

(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 1

C07K 5/083	(2006.01)	C07K 5/083
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16
A61P 31/12	(2006.01)	A61P 31/12
A61P 43/00	(2006.01)	A61P 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) 國際出願番号 PCT/US2003/015780
 (87) 國際公開番号 WO2004/043339
 (87) 國際公開日 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
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国 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

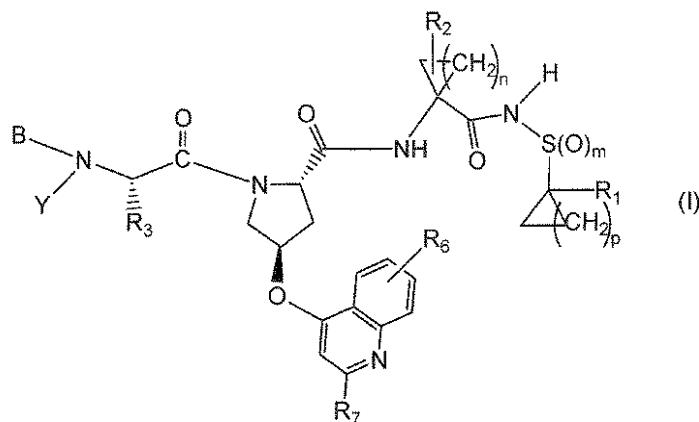
(54) 【発明の名称】置換シクロアルキルP 1' C型肝炎ウイルスインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式:

【化 1】



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) R₁は、トリアルキルシラン；C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₇～₁₄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）；

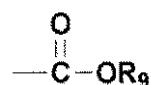
【化2】



10

（式中、R₈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、R₉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4】



30

（式中、R₁₀およびR₁₁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）；

-S O₂ R₁₂

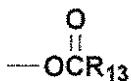
40

（式中、R₁₂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、R₁₃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；

(n) R₂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；R₂は、Hであるか；あるいは、R₂はそれが結合する炭素原子と一緒にになって、3、4または5員環を形成し；

(o) R₃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）であるか；あるいは、R₃はそれが結合した炭素原子と一緒にになって、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；

(p) R₆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、C F₃、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、N O₂、S H、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；

(q) R₇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、O H、またはC_{3～7}シクロアルキルである）であり（但し、R₄またはR₅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、R₄-(C=O)-、R₄O(C=O)-、R₄-N(R₅)-C(=O)-、R₄-N(R₅)-C(=S)-、R₄S O₂-、またはR₄-N(R₅)-S O₂-であり；

(w) R₄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、-O C(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、ニトロ

口、ヒドロキシ、アミド、(低級アルキル)アミド、もしくは適宜 $C_{1\sim 6}$ アルキルで置換されたアミノである) ; H e t ; (v) ビシクロ(1.1.1)ペンタン；または、(v i) - $C(O)OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、もしくは $C_{2\sim 6}$ 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 $C_{1\sim 6}$ アルキル；または $C_{1\sim 6}$ アルコキシ(R_4 が $C_{1\sim 10}$ 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 $C_{1\sim 8}$ 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、 $C_{3\sim 6}$ 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、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 $C_{1\sim 8}$ 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、 $C_{3\sim 6}$ 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、または $C_{8\sim 15}$ 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 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルまたは $C_{3\sim 7}$ シクロアルキルである、請求項1記載の化合物。 20

【請求項5】

R_2 は $C_{2\sim 6}$ 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 $C_{1\sim 8}$ アルキル(該置換基は、 C_6 アリール、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7\sim 14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルキルエステル、 $C_{8\sim 15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3\sim 12}$ アルケニル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または $C_{4\sim 10}$ 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 $C_{1\sim 6}$ アルコキシで置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル；または $C_{3\sim 7}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ 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 $C_{1\sim 6}$ 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 $C_{1\sim 10}$ 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) ; (i i) 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、(i i i) 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、(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、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】****【0 0 0 1】****(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する。 10

【0 0 0 2】**(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 7 0 0 0 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)。

【0 0 0 3】

現在、最も有効な HCV 療法はアルフ - 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 (Poyndard, 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

【0 0 0 4】

HCV は、プラス鎖 RNA ウイルスである。推定アミノ酸配列と 5' 未翻訳領域における広範な類似度との比較に基づくと、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、単一の中斷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

【0 0 0 5】

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

【0 0 0 6】

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ゼによって影響を受ける。 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の複製に関するRNA依存性のRNAポリメラーゼである。

【0007】

10

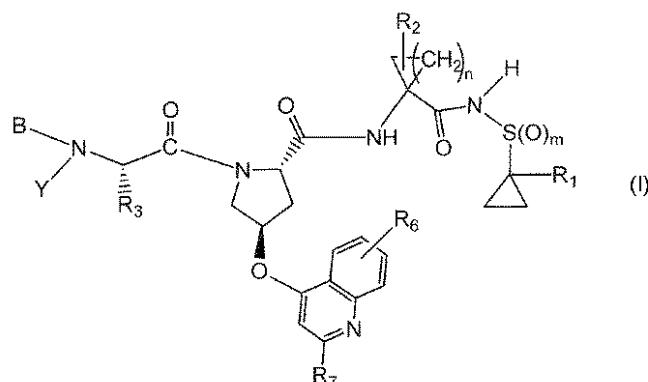
選択的なHCVセリンプロテアーゼインヒビターとしてHCV複製を阻害する際に効力を実証されている化合物としては、米国特許第6,323,180号中に開示されているペプチド化合物が挙げられる。

【0008】

(発明の概要)

本発明は、式I:

【化1】



20

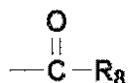
で示される構造式を有する化合物、またはその医薬的に許容し得る塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。ここで、上記式中、

30

(a) R₁は、
トリアルキルシラン；ハロ；C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_et；場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_etである)；

【化2】

40

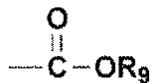


(式中、R₈は、C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_et；もしくは、場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_etである)；

50

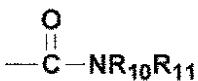
キシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)である)；

【化3】

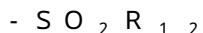


(式中、R₉は、C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_{et}；もしくは、場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)である)；

【化4】



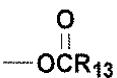
(式中、R₁₀およびR₁₁は各々独立して、C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_{et}；もしくは、場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)である)；



(式中、R₁₂は、C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_{et}；もしくは、場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)である)；

または、

【化5】



(式中、R₁₃は、C₃～₇シクロアルキル；C₄～₇シクロアルケニル；C₆～₁₀アリール；C₇～₁₄アルキルアリール；C₆～₁₀アリールオキシ；C₇～₁₄アルキルアリールオキシ；C₈～₁₅アルキルアリールエステル；H_{et}；もしくは、場合により置換されたC₁～₈アルキル(該置換基は、C₁～₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₇シクロアルキル、C₄～₇シクロアルケニル、C₆～₁₀アリール、C₇～₁₄アルキルアリール、C₆～₁₀アリールオキシ、C₇～₁₄アルキルアリールオキシ、C₈～₁₅アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)であり；

(b) R₂は、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、またはC₃～₇シクロアルキ

10

20

30

40

50

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; R₂は、Hであるか;あるいは、R₂はそれが結合する炭素原子と一緒にになって、3、4または5員環を形成し;

(c) R₃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、R₃はそれが結合した炭素原子と一緒にになって、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;

(d) R₆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、CF₃、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、NO₂、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) R₇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 etであり;

(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、R₄またはR₅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、R₄-(C=O)-、R₄O(C=O)-、R₄-N(R₅)-C(=O)-、R₄-N(R₅)-C(=S)-、R₄SO₂-、またはR₄-N(R₅)-SO₂-であり;

(k)R₄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); H et; (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、

(l)R₅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(R₄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有する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

10

20

30

40

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。

【0010】

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。

【0011】

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。

【0012】

(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。

【0013】

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。

【0014】

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。

【0015】

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ができる分子を意味する。

【0016】

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。

【0017】

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。

【0018】

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、組み合わせて、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、改变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变された化合物(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-ブロキシカルボニル基)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(Bundgaard, 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(例えは、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。例えは、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(例えは、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、例えは、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、このものは例えは、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、C₁~₆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(例えは、C₂~₆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、例えはエテニル(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。アルコキシは例えは、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、このものは例えは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペニチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびスピロ環基(例えは、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リ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」とおよび「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「カルボキシアルキル」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。

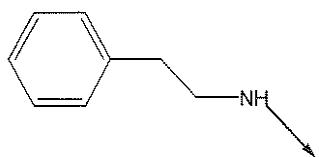
【0037】

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-オキソヘキシリルなどを含む。

【0038】

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

【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、

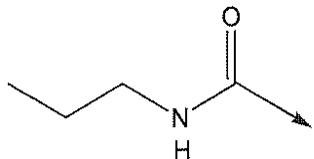
10

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

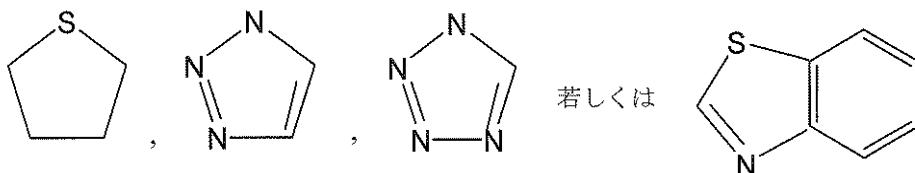
【0041】

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_{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、CF₃、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、NO₂、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}アルキルスルホンアミド、C_{1～6}アルキルスルホキシド、ジ(C_{1～6})アルキル(アルコキシ)アミン、C_{6～10}アリール、C_{7～14}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：

【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_{1～6}アルキル-Hetとしては例えば、式：

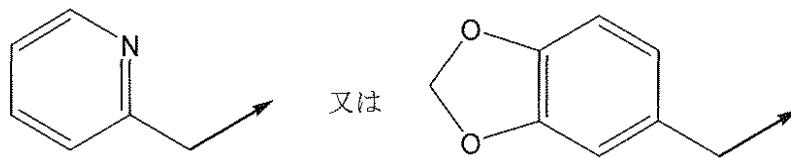
10

20

30

40

【化9】



を含む。

【0044】

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。

10

【0045】

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「P1'」、P1、P2、P3およびP4」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、P1およびP1'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、P1'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、P1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；P2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)。

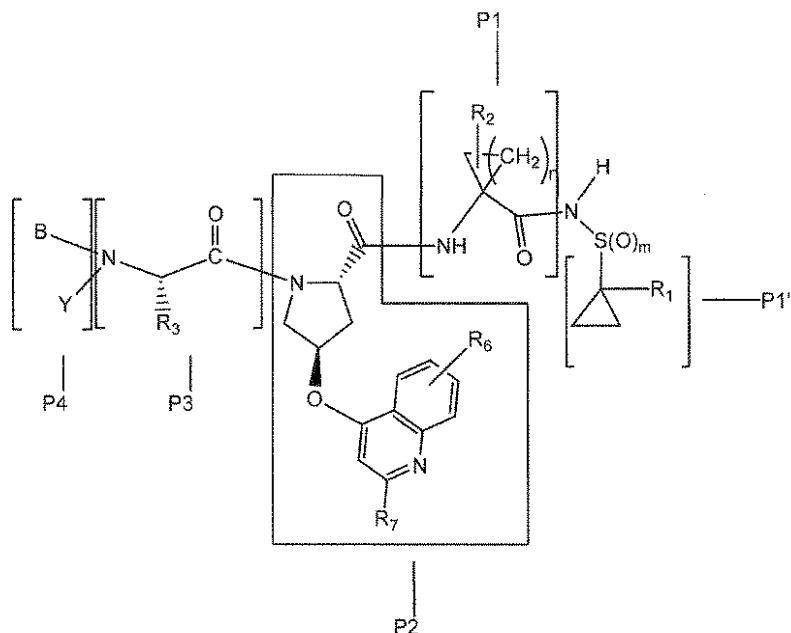
20

【0046】

従って、式Iの化合物において、該分子の「P1'～P4」位は、以下に示す通りである。

30

【化10】



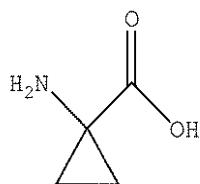
【0047】

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」(Acقا)は

50

、式：

【化11】



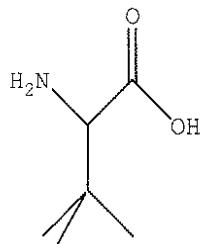
で示される化合物を意味する。

【0048】

10

本明細書中で使用する用語「tert-ブチルグリシン」とは、式：

【化12】



20

で示される化合物を意味する。

【0049】

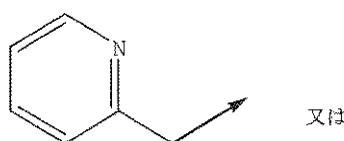
アミノ酸またはアミノ酸誘導体について引用する用語「残基」とは、カルボキシ基のヒドロキシルおよび該 - アミノ酸基の 1 個の水素を除去することによって、該対応する - アミノ酸から誘導される基を意味する。例えば、用語：Gln、Ala、Gly、Ile、Arg、Asp、Phe、Ser、Leu、Cys、Asn、Sar および Tyr は、それぞれ L - グルタミン、L - アラニン、グリシン、L - イソロイシン、L - アルギニン、L - アスパラギン酸、L - フェニルアラニン、L - セリン、L - ロイシン、L - システイン、L - アスパラギン、サルコシンおよび L - チロシンの「残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

【0050】

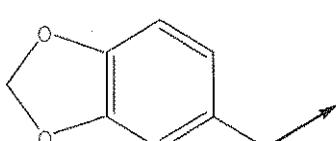
30

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つて、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13】



又は



40

【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、R₂ 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 様様によれば、R₁ は、トリアルキルシラン；ハロ；C₃ ~ 7 シクロアルキル；C₄ ~ 7 シクロアルケニル；C₆ ~ 10 アリール；C₇ ~ 14 アルキルアリール；C₆ ~ 10 アリールオキシ；C₇ ~ 14 アルキルアリールオキシ；C₈ ~ 15 アルキルアリールエステル；Het；場合により置換された C₁ ~ 8 アルキル（該置換基は、C₁ ~ 6

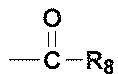
50

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_{et}である)であり得る。

【0053】

本発明の別の態様によれば、R₁は、式：

【化14】



10

[式中、

R₈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_{et}；もしくは、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、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_{et}である)である]

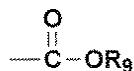
であり得る。

20

【0054】

本発明の別の態様によれば、R₁は、式：

【化15】



[式中、

R₉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_{et}；もしくは、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、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_{et}である)である]

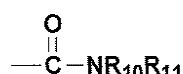
であり得る。

30

【0055】

本発明の別の態様によれば、R₁は式：

【化16】



40

[式中、

R₁₀およびR₁₁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_{et}；もしくは、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、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_{8～15}アルキルアリールエステル、もしくはH_{et}である)であり得る。

50

$C_{6 \sim 10}$ 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 Het である)である] 10
であり得る。

【0056】

本発明の別の態様によれば、 R_1 は式 :



[式中、

$R_{1 \sim 2}$ 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；Het；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、 $C_{2 \sim 1}$ 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 Het 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_1 は式 :

【化17】



20

[式中、

$R_{1 \sim 3}$ 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；Het；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、 $C_{2 \sim 1}$ 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 Het である)である]

であり得る。

【0058】

好ましくは、 R_1 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 Het である)である。より好ましくは、 R_1 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、もしくは $C_{8 \sim 15}$ 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_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になって、3、4 または 5 員環を形成する。好ましくは、 R_2 は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、または $C_{3 \sim 7}$ シクロアルキルである。より好ましくは、 R_2 は $C_{2 \sim 6}$ アルケニルである。最も好ましくは、 R_2 はビニルである。

40

50

【0060】

本発明によれば、 R_3 は、場合により置換された $C_{1\sim 8}$ アルキル（該置換基は、ハロ、シアノ、アミノ、 $C_{1\sim 6}$ ジアルキルアミノ、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{7\sim 14}$ アルキルアリール、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7\sim 14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルキルエステル、 $C_{8\sim 15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3\sim 12}$ アルケニル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または $C_{4\sim 10}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、または $C_{1\sim 6}$ 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になって、場合により $C_{2\sim 6}$ アルケニルで置換された $C_{3\sim 7}$ 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 $C_{1\sim 8}$ アルキル（該置換基は、 C_6 アリール、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシ、アリールオキシ、 $C_{7\sim 14}$ アルキルアリールオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルキルエステル、 $C_{8\sim 15}$ アルキルアリールエステル、 $C_{3\sim 12}$ アルケニル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または $C_{4\sim 10}$ 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 $C_{1\sim 8}$ アルキル（該置換基は、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシまたは $C_{3\sim 7}$ 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。

【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 $C_{1\sim 6}$ シクロアルキル（該置換基は、シアノ、 OH 、または $C_{3\sim 7}$ 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。

【0062】

本発明によれば、 B は、 H 、 $C_{1\sim 6}$ 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 、 $C_{1\sim 6}$ 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。

【0063】

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

シである) ; または、(i i) $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、もしくは $C_{4\sim 10}$ 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 $C_{1\sim 6}$ アルキル ; または $C_{1\sim 6}$ アルコキシ (R_4 が $C_{1\sim 10}$ 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 $C_{1\sim 6}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルコキシ、ハロ- $C_{1\sim 6}$ アルキル、 C_{F_3} 、モノ-もしくはジ-ハロ- $C_{1\sim 6}$ 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、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 6}$)アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim 6}$)アルキルアミド、カルボキシル、($C_{1\sim 6}$)カルボキシエステル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホン、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホキシド、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホンアミド、またはジ($C_{1\sim 6}$)アルキル(アルコキシ)アミンである。好ましくは、 R_6 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル、または $C_{1\sim 6}$ アルコキシである。より好ましくは、 R_6 は $C_{1\sim 6}$ アルコキシである。

【0066】

本発明によれば、 R_7 は、H ; $C_{1\sim 6}$ アルキル ; $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル ; $C_{6\sim 10}$ 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 ; または H e t であり得る。

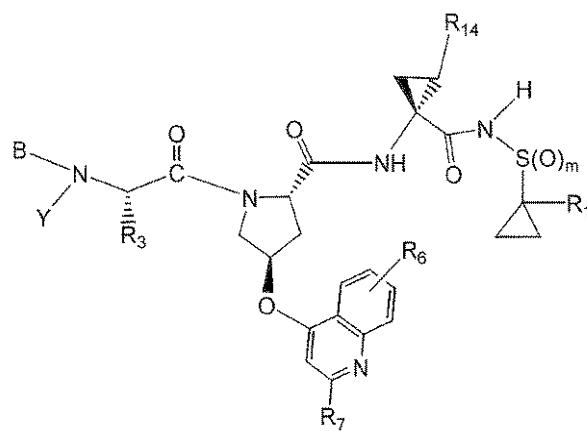
【0067】

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、 $R_{1\sim 4}$ は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ 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 :

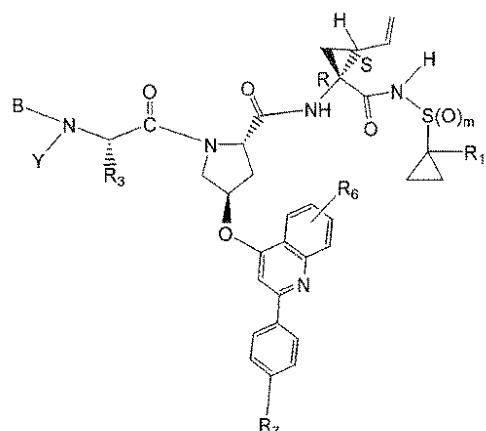
10

20

30

40

【化19】



式 III

10

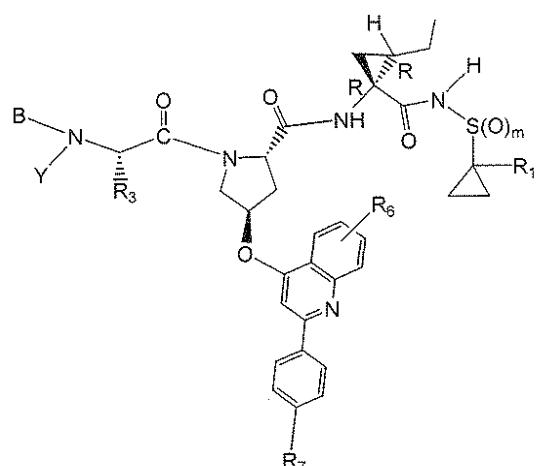
で示される構造を有する。ここで、式中、R₃、B、R₁、R₆、R₇、m、およびYは、式I中で定義する通りである。本発明は更に、式I I Iの化合物の塩または溶媒和物、並びに式I I Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を含む。

【0070】

別の好ましい態様において、本発明の化合物は、式I V：

20

【化20】



式 IV

30

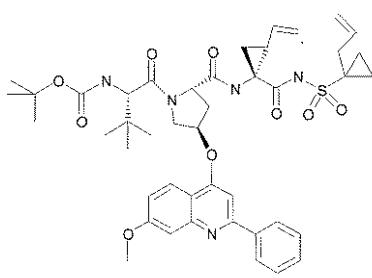
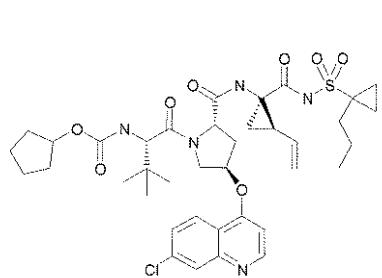
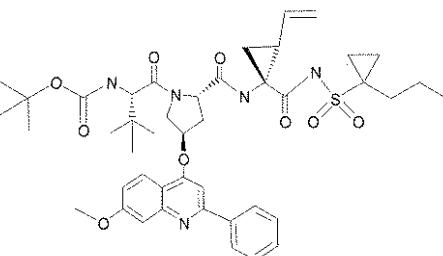
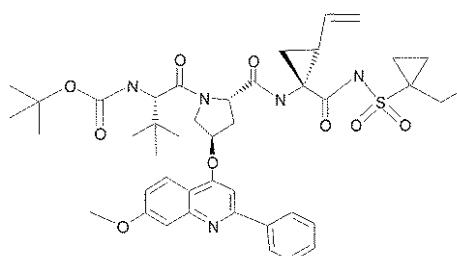
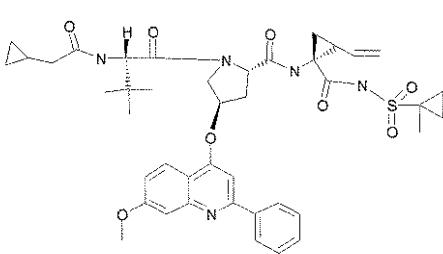
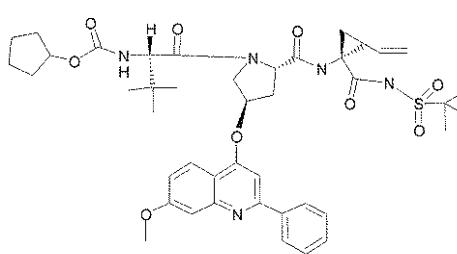
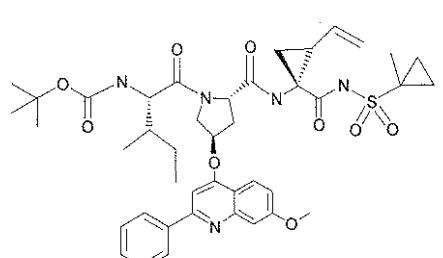
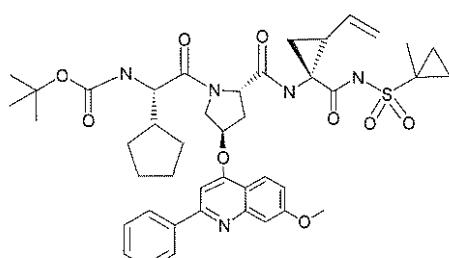
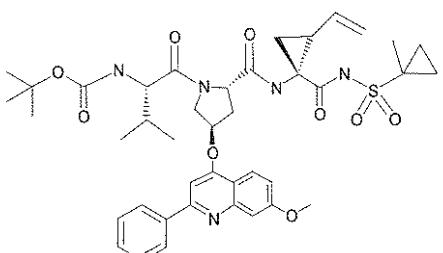
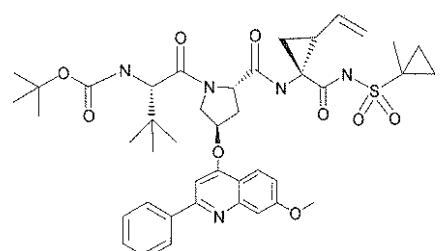
で示される構造を有する。ここで、式中、R₃、B、R₁、R₆、R₇、m、およびYは、式I中で定義する通りである。本発明は更に、式I Vの化合物の塩または溶媒和物、並びに式I Vの化合物またはその塩もしくは溶媒和物を含有する医薬組成物を含む。

【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。

40

【化 21】

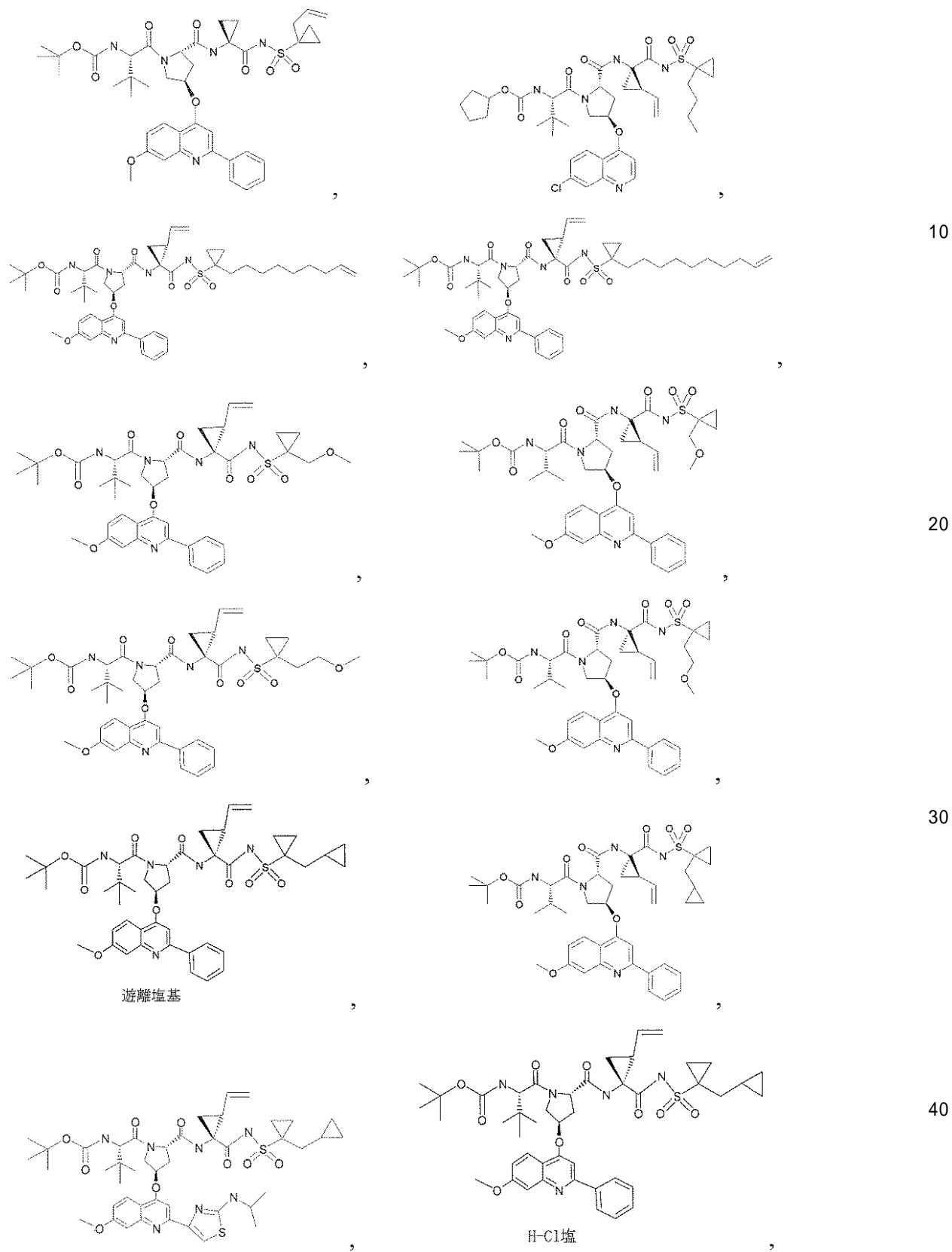


10

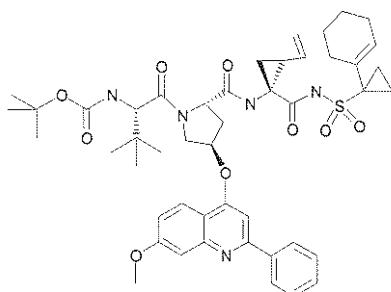
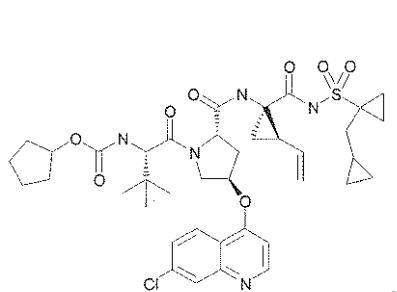
20

30

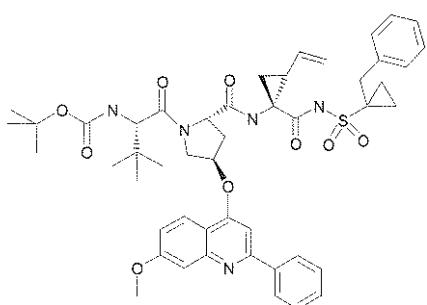
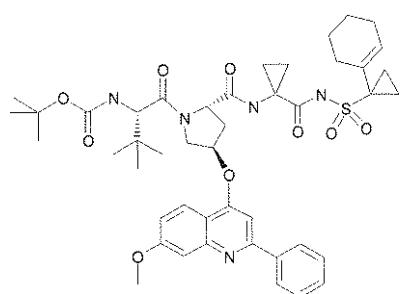
【化 2 2】



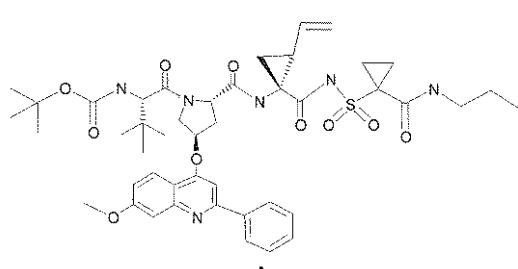
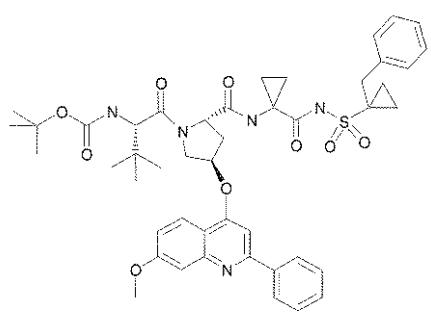
【化 2 3】



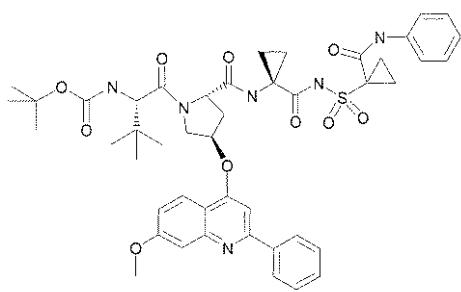
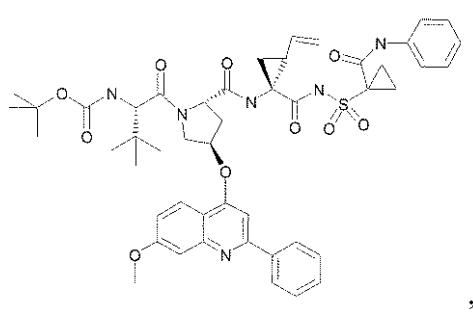
10



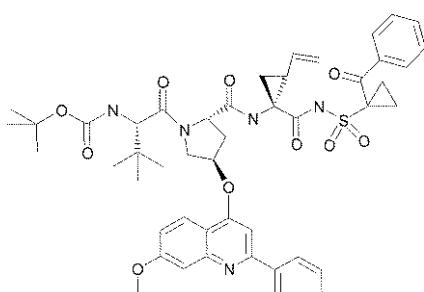
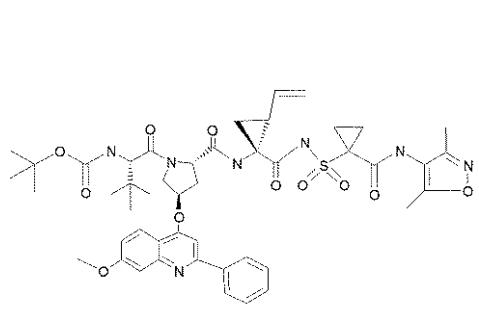
20



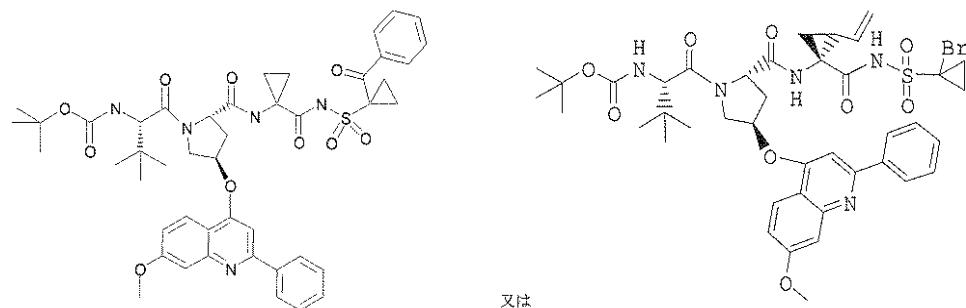
30



40



【化24】



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】

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、ジヒドロアビエチルアミン、N,N'-ビスヒドロアビエチルアミン、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。

【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。

【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：

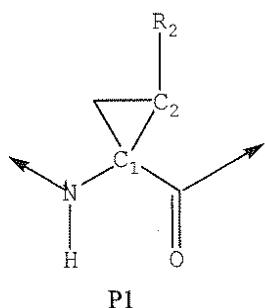
20

30

30

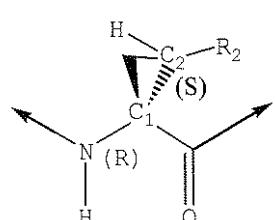
40

【化 2 5】

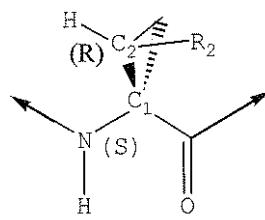


の P 1 シクロプロピル要素を含み得る。ここで、該式中、C₁ および C₂ は各々、該シクロプロピル環の 1 位および 2 位で不斉炭素原子を示す。該化合物の他のセグメント上で他の可能な不斉中心にもかかわらず、これらの 2 個の不斉中心の存在は、該化合物がジアステレオマー（例えば、以下に示す通り、R₂ がアミドに対して syn、またはカルボニルに対して syn のいずれかで配置されたジアステレオマー）のラセミ混合物として存在し得ることを意味する。

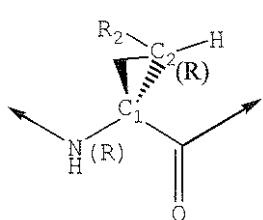
【化 2 6】



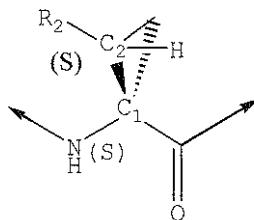
R₂ は、カルボニルに対して syn である



R₂ は、カルボニルに対して syn である



R₂ は、アミドに対して syn である



R₂ は、アミドに対して syn である

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。

【 0 0 7 8 】

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。

10

20

30

40

50

【0079】

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ド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。

【0080】

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。非対称な単結合同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

【0081】

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。

【0082】

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。

【0083】

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

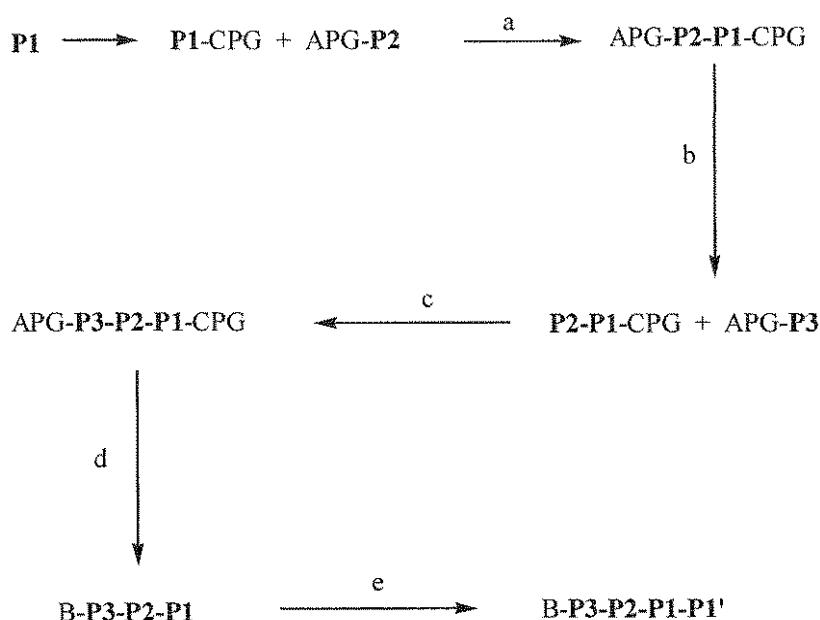
【0084】

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27】

30

反応式I



40

【0085】

要するに、該P1、P2およびP3は、よく知られるペプチドカップリング方法によつ

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。

【 0 0 8 6 】

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リル基と、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。

【 0 0 8 7 】

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（ジシクロヘキシリカルボジイミド、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 - D M A P 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。

【 0 0 8 8 】

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リ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' - ジシクロヘキシリカルボジイミド、N, N' - ジシクロヘキシリ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で、または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールもしくは 4 - D M A P 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 - D M A P）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。

【 0 0 8 9 】

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、保護しなければいけない。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。

【 0 0 9 0 】

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、保護しなければいけない（A P G）。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きます。

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)。好みのアミノ保護基は、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のトリフルオロ酢酸、またはジオキサンもしくは酢酸エチル中の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のいずれかで、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ペリジンまたは置換ペリジンであるが、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つ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(トシリル)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(bençyl)(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をアミン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、R₄-C(O)-、R₄-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

10

20

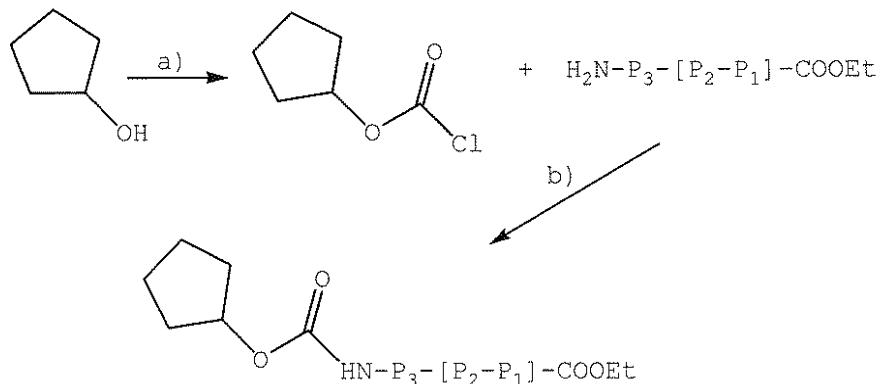
30

40

50

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。R₄O-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-誘導体の場合は、(Boc)₂Oを使用する。例えば、

【化28】



【0096】

シクロ pentanol 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NH₂-トリペプチドを用いて処理して、シクロ pentylカルバメートを得る。

【0098】

R₄-N(R₅)-C(O)-またはR₄-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。

【0099】

R₄-N(R₅)-S(O₂)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-C(=O)-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。

【0101】

得られる-C(=O)-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-DMAP）および/または1,8-アザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）の存在下で、R₁SO₂NH₂（これは、アンモニア飽和のテトラヒドロフラン溶液中のR₁SO₂Clの処理によって製

造する]とカップリングさせて、トリペプチド P 1' - P 1 - P 2 - P 3 - A P G を効率よく構築する、P 1' 部分を導入する。典型的に、本方法において、1 ~ 5 当量の P 1' カップリング剤を使用する。

【 0 1 0 2 】

更に、上記の方法によって、P 3 保護基の A P G 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 - D M A 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(D B U))の存在下、ペプチドカップリング剤(例えば、C D I または E D A C)の存在下で、R₁ S O₂ N H₂ [これは、アンモニア飽和のテトラヒドロフラン溶液での R₁ S O₂ C 1 の処理によって製造する]とカップリングさせて P 1' 部分を導入して、トリペプチド P 1' - P 1 - P 2 - P 3 - B を製造する。典型的に、本方法において、1 ~ 5 当量の P 1' カップリグ剤を使用する。

【 0 1 0 3 】

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。

【 0 1 0 4 】

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。

【 0 1 0 5 】

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。

【 0 1 0 6 】

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。

【 0 1 0 7 】

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。

【 0 1 0 8 】

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TM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TM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。

【 0 1 0 9 】

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、通常の健康状態、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。その後に、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、いずれかの有害な(harmful)または心身に有害な(deleterious)副作用を生じることなく、通常、抗ウイルス的に活性な結果を与える濃度レベルで投与することが最も望ましい。

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て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て、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

【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

40

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{Me₃COC(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、CH₂Cl₂：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、DIP EA：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、Et₂O：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、HBTU：[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、TBTU：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500MHz分光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(SiO₂)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(ES+)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(SiO₂)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(ES+)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)。

【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

20

(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。

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。

検出波長: 200 nm。

溶媒A: 10% MeOH / 90% H₂O / 0.1% TFA。

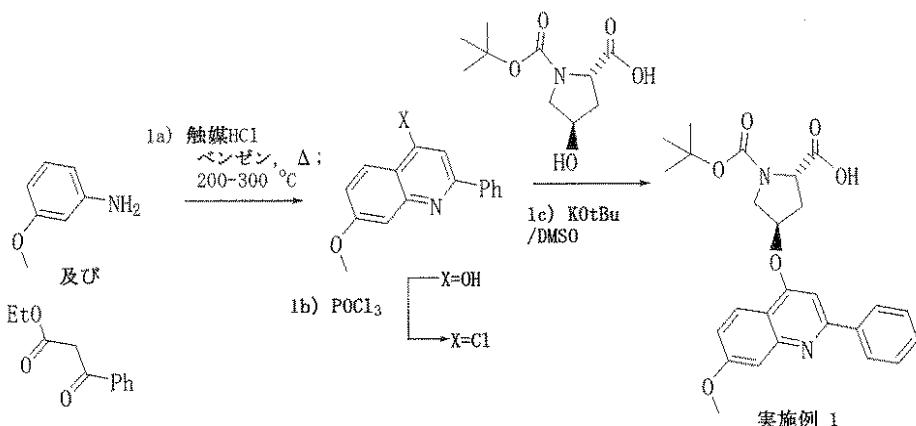
溶媒B: 10% H₂O / 90% MeOH / 0.1% TFA。

【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、以下の方法に従つて製造した。

【0125】

【化 2 9】

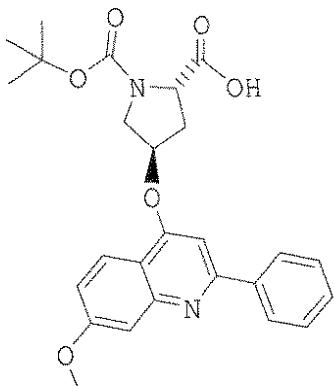


10

実施例 1

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

【化 3 0】



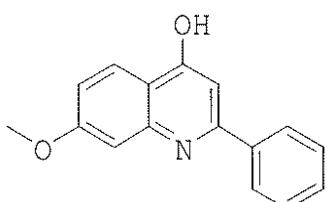
20

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 3 1】



40

m - アニシジン (300 g, 2.44 mol) およびベンゾイル酢酸エチル (234.2 g, 1.22 mol) のトルエン (2.0 L) 溶液に、HCl (4.0 N のジオキサン溶液、12.2 mL、48.8 mmol) 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 56 mL の水溶液を集めた)。該混合物を rt まで冷却し、塩酸 (10%、 $3 \times 500 \text{ mL}$)、NaOH 水溶液 (1.0 N、 $2 \times 200 \text{ mL}$)、水 ($3 \times 200 \text{ mL}$) を用いて複数回分配し、そして該有機層を乾燥し (MgSO_4 を使用)、そして真空下で濃縮して油状物の残渣 (329.5 g) を得た。該粗生成物を油浴 (280 $^{\circ}\text{C}$) 中で、ディーン - スターク装置を用いて 80 分間加熱した (約 85 mL の液体を集めた)。該反応混合物を rt まで冷却し、該固体残渣を CH_2Cl_2 (400 mL) 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 CH_2Cl_2 中で洗浄した。

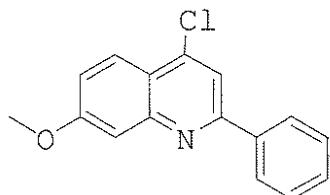
50

$_{2} \text{C1}_2$ (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。 ^1H 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}C NMR (DMSO-d₆): 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1b: 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 10

【化32】

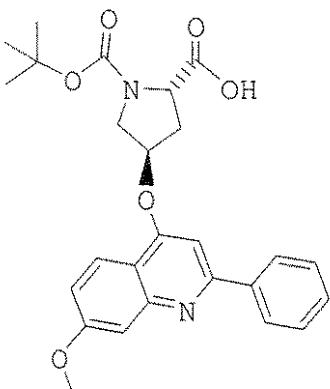


工程1a (21.7 g、86.4 mmol)の生成物を、POCl₃ (240 mL)中に懸濁した。該懸濁液を2時間還流した。POCl₃を真空下で除去後に、該残渣をEtOAc (1 L)および冷NaOH水溶液 (1.0 NのNaOH (200 mL)および10.0 NのNaOH (20 mL)から得る)の間で分配し、そして15分間攪拌した。該有機層を水 (2 × 200 mL)、ブライン (200 mL)を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮して、明褐色固体の4-クロロ-2-フェニル-7-メトキシキノリン (21.0 g、90%)を得た。 ^1H NMR (DMSO-d₆): 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}C NMR (DMSO-d₆): 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1c: 以下に示すBoc-(4R)-(2-フェニル-7-メトキシ-キノリン-4-オキソ)-S-プロリンの製造 30

【化33】



Boc-4R-ヒドロキシプロリン (16.44 g、71.1 mmol)のDMSO (250 mL)懸濁液に、t-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時間攪拌し、次いで工程1b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、攪拌し、該反応混合物を冷水 (1.5 L)中にそそぎ、そしてEt₂O (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 40

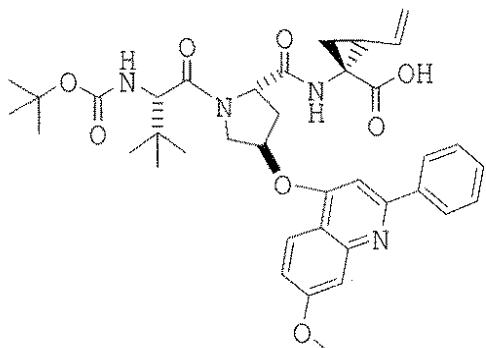
乾燥して、生成物：Boc-(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)プロリン(32.5g、98%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.32, 1.35 (2個のs (回転異性体) 9H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.62-2.73 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.94-7.99 (m, 1H), 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⁺+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】



10

20

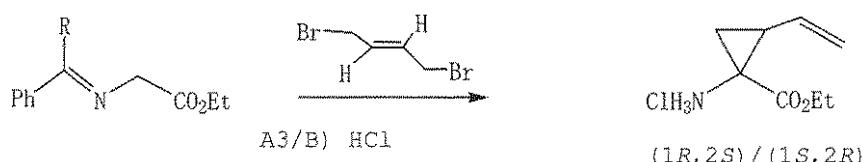
【0129】

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】

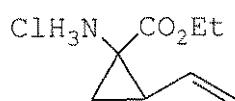
A2/B) 2個の異なる塩基,

30



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

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



40

【0130】

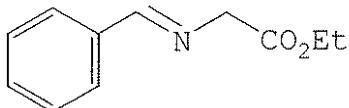
該命名する化合物は、以下の方法AおよびBの各々によって製造した。

【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36】



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 *r.t.* 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 NaHCO₃ 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 MgSO₄ 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に使用した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 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)。

【0132】

A. 2) 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の製造

【化37】



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 - ジブロモ - 2 - プテン (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 (T B M E, 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 T B M E (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、T B M E (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 1.4 にまで塩基性とし、該有機層を分離し、そして該水相を T B M E (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 (MgSO₄ 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 *r.t.* 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 MgSO₄ 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 (SiO₂ の 2.5 kg, 1% ~ 2% の MeOH / CH₂Cl₂ 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 - (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 (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。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 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⁺-1)。

10

20

30

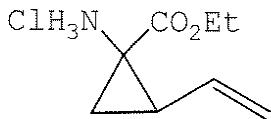
40

50

【0133】

A 3. ラセミの(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・塩酸塩の製造

【化38】



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 時間攪拌した。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。¹H NMR (メタノール - d₄) : 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) 。

【0134】

方法 B

【化39】



t e r t - プトキシカリウム (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、40分間攪拌し、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 - ジブロモ - 2 - プテン (2 0 . 0 g , 9 3 . 5 0 m m o l) を加え、該混合物を 0 で 1 時間攪拌し、そして - 7 8 まで冷却し直した。 t e r t - プトキシカリウム (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 時間以上攪拌し、その後に真空下で濃縮した。該粗生成物を E t ₂ 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 時間攪拌した。相分離し、そして該水相を E t ₂ O (2 ×) を用いて洗浄し、そして飽和 N a H C O ₃ 溶液を用いて塩基性とした。該目的のアミンを E t ₂ O (3 ×) 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 ₄ 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。

【0135】

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

10

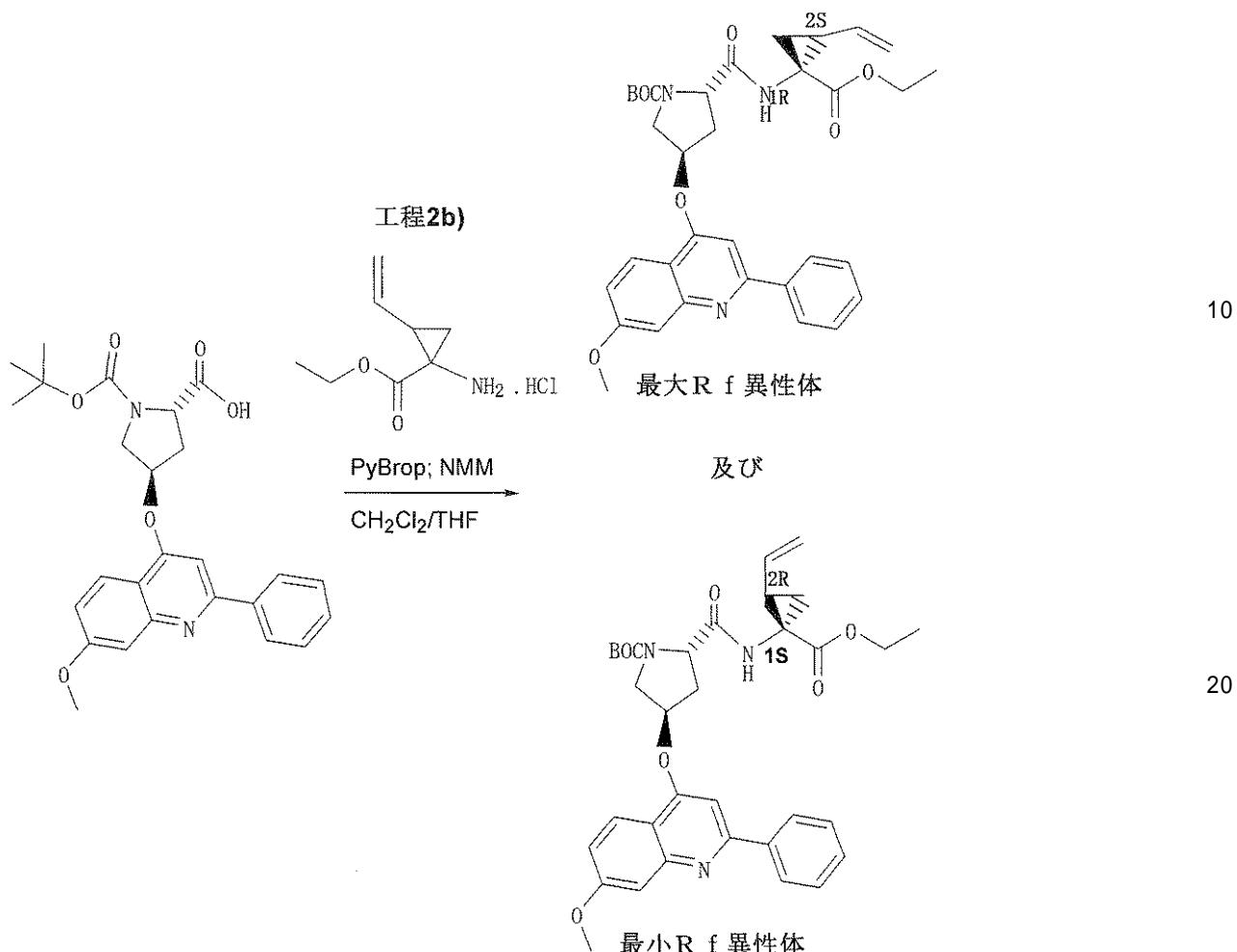
20

30

40

50

【化40】



【0136】

50% CH₂Cl₂ / THF (500 mL) 中の工程 1c 由来の Boc - (4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) プロリン (11.0 g, 23.7 mmol)、工程 2a 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 度 10 分間かけて加えた。該溶液を r.t. で 1 日間攪拌し、次いでこのものを pH 4.0 の緩衝液 (4 × 50 mL) を用いて洗浄した。該有機層を飽和 NaHCO₃ (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 (MgSO₄ 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 R_f で溶出する (1R, 2S) P1 異性体 (3.54 g, 25%)、および低い R_f で溶出する (1S, 2R) P1 異性体 (3.54 g, 25%) を得た。

【0137】

(1R, 2S) P1 異性体についてのデータ : ¹H NMR (CDCl₃) 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}C NMR (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 (M^++1)。

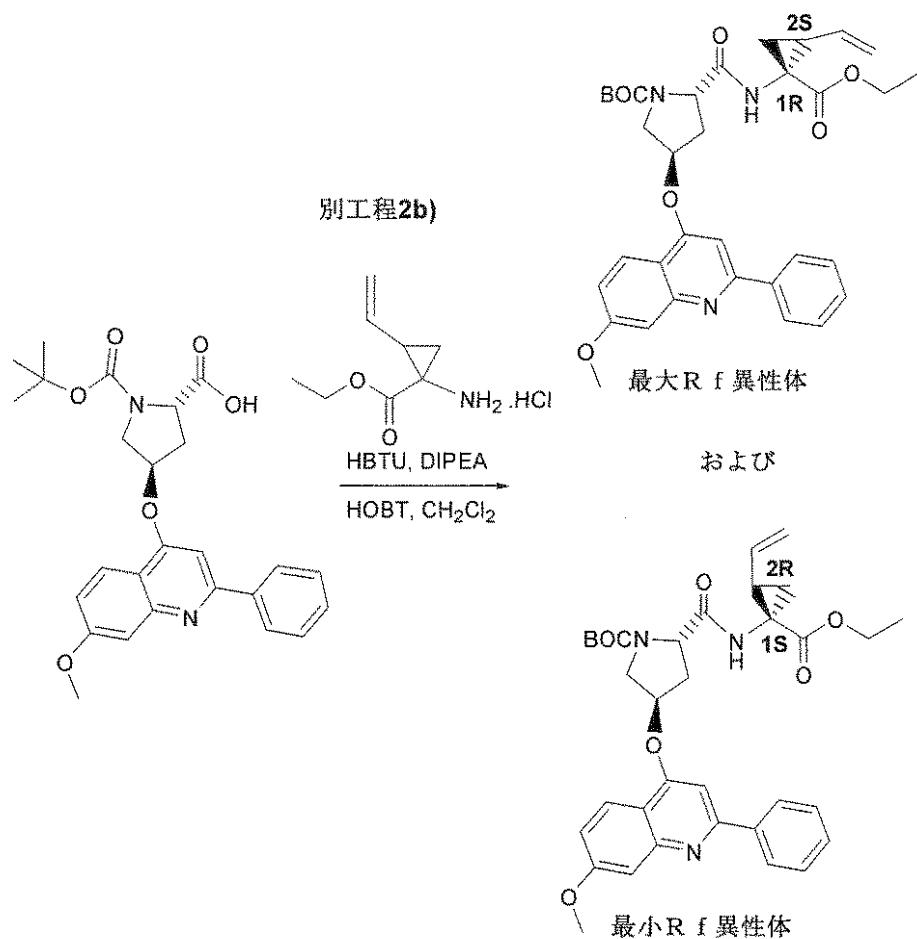
【0138】

10

(1S, 2R) P 1 異性体についてのデータ: ^1H 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 (M^++1)。

【0139】

【化41】



別工程2b: 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2aの生成物、(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(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、HOBT・水和物(6.85 g, 44.7 mmol)を加え

20

30

40

50

、そして工程 1 c 由来の生成物である B o c - 4 (R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) プロリン (17.3 g, 37.3 mmol) を加え、続いて H B T U (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攪拌した。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 (Acca) 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。

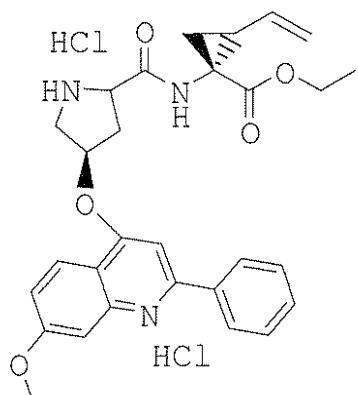
【0140】

(1R, 2S) 異性体 ^1H 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42】



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 r t で 2.5 時間攪拌した。該反応混合物を濃縮して、該標題生成物を得た。 ^1H

10

20

30

40

50

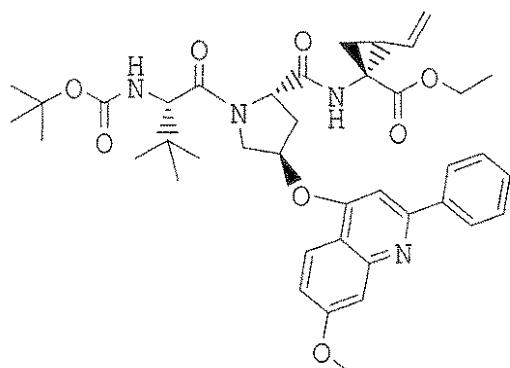
NMR (メタノール-d₄) 1.24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.50 (dd, J = 10, 5 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 3.05 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.15 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.76 (dd, J = 10.6, 7.3 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz), 5.32 (dd, J = 17.2 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); ¹³C NMR (メタノール-d₄) : 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

【0142】

工程2d : 以下に示す 1 - {[1 - 2 - t e r t - プ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(1R, 2S)P 1 異性体の製造

【化43】



20

工程2c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(1R, 2S)ビニルアッカP 1 異性体 (1.95 g, 3.4 mmol)、N - B o c - L - t e r t - 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 × 30 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL)を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄を使用)、バイオテージ40M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。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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

【0143】

工程2e : 実施例2の標題生成物である、1 - {[1 - 2 - t e r t - プ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

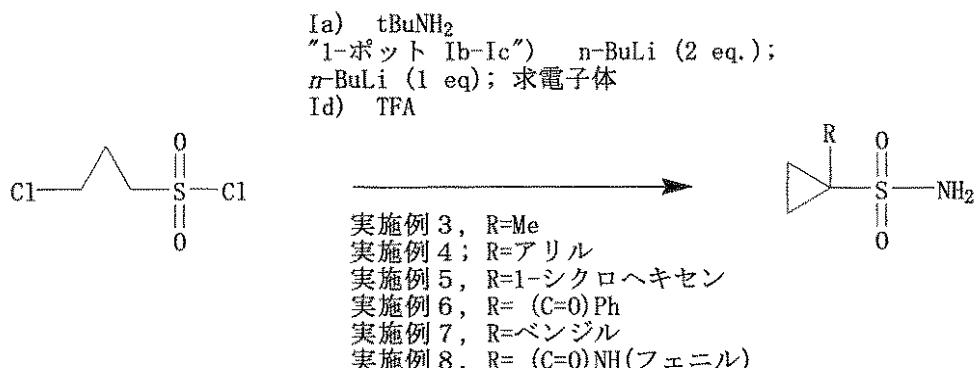
40

- 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異性体の製造

THF (150 mL)、CH₃OH (80 mL)、およびH₂O (20 mL)中の、工程2d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、5.52 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中で濃縮した。該得られた水性残渣を、1.0N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(Na₂SO₄)、ろ過し、そして真空中で濃縮して、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(1R, 2S)P1異性体 (2.41 g、96%)を得た。¹H NMR (CDCl₃/メタノール-d₄) 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⁺+1)。

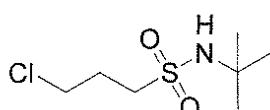
【0144】

【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3e-8eにとつて必要な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)

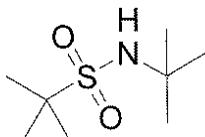
tert-ブチルアミン (315.3 mL, 3.0 mol)のニートの溶液をTHF (2.5 L)中に溶解し、-20まで冷却し、そして3-クロロプロパンスルホニルクロリド (182.4 mL, 1.5 mol)をゆっくりと加えた。該反応混合物をrtまで昇

温し、そして24時間攪拌した。該混合物をろ過し、そして該ろ液を真空中で濃縮した。該残渣をCH₂Cl₂(2.0L)中に溶解した。得られた溶液を1N HCl(1.0L)、水(1.0L)、ブライン(1.0L)を用いて洗浄し、そしてNa₂SO₄を用いて乾燥した。そのものをろ過し、そして真空中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(316.0g, 99%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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】

10



工程3Ib～3Ic : N-tert-butyl-1-methylcyclopropylsulfonamideの製造

【工程3Ib～3Ic】

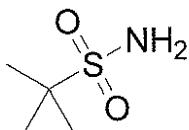
N-tert-butyl-1-(3-クロロ)プロピルスルホンアミド(4.3g, 20mmol)の溶液を、乾燥THF(100mL)中に溶解し、そしてこのものを-78まで冷却した。この溶液に、n-BuLi(17.6mL, 44mmol, 2.5Mヘキサン溶液)をゆっくりと加えた。該ドライアイス浴を除き、そして該反応混合物をrtまで1.5時間かけて昇温させた。次いで、この混合物を-78まで冷却し、そしてn-BuLi(20mmol, 8mL, 2.5Mヘキサン溶液)を加えた。該反応混合物をrtまで昇温させ、-78まで2時間かけて再冷却し、ヨウ化メチルのニート溶液(5.68g, 40mmol)を加えた。該反応混合物をrtまで終夜昇温させ、飽和NH₄Cl(100mL)を用いてrtでクエンチした。そのものをEtOAc(100mL)を用いて抽出した。該有機層をブライン(100mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして真空中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(3.1g, 81%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 4.10 (bs, 1H)。

20

【0146】

【化47】

30



工程3Id : 実施例3の、1-methylcyclopropylsulfonamideの製造

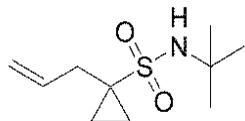
【工程3Id】

N-tert-butyl-1-methylcyclopropylsulfonamide(1.91g, 10mmol)の溶液をTFA(30mL)中に溶解し、そして該反応混合物をrtで16時間攪拌した。該溶媒を真空中で除去して、黄色油状物を得て、このものをEtOAc/ヘキサン(1:4, 40mL)から結晶化して、白色固体の実施例3の1-methylcyclopropylsulfonamide(1.25g, 96%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 4.65 (bs, 2H)。元素分析(C₄H₉NO₂S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。

40

【0147】

【化48】



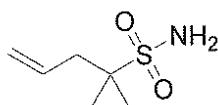
工程4 I b - 4 I c : N - t e r t - ブチル - (1 - アリル) シクロプロピルスルホンアミドの製造

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。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0148】

【化49】



20

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

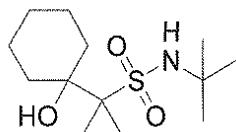
工程4 I d)

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、SiO₂を用いるカラムクロマトグラフィー (溶出液として、2 % MeOH / CH₂Cl₂ を用いる) によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.2, 35.6, 40.7, 119.0, 133.6。

30

【0149】

【化50】



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

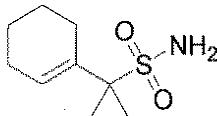
工程5 I b - 5 I c)

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。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

40

【0150】

【化51】



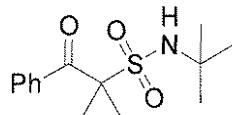
工程5I d : 実施例5の、1-(1-シクロヘキセニル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

工程5I 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-tert-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EtOAcおよびヘキサンから再結晶を行なった。¹H NMR (DMSO-d₆) 0.82 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.46 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 11.6, 21.5, 22.3, 25.0, 27.2, 46.9, 131.6, 132.2; LR-MS (ESI) : 200 (M⁺-1)。

【0151】

【化52】



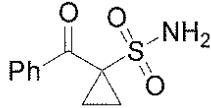
工程6I b - 6I c : N-tert-ブチル-(1-ベンゾイル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

工程6I b - 6I c)

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、SiO₂を用いるカラムクロマトグラフィー(30%~100%のCH₂Cl₂/ヘキサンを使用する)によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0152】

【化53】



工程6I 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6I 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-tert-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EtOAc/ヘキサンから)を行なった。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 12.3, 48.4, 128.1, 130.0, 133.4, 135.3, 192.0。

【0153】

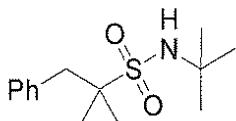
10

20

30

40

【化54】



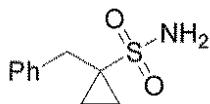
工程7 I b - 7 I c : N - t e r t - ブチル - (1 - ベンジル) シクロプロピル - スルホニアミドの製造

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ニ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) 10 、 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。¹H NMR (CDCl₃) 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) 。

【0154】

【化55】



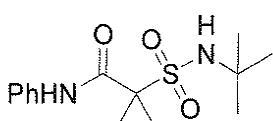
工程7 I d : 実施例7の、1 - ベンジルシクロ - プロピルスルホニアミドの製造

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ニアミドは、1 - メチルシクロプロピルスルホニ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ニアミドから 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。¹H NMR (CDCl₃) 0.90 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.1, 36.8, 41.9, 127.4, 128.8, 129.9, 136.5 。

【0155】

【化56】



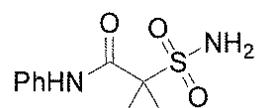
工程8 I b - 8 I c : N - t e r t - ブチル - (1 - フェニルアミノカルボキシ) - シクロプロピルアミドの製造

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ニ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。¹H NMR (CDCl₃) 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) 。

【0156】

【化57】



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 - スルホニアミドの製造

工程8 I d)

10

20

30

40

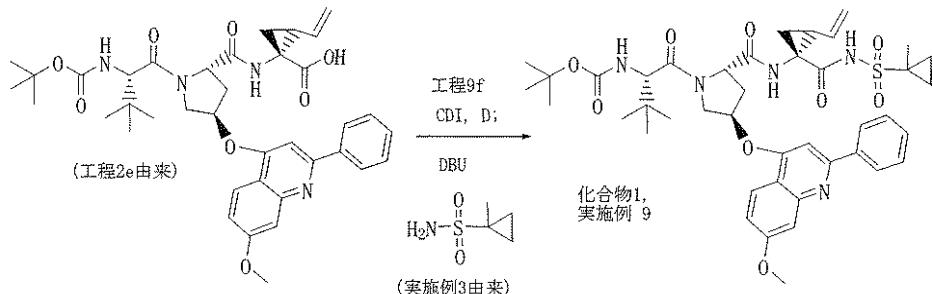
50

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ニアミドは、1 - メチルシクロプロピルスルホニアミドの製造について記載する方法を用いて、N - *tert* - 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ニアミドから75%収率で得て、続いてこのものを最少量のEtOAc / ヘキサンから最結晶を行なった。¹H NMR (CDCl₃) 1.70 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.16 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.25 (s, 1H)。

【0157】

【化58】

10



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 - P3(L - *t* - BuG1y) - 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(1R, 2S)ビニルアッカ) - CONHSO₂(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 *tert* - ブチルエステルの(1R, 2S)P1異性体は、以下の通り製造した。

工程9f)

CDI (0.068 g, 0.43 mmol)および工程2e (0.250 g, 0.364 mmol)のTHF (5 mL)溶液を60分間還流し、そしてrtまで冷却した。1 - メチルシクロプロパンスルホニアミド(実施例3に従って製造)(総計0.069 g, 0.51 mmol)、続いてニートのDBU (0.078 mL, 0.51 mmol)の溶液を加えた。該反応液を18時間攪拌し、EtOAc (30 mL)を用いて希釈し、そしてpH 4.0緩衝液(3 × 10 mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、濃縮し、そして3個の1000 MプレパラティブTLCプレート(アナルテック製)(20 × 40 cm、1% ~ 4%のMeOH / CH₂Cl₂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 (0.1374 g, 47%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄, 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⁺1)。

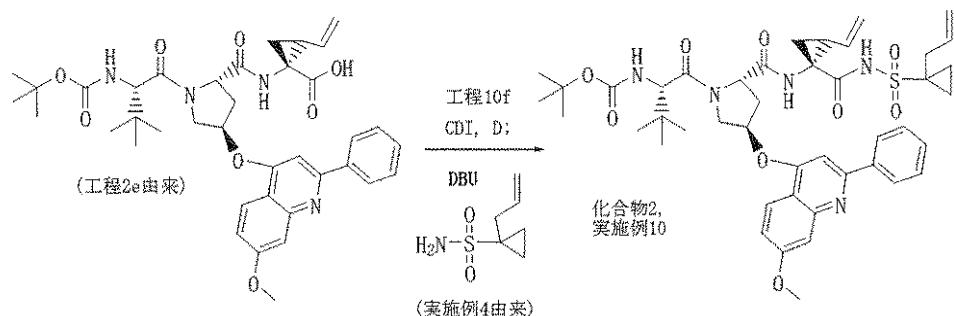
【0158】

20

30

40

【化 5 9】



10

化合物 2 の実施例 1 0

化合物 2 の実施例 1 0、 $\text{B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - \text{フェニル} - 7 - \text{メトキシキノリン} - 4 - \text{オキソ}) - S - \text{プロリン}] - P - (1 R, 2 S \text{ビニル} \text{アッカ}) - C O N H S O_2$ (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* - プチルエステルの(1 R, 2 S)P 1 異性体

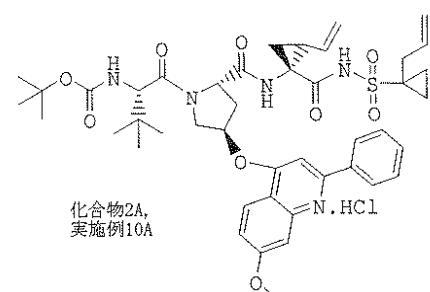
工程 1 0 f)

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ニアミド(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ニ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。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 /メタノール- d_4) 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)。 $\text{HRMS m/z (M+H)}^+ (C_{44}H_{56}N_5SO_9$ 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+1) 。

20

【0 1 5 9】

【化 6 0】



30

化合物 2 A の実施例 1 0 A

化合物 2 の実施例 1 1、 $\text{B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - \text{フェニル} - 7 - \text{メトキシキノリン} - 4 - \text{オキソ}) - S - \text{プロリン}] - P 1 (1 R, 2 S \text{ビニル} \text{アッカ}) - C O N H S O_2$ (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 *t e r t* - プチルエステル・塩酸塩

40

工程 1 0 f の生成物の H C l 塩)

本化合物は、 $\text{C H}_2\text{C l}_2$ 中に溶解し (~ 50 mg / mL)、-78 まで冷却し、5

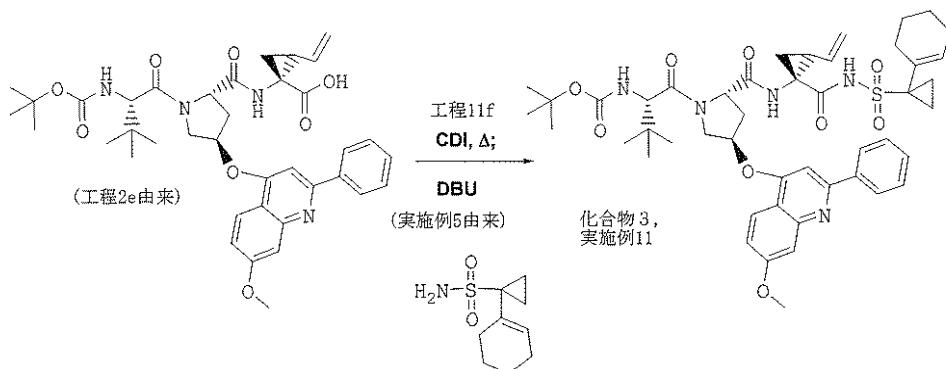
50

モル当量の 4 N H C 1 / ジオキサンを加え、次いで直ちに真空中で濃縮することによって、化合物 2 (実施例 10) から定量的に製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)⁺ (C₄₄H₅₆N₅SO₉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⁺+1)。

10

【0160】

【化61】



20

化合物 3 の実施例 11

化合物 3 の実施例 11、BOC NH-P3 (L-t-BuGly)-P2 [(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1 (1R, 2S ビニルアッカ)-CONHSO₂ (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(1R, 2S)P1 異性体

30

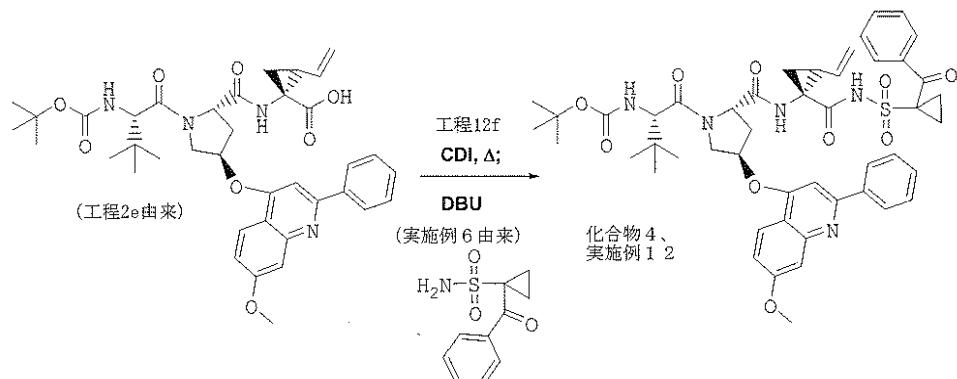
工程 11f)

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ニアミド (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ニ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 74% 収率で製造した。¹H NMR (CDCl₃/メタノール-d₄) 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)⁺ (C₄₇H₆₀N₅SO₉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⁺+1)。

40

【0161】

【化62】



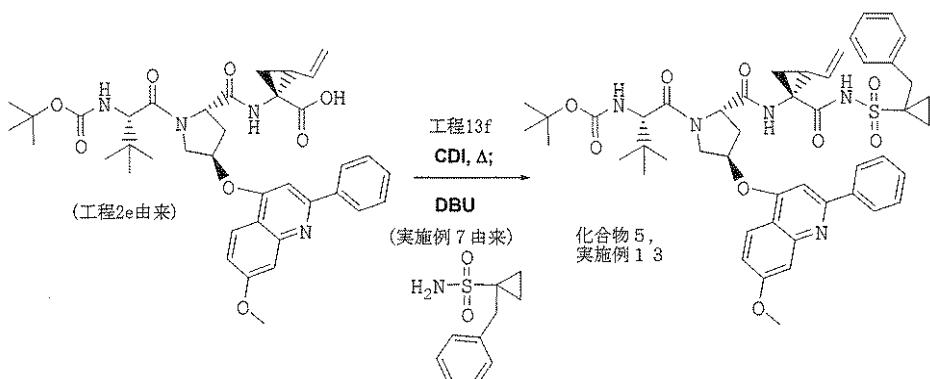
化合物 4 の実施例 12、 $\text{Boc}_2\text{NH}-\text{P3}(\text{L}-\text{t-BuGly})-\text{P2}[(4\text{R})-(2\text{-フェニル}-7\text{-メトキシキノリン}-4\text{-オキソ})-\text{S}-\text{プロリン}]-\text{P1}(1\text{R},2\text{S}\text{ ビニルアッカ})-\text{CONHSO}_2$ (1-ベンゾイルシクロプロパン-1-イル)；または、別の表示である化合物 4、{1-[2-[1-(1-ベンゾイルシクロプロパンスルホニル-アミノカルボニル)-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-ジメチルブロピル}-カルバミン酸 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステルの(1R,2S)P1異性体

工程 12f)

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ニアミド(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ニ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77%収率で製造した。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 /メタノール- d_4) 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 ($\text{M}+\text{H}$)⁺($\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ 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^++1)。

【0162】

【化63】



化合物 5 の実施例 13、 $\text{Boc}_2\text{NH}-\text{P3}(\text{L}-\text{t-BuGly})-\text{P2}[(4\text{R})-(2\text{-フェニル}-7\text{-メトキシキノリン}-4\text{-オキソ})-\text{S}-\text{プロリン}]-\text{P1}(1\text{R},2\text{S}\text{ ビニルアッカ})-\text{CONHSO}_2$ (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-フェニル

10

20

30

40

50

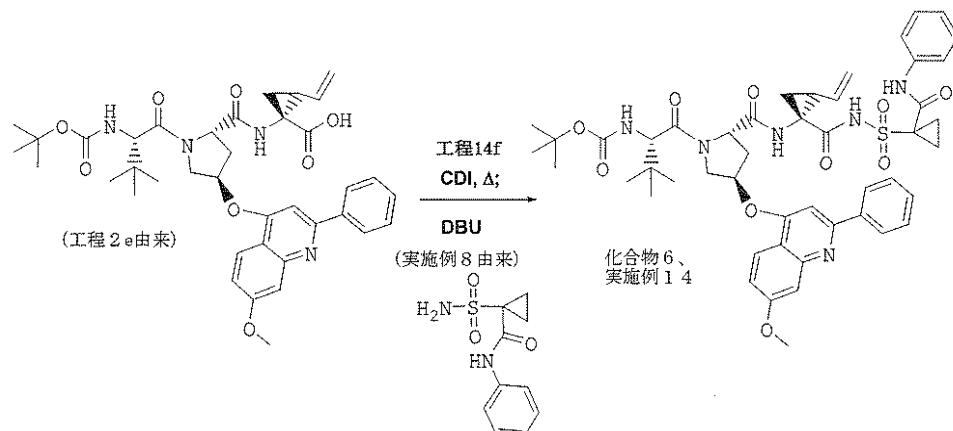
ルキノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2,2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステルの(1*R*, 2*S*)P1異性体

工程 13 f)

本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で(1 - ベンジルシクロ - プロピルスルホニアミド(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ニ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。¹H NMR (CDCl₃/メタノール-d₄) 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)⁺ (C₄₈H₅₈N₅O₉S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⁺+1)。

【0163】

【化 64】



10

20

化合物 6 の実施例 14

化合物 6 の実施例 14、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2[(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] - P1(1*R*, 2*S* ピニルアッカ) - CONH₂(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 - ピ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*S*, 2*R*)P1異性体

30

工程 14 f)

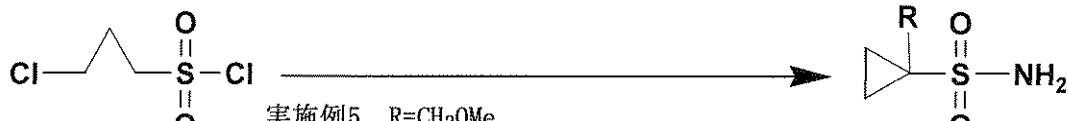
本化合物は、実施例 9 の方法に似た様式で(1 - フェニルカルバモイルシクロプロパンスルホニアミド(実施例 8 において製造)を 1 - メチルシクロプロパンスルホニアミドの代わりに使用することを除く)、工程 2 e(実施例 2)のトリペプチド酸生成物から 78 % 収率で製造した。¹H NMR (CDCl₃/メタノール-d₄) 0.97 (s, 9H), 1.19-1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.40-1.60 (m, 4H), 1.61-1.74 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 1H), 2.43-2.53 (m, 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)⁺ (C₄₈H₅₇N₆O₁₀S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⁺+1)。

40

【0164】

【化65】

IIa) NH₃ (aq)
 IIb) BOC₂O, Et₃N, 4-DMAP (触媒)
 IIc) *n*-BuLi (2 eq.); pH 3 ワークアップ
 IId) *n*-BuLi (1 eq); 求核体 (1.2 eq.)
 IIe) HClまたはTFA

実施例5, R=CH₂OMe実施例16, R=CH₂シクロプロパン

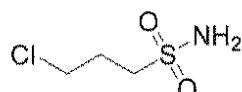
実施例17, R=(C=O)NH(ニプロピル)

実施例18, R= (C=O)NH(4-yl-3, 5-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 15e-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66】



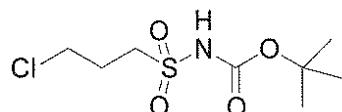
20

工程IIa: 3-クロロプロピルスルホンアミド工程IIa)

3-クロロプロパンスルホニルクロリド(55g, 310.7mmol)の溶液をTHF(200mL)中に溶解し、そしてこのものを0まで冷却したNH₄OH(200mL)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時間搅拌し、そして該水相をCH₂Cl₂(4×500mL)を用いて複数回分配した。該CH₂Cl₂相を合わせて、1N HCl(150mL)、水(150mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮した。該粗固体を再結晶(最少量のCH₂Cl₂/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(45.3g、93%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.34 (m, 2H), 3.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 27.10, 42.63, 52.57。

【0165】

【化67】

工程IIb: 3-クロロプロピルスルホニルアミントेrт-ブチルカルバメート工程IIb)

0まで冷却した3-クロロプロピルスルホンアミド(30.2g, 191.5mmol)、Et₃N(30.2mL, 217.0mmol)および4-DMAP(2.40g, 19.6mmol)のCH₂Cl₂(350mL)溶液に、BOC₂O(47.2g, 216.9mmol)のCH₂Cl₂(250mL)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時間搅拌し、そしてこのものを1N HCl(300mL)、水(300mL)、ブライン(300mL)を用いて分配し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮して粗生成物を得た。本物質を、5%CH₂Cl₂/ヘキサン(70mL)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トеrт-ブチルカルバメート(47.2g、96%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.51 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3

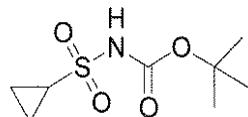
40

50

.68 (t, $J = 6.21$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 26.50, 27.95, 42.37, 50.40, 84.76, 149.53.

【0166】

【化68】

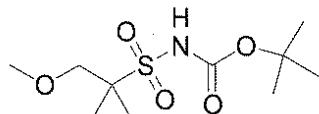


工程IIIC : シクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメートの製造 10
工程IIIC)

n-BuLi (74.7 mL, 119.5 mmol, 1.6 Mヘキサン溶液)を乾燥THF (105 mL)中に溶解し、そしてアルゴン雰囲気下、-78 ℃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 *tert*-ブチルカルバメート (14 g, 54.3 mmol)の乾燥THF (105 mL)溶液を20~30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rtまで2時間かけて昇温させた。該反応混合物を冰酢酸 (3.4 mL)を用いてクエンチし、真空下で濃縮し、そして CH_2Cl_2 (100 mL)および水 (100 mL)の間で分配した。該有機層をブライン (100 mL)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、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 *tert*-ブチルカルバメート (12.08 g, 100%)を得た。 ^1H NMR (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}C NMR (CDCl_3) 6.21, 28.00, 31.13, 84.07, 149.82.

【0167】

【化69】

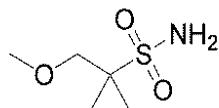


工程15IIId : 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメートの製造 30
工程15IIId)

-78 ℃まで冷却したTHF (300 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, 4.5 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時間攪拌した。この溶液に、クロロメチルメチルエーテルのニート溶液 (0.40 mL, 5.24 mmol)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、1N塩酸を用いて3にまで調節し、次いでEtOAc (4×50 mL部)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (MgSO_4 を使用)、そして濃縮して、ろう状固体の実施例18、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 (1.20 g, 100%)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。 ^1H NMR (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}C NMR (CDCl_3) 11.37, 28.29, 40.38, 58.94, 73.43, 83.61, 149.57.

【0168】

【化70】



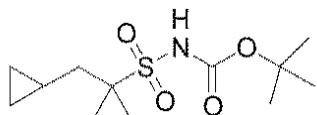
工程15Ⅱe：実施例15、1-メトキシ-メチルシクロプロピル-スルホンアミドの製造

工程15Ⅱe)

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* - プチルカルバメート (1.14 g、4.30 mmol) の溶液を 50% TFA / CH₂Cl₂ (30 mL) 溶液中に溶解し、そしてこのものを *r* *t* で 16 時間攪拌した。該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣を SiO₂ (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15、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。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.17, 40.87, 59.23, 74.80; LRMS m/z 183 (M⁺+NH₄)。

【0169】

【化71】



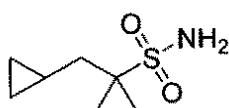
工程16Ⅱd：1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン - *t* *e* *r* *t* - プチルカルバメートの製造

工程16Ⅱd)

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ニルアミン *t* *e* *r* *t* - プ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* - プチルカルバメート (工程15Ⅱd) 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。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0170】

【化72】

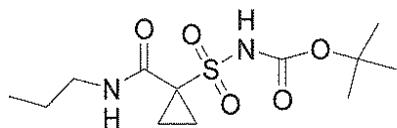


工程16Ⅱe：実施例16、1-シクロプロピルメチル-シクロプロピルスルホンアミドの製造

工程16Ⅱd)

本化合物の実施例16、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15Ⅱe) 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-プロピルスルホニルアミン *t* *e* *r* *t* - プチルカルバメート (工程16Ⅱd 由来) から 65% 収率で得た。該化合物は、SiO₂ 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。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M⁺+NH₄)。

【化73】



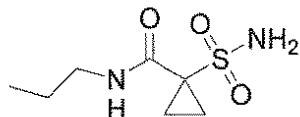
工程17II d : 1 - プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド _{tert} - ブチルカルバメートの製造

工程17II 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15II d）の製造について記載する方法に従って（1.10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 100 % 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。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0171】

【化74】



10

20

工程17II e : 実施例17、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

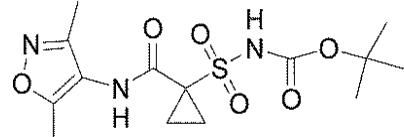
工程17II e)

本化合物である実施例17、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15II 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 CH₂Cl₂ / ヘキサンから）を行なうことを除く）、至適な 50 % 収量で得た。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M⁺+NH₄)。

30

【0172】

【化75】



40

工程8II 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

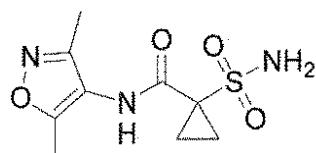
工程8II d)

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15II d）の製造について記載する方法に従って（1.20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 100 % 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。

【0173】

50

【化76】



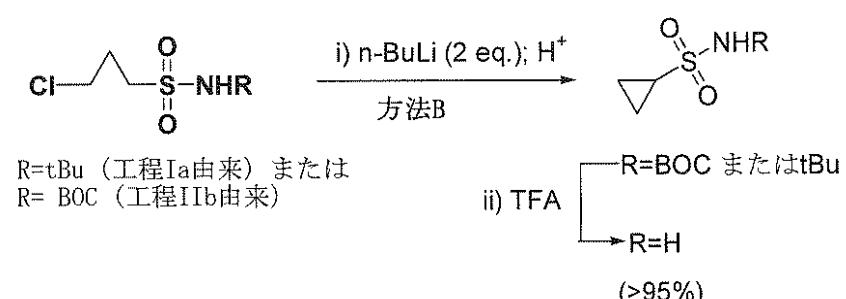
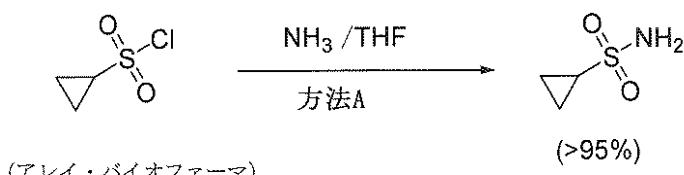
工程18IIe : 実施例18、1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

【工程18IIe】

本化合物の実施例18、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、4N HCl / ジオキサン(30mL、120mmol)を用い、終夜攪拌し、濃縮し、そしてバイオテージ40Mカラムを用いるクロマトグラフィー精製(0%~5%のMeOH / CH₂Cl₂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(1.62g、4.52mmol)から50%収率(580mg)で得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 1.57(m, 2H), 1.61(m, 2H), 2.15(s, 3H), 2.30(s, 3H), 4.84(s, 3H); ¹³C NMR(メタノール-d₄) 9.65, 10.94, 15.01, 46.11, 114.82, 159.45, 165.55, 168.15; LRMS m/z 260 (M⁺+H)。

【0174】

【化77】



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(100mL)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・バイオファーマ(Array Biopharma)製)(5g、28.45mmol)のTHF(50mL)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1~2mLが残るまで濃縮し、SiO₂のプラグ(30g)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(3.45g、100%)を得た。

【0175】

方法B、工程i (R=tBu)

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

10

20

30

40

50

燥 T H F (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 - t e r t - 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 T H F (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 r t まで 2 時間かけて昇温させた。該反応混合物を冰酢酸 (3.4 mL) を用いてクエンチし、真空下で濃縮し、そして C H₂ C l₂ (100 mL) および水 (100 mL) の間で分配した。該有機層を 1 N NaOH 水溶液 (150 mL)、ブライン (100 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄ 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 - t e r t - ブチルシクロプロピルスルホンアミド (12 g、100%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) 0.98 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 2.45 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H)。¹³C NMR (CDCl₃) 6.5, 30.6, 33.5, 54.2。MS (ESI) 176 (M⁺-H)。 10

【0176】

方法 B、工程 i i (R = t B u から H である)

工程 31d において使用するのと同じ T F A 脱保護方法 (N - t e r t - ブチ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得た。

【0177】

工程 I I c (R = B O C 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 t e r t - ブチルカルバメートから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の製造は、工程 I I c 中に既に記載する (100%)。 20

【0178】

方法 B、工程 i i (R = B O C から R = H である)

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 31d において使用するのと同じ T F A 脱保護方法 (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得た。

シクロプロピルスルホンアミドについてのデータ：¹H NMR (メタノール-d₄) 0.94-1.07 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H); ¹H NMR (DMSO-d₆) 0.88 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 6.70 (bs, 2H); ¹³C NMR (メタノール-d₄) 5.92, 33.01; ¹³C NMR (DMSO-d₆) 4.85, 31.80。元素分析 (C₃H₇NO₂S 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】



工程 I I c の生成物の
別製造法

工程 I I c の生成物、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別製造法

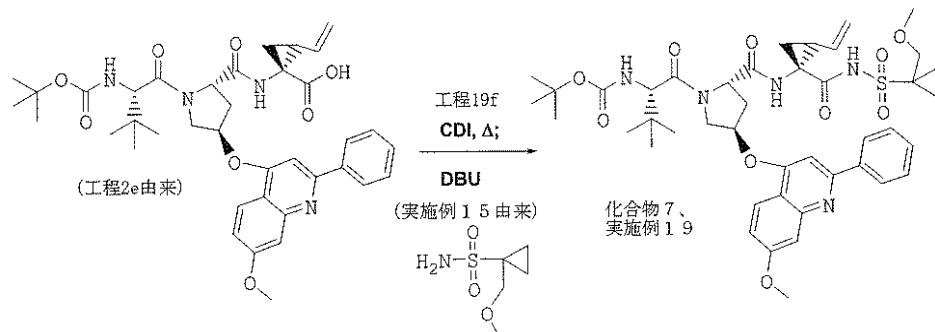
工程 i i)

シクロプロピルスルホンアミド (6.0 g、50.0 mmol) の C H₂ C l₂ (50 mL) 溶液に、B O C₂ O (13.0 g、59.0 mmol)、E t₃ N (7.5 mL、74 mmol) および 4 - D M A P (0.30 g、2.5 mmol) を加えた。該反応混合物を r t で終夜攪拌し、E t O A c (300 mL) を用いて希釈し、1 N H C l (3 x 1) 50

0.0 mL)を用いて分配し、MgSO₄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】



化合物7の実施例19

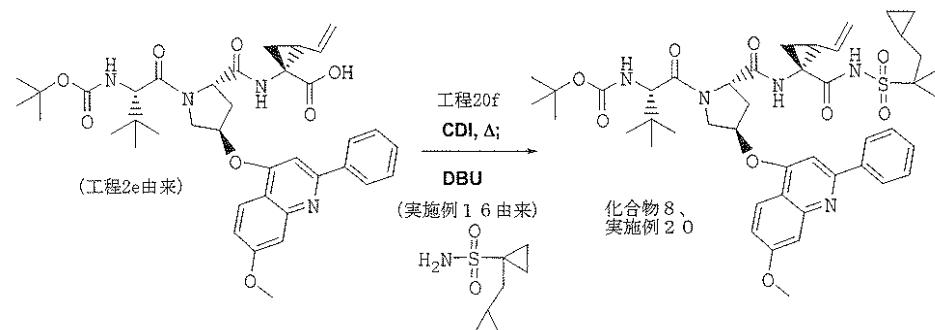
化合物7の実施例19、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2[(4R) - (2-フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ピニルアッカ) - CONH₂ (1 - メトキシメチル - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物7、{1 - [2 - [1 - (1 - メトキシメチルシクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ピニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ)ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - デメチルプロピル} - カルバミン酸tert-ブチルエステルの(1R, 2S)P1異性体

工程19f

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ニアミド(実施例15に製造)を1 - メチルシクロプロパンスルホニ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。¹H NMR (メタノール-d₄) 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) (C₄₃H₅₄N₅O₁₀S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 (M⁺+1)。

【0181】

【化80】



化合物8、実施例20

化合物8の実施例20、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2[(4R) - (2-フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ピニ

50

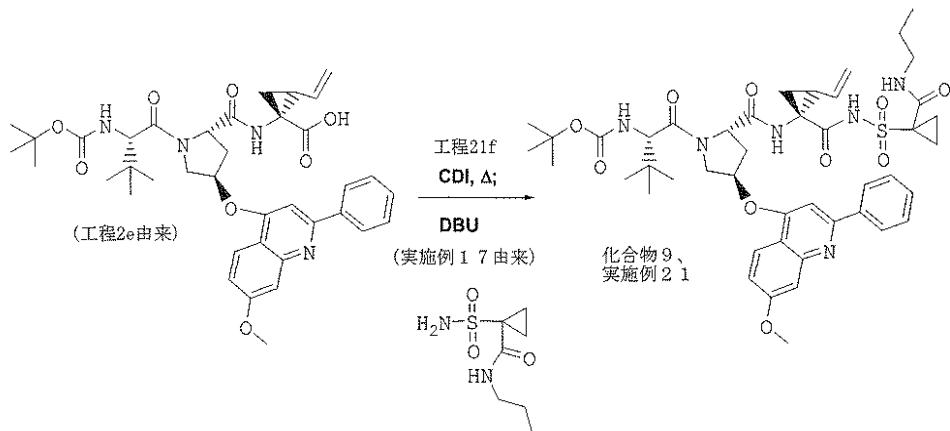
ルアッカ) - CONHSO₂ (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物 8、{1 - [2 - [1 - (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル} - カルバミン酸 tert - プチルエステルの(1R, 2S) P 1 異性体

工程 20f)

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ニアミド (実施例 16 に製造)を 1 - メチルシクロプロパンスルホニ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 71 % 収率で製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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, 3H), 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) (C₄₅H₅₆N₅O₉S 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⁺+1)。

【0182】

【化81】



10

20

30

化合物 9 の実施例 21

化合物 9 の実施例 21、BOC NH - P3 (L - t - BuGly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ (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 - プチルエステルの(1R, 2S) P 1 異性体

工程 21f)

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ニアミド (実施例 17 に製造)を 1 - メチルシクロプロパンスルホニ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 59 % 収率で製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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), 8.07-8.09 (m, 1H)。

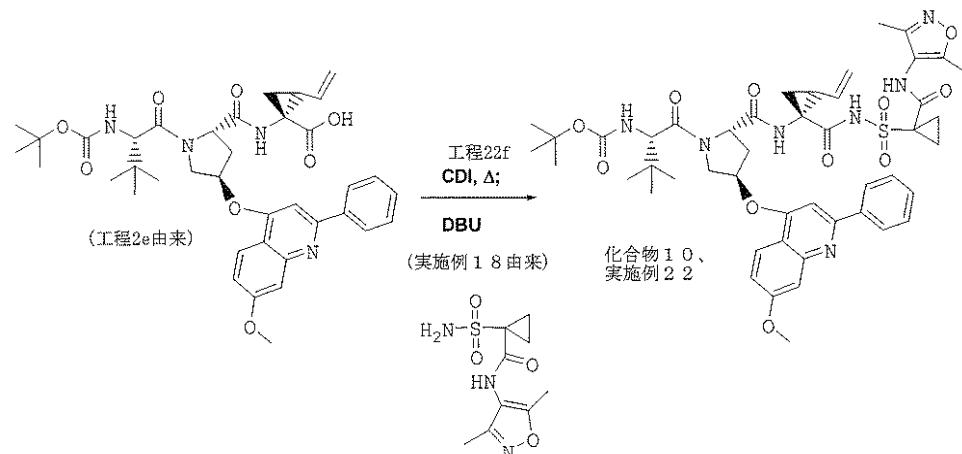
40

50

.10 (m, 2H), 8.34 (d, J = 9 Hz, 1H)。HRMS m/z (M-H) (C₄₅H₅₇N₅O₁₀S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⁺+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-BuGly)-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(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(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)

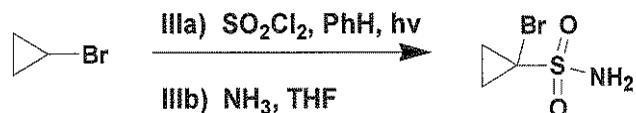
本化合物は、実施例9の方法に似た様式で1-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イルカルバモイル)シクロプロパンスルホンアミド(実施例18に製造)を1-メチルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物から53%収率で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) 0.98 (s, 9H), 1.01 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.54-1.59 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 2.04-2.09 (m 1H), 2.14, 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) (C₄₇H₅₆N₇O₁₁S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)。

20

【0184】

方法III (工程IIIa-IIIb)。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】

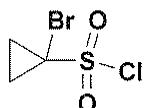


工程IIIa: 1-プロモシクロプロパンスルホニルクロリドの生成

40

50

【化 8 4】



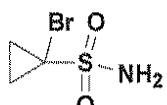
工程 I I I a)

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、そしてフ拉斯コから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、該反応液を真空中で濃縮した。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中で(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。¹H NMR (CDCl₃) 1.73 (2H, t), 2.15 (2H, t); ¹³C NMR (CDCl₃) 49.1, 20.3。

【0185】

工程 I I I b : 実施例 2 3、1 - プ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)

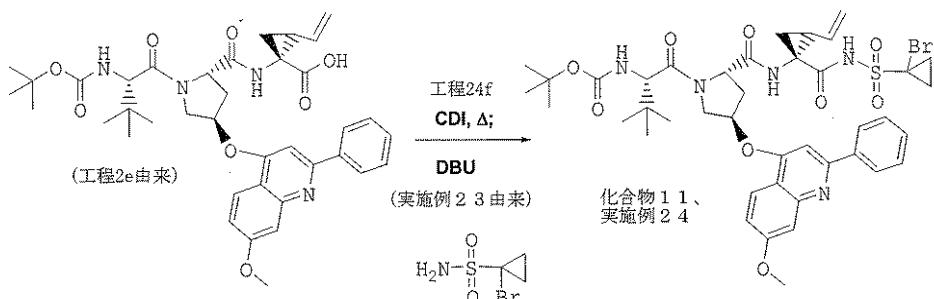
1 - プロモシクロプロパンスルホニルクロリド(0.9 g、4.10 mmol)をNH₃で飽和としたTHF(15 mL)中に溶解した。該溶液を終夜攪拌し、次いで該NH₄Clをろ過して除いた。該ろ液を濃縮して、黄褐色固体の実施例 2 3、1 - プロモシクロプロパンスルホンアミド(980 mg、91%)を得た。¹H NMR (アセトン-d₆) 1.70 (2H, t), 1.41 (2H, t)。MS m/z 201 (M+H)。

【0186】

化合物 1 1 の実施例 2 4

化合物 1 1 の実施例 2 4、Boc-NH-P3(t-BuGly)-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(1R, 2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(1 - プロモ - シクロプロパン - 1 - イル); または、別の表示である化合物 1 1、{1 - [2 - [1 - (1 - プ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 t e r t - ブチルエステルの(1R, 2S)P1異性体

【化 8 6】



40

工程 2 4 f)

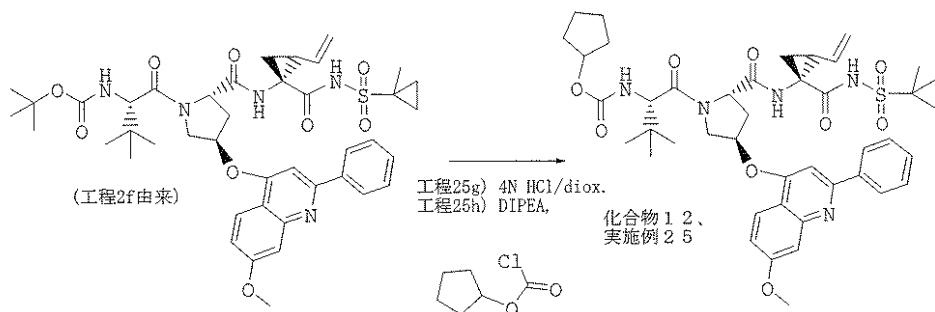
実施例 2 (工程 2 e)の生成物であるBoc-NH-P3(t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S-ビニルアッカ)-OH(18 mg, 0.026 mmol)をTHF(500 μL)中に

50

溶解した。この溶液に、D B U (8 μ L、0.052 mmol)およびC D I (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I I I (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Na₂SO₄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 (1.9 mg、83%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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】

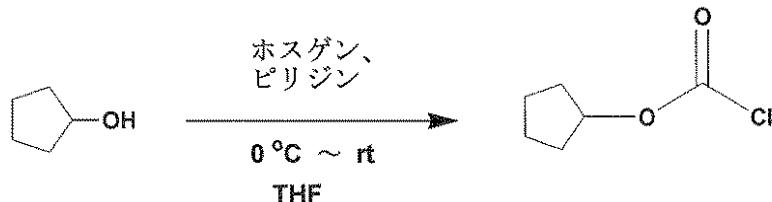


化合物12の実施例25

化合物12の実施例25、(シクロペンチル-O(C=O)NH- P 3(L-t-BuG1y)- P 2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリソ]- P 1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(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) P 1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 pentanone 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、92.6 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

10

20

30

30

40

50

H F (100 mL)中に溶解して、クロロギ酸シクロペンチルの0.68 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0.68 Mストック溶液に変換することができる。

【0188】

工程25g)

工程2f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tert-ブチルエステルの(1R,2S)P1ジアステレオマー(172mg、0.214mmol)溶液を、4N HClのジオキサン溶液(8mL、32mmol)を用いて2時間処理し、次いで真空下で濃縮してビスHCl生成物(168mg)を得た。LC-MS(保持時間: 1.23, 方法A(維持時間は2分から3分にえた)), MS m/z 704 (M⁺+1)。

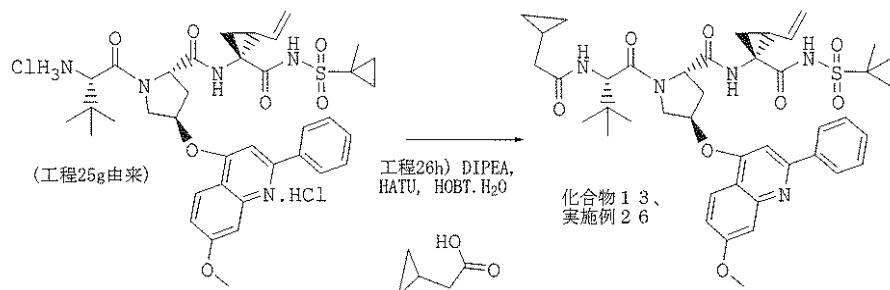
【0189】

工程25h)

CH₂Cl₂(2mL)中の工程25gのビスHCl塩生成物(80mg、0.103mmol)およびDIPEA(67mg、0.52mmol)のスラリーに、クロロギ酸シクロペンチルの0.68 M溶液(0.34mL、0.24mmol)を加え、そして該混合物を終夜攪拌した。MeOH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MeOH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1000μPTLCプレート(アナルテック製)(0%~3%のMeOH/CH₂Cl₂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P4カルバメートである、化合物12の実施例25、(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(40mg、48%)を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 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)。

【0190】

【化89】



化合物13の実施例26

P4(シクロプロピルCH₂(C=O)NH)-P3(L-tert-BuGly)-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(1R,2S-ビニルアツカ)-CONHSO₂(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13、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

10

20

30

40

50

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(1R, 2S)P1異性体の製造

工程 2 6 h)

工程 25 g のビスH C 1 塩生成物 (80 mg、0.103 mmol)、H O B T · H₂O (19 mg、0.12 mmol)、酢酸シクロプロピル(アルドリッチ社製)(12.4 mg、0.124 mmol)およびD I P E A (67 mg、0.52 mmol)のC H₂C l₂ (2 mL)のスラリーに、H A T U (47 mg、0.124 mmol)を加え、そして該混合物を終夜攪拌した。該混合物を真空下で濃縮し、そして該残渣を2個の1000 μP T L C プレート(アナルテック製(各20 × 40 cm))(0% ~ 3%のM e O H / C H₂C l₂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、目的のP4カルバメート、化合物13の実施例26、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(1R, 2S)P1異性体(51 mg、63%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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 (m, 3H), 8.01-8.06 (m, 3H)。

【0191】

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

【0192】

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 mL / 分(A、B、C、D、E、F、G)

流速：4 mL / 分(J、K、N)

検出器の波長：220 nm

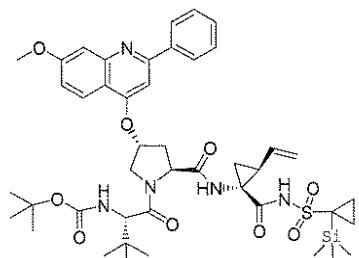
溶媒 A：10% M e O H / 90% H₂O / 0.1% T F A

溶媒 B：10% H₂O / 90% M e O H / 0.1% T F A。

【0193】

化合物27の実施例27

【化90】



化合物27

10

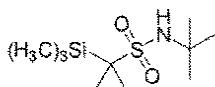
化合物27の実施例27、 $\text{BOC}_2\text{NH}-\text{P3}(\text{L}-\text{t-BuGly})-\text{P2}[(4\text{R})-(2\text{-フェニル}-7\text{-メトキシキノリン}-4\text{-オキソ})-\text{S-プロリン}]-\text{P1}(1\text{R}, 2\text{S}\text{ビニルアッカ})-\text{CONHSO}_2$ (1-トリメチルシラニルシクロプロパン-1-イル)；または、別の表示である化合物27、実施例27、{1-{2-{2-エチル-1-(1-トリメチルシラニル-シクロプロパ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 tert-ブチルエステル

【0194】

20

工程27a : $\text{N-tert-ブチル-(1-トリメチルシラニル)シクロプロピルスルホニアミド}$

【化91】



化合物27a

工程27a)

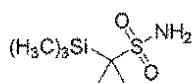
30

本化合物は、 $\text{N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホニアミド}$ の製造において記載する工程3Ib-3Ic(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4sedで用いて、 $\text{N-tert-ブチル-(3-クロロ)プロピルスルホニアミド}$ から84%収率で得た。該化合物は粗物のままで使用した。

【0195】

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

【化92】



化合物27b

40

工程27b)

本化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホニアミドの製造において記載する工程3Id(実施例2)の方法に従って、 $\text{N-tert-ブチル-(1-トリメチルシラニル)シクロプロピルスルホニアミド}$ から73%収率で得た。該化合物は、EtOAc/ヘキサンから再結晶した。 $^1\text{H NMR}$ (クロロホルム-D) ppm 0.17 (s, 9H), 0.91 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 4.47 (s, 2H)。

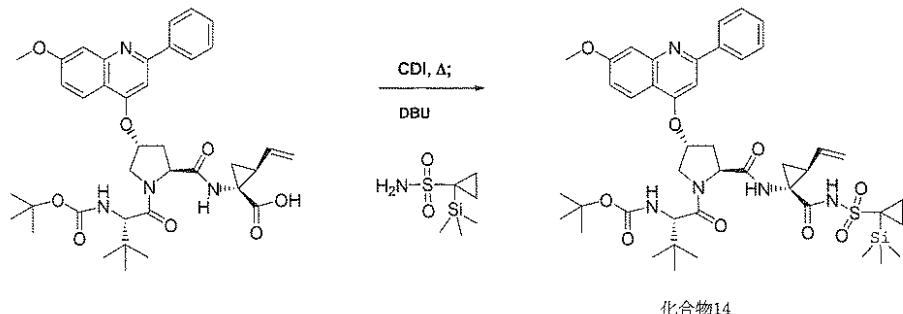
【0196】

工程27c : 化合物27の実施例27、 $\text{BOC}_2\text{NH}-\text{P3}(\text{L}-\text{t-BuGly})-\text{P2}$

50

[(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(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(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】



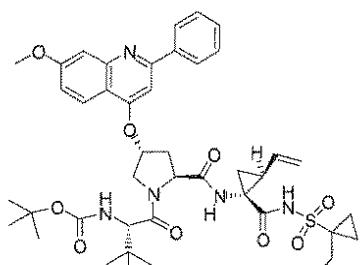
工程27c)

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(Na₂SO₄/MgSO₄)、濃縮した。該残渣を20×40cMの1000μAnaltech P TLCプレート(NaOH/CH₂Cl₂:2~4%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。¹H NMR(CDCl₃/メタノール-d₄) 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)⁺ (C₄₄H₆₀N₅SSiO₉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⁺+1)。

【0197】

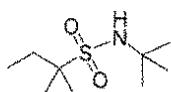
化合物98の実施例98

【化94】



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95】



化合物28a

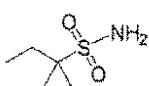
工程28a)

本化合物は、N-tert-butyl-1-(1,1-dimethylpropyl)cyclopropanesulfonamideの製造において記載する工程3Ib-3Ic(実施例2)の方法に従って、N-tert-butyl-1-(1,1-dimethylpropyl)cyclopropanesulfonamide(59g、276mmol)およびヨウ化カルシウム(86.11g、552mmol)から製造した。該化合物は、粗物のままで使用した。¹H NMR(クロロホルム-D) ppm 0.82(m, 2H), 0.99(t, J = 7.48 Hz, 3H), 1.33(m, 11H), 1.92(q, J = 7.53 Hz, 2H), 3.91(s, 1H)。

【0198】

工程28b: 1-エチル-シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化96】



化合物28b

10

20

工程28b)

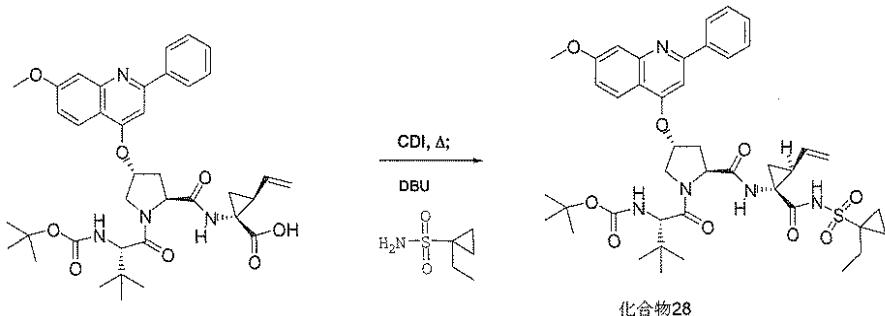
本化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程3Id(実施例2)の方法に従って、2工程で49%収率(19g)で得た。白色固体の該化合物は、EtoAc/ヘキサンから再結晶した。¹H NMR(クロロホルム-D) ppm 0.85(m, 2H), 1.03(t, J = 7.48 Hz, 3H), 1.34(m, 2H), 1.96(q, J = 7.32 Hz, 2H), 4.61(s, 2H)。

【0199】

工程28c: 化合物28の実施例28、BOC NH-P3(L-tert-butylcarbamoyl)-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(1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(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28の実施例28、{1-[2-[2-[2-エチル-1-(1-エチル-シクロプロパンスルホニルカルボニル)-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

30

【化97】



40

工程28c)

化合物28は、実施例27の工程27c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)の生成物のトリペプチド酸(0.25g、0.36mmol)から63%収率(0.1878g)で製造した。¹H NMR(メタノ-

50

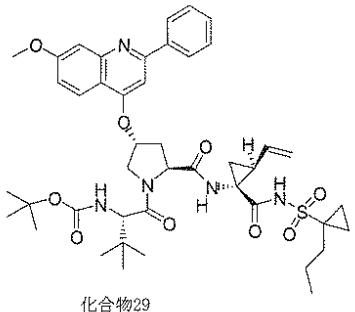
ル- d_4) ppm 0.91 (m, 2 H), 0.96 (t, J = 7.48 Hz, 3 H), 1.04 (s, 9 H), 1.27 (s, 9 H), 1.47 (m, 3 H), 1.83 (m, 2 H), 1.95 (m, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.67 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.08 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 16.79, 9.16 Hz, 1 H), 4.52 (m, 2 H), 5.10 (m, 1 H), 5.28 (m, 1 H), 5.53 (s, 1 H), 5.68 (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)⁻ (C₄₃H₅₄N₅SO₉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⁺+1)。

【0200】

化合物29の実施例29

【化98】

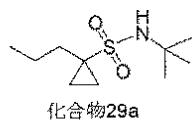
10



工程29a : N - t e r t - 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

20

【化99】



工程29a)

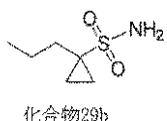
本化合物は、N - t e r t - ブチル - (1 - メチル)シクロプロピルスルホンアミドの製造において記載する工程3 I b - 3 I c (実施例2)の方法に従って、N - ブチル - 3 - クロロプロパンスルホンアミド (59 mg, 276 mmol) および臭化プロピル (55.2 mmol) から、70% (42.2 g) で製造した。該化合物は粗物のままで使用した。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) ppm 0.82 (m, 2 H), 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 3 H), 1.35 (s, 9 H), 1.82 (m, 2 H), 3.90 (s, 1 H)。

30

【0201】

工程29b : 1 - プロピル - シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化100】



40

工程29b)

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 - 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29a 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。¹H 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)。

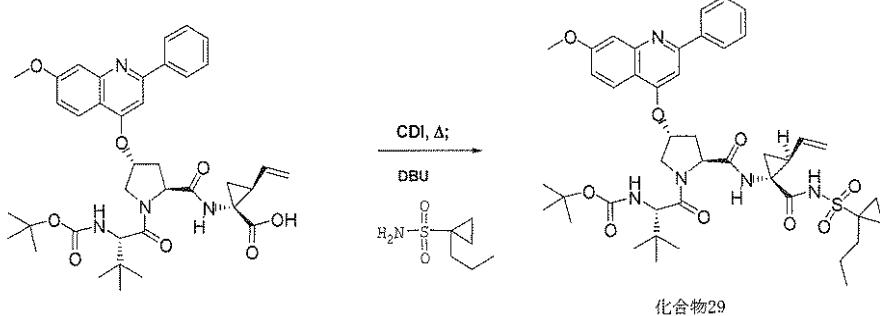
50

【0202】

工程29c：化合物29の実施例29、 $\text{BocNHP3(L-tert-BuGly)-P2}$
 $[(4R)-(2\text{-フェニル}-7\text{-メトキシキノリン}-4\text{-オキソ})-\text{S-プロリン}]-\text{P1}$
 $(1R,2S\text{ ビニルアッカ})-\text{CONHSO}_2$ (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29の実施例29、(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)-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101】

10



工程29c)

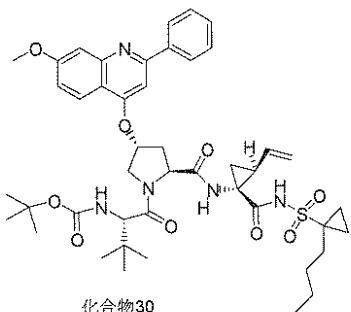
20

本化合物は、実施例27の工程27c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)の生成物のトリペプチド酸(0.250g、0.36mmol)から62%収率(0.190g)で製造した。 $^1\text{H NMR}$ (メタノール-d₄) ppm 0.87 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.45 (m, 5H), 1.80 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 15.00, 8.05 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (m, 1H), 4.26 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 5.07 (d, J = 10.98 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.83 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.97, 2.01 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 8.05 (m, 3H)。HRMS m/z (M-H)⁻ (C₄₄H₅₆N₅SO₉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⁺+1)。

【0203】

化合物30の実施例30

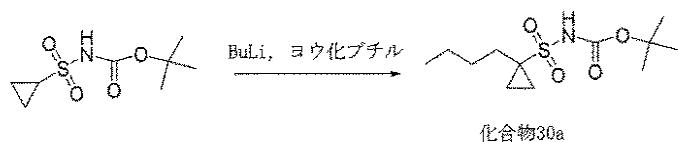
【化102】



40

工程30a：1-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の製造

【化103】



工程30a)

本化合物、1-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15II 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-*tert*-ブチルカルバメート(1.0g、4.5mmol)から89%収率(1.12g)で得た。該化合物は、SiO₂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%~50%のEtOAc/ヘキサンを使用)によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.91 (m, 5H), 1.31 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 6.77 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) ppm 12.36, 13.93, 22.80, 28.06, 28.48, 31.33, 40.65, 83.92, 149.25。

【0204】

工程30b: 1-ブチル-シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化104】



化合物30b

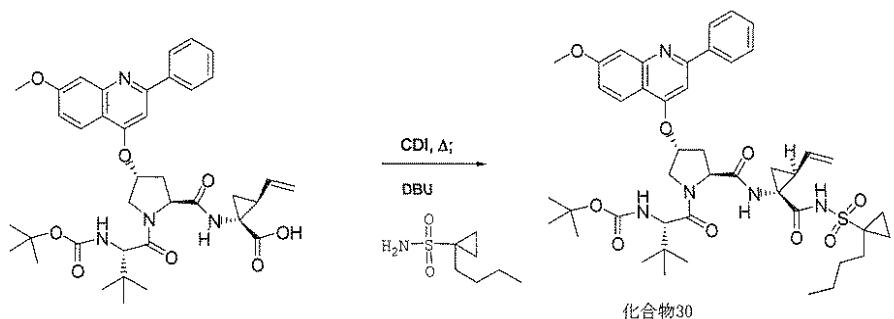
工程30b)

1-ブチル-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(1.2g、4.3mmol)およびTFA(2mL、26mmol)の混合物を、rtで終夜攪拌した。該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣をSiO₂を用いるクロマトグラフィー精製(EtOAc/ヘキサン(0%~5%)を使用)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(0.69g、90%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.83 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.87 (m, 2H); ¹³C NMR (メタノール-d₄) ppm 12.09, 14.25, 23.93, 29.82, 32.38, 41.92。

【0205】

工程30c: 化合物30の実施例30、BOC NH-*P3*(L-*t*-BuGly)-*P2*[(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]-*P1*(1*R*,2*S*ビニルアッカ)-CONH₂(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30の実施例30、{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-*tert*-ブチルエステルの製造

【化105】



10

【工程30c】

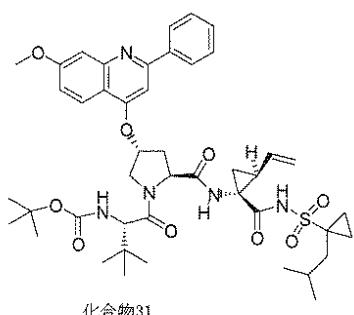
本化合物は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-ブチル-シクロプロパンスルホンアミド(工程30b)を1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.060g、0.09mmol)から30%収率(22.1g)で製造し、そしてPTLC(MeOH/CH₂Cl₂)およびプレパラティブHPLC(溶媒B:35%~85%)をによって精製した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.83(m, 5H), 1.03(s, 9H), 1.27(s, 9H), 1.34(m, 7H), 1.82(m, 3H), 2.14(m, 1H), 2.44(m, 1H), 2.68(dd, J = 12.99, 7.14 Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 4.06(m, 1H), 4.24(s, 1H), 4.53(m, 2H), 5.02(d, J = 10.61 Hz, 1H), 5.20(d, J = 16.83 Hz, 1H), 5.51(s, 1H), 5.92(m, 1H), 7.04(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.50(m, 3H), 8.04(m, 3H)。LC-MS(保持時間: 1.80, 方法I), MS m/z 846(M⁺+1)。

20

【0206】

化合物31の実施例31

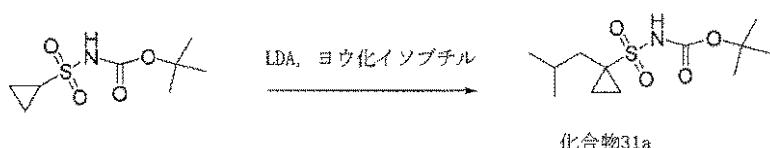
【化106】



30

【工程31a】 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の製造

【化107】



40

【工程31a】

-78まで冷却したTHF(10mL)中に溶解したN,N-ジイソプロピルアミン(1.1mL、9.54mmol)溶液に、n-BuLi(1.6Mヘキサン溶液、5.9mL、9.54mmol)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トer-ブチルカルバメート(1.0g、4.52mmol)のTHF(10mL)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(0.57mL、5.0mmol)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pH4.0の緩衝液中にそそぎ、そしてpHを<4

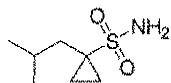
50

にまで調節し、そして *E t O A c* (3 ×)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (*M g S O*₄)、そして濃縮した。該残渣を、*S i O*₂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 % ~ 50 %)を用いて溶出)を行なって、白色固体の生成物 (69 % 収率 (0.87 g))を得た。¹H NMR (*CDCl*₃) 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

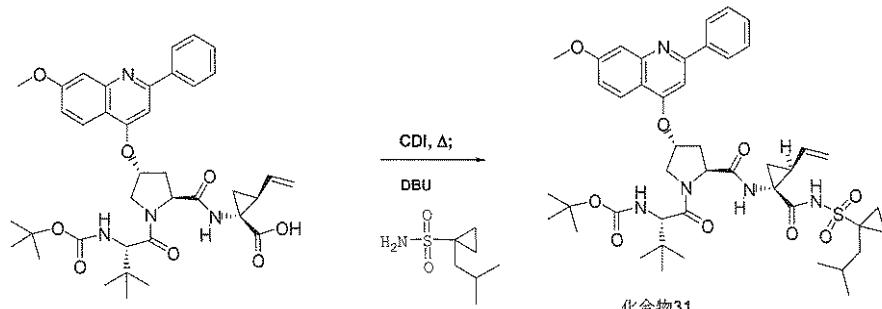
工程 31b)

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 - *t e r t* - ブチルカルバメート (0.61 g, 2.2 mmol) から 69 % 収率 (0.40 g) で得て、白色固体の生成物を得た。¹H NMR (*CDCl*₃) 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); ¹³C NMR (*CDCl*₃) ppm 12.94, 23.40, 27.34, 40.32, 42.60。

【0208】

工程 31c : 化合物 31 の実施例 31、*B O C N H - P 3 (L - t - B u G 1 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*₂ (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 *t e r t* - ブチルエステルの製造

【化109】



20

30

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) の生成物のトリペプチド酸 (0.060 g, 0.09 mmol) から 48 % 収率 (0.0352 g) で製造して、そして、*P T L C* プレート (アナルテック製) (カタログ番号 2053) (溶出液として、*M e O H / C H*₂*C l*₂ (50 % ~ 0 % ~ 5 %) を使用) および *E M* プレート (カタログ番号 5744 - 7) (溶出液として、*M e O H / C H*₂*C l*₂ (*M e O H / C H*₂*C l*₂)) 50

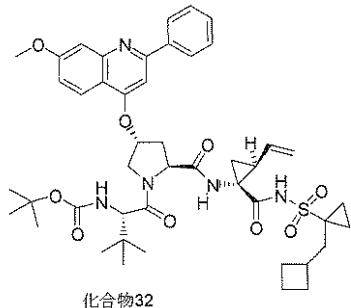
: 1 % ~ 2 . 5 %)を使用)によって精製して、白色発泡体の生成物を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.87 (m, 2 H), 0.95 (d, J = 6.71 Hz, 6 H), 1.05 (s, 9 H), 1.29 (m, 9 H), 1.50 (m, 4 H), 1.80 (m, 1 H), 2.06 (m, 3 H), 2.44 (m, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.58, 7.17 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (m, 1 H), 4.26 (m, 1 H), 4.53 (m, 2 H), 5.04 (m, 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】

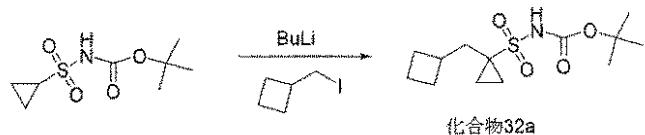
10



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 - t e r t - ブチルカルバメートの製造

【化111】



30

工程32a)

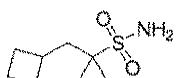
本化合物である、1 - シクロブチルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートを、1 - ブチルシクロプロパンスルホンアミド(工程30a)の製造において記載する方法に従って(1 . 10当量のヨウ化シクロブチルメチルを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート(1 . 0 g、4 . 52 mmol)から55 %収率(0 . 72 g)で得た。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.89 (m, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.55 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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



化合物32b

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 - t e r t - 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

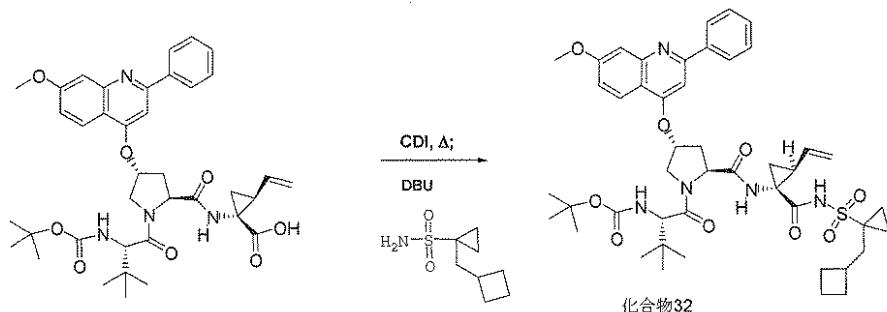
て、白色固体の生成物を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.82 (m, 2 H), 1.18 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.80 (m, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 2.04 (d, J = 7.32 Hz, 2 H), 2.08 (m, 2 H), 2.51 (dd, J = 15.87, 7.93 Hz, 1 H); ¹³C NMR (メタノール-d₄) ppm 11.12, 19.67, 30.20, 34.52, 38.48, 40.82。

【0211】

工程32c:

化合物32の実施例32、BOC NH - P3(L-t-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONH₂ (1-シクロプロ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32の実施例32、{1-[2-[1-(1-シクロプロチルメチル-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tert-ブチルエステルの製造

【化113】



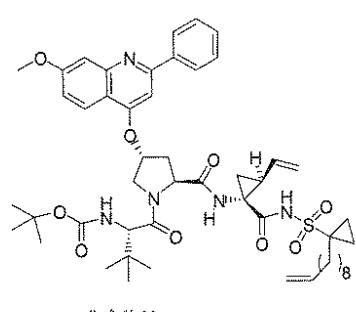
工程32c)

化合物32は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-シクロプロチルメチル-シクロプロパンスルホン酸アミドを、1-トリメチルシラ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2e(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。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0212】

化合物33の実施例33

【化114】



化合物33

{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

10

20

30

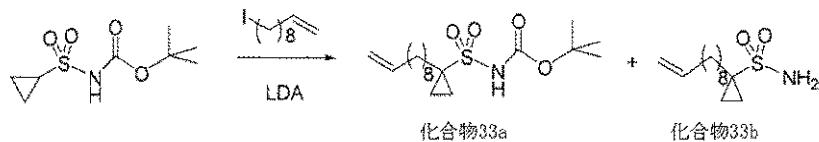
40

50

リソ - 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 - プチルエステルの製造

工程 33a : 1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホニアミド - tert - プ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。該反応混合物を室温まで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 (MgSO₄)、濃縮して、そして SiO₂ 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: ¹H NMR (CDCl₃) δ 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: ¹H NMR (CDCl₃) δ 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)。

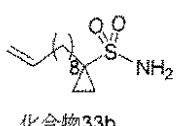
20

[0 2 1 3]

工程 33b : 1 - デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミドの製造

30

【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 SiO₂ 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%) を使用) を行なって、白色固体の化合物 33b (0.51 g, 75%) を得た。

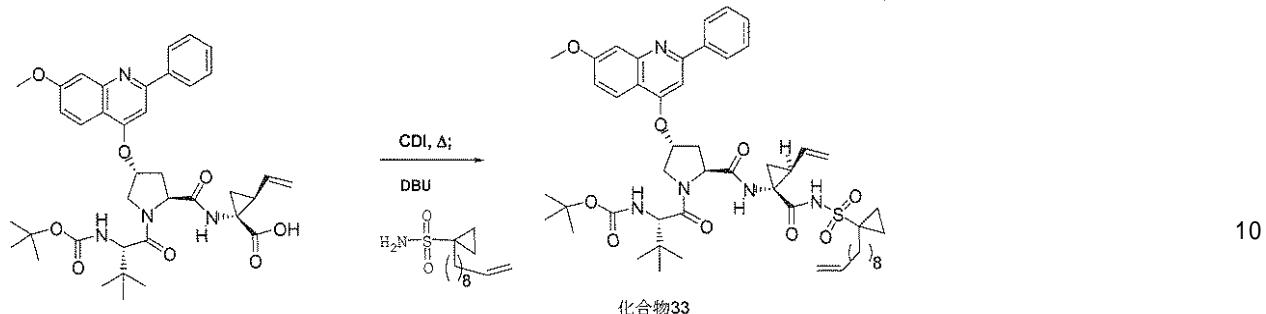
40

[0 2 1 4]

工程 33c : 化合物 33 の実施例 33、BOC NH - P3(L-t-BuGly) - P2[(4R) - (2-フェニル - 7-メトキシキノリン - 4-オキソ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S ビニルアッカ) - CONH SO₂ [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 *t e r t* - ブチルエステルの製造
【化 117】



工程 33 c)

白色発泡体の化合物 33 は、工程 27 c (実施例 27) 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)、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、P TLC プレート (ナルテック社製) (カタログ番号 2050) (溶出液として、MeOH / CH₂Cl₂ (1% ~ 5%) を使用) を用いて精製した。¹H NMR (メタノール - d₄) 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)⁺ (C₅₁H₆₈N₅SO₉ 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)。

【0215】

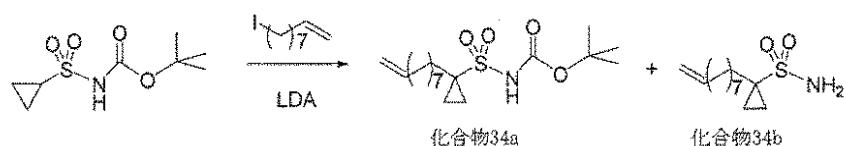
化合物 34 の実施例 34

【化 118】



工程 34 a : 1 - ノナ - 8 - エニル - 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の製造

【化 119】



工程 34 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 - *t e r t* - ブチルカルバメート (化合物 33 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 (33 b) (25% 収率 (0.41 g)) を、1 -

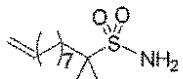
50

デカ - 9 - エニル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメートの製造に記載する工程 33 a (実施例 33) の方法に従って (1.10 当量の 1 - ノナ - 8 - エニルヨー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 - プチルカルバメート (1.5 g, 6.78 mmol) から得た。化合物 34 a: ¹H NMR ppm 0.91 (m, 2 H), 1.34 (m, 12 H), 1.49 (s, 7 H), 1.60 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 2.02 (q, J = 7.02 Hz, 2 H), 4.91 (m, 1 H), 4.97 (m, 1 H), 5.78 (m, 1 H), 7.07 (s, 1 H); ¹³C NMR (CDCl₃) ppm 12.30, 26.27, 28.01, 28.84, 28.98, 29.24, 29.58, 31.53, 33.73, 40.62, 83.83, 114.25, 139.07, 149.34; 化合物 33 b: ¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.85 (m, 2 H), 1.36 (m, 13 H), 1.87 (m, 2 H), 2.02 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.92 (m, 1 H), 4.98 (m, 1 H)。

10

【0216】

工程 34 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
【化 120】



化合物34b

【工程 33 b】

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 - t e r t - プチルカルバメート (0.451 g, 1.31 mmol) から 60% 収率 (0.193 g) で得た。

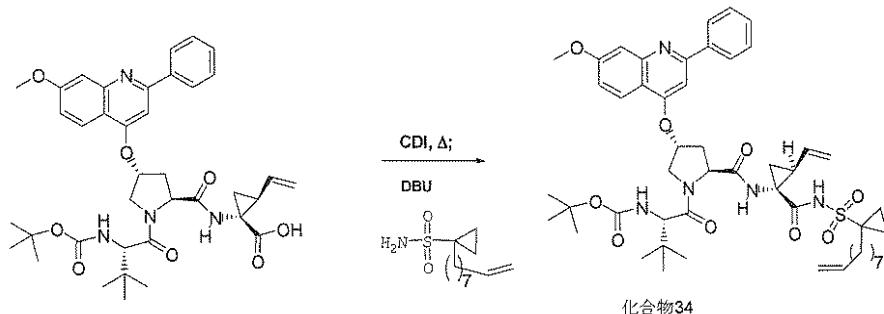
20

【0217】

工程 34 c: 化合物 34 の実施例 34、BOC NH - P3 (L - t - BuGly) - P2 { (4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン } - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ [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 34 の実施例 34、(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 - プチルエステルの製造

30

【化 121】



40

【工程 34 c】

化合物 34 は、工程 27 c (実施例 27) 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 2e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (200 g) から 61% (0.1619 g) で製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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 H)

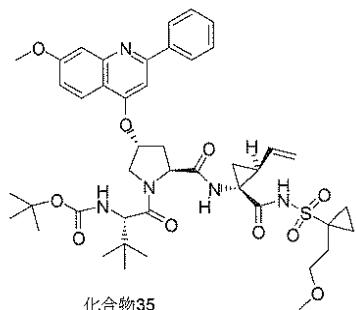
50

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)⁻ (C₅₀H₆₆N₅SO₉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

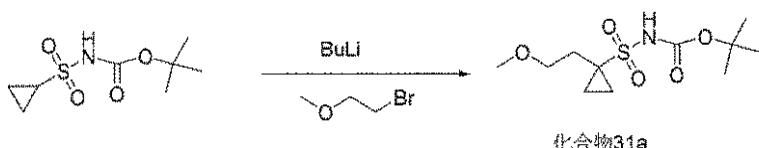
【化122】



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)

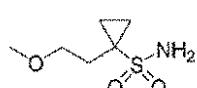
本化合物である、1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートを、1-メトキシメチル-シクロプロピルスルホニルアミド-tert-ブチルカルバメート(工程15IId)の製造に記載する方法に従って(1.10当量の2-メトキシ-エチルブロミドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(1.28g、6.78mmol)から96%収率(1.55g)で得た。該化合物を、精製することなく次の反応に直接に適用した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 1.00 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.66 (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】



化合物35b

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、SiO₂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/CH₂Cl₂/ヘキサンから)によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.88 (m, 2 H), 1.41 (m, 2 H), 2.11 (t, J = 5

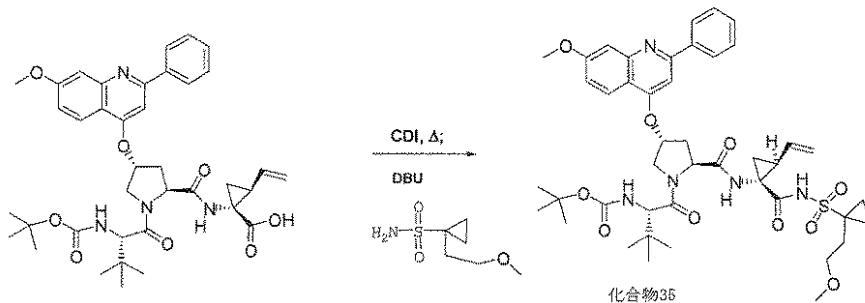
50

.67 Hz, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.59 (t, J = 5.67 Hz, 2 H), 5.21 (s, 2 H); ^{13}C NMR (CDCl₃) 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- P_3 (L-t-BuGly)- P_2 [(4R)-(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 (1R,2S-ビニルアッカ)-CONHSO₂(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-ビニルシクロプロビルカルバモイル}-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】



10

20

工程35c)

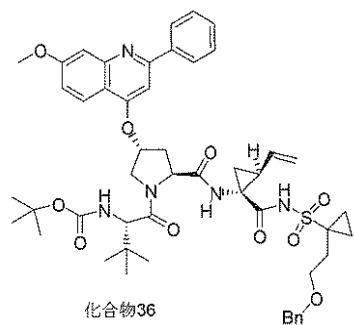
化合物35は、工程27c(実施例27)の方法に似た様式で(1-(2-メトキシ-エチル)-シクロプロパンスルホンアミド(化合物35b、実施例35)を1-トリメチルシリニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除いて)、工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.125g、0.18mmol)から71%収率(0.1103g)で製造した。 ^1H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.96 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.42 (m, 3 H), 1.81 (dd, J = 7.68, 5.12 Hz, 1 H), 2.09 (m, 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⁺+1)。

30

【0221】

化合物36の実施例36

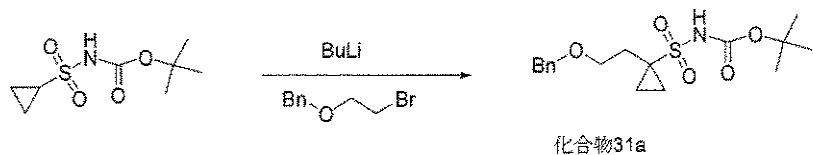
【化126】



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127】

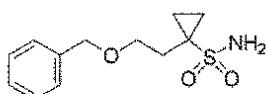


工程36a)

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 - 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15II d) の製造に記載する方法に従って (1.10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 - t e r t - ブチルカルバメート (1.5 g, 6.78 mmol) から 47 % 収率 (1.15 g) で得た。¹H 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)。

【0222】

工程36b : 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128】



化合物36b

工程36b)

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30b、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 - t e r t - ブチルカルバメート (1.15 g, 3.24 mmol) から 85 % 収率 (0.702 g) で得て、そして該化合物をバイオテージ40M (溶出液として、E t O A c / ヘキサン (0 % ~ 60 %) を使用) を用いて精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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); ¹³C NMR (メタノール-d₄) ppm 12.42, 32.79, 69.31, 74.02, 128.72, 128.92, 129.39, 139.56. ¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

【0223】

工程36c : 化合物36の実施例36、B O C N H - P 3 (L - t - B u G 1 y) - P 2 [(4R) - (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 (1R, 2S ビニルアッカ) - C O N H S O₂ (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36の実施例36、{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 t e r t - ブチルエステルの製造

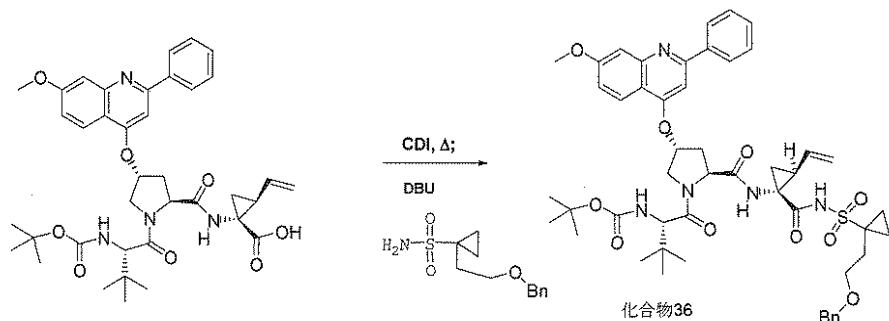
10

20

30

40

【化129】



10

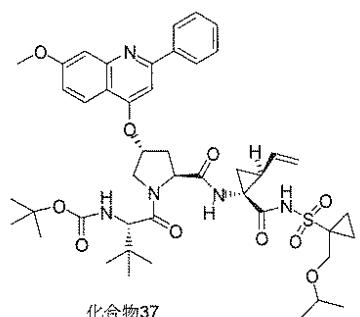
工程36c)

化合物36は、実施例27の工程27c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36b、実施例36)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を用いることを除く)、工程2e(実施例2)の生成物のトリペプチド酸(0.120g、0.17mmol)から66%収率(0.1031g)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。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.91 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 1.38 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.20 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 14.19, 7.17 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.56 Hz, 2H), 3.97 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.42 (d, J = 7.63 Hz, 2H), 4.56 (m, 2H), 5.01 (m, 1H), 5.22 (d, J = 16.79 Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.93 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 6H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 8.09 (m, 3H)。MS m/z 924 (M⁺+1), MS m/z 922(M⁺-1): HPLC(保持時間: 1.88, 方法D)。

【0224】

化合物37の実施例37

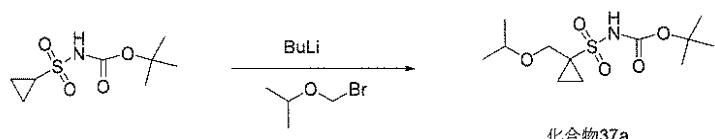
【化130】



30

工程37a: 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 - t e r t - ブチルカルバメートの製造

【化131】



40

工程37a)

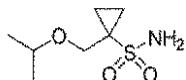
本化合物である、白色固体の1-イソ-プロポキシメチル-シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート(工程15III d)の製造に記載する方法に従って

50

(1.10当量の2-ブロモメトキシプロパ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(1.0g、4.52mmol)から79%(0.98g)で得て、そしてこのものを次の工程に進めた。

【0225】

工程37b : 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の製造
【化132】



化合物37b

10

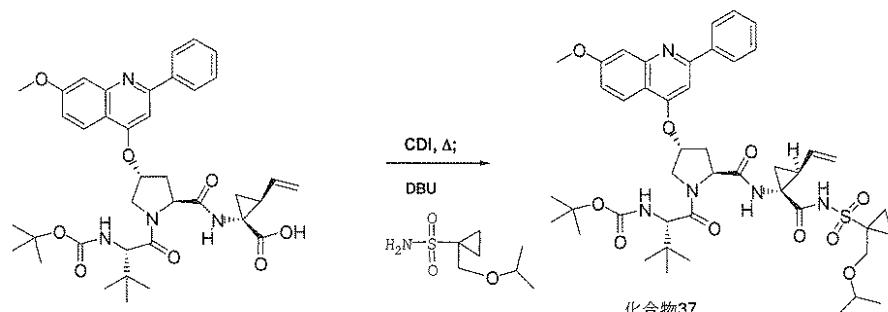
工程37b)

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30b、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(0.96g、0.58mmol)から98%収率(0.62g)で得た。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.98 (dd, J = 7.02, 4.88 Hz, 2H), 1.16 (d, J = 6.10 Hz, 6H), 1.30 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.76 (s, 2H)。

【0226】

工程37v : 化合物37、BOC NH-P3(L-tert-BuGly)-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(1R,2S-ビニルアッカ)-CONH₂(1-イソ-プロポキシエチル)-シクロプロパン-1-イル)；または、別の表示である化合物37の実施例37、{1-[2-[1-(1-イソプロポキシメチル-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tert-ブチルエステルの製造

【化133】



30

工程37c)

化合物37は、実施例27の工程27c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2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.100g、0.15mmol)から52%収率(0.065g)で製造して、そして20×40cm 1000 アナルテック製PTLCプレート(MeOH/CH₂Cl₂:5%)を用いて精製して、白色発泡体の目的物を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 1.03 (m, 8H), 1.04 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.33 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.93 (d, J = 4.58 Hz, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 5.01 (dd, J = 20.45, 9.77 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 8.05 (m, 3H)

40

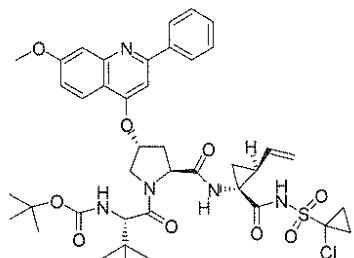
50

。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】

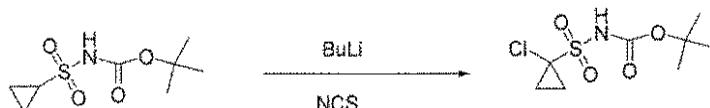


化合物38

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

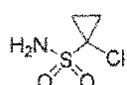
工程38a)

-78まで冷却したTHF (10mL)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 (1.0g, 4.52mmol)溶液に、n-BuLi (6.4mL, 10.2mmol, 1.6Mヘキサン溶液)を加え、そして該反応混合物を1時間攪拌した。この溶液に、NCS (0.86g, 6.34mmol)のTHF (10mL)溶液を加えた。5分間攪拌後に、該浴を氷浴に変えて、そして該混合物を該温度で3時間攪拌した。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 (0.98g, 67%)を得た。 1H NMR ($CDCl_3$) ppm 1.51 (m, 11H), 2.01 (m, 2H), 7.60 (s, 1H)。

【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)

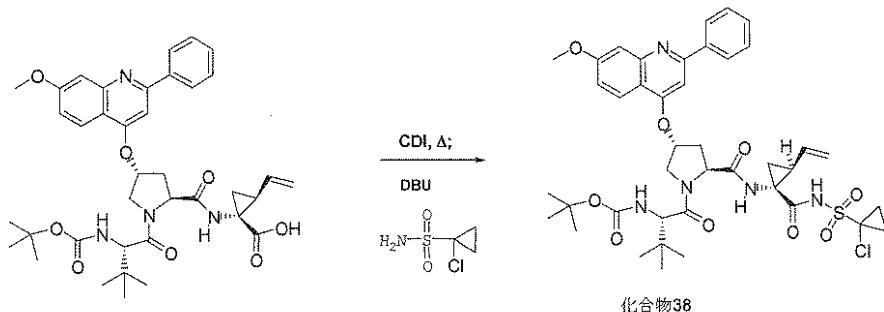
本化合物である、明褐色固体の1-クロロ-シクロプロパンスルホン酸アミドを、1-ブチル-シクロプロパンスルホン酸アミド (工程30b、実施例30)の製造に記載する方法に従って、精製することなく、1-クロロ-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート (0.148g, 0.58mmol)から100%収率 (0.09g)で得た。 1H NMR (メタノール- d_4) ppm 1.38 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

50

【0229】

工程38c：化合物38の実施例38、 $\text{BocNH-}\text{P3(L-t-BuGly)-P2}$
 $[(4R)-(2\text{-フェニル}-7\text{-メトキシキノリン}-4\text{-オキソ)-S-プロリン}]-\text{P1(1R,2Sビニルアッカ)-CONHSO}_2$ (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38の実施例38、{1-[2-[1-(1-クロロ-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137】



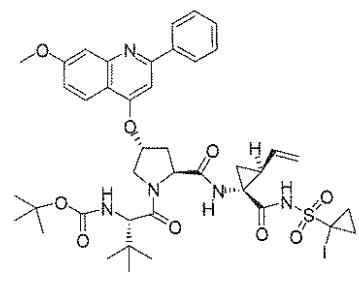
【工程38c】

白色発泡体の化合物38は、工程27c(実施例27)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2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.100g、0.15mmol)から39%収率(0.0464g)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。 $^1\text{H NMR}$ (メタノール-d₄) ppm 1.07 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 1.43 (m, 2H), 1.46 (dd, J = 9.61, 5.65 Hz, 1H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.65 Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.30 (q, J = 8.85 Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 14.04, 7.02 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 10.22, 7.17 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.21 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 9.31, 2.29 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (m, 3H), 8.11 (d, J = 7.02 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H)。LC-MS(保持時間: 1.60, 方法H), MS m/z 824 (M⁺+1)。

【0230】

化合物39の実施例39

【化138】



【工程39a】1-ヨード-シクロプロパンスルホンアミドの製造

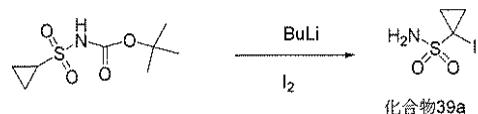
10

20

30

40

【化139】



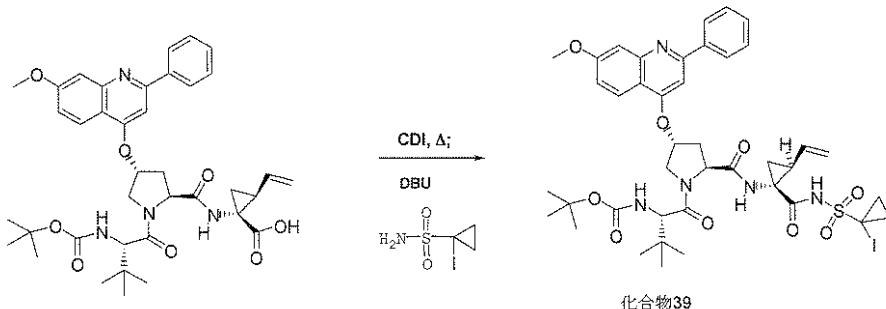
工程39a)

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38a、実施例38)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(1.0g、4.52mmol)から78%(0.87g)で得て、そしてフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン:0%~60%)によって精製して、淡褐色固体の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) ppm 1.37 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 4.75 (s, 2H)。

【0231】

工程39b: 化合物39、BOC NH- P3(L-tert-BuGly)-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(1R,2S-ビニルアッカ)-CONH₂(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39の実施例39、{1-[2-[1-(1-ヨード-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140】



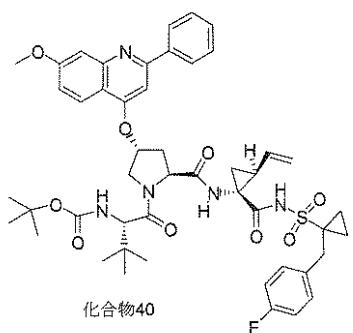
工程39b)

化合物39は、実施例27の工程27c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(0.125g、0.18mmol)から65%収率(0.1077g)で製造して、そしてPTLCによって繰り返し精製して、発泡体の生成物を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 1.05 (s, 9H), 1.12 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 5.15 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.06 (d, J = 9.00, 2.29 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 8.06 (m, 3H)。HRMS m/z (M+H)⁺ (C₄₁H₄₉IN₅SO₉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)。

【0232】

化合物40の実施例40

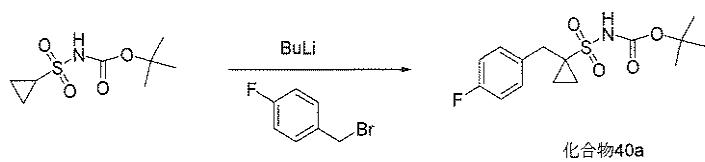
【化141】



10

工程40a 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 - プチルカルバメートの製造

【化142】



20

【工程40a】

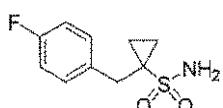
本化合物である、1 - (4 - フルオロ - ベンジル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメートを、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - プチルカルバメート(工程15II d)の製造に記載する方法に従って(1.2当量の4 - フルオロ - ベンジルプロミドを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメート(1.0 g、4.52 mmol)から得た。該粗生成物を、次の工程に直接に使用した。

【0233】

工程40b : 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143】

30



化合物40b

【工程40b】

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 - プチル - シクロプロパンスルホン酸アミド(工程30a)の製造に記載する方法に従って、工程40aの粗生成物から2工程で25%収率(0.26 g)で製造し、そしてバイオテージ40 Lカラム(溶出液として、EtOAc / ヘキサン(5% ~ 100%)を使用)によって精製して、白色固体の生成物を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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); ¹³C NMR (CDCl₃) 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

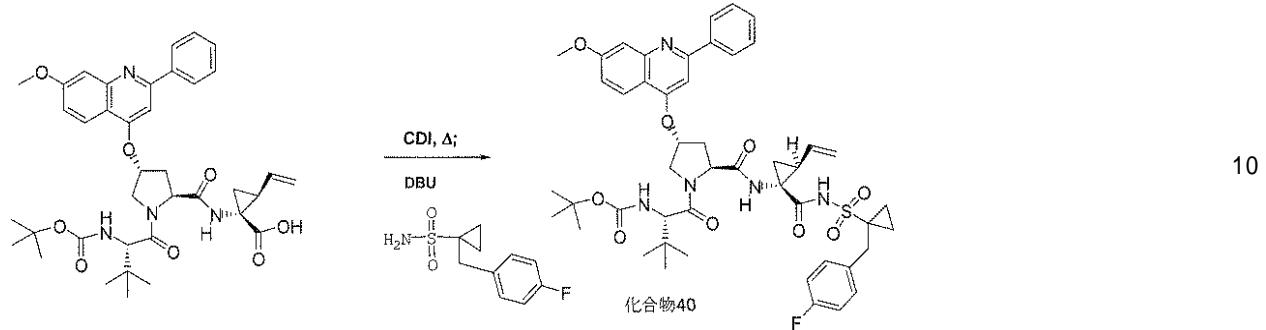
【0234】

工程40c : 化合物40の実施例40、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ [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40の実施例40、{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 - ピ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144】



工程40c)

化合物40は、実施例27の工程27c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(0.060g、0.09mmol)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。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.91(m, 2H), 0.97(s, 9H), 1.24(s, 9H), 1.47(m, 3H), 1.86(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.71(dd, J = 13.73, 6.71 Hz, 1H), 3.24(d, J = 14.04 Hz, 1H), 3.33(d, J = 12.21 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 4.08(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.59(m, 2H), 5.15(d, J = 8.24 Hz, 1H), 5.32(d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 5.77(m, 1H), 6.99(d, J = 4.88 Hz, 2H), 7.16(m, 3H), 7.35(s, 1H), 7.43(d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.57(m, 3H), 8.03(d, J = 3.05 Hz, 2H), 8.17(d, J = 9.15 Hz, 1H)。LC-MS(保持時間: 1.83, 方法L), MS m/z 898 (M⁺ + 1)。

【0235】

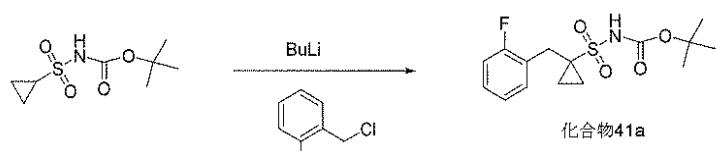
化合物41の実施例41

【化145】



工程41a: 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146】



工程41a)

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 - tert

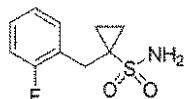
50

er t - プ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 - プチルカルバメート(工程 15 II 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 - t e r t - プチルカルバメート(1.0 g, 4.52 mmol)から得た。該粗生成物は、次の工程に直接に使用した。

【0236】

工程 41 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 147】



化合物41b

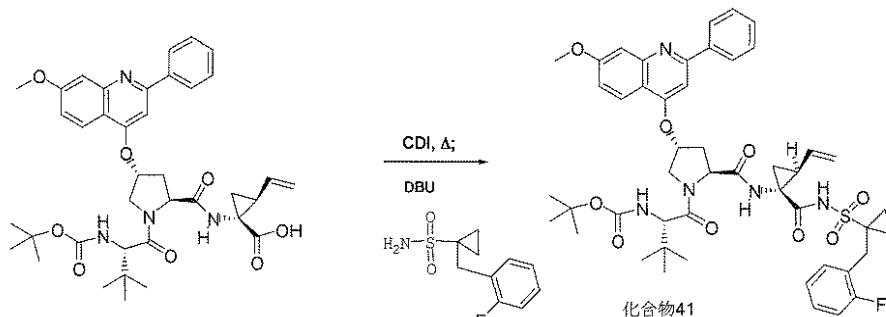
【工程 41 b】

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 - プチル - シクロプロパンスルホン酸アミド(工程 30 b)の製造に記載する方法に従って、工程 41 a の粗生成物から 2 工程で 36 % 収率(0.41 g)で得て、そして、バイオテージ 40 L カラム(溶出液として、EtOAc(5 % ~ 100 %)を使用)によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0237】

工程 41 c : 化合物 41 の実施例 41、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ [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 41 の実施例 41、{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 t e r t - プチルエステルの製造

【化 148】



【工程 41 c】

化合物 41 は、実施例 27 の工程 27 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(41b)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)のトリペプチド生成物(0.060 g, 0.09 mmol)から 47 % 収率(0.037 g)で製造して、そしてプレパラティブ HPLC(溶媒 B : 30 % ~ 100 %)によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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), 7.06 (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

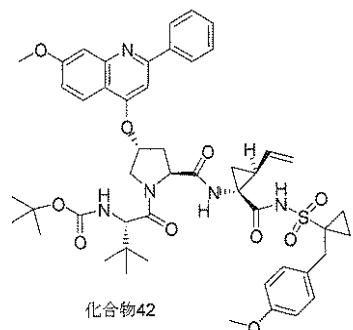
50

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^++1)。

【0238】

化合物42の実施例42

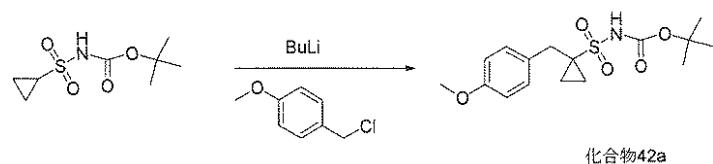
【化149】



10

工程42a: 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150】



20

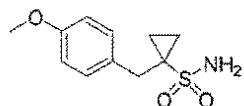
工程42a)

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15II 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, 4.52 mmol) から 1.2 g (78%) を得た。 ^1H NMR (メタノール- d_4) 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)。

【0239】

工程42b: 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151】



30

40

工程42b)

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30b、実施例30) 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, 2.93 mmol) から 2 工程で 89 % 収率 (0.63 g) で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) ppm 0.86 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 3.18 (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); ^{13}C NMR (CDCl_3) ppm 11.07, 36.18, 42.00, 55.24, 114.20, 128.31, 130.76, 158.88。

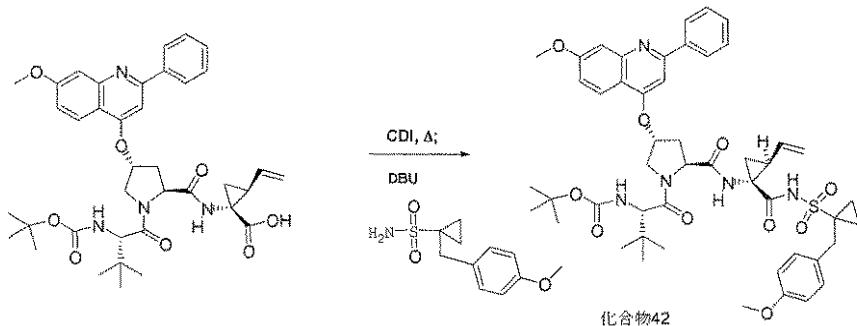
50

【0240】

工程42c：化合物42、 $\text{Boc}_2\text{CNH-Ph}_3(\text{L}-\text{t-BuGly}-\text{P2}[(4R)-(2-\text{フェニル}-7-\text{メトキシキノリン}-4-\text{オキソ})-\text{S}-\text{プロリン}]-\text{P1}(1R,2S-\text{ビニルアッカ})-\text{CONHSO}_2[1-(4-\text{メトキシベンジル})-\text{シクロプロパン}-1-\text{イル}])$ ；または、別の表示である化合物42の実施例42、 $\{1-[2-\{1-\{1-\{1-(4-\text{メトキシ-ベンジル})-\text{シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル}\}-2-\text{ビニルシクロプロピルカルバモイル}\}-4-(7-\text{メトキシ-2-\text{フェニル}-キノリン}-4-\text{イルオキシ})-\text{ピロリジン}-1-\text{カルボニル}]-2,2-\text{ジメチルプロピル}\}-\text{カルバミン酸tert-ブチルエステル}$ の製造

【化152】

10



20

【工程42c】

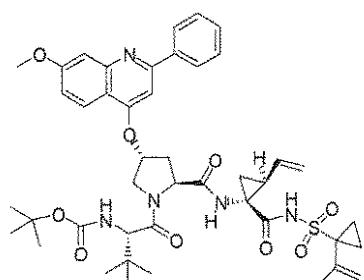
化合物42は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-(4-メトキシ-ベンジル)-シクロプロパンスルホンアミド(化合物42b)は1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.100g、0.15mmol)から25%収率(0.033g)で製造し、そして、PTLC(MeOH/CH₂Cl₂:2%~5%)およびプレパラティブHPLC(溶媒B:35~100%)によって精製した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.94 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.24 (s, 9H), 1.39 (m, 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⁺-1), LC-MS(保持時間: 1.53, 方法H)。

【0241】

化合物43の実施例43

【化153】

30



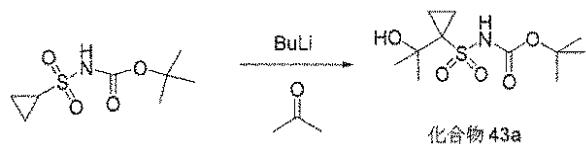
40

化合物43

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154】

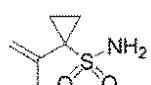


工程43a)

化合物43a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-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15IId)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-tert-ブチルカルバメート(2.0g、9.04mmol)から49%(1.23g)で得て、そして、バイオテージ40Mカラム(溶出液として、EtOAc/ヘキサン(0%~60%)を使用)によって精製した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 1.13 (m, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.68 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 7.42 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) ppm 10.94, 27.96, 28.49, 48.46, 83.91, 149.35。

【0242】

工程43b : 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155】



化合物 43b

工程43b)

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30b)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-tert-ブチルカルバメート(0.6g、2.15mmol)から94%収率(0.36g)で得て、そして、レジセップ(Redisep)35gカラム(溶出液として、EtOAc/ヘキサン(5%~100%)を使用)によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 1.00 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 5.27 (d, J = 6.59 Hz, 2H)。

【0243】

工程43c : 化合物43の実施例43、BOC NH- P3(L- t - BuGly) - P2 [(4R)- (2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ)-CONH₂(1-イソ-プロペ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43の実施例43、{1-[2-[1-(1-イソ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]-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

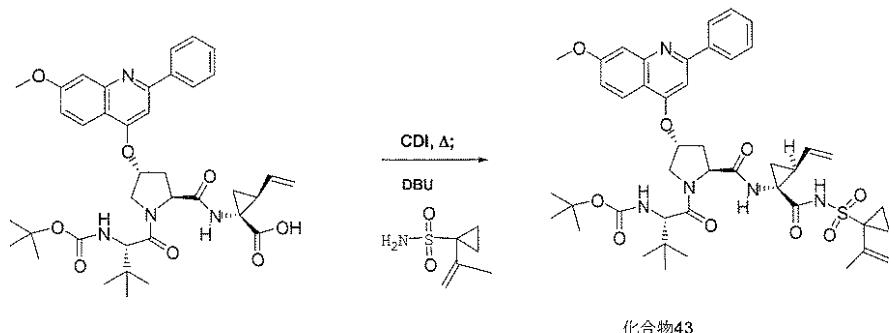
10

20

30

40

【化156】



10

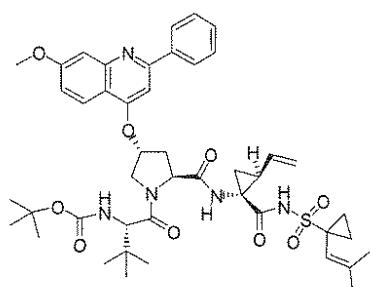
工程43c)

化合物43は、実施例27の工程27c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(0.060g、0.09mmol)から30%収率(0.0215g)で得た。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.96(m, 2H), 1.03(s, 9H), 1.27(s, 9H), 1.37(dd, J = 9.33, 4.94 Hz, 1H), 1.58(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.94(s, 3H), 2.14(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.68(dd, J = 13.54, 7.32 Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 4.06(m, 1H), 4.24(s, 1H), 4.53(m, 2H), 5.14(m, 4H), 5.52(s, 1H), 5.90(m, 1H), 7.06(d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.37(d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.50(m, 3H), 8.06(m, 3H)。LC-MS(保持時間: 1.74, 方法I), MS m/z 830(M⁺+1)。

【0244】

化合物44の実施例44

【化157】

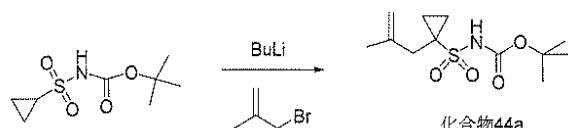


30

化合物44

工程44a: 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158】



40

工程44a)

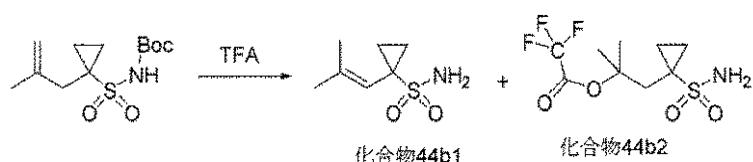
本化合物である1-(2-メチル-アリル)-シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメートは、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメートの製造に記載する方法に従って(1.1当量の臭化イソブチルを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド-tert-ブチルカルバメート(1.0g、4.52mmol)から95%(1.18g)で得た。¹H NMR(CDCl₃) ppm 0.93(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.73(m, 2H), 1.78(d, J = 7.93 Hz, 3H), 2.58(s, 2H), 4.87(m, 1H), 4.88(m, 1H), 6.77(s, 1H)。

50

〔 0 2 4 5 〕

工程 4.4.6 : 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 】



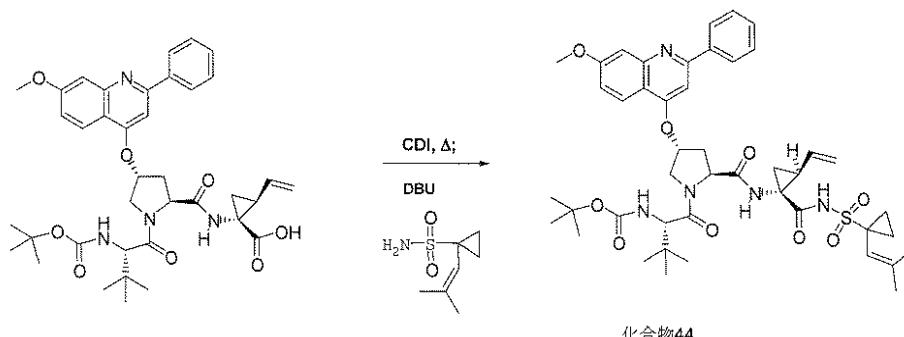
工程 4 4 b)

白色固体の化合物44b1および化合物44b2の1/1混合物(0.31g)を、1-ブチル-シクロプロパンスルホン酸アミド(工程30b)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-tert-ブチルカルバメート(化合物44a)(1.0g、3.6mmol)から得た。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.97(m, 2H), 1.09(m, 1H), 1.35(m, 2H), 1.40(s, 6H), 1.49(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.88(s, 3H), 2.25(s, 2H), 5.49(s, 1H)。

【 0 2 4 6 】

工程 44c : 化合物 44 の実施例 44、BOC NH - P3(L - t - BuGly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ [1 - (2 - メチル - プロペニ - 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 44 の実施例 44、[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 tetrat - ブチルエステルの製造

【化 1 6 0 】



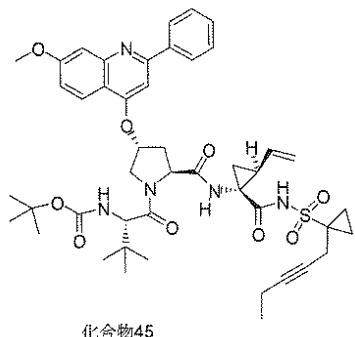
工程 4 4 c)

化合物 44 は、実施例 27 の工程 27c 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 44b) 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 2e (実施例 2) のトリペプチド酸生成物 (0.100 g, 0.09 mmol) から 28% 収率 (0.0346 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B : 40 ~ 85% を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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 (M⁺+1)。

(0 2 4 7)

化合物 4, 5 の実施例 4, 5

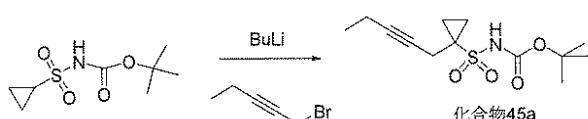
【化161】



10

工程45a : 1 - ペンタ - 2 - イニル - 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の製造

【化162】



工程45a)

20

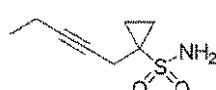
本化合物である 1 - ペンタ - 2 - イニル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t - ブチルカルバメート (工程15II d) の製造に記載する方法に従って (1.1当量の 1 - ブロモ - ペンタ - 2 - インを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (1.0 g, 4.52 mmol) から 79 % (1.03 g) で得た。¹H NMR (CDCl₃) ppm 1.10 (t, J = 7.48 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)。

【0248】

工程45b : 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163】



工程45b)

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29II 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 - t e r t - ブチルカルバメート (1.1 g, 3.83 mmol) から 100 % 収率 (0.72 g) で得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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

【0249】

工程45c :

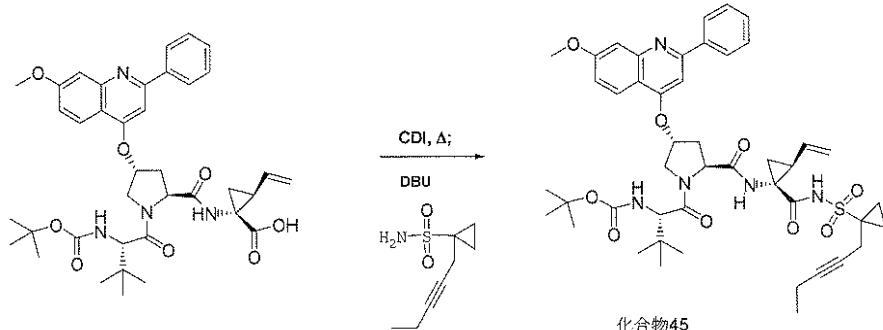
化合物45の実施例45、B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フェニル-7-メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O₂ [1 - (1 - ペンタ - 2 - イニル) - シクロプロパン - 1 - イル) ; または、別の表示である化合物45の実施例45、(1 - {4 - (7 - メトキシ - 2 - フ

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* - プチルエス

テルの製造

【化 164】



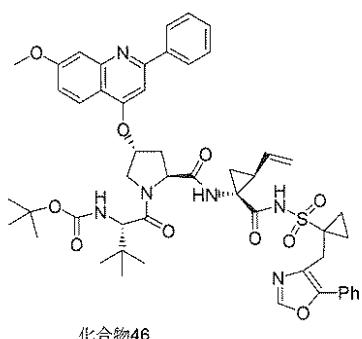
工程 45c)

化合物 45 は、実施例 27 の工程 27c 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 (0.100 g、0.15 mmol) から 31% 収率 (0.0382 g) で製造し、そしてブレパラティブ HPLC (溶媒 B : 40 ~ 100% を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0250】

化合物 46 の実施例 46

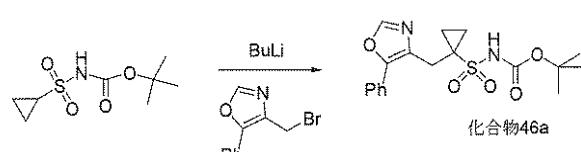
【化 165】



工程 46a :

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* - プチルカルバメートの製造

【化 166】



工程 46a)

10

20

30

40

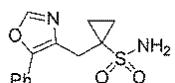
50

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 - *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 15 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 - *t* *e* *r* *t* - ブチルカルバメート（1.0 g、4.52 mmol）から 27% 収率（0.461 g）で得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0251】

工程 46 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 10

【化 167】



化合物46b

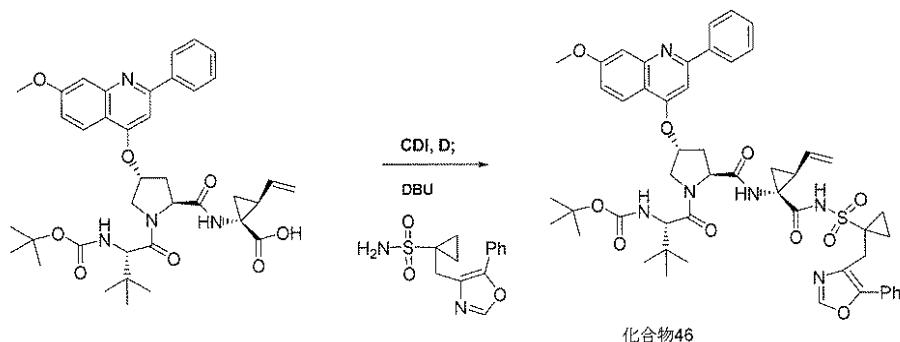
工程 46 b)

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 30 a、実施例 30）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 - *t* *e* *r* *t* - ブチルカルバメート（0.32 g、3.83 mmol）から 54% 収率（0.126 g）で得たが、精製しなかった。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.79 (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)。

【0252】

工程 46 c : 化合物 46 の実施例 46、BOC NH - P3 (L - t - BuGly) - P2 [(4R) - (2 - フェニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ - [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 46 の実施例 46、[[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 *t* *e* *r* *t* - ブチルエステルの製造 30

【化 168】



工程 46 c)

化合物 46 は、実施例 27 の工程 27 c の方法に似た様式で（工程 46 b（実施例 46）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（0.080 g、0.1 50

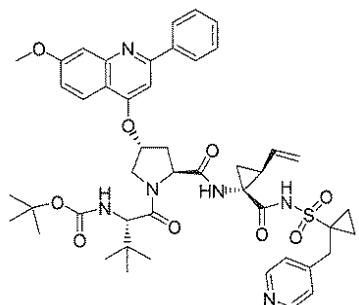
2 mmol)から18%収率(0.0255g)で製造し、そしてプレパラティブHPLC(溶媒B:40~90%を使用)によって製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 1.04 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.41 (m, 4 H), 1.68 (m, 1 H), 1.84 (dd, J = 7.32, 4.88 Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 2.60 (m, 1 H), 2.72 (m, 1 H), 3.57 (d, J = 14.65 Hz, 1 H), 3.62 (m, 1 H), 4.17 (m, 3 H), 4.23 (dd, J = 5.49, 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⁺-1), HPLC(保持時間:1.96, 方法M)。

【0253】

10

化合物47の実施例47

【化169】

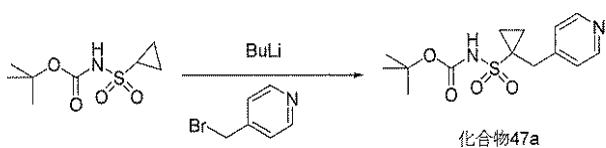


化合物47

20

工程47a: 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47a)

30

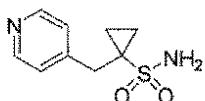
-78まで冷却したシクロプロピルスルホニルアミンtert-ブチルカルバメート(105g、4.52mmol)のTHF(9mL)溶液に、n-BuLi(6.2mL、9.2mmol、1.6Mヘキサン溶液)を加えた。該化合物を-78で1時間攪拌し、そして新たな4-(プロモメチル)ピリジン(0.55mL、0.5mmol)を1回で注入した。該新たな4-(プロモメチル)-ピリジンは、炭酸水素ナトリウム水溶液およびエーテルの間でトリブート(tribute)することによって4-(プロモメチル)ピリジン・臭化水素から調製し、エーテル層を素早く分離し、乾燥し(MgSO₄を使用)、溶媒を真空中で除去し、そしてこのものを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pH4.0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(MgSO₄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0.42g)を得て、そして該混合物を次の工程に使用した。

40

【0254】

工程47b: 1-(4-ピリジル)-シクロプロパンスルホンアミドの製造

【化171】



化合物47b

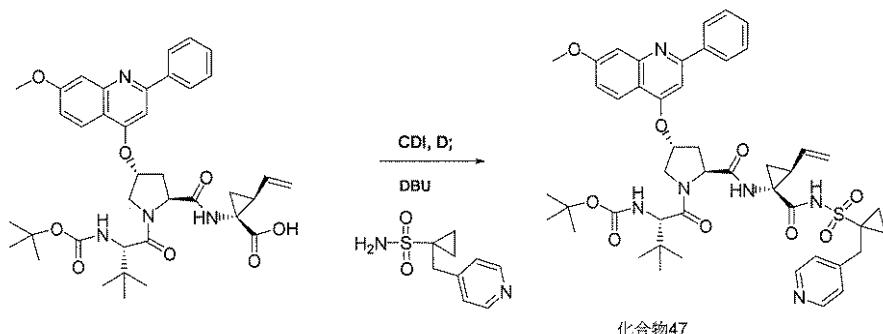
工程47b)

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30b)の製造に記載する方法に従って、47の混合物から2工程で13%収率(0.12g)で得て、そしてプレパ- HPLC(溶媒B:0~80%を使用)によって精製した。¹H NMR(メタノール-d₄) 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)。

【0255】

工程47c: 化合物47の実施例47、BOC NH - P3(L-t-BuGly) - P2 [(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン] - P1 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ - {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47の実施例47、(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tert-ブチルエステルの製造

【化172】



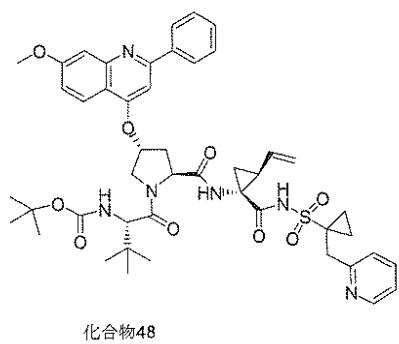
工程47c)

化合物47は、実施例27の工程27c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47b、実施例47)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2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.120g、0.17mmol)から58%収率(0.0739g)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。¹H NMR(メタノール-d₄) 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)。

【0256】

化合物48の実施例48

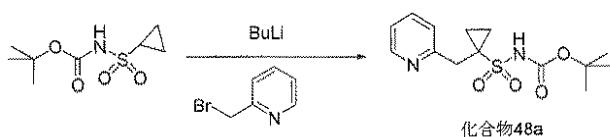
【化173】



10

工程48a : 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 - プチルカルバメートの製造

【化174】



【工程48a】

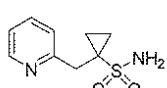
この不純な化合物である 1 - ピリジン - 2 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメートは、1 - ピリジン - 4 - イルメチル - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメート (工程47a) の製造に記載する方法に従って、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - プチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) から 0.61 g で得た。該不純な生成物を次の工程に使用した。

20

【0257】

工程48b : 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175】



30

【工程48b】

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 - プ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 - プチルカルバメート (工程47b) の製造に記載する方法に従って、工程48a 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、プレバラティブ HPLC (溶媒 B : 0 ~ 80 % を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

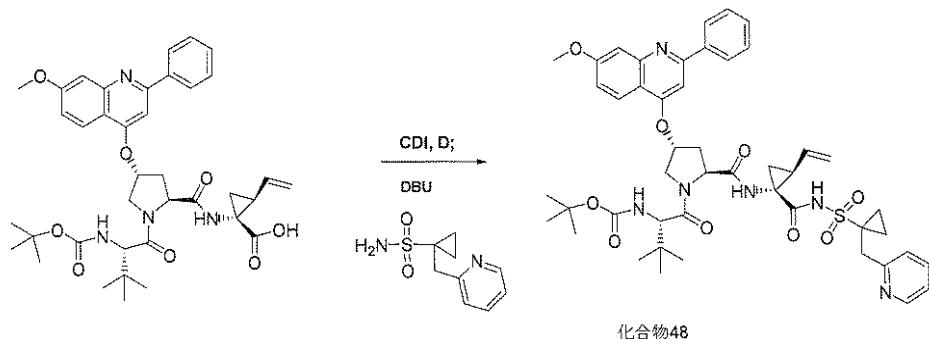
40

【0258】

工程48c : 化合物48の実施例48、B O C N H - P 3 (L - t - B u G 1 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 O₂ - [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48の実施例48、(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 - プチルエステルの製造

50

【化176】



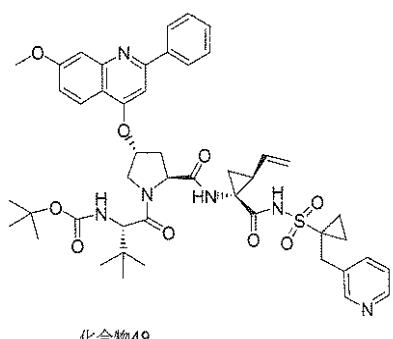
工程48c)

化合物48は、実施例27の工程27c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48b)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2e(実施例2)のトリペプチド酸生成物(0.120g、0.17mmol)から67%収率(0.086g)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。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.97(s, 9H), 0.99(m, 2H), 1.22(s, 9H), 1.48(m, 3H), 1.85(m, 1H), 2.27(q, J = 8.90 Hz, 1H), 2.41(m, 1H), 2.76(dd, J = 13.54, 6.95 Hz, 1H), 3.39(d, J = 13.91 Hz, 1H), 3.50(m, 1H), 3.99(s, 3H), 4.09(d, J = 12.08 Hz, 1H), 4.18(s, 1H), 4.62(m, 2H), 5.14(d, J = 10.25 Hz, 1H), 5.31(d, J = 16.83 Hz, 1H), 5.76(m, 2H), 7.25(dd, J = 9.15, 2.20 Hz, 1H), 7.31(dd, J = 7.68, 5.12 Hz, 1H), 7.46(m, 3H), 7.64(m, 3H), 7.78(m, 1H), 8.05(m, 2H), 8.24(d, J = 9.15 Hz, 1H), 8.44(d, J = 4.03 Hz, 1H)。MS m/z 881 (M⁺+1), MS m/z 799 (M⁻-1)。LC-MS(保持時間: 1.43, 方法H), MS m/z 881 (M⁺+1)。

【0259】

化合物49の実施例49

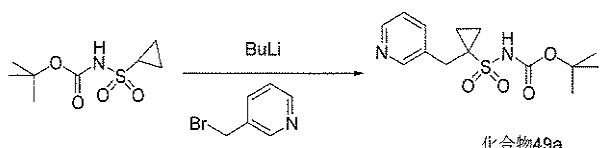
【化177】



30

工程49a: 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

【化178】



工程49a)

-78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(105g、4.52mmol)のTHF(9mL)溶液に、n-BuLi(6.2mL、

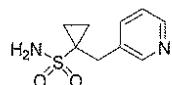
40

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(2mL)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ビュートした3-(プロモメチル)ピリジン・臭化水素(1.5g、5.9mmol)から調製した。該エーテル層を素早く分離し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして約2mL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pH4.0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(MgSO₄を使用)、濃縮し、そしてプレパ-HPLC(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(0.61g)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

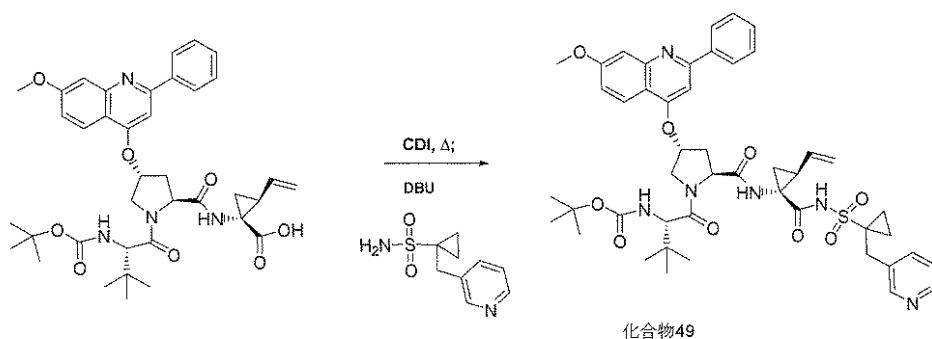
工程49b)

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(0.5g)から11%収率(0.107g、2工程)で得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 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-tert-BuGly)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-ブロリン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-CONH₂-[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

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 40

50

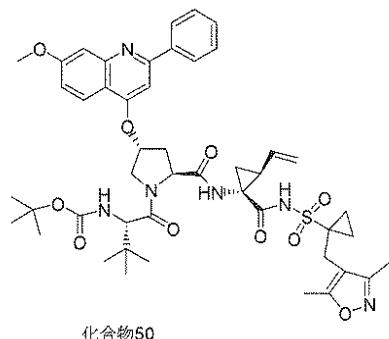
成物 (0.080 g、0.12 mmol) から 14% 収率 (0.0127 g) で製造し、そしてプレパラティブ HPLC (溶媒 B: 0 ~ 85% を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.97 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.31 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 8.24, 5.49 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 14.19, 6.87 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.11 (dd, J = 12.05, 2.90 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 5.34 (d, J = 7.09 Hz, 1H), 5.75 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.86 (d, J = 6.41 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 7.78, 1.68 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)。LC-MS (保持時間: 1.49, 方法 I), MS m/z 881 (M⁺+1)。

10

【0262】

化合物 50 の実施例 50

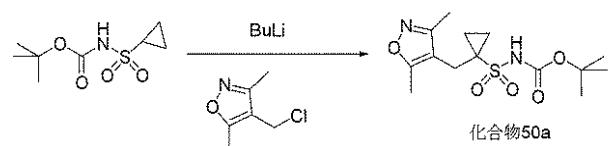
【化181】



20

工程 50a : 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の製造

【化182】



30

【工程 50a】

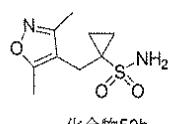
本化合物の 1 - (3,5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンアミド - t e r t - ブチルカルバメートは、1 - メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミド - t e r t - ブチルカルバメート (工程 15 I I d) の製造に記載する方法に従つて (1.1 当量の 4 - クロロメチル - 3,5 - ジメチルイソキサゾールを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (1.0 g、4.52 mmol) から 45% 収率 (0.672 g) で得て、そしてバイオテージ 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。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.64 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 6.80 (s, 1H)。

40

【0263】

工程 50b : 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】



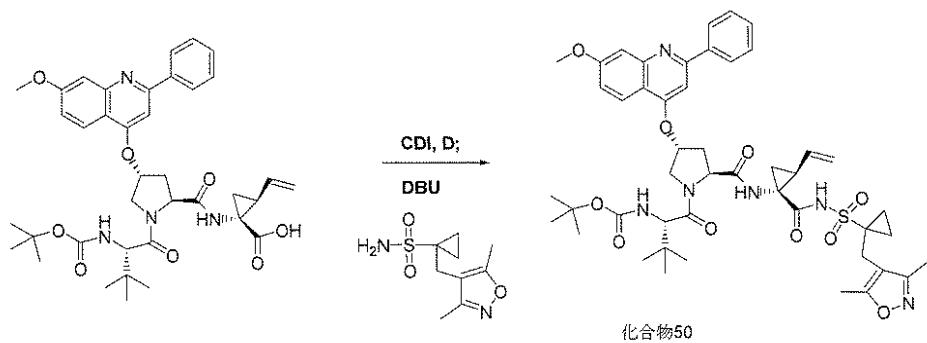
50

工程 50 b)

化合物 50 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 47 b、実施例 47) 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 - プチルカルバメート (0.48 g) から 24 % 収率 (0.083 g) で得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

【0264】

工程 50 c : 化合物 50 の実施例 50、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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O₂ - [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 50 の実施例 50、{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 t e r t - プチルエステルの製造

【化 184】

10

20

30

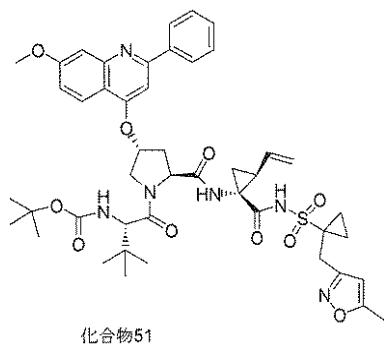
40

工程 50 c)

化合物 50 は、実施例 27 の工程 27 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 50 b、実施例 50) 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 (0.060 g) から 32 % 収率 (0.0254 g) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 40 ~ 85 % を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0265】化合物 51 の実施例 51

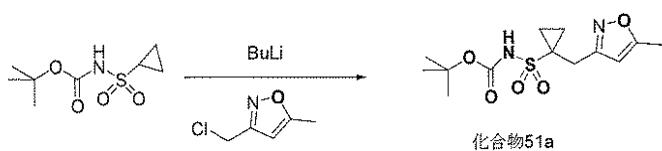
【化185】



10

工程 51a : 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186】



20

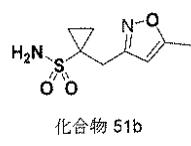
本化合物である 1 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イルメチル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメートを、 - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イルメチル) - シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (工程 50a) の製造に記載する方法に従って (1. 1 当量の 3 - クロロメチル - 5 - メチル - イソキサゾールを求電子体として使用することを除く)、シクロプロパンスルホンアミド - t e r t - ブチルカルバメート (1. 0 g、 4. 5 2 mmol) から 34% (0. 486 g) で得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)。

【0266】

工程 51b : 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187】



【工程 51b】

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 20b) 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. 48 g) から 24% 収率 (0. 0813 g) で得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

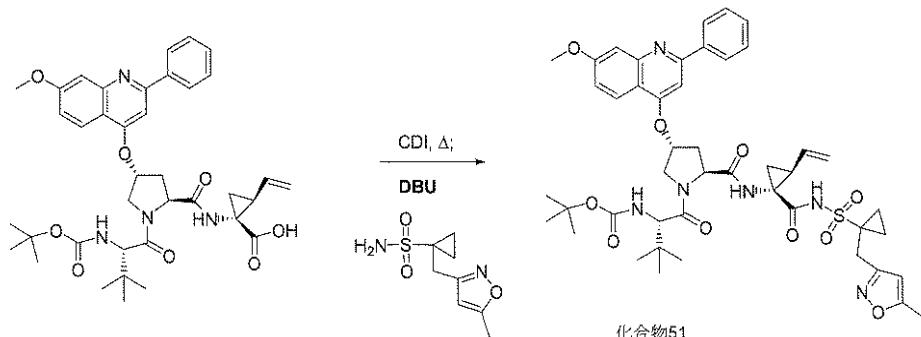
40

【0267】

工程 51c : 化合物 51 の実施例 51、 BOCNH - P3 (L - t - BuGly) - 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 (1R, 2S ビニルアツカ) - CONH₂ - [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 51 の実施例 51、 [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188】



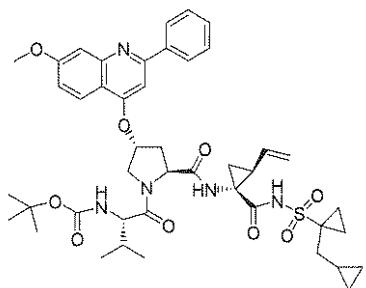
工程 51c)

化合物 51 は、実施例 27 の工程 27c 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 (0.060 g) から 7 % (0.0058 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) によって精製した。¹H NMR R (メタノール - *d*₄) 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⁺+1) 。

【0268】

化合物 52 の実施例 52

【化189】

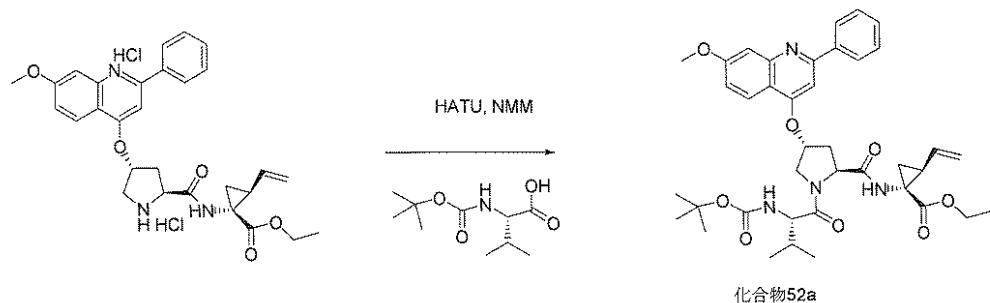


化合物52

工程 52a : 化合物 52a の実施例 52a 、 BOCNH - P3 (L - val) - P2 [(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] - P1 (1 R , 2 S ビニルアツカ) - 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 52a の実施例 52a 、 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190】



10

【工程52a】

工程2c(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(1S,2R)ビニルアッカP1異性体のHCl塩(1.2g、1.99mmol)、N-BOC-L-バリン(0.65g、2.39mmol)、NMM(1.0g、9.97mmol)のDMF(12mL)懸濁液に、HATU(1.0g、2.59mmol)を加えた。終夜攪拌後に、該反応混合物をEtOAc(200mL)を用いて希釈し、pH4.0の緩衝液(2×)、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)、ブライン(30mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、バイオテージ40M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(0.98g、70%)を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.95(m, 6H), 1.23(m, 12H), 1.42(m, 1H), 1.71(dd, J = 8.05, 5.49Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.73(m, 1H), 3.95(s, 3H), 4.10(m, 4H), 4.60(m, 2H), 5.09(dd, J = 10.43, 1.65Hz, 1H), 5.26(dd, J = 17.02, 1.65Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.76(m, 1H), 7.10(dd, J = 8.97, 2.38Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.39(d, J = 2.56Hz, 1H), 7.54(m, 3H), 8.07(m, 3H)。

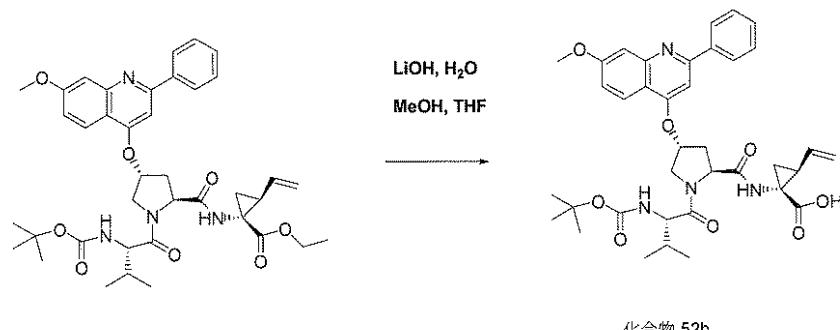
20

【0269】

工程52b)化合物52bの実施例52b、BOC NH-P3(L-va1)-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(1R, 2S-ビニルアッカ)-カルボン酸;または、別の表示である化合物52bの実施例52b、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191】



40

【工程52b】

淡黄色発泡体の化合物52bは、実施例2の工程2eの方法に似た様式で、工程52a(実施例52)の化合物52aの生成物から96%収率(0.90g)で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.93(m, 6H), 1.23(s, 9H), 1.42(m, 1H), 1.69(dd, J = 8.05, 5.49Hz, 1H), 1.97(m, 1H), 2.21(m, 1H), 2.47(m, 1H), 2.75(m, 1H)

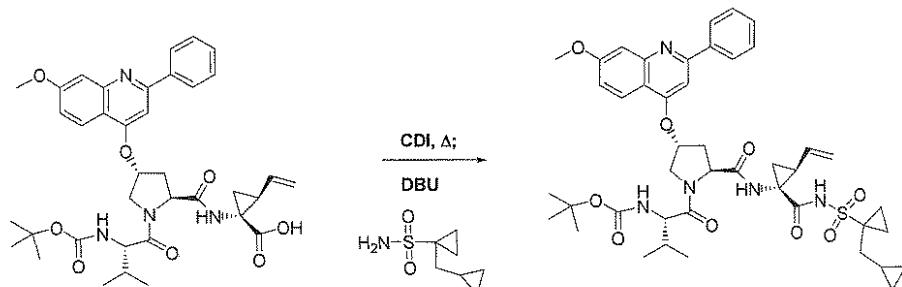
50

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、 $\text{BocNH-}\text{P3(L-t-Va1)-P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S-ビニルアッカ)-CONHSO}_2$ - (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* - プ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 (バ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 (0.140 g, 0.21 mmol) から 26 % 収率 (0.0477 g) で製造した。該反応混合物を、PTLC (MeOH / CH2Cl2 を使用する) によって精製した。 $^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) $^1\text{H NMR}$ (メタノール- d_4) 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)。C₄₄H₅₆N₅SO₉ として実測値, LC-MS (保持時間: 1.68, 方法 I), MS m/z 830 (M⁺+1)。

【0271】

化合物 53 の実施例 53

10

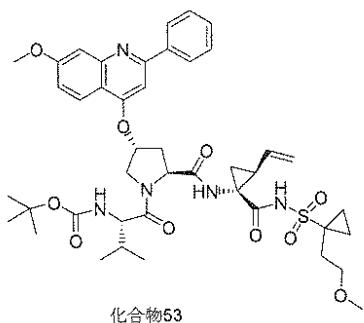
20

30

30

40

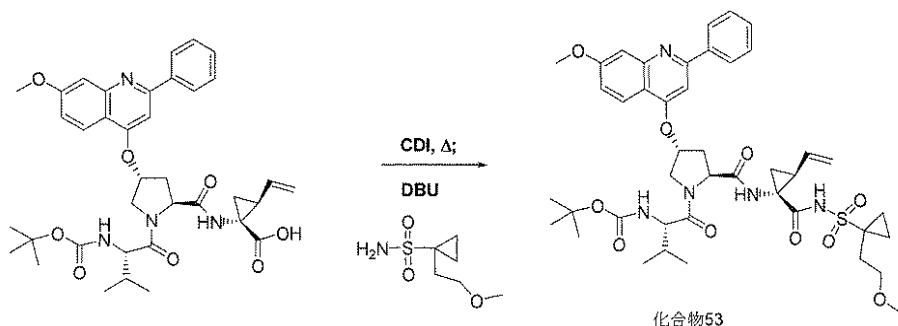
【化193】



10

工程53：化合物53の実施例53、B O C N H - 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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S - ビニルアツカ) - C O N H S O ₂ - [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53の実施例54、{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 - プチルエステルの製造

【化194】



20

【工程53】

化合物53は、工程52c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ニアミドを1 - シクロプロピルメチルシクロプロパンスルホニ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(0.140 g、0.21 mmol)から61%(0.1063 g)で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) 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⁺+1)。

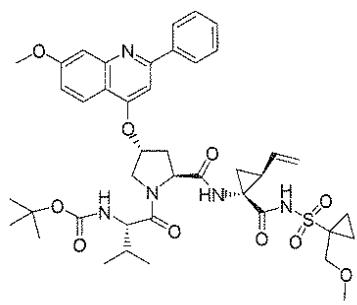
30

【0272】

化合物54の実施例54

40

【化195】

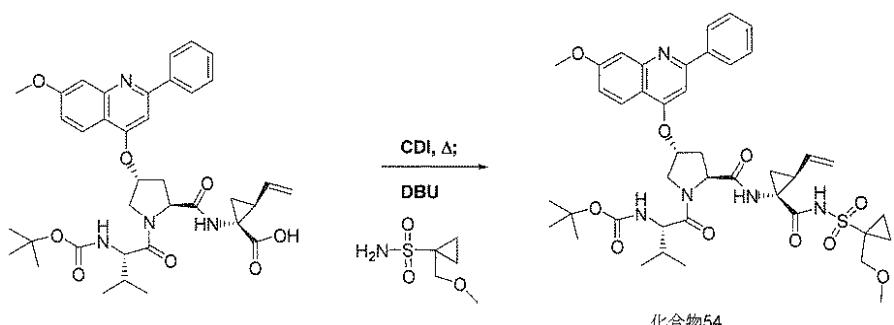


化合物54

10

工程54：化合物54の実施例54、B O C N H - 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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S - ビニルアツカ) - C O N H S O ₂ - (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54の実施例55、{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 - プチルエステルの製造

【化196】



工程54)

化合物54は、工程52c（実施例52）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52b（実施例52）のトリペプチド酸生成物（0.140 g、0.21 mmol）から25%収率（0.0404 g）で製造した。¹H NMR (Solvent メタノール-d₄) 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⁺+1)。

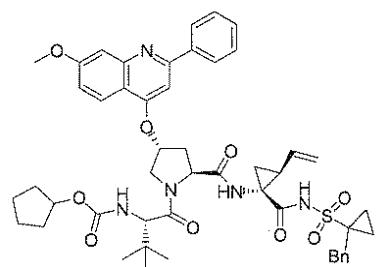
【0273】

化合物55の実施例55

30

40

【化197】



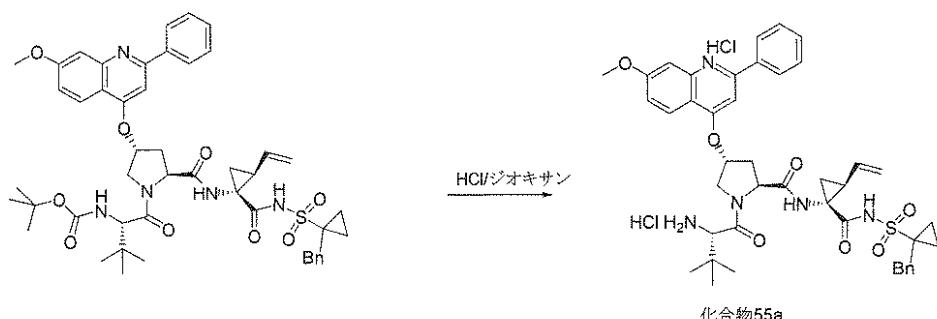
化合物55

10

工程 55 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 HCl 塩の製造

【化198】

反応式1



20

【工程 55 a】

本ビス HCl 塩を、実施例 25 の工程 15 g の方法に似た様式で、化合物 5 (0.70 0 g、0.795 mmol) から 100 % 収率 (0.678 g) で製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

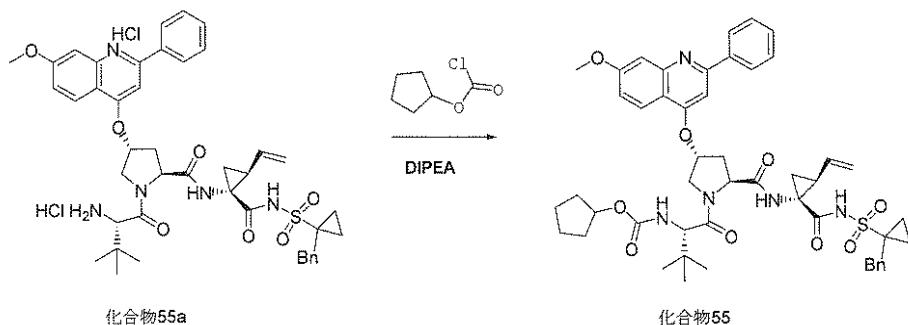
【0274】

工程 55 b : 化合物 55 の実施例 55、N - シクロペントキシカルボニル - NH - P3 (L - t - BuG1y) - 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 (1R, 2S ビニルアッカ) - CONHSO₂ (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 55 の実施例 55、{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

30

40

【化199】



10

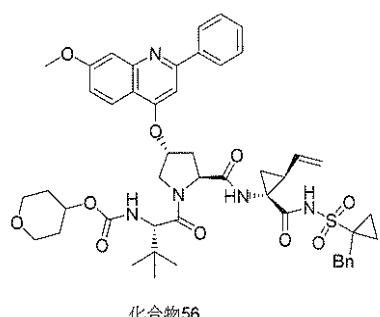
工程 55 b)

化合物 55 は、実施例 25 の工程 25 h の方法に似た様式で、工程 55 a (実施例 55) の生成物のビス H C 1 塩 (0.125 g, 0.15 mmol) から 95 % 収率 (0.124 g) 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。¹H NMR (メタノール-d₄) δ 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)。C₄₄H₅₈N₅SO₉ として計算: LC-MS (保持時間: 3.40, 方法 J), MS m/z 892 (M⁺+1)。

【0275】

化合物 56 の実施例 56

【化200】

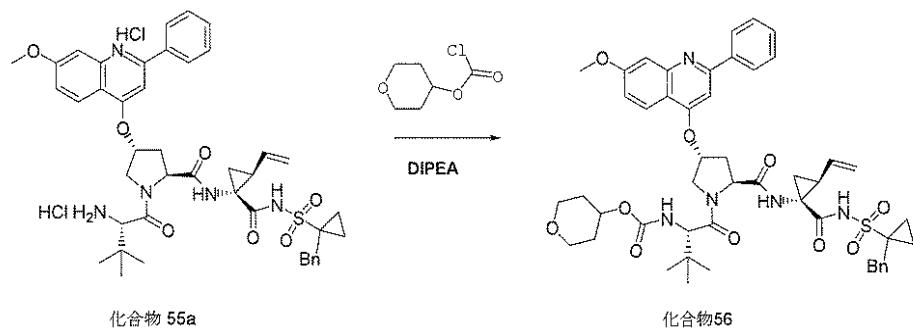


30

工程 56: 化合物 56 の実施例 56、N - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルオキシカルボニル - NH - P3 (L - t - BuG1y) - 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 (1R, 2S - ビニルアッカ) - CONHSO₂ (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 56 の実施例 56、{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

【化201】



10

工程56)

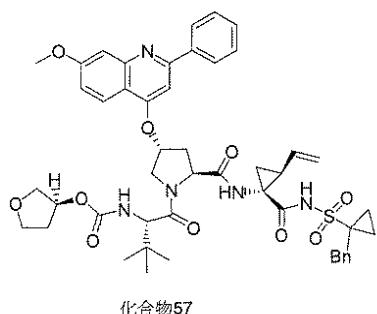
化合物56は、化合物55の製造における工程55b(実施例55)の方法に似た様式で(テトラヒドロ-ピラン-4-イルクロロホルメートを、シクロペンチルクロロホルメートの代わりに使用することを除く)、工程55a(実施例55)の生成物のビスHCl塩(0.150g、0.18mmol)から46%収率(0.072g)で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.65 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 1.02 (m, 1H), 1.44 (m, 6H), 1.74 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 8.05, 5.49 Hz, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 13.36, 6.77 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.27 (m, 3H), 4.63 (m, 2H), 5.19 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 16.83 Hz, 1H), 5.74 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.46 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 8.07 (m, 2H), 8.19 (d, J = 9.15 Hz, 1H)。MS m/z 908 (M⁺+1), MS m/z 906 (M-1)。HPLC(保持時間: 3.08, 方法J)。

20

【0276】

化合物57の実施例57

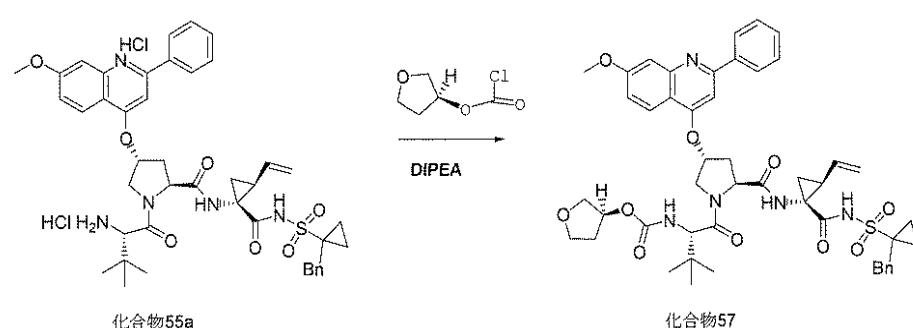
【化202】



30

工程57: {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フラン-3-イルエステルの製造

【化203】



40

工程57)

化合物57は、化合物55の製造における実施例55(工程55b)の方法に似た様式

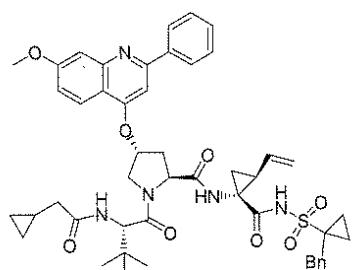
50

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。¹H NMR(CDCl₃) 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⁺+1)。

【0277】

化合物58の実施例58

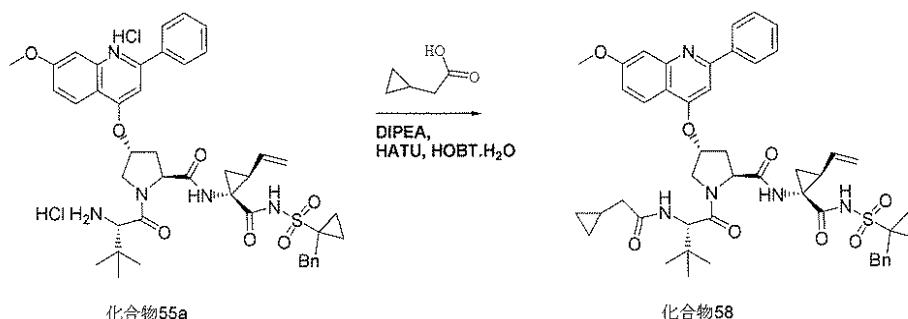
【化204】



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。¹H NMR(メタノール-d₄) 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⁺+1)。

10

20

30

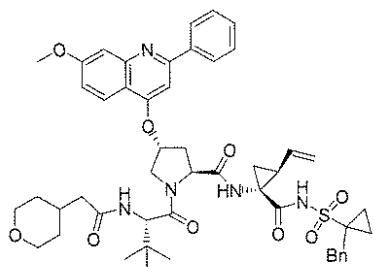
40

50

【0278】

化合物59の実施例59

【化206】

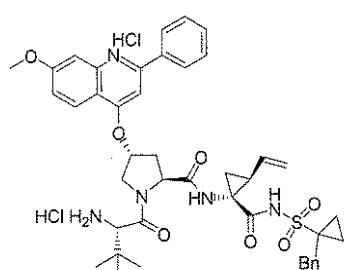


化合物59

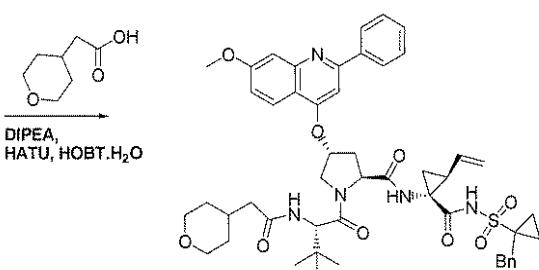
10

工程59：1-[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207】



化合物55a



化合物59

20

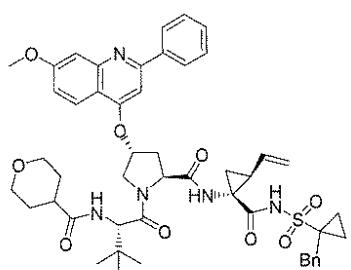
化合物59は、化合物13の製造における実施例26の工程26hの方法に似た様式で（化合物55を、工程26gの生成物のビスHCl塩の代わりに使用することを除く）、工程55a（実施例55）の生成物のビスHCl塩（0.125g、0.15mmol）から81%収率（0.1084g）で製造して、そしてプレパラティブHPLC（溶媒B：45%～85%を使用）によって精製した。¹H NMR（メタノール-d₄） ppm 0.63 (m, 2 H), 0.98 (s, 9 H), 1.22 (m, 2 H), 1.47 (m, 6 H), 1.92 (m, 4 H), 2.31 (m, 2 H), 2.68 (dd, 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 = 0.25 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

【0279】

化合物60の実施例60

【化208】



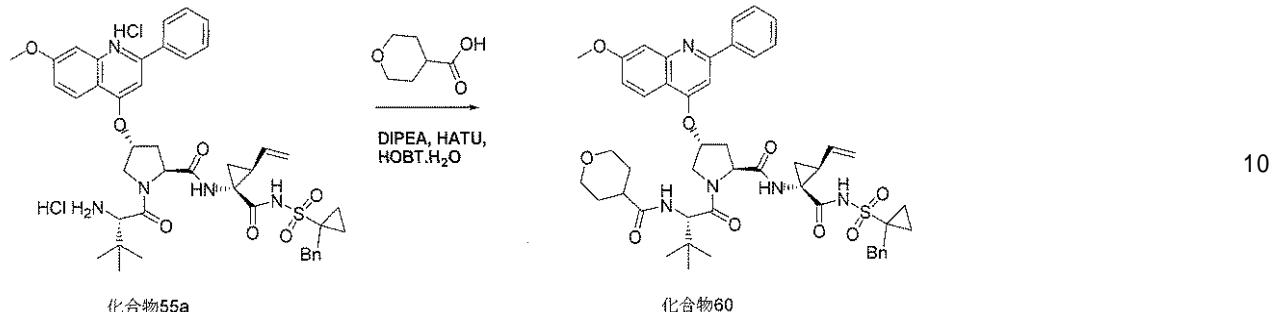
化合物60

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】



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 1 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。 1 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) 。

【 0 2 8 0 】

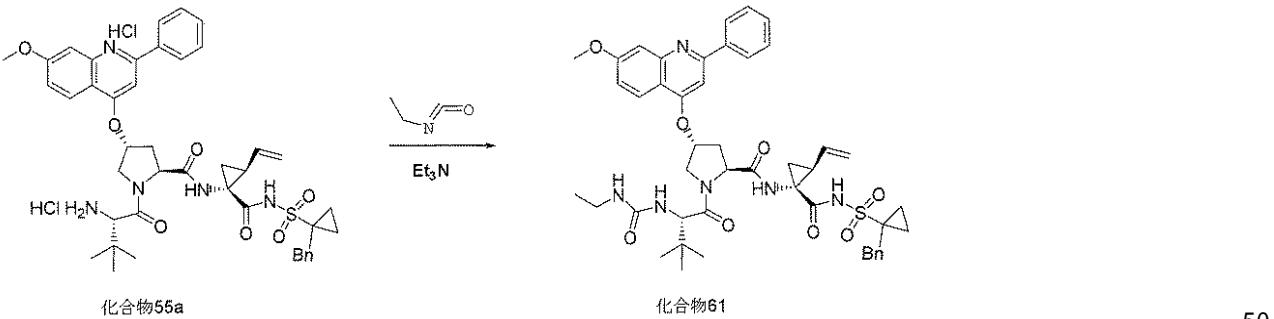
化合物 6 1 の実施例 6 1

【化 2 1 0】



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】



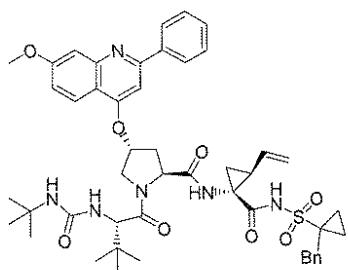
工程 6 1)

実施例 5 5 (工程 5 5 a)の化合物 5 5 a のビス H C 1 塩 (0.100 g、0.117 mmol)、エチルイソシアネート (26 μ L、0.32 mmol)、およびトリエチルアミン (82 μ L、0.585 mmol) の C H₂ C l₂ の混合物を r t で 16 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 : 40 ~ 85 % を使用)によって得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0281】

化合物 6 2 の実施例 6 2

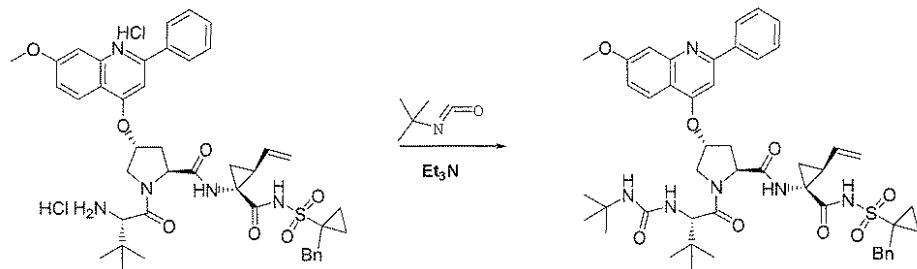
【化 2 1 2】



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 - ピ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 1 塩 (0.100 g、0.117 mmol) から 46 % 収率 (0.072 g) で製造した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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 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

10

20

30

40

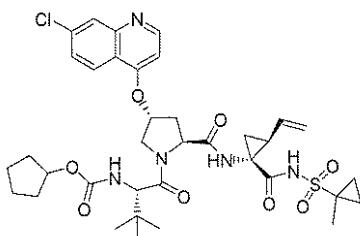
50

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】

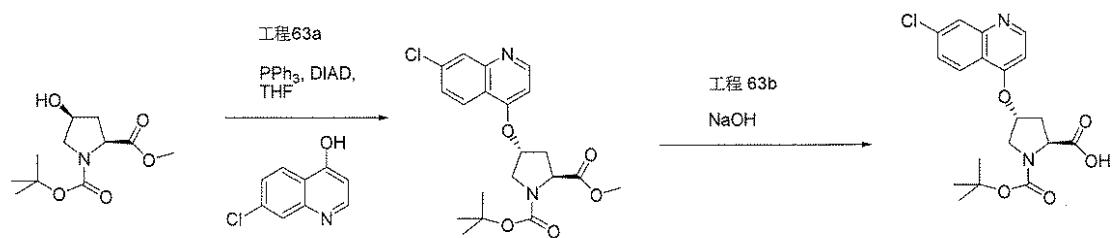
化合物63の実施例63

【化214】

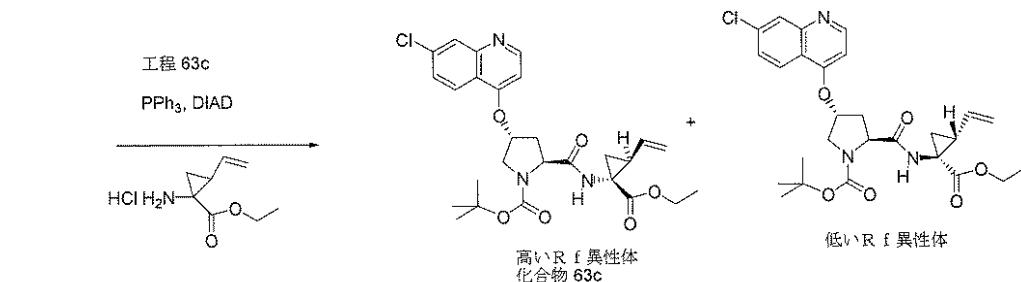


化合物63

反応式1



10



20

30

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(1.0 g, 4.0.7 mmol)および7 - クロロキノリン - 4 - オール(8.73 g, 4.9.0 mmol)のT H F (200 mL)懸濁液に、P P h ₃(12.82 g, 48.9 mmol)およびD I A D (8.80 g, 42.13 mmol)を加えた。該混合物をr t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E t O A c (800 mL)中に溶解し、1N塩酸、5%K ₂ C O ₃水溶液(3 × 100 mL)、ブライン(2 × 100 mL)を用いて洗浄し、乾燥し(M g S O ₄を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ65M(M e O H / C H ₂ C l 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

40

50

0まで冷却したMeOH中に溶解した実施例63の工程63a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}(10.57g、26.0mmol)溶液に、1N NaOH水溶液(44.5mL、44.5mmol)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1.0N塩酸を用いてpH7.0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6N塩酸を用いて4にまで調節し、そして該混合物をEtOAc(3×500mL)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(MgSO₄を使用)、そして濃縮して白色固体(10.16g、100%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) 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=9Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 8.75(d, J=5Hz, 1H), 12.88(brs, 1H)。¹³C NMR(DMSO-d₆) 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⁺+1)。

【0284】

工程63c: 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

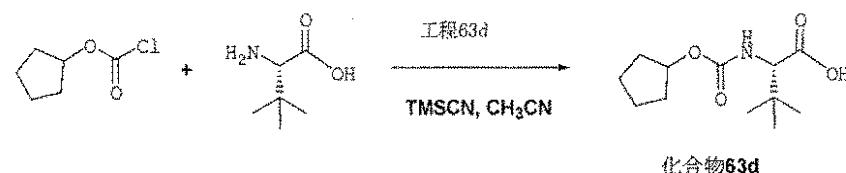
実施例633の工程63bの生成物、{BOC-4(R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)プロリン}(5.11g、13mmol)、ビニルアッカのHC1塩(シクロプロピルカルボキシエチル基がビニル部分に対してsynである、1R, 2S/1S, 2R)のジアステレオマーの1:1混合物として存在する)(3.48g、1.82mmol)、およびNMM(7.1mL、65mmol)のDMF(30mL)溶液に、HATU(6.92g、18.2mmol)を加えた。該混合物を3日間攪拌した。該反応混合物をEtOAc(180mL)を用いて希釈し、そしてpH4.0緩衝液(3×100mL)を用いて分配した。該有機層を飽和NaHCO₃水溶液(2×50mL)、水(2×50mL)およびブライン(2×50mL)を用いて洗浄した。該有機溶液を乾燥し(MgSO₄を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ40M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(2.88g)を得た。本混合物を、バイオテージ65M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(1.20g、17.4%)を得た。¹H NMR(CDCl₃/メタノール-d₄) 1.16(t, J=7Hz, 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=9Hz, 1H), 5.16(m, 1H), 5.24(d, J=17Hz, 1H), 5.63-5.70(m, 1H), 6.74(m, 1H), 7.39(dd, J=9, 2Hz, 1H), 7.74-7.78(m, 1H), 7.89(d, J=2Hz, 1H), 7.97(d, J=9Hz, 1H), 8.60(d, J=5Hz, 1H)。¹H NMR(メタノール-d₄, 60/40の回転異性体) 1.24(t, J=7Hz, 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=5Hz, 1H), 7.53(d, J=8.9Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 8.12(d, J=8.9Hz, 1H), 8.70(d, J=5Hz, 1H)。LC-MS(保持時間: 1.54, 方法A) MS m/z 530 (M⁺+1)。該物質の残り(~1.66g、24%)は、低いRf異性体がかなり多量である混合画分であった。

【0285】

工程63d: (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215】

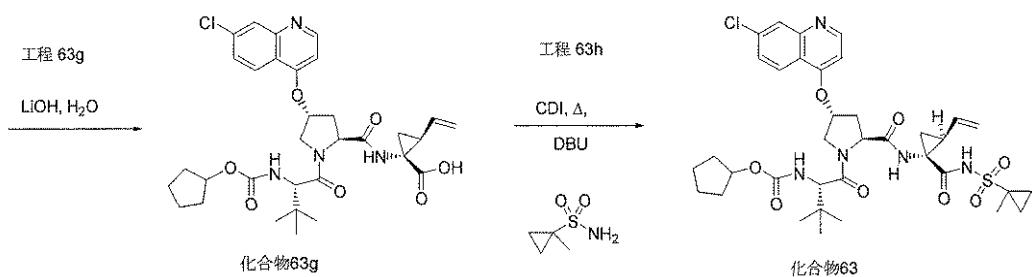
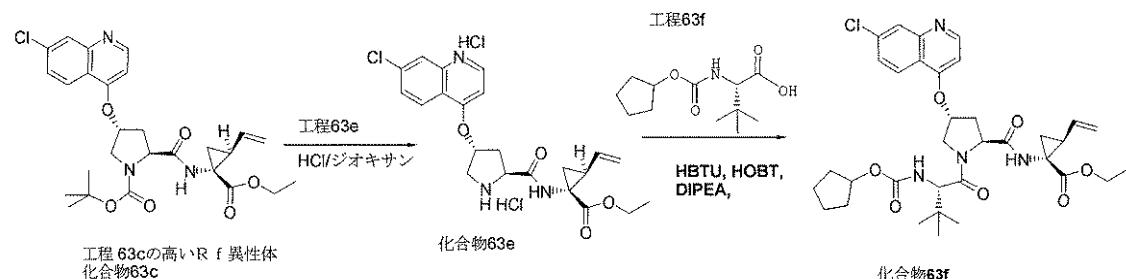
反応式2



CH₃CN (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Et₂O (2×200 mL)を用いて抽出した。該水相をpH 3にまで酸性とし、そしてCH₂Cl₂ (2×200 mL)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し (MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮した。該残渣を少量のEt₂O/ヘキサンから再結晶して、生成物 (3.48 g, 94%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 1.00 (s, 9H), 1.59 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.84 (dd, J = 5.95, 3.20 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 5.02 (m, 1H)。

【化216】

反応式3



工程63e : NH₂-P2[(4R)-(7-クロロキノリン-4-オキソ)-S-プロリノン]-P1(1R,2S-ビニルアッカ)-COOEtの製造

実施例63の工程63cの生成物、{BOC-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-CO₂Et)} (0.65 g, 1.22 mmol)を4N HCl/ジオキサン (4.5 mL, 1.8 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⁺+1)。

【0286】

工程63f : 化合物63fの実施例63f、N-シクロペンチルオキシカルボニル-NH-P3(L-vial)-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(1R,2S-ビニルアッカ)-カルボン酸エチルエステル；ま

10

20

30

40

50

たは、別の表示である化合物 63f の実施例 63f、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 63f)

実施例 63e の生成物、P2 [(4R) - 7 - クロロキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P1 (1R, 2S - ビニルアツカ) COOEt の HC1 塩} (0.530g、1.04mmol)、実施例 63d 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} (0.328g、1.35mmol)、HOBt (0.146g、1.08mmol)、およびジソプロピルエチルアミン (0.755mL、4.32mmol) の CH₂Cl₂ (7mL) 溶液に、HBTU (0.512g、1.35mmol) を加えた。該反応混合物を終夜攪拌し、そして CH₂Cl₂ および pH 4.0 緩衝液の間で分配した。該 CH₂Cl₂ 層を水、飽和 NaHCO₃ (水溶液) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄ を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 40M カラム (EtOAc / ヘキサン : 35 ~ 100% を使用) を用いて精製して、生成物 (0.640g、92%) を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 1.02 (s, 9H), 1.26 (m, 4H), 1.56 (m, 10H), 2.19 (q, J = 8.75 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 14.19, 8.09 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 11.90, 3.05 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.09 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.07 (d, J = 5.49 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.85 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 5.49 Hz, 1H)。LC-MS (保持時間: 1.71, 方法 B), MS m/z 655 (M⁺+1)。

【0287】

工程 63g : 化合物 63g の実施例 63g、N - シクロペンチルオキシカルボニル - N H - P3 (L - val) - 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 (1R, 2S - ビニルアツカ) - 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 63g の実施例 63g、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 63g)

白色固体の化合物 63g は、工程 2e の実施例 2 の方法に似た様式で、化合物 63f (0.636g、0.97mmol) から 69% 収率 (0.424g) で得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 1.02 (s, 9H), 1.57 (m, 11H), 2.14 (q, J = 9.03 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 11.89, 3.11 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.50 (d, J = 26.35 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 8.42 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.24 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.05 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.49 Hz, 1H)。LC-MS (保持時間: 2.32, 方法 A), MS m/z 627 (M⁺+1)。

【0288】

工程 63h : (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 63h)

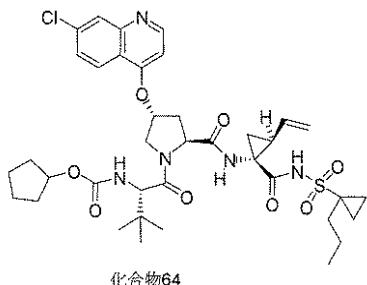
化合物 63h は、化合物 27 の製造における実施例 27 の工程 27c の方法に似た様式で、工程 63g (実施例 63) の生成物の化合物 63g のトリペプチド酸 (0.058g、0.13mmol) から 14% 収率 (0.0095g) で製造して、そして P TLC によって精製した。¹H NMR (DMSO-D₆) ppm 0.77 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 1.52 (m, 14H), 1.85 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 450

.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⁺+1)。

【0289】

化合物64の実施例64

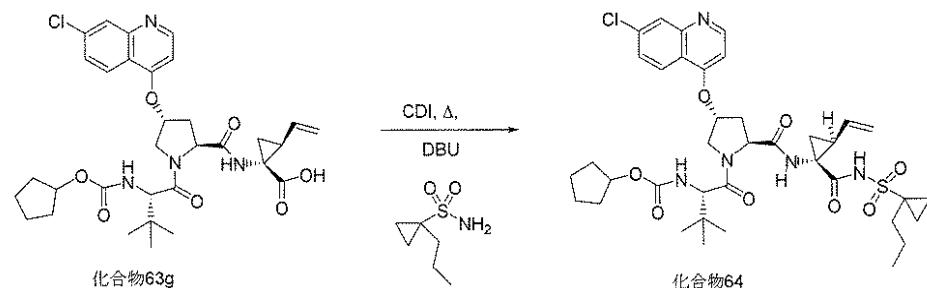
【化217】



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】



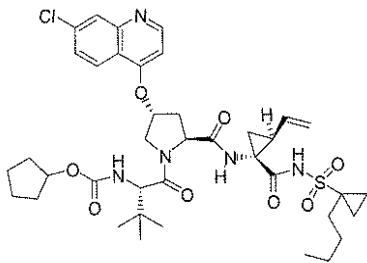
工程64)

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%收率（0.032 g）で製造し、そしてPTLCによって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0290】

化合物65の実施例65

【化219】



化合物65

10

20

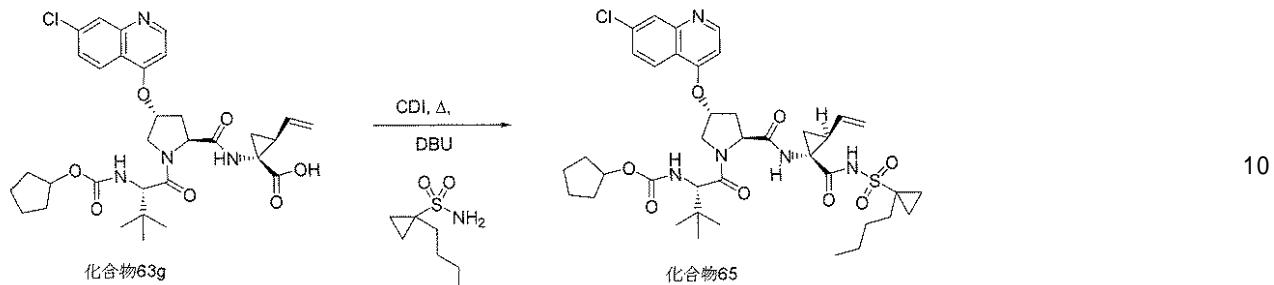
30

40

50

{ 1 - [2 - [1 - (1 - プチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ピ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 】



工程 6 5 g)

化合物 65 は、化合物 1 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 63 g (工程 63 g、実施例 63) のクロロ - P2 トリペプチド酸 (0.058 g、0.13 mmol) から 37 % 収率 (0.0271 g) で製造し、そして TLC によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【 0 2 9 1 】

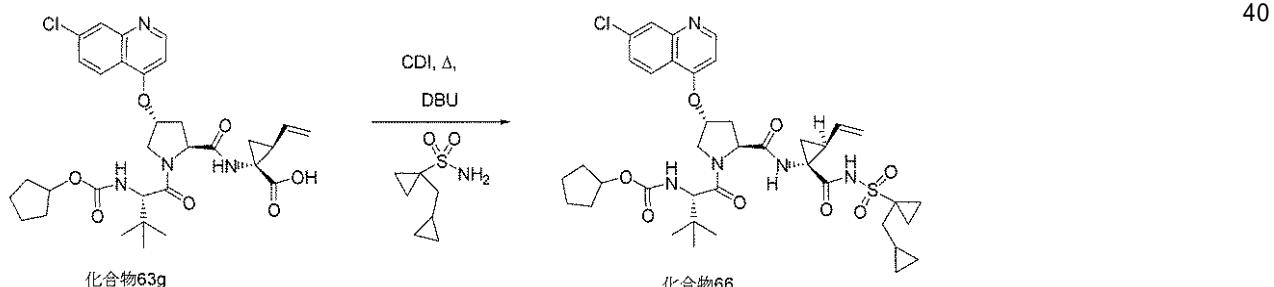
化合物 6 6 の実施例 6 6

【化 2 2 1 】



(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 】



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 6-3h) 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 (0.150 g, 0.2

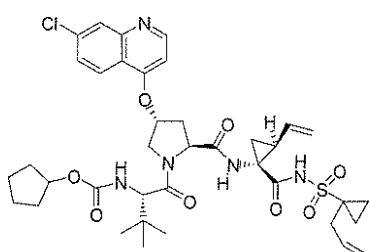
4 mmol) から 54% 収率 (0.1016 g) で製造して、そして P T L C によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.04 (m, 2 H), 0.42 (m, 2 H), 0.70 (m, 1 H), 1.02 (s, 9 H), 1.57 (m, 16 H), 2.10 (m, 1 H), 2.48 (s, 1 H), 2.68 (dd, J = 13.73, 7.32 Hz, 1 H), 4.06 (m, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 4.49 (d, J = 11.90 Hz, 1 H), 4.57 (m, 2 H), 5.00 (dd, 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⁺+1)。

[0 2 9 2]

化合物 6 7 の実施例 6 7

【化 2 2 3 】

10

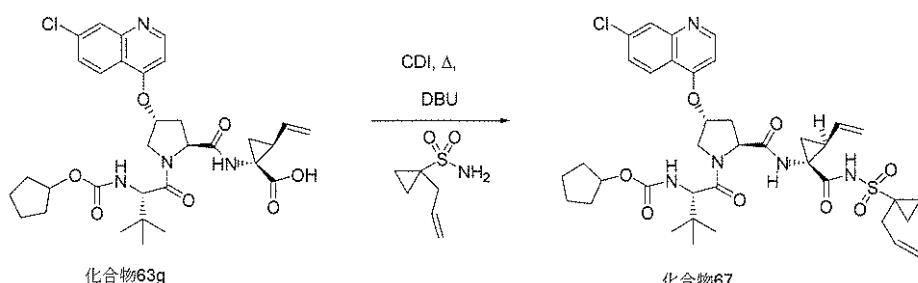


化合物67

30

{ 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 - ピ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 4 】



30

工程 6 7)

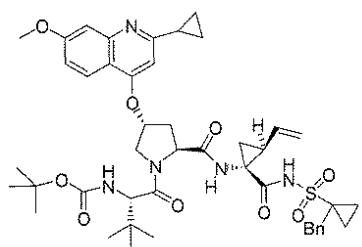
化合物は、化合物 6-3 の製造における実施例 6-3 の工程 6-3 h の方法に似た様式で、化合物 6-3 g (工程 6-3 g) のクロロ口 - P 2 トリペプチド酸 (0.026 g, 0.04 mmol) から 16% 収率 (0.0051 g) で製造し、そして P T L C によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.87 (m, 2 H), 1.02 (s, 9 H), 1.51 (m, 14 H), 1.99 (dd, J = 24.72, 15.87 Hz, 1 H), 2.65 (m, 3 H), 4.16 (s, 1 H), 4.22 (s, 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⁺+1)。

10

〔 0 2 9 3 〕

化合物 6-8 の実施例 6-8

【化225】

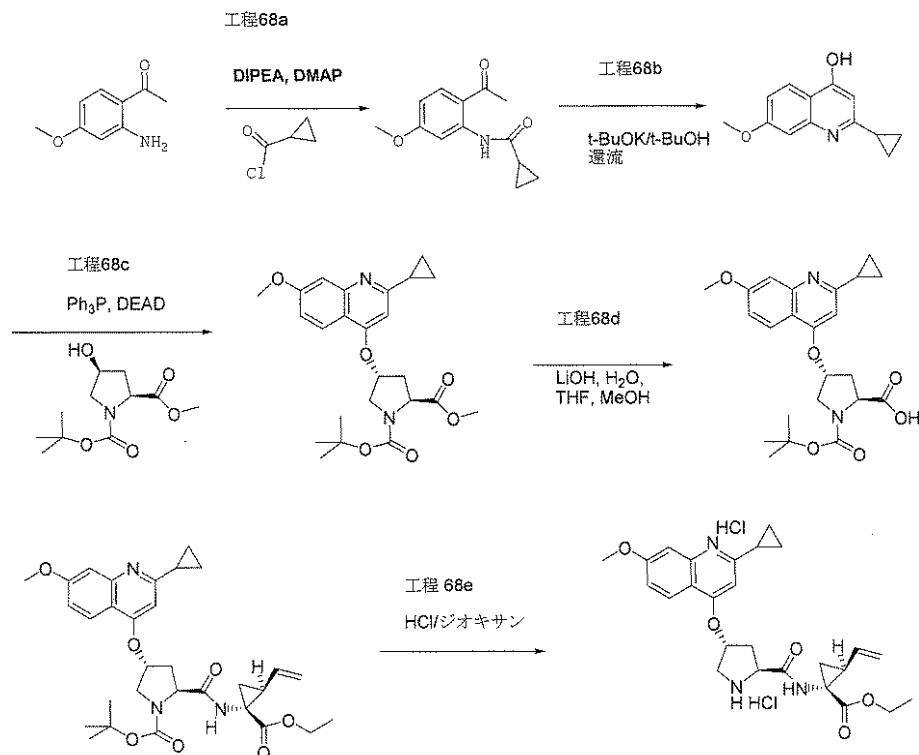


化合物68

【化226】

10

反応式1



20

30

工程68a : 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68a)

0 で CH_2Cl_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 $r\ t$ で終夜攪拌し、そして真空下で濃縮した。 CH_2Cl_2 (500 mL) 中に溶解した残渣を、1 N 塩酸、水、 NaHCO_3 (水溶液) を用いて洗浄し、そして乾燥した (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 $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ (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)。

40

【0294】

工程68b : 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68b)

実施例376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

50

キシ-フェニル)-アミド} (5.35 g, 22.72 mmol)、およびtert-BuOK (5.45 g, 48.6 mmol)のtert-ブタノール (130 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、pH 7にまで調節し、そしてろ過した。該固体収集物をMeOH/Et₂Oから再結晶して、生成物 (1 g, 20%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

【0295】

工程68c : Boc-(4R)-(2-シクロプロピル-7-メトキシ-キノリン-4-オキソ)-S-プロリンメチルエステルの製造

工程68c)

0でTHF (25 mL)中に溶解したN-Boc-L-3-ヒドロキシプロリン (1.06 g, 4.32 mmol)およびトリフェニルホスフィン (2.27 g, 8.64 mmol)溶液に、実施例376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} (0.93 g, 4.32 mmol)およびDEAD (1.50 g, 8.64 mmol)のTHF (25 mL)溶液を30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40+Mカラム (EtOAc/ヘキサン: 20~65%を使用)によって2回精製して、生成物 (1.74 g, 90%)を得た。LC-MS (保持時間: 2.56, 方法J), MS m/z 443 (M⁺+1)。

【0296】

工程68d : Boc-(4R)-(2-シクロプロピル-7-メトキシ-キノリン-4-オキソ)-S-プロリンの製造

【0297】

工程68d)

THF (91 mL)、CH₃OH (18.2 mL)およびH₂O (27 mL)中の実施例376の工程3の生成物、(Boc-(4R)-(2-シクロプロピル-7-メトキシ-キノリン-4-オキソ)-S-プロリンメチルエステル (1.70 g, 3.86 mmol)の懸濁液に、LiOH (0.73 g, 30 mmol)を加えた。該反応混合物を16時間攪拌し、pH 6にまで調節し、該有機溶媒を真空中で除去した。該残渣をpH 4にまで酸性とし、そしてEtOAc (4×100 mL)を用いて抽出した。該有機抽出物を合わせて、乾燥し (MgSO₄を使用)、そして真空中で濃縮して、生成物 (1.64 g, 100%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

【0298】

工程68e : 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tert-ブチルエステルの製造

工程68e)

実施例376の工程4の生成物、{Boc-P2((4R)-[2-シクロプロピル-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} (1.61 g, 2.79 mmol)をHCl/ジオキサン (15 mL, 60 mmol)中に溶解し、そしてrtで3時間攪拌した。該反応混合物を濃縮し、そして乾燥THFと一緒に共沸させて、生成物 (1.58 g, 100%)を得た。LC-MS (保持時間: 2.12, 方法K), MS m/z 566 (M⁺+1)。

【0299】

10

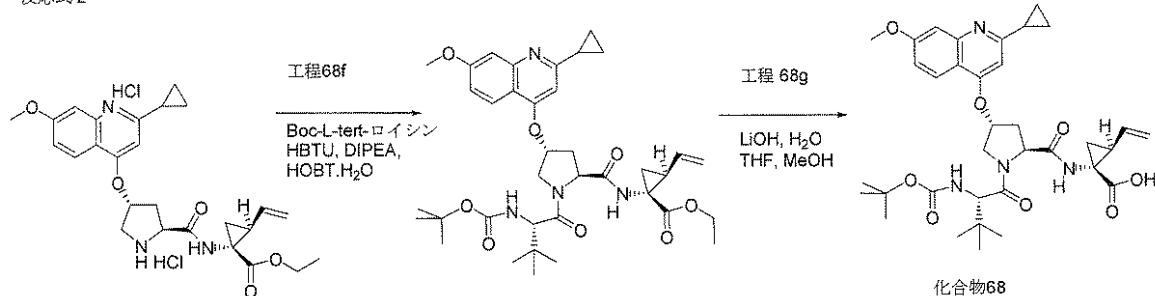
20

30

40

【化227】

反応式2



10

工程68f: ピスHCl塩の製造

工程68f)

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-オキソ]-S-プロリン}-P1(1R, 2S-ビニルアッカ)COOEtのピスHCl塩} (1.58g、2.79mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.65mL、9.25mmol)、N-Boc-L-tert-ロイシン (0.775g、3.35mmol)、HOBT·H₂O (0.515g、3.36mmol)のCH₂Cl₂ (13mL)懸濁液に、HBTU (1.28g、3.36mmol)を加えた。該混合物を14時間攪拌し、そしてEtOAcおよびpH4.0緩衝液の間で分配した。該EtOAc層を乾燥し (MgSO₄を使用)、濃縮した。該残渣をバイオテージ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PTLC (MeOH/CH₂Cl₂ 2%を使用)によって精製して、生成物 (1.4g、63%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0300】

30

工程68g: 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68g)

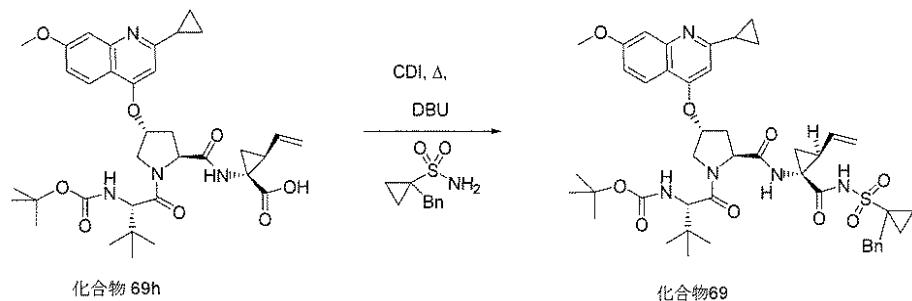
THF (93mL)、CH₃OH (23mL)およびH₂O (45mL)中の実施例376の工程6の生成物、Boc-NH-P3(L-tert-BuGly)-P2[(4R)-2-シクロプロピル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S-ビニルアッカ)-COOEt (1.28g、1.89mmol)の懸濁液に、LiOH (0.491g、20.4mmol)を加えた。該反応混合物を18.5時間攪拌し、pH4にまで調節し、該有機溶媒を真空下で除去した。該残渣をEtOAc (5×100mL)を用いて抽出した。該有機溶媒を合わせて乾燥し (MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮して、目的物 (1.17g、97%)を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0301】

50

工程 69 h) 化合物 69 の実施例 69、B O C N H - 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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O ₂ (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 69 の実施例 69、(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 228】



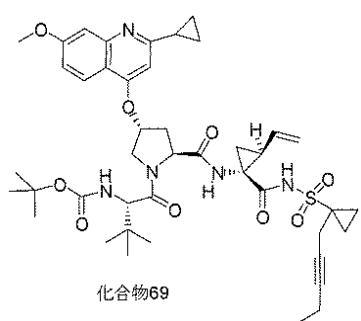
工程 68 h)

化合物 69 は、化合物 27 の製造における工程 27 c (実施例 27) の方法に似た様式で、工程 68 g (実施例 68) の生成物のシクロプロピル P 2 トリペプチド酸 (0.16 0 g, 0.25 mmol) から 41 % 収率 (0.095 g) で製造して、そしてプレパラティブ H P L C (溶媒 B : 45 % ~ 85 % を使用) によって精製した。¹H NMR (メタノール-d₄) 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), 3.29 (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⁺+1)。

【0302】

化合物 69 の実施例 69

【化 229】



工程 69 の実施例 69、B O C N H - 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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O N H S O ₂ [1 - (1 - ベンタ - 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 69 の実施例 69、(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 - ベンタ - 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

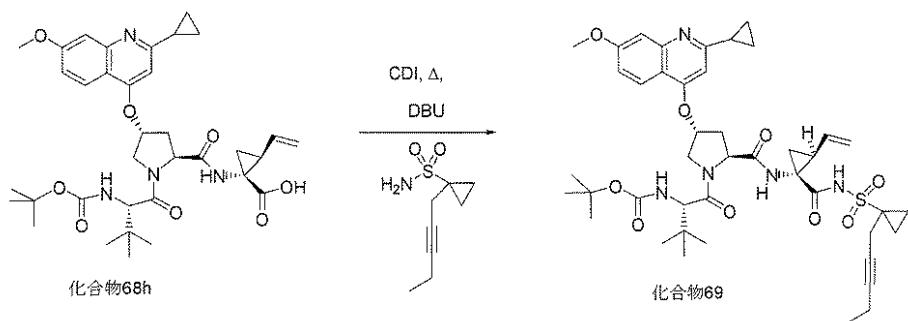
10

20

30

40

【化230】



10

【0303】

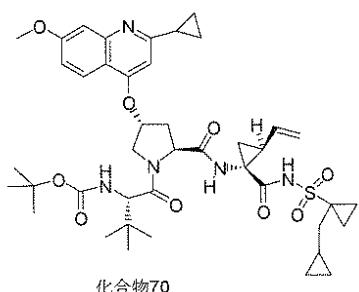
工程69)

化合物69は、化合物33の製造における実施例46の方法に似た様式で、工程69h(実施例69)の生成物の化合物69hのシクロプロピルP2トリペプチド酸(0.160g、0.25mmol)から43%収率(0.086g)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。¹H NMR(メタノール- d_4) ppm 0.91 (m, 2H), 1.01 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 1.15 (m, 5H), 1.26 (m, 11H), 1.80 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.45 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.04 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.90 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 9.00, 2.29 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 9.16 Hz, 1H)。LC-MS(保持時間: 1.98, 方法H), MS m/z 820 (M^++1)。

【0304】

化合物70の実施例70

【化231】

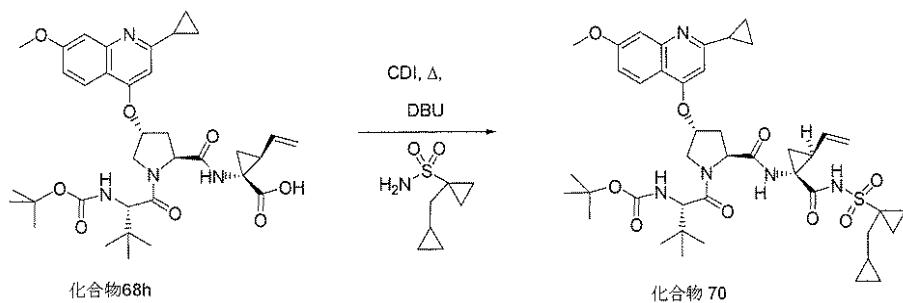


30

化合物70の実施例70、BOC NH - P3(L-t-BuGly) - P2[(4R) - (2-シクロプロピル - 7-メトキシキノリン - 4-オキソ) - S - プロリン] - P1(1R, 2S - ビニルアツカ) - CONHSO₂(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70の実施例70、(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 - プチルエステルの製造

【0305】

【化232】



10

工程70)

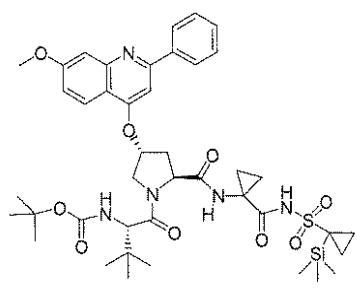
化合物70は、実施例27の工程27cの方法に似た様式で(1-シクロプロピルメチルシクロプロパンスルホンアミドを1-トリメチルシラニル-シクロプロパンスルホンアミドの代わりに用いることを除く)、化合物56hの工程69hのシクロプロピルP2トリペプチド酸(0.160g、0.25mmol)から43%収率(0.086g)で製造し、そしてプレパラティブHPLC(溶媒B:45%~85%を使用)によって精製した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 0.06 (m, 2 H), 0.45 (m, 2 H), 0.67 (m, 1 H), 1.04 (s, 9 H), 1.28 (s, 9 H), 1.43 (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⁺+1)。

20

【0306】

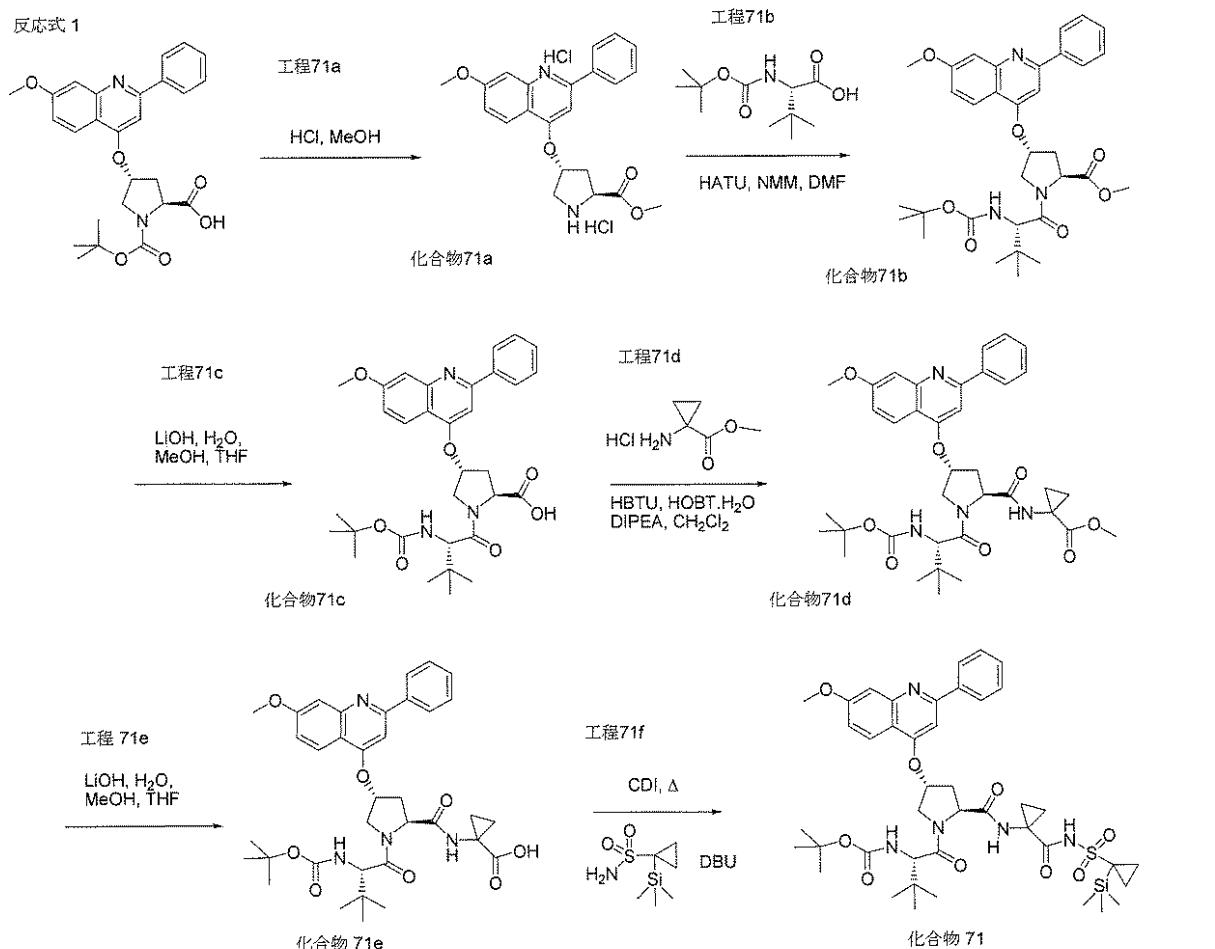
化合物71の実施例71

【化233】



30

【化234】



工程71a) P2HN-[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリンメチルエステル・ジ塩酸塩

工程71a)

- 7.8 まで冷却した MeOH (500mL) 中の N-Boc (4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-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 (10g, 21.5mmol) 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て共沸させて、オフホワイト色固体の標題生成物 (9.71g, 100%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 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⁺+1)。

【0307】

工程71b: P3N-BOC(L-tert-BuGly)-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]-COOMe の製造

工程71b)

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

10

20

30

40

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、EtOAc (200mL)を用いて希釈し、pH 4.0 緩衝液 (3×40 mL) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (40 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO_4 を使用)、そしてバイオテージ 40M カラム (15% ~ 70% EtOAc / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、発泡体の 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-カルボン酸メチルエステル (4.16 g, 81%) (これは、P3N-BOC(L-tertBuGly)-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)]-COOME とも呼ばれる) (4.16 g, 81%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.07 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 2.29-2.39 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 4.72-4.77 (m, 1H), 5.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.99-8.03 (m, 3H)。LC-MS (保持時間: 1.43, 方法 A) MS m/e 592 (M^++1)。

【0308】

工程 71c : P3N-BOC(L-tert-BuGly)-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)]-COOH の製造

工程 71c)

THF (318 mL)、 CH_3OH (42 mL) および H_2O (170 mL) 中の 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-カルボン酸メチルエステル (4.179 g, 7.06 mmol) 溶液に、 LiOH (1.365 g, 56.5 mmol) を加えた。該反応混合物を 1 日攪拌し、中性の pH 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 pH 4.0 にまで酸性とし、次いで NaCl 固体を用いて飽和とした。この水性混合物を 80% EtOAc / THF (4×300 mL) を用いて繰り返して抽出し、該有機溶媒を合わせて乾燥し (MgSO_4 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 (3.69 g, 91%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.03 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 2.36-2.43 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.51-7.55 (m, 3H), 7.99-8.00 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 9$ Hz, 1H)。LC-MS (保持時間: 1.44, 方法 A), MS m/z 578 (M^++1)。

【0309】

工程 71d : BOC-P3-(L-tert-BuGly)-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 の製造

工程 71d)

工程 72c (実施例 72) の生成物 (2.0 g, 3.46 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (3 mL, 17.3 mmol)、HOBt · H_2O (0.64 g, 4.15 mmol) および HBTU (1.58 g, 4.15 mmol) の CH_2Cl_2 (35 mL) 混合物を終夜攪拌した。該反応混合物を EtOAc (300 mL) を用いて希釈した。pH 4.0 緩衝液 ($3 \times$)、 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times$) およびブラインを用いて洗浄し、乾燥し (MgSO_4 を使用)、そして濃縮した。該残渣をバイオテージ 65M カラム (EtOAc / ヘキサン: 15% ~ 100% を使用) を用いて精製して、発泡体の生成物 (1.97 g) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.02 (s, 9H), 1.29 (m, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.57 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 13.91$, 7.68 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.48 (d, $J = 11.71$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 8.42$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.78$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 8.02 (m, 3H)。LC-MS (保持時間: 1.49 方法 C), MS m/z 675 (M^++1)。

10

20

30

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)、CH₃OH (18 mL)およびH₂O (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 (MgSO₄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。¹H NMR (メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【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

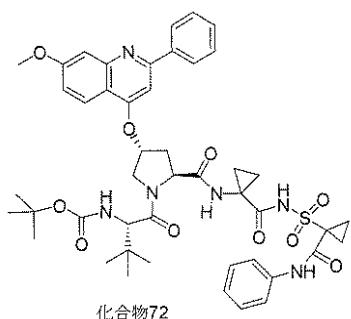
工程 71f)

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)を用いて希釀し、pH 4.0緩衝液 (2×30 mL)を用いて洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄ / MgSO₄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 / CH₂Cl₂ : 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。¹H NMR (CDCl₃) 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⁺+1)。

【0312】

化合物 72 の実施例 72

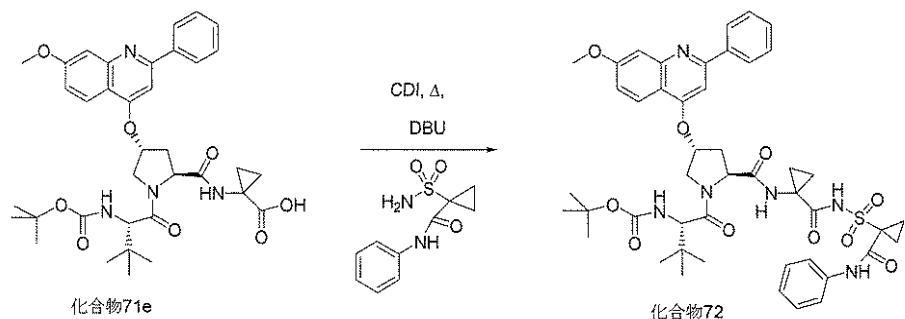
【化235】



10

化合物72の実施例72、BOC NH - P3(L-t-BuGly) - P2[(4R)-(2-フェニル-7-メトキシキノリン-4-オキソ)-S-プロリン] - P1(シクロプロパン) - CONHSO₂(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72の実施例72、(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)-シクロプロビルカルバモイル]-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236】



20

工程72f)

化合物72は、化合物71の製造における工程71f(実施例71)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8Idに製造)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71e(実施例71)の生成物のトリペプチド酸(0.080g、0.12mmol)から73%収率(0.0785g)で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 1.01(s, 11H), 1.32(s, 9H), 1.34(m, 4H), 1.54(m, 5H), 2.38(m, 1H), 2.53(m, 1H), 3.66(d, J = 9.46 Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 4.39(d, J = 11.90 Hz, 1H), 4.48(t, J = 8.70 Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 6.95(m, 1H), 7.01(dd, J = 9.00, 1.98 Hz, 1H), 7.16(m, 3H), 7.37(d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.52(m, 6H), 8.03(d, J = 9.16 Hz, 1H), 8.08(d, J = 7.93 Hz, 2H)。HRMS m/z (M+H)⁺ (C₄₆H₅₅N₆SO₁₀として計算)計算値: 83.3701; 実測値: 883.3735。LC-MS(保持時間: 1.58, 方法F), MS m/z 883 (M⁺+1)。

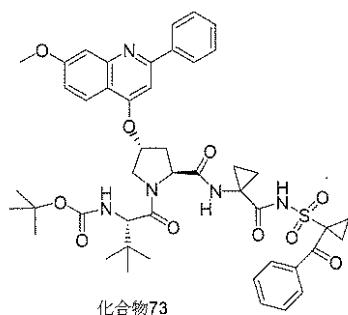
30

【0313】

化合物73の実施例73

40

【化237】

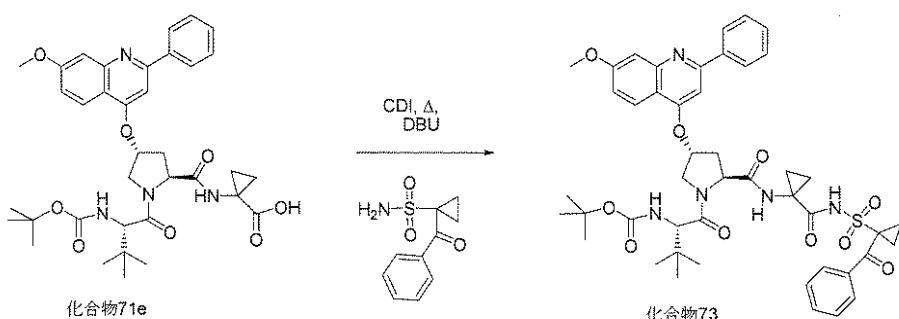


10

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 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - C O N H S O ₂ (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73の実施例73、({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

【0314】

【化238】



20

工程73)

30

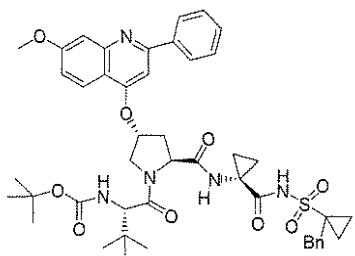
化合物73は、化合物71の製造における工程71f(実施例71)の方法に似た様式で(1 - ベンゾイルシクロプロパンスルホンアミド(工程8Idにおいて製造)を1 - トリメチルシラニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程71e(実施例71)の生成物のシクロプロピルP2トリペプチド酸(0.080g、0.12mmol)から68%収率(0.071g)で製造した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 1.00 (m, 2 H), 1.04 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.34 (m, 3 H), 1.71 (m, 3 H), 2.53 (m, 1 H), 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⁺+1)。

40

【0315】

化合物74の実施例74

【化239】

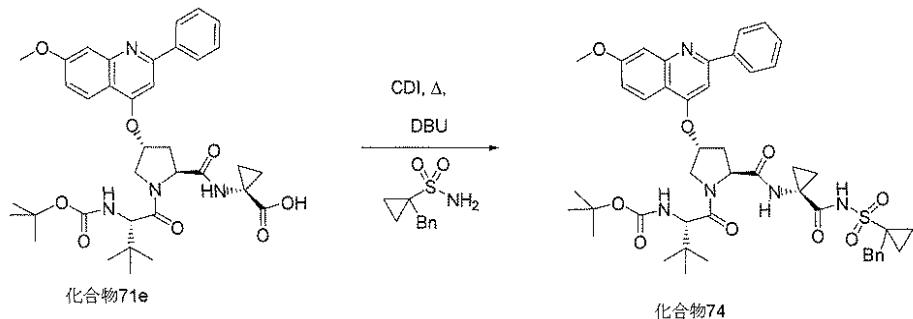


化合物74

10

B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フエニル - 7 - メトキシキノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - C O N H S O ₂ (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 74 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 - フエニル - 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 - プチルエステルの製造

【化240】



20

工程 74)

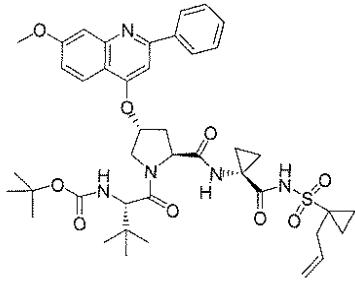
化合物 74 は、化合物 71 の製造における工程 71 f (実施例 71) の方法に似た様式で、工程 71 e (実施例 71) の生成物のシクロプロピル - P 2 トリペプチド酸 (0 . 0 80 g 、 0 . 12 mmol) から 29 % 収率 (0 . 0298 g) から製造した。¹H NMR (CD Cl₃) ppm 0.95 (s, 9 H), 1.32 (s, 9 H), 1.57 (m, 6 H), 2.39 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.03 (m, 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)⁺ (C₄₆H₅₆N₅SO₉ 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⁺+1)。

30

【0316】

化合物 75 の実施例 75

【化241】



化合物75

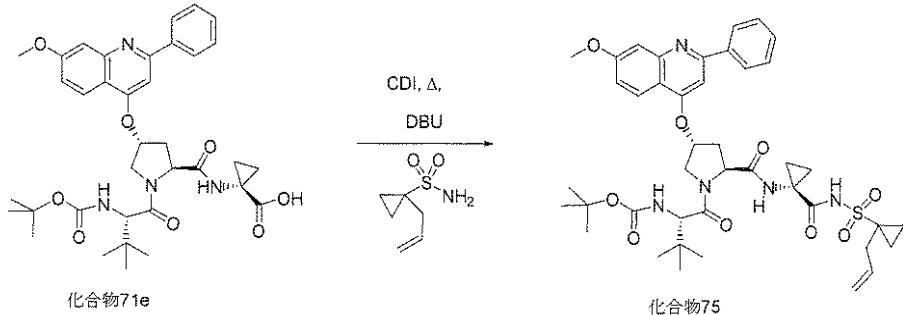
40

B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - P 2 [(4 R) - (2 - フエニル - 7 - メトキシ

50

キノリン - 4 - オキソ) - S - プロリン] - P 1 (シクロプロパン) - C O N H S O ₂ (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* - プチルエステルの製造

【化 242】



10

工程 75)

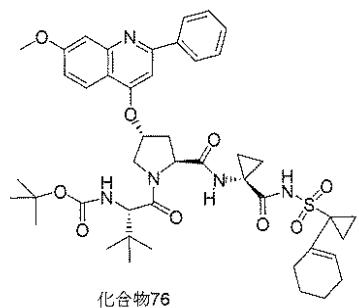
化合物 75 は、化合物 71 の製造における工程 71 f (実施例 71) の方法に似た様式で (1 - アリルシクロプロパンスルホンアミド (実施例 4 に製造) を 1 - トリメチルシラニルシクロプロパンスルホンアミドの代わりに使用することを除く)、工程 71 e (実施例 71) の生成物のシクロプロピル - P 1 トリペプチド酸 (0.080 g, 0.12 mmol) から 40 % 収率 (0.039 g) で製造した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.91 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.31 (s, 9 H), 1.34 (m, 7 H), 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⁺+1)。

【0317】

化合物 76 の実施例 76

20

【化 243】

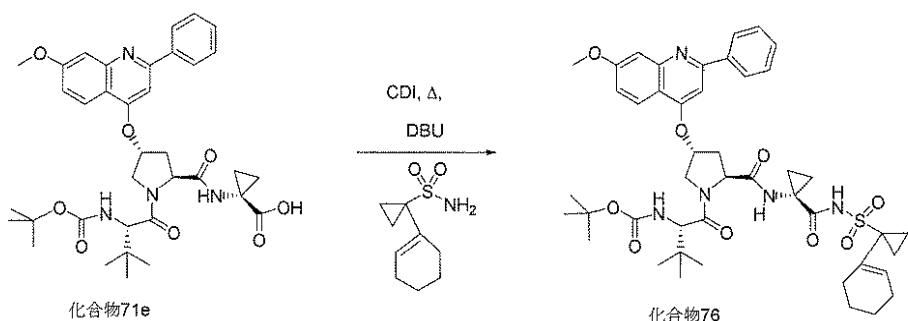


30

B O C N H - P 3 (L - t - B u G 1 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 (シクロプロパン) - C O N H S O ₂ [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 76 の実施例 76 、 { 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* - プチルエステルの製造

40

【化244】



10

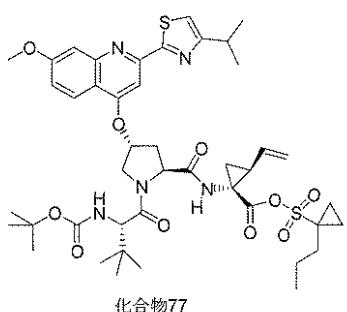
工程76)

化合物76は、化合物71の製造における工程71f(実施例71)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71e(実施例71)の生成物のシクロプロピル-P1トリペプチド酸(0.080g、0.12mmol)から36%収率(0.0368g)で製造した。¹H NMR (CDCl₃) ppm 0.92 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 1.00 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.46 (m, 8H), 1.96 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.94 (d, J = 7.02 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.16 Hz, 1H)。HRMS m/z (M+H)⁺ (C₄₅H₅₇N₅SO₉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⁺+1)。

【0318】

化合物77の実施例77

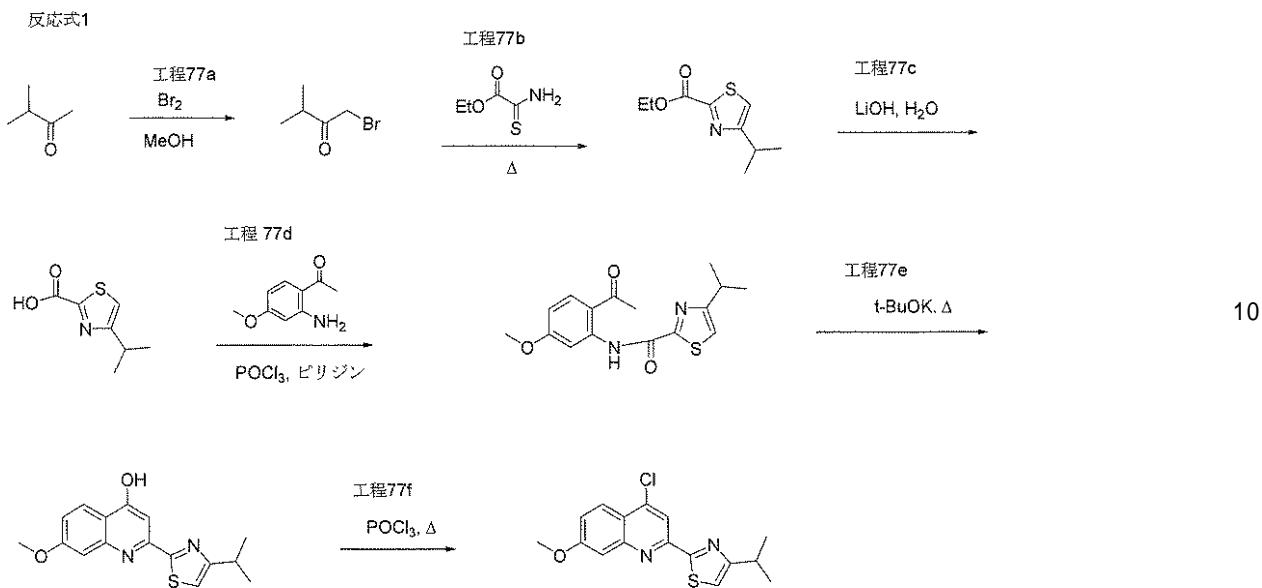
【化245】



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-tert-ブチルエステルの製造

【化246】



工程77a: 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NaHCO₃水溶液を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄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。

【0319】

工程77b: 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NaHCO₃水溶液およびEtOAcの間で分配し、該EtOAc層を乾燥し(MgSO₄を使用)、濃縮し、そしてSiO₂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。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) 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)。

【0320】

工程77c: 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、31.3 mmol)のH₂O(8 mL)を加えた。該混合物を終夜攪拌し、該溶液を1N塩酸を用いてpH5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。¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) ppm 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 3.20 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H)。

【0321】

工程77d: 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

-カルボン酸(工程77cの生成物)(2.68g、15.7mmol)の懸濁液に、POCl₃(1.93mL、23.5mmol)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EtOAcを用いて数回抽出した。該EtOAc抽出物を合わせて乾燥し(MgSO₄を使用)、濃縮し、SiO₂を用いるクロマトグラフィー精製(0%~15%のMeOH/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(2.57g、51%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) 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)

THF(50mL)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)(2.5g、7.85mmol)溶液に、1M KOtBuのTHF溶液(19mL、19mmol)を加えた。該混合物を70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pH4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SiO₂を用いるクロマトグラフィー精製(0%~25%のMeOH/CH₂Cl₂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(1.31g、56%)を得た。¹H NMR (DMSO-D₆) 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】

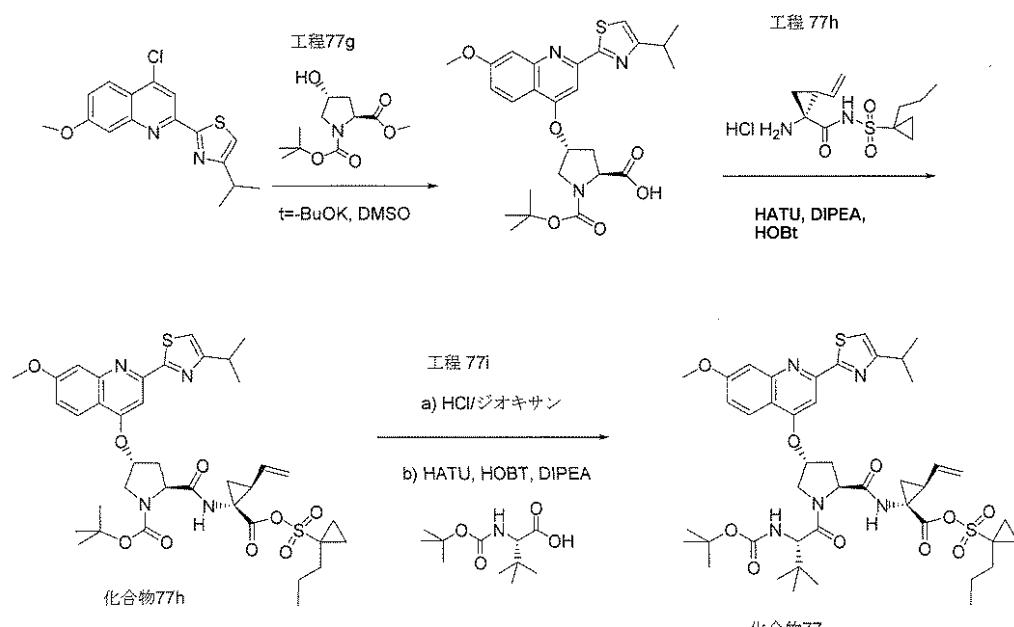
工程77f : 4-クロロ-2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン

POCl₃(60mL)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(1.3g、4.3mmol)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まで冷却しながらpH9にまで調節した。本水溶液を、EtOAcを用いて数回抽出した。該EtOAc抽出物を合わせて、ブラインおよびpH4の緩衝液を用いて1回洗浄し、乾燥し(MgSO₄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(0.89g、64%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 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247】

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 1) 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 1) 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 1) 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 x) を用いて抽出した。該水相を 1 . 0 N 塩酸を用いて pH 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⁺+1)。

30

【0325】

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 H₂ C l₂ 中の化合物 77 g (実施例 77) (0 . 2 0 0 g, 0 . 3 9 m m o 1) 、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 2 7 m L, 1 . 9 5 m m o 1) 、 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 1) 、 H A T U (0 . 1 9 2 g, 0 . 5 1 m m o 1) 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。¹H N M R (メタノール - d₄) 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

【0326】

工程 77 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 *t e r t* - プチルエステルの製造

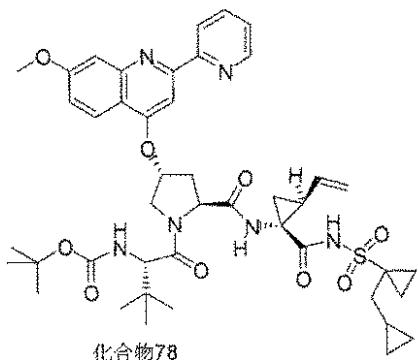
工程 77 i)

4 N HCl / ジオキサン溶液 (2 mL、8 mL) 中の化合物 77 h (0.287 g、0.37 mmol) のスラリーを 2 時間攪拌した。該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣に CH₂Cl₂ (10 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL)、Boc-L-*tert*-ロイシン (0.104 g、0.45 mmol)、HOBt (0.061 g、0.37 mmol) および HATU (0.185 g、0.49 mmol) を加えた。該反応混合物を終夜攪拌した。該溶媒を真空中で除去し、そして該残渣をプレパラティブ HPLC (溶媒 B : 30 % ~ 100 % を使用) によって精製して、明黄色発泡体の生成物 (化合物 77) を得た。¹H NMR (メタノール-d₄) ppm 0.85 (m, 5 H), 1.04 (s, 9 H), 1.31 (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)。

【0327】

化合物 78 の実施例 78

【化 248】



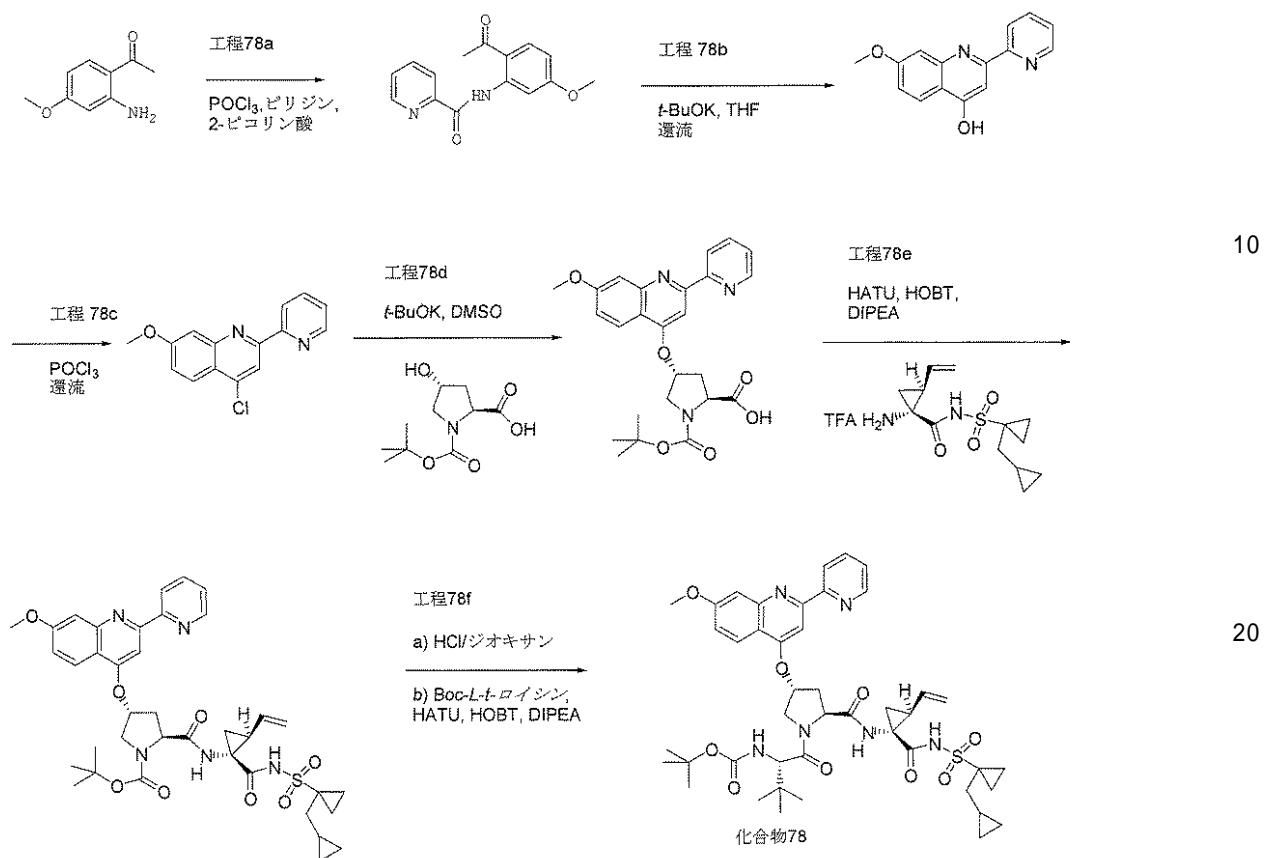
10

20

30

【化249】

反応式1



工程78a：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(150 mL)中に溶解した-30の2-ピコリン酸(3.73 g、30.3 mmol)および2-アミノ-4-メトキシベンゾフェノン(5.0 g、30.3 mmol)の懸濁液に、POCl₃(3.7 mL、45.4 mmol)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rt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rtで終夜攪拌した。該反応混合物を冷水中にそそぎ、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て、生成物(7.67 g、93%)を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 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⁺+1)。

【0328】

工程78b：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(2.90 g、10.7 mmol)のTHF(50 mL)懸濁液に、t-BuOK/THF(1 M溶液、24 mL、24 mmol)を加えた。該反応混合物を70で3時間加熱し、そして終夜攪拌した。該溶媒を真空中で除去した。冷水を該残渣に加え、そして1.0 N 塩酸を用いてpH 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65 Mカラム(MeOH/CH₂Cl₂: 0~15%を使用)を用いて精製して、生成物(2.26 g、84%)を得た。LC-MS(保持時間: 1.19, 方法D), MS m/z 253 (M⁺+1)。

【0329】

工程78c：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、8.71 mmol)

10

20

30

40

50

mmol)のPOCl₃(92mL)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 NaOHを用いてpH>10に調節し、そして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(MgSO₄を使用)、そして該溶媒を除去して黄色固体の生成物(89%、2.1g)を得た。DMSO-D₆) ppm 3.97 (s, 3H), 7.40 (dd, J = 9.16, 2.44 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.09 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.56 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 3.97 Hz, 1H)。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

N-Boc-4-ヒドロキシプロリン(1.6g、6.7mmol)のDMSO(20mL)溶液に、t-BuOK(1.9g、16.8mmol)を加えた。該得られた混合物を1.5時間攪拌し、そして4-クロロ-7-メトキシ-2-ピリジン-2-イル-キノリン(2.0g、7.4mmol)およびDMSO(10mL)を加えた。該反応混合物を38時間攪拌し、冷水を用いて希釈し、そしてEtOAc/水(1/4、2×)を用いて抽出した。該水相をpH4にまで酸性とし、そしてEtOAc/THF(5×)を用いて抽出した。該抽出物を合わせて乾燥し(Na₂SO₄/MgSO₄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HPLC(0~80%の溶媒Bを使用)によって精製して、生成物(1.6g、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)

CH₂Cl₂(8mL)中の工程78d(実施例78)の生成物の酸(0.33g、0.71mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.5mL、3.6mmol)、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TFA塩(0.205g、0.51mmol)、およびHOBt(0.1g、0.6mmol)混合物に、HATU(0.35g、0.92mmol)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、pH4.0の緩衝液を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして該溶媒を真空下で除去した。該残渣をPTLCによって精製して、生成物(59%収率(0.22g))を得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 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)。 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)

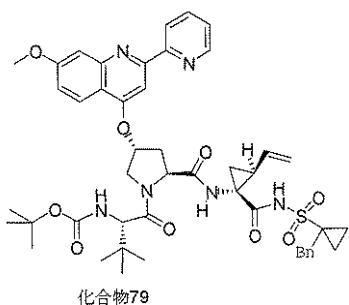
4M HCl/ジオキサン(2mL、8mmol)中の工程78e(実施例78)の生成物の化合物78e(0.220g、0.3mmol)のスラリーを2時間攪拌し、該溶媒を真空下で除去した。該残渣に、CH₂Cl₂(2mL)、ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL)、Boc-L-tert-ロイシン(0.083g、0.36mmol)、 50

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 *r.t* 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 (MgSO₄ 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。¹H NMR (メタノール-d₄) 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)。

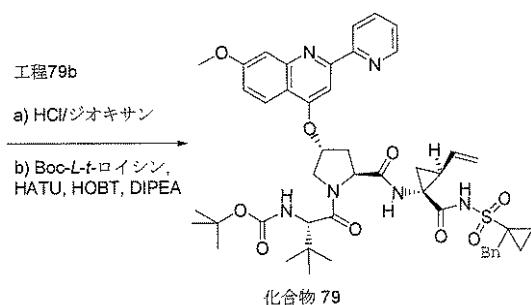
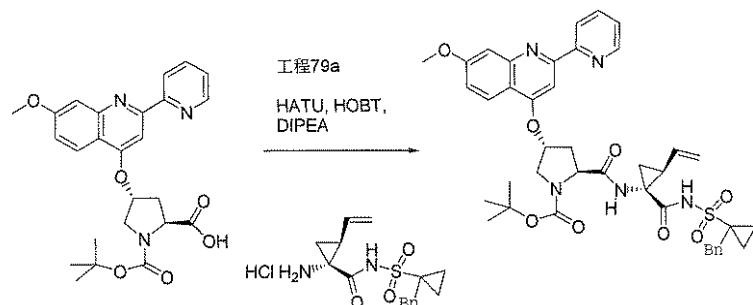
【0333】

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 *t e r t* - プ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

10

20

30

40

50

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PTLACプレート(MeOH/CH₂Cl₂:0~7%を使用)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⁺+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)

10

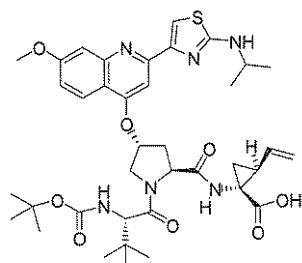
化合物は、化合物78(工程78f)の製造における実施例の方法に似た様式で化合物79a(0.263g、0.34mmol)から14%収率(0.402g)で製造して、そしてこのものをプレパラティブHPLC(溶媒B:30~100%を使用)、続いてPTLC(MeOH/CH₂Cl₂:5%)によって精製した。¹H NMR(メタノール-d₄) ppm 1.00 (s, 9H), 1.26 (d, J = 19.76 Hz, 9H), 1.29 (m, 5H), 1.85 (s, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.75 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.94 (s, 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⁺+1)。

【0335】

20

化合物80の実施例80

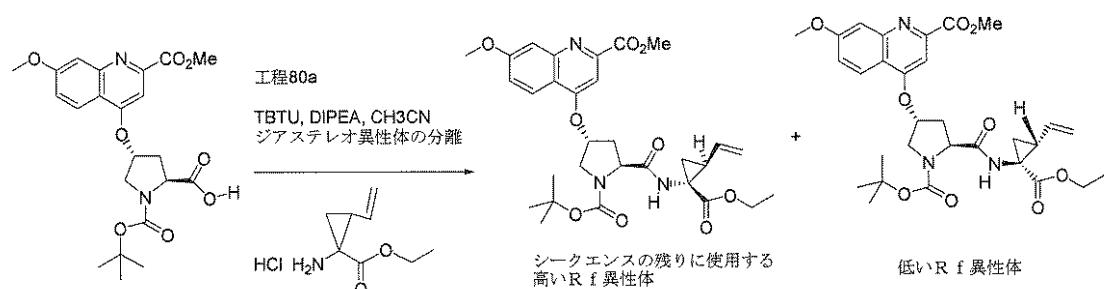
【化251】



30

化合物80

反応式1.



40

工程80a:

CH₃CN(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-オキソ)-S-プロリン](5.9g、13.2mmol)およびTBTU(3.89g、12.21mmol)のCH₃CN(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NaHCO₃水溶液、ブラインを用いて繰り返して洗浄し、乾燥し

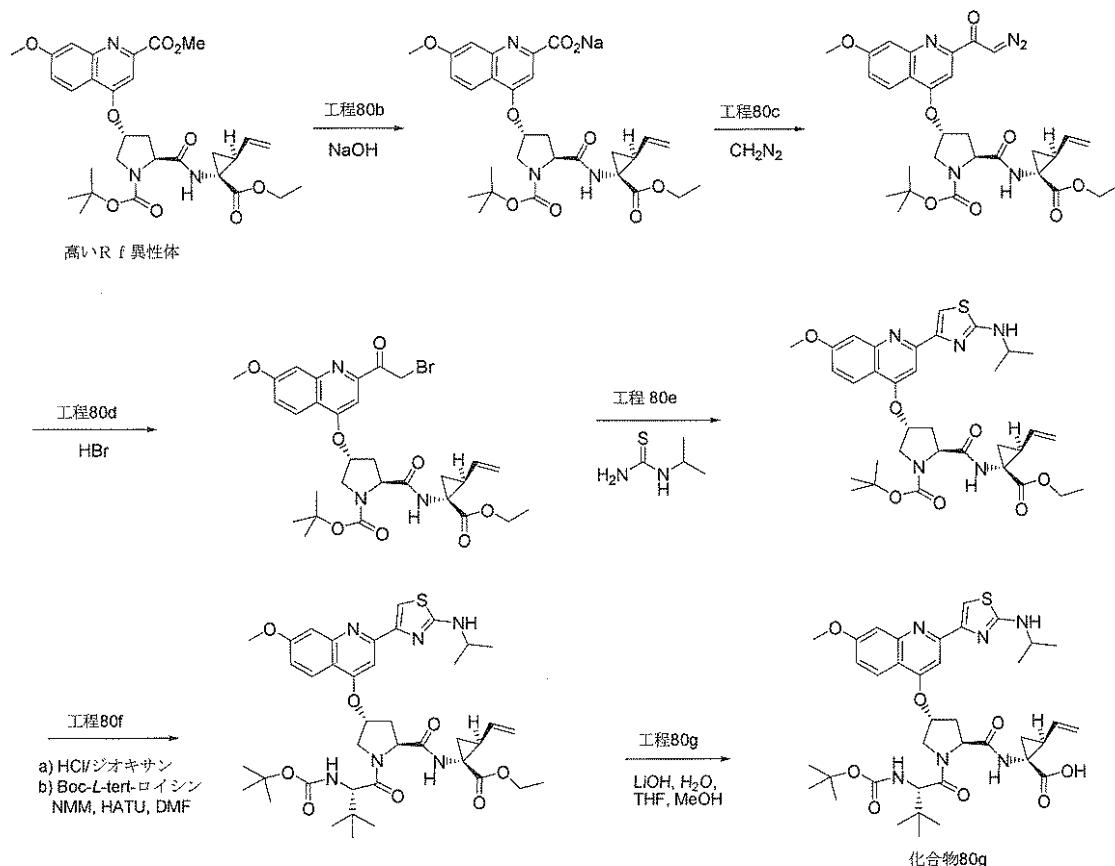
50

($MgSO_4$ 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 (EtOAc / ヘキサン: 45 ~ 100% を使用)を用いて精製して、高い R_f 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-オキソ)-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。 1H 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】

10

【化252】

工程 80b)

MeOH / 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 R_f 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-オキソ)-S-プロリン]-P1(1R, 2S-ビニルアッカ)COOEt} (3.16 g, 5.40 mmol) 溶液を、1.0 N NaOH 水溶液 (5.5 mL, 5.5 mmol) を用いて処理し、1 時間攪拌し、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 THF / CH_2Cl_2 (1/1, 150 mL) 中に再溶解し、乾燥し ($MgSO_4$ 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 (M^++1)。

【0337】

40

工程 80c:

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 CH_2N_2 (30 mmol) の Et_2O (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 $r.t$ 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。E t O A c (1 L)中に再溶解した残渣を、飽和Na H C O₃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(Mg S O₄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⁺+1)。

【0338】

工程80d:

T H F (110 mL)中に溶解した0 の実施例370の工程3の生成物、{B o c - P 2 ((4 R) - (2 - ディアゾアセチル - 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 O E t } (3.03 g, 5.10 mmol)溶液に、48%のH B r (2 mL)を加えた。該混合物を1時間攪拌し、E t O A c (500 mL)および飽和Na H C O₃水溶液(100 mL)の間で分配した。該E t O A c相を分離し、乾燥した(Mg S O₄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⁺+1), MS m/z 646 (M⁻-1)。

10

【0339】

工程80e:

実施例370の工程4の生成物、{B o c - P 2 [(4 R) - (2 - プロモアセチル - 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 O E t } (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E t O A c (200 mL)中に溶解した残渣を、1.0 N Na O H水溶液を加えることによってp Hを7にまで調節した。該水相をE t O A c (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(Mg S O₄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(E t O A c /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。

20

【0340】

工程80f:

実施例370の工程5の生成物、{B o c - P 2 [(4 R) - [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] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) C O O E t } (0.250 g, 0.375 mmol)を、4 N H C l /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、D M F (3 mL)中のN - メチルモルホリン(0.206 mL, 1.875 mmol)、N - B o c - L - t e r t - ロイシン(0.117 g, 0.506 mmol)およびH A T U (0.192 g, 0.506 mmol)を加えた。該混合物を終夜攪拌し、そしてE t O A c およびp H 4.0緩衝液の間で分配した。該E t O A c層を水、Na H C O₃水溶液を用いて洗浄し、乾燥し(Mg S O₄を使用)、濃縮した。該残渣をバイオテージ40 Mカラム(M e O H / C H₂ C l₂:0~8%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⁺+1)。

30

【0341】

工程80g:

T H F (10.6 mL)、C H₃ O H (2.6 mL)およびH₂ O (5.3 mL)中の実施例370の工程6の生成物、{B O C N H - P 3 (L - t - B u G l y) - {[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] - P 1 (1 R, 2 S ビニルアッカ) - C O O E t } (0.274 g, 0.352 mmol)の懸濁液に、L i O H (0.068 g, 2.86 mmol)を加えた。該反応混合物を24時間攪拌し、p H 6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p H 4にまで酸性とし、そしてC H₂ C l₂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(Mg S O₄を使用)、そして真空下で濃縮して、目的物(化

40

50

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】

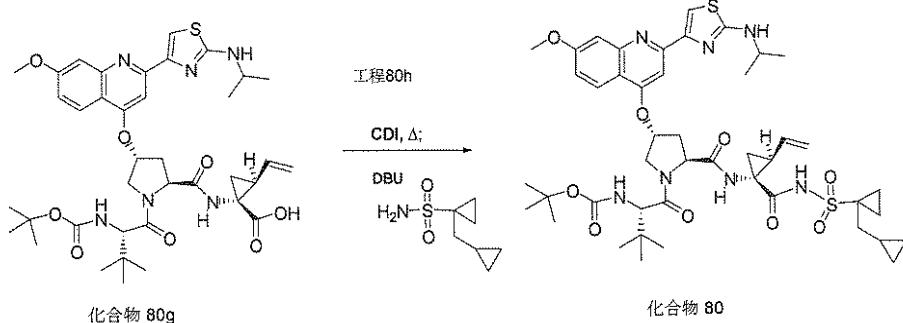
(1 - {2 - [1 - (1 - シクロプロピルメチル - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピルカルバモイル] - 4 - [2 - (2 - イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2,2 - ジメチルプロピル) - カルバミン酸 t e r t - プチルエステルの製造

工程 80 h :

【化 253】

10

反応式3



20

工程 80 h)

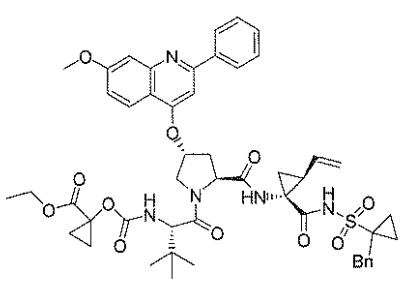
化合物 80 は、実施例 27 の化合物の製造における工程 27c (実施例 27) の方法に似た様式で、実施例 80 の工程 80 g の生成物、化合物 67 g (0.060 g, 0.081 mmol) から 2.4 % 収率 (0.0018 g) で製造し、そしてこのものを P T L C および I s c o 35 g カラムによって組み合わせて精製した。MS m/z 908 (M⁺+1), MS m/z 906 (M⁻-1); LC-MS (保持時間: 1.77, 方法 E)。

【0343】

化合物 81 の実施例 81

【化 254】

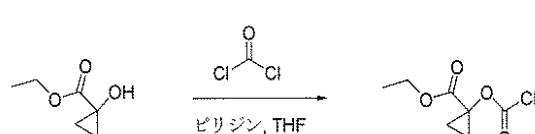
30



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

【化 255】

40



工程 81 a)

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 THF (50 mL) 溶液に、ホスゲン / トルエン溶液 (25 mL, 47.5 mmol) を 0 度で 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

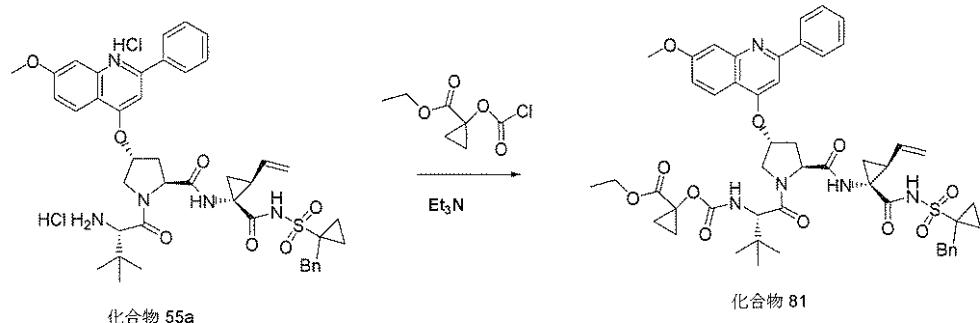
50

で濃縮した。該残渣をヘキサン中に溶解し、再びろ過し、そして真空中で濃縮して、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 CH_2Cl_2 (100 mL)中に溶解した。 ^1H 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 81 b :

【化256】



工程 81 b)

化合物 56 は、化合物 55 の製造における工程 55 b (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 55 a (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 (M^- -1); HPLC (保持時間: 3.22, 方法 J), ^1H 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 = 10.22, 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)。

【0345】

項目 C :

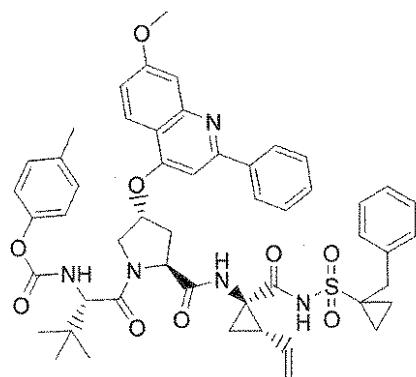
実施例 100 : 化合物 100 の製造

10

20

30

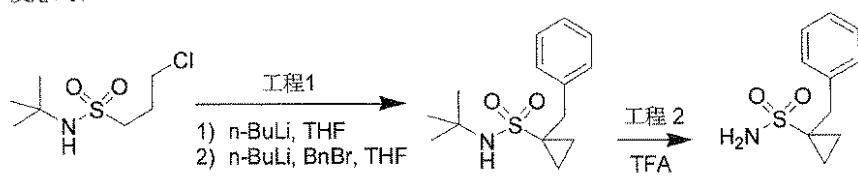
【化257】



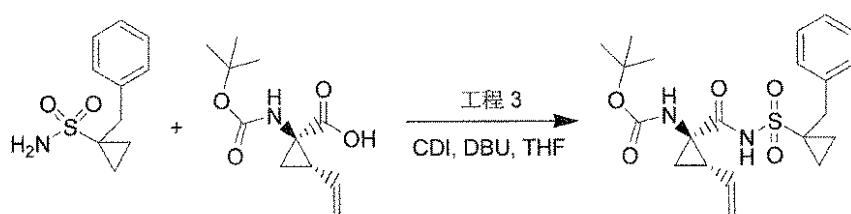
10

化合物100

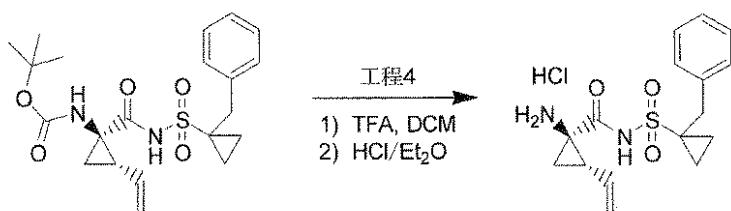
反応式1



20



30



工程1：

上記の通りである。

【0346】

工程2：

上記の通りである。

【0347】

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 1N 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(8.4g、定量)を得た。MS m/z 443 ((M+Na)⁺)。

【0348】

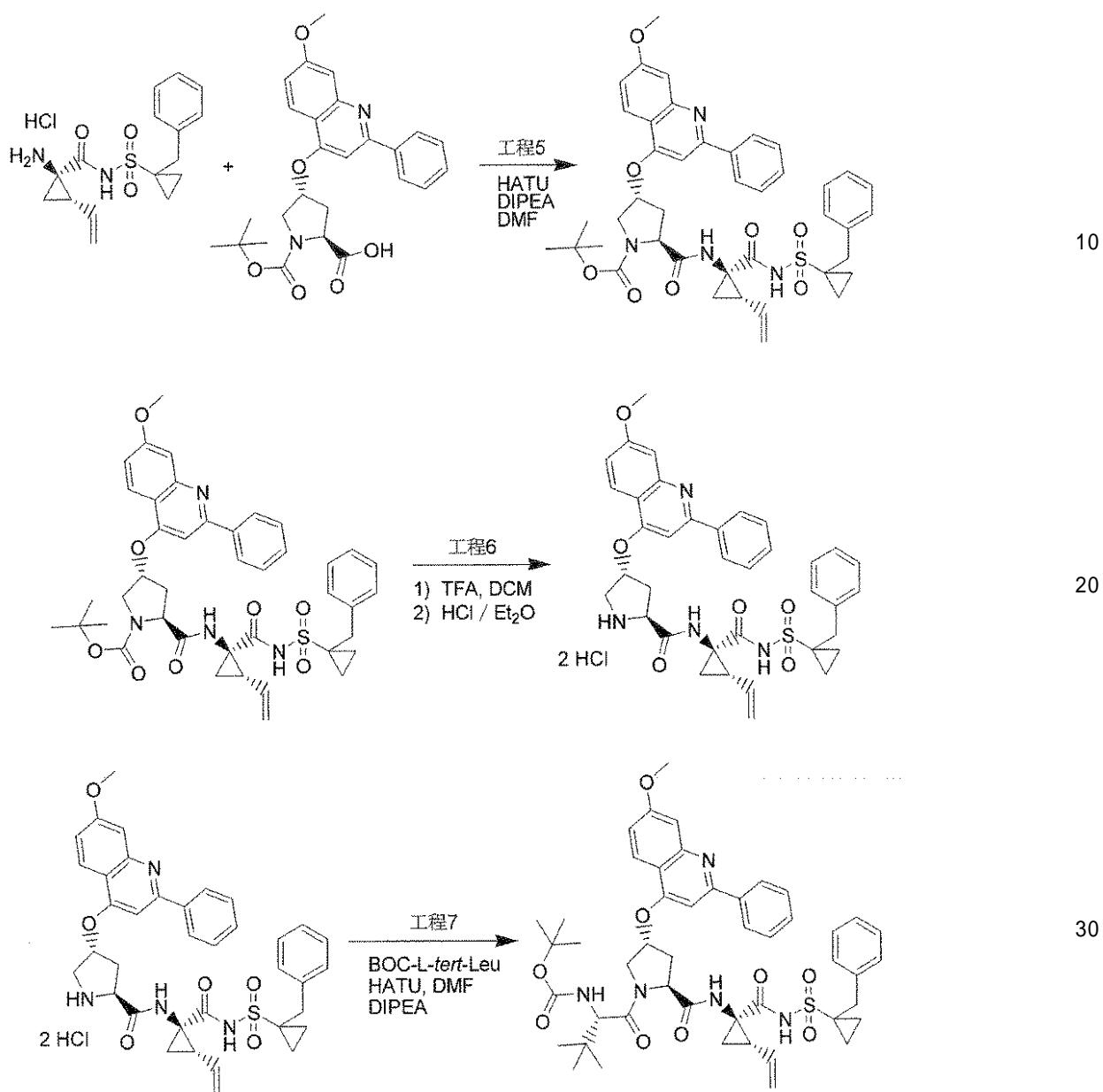
工程4:

実施例100の工程3由来の生成物(8.4g、19.6mmol)を、TFA(75mL)およびDCM(75mL)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1N HClのEt₂O(35mL)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(6.30g、90.2%)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.66-0.83 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.60 (ddd, J = 10.89, 6.31, 4.76 Hz, 1H), 1.71 (dd, J = 10.06, 7.87 Hz, 1H), 2.17 (t, J = 7.87 Hz, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 5.37 (d, J = 10.25 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 17.11, 10.15, 7.50 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H); MS m/z 321 (M⁺), 343 ((M+Na)⁺)。

【0349】

【化 2 5 8】

反应式 2



工程 5 :

.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+).

【0350】

工程6：

実施例100の工程5の生成物 (4.50 g, 5.87 mmol)を、DCM (75 mL)およびTFA (50 mL)と一緒に混合し、そして得られた溶液をrtで30分間攪拌した。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DCM (30 mL)中に溶かし、そして得られた溶液に、速く攪拌しながら、1N HClのエーテル (50 mL)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、4.08 g (98.8% 収率)であった。¹H NMR (CD₃OD) 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+).

【0351】

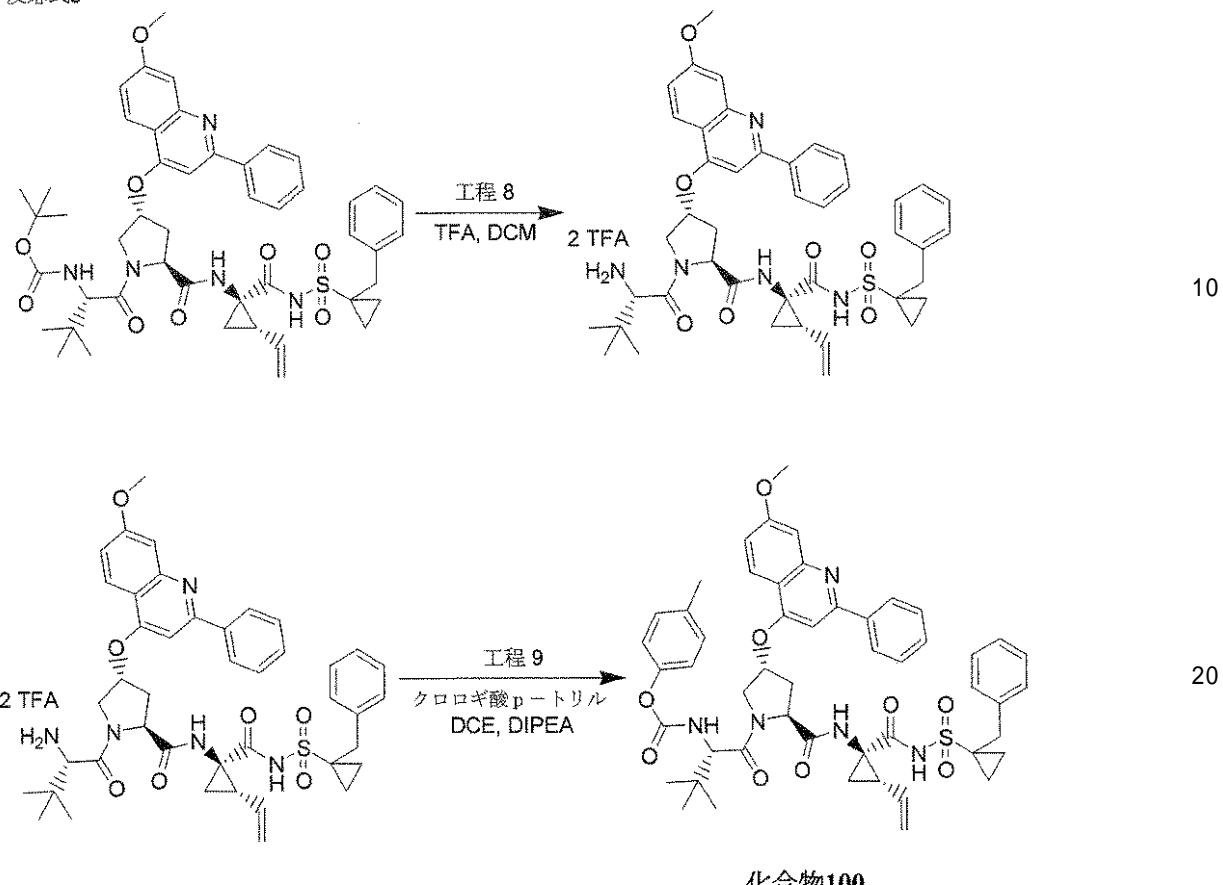
工程7：

実施例100の工程6の生成物 (2.00 g, 2.84 mmol)を、N-tert-ロイシン (0.658 g, 2.84 mmol)、HATU (1.30 g, 3.41 mmol)、Dipea (1.11 g, 8.53 mmol)およびDMF (30 mL)と一緒に混合し、そして得られた溶液をrtで18時間攪拌した。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 (150 mL)中に再溶解し、そしてpH = 4の緩衝液 (3 × 75 mL)およびブライン (50 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。フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: DCM、3%のMeOH/DCMを使用)による精製により、ベージュ色固体の目的物 (2.23 g, 89.2%)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 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+).

【0352】

【化259】

反応式3



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 時間攪拌した。該混合物を真空中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、そして再び真空中で濃縮して、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。¹H NMR (CD₃OD) 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)。

【0353】

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-トリルクロロホルムート (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 時間攪拌した。該反応混合物を 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、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。¹H NMR (CD₃OD) 0

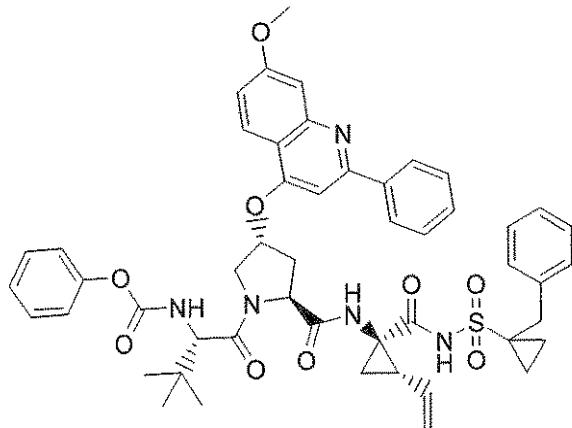
.61-0.67 (m, 2 H), 1.06 (s, 9 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.24-2.36 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.68-2.72 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 4.09 (dd, J = 11.75, 3.20 Hz, 1 H), 4.37 (s, 1 H), 4.52-4.59 (m, 2 H), 5.17 (d, J = 10.99 Hz, 1 H), 5.33 (d, J = 16.79 Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 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⁺), m/z 912 (M-1)。

【0354】

実施例101：化合物101の製造

10

【化260】



20

化合物101

化合物101は、実施例100の工程9(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。

【0355】

工程9：

改変法：フェニルクロロホルメート(25 mg、0.16 mmol)を使用し、白色固体の生成物(59.5 mg、54.3%収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 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⁺), m/z 898 (M-1)。

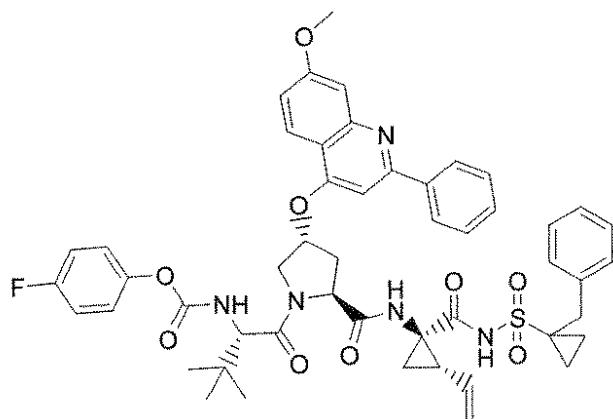
30

【0356】

実施例102：化合物102の製造

40

【化261】



10

化合物102

化合物102は、実施例100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。

【0357】

工程9:

改変法: 4-フルオロ-クロロホルメート(28mg、0.16mmol)を使用し、オフホワイト色固体の生成物(78.7mg、70.4%収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.61-0.67 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.10-1.13 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 3H), 1.92 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 11.90, 3.05 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.52 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 10.07, 7.02 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.68 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.77 (ddd, J = 17.09, 9.77, 9.46 Hz, 1H), 6.90-6.92 (m, 3H), 7.00 (t, J = 8.55 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.02 Hz, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.38 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 8.00-8.05 (m, 3H); MS m/z 918 (MH⁺), m/z 916 (M-1)。

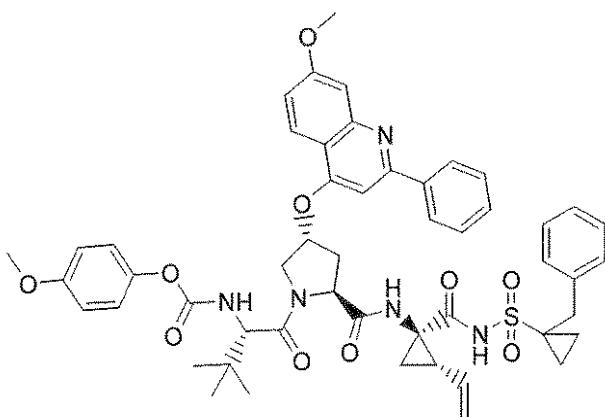
20

【0358】

30

実施例103: 化合物103の製造

【化262】



40

化合物103

化合物103は、実施例100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。

【0359】

工程9:

50

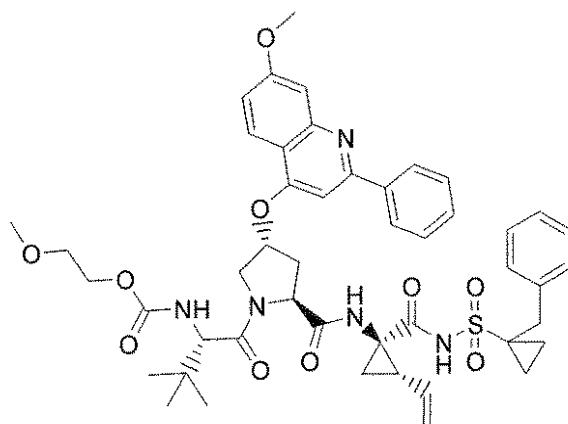
改変法：4-メトキシフェニルクロロホルメート（29mg、0.16mmol）を使用し、オフホワイト色固体の生成物（79.8mg、70.5%収率）を得た。¹H NMR (C D₃OD) 0.61-0.67 (m, 2H), 1.05 (s, 9H), 1.08-1.13 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 3H), 1.92 (dd, J = 7.63, 5.49 Hz, 1H), 2.24-2.35 (m, 2H), 2.65-2.71 (m, 1H), 3.78 (d, J = 3.05 Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.08-4.10 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.53 (d, J = 12.21 Hz, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.73-5.81 (m, 1H), 6.81-6.89 (m, 5H), 7.15 (d, J = 7.32 Hz, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.17 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 3H), 8.00-8.06 (m, 3H); MS m/z 930 (MH⁺), m/z 928 (M-1)。

10

【0360】

実施例104：化合物104の製造

【化263】



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。

【0361】

30

工程9：

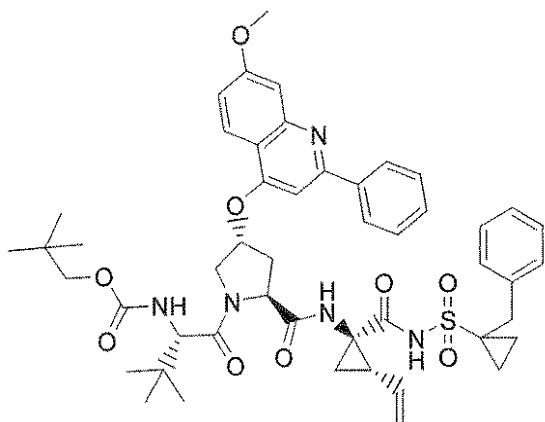
改変法：クロロギ酸2-メトキシエチルエステル（22mg、0.16mmol）を使用し、オフホワイト色固体の生成物（76.5mg、71.2%収率）を得た。¹H NMR (C D₃OD) 0.60-0.66 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 8.65 Hz, 1H), 2.31-2.36 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 11.75, 2.90 Hz, 1H), 4.29-4.31 (m, 1H), 4.52 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 9.77, 7.32 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.77 (dt, J = 17.17, 9.58 Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 8.05-8.09 (m, 3H), MS m/z 882 (MH⁺), m/z 880 (M-1)。

40

【0362】

実施例105：化合物105の製造

【化264】



10

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(24mg、0.16mmol)を使用し、オフホワイト色固体の生成物(81.4mg、74.8%収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.55 (s, 1H), 0.61-0.67 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 1.00-1.05 (m, 1H), 1.43-1.47 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 13.12, 7.63 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.38 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (dd, J = 11.90, 2.44 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.52 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.22, 7.17 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.68 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.78 (ddd, J = 17.32, 9.77, 9.54 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.16, 2.14 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 6.71 Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.41 (d, J = 2.14 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 8.07 (t, J = 8.85 Hz, 3H); MS m/z 894 (MH⁺), m/z 892 (M-1)。

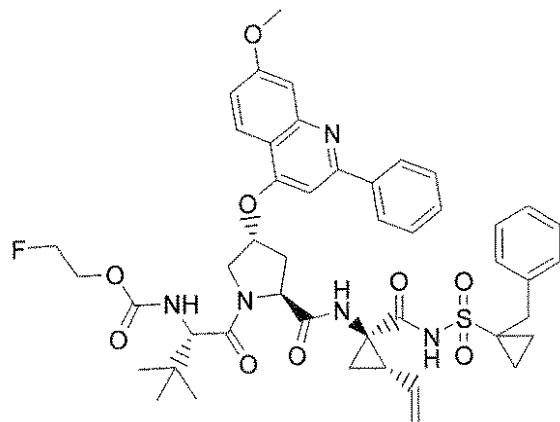
20

30

【0363】

実施例106: 化合物106の製造

【化265】



40

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:

50

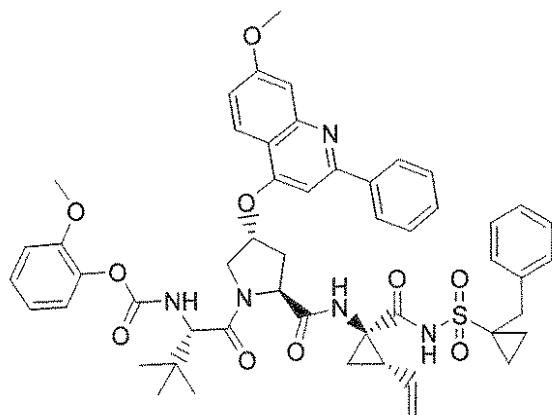
改变法：2-フルオロエチルクロロホルメート(20 mg、0.16 mmol)を使用し、オフホワイト色固体の生成物(72.3 mg、68.3%収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.62-0.66 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H), 1.01-1.05 (m, 1 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.90-1.92 (m, 1 H), 2.24-2.30 (m, 1 H), 2.33-2.36 (m, 1 H), 2.67-2.71 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.00-4.10 (m, 3 H), 4.31 (s, 1 H), 4.37-4.53 (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⁺), *m/z* 868 (M-1)。

【 0 3 6 4 】

実施例 107：化合物 107 の製造

【化 2 6 6 】

10



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 :

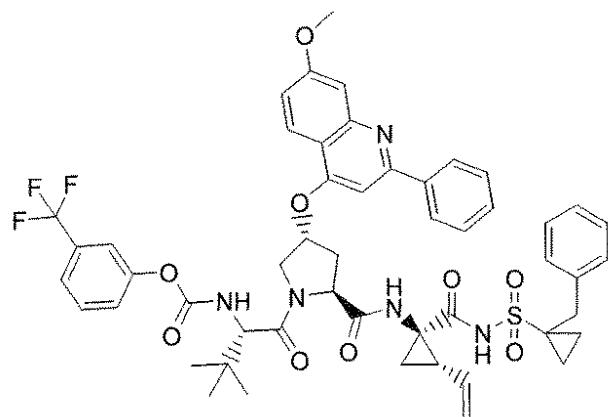
改变法：2-メトキシフェニルクロロホルメート (29 mg, 0.16 mmol) を使用し、オフホワイト色固体の生成物 (82.0 mg, 72.4% 収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.64 (s, 2 H), 1.07 (s, 9 H), 1.14 (s, 1 H), 1.42-1.50 (m, 3 H), 1.90-1.93 (m, 1 H), 2.26-2.36 (m, 2 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.12 (d, J = 10.38 Hz, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 4.46 (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⁺), m/z 928 (M-1)。

〔 0 3 6 5 〕

実施例 108：化合物 108 の製造

40

【化267】



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:

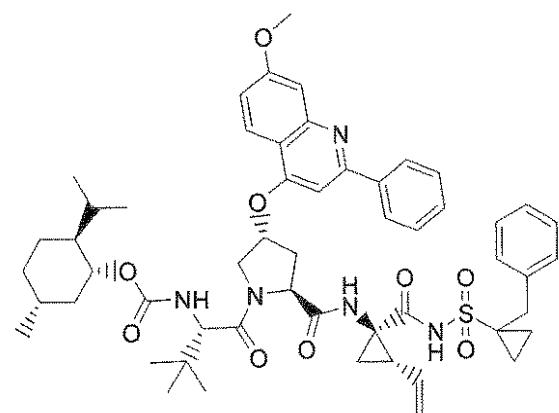
改変法: 3-トリフルオロフェニルクロロホルメート(36mg、0.16mmol)を使用し、オフホワイト色固体の生成物(57.3mg、48.6%収率)を得た。MS m/z 968 (MH^+)、 m/z 966 ($M-1$)。

20

【0366】

実施例109: 化合物109の製造

【化268】



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

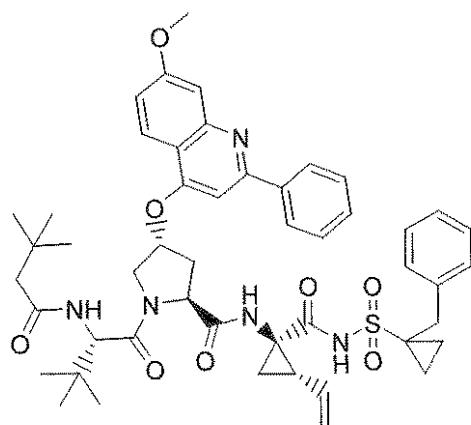
工程9:

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

【0367】

実施例110: 化合物110の製造

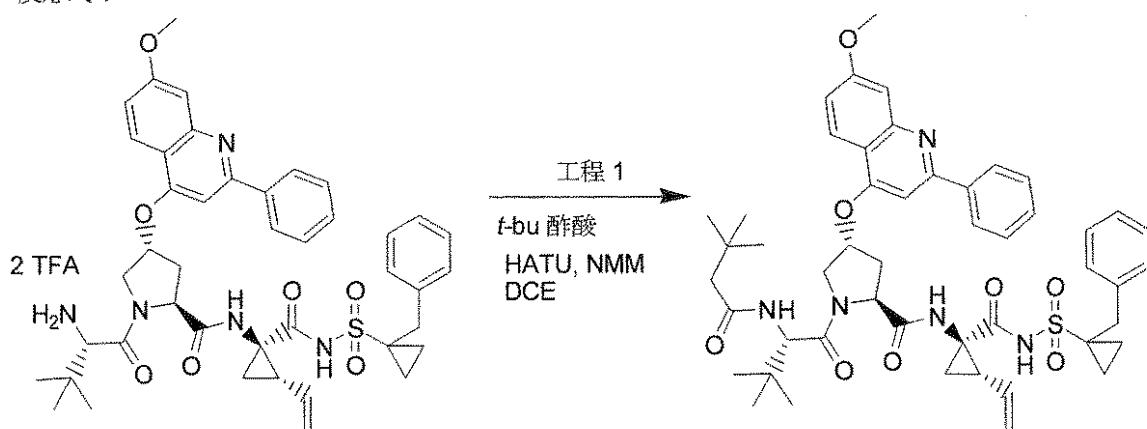
【化269】



10

化合物110

反応式1



20

実施例100の工程8由来の生成物

化合物110

工程1：

30

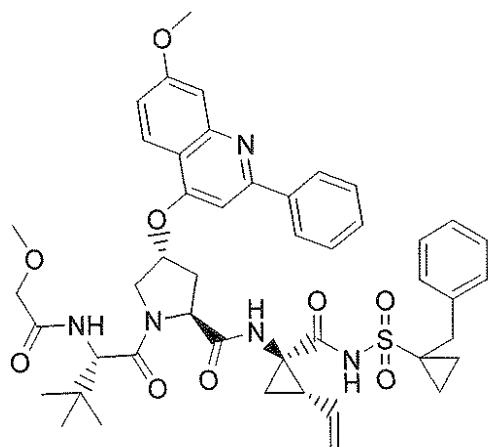
1,2-ジクロロエタン中の実施例100の工程8由来の生成物 (123 mg, 0.122 mmol)、酢酸 *t* *e* *r* *t* - ブチル (18.3 mg, 0.158 mmol)、HATU (60 mg, 0.16 mmol) および N - メチルモルホリン (49 mg, 0.49 mmol) の混合物を *r* *t* で 24 時間攪拌した。該反応混合物を pH = 4 の緩衝溶液 (3 × 3 mL) を用いて洗浄し、そして該洗液を 1,2-ジクロロエタン (3 mL) を用いて抽出し直した。該有機層を合わせて、そして真空下で濃縮した。次いで、粗生成物を MeOH 中に溶解し、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。¹H NMR (CD₃OD) δ 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 (M⁺), m/z 876 (M-1)。

40

【0368】

実施例111：化合物111の製造

【化270】



10

化合物111

化合物111は、実施例110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(14mg、0.16mmol)を使用し、オフホワイト色の生成物(75.6mg、72.9%収率)を得た。¹H NMR (CD₃OD) 0.62-0.67 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 1.02-1.06 (m, 1H), 1.43-1.48 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 7.93, 5.49 Hz, 1H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1H), 2.35 (ddd, J = 13.89, 10.38, 4.12 Hz, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.69 (d, J = 15.26 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 15.26 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.13 (dd, J = 11.90, 3.36 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 11.90 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 10.38, 7.02 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.18 (dd, J = 10.38, 1.22 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 17.09 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.78 (dt, J = 17.09, 9.61 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 3H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.41 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 8.02 (d, J = 9.16 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.32 Hz, 2H); MS m/z 852 (MH⁺), m/z 850 (M-1)。

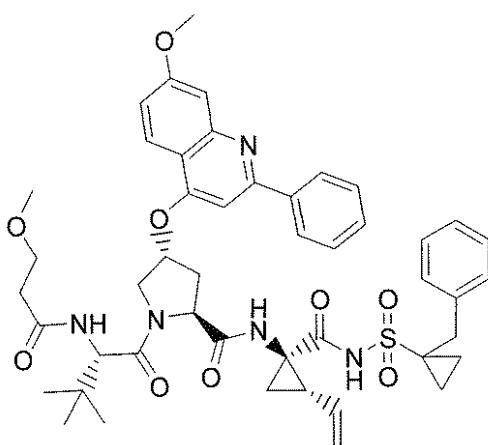
20

【0369】

30

実施例112: 化合物112の製造

【化271】



40

化合物112

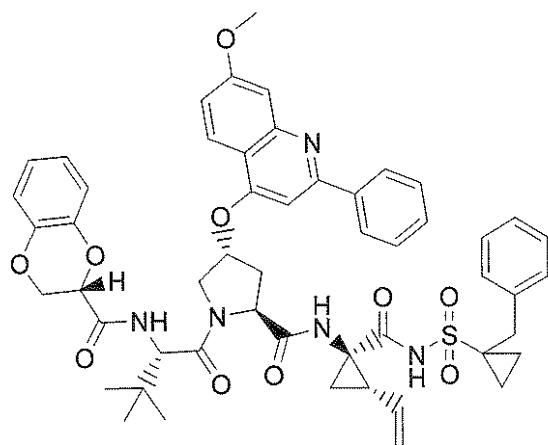
化合物112は、実施例110の工程1(メトキシプロピオン酸をtert-ブチル酢酸の代わりに使用することを除く)に従って製造した。

工程1:

50

改変法：メトキシプロピオン酸（1.7 mg、0.16 mmol）を使用し、オフホワイ
ト色固体の生成物（66.6 mg、63.2 %収率）を得た。¹H NMR (CD₃OD) 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⁺), m/z 864 (M-
1)。
10

【0370】

実施例 113：化合物 113 の製造
【化272】

20

化合物113

化合物 113 は、実施例 110 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：

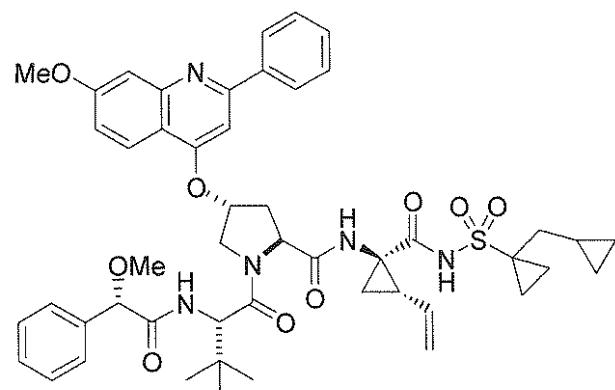
改変法：(S)-1,4-ベンゾジオキサン-2-カルボン酸（2.9 mg、0.16 mm
o 1）を使用し、黄色ガラス状固体の生成物（70.4 mg、61.4 %収率）を得た。¹H
NMR (CD₃OD) 0.61-0.67 (m, 2 H), 0.77 (s, 9 H), 0.79-0.82 (m, 1 H), 1.45-1.51
(m, 3 H), 1.91 (dd, J = 8.09, 5.34 Hz, 1 H), 2.27 (q, J = 8.85 Hz, 1 H), 2.35 (d
ddd, J = 13.81, 10.45, 3.81 Hz, 1 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 4.10 (d
d, J = 12.21, 3.36 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 11.60, 2.75 Hz, 1 H), 4.32 (dd, J = 1
1.44, 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⁺), m/z 940 (M-1)。
40

【0371】

項目 D

実施例 119：化合物 119 の製造

【化273】



10

化合物119

反応式1.



20



工程1：

1 R - t e r t - プ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, 9.24 mmol) の THF (26 mL) 溶液に、CDI (1.87 g, 11.6 mmol) を加え、そしてこのものを 78 ℃ まで 45 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 16 (2.11 g, 12.01 mmol) および DBU (2.95 g, 19.4 mmol) を用いて処理した。r t で 14 時間攪拌した後に、該反応液を EtOAc (50 mL) を用いて希釈し、そして 1 N HCl (4 × 50 mL) を用いて洗浄した。該水相を合わせて、EtOAc (3 × 50 mL) 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、MgSO₄ を用いて乾燥し、そして濃縮して、明褐色固体の生成物 (3.48 g, 98%)を得た。該生成物を粗物のままで使用した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, 500 MHz) δ 0.07 (q, J = 4.88 Hz, 2 H) 0.44-0.48 (m, 2 H) 0.68-0.72 (m, 1 H) 1.14 (s, 2 H) 1.28 (dd, J = 9.46, 5.19 Hz, 1 H) 1.43 (d, J = 7.02 Hz, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 1.49-1.53 (m, 2 H) 1.81 (dd, J = 7.78, 5.34 Hz, 1 H) 1.86 (s, 2 H) 2.16-2.20 (m, 1 H) 5.08 (dd, J = 10.38, 1.22 Hz, 1 H) 5.27 (d, J = 17.24, 1.37 Hz, 1 H) 5.51-5.55 (m, 1 H)。

30

【0372】

工程2：

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 r t で 20 分間攪拌した。溶媒を真空中で濃縮して、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⁺)。

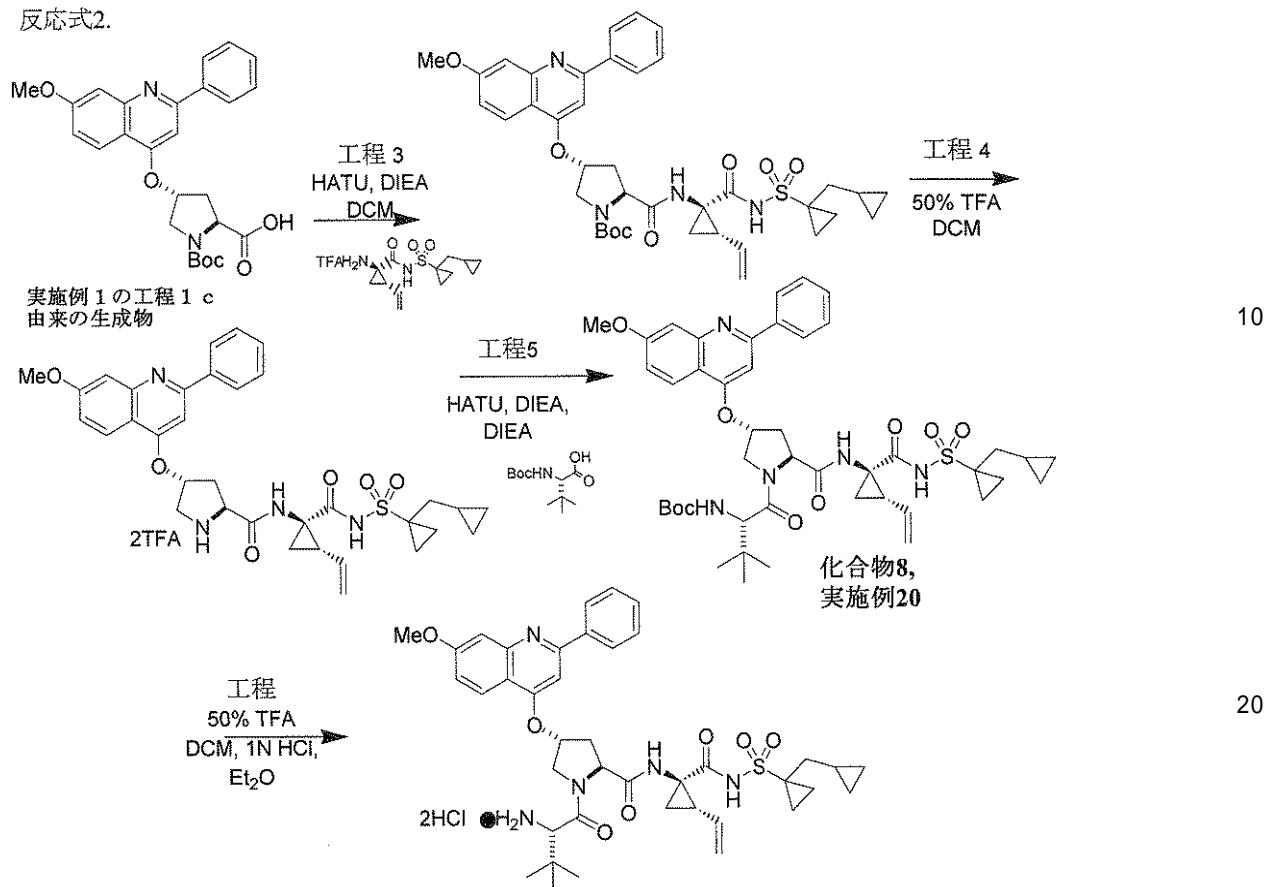
40

【0373】

50

【化274】

反応式2.



工程3 :

D C M (4 m L) 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 . 1 6 7 g 、 0 . 3 5 9 m m o l) 、 D I E A (0 . 1 4 0 g 、 1 . 0 8 m m o l) および実施例 1 1 9 の工程 2 由来の生成物 (0 . 1 4 3 g 、 0 . 3 5 9 m m o l) の溶液混合物に、 H A T U (0 . 1 7 8 g 、 0 . 4 6 7 m m o l) を加えた。 r t で 1 4 時間攪拌後に、該反応液を 5 % N a H C O 3 水溶液 (5 m L) を用いて洗浄し、そして該水相を D C M (2 × 2 5 m L) 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 m L) を用いて洗浄し、乾燥し (M g S O 4 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 . 2 1 5 g 、 8 2 % 収率) を得た。 M S m/z 731 (M H +) 。

【0374】

工程4 :

実施例 1 1 9 の工程 1 0 由来の生成物 (0 . 1 5 7 g 、 0 . 2 1 5 m m o l) の D C M (1 . 5 m L) 溶液に、 T F A (1 . 5 m L) を用いて処理し、そして r t で 1 0 分間攪拌した。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。 M S m/z 731 (M H +) 。

【0375】

工程5 :

D C M (1 4 m L) 中の実施例 1 1 9 の工程 4 由来の生成物 (1 . 0 3 g 、 1 . 3 8 m m o l) 、 D I E A (0 . 7 1 6 g 、 5 . 5 3 m m o l) および B o c - L - t e r t - L e u - O H (0 . 6 6 7 g 、 2 . 0 7 m m o l) の溶液混合物に、 H A T U (0 . 7 8 9 g 、 2 . 0 7 m m o l) を加えた。 r t で 3 時間攪拌後に、該反応液を D C M (2 5 m L) を用いて希釈し、 5 % N a H C O 3 水溶液 (1 0 m L) を用いて洗浄した。該水相を D C M (5 0 m L) 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 (1 5 m L) を

用いて洗浄し、乾燥し($MgSO_4$ 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(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(0.980g、84%収率)を得た。MS m/z 844 (MH^+)。

【0376】

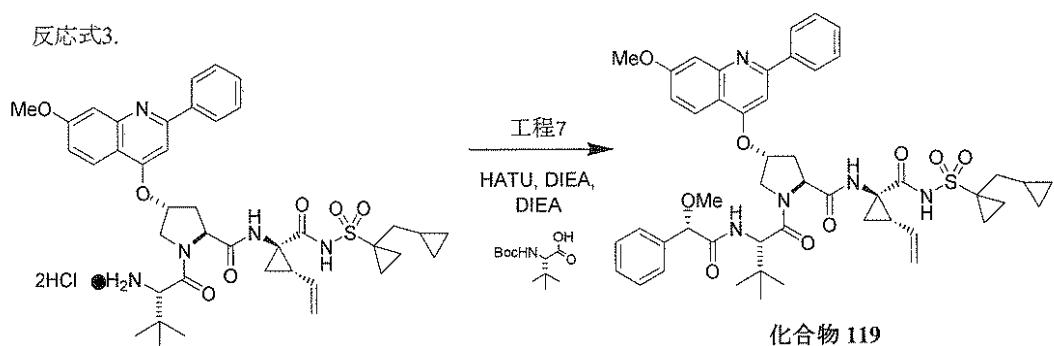
工程6:

DCM(1.5mL)中の実施例119の工程5由来の生成物(1.1g、1.30mmol)を、50%TFA(5mL)のDCM溶液を用いて処理し、そしてrtで15分間攪拌した。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(2mL)中に再溶解し、そして1N HCl(5mL)のEt₂O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 (MH^+)。

【0377】

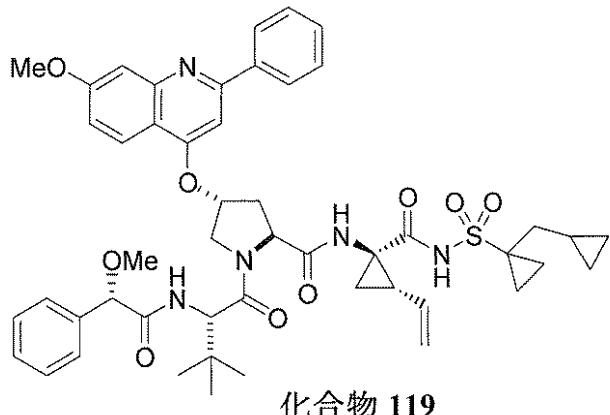
【化275】

反応式3.



実施例119の工程6
由来の生成物

【化276】



工程7:

DCM(2mL)中の実施例119の工程6由来の生成物(0.062g、0.076mmol)、DIEA(0.040g、0.31mmol)およびS-(+)-メトキシフェニル酢酸(0.019g、0.095mmol)の溶液混合物に、HATU(0.044g、0.114mmol)を加えた。rtで3時間攪拌後に、該反応液をDCM(5mL)を用いて希釈し、5%NaHCO₃水溶液(3mL)を用いて洗浄した。該水相をDCM(5mL)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(3mL)を用いて洗浄し、乾燥し($MgSO_4$ 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(SiO_2 、95:5のDCM:MeOHを使用)によって精製して、明褐色固体(0.051g、75%収率)を得た。¹H NMR(500MHz,

10

20

30

40

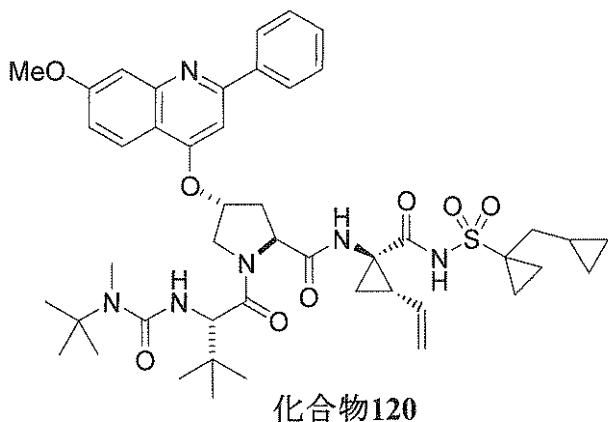
50

CD₃OD) 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⁺)。

【0378】

実施例 120：化合物 120 の製造

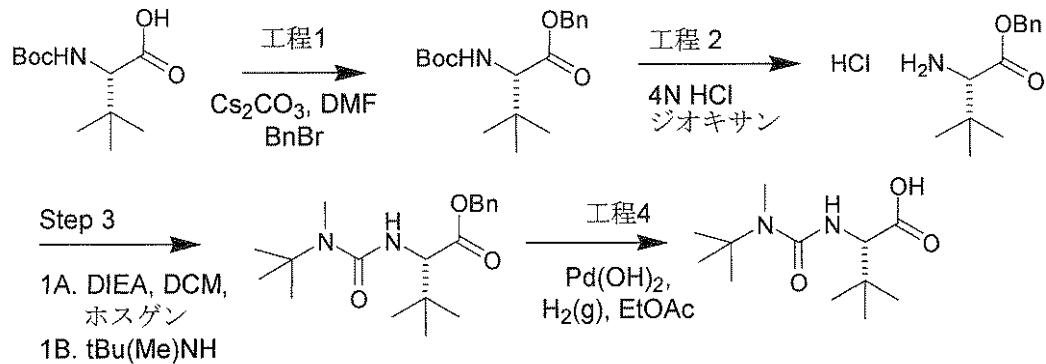
【化 277】



10

20

反応式1.



30

工程 1 :

DMF (100 mL) 中の Boc-tert-leu-OH (20.0 g, 86.5 mmol) および K₂CO₃ (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 H₂O (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 (MgSO₄ 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⁺)。

40

【0379】

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

50

て、そして $r.t$ で 1 時間攪拌した。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 D I E A (0.544 g、4.2 mmol) の溶液混合物を滴下した。 $r.t$ で 1 時間攪拌後に、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 1 N NaOH を含むロート - ベイプ (roto-vap) トрап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 - t e r t - アミン (0.349、4.00 mmol) を用いて処理した。 $r.t$ で 2 時間攪拌後に、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 × 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】

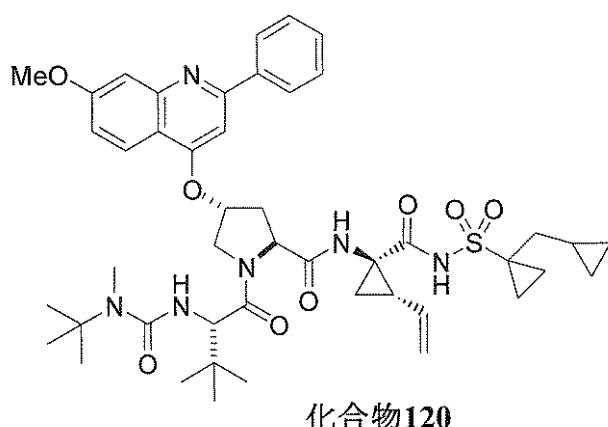
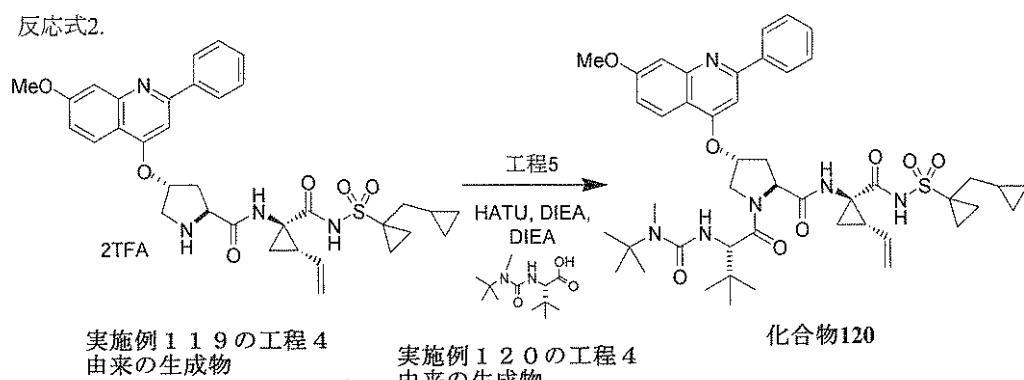
工程 4 :

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、 $r.t$ で 3 時間攪拌した。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.



化合物 120

10

20

30

40

50

工程 5 :

D C M (2 m L) 中の実施例 119 の工程 4 由来の生成物 (0 . 1 0 6 g, 0 . 1 4 2 mmol) 、 D I E A (0 . 0 7 4 g, 0 . 5 6 9 mmol) および実施例 120 の工程 4 由来の生成物 (0 . 0 4 5 g, 0 . 1 8 5 mmol) の溶液混合物に、 H A T U (0 . 0 8 2 g, 0 . 2 1 3 mmol) を加えた。 r t で 14 時間攪拌後に、 該反応液を D C M (1 5 m L) を用いて希釈し、 5 % N a H C O 3 水溶液 (3 m L) 、 5 % クエン酸水溶液 (3 m L) 、 ブラインを用いて洗浄し、 乾燥し (M g S O 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 (S i O 2 , 9 7 : 3 の D C M : M e O H を使用) によって精製して、 黄色固体 (0 . 0 5 1 g, 7 5 % 収率) を得た。 ¹H NMR (C D 3 O D , 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 (M H +) 。 10

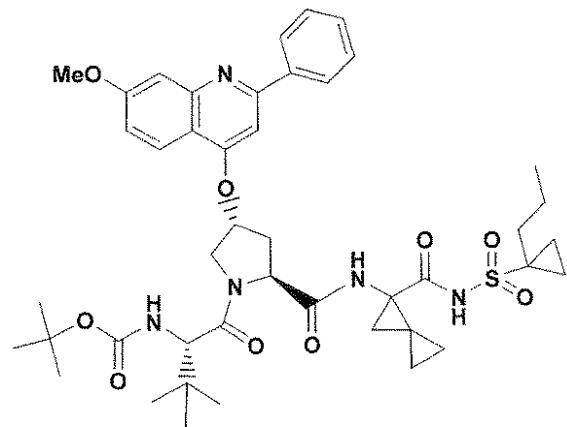
【 0 3 8 3 】

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 t e r t - プチルエステルを、 工程 200 a - e に記載する通り製造した。 20

【 0 3 8 4 】

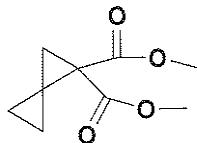
【 化 279 】



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 40

【化280】



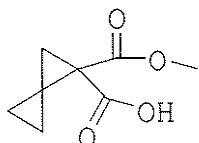
無水 $\text{C}_2\text{H}_2\text{C}_1\text{L}$ (40 mL) 中のメチレンシクロプロパン (3.89 g, 72 mmol) (これは、P. Bingerによる米国特許第5,723,714号に従って製造) および $\text{R}_2(\text{OAc})_4$ (3.18 g, 7.2 mmol) の冷却した (0) 混合物に、ジアゾマロン酸ジメチル (11.38 g, 72 mmol) を加えた。該フラスコの頂上に、-78 に保ったコールドフィンガーを備え付けた。該緑色反応混合物を、 N_2 の発生が原因の発泡が顕著になるまで、rtまで昇温した。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時間攪拌した。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 / Et_2O ~ 5:1のヘキサン / Et_2O 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。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.73 (s, 6 H), 1.92 (s, 2 H), 1.04 (d, 4 H, $J = 3$ Hz)。

【0385】

工程200b:

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。

【化281】



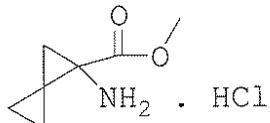
MeOH (8 mL) および水 (2 mL) 中のスピロ[2.2]ペンタン-1,1-ジカルボン酸ジメチルエステル (800 mg, 4.3 mmol) 混合物に、 KOH (240 mg, 4.3 mmol) を加えた。本溶液を rt で 2 日間攪拌した。次いで、そのものを希塩酸を用いて pH 3 にまで酸性とし、そしてエーテルを用いて 2 回抽出した。該有機層を合わせて乾燥し (MgSO_4 を使用)、そして濃縮して、白色固体のスピロ[2.2]ペンタン-1,1-ジカルボン酸メチルエステル (600 mg, 82%) を得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 3.82 (s, 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 (M^+-1)。

【0386】

工程200c:

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282】



無水 t-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、DPPA (700 mg, 2.50 mmol) および Et_3N (278 mg, 2.70 mmol) を加えた。該混合物を 21 時間加熱還流し、次いで H_2O 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

10

20

30

40

50

、4 M HCl / ジオキサン溶液(3 mL)を加えた。この酸性溶液をrtで2時間攪拌し、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。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 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⁺+1)。

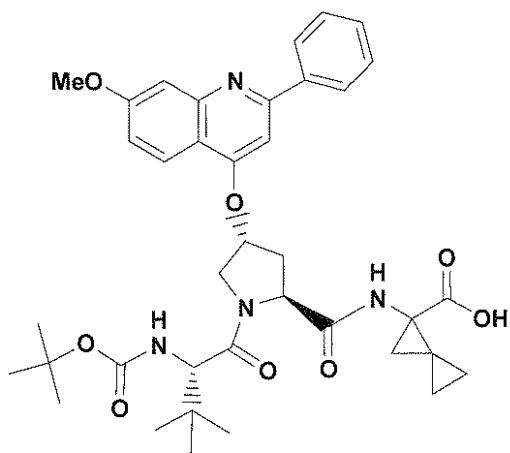
【0387】

工程200d:

以下に示す1-{[1-[2-tert-ブトキカルボニルアミノ-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203cの生成物から製造した。

【0388】

【化283】



10

20

工程200e:

1-{[1-(2-tert-ブトキカルボニルアミノ-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rt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、真空中で濃縮し、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(P1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 Xterra MS C18 S7 3.0 × 50 mm; 勾配4分間、流速4 mL/分、維持時間1分)、MS m/z 832 (M⁺+1)。

30

40

【0389】

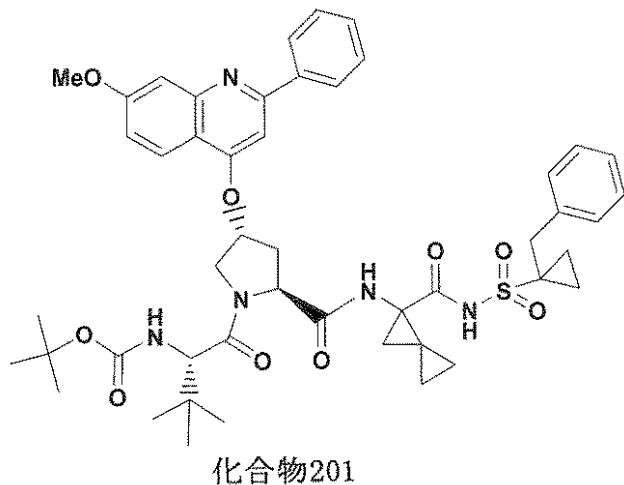
実施例201: 化合物201の製造

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

50

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 284】



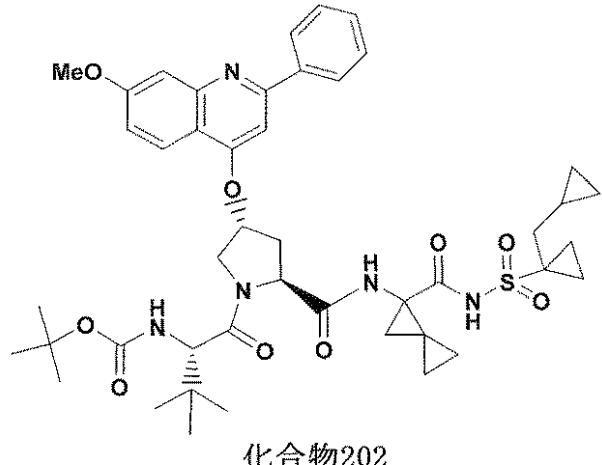
本方法により、オフホワイト色ガラス状発泡体の標題化合物(ジアステレオマー混合物; P 1でのラセミ)(192 mg、75%)を得た。LC-MS(保持時間: 3.36, 一般的なLC/MS方法 A - G と同様: Xterra ODS S7 3.0 × 50 mm, 勾配時間 4 分間、流速 4 mL / 分、維持時間 1 分間)、MS m/z 880 (M^++1)。

【0390】

実施例 202、化合物 202 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 200 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(0.218 mmol 1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)(50 mg、27%)を得た。

【化 285】



LC-MS, MS m/z 844 (M^++1)。

【0391】

実施例 203、化合物 203 の製造

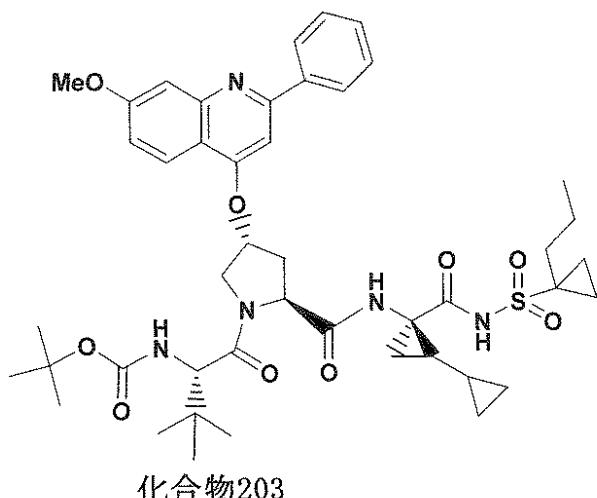
10

20

30

40

【化286】



10

標題化合物は、工程203a-cに記載する通り製造した。

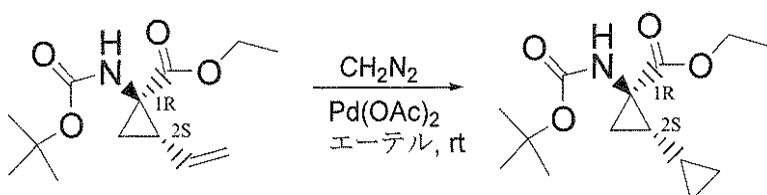
【0392】

工程203a : 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

【0393】

【化287】

20



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 (25 30 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 N₂ 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 時間攪拌した。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)) 。

【0394】

工程203b :

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) 。

【0395】

工程203c :

別法として、該標題化合物は、1 - { [1 - 2 - t e r t - プ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リスルホンアミドに変

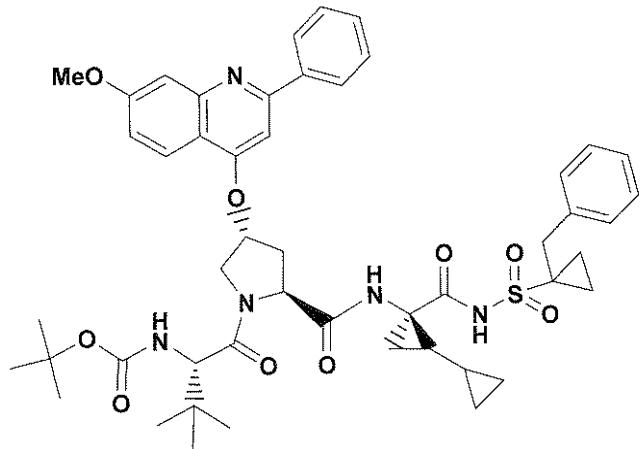
50

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 】



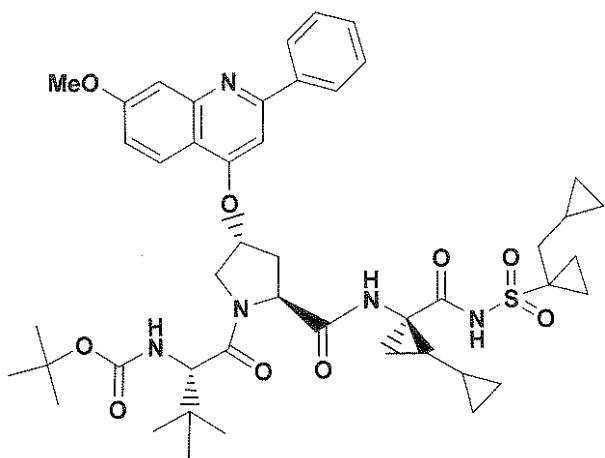
化合物204

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 - (1R, 2S) - 1 - アミノ - 2 - シクロプロピルシク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 ($M - H$)⁻。

【 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 - 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 858 ($M^+ + 1$)。

【 0 3 9 8 】

実施例 206

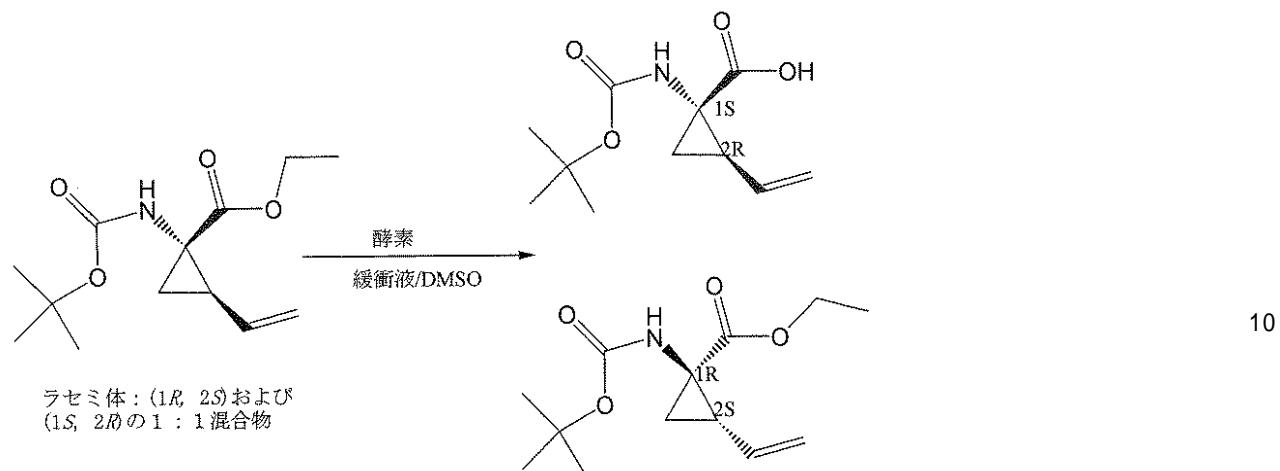
式 I の化合物に取り込まれるための別の P 1 中間体の製造

本項目中に記載する該P1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290】



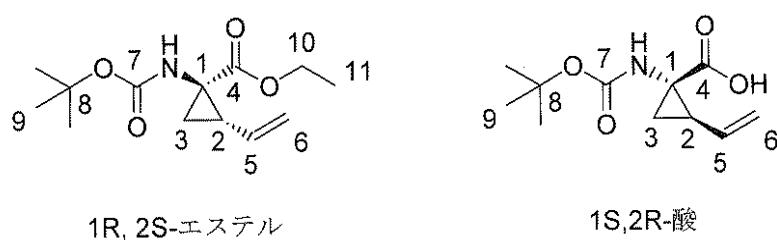
分割法 A

39 に保ち、且つ 300 r p m で攪拌した 12 L 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 (0.1 M、4.25 リットル(「L」)、pH 8) の水溶液に、アシラーゼ 2.4 L (511 g、約 425 mL) (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 5.0 % 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 (850 mL) 中のラセミの 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 (85 g) 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 5.0 % 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)攪拌し、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、5.0 % NaOH を用いて 8.5 にまで調節し、そして得られた混合物を M T B E (2 × 2 L) を用いて抽出した。次いで、該 M T B E 抽出物を 5 % NaHCO₃ (3 × 100 mL)、水 (3 × 100 mL) を用いて洗浄し、そして真空下で蒸発させて、明黄色固体のエナンチオ的に純粋な 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エチルエステル (42.55 g、純度 97 % @ 210 nm、酸を含有しない；100 % のエナンチオ過剰率(「e e」))を得た。

【0400】

次いで、該抽出操作からの水相を 5.0 % H₂SO₄ を用いて pH 2 にまで酸性とし、そして M T B E (2 × 2 L) を用いて抽出した。該 M T B E 抽出物を水洗し (3 × 100 mL)、そして蒸発させて、明黄色固体の酸 (42.74 g、純度 99 % @ 210 nm、エステルを含有しない)を得た。

【化291】



【表1】

	エステル	酸
高分解能 質量分析	(+) ESI, C ₁₃ H ₂₂ NO ₄ , [M+H] ⁺ , 計 算値 256.1549, 実測値 256.1542	(-) ESI, C ₁₁ H ₁₆ NO ₄ , [M- H] ⁻ , 計算値 226.1079, 実測値 226.1089

NMRで観察される化学シフト値

10

溶媒 CDCl₃ (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	----	----

【0401】

分割B法

24 ウエルプレート(容量: 10 mL / ウエル)中の100 mM Heps・Na緩衝液(pH 8.5)(0.5 mL)に、サビナーゼ(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

50

を加えた。該プレートを封し、そして40、250 rpm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(「 μ L」)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、250 rpm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(10 μ L)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 Hepes・Na緩衝液(pH8.5)(0.5mL)に、エスペラーゼ(Esperase)8.0L(バシラス・ハロドウランス(*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。該プレートを封し、そして40、250 rpm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10 μ L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、250 rpm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(10 μ L)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(10 μ L)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-5 μ m。

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-5 μ m。

移動相：MeCN/50mM HClO₄/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

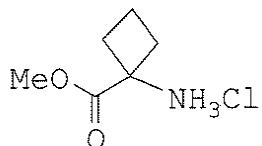
10

20

30

40

【化292】

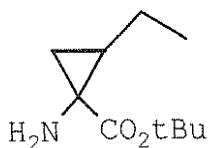


1-アミノシクロブタンカルボン酸 (Tocris) (100mg、0.869mmol) を MeOH (10mL) 中に溶解し、HCl ガスを 2 時間かけてバブルした。該反応混合物を 18 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮して黄色油状物 (144mg) を得た。エーテル (10mL) を用いてトリチュレートすることにより、白色固体の標題生成物 (100mg) 10 を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 9.21 (br s, 3H)。

【0407】

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293】

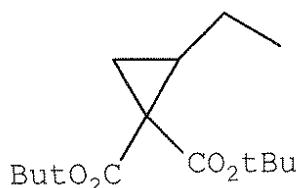


20

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294】



30

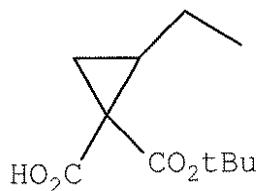
50% NaOH 水溶液 (92.4g / H₂O (185mL)) 中のベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (21.0g、92.2mmol) の懸濁液に、1,2-ジブロモブタン (30.0g、138.9mmol) およびマロン酸ジ-*tert*-ブチル (20.0g、92.5mmol) を加えた。該反応混合物を *rt* で 18 時間激しく攪拌し、次いで、水および水の混合物を加えた。該粗生成物を CH₂Cl₂ (3×) を用いて抽出し、そして水 (3×)、ブラインを用いて連続して洗浄し、そして該有機抽出物を合わせた。該有機層を乾燥し (MgSO₄ を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー精製 (SiO₂ (100g)、3% Et₂O / ヘキサンを使用) を行なって、標題生成物 (18.3g、67.8mmol、73% 収率) を得て、このものを次の反応に直接に使用した。

40

【0408】

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295】

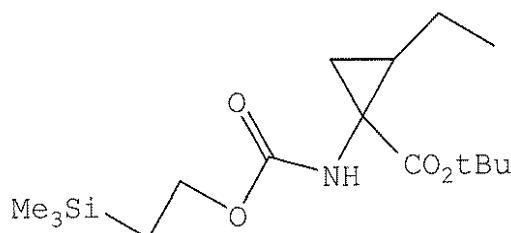


工程1の生成物(18.3g、67.8mmol)を、0の乾燥エーテル(500mL)中のtert-ブトキシカリウム(33.55g、299.0mmol)の懸濁液に加え、続いてH₂O(1.35mL、75.0mmol)を加え、そしてrtで終夜激しく攪拌した。該反応混合物を、氷および水の混合物にそそぎ、そしてエーテル(3×)を用いて洗浄した。該水相を0の10%クエン酸水溶液を用いて酸性とし、そしてEt₂OAc(3×)を用いて抽出した。該有機層を合わせて水(2×)、ブラインを用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮して、淡黄色油状物の標題生成物(10g、46.8mmol、69%収率)を得た。

【0409】

工程3：以下に示す(1R,2R)/(1S,2S)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296】

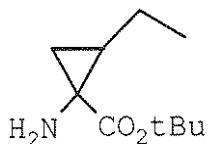


乾燥ベンゼン(160mL)中の工程2の生成物(10g、46.8mmol)および新たに活性化した4Aモレキュラーシーブ(3g)の懸濁液に、Et₃N(7.50mL、53.8mmol)およびDPPA(11mL、10.21mmol)を加えた。該反応混合物を3.5時間還流し、次いで、2-トリメチルシリル-エタノール(13.5mL、94.2mmol)を加え、そして該反応混合物を終夜還流した。該反応混合物をろ過し、Et₂Oを用いて希釈し、10%クエン酸水溶液、水、飽和NaHCO₃水溶液、水(2×)、ブライン(2×)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、そして真空下で濃縮した。該残渣をCH₂Cl₂(120mL)中のアルドリッヂ製ポリイソシアネートスカベンジャー樹脂(10g)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(8g、24.3mmol；52%)を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 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).

【0410】

工程4：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297】



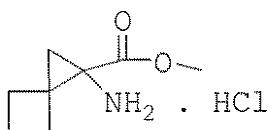
カルボキシに対してsynのエチル

工程3の生成物(3g、9mmol)に、1.0M TBAFのTHF溶液(9.3mL、9.3mmol)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(500mL)を用いて希釈した。該溶液を水(2×200mL)、ブライン(2×200mL)を用いて連続して洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、真空下で濃縮して標題中間体を得た。

【0411】

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298】

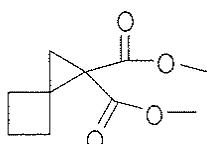


10

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299】



30

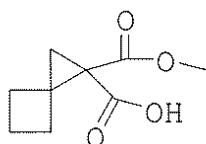
無水CH₂Cl₂(15mL)中のメチレン-シクロブタン(1.5g、22mmol)およびRh₂(OAc)₄(125mg、0.27mmol)の混合物に、ジアゾマロン酸ジメチル(これは、J. LeeらによるSynth. Comm., 1995, 25, 1511-1515に従って製造)(3.2g、20mmol)を0°で6時間かけて加えた。次いで、該反応混合物をrtまで昇温させ、そして更に2時間攪拌した。該混合物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(10:1のヘキサン/Et₂O~5:1のヘキサン/Et₂Oを用いて溶出する)によって精製して、黄色油状物の[2,3]ヘキサン-1,1-ジカルボン酸ジメチルエステル(3.2g、72%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3.78(s, 6H), 2.36(m, 2H), 2.09(m, 3H), 1.90(m, 1H), 1.67(s, 2H)。LC-MS: MS m/z 199 (M⁺+1)。

【0412】

40

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300】



MeOH(2mL)および水(0.5mL)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(200mg、1.0mmol)の混合物に、KOH(78mg)

50

、1.4 mmol)を加えた。この溶液を室温で2日間攪拌した。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(MgSO₄を使用)、そして濃縮して、白色固体の2(135mg、73%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 3.78(s, 3H), 2.36-1.90(m, 8H)。LC-MS: MS m/z 185(M⁺+1)。

【0413】

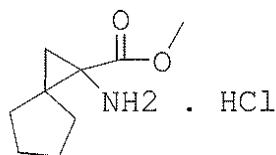
工程3: 標題生成物である、1-アミノ-スピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボン酸メチルエスチル・塩酸塩の製造

無水t-BuOH(3mL)中のスピロ[2.3]ヘキサン-1,1-ジカルボン酸メチルエスチル(660mg、3.58mmol)混合物に、DPPA(1.08g、3.92mmol)およびEt₃N(440mg、4.35mmol)を加えた。該混合物を21時間加熱還流し、次いでH₂O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、そして真空下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(3mL)を加えた。この酸性溶液を室温で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、白色固体の目的物(400mg、58%)を得た。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO) 8.96(br s, 3H), 3.71(s, 3H), 2.41(m, 1H), 2.12(m, 4H), 1.93(m, 1H), 1.56(q, 2H, J = 8Hz)。遊離塩基のLC-MS: MS m/z 156(M⁺+1)。

【0414】

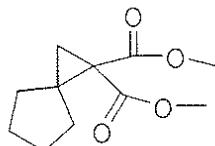
5. 以下に示す1-アミノ-スピロ[2.4]ヘプタン-1-カルボン酸メチルエスチル・塩酸塩を以下の通り製造した。

【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チルを、以下の通り製造した。

【化302】



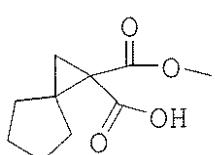
1-アミノ-スピロ[2.3]ヘキサン-1-カルボン酸メチルエスチル・塩酸塩の製造に記載するのと同じ方法を用いて、メチレンシクロヘキサン(1.14g、13.9mmol)およびジアゾマロン酸ジメチル(2.0g、12.6mmol)を反応させて、該ジメチルエスチル(1.8g、67%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) 3.73(s, 6H), 1.80(m, 2H), 1.70(m, 4H), 1.60(m, 4H)。LC-MS: MS m/z 213(M⁺+1)。

【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チルの製造は、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。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 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⁺ +1)。

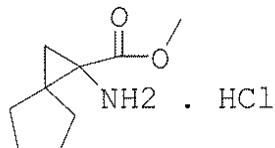
【0416】

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。

10

【化304】



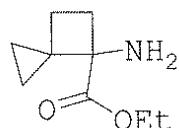
1 - アミノ - スピロ[2 . 3]ヘキサン - 1 - カルボン酸メチルエステル・塩酸塩の製造に記載するのと同じ方法を用いて、工程2の生成物(500 mg、2 . 5 mmol)、DPPA(705 mg、2 . 5 mmol)およびEt₃N(255 mg、2 . 5 mmol)より、該塩酸塩(180 mg、35 %)を得た。¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO) 8.90(br s, 3 H), 3.74(s, 3 H), 1.84(m, 1 H), 1.69(m, 4 H), 1.58(m, 4 H), 1.46(d, 1 H, J = 6 Hz)。遊離アミンのLC-MS: MS m/z 170 (M⁺ +1)。

20

【0417】

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】



30

A. MeijereらによるJ. Org. Chem. 1988, 53, 152-161に従って、ビシクロプロピリデン(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 °C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 °Cまで冷蔵し、濃HClを用いてpH1にまで酸性とし、そして真空中で濃縮した。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 °Cまで冷却した。次いで、このものをSOC₁₂(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中で濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物を3 N 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/H₂O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。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 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)。¹³C NMR(300 MHz, CDCl₃) 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⁺ +1)。

40

50

【0418】

実施例207

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

このインピ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。

【0419】

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、Simmond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)。

【0420】

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。このリジンタグ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(MgCl₂)、1μg/ml DNアーゼI、5mM -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

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プロテーゼ複合体の純度は、SDS-PAGEとマス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。-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2μM(-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5μM原液から調製)。アッセイ限界に近い効力を有する化合物の場合は、アッセイ緩衝液に50μg/mlウシ血清アルブミン(Sigma)を加えると共に、プロテーゼの最終濃度を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プロテーゼ複合体を25μl、10%DMSO/アッセイ緩衝液中の本発明の化合物を50μl、およびアッセイ緩衝液中の基質を25μl、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_{50})を計算した。

【0426】

試験した化合物はいずれも、1.3μM以下の IC_{50} 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

10

20

30

40

50

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 (HS)、ブタ肺エラスター (PPE) およびヒト肺キモトリプシンと、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時間の酵素阻害剤プ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 Tris(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 (Na₂SO₄)、50mM NaCl、0.1mM EDTA、3%DMSO、0.01%Tween-20と、 20

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。

【0431】

阻害百分率は式：

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

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 (IC₅₀)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S3～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のインピ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 × 10⁴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℃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（インピトロ酵素アッセイに関して説明したRET S1）を含有する25 μl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×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×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 μM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。EC₅₀の決定はIC₅₀の決定について説明したように行った。

【 0 4 3 5 】

二次アッセイとして、レプリコンFRETアッセイによるEC₅₀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 μlにしたRNA (1ng)を、以下の成分を含む20 μlの調合済み混合物に加えた：1.25 × 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'-gggagagccatagtggctgc-3')、600nM リバースプライマー (5'-cccaaatctccaggcattga-3')、100nM プローブ (5'-6-FAM-cggattgccaggacgaccgg-BHQ-1-3') (FAM：フルオレセイン-アミノヘキシリアミダイト、BHQ：ブラックホールクエンチャ (Black Hole Quencher))、1 μM 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 で30分; 95 で5分; 95 で15秒、60 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に、HCV RNA発現を定量化した。

【 0 4 3 6 】

上記レブ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。レブ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 275 (10): 4614-4624 (2001))。本発明者らのFRETアッセイに関して説明したレブ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チック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 2×10^6 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 μlのDMRIE-Cを5mlのOpti-MEMと共にポルテックスした後、5 μgのHCVレポーターレブリコンRNAを加えた。その混合物を、洗浄したhuh7細胞に加え、37 °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、 2×10^4 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 μlの1×ウミシイタケルシフェラーゼ溶解緩衝液 (Promega)を直ちに加え、後で分析するためにプレートを-80 °Cで冷凍するか、また

は15分間溶解後にアッセイを行った。溶解液(40 μ 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 μ lの1×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、EC₅₀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IC₅₀を持つことがわかった。公表されているH77C株(1.2.nMのIC₅₀)およびJ4L6S株(1.1nMのIC₅₀)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EC₅₀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 μ M、PE > 100 μ M、キモトリプシン > 100 μ M、カテプシンB > 100 μ 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：

IC₅₀活性範囲(NS3/4A BMS株)：Aは5~50マイクロモル/リットル(μ M)；Bは0.5~5 μ M；Cは0.05~0.5 μ M；Dは<0.05 μ M。

EC₅₀活性範囲：Aは5~50マイクロモル/リットル(μ M)、Bは0.5~5 μ M、Cは0.05~0.5 μ M；Dは<0.05 μ M。

【0441】

30

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。

【0442】

本発明によれば、好ましい化合物は5 μ M以下、より好ましくは0.5 μ M以下、最も好ましくは0.05 μ M以下の生物学的活性(EC₅₀)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

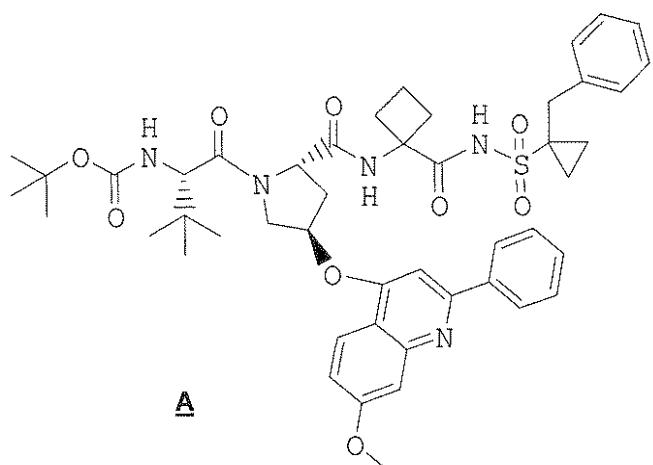
【0444】

10

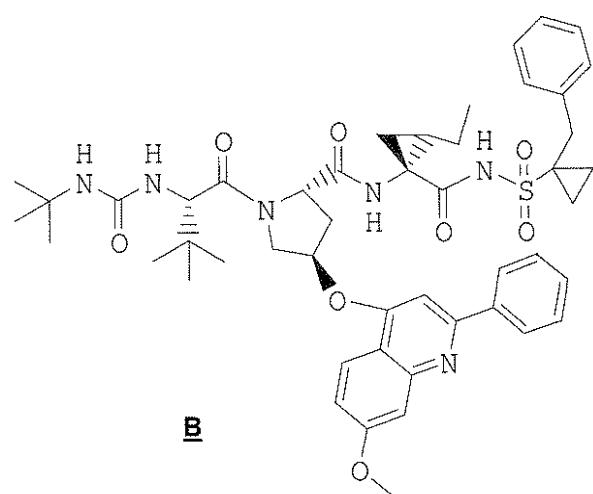
実施例208

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。

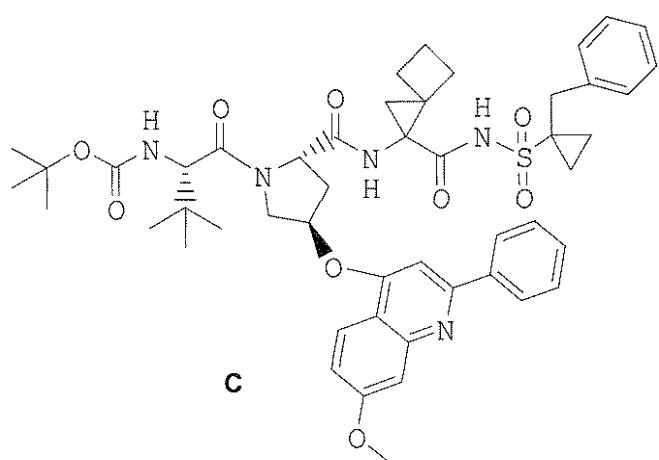
【化 3 0 6】



10



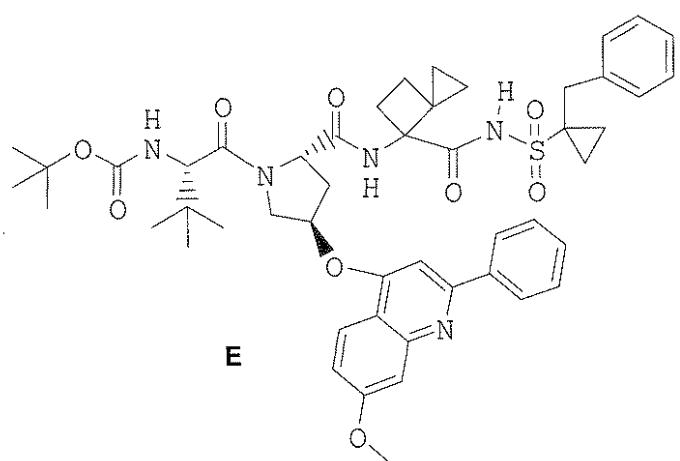
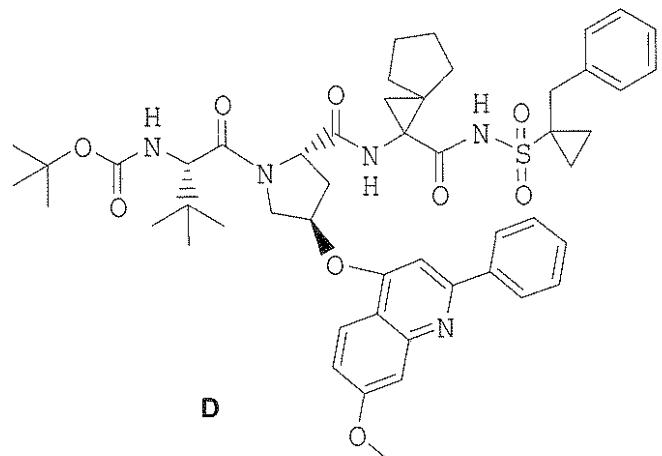
20



30

40

【化 3 0 7】



【 0 4 4 5 】

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
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。 30

フロントページの続き

(51)Int.CI. 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06410コネチカット州チェシャー、アルパイン・ドライブ525番

(72)発明者 スタンリー・ブイ・ダンドレア
アメリカ合衆国06457コネチカット州ミドルタウン、リサ・レイン81番

(72)発明者 アンドリュー・グッド
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、ハイ・ヒル・ロード52番

(72)発明者 ジャンキン・リ
アメリカ合衆国06437コネチカット州ギルフォード、レニーズ・ウェイ136番

(72)発明者 フィオナ・マクフィー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォリングフォード、ハイ・ヒル・ロード52番

(72)発明者 エイミー・リップカ
アメリカ合衆国06405コネチカット州ブランフォード、エルム・ストリート63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06033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107番

(72)発明者 ヨン・トウ
アメリカ合衆国06410コネチカット州チェシャー、ダナード・プレイス1041番

審査官 高堀 栄二

(56)参考文献 特表2004-538251 (JP, A)
国際公開第00/009543 (WO, A1)
国際公開第00/059929 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)
BIOSIS/WPI(DIALOG)
CA(STN)
REGISTRY(STN)