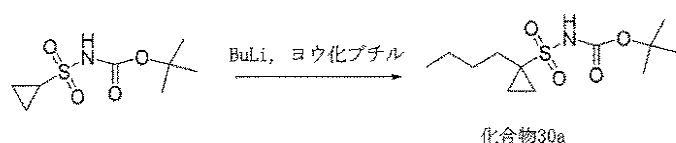
## 【化 1 0 2】



40

工程 3 0 a : 1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 0 3】

工程 3 0 a)

本化合物、1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造において記載する方法に従って (1 . 1 当量のヨウ化ブチルを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (1 . 0 g、4 . 5 m m o l) から 8 9 % 収率 (1 . 1 2 g) で得た。該化合物は、S i O<sub>2</sub> を用いるフラッシュクロマトグラフィー (溶出液として、0 % ~ 5 0 % の E t O A c / ヘキサンを使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.91 (m, 5 H), 1.31 (m, 2 H), 1.40 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 6.77 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 12.36, 13.93, 22.80, 28.06, 28.48, 31.33, 40.65, 83.92, 149.25。

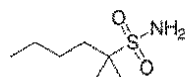
10

## 【 0 2 0 4】

工程 3 0 b : 1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

20

## 【化 1 0 4】



化合物30b

工程 3 0 b)

1 - ブチル - シクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート (1 . 2 g、4 . 3 m m o l) および T F A (2 m L、2 6 m m o l) の混合物を、r t で終夜撹拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該残渣を S i O<sub>2</sub> を用いるクロマトグラフィー精製 (E t O A c / ヘキサン (0 % ~ 5 %)) を行なって、白色固体の 1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド (0 . 6 9 g、9 0 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.83 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 2 H), 1.24 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H); <sup>1</sup>CNMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 12.09, 14.25, 23.93, 29.82, 32.38, 41.92。

30

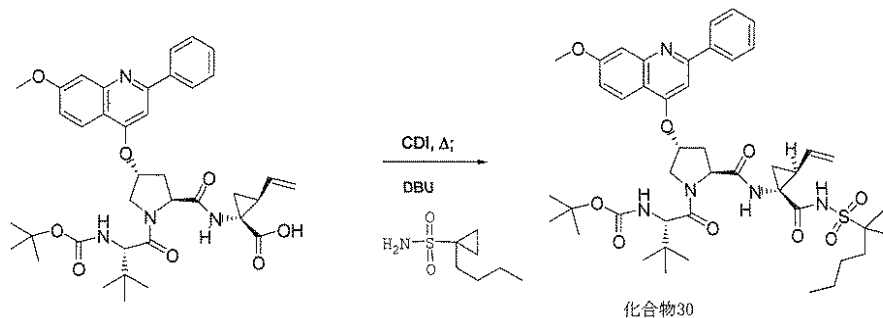
## 【 0 2 0 5】

工程 3 0 c : 化合物 3 0 の実施例 3 0、B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O<sub>2</sub> (1 - ブチル - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 3 0 の実施例 3 0、{1 - [2 - [1 - (1 - ブチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

40



## 【化 1 0 5】



10

## 工程 3 0 c)

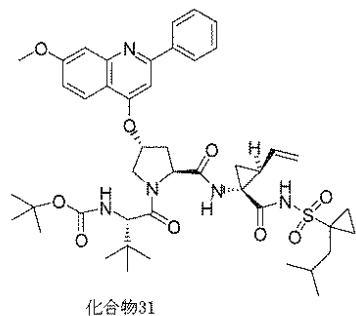
本化合物は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミド (工程 3 0 b) を 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) の生成物のトリペプチド酸 (0.060 g、0.09 mmol) から 30 % 収率 (22.1 g) で製造し、そして P T L C (MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) およびプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 35 % ~ 85 %) をによって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.83 (m, 5 H), 1.03 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H), 1.34 (m, 7 H), 1.82 (m, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 12.99, 7.14 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 4.06 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.02 (d, J = 10.61 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 16.83 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 8.04 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.80, 方法 I), MS m/z 846 (M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 2 0 6】

## 化合物 3 1 の実施例 3 1

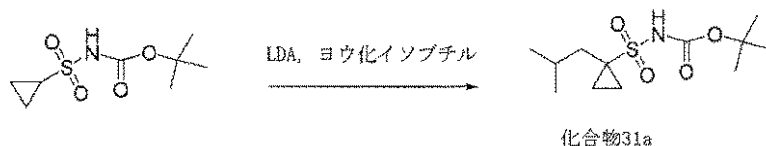
## 【化 1 0 6】



30

## 工程 3 1 a : 1 - イソブチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 0 7】



40

## 工程 3 1 a)

- 78 °C まで冷却した THF (10 mL) 中に溶解した N, N - ジイソプロピルアミン (1.1 mL、9.54 mmol) 溶液に、n - BuLi (1.6 M ヘキサン溶液、5.9 mL、9.54 mmol) を加えた。該混合物を 1 時間攪拌し、そしてシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下し、そして生成した溶液を 1 時間攪拌した。この溶液に、ニートのヨウ化イソブチル (0.57 mL、5.0 mmol) を加えた。該反応混合物を終夜ゆっくりと昇温させた。該反応混合物を冷 pH 4.0 の緩衝液中にそそぎ、そして pH を < 4

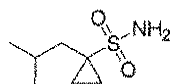
50

にまで調節し、そしてEtOAc (3×)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。該残渣を、SiO<sub>2</sub>を用いるクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘキサン(0%~50%))を用いて溶出)を行なって、白色固体の生成物(69%収率(0.87g))を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.92 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.49 (s, 9 H), 1.69 (m, 2 H), 1.71 (s, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 6.80 (s, 1 H)。

【0207】

工程31b: 1-イソブチル-シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化108】



化合物31b

10

工程31b)

本化合物、1-イソブチル-シクロプロパンスルホン酸アミドは、1-ブチル-シクロプロパンスルホンアミド(工程30b、実施例30)の製造に記載する方法に従って、1-イソブチル-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(0.61g、2.2mmol)から69%収率(0.40g)で得て、白色固体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.83 (m, 2 H), 0.96 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.39 (m, 2 H), 1.72 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 2.01 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 12.94, 23.40, 27.34, 40.32, 42.60。

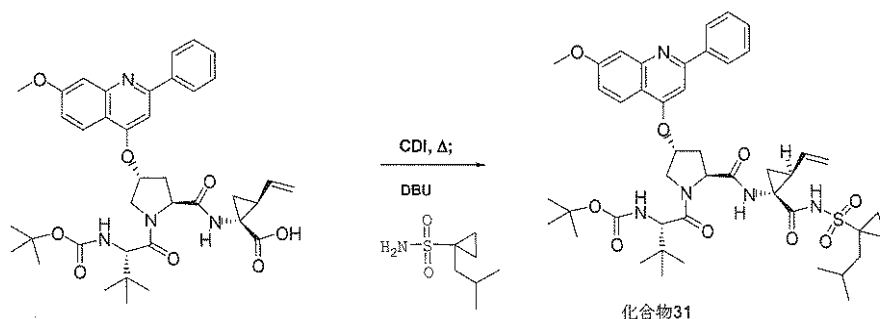
20

【0208】

工程31c: 化合物31の実施例31、BOC-NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>(1-イソ-ブチル-シクロプロパン-1-イル);または、別の表示である化合物31の実施例31、{1-[2-[1-(1-イソブチル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

30

【化109】



化合物31

40

工程31c)

化合物31は、工程27c(実施例27)の方法に似た様式で(1-イソブチル-シクロプロパンスルホンアミド(工程31b)を1-トリメチルシリル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.060g、0.09mmol)から48%収率(0.0352g)で製造して、そして、PTLCプレート(アナルテック製)(カタログ番号2053)(溶出液として、MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50%~0%~5%))を使用およびEMプレート(カタログ番号5744-7)(溶出液として、MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

50

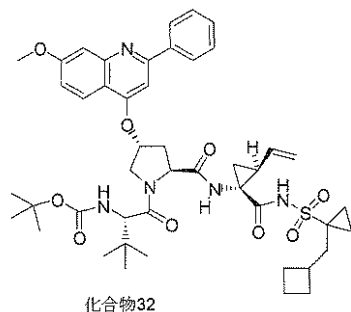
: 1% ~ 2.5%) を使用) によって精製して、白色発泡体の生成物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 0.87 (m, 2 H), 0.95 (d,  $J = 6.71$  Hz, 6 H), 1.05 (s, 9 H), 1.29 (m, 9 H), 1.50 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 2.06 (m, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 2.68 (dd,  $J = 13.58, 7.17$  Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.04 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 7.06 (dd,  $J = 9.16, 2.14$  Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.38 (d,  $J = 2.14$  Hz, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.79, 方法 I), MS  $m/z$  846 ( $M^+ + 1$ )。

【0209】

### 化合物32の実施例32

【化110】

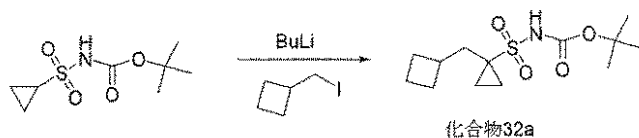
10



20

### 工程32a: 1-シクロブチルメチル-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートの製造

【化111】



#### 工程32a)

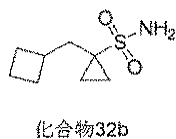
本化合物である、1-シクロブチルメチル-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートを、1-ブチルシクロプロパンスルホンアミド(工程30a)の製造において記載する方法に従って(1.10当量のヨウ化シクロブチルメチルを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(1.0 g、4.52 mmol)から55%収率(0.72 g)で得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 0.89 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.55 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 2.02 (d,  $J = 7.32$  Hz, 2 H), 2.07 (m, 2 H), 2.37 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 11.29, 18.75, 27.96, 29.14, 32.84, 37.29, 39.44, 83.78, 149.31。

【0210】

#### 工程32b: (1-シクロブチルメチル-シクロプロパン)スルホンアミドの製造

【化112】

40



#### 工程32b)

本化合物である、1-シクロブチルメチル-シクロプロパンスルホン酸アミドは、1-ブチル-シクロプロパンスルホンアミド(工程30b、実施例30b)の製造に記載する方法に従って、1-シクロブチルメチル-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(0.21 g、0.76 mmol)から99%収率(0.136 g)で得

50

て、白色固体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.82 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.04 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 2.51 (dd, J = 15.87, 7.93 Hz, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 11.12, 19.67, 30.20, 34.52, 38.48, 40.82。

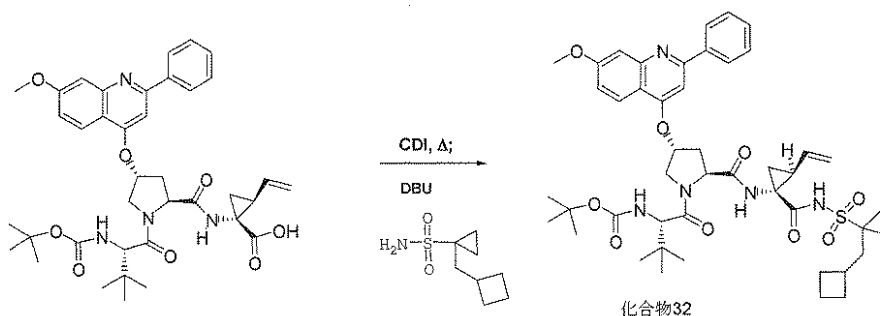
【0211】

工程 3 2 c :

化合物 3 2 の実施例 3 2、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - シクロブチルメチルシクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 3 2 の実施例 3 2、{1 - [2 - [1 - (1 - シクロブチルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル  
の製造

10

【化 1 1 3】



20

工程 3 2 c )

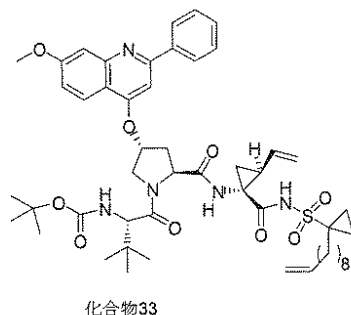
化合物 3 2 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - シクロブチルメチル - シクロプロパンスルホン酸アミドを、1 - トリメチルシリニルプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0.060 g、0.09 mmol) から 34% 収率 (0.0255 g) で製造して、そして、プレパラティブ HPLC (溶媒 B : 35% ~ 85%) によって精製して、発泡体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.70 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.33 (m, 3 H), 1.70 (m, 5 H), 2.04 (m, 5 H), 2.38 (m, 2 H), 2.69 (dd, J = 13.54, 6.95 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.02 (d, J = 10.98 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.99 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.91, 方法 D), MS m/z 858(M<sup>+</sup>+1)。

30

【0212】

化合物 3 3 の実施例 3 3

【化 1 1 4】



化合物 33

40

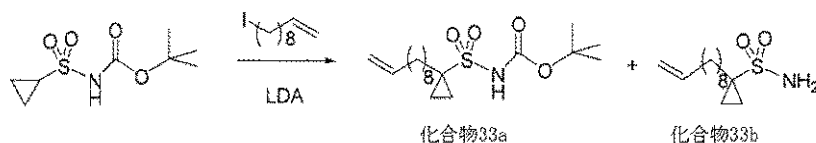
{1 - [2 - [1 - (1 - ノナ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノ

50

リン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

工程 3 3 a : 1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートの製造

【化 1 1 5】



10

工程 3 3 a)

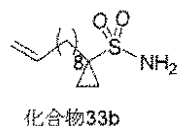
- 78 まで冷却した THF (30 mL) 中に溶解したジイソプロピル - アミン (2.5 mL) の溶液に、*n* - BuLi (10.6 mL、17 mmol、1.6 M ヘキサン溶液) を加えた。該混合物を 1 時間攪拌し、そしてシクロプロピルスルホニルアミン *tert* - ブチルカルバメート (1.5 g、6.78 mmol) の THF (10 mL) 溶液を滴下した。該反応混合物を 1 時間攪拌後に、ニートの 1 - デカ - 9 - エニルヨード (1.42 mL、7.46 mmol) を加えた。該反応混合物を *rt* まで終夜ゆっくりと昇温させた。該反応混合物を pH 4.0 の緩衝液中にそそぎ、そして該 pH を < 4 にまで調節し、次いで EtOAc (2 × 100 mL) を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、そして SiO<sub>2</sub> を用いるフラッシュクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc / ヘキサン (0% ~ 80%)) を使用) によって精製して、白色固体の化合物 33a (1.41 g、58% 収率) および琥珀色固体の化合物 33b (0.22 g、13%) を得た。化合物 33a: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.87 (m, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.43 (m, 17 H), 2.01 (m, 2 H), 4.92 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 4.98 (dd, J = 17.24, 1.68 Hz, 1 H); 化合物 33b: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.85 (m, 3 H), 1.27 (s, 8 H), 1.35 (m, 6 H), 1.87 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 4.92 (dd, J = 9.61, 1.68 Hz, 1 H), 5.80 (m, 1 H)。

20

【0 2 1 3】

工程 3 3 b : 1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化 1 1 6】



工程 3 3 b)

化合物 33b はまた、以下の方法で得た。1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (0.94 g、2.6 mmol) を、HCl / ジオキサン溶液 (30 mL、120 mmol) 中に加えた。該反応混合物を *rt* で 6 時間攪拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該残渣を SiO<sub>2</sub> を用いるクロマトグラフィー精製 (溶出液として、EtOAc / ヘキサン (0% ~ 50%)) を行なって、白色固体の化合物 33b (0.51 g、75%) を得た。

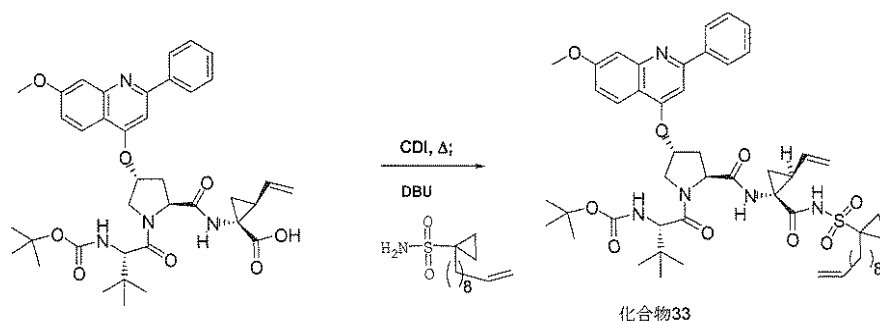
40

【0 2 1 4】

工程 3 3 c : 化合物 33 の実施例 33、BOC NH - P3 (L - t - Bu Gly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S - ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> [1 - (1 - デカ - 9 - エニル)シクロプロパン - 1 - イル]; または、別の表示である化合物 33 の実施例 33、{{1 - [2 - [1 - (1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキ

50

シ) - ピロリジン - 1 - アルボニル(arbonyl)] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造  
【化 1 1 7】



10

### 工程 3 3 c)

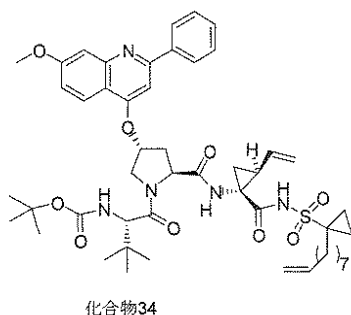
白色発泡体の化合物 3 3 は、工程 2 7 c (実施例 2 7)の方法に似た様式で(1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホン酸アミドを、1 - トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに用いることを除く)、工程 2 e (実施例 2)の生成物のトリペプチド酸(0.220 g、0.29 mmol)から63収率(0.170 g)で製造し、そして、PTLCプレート(アナルテック社製)(カタログ番号2050)(溶出液として、MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1%~5%)を使用)を用いて精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.07 (s, 9 H), 1.72 (m, 27 H), 1.84 (m, 3 H), 2.04 (m, 4 H), 2.59 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.14 (m, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.58 (m, 1 H), 4.89 (s, 3 H), 4.95 (m, 3 H), 5.20 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.51 (m, 2 H), 5.78 (m, 1 H), 5.98 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.53 (m, 3 H)。HRMS m/z (M-H)<sup>-</sup>(C<sub>51</sub>H<sub>68</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算)計算値: 926.4738; 実測値: 926.4750。LC-MS (保持時間: 2.10, 方法 F)。

20

【0 2 1 5】

### 化合物 3 4 の実施例 3 4

【化 1 1 8】

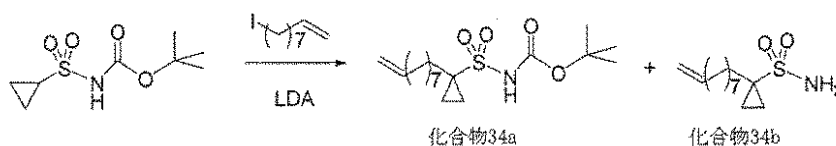


30

工程 3 4 a: 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートの製造

40

【化 1 1 9】



### 工程 3 4 a)

これらの化合物、1 - ノナ - 8 - エニル - 1 - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート(化合物 3 3 a)(50%収率(1.17 g)およびノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホン酸アミド(3 3 b)(25%収率(0.41 g))を、1 -

50

10

工程 3 4 b : 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

C=C1C(C)(C)C(S(=O)(=O)N)C1

化合物34b

本化合物である、白色固体の 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホン酸アミドはまた、1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミドの製造に記載する 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (0.451 g、1.31 mmol) から 60 % 収率 (0.193 g) で得た。

20

工程 3 4 c : 化合物 3 4 の実施例 3 4、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 { ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン } - P 1 ( 1 R , 2 S    ビニルアッカ ) - C O N H S O <sub>2</sub> [ 1 - ( 1 - ノナ - 8 - エニル ) シクロプロパン - 1 - イル ] ; または、別の表示である化合物 3 4 の実施例 3 4、( 1 - { 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ 1 - ( 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル } - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

30

化合物34

化合物 3 4 は、工程 2 7 c ( 実施例 2 7 ) の方法に似た様式で ( 1 - ノナ - 8 - エニル - シクロプロパンスルホンアミドを、 1 - トリメチルシリルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 2 0 0 g ) から 6 1 % ( 0 . 1 6 1 9 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.71 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (m, 22 H), 1.85 (m, 5 H), 2.09 (m, 1 H), 2.53 (s, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.94 (m, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 4.95 (m, 3 H), 5.18 (m, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.72 (m, 1 H), 5.96 (s, 1

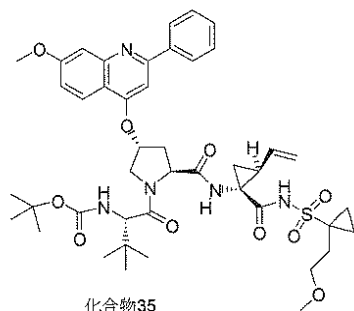
50

H), 7.05 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 8.08 (m, 3 H).  
HRMS  $m/z$  (M-H)<sup>-</sup> (C<sub>50</sub>H<sub>66</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値: 912.4581; 実測値: 912.4564. LC-MS (保持時間: 2.03 方法 F)。

【0218】

### 化合物35の実施例35

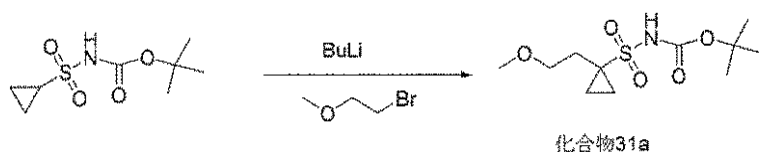
【化122】



10

### 工程35a: 1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートの製造

【化123】



20

### 工程35a)

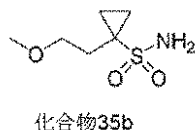
本化合物である、1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートを、1-メトキシメチル-シクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメート(工程15IId)の製造に記載する方法に従って(1.10当量の2-メトキシ-エチルブロミドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(1.28g、6.78mmol)から96%収率(1.55g)で得た。該化合物を、精製することなく次の反応に直接に適用した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.00 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.66 (m, 2 H), 2.14 (t, J = 6.22 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.57 (t, J = 6.40 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H)。

30

【0219】

### 工程35b) 1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホン酸アミドの製造

【化124】



40

### 工程35b)

本化合物である、1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホン酸アミド)の1は、1-ブチル-シクロプロパンスルホン酸アミド(工程30d、実施例30)の製造に記載する方法に従って、1-シクロブチルメチル-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(1.25g、5.55mmol)から45%収率(0.364g)で得るが、SiO<sub>2</sub>を用いるクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン(15%~60%))を使用)、続く再結晶(最少量のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンから)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.88 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 2.11 (t, J = 5

50

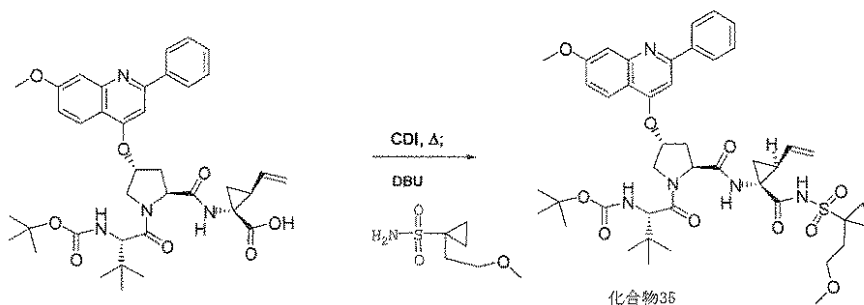


.67 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.59 (t, J = 5.67 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 12.82, 32.64, 40.37, 58.46, 70.56.

【0220】

工程35c: 化合物35の実施例35、BOC-NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>(1-(2-メトキシエチル)-シクロプロパン-1-イル); または、別の表示である化合物35の実施例35、{1-[2-[1-{1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル]-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル}-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

【化125】



20

工程35c)

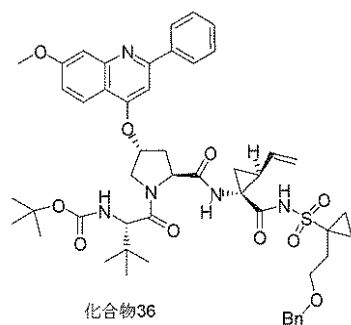
化合物35は、工程27c(実施例27)の方法に似た様式で(1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド(化合物35b、実施例35)を1-トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除いて)、工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.125g、0.18mmol)から71%収率(0.1103g)で製造した。 $^1\text{H}$  NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.96 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.42 (m, 3 H), 1.81 (dd, J = 7.68, 5.12 Hz, 1 H), 2.09 (m, 3 H), 2.38 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.91, 6.95 Hz, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 3.53 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.12 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.07 (d, J = 10.61 Hz, 1 H), 5.24 (d, J = 16.83 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 9.15 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.64, 方法B), MS m/z 848 (M<sup>+</sup>+1)。

30

【0221】

化合物36の実施例36

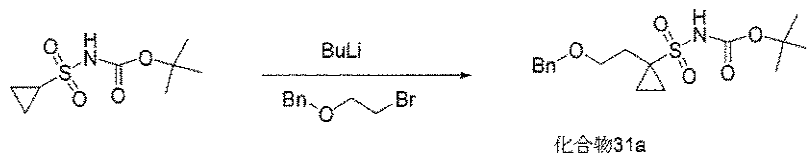
【化126】



40

工程36a: 1-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 2 7】



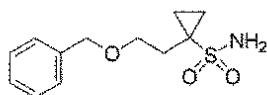
## 工程 3 6 a)

1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートを、1 - メトキシメチルシクロプロピルサルホニルアミン *tert* - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造に記載する方法に従って (1 . 1 0 当量の (2 - プロモ - エトキシ) - ベンゼンを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (1 . 5 g、6 . 7 8 mmol) から 4 7 % 収率 (1 . 1 5 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (クロロホルム-D) ppm 1.05 (s, 2 H), 1.48 (m, 11 H), 2.16 (t, J = 6.59 Hz, 2 H), 3.69 (t, J = 6.77 Hz, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 7.32 (m, 5 H)。

10

## 【 0 2 2 2】

工程 3 6 b : 1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - シクロプロパンスルホン酸の製造  
【化 1 2 8】



化合物36b

20

## 工程 3 6 b)

本化合物である、1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド (工程 3 0 b、実施例 3 0) の製造に記載する方法に従って、1 - シクロブチルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (1 . 1 5 g、3 . 2 4 mmol) から 8 5 % 収率 (0 . 7 0 2 g) で得て、そして該化合物をバイオテージ 4 0 M (溶出液として、E t O A c / ヘキサン (0 % ~ 6 0 %)) を使用) を用いて精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.94 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H), 2.18 (t, J = 6.56 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6.56 Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.32 (m, 4 H); <sup>13</sup>C NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 12 . 42, 32.79, 69.31, 74.02, 128.72, 128.92, 129.39, 139.56。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.94 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H), 2.18 (t, J = 6.56 Hz, 2 H), 3.72 (t, J = 6 . 56 Hz, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.32 (m, 4 H)。

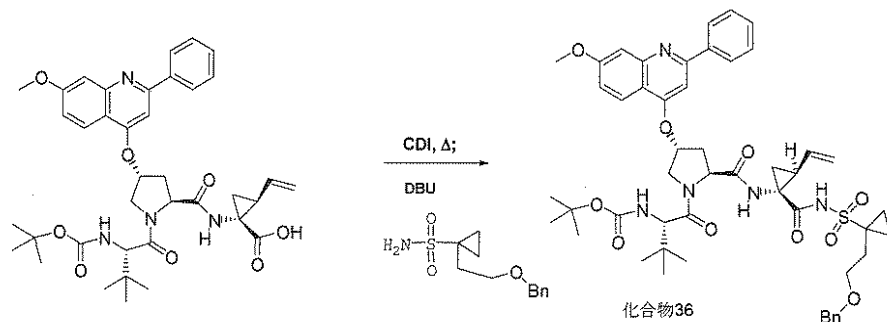
30

## 【 0 2 2 3】

工程 3 6 c : 化合物 3 6 の実施例 3 6、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O<sub>2</sub> (1 - (2 - ベンゾキシエチル) - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 3 6 の実施例 3 6、{1 - [2 - [1 - {1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル} - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

40

## 【化 1 2 9】



10

## 工程 3 6 c)

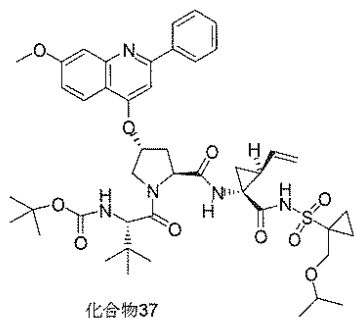
化合物 3 6 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - (2 - ベンジルオキシ - エチル) - シクロプロパンスルホンアミド (化合物 3 6 b、実施例 3 6) を 1 - トリメチルシリル - シクロプロパンスルホンアミドを用いることを除く)、工程 2 e (実施例 2) の生成物のトリペプチド酸 (0.120 g、0.17 mmol) から 66% 収率 (0.1031 g) で製造して、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B: 30% ~ 100% を使用) によって精製して濃厚な油状物の生成物を得て、このものは保存時に固化した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.91 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H), 1.30 (s, 9 H), 1.38 (m, 3 H), 1.82 (m, 1 H), 2.20 (m, 3 H), 2.52 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 14.19, 7.17 Hz, 1 H), 3.68 (t, *J* = 6.56 Hz, 2 H), 3.97 (m, 3 H), 4.12 (m, 1 H), 4.27 (s, 1 H), 4.42 (d, *J* = 7.63 Hz, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 5.22 (d, *J* = 16.79 Hz, 1 H), 5.53 (m, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 7.26 (m, 6 H), 7.41 (m, 1 H), 7.53 (m, 3 H), 8.09 (m, 3 H)。MS *m/z* 924 (*M*<sup>+</sup>+1), MS *m/z* 922 (*M*<sup>-</sup>-1): HPLC (保持時間: 1.88, 方法 D)。

20

## 【 0 2 2 4】

## 化合物 3 7 の実施例 3 7

## 【化 1 3 0】

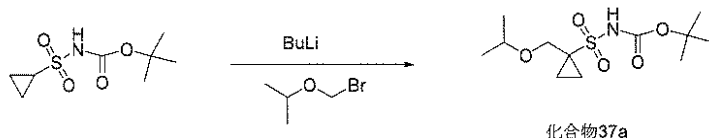


30

## 工程 3 7 a : 1 - イソプロポキシメチルシクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートの製造

40

## 【化 1 3 1】



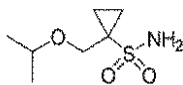
## 工程 3 7 a)

本化合物である、白色固体の 1 - イソ - プロポキシメチル - シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造に記載する方法に従って

50

【 0 2 2 5 】

【化 1 3 2】



化合物37b

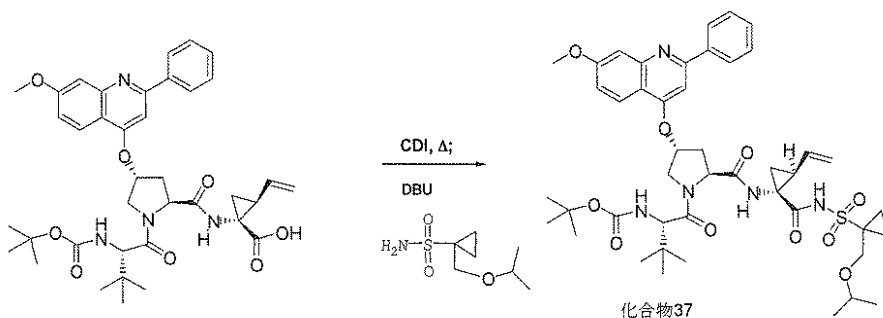
10

本化合物である、白色固体の 1 - イソ - プロポキシメチル - シクロプロパンスルホン酸アミドを、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド (工程 30 b、実施例 30) の製造に記載する方法に従って、1 - イソ - プロポキシメチルシクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメート (0.96 g、0.58 mmol) から 98 % 収率 (0.62 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.98 (dd, J = 7.02, 4.88 Hz, 2 H), 1.16 (d, J = 6.10 Hz, 6 H), 1.30 (m, 2 H), 3.66 (m, 1 H), 3.76 (s, 2 H)。

【 0 2 2 6 】

工程 3 7 v : 化合物 3 7、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ ) - C O N H S O <sub>2</sub> ( 1 - イソ - プロボキシエチル ) - シクロプロパン - 1 - イル ) ; または、別の表示である化合物 3 7 の実施例 3 7、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - イソプロボキシメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル ] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

【化 1 3 3】



化合物37

30

化合物 3 7 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - イソ - プロポキシメチル - シクロプロパンスルホンアミドを、 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 1 0 0 g、0 . 1 5 m m o l ) から 5 2 % 収率 ( 0 . 0 6 5 g ) で製造して、そして 2 0 × 4 0 c M 1 0 0 0 アナルテック製 P T L C プレート ( M e O H / C H <sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : 5 % ) を用いて精製して、白色発泡体の目的物を得た。 <sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) p p m 1.03 (m, 8 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.33 (m, 3 H), 1.78 (m, 1 H), 2.16 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.54 (m, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.93 (d, J = 4.58 Hz, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 5.01 (dd, J = 20.45, 9.77 Hz, 1 H), 5.21 (m, 1 H), 5.51 (m, 1 H), 5.92 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1 H), 7.22 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)

40

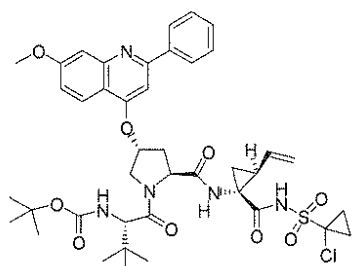
50

。LC-MS (保持時間: 1.81, 方法 L), MS  $m/z$  862 ( $M^+ + 1$ )。

【0227】

### 化合物38の実施例38

【化134】

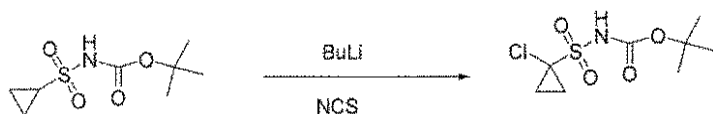


化合物38

10

### 工程38a: 1-クロロ-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートの製造

【化135】



化合物38a

20

#### 工程38a)

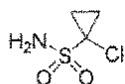
- 78 まで冷却したTHF (10 mL)中に溶解したシクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol)溶液に、n-BuLi (6.4 mL、10.2 mmol、1.6 Mヘキサン溶液)を加え、そして該反応混合物を1時間撹拌した。この溶液に、NCS (0.86 g、6.34 mmol)のTHF (10 mL)溶液を加えた。5分間撹拌後に、該浴を氷浴に変えて、そして該混合物を該温度で3時間撹拌した。該反応混合物を氷水を用いて希釈し、pHを<4にまで調節した。該水性混合物をEtOAcを用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し( $MgSO_4$ )、濃縮し、そして $SiO_2$ を用いるフラッシュクロマトグラフィー (溶出液として、EtOAc/ヘキサン (0%~60%))を使用)によって精製して、白色固体の1-クロロ-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート (0.98 g、67%)を得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) ppm 1.51 (m, 11 H), 2.01 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H)。

30

【0228】

#### 工程38b: 1-クロロ-シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化136】



化合物38b

40

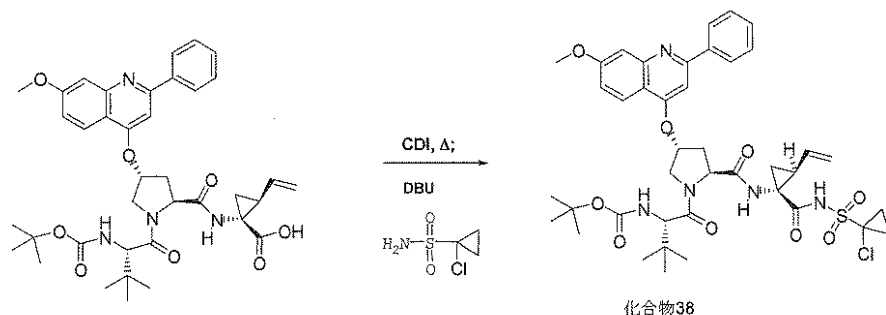
#### 工程38b)

本化合物である、明褐色固体の1-クロロ-シクロプロパンスルホン酸アミドを、1-ブチル-シクロプロパンスルホン酸アミド (工程30b、実施例30)の製造に記載する方法に従って、精製することなく、1-クロロ-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート (0.148 g、0.58 mmol)から100%収率 (0.09 g)で得た。 $^1H$  NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 1.38 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H)。

50

## 【 0 2 2 9 】

工程 3 8 c : 化合物 3 8 の実施例 3 8、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R , 2 S ピニルアッカ ) - C O N H S O <sub>2</sub> ( 1 - クロロシクロプロパン - 1 - イル ) ; または、別の表示である化合物 3 8 の実施例 3 8、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - クロロ - シクロプロパンスルホンアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造  
【化 1 3 7 】



10

## 工程 3 8 c )

白色発泡体の化合物 3 8 は、工程 2 7 c ( 実施例 2 7 ) の方法に似た様式で ( 1 - クロ  
ロシクロプロパンスルホン酸アミドを 1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホン  
アミドの代わりに用いることを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0  
. 1 0 0 g、0 . 1 5 m m o l ) から 3 9 % 収率 ( 0 . 0 4 6 4 g ) で製造し、そしてプレ  
パラティブ H P L C ( 溶媒 B : 3 0 % ~ 1 0 0 % ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノー  
ル-d<sub>4</sub>) ppm 1.07 (s, 9 H), 1.22 (s, 9 H), 1.43 (m, 2 H), 1.46 (dd, J = 9.61, 5  
.65 Hz, 1 H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.65 Hz, 1 H), 1.96 (m, 1 H), 2.05 (m, 1 H), 2  
.30 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.81 (dd, J = 14.04, 7.02 Hz, 1 H), 4.  
08 (s, 3 H), 4.17 (m, 2 H), 4.67 (dd, J = 10.22, 7.17 Hz, 1 H), 4.72 (d, J = 12.  
21 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.73 (m,  
1 H), 5.87 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 9.31, 2.29 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 2.14 Hz, 1  
H), 7.69 (s, 1 H), 7.79 (m, 3 H), 8.11 (d, J=7.02 Hz, 2 H), 8.38 (m, 1 H)。LC-MS  
(保持時間: 1.60, 方法 H), MS m/z 824 (M<sup>+</sup>+1)。

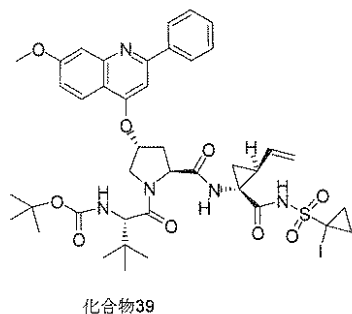
20

30

## 【 0 2 3 0 】

## 化合物 3 9 の実施例 3 9

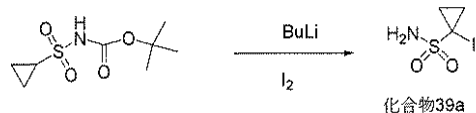
## 【化 1 3 8 】



40

## 工程 3 9 a : 1 - ヨード - シクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【化 1 3 9】



## 工程 3 9 a)

本化合物である、1 - ヨード - シクロプロパン - スルホン酸アミドは、1 - クロロ - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (工程 3 8 a、実施例 3 8) の製造に記載する方法に従って (1 . 4 当量のヨウ素を求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (1 . 0 g、4 . 5 2 mmol) から 7 8 % (0 . 8 7 g) で得て、そしてフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン : 0 % ~ 6 0 %) によって精製して、淡褐色固体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.37 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 4.75 (s, 2 H)。

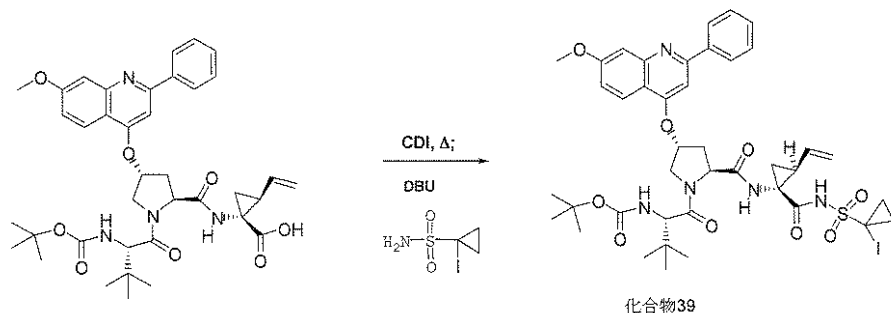
10

## 【 0 2 3 1】

工程 3 9 b : 化合物 3 9、BOC NH - P 3 (L - *t* - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - ヨードシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 3 9 の実施例 3 9、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ヨード - シクロプロパンスルホンアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

20

## 【化 1 4 0】



30

## 工程 3 9 b)

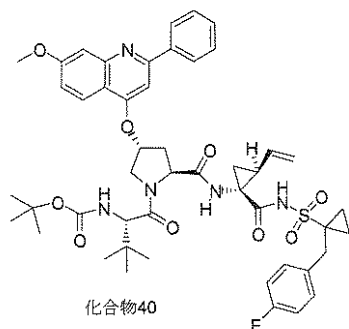
化合物 3 9 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - ヨード - シクロプロパンスルホンアミドを、1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0 . 1 2 5 g、0 . 1 8 mmol) から 6 5 % 収率 (0 . 1 0 7 7 g) で製造して、そして P T L C によって繰り返し精製して、発泡体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 1.05 (s, 9 H), 1.12 (m, 2 H), 1.27 (s, 9 H), 1.33 (m, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.99 (m, 1 H), 2.66 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (m, 2 H), 4.53 (m, 2 H), 4 . 97 (m, 1 H), 5.15 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.96 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 9.00, 2.29 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 8.06 (m, 3 H). HRMS *m/z* (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>41</sub>H<sub>49</sub>IN<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値 : 914.2296 ; 実測値 : 914.2301. HPLC (保持時間 : 1.65, 方法 I)。

40

## 【 0 2 3 2】

化合物 4 0 の実施例 4 0

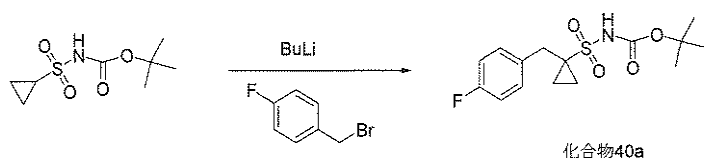
## 【化 1 4 1】



10

工程 4 0 a) 1 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 4 2】



20

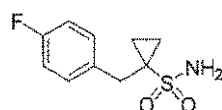
## 工程 4 0 a)

本化合物である、1 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートを、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 工程 1 5 I I d ) の製造に記載する方法に従って ( 1 . 2 当量の 4 - フルオロ - ベンジルブロミドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g、4 . 5 2 m m o l ) から得た。該粗生成物を、次の工程に直接に使用した。

## 【 0 2 3 3】

工程 4 0 b) : 1 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【化 1 4 3】



30

## 工程 4 0 b)

本化合物である、1 - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 3 0 a ) の製造に記載する方法に従って、工程 4 0 a の粗生成物から 2 工程で 2 5 % 収率 ( 0 . 2 6 g ) で製造し、そしてバイオテージ 4 0 L カラム ( 溶出液として、E t O A c / ヘキサン ( 5 % ~ 1 0 0 % ) を使用) によって精製して、白色固体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.83 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 4.16 (s, 2 H), 7.02 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 11.00, 35.99, 41.76, 76.75, 115.60, 115.77, 131.30, 131.37, 132.06, 132.09, 161.10, 163.06。

40

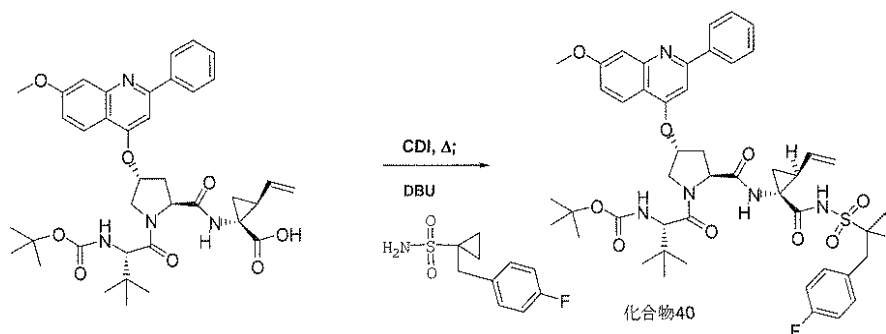
## 【 0 2 3 4】

工程 4 0 c : 化合物 4 0 の実施例 4 0、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R, 2 S ビニルアッカ ) - CONHSO<sub>2</sub> [ 1 - ( 4 - フルオロベンジル ) - シクロプロパン - 1 - イル ] ; または、別の表示である化合物 4 0 の実施例 4 0、{ 1 - [ 2 - { 1 - [

50



1 - (4 - フルオロベンジル) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル} - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造  
【化 1 4 4】



10

#### 工程 4 0 c)

化合物 4 0 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に従って (1 - (4 - フルオロベンジル) - シクロプロパンスルホンアミドを、1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0.060 g, 0.09 mmol) から 41 % 収率 (32.0) で製造し、そして、プレパラティブ HPLC (溶媒 B : 30 % ~ 100 %) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.91 (m, 2 H), 0.97 (s, 9 H), 1.24 (s, 9 H), 1.47 (m, 3 H), 1.86 (m, 1 H), 2.26 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.71 (dd, *J* = 13.73, 6.71 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 14.04 Hz, 1 H), 3.33 (d, *J* = 12.21 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 4.59 (m, 2 H), 5.15 (d, *J* = 8.24 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 4.88 Hz, 2 H), 7.16 (m, 3 H), 7.35 (s, 1 H), 7.43 (d, *J* = 2.14 Hz, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 8.03 (d, *J* = 3.05 Hz, 2 H), 8.17 (d, *J* = 9.15 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.83, 方法 L), MS *m/z* 898 (*M*<sup>+</sup> + 1)。

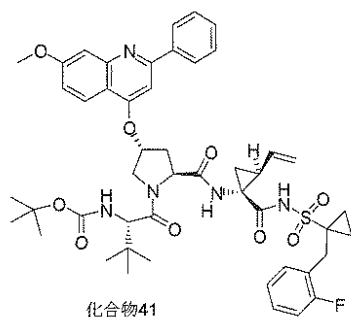
20

【 0 2 3 5】

#### 化合物 4 1 の実施例 4 1

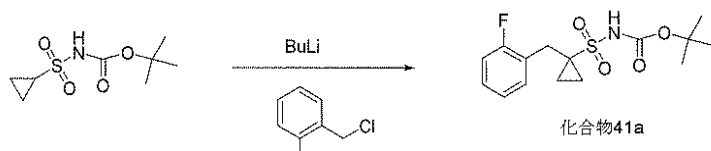
30

【化 1 4 5】



40

工程 4 1 a : 1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートの製造  
【化 1 4 6】



#### 工程 4 1 a)

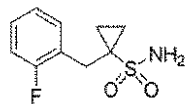
本化合物である、1 - (2 - フルオロ - ベンジル) - シクロプロピルスルホンアミド - *t*

50

tert - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (工程 15 I I d) の製造に記載する方法に従って (1 . 1 当量の 2 - フルオロ - ベンジルクロリドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメート (1 . 0 g、4 . 5 2 mmol) から得た。該粗生成物は、次の工程に直接に使用した。

【 0 2 3 6 】

工程 4 1 b : 1 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドの製造  
【 化 1 4 7 】



化合物41b

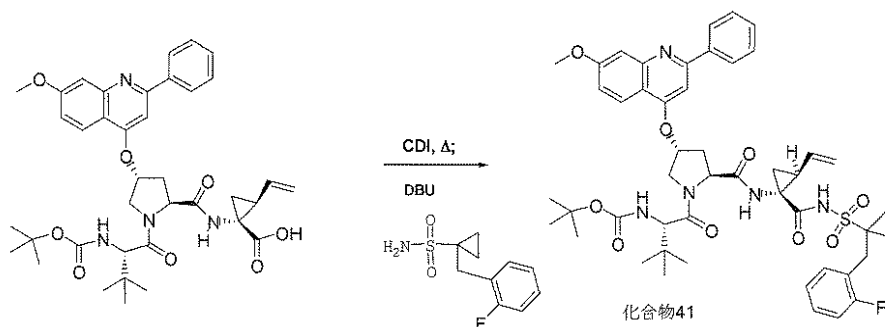
工程 4 1 b )

本化合物である、1 - ( 2 - フルオロ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド (工程 3 0 b) の製造に記載する方法に従って、工程 4 1 a の粗生成物から 2 工程で 3 6 % 収率 ( 0 . 4 1 g ) で得て、そして、バイオテージ 4 0 L カラム ( 溶出液として、E t O A c ( 5 % ~ 1 0 0 % ) を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.83 (m, 2 H), 1.39 (m, 2 H), 3.23 (s, 2 H), 4.1 6 (s, 2 H), 7.02 (m, 2 H)。

【 0 2 3 7 】

工程 4 1 c : 化合物 4 1 の実施例 4 1、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ピニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> [ 1 - ( 2 - フルオロベンジル) - シクロプロパン - 1 - イル] ; または、別の表示である化合物 4 1 の実施例 4 1、{ 1 - [ 2 - { 1 - [ 1 - ( 2 - フルオロベンジル) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル} - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

【 化 1 4 8 】



工程 4 1 c )

化合物 4 1 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - ( 2 - フルオロベンジル) - シクロプロパンスルホンアミド ( 4 1 b) を 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 0 6 0 g、0 . 0 9 mmol) から 4 7 % 収率 ( 0 . 0 3 7 g ) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 3 0 % ~ 1 0 0 % ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.94 (m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 1.23 (s, 9 H), 1.40 (m, 3 H), 1.87 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.40 (s, 1 H), 2.75 (dd, J = 13.17, 6.59 Hz, 1 H), 3.39 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.09 (m, 1 H), 4.19 (s, 1 H), 4.61 (m, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 5.31 (d, J = 17.57 Hz, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 7.0 6 (m, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 7.43 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3

10

20

30

40

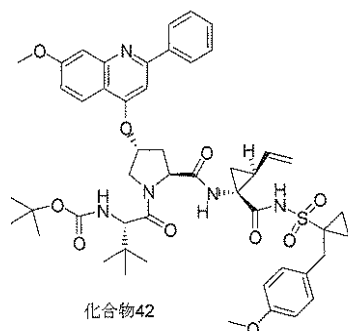
50

H), 8.04 (m, 2 H), 8.22 (d, J = 9.15 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.76, 方法 H), MS m/z 898 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 3 8 】

#### 化合物 4 2 の実施例 4 2

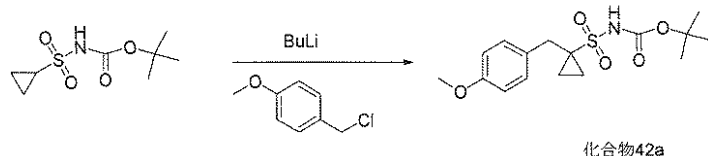
【 化 1 4 9 】



10

#### 工程 4 2 a : 1 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

【 化 1 5 0 】



20

#### 工程 4 2 a )

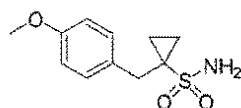
本化合物である 1 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 工程 1 5 I I d ) の製造に記載する方法に従って ( 1 . 1 当量の 4 - メトキシ - ベンジルクロリドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g、4 . 5 2 m m o l ) から 1 . 2 g ( 7 8 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.78 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.47 (m, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 6.87 (m, 2 H), 7.09 (m, 2 H)。

30

【 0 2 3 9 】

#### 工程 4 2 b : 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドの製造

【 化 1 5 1 】



40

#### 工程 4 2 b )

本化合物である、白色固体の 1 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミド ( 工程 3 0 b、実施例 3 0 ) の製造に記載する方法に従って、1 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g、2 . 9 3 m m o l ) から 2 工程で 8 9 % 収率 ( 0 . 6 3 g ) で得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.86 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.18 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.11 (s, 2 H), 6.85 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.55 Hz, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 11.07, 36.18, 42.00, 55.24, 114.20, 128.31, 130.76, 158.88。

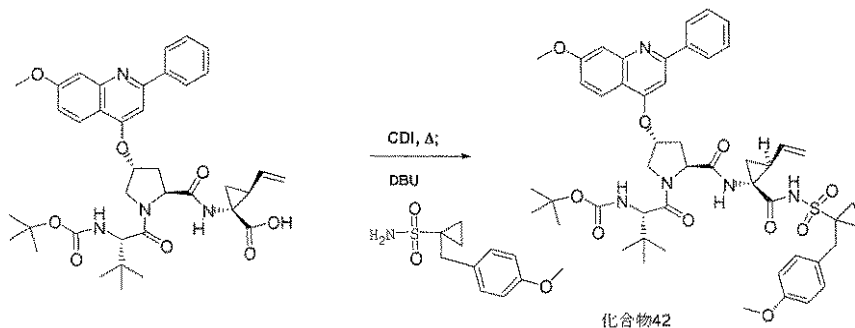
50

## 【0240】

工程42c: 化合物42、BOCNH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>[1-(4-メトキシベンジル)-シクロプロパン-1-イル]; または、別の表示である化合物42の実施例42、{1-[2-{1-{1-(4-メトキシ-ベンジル)-シクロプロパンスルホンアミノカルボニル}-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル}-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

## 【化152】

10



20

## 工程42c)

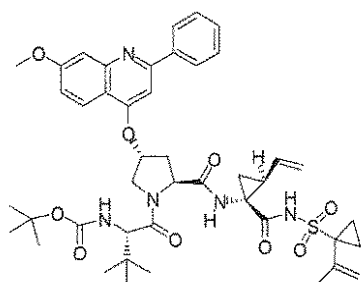
化合物42は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-(4-メトキシ-ベンジル)-シクロプロパンスルホンアミド(化合物42b)は1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.100g、0.15mmol)から25%収率(0.033g)で製造し、そして、PTLC(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2%~5%)およびプレパラティブHPLC(溶媒B:35~100%)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.94(m, 2H), 0.98(s, 9H), 1.24(s, 9H), 1.39(m, 3H), 1.88(m, 1H), 2.36(m, 2H), 2.73(dd, J = 13.36, 7.14 Hz, 1H), 3.23(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.98(s, 3H), 4.10(m, 1H), 4.20(s, 1H), 4.60(m, 2H), 5.16(d, J = 9.15 Hz, 1H), 5.33(d, J = 17.20 Hz, 1H), 5.67(s, 1H), 5.79(s, 1H), 6.82(d, J = 6.59 Hz, 2H), 7.04(d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.20(dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.45(d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.61(m, 3H), 8.04(d, J = 3.66 Hz, 2H), 8.20(d, J = 9.15 Hz, 1H)。MS m/z 908 (M<sup>+</sup>-1), LC-MS(保持時間: 1.53, 方法H)。

30

## 【0241】

## 化合物43の実施例43

## 【化153】



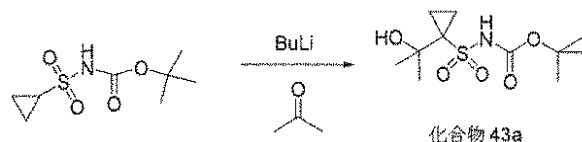
化合物43

40

工程43a: 1-1-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートの製造

50

## 【化 1 5 4】



## 工程 4 3 a)

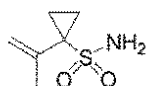
化合物 4 3 a である 1 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート ( 工程 1 5 I I d ) の製造に記載する方法に従って ( 1 . 1 当量の 2 - アセトン を求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 2 . 0 g、9 . 0 4 m m o l ) から 4 9 % ( 1 . 2 3 g ) で得て、そして、バイオテージ 4 0 M カラム ( 溶出液として、E t O A c / ヘキサン ( 0 % ~ 6 0 % ) を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.13 (m, 2 H), 1.40 (s, 6 H), 1.48 (s, 9 H), 1.68 (m, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 10.94, 27.96, 28.49, 48.46, 83.91, 149.35.

10

## 【 0 2 4 2】

工程 4 3 b : 1 - ( 2 - フルオロ - ベンジル) - シクロプロパンスルホン酸アミドの製造

## 【化 1 5 5】



化合物 43b

20

## 工程 4 3 b)

本化合物である 1 - イソプロペニル - シクロプロパンスルホンアミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 3 0 b ) の製造に記載する方法に従って、1 - ( 1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 0 . 6 g、2 . 1 5 m m o l ) から 9 4 % 収率 ( 0 . 3 6 g ) で得て、そして、レジセップ (Redisep) 3 5 g カラム ( 溶出液として、E t O A c / ヘキサン ( 5 % ~ 1 0 0 % ) を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.00 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.97 (s, 3 H), 5.27 (d, J = 6.59 Hz, 2 H)。

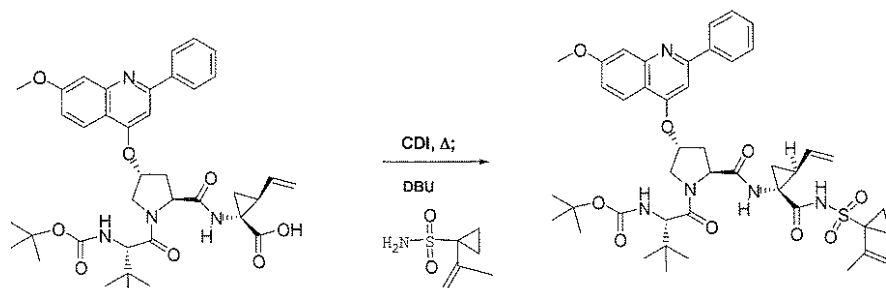
30

## 【 0 2 4 3】

工程 4 3 c : 化合物 4 3 の実施例 4 3、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ピニルアッカ) - C O N H S O<sub>2</sub> ( 1 - イソ - プロベニルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 4 3 の実施例 4 3、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - イソプロベニルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル

40

## 【化 1 5 6】



化合物43

10

## 工程 4 3 c)

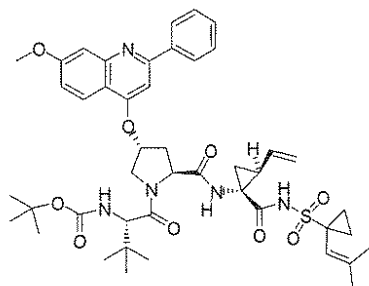
化合物 4 3 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - イソプロペニルシクロプロパンスルホンアミドを、1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0.060 g、0.09 mmol) から 30% 収率 (0.0215 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.96 (m, 2 H), 1.03 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H), 1.37 (dd, J = 9.33, 4.94 Hz, 1 H), 1.58 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.94 (s, 3 H), 2.14 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.54, 7.32 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.06 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.14 (m, 4 H), 5.52 (s, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 8.06 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.74, 方法 I), MS m/z 830(M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 2 4 4】

## 化合物 4 4 の実施例 4 4

## 【化 1 5 7】

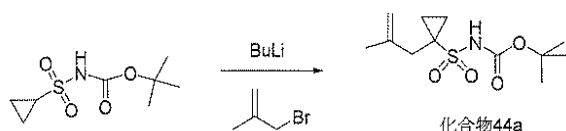


化合物44

30

工程 4 4 a : 1 - イソブテニルシクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 5 8】



化合物44a

40

## 工程 4 4 a)

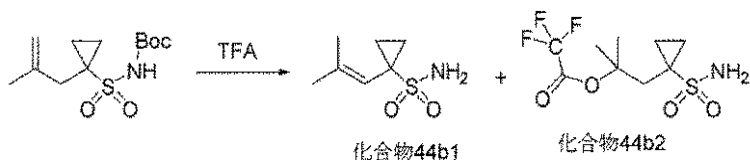
本化合物である 1 - (2 - メチル - アリル) - シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン tert - ブチルカルバメートの製造に記載する方法に従って (1.1 当量の臭化イソブチルを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) から 95% (1.18 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.93 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.73 (m, 2 H), 1.78 (d, J = 7.93 Hz, 3 H), 2.58 (s, 2 H), 4.87 (m, 1 H), 4.88 (m, 1 H), 6.77 (s, 1 H)。

50

## 【 0 2 4 5 】

工程 4 4 b : 1 - イソ - ブテニルシクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【 化 1 5 9 】

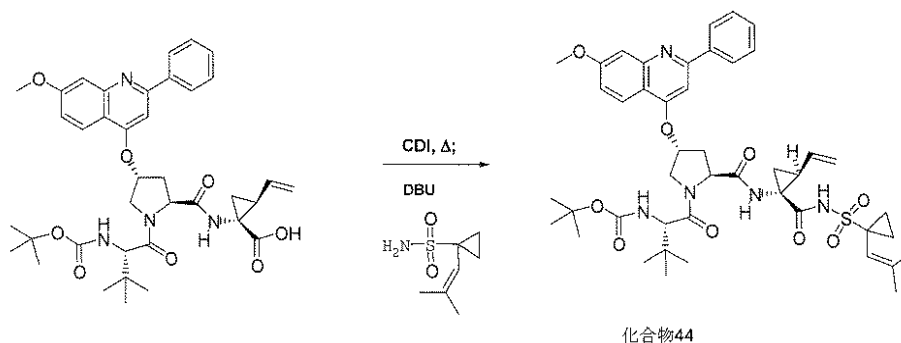
工程 4 4 b )

白色固体の化合物 4 4 b 1 および化合物 4 4 b 2 の 1 / 1 混合物 ( 0 . 3 1 g ) を、 1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 3 0 b ) の製造に記載する方法に従って、 1 - イソ - ブテニルシクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 化合物 4 4 a ) ( 1 . 0 g 、 3 . 6 m m o l ) から得た。  $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $\text{d}_4$ ) ppm 0.97 (m, 2 H), 1.09 (m, 1 H), 1.35 (m, 2 H), 1.40 (s, 6 H), 1.49 (m, 2 H), 1.80 (s, 3 H), 1.88 (s, 3 H), 2.25 (s, 2 H), 5.49 (s, 1 H)。

## 【 0 2 4 6 】

工程 4 4 c : 化合物 4 4 の実施例 4 4、BOCNH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> [ 1 - ( 2 - メチル - プロペン - 3 - イル) - シクロプロパン - 1 - イル] ; または、別の表示である化合物 4 4 の実施例 4 4、[ 1 - ( 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - { 1 - [ 1 - ( 2 - メチル - プロペニル) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル} - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチルプロピル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【 化 1 6 0 】

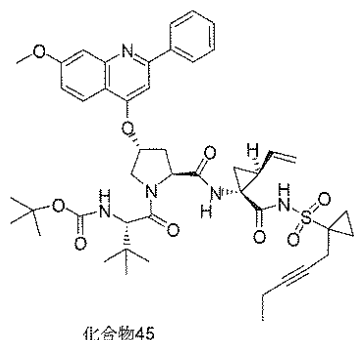
工程 4 4 c )

化合物 4 4 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - ( 2 - メチル - プロペニル) - シクロプロパンスルホンアミド ( 化合物 4 4 b ) を 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 0 9 m m o l ) から 2 8 % 収率 ( 0 . 0 3 4 6 g ) で製造し、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 0 ~ 8 5 % を使用) によって精製した。  $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $\text{d}_4$ ) ppm 0.85 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.58 (m, 10 H), 2.10 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 5.00 (m, 1 H), 5.21 (d, J = 17.57 Hz, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 7.05 (dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.82, 方法 L), MS m/z 844 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

## 【 0 2 4 7 】

化合物 4 5 の実施例 4 5

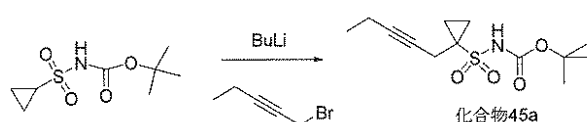
## 【化 1 6 1】



10

工程 4 5 a : 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 6 2】

工程 4 5 a)

20

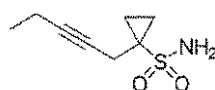
本化合物である 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (工程 1 5 I I d) の製造に記載する方法に従って (1 . 1 当量の 1 - ブロモ - ペンタ - 2 - インを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメート (1 . 0 g、4 . 5 2 mmol) から 7 9 % (1 . 0 3 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.10 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.15 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.62 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.90 (t, J = 2.44 Hz, 2 H), 6.91 (s, 1 H)。

## 【0 2 4 8】

工程 4 5 b : 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

30

## 【化 1 6 3】



化合物45b

工程 4 5 b)

本化合物である白色固体の 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド (工程 2 9 I I e) の製造に記載する方法に従って、1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメート (1 . 1 g、3 . 8 3 mmol) から 1 0 0 % 収率 (0 . 7 2 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.06 (m, 2 H), 1.09 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.23 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 2.94 (t, J = 2.44 Hz, 2 H)。

40

## 【0 2 4 9】

工程 4 5 c :

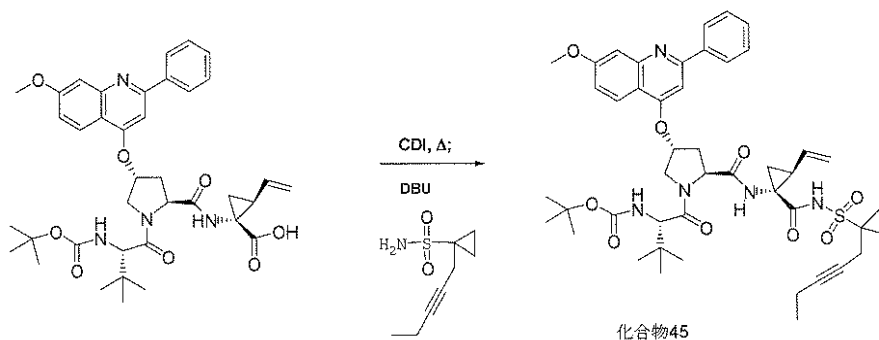
化合物 4 5 の実施例 4 5、BOC NH - P 3 (L - t - Bu Gly) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> [1 - (1 - ペンタ - 2 - イニル) - シクロプロパン - 1 - イル]; または、別の表示である化合物 4 5 の実施例 4 5、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フ

50



エニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [ 1 - ( 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロ  
 パンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジ  
 ン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエス  
 テルの製造

【化 1 6 4】



10

工程 4 5 c )

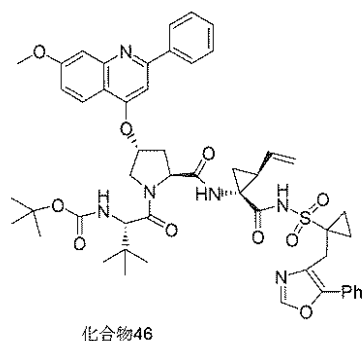
化合物 4 5 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - ペンタ - 2 - イニル  
 - シクロプロパンスルホン酸アミドを 1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホン  
 アミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 5 m m o l ) から 3 1 % 収率 ( 0 . 0 3 8 2 g ) で製造し、そしてプレ  
 パラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 0 ~ 1 0 0 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メ  
 タノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.97 (m, 5 H), 1.04 (s, 9 H), 1.26 (s, 9 H), 1.30 (m, 3 H),  
 1.83 (m, 1 H), 2.03 (m, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 3.92  
 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.56 (m, 2 H), 5.01 (m, 1 H), 5.20 (d, J  
 = 17.09 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7  
 .37 (m, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.86, 方法 L), MS m  
 /z 856 (M<sup>+</sup>+1)。

20

【 0 2 5 0】

化合物 4 6 の実施例 4 6

【化 1 6 5】



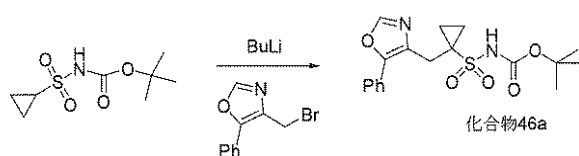
30

40

工程 4 6 a :

1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンスルホンアミド  
 - t e r t - ブチルカルバメートの製造

【化 1 6 6】



工程 4 6 a )

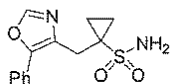
50

本化合物である 1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert* - ブチルカルバメート ( 工程 1 5 I I d ) の製造に記載する方法に従って ( 1 . 1 当量の 5 - プロモメチル - 3 - フェニル - イソキサゾールを求電子体として使用することを除く )、シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g、4 . 5 2 m m o l ) から 2 7 % 収率 ( 0 . 4 6 1 g ) で得た。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) ppm 1.06 ( m, 2 H ), 1.48 ( s, 9 H ), 1.66 ( m, 2 H ), 3.51 ( s, 2 H ), 7.41 ( m, 4 H ), 7.55 ( m, 1 H ), 7.63 ( d, J = 6.95 Hz, 1 H ), 7.85 ( s, 1 H )。

【 0 2 5 1 】

工程 4 6 b : 1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミドの製造

【 化 1 6 7 】



化合物46b

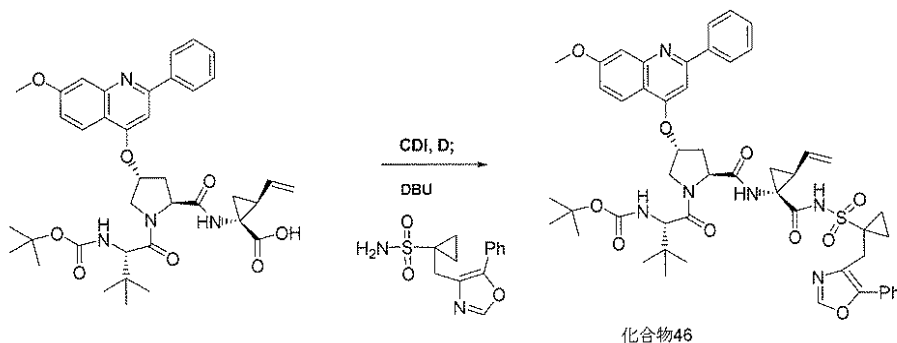
工程 4 6 b )

本化合物である 1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 3 0 a、実施例 3 0 ) の製造に記載する方法に従って、1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート ( 0 . 3 2 g、3 . 8 3 m m o l ) から 5 4 % 収率 ( 0 . 1 2 6 g ) で得たが、精製しなかった。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール-d<sub>4</sub> ) ppm 0.7 9 ( m, 2 H ), 1.26 ( m, 2 H ), 3.59 ( s, 2 H ), 7.37 ( m, 2 H ), 7.50 ( m, 2 H ), 7.72 ( d, J = 6.95 Hz, 1 H ), 8.17 ( s, 1 H )。

【 0 2 5 2 】

工程 4 6 c : 化合物 4 6 の実施例 4 6、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R, 2 S ピニルアッカ ) - CONH SO<sub>2</sub> - [ 1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパン - 1 - イル } ; または、別の表示である化合物 4 6 の実施例 4 6、[[ 1 - ( 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - { 1 - [ 1 - ( 5 - フェニル - オキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ] - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル } - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2, 2 - ジメチルプロピル ] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

【 化 1 6 8 】



化合物46

工程 4 6 c )

化合物 4 6 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 工程 4 6 b ( 実施例 4 6 ) の生成物の 1 - ( 4 - フェニル - イソキサゾール - 5 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミドを 1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く )、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 0 8 0 g、0 . 1

10

20

30

40

50

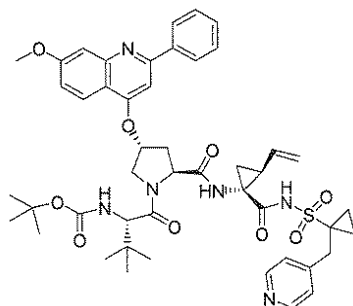
2 mmol) から 18% 収率 (0.0255 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B: 40 ~ 90% を使用) によって製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 1.04 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.41 (m, 4 H), 1.68 (m, 1 H), 1.84 (dd, *J* = 7.32, 4.88 Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.57 (d, *J* = 14.65 Hz, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 4.17 (m, 3 H), 4.23 (dd, *J* = 5.49, 3.05 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.51 (d, *J* = 11.60 Hz, 1 H), 4.56 (t, *J* = 8.55 Hz, 1 H), 4.97 (d, *J* = 11.29 Hz, 1 H), 5.18 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 6.05 (m, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 9.00, 1.98 Hz, 1 H), 7.27 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 7.49 (m, 3 H), 7.68 (m, 3 H), 8.01 (m, 3 H)。MS *m/z* 946 (*M*<sup>+</sup>-1), HPLC (保持時間: 1.96, 方法 M)。

【0253】

10

#### 化合物 47 の実施例 47

【化 169】

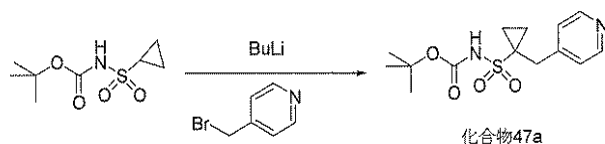


化合物47

20

#### 工程 47 a : 1 - (4 - ピリジル) - シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化 170】



化合物47a

#### 工程 47 a)

30

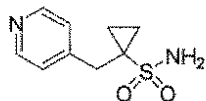
- 78 °C まで冷却したシクロプロピルスルホンアミン *tert*-ブチルカルバメート (105 g, 4.52 mmol) の THF (9 mL) 溶液に、*n*-BuLi (6.2 mL, 9.2 mmol, 1.6 M ヘキサン溶液) を加えた。該化合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、そして新たな 4-(プロモメチル)ピリジン (0.55 mL, 0.5 mmol) を 1 回で注入した。該新たな 4-(プロモメチル)-ピリジンは、炭酸水素ナトリウム水溶液およびエーテルの間でトリブート (tribute) することによって 4-(プロモメチル)ピリジン・臭化水素から調製し、エーテル層を素早く分離し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、溶媒を真空下で除去し、そしてこのものを直ぐに該反応に使用した。該反応混合物を -78 °C で 5 分間攪拌し、該浴を氷水に変え、そして更に 1 時間攪拌した。該反応混合物を pH 4.0 緩衝液を用いて希釈し、pH を 4.0 にまで調節し、そして EtOAc を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、濃縮し、そしてプレ-HPLC によって精製して、1-(4-ピリジル)-シクロプロパンスルホンアミド-*tert*-ブチルカルバメートとの混合物 (わずか 0.42 g) を得て、そして該混合物を次の工程に使用した。

40

【0254】

#### 工程 47 b : 1 - (4 - ピリジル) - シクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【化 1 7 1】



化合物47b

## 工程 4 7 b)

本化合物である白色固体の 1 - ピリジン - 2 - イルメチル) - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ブチル - シクロプロパンスルホンアミド (工程 3 0 b) の製造に記載する方法に従って、4 7 の混合物から 2 工程で 1 3 % 収率 (0 . 1 2 g) で得て、そしてプレパ - H P L C (溶媒 B : 0 ~ 8 0 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 0.90 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 3.38 (s, 2 H), 7.55 (d, J = 6.22 Hz, 2 H), 8.50 (d, J = 4.39 Hz, 2 H)。

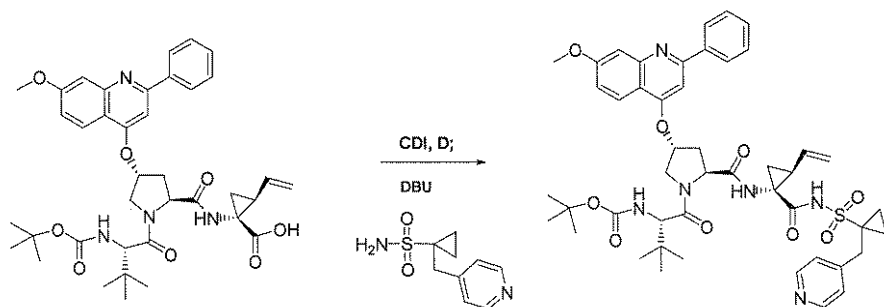
10

## 【 0 2 5 5】

工程 4 7 c : 化合物 4 7 の実施例 4 7、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> - {1 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル) - シクロプロパン - 1 - イル}; または、別の表示である化合物 4 7 の実施例 4 7、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - ピリジン - 4 - イルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

20

## 【化 1 7 2】



化合物47

30

## 工程 4 7 c)

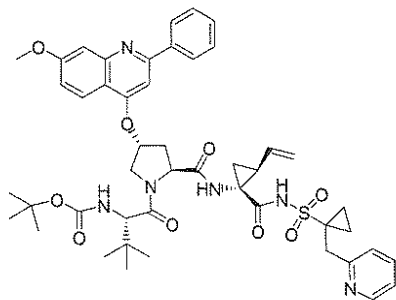
化合物 4 7 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - ピリジン - 4 - イルメチルシクロプロパンスルホンアミド (化合物 4 7 b、実施例 4 7) を 1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0 . 1 2 0 g、0 . 1 7 m m o l) から 5 8 % 収率 (0 . 0 7 3 9 g) で製造し、そしてプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 0 ~ 8 5 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 2.30 (m, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.76 (dd, J = 13.43, 6.71 Hz, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.12 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 5.19 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 16.79 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.77 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 7.41 (s, 3 H), 7.47 (s, 1 H), 7.62 (s, 3 H), 8.07 (s, 2 H), 8.22 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 8.48 (s, 2 H)。MS m/z 881 ( $M^+ + 1$ ), MS m/z 799 ( $M^- - 1$ )。LC-MS (保持時間: 1.39, 方法 H), MS m/z 881 ( $M^+ + 1$ )。

40

## 【 0 2 5 6】

化合物 4 8 の実施例 4 8

## 【化 1 7 3】

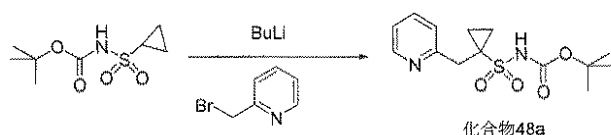


化合物48

10

工程 4 8 a : 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 7 4】



化合物48a

工程 4 8 a)

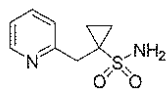
この不純な化合物である 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - ピリジン - 4 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (工程 4 7 a) の製造に記載する方法に従って、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) から 0.61 g で得た。該不純な生成物を次の工程に使用した。

20

## 【0 2 5 7】

工程 4 8 b : 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【化 1 7 5】



化合物48b

30

工程 4 8 b)

本化合物である白色固体の 1 - (ピリジン - 2 - イルメチル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - ピリジン - 4 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (工程 4 7 b) の製造に記載する方法に従って、工程 4 8 a の不純な生成物から 2 工程で 18% 収率 (0.171 g) で得て、そして、プレパラティブ H P L C (溶媒 B : 0 ~ 80% を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.19 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 7.89 (t, J=6.77 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 8.42 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 7.87 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 5.86 Hz, 1 H)。

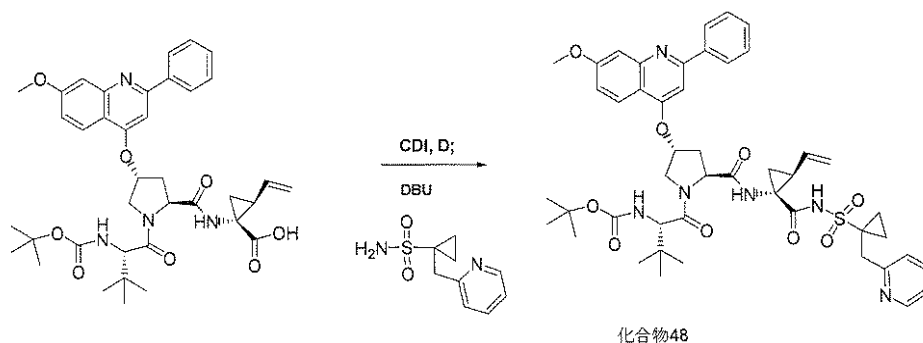
40

## 【0 2 5 8】

工程 4 8 c : 化合物 4 8 の実施例 4 8、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン} - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> - [1 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル) - シクロプロパン - 1 - イル]; または、別の表示である化合物 4 8 の実施例 4 8、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - ピリジン - 2 - イルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

50

## 【化 1 7 6】



10

## 工程 4 8 c)

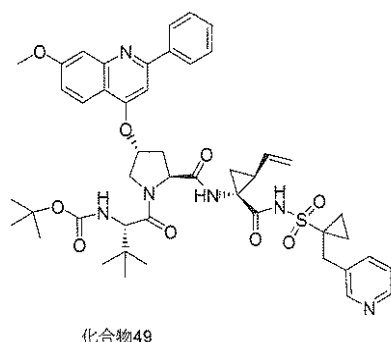
化合物 4 8 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で (1 - ピリジン - 2 - イルメチルシクロプロパンスルホンアミド (化合物 4 8 b) を 1 - トリメチルシリニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0.120 g、0.17 mmol) から 67% 収率 (0.086 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 0 ~ 85% を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.97 (s, 9 H), 0.99 (m, 2 H), 1.22 (s, 9 H), 1.48 (m, 3 H), 1.85 (m, 1 H), 2.27 (q, J = 8.90 Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.76 (dd, J = 13.54, 6.95 Hz, 1 H), 3.39 (d, J = 13.91 Hz, 1 H), 3.50 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.09 (d, J = 12.08 Hz, 1 H), 4.18 (s, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 5.14 (d, J = 10.25 Hz, 1 H), 5.31 (d, J = 16.83 Hz, 1 H), 5.76 (m, 2 H), 7.25 (dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 7.68, 5.12 Hz, 1 H), 7.46 (m, 3 H), 7.64 (m, 3 H), 7.78 (m, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 8.24 (d, J = 9.15 Hz, 1 H), 8.44 (d, J = 4.03 Hz, 1 H)。MS m/z 881 (M<sup>+</sup>+1), MS m/z 799 (M<sup>-</sup>-1)。LC-MS (保持時間: 1.43, 方法 H), MS m/z 881 (M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【0 2 5 9】

## 化合物 4 9 の実施例 4 9

## 【化 1 7 7】

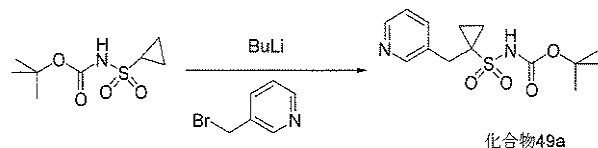


30

## 工程 4 9 a : 1 - ピリジン - 3 - イルメチルシクロプロパンスルホンアミド - tert - ブチルカルバメートの製造

40

## 【化 1 7 8】



## 工程 4 9 a)

- 7 8 まで冷却したシクロプロピルスルホニルアミン tert - ブチルカルバメート (105 g、4.52 mmol) の THF (9 mL) 溶液に、n - BuLi (6.2 mL、

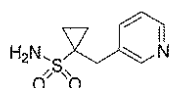
50

9.2 mmol、1.6 Mヘキサン溶液)を加えた。該混合物を-78℃で1時間攪拌し、そして3-(プロモメチル)ピリジンの新たなエーテル溶液(2 mL)を1回で注入した。該新たな(3-プロモメチル)ピリジンは、炭酸水素ナトリウム水溶液およびエーテルの間でトリブートした3-(プロモメチル)ピリジン・臭化水素(1.5 g、5.9 mmol)から調製した。該エーテル層を素早く分離し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして約2 mLの液体が残るまで真空下で濃縮した。該反応混合物を4分間攪拌し、該浴を氷水に変えて、そして1時間攪拌した。該反応混合物をpH 4.0の緩衝液を用いて希釈し、pHを4.0にまで調節し、そしてEtOAcを用いて抽出した。該抽出物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、濃縮し、そしてプレパ-HP LC(溶媒B: 0~80%を使用)によって精製して、1-(3-ピリジル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートとの混合物(0.61 g)を得て、そして該混合物を次の工程に使用した。

10

【0260】

工程49b: 1-(ピリジン-2-イルメチル)-シクロプロパンスルホンアミドの製造  
【化179】



化合物49b

工程49b)

本化合物である1-(ピリジン-2-イルメチル)-シクロプロパンスルホン酸アミドは、1-(ピリジン-4-イルメチル)-シクロプロパンスルホン酸アミド(工程48b、実施例48)の製造に記載する方法に従って、不純な1-(ピリジン-3-イルメチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(0.5 g)から11%収率(0.107 g、2工程)で得た。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.11(m, 2H), 1.46(m, 2H), 3.44(s, 2H), 7.94(dd, J = 8.09, 5.65 Hz, 1H), 8.53(d, J = 8.24 Hz, 1H), 8.71(d, J = 5.19 Hz, 1H), 8.82(s, 1H)。

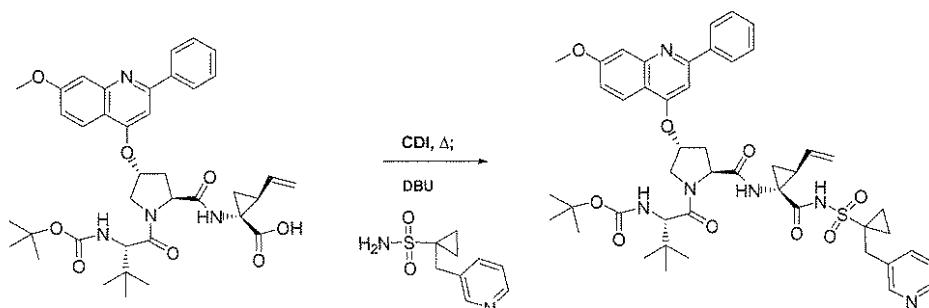
20

【0261】

工程49c: 化合物49の実施例49、BOC-NH-P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>-[1-(1-ピリジン-3-イルメチル)-シクロプロパン-1-イル];または、別の表示である化合物49の実施例49、(1-{4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-2-[1-(1-ピリジン-3-イルメチル)-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル]-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルの製造

30

【化180】



化合物49

40

工程49c)

化合物49は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-ピリジン-3-イルメチル)-シクロプロパンスルホンアミドを、1-トリメチルシリニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生

50

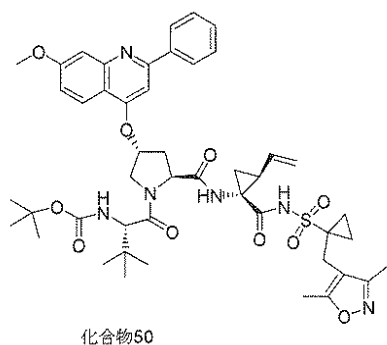
成物 (0.080 g、0.12 mmol) から 14 % 収率 (0.0127 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B : 0 ~ 85 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.97 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (m, 4H), 1.58 (m, 1 H), 1.91 (dd, *J* = 8.24, 5.49 Hz, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.77 (dd, *J* = 14.19, 6.87 Hz, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 3.39 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.11 (dd, *J* = 12.05, 2.90 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 5.34 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.75 (m, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.71 (m, 3 H), 7.86 (d, *J* = 6.41 Hz, 1 H), 8.06 (dd, *J* = 7.78, 1.68 Hz, 2 H), 8.30 (d, *J* = 8.85 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.49, 方法 I), MS *m/z* 881 (*M*<sup>+</sup>+1)。

10

## 【0262】

## 化合物 50 の実施例 50

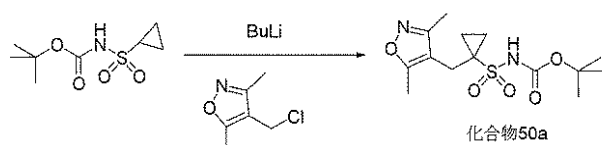
## 【化181】



20

工程 50 a : 1 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメートの製造

## 【化182】



30

## 工程 50 a)

本化合物の 1 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンアミド - *tert* - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン *tert* - ブチルカルバメート (工程 15 I I d) の製造に記載する方法に従って (1.1 当量の 4 - クロロメチル - 3,5 - ジメチルイソキサゾールを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) から 45 % 収率 (0.672 g) で得て、そしてパイオテージ 40 L (溶出液として、EtOAc / ヘキサン (5 % ~ 100 % を使用) を用いて精製した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.66 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.64 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.07 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H)。

40

## 【0263】

工程 50 b : 1 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンスルホン酸アミドの製造

## 【化183】



50

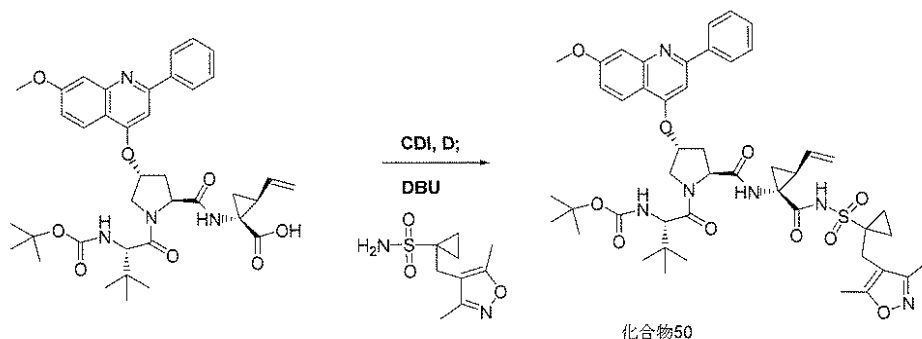


工程 5 0 b)

化合物 5 0 b の 1 - ( 3 , 5 - ジメチル - イソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ( ピリジン - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 4 7 b 、 実施例 4 7 ) の製造に記載する方法に従って、1 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - *tert* - ブチルカルバメート ( 0 . 4 8 g ) から 2 4 % 収率 ( 0 . 0 8 3 g ) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.47 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.06 (s, 2 H), 4.73 (s, 2 H)。

【 0 2 6 4 】

工程 5 0 c : 化合物 5 0 の実施例 5 0、BOC NH - P 3 ( L - *t* - Bu G l y ) - P 2 [( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R , 2 S ピニルアッカ ) - CONH SO<sub>2</sub> - [ 1 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパン - 1 - イル] ; または、別の表示である化合物 5 0 の実施例 5 0、{ 1 - [ 2 - { 1 - [ 1 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ] - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル } - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

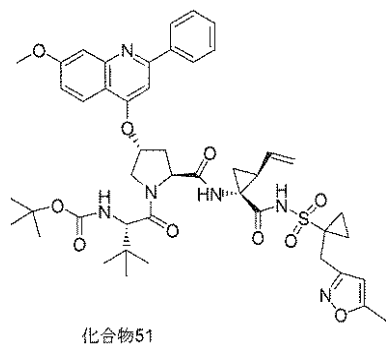
【 化 1 8 4 】工程 5 0 c )

化合物 5 0 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド ( 化合物 5 0 b 、 実施例 5 0 ) を 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 0 6 0 g ) から 3 2 % 収率 ( 0 . 0 2 5 4 g ) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 0 ~ 8 5 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.60 (m, 2 H), 0.95 (s, 9 H), 1.19 (s, 9 H), 1.43 (m, 2 H), 1.61 (m, 1 H), 1.90 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 1 H), 2.19 (s, 3 H), 2.28 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.38 (m, 1 H), 2.77 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 1 H), 3.07 (d, J = 14.7 Hz, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 4.16 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 5.15 (m, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 5.74 (m, 2 H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.14 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.70 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.31 (m, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.69, 方法 I), MS *m/z* 899 (*M*<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 6 5 】

化合物 5 1 の実施例 5 1

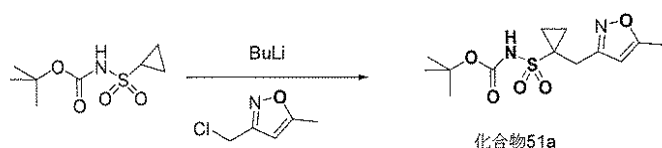
## 【化 1 8 5】



10

工程 5 1 a : 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートの製造

## 【化 1 8 6】

工程 5 1 a )

20

本化合物である 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートを、 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 工程 5 0 a ) の製造に記載する方法に従って ( 1 . 1 当量の 3 - クロロメチル - 5 - メチル - イソキサゾールを求電子体として使用することを除く )、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 1 . 0 g、4 . 5 2 m m o l ) から 3 4 % ( 0 . 4 8 6 g ) で得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.04 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.71 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 3.23 (s, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H)。

## 【 0 2 6 6】

工程 5 1 b : 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホン酸アミドの製造

30

## 【化 1 8 7】

工程 5 1 b )

40

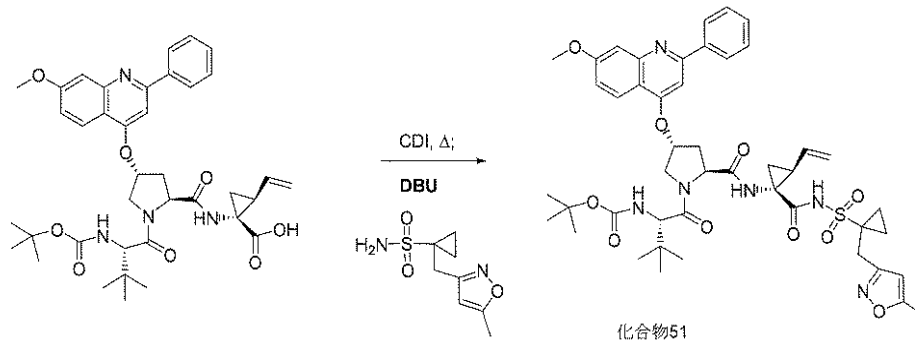
本化合物である 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホン酸アミドは、1 - ブチルシクロプロパンスルホン酸アミド ( 工程 2 0 b ) の製造に記載する方法に従って、1 - ( 3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート ( 0 . 4 8 g ) から 2 4 % 収率 ( 0 . 0 8 1 3 g ) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.89 (m, 2 H), 1.33 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 3.26 (s, 2 H), 6.16 (s, 1 H)。

## 【 0 2 6 7】

工程 5 1 c : 化合物 5 1 の実施例 5 1、BOC NH - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ ) - CONH SO<sub>2</sub> - [ 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパン - 1 - イル ] ; または、別の表示である化合物 5 1 の実施例 5 1、[ 1 - ( 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - { 1

50

- [ 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル } - ピロリジン - 1 - カルボニル ) - 2, 2 - ジメチルプロピル ] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造  
【化 1 8 8】



10

#### 工程 5 1 c)

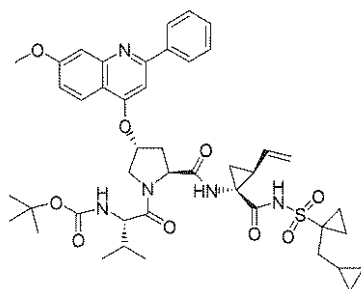
化合物 5 1 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - ( 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル ) - シクロプロパンスルホンアミドを 1 - トリメチルシリル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e ( 実施例 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 0 6 0 g ) から 7 % ( 0 . 0 0 5 8 g ) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 3 0 ~ 1 0 0 % を使用 ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.89 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.26 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.78 (m, 1 H), 2.12 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.50 (m, 1 H), 2.76 (m, 1 H), 3.28 (m, 2 H), 3.94 (m, 3 H), 4.10 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 5.02 (s, 1 H), 5.20 (d, J = 16.79 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.91 (m, 1 H), 6.10 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.69, 方法 I), MS *m/z* 885 (*M*<sup>+</sup>+1)。

20

【 0 2 6 8 】

#### 化合物 5 2 の実施例 5 2

【化 1 8 9】

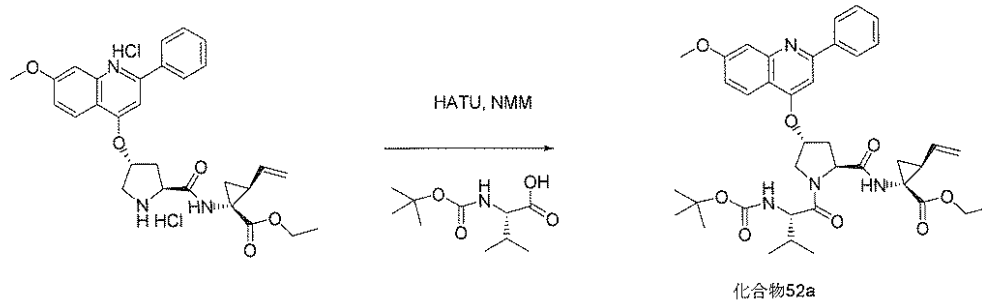


30

工程 5 2 a : 化合物 5 2 a の実施例 5 2 a、BOC NH - P 3 ( L - v a l ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R, 2 S ビニルアッカ ) - カルボン酸エチルエステル ; または、別の表示である化合物 5 2 a の実施例 5 2 a、1 - { [ 1 - ( 2 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル ) - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボニル ] - アミノ } - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

40

## 【化 1 9 0】



10

## 工程 5 2 a)

工程 2 c (実施例 2) の生成物、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 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) ピロリジン - 1 - カルボン酸エチルエステルの (1 S, 2 R) ビニルアッカ P 1 異性体の HCl 塩 (1.2 g, 1.99 mmol)、N - BOC - L - バリン (0.65 g, 2.39 mmol)、NMM (1.0 g, 9.97 mmol) の DMF (12 mL) 懸濁液に、HATU (1.0 g, 2.59 mmol) を加えた。終夜撹拌後に、該反応混合物を EtOAc (200 mL) を用いて希釈し、pH 4.0 の緩衝液 (2 x)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、パイオテージ 40 M カラム (15% ~ 60% の EtOAc / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、白色固体の標題生成物 (0.98 g, 70%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.95 (m, 6 H), 1.23 (m, 12 H), 1.42 (m, 1 H), 1.71 (dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 2.42 (m, 1 H), 2.73 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.10 (m, 4 H), 4.60 (m, 2 H), 5.09 (dd, J = 10.43, 1.65 Hz, 1 H), 5.26 (dd, J = 17.02, 1.65 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 7.10 (dd, J = 8.97, 2.38 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.56 Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。

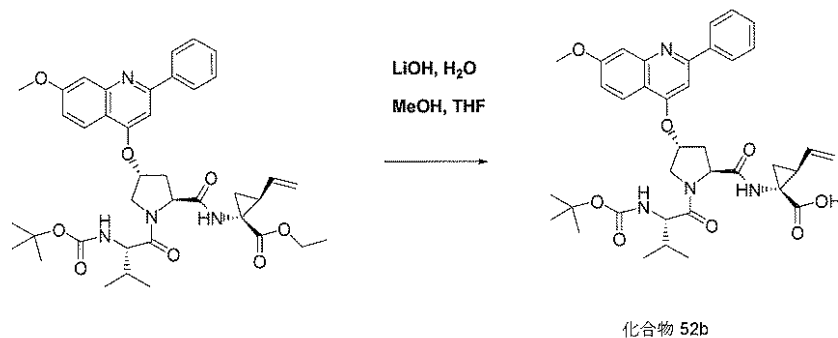
20

## 【 0 2 6 9】

工程 5 2 b) 化合物 5 2 b の実施例 5 2 b、BOC NH - P 3 (L - v a l) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - カルボン酸；または、別の表示である化合物 5 2 b の実施例 5 2 b、1 - {[1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

30

## 【化 1 9 1】



40

## 工程 5 2 b)

淡黄色発泡体の化合物 5 2 b は、実施例 2 の工程 2 e の方法に似た様式で、工程 5 2 a (実施例 5 2) の化合物 5 2 a の生成物から 96% 収率 (0.90 g) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.93 (m, 6 H), 1.23 (s, 9 H), 1.42 (m, 1 H), 1.69 (dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1 H), 1.97 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.75 (m, 1

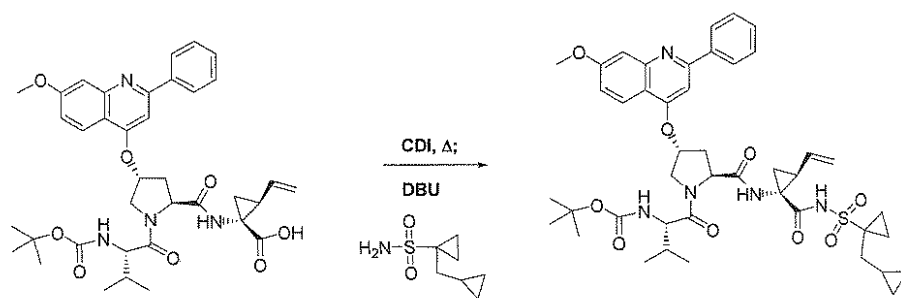
50

H), 3.95 (s, 3 H), 4.03 (m, 2 H), 4.60 (m, 2 H), 5.08 (d, J = 10.25 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.97, 2.38 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 8.06 (m, 3 H)。

【0270】

工程52c: 化合物52の実施例52、BOC-NH-P3(L-t-Val)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO<sub>2</sub>-(1-シクロプロピルメチルシクロプロパン-1-イル); または、別の表示である化合物52の実施例52、{1-[2-[1-(1-シクロプロピルメチル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

【化192】



化合物 52

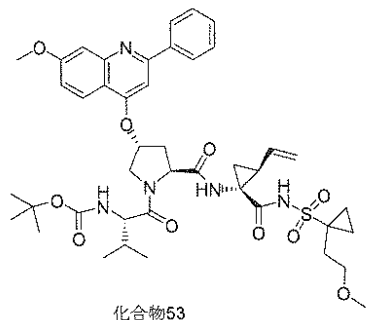
工程52c)

化合物52は、実施例27の工程27cに方法に似た様式で(パリントリペプチド酸生成物(工程52b)を工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物の代わりに、且つ1-シクロプロピルメチル-シクロプロパンスルホンアミドを1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程52b(実施例52)のトリペプチド酸生成物(0.140g、0.21mmol)から26%収率(0.0477g)で製造した。該反応混合物を、PTLC(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を使用する)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) <sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.05 (m, 2 H), 0.44 (m, 2 H), 0.68 (m, 1 H), 0.95 (dd, J = 17.70, 6.41 Hz, 6 H), 1.09 (m, 2 H), 1.24 (s, 9 H), 1.39 (dd, J = 9.31, 5.34 Hz, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.83 (m, 3 H), 2.14 (m, 2 H), 2.37 (t, J = 10.53 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J = 13.58, 6.56 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.07 (m, 2 H), 4.54 (m, 2 H), 5.07 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.76 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 8.05 (m, 3 H)。C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として)実測値, LC-MS(保持時間: 1.68, 方法I), MS m/z 830 (M<sup>+</sup>+1)。

【0271】

化合物53の実施例53

## 【化 1 9 3】

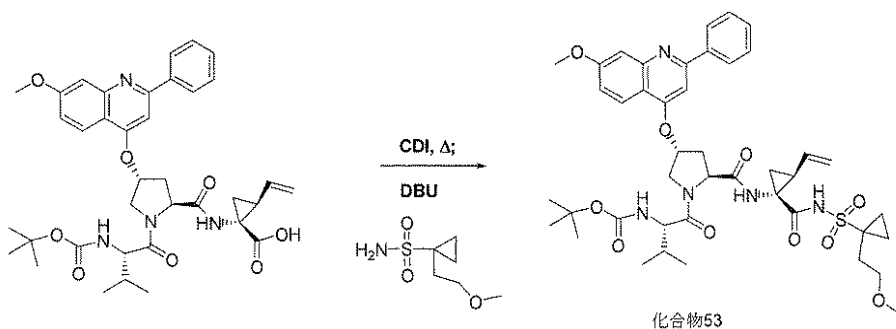


10

工程 5 3 : 化合物 5 3 の実施例 5 3、BOC NH - P 3 ( L - t - V a l ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ ) - CONH SO<sub>2</sub> - [ 1 - ( 2 - メトキシエチル ) - シクロプロパン - 1 - イル ] ; または、別の表示である化合物 5 3 の実施例 5 4、{ 1 - [ 2 - { 1 - [ 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ] - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル } - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 1 9 4】

20



## 工程 5 3 )

化合物 5 3 は、工程 5 2 c の方法に似た様式で ( 1 - ( 2 - メトキシ - エチル ) - シクロプロパンスルホンアミドを 1 - シクロプロピルメチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 5 2 b ( 実施例 5 2 ) のトリペプチド酸生成物 ( 0 . 1 4 0 g、0 . 2 1 m m o l ) から 6 1 % ( 0 . 1 0 6 3 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.84 (d, J = 6.10 Hz, 6 H), 1.02 (m, 11 H), 1.32 (m, 3 H), 1.97 (m, 2 H), 2.11 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 2.58 (dd, J = 12.97, 5.04 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 3.69 (t, J = 7.17 Hz, 2 H), 3.94 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.22 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.96 (d, J = 10.68 Hz, 1 H), 5.12 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 6.01 (m, 1 H), 6.70 (d, J = 7.63 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 9.77, 2.75 Hz, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.77 (d, J = 7.32 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), LC-MS (保持時間: 1.56, 方法 I), MS m/z 834 (M<sup>+</sup>+1)。

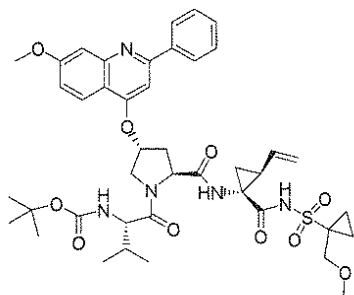
30

40

## 【 0 2 7 2】

化合物 5 4 の実施例 5 4

## 【化 1 9 5】



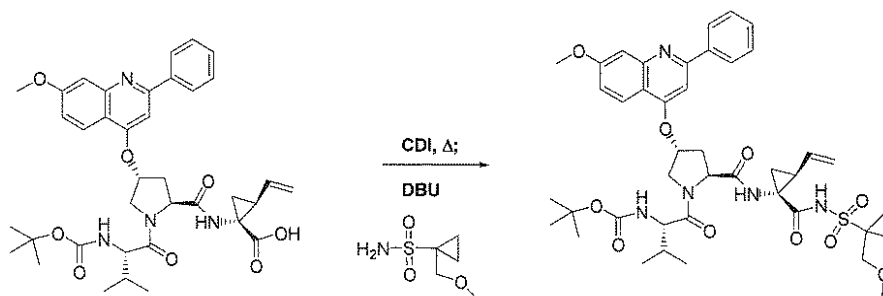
化合物54

10

工程 5 4 : 化合物 5 4 の実施例 5 4、BOC NH - P 3 (L - t - V a l) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S - ビニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> - (1 - メトキシメチルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 5 4 の実施例 5 5、{1 - [2 - [1 - (1 - メトキシメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル} - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 1 9 6】

20



化合物54

工程 5 4)

化合物 5 4 は、工程 5 2 c (実施例 5 2) の方法に似た様式で (1 - (2 - メトキシ - エチル)シクロプロパンスルホンアミドを 1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 5 2 b (実施例 5 2) のトリペプチド酸生成物 (0 . 1 4 0 g、0 . 2 1 m m o l) から 2 5 % 収率 (0 . 0 4 0 4 g) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (Solvent メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.94 (m, 8 H), 1.25 (s, 9 H), 1.40 (m, 3 H), 1.81 (dd, J = 7.68, 5.49 Hz, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 2.45 (t, J = 10.25 Hz, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 3.66 (d, J = 10.98 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 10.98 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.09 (m, 2 H), 4.56 (m, 2 H), 5.04 (d, J = 10.61 Hz, 1 H), 5.23 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 7.07 (m, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 8.07 (m, 3 H)。LC-MS (保持時間: 1.53, 方法 I), MS m/z 820 (M<sup>+</sup>+1)。

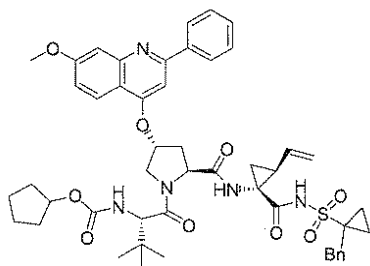
30

40

## 【0 2 7 3】

化合物 5 5 の実施例 5 5

## 【化 1 9 7】



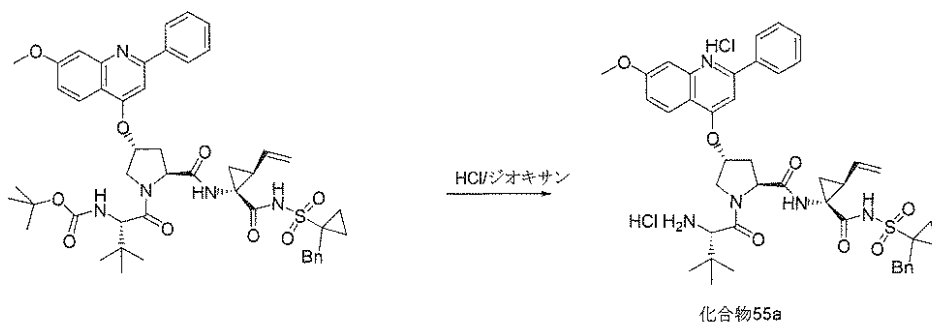
化合物55

10

工程 5 5 a : 1 - ( 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピル ] - アミドのビス H C l 塩の製造

## 【化 1 9 8】

反応式1



化合物55a

20

工程 5 5 a )

本ビス H C l 塩を、実施例 2 5 の工程 1 5 g の方法に似た様式で、化合物 5 ( 0 . 7 0 0 g 、 0 . 7 9 5 m m o l ) から 1 0 0 % 収率 ( 0 . 6 7 8 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.64 (m, 2 H), 1.12 (s, 9 H), 1.17 (m, 4 H), 1.45 (m, 3 H), 1.94 (dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1 H), 2.34 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.82 (dd, J = 14.64, 6.95 Hz, 1 H), 3.24 (d, J = 13.54 Hz, 1 H), 3.35 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.52 (d, J = 12.44 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J = 10.25, 6.95 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 10.25 Hz, 1 H), 5.37 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.26 (m, 4 H), 7.43 (dd, J = 9.33, 2.38 Hz, 1 H), 7.56 (m, 2 H), 7.69 (m, 3 H), 8.11 (dd, J = 7.68, 1.83 Hz, 2 H), 8.40 (d, J = 9.51 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 2.06, 方法 K), MS m/z 780 (M<sup>+</sup>+1)。

30

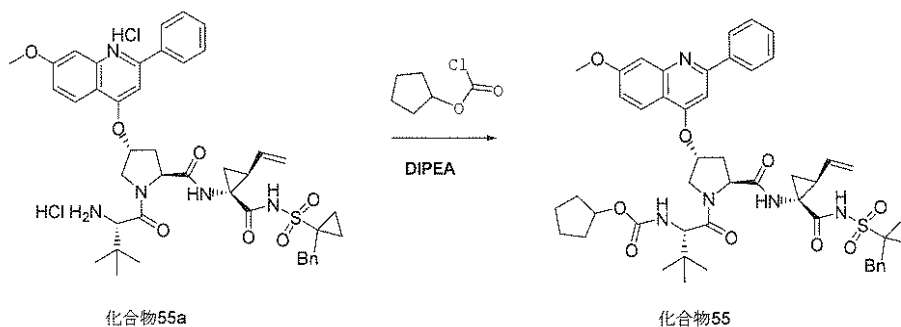
## 【 0 2 7 4】

工程 5 5 b : 化合物 5 5 の実施例 5 5、N - シクロペントキシカルボニル - N H - P 3 ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ ) - S - プロリン ] - P 1 ( 1 R , 2 S ビニルアッカ ) - C O N H S O <sub>2</sub> ( 1 - ベンジルシクロプロパン - 1 - イル ) ; または、別の表示である化合物 5 5 の実施例 5 5、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

40



## 【化 1 9 9】



10

## 工程 5 5 b)

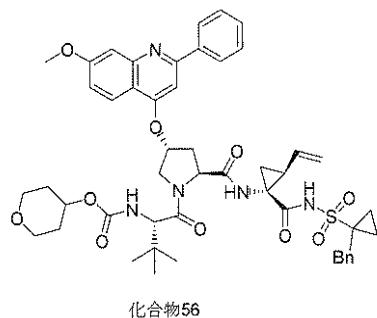
化合物 5 5 は、実施例 2 5 の工程 2 5 h の方法に似た様式で、工程 5 5 a (実施例 5 5) の生成物のピス H C l 塩 (0 . 1 2 5 g、0 . 1 5 m m o l) から 9 5 % 収率 (0 . 1 2 4 g) で製造し、そしてプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 4 5 % ~ 8 5 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.63 (s, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 1.50 (m, 12 H), 2.32 (m, 2 H), 2.73 (dd, J = 13.54, 7.32 Hz, 1 H), 3.30 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.09 (m, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.60 (m, 3 H), 5.18 (d, J = 10.98 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.79 (m, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.23 (m, 4 H), 7.44 (m, 2 H), 7.61 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 9.15 Hz, 1 H)。C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub> として計算: LC-MS (保持時間: 3.40, 方法 J), MS m/z 892 (M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 2 7 5】

## 化合物 5 6 の実施例 5 6

## 【化 2 0 0】



30

工程 5 6 : 化合物 5 6 の実施例 5 6、N - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシカルボニル - NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O<sub>2</sub> (1 - ベンジルシクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 5 6 の実施例 5 6、{1 - [2 - [1 - (1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルエステルの製造

40

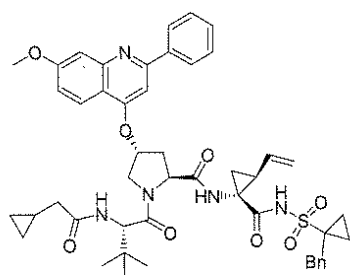


で((S)-テトラヒドロフラン-3-イルクロロホルメートをシクロペンチルクロロホルメートの代わりに使用することを除く)、化合物55a(工程55a)のビスHCl塩(0.125g、0.12mmol)から95%収率(0.085g)で製造して、そしてプレパラティブHPLC(溶媒B:45%~85%を使用)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.02(s, 9H), 1.40(dd, J = 8.97, 5.67 Hz, 1H), 1.60(m, 4H), 1.91(m, 2H), 2.03(m, 2H), 2.60(m, 2H), 3.19(d, J = 13.91 Hz, 1H), 3.31(d, J = 13.91 Hz, 1H), 3.82(m, 3H), 3.95(s, 3H), 4.02(dd, J = 11.34, 3.66 Hz, 1H), 4.29(d, J = 9.15 Hz, 1H), 4.49(m, 2H), 5.05(m, 1H), 5.21(d, J = 11.34 Hz, 1H), 5.29(d, J = 16.47 Hz, 1H), 5.38(m, 1H), 5.45(d, J = 9.51 Hz, 1H), 5.78(m, 1H), 7.01(s, 1H), 7.07(dd, J = 9.15, 2.56 Hz, 1H), 7.12(m, 2H), 7.24(m, 3H), 7.50(m, 4H), 8.03(m, 3H)。LC-MS(保持時間: 3.08, 方法J), MS m/z 894 (M<sup>+</sup>+1)。

【0277】

#### 化合物58の実施例58

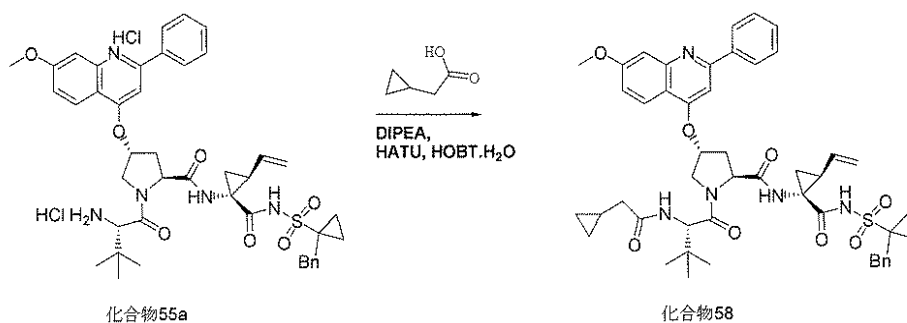
【化204】



化合物58

工程58: 1-[2-(2-シクロプロピル-アセチルアミノ)-3,3-ジメチルブチリル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸[1-(1-ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピル]-アミドの製造

【化205】



化合物55a

化合物58

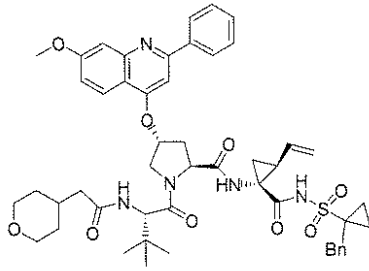
#### 工程58)

化合物58は、化合物13の製造における実施例26の工程26hの方法に似た様式で、工程55a(実施例55)の生成物のビスHCl塩(0.125g、0.15mmol)から71%収率(0.0903g)で製造し、そしてプレパラティブHPLC(溶媒B:45%~85%を使用)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.44(m, 2H), 0.63(m, 2H), 0.86(m, 1H), 0.99(s, 9H), 1.04(m, 2H), 1.45(m, 3H), 1.92(dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1H), 2.01(d, J = 6.95 Hz, 2H), 2.32(m, 2H), 2.69(dd, J = 13.72, 7.14 Hz, 1H), 3.31(m, 2H), 3.97(s, 3H), 4.13(dd, J = 12.08, 3.29 Hz, 1H), 4.57(m, 3H), 5.17(m, 1H), 5.34(d, J = 16.83 Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 5.78(m, 1H), 7.15(m, 3H), 7.28(m, 4H), 7.42(d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.56(m, 3H), 8.07(t, J = 8.23 Hz, 3H)。LC-MS(保持時間: 3.25, 方法J), MS m/z 862 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 7 8 】

化合物 5 9 の実施例 5 9

【 化 2 0 6 】

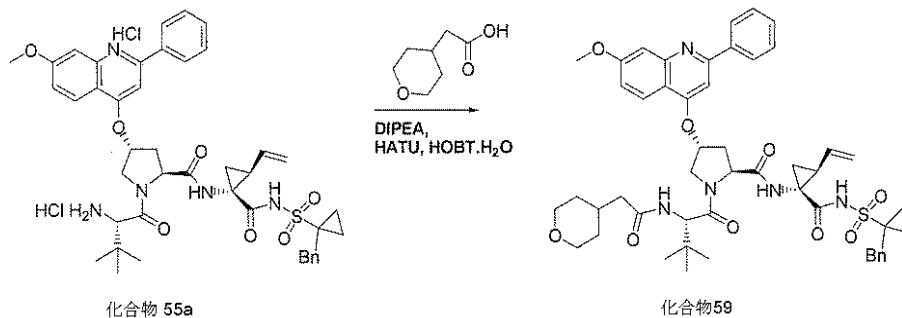


化合物59

10

工程 5 9 : 1 - [ 3 , 3 - ジメチル - 2 - ( 2 - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル - アセチルアミノ ) - ブチリル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピル ] - アミドの製造

【 化 2 0 7 】



化合物 55a

化合物59

20

工程 5 9 )

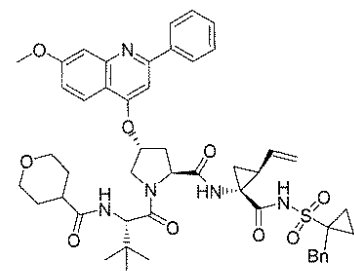
化合物 5 9 は、化合物 1 3 の製造における実施例 2 6 の工程 2 6 h の方法に似た様式で ( 化合物 5 5 を、工程 2 6 g の生成物のビス H C l 塩の代わりに使用することを除く )、工程 5 5 a ( 実施例 5 5 ) の生成物のビス H C l 塩 ( 0 . 1 2 5 g 、 0 . 1 5 m m o l ) から 8 1 % 収率 ( 0 . 1 0 8 4 g ) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 5 % ~ 8 5 % を使用 ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール- $d_4$  ) ppm 0.63 ( m , 2 H ) , 0.98 ( s , 9 H ) , 1.22 ( m , 2 H ) , 1.47 ( m , 6 H ) , 1.92 ( m , 4 H ) , 2.31 ( m , 2 H ) , 2.68 ( dd , J = 13.17 , 6.59 Hz , 1 H ) , 2.67 ( m , 1 H ) , 3.27 ( m , 2 H ) , 3.80 ( m , 2 H ) , 3.97 ( s , 3 H ) , 4.11 ( dd , J = 11.53 , 3.11 Hz , 1 H ) , 4.56 ( m , 3 H ) , 5.18 ( d , J = 10.25 Hz , 1 H ) , 5.34 ( d , J = 16.83 Hz , 1 H ) , 5.59 ( s , 1 H ) , 5.77 ( m , 1 H ) , 7.15 ( m , 3 H ) , 7.27 ( m , 4 H ) , 7.42 ( d , J = 2.20 Hz , 1 H ) , 7.56 ( m , 3 H ) , 8.07 ( m , 3 H ) 。 HPLC ( 保持時間 : 3.11 , 方法 J ) 。 MS m/z 906 (  $M^{+1}$  ) , 904 (  $M^{-1}$  ) 。

30

【 0 2 7 9 】

化合物 6 0 の実施例 6 0

【 化 2 0 8 】

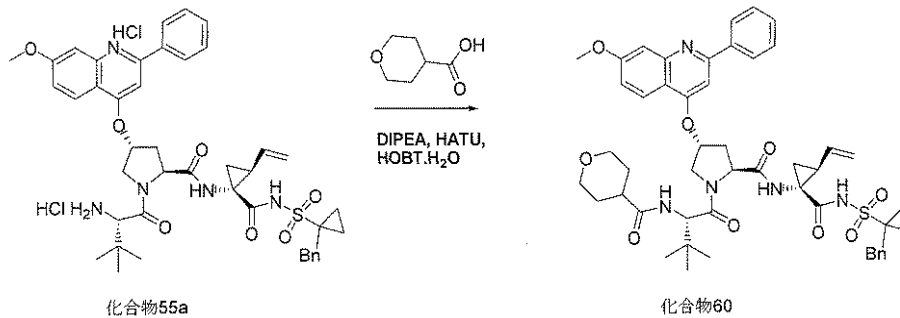


化合物60

40

50

工程 6 0 : 1 - { 3 , 3 - ジメチル - 2 - [(テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボニル) - アミノ] - ブチリル } - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸[ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル ] - アミドの製造  
【化 2 0 9】



10

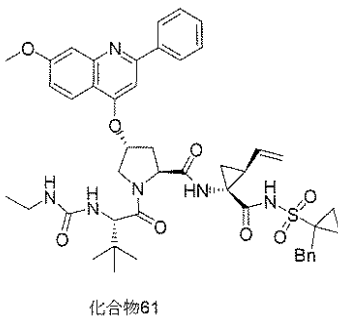
### 工程 6 0 )

化合物 6 0 は、化合物 5 9 の製造における工程 5 9 ( 実施例 5 9 ) の方法に似た様式で ( テトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸をシクロプロピル酢酸の代わりに使用することを除く )、工程 5 5 a ( 実施例 5 5 ) のビス H C l 塩 ( 0 . 1 0 0 g、0 . 1 8 m m o l ) から 8 2 % 収率 ( 0 . 0 8 4 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール- $d_4$  ) ppm 4.00 (q, J = 7.12 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.13 (dd, J = 12.05, 2.90 Hz, 1 H), 4.25 (m, 1 H), 4.60 (m, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.76 (m, 2 H), 7.14 (m, 2 H), 7.25 (m, 3 H), 7.37 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 (m, 3 H), 8.05 (m, 2 H), 8.33 (d, J = 9.16 Hz, 1 H)。LC-MS ( 保持時間 : 3.06, 方法 J ), MS m/z 893 ( $M^+ + 1$ )。 20

【 0 2 8 0 】

### 化合物 6 1 の実施例 6 1

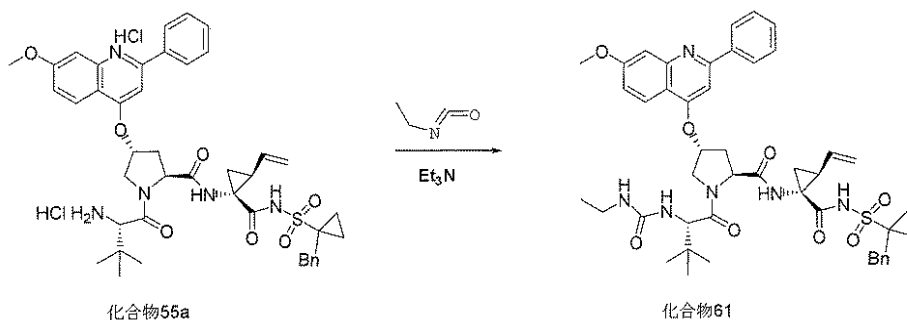
【化 2 1 0】



30

工程 6 1 : 1 - [ 2 - ( 3 - エチル - ウレイド ) - 3 , 3 - ジメチルブチリル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸[ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル ] - アミドの製造  
【化 2 1 1】

40



50

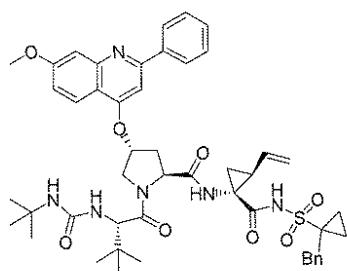
工程 6 1)

実施例 5 5 (工程 5 5 a) の化合物 5 5 a のビス H C l 塩 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) 、 エチルイソシアネート ( 2 6 μ L 、 0 . 3 2 m m o l ) 、 およびトリエチルアミン ( 8 2 μ L 、 0 . 5 8 5 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> の混合物を r t で 1 6 時間攪拌し、該溶媒を真空中で除去した。白色発泡体の該生成物を、プレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 0 ~ 8 5 % を使用 ) によって得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.63 (m, 2 H), 0.92 (m, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 1.28 (s, 1 H), 1.43 (m, 3 H), 1.93 (dd, J = 8.24, 5.49 Hz, 1 H), 2.29 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.78 (m, 2 H), 2.87 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 13.43 Hz, 1 H), 3.34 (d, J = 13.42 Hz, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 4.11 (dd, J = 12.36, 3.20 Hz, 1 H), 4.28 (s, 1 H), 4.65 (m, 2 H), 5.18 (dd, J = 10.38, 1.53 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.26 (m, 3 H), 7.38 (dd, J = 9.46, 2.44 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.74 (m, 3 H), 8.07 (m, 2 H), 8.35 (d, J = 9.16 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 3.09, 方法 J), MS m/z 851 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 8 1 】

化合物 6 2 の実施例 6 2

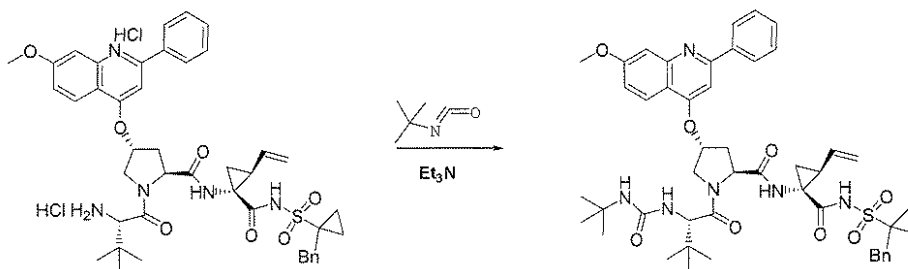
【化 2 1 2 】



化合物62

工程 6 2 : 1 - [ 2 - ( 3 - t e r t - ブチル - ウレイド ) - 3 , 3 - ジメチルブチリル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピル ] - アミドの製造

【化 2 1 3 】



化合物55a

化合物62

工程 6 2)

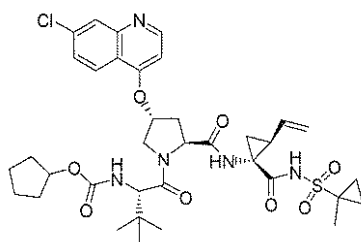
化合物 6 2 は、化合物 4 8 の製造における実施例 6 1 の工程 6 1 の方法に似た様式で ( t e r t - ブチルイソシアネートをエチルイソシアネートの代わりに使用することを除く ) 、工程 5 5 a ( 実施例 5 5 ) の化合物 5 5 a のビス H C l 塩 ( 0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 1 7 m m o l ) から 4 6 % 収率 ( 0 . 0 7 2 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.62 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H), 1.30 (m, 1 H), 1.45 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.28 (q, J = 8.75 Hz, 1 H), 2.37 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 14.34, 6.71 Hz, 1 H), 3.27 (d, J = 13.43 Hz, 1 H), 3.33 (d, J = 13.42 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 4.10 (dd, J = 12.21, 3.36 Hz, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 4.59 (d

d,  $J = 10.22$ , 7.17 Hz, 1 H), 4.65 (d,  $J = 12.21$  Hz, 1 H), 5.17 (d,  $J = 10.38$  Hz, 1 H), 5.33 (d,  $J = 17.09$  Hz, 1 H), 5.74 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.25 (m, 4 H), 7.45 (s, 1 H), 7.46 (d,  $J = 2.44$  Hz, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.26 (d,  $J = 9.46$  Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 3.26, 方法 J), MS  $m/z$  879 ( $M^+ + 1$ )。

【0282】

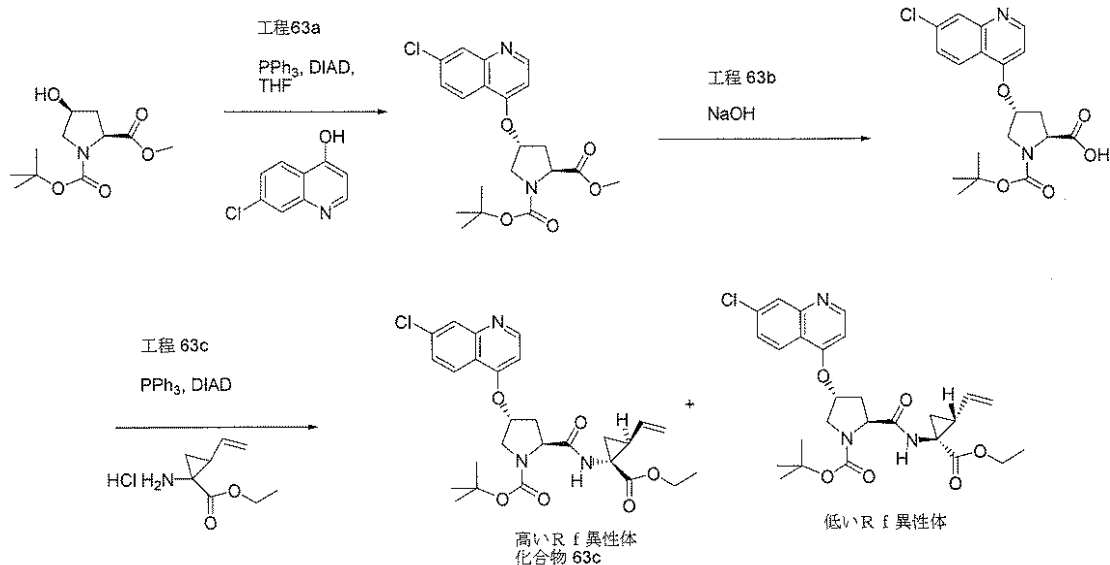
# 化合物63の実施例63

【化214】



化合物63

反応式1



工程63a: N - B o c - 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ ) - プロリンメチルエステルの製造

- 0 まで冷却した N - B o c - シス - L - 4 - ヒドロキシプロリンメチルエステル ( 10 g、40 . 7 mmol ) および 7 - クロロキノリン - 4 - オール ( 8 . 73 g、49 . 0 mmol ) の THF ( 200 mL ) 懸濁液に、 $PPh_3$  ( 12 . 82 g、48 . 9 mmol ) および DIAD ( 8 . 80 g、42 . 13 mmol ) を加えた。該混合物を rt まで終夜ゆっくりと昇温させ、総計で 30 時間攪拌した。該混合物を EtOAc ( 800 mL ) 中に溶解し、1 N 塩酸、5 %  $K_2CO_3$  水溶液 (  $3 \times 100$  mL )、ブライン (  $2 \times 100$  mL ) を用いて洗浄し、乾燥し (  $MgSO_4$  を使用 )、そして濃縮した。該残渣をパイオ  
テージ 65 M ( MeOH /  $CH_2Cl_2$  : 0 ~ 10 % を使用 ) を用いて数回精製して、ガラスの目的物 ( 合わせて 10 . 57 g、68 % ) を得た。 $^1H$  NMR (  $CDCl_3$  ) 1.40 ( s, 9H ), 2.33-2.42 ( m, 1H ), 2.61-2.72 ( m, 1H ), 3.75 ( s, 3H ), 3.91 ( m, 2H ), 4.45-4.59 ( m, 1H ), 5.13 ( m, 1H ), 6.61-6.64 ( m, 1H ), 7.41 ( dd,  $J = 9.2$  Hz, 1H ), 7.98 ( d,  $J = 2$  Hz, 1H ), 8.03 ( d,  $J = 9$  Hz, 1H ), 8.67-8.71 ( m, 1H )。LC-MS ( 保持時間: 1.39, 方法 D ), MS  $m/e$  407 ( $M^+ + 1$ )。

【0283】

工程63b) N - B o c - 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ ) - プロリンの精製

10

20

30

40

50

0 まで冷却した MeOH 中に溶解した実施例 63 の工程 63 a の生成物、{BOC-N-P2[(4R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)プロリンメチルエステル}(10.57 g、26.0 mmol) 溶液に、1N NaOH 水溶液(44.5 mL、44.5 mmol)を加えた。6 時間後に、該混合物を rt まで昇温させ、終夜攪拌し、そして該 pH を 1.0 N 塩酸を用いて pH 7.0 にまで調節した。該溶液を、水相だけが残るまで濃縮し、該 pH を 6 N 塩酸を用いて 4 にまで調節し、そして該混合物を EtOAc (3 × 500 mL)を用いて繰り返して分配した。該有機層を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮して白色固体(10.16 g、100%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.32, 1.34 (2 個の s (回転異性体) 9H), 2.31-2.40 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 3.65-3.81 (m, 2H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.34 (m, 1H) 7.10-7.11 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 8.75 (d, J = 5 Hz, 1H), 12.88 (brs, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 27.82, 35.84, 51.52, 57.75, 76.03, 79.33, 102.95, 119.54, 123.86, 126.34, 127.24, 134.49, 149.32, 152.88, 153.25, 159.08, 173.74。LC-MS (保持時間: 1.48, 方法 D), MS m/e 393 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0284】

工程 63 c : BOC-NH-P2[(4R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S ビニルアッカ)-COOEt の製造

実施例 633 の工程 63 b の生成物、{Boc-4(R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)プロリン}(5.11 g、13 mmol)、ビニルアッカの HCl 塩(シクロプロピルカルボキシエチル基がビニル部分に対して syn である、1R, 2S / 1S, 2R)のジアステレオマーの 1 : 1 混合物として存在する)(3.48 g、1.82 mmol)、および NMM (7.1 mL、65 mmol)の DMF (30 mL)溶液に、HATU (6.92 g、18.2 mmol)を加えた。該混合物を 3 日間攪拌した。該反応混合物を EtOAc (180 mL)を用いて希釈し、そして pH 4.0 緩衝液(3 × 100 mL)を用いて分配した。該有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(2 × 50 mL)、水(2 × 50 mL)およびブライン(2 × 50 mL)を用いて洗浄した。該有機溶液を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 40 M カラム(EtOAc / ヘキサン : 50 % ~ 100 % を使用)を用いて精製して、ジアステレオマー混合物として存在する生成物(2.88 g)を得た。本混合物を、バイオテージ 65 M カラム(MeOH - EtOAc : 0 % ~ 9 % を使用)を用いて部分的に分離して、最初に溶出する高い Rf 異性体として BOC-NH-P2[(4R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S ビニルアッカ P1 部分)-COOEt (1.20 g、17.4 %)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/メタノール-d<sub>4</sub>) 1.16 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.37-1.43 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.72-3.93 (m, 2H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.24 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5 Hz, 1H)。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>, 60 / 40 の回転異性体) 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.39, 1.43 (2s, 9H, 4 : 6 の比率), 1.71-1.74 (m, 0.4H), 1.78-1.81 (m, 0.6H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.65-2.69 (m, 0.4H), 2.71-2.76 (m, 0.6H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.11-4.18 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 1H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.28-5.33 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.73-5.81 (m, 1H), 7.05 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 5 Hz, 1H)。LC-MS (保持時間: 1.54, 方法 A) MS m/z 530 (M<sup>+</sup>+1)。該物質の残り(~1.66 g、24 %)は、低い Rf 異性体はかなり多量である混合画分であった。

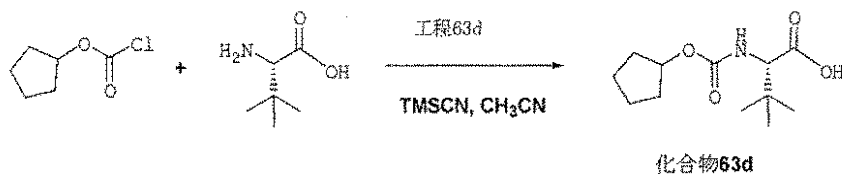
#### 【0285】

工程 63 d : (L)-2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸の製造



## 【化 2 1 5】

## 反応式2



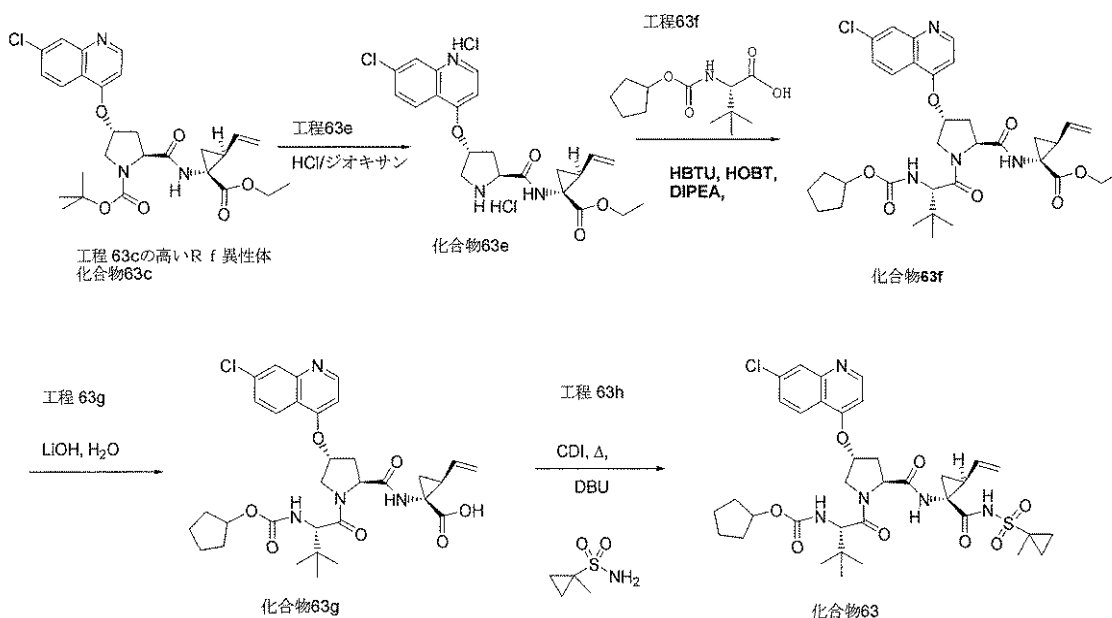
CH<sub>3</sub>CN (50 mL)中に溶解したL-tert-ロイシン(2 g、15.25 mmol)溶液に、TMSCN(7.06 mL、56.41 mmol)を加え、そして15分間  
 10 攪拌した。該反応混合物を75℃まで30分間加熱した。シクロペンチルクロロホルメート(2.83 g、19.06 mmol)を該反応混合物に加え、そして該反応混合物を80℃で終夜加熱し、真空下で濃縮した。該残渣をMeOH(40 mL)を用いて処理し、10分間攪拌し、そして真空下で濃縮した。該残渣をpHが8.5まで調節し、そしてEt<sub>2</sub>O(2×200 mL)を用いて抽出した。該水相をpH3にまで酸性とし、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×200 mL)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして真空下で濃縮した。該残渣を最少量のEt<sub>2</sub>O/ヘキサンから再結晶して、生成物(3.48 g、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.00(s, 9 H), 1.59(m, 2 H), 1.73(m, 4 H), 1.84(dd, J = 5.95, 3.20 Hz, 2 H), 3.98(s, 1 H), 5.02(m, 1 H)。

10

20

## 【化 2 1 6】

## 反応式3



30

工程 6 3 e : NH<sub>2</sub> - P 2 [(4 R) - (7 - クロロキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - COOEt の製造 40

実施例 6 3 の工程 6 3 c の生成物、{BOC - P 2 [(4 R) - (7 - クロロキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ - CO<sub>2</sub>Et)} (0.65 g、1.22 mmol)を4N HCl / ジオキサン (4.5 mL、18 mmol)中に溶解し、そしてrtで1時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、そして該粗生成物を次の工程に直接に使用した。LC-MS (保持時間: 0.94, 方法 A) LC-MS m/z 430 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0 2 8 6】

工程 6 3 f : 化合物 6 3 f の実施例 6 3 f、N - シクロペンチルオキシカルボニル - N H - P 3 (L - val) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - カルボン酸エチルエステル; ま 50

たは、別の表示である化合物 6 3 f の実施例 6 3 f、1 - {[ 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 1 - ( 2 - シクロペンチルオキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

#### 工程 6 3 f)

実施例 6 3 の工程 6 3 e の生成物、P 2 [( 4 R) - 7 - クロロキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ビニルアッカ) C O O E t の H C l 塩} ( 0 . 5 3 0 g、1 . 0 4 m m o l)、実施例 6 3 の工程 6 3 d の生成物、{( L) - 2 - シクロペンチルオキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - 酪酸} ( 0 . 3 2 8 g、1 . 3 5 m m o l)、H O B T ( 0 . 1 4 6 g、1 . 0 8 m m o l)、およびジソプロピルエチルアミン ( 0 . 7 5 5 m L、4 . 3 2 m m o l) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 7 m L) 溶液に、H B T U ( 0 . 5 1 2 g、1 . 3 5 m m o l) を加えた。該反応混合物を終夜攪拌し、そして C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> および p H 4 . 0 緩衝液の間で分配した。該 C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 層を水、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 水溶液) を用いて洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 4 0 M カラム ( E t O A c / ヘキサン : 3 5 ~ 1 0 0 % を使用) を用いて精製して、生成物 ( 0 . 6 4 0 g、9 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.02 (s, 9 H), 1.26 (m, 4 H), 1.56 (m, 10 H), 2.19 (q, J=8.75 Hz, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.70 (dd, J = 14.19, 8.09 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 11.90, 3.05 Hz, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 4.20 (s, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 5.09 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.47 (m, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 7.07 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.94 (m, 1 H), 8.20 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 5.49 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.71, 方法 B), MS m/z 655 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【 0 2 8 7 】

工程 6 3 g : 化合物 6 3 g の実施例 6 3 g、N - シクロペンチルオキシカルボニル - N H - P 3 ( L - v a l) - P 2 [( 4 R) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 ( 1 R, 2 S ビニルアッカ) - カルボン酸エチルエステル; または、別の表示である化合物 6 3 g の実施例 6 3 g、1 - {[ 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 1 - ( 2 - シクロペンチルオキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸の製造

#### 工程 6 3 g)

白色固体の化合物 6 3 g は、工程 2 e の実施例 2 の方法に似た様式で、化合物 6 3 f ( 0 . 6 3 6 g、0 . 9 7 m m o l) から 6 9 % 収率 ( 0 . 4 2 4 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.02 (s, 9 H), 1.57 (m, 11 H), 2.14 (q, J = 9.03 Hz, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.68 (m, 1 H), 4.02 (dd, J = 11.89, 3.11 Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.50 (d, J = 26.35 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 8.42 Hz, 1 H), 5.04 (m, 1 H), 5.24 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 5.12 Hz, 1 H), 7.48 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.18 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 8.71 (d, J = 5.49 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 2.32, 方法 A), MS m/z 627 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【 0 2 8 8 】

工程 6 3 h : ( 1 - { 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [ 1 - ( 1 - メチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

#### 工程 6 3 h)

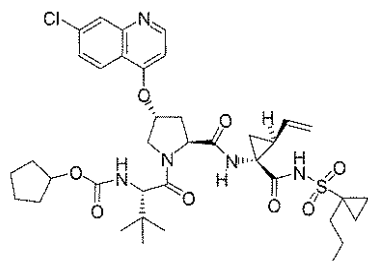
化合物 6 3 h は、化合物 2 7 の製造における実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で、工程 6 3 g ( 実施例 6 3 ) の生成物の化合物 6 3 g のトリペプチド酸 ( 0 . 0 5 8 g、0 . 1 3 m m o l) から 1 4 % 収率 ( 0 . 0 0 9 5 g) で製造して、そして P T L C によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.77 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H), 1.52 (m, 14 H), 1.85 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.67 (m, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 4

.21 (m, 1 H), 4.55 (m, 3 H), 5.04 (m, 1 H), 5.23 (m, 1 H), 5.47 (m, 1 H), 5.85 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 8.20 (t, J = 8.09 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 5.49 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.57, 方法 I), MS m/z 744 (M<sup>+</sup>+1)。

【0289】

#### 化合物64の実施例64

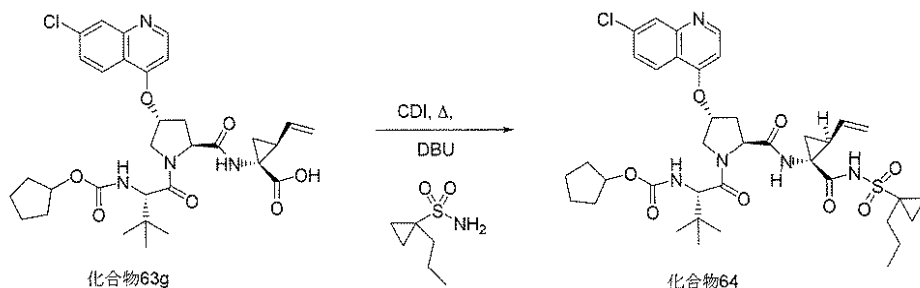
【化217】



化合物64

(1 - {4 - (7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - プロピル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

【化218】



化合物63g

化合物64

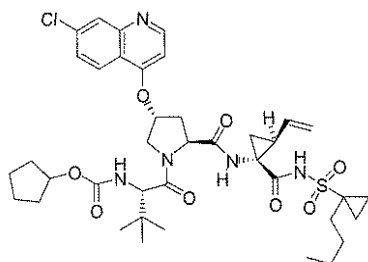
#### 工程64)

化合物64は、化合物27の製造における実施例27の工程27cの方法に似た様式で、化合物63g (工程63g、実施例63)のクロロ - P2トリペプチド酸 (0.058 g、0.13 mmol) から45%収率 (0.032 g) で製造し、そしてPTLCによって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.78 (m, 2 H), 0.89 (t, J = 7.02 Hz, 3 H), 1.02 (s, 9 H), 1.57 (m, 16 H), 2.12 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.73, 7.02 Hz, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.56 (m, 3 H), 5.01 (dd, J = 25.18, 9.61 Hz, 1 H), 5.21 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 5.89 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 5.19 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 5.19 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.64, 方法D), MS m/z 772 (M<sup>+</sup>+1)。

【0290】

#### 化合物65の実施例65

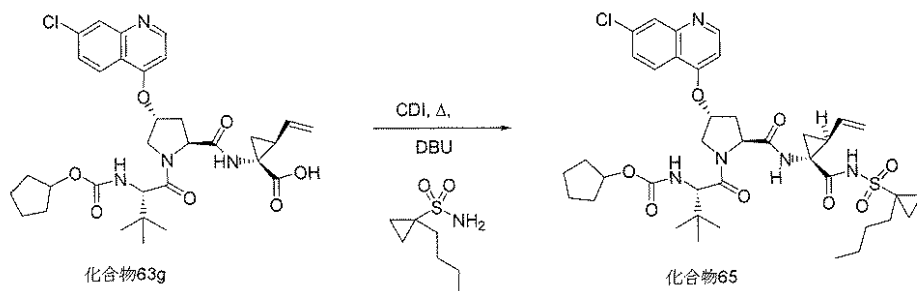
【化219】



化合物65

{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ブチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

【化 2 2 0】



10

工程 6 5 g)

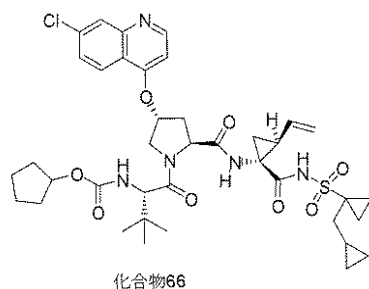
化合物 6 5 は、化合物 1 の製造における実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で、化合物 6 3 g ( 工程 6 3 g、実施例 6 3 ) のクロロ - P 2 トリペプチド酸 ( 0 . 0 5 8 g、0 . 1 3 m m o l ) から 3 7 % 収率 ( 0 . 0 2 7 1 g ) で製造し、そして P T L C によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.90 (m, 5 H), 1.02 (s, 9 H), 1.60 (m, 18 H), 2.15 (m, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.67 (dd, J = 14.04, 7.02 Hz, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.57 (m, 2 H), 5.03 (m, 1 H), 5.23 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 5.83 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.46 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.72 (d, J = 5.19 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.87, 方法 D), MS m/z 786 (M<sup>+</sup>+1)。

20

【 0 2 9 1】

化合物 6 6 の実施例 6 6

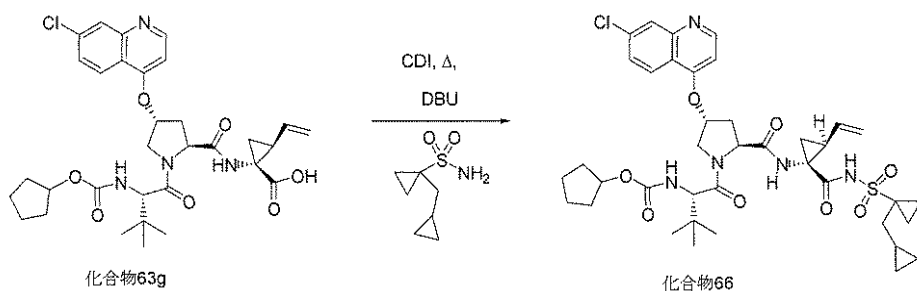
【化 2 2 1】



30

( 1 - { 4 - ( 7 - クロロ - キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 - [ 1 - ( 1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

【化 2 2 2】



40

工程 6 6 )

化合物 6 6 は、化合物 5 0 の製造における実施例 6 3 ( 工程 6 3 h ) の方法に似た様式で、化合物 6 3 g ( 工程 6 3 g ) のクロロ - P 2 トリペプチド酸 ( 0 . 1 5 0 g、0 . 2

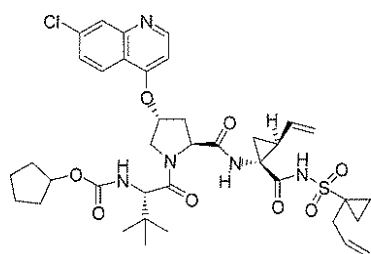
50

4 mmol) から 54% 収率 (0.1016 g) で製造して、そして P T L C によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.04 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H), 0.70 (m, 1 H), 1.02 (s, 9 H), 1.57 (m, 16 H), 2.10 (m, 1 H), 2.48 (s, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.73, 7.32 Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.57 (m, 2 H), 5.00 (dd, J = 23.19, 10.99 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.46 (m, 1 H), 5.93 (m, 1 H), 7.08 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 8.72 (d, J = 5.19 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.76, 方法 I), MS m/z 784 (M<sup>+</sup>+1)。

【0292】

化合物 67 の実施例 67

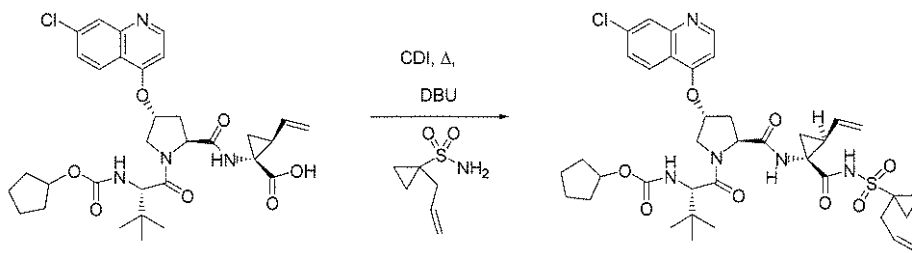
【化 223】



化合物67

{1-[2-[1-(1-アリル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-4-(7-クロロ-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸シクロペンチルエステルの製造

【化 224】



化合物63g

化合物67

#### 工程 67)

化合物は、化合物 63 の製造における実施例 63 の工程 63 h の方法に似た様式で、化合物 63 g (工程 63 g) のクロロ-P2トリペプチド酸 (0.026 g、0.04 mmol) から 16% 収率 (0.0051 g) で製造し、そして P T L C によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.87 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H), 1.51 (m, 14 H), 1.99 (dd, J = 24.72, 15.87 Hz, 1 H), 2.65 (m, 3 H), 4.16 (s, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.49 (m, 1 H), 4.57 (m, 1 H), 4.99 (m, 3 H), 5.17 (m, 1 H), 5.47 (m, 1 H), 5.78 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 5.49 Hz, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.93 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.72 (d, J = 5.49 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.72, 方法 I), MS m/z 770 (M<sup>+</sup>+1)。

【0293】

化合物 68 の実施例 68

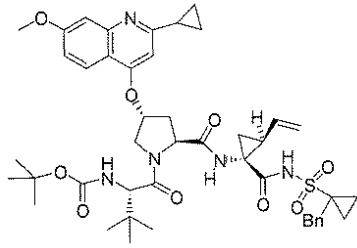
10

20

30

40

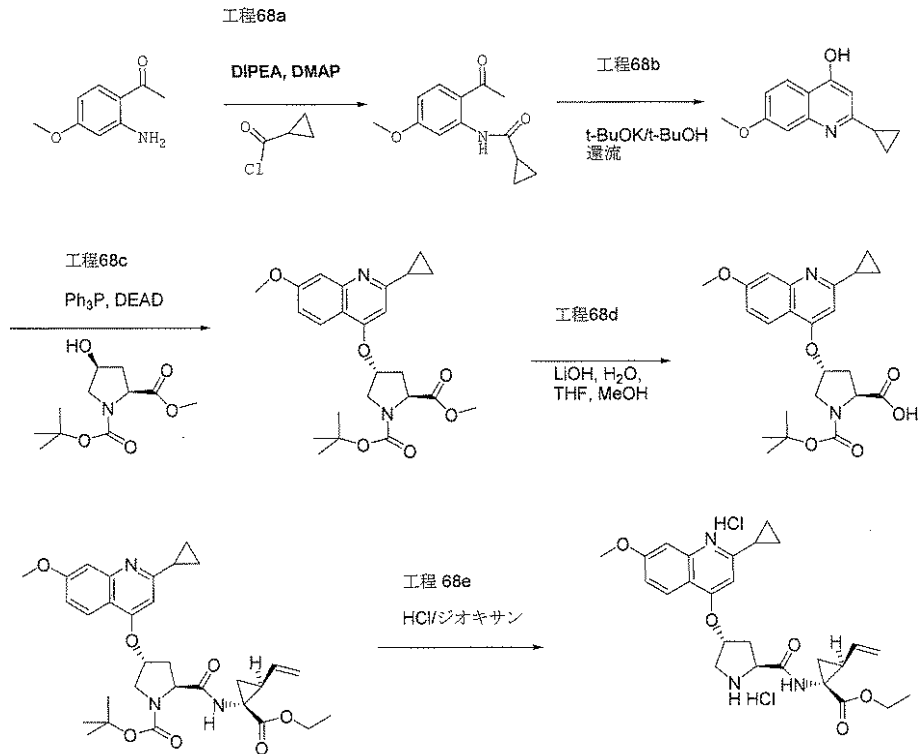
## 【化 2 2 5】



化合物68

## 【化 2 2 6】

反応式1



工程 6 8 a : シクロプロパンカルボン酸 (2 - アセチル - 5 - メトキシ - フェニル) - アミドの製造

工程 6 8 a)

0 で  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中に溶解した 2 - アミノ - 4 - メトキシアセトフェノン (4.45 g, 26.94 mmol) 溶液を、シクロプロパンカルボニルクロリド (3.1 mL, 33.68 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (19 mL, 107.8 mmol) および DMAP (0.780 g, 6.4 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を rt で終夜攪拌し、そして真空下で濃縮した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) 中に溶解した残渣を、1 N 塩酸、水、 $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) を用いて洗浄し、そして乾燥した ( $\text{MgSO}_4$  を使用)。該溶媒を真空下で除去し、そして該固体残渣を EtOAc / ヘキサン (1 / 1) を用いて処理して、生成物 (5.35 g, 85%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 0.94 (m, 4 H), 1.69 (m, J = 3.97 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.69 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H)。

## 【0 2 9 4】

工程 6 8 b : 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オールの製造

工程 6 8 b)

実施例 3 7 6 の工程 1 の生成物、{シクロプロパンカルボン酸 (2 - アセチル - 5 - メト

10

20

30

40

50

キシ - フェニル) - アミド} ( 5 . 3 5 g、 2 2 . 7 2 m m o l )、および t e r t - B u O K ( 5 . 4 5 g、 4 8 . 6 m m o l ) の t e r t - ブタノール ( 1 3 0 g ) 溶液を、 6 時間還流した。該反応混合物を冷却し、氷冷緩衝液中にそそぎ、 p H 7 にまで調節し、そしてろ過した。該固体収集物を M e O H / E t <sub>2</sub> O から再結晶して、生成物 ( 1 g、 2 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.96 (m, 2 H), 1.15 (m, 2 H), 1.94 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 5.86 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 8.04 (d, J = 8.85 Hz, 1 H)。

【 0 2 9 5 】

工程 6 8 c : B o c - ( 4 R ) - ( 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オキシ) - S - プロリンメチルエステルの製造

工程 6 8 c )

10

0 で T H F ( 2 5 m L ) 中に溶解した N - B o c - L - 3 - ヒドロキシプロリン ( 1 . 0 6 g、 4 . 3 2 m m o l ) およびトリフェニルホスフィン ( 2 . 2 7 g、 8 . 6 4 m m o l ) 溶液に、実施例 3 7 6 の工程 2 の生成物、{ 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オール } ( 0 . 9 3 g、 4 . 3 2 m m o l ) および D E A D ( 1 . 5 0 g、 8 . 6 4 m m o l ) の T H F ( 2 5 m L ) 溶液を 3 0 分間かけて加えた。該反応混合物を終夜攪拌し、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 4 0 + M カラム ( E t O A c / ヘキサン : 2 0 ~ 6 5 % を使用 ) によって 2 回精製して、生成物 ( 1 . 7 4 g、 9 0 % ) を得た。LC-MS (保持時間: 2.56, 方法 J), MS m/z 443 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 2 9 6 】

工程 6 8 d : B o c - ( 4 R ) - ( 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オキシ) - S - プロリンの製造

20

【 0 2 9 7 】

工程 6 8 d )

T H F ( 9 1 m L )、C H <sub>3</sub> O H ( 1 8 . 2 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 2 7 m L ) 中の実施例 3 7 6 の工程 3 の生成物、( B o c - ( 4 R ) - ( 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オキシ) - S - プロリンメチルエステル ( 1 . 7 0 g、 3 . 8 6 m m o l ) の懸濁液に、L i O H ( 0 . 7 3 g、 3 0 m m o l ) を加えた。該反応混合物を 1 6 時間攪拌し、p H 6 にまで調節し、該有機溶媒を真空下で除去した。該残渣を p H 4 にまで酸性とし、そして E t O A c ( 4 x 1 0 0 m L ) を用いて抽出した。該有機抽出物を合わせて、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、そして真空下で濃縮して、生成物 ( 1 . 6 4 g、 1 0 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.32 (m, 13 H), 2.37 (m, 2 H), 2.71 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.14 (m, 1 H), 4.43 (m, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 7.19 (m, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 8.02 (dd, J = 12.63, 9.33 Hz, 1 H)。

30

【 0 2 9 8 】

工程 6 8 e : 4 - ( 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 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) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

工程 6 8 e )

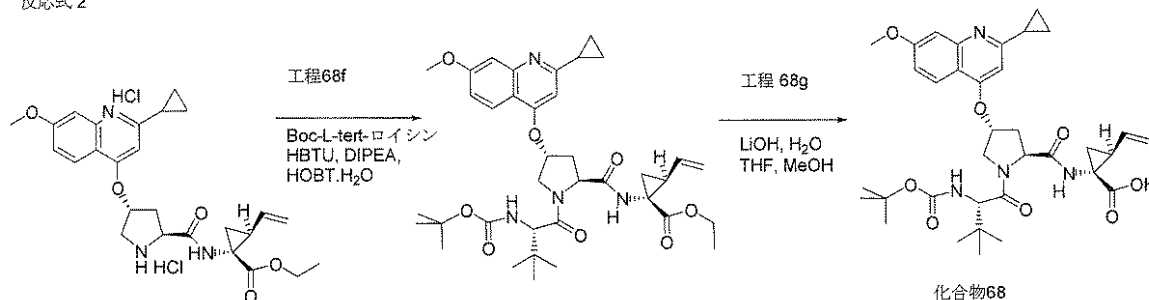
実施例 3 7 6 の工程 4 の生成物、{ B o c - P 2 { ( 4 R ) - [ 2 - シクロプロピル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ] - S - プロリン } - P 1 ( 1 R, 2 S - ビニルアッカ) C O O E t } ( 1 . 6 1 g、 2 . 7 9 m m o l ) を H C l / ジオキサン ( 1 5 m L、 6 0 m m o l ) 中に溶解し、そして r t で 3 時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、そして乾燥 T H F と一緒に共沸させて、生成物 ( 1 . 5 8 g、 1 0 0 % ) を得た。LC-MS (保持時間: 2.12, 方法 K), MS m/z 566 (M<sup>+</sup>+1)。

40

【 0 2 9 9 】

## 【化 2 2 7】

反応式 2

工程 68 f : ビス HCl 塩の製造工程 68 f )

実施例 376 の工程 5 の生成物、P2{(4R)-[2-シクロプロピル-7-メトキシキノリン-4-オキシ]-S-プロリン}-P1(1R,2S-ビニルアッカ)COOEt のビス HCl 塩(1.58 g、2.79 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(1.65 mL、9.25 mmol)、N-Boc-L-tert-leucine(0.775 g、3.35 mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O(0.515 g、3.36 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(13 mL)懸濁液に、HBTU(1.28 g、3.36 mmol)を加えた。該混合物を 14 時間攪拌し、そして EtOAc および pH 4.0 緩衝液の間で分配した。該 EtOAc 層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、濃縮した。該残渣をバイオージ 40+M カラム(EtOAc/ヘキサン:20~100%、続いて MeOH を使用)を用いて精製し、更に PTL C(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2%を使用)によって精製して、生成物(1.4 g、63%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.04(s, 9H), 1.20(m, 5H), 1.28(s, 9H), 1.39(m, 2H), 1.69(m, 1H), 2.19(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.63(dd, J = 13.54, 7.68 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 4.08(m, 4H), 4.19(d, J = 11.34 Hz, 1H), 4.47(d, J = 11.71 Hz, 1H), 4.56(t, J = 8.60 Hz, 1H), 5.08(m, 1H), 5.24(m, 1H), 5.39(s, 1H), 5.78(m, 1H), 6.56(s, 1H), 6.96(dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1H), 7.21(d, J = 2.56 Hz, 1H), 7.97(d, J = 9.15 Hz, 1H)。LC-MS(保持時間:2.34, 方法 K), MS m/z 679 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0300】

工程 68 g : 1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-(2-シクロプロピル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

工程 68 g )

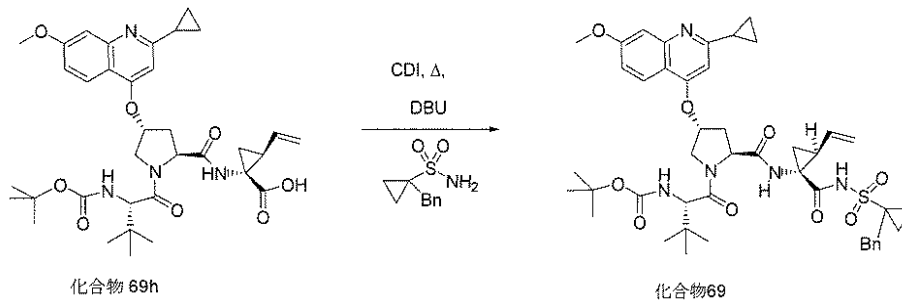
THF(93 mL)、CH<sub>3</sub>OH(23 mL)および H<sub>2</sub>O(45 mL)中の実施例 376 の工程 6 の生成物、Boc-NH-P3(L-tert-BuGly)-P2[(4R)-(2-シクロプロピル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-COOEt(1.28 g、1.89 mmol)の懸濁液に、LiOH(0.491 g、20.4 mmol)を加えた。該反応混合物を 18.5 時間攪拌し、pH 4 にまで調節し、該有機溶媒を真空下で除去した。該残渣を EtOAc(5×100 mL)を用いて抽出した。該有機溶媒を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして真空下で濃縮して、目的物(1.17 g、97%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.04(s, 9H), 1.24(s, 9H), 1.27(m, 3H), 1.42(m, 2H), 1.68(dd, J = 8.05, 5.12 Hz, 1H), 2.17(m, 1H), 2.33(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.66(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.09(m, 2H), 4.51(d, J = 11.71 Hz, 1H), 4.59(t, J = 8.60 Hz, 1H), 5.07(m, 1H), 5.26(m, 1H), 5.52(s, 1H), 5.85(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.10(dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1H), 7.27(d, J = 2.20 Hz, 1H), 8.10(d, J = 9.15 Hz, 1H)。LC-MS(保持時間:2.21, 方法 K), MS m/z 651 (M<sup>+</sup>+1)。

## 【0301】



工程 6 9 h) 化合物 6 9 の実施例 6 9、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ピニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - ベンジルシクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 6 9 の実施例 6 9、(1 - {4 - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - フェネチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

【化 2 2 8】



10

工程 6 8 h)

化合物 6 9 は、化合物 2 7 の製造における工程 2 7 c (実施例 2 7) の方法に似た様式で、工程 6 8 g (実施例 6 8) の生成物のシクロプロピル P 2 トリペプチド酸 (0 . 1 6 0 g、0 . 2 5 m m o l) から 4 1 % 収率 (0 . 0 9 5 g) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 4 5 % ~ 8 5 % を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.65 (m, 2 H), 0.96 (s, 9 H), 1.18 (s, 9 H), 1.48 (m, 6 H), 1.92 (dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1 H), 2.37 (m, 3 H), 2.69 (dd, J = 14.09, 7.50 Hz, 1 H), 3.2 9 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.09 (m, 2 H), 4.59 (m, 2 H), 5.18 (m, 1 H), 5.35 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.14 (m, 2 H), 7.31 (m, 6 H), 8.23 (d, J = 9.15 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 3.73, 方法 K), MS m/z 844 (M<sup>+</sup>+1)。

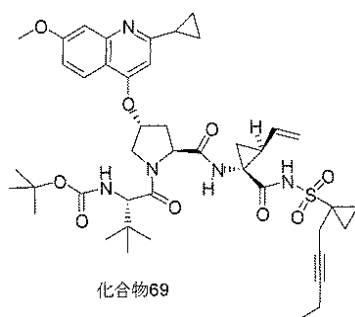
20

【0 3 0 2】

化合物 6 9 の実施例 6 9

30

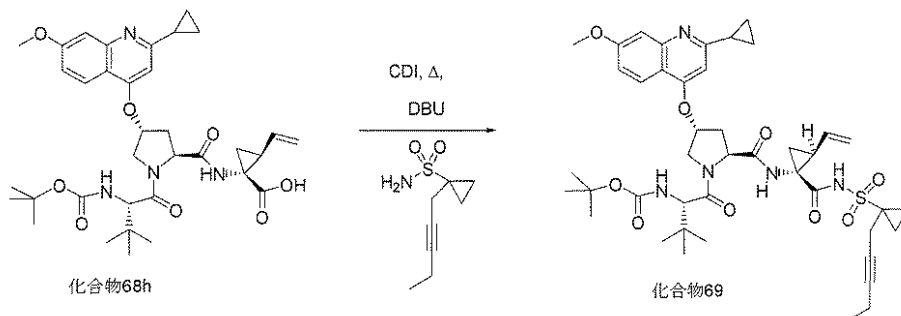
【化 2 2 9】



40

工程 6 9 の実施例 6 9、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ピニルアッカ) - CONH SO<sub>2</sub> [1 - (1 - ペンタ - 2 - イニル) - シクロプロパン - 1 - イル] ; または、別の表示である化合物 6 9 の実施例 6 9、(1 - {4 - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 2 3 0】



10

## 【 0 3 0 3】

## 工程 6 9)

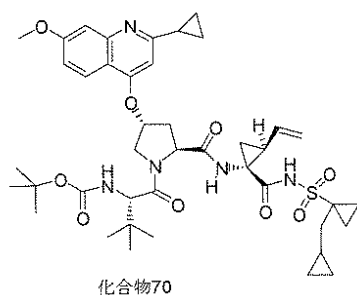
化合物 6 9 は、化合物 3 3 の製造における実施例 4 6 の方法に似た様式で、工程 6 9 h (実施例 6 9) の生成物の化合物 6 9 h のシクロプロピル P 2 トリペプチド酸 (0.160 g、0.25 mmol) から 43% 収率 (0.086 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B: 30% ~ 100% を使用) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.91 (m, 2 H), 1.01 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H), 1.15 (m, 5 H), 1.26 (m, 11 H), 1.80 (m, 1 H), 2.08 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.08 (m, 1 H), 4.23 (m, 1 H), 4.45 (d, *J* = 11.90 Hz, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 5.04 (d, *J* = 10.38 Hz, 1 H), 5.20 (d, *J* = 17.09 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 5.90 (m, 1 H), 6.57 (m, 1 H), 6.98 (dd, *J* = 9.00, 2.29 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 2.44 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 9.16 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.98, 方法 H), MS *m/z* 820 (*M*<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 3 0 4】

## 化合物 7 0 の実施例 7 0

## 【化 2 3 1】



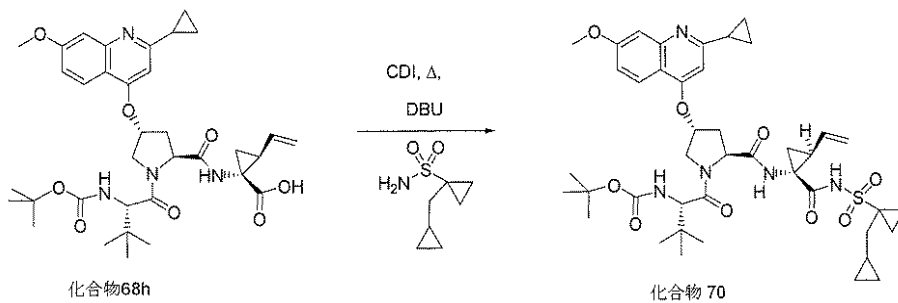
30

化合物 7 0 の実施例 7 0、BOC NH - P 3 (L - t - Bu Gly) - P 2 [(4 R) - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - シクロプロピルメチルシクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 7 0 の実施例 7 0、(1 - {4 - (2 - シクロプロピル - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

40

## 【 0 3 0 5】

## 【化 2 3 2】



10

## 工程 7 0 )

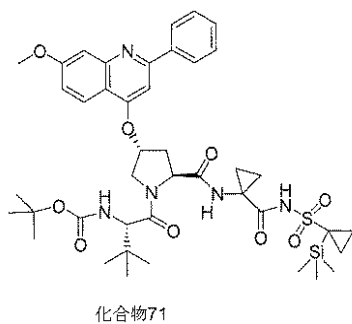
化合物 7 0 は、実施例 2 7 の工程 2 7 c の方法に似た様式で ( 1 - シクロプロピルメチルシクロプロパンスルホンアミドを 1 - トリメチルシラニル - シクロプロパンスルホンアミドの代わりに用いることを除く)、化合物 5 6 h の工程 6 9 h のシクロプロピル P 2 トリペプチド酸 ( 0 . 1 6 0 g、0 . 2 5 m m o l ) から 4 3 % 収率 ( 0 . 0 8 6 g ) で製造し、そしてプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 4 5 % ~ 8 5 % を使用 ) によって精製した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 0.06 (m, 2 H), 0.45 (m, 2 H), 0.67 (m, 1 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.43 (m, 8 H), 1.87 (m, 4 H), 2.25 (m, 3 H), 2.60 (dd, J = 12.99, 6.77 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.07 (dd, J = 12.08, 3.29 Hz, 1 H), 4.24 (d, J = 9.15 Hz, 1 H), 4.48 (m, 2 H), 5.09 (d, J = 10.25 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.73 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 7.00 (dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 9.15 Hz, 1 H)。LC-MS LC-MS (保持時間: 3.16, 方法 L), MS m/z 808 (M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 3 0 6】

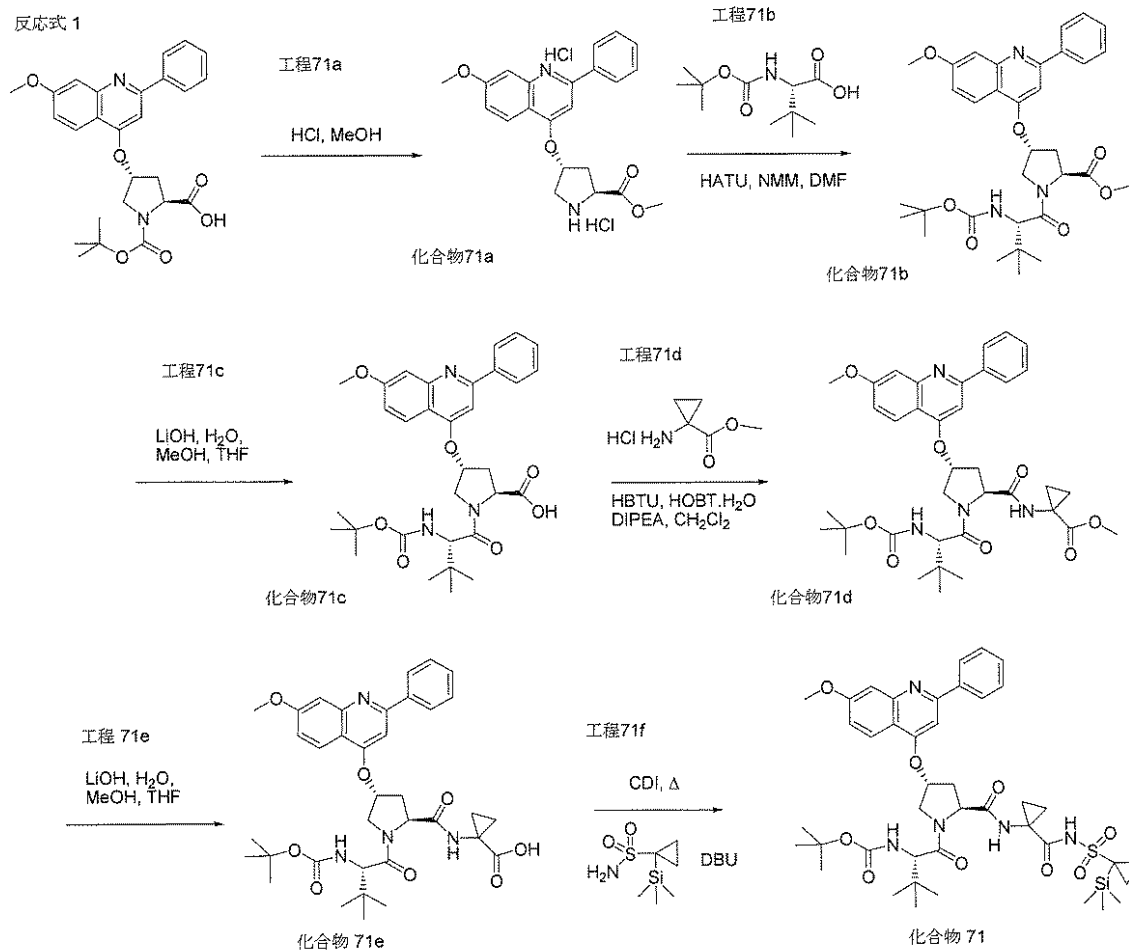
## 化合物 7 1 の実施例 7 1

## 【化 2 3 3】



30

## 【化 2 3 4】



10

20

工程 71 a) P 2 H N - [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリンメチルエステル・ジ塩酸塩

工程 71 a)

30

- 7 8 まで冷却した MeOH (500 mL) 中の N - Boc (4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン, 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (10 g, 21.5 mmol) 溶液に、HCl ガスを 10 分間バブルした、該混合物を rt まで昇温させ、終夜攪拌し、そして真空下で濃縮した。該残渣をトルエンおよびジオキサンと一緒に繰り返し共沸させて、オフホワイト色固体の標題生成物 (9.71 g, 100%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 2.56-2.66 (m, 1H), 2.73-2.80 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.76-4.82 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 4H), 8.23-8.27 (m, 2H), 8.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.68 (bs, 1H), 11.4 (bs, 1H); LC-MS (保持時間: 0.94, 方法 D), MS m/e 379 (M<sup>+</sup>+1)。

40

## 【0307】

工程 71 b: P 3 N - BOC (L - tert - Bu Gly) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - COOMe の製造

工程 71 b)

DMF (20 mL) 中の工程 72 a (実施例 72) の生成物、[HN - (4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン]メチルエステル・ビス塩酸塩 (3.90 g, 8.60 mmol)、N - BOC - L - tert - ロイシン (L - tert Bu Gly) (2.65 g, 11.47 mmol)、および NMM (3.48 g, 34.40 mmol) の懸濁液に、HATU (3.62 g, 9.52 mmol) を 0 で加えた。該反応

50

混合物を r t まで終夜ゆっくりと昇温させ、4 日間攪拌し、E t O A c ( 2 0 0 m L ) を用いて希釈し、p H 4 . 0 緩衝液 ( 3 × 4 0 m L ) および飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 4 0 m L ) を用いて洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、そしてバイオテージ 4 0 M カラム ( 1 5 % ~ 7 0 % E t O A c / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、発泡体の 1 - ( 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 , 3 - ジメチルブチリル) - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 4 . 1 6 g 、 8 1 % ) ( これは、P 3 N - B O C ( L - t B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - C O O M e と呼ばれる) ( 4 . 1 6 g 、 8 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 1.07 ( s , 9 H ) , 1.37 ( s , 9 H ) , 2.29-2.39 ( m , 1 H ) , 2.78 ( d d , J = 14,8 Hz , 1 H ) , 3.96 ( s , 3 H ) , 4.06-4.11 ( m , 1 H ) , 4.31 ( d , J = 10 Hz , 1 H ) , 4.54 ( d , J = 11 Hz , 1 H ) , 4.72-4.77 ( m , 1 H ) , 5.23 ( d , J = 10 Hz , 1 H ) , 5.34 ( m , 1 H ) , 6.96 ( s , 1 H ) , 7.07 ( d d , J = 9,2 Hz , 1 H ) , 7.44-7.52 ( m , 3 H ) , 7.99-8.03 ( m , 3 H ) 。 LC-MS ( 保持時間: 1.43 , 方法 A ) MS m/e 592 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

10

#### 【 0 3 0 8 】

工程 7 1 c : P 3 N - B O C ( L - t - B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - C O O H の製造

#### 工程 7 1 c )

T H F ( 3 1 8 m L ) 、 C H <sub>3</sub> O H ( 4 2 m L ) および H <sub>2</sub> O ( 1 7 0 m L ) 中の 1 - ( 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 , 3 - ジメチルブチリル) - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 4 . 1 7 9 g 、 7 . 0 6 m m o l ) 溶液に、L i O H ( 1 . 3 6 5 g 、 5 6 . 5 m m o l ) を加えた。該反応混合物を 1 日攪拌し、中性の p H にまで酸性とし、そして水相だけが残るまで真空下で濃縮した。該得られた水性残渣を、1 . 0 N 塩酸を加えることによって p H 4 . 0 にまで酸性とし、次いで N a C l 固体を用いて飽和とした。この水性混合物を 8 0 % E t O A c / T H F ( 4 × 3 0 0 m L ) を用いて繰り返し抽出し、該有機溶媒を合わせて乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮して、発泡体の標題生成物 ( 3 . 6 9 g 、 9 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( C D C l <sub>3</sub> ) 1.03 ( s , 9 H ) , 1.27 ( s , 9 H ) , 2.36-2.43 ( m , 1 H ) , 2.78-2.83 ( m , 1 H ) , 3.94 ( s , 3 H ) , 4.05 ( d , J = 10 Hz , 1 H ) , 4.24 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) , 4.54 ( d , J = 12 Hz , 1 H ) , 4.63-4.67 ( m , 1 H ) , 5.52 ( m , 1 H ) , 7.09 ( d d , J = 9 Hz , 1 H ) , 7.20 ( s , 1 H ) , 7.38 ( s , 1 H ) , 7.51-7.55 ( m , 3 H ) , 7.99-8.00 ( m , 3 H ) , 8.09 ( d , J = 9 Hz , 1 H ) 。 LC-MS ( 保持時間: 1.44 , 方法 A ) , MS m/z 578 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

20

30

#### 【 0 3 0 9 】

工程 7 1 d : B O C P 3 - ( L - t B u G l y ) - P 2 [ ( 4 R ) - ( 2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 - ( 1 - アミノシクロプロパン - 1 - ) C O O M e の製造

#### 工程 7 1 d )

工程 7 2 c ( 実施例 7 2 ) の生成物 ( 2 . 0 g 、 3 . 4 6 m m o l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 3 m L 、 1 7 . 3 m m o l ) 、 H O B T ・ H <sub>2</sub> O ( 0 . 6 4 g 、 4 . 1 5 m m o l ) および H B T U ( 1 . 5 8 g 、 4 . 1 5 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 3 5 m L ) 混合物を終夜攪拌した。該反応混合物を E t O A c ( 3 0 0 m L ) を用いて希釈した。p H 4 . 0 緩衝液 ( 3 × ) 、 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 2 × ) およびブラインを用いて洗浄し、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 6 5 M カラム ( E t O A c / ヘキサン: 1 5 % ~ 1 0 0 % を使用) を用いて精製して、発泡体の生成物 ( 1 . 9 7 g ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( クロロホルム-D ) ppm 1.02 ( s , 9 H ) , 1.29 ( m , 3 H ) , 1.29 ( s , 9 H ) , 1.57 ( m , 1 H ) , 2.40 ( m , 1 H ) , 2.67 ( d d , J = 13.91 , 7.68 Hz , 1 H ) , 3.65 ( s , 3 H ) , 3.89 ( s , 3 H ) , 4.04 ( m , 1 H ) , 4.21 ( m , 1 H ) , 4.48 ( d , J = 11.71 Hz , 1 H ) , 4.60 ( t , J = 8.42 Hz , 1 H ) , 5.41 ( s , 1 H ) , 7.00 ( d , J = 8.78 Hz , 1 H ) , 7.14 ( s , 1 H ) , 7.32 ( s , 1 H ) , 7.50 ( m , 3 H ) , 8.02 ( m , 3 H ) 。 LC-MS ( 保持時間: 1.49 方法 C ) , MS m/z 675 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

40

50

## 【0310】

工程71e) BOC P3-(L-tBuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1-(1-アミノシクロプロパン-1-)-COOHの製造

## 工程71e)

THF (75 mL)、CH<sub>3</sub>OH (18 mL)およびH<sub>2</sub>O (60 mL)中の工程72d (実施例72)の生成物、{BOC P3-(L-tBuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1-(1-アミノシクロプロパン-1-)-COOMe} (1.97 g、2.92 mmol)のTHF (75 mL)懸濁液に、LiOH (0.42 g、18 mmol)を加えた。該反応混合物を終夜攪拌し、pH 7にまで調節し、該有機溶媒を真空下で除去した。該水性残渣をpH 4にまで酸性とし、そしてEtOAc (3×200 mL)を用いて抽出した。該有機溶媒を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして真空下で濃縮して、目的物 (化合物80 g) (1.59 g, 82%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.06 (s, 9 H), 1.30 (s, 9 H), 1.45 (m, 2 H), 1.60 (m, 1 H), 1.60 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 2.77 (dd, J = 13.43, 7.32 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.09 (m, 1 H), 4.25 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 4.57 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 8.39 Hz, 1 H), 5.57 (m, 1 H), 7.10 (d, J = 8.55 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 8.07 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 8.13 (d, J = 8.85 Hz, 1 H); LC-MS (保持時間: 1.54, 方法I), MS m/z 661 (M<sup>+</sup>+1)。

10

20

## 【0311】

工程71f: ((1-{4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-2-[1-(1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

## 工程71f)

THF (2 mL)中の工程71e (実施例71)の生成物 (0.080 g、0.12 mmol)のトリペプチド酸 (0.080 g、0.12 mmol)の溶液に、CDI (0.039 g、0.24 mmol)を加え、そして該得られた溶液を72で60分間加熱し、そしてrtまで冷却した。1-トリメチルシラニルシクロプロピルスルホンアミド (0.027 g、0.14 mmol)およびニートのDBU (0.037 mL、0.24 mmol)を加えた。該反応混合物を終夜攪拌し、EtOAc (150 mL)を用いて希釈し、pH 4.0緩衝液 (2×30 mL)を用いて洗浄し、乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮した。該残渣を20×40 cm 1000 アナルテック製PTLCプレート (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2~5%を使用)を用いて発泡体の目的物 (化合物71) (0.043 g、42%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.12 (s, 9 H), 0.90 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.29 (d, J = 18.01 Hz, 9 H), 1.33 (m, 6 H), 2.42 (s, 1 H), 2.60 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.07 (s, 2 H), 4.26 (d, J = 8.85 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 11.29 Hz, 1 H), 5.35 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 10.68 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 7.99 (d, J = 9.16 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.77, 方法E), MS m/z 836 (M<sup>+</sup>+1)。

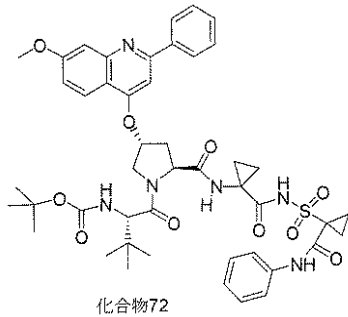
30

40

## 【0312】

化合物72の実施例72

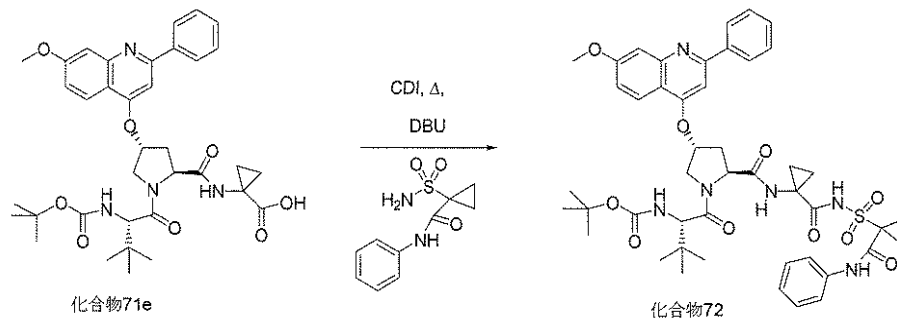
## 【化 2 3 5】



10

化合物 7 2 の実施例 7 2、BOC NH - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 7 2 の実施例 7 2、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - フェニルカルバモイル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2, 2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 2 3 6】



20

## 工程 7 2 f)

化合物 7 2 は、化合物 7 1 の製造における工程 7 1 f (実施例 7 1)の方法に似た様式で (1 - フェニルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド (工程 8 I d に製造)を 1 - トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 7 1 e (実施例 7 1)の生成物のトリペプチド酸 (0 . 0 8 0 g、0 . 1 2 m m o l) から 7 3 % 収率 (0 . 0 7 8 5 g) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.01 (s, 11 H), 1.32 (s, 9 H), 1.34 (m, 4 H), 1.54 (m, 5 H), 2.38 (m, 1 H), 2.53 (m, 1 H), 3.66 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 4.39 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.48 (t, J = 8.70 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 9.00, 1.98 Hz, 1 H), 7.16 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.52 (m, 6 H), 8.03 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 7.93 Hz, 2 H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>10</sub>として計算)計算値: 883.3701; 実測値: 883.3735。LC-MS (保持時間: 1.58, 方法 F)

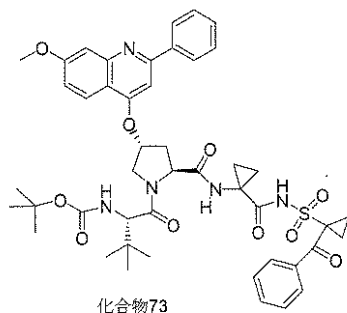
30

40

## 【0 3 1 3】

## 化合物 7 3 の実施例 7 3

## 【化 2 3 7】



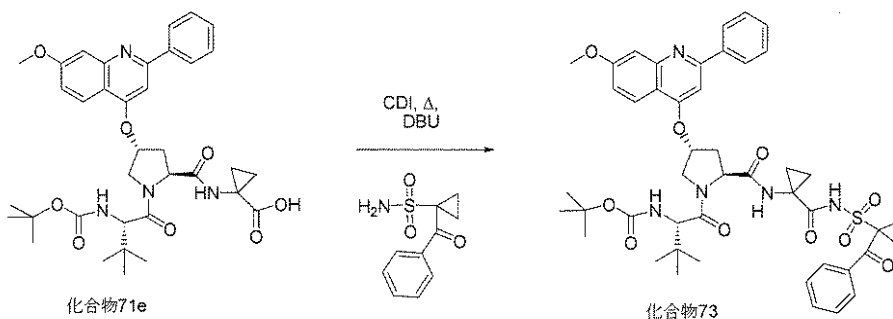
10

BOC NH - P 3 (L - t - Bu Gly) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - CONH SO<sub>2</sub> (1 - ベンゾイル - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 7 3 の実施例 7 3、({ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ベンゾイル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

## 【 0 3 1 4】

## 【化 2 3 8】

20



## 工程 7 3 )

30

化合物 7 3 は、化合物 7 1 の製造における工程 7 1 f ( 実施例 7 1 ) の方法に似た様式で ( 1 - ベンゾイルシクロプロパンスルホンアミド ( 工程 8 I d において製造) を 1 - トリメチルシラニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 7 1 e ( 実施例 7 1 ) の生成物のシクロプロピル P 2 トリペプチド酸 ( 0 . 0 8 0 g、0 . 1 2 mmol ) から 6 8 % 収率 ( 0 . 0 7 1 g ) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.00 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.34 (m, 3 H), 1.71 (m, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.99 (dd, J = 11.60, 2.44 Hz, 1 H), 4.27 (m, 1 H), 4.52 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.58 (t, J = 8.70 Hz, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 7.07 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.51 (m, 5 H), 8.09 (m, 5 H)。LC-MS (保持時間: 1.66, 方法 I), MS m/z 868 (M<sup>+</sup>+1)。

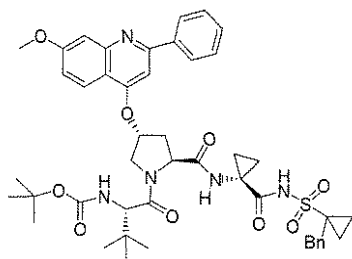
40

## 【 0 3 1 5】

## 化合物 7 4 の実施例 7 4



## 【化 2 3 9】

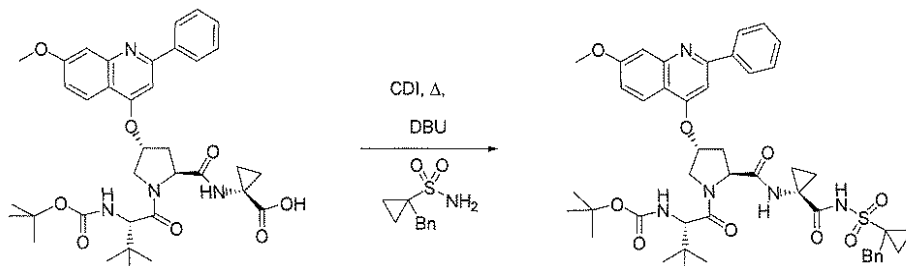


化合物74

10

BOC $\text{NH}$  - P3(L - t - BuGly) - P2[(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P1(シクロプロパン) - CONHSO<sub>2</sub>(1 - ベンジル - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 7 4 の実施例 7 4、{ 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

## 【化 2 4 0】



化合物71e

化合物74

20

工程 7 4)

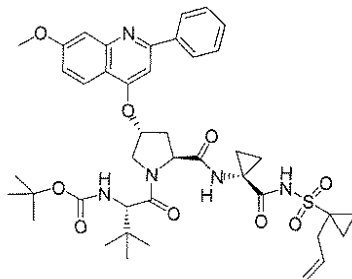
化合物 7 4 は、化合物 7 1 の製造における工程 7 1 f ( 実施例 7 1 ) の方法に似た様式で、工程 7 1 e ( 実施例 7 1 ) の生成物のシクロプロピル - P 2 トリペプチド酸 ( 0 . 0 8 0 g、0 . 1 2 mmol ) から 2 9 % 収率 ( 0 . 0 2 9 8 g ) から製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.95 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.57 (m, 6 H), 2.39 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.03 (m, 2 H), 4.22 (d, J = 9.46 Hz, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.98 (dd, J = 8.85, 1.83 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.43 (m, 5 H), 7.85 (m, 1 H), 7.93 (m, 4 H), 8.10 (s, 1 H). HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>46</sub>H<sub>56</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算) 計算値: 854.3799; 実測値: 854.3813. LC-MS (保持時間: 1.35, 方法H), MS m/z 854 (M<sup>+</sup>+1).

30

## 【 0 3 1 6】

化合物 7 5 の実施例 7 5

## 【化 2 4 1】



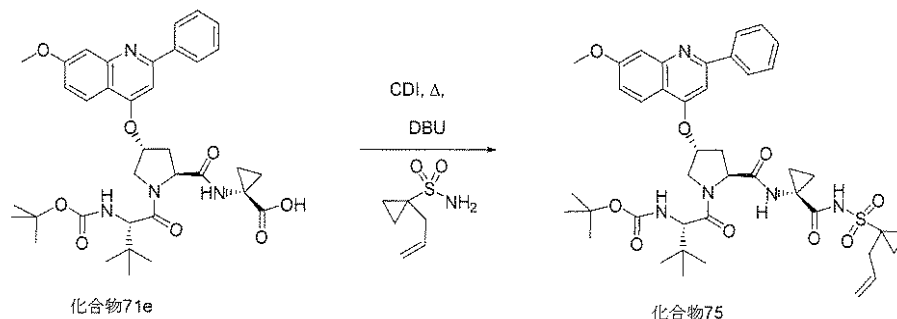
化合物75

40

BOC $\text{NH}$  - P3(L - t - BuGly) - P2[(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシ

50

キノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - CONHSO<sub>2</sub> (1 - アリル - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 75 の実施例 75、{1 - [2 - [1 - (1 - アリル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造  
【化 2 4 2】



10

### 工程 7 5)

化合物 7 5 は、化合物 7 1 の製造における工程 7 1 f (実施例 7 1) の方法に似た様式で (1 - アリルシクロプロパンスルホンアミド (実施例 4 に製造) を 1 - トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 7 1 e (実施例 7 1) の生成物のシクロプロピル - P 1 トリペプチド酸 (0.080 g、0.12 mmol) から 40% 収率 (0.039 g) で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.91 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H), 1.34 (m, 7 H), 2.48 (s, 1 H), 2.59 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.44 (d, J = 11.29 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.92 (m, 2 H), 5.34 (s, 1 H), 5.61 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 8.85 Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.63, 方法 I), MS m/z 804 (M<sup>+</sup>+1)。

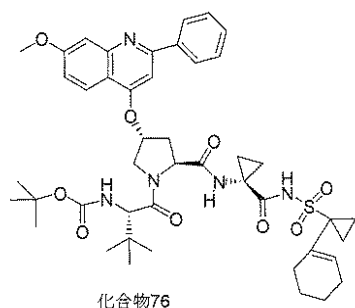
20

### 【0317】

### 化合物 7 6 の実施例 7 6

30

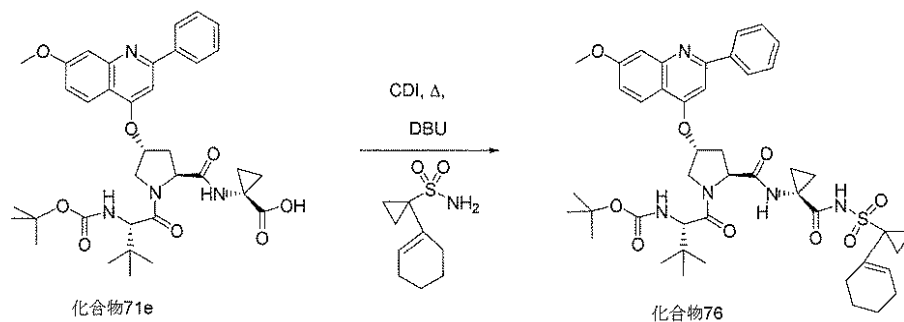
### 【化 2 4 3】



40

BOCNH - P 3 (L - t - Bu Gly) - P 2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - CONHSO<sub>2</sub> [1 - (1 - シクロヘキセニル) - シクロプロパン - 1 - イル]; または、別の表示である化合物 7 6 の実施例 7 6、{1 - [2 - [1 - (1 - シクロヘキサ - 1 - エニル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - シクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造

## 【化 2 4 4】



10

## 工程 7 6)

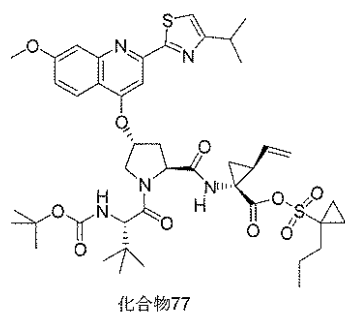
化合物 7 6 は、化合物 7 1 の製造における工程 7 1 f (実施例 7 1)の方法に似た様式で (1 - (1 - シクロヘキセニル) - シクロプロパンスルホンアミド (実施例 5 に製造)を 1 - トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 7 1 e (実施例 7 1)の生成物のシクロプロピル - P 1トリペプチド酸 (0 . 0 8 0 g、0 . 1 2 m m o l)から 3 6 % 収率 (0 . 0 3 6 8 g)で製造した。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.92 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.00 (m, 2 H), 1.32 (s, 9 H), 1.46 (m, 8 H), 1.96 (s, 2 H), 2.13 (s, 2 H), 2.43 (m, 1 H), 2.59 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.26 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 7.03 (m, 2 H), 7.36 (m, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.94 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 9.16 Hz, 1 H)。HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> (C<sub>45</sub>H<sub>57</sub>N<sub>5</sub>SO<sub>9</sub>として計算)計算値: 844.3955; 実測値: 844.3978。LC-MS (保持時間: 1.66, 方法 F), MS m/z 844 (M<sup>+</sup>+1)。

20

## 【 0 3 1 8】

## 化合物 7 7 の実施例 7 7

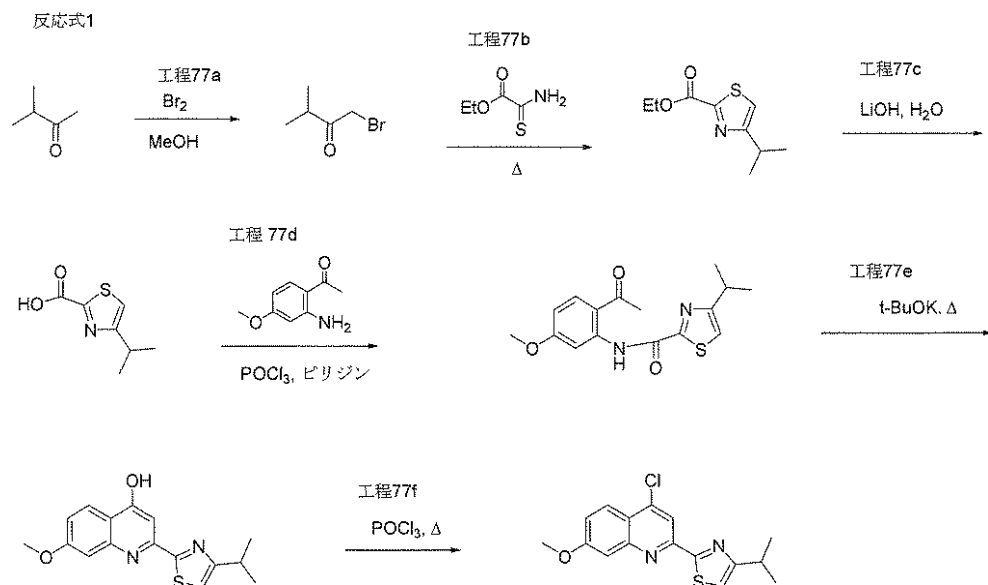
## 【化 2 4 5】



30

4 - [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] - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステルの製造

## 【化 2 4 6】



10

工程 7 7 a : 1 - ブロモ - 3 - メチル - 2 - ブタノンの製造

3 - メチル - 2 - ブタノン (アルドリッチ社製) (4.0 g、46.5 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、臭素 (2.4 mL、46.5 mmol) を 40 分間かけて滴下した。該混合物を 1.5 時間攪拌し、ペンタン (300 mL) を用いて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、そして濃縮して、不純な 1 - ブロモ - 3 - メチル - ブタン - 2 - オン (5.81 g) を得て、このものを工程 B に直接に適用した。

20

## 【 0 3 1 9 】

工程 7 7 b : 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステルの製造

1 - ブロモ - 3 - メチル - ブタン - 2 - オン (5.58 g、34 mmol) およびチオオキサミド酸エチル (アルドリッチ社製) (4.50 g、34 mmol) のニート溶液を 70 °C で 18 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。該混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液および EtOAc の間で分配し、該 EtOAc 層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、濃縮し、そして SiO<sub>2</sub> クロマトグラフィー精製 (2% ~ 40% の EtOAc / ヘキサンを用いて溶出) を行なって、油状物の 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3.4 g、48% 総収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.32 (d, J = 7 Hz, 6 H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.23 (m, 1 H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.18 (s, 1 H)。

30

## 【 0 3 2 0 】

工程 7 7 c : 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - カルボン酸

75% THF / MeOH (32 mL) 中の 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3.12 g、15.7 mmol) 溶液に、LiOH (110 mg、3.13 mmol) の H<sub>2</sub>O (8 mL) を加えた。該混合物を終夜攪拌し、該溶液を 1 N 塩酸を用いて pH 5 にまで調節し、そして真空下で濃縮して、白色固体の 4 - イソプロピルチアゾール - 2 - カルボン酸 (2.97 g、塩を含む) を得て、このものを工程 E に直接に使用した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) ppm 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.20 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H)。

40

## 【 0 3 2 1 】

工程 7 7 d : 4 - イソプロピル - チアゾール - 2 - カルボン酸 (2 - アセチル - 5 - メトキシ - フェニル) - アミド

30 °C まで冷却したピリジン (75 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - メトキシベンゾフェノン (工程 D の生成物) (2.59 g、15.7 mmol) および 4 - イソチアゾール - 2

50

- カルボン酸 (工程 77c の生成物) (2.68 g、15.7 mmol) の懸濁液に、 $\text{POCl}_3$  (1.93 mL、23.5 mmol) を 5 分間かけてゆっくりと滴下した。該混合物を 3 時間攪拌し、室温まで昇温させ、そして終夜攪拌した。該反応混合物を氷水中にそそぎ、そして  $\text{EtOAc}$  を用いて数回抽出した。該  $\text{EtOAc}$  抽出物を合わせて乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、濃縮し、 $\text{SiO}_2$  を用いるクロマトグラフィー精製 (0% ~ 15% の  $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$  を用いて溶出) を行なって、黄色固体の 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸 (2 - アセチル - 5 - メトキシフェニル) アミド (2.57 g、51%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.41 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6 H), 2.64 (s, 3 H), 3.24 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 6.67 (dd,  $J = 9, 2.5$  Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.86 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 8.56 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1 H), 13.48 (s, 1 H)。

10

## 【0322】

工程 77e: 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 - オール

## 工程 77e)

$\text{THF}$  (50 mL) 中の 4 - メチルチアゾール - 2 - カルボン酸 (2 - アセチル - 5 - メトキシフェニル) アミド (工程 E の生成物) (2.5 g、7.85 mmol) 溶液に、1 M  $\text{KOtBu}$  の  $\text{THF}$  溶液 (19 mL、19 mmol) を加えた。該混合物を 70 °C まで 3 時間加熱し、rt まで冷却し、そして終夜攪拌した。該混合物を濃縮し、冷水を加えて懸濁液を得た。次いで、該混合物を pH 4 にまで酸性とし、ろ過し、そして乾燥した。該得られた固体を  $\text{SiO}_2$  を用いるクロマトグラフィー精製 (0% ~ 25% の  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  を用いて溶出) を行なって、ベージュ色固体の 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 - オール (1.31 g、56%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.32 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6 H), 3.14 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.99 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 11.77 (m, 1 H)。LC-MS  $m/e$  301 (保持時間: 1.53, 方法 A)。

20

## 【0323】

工程 77f: 4 - 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

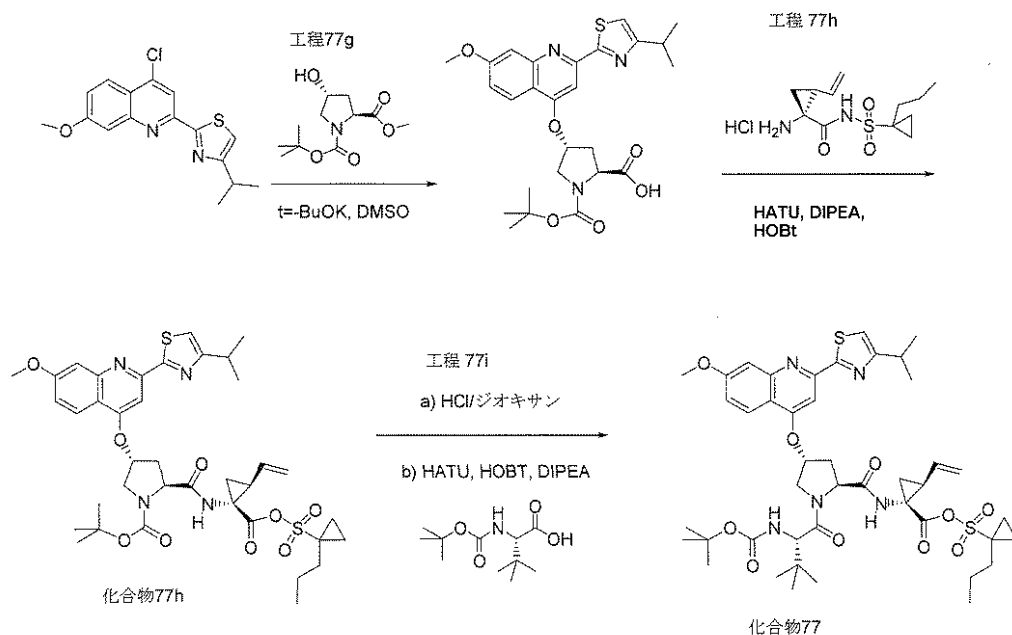
$\text{POCl}_3$  (60 mL) 中の工程 F の生成物、2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール (1.3 g、4.3 mmol) の懸濁液を、2 時間加熱還流した。該溶媒を真空下で除去し、該残渣を氷冷水を用いて希釈し、そして該混合物を 0 °C まで冷却しながら pH 9 にまで調節した。本水溶液を、 $\text{EtOAc}$  を用いて数回抽出した。該  $\text{EtOAc}$  抽出物を合わせて、ブラインおよび pH 4 の緩衝液を用いて 1 回洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮して黄色固体の 4 - 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 (0.89 g、64%) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 1.38 (d,  $J = 7$  Hz, 6 H), 3.19 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 7.06 (s, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.47 (d,  $J = 2$  Hz, 1 H), 8.10 (d,  $J = 9$  Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H)。LC-MS  $m/e$  319 (保持時間: 2.20, 方法 A)。

30

## 【0324】

## 【化 2 4 7】

反応式2



10

20

工程 77 g : 4 - [ 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 ] - プロリン

( 2 S , 4 R ) - N - B o c - L - 4 - ヒドロキシプロリン ( 0 . 5 3 g 、 2 . 3 m m o l ) の D M S O 溶液 ( 1 0 m L ) に、 t - B u O K ( 0 . 6 4 g 、 5 . 7 m m o l ) を数回に分けて加えた。該生成した混合物を 1 . 5 時間攪拌し、次いで工程 77 f ( 実施例 77 ) 由来の 4 - 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 ( 0 . 8 0 g 、 2 . 5 m m o l ) を加えた。該反応混合物を 1 . 5 日間攪拌した。該反応混合物を冷水を用いて希釈し、そして E t O A c / エーテル ( 1 / 4 、 2 × ) を用いて抽出した。該水相を 1 . 0 N 塩酸を用いて p H 4 にまで酸性とし、ろ過した。該固体を乾燥ボックス中で乾燥して、淡黄色固体の生成物 ( 7 0 % 収率 ( 0 . 8 2 g ) ) を得た。LC-MS ( 保持時間 : 1.46, 方法 I ) , MS m/z 514 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

30

## 【 0 3 2 5 】

工程 77 h : 4 - [ 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 - ( 1 - プロピル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの製造

工程 77 h )

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中の化合物 77 g ( 実施例 77 ) ( 0 . 2 0 0 g 、 0 . 3 9 m m o l ) 、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 7 m L 、 1 . 9 5 m m o l ) 、 1 - プロピル - シクロプロパンスルホン酸 [ ( 1 R , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボニル ] - アミドの H C l 塩 ( 0 . 1 4 4 g 、 0 . 4 7 m m o l ) 、 H A T U ( 0 . 1 9 2 g 、 0 . 5 1 m m o l ) のスラリーを終夜攪拌し、そして該溶媒を除去した。該残渣をプレパラティブ H P L C ( 溶媒 B : 3 0 ~ 1 0 0 % を使用 ) によって精製して、明黄色固体の生成物を得た。<sup>1</sup>H NMR ( メタノール-d<sub>4</sub> ) ppm 0.96 ( m , 5 H ) , 1.42 ( m , 6 H ) , 1.49 ( s , 9 H ) , 1.47 ( m , 5 H ) , 1.80 ( m , 1 H ) , 1.88 ( m , 2 H ) , 2.27 ( q , J = 8.75 Hz , 1 H ) , 2.42 ( m , 1 H ) , 2.66 ( dd , J = 14.04 , 6.71 Hz , 1 H ) , 3.22 ( m , 1 H ) , 3.96 ( dd , J = 14.34 , 6.41 Hz , 5 H ) , 4.44 ( dd , J = 9.92 , 6.87 Hz , 1 H ) , 5.14 ( d , J = 11.60 Hz , 1 H ) , 5.34 ( m , 1 H ) , 5.50 ( s , 1 H ) , 5.78 ( m , 1 H ) , 7.20 ( dd , J = 9.16 , 2.14 Hz , 1 H ) , 7.36 ( s , 1 H ) , 7.41 ( d , J = 2.44 Hz , 1 H ) , 7.65 ( s , 1 H ) , 8.03 ( d , J = 9.16 Hz , 1 H ) 。

40

50

## 【 0 3 2 6 】

工程 7 7 i : { 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニル  
アミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2  
- フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル -  
プロピル} - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

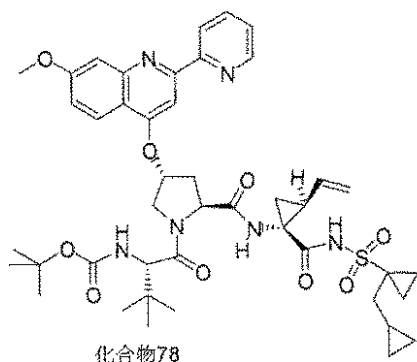
## 工程 7 7 i )

4 N H C l / ジオキサン溶液 ( 2 m L、 8 m L ) 中の化合物 7 7 h ( 0 . 2 8 7 g、  
0 . 3 7 m m o l ) のスラリーを 2 時間攪拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該残  
渣に C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 0 m L )、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 2 6 m L )、B o c -  
L - *tert* - ロイシン ( 0 . 1 0 4 g、 0 . 4 5 m m o l )、H O B t ( 0 . 0 6 1 g、 0 . 3 7 m m o l ) および H A T U ( 0 . 1 8 5 g、 0 . 4 9 m m o l ) を加えた。該反  
応混合物を終夜攪拌した。該溶媒を真空下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ H P  
L C ( 溶媒 B : 3 0 % ~ 1 0 0 % を使用 ) によって精製して、明黄色発泡体の生成物 ( 化  
合物 7 7 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-*d*<sub>4</sub>) ppm 0.85 (m, 5 H), 1.04 (s, 9 H), 1.3  
1 (m, 9 H), 1.33 (m, 5 H), 1.38 (d, J = 6.95 Hz, 6 H), 1.80 (m, 3 H), 2.08 (m, 1  
H), 2.50 (m, 1 H), 2.72 (dd, J = 13.54, 7.32 Hz, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 3.91 (s,  
3 H), 4.13 (m, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 4.54 (m, 2 H), 5.01 (d, J = 10.61 Hz, 1 H),  
5.19 (d, J = 16.47 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 7.04 (dd, J = 9.15, 1  
.83 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 9.15 Hz,  
1 H)。

## 【 0 3 2 7 】

## 化合物 7 8 の実施例 7 8

## 【 化 2 4 8 】



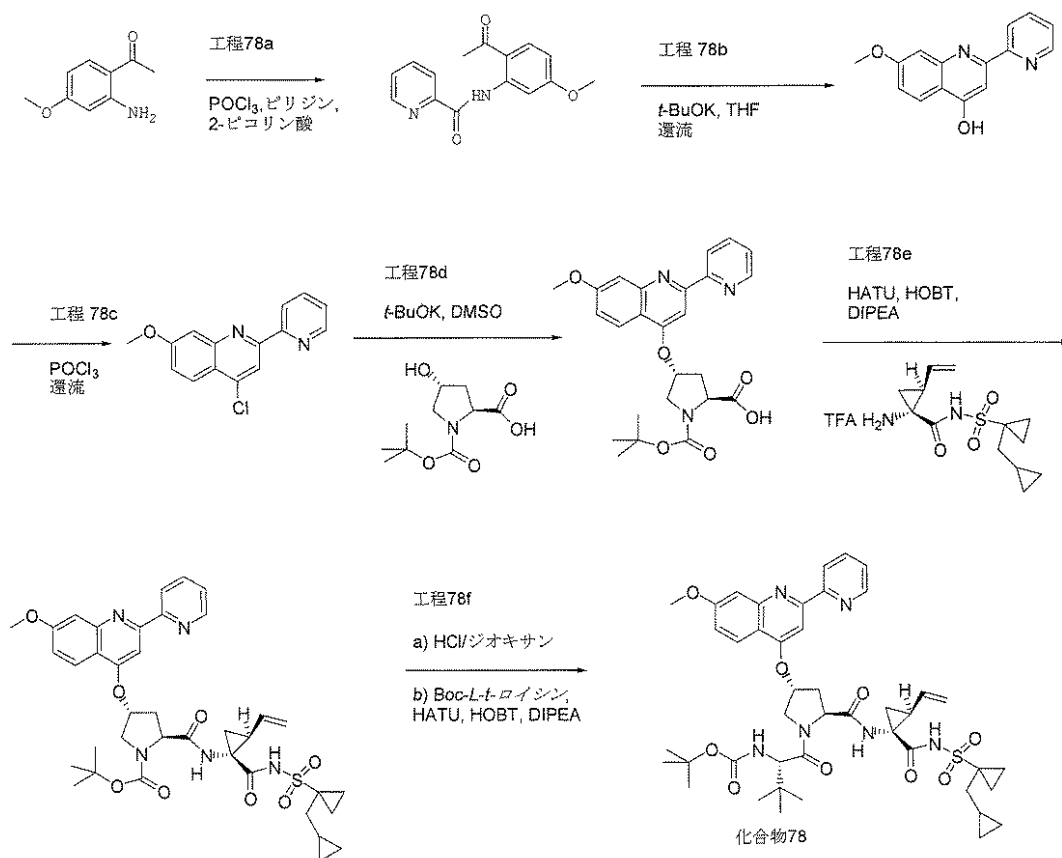
10

20

30

## 【化 2 4 9】

反応式1



工程 7 8 a : ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - アセチル - 5 - メトキシ - フェニル ) - アミドの製造

ピリジン ( 1 5 0 m L ) 中に溶解した - 3 0 の 2 - ピコリン酸 ( 3 . 7 3 g 、 3 0 . 3 m m o l ) および 2 - アミノ - 4 - メトキシベンゾフェノン ( 5 . 0 g 、 3 0 . 3 m m o l ) の懸濁液に、 P O C l <sub>3</sub> ( 3 . 7 m L 、 4 5 . 4 m m o l ) を 5 分 で 加 えた。該 反 応 混 合 物 を 該 温 度 で 3 時 間 攪 拌 し、 そ し て r t で 終 夜 攪 拌 し た。該 反 応 混 合 物 を 該 温 度 で 3 時 間 攪 拌 し、 そ し て r t で 終 夜 攪 拌 し た。該 反 応 混 合 物 を 冷 水 中 に そ そ ぎ、 そ し て E t O A c ( 3 x ) を 用 い て 抽 出 し た。該 抽 出 物 を 合 わ せ て 乾 燥 し て、 生 成 物 ( 7 . 6 7 g 、 9 3 % ) を 得 た。 <sup>1</sup>H NMR ( メ タ ノール - d<sub>4</sub> ) ppm 2.65 ( s , 3 H ) , 3.92 ( s , 3 H ) , 6.78 ( m , 1 H ) , 7.60 ( m , 1 H ) , 8.00 ( m , 1 H ) , 8.06 ( m , 1 H ) , 8.21 ( d , J = 7.63 Hz , 1 H ) , 8.59 ( t , J = 2.29 Hz , 1 H ) , 8.76 ( d , J = 3.97 Hz , 1 H ) 。 LC-MS ( 保 持 時 間 : 1.56 , 方 法 D ) , MS m/z 271 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

## 【 0 3 2 8 】

工程 7 8 b : 7 - メトキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - キノリン - 4 - オール

ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 2 - アセチル - 5 - メトキシ - フェニル ) - アミド ( 2 . 9 0 g 、 1 0 . 7 m m o l ) の T H F ( 5 0 m L ) 懸濁液に、 t - B u O K / T H F ( 1 M 溶 液、 2 4 m L 、 2 4 m m o l ) を 加 えた。該 反 応 混 合 物 を 7 0 で 3 時 間 加 熱 し、 そ し て 終 夜 攪 拌 し た。該 溶 媒 を 真 空 下 で 除 去 し た。冷 水 を 該 残 渣 に 加 え、 そ し て 1 . 0 N 塩 酸 を 用 い て p H 4 . 6 に ま で 調 節 し、ろ 過 し た。該 固 体 の 残 渣 を バイオテージ 6 5 M カラム ( M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : 0 ~ 1 5 % を 使 用 ) を 用 い て 精 製 し て、 生 成 物 ( 2 . 2 6 g 、 8 4 % ) を 得 た。 LC-MS ( 保 持 時 間 : 1.19 , 方 法 D ) , MS m/z 253 ( M<sup>+</sup>+1 ) 。

## 【 0 3 2 9 】

工程 7 8 c : 4 - クロロ - 7 - メトキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - キノリン

7 - メトキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - キノリン - 4 - オール ( 2 . 2 g 、 8 . 7 1



mmol)の $\text{POCl}_3$  (92 mL)混合物を3時間還流し、次いで該溶媒を真空下で除去した。氷水を該残渣に加え、1.0N  $\text{NaOH}$ を用いて $\text{pH} > 10$ に調節し、そして $\text{EtOAc}$  (2×)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて水およびブラインを用いて洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ を使用)、そして該溶媒を除去して黄色固体の生成物(89%、2.1 g)を得た。 $\text{DMSO-D}_6$  ppm 3.97 (s, 3 H), 7.40 (dd,  $J = 9.16$ , 2.44 Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 8.01 (m, 1 H), 8.09 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.56 (d,  $J = 7.93$  Hz, 1 H), 8.74 (d,  $J = 3.97$  Hz, 1 H)。LC-MS (保持時間: 1.50, 方法D), MS  $m/z$  271 ( $M^+ + 1$ )。

#### 【0330】

工程78d) 4-(7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸tert-ブチルエステルの製造 10

$\text{N-Boc-4-ヒドロキシプロリン}$  (1.6 g、6.7 mmol)の $\text{DMSO}$  (20 mL)溶液に、 $t\text{-BuOK}$  (1.9 g、16.8 mmol)を加えた。該得られた混合物を1.5時間撹拌し、そして4-クロロ-7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン (2.0 g、7.4 mmol)および $\text{DMSO}$  (10 mL)を加えた。該反応混合物を38時間撹拌し、冷水を用いて希釈し、そして $\text{EtOAc}$ /水 (1/4、2×)を用いて抽出した。該水相を $\text{pH} 4$ にまで酸性とし、そして $\text{EtOAc}/\text{THF}$  (5×)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し( $\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{MgSO}_4$ を使用)、該溶媒を真空下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ $\text{HPLC}$  (0~80%の溶媒Bを使用)によって精製して、生成物 (1.6 g、50%)を得た。LC-MS (保持時間: 1.23, 方法I), MS  $m/z$  466 ( $M^+ + 1$ )。 20

#### 【0331】

工程78e: 2-[1-(1-シクロプロピルメチル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロパンカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造

##### 工程78e)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL)中の工程78d (実施例78)の生成物の酸 (0.33 g、0.71 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL、3.6 mmol)、1-シクロプロピルメチル-シクロプロパンスルホン酸 (1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボニル)-アミドの $\text{TFA}$ 塩 (0.205 g、0.51 mmol)、および $\text{HOBt}$  (0.1 g、0.6 mmol)混合物に、 $\text{HATU}$  (0.35 g、0.92 mmol)を加えた。該反応混合物をrtで終夜撹拌し、 $\text{EtOAc}$ を用いて希釈し、 $\text{pH} 4.0$ の緩衝液を用いて洗浄し、乾燥し( $\text{MgSO}_4$ を使用)、そして該溶媒を真空下で除去した。該残渣を $\text{PTLC}$ によって精製して、生成物 (59%収率 (0.22 g))を得た。 $^1\text{H NMR}$  (メタノール- $d_4$ ) ppm 0.64 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 1.33 (m, 8H), 1.39 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 4.01 (m, 5H), 4.44 (d,  $J = 28.99$  Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 6.03 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.74 (s, 1H)。 30 40

#### 【0332】

工程78f: {1-[2-[1-(1-シクロプロピルメチル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

##### 工程)

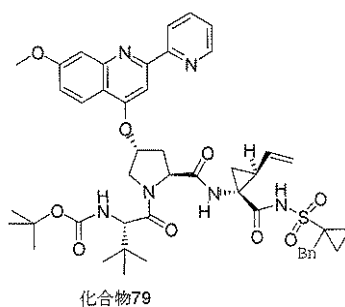
4M  $\text{HCl}$ /ジオキサン (2 mL、8 mmol)中の工程78e (実施例78)の生成物の化合物78e (0.220 g、0.3 mmol)のスラリーを2時間撹拌し、該溶媒を真空下で除去した。該残渣に、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.2 mL)、 $\text{Boc-L-tert-ロイシン}$  (0.083 g、0.36 mmol)、 50

HOBt (0.046 g、0.3 mmol) および HATU (0.172 g、0.45 mmol) を加えた。該反応混合物を rt で終夜攪拌し、EtOAc を用いて希釈し、pH 4.0 の緩衝液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、該溶媒を真空下で除去し、プレパラティブ HPLC (溶媒 B : 30% ~ 100% を使用) から精製して、黄色発泡体の化合物 64 である生成物 (76% 収率、0.192 g) を得た。<sup>1</sup>H NMR (メタノール-d<sub>4</sub>) ppm -0.05 (m, 1 H), 0.30 (m, 1 H), 0.66 (m, 1 H), 0.91 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.67 (m, 8 H), 2.15 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.77 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.19 (d, J = 40.25 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 16.47 Hz, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 5.15 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.89 (dd, J = 16.65, 9.33 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.42 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 1.83 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.99 (m, 1 H), 8.10 (d, J = 9.15 Hz, 1 H), 8.48 (d, J = 7.68 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H)。

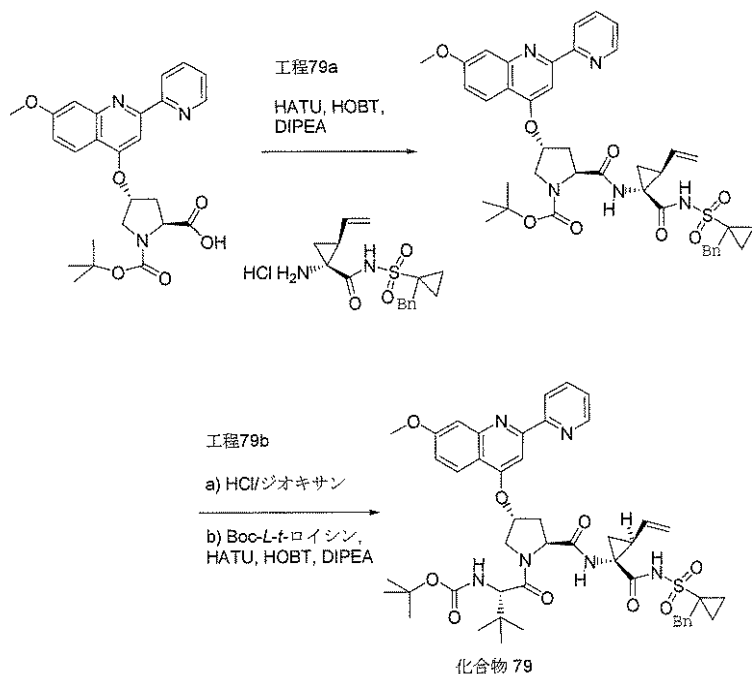
【0333】

#### 化合物 79 の実施例 79

【化 250】



反応式 1



工程 79 a) 2 - [ 1 - ( 1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル ) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - ピリジン - 2 - イル - キノリン - 4 - イルオキシ ) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

工程 79 a)

化合物は、化合物 78 e の製造における工程 78 e の方法に似た様式で工程 78 d の酸生成物の化合物 78 d (0.20 g、0.5 mmol) から 63% 収率 (0.207 g) で

製造し、そしてこのものをプレパラティブHPLC(溶媒B:30%~100%を使用して生成物を得る)および20×40cm 1000 アナルテック社製PTLCプレート(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:0~7%を使用して)によって精製して、生成物(63%、0.207g)を得た。LC-MS(保持時間:1.75, 方法H), MS m/z 768 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0334】

工程79b: (1-{4-(7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン-4-イルオキシ)-2-[1-(1-フェネチル-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルの製造

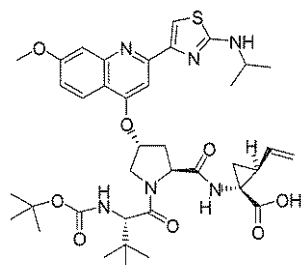
#### 工程79b)

化合物は、化合物78(工程78f)の製造における実施例の方法に似た様式で化合物79a(0.263g、0.34mmol)から14%収率(0.402g)で製造して、そしてこのものをプレパラティブHPLC(溶媒B:30~100%を使用)、続いてPTLC(MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:5%)によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(メタノール-d<sub>4</sub>) ppm 1.00(s, 9H), 1.26(d, J=19.76 Hz, 9H), 1.29(m, 5H), 1.85(s, 1H), 2.15(m, 1H), 2.52(s, 1H), 2.75(m, 1H), 3.32(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.11(m, 1H), 4.24(s, 1H), 4.55(m, 2H), 5.05(m, 1H), 5.24(d, J=17.57 Hz, 1H), 5.50(s, 1H), 5.89(s, 1H), 7.10(m, 6H), 7.43(m, 2H), 7.77(s, 1H), 7.96(t, J=7.68 Hz, 1H), 8.07(m, 1H), 8.46(d, J=7.68 Hz, 1H), 8.66(s, 1H); LC-MS(保持時間:1.67, 方法H), MS m/z 845 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0335】

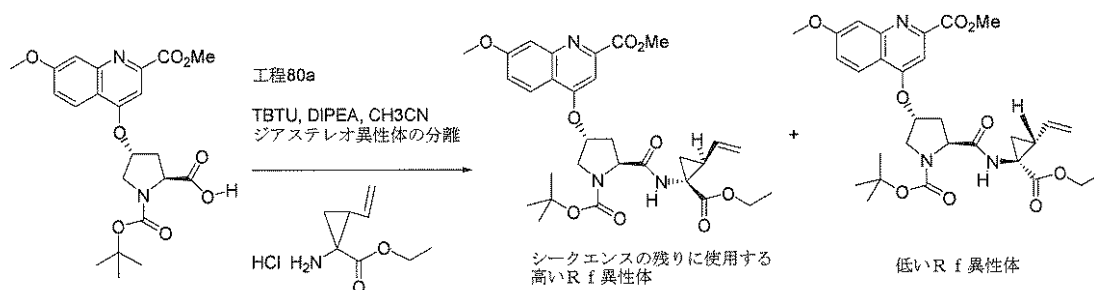
#### 化合物80の実施例80

#### 【化251】



化合物80

反応式1、



#### 工程80a:

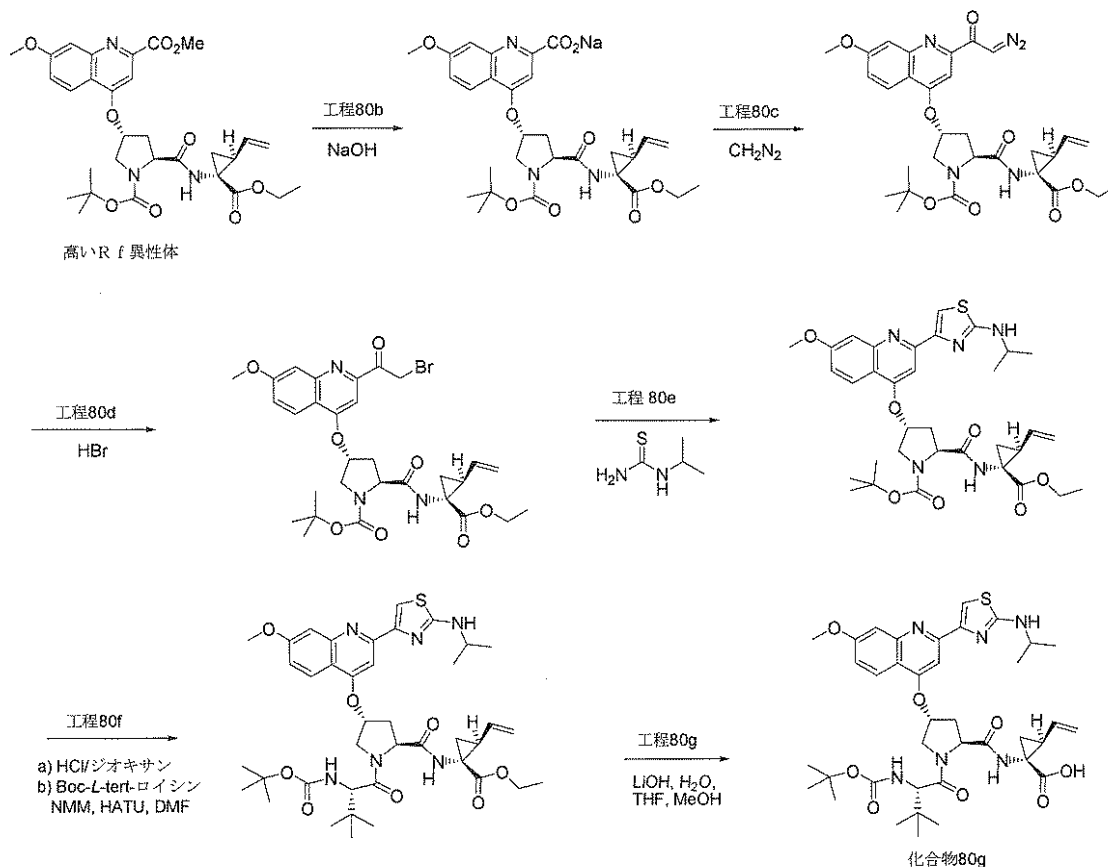
CH<sub>3</sub>CN(70mL)中の(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩(2.54g、12mmol)溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(9.5mL、67mmol)、[(4R)-(2-メトキシカルボニル-7-メトキシキノリン-4-オキシ)-S-プロリン](5.9g、13.2mmol)およびTBTU(3.89g、12.21mmol)のCH<sub>3</sub>CN(50mL)溶液を用いて処理した。該反応混合物を14時間攪拌し、そして濃縮した。該残渣をEtOAc中に溶解し、そしてNaHCO<sub>3</sub>水溶液、ブラインを用いて繰り返して洗浄し、乾燥し

( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 65 M カラム ( $\text{EtOAc}$  / ヘキサン : 45 ~ 100 % を使用) を用いて精製して、高い Rf の立体異性体、白色固体の (Boc - P2[(4R) - (2 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ビニルアッカ) 酸エチルエステル (2.0 g、52 %) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) ppm 1.24 (t,  $J = 7.02$  Hz, 3 H), 1.38 (m, 11 H), 1.76 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 2.71 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 4.16 (q,  $J = 7.22$  Hz, 2 H), 4.42 (m, 1 H), 5.10 (m, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 5.77 (m, 1 H), 7.27 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H)。

【0336】

【化252】

10



20

30

### 工程 80 b)

$\text{MeOH}$  /  $\text{THF}$  (1 / 1、13.2 mL) 中に溶解した 0 の実施例 370 の工程 1 の高い Rf 生成物、{Boc - P2[(4R) - (2 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキシ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ビニルアッカ)  $\text{COOEt}$ } (3.16 g、5.40 mmol) 溶液を、1.0 N  $\text{NaOH}$  水溶液 (5.5 mL、5.5 mmol) を用いて処理し、1 時間攪拌し、 $\text{AcOH}$  を加えることによって中性とした。該溶媒を真空下で除去した。該残渣を  $\text{THF}$  /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 / 1、150 mL) 中に再溶解し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして真空下で濃縮して目的物を得て、このものを次の工程に直接に使用した。LC-MS (保持時間: 1.53 方法 D), MS  $m/z$  570 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

40

【0337】

### 工程 80 c :

$\text{THF}$  (35 mL) 中に溶解した 0 の実施例 370 の工程 2 の生成物 (5.4 mmol と推定する) の溶液に、新たに調製した  $\text{CH}_2\text{N}_2$  (30 mmol) の  $\text{Et}_2\text{O}$  (80 mL) 溶液を加えた。該反応混合物をその温度で 0.5 時間攪拌し、そして  $rt$  で 18.5

50

時間攪拌した。該反応混合物に1時間窒素をバブルした後に、該溶液を真空下で除去した。EtOAc (1 L)中に再溶解した残渣を、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (2 × 200 mL)、ブライン (100 mL)を用いて洗浄し、そして乾燥した (MgSO<sub>4</sub>を使用)。該溶媒を真空下で除去して、生成物 (3.10 g、2工程で97%)を得た。LC-MS (保持時間: 3.06, 方法J), MS m/z 594 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0338】

##### 工程80d:

THF (110 mL)中に溶解した0の実施例370の工程3の生成物、{Boc-P2((4R)-(2-ジアゾアセチル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン)-P1(1R,2S-ビニルアッカ)COOEt}(3.03 g、5.10 mmol)溶液に、48%のHBr (2 mL)を加えた。該混合物を1時間攪拌し、EtOAc (500 mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100 mL)の間で分配した。該EtOAc相を分離し、乾燥した (MgSO<sub>4</sub>を使用)。該溶媒を除去して、生成物 (3.12 g、95%)を得た; LC-MS (保持時間: 1.56 方法D)。MS m/z 648 (M<sup>+</sup>+1), MS m/z 646 (M<sup>-</sup>-1)。

#### 【0339】

##### 工程80e:

実施例370の工程4の生成物、{Boc-P2[(4R)-(2-ブロモアセチル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)COOEt}(1.0 g、1.54 mmol)を、イソプロピルアルコール (57 mL)中のイソプロピルチオウレア (0.365 g、3.09 mmol)を用いて2時間かけて処理し、次いで該溶媒を除去した。1.0 N塩酸 (30 mL)およびEtOAc (200 mL)中に溶解した残渣を、1.0 N NaOH水溶液を加えることによってpHを7にまで調節した。該水相をEtOAc (2 × 200 mL)を用いて抽出し、そして該抽出物を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ40+Mカラム (EtOAc/ヘキサン: 30~100%を使用)によって精製して、生成物 (0.870 g、84%)を得て、このものを次の工程のために準備した。

#### 【0340】

##### 工程80f:

実施例370の工程5の生成物、{Boc-P2{(4R)-[2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-オキソ]-S-プロリン}-P1(1R,2S-ビニルアッカ)COOEt}(0.250 g、0.375 mmol)を、4 N HCl/ジオキサン (2.5 mL、10 mmol)を用いて2.5時間かけて処理し、そして真空下で濃縮した。該残渣に、DMF (3 mL)中のN-メチルモルホリン (0.206 mL、1.875 mmol)、N-Boc-L-tert-ロイシン (0.117 g、0.506 mmol)およびHATU (0.192 g、0.506 mmol)を加えた。該混合物を終夜攪拌し、そしてEtOAcおよびpH4.0緩衝液の間で分配した。該EtOAc層を水、NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>を使用)、濃縮した。該残渣をバイオテージ40Mカラム (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 0~8%を使用)を用いて精製して、生成物 (0.289 g、99%)を得た。LC-MS (保持時間: 2.53, 方法K), MS m/z 779 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0341】

##### 工程80g:

THF (10.6 mL)、CH<sub>3</sub>OH (2.6 mL)およびH<sub>2</sub>O (5.3 mL)中の実施例370の工程6の生成物、{BOCNH-P3(L-tert-BuGly)-{[2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-オキソ]-S-プロリン}-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-COOEt}(0.274 g、0.352 mmol)の懸濁液に、LiOH (0.068 g、2.86 mmol)を加えた。該反応混合物を24時間攪拌し、pH6にまで調節し、そして該有機溶媒を真空下で除去した。該水性残渣をpH4にまで酸性とし、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて繰り返して抽出した。該有機溶媒を合わせて乾燥し (MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして真空下で濃縮して、目的物 (化合

物 80 g) (0.255 g、95%)を得た。LC-MS (保持時間: 2.58, 方法 K), MS  $m/z$  751 ( $M^+ + 1$ )。

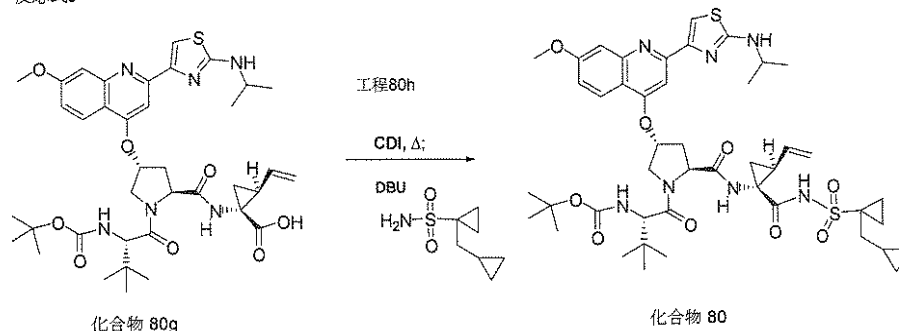
【0342】

(1 - {2 - [1 - (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - [2 - (2 - イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2,2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

工程 80 h :

【化253】

反応式3



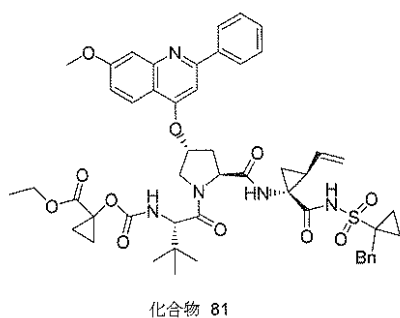
工程 80 h)

化合物 80 は、実施例 27 の化合物の製造における工程 27 c (実施例 27) の方法に似た様式で、実施例 80 の工程 80 g の生成物、化合物 67 g (0.060 g、0.081 mmol) から 2.4% 収率 (0.0018 g) で製造し、そしてこのものを P T L C および I s c o 35 g カラムによって組み合わせて精製した。MS  $m/z$  908 ( $M^+ + 1$ ), MS  $m/z$  906 ( $M^- - 1$ ); LC-MS (保持時間: 1.77, 方法 E)。

【0343】

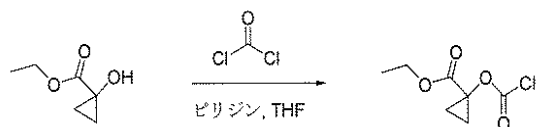
化合物 81 の実施例 8 1

【化254】



工程 81 a : 1 - エトキシカルボニル - シクロプロパニルクロロホルメートの製造

【化255】



工程 81)

1 - ヒドロキシ - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (5 g、38.4 mmol) およびピリジン (3.3 mL、41 mmol) の T H F (50 mL) 溶液に、ホスゲン / トルエン溶液 (25 mL、47.5 mmol) を 0 で 5 ~ 10 分間かけて滴下した。該反応混合物をゆっくりと終夜昇温させた。該固体をろ過して除き、そして該ろ液を真空下

10

20

30

40

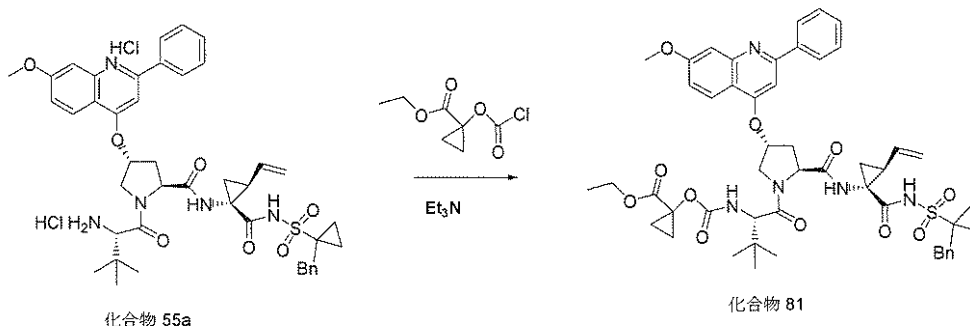
50

で濃縮した。該残渣をヘキサン中に溶解し、再びろ過し、そして真空下で濃縮して、生成物 (7.4 g、100%) を得た。該生成物をスタック(stack)溶液として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) 中に溶解した。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 1.25 (t,  $J = 7.14$  Hz, 3 H), 1.37 (m, 2 H), 1.57 (m, 2 H), 4.21 (q,  $J = 6.95$  Hz, 2 H); (ppm) 13.97, 15.75, 62.07, 62.13, 150.54, 168.71。

【0344】

工程 81b :

【化256】



10

工程 81b)

化合物 56 は、化合物 55 の製造における工程 55b (実施例 55) の方法に似た様式で (1-エトキシカルボニル-シクロプロパニルクロロホルメートをシクロペンチルクロロホルメートの代わりに使用し、且つトリエチルアミンを塩基として使用することを除く)、工程 55a (実施例 55) の生成物のビス HCl 塩 (0.100 g、0.18 mmol) から 46% 収率 (0.086 g) で製造した。該生成物をプレパラティブ HPLC (溶媒 B : 40 ~ 85% を使用) によって精製した。MS  $m/z$  934 ( $\text{M}^+ - 1$ ); HPLC (保持時間: 3.22, 方法 J),  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 溶媒) ppm 0.90 (m, 2 H), 1.03 (s, 9 H), 1.14 (m, 4 H), 1.30 (m, 3 H), 1.48 (m, 3 H), 1.95 (dd,  $J = 8.09, 5.34$  Hz, 1 H), 2.32 (q,  $J = 8.85$  Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.78 (dd,  $J = 14.04, 7.02$  Hz, 1 H), 3.30 (d,  $J = 13.43$  Hz, 1 H), 3.37 (d,  $J = 13.43$  Hz, 1 H), 4.03 (q,  $J = 7.12$  Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 4.16 (dd,  $J = 12.05, 3.20$  Hz, 1 H), 4.28 (m, 1 H), 4.64 (dd,  $J = 10.2$  2, 6.87 Hz, 2 H), 5.21 (m, 1 H), 5.37 (d,  $J = 17.09$  Hz, 1 H), 5.79 (m, 2 H), 7.17 (m, 2 H), 7.28 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.72 (m, 3 H), 8.09 (d,  $J = 6.41$  Hz, 2 H), 8.36 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1 H)。

20

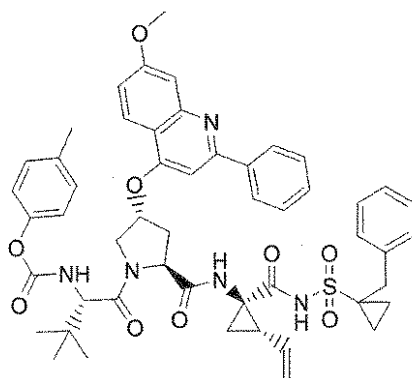
30

【0345】

項目 C :

実施例 100 : 化合物 100 の製造

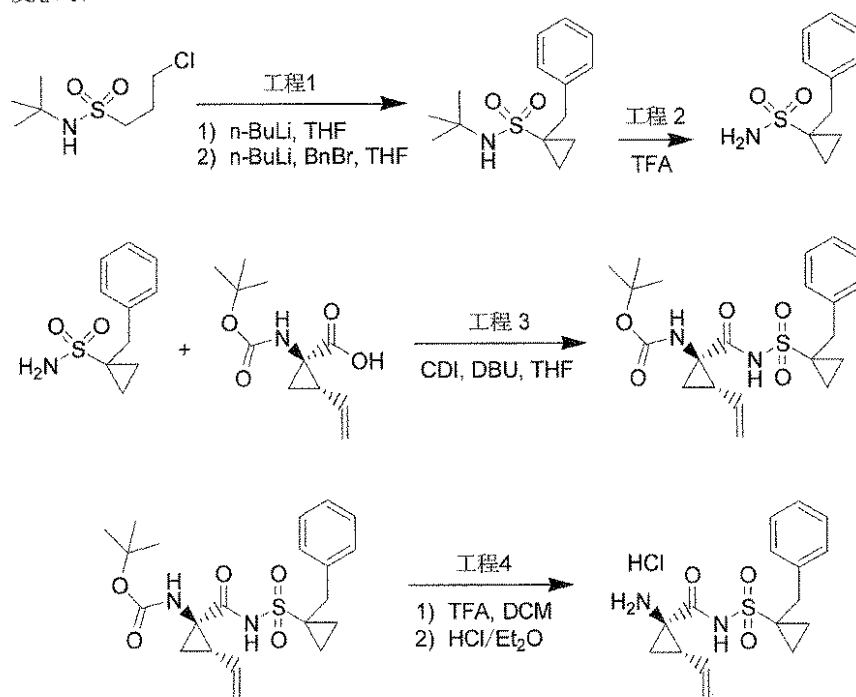
## 【化 2 5 7】



化合物100

10

## 反応式1



20

30

## 工程 1 :

上記の通りである。

## 【 0 3 4 6】

## 工程 2 :

上記の通りである。

## 【 0 3 4 7】

## 工程 3 :

乾燥 THF (60 mL) 中の 1(R) - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2(S) - ビニルシクロプロパンカルボン酸 (4.45 g、19.6 mmol) および 1,1' - カルボニルジイミダゾール (3.97 g、24.5 mmol) 溶液を、沸騰するまで 90 分間加熱還流した。rt まで冷却後に、該混合物を実施例 100 の工程 2 由来の生成物 (5.17 g、24.5 mmol) および 1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン (6.26 g、41.1 mmol) を用いて連続して処理した。得られた混合物を rt で 72 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して粘性の褐色油状物を得た。該残渣を酢酸エチル (300 mL) 中に溶解し、そしてこのものを 1 N HCl (3 × 75 mL)、次いでブライン (75 mL) を用いて洗浄した。該有機物を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (DCM、次いで 1

40

50



% MeOH / DCM を使用) による精製により、オフホワイト色固体の目的物 ( 8 . 4 g 、定量) を得た。MS m/z 443 ((M+Na)<sup>+</sup>)。

【 0 3 4 8 】

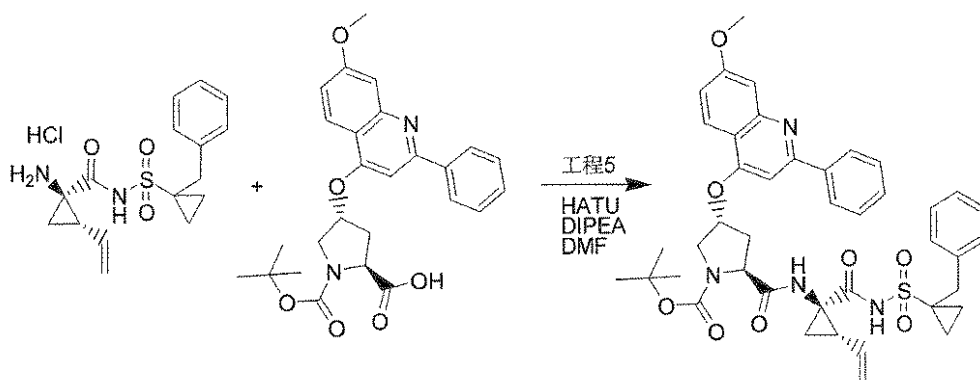
工程 4 :

実施例 1 0 0 の工程 3 由来の生成物 ( 8 . 4 g 、 1 9 . 6 mmol ) を、TFA ( 7 5 mL ) および DCM ( 7 5 mL ) の混合物中に溶解し、そして得られた溶液を rt で 2 . 5 時間攪拌した。真空下で濃縮して油状物残渣を得て、続いて 1 N HCl の Et<sub>2</sub>O ( 3 5 mL ) 溶液を加えることにより、白色固体を得て、このものをろ過によって単離し、そして真空下で乾燥して、オフホワイト色粉末の目的物 ( 6 . 3 0 g 、 9 0 . 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.66-0.83 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 1 H), 1.60 (ddd, J = 10.89 , 6.31, 4.76 Hz, 1 H), 1.71 (dd, J = 10.06, 7.87 Hz, 1 H), 2.17 (t, J = 7.87 Hz, 1 H), 2.35-2.47 (m, 1 H), 3.33 (s, 2 H), 5.37 (d, J = 10.25 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 17.20 Hz, 1 H), 5.78 (ddd, J = 17.11, 10.15, 7.50 Hz, 1 H), 7.13-7.20 (m, 2 H), 7.24-7.35 (m, 3 H); MS m/z 321 (MH<sup>+</sup>), 343 ((M+Na)<sup>+</sup>)。 10

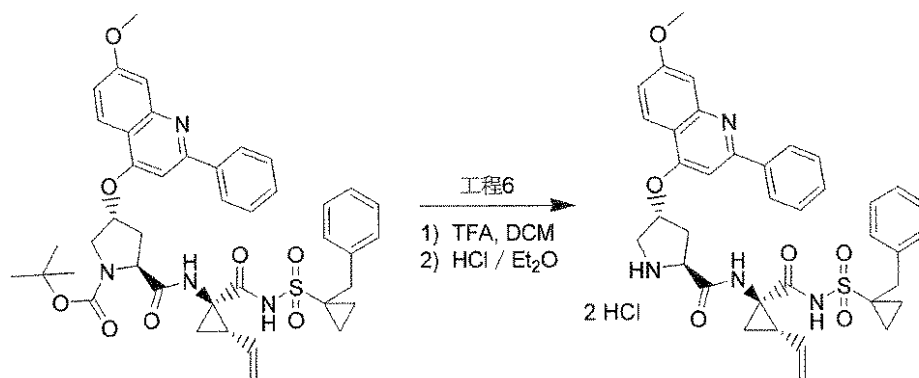
【 0 3 4 9 】

## 【化 2 5 8】

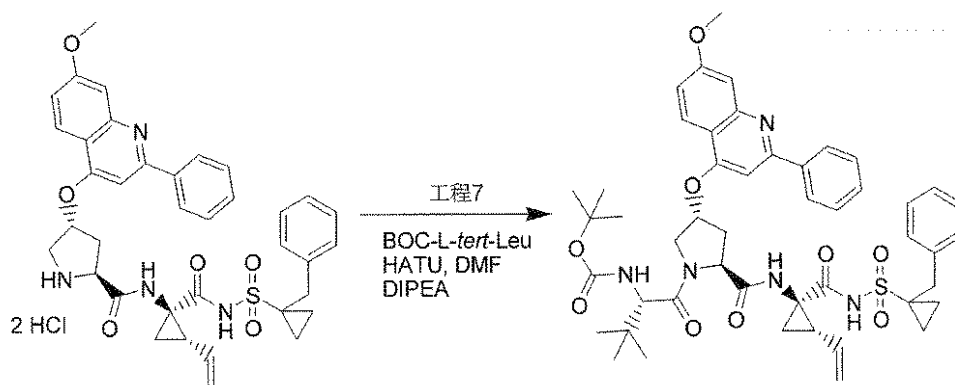
反応式 2



10



20



30

工程 5 :

実施例 100 の工程 4 の生成物 (3.00 g、8.41 mmol) を、4(R)-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1,2(S)-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (3.90 g、8.41 mmol)、HATU (3.84 g、10.1 mmol)、DIPEA (3.26 g、25.2 mmol) および DMF (75 mL) と一緒に混合して、そして得られた溶液を rt で 4.5 時間撹拌した。該混合物を真空下で濃縮して残渣を得て、次いでこのものを酢酸エチル (250 mL) 中に再溶解し、そして pH = 4 の緩衝液 (4 × 75 mL)、水 (50 mL) およびブライン (75 mL) を用いて連続して洗浄した。該有機物を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (逐次勾配: DCM、次いで 1% MeOH / DCM、次いで 2% MeOH / DCM を使用) による精製により、ページュ色固体の生成物 (6.08 g、94.3% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.57-0.64 (m, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.44-1.54 (m, 3 H), 1.90 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.36 (ddd, J = 13.89, 9.77, 4.12 Hz, 1 H), 2.62 (dd, J = 13.89, 6

40

50

.87 Hz, 1 H), 2.80 (s, 2 H), 3.28-3.35 (m, 1 H), 3.89-3.91 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.43 (dd, J = 9.61, 6.87 Hz, 1 H), 5.16 (d, J = 10.07 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.52 (s, 1 H), 5.74-5.82 (m, 1 H), 7.14-7.29 (m, 8 H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.52-7.57 (m, 3 H), 7.97-8.06 (m, 2 H); MS m/z 767 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 5 0 】

工程 6 :

実施例 1 0 0 の工程 5 の生成物 ( 4 . 5 0 g、5 . 8 7 m m o l ) を、D C M ( 7 5 m L ) および T F A ( 5 0 m L ) と一緒に混合し、そして得られた溶液を r t で 3 0 分間撹拌した。溶媒を真空下で除去して、褐色油状物を得た。該残渣を 1 , 2 - ジクロロエタン中に溶解し、そして該混合物を再び真空下で濃縮して、ガラス状固体を得た。該固体を D C M ( 3 0 m L ) 中に溶かし、そして得られた溶液に、速く撹拌しながら、1 N H C l のエーテル ( 5 0 m L ) 溶液を滴下様式で加えた。該溶液から析出した該わずかに紫色の固体をろ過によって単離し、そして高真空下で乾燥した。目的物の総回収量は、4 . 0 8 g ( 9 8 . 8 % 収率) であった。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.60-0.66 (m, 2 H), 1.38-1.42 (m, 2 H), 1.48-1.52 (m, 1 H), 1.99 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.44 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.57 (ddd, J = 14.80, 10.68, 4.43 Hz, 1 H), 2.81 (s, 1 H), 3.13 (dd, J = 14.65, 7.32 Hz, 1 H), 3.99 (d, J = 2.14 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 4.84-4.89 (m, 2 H), 5.22 (dd, J = 10.38, 1.22 Hz, 1 H), 5.39 (dd, J = 17.09, 1.22 Hz, 1 H), 5.70 (ddd, J = 17.09, 10.22, 8.70 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.22-7.25 (m, 1 H), 7.29 (t, J = 7.32 Hz, 2 H), 7.50 (dd, J = 9.16, 2.44 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71-7.79 (m, 3 H), 8.09-8.10 (m, 2 H), 8.54 (d, J = 9.16 Hz, 1 H); MS m/z 667 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 5 1 】

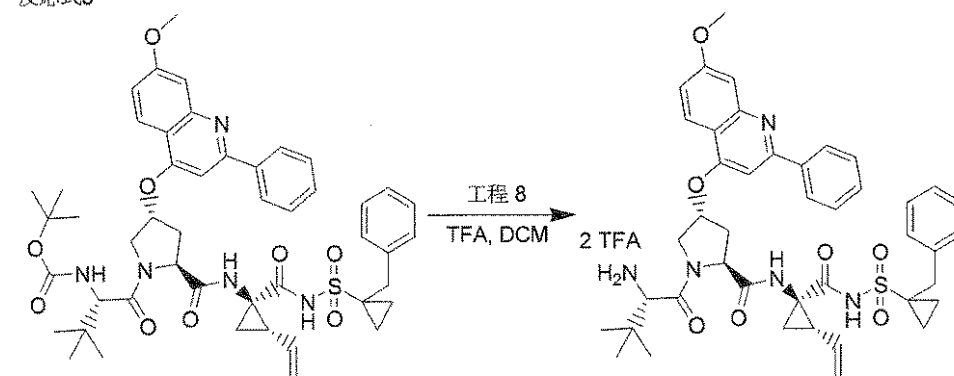
工程 7 :

実施例 1 0 0 の工程 6 の生成物 ( 2 . 0 0 g、2 . 8 4 m m o l ) を、N - B o c - L - t e r t - ロイシン ( 0 . 6 5 8 g、2 . 8 4 m m o l )、H A T U ( 1 . 3 0 g、3 . 4 1 m m o l )、D I P E A ( 1 . 1 1 g、8 . 5 3 m m o l ) および D M F ( 3 0 m L ) と一緒に混合し、そして得られた溶液を r t で 1 8 時間撹拌した。該混合物を真空下で濃縮して残渣を得て、次いでこのものを酢酸エチル ( 1 5 0 m L ) 中に再溶解し、そして p H = 4 の緩衝液 ( 3 × 7 5 m L ) およびブライン ( 5 0 m L ) を用いて連続して洗浄した。該有機物を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー ( 勾配 : D C M、3 % の M e O H / D C M を使用 ) による精製により、ページュ色固体の目的物 ( 2 . 2 3 g、8 9 . 2 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.62-0.66 (m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 1.01-1.06 (m, 2 H), 1.25 (s, 9 H), 1.43-1.47 (m, 3 H), 1.92 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.28 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.34-2.39 (m, 1 H), 2.72 (dd, J = 14.19, 7.17 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 4.08-4.11 (m, 1 H), 4.21-4.23 (m, 1 H), 4.57-4.61 (m, 2 H), 5.18 (d, J = 10.07 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.40 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 5.77 (ddd, J = 17.40, 9.77, 9.46 Hz, 1 H), 7.14-7.30 (m, 6 H), 7.38 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.60-7.61 (m, 3 H), 8.05 (dd, J = 7.32, 2.14 Hz, 2 H), 8.18 (d, J = 9.16 Hz, 1 H); MS m/z 881 (MH<sup>+</sup>).

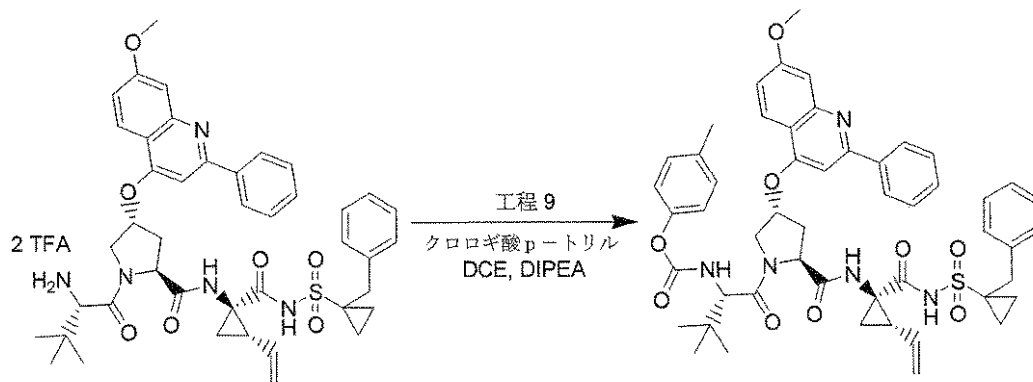
【 0 3 5 2 】

## 【化 2 5 9】

反応式3



10



20

化合物100

工程 8 :

DCM (50 mL) およびトリフルオロ酢酸 (50 mL) 中の実施例 100 の工程 7 の生成物 (1.50 g、1.70 mmol) の溶液を、rt で 3 時間撹拌した。該混合物を真空下で濃縮して粘性残渣を得て、このものを次いで 1,2 - ジクロロエタン中に溶解し、そして再び真空下で濃縮して、オフホワイト色ガラス状固体の目的のビス - トリフルオロ酢酸塩の生成物 (定量) を得た。該物質を精製することなく、次の工程に直接に使用した。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.64-0.72 (m, 2 H), 1.12 (s, 9 H), 1.42-1.56 (m, 4 H), 1.94 (dd, J=8.05, 5.49 Hz, 1 H), 2.33 (q, J = 8.90 Hz, 1 H), 2.41-2.50 (m, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 4.16-4.21 (m, 2 H), 4.48 (d, J = 12.44 Hz, 1 H), 4.75 (dd, J = 10.43, 7.14 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J = 10.25, 1.46 Hz, 1 H), 5.33-5.39 (m, 1 H), 5.77 (ddd, J = 17.20, 10.25, 8.78 Hz, 1 H), 5.87 (d, J = 2.93 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 7.68, 1.46 Hz, 2 H), 7.24-7.30 (m, 3 H), 7.46 (dd, J = 9.33, 2.38 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 2.56 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.69-7.77 (m, 3 H), 8.06-8.09 (m, 2 H), 8.33 (d, J = 9.15 Hz, 1 H)。

30

40

## 【 0 3 5 3】

工程 9 :

実施例 100 の工程 8 由来の生成物 (123 mg、0.122 mmol) の 1,2 - ジクロロエタン (3 mL) 溶液に、p - トリルクロロホルメート (27.0 mg、0.158 mmol) および N,N - ジイソプロピルエチルアミン (78.7 mg、0.609 mmol) を加えた。該混合物を rt で 72 時間撹拌した。該反応混合物を pH = 4 の緩衝溶液 (3 x 3 mL) を用いて洗浄し、そして該洗液を 1,2 - ジクロロエタン (3 mL) を用いて抽出し直した。該有機層を合わせて、そして真空下で濃縮した。次いで、該粗生成物を MeOH 中に溶解し、そして逆相プレパラティブ HPLC によって精製して、オフホワイト色固体の化合物 100 (68.1 mg、61.2 % 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0

50

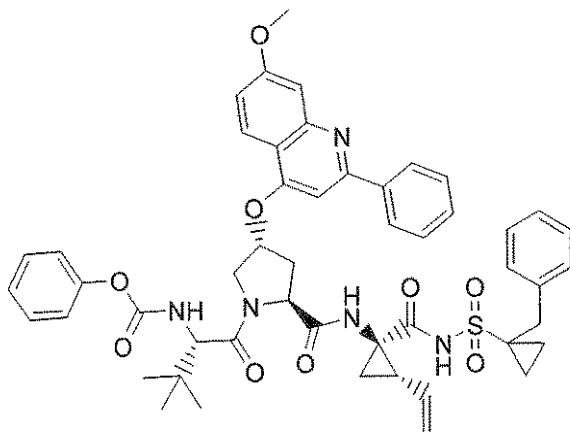
.61-0.67 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.91 (dd,  $J = 7.93, 5.49$  Hz, 1 H), 2.24-2.36 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09 (dd,  $J = 11.75, 3.20$  Hz, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 4.52-4.59 (m, 2 H), 5.17 (d,  $J = 10.99$  Hz, 1 H), 5.33 (d,  $J = 16.79$  Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.77 (ddd,  $J = 17.24, 9.61, 9.46$  Hz, 1 H), 6.83 (d,  $J = 8.55$  Hz, 3 H), 7.10 (d,  $J = 8.24$  Hz, 2 H), 7.15 (d,  $J = 7.02$  Hz, 2 H), 7.21-7.24 (m, 2 H), 7.28 (t,  $J = 7.17$  Hz, 2 H), 7.37 (d,  $J = 2.44$  Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 3 H), 7.97-8.06 (m, 3 H); MS  $m/z$  914 (MH<sup>+</sup>),  $m/z$  912 (M-1)。

【 0 3 5 4 】

実施例 1 0 1 : 化合物 1 0 1 の製造

10

【 化 2 6 0 】



20

化合物101

化合物 1 0 1 は、実施例 1 0 0 の工程 9 (フェニルククロホルメートを p - トリルククロホルメートの代わりに使用することを除く)に従って製造した。

【 0 3 5 5 】

工程 9 :

改变法 : フェニルククロホルメート ( 2 5 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を使用し、白色固体の生成物 ( 5 9 . 5 m g 、 5 4 . 3 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.61-0.67 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H), 1.09-1.14 (m, 1 H), 1.41-1.51 (m, 3 H), 1.92 (dd,  $J = 7.93, 5.49$  Hz, 1 H), 2.27 (q,  $J = 8.85$  Hz, 1 H), 2.30-2.36 (m, 1 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.94-3.98 (m, 1 H), 4.10 (dd,  $J = 11.90, 3.05$  Hz, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 4.53 (d,  $J = 11.90$  Hz, 1 H), 4.58 (dd,  $J = 10.07, 7.32$  Hz, 1 H), 5.17 (d,  $J = 10.99$  Hz, 1 H), 5.33 (d,  $J = 17.09$  Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.77 (ddd,  $J = 17.09, 9.77, 9.46$  Hz, 1 H), 6.88 (dd,  $J = 9.00, 2.29$  Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J = 7.63$  Hz, 2 H), 7.14-7.24 (m, 5 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.37 (d,  $J = 2.14$  Hz, 1 H), 7.47-7.53 (m, 3 H), 8.00 (d,  $J = 6.71$  Hz, 2 H), 8.05 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1 H); MS  $m/z$  900 (MH<sup>+</sup>),  $m/z$  898 (M-1)。

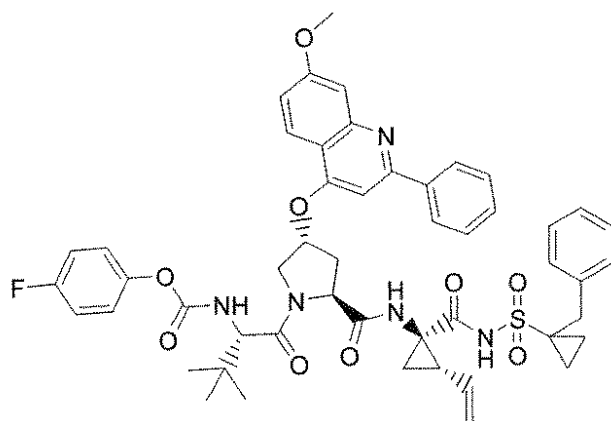
30

40

【 0 3 5 6 】

実施例 1 0 2 : 化合物 1 0 2 の製造

## 【化 2 6 1】



10

化合物102

化合物 1 0 2 は、実施例 1 0 0 の工程 9 ( 4 - フルオロフェニルクロロホルメートを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く)に従って製造した。

## 【 0 3 5 7 】

工程 9 :

改变法：4 - フルオロ - クロロホルメート ( 2 8 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を使用し、  
オフホワイト色固体の生成物 ( 7 8 . 7 m g 、 7 0 . 4 % 収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)

20

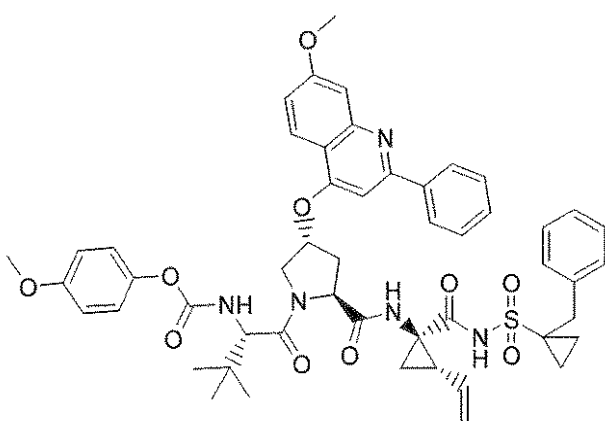
0.61-0.67 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H), 1.10-1.13 (m, 1 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.92 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09 (dd, J = 11.90, 3.05 Hz, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 4.52 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J = 10.07, 7.02 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 10.68 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H), 5.77 (ddd, J = 17.09, 9.77, 9.46 Hz, 1 H), 6.90-6.92 (m, 3 H), 7.00 (t, J = 8.55 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.23 -7.30 (m, 4 H), 7.38 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 3 H), 8.00-8.05 (m, 3 H); MS m/z 918 (MH<sup>+</sup>), m/z 916 (M-1)。

## 【 0 3 5 8 】

30

実施例 1 0 3 : 化合物 1 0 3 の製造

## 【化 2 6 2】



40

化合物103

化合物 1 0 3 は、実施例 1 0 0 の工程 9 ( 4 - メトキシフェニルクロロホルメートを、p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く)に従って製造した。

## 【 0 3 5 9 】

工程 9 :

50

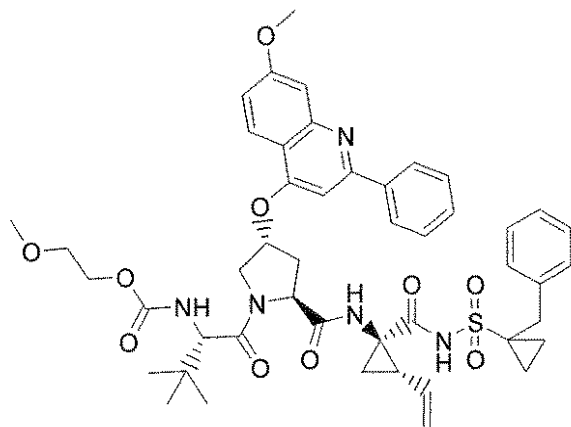
改变法：4 - メトキシフェニルクロロホルメート ( 29 mg、0.16 mmol ) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 ( 79.8 mg、70.5 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (C<sub>3</sub>D<sub>7</sub>OD) 0.61-0.67 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H), 1.08-1.13 (m, 1 H), 1.41-1.48 (m, 3 H), 1.92 (dd, J = 7.63, 5.49 Hz, 1 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.78 (d, J = 3.05 Hz, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 4.08-4.10 (m, 1 H), 4.36 (s, 1 H), 4.53 (d, J = 12.21 Hz, 1 H), 4.56-4.60 (m, 1 H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 5.73-5.81 (m, 1 H), 6.81-6.89 (m, 5 H), 7.15 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.17 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.48-7.53 (m, 3 H), 8.00-8.06 (m, 3 H); MS m/z 930 (MH<sup>+</sup>), m/z 928 (M-1)。

10

【 0 3 6 0 】

#### 実施例 104：化合物 104 の製造

【 化 2 6 3 】



20

化合物104

化合物 104 は、実施例 100 の工程 9 ( クロロギ酸 2 - メトキシエチルエステルを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く ) に従って、製造した。

【 0 3 6 1 】

30

#### 工程 9：

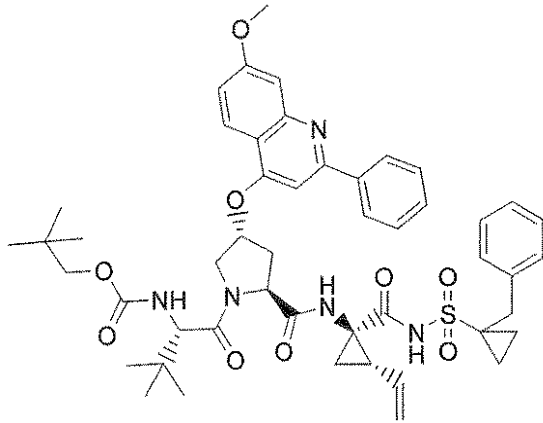
改变法：クロロギ酸 2 - メトキシエチルエステル ( 22 mg、0.16 mmol ) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 ( 76.5 mg、71.2 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (C<sub>3</sub>D<sub>7</sub>OD) 0.60-0.66 (m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 1.00-1.05 (m, 1 H), 1.41-1.50 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.27 (q, J = 8.65 Hz, 1 H), 2.31-2.36 (m, 1 H), 2.67-2.71 (m, 1 H), 3.42-3.46 (m, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 3.88-3.91 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.97-3.99 (m, 1 H), 4.08 (dd, J = 11.75, 2.90 Hz, 1 H), 4.29-4.31 (m, 1 H), 4.52 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J = 9.77, 7.32 Hz, 1 H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.77 (dt, J = 17.17, 9.58 Hz, 1 H), 7.13-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 8.05-8.09 (m, 3 H), MS m/z 882 (MH<sup>+</sup>), m/z 880 (M-1)。

40

【 0 3 6 2 】

#### 実施例 105：化合物 105 の製造

## 【化 2 6 4】



化合物105

化合物 105 は、実施例 100 の工程 9 (ネオペンチルクロロホルメートを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く) に従って製造した。

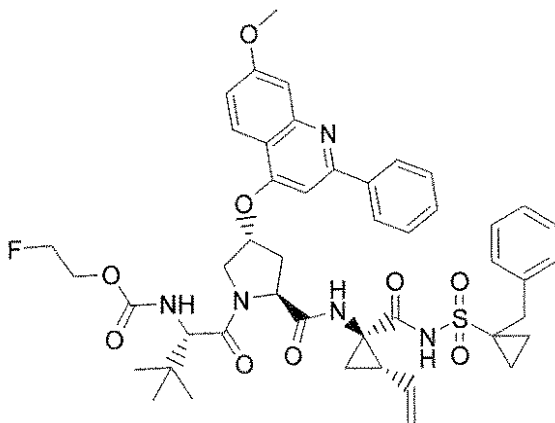
工程 9 :

改変法：ネオペンチルクロロホルメート (24 mg、0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (81.4 mg、74.8% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.55 (s, 1 H), 0.61-0.67 (m, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.98 (s, 9 H), 1.00-1.05 (m, 1 H), 1.43-1.47 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.31-2.37 (m, 1 H), 2.69 (dd, J = 13.12, 7.63 Hz, 1 H), 3.40 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 3.57 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09 (dd, J = 11.90, 2.44 Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 4.52 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 10.22, 7.17 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 10.68 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 5.78 (ddd, J = 17.32, 9.77, 9.54 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 6.71 Hz, 2 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 8.07 (t, J = 8.85 Hz, 3 H); MS m/z 894 (MH<sup>+</sup>), m/z 892 (M-1)。

## 【 0 3 6 3】

実施例 106 : 化合物 106 の製造

## 【化 2 6 5】



化合物106

化合物 106 は、実施例 100 の工程 9 (2 - フルオロエチルクロロホルメートを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く) に従って製造した。

工程 9 :



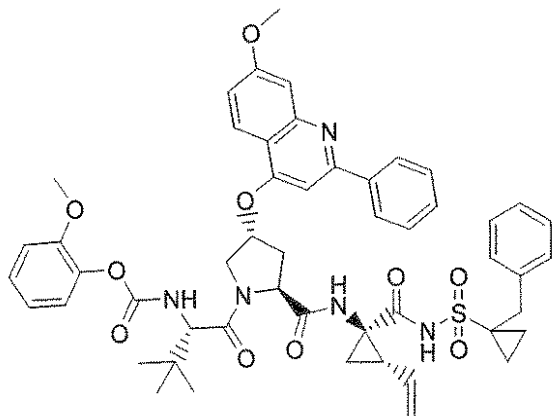
改变法：2 - フルオロエチルクロロホルレート (20 mg、0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (72.3 mg、68.3% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.62-0.66 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.01-1.05 (m, 1 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.24-2.30 (m, 1 H), 2.33-2.36 (m, 1 H), 2.67-2.71 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.00-4.10 (m, 3 H), 4.31 (s, 1 H), 4.37-4.53 (m, 3 H), 4.56-4.59 (m, 1 H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 17.40 Hz, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.74-5.81 (m, 1 H), 7.12-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (s, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 8.05-8.09 (m, 3 H); MS m/z 870 (MH<sup>+</sup>), m/z 868 (M-1)。

【0364】

実施例 107：化合物 107 の製造

10

【化266】



20

化合物107

化合物 107 は、実施例 100 の工程 9 (2 - メトキシフェニルクロロホルメートを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く) に従って製造した。

工程 9：

改变法：2 - メトキシフェニルクロロホルレート (29 mg、0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (82.0 mg、72.4% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.64 (s, 2 H), 1.07 (s, 9 H), 1.14 (s, 1 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.90-1.93 (m, 1 H), 2.26-2.36 (m, 2 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.12 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 4.46 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.57-4.60 (m, 1 H), 5.17 (d, J = 10.07 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.74-5.81 (m, 1 H), 6.89-6.93 (m, 3 H), 7.00 (d, J = 7.93 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.63 Hz, 3 H), 7.21-7.25 (m, 2 H), 7.29 (t, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 7.32 Hz, 3 H), 7.99-8.05 (m, 3 H); MS m/z 930 (MH<sup>+</sup>), m/z 928 (M-1)。

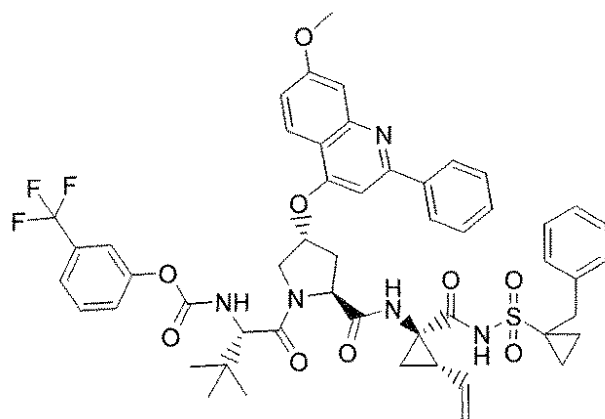
30

【0365】

実施例 108：化合物 108 の製造

40

## 【化 2 6 7】



10

化合物108

化合物 108 は、実施例 100 の工程 9 (3 - トリフルオロメチルフェニルクロロホルメートを、p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く) に従って製造した。

工程 9 :

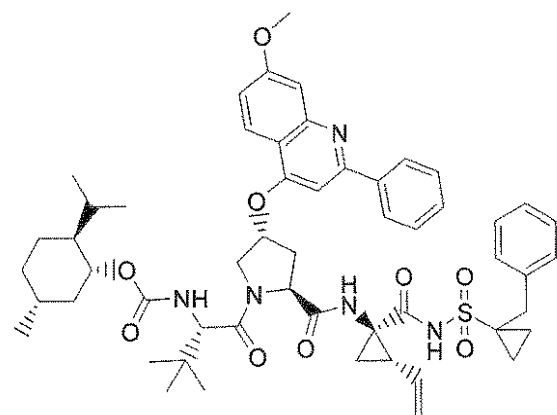
改变法 : 3 - トリフルオロフェニルクロロホルメート (36 mg、0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (57.3 mg、48.6% 収率) を得た。MS  $m/z$  968 (MH<sup>+</sup>),  $m/z$  966 (M-1)。

20

## 【 0 3 6 6 】

実施例 109 : 化合物 109 の製造

## 【化 2 6 8】



30

化合物109

化合物 109 は、実施例 100 の工程 9 (2 - (-) - (1R) - メンチルクロロホルメートを p - トリルクロロホルメートの代わりに使用することを除く) に従って製造した。

40

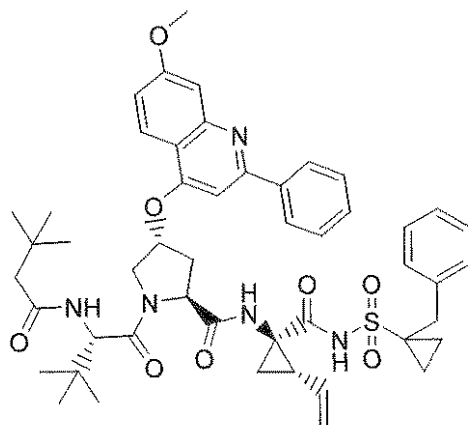
工程 9 :

改变法 : (-) - (1R) - メンチルクロロホルメート (35 mg、0.19 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (79.8 mg、68.1% 収率) を得た。MS  $m/z$  962 (MH<sup>+</sup>),  $m/z$  960 (M-1)。

## 【 0 3 6 7 】

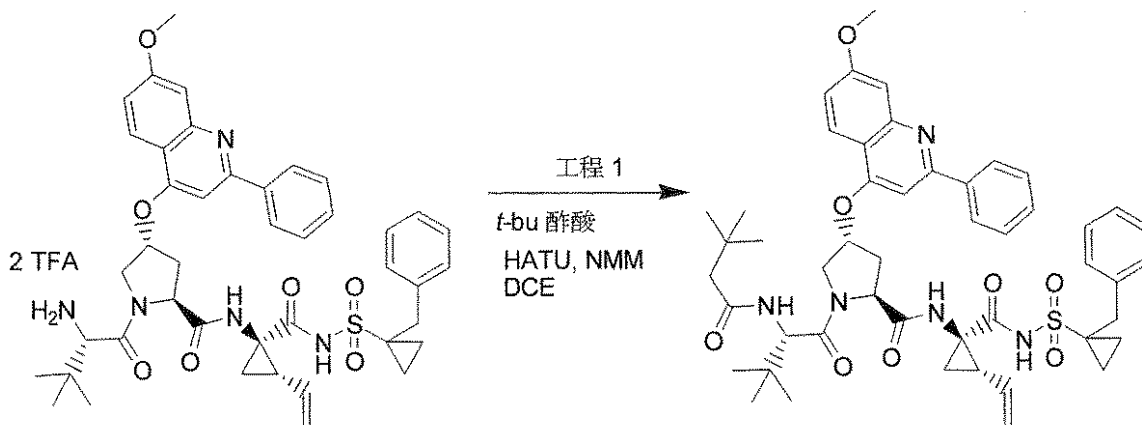
実施例 110 : 化合物 110 の製造

## 【化 2 6 9】



化合物110

## 反応式 1



実施例 100 の工程 8 由来の生成物

化合物110

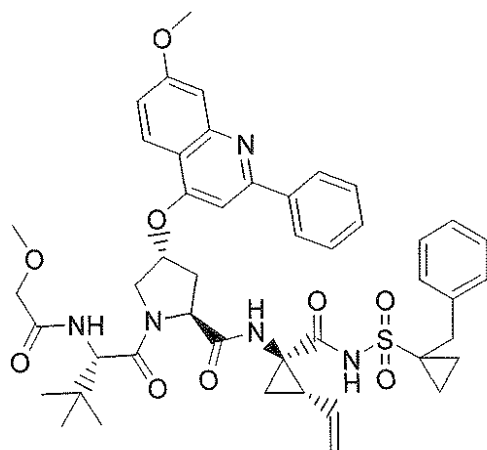
## 工程 1 :

1, 2 - ジクロロエタン中の実施例 100 の工程 8 由来の生成物 (123 mg、0.122 mmol)、酢酸 *tert* - ブチル (18.3 mg、0.158 mmol)、HATU (60 mg、0.16 mmol) および *N* - メチルモルホリン (49 mg、0.49 mmol) の混合物を *rt* で 24 時間撹拌した。該反応混合物を  $\text{pH} = 4$  の緩衝溶液 (3 × 3 mL) を用いて洗浄し、そして該洗液を 1, 2 - ジクロロエタン (3 mL) を用いて抽出し直した。該有機層を合わせて、そして真空中で濃縮した。次いで、粗生成物を MeOH 中に溶解し、そして逆相プレパラティブ HPLC によって精製して、白色固体の標題化合物 (化合物 110) (45.0 mg、42.1% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.65 (s, 2 H), 0.84 (s, 9 H), 0.99 (s, 9 H), 1.04-1.06 (m, 1 H), 1.43-1.48 (m, 3 H), 1.91 (dd,  $J = 7.32, 5.80$  Hz, 1 H), 1.98 (s, 2 H), 2.27 (q,  $J = 8.85$  Hz, 1 H), 2.31-2.36 (m, 1 H), 2.65-2.69 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.13 (dd,  $J = 11.60, 2.75$  Hz, 1 H), 4.48 (d,  $J = 11.90$  Hz, 1 H), 4.55 (dd,  $J = 10.38, 7.02$  Hz, 1 H), 4.64 (d,  $J = 9.16$  Hz, 1 H), 5.17 (d,  $J = 10.38$  Hz, 1 H), 5.34 (d,  $J = 17.09$  Hz, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.78 (ddd,  $J = 17.24, 9.61, 9.46$  Hz, 1 H), 7.09-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (d,  $J = 1.22$  Hz, 1 H), 7.48-7.55 (m, 3 H), 7.79 (d,  $J = 8.55$  Hz, 1 H), 8.05 (d,  $J = 8.24$  Hz, 3 H); MS  $m/z$  878 (MH<sup>+</sup>),  $m/z$  876 (M-1)。

## 【0368】

## 実施例 111 : 化合物 111 の製造

## 【化 2 7 0】



10

化合物111

化合物 1 1 1 は、実施例 1 1 0 の工程 1 (メトキシ酢酸を *tert* - ブチル酢酸の代わりに使用することを除く)に従って製造した。

工程 1 :

改変法: メトキシ酢酸 (14 mg、0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色の生成物 (75.6 mg、72.9% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.62-0.67 (m, 2 H), 1.00 (s, 9 H), 1.02-1.06 (m, 1 H), 1.43-1.48 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.35 (ddd, J = 13.89, 10.38, 4.12 Hz, 1 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.69 (d, J = 15.26 Hz, 1 H), 3.84 (d, J = 15.26 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.13 (dd, J = 11.90, 3.36 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.58 (dd, J = 10.38, 7.02 Hz, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 5.18 (dd, J = 10.38, 1.22 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 5.78 (dt, J = 17.09, 9.61 Hz, 1 H), 7.12-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 8.02 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 7.32 Hz, 2 H); MS m/z 852 (MH<sup>+</sup>), m/z 850 (M-1)。

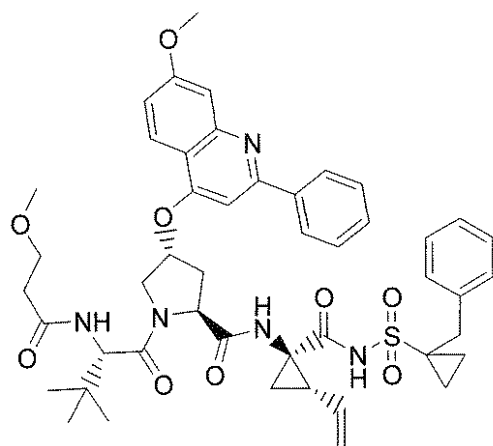
20

## 【 0 3 6 9】

30

実施例 1 1 2 : 化合物 1 1 2 の製造

## 【化 2 7 1】



40

化合物112

化合物 1 1 2 は、実施例 1 1 0 の工程 1 (メトキシプロピオン酸を *tert* - ブチル酢酸の代わりに使用することを除く)に従って製造した。

工程 1 :

50

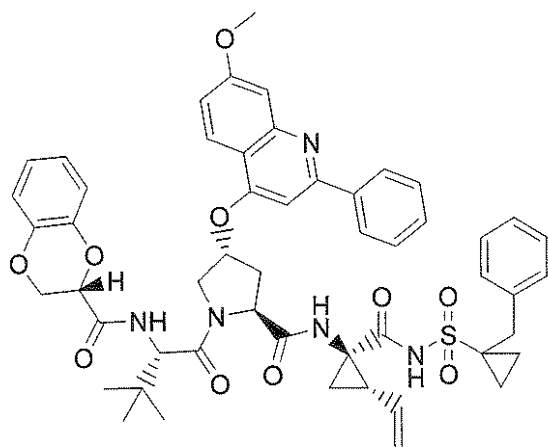
改変法：メトキシプロピオン酸 ( 1 7 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 ( 6 6 . 6 m g 、 6 3 . 2 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.61-0.67 (m, 2 H), 1.00 (s, 9 H), 1.01-1.07 (m, 2 H), 1.42-1.48 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.24-2.37 (m, 3 H), 2.43 (ddd, J = 14.95, 7.32, 5.49 Hz, 1 H), 2.65-2.69 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 3.46-3.55 (m, 2 H), 3.78 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.13 (dd, J = 11.90, 3.36 Hz, 1 H), 4.46 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 4.56 (dd, J = 10.07, 7.02 Hz, 1 H), 4.62-4.64 (m, 1 H), 5.17 (dd, J = 10.22, 1.68 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J = 17.09, 1.22 Hz, 1 H), 5.58 (s, 1 H), 5.78 (ddd, J = 17.09, 10.22, 9.00 Hz, 1 H), 7.13-7.15 (m, 3 H), 7.22-7.30 (m, 4 H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1 H), 7.48-7.56 (m, 3 H), 8.05-8.07 (m, 3 H); MS m/z 866 (MH<sup>+</sup>), m/z 864 (M-1)。

10

【 0 3 7 0 】

実施例 1 1 3 : 化合物 1 1 3 の製造

【 化 2 7 2 】



20

化合物113

化合物 1 1 3 は、実施例 1 1 0 の工程 1 ( ( S ) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - カルボン酸を t e r t - ブチル酢酸の代わりに使用することを除く) に従って製造した。

30

工程 1 :

改変法：( S ) - 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 2 - カルボン酸 ( 2 9 m g 、 0 . 1 6 m m o l ) を使用し、黄色ガラス状固体の生成物 ( 7 0 . 4 m g 、 6 1 . 4 % 収率 ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 0.61-0.67 (m, 2 H), 0.77 (s, 9 H), 0.79-0.82 (m, 1 H), 1.45-1.51 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.35 (ddd, J = 13.81, 10.45, 3.81 Hz, 1 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.10 (d, J = 12.21, 3.36 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 11.60, 2.75 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 11.44, 4.12 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 4.51-4.52 (m, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.61 (dd, J = 10.38, 7.02 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 11.60 Hz, 1 H), 5.34 (dd, J = 17.24, 1.07 Hz, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 5.80 (ddd, J = 17.24, 9.77, 9.61 Hz, 1 H), 6.80-6.90 (m, 3 H), 7.03 (dd, J = 7.63, 2.14 Hz, 1 H), 7.13-7.15 (m, 3 H), 7.21-7.29 (m, 4 H), 7.40 (d, J = 2.44 Hz, 1 H), 7.49-7.56 (m, 3 H), 8.03 (d, J = 9.16 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 6.71 Hz, 2 H); MS m/z 942 (MH<sup>+</sup>), m/z 940 (M-1)。

40

【 0 3 7 1 】

項目 D

実施例 1 1 9 : 化合物 1 1 9 の製造

COc1ccc2nc(c3ccccc3O[C@H]4CC[C@@H](C(=O)N[C@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@H]5C[C@H](C=C)C[C@H]5NS(=O)(=O)C67CC8CC9CC(C8)CC9CC67)C4)c2cc1

化合物119

10

BocHN-CH(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)-C(=O)OH + H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

工程1  
 HATU, DIEA  
 DCM

BocHN-CH(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

实施例16

BocHN-CH(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

工程2  
 50% TFA  
 DCM

TFA NH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>)-C(=O)-NH-SO<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>

20

1 R - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 S - ビニルシクロプロパンカルボン酸 ( 2 . 1 g、9 . 2 4 m m o l ) の T H F ( 2 6 m L ) 溶液に、C D I ( 1 . 8 7 g、1 1 . 6 m m o l ) を加え、そしてこのものを 7 8 まで 4 5 分間加熱した。r t まで冷却させた後に、該反応混合物を実施例 1 6 ( 2 . 1 1 g、1 2 . 0 1 m m o l ) および D B U ( 2 . 9 5 g、1 9 . 4 m m o l ) を用いて処理した。r t で 1 4 時間攪拌した後に、該反応液を E t O A c ( 5 0 m L ) を用いて希釈し、そして 1 N H C l ( 4 × 5 0 m L ) を用いて洗浄した。該水相を合わせて、E t O A c ( 3 × 5 0 m L ) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブラインを用いて洗浄し、M g S O <sub>4</sub> を用いて乾燥し、そして濃縮して、明褐色固体の生成物 ( 3 . 4 8 g、9 8 % ) を得た。該生成物を粗物のままで使用した。

<sup>1</sup>H NMR ( 5 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D , 5 0 0 M H z ) 0.07 ( q , J = 4.88 H z , 2 H ) 0.44-0.48 ( m , 2 H ) 0.68-0.72 ( m , 1 H ) 1.14 ( s , 2 H ) 1.28 ( d d , J = 9.46 , 5.19 H z , 1 H ) 1.43 ( d , J = 7.02 H z , 1 H ) 1.46 ( s , 9 H ) 1.49-1.53 ( m , 2 H ) 1.81 ( d d , J = 7.78 , 5.34 H z , 1 H ) 1.86 ( s , 2 H ) 2.16-2.20 ( m , 1 H ) 5.08 ( d d , J = 10.38 , 1.22 H z , 1 H ) 5.27 ( d d , J = 17.24 , 1.37 H z , 1 H ) 5.51-5.55 ( m , 1 H ) 。

30

40

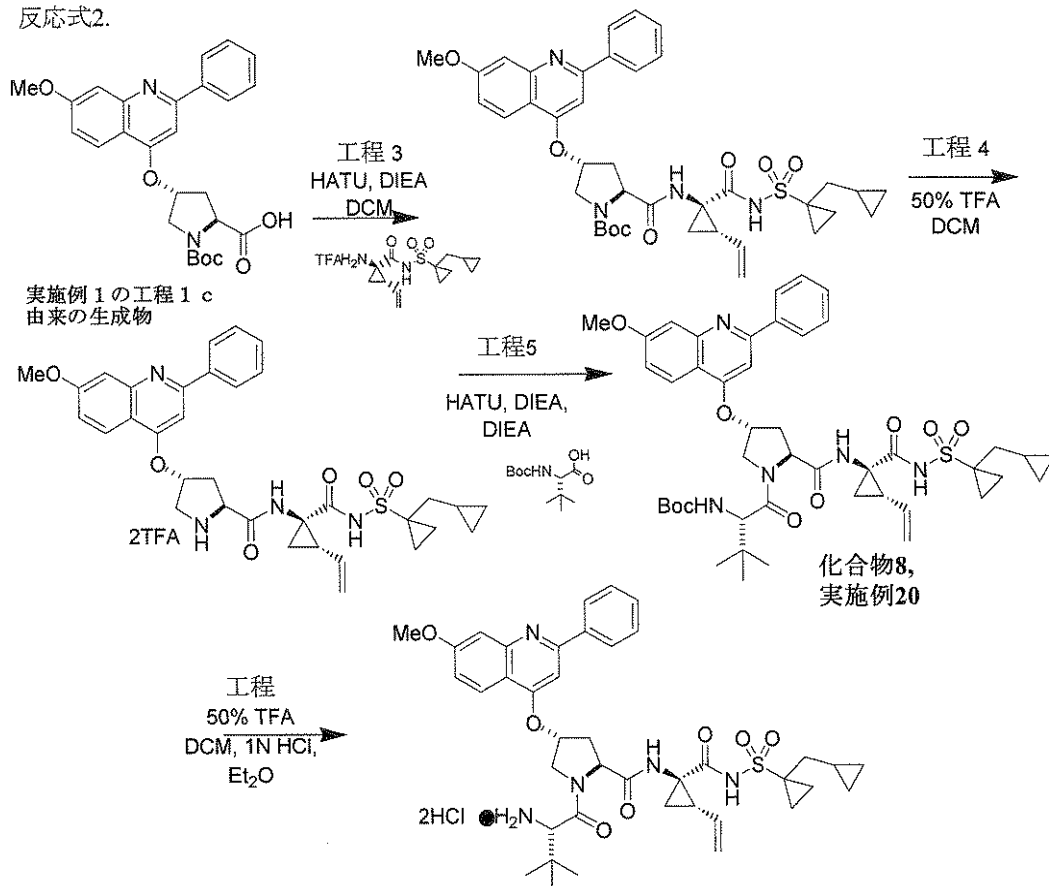
実施例 119 の工程 1 由来の生成物 (3.75 g、9.75 mmol) の DCM (15 mL) 溶液に、TFA (15 mL) を加え、そして rt で 20 分間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮して、粘性の褐色油状物を定量で得た。該生成物を粗物のままで使用した。MS  $m/z$  285 ( $MH^+$ )。

【 0 3 7 3 】

50

## 【化 2 7 4】

反応式2.



10

20

## 工程 3 :

DCM (4 mL) 中の実施例 1 の工程 1 c 由来の 4 R - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) プロリン (0.167 g、0.359 mmol)、DIEA (0.140 g、1.08 mmol) および実施例 119 の工程 2 由来の生成物 (0.143 g、0.359 mmol) の溶液混合物に、HATU (0.178 g、0.467 mmol) を加えた。rt で 14 時間撹拌後に、該反応液を 5 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (5 mL) を用いて洗浄し、そして該水相を DCM (2 × 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて 5 % クエン酸水溶液 (5 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、そして濃縮した。該得られた褐色粘性油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、明褐色粘性の油状物 (0.215 g、82 % 収率) を得た。MS m/z 731 (MH<sup>+</sup>)。 30

## 【 0 3 7 4】

## 工程 4 :

実施例 119 の工程 10 由来の生成物 (0.157 g、0.215 mmol) の DCM (1.5 mL) 溶液に、TFA (1.5 mL) を用いて処理し、そして rt で 10 分間撹拌した。該反応液を濃縮し、そして真空下で乾燥して赤色粘性油状物を得て、このものを更に精製することなく使用した。MS m/z 731 (MH<sup>+</sup>)。 40

## 【 0 3 7 5】

## 工程 5 :

DCM (14 mL) 中の実施例 119 の工程 4 由来の生成物 (1.03 g、1.38 mmol)、DIEA (0.716 g、5.53 mmol) および Boc - L - tert Leu - OH (0.667 g、2.07 mmol) の溶液混合物に、HATU (0.789 g、2.07 mmol) を加えた。rt で 3 時間撹拌後に、該反応液を DCM (25 mL) を用いて希釈し、5 % NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を用いて洗浄した。該水相を DCM (50 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて 5 % クエン酸水相液 (15 mL) を 50

用いて洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮した。得られた褐色粘性油状物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、95 : 5 の DCM : MeOH を使用) によって精製して、明褐色固体の化合物 8 の実施例 20 (0.980 g、84% 収率) を得た。MS  $m/z$  844 ( $\text{MH}^+$ )。

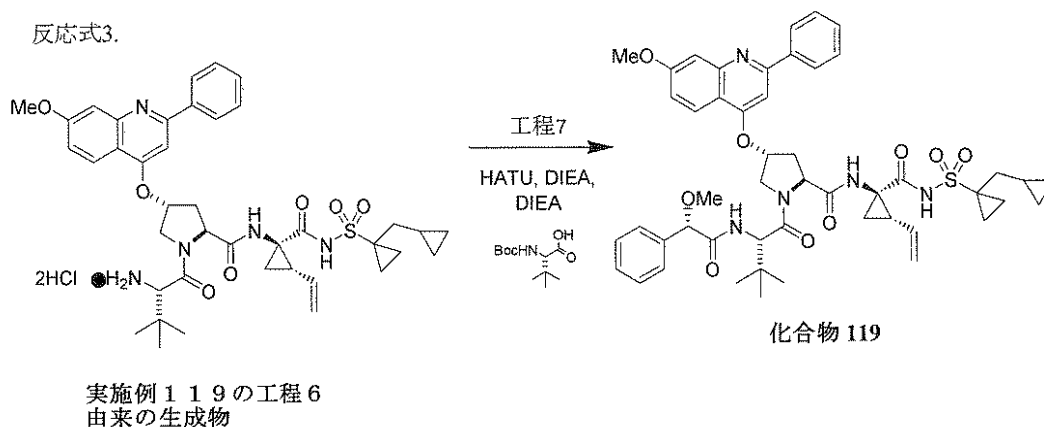
【0376】

工程 6 :

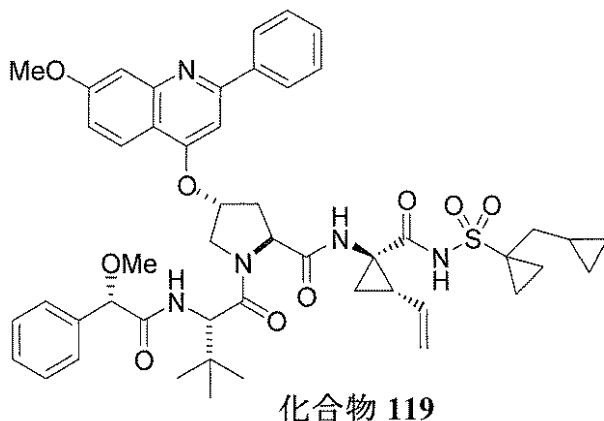
DCM (1.5 mL) 中の実施例 119 の工程 5 由来の生成物 (1.1 g、1.30 mmol) を、50% TFA (5 mL) の DCM 溶液を用いて処理し、そして  $rt$  で 15 分間撹拌した。該反応液を濃縮し、そして真空下で乾燥して褐色粘性物を得て、このものを DCM (2 mL) 中に再溶解し、そして 1N HCl (5 mL) の  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液を用いて処理した。溶媒を濃縮し、そして該残渣を 1N HCl を用いて 1 回以上処理した。次いで、該反応液を濃縮し、そして真空下で乾燥して、明褐色発泡性固体を定量で得た。MS  $m/z$  744 ( $\text{MH}^+$ )。

【0377】

【化 275】



【化 276】



工程 7 :

DCM (2 mL) 中の実施例 119 の工程 6 由来の生成物 (0.062 g、0.076 mmol)、DIEA (0.040 g、0.31 mmol) および S-(+)-1-メトキシフェニル酢酸 (0.019 g、0.095 mmol) の溶液混合物に、HATU (0.044 g、0.114 mmol) を加えた。 $rt$  で 3 時間撹拌後に、該反応液を DCM (5 mL) を用いて希釈し、5%  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3 mL) を用いて洗浄した。該水相を DCM (5 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて 5% クエン酸水溶液 (3 mL) を用いて洗浄し、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮した。得られた褐色粘性油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、95 : 5 の DCM : MeOH を使用) によって精製して、明褐色固体 (0.051 g、75% 収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

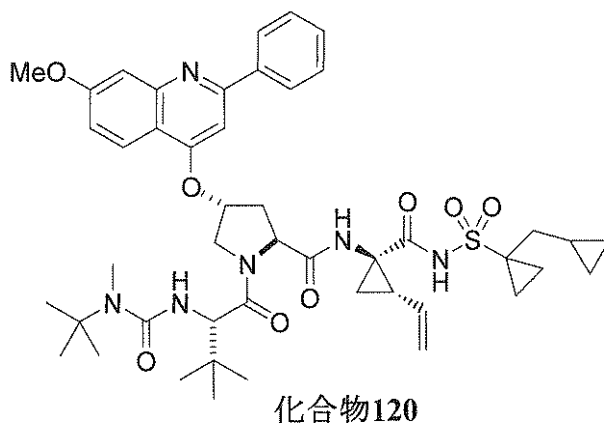


CD<sub>3</sub>OD) 0.08-0.12 (m, 3 H) 0.46-0.50 (m, 2 H) 0.70-0.74 (m, 1 H) 0.94 (dd, J = 8.85, 4.27 Hz, 1 H) 0.96-0.98 (m, 2 H) 1.01 (s, 9 H) 1.04 (s, 2 H) 1.12-1.14 (m, 1 H) 1.15-1.17 (m, 1 H) 1.23-1.27 (m, 1 H) 1.44 (dd, J = 9.46, 5.49 Hz, 1 H) 1.49-1.53 (m, 1 H) 1.61 (m, 1 H) 1.81 (dd, J = 14.80, 7.17 Hz, 1 H) 1.85 (dd, J = 7.93, 2.44 Hz, 1 H) 1.89 (dd, J = 13.73, 6.71 Hz, 1 H) 1.93 (dd, J = 13.50, 6.77 Hz, 1 H) 2.23 (q, J = 8.95 Hz, 1 H) 2.33-2.37 (m, 1 H) 2.66-2.70 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.25-3.29 (m, 2 H) 3.33-3.37 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 4.13 (dd, J = 12.05, 3.51 Hz, 1 H) 4.37 (s, 1 H) 4.57 (d, J = 10.68 Hz, 1 H) 4.59 (d, J = 9.77 Hz, 1 H) 5.12 (dd, J = 10.38, 1.53 Hz, 1 H) 5.29 (dd, J = 17.24, 1.37 Hz, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.72-5.76 (m, 1 H) 7.30 (d, J = 9.77 Hz, 3 H) 7.32 (d, J = 1.83 Hz, 2 H) 7.45 (d, J = 2.44 Hz, 1 H) 7.84 (d, J = 9.46 Hz, 1 H) 8.03 (d, J = 9.16 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 1.53 Hz, 1 H), MS m/z 892 (MH<sup>+</sup>).

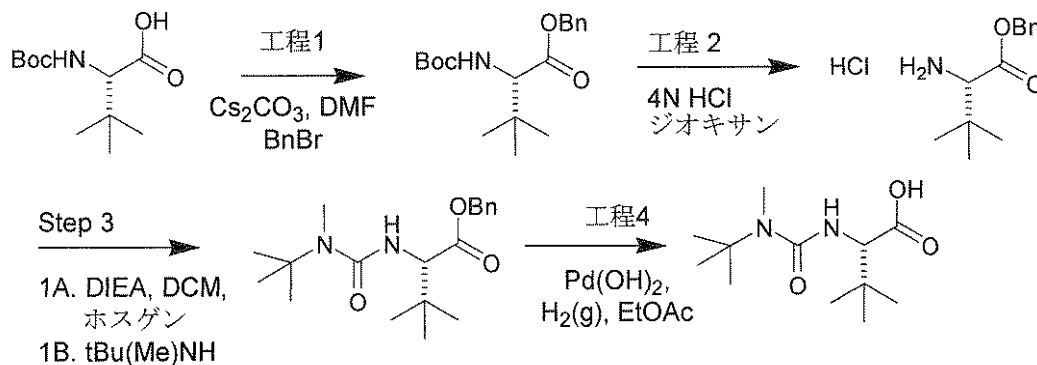
【 0 3 7 8 】

#### 実施例 120 : 化合物 120 の製造

【 化 2 7 7 】



#### 反応式1.



#### 工程 1 :

DMF (100 mL)中のBoc-tert-Leu-OH (20.0 g、86.5 mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.15 g、95.1 mmol)の溶液混合物に、臭化ベンジル (15.53 g、90.8 mmol)を加えた。rtで72時間攪拌後に、該反応液をEtOAc (500 mL)を用いて希釈した。該得られた白色沈降物をろ過し、そしてEtOAc用いて洗浄した。該ろ過した液体をH<sub>2</sub>O (1 × 400 mLおよび3 × 150 mL)、ブライン (100 mL)を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮して透明無色の濃厚な油状物 (28.03 g、定量)を得た。MS m/z 322 (MH<sup>+</sup>).

【 0 3 7 9 】

#### 工程 2 :

実施例 120 の工程 3 由来の生成物 (27.8 g、86.5 mmol)の1,4-ジオキサン (100 mL)溶液に、4N HCl / 1,4-ジオキサン (215 mL)溶液を加え

て、そして  $rt$  で 1 時間撹拌した。該反応液を濃縮し、そして真空下で乾燥して、わずかに黄色のろう状固体 (25.62 g、100% 収率) を得た。MS  $m/z$  222 ( $MH^+$ )。

【0380】

工程 3 :

ホスゲン (20% トルエン溶液、5.2 mL、10.0 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、DCM (10 mL) 中の実施例 120 の工程 2 由来の生成物 (0.516 g、2.0 mmol) および DIEA (0.544 g、4.2 mmol) の溶液混合物を滴下した。 $rt$  で 1 時間撹拌後に、該反応混合物を濃縮し、そして真空下で 1 時間乾燥した。該過剰量のホスゲンを -78 の 1N NaOH を含むロート・ベイプ (roto-vap) トラップ中でゆっくりとクエンチした。上記から得られた固体生成物を DCM (20 mL) 中に溶解し、そしてこのものを *N*-メチル-*tert*-アミン (0.349、4.00 mmol) を用いて処理した。 $rt$  で 2 時間撹拌後に、該反応混合物を DCM (30 mL) を用いて希釈し、そして 5% クエン酸 (3 x 25 mL) およびブラインを用いて洗浄した。次いで、該有機層を乾燥し ( $MgSO_4$  を使用)、濃縮し、そして真空下で乾燥して明黄色固体 (0.600 g、90%) を得た。 $^1H$  NMR (500 MHz, クロロホルム- $D$ ) 0.98 (d,  $J$  = 3.66 Hz, 6 H) 1.41 (s, 9 H) 1.53 (s, 1 H) 2.86 (s, 3 H) 4.26 (s, 1 H) 5.10 (d,  $J$  = 12.21 Hz, 1 H) 5.21 (d,  $J$  = 12.20 Hz, 1 H) 7.30-7.37 (m, 5 H)。

【0381】

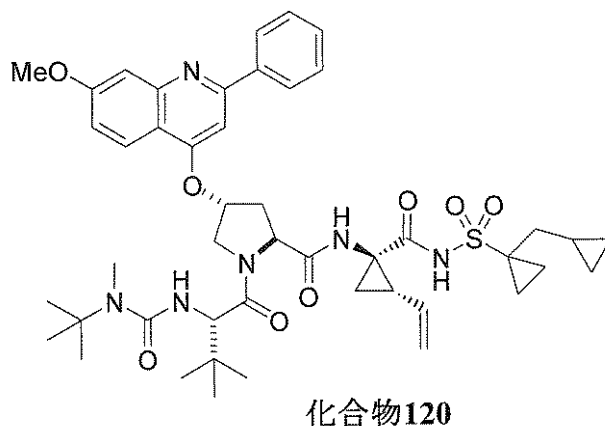
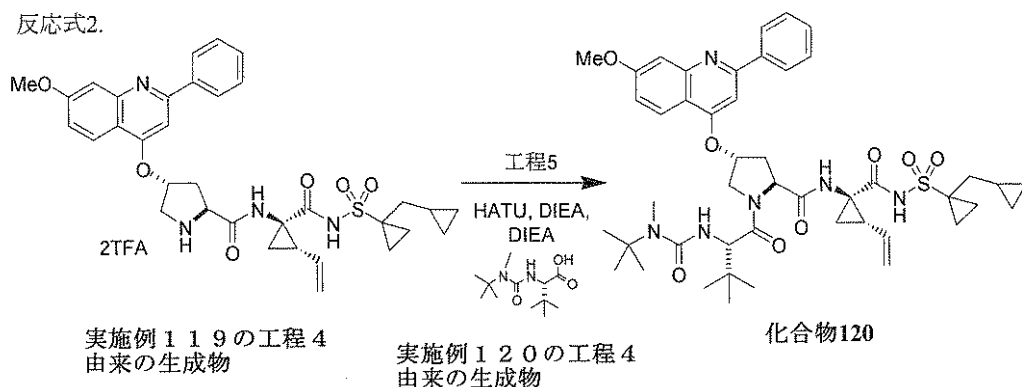
工程 4 :

MeOH (5 mL) 中の実施例 120 の工程 3 由来の生成物 (0.595 g、1.78 mmol) 溶液に、パールマン (Pearlman) 触媒 (0.120 g) を加え、そして  $H_2$  (気体) 雰囲気下、 $rt$  で 3 時間撹拌した。該触媒を真空ろ過によって除去し、そして MeOH を用いて洗浄した。次いで、濃縮して黄色固体 (0.400 g、92% 収率) を得た。MS  $m/z$  245 ( $MH^+$ )。

【0382】

【化 278】

反応式 2.



工程 5 :

DCM (2 mL) 中の実施例 119 の工程 4 由来の生成物 (0.106 g、0.142 mmol)、DIEA (0.074 g、0.569 mmol) および実施例 120 の工程 4 由来の生成物 (0.045 g、0.185 mmol) の溶液混合物に、HATU (0.082 g、0.213 mmol) を加えた。rt で 14 時間攪拌後に、該反応液を DCM (15 mL) を用いて希釈し、5% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (3 mL)、5% クエン酸水溶液 (3 mL)、ブラインを用いて洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、そして濃縮した。得られた褐色粘性油状物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、97:3 の DCM : MeOH を使用) によって精製して、黄色固体 (0.051 g、75% 収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) 0.05-0.09 (m, 3 H) 0.46-0.50 (m, 3 H) 0.66-0.70 (m, 1 H) 0.99 (s, 3 H) 1.04 (t, J = 4.73 Hz, 3 H) 1.07 (s, 9 H) 1.10-1.14 (m, 3 H) 1.18-1.24 (m, 2 H) 1.25 (s, 9 H) 1.28-1.32 (m, 1 H) 1.37 (s, 3 H) 1.42-1.46 (m, 3 H) 1.56-1.60 (m, 1 H) 1.78 (dd, J = 14.80, 7.48 Hz, 1 H) 1.83 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H) 1.89 (d, J = 7.02 Hz, 1 H) 1.92 (dd, J = 14.65, 6.41 Hz, 1 H) 2.19 (dd, J = 17.90, 9.30 Hz, 1 H) 2.32-2.36 (m, 1 H) 2.64 (dd, J = 13.74, 7.02 Hz, 1 H) 2.87 (s, 3 H) 2.93 (s, 1 H) 3.70 (s, 1 H) 4.14 (dd, J = 11.29, 3.00 Hz, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 4.53 (dd, J = 10.83, 6.56 Hz, 1 H) 4.57 (d, J = 12.82 Hz, 1 H) 5.10 (d, J = 10.38 Hz, 1 H) 5.27 (d, J = 17.40 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.73-5.77 (m, 1 H) 7.08 (dd, J = 9.16, 2.44 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.41 (d, J = 2.44 Hz, 1 H) 7.50-7.54 (m, 3 H) 8.05 (s, 1 H) 8.07 (d, J = 1.53 Hz, 1 H) 8.09 (d, J = 9.16 Hz, 1 H); MS m/z 656 (MH<sup>+</sup>)。 10

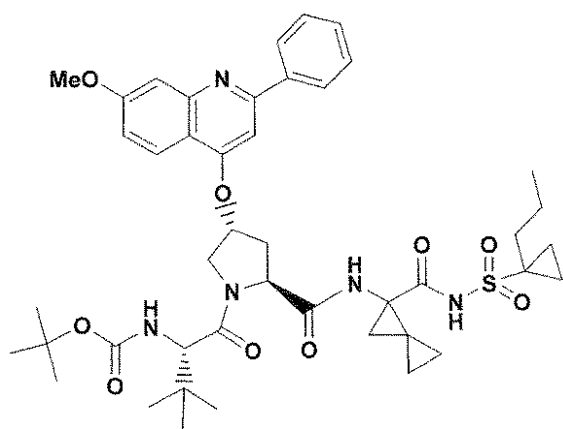
【0383】

項目 E実施例 200、化合物 200 の製造

以下に示す(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - プロピル - シクロプロパン - スルホニルアミノカルボニル) - スピロ[2.2]ペンタ - 1 - イルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2,2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、工程 200 a - e に記載する通り製造した。

【0384】

【化 279】



化合物200

工程 200 a : 以下に示すスピロ[2.2]ペンタン - 1,1 - ジカルボン酸ジメチルエステルの製造

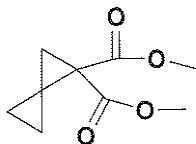
10

20

30

40

## 【化 2 8 0】



無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) 中のメチレンシクロプロパン (3.89 g、72 mmol) (これは、P. Binger による米国特許第 5,723,714 号に従って製造) および  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (3.18 g、7.2 mmol) の冷却した (0 °C) 混合物に、ジアゾマロン酸ジメチル (11.38 g、72 mmol) を加えた。該フラスコの頂上に、-78 °C に保ったコールドフィンガーを備え付けた。該緑色反応混合物を、 $\text{N}_2$  の発生が原因の発泡が顕著になるまで、rt まで昇温した。該発熱は穏やかな還流を 15 分間引き起こした。該反応液を更に 4 時間撹拌した。該混合物を真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (10 : 1 のヘキサン /  $\text{Et}_2\text{O}$  ~ 5 : 1 のヘキサン /  $\text{Et}_2\text{O}$  を用いて溶出) によって精製して、黄色油状物のジメチルエステル (10.5 g、79 %) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.73 (s, 6 H), 1.92 (s, 2 H), 1.04 (d, 4 H,  $J = 3$  Hz)。

10

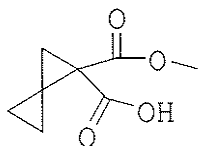
## 【0 3 8 5】

## 工程 2 0 0 b :

以下に示すスピロ[2.2]ペンタン - 1,1 - ジカルボン酸メチルエステルを以下の通り製造した。

20

## 【化 2 8 1】



$\text{MeOH}$  (8 mL) および水 (2 mL) 中のスピロ[2.2]ペンタン - 1,1 - ジカルボン酸ジメチルエステル (800 mg、4.3 mmol) 混合物に、 $\text{KOH}$  (240 mg、4.3 mmol) を加えた。本溶液を rt で 2 日間撹拌した。次いで、そのものを希塩酸を用いて pH 3 にまで酸性とし、そしてエーテルを用いて 2 回抽出した。該有機層を合わせて乾燥し ( $\text{MgSO}_4$  を使用)、そして濃縮して、白色固体のスピロ[2.2]ペンタン - 1,1 - ジカルボン酸メチルエステル (600 mg、82 %) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.82 (s, 6 H), 2.35 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz), 2.26 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz), 1.20 (m, 1 H), 1.15 (m, 1 H), 1.11 (m, 1 H), 1.05 (m, 1 H)。LRMS: MS  $m/z$  169 ( $\text{M}^+ - 1$ )。

30

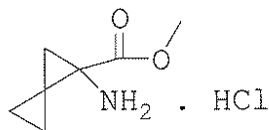
## 【0 3 8 6】

## 工程 2 0 0 c :

以下に示す 1 - アミノ - スピロ[2.2]ペンタン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩を以下の通り製造した。

## 【化 2 8 2】

40



無水  $t\text{-BuOH}$  (3 mL) 中のスピロ[2.2]ペンタン - 1,1 - ジカルボン酸メチルエステル (400 mg、2.30 mmol) の混合物に、 $\text{DPPA}$  (700 mg、2.50 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (278 mg、2.70 mmol) を加えた。該混合物を 2 1 時間加熱還流し、次いで  $\text{H}_2\text{O}$  およびエーテルの間で分配した。該エーテル層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して油状物を得た。この油状物に

50

、4 M HCl / ジオキサン溶液 (3 mL) を加えた。この酸性溶液を r t で 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。該残渣をエーテルを用いてトリチュレートして、白色固体の 1 - アミノ - スピロ[2.2]ペンタン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩 (82 mg、20%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.19 (br s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.16, (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 2.01 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 1.49 (m, 1 H), 1.24, (m, 1 H), 1.12 (m, 2 H)。遊離アミンのLRMS: MS m/z 142 (M<sup>+</sup>+1)。

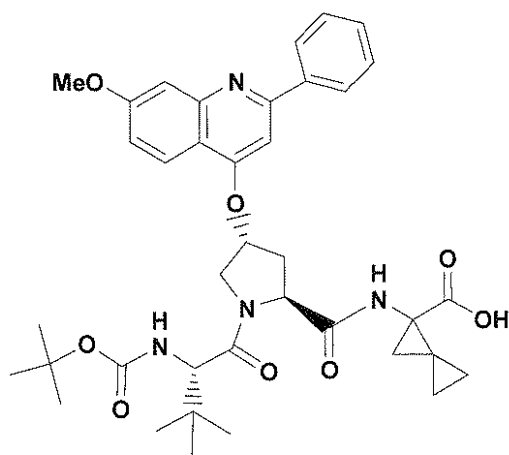
【0387】

工程 200 d :

以下に示す 1 - {[1 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチルブチリル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - スピロ[2.2]ペンタン - 1 - カルボン酸は、反応式 I に例示し、且つ実施例 2 に詳述する一般的な方法を用いて、工程 203 c の生成物から製造した。

【0388】

【化 283】



工程 200 e :

1 - {[1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチルブチリル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ} - スピロ[2.2]ペンタン - 1 - カルボン酸 (200 mg、0.29 mmol) を THF (10 mL) 中にスラリーとした。CDI (62 mg、0.38 mmol) を加え、そして該混合物を 1 時間還流した。該混合物を r t まで冷却し、1 - プロピル - シクロプロパンスルホン酸アミド (62 mg、0.38 mmol) を加え、続いて DBU (58 mg、0.38 mmol) を加えた。該反応混合物を 18 時間攪拌し、真空下で濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチルの勾配を使用) によって精製して、ジアステレオマー混合物 (P 1 でのラセミ) の標題化合物、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - [1 - (1 - プロピル - シクロプロパン - スルホニルアミノカルボニル) - スピロ[2.2]ペンタ - 1 - イルカルバモイル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2,2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (50 mg、21%) を得た。LC-MS (保持時間: 3.21, 一般的な LC/MS 方法 A - G と同様: YMC Xtterra MS C18 S7 3.0 x 50mm; 勾配 4 分間、流速 4 mL / 分、維持時間 1 分)、MS m/z 832 (M<sup>+</sup>+1)。

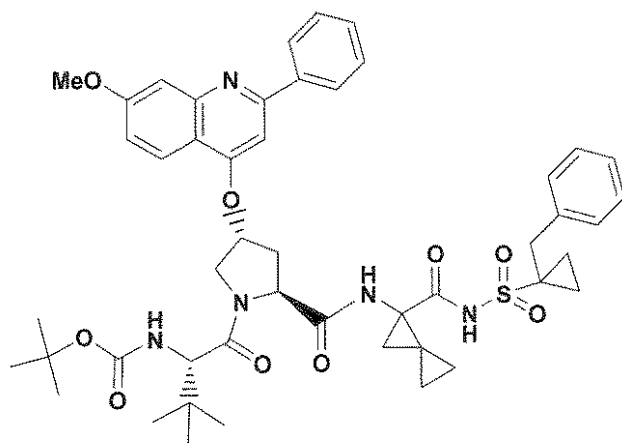
【0389】

実施例 201 : 化合物 201 の製造

以下に示す {1 - [2 - [1 - (1 - ベンジルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - スピロ[2.2]ペンタ - 1 - イルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2,2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、実施例 200 に記載する通り (1 - ベ

ンジル - シクロプロパンスルホン酸アミド (実施例 7 を参照) を使用することを除く)、製造した。

【化 2 8 4】



化合物201

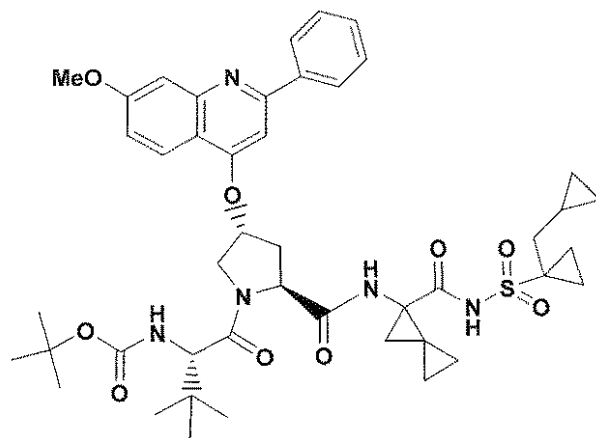
本方法により、オフホワイト色ガラス状発泡体の標題化合物 (ジアステレオマー混合物 ; P 1 でのラセミ) ( 1 9 2 m g 、 7 5 % ) を得た。LC-MS ( 保持時間 : 3.36 , 一般的な LC/MS 方法 A - G と同様 : Xterra ODS S7 3.0 x 50 mm , 勾配時間 4 分間、流速 4 m L / 分、維持時間 1 分間)、MS m/z 880 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 3 9 0 】

実施例 2 0 2 、 化合物 2 0 2 の製造

以下に示す { 1 - [ 2 - [ 1 - ( 1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - スピロ [ 2 . 2 ] ペンタ - 1 - イルカルバモイル ] - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル ] - 2 , 2 - ジメチルプロピル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、実施例 2 0 0 について記載する通り ( 1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホン酸アミドを使用することを除く) 製造した。本方法 ( 0 . 2 1 8 m m o l スケール) により、オフホワイト色固体の標題化合物 (ジアステレオマー混合物 ; P 1 でのラセミ) ( 5 0 m g 、 2 7 % ) を得た。

【化 2 8 5】



化合物202

LC-MS, MS m/z 844 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 3 9 1 】

実施例 2 0 3 、 化合物 2 0 3 の製造

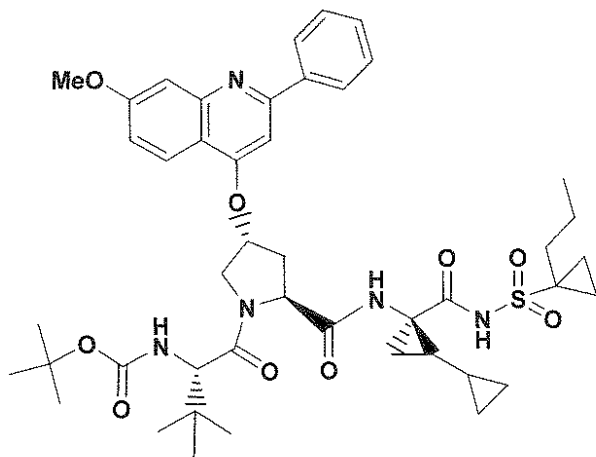
10

20

30

40

## 【化 2 8 6】



化合物203

10

標題化合物は、工程 2 0 3 a - c に記載する通り製造した。

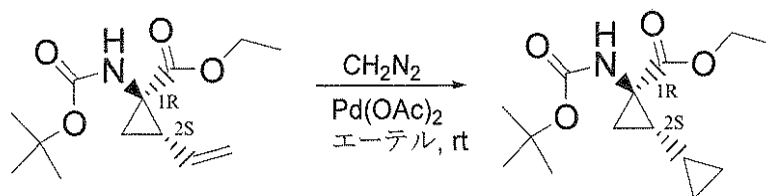
## 【 0 3 9 2】

工程 2 0 3 a : N - B o c - ( 1 R , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

## 【 0 3 9 3】

20

## 【化 2 8 7】



N - B o c - ( 1 R , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸 ( 2 5 5 m g 、 1 . 0 m m o l ) のエーテル ( 1 0 m L ) 溶液を、酢酸パラジウム ( 5 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l ) を用いて処理した。該橙色 / 赤色溶液を  $N_2$  の雰囲気下に置いた。過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液を、1 時間かけて滴下した。該得られた溶液を r t で 1 8 時間撹拌した。過剰量のジアゾメタンを窒素の気流を用いて除去した。得られた溶液を回転蒸発によって濃縮して、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー精製 ( 1 0 % E t O A c / ヘキサンを使用 ) により、無色油状物の N - B o c - ( 1 R , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル ( 2 1 0 m g 、 7 8 % ) を得た。LC-MS ( 保持時間 : 2.13 ; 方法 A と同様 ( 勾配時間 3 分間、Xterra MS C18 S7 3.0 × 50mm カラムを除く ) 、 MS m/e 270 (  $M^+ + 1$  ) ) 。

30

## 【 0 3 9 4】

## 工程 2 0 3 b :

40

該標題化合物は、反応式 I に例示し、且つ上記の実施例中に詳述する方法を用いて、N - B o c - ( 1 R , 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルから製造した。MS ( エレクトロスプレー , ES+ ) m/z 847 (  $M^+ + 1$  ) 。

## 【 0 3 9 5】

## 工程 2 0 3 c :

別法として、該標題化合物は、1 - { [ 1 - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 , 3 - ジメチルブチリル ) - 4 - ( 7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ ) p - ピロリジン - 2 - カルボニル ] アミノ } - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの ( 1 R , 2 S ) P 1 異性体中に存在するビニルシクロプロパン部分のシクロプロパン化、続いて本明細書中に記載する方法を用いて目的のアシルスルホンアミドに変

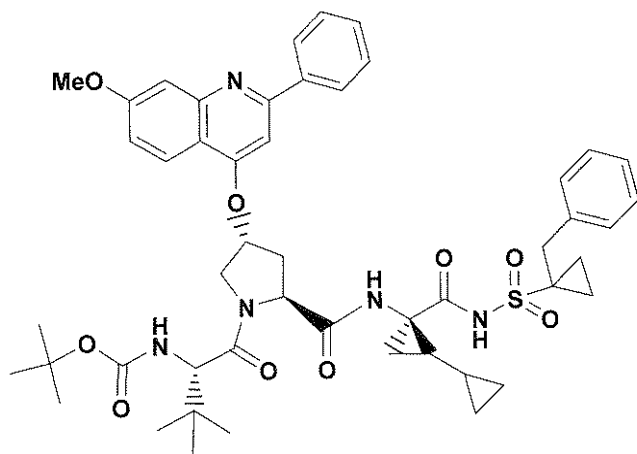
50

換することによって製造することができる。

【 0 3 9 6 】

### 実施例 204、化合物 204 の製造

【化 2 8 8】



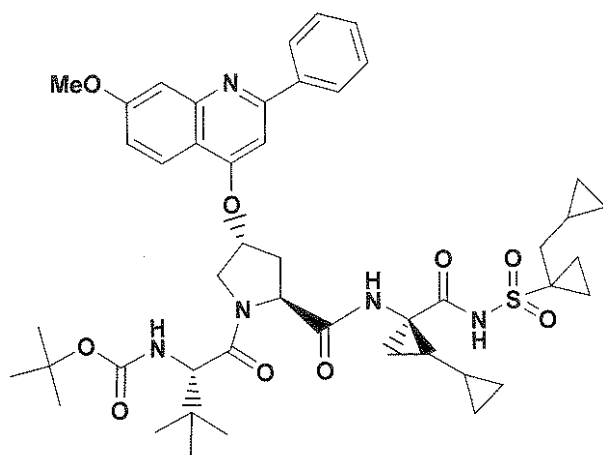
化合物204

該標題化合物は、反応式 I に例示し、且つ上記の実施例に詳述する方法を用いて、N - Boc - (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルから製造した。MS (エレクトロスプレー, ES-)  $m/z$  892 (M-H)<sup>-</sup>。

【 0 3 9 7 】

### 実施例 205 ; 化合物 205 の製造

【化 2 8 9】



化合物 205

該標題化合物は、反応式 I に例示し、且つ上記の実施例に詳述する方法を用いて、N - Boc - (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルから製造した。MS (エレクトロスプレー, ES+) m/z 858 (M<sup>+</sup>+1)。

【 0 3 9 8 】

### 实施例 206

式 I の化合物に取り込まれるための別の P 1 中間体の製造

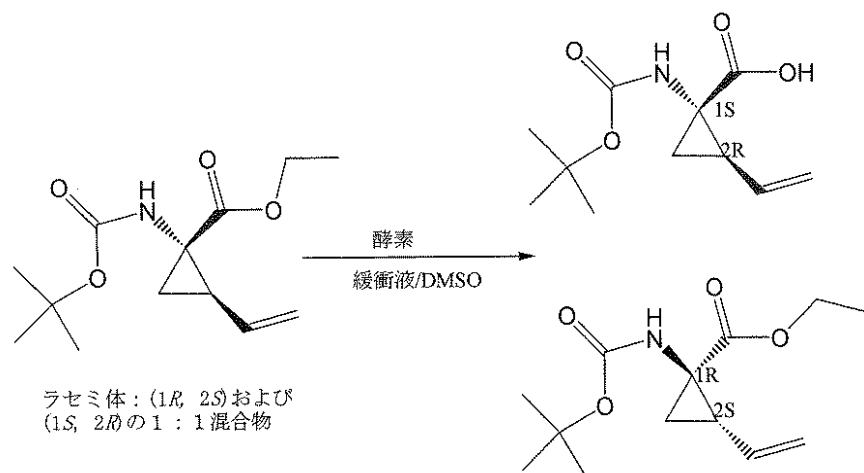
本項目中に記載する該 P 1 中間体を用いて、本明細書中に記載する方法によって式 I の化合物を製造することができる。

【 0 3 9 9 】

1. N - B o c - ( 1 R , 2 S ) / ( 1 S , 2 R ) - 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の分割



## 【化 2 9 0】



10

## 分割法 A

39 に保ち、且つ300rpmで撹拌した12Lのジャック(jacked)反応容器中に収容したリン酸ナトリウム緩衝液(0.1M、4.25リットル(「L」、pH8)の水溶液に、アシラーゼ2.4L(511g、約425mL)(Novozymes North America Inc. 製)を加えた。該混合物の温度が39 に達した後に、該pHを50%NaOHの水溶液を加えることによって8.0にまで調節した。次いで、DMSO(850mL)中のラセミのN-Boc-(1*R*, 2*S*)/(1*S*, 2*R*)-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(85g)溶液を、40分間かけて加えた。次いで、該反応混合物を40 に24.5時間保ち、その後に、該混合物のpHを50%NaOHの水溶液を用いて、1.5時間および19.5時間の時点で8.0にまで調節した。24.5時間後に、該エステルのエナンチオ過剰率を97.2%と測定し、そして該反応液を室温(26 )まで冷却し、そして終夜(16時間)撹拌し、その後に該エステルのエナンチオ過剰率は100%であると測定した。次いで、該反応混合物のpHを、50%NaOHを用いて8.5にまで調節し、そして得られた混合物をMTBE(2×2L)を用いて抽出した。次いで、該MTBE抽出物を5%NaHCO<sub>3</sub>(3×100mL)、水(3×100mL)を用いて洗浄し、そして真空中で蒸発させて、明黄色固体のエナンチオ的に純粋なN-Boc-(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(42.55g、純度97%@210nm、酸を含有しない；100%のエナンチオ過剰率(「ee」))を得た。

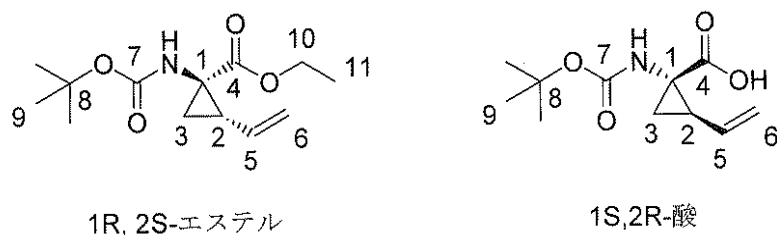
20

30

## 【0400】

次いで、該抽出操作からの水相を50%H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>を用いてpH2にまで酸性とし、そしてMTBE(2×2L)を用いて抽出した。該MTBE抽出物を水洗し(3×100mL)、そして蒸発させて、明黄色固体の酸(42.74g、純度99%@210nm、エステルを含有しない)を得た。

## 【化 2 9 1】



40

【表 1】

	エステル	酸		
高分解能 質量分析	(+) ESI, C13H22NO4, [M+H] <sup>+</sup> , 計 算値 256.1549, 実測値 256.1542	(-) ESI, C11H16NO4, [M- H] <sup>-</sup> , 計算値 226.1079, 実測値 226.1089		
NMR で観察される化学シフト値 溶媒 CDCl <sub>3</sub> (プロトンδ 7.24 ppm, C-13 δ 77.0 ppm) Bruker DRX-500C: プロトン 500.032 MHz, カーボン 125.746 MHz				
位置	プロトン(パターン) ppm	C-13 ppm	プロトン(パターン) ppm	C-13 ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10 (q, J = 9.0 Hz)	34.1	2.17 (q, J = 9.0 Hz)	35.0
3a	1.76 (br)	23.2	1.79 (br)	23.4
3b	1.46 (br)		1.51, (br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74 (ddd, J = 9.0, 10.0, 17.0 Hz)	133.7	5.75 (m)	133.4
6a	5.25 (d, J = 17.0 Hz)	117.6	5.28 (d, J = 17.0 Hz)	118.1
6b	5.08 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz)		5.12 (d, J = 10.5 Hz)	
7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43 (s)	28.3	1.43 (s)	28.3
10	4.16 (m)	61.3	----	----
11	1.23 (t, J = 7.5 Hz)	14.2	----	----

## 【 0 4 0 1 】

## 分割 B 法

24 ウェルプレート (容量: 10 mL / ウェル) 中の 100 mM Hepes・Na 緩衝液 (pH 8.5) (0.5 mL) に、サピナーゼ (Savinase) 16.0 L (バシラス・クラウジ (Bacillus clausii) 由来のプロテアーゼ) (Novozymes North America Inc. 製) (0.1 mL)、および DMSO (0.1 mL) 中のラセミの N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-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 (10 mg) 溶液

10

20

30

40

50

を加えた。該プレートを開封し、そして40、250rpmでインキュベートした。18時間後に、該エステルのエナンチオ過剰率は以下の通り44.3%と測定された：該反応混合物(0.1mL)を取り出し、そしてエタノール(1mL)と一緒に十分に混合し；遠心分離後に、該上清の10マイクロリットル(「μL」)をキラルHPLCを用いて分析した。残りの反応混合物に、DMSO(0.1mL)を加え、そして該プレートを40、250rpmで更に3日間インキュベートした。その後に、エタノール(4mL)を該ウェルに加えた。遠心分離後に、該上清(10μL)をキラルHPLCを用いて分析し、そして該エステルのエナンチオ過剰率は100%であると測定された。

#### 【0402】

##### 分割法C

24ウェルプレート(容量：10mL/ウェル)中の100mM Heps・Na緩衝液(pH8.5)(0.5mL)に、エスペラーゼ(Esperease)8.0L(バシラス・ハロドゥランス(Bacillus halodurans)由来のプロテアーゼ)(Novozymes North America Inc.製)(0.1mL)、およびDMSO(0.1mL)中のラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-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(10mg)溶液を加えた。該プレートを開封し、そして40、250rpmでインキュベートした。18時間後に、該エステルのエナンチオ過剰率は以下の通り39.6%と測定された：該反応混合物(0.1mL)を取り出し、そしてエタノール(1mL)と一緒に十分に混合し；遠心分離後に、該上清の10μLをキラルHPLCを用いて分析した。残りの反応混合物に、DMSO(0.1mL)を加え、そして該プレートを40、250rpmで更に3日間インキュベートした。その後に、エタノール(4mL)を該ウェルに加えた。遠心分離後に、該上清(10μL)をキラルHPLCを用いて分析し、そして該エステルのエナンチオ過剰率は100%であると測定された。

#### 【0403】

試料分析は、以下の様式で行なった：

1)試料の調製：該反応混合物(約0.5mL)をEtOH(10容量)と一緒に十分に混合した。遠心分離後に、該上清(10μL)をHPLCカラム上に注入した。

#### 【0404】

2)変換率の測定：

カラム：YMC ODS A、4.6×50mm、S-5μm。

溶媒：A、1mMのHCl/水；B、MeCN。

勾配：30%Bを1分間；30%～45%のBを0.5分間；45%のBを1.5分間；45%～30%のBを0.5分間。

流速：2mL/分。

UV検出：210nm。

保持時間：酸、1.2分間；エステル、2.8分間。

#### 【0405】

3)該エステルのエナンチオ過剰率の測定：

カラム：CHIRACEL OD-RH、4.6×150mm、S-5μm。

移動相：MeCN/50mM HClO<sub>4</sub>/水(67/33)。

流速：0.75mL/分。

UV検出：210nm。

保持時間：

酸の(1S,2R)異性体：5.2分；

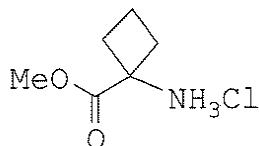
ラセミ体：18.5分および20.0分；

エステルの(1R,2S)異性体：18.5分。

#### 【0406】

2.1-アミノシクロブタンカルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造

## 【化 2 9 2】



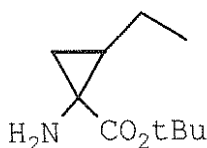
1 - アミノシクロブタンカルボン酸 (Tocris) (100 mg、0.869 mmol) を MeOH (10 mL) 中に溶解し、HCl ガスを 2 時間かけてバブルした。該反応混合物を 18 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して黄色油状物 (144 mg) を得た。エーテル (10 mL) を用いてトリチュレートすることにより、白色固体の標題生成物 (100 mg) を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 9.21 (br s, 3H)。

10

## 【0 4 0 7】

3. 以下に示すラセミの (1R, 2R) / (1S, 2S) 1 - アミノ - 2 - エチルシクロプロパンカルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

## 【化 2 9 3】

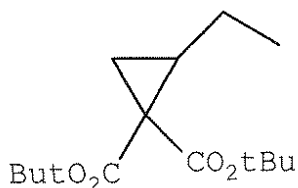


20

カルボキシに対して syn のエチル

工程 1：以下に示す 2 - エチルシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸ジ - tert - ブチルエステルの製造

## 【化 2 9 4】



30

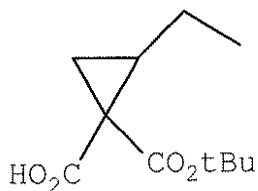
50% NaOH 水溶液 (92.4 g / H<sub>2</sub>O (185 mL)) 中のベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (21.0 g、92.2 mmol) の懸濁液に、1, 2 - ジブromoブタン (30.0 g、138.9 mmol) およびマロン酸ジ - tert - ブチル (20.0 g、92.5 mmol) を加えた。該反応混合物を rt で 18 時間激しく攪拌し、次いで、氷および水の混合物を加えた。該粗生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×) を用いて抽出し、そして水 (3 ×)、プラインを用いて連続して洗浄し、そして該有機抽出物を合わせた。該有機層を乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製 (SiO<sub>2</sub> (100 g)、3% Et<sub>2</sub>O / ヘキサンを使用) を行なって、標題生成物 (18.3 g、67.8 mmol、73% 収率) を得て、このものを次の反応に直接に使用した。

40

## 【0 4 0 8】

工程 2：以下に示すラセミの 2 - エチルシクロプロパン - 1, 1 - ジカルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

## 【化 2 9 5】

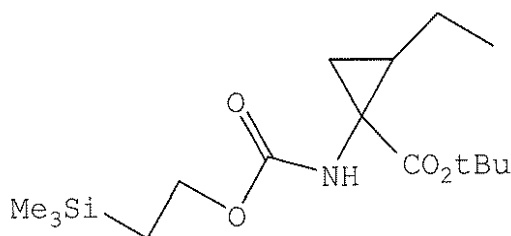


工程 1 の生成物 (18.3 g、67.8 mmol) を、0 の乾燥エーテル (500 mL) 中の *tert*-ブトキシカリウム (33.55 g、299.0 mmol) の懸濁液に加え、続いて  $H_2O$  (1.35 mL、75.0 mmol) を加え、そして *rt* で終夜激しく攪拌した。該反応混合物を、氷および水の混合物にそそぎ、そしてエーテル (3 ×) を用いて洗浄した。該水相を 0 の 10% クエン酸水溶液を用いて酸性とし、そして *EtOAc* (3 ×) を用いて抽出した。該有機層を合わせて水 (2 ×)、ブラインを用いて洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$  を使用)、そして真空下で濃縮して、淡黄色油状物の標題生成物 (10 g、46.8 mmol、69% 収率) を得た。

## 【0 4 0 9】

工程 3：以下に示す (1*R*, 2*R*) / (1*S*, 2*S*) 2-エチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ)シクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

## 【化 2 9 6】

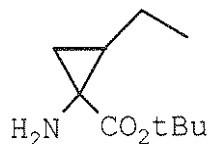


乾燥ベンゼン (160 mL) 中の工程 2 の生成物 (10 g、46.8 mmol) および新たに活性化した 4 Å モレキュラーシーブ (3 g) の懸濁液に、 $Et_3N$  (7.50 mL、53.8 mmol) および *DPPA* (11 mL、10.21 mmol) を加えた。該反応混合物を 3.5 時間還流し、次いで、2-トリメチルシリル-エタノール (13.5 mL、94.2 mmol) を加え、そして該反応混合物を終夜還流した。該反応混合物をろ過し、 $Et_2O$  を用いて希釈し、10% クエン酸水溶液、水、飽和  $NaHCO_3$  水溶液、水 (2 ×)、ブライン (2 ×) を用いて洗浄し、乾燥し ( $MgSO_4$  を使用)、そして真空下で濃縮した。該残渣を  $CH_2Cl_2$  (120 mL) 中のアルドリッチ製ポリイソシアネートスカベンジャー樹脂 (10 g) と一緒に懸濁し、*rt* で終夜攪拌し、そしてろ過して淡黄色油状物の標題生成物 (8 g、24.3 mmol; 52%) を得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 0.03 (s, 9H), 0.97 (m, 5H), 1.20 (bm, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.70 (m, 4H), 4.16 (m, 2H), 5.30 (bs, 1H).

## 【0 4 1 0】

工程 4：以下に示すラセミの (1*R*, 2*R*) / (1*S*, 2*S*) 1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

## 【化 2 9 7】



カルボキシに対して *syn* のエチル

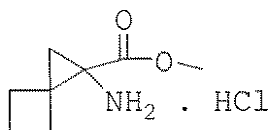
工程 3 の生成物 (3 g、9 mmol) に、1.0 M TBAF の THF 溶液 (9.3 mL、9.3 mmol) を加え、そして該混合物を 1.5 時間加熱還流し、rt まで冷却し、次いで EtOAc (500 mL) を用いて希釈した。該溶液を水 (2 × 200 mL)、ブライン (2 × 200 mL) を用いて連続して洗浄し、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> を使用)、真空中で濃縮して標題中間体を得た。

10

## 【0 4 1 1】

4. 1 - アミノ - スピロ[2.3]ヘキサン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造

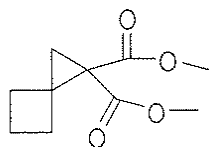
## 【化 2 9 8】



20

工程 1. 以下に示す[2.3]ヘキサン - 1, 1 - ジカルボン酸ジメチルエステルの製造

## 【化 2 9 9】



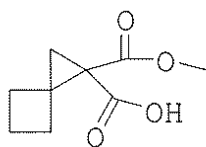
無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) 中のメチレン - シクロブタン (1.5 g、22 mmol) および Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (125 mg、0.27 mmol) の混合物に、ジアゾマロン酸ジメチル (これは、J. Lee らによる Synth. Comm., 1995, 25, 1511-1515 に従って製造) (3.2 g、20 mmol) を 0 で 6 時間かけて加えた。次いで、該反応混合物を rt まで昇温させ、そして更に 2 時間攪拌した。該混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (10 : 1 のヘキサン / Et<sub>2</sub>O ~ 5 : 1 のヘキサン / Et<sub>2</sub>O を用いて溶出する) によって精製して、黄色油状物の [2.3]ヘキサン - 1, 1 - ジカルボン酸ジメチルエステル (3.2 g、72%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.78 (s, 6 H), 2.36 (m, 2 H), 2.09 (m, 3 H), 1.90 (m, 1 H), 1.67 (s, 2 H)。LC-MS: MS m/z 199 (M<sup>+</sup>+1)。

30

## 【0 4 1 2】

工程 2. 以下に示すスピロ[2.3]ヘキサン - 1, 1 - ジカルボン酸メチルエステルの製造

## 【化 3 0 0】



40

MeOH (2 mL) および水 (0.5 mL) 中のスピロ[2.3]ヘキサン - 1, 1 - ジカルボン酸ジメチルエステル (200 mg、1.0 mmol) の混合物に、KOH (78 mg

50

、1.4 mmol)を加えた。この溶液をrtで2日間撹拌した。次いで、そのものを希塩酸を用いて酸性とし、そしてエーテルを用いて2回抽出した。該有機層を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>を使用)、そして濃縮して、白色固体の2(135 mg、73%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.78 (s, 3 H), 2.36-1.90 (m, 8 H)。LC-MS: MS m/z 185 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0413】

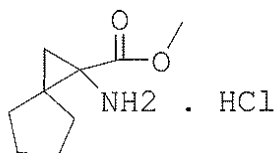
工程3：標題生成物である、1-アミノ-スピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造

無水t-BuOH(3 mL)中のスピロ[2.3]ヘキサン-1,1-ジカルボン酸メチルエステル(660 mg、3.58 mmol)混合物に、DPPA(1.08 g、3.92 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(440 mg、4.35 mmol)を加えた。該混合物を21時間加熱還流し、次いでH<sub>2</sub>Oおよびエーテルの間で分配した。該エーテル相を乾燥し(硫酸マグネシウムを使用)、ろ過し、そして真空中で濃縮して油状物を得た。この油状物に、4M HCl/ジオキサン溶液(3 mL)を加えた。この酸性溶液をrtで2時間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。該残渣をエーテルを用いてトリチュレートして、白色固体の目的物(400 mg、58%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 8.96 (br s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 2.41 (m, 1 H), 2.12 (m, 4 H), 1.93 (m, 1 H), 1.56 (q, 2 H, J = 8 Hz)。遊離塩基のLC-MS: MS m/z 156 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0414】

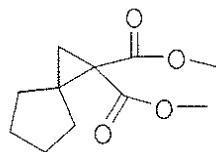
5．以下に示す1-アミノ-スピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩を以下の通り製造した。

#### 【化301】



工程1．以下に示すスピロ[2.4]ヘプタン-1,1-ジカルボン酸ジメチルエステルを、以下の通り製造した。

#### 【化302】



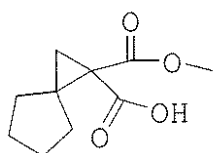
1-アミノ-スピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造に記載するのと同じ方法を用いて、メチレンシクロペンタン(1.14 g、13.9 mmol)およびジアゾマロン酸ジメチル(2.0 g、12.6 mmol)を反応させて、該ジメチルエステル(1.8 g、67%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.73 (s, 6 H), 1.80 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.60 (m, 4 H)。LC-MS: MS m/z 213 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 【0415】

#### 工程2：

以下に示すスピロ[2.4]ヘプタン-1,1-ジカルボン酸メチルエステルの製造は、以下の通り製造した。

#### 【化303】



10

20

30

40

50

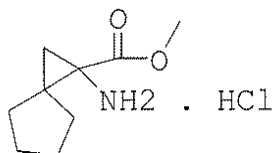
1 - アミノ - スピロ[2.3]ヘキサン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造に記載するのと同じ方法を用いて、工程1の生成物(1.7 g、8.0 mmol)およびKOH(493 mg、8.8 mmol)より、スピロ[2.4]ヘプタン - 1, 1 - ジカルボン酸メチルエステル(1.5 g、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3.80 (s, 3 H), 2.06 (d, 1 H, J = 5 Hz), 1.99 (d, 1 H, J = 5 Hz), 1.80-1.66 (m, 8 H)。LC-MS: MS m/z 199 (M<sup>+</sup>+1)。

【0416】

#### 工程3:

以下に示す1 - アミノ - スピロ[2.4]ヘプタン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造は、以下の通り製造した。

【化304】

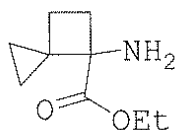


1 - アミノ - スピロ[2.3]ヘキサン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造に記載するのと同じ方法を用いて、工程2の生成物(500 mg、2.5 mmol)、DPPA(705 mg、2.5 mmol)およびEt<sub>3</sub>N(255 mg、2.5 mmol)より、該塩酸塩(180 mg、35%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 8.90 (br s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 1.84 (m, 1 H), 1.69 (m, 4 H), 1.58 (m, 4 H), 1.46 (d, 1 H, J = 6 Hz)。遊離アミンのLC-MS: MS m/z 170 (M<sup>+</sup>+1)。

【0417】

6. 以下に示す5 - アミノ - スピロ[2.3]ヘキサン - 5 - カルボン酸エチルエステルの製造は、以下の通りに製造した。

【化305】



A. MeijereらによるJ. Org. Chem. 1988, 53, 152-161に従って、ビスクロプロピリデン(A. MeijereらによるOrg. Syn. 2000, 78, 142-151)から製造したスピロ[2.3]ヘキサン - 4 - オン(500 mg、5 mmol)を、カルバミン酸アンモニウム(1.17 g、15 mmol)およびシアン化カリウム(812 mg、12.5 mmol)と、EtOH(50 mL)および水(50 mL)中で混合した。該混合物を55℃で2日間加熱した。次いで、NaOH(7 g、175 mmol)を加え、そして該溶液を終夜加熱還流した。次いで、該混合物を0℃まで冷蔵し、濃HClを用いてpH1にまで酸性とし、そして真空下で濃縮した。EtOHを該粗アミノ酸混合物に加え、次いで乾固するまで濃縮して(×5)、その結果残留水を除去した。EtOH(100 mL)中に溶解した該残渣を0℃まで冷却した。次いで、このものをSOCl<sub>2</sub>(1 mL)を用いて処理し、そして3日間還流した。該固体をろ過によって除去し、そして該ろ液を真空下で濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物を3N NaOH、NaClおよびEtOAcの間で分配した。該有機層を炭酸カリウムを用いて乾燥し、そして濃縮した。該残渣をC18シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー(MeOH/H<sub>2</sub>Oを用いて溶出)を用いて精製して、油状物の15(180 mg、21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.20 (br s, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 2.80 (s, 1 H), 2.54 (s, 1 H), 2.34 (m, 2 H), 1.31 (s, 3 H), 1.02 (s, 1 H), 0.66 (m, 3 H)。<sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 170.2(s), 63.0(s), 62.8 (s), 26.1 (s), 26.0 (s), 24.9 (s), 13.9 (s), 11.4 (s), 10.9 (s)。LC-MS: MS m/z 170 (M<sup>+</sup>+1)。



## 【 0 4 1 8 】

## 実施例 2 0 7

## 生化学的研究

## 組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体FRETペプチドアッセイ

このインビトロアッセイの目的は、以下に説明するBMS、H77CまたはJ416S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体が本発明の化合物から受ける阻害を測定することである。このアッセイにより、HCVタンパク質分解活性の阻害に関して本発明の化合物がどの程度有効であるかの指標が得られる。

## 【 0 4 1 9 】

サンフランシスコ病院のT. Wright博士からHCV感染患者の血清を入手した。他の遺伝子型1a株間での相同性に基づいて選択したプライマーを使って、血清RNA (リボ核酸)の逆転写PCR (RT-PCR)によって得たDNA断片から、HCVゲノム (BMS株)の完全長cDNA (相補的デオキシリボ核酸)テンプレートを工学的に構築した。全ゲノム配列の決定に基づき、Simmondsらの分類に従って、遺伝子型1aをこのHCV分離株に割り当てた (P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follett, PL YapおよびH Marsdenによる, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)参照)。非構造領域NS2-5Bのアミノ酸配列は、HCV遺伝子型1a (H77C)に対して > 97% 一致し、遺伝子型1b (J4L6S)に対して87% 一致することがわかった。感染性クローンH77C (1a遺伝子型)およびJ4L6S (1b遺伝子型)はR. Purcell (NIH)から入手した。それらの配列はGenBankに公表されている (AAB67036, Yanagi, M., Purcell, R. H., Emerson, S. U.およびBukh, J.による, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997)参照; AF054247, Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S. U.による, Purcell, R. H.およびBukh, J.による, Virology 244(1), 161-172 (1998)を参照)。

## 【 0 4 2 0 】

BMS、H77CおよびJ4L6S株を組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の製造に使用した。これらの株の組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体 (アミノ酸1027~1711)をコードするDNAは、P. Gallinariらが記述しているように操作した (Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R.による, Biochemistry. 38(17): 5620-32 (1999)を参照)。簡単に述べると、NS4Aコード領域の3'末端に、三リジン可溶化テール (three-lysine solubilizing tail)を付加した。このリジntagのタンパク質分解切断を避けるために、NS4A-NS4B切断部位のP1位にあるシステイン (アミノ酸1711)をグリシンに変えた。さらに、NS3ヘリカーゼドメインでの自己分解的切断を防止するために、アミノ酸位置1454にシステインからセリンへの突然変異をPCRによって導入した。この変異型DNA断片をpET21b細菌発現ベクター (Novagen)にクローニングし、P. Gallinariらが記載したプロトコール (Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R.による, J Virol. 72(8): 6758-69 (1998)を参照)に変更を加えて、NS3/4A複合体を大腸菌BL21(DE3)株 (Invitrogen)で発現させた。簡単に述べると、0.5mM イソプロピル -D-1-チオガラクトピラノシド (IPTG)を使用し、20℃で22時間にわたって、NS3/4A発現を誘導した。典型的な発酵 (10L)では約80gの湿細胞ペーストが得られた。25mM N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸) (HEPES) (pH7.5)、20%グリセロール、500mM塩化ナトリウム (NaCl)、0.5%トリトン-X100、1μg/mlリゾチーム、5mM塩化マグネシウム (MgCl<sub>2</sub>)、1μg/ml DNアーゼI、5mM β-メルカプトエタノール (ME)、プロテアーゼインヒビター-エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)フリー (Roche)からなる溶解緩衝液 (10mL/g)に細胞を再懸濁し、ホモジナイズし、4℃で20分間インキュベートした。そのホモジネートを超音波処理し、235000gでの超遠心を4℃で1時間行うことによって清澄化した。上清にイミダゾールを最終濃度が15mMになるように添加し、pHを8.0に調節した。その粗タンパク質抽出物を、緩衝液B (25mM HEPES (pH8.0)、20%グリセロール、500mM NaCl、0.5%トリトン-X100、15mMイミダゾール、5mM ME)で前もって平衡化しておいたニッケル-ニトリロ三酢酸 (Ni-NTA)カラムにのせた。試料は1ml/分の流速で充填した。そのカラムを15カラム体積の緩衝液C (トリトンX-100が0.2%である点以外は緩衝液Bと

10

20

30

40

50

同じ)で洗浄した。タンパク質を5カラム体積の緩衝液D (イミダゾールが200mMである点以外は緩衝液Cと同じ)で溶出させた。

#### 【0421】

NS3/4Aプロテアーゼ複合体含有画分をプールし、緩衝液D (25mM HEPES (pH7.5)、20%グリセロール、300mM NaCl、0.2%トリトン-X100、10mM ME)で前もって平衡化しておいた脱塩カラムSuperdex-S200にのせた。1mL/分の流速で試料を充填した。NS3/4Aプロテアーゼ複合体含有画分をプールし、約0.5mg/mlまで濃縮した。BMS、H77CおよびJ4L6S株に由来するNS3/4Aプロテアーゼ複合体の純度は、SDS-PAGEとマスペクトル分析により、90%より高いと判断した。

#### 【0422】

この酵素を -80 で保存し、氷上で融解し、使用前にアッセイ緩衝液で希釈した。NS3/4Aプロテアーゼアッセイに使用した基質は、TalianiらがAnal. Biochem. 240(2): 60-67 (1996)に記載したRET S1 (共鳴エネルギー移動デプシペプチド基質; AnaSpec, Inc. カタログ番号22991) (FRETペプチド)である。このペプチドの配列は、切断部位にアミド結合ではなくエステル結合が存在する点以外は、おおまかに、NS4A/NS4B天然切断部位をベースとする。このペプチド基質を3つの組換えNS3/4A複合体のうちの1つと共に、本発明化合物の不在下または存在下でインキュベートし、CytoFluor Series 4000を使って、蛍光性反応生成物の形成をリアルタイムで追跡した。

#### 【0423】

試薬類は次のとおりとした: HEPESおよびグリセロール (Ultrapure)はGIBCO-BRLから入手した。ジメチルスルホキシド (DMSO)はSigmaから入手した。β-メルカプトエタノールはBio-Radから入手した。アッセイ緩衝液: 50mM HEPES (pH7.5)、0.15M NaCl、0.1%トリトン、15%グリセロール、10mM ME。基質: 最終濃度2 μM (-20 で保存したDMSO中の2mM原(stock)液から調製)。HCV NS3/4A 1a (1b)型、最終濃度2~3nM (25mM HEPES (pH7.5)、20%グリセロール、300mM NaCl、0.2%トリトン-X100、10mM ME中の5 μM原液から調製)。アッセイ限界に近い効力を持つ化合物の場合は、アッセイ緩衝液に50 μg/ml ウシ血清アルブミン (Sigma)を加えると共に、プロテアーゼの最終濃度を300pMに下げることによって、アッセイ感度をより高くした。

#### 【0424】

アッセイはFalcon 96ウェルポリスチレンブラックプレートで行った。各ウェルには、アッセイ緩衝液中のNS3/4Aプロテアーゼ複合体を25 μl、10% DMSO/アッセイ緩衝液中の本発明の化合物を50 μl、およびアッセイ緩衝液中の基質を25 μl、入れた。対照 (化合物なし)も同じアッセイプレート上に調製した。酵素複合体を化合物溶液または対照溶液と1分間混合してから、基質を添加することによって酵素反応を開始させた。CytoFluoro Series 4000 (Perspective Biosystems)を使って、アッセイプレートを直ちに読み取った。この装置は25 で340nmの発光波長および490nmの励起波長を読み取るように設定した。通常、約15分間、反応を追跡した。

#### 【0425】

以下の式を使って阻害百分率を計算した:

$$100 - [(F_{inh} / F_{con}) \times 100]$$

[式中、Fは曲線の線形領域での蛍光の変化である]。Excel XLfitソフトウェアを使用し、式:  $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$  を使って、阻害 - 濃度データに非線形カーブフィッティングを行い、50%有効濃度 (IC<sub>50</sub>)を計算した。

#### 【0426】

試験した化合物はいずれも、1.3 μM以下のIC<sub>50</sub>を持つことがわかった。また、2タイプ以上のNS3/4A複合体に対して試験した本発明の化合物は、同じような阻害特性を持つことがわかった。ただし、それらの化合物は、一様に、1a株よりも1b株に対して、より強い効力を示した。

#### 【0427】

#### 特異性アッセイ

HCV NS3/4Aプロテアーゼの阻害に関して、他のセリンプロテアーゼまたはシステインプロテアーゼとの比較で、本発明化合物の選択性を実証するために、特異性アッセイを行った。

#### 【0428】

さまざまなセリンプロテアーゼ、すなわちヒト痰エラスターゼ (HS)、ブタ膵エラスターゼ (PPE) およびヒト膵キモトリプシンと、1つのシステインプロテアーゼ、すなわちヒト肝カテプシン B に対して、本発明化合物の特異性を決定した。いずれの場合も、各酵素に特異的な比色測定用 p-ニトロアニリン (pNA) 基質を用いる96穴プレート形式のプロトコールを、先に記述したように使用した (国際特許出願 WO 00/09543)。ただし、セリンプロテアーゼアッセイには、いくつかの変更を加えた。全ての酵素はSigmaから購入し、そして基質はBachemから購入した。

10

#### 【0429】

各アッセイでは、室温で2時間の酵素阻害剤ブレインキュベーションを行った後、基質を添加し、SpectraMax Proマイクロプレートリーダーでの測定で、変換率が約30%になるまで加水分解させた。化合物の濃度は化合物の効力に応じて、100 μM から0.4 μM まで変化させた。

#### 【0430】

各アッセイの最終的な条件は次のとおりとした：

50mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩酸塩 (Tris-HCl) pH8、0.5M 硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、50mM NaCl、0.1mM EDTA、3% DMSO、0.01% Tween-20 と、133 μM succ-AAA-pNA および 20nM HS または 8nM PPE、100 μM succ-AAPF-pNA および 250pM キモトリプシン。

20

#### 【0431】

阻害百分率は式：

$$[1 - ((UV_{inh} - UV_{blank}) / (UV_{ctl} - UV_{blank}))] \times 100$$

を使って計算した。

#### 【0432】

Excel XI-fitソフトウェアを使って、阻害 - 濃度データに非線形カーブフィッティングを行い、50%有効濃度 (IC<sub>50</sub>) を計算した。

#### 【0433】

##### HCVレプリコン細胞に基づくアッセイ

Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. による, Science 285(5424): 110-3 (1999) に記載されているように、HCVレプリコンホールセル系を確立した。この系により、本発明者らのHCVプロテアーゼ化合物がHCV RNA複製に及ぼす影響を評価することができるようになった。簡単に述べると、Lohmannの報文に記載されているHCV 1B株配列 (受託番号: AJ238799) を使って、5'内部リボソーム結合部位 (IRES)、ネオマイシン耐性遺伝子、EMCV (脳心筋炎ウイルス)-IRES およびHCV非構造タンパク質 NS3~NS5Bならびに3'非翻訳領域 (NTR) をコードするHCV cDNAを作製した。このcDNAのインビトロ転写物をヒト肝細胞癌セルラインHuh7にトランスフェクトした。選択マーカー、ネオマイシン (G418) の存在下で、該HCVレプリコンを構成的に発現させる細胞を選択した。得られたセルラインを、プラス鎖およびマイナス鎖RNA鎖産生ならびにタンパク質産生に関して、経時的に確認した。

40

#### 【0434】

10% ウシ胎仔血清 (FCS) および 1mg/ml G418 (Gibco-BRL) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中で、該HCVレプリコンを構成的に発現させるHuh7細胞を生育した。前日の夜に細胞を96ウェル組織培養滅菌プレートに播種した (1.5 × 10<sup>4</sup> 細胞/ウェル)。4% FCS、1:100 ペニシリン/ストレプトマイシン、1:100 L-グルタミンおよび5% DMSO を含有する希釈プレート中のDMEMに、化合物および化合物非含有対照を調製した (アッセイ時の最終DMSO濃度は0.5%である)。化合物/DMSO混合物を細胞に加え、37 °C で4日間インキュベートした。4日後に、プレートをリン酸緩衝食塩水 (PBS) で十分にすすいだ (150 μl で3回)。F

50

RETペプチド (インビトロ酵素アッセイに関して説明したRET S1)を含有する25  $\mu$ lの溶解アッセイ試薬で細胞を溶解した。この溶解アッセイ試薬は、5  $\times$  細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬 (Promega、カタログ番号E153A)から、これを蒸留水で1  $\times$  に希釈し、最終濃度が150mMになるようにNaClを加え、FRETペプチドを100% DMSO中の2mM原液から最終濃度10  $\mu$ Mになるように希釈して調製した。次に、励起波長340nm/発光波長490nm、自動モードで21サイクルに設定しておいたCytoFluor 4000装置に該プレートを入れ、キネティックモードでプレートを読み取った。EC<sub>50</sub>の決定はIC<sub>50</sub>の決定について説明したように行った。

#### 【0435】

二次アッセイとして、レプリコンFRETアッセイによるEC<sub>50</sub>の決定を、定量的RNAアッセイで確認した。RNeasyキット (Qiagen)を使って細胞を溶解した。精製した全RNAをRiboGreenで規格化し (Jones LJ, Yue ST, Cheung CY, Singer VLによる, Anal. Chem., 265(2): 368-74 (1998))、TaqMan法 (Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CMによる, Journal of Virology 74, 2046-2051 (2000))およびPlatinum Quantitative RT-PCR ThermoScript One-Stepキット (Invitrogenカタログ番号11731-015)を使って、HCV RNA発現の相対的定量を評価した。簡単に述べると、体積を5  $\mu$ lにしたRNA (1ng)を、以下の成分を含む20  $\mu$ lの調合済み混合物に加えた: 1.25  $\times$  ThermoScript反応混合物 (硫酸マグネシウムおよび2-デオキシヌクレオシド5'-三リン酸 (dNTP)を含む)、3mM dNTP、200nM フォワードプライマー (配列: 5'-gggagagccatagtggctctgc-3')、600nM リバースプライマー (5'-cccaaatctccaggcattga-3')、100nM プローブ (5'-6-FAM-cggaattgccaggacgaccgg-BHQ-1-3') (FAM: フルオレセイン - アミノヘキシルアミダイト、BHQ: ブラックホールクエンチャー (Black Hole Quencher))、1  $\mu$ M Roxリファレンス色素 (Invitrogenカタログ番号12223-012)およびThermoScript Plus Platinum Taqポリメラーゼ混合物。プライマーはいずれも、ABI Prism 7700ソフトウェアで設計し、Biosearch Technologies (カリフォルニア州ノバート)から入手した。既知濃度のHCV RNA転写物を含有する試料を標準物質として使用した。以下のサイクリングプロトコール (50  $^{\circ}$ Cで30分; 95  $^{\circ}$ Cで5分; 95  $^{\circ}$ Cで15秒、60  $^{\circ}$ Cで1分を40サイクル)を使用し、ABI Prism 7700配列検出装置を使って、Perkin Elmerマニュアルに記載されているとおり、HCV RNA発現を定量化した。

#### 【0436】

上記レプリコンでの化合物の効力を確認するために、ルシフェラーゼレポーターアッセイも使用した。レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、Kriegerらによって初めて記述された (Krieger N, Lohmann VおよびBartenschlager R, J.による, Virology 75 (10): 4614-4624 (2001))。本発明者らのFRETアッセイに関して説明したレプリコンコンストラクトを、ヒト化型ウミシイタケルシフェラーゼのN末端に融合したプラスミドサイジン耐性遺伝子でネオマイシン耐性遺伝子を置き換えることによって改変した (サブクローニングには制限部位Asc1/Pme1を使用した)。1179位の適応的突然変異 (セリンからイソロイシンへ)も導入した (Blight KJ, Kolykhalov AA, Rice CMによる, Science 290(5498): 1972-1974)。ルシフェラーゼレポーターアッセイは、前日の夜にT75フラスコ1個につき2  $\times$  10<sup>6</sup>細胞の密度でhuh7細胞を播種することによって準備した。翌日、7.5mlのOpti-MEMで細胞を洗浄した。Invitrogenのプロトコールに従って、40  $\mu$ lのDMRIE-Cを5mlのOpti-MEMと共にボルテックスした後、5  $\mu$ gのHCVレポーターレプリコンRNAを加えた。その混合物を、洗浄したhuh7細胞に加え、37  $^{\circ}$ Cで4時間放置した。その間に、希釈プレート中の10% FCSおよび5% DMSOを含有するDMEMに、化合物の段階希釈液および化合物非含有対照を調製した (アッセイ時の最終DMSO濃度は0.5%である)。化合物/DMSO混合物を24ウェルプレートの各ウェルに加えた。4時間後に、トランスフェクション混合物を吸引し、細胞を5mlのOpti-MEMで洗浄してから、トリプシン処理を行った。トリプシン処理した細胞を10% DMEMに再懸濁し、化合物含有または化合物非含有の対照を含む24ウェルプレートに、2  $\times$  10<sup>4</sup>細胞/ウェルで播種した。プレートを4日間インキュベートした。4日後に、培地を除去し、細胞をPBSで洗浄した。各ウェルに100  $\mu$ lの1  $\times$  ウミシイタケルシフェラーゼ溶解緩衝液 (Promega)を直ちに追加し、後で分析するためにプレートを-80  $^{\circ}$ Cで凍結するか、また

10

20

30

40

50

は15分間溶解後にアッセイを行った。溶解液 (40  $\mu$ l) を各ウェルから96ウェルブラックプレート (透明底) に移した後、200  $\mu$ l の1 $\times$ ウミシイタケルシフェラーゼアッセイ基質を加えた。Packard TopCount NXT上でルミネセンスプログラムを使って、直ちにプレートを読み取った。

【0437】

以下の式を使って阻害百分率を計算した：

対照に対する% = [ 実験ウェルでの平均ルシフェラーゼシグナル ( + 化合物 ) ] / [ DMSO 対照ウェルでの平均ルシフェラーゼシグナル ( - 化合物 ) ] 。

XLFitを使って値のグラフ化と解析を行うことにより、EC<sub>50</sub> 値を得た。

【0438】

10

生物学的試料

HCVレプリコン細胞アッセイおよび/または概説した特異性アッセイのいくつかで、本発明の代表的な化合物を評価した。例えば化合物 1 は、酵素アッセイでは、NS3/4A BMS株に対して1.8nMのIC<sub>50</sub>を持つことがわかった。公表されているH77C株 (1.2.nMのIC<sub>50</sub>) およびJ4L6S株 (1.1nMのIC<sub>50</sub>) を用いた場合にも、同様の効力値が得られた。レプリコンアッセイでのEC<sub>50</sub> 値は13.9nMだった。

【0439】

この化合物は、特異性アッセイでは、以下の活性を持つことがわかった：HS = 43  $\mu$ M、PPE > 100  $\mu$ M、キモトリプシン > 100  $\mu$ M、カテプシンB > 100  $\mu$ M。これらの結果は、この化合物群がNS3プロテアーゼに対して高い特異性を持つことと、これらのメンバーの多くがHCVレプリコン複製を阻害することを示している。

20

【0440】

本発明の化合物を上記のアッセイを用いて試験したところ、以下の範囲の活性を持つことがわかった：

IC<sub>50</sub> 活性範囲 (NS3/4A BMS株)：Aは5～50マイクロモル/リットル (  $\mu$ M )；Bは0.5～5  $\mu$ M；Cは0.05～0.5  $\mu$ M；Dは<0.05  $\mu$ M。

EC<sub>50</sub> 活性範囲：Aは5～50マイクロモル/リットル (  $\mu$ M )、Bは0.5～5  $\mu$ M、Cは0.05～0.5  $\mu$ M；Dは<0.05  $\mu$ M。

【0441】

該試験において使用する化合物の構造は、表 (下記) に示す特許化合物番号から、知ることができる。

30

【0442】

本発明によれば、好ましい化合物は5  $\mu$ M以下、より好ましくは0.5  $\mu$ M以下、最も好ましくは0.05  $\mu$ M以下の生物学的活性 (EC<sub>50</sub>) を持つ。

【0443】

【表 2】

活性の表			
化合物 番号	実施例 番号	IC50 レンジ	EC50 レンジ
1	9	D	D
2	10	D	D
3	11	C	C
4	12	C	C
5	13	D	D
6	14	D	C
7	19	D	D
8	20	D	D
9	21	D	D
10	22	D	D
11	24	D	D
12	25	D	D
13	26	D	D
27	27	D	D
28	28	D	D
29	29	D	D
30	30	D	D
31	31	D	C
32	32	D	D
33	33	D	C
34	34	D	D
35	35	D	D
36	36	D	D
37	37	D	D
38	38	D	D
39	39	D	D
40	40	D	C
41	41	D	C
42	42	C	C
43	43	D	D
44	44	D	C
45	45	D	D
46	46	D	D
47	47	D	D
48	48	D	D
49	49	D	C
50	50	C	B

10

20

30

40

【表 3】

51	51	D	D
52	52	D	D
53	53	D	D
54	54	D	D
55	55	D	C
56	56	D	C
57	57	D	C
58	58	D	C
59	59	D	C
60	60	D	B
61	61	D	C
62	62	D	C
63	63	D	D
64	64	D	C
65	65	D	C
66	66	D	C
67	67	C	C
68	68	D	C
69	69	D	D
70	70	D	D
71	71	C	B
72	72	B	A
73	73	B	
74	74	B	A
75	75	D	B
76	76	C	B
77	77	D	D
78	78		
79	79	D	C
80	80	D	C
81	81	C	C
100	100	C	B
101	101	C	B
102	102	C	B
103	103	C	C
104	104	C	B
105	105	D	C
106	106	D	C
107	107	C	B
108	108	C	B
109	109	B	
110	110	C	C
111	111	C	C
112	112	C	C
113	113	B	
119	119	D	C

10

20

30

40

【表 4】

120	120	D	C
200	200	C	B
201	201	B	A
202	202	C	B
203	203	D	C
204	204	C	C
205	205	D	C

【 0 4 4 4 】

10

実施例 2 0 8

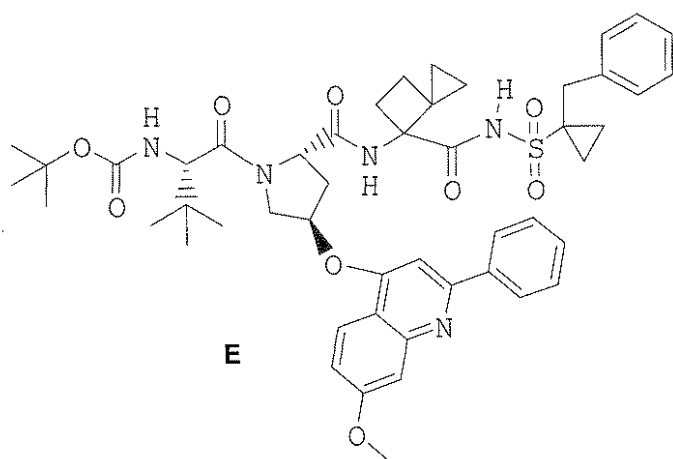
本発明に従って、以下の化合物は、本明細書中に記載する方法および中間体を用いて製造することができる。該化合物のリストは、記載する本発明をいかなる形でも限定するものではないことは理解されるべきである。



10



## 10



本発明は具体的な態様について記載するが、当該分野の当業者は、具体的に記載しない  
30 が、本特許請求の範囲内に含まれることを意図する、他の態様を認識するであろう。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
C 1 2 N 9/99 (2006.01) C 1 2 N 9/99

- (72)発明者 ジェフリー・アレン・キャンベル  
アメリカ合衆国 0 6 4 1 0 コネチカット州チェシャー、アルパイン・ドライブ 5 2 5 番
- (72)発明者 スタンリー・ブイ・ダンドレア  
アメリカ合衆国 0 6 4 5 7 コネチカット州ミドルタウン、リサ・レイン 8 1 番
- (72)発明者 アンドリュー・グッド  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、ハイ・ヒル・ロード 5 2 番
- (72)発明者 ジャンキン・リ  
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、レニーズ・ウェイ 1 3 6 番
- (72)発明者 フィオナ・マクフィー  
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、ハイ・ヒル・ロード 5 2 番
- (72)発明者 エイミー・リプカ  
アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット州ブランフォード、エルム・ストリート 6 3 エイ番
- (72)発明者 ポール・マイケル・スコーラ  
アメリカ合衆国 0 6 0 3 3 コネチカット州グラストンベリー、ジョージタウン・ドライブ 1 0 7 番
- (72)発明者 ヨン・トゥ  
アメリカ合衆国 0 6 4 1 0 コネチカット州チェシャー、ダナード・ブレイス 1 0 4 1 番

審査官 高堀 栄二

- (56)参考文献 特表 2 0 0 4 - 5 3 8 2 5 1 ( J P , A )  
国際公開第 0 0 / 0 0 9 5 4 3 ( W O , A 1 )  
国際公開第 0 0 / 0 5 9 9 2 9 ( W O , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
BIOSIS/WPI(DIALOG)  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)