

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-184932

(P2010-184932A)

(43) 公開日 平成22年8月26日(2010.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 311/29 (2006.01)	C07C 311/29 C S P	4 C 0 2 2
C07C 311/42 (2006.01)	C07C 311/42	4 C 0 3 7
C07C 317/18 (2006.01)	C07C 317/18	4 C 0 6 3
C07C 317/06 (2006.01)	C07C 317/06	4 C 0 7 1
C07F 9/09 (2006.01)	C07F 9/09 U	4 C 0 8 4
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 315 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-113714 (P2010-113714)	(71) 出願人	598032106
(22) 出願日	平成22年5月17日 (2010.5.17)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2000-598472 (P2000-598472) の分割		インコーポレイテッド
原出願日	平成12年2月9日 (2000.2.9)		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(31) 優先権主張番号	60/120,047		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2
(32) 優先日	平成11年2月12日 (1999.2.12)		139-4242, ケンブリッジ, ウ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ェーバリー ストリート 130
(31) 優先権主張番号	1090		130 Waverly Street,
(32) 優先日	平成12年2月7日 (2000.2.7)		Cambridge, Massachu
(33) 優先権主張国	シリア (SY)		setts O2139-4242, U
		(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アスパルチルプロテアーゼのインヒビター

(57) 【要約】

【課題】アルパルチルプロテアーゼインヒビターである、新規なクラスのスルホンアミドを提供すること。

【解決手段】1つの実施形態において、本発明は、特定の構造および物理化学的特性により特徴付けられる、新規なクラスのH I Vアスパルチルプロテアーゼインヒビターに関する。本発明はまた、これらの化合物を含む薬学的組成物に関する。本発明の化合物および薬学的組成物は、H I V-1およびH I V-2プロテアーゼ活性を阻害するために特に十分に適切であり、そして結果的に、H I V-1およびH I V-2ウイルスに対する抗ウイルス剤として有利に使用され得る。本発明はまた、本発明の化合物を使用してH I Vアスパルチルプロテアーゼの活性を阻害するための方法、および抗H I V活性について化合物をスクリーニングするための方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

本明細書中に記載される発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の技術分野)

本発明は、アスパルチルプロテアーゼインヒビターである新規なクラスのスルホンアミドに関する。一つの実施形態において、本発明は、特異的な構造的特徴および特異的な物理化学的特徴によって特徴付けられる新規なクラスのHIVアスパルチルプロテアーゼインヒビターに関する。本発明はまた、これらの化合物を含む薬学的組成物に関する。本発明の化合物および薬学的組成物は、特に、HIV-1プロテアーゼ活性およびHIV-2プロテアーゼ活性を阻害するのに十分に適し、そして結果的に、HIV-1ウイルスおよびHIV-2ウイルスに対する抗ウイルス薬剤として有利に使用され得る。本発明はまた、本発明の化合物を使用したHIVアスパルチルプロテアーゼの活性を阻害するための方法および抗HIV活性についての化合物をスクリーニングするための方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)は、後天性免疫不全症候群(AIDS)(日和見感染—およびその前兆のエイズ関連複合体(「ARC」)—持続性の全身に拡がる、リンパ節症、熱および体重減少のような症状により特徴付けられた症候群、に対する付随する感受性を伴う、免疫系の破壊(特にCD4⁺T細胞の破壊)によって特徴付けられる疾患)に対する原因因子である。

20

【0003】

いくつかの他のレトロウイルスの場合のように、HIVは、感染性ビリオンの形成に必要な過程において、前駆体ポリペプチドの翻訳後切断を実行するプロテアーゼの産生をコードする(S. Crawfordら、「A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polypeptides」、J. Virol.、53、899頁(1985))。これらの遺伝子産物としては、ビリオンRNA依存DNAポリメラーゼ(逆転写酵素)、エンドヌクレアーゼ、HIVプロテアーゼをコードするpol、およびビリオンのコアタンパク質をコードするgagが挙げられる(H. Tohrら、「Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus」、EMBO J.、4、1267頁(1985))；L. H. Pearlら、「A Structural Model for the Retroviral Proteases」、Nature、329-351頁(1987)；M. D. Powerら、「Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus」、Science、231、1567頁(1986))。

30

40

【0004】

多数の合成抗ウイルス薬剤は、HIVの複製サイクルにおける種々のステージを標的化するように設計されている。これらの薬剤としては、CD4⁺T-リンパ球に対するウイルス性結合をブロックする化合物(例えば、可溶性CD4)、およびウイルス性逆転写酵素(例えば、シダノシンおよびジドブジン(AZT))を阻害することによりウイルスの

50

複製を妨げ、そして細胞DNAへのウイルスDNAの組み込みを阻害する化合物が挙げられる (M. S. Hirsh and R. T. D'Aquila, 「Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection」、N. Eng. J. Med.、328、1686頁(1993))。しかし、ウイルス複製の初期に主に指向されるこのような薬剤は、慢性的に感染した細胞において、感染性ビリオンの産生を妨げない。さらに有効量でのこれらの薬剤のいくつかの投与は、細胞毒性および望まない副作用 (例えば、貧血および骨髄抑制 (suppression)) を導いていた。

【0005】

さらに最近、抗ウイルス薬物設計の焦点は、ウイルスポリタンパク質前駆体のプロセッシングを妨げることにより、感染性ビリオンの形成を阻害する化合物を作製することであった。これらの前駆体タンパク質のプロセッシングは、複製に不可欠であるウイルスコードプロテアーゼの作用を必要とする (Kohl、N. E. ら、「Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity」Proc. Natl. Acad. Sci. USA、85、4686頁(1988))。HIVプロテアーゼ阻害の抗ウイルス潜在能は、ペプチジルインヒビターを用いて示されている。しかし、このようなペプチジル化合物は、乏しいバイオアベイラビリティを示す傾向があり、そして一般的に経口投与と両立しない、代表的に高分子および複合分子である。従って、慢性および急性ウイルス感染を予防および処置するための薬剤としての使用のために、ウイルスのプロテアーゼの作用を効率的に阻害し得る化合物のための必要性がなお存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

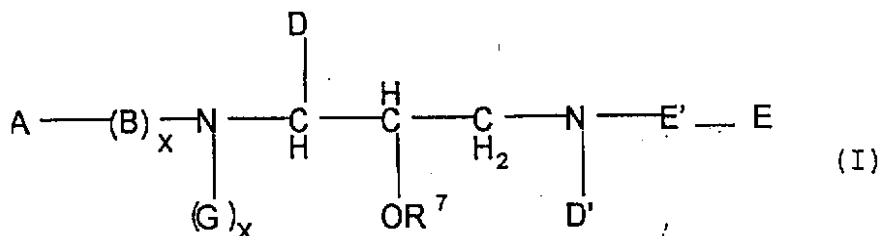
(発明の要旨)

本発明は、アスパルチルプロテアーゼ (特に、HIVアスパルチルプロテアーゼ) のインヒビターとして有用である、新規のクラスの化合物およびその薬学的に受容可能な誘導体を提供する。これらの化合物は、ウイルス感染の処置または予防のために、単独で、あるいは他の治療的薬剤または予防薬剤 (例えば、抗ウイルス剤、抗生物質、免疫調節剤またはワクチン) と組み合わせて使用され得る。

例えば、本発明は以下を提供する。

(項目1) 式Iの化合物：

【化1】



またはその薬学的に受容可能な塩であって、ここで以下：

E' は、 $-\text{CO}-$ もしくは $-\text{SO}_2-$ であり；

A は、H；Ht； $-\text{R}^1-\text{Ht}$ ；必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^2$ もしくは $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される1以上の基で置換される、 $-\text{R}^1-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル；必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、もしくは $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される1以上の基で置換される、 $-\text{R}^1$

—C₂—C₆アルケニル；またはR⁷から選択され、

各R¹は、—C(O)—、—S(O)₂—、—C(O)—C(O)—、—O—C(O)—、—O—S(O)₂—、—NR²—S(O)₂—、—NR²—C(O)—もしくは—NR²—C(O)—C(O)—から独立して選択され、

各Htは、C₃—C₇シクロアルキル；C₅—C₇シクロアルケニル；C₆—C₁₄アリール；またはN、O、もしくはSから選択される1以上のヘテロ原子を含む、5～7員環の飽和複素環もしくは不飽和複素環から独立して選択され、該アリールもしくは該複素環が、必要に応じて、Qに縮合されており；そして該Htの任意のメンバーが、必要に応じて、オキソ、—OR²、SR²、—R²、—N(R²)(R²)、—R²—OH、—CN、—CO₂R²、—C(O)—N(R²)₂、—S(O)₂—N(R²)₂、—N(R²)—C(O)—R²、—N(R²)—C(O)O—R²、—C(O)—R²、—S(O)_n—R²、—OCF₃、—S(O)_n—Q、メチレンジオキシ、—N(R²)—S(O)₂(R²)、ハロ、—CF₃、—NO₂、Q、—OQ、—OR⁷、—SR⁷、—R⁷、—N(R²)(R⁷)もしくは—N(R⁷)₂から独立して選択される1以上の置換基で置換され、

各Qは、3～7員環の飽和、部分飽和もしくは不飽和の炭素環式環系；またはO、NもしくはSから選択される1以上のヘテロ原子を含む、5～7員環の飽和、部分飽和もしくは不飽和の複素環式環から独立して選択され、Qは、オキソ、—OR²、—R²、—SO₂R²、—SO₂—N(R²)₂、—N(R²)₂、—N(R²)—C(O)—R²、—R²—OH、—CN、—CO₂R²、—C(O)—N(R²)₂、ハロ、—CF₃から選択される1以上の基で必要に応じて置換されており；

各R²は、H、もしくはC₁—C₄アルキルから独立して選択され；そして該アルキルは、Qの置換基ではない場合には、Qもしくは—OR³で必要に応じて置換されており；該R²が—OR³で置換された部分である場合には、—OR³中の該R³は、—OR²で置換され得ず；

Bは、存在する場合、—N(R²)—C(R³)₂—C(O)—であり；

各xは、独立して0もしくは1であり；

各R³は、H、Ht、C₁—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₆シクロアルキルもしくはC₅—C₆シクロアルケニルから独立して選択され；ここで該R₃の任意のメンバーが、Hを除いて、—OR²、—C(O)—NH—R²、—S(O)_n—N(R²)(R²)、—N(R²)₂、N(R²)—C(O)—O(R²)、—N(R²)—C(O)—N(R²)、—N(R²)—C(O)(R²)、Ht、—CN、—SR²、—CO₂R²、もしくはNR²—C(O)—R²から選択される1以上の置換基で必要に応じて置換されており；

各nが独立して1もしくは2であり；

Gは、存在する場合、H、R⁷もしくはC₁—C₄アルキルから選択されるか、またはGがC₁—C₄アルキルである場合、GおよびR⁷は、必要に応じて、直接的にもしくはC₁—C₃リンカーを介してかのいずれかで互いに結合して、複素環式環を形成するか；あるいは

Gが存在しない場合には、Gが結合する窒素は、—OR⁷中のR⁷基に直接結合しており、ここでR⁷からの1つの—ZM基の置換が同時に起こり；

Dは、Q；C₃—C₆シクロアルキル、—OR²、—S—Ht、—R³、—O—QもしくはQから選択される1以上の基で必要に応じて置換される、C₁—C₆アルキル；—OR²、—S—Ht、—R³、—O—QもしくはQから選択される1以上の基で必要に応じて置換される、C₂—C₄アルケニル；必要に応じて、Qで置換されるかもしくはQに縮合される、C₃—C₆シクロアルキル；または必要に応じて、Qで置換されるかもしくはQに縮合される、C₅—C₆シクロアルケニルから選択され、

D'は、C₁—C₁₅アルキル、C₂—C₁₅アルケニルもしくはC₂—C₁₅アルキニルから選択され、該C₁—C₁₅アルキル、該C₂—C₁₅アルケニルもしくは該C₂—C₁₅アルキニルの各々は、オキソ、ハロ、—CF₃、—OCF₃、—NO₂、アジド、—SH、—SR³、—N(R³)—N(R³)₂、—O—N(R³)₂、—(R³)N—O—(R³)、—N(R³)

10

20

30

40

50

10

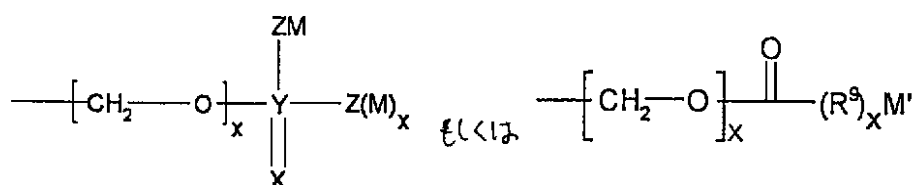
20

30

$\overline{\text{各 } R^4 \text{ は、} -OR^2, -OR^3, -SR^2, -SOR^2, -SO_2R^2, -CO_2R^2, -C(O)-NHR^2, -C(O)-N(R^2)_2, -C(O)-NR^2(OR^2), -S(O)_2-NHR^2, \text{ ハロ、} -NR^2-C(O)-R^2, -N(R^2)_2 \text{ もしくは} -CN \text{ から独立して選}} \\
\overline{\text{択され；}}$

各 R⁷ は、水素、

【化 2】



40

50

$)_n - R^6$ 、 $N(R^2) - S(O)_2(R^2)$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、もしくは $-NO_2$ から選択される置換基で置換され；

M' は、 H 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、もしくは $-R^6$ であり；該アルキル基もしくは該アルケニル基の1～4個の $-CH_2$ ラジカルは、必要に応じて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、もしくは $N(R^2)$ から選択されるヘテロ原子基によって置換され；該アルキル、該アルケニルもしくは該 R^6 中の任意の水素は、必要に応じて、オキソ、 $-OR^2$ 、 $-R^2$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $N(R^2)_3$ 、 $-R^2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O) - N(R^2)_2$ 、 $-S(O)_2 - N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2) - C(O) - R^2$ 、 $-C(O)R^2$ 、 $-S(O)_n - R^2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-S(O)_n - R^6$ 、 $-N(R^2) - S(O)_2(R^2)$ 、ハロ、 $-CF_3$ 、もしくは $-NO_2$ から選択される置換基で置換され；

10

Z は、 O 、 S 、 $N(R^2)_2$ であるか、または M が存在しない場合には、 H であり、

Y は、 P もしくは S であり；

X は、 O もしくは S であり；

R^9 は、 $C(R^2)_2$ 、 O もしくは $N(R^2)$ であり；そして Y が S である場合には、 Z は S ではなく；

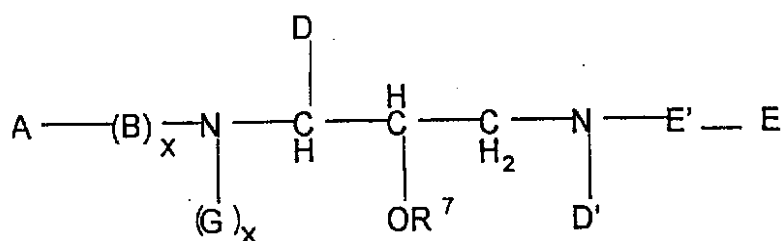
R^6 は、5～6員環の飽和、部分飽和もしくは不飽和の炭素環式環系もしくは複素環式環系、または8～10員環の飽和、部分飽和もしくは不飽和の二環式環系であり；該複素環式環系のいずれかは、 O 、 N 、 S 、 $S(O)_n$ もしくは $N(R^2)$ から選択される1以上のヘテロ原子を含み；そして該環系のいずれかは、必要に応じて、 OH 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $-O - C_1 - C_4$ アルキルもしくは $-O - C(O) - C_1 - C_4$ アルキルから独立して選択される1～4個の置換基を含み；そして

20

各 R^5 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニルもしくは Ht から独立して選択され、任意の R^5 は、水素を除いて、必要に応じて、 $-CF_3$ 、 $-PO_3R^3$ 、アジドもしくはハロで置換されている、化合物。

(項目2) 項目1に記載の化合物であって、以下の式IA：

【化3】



(IA)

30

を有し、

D' は、 $C_1 - C_{15}$ アルキル、 $C_2 - C_{15}$ アルケニルもしくは $C_2 - C_{15}$ アルキニルから選択され；該 $C_1 - C_{15}$ アルキル、該 $C_2 - C_{15}$ アルケニルもしくは該 $C_2 - C_{15}$ アルキニルの各々は、1～2個の $-CN$ 基で置換されており、そして該 $C_1 - C_{15}$ アルキル、該 $C_2 - C_{15}$ アルケニルもしくは該 $C_2 - C_{15}$ アルキニルの各々は、必要に応じて、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルで置換されている、化合物。

40

(項目3) 項目2に記載の化合物であって、

D' が C_{1-15} アルキルもしくは C_{2-15} アルケニルから選択され；該 C_{1-15} アルキルもしくは該 C_{2-15} アルケニルの各々が、1～2個の $-CN$ 基で置換されており、そして該 C_{1-15} アルキルもしくは該 C_{2-15} アルケニルの各々が、必要に応じて、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルで置換されている、化合物。

(項目4) 項目2に記載の化合物であって、

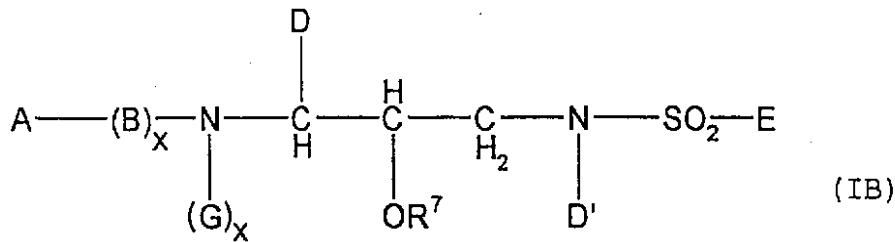
D' が、1～2個の $-CN$ 基で置換されている $C_2 - C_{15}$ アルキニルであり、そして該 $C_2 - C_{15}$ アルキニルが、必要に応じて、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルで置換されている、化

50

合物。

(項目5) 項目1に記載の化合物であって、以下の式IB:

【化4】



10

を有し、

D'が、C₁-C₁₅アルキル、C₂-C₁₅アルケニルもしくはC₂-C₁₅アルキニルから選択され、該C₁-C₁₅アルキル、該C₂-C₁₅アルケニルもしくは該C₂-C₁₅アルキニルの各々が、オキソ、ハロ、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、アジド、-SH、-SR³、-N(R³)-N(R³)₂、-O-N(R³)₂、-(R³)N-O-(R³)、-N(R³)₂、-CO₂R³、-C(O)-N(R³)₂、-S(O)_n-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-R³、-N(R³)-C(O)-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-S(R³)₂、-C(O)-R³、-S(O)_n-R³、-N(R³)-S(O)_n(R³)、-N(R³)-S(O)_n-N(R³)₂、-S-NR³-C(O)R³、-C(S)N(R³)₂、-C(S)R³、-NR³-C(O)OR³、-O-C(O)OR³、-O-C(O)N(R³)₂、-NR³-C(S)R³、=N-OH、=N-OR³、=N-N(R³)₂、=NR³、=NNR³C(O)N(R³)₂、=NNR³C(O)OR³、=NNR³S(O)_n-N(R³)₂、-NR³-C(S)OR³、-NR³-C(S)N(R³)₂、-NR³-C[=N(R³)]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-(R³)₂、-OC(O)R³、-OC(S)R³、-OC(O)N(R³)₂、-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(OR³)(R³)、-N(R³)-N(R³)C(O)R³、-N(R³)-OC(O)R³、-N(R³)-OC(O)R³、-OC(S)N(R³)₂、-OC(S)N(R³)(R³)、もしくは-PO₂-R³から選択される1以上の置換基を含み：但しR⁷がHであり、E'がSO₂であり、GがHもしくはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつR¹が-C(O)-である場合、D'は、-N(R³)₂、-SR³、もしくは-S(O)_n-R³から選択される1つの置換基で置換されるか、または2個の-N(R³)₂置換基で置換される、C₁-C₁₅アルキルではあり得ない、化合物。

20

30

(項目6) 項目5に記載の化合物であって、

D'は、C₁-C₁₅アルキル、C₂-C₁₅アルケニルもしくはC₂-C₁₅アルキニルから選択され、該C₁-C₁₅アルキルもしくは該C₂-C₁₅アルケニルの各々が、オキソ、ハロ、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、アジド、-N(R³)-N(R³)₂、-O-N(R³)₂、-(R³)N-O-(R³)、-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-N(R³)₂、-N(R³)C(O)-S(R³)₂、-C(O)-R³、-S(O)_n-R³、-N(R³)-S(O)_n(R³)、-N(R³)-S(O)_n-N(R³)₂、-S-NR³-C(O)R³、-C(S)N(R³)₂、-C(S)R³、-NR³-C(O)OR³、-O-C(O)OR³、-O-C(O)N(R³)₂、-NR³-C(S)R³、=N-OH、=N-OR³、=N-N(R³)₂、=NR³、=NNR³C(O)N(R³)₂、=NNR³C(O)OR³、=NNR³S(O)_n-N(R³)₂、-NR³-C(S)OR³、-NR³-C(S)N(R³)₂、-NR³-C[=N(R³)]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-(R³)₂、-OC(O)R³、-OC(S)R³、-OC(O)N(R³)₂、-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(OR³)(R³)、-N(R³)-N(R³)C(O)R³、-N(R³)-OC(O)R³、-N(R³)-OC(O)R³、-OC(S)N(R³)₂、-OC(S)N(R³)(R³)、もしくは-PO₂-R³から選択される1以上の置換基を含み：但しR⁷がHであり、E'がSO₂であり、GがHもしくはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつR¹が-C(O)-である場合、D'は、-N(R³)₂、-SR³、もしくは-S(O)_n-R³から選択される1つの置換基で置換されるか、または2個の-N(R³)₂置換基で置換される、C₁-C₁₅アルキルではあり得ない、化合物。

40

50

)_2 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{NO}_2]\text{OR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{CN}]-\text{OR}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{CN}]-\text{(R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^3)(\text{R}^3)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ 、もしくは $-\text{PO}_3-\text{R}^3$ から
 選択される1以上の置換基を含み；該 C_2-C_{15} アルキニルは、オキソ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、
 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、アジド、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-(\text{R}^3)\text{N}-\text{O}-(\text{R}^3)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-$
 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{S}(\text{R}^3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_n(\text{R}^3)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{S}-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $=\text{N}-\text{OH}$ 、
 $=\text{N}-\text{OR}^3$ 、 $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $=\text{NR}^3$ 、 $=\text{NNR}^3\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $=\text{NNR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、
 $=\text{NNR}^3\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-\text{NR}^3-\text{C}[\text{=N}(\text{R}^3)]-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{NO}_2]-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{NO}_2]-\text{OR}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{CN}]-\text{OR}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}[\text{=N}-\text{CN}]-\text{(R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^3)(\text{R}^3)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $\text{N}(\text{R}^3)-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、
 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^3)$ 、もしくは PO_3-R^3 から
 選択される1以上の置換基を含み；但し R^7 がHであり、 E' が SO_2 であり、
 GがHもしくはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつ
 R^1 が $-\text{C}(\text{O})-$ である場合、 D' は、 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、もしくは $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^3$ から
 選択される1つの置換基で置換されるか、または2個の $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 置換基で置換され
 る、 C_1-C_{15} アルキルではあり得ない、化合物。

10

20

(項目7) 項目5に記載の化合物であって、

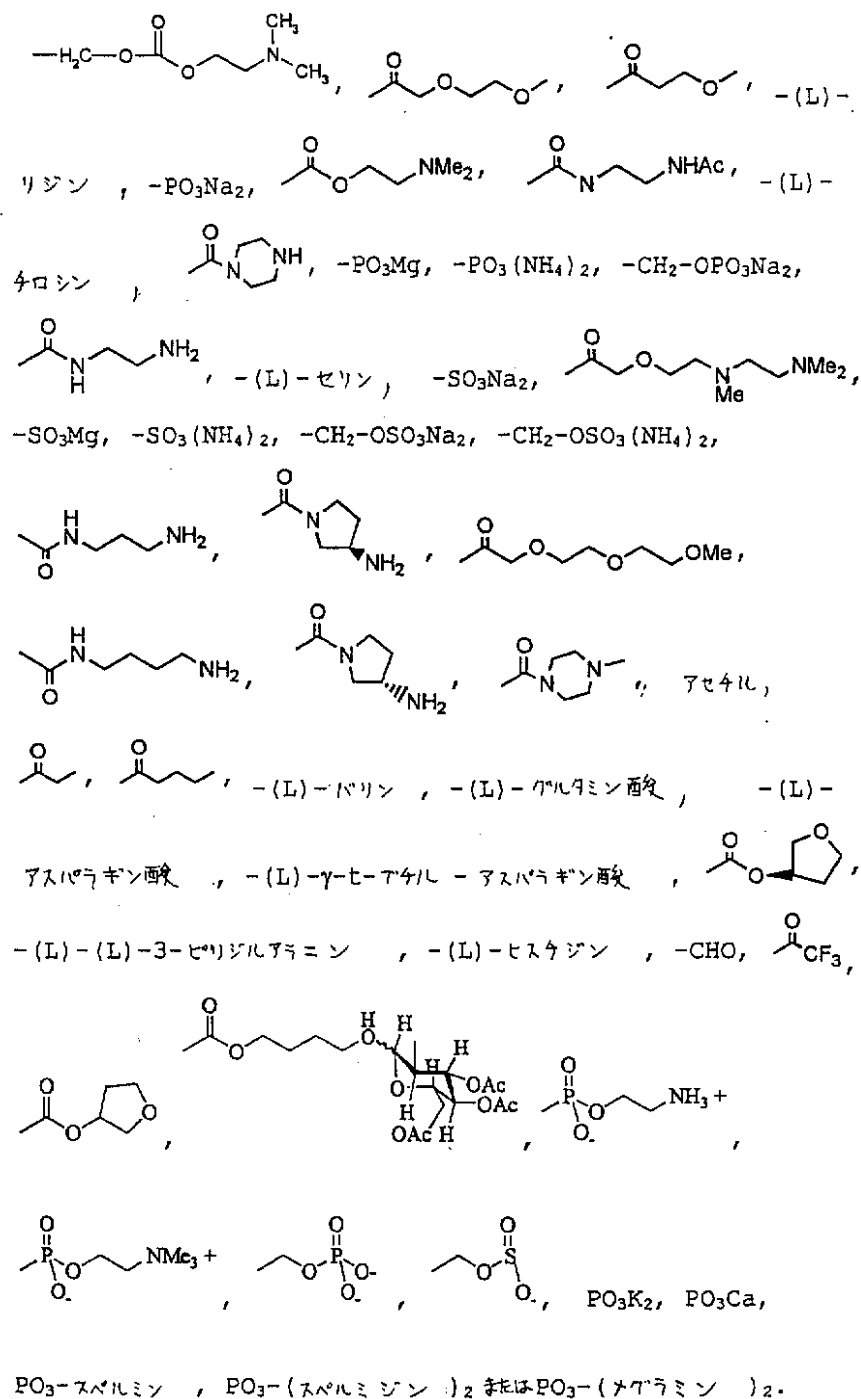
D' は、 C_1-C_{15} アルキルもしくは C_2-C_{15} アルケニルから選択され、該 C_1-C_{15}
 アルキルもしくは C_2-C_{15} アルケニルの各々は、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$ もしくは $-\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ から
 選択される1以上の置換基を含み；但し R^7 がHであり、 E' が SO_2 であり、GがHも
 しくはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつ R^1 が $-\text{C}(\text{O})-$
 である場合、 D' は、 $-\text{SR}^3$ から選択される1つの置換基で置換される C_1-C_{15} アル
 キルではあり得ない、化合物。

30

(項目8) 上記 E' が SO_2 である、項目1～4のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9) 項目1～7のいずれか1項に記載の化合物であって、少なくとも1個の R^7 が、以下：

【化 5】



10

20

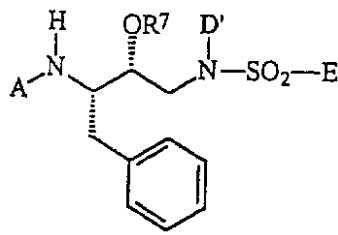
30

40

から選択される、化合物。

(項目10) 項目8に記載の化合物であって、以下の式II:

【化 6】

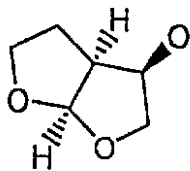


(II)

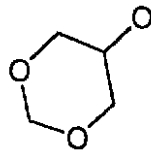
10

を有する、化合物。(項目 1 1) 項目 1 0 に記載の化合物であって、A が、R' - C (O) - であり；そしてR' が、以下：

【化 7】



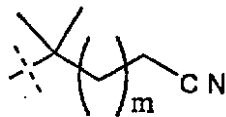
または



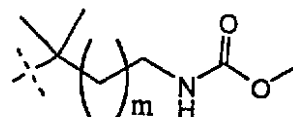
20

から選択される、化合物。(項目 1 2) 項目 1 0 に記載の化合物であって、D' が、-CH₂-R'' であり；そしてR'' が、以下：

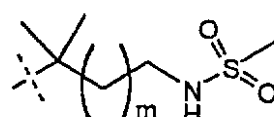
【化 8】



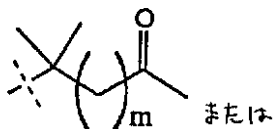
,



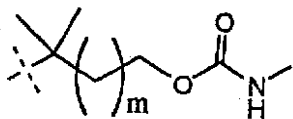
,



,



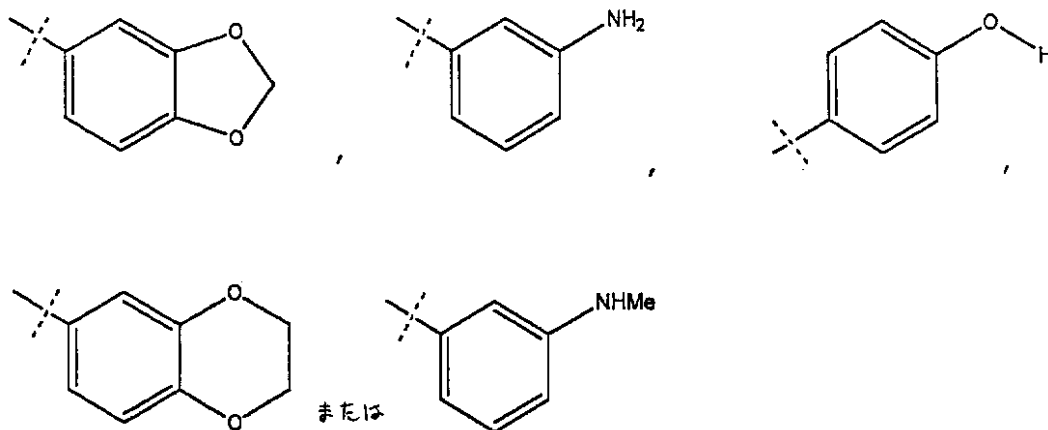
または



40

から選択され、ここで m が 0 ~ 3 である、化合物。(項目 1 3) 項目 1 0 に記載の化合物であって、E が、以下：

【化 9】



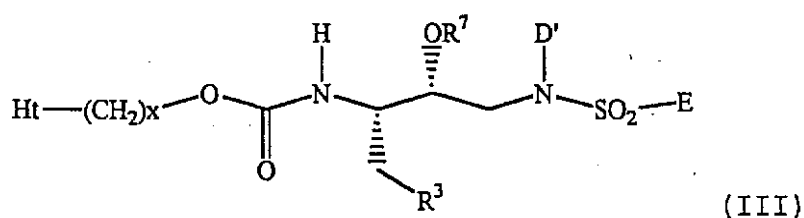
10

から選択される、化合物。

(項目 14) 上記 R^7 が $-PO_3^{2-}$ である、項目 10 に記載の化合物。

(項目 15) 項目 1 に記載の化合物であって、以下の式 I I I :

【化 10】

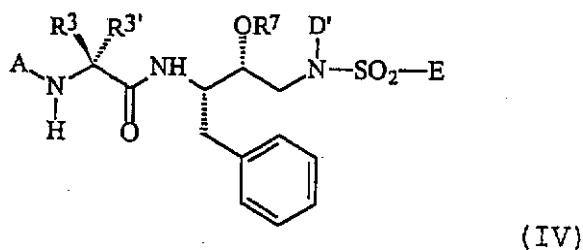


20

を有する、化合物。

(項目 16) 項目 1 に記載の化合物であって、以下の式 I V :

【化 11】



30

40

を有し、 $R^{3'}$ が H、Ht、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは C_5-C_6 シクロアルケニルから選択され；該 R^3 の任意のメンバーが、Hを除いて、必要に応じて、 $-OR^2$ 、 $-C(O)-NH-R^2$ 、 $-S(O)_n-N(R^2)$ (R^2)、 $-N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)-C(O)-O(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$ 、 $-N(R^2-OR^2)_2$ 、 $-C(O)-Ht$ 、 Ht 、 $-CN$ 、 $-SR^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、または $NR^2-C(O)-R^2$ から選択される 1 以上の置換基で置換されている、化合物。

(項目 17) 項目 11 に記載の化合物であって、該化合物が、以下の化合物番号：210、224、240、248、250、255、263、270、272、280、2

50

99、300、307、309、313、314、315、316、359、360、384、483、494、496、523、524、531、542、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、および616のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目18) 項目11に記載の化合物であって、該化合物が、以下の化合物番号：12、16、25、29、30、31、35、39、41、42、47、100、124、375、378、421、459、および464のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目19) 項目17に記載の化合物であって、該化合物が、以下の化合物番号：224、240、263、270、272、280、299、300、307、309、313、314、315、316、359、360、384、483、494、496、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、および616のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目20) 項目18に記載の化合物であって、上記化合物が、以下の化合物番号：12、16、25、35、39、42、47、100、375、378、421、459、および464のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目21) 項目19に記載の化合物であり、該化合物が、以下の化合物番号：224、240、272、299、および314のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目22) 項目20に記載の化合物であり、該化合物が、以下の化合物番号：16、25、42、47、および100のいずれか1つから選択される、化合物。

(項目23) 患者におけるアスパルチルプロテアーゼ活性を検出可能に阻害するに十分な量における、項目1～22のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、組成物。

(項目24) 式(I)の化合物以外のさらなる抗ウイルス剤をさらに含む、項目23に記載の組成物。

(項目25) 上記組成物が薬学的に受容可能な経口で利用可能な錠剤またはカプセル剤として処方されている、項目23に記載の組成物。

(項目26) ヒトのHIV感染を処置する方法であって、項目23～25のいずれか1項に記載の組成物を該ヒトに投与する工程を包含する、方法。

(項目27) 項目26に記載の方法であって、式Iの化合物以外のさらなる抗ウイルス剤を上記患者に投与する工程をさらに包含し、ここで該さらなる抗ウイルス剤が、該組成物の投与前に、投与と同時に、または投与後に投与される、方法。

【発明を実施するための形態】

【0007】

好ましい実施形態に従って、本発明の化合物は、ヒトCD₄⁺T細胞におけるHIVウイルスの複製を阻害可能である。これらの化合物は、無症候性感染、エイズ関連複合体(「ARC」)、後天性免疫不全症候群(「AIDS」)、または免疫系の類似の疾患を生じ得る、HIV-1および関連ウイルスによる感染を処置または予防する治療薬剤および予防薬剤として有用である。

【0008】

アスパルチルプロテアーゼインヒビターおよび特に、HIVアスパルチルプロテアーゼインヒビターである新規なクラスのスルホンアミドを提供することが、本発明の主要な目的である。本発明の新規なスルホンアミドは、式I：

【0009】

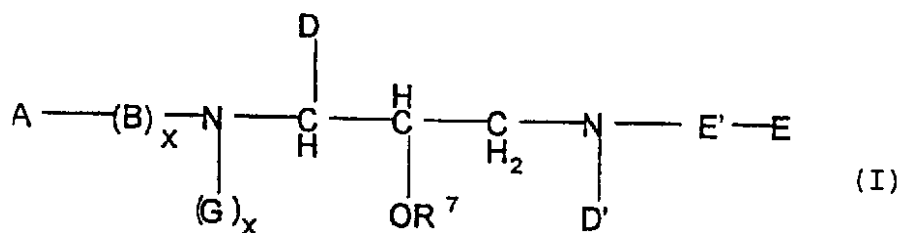
10

20

30

40

【化 2 4】



10

【0010】

のスルホンアミドであり、ここで：

E' は、 $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり；

A は、H；Ht； $-\text{R}^1-\text{Ht}$ ； $-\text{R}^1-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル、（必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される一つ以上の基と必要に応じて置換される）； $-\text{SO}_2-\text{R}^2$ または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ； $-\text{R}^1-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル（必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される一つ以上の基と置換される）；または R^7 から選択され；

20

各 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ から独立して選択され；

各Htは、N、O、またはSから選択される1つ以上の異種原子を含む、 C_3-C_7 シクロアルキル； C_5-C_7 シクロアルケニル； C_6-C_{14} アリール；または5～7員の飽和複素環または不飽和複素環から独立して選択され；ここで上記アリールまたは上記複素環は、必要に応じてQと縮合し；そしてここで上記Htの任意のメンバーは、以下から独立して選択される1つ以上の置換基と必要に応じて置換され：オキソ、 $-\text{OR}^2$ 、 SR^2 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{R}^2-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Q}$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$ 、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、Q、 $-\text{OQ}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^7)$ または $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ ；

30

各Qは、飽和、部分的飽和または不飽和の3～7員炭素環式環系；O、N、またはSから選択される1つ以上の異種原子を含む、飽和、部分的飽和または不飽和の5～7員複素環式環から独立して選択され；ここで、Qは、オキソ、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^2-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、ハロ、 $-\text{CF}_3$ から選択される1つ以上の基と必要に応じて置換され；

各 R^2 は、H、または C_1-C_4 、アルキルから独立して選択され；そしてここで上記アルキルが、Qの置換基でない場合、必要に応じてQまたは $-\text{OR}^3$ と置換され；ここで上記 R^2 が $-\text{OR}^3$ 置換部分である場合、 $-\text{OR}^3$ における上記 R^3 は、置換された $-\text{OR}^2$ ではあり得ず；

40

存在する場合、Bは $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^3)_2-\text{C}(\text{O})-$ であり、；

各xは、独立して0または1であり；

各 R^3 は、H、Ht、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは C_5-C_6 シクロアルケニルから独立して選択され；ここでHを除く上記 R^3 の任意のメンバーは、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^2)$ 、Ht、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{C}$

50

O^2R^2 、または $NR^2-C(O)-R^2$ から選択される 1 つ以上の置換基と必要に応じて置換され；

各 n は、独立して 1 または 2 であり；

G が存在する場合、 G は H 、 R^7 または C_1-C_4 アルキルから選択され、また、 G が C_1-C_4 アルキルである場合、 G および R^7 は、必要に応じて直接または C_1-C_3 リンカーを介してのいずれかで互いに結合し、複素環式環を形成し；また

G が存在しない場合、 G が結合する窒素は、 R^7 由来の 1 つの $-ZM$ 基の同時に生じる置換を伴って、 $-OR^7$ において R^7 基と直接結合し；

D は、以下から選択され： Q ； C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OR^2$ 、 $-S-Ht$ 、 $-R^3$ 、 $-O-Q$ または Q から選択される 1 つ以上の基と必要に応じて置換される、 C_1-C_6 アルキル； $-OR^2$ 、 $-S-Ht$ 、 $-R^3$ 、 $-O-Q$ または Q から選択される 1 つ以上の基で必要に応じて置換される C_2-C_4 アルケニル； Q と必要に応じて置換または縮合される C_3-C_6 シクロアルキル；あるいは Q と必要に応じて置換または縮合される C_5-C_6 シクロアルケニル；

D' は、 C_1-C_{15} アルキル、 C_2-C_{15} アルケニルまたは C_2-C_{15} アルキニルから選択され、これらの各々は、以下から選択される 1 つ以上の置換基を含み：オキソ、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、アジド、 $-SH$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-N(R^3)_2$ 、 $-(R^3)N-O-(R^3)$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^3$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-S(O)_n-R^3$ 、 $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$ 、 $-N(R^3)-S(O)_nN(R^3)_2$ 、 $-S-NR^3-C(O)R^3$ 、 $-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-C(S)R^3$ 、 $-NR^3-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)R^3$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^3$ 、 $=N-N(R^3)_2$ 、 $=NR^3$ 、 $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $=NNR^3C(O)OR^3$ 、 $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)OR^3$ 、 $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)R^3$ 、 $-OC(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-C(O)N(OR^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(S)N(R^3)_2$ 、 $-OC(S)N(R^3)(R^3)$ 、または PO_3-R^3 ；但し、 R^7 が H であり、 E' は $-SO_2-$ であり、 G は H またはアルキルであり、そして B が存在する場合、または B が存在せずかつ R^1 が $-C(O)-$ である場合、 D' は、 $-N(R^3)_2$ 、 $-SR^3$ または $-S(O)_n-R^3$ から選択される 1 つの置換基と置換される C_1-C_{15} アルキル基、または 2 つの $-N(R^3)_2$ 置換基と置換される C_1-C_{15} 置換アルキル基ではないかもしれなず；

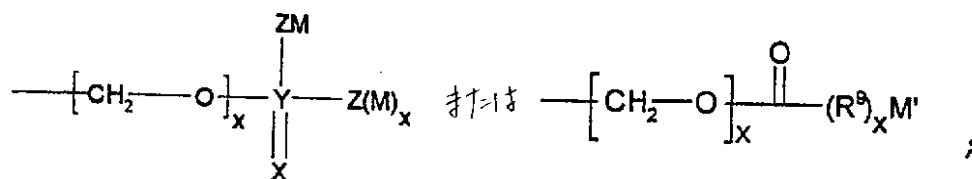
E は、以下から選択され： Ht ； $O-Ht$ ； $Ht-Ht$ ； Ht と縮合された Ht ； $-O-R^3$ ； $-N(R^2)(R^3)$ ； R^4 または Ht から選択された 1 つ以上の基と必要に応じて置換される C_1-C_6 アルキル； R^4 または Ht から選択される 1 つ以上の基と必要に応じて置換される C_2-C_6 アルケニル； R^4 または Ht から選択される 1 つ以上の基と必要に応じて置換される C_3-C_6 飽和炭素環；あるいは R^4 または Ht から選択される 1 つ以上の基と必要に応じて置換される C_5-C_6 不飽和炭素環；

各 R^4 は、以下から独立して選択され： $-OR^2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^2$ 、 $-SOR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)-NHR^2$ 、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)-NR^2(OR^2)$ 、 $-S(O)_2-NHR^2$ 、ハロ、 $-NR^2-C(O)-R^2$ 、 $-N(R^2)_2$ または $-CN$ ；

各 R^7 は、水素から独立して選択され、

【0011】

【化 2 5】



10

【0012】

ここで各Mは、以下から独立して選択され：H、Li、Na、K、Mg、Ca、Ba、 $\text{---N(R}^2\text{)}_4$ 、 $\text{C}_1\text{---C}_{12}$ −アルキル、 $\text{C}_2\text{---C}_{12}$ −アルケニル、または ---R^6 ；ここでZと結合する ---CH_2 以外の、アルキル基またはアルケニル基の1個〜4個の ---CH_2 ラジカルは、O、S(O)、S(O)₂、またはN(R²)から選択される異種原子基により必要に応じて置換され；そして、ここで上記のアルキル、アルケニルまたは R^6 における任意の水素は、以下から選択される置換基と必要に応じて置換され：オキソ、 ---OR^2 、 ---R^2 、 $\text{N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^2\text{)}_3$ 、 R_2OH 、 ---CN 、 $\text{---CO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{---C(O)---N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{---N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^2\text{)---C(O)---R}^2$ 、 C(O)R^2 、 $\text{---S(O)}_n\text{---R}^2$ 、 OCF_3 、 $\text{---S(O)}_n\text{---R}^6$ 、 $\text{N(R}^2\text{)---S(O)}_2\text{(R}^2\text{)}$ 、ハロ、 ---CF_3 、または ---NO_2 ；

20

M'は、H、 $\text{C}_1\text{---C}_{12}$ −アルキル、 $\text{C}_2\text{---C}_{12}$ −アルケニル、または ---R^6 であり；ここでアルキル基またはアルケニル基の1〜4個の ---CH_2 ラジカルは、O、S、S(O)、S(O)₂、またはN(R²)から選択される異種原子基により必要に応じて置換され；そしてここで上記アルキル、アルケニルまたは R^6 は、以下から選択される置換基と必要に応じて置換され：オキソ、 ---OR^2 、 ---R^2 、 $\text{---N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{N(R}^2\text{)}_3$ 、 $\text{---R}^2\text{OH}$ 、 ---CN 、 $\text{---CO}_2\text{R}^2$ 、 $\text{---C(O)---N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{---S(O)}_2\text{---N(R}^2\text{)}_2$ 、 $\text{---N(R}^2\text{)---C(O)---R}^2$ 、 ---C(O)R^2 、 $\text{---S(O)}_n\text{---R}^2$ 、 ---OCF_3 、 $\text{---S(O)}_n\text{---R}^6$ 、 $\text{---N(R}^2\text{)---S(O)}_2\text{(R}^2\text{)}$ 、ハロ、 ---CF_3 、または ---NO_2 ；

30

Zは、O、S、N(R²)₂であり、またはMが存在しない場合、Hである。

【0013】

Yは、PまたはSであり；

Xは、OまたはSであり；

R⁹は、 $\text{C(R}^2\text{)}_2$ 、OまたはN(R²)であり；そしてここでYがSである場合、ZはSではなく；

R⁶は、飽和、部分的飽和または不飽和の5〜6員の炭素環式または複素環式環系であるか、あるいは飽和、部分的飽和または不飽和の8〜10員の二環式環系であり；ここで上記複素環式環系のいずれかは、O、N、S、S(O)_nまたはN(R²)から選択される1つ以上の異種原子を含み；そしてここで、上記環系のいずれかは、OH、 $\text{C}_1\text{---C}_4$ アルキル、 $\text{---O---C}_1\text{---C}_4$ アルキルまたは $\text{---O---C(O)---C}_1\text{---C}_4$ アルキルから独立して選択される1〜4個の置換基を必要に応じて含み；そして

40

各R⁵は、水素、 $\text{C}_1\text{---C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\text{---C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\text{---C}_8$ アルキニルまたはHtから独立して選択され、ここで水素原子以外の任意のR⁵は、 ---CF_3 、 $\text{---PO}_3\text{R}^3$ 、アジドまたはハロと必要に応じて置換される。

【0014】

また、式(I)のスルホンアミドを含む薬学的組成物およびHIVアスパルチルプロテアーゼのインヒビターとしてのそれらの使用の方法を提供することもまた、本発明の目的である。

【0015】

50

(発明の詳細な説明)

本明細書中に記載される発明はより十分に理解され得るために、以下の詳細な説明が示される。説明において、以下の用語が本明細書中に使用される：

明確に反対のことを述べない限り、本明細書中で使用される場合、用語「 $-SO_2-$ 」および「 $-S(O)_2-$ 」は、スルホンまたはスルホン誘導体（すなわち、Sと結合する付加基（*appended group*）の両方）をいい、そしてスルフィナートエステルではない。

【0016】

分子が延長されたジグザグ表示（式 I の化合物について描かれたもののよう）に描かれる場合、式 1 の化合物およびその中間体について、 OR^7 の立体化学は、隣接する炭素原子に関して D と関連して規定される。 OR^7 残基および D 残基の両方が、化合物の延長された骨格によって規定される平面の同じ側に存在する場合、 OR^7 の立体化学は、「シン」といわれる。 OR^7 残基および D 残基がその平面の反対側に存在する場合、 OR^7 の立体化学は、「アンチ」といわれる。

【0017】

用語「アルキル」（単独または任意の他の用語と組み合わせて）は、直鎖または分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素ラジカル（特定の数の炭素原子または数が規定されない場合、好ましくは 1 ～ 約 15 個およびより好ましくは 1 ～ 約 10 個の炭素原子を含む）をいう。アルキルラジカルの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソアミル、*n*-ヘキシルなど。

【0018】

用語「アルケニル」（単独または任意の他の用語と組み合わせて）は、直鎖または分枝鎖の、モノ-不飽和脂肪族炭化水素ラジカルまたはポリ-不飽和脂肪族炭化水素ラジカル（特定の数の炭素原子または数が規定されない場合、好ましくは 2 ～ 約 18 個の炭素原子およびより好ましくは、2 ～ 約 8 個の炭素原子を含む）をいう。アルケニルラジカルの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：エテニル、プロペニル、イソプロペニル、1, 4-ブタジエニル、ペンテニルなど。

【0019】

用語「アルキニル」（単独または任意の他の用語と組み合わせて）は、1 つ以上の 3 重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカル（特定の数の炭素原子、または数が規定されない場合、好ましくは 2 ～ 約 18 個の炭素原子およびより好ましくは、2 ～ 約 8 個の炭素原子を含む）をいう。アルキニルラジカルの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、ペンチニルなど。

【0020】

用語「アルコキシ」は、アルキルエーテルラジカルをいい、ここで用語「アルキル」は、上記で規定される。適切なアルキルエーテルラジカルの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど。

【0021】

用語「アリール」（単独または任意の他の用語と組み合わせて）は、炭素環式芳香族ラジカル（例えば、フェニルまたはナフチル）（特定の数の炭素原子、好ましくは 6 ～ 約 10 個の炭素原子、およびより好ましくは、6 ～ 約 10 個の炭素原子を含む）をいい、これは以下から選択される 1 つ以上の置換基と必要に応じて置換される：C1-6 アルコキシ、（例えば、メトキシ）、ニトロ、ハロゲン、（例えば、クロロ）、アミノ、カルボキシレートおよびヒドロキシ。アリールラジカルの例としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：フェニル、ナフチル、インデニル、インダニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどが挙げられる。

【0022】

10

20

30

40

50

用語「複素環式」または「複素環」とは、安定な3～7員の単環式複素環式環または8～11員の二環式複素環式環をいい、この環は、飽和または不飽和のいずれかであり、そして単環式の場合は必要に応じてベンゾ縮合され得る。各複素環は、1以上の炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄からなる群より選択される1～4の異種原子からなる。本明細書中で使用される場合、用語「窒素および硫黄の異種原子」とは、窒素および硫黄の任意の酸化された形態、ならびに任意の塩基性窒素の四級化された形態を含む。複素環式ラジカルは、任意の環内炭素または異種原子に結合され、安定な構造の作製を生じ得る。好ましいヘテロ環は、5～7員の単環式複素環および8～10員の二環式複素環を含む。このような基の例としては、イミダゾリル、イミダゾリノイル、イミダゾリジニル、キノリル、イソキノリル、インドリル、インダゾリル、インダゾリノリル、ペルヒドロピリダジル、ピリダジル、ピリジル、ピロリル、ピロニリル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラジニル、キノキソリル、ペペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピラダジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、フリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、カルボリニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、ベンゾフラノイル、チアモルホリニル、スルホン、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、オキソピペリジニル、オキソピロリジニル、オキソアゼピニル、アゼピニル、イソキソゾリル、イソチアゾリル、フラザニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリル、チアジャゾイル、ジオキソリル、ジオキシニル、オキサチオリル、ベンゾジオキソリル、ジチオリル、チオフエニル、テトラヒドロチオフエニル、スルホラニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、テトラヒドロフロジヒドロフラニル、テトラヒドロピラノジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロフロフラニル (tetradyrofuranyl)、およびテトラヒドロピラノフラニルが挙げられる。

10

20

【0023】

用語「薬学的有効量」とは、単独療法または他の薬剤と組み合わせてのいずれかで、患者において、ウイルス感染（例えば、HIV感染）を処置する際に有効な量をいう。本明細書中で使用される場合、用語「処置する」とは、患者における特定の障害の症状の軽減または特定の障害と関連する確認可能な測定 of 改善をいう。用語「予防的有効量」とは、患者において、ウイルス感染（例えば、HIV感染）を予防するのに有効な量をいう。本明細書中で使用される場合、用語「患者」とは、ヒトを含む哺乳動物をいう。

30

【0024】

用語「HIVプロテアーゼ」および「HIVアスパルチルプロテアーゼ」は、相互交換可能に使用され、そして1型または2型ヒト免疫不全ウイルスによってコードされるアスパルチルプロテアーゼをいう。本発明の好ましい実施形態において、これらの用語は、1型ヒト免疫不全ウイルスアスパルチルプロテアーゼをいう。

【0025】

用語「チオカルバメート」とは、官能基 $\text{N}-\text{SO}_2-\text{O}$ を含む化合物をいう。

【0026】

本発明によって想定される置換基および変数の組み合わせは、単に安定な化合物の形成を生じるものである。本明細書中で使用される場合、用語「安定な」とは、当該分野において公知の方法による製造および哺乳動物への投与を可能にするのに十分な安定性を有する化合物をいう。代表的には、このような化合物は、湿度または他の化学的に反応性である条件の非存在下で、少なくとも1週間の間40℃以下の温度で安定である。

40

【0027】

本発明はまた、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。この塩基性窒素は、当業者に公知の任意の薬剤を用いて四級化され得る。これらには、例えば、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルのクロライド、プロミド、およびヨウダイド）；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルを含む）；長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルのクロライド、プロミド、およびヨウダイド）；およびアラルキルハライド（ベンジルプロミドおよびフェネチルプロミドを含む）が

50

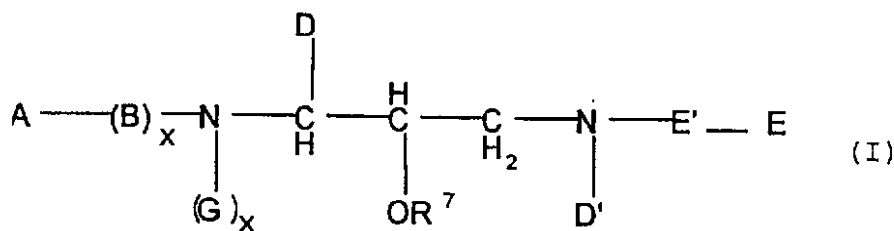
挙げられる。水または油に溶解性または分散可能な生成物は、このような四級化によって得られ得る。

【0028】

本発明の新規なスルホンアミドは、式 I のスルホンアミドである：

【0029】

【化26】



10

【0030】

ここで、

E' は、 $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ であり；

A は、H；Ht； $-\text{R}^1-\text{Ht}$ ； $-\text{R}^1-\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル（これは、必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ ； $-\text{SO}_2-\text{R}^2$ または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される1以上の基で置換される）； $-\text{R}^1-\text{C}_2-\text{C}_6$ アルケニル（これは、必要に応じて、ヒドロキシ、 C_1-C_4 アルコキシ、Ht、 $-\text{O}-\text{Ht}$ 、 $-\text{NR}^2-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ または $-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^2)_2$ から独立して選択される1以上の基で置換される）；または R^7 から選択され、；

20

各 R^1 は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ から独立して選択され；

各Htは、 C_3-C_7 シクロアルキル； C_5-C_7 シクロアルケニル； C_6-C_{14} アリール；またはN、O、もしくはSから選択される1以上の異種原子を含有する、5～7員の飽和または不飽和複素環であり；ここで、上記アリールまたは上記複素環が必要に応じてQと縮合され；そしてここで、上記Htの任意のメンバーは、必要に応じて、オキソ、 $-\text{OR}^2$ 、 SR^2 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$ 、 $-\text{R}^2-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Q}$ 、メチレンジオキシ、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$ 、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、Q、 $-\text{OQ}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^7)$ または $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ から独立して選択される1以上の置換基で置換され；

30

各Qは、3～7員の、飽和、部分的に飽和、もしくは不飽和である炭素環式系；または、O、N、もしくはSから選択される1以上の異種原子を含む、5～7員の、飽和、部分的に飽和、もしくは不飽和である複素環式環から独立して選択され；ここでQは、必要に応じて、オキソ、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ 、 $-\text{R}^2-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、ハロ、 $-\text{CF}_3$ から選択される1以上の基で置換され；

40

各 R^2 は、独立して、Hまたは C_1-C_4 アルキルから選択され；そしてここで上記アルキルは、Qの置換基でない場合、必要に応じてQまたは $-\text{OR}^3$ で置換され；ここで上記 R^2 が $-\text{OR}^3$ 置換部分である場合、 $-\text{OR}^3$ における上記 R^3 は、 $-\text{OR}^2$ 置換されないかもしれない；

Bは、存在する場合、 $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^3)_2-\text{C}(\text{O})-$ であり；

各xは、独立して、0または1であり；

50

各 R^3 は、H、Ht、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 シクロアルキル、または C_5-C_6 シクロアルケニルから独立して選択され；ここで、H 以外の上記 R^3 の任意のメンバーは、必要に応じて、 $-OR^2$ 、 $-C(O)-NH-R^2$ 、 $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$ 、 $-N(R^2)_2$ 、 $-N(R^2)-C(O)-O(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-N(R^2)$ 、 $-N(R^2)-C(O)-(R^2)$ 、Ht、 $-CN$ 、 $-SR^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、または $NR^2-C(O)-R^2$ から選択される 1 以上の置換基で置換され；

各 n は、独立して、1 または 2 であり；

G は、存在する場合、H、 R^7 、もしくは C_1-C_4 アルキルから選択されるか、または、G が C_1-C_4 アルキルである場合、G および R^7 は、必要に応じて、直接的にかまたは

G が存在しない場合、G が結合する窒素は、 R^7 からの 1 つの $-ZM$ 基の置換と同時に、 $-OR^7$ において R^7 基に直接結合し；

D は Q； C_1-C_6 アルキル（必要に応じて、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $-OR^2$ 、 $-S-Ht$ 、 $-R^3$ 、 $-O-Q$ もしくは Q から選択される 1 以上の基で置換される）； C_2-C_4 アルケニル（必要に応じて、 $-OR^2$ 、 $-S-Ht$ 、 $-R^3$ 、 $-O-Q$ または Q から選択される 1 以上の基で置換される）； C_3-C_6 シクロアルキル（必要に応じて、Q で置換されるかまたは Q と縮合される）；または C_5-C_6 シクロアルケニル（必要に応じて、Q で置換されるかまたは Q と縮合される）から選択され；

D' は、 C_1-C_{15} アルキル、 C_2-C_{15} アルケニル、または C_2-C_{15} アルキニルから選択され、これらのそれぞれは、オキソ、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、アジド、 $-SH$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-N(R^3)_2$ 、 $-(R^3)N-O-(R^3)$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^3$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-S(O)_n-R^3$ 、 $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$ 、 $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-S-NR^3-C(O)R^3$ 、 $-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-C(S)R^3$ 、 $-NR^3-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)R^3$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^3$ 、 $=N-N(R^3)_2$ 、 $=NR^3$ 、 $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $=NNR^3C(O)OR^3$ 、 $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)OR^3$ 、 $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)R^3$ 、 $-OC(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $O-C(O)N(OR^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)N(R^3)_2$ 、 $-OC(S)N(R^3)(R^3)$ 、または PO_3-R^3 から選択される 1 以上の置換基を含み；但し、 R^7 が H であり、E' が $-SO_2-$ であり、G が H またはアルキルであり、そして B が存在する場合または B が存在せずかつ R^1 が $-C(O)-$ である場合、D' は、 $-N(R^3)_2$ 、 $-SR^3$ 、または $-S(O)_n-R^3$ から選択される 1 つの置換基で置換されたか、または 2 つの $-N(R^3)_2$ 置換基で置換された C_1-C_{15} アルキルではないかもしれないという条件を有し；

E は、Ht； $O-Ht$ ； $Ht-Ht$ ；Ht と縮合した Ht； $-O-R^3$ ； $-N(R^2)(R^3)$ ；必要に応じて、 R^4 または Ht から選択された 1 以上の基で置換される C_1-C_6 アルキル；必要に応じて、 R^4 または Ht から選択される 1 以上の基で置換された C_2-C_6 アルケニル；必要に応じて、 R^4 または Ht から選択される 1 以上の基で置換された C_3-C_6 飽和炭素環；あるいは、必要に応じて、 R^4 または Ht から選択される 1 以上の基で置換された C_5-C_6 不飽和炭素環から選択され；

各 R^4 は、独立して、 $-OR^2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^2$ 、 $-SOR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-C(O)-NHR^2$ 、 $-C(O)-N(R^2)_2$ 、 $-C(O)-NR^2(OR^2)$ 、 $-S$

10

20

30

40

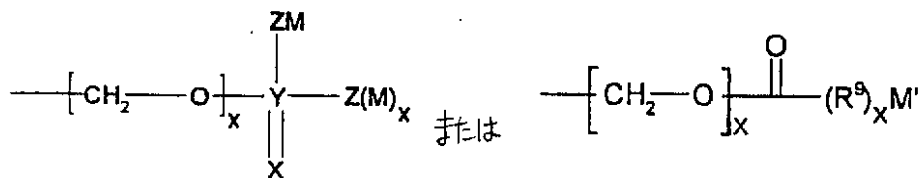
50

(O)₂-NHR²、ハロ、-NR²-C(O)-R²、-N(R²)₂、または-CNから選択され；

各R⁷は、独立して、水素、

【0031】

【化27】



10

【0032】

から選択され；

ここで各Mは、H、Li、Na、K、Mg、Ca、Ba、-N(R²)₄、C₁-C₁₂-アルキル、C₂-C₁₂-アルケニル、または-R⁶から独立して選択され；ここでZに結合する-CH₂以外のアルキル基またはアルケニル基の1~4の-CH₂ラジカルは、必要に応じて、O、S(O)、S(O)₂、またはN(R²)から選択される異種原子基によって置換され；そしてここで、上記アルキル、アルケニル、またはR⁶中の任意の水素は、必要に応じて、オキソ、-OR²、-R²、N(R²)₂、N(R²)₃、R²OH、-CN、-CO₂R²、-C(O)-N(R²)₂、S(O)₂-N(R²)₂、N(R²)-C(O)-R²、C(O)R²、-S(O)_n-R²、OCF₃、-S(O)_n-R⁶、N(R²)-S(O)₂(R²)、ハロ、-CF₃、または-NO₂から選択される置換基で置換され；

20

M'はH、C₁-C₁₂-アルキル、C₂-C₁₂-アルケニル、または-R⁶であり；ここでアルキル基またはアルケニル基の1~4の-CH₂ラジカルは、必要に応じて、O、S、S(O)、S(O)₂、またはN(R²)から選択される異種原子基によって置換され；そしてここで、上記アルキル、アルケニル、またはR⁶中の任意の水素は、必要に応じて、オキソ、-OR²、-R²、-N(R²)₂、N(R²)₃、-R²OH、-CN、-CO₂R²、-C(O)-N(R²)₂、-S(O)₂-N(R²)₂、-N(R²)-C(O)-R²、C(O)R²、-S(O)_n-R²、-OCF₃、-S(O)_n-R⁶、-N(R²)-S(O)₂(R²)、ハロ、-CF₃、またはNO₂から選択される置換基で置換され；

30

Zは、O、S、N(R²)₂であるか、または、Mが存在しない場合、Hであり；

YはPまたはSであり；

XはOまたはSであり；

R⁹は、C(R²)₂、O、またはN(R²)であり；そしてここで、YがSである場合、ZはSではなく；

R⁶は、5~6員の、飽和、部分的飽和、または不飽和の炭素環式環系または複素環式環系であるか、あるいは、8~10員の飽和、部分的飽和、または不飽和二環式環系であり；ここで上記の複素環式環系のいずれかは、O、N、S、S(O)_n、またはN(R²)から選択される1以上の異種原子を含み；そしてここで、上記環系のいずれかは、必要に応じて、OH、C₁-C₄アルキル、-O-C₁-C₄アルキル、または-O-C(O)-C₁-C₄アルキルから独立して選択される1~4の置換基を含み；そして

40

各R⁵は、独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、またはHtから選択され、ここで、水素を除く任意のR⁵は、必要に応じて、-CF₃、-PO₃R³、アジド、またはハロで置換される。

【0033】

好ましくは、少なくとも1つのR⁷は、

50

【化 2 8】



から選択される。

本明細書中に示される式における構成要素MまたはM'が、MまたはM'についての実際の選択に依存して、ZまたはR⁹のいずれかとの共有結合、共有結合／双生イオン結合、またはイオン結合のいずれかを有することが、当業者によって理解される。MまたはM'が水素、アルキル、アルケニル、またはR⁶である場合、MまたはM'は、R⁹またはZに共有結合する。Mが一価もしくは二価の金属または電荷を有する他の種（すなわち、NH₄⁺）である場合、MとZとの間にはイオン性の相互作用が存在し、そして得られる化合

物は塩である。

【0037】

x が $(M)_x$ において 0 である場合、Z は電荷を有する種であり得る。この場合、他の M は、逆の電荷を有して、分子上で 0 の正味の電荷を生じ得る。あるいは、カウンターイオンは、分子中の他の場所に位置し得る。

【0038】

別の好ましい実施形態に従って、E' は SO_2 である。

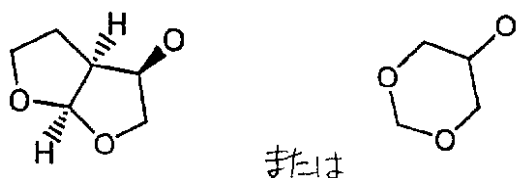
【0039】

なお別の好ましい実施形態に従って、 $A-(B)_x$ は、 $R'-C(O)$ であり、ここで R' は、以下の表 1 および表 2 に示される R' 基のいずれかから選択される。より好ましくは、R' は、

10

【0040】

【化 29】



20

【0041】

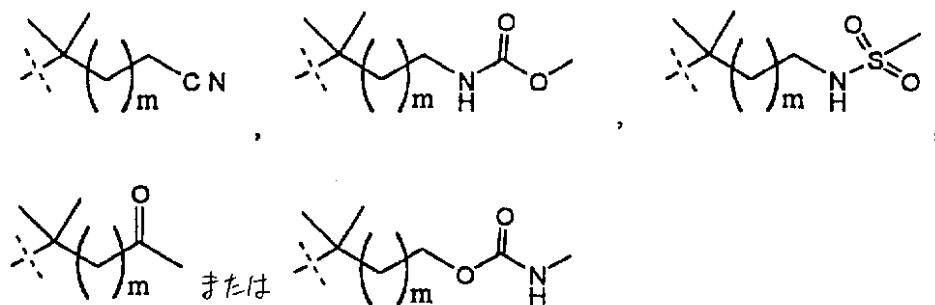
から選択される。

【0042】

別の好ましい実施形態において、D' は、 $-CH_2-R''$ であり、ここで R'' は、以下の表 1 および表 2 に示される R'' 基のいずれかから選択される。より好ましくは、R'' は、

【0043】

【化 30】



30

【0044】

から選択され、ここで m は、0 ~ 3 である。

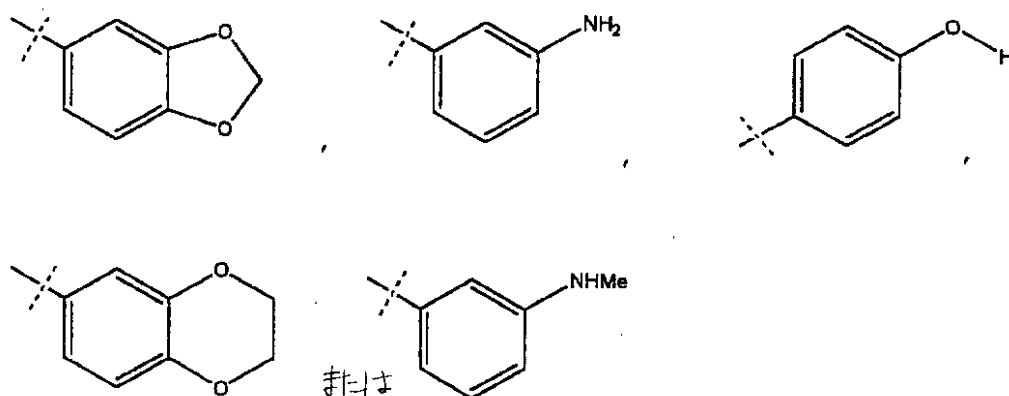
【0045】

別の好ましい実施形態に従って、E は以下の表 1 および表 2 に示される E 基のいずれかから選択される。より好ましくは、E は、

【0046】

40

【化 3 1】



10

【0047】

から選択される。

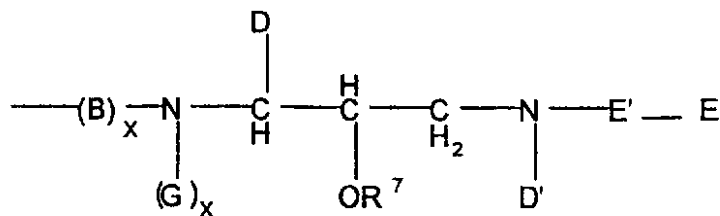
【0048】

本発明のより好ましい化合物は、式 I A :

【0049】

【化 3 2】

20



(IA)

【0050】

であり、ここで、

E' は -CO- または -SO₂- であり；

D' は、C₁₋₁₅アルキル、C₂₋₁₅アルケニル、または C₂₋₁₅アルキニルから選択され、ここで D' は、1 または 2 の -CN 基で置換され、そして必要に応じて、C₃-C₈シクロアルキルで置換され；そして

A、B、D、E、G、R⁷ および x は、式 I について上記に定義された通りである。

【0051】

式 I A によって表される本発明のより好ましい化合物の 1 つの実施形態において、D' は、C₁₋₁₅アルキルまたは C₂₋₁₅アルケニルから選択され；これらのそれぞれは、1 または 2 の -CN 基で置換され、そしてこれらのそれぞれは、必要に応じて、C₃-C₈シクロアルキルで置換される。

40

【0052】

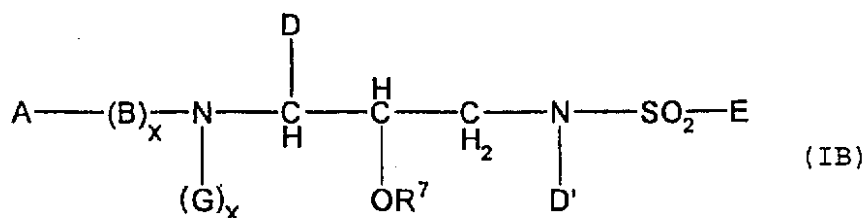
式 I A によって表される本発明のより好ましい化合物の別の実施形態において、D' は C₂₋₁₅アルキニルであり、これは、1 または 2 の -CN 基で置換され、そしてこれらのそれぞれは、必要に応じて、C₃-C₈シクロアルキルで置換される。

【0053】

本発明の別の好ましい化合物は、式 I B :

【0054】

【化 3 3】



【0055】

10

によって表され、ここで、

D' は、C₁ - C₁₅アルキル、C₂ - C₁₅アルケニル、またはC₂ - C₁₅アルキニルから選択され、これらのそれぞれは、オキソ、ハロ、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、アジド、-SH、-SR³、-N(R³)-N(R³)₂、-O-N(R³)₂、-(R³)N-O-(R³)、-N(R³)₂、-CO₂R³、-C(O)-N(R³)₂、-S(O)_n-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-R³、-N(R³)-C(O)-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-S(R³)、-C(O)-R³、-S(O)_n-R³、-N(R³)-S(O)_n(R³)、-N(R³)-S(O)_n-N(R³)₂、-S-NR³-C(O)R³、-C(S)N(R³)₂、-C(S)R³、-NR³-C(O)OR³、-O-C(O)OR³、-O-C(O)N(R³)₂、-NR³-C(S)R³、=N-OH、=N-OR³、=N-N(R³)₂、=NR³、=NNR³C(O)N(R³)₂、=NNR³C(O)OR³、=NNR³S(O)_n-N(R³)₂、-NR³-C(S)OR³、-NR³-C(S)N(R³)₂、-NR³-C[=N(R³)]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-(R³)₂、-OC(O)R³、-OC(S)R³、-OC(O)N(R³)₂、-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(R³)-N(R³)₂、O-C(O)N(OR³)(R³)、N(R³)-N(R³)C(O)R³、N(R³)-OC(O)R³、N(R³)-OC(O)R³、-OC(S)N(R³)₂、-OC(S)N(R³)(R³)、またはPO₃-R³から選択される1以上の置換基を含み；但し、R⁷がHであり、E' が-SO₂であり、GがHまたはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつR¹が-C(O)-である場合、D' は、-N(R³)₂、-SR³、または-S(O)_n-R³、から選択される1つの置換基で、または2つの-N(R³)₂置換基で置換されたC₁ - C₁₅アルキルではないかもしれないという条件を有し；そして

20

30

A、B、D、E、G、R⁷およびxは、式Iについて上記に定義された通りである。

【0056】

式IBで表される本発明のより好ましい化合物の1つの実施形態において、D' は、C₁ - C₁₅アルキルまたはC₂ - C₁₅アルケニル（これらの各々は、オキソ、ハロ、-CF₃、-OCF₃、-NO₂、アジド、-N(R³)-N(R³)₂、-O-N(R³)₂、-(R³)N-O-(R³)、-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-N(R³)₂、-N(R³)-C(O)-S(R³)、-C(O)-R³、-S(O)_n-R³、-N(R³)-S(O)_n(R³)、-N(R³)-S(O)_n-N(R³)₂、-S-NR³-C(O)R³、-C(S)N(R³)₂、-C(S)R³、-NR³-C(O)OR³、-O-C(O)OR³、-O-C(O)N(R³)₂、-NR³-C(S)R³、=N-OH、=N-OR³、=N-N(R³)₂、=NR³、=NNR³C(O)N(R³)₂、=NNR³C(O)OR³、=NNR³S(O)_n-N(R³)₂、-NR³-C(S)OR³、-NR³-C(S)N(R³)₂、-NR³-C[=N(R³)]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-N(R³)₂、-N(R³)-C[=N-NO₂]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-OR³、-N(R³)-C[=N-CN]-(R³)₂、-OC(O)R³、-OC(S)R³、-OC(O)N(R³)₂、-C(O)N(R³)-N(R³)₂、-O-C(O)N(R³)-N(R³)₂、O-C(O)N(OR³)(R³)、N(R³)-N(R³)C(O)R³、N(R³)-OC(O)R³、N(R³)-OC(O)R³、-OC(S)N(R³)₂、-OC(S)N(R³)(R³)、またはPO₃-R³から選択される1以上の置換基を含み；但し、R⁷がHであり、E' が-SO₂であり、GがHまたはアルキルであり、そしてBが存在する場合またはBが存在せずかつR¹が-C(O)-である場合、D' は、-N(R³)₂、-SR³、または-S(O)_n-R³、から選択される1つの置換基で、または2つの-N(R³)₂置換基で置換されたC₁ - C₁₅アルキルではないかもしれないという条件を有し；そして

40

50

$^3)_2$ 、 $O-C(O)N(OR^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)N(R^3)_2$ 、 $-OC(S)N(R^3)(R^3)$ 、または PO_3-R^3 から選択される1つ以上の置換基を含む)； $C_2\sim C_{15}$ アルキニル(オキソ、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-NO_2$ 、アジド、 $-SH$ 、 $-SR^3$ 、 $-N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-N(R^3)_2$ 、 $-(R^3)N-O-(R^3)$ 、 $-N(R^3)_2$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-R^3$ 、 $-N(R^3)-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C(O)-S(R^3)$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-S(O)_n-R^3$ 、 $-N(R^3)-S(O)_n(R^3)$ 、 $-N(R^3)-S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-S-NR^3-C(O)R^3$ 、 $-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-C(S)R^3$ 、 $-NR^3-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)OR^3$ 、 $-O-C(O)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)R^3$ 、 $=N-OH$ 、 $=N-OR^3$ 、 $=N-N(R^3)_2$ 、 $=NR^3$ 、 $=NNR^3C(O)N(R^3)_2$ 、 $=NNR^3C(O)OR^3$ 、 $=NNR^3S(O)_n-N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C(S)OR^3$ 、 $-NR^3-C(S)N(R^3)_2$ 、 $-NR^3-C[=N(R^3)]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-N(R^3)_2$ 、 $-N(R^3)-C[=N-NO_2]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-OR^3$ 、 $-N(R^3)-C[=N-CN]-(R^3)_2$ 、 $-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)R^3$ 、 $-OC(O)N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $-O-C(O)N(R^3)-N(R^3)_2$ 、 $O-C(O)N(OR^3)(R^3)$ 、 $N(R^3)-N(R^3)C(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $N(R^3)-OC(O)R^3$ 、 $-OC(S)N(R^3)_2$ 、 $-OC(S)N(R^3)(R^3)$ 、または PO_3-R^3 から選択される1つ以上の置換基を含む)から選択される；ただし、 R^7 がH、 E' が $-SO_2-$ 、 G がHまたはアルキル、かつBが存在するか、またはBが存在しないで R^1 が $-C(O)-$ である場合、 D' は、 $-N(R^3)_2$ または $-S(O)_n-R^3$ から選択される1つの置換基で置換されるか、あるいは2つの $-N(R^3)_2$ 置換基で置換される $C_1\sim C_{15}$ アルキルでなくともよい。

【0057】

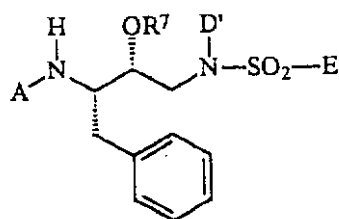
式I Bで表される本発明のより好ましい化合物の別の実施形態において、 D' は、 $C_1\sim C_{15}$ アルキルまたは $C_2\sim C_{15}$ アルケニルから選択され、これらの各々は、 $-SH$ 、 $-SR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-C(O)-N(R^3)_2$ 、 $-S(O)_n-N(R^3)_2$ または $-N(R^3)-C(O)-R^3$ から選択される1つ以上の置換基を含む；ただし、 R^7 がH、 E' が $-SO_2-$ 、 G がHまたはアルキル、かつBが存在するか、またはBが存在しないで R^1 が $-C(O)-$ である場合、 D' は、 $-SR^3$ から選択される1つの置換基で置換される $C_1\sim C_{15}$ アルキルでなくともよい。

【0058】

式Iのより好ましい化合物は、式II、式IIIまたは式IVで表される化合物である：

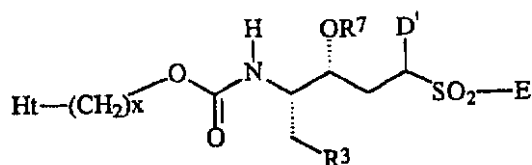
【0059】

【化 3 4】

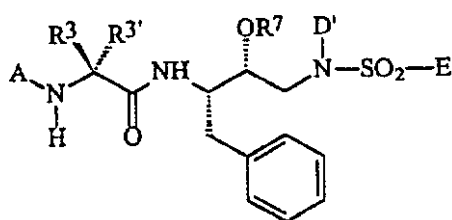


(II)

10



(III)



(IV);

20

【0060】

ここで、A、D'、E、R³、R⁷、Ht および x は、上記の式 I の化合物について定義した通りである。参照の容易のために、式 IV に存在する 2 つの R³ 部分は、R³ および R^{3'} と表され、そしてここで、R^{3'} は H、Ht、C₁~C₆ アルキル、C₂~C₆ アルケニル、C₃~C₆ シクロアルキルまたは C₅~C₆ シクロアルケニルから選択され；ここで、この R³ (H を除く) の任意のメンバーは、必要に応じて、-OR²、-C(O)-NH-R²、-S(O)_n-N(R²)(R²)、-N(R²)₂、-N(R²)-C(O)-O(R²)、-N(R²)-C(O)-N(R²)、-N(R²)-C(O)-(R²)、-N(R²-OR²)₂、-C(O)-Ht、Ht、-CN、-SR²、-CO₂R²、または NR²-C(O)-R² から選択される 1 つ以上の置換基で置換される。

30

【0061】

式 II の化合物について、より好ましい化合物は、以下の化合物である：

A は -C(O)Ht であり；

E は、オキソ、-OR²、SR²、-R²、-N(R²)₂、-R²-OH、-CN、-CO₂R²、-C(O)-N(R²)₂、-S(O)₂-N(R²)₂、-N(R²)-C(O)-R²、-C(O)-R²、-S(O)_n-R²、-OCF₃、-S(O)_n-Q、メチレンジオキシ、-N(R²)-S(O)₂(R²)、ハロ、-CF₃、-NO₂、Q、-OQ、-OR⁷、-SR⁷、-R⁷、-N(R²)(R⁷) または -N(R⁷)₂ から選択される 1 つ以上の置換基で必要に応じて置換される C₆~C₁₀ アリールであり；あるいは、1 つの S および、さらなるヘテロ原子として、必要に応じて N を含む 5 員の複素環式環であり、ここで、この複素環式環は、必要に応じて、-CH₃、R⁴、または Ht から独立して選択される 1~2 の基で置換される。

40

【0062】

式 II の化合物の別の好ましい実施形態は、以下の化合物である：

E は、1 つの S および、さらなるヘテロ原子として、必要に応じて N を含む 5 員の複素

50

環式環であり、ここで、この複素環式環は、必要に応じて、 $-\text{CH}_3$ 、 R^4 、または Ht から独立して選択される1～2の基で置換される。

【0063】

上記の式I Iの化合物の、以下の化合物がより好ましい： $-\text{OR}^7$ の R^7 が、 $-\text{PO}(\text{OM})_2$ または $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、そして $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ の R^7 の両方が H であり、ここで、 M は H 、 Li 、 Na 、 K または、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルであり；あるいは $-\text{OR}^7$ の R^7 が、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ の1つの R^7 が $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であり、そしてもう1つが H である。

【0064】

本発明に従う化合物は、1つ以上の非対称炭素原子を含み、従ってラセミ化合物またはラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じる。これらの化合物の全てのこのような異性体形態は、本発明に明確に含まれる。各々の不斉炭素は、 R または S の立体配置であり得る。本願において例示される特定の化合物は、特定の立体化学的配置で示されるが、任意の所定のキラル中心での逆の立体化学またはそれらの混合物のいずれかを有する化合物がまた、想定される。

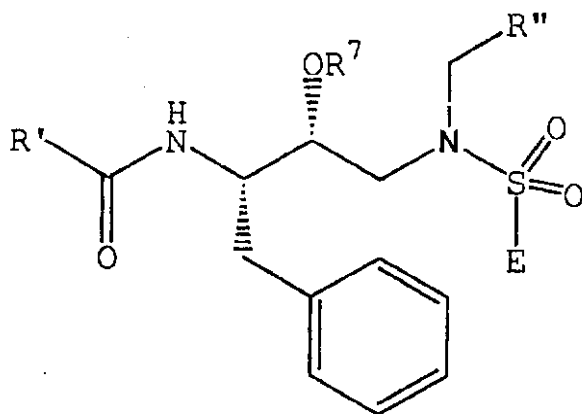
【0065】

本発明の特定の好ましい化合物は、以下の表1において記載される。

【0066】

【化35】

表 1

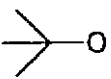
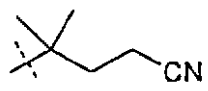
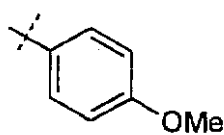
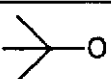
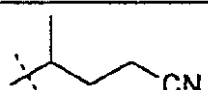
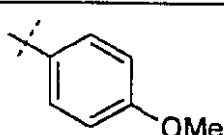
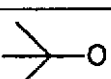
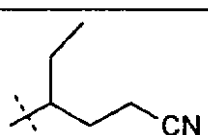
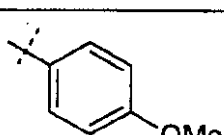
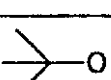
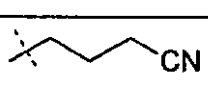
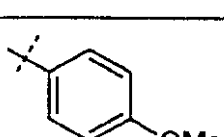
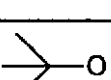
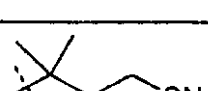
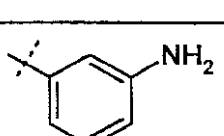
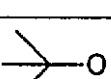
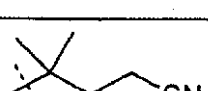
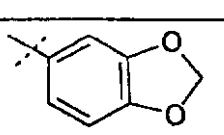
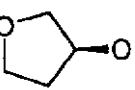
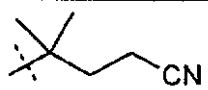
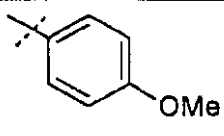
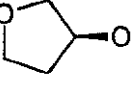
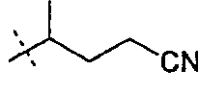
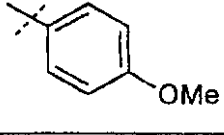
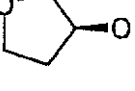
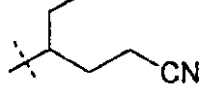
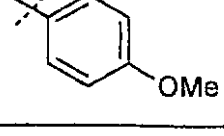


【0067】

ここで、 R^7 は H であり；そして

【0068】

【表 1】

化合物	R'	R''	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

10

20

30

40

【0069】

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			

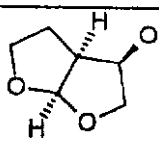
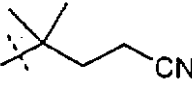
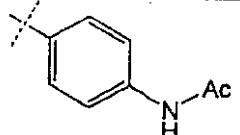
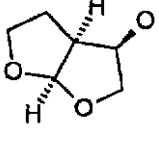
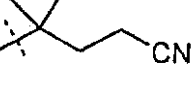
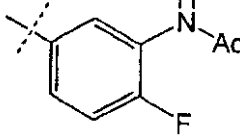
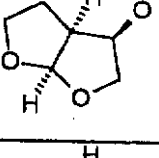
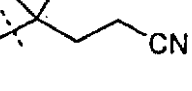
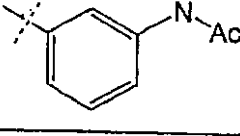
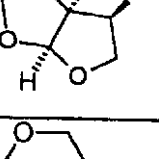
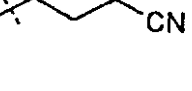
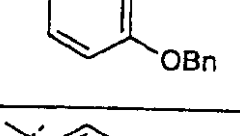
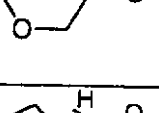
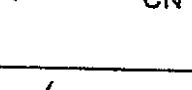
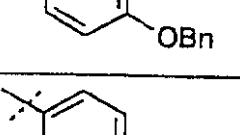
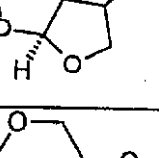
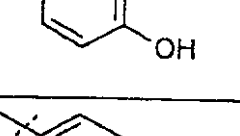
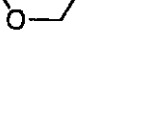
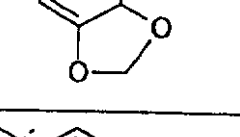
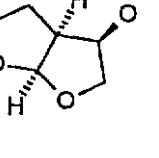
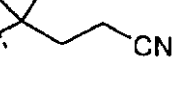
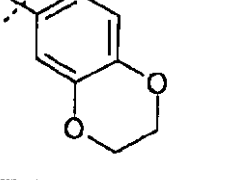
10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
29			
30			
31			
32			
33			
35			
36			
37			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
124			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
125			
127			
203			
205			
206			
207			
208			
209			
210			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
211			
212			
213			
214			
215			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
216			
217			
218			
219			
220			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
221			
222			
223			
224			
225			
226			

10

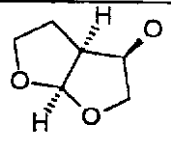
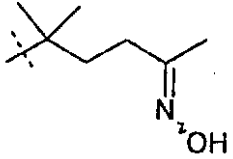
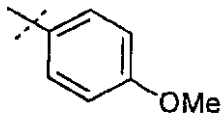
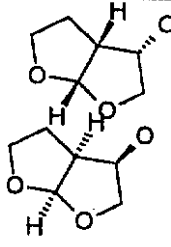
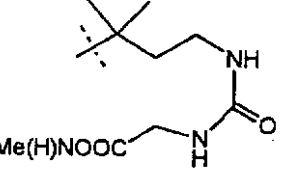
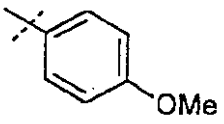
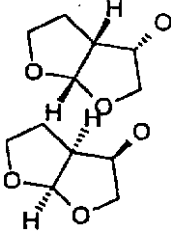
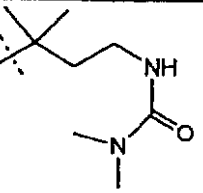
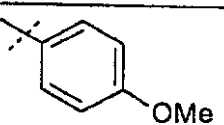
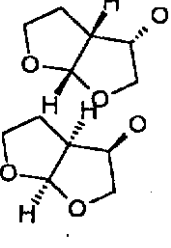
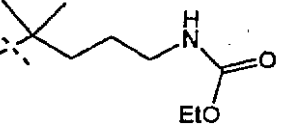
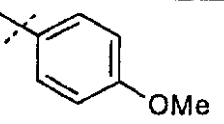
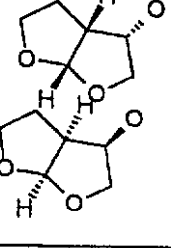
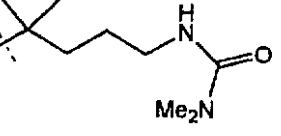
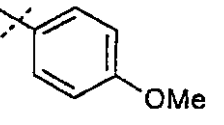
20

30

40

【0077】

(表)の続き

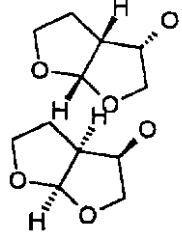
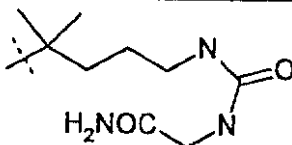
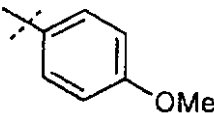
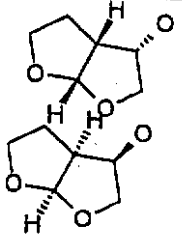
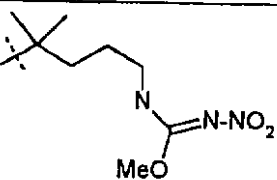
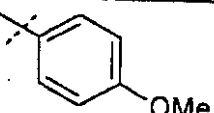
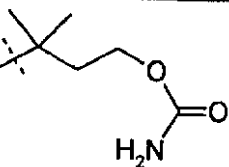
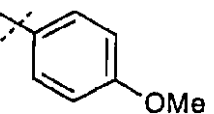
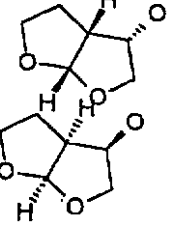
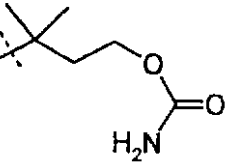
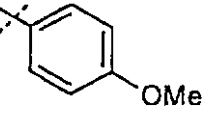
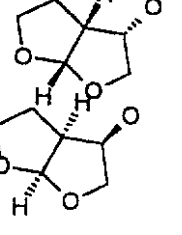
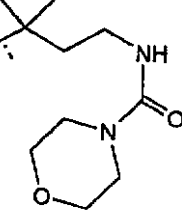
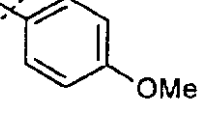
化合物	R'	R''	E
227			
228		 Me(H)NOOC	
229			
230		 EtO	
231		 Me ₂ N	

10

20

30

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
232		 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)CNH2</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>
233		 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)ON=[N+]=[N-]</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>
234	 <chem>CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC(C)(C)CCOC(=O)N</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>
235		 <chem>CC(C)(C)CCOC(=O)N</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>
236		 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)N1CCOCC1</chem>	 <chem>COc1ccc(cc1)</chem>

10

20

30

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
237			
238			
239			
240			
241			
242			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
243			
244			
245			
246			
247			
248			
249			

10

20

30

40

(表1の続表)

化合物	R'	R''	E
250			
251			
252			
253			
254			
255			
256			

10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			
264			

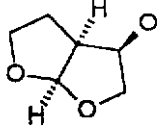
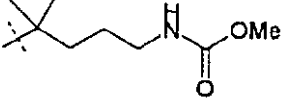
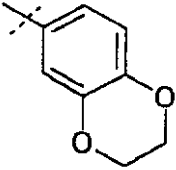
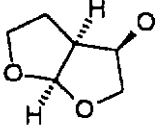
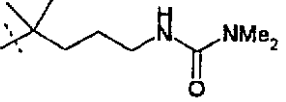
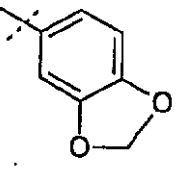
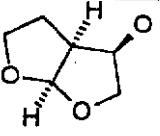
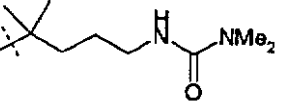
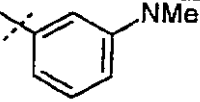
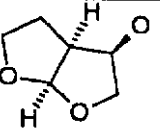
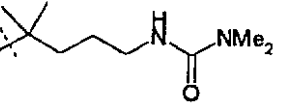
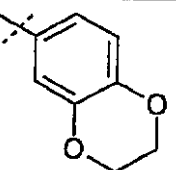
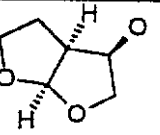
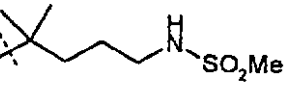
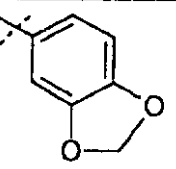
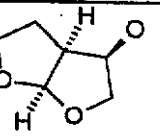
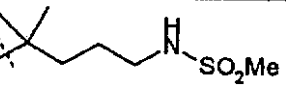
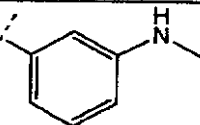
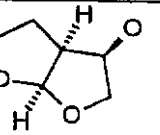
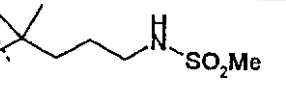
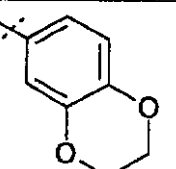
10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			

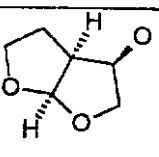
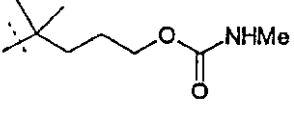
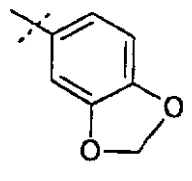
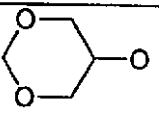
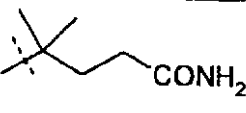
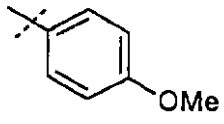
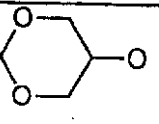
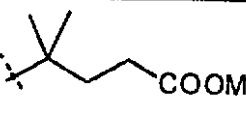
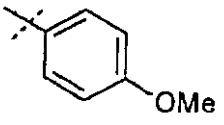
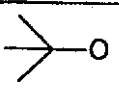
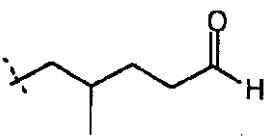
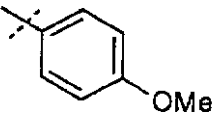
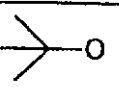
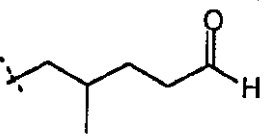
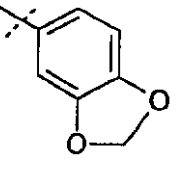
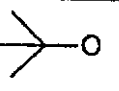
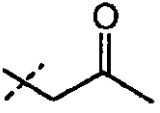
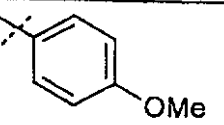
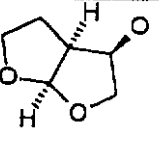
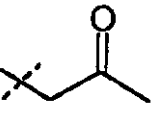
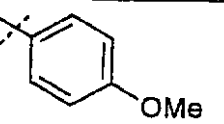
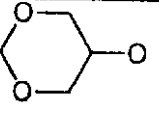
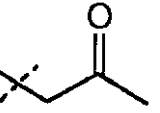
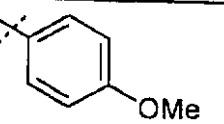
10

20

30

40

(表1の続き)

化合物	R'	R''	E
272			
273			
274			
277			
278			
279			
280			
281			

10

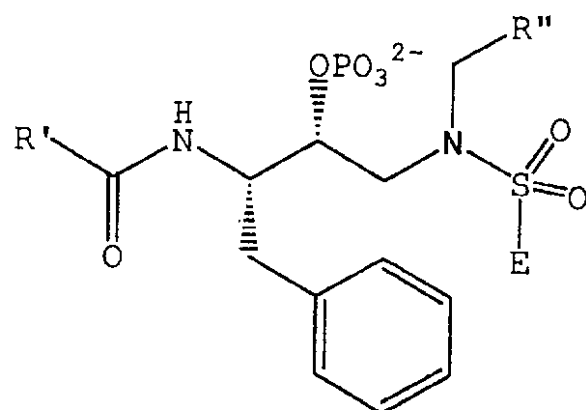
20

30

40

【表 2】

表 2

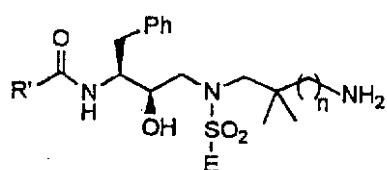


化合物	R'	R''	E
100			
101			
47			

【0086】

【表 3】

表 3



化合物	R'	n	E
282		2	
283		5	
284		2	
285		2	
286		2	
287		3	
288		3	
289		4	

【0087】

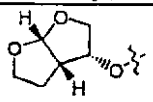
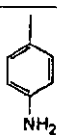
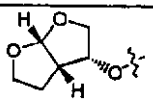
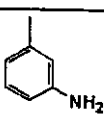
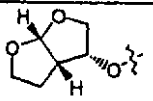
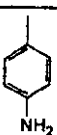
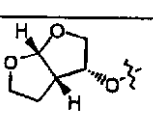
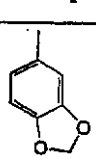
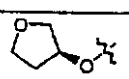
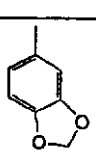
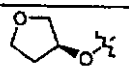
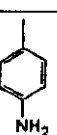
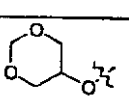
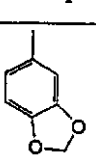
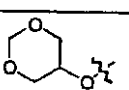
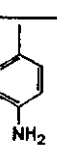
10

20

30

40

(表3の続き)

290		4	
291		4	
292		4	
293		4	
295		4	
296		4	
297		4	
298		4	

10

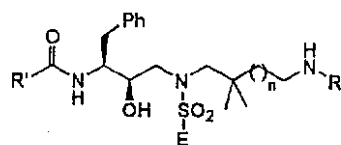
20

30

【0088】

【表 4】

表 4



化合物	R'	E	n	R
299			3	
300			3	
301			3	
302			2	
303			2	
304			2	
305			2	
306			2	
307			1	
308			1	
309			1	
310			1	

【0089】

(表4の 続出)

311			1	
312			1	
313			4	
314			4	
315			4	
316			4	
317			1	
318			1	
319			1	
320			1	
321			1	
322			1	
323			1	
324			1	
325			1	
326			1	

10

20

30

40

(表4の続き)

327			1	
328			1	
329			1	
330			2	
331			2	
332			2	
333			2	
334			2	
335			2	
336			2	
337			2	
338			2	
339			2	
340			3	
341			3	
342			3	

10

20

30

40

(表4の続き)

343			3	
344			3	
345			3	
346			3	
347			3	
348			3	
349			3	
350			3	
351			3	
352			3	
353			3	
354			3	
355			3	
356			3	
357			3	
358			3	

10

20

30

40

(表4の続き)

359			3	
360			3	
361			3	
362			3	
363			3	
364			3	
365			3	
366			3	
367			3	
368			3	
369			3	
370			3	
371			3	
372			3	

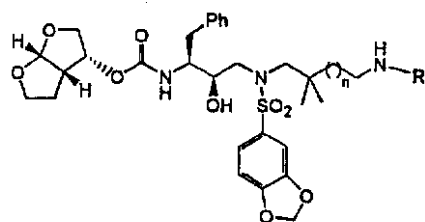
10

20

30

【表 5】

表 5



化合物	n	R
373	1	
374	1	
375	1	
376	1	
377	1	
378	1	
379	1	
380	1	
381	1	
382	1	
383	1	

【0094】

(表5の続き)

384	1	
385	1	
386	1	
387	1	
388	1	
389	1	
390	1	
391	1	
392	1	
393	1	
394	1	
395	1	
396	1	
397	1	
398	1	
399	1	

10

20

30

40

(表5の続き)

400	1	
401	1	
402	1	
403	1	
404	1	
405	1	
406	1	
407	1	
408	1	
409	1	
410	1	
411	1	
412	1	
413	1	
414	1	
415	1	

10

20

30

(表5の続き)

416	2	
417	2	
418	2	
419	2	
420	2	
421	2	
422	2	
423	2	
424	2	
425	2	
426	2	
427	2	
428	2	
429	2	
430	2	
431	2	

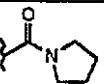
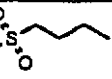
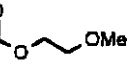
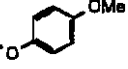
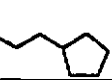
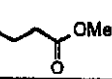
10

20

30

40

(表5の続き)

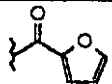
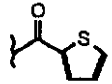
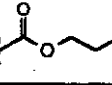
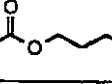
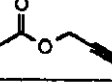
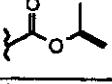
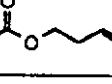
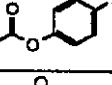
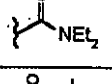
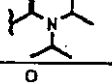
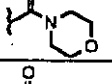
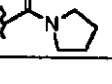
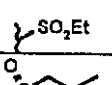
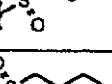
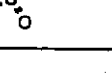
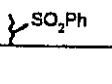
432	2	
433	2	
434	2	
435	2	
436	2	
437	2	
438	2	
439	2	
440	2	
441	2	
442	2	
443	2	
444	2	
445	2	
446	2	
447	2	

10

20

30

(表5の続き)

464	3	
465	3	
466	3	
467	3	
468	3	
469	3	
470	3	
471	3	
472	3	
473	3	
474	3	
475	3	
476	3	
477	3	
478	3	
479	3	

10

20

30

【0100】

40

(表5の続き)

480	3	
481	3	
482	3	
483	3	
484	3	
485	3	
486	3	
487	3	
488	3	
489	3	
490	3	
491	3	
492	3	
493	3	
494	3	
495	3	

10

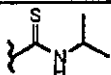
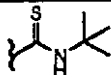
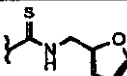
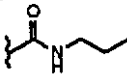
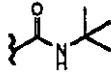
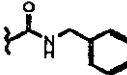
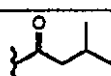
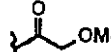
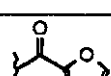
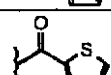
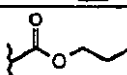
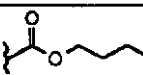
20

30

40

【 0 1 0 1 】

(表5の続き)

496	3	
497	3	
498	3	
499	3	
500	3	
501	3	
502	4	
503	4	
504	4	
505	4	
506	4	
507	4	
508	4	
509	4	
510	4	
511	4	

10

20

30

40

(表5の続き)

512	4	
513	4	
514	4	
515	4	
516	4	
517	4	
518	4	
519	4	

10

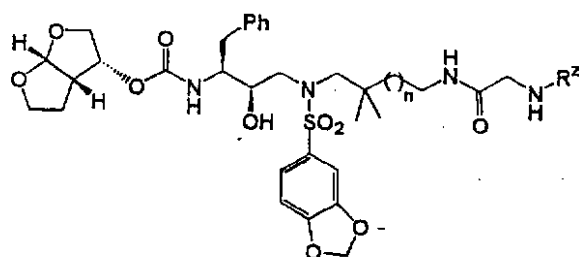
20

【0103】

【表6】

表 6

30



40

化合物	n	R ²
520	1	H
521	2	H

50

【 0 1 0 4 】

(表6の続き)

522	3	H
523	1	
524	1	
525	1	
526	1	
527	1	
528	1	
529	1	
530	2	
531	2	
532	2	
533	2	
534	2	
535	2	
536	2	
537	3	

10

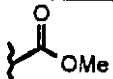
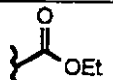
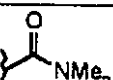
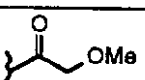
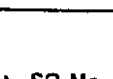
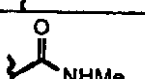
20

30

40

【 0 1 0 5 】

(表6の続き)

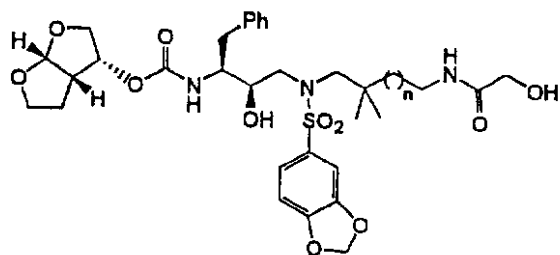
538	3	
539	3	
540	3	
541	3	
542	3	
543	3	

10

20

【0106】

【表7】

表 7

30

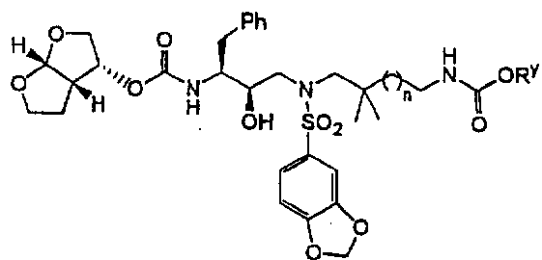
化合物	N
544	1
545	2
546	3
547	4

40

【0107】

【表 8】

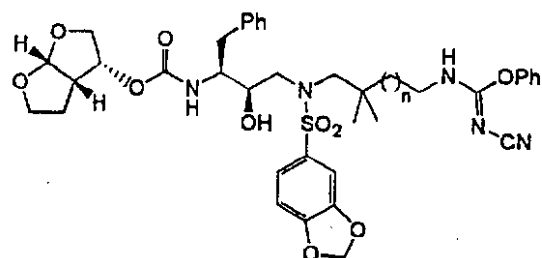
表 8



化合物	n	R ^Y
548	1	
549	1	
550	2	
551	2	
552	3	
553	3	
554	4	
555	4	

【0108】

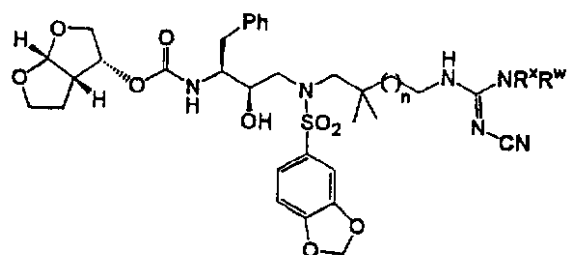
【表 9】

表 9

化合物	n
556	1
557	2
558	3
559	4

【0109】

【表 10】

表 10

化合物	n	R ^x	R ^y
560	1	H	H
561	1	Me	H
562	1	n-Pr	H
563	1	Me	Me

【0110】

(表10の続き)

564	2	H	H
565	2	Me	H
566	2	n-Pr	H
567	2	Me	Me
568	3	H	H
569	3	Me	H
570	3	n-Pr	H
571	3	Me	Me
572	4	H	H
573	4	Me	H
574	4	n-Pr	H
575	4	Me	Me

10

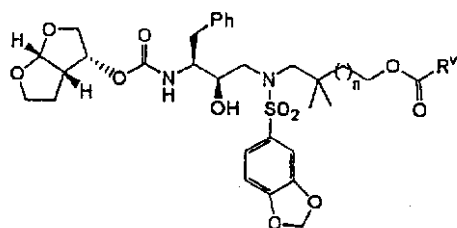
20

30

【0111】

【表 1 1】

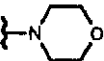
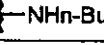
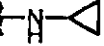
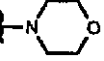
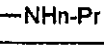
表 11



化合物	n	R ^v
576	1	
577	2	
578	3	
579	1	
580	1	
581	1	
582	1	
583	1	
584	1	
585	1	

【0 1 1 2】

(表11の続き)

586	1	
587	1	
588	1	
589	2	
590	2	
591	2	
592	2	
593	2	
594	2	
595	3	
596	3	
597	3	
598	3	
599	3	

10

20

30

40

【 0 1 1 3 】

(表1の続き)

600	3	
601	3	
602	3	
603	3	
604	3	
605	1	
606	1	
607	1	
608	1	
609	2	
610	2	
611	2	
612	2	
613	3	
614	3	

10

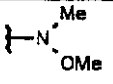
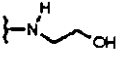
20

30

40

【 0 1 1 4 】

(表1の続き)

615	3	
616	3	

【0115】

10

好ましい化合物は、化合物番号：12、16、25、29、30、31、35、39、41、42、47、100、124、210、224、240、248、250、255、263、270、272、280、299、300、307、309、313、314、315、316、359、360、375、378、384、421、459、464、483、494、496、523、524、531、542、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、616である。

【0116】

20

好ましい化合物の1つの実施形態において、化合物は、番号：210、224、240、248、250、255、263、270、272、280、299、300、307、309、313、314、315、316、359、360、384、483、494、496、523、524、531、542、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、616である。

【0117】

好ましい化合物の別の実施形態において、化合物は、番号：12、16、25、29、30、31、35、39、41、42、47、100、124、375、378、421、459、464である。

【0118】

30

化合物番号12、16、25、35、39、42、47、100、224、240、263、270、272、280、299、300、307、309、313、314、315、316、359、360、375、378、384、421、459、464、483、494、496、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、616が、より好ましい。

【0119】

より好ましい化合物の1つの実施形態において、化合物は、番号：224、240、263、270、272、280、299、300、307、309、313、314、315、316、359、360、384、483、494、496、548、553、558、563、570、571、575、579、589、596、606、609、616である。

【0120】

40

より好ましい化合物の別の実施形態において、化合物は、番号：12、16、25、35、39、42、47、100、375、378、421、459、464である。

【0121】

最も好ましい化合物は、化合物番号16、25、42、47、100、224、240、272、299、314である。

【0122】

最も好ましい化合物の1つの実施形態において、化合物は、番号：224、240、272、299、314である。

【0123】

50

最も好ましい化合物の実施形態において、化合物は、番号：16、25、42、47、

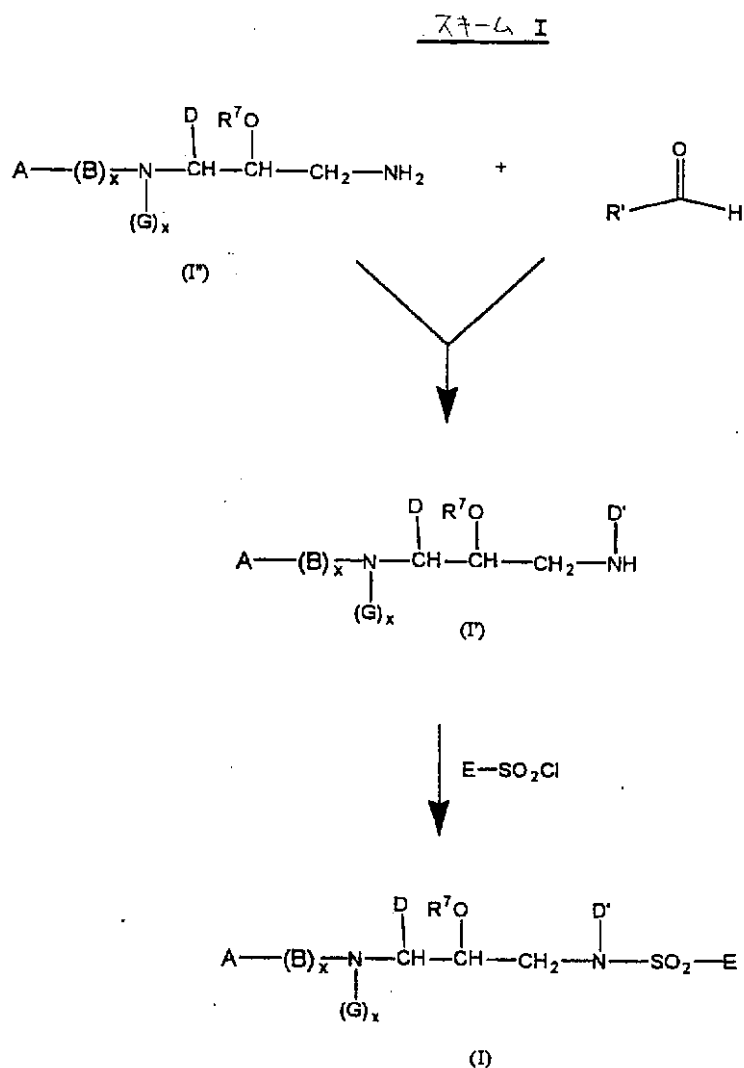
100である。

【0124】

本発明の化合物は、当該分野で公知の技術を使用して、容易に調製され得る。スキーム I は、式 (I) の化合物の一般的な合成経路を図示する。

【0125】

【化36】



10

20

30

【0126】

スキーム I の工程 1 において、ラジカル R' は、R'-CH₂-が D' であるように選択される。

40

【0127】

スキーム I に図示される合成的アプローチは、本発明の他の化合物を生成するために容易に拡張され得る。上記の合成スキームは、本願に記載または特許請求される化合物が、合成され得る全ての手段の総括的リストを含むことが意図されない。さらなる方法は、当業者に明らかである。

【0128】

上記のように、本発明の新規な化合物は、アスパルチルプロテアーゼ、特に、HIV-1 および HIV-2 プロテアーゼに対するリガンドとして優れている。従って、これらの化合物は、HIV 複製の後期の事象をターゲティングおよび阻害（すなわち、HIV コードプロテアーゼによるウイルス性ポリタンパク質のプロセッシング）し得る。このような化

50

合物は、アスパルチルプロテアーゼを阻害することによって、ウイルス性ポリタンパク質前駆体のタンパク分解性プロセッシングを阻害する。アスパルチルプロテアーゼが、成熟ビリオンの産生に不可欠であるため、このプロセッシングの阻害は、特に、慢性的に感染した細胞からの感染性ビリオンの産生を阻害することによって、ウイルスの伝播を効率的にブロックする。本発明に従う化合物は、細胞外 p 2 4 抗原（ウイルス複製の特異的マーカー）のアッセイによって決定された日数にわたる H I V - 1 ウイルスの不死化ヒト T 細胞へ感染する能力を有利に阻害する。他の抗ウイルスアッセイは、これらの化合物の効力を確証した。

【0129】

本発明の化合物は、ウイルス（例えば、H I V および H T L V）の処置のために、従来の様式で使用され得、そのライフサイクルにおける必須の事象についてのアスパルチルプロテアーゼに依存する。このような処置の方法、その用量レベルおよび使用条件は、当業者によって、利用可能な方法および技術から選択され得る。例えば、本発明の化合物は、薬学的に受容可能な様式かつウイルス感染の重症度を減少させるための有効量で、ウイルス感染された患者に投与するために、薬学的に受容可能なアジュバントと組合わされ得る。

10

【0130】

あるいは、本発明の化合物は、ワクチンにおいて、および長期間にわたるウイルス感染に対して個体を保護する方法において、使用され得る。この化合物は、このようなワクチンにおいて、単独または本発明の他の化合物と共にのいずれかで、ワクチンにおけるプロテアーゼインヒビターの従来の利用と一致する様式で、使用され得る。例えば、本発明の化合物は、ワクチンにおいて慣習的に使用される薬学的に受容可能なアジュバントと組合わされ、そして H I V 感染に対して、長時間にわたり個体を保護するために予防的に有効量で投与され得る。そのようなものとして、本発明の新規なプロテアーゼインヒビターは、哺乳動物における H I V 感染の処置または予防のための薬剤として投与され得る。

20

【0131】

式 I の化合物、特に、約 7 0 0 g / m o l 未満の分子量を有する化合物は、経口投与において、哺乳動物の血流によって容易に吸収され得る。約 6 0 0 g / m o l 未満の分子量を有する式 I の化合物は、経口利用能を最も示しそうである。この驚くほど印象的な口徑利用能は、このような化合物を、H I V 感染に対する経口投与される処置および予防レジメンのための優れた薬剤にする。

30

【0132】

本発明の化合物は、単一の薬剤または H I V の複製サイクルを妨害する他の抗ウイルス剤と組合せてのいずれかで、健康な患者または H I V に感染した患者に投与され得る。ウイルスのライフサイクルにおける異なる事象を標的する他の抗ウイルス剤を用いる、本発明の化合物の投与によって、これらの化合物の治療効果が増強される。例えば、同時投与される抗ウイルス剤は、ウイルスのライフサイクルにおける初期事象（例えば、細胞への進入）、逆転写および細胞の D N A へのウイルス D N A の組込みを標的する薬剤であり得る。このような初期ライフサイクル事象を標的する抗 H I V 薬剤としては、ジダノシン（d d I）、アルシタビン（a l c i t a b i n e）（d d C）、d 4 T、ジドブジン（A Z T）、ポリ硫酸化多等類、s T 4（可溶性 C D 4）、ガンシクロビル（g a n i c l o v i r）、ジデオキシシチジン、ホスホノホルメート三ナトリウム、エフロルニチン、リバビリン、アシクロビル、α インターフェロンおよびトリメノトレキセート（t r i m e n o t r e x a t e）が挙げられる。さらに、逆転写酵素の非ヌクレオシドインヒビター（例えば、T I B O または ネビラピン（n e v i r a p i n e））は、本発明の化合物（ウイルス性非コーティングインヒビター、t a t または r e v のようなトランス活性化タンパク質のインヒビター、あるいはウイルスインテグラーゼのインヒビターであり得る）の効果を増強するために使用され得る。

40

【0133】

本発明に従う組み合わせ治療は、H I V 複製の阻害において、相乗効果を発揮する。な

50

ぜなら、組合わせの各々の成分薬剤は、H I V複製の異なる部位で作用するためである。このような組み合わせの使用はまた、所望の治療的効果または予防的効果のために必要とされる、従来の所定の抗レトロウイルス剤の用量を、この薬剤が単独療法として投与される場合に比べて、有利に減少させる。これらの組合わせは、従来の単一の抗レトロウイルス剤治療の副作用を低減または除去するが、これらの薬剤の抗レトロウイルス活性を妨害しない。これらの組み合わせは、単一薬剤治療に対する耐性の可能性を減少させるが、付随する任意の毒性を最小化する。これらの組合わせはまた、付随する毒性を増加させることなく、従来の薬剤の有効性を増加し得る。特に、本発明者らは、これらの化合物が、ヒトT細胞におけるH I Vの複製の予防において、相乗的に作用することを発見した。好ましい組み合わせ治療としては、A Z T、d d I、d d Cまたはd 4 Tを用いる本発明の化合物の投与が挙げられる。

10

【0134】

あるいは、本発明の化合物はまた、他のH I Vプロテアーゼインヒビター（例えば、R o 31-8959（R o c h e）、L-735, 524（M e r c k）、X M 323（D u - P o n t M e r c k）およびA-80, 987（A b b o t t））と共に、種々のウイルス変異体または他のH I V類似種のメンバーに対する治療または予防の効果を増加するために、同時投与され得る。

【0135】

本発明者らは、本発明の化合物を、単一薬剤として、またはレトロウイルス逆転写酵素インヒビター（例えば、A Z Tの誘導体または他のH I Vアルパチルプロテアーゼインヒビター）と組合わせて投与することを選択する。本発明者らは、レトロウイルス逆転写酵素インヒビターまたはH I Vアスパチルプロテアーゼインヒビターと本発明の化合物の同時投与が、実質的に相乗効果を発揮し、それによってウイルスの感染力およびそれに付随する症状を予防、実質的に低減、または完全に除去すると考える。

20

【0136】

本発明の化合物はまた、免疫調節物質（例えば、プロピリミン（b r o p i r i m i n e）、抗ヒト α インターフェロン抗体、I L-2、G M-C S F、メチオニンエンケファリン、インターフェロン α 、ジエチルジチオカルバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソンおよびr E P O）；ならびに抗生物質（例えば、ペンタミジンイセチオレート（p e n t a m i d i n e i s e t h i o r a t e））と組合わせて、感染ならびにA I D SおよびA R CのようなH I V感染に付随する疾患を予防または闘うために投与され得る。

30

【0137】

本発明の化合物が他の薬剤と組み合わせた治療において投与される場合、これらは、連続してか、または同時に患者に投与され得る。あるいは、本発明に従って薬学的組成物または予防的組成物は、本発明のアスパチルプロテアーゼインヒビターおよび別の治療剤または予防剤の組み合わせから構成され得る。

【0138】

本発明は、H I V感染を予防および治療するために本明細書中に開示された化合物の使用に焦点を合わせるが、本発明の化合物はまた、ウイルスのライフサイクルにおいて必須の事象のための類似したアスパチルプロテアーゼに依存する、他のウイルスの阻害剤として使用され得る。これらのウイルスとしては、レトロウイルス（例えば、サル免疫不全ウイルス）によって生じる、他のA I D S様疾患と同様に、H T L V-IおよびH T L V-IIが挙げられるが、これらに限定されない。さらに、本発明の化合物はまた、他のアスパチルプロテアーゼ、そして特に、エンドセリン前駆体をプロセスするレニンプロテアーゼおよびアスパチルプロテアーゼを含む、他のヒトアスパチルプロテアーゼを阻害するために使用され得る。本発明の薬学的組成物は、任意の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとともに本発明の化合物のいずれか、およびその薬学的に受容可能な塩を含む。本発明の薬学的組成物において使用され得る、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルとしては、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物

40

50

質（例えば、ホスフェート）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベース基質、ポリエチレングリコール、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0139】

本発明の薬学的組成物は、経口に、非経口に、吸入スプレーによって、局所に、直腸に、鼻に、頬に、膺にまたは移植されたレザバーを介して、投与され得る。本発明者らは、経口投与または注射による投与を好む。本発明の薬学的組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含み得る。本明細書中で使用される場合、用語非経口（の）としては、皮下、皮内、静脈、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、鞘内、病変内および頭蓋内の注射技術または注入技術が挙げられる。

【0140】

薬学的組成物は、滅菌注射可能調製物（例えば、滅菌注射可能液体または滅菌注射可能油性懸濁液のような）の形態であり得る。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80のような）および懸濁化剤を使用して、当該分野で公知の技術に従い処方され得る。この滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶剤（例えば、1, 3-ブタンジオールの溶液のような）における滅菌注入可能溶液または滅菌注入可能懸濁液であり得る。中でも使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶剤は、マンニトール、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌不揮発性油は、溶剤媒質または懸濁化媒質として因襲的に使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む、任意の無刺激性の不揮発性油が、使用され得る。オレイン酸のような脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、注射可能物の調製に有用である。なぜなら、それらは、天然の薬学的に受容可能な油（例えば、オリーブ油またはロート油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョン）であるからである。これらの油溶液または油懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、Ph. Helvまたは類似のアルコール）を含み得る。

【0141】

本発明の薬学的組成物は、カプセル、錠剤、ならびに水性懸濁液および水溶液を含むが、これらに限定されない任意の経口的に受容可能な投薬形態で経口投与され得る。経口用途のための錠剤の場合、一般的に使用されるキャリアとしては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）はまた、代表的に添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口的に投与される場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わされる。所望の場合、特定の甘味剤および／または矯臭剤および／または着色剤が、添加され得る。

【0142】

本発明の薬学的組成物はまた、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらの組成物は、本発明の化合物を適切な無刺激性の賦形剤と混合することによって調製され得る。この無刺激性の賦形剤は、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で溶解し、活性成分を放出する。このような物質としては、ココアバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0143】

所望の処置が、局所的適用によって容易に接近可能な領域または器官を含む場合、本発明の薬学的組成物の局所投与は、特に有用である。皮膚への局所的な塗布のために、薬学的組成物は、キャリア中に懸濁または溶解した活性成分を含む適切な軟膏として処方されるべきである。本発明の化合物の局所投与のためのキャリアとしては、鉱油、流動石油、白色石油（white petroleum）、プロピレングリコール、ポリオキシエチ

レンポリオキシプロピレン化合物、乳化ロウおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬学的組成物は、キャリア中に懸濁または溶解された活性化合物を含む適切なローション剤またはクリームとして処方され得る。適切なキャリアとしては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート 60、セチルエステルワックス、セテアリール (c e t e a r y l) アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、直腸の坐剤処方物によるか、または適切な浣腸処方物において下部の腸管に局所的に適用され得る。局所的経皮パッチはまた、本発明に含まれる。

【0144】

本発明の薬学的組成物は、鼻のエアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、薬学的処方物の当該分野で周知の技術に従って調製され、そして生理食塩水中の溶液として調製され得、当該分野で公知のベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸入促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の可溶化剤もしくは分散剤を使用する。

【0145】

1日あたり約 0.01 mg/kg 体重と約 100 mg/kg 体重との間、好ましくは、1日あたり約 0.5 mg/kg 体重と約 50 mg/kg 体重との間の活性成分化合物の投薬レベルが、HIV 感染を含むウイルス感染の予防および処置において有用である。代表的には、本発明の薬学的組成物は、1日あたり約 1～約 5 回、あるいは連続的注入として投与される。このような投与は、慢性治療または急性治療として使用され得る。単一の投薬形態を作製するためにキャリア物質と組み合わせ得る、活性成分の量は、処置される宿主および投薬の特定の様式に依存して変化する。代表的な調製物は、約 5%～約 95% の活性化合物 (w/w) を含む。好ましくは、このような調製物は、約 20%～約 80% の活性化合物を含む。

【0146】

患者の状態の改善に向かって、必要な場合、維持量の本発明の化合物、組成物または複合物が、投与され得る。続いて、投薬量または投与の頻度、あるいはその両方は、症状の機能として、症状が所望のレベルまで緩和された場合、その改善された状態を維持するレベルまで減少され得、処置は中断されるべきである。しかし、患者は、疾患症状の任意の再発に基づいて長期間の間欠性処置を必要とし得る。

【0147】

当業者に明らかであるように、上記に参照した投薬量より低いかまたは高い投薬量が、必要とされ得る。特定の投薬量および任意の特定の患者についての処置レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食生活、投与の時間、排泄の速度、薬物の組み合わせ、感染の重篤性ならびに経過、感染に対する患者の傾向および処置する医者判断を含む、種々の因子に依存する。

【0148】

本発明の化合物はまた、アスパルチルプロテアーゼ（特に、HIV アスパルチルプロテアーゼ）に効果的に結合する、市販の試薬として有用である。市販の試薬の場合、本発明の化合物およびそれらの誘導体を使用して、標的ペプチドのタンパク質分解をブロックし得るか、または誘導体化されて、アフィニティークロマトグラフィー適用のための係留基質として安定な樹脂に結合し得る。市販のアスパルチルプロテアーゼインヒビターを特徴付ける、これらの使用および他の使用は、当業者によって明らかである。

【0149】

本明細書中で使用される場合、本発明に従うこの化合物は、薬学的に受容可能な誘導体またはそのプロドラッグを含むように定義される。「薬学的に受容可能な誘導体」または「薬学的に受容可能なプロドラッグ」は、任意の薬学的に受容可能な塩、エステル、エステルの塩、または本発明の化合物の他の誘導体を意味し、レシピエントへの投与の際に、これらは、本発明の化合物またはその活性代謝産物もしくは残留物を（直接的にか、または間接的に）提供し得る。このような化合物が哺乳動物に投与される場合（例えば、経口

的投与された化合物が血液により容易に吸収されることを可能にすることによる）、または親化合物の親種に関連する生物学的画分（例えば、脳またはリンパ系）への送達を高める、本発明の化合物の生体利用可能性を上昇する、誘導体およびプロドラッグは特に好ましい。

【0150】

本発明に従う化合物は、無機酸または有機酸から誘導される塩の形態において使用され得る。このような酸性塩としては、例えば、以下が含まれる：アセテート、アジパート、アルギナート、アスパルテート、ベンゾアート、ベンゼンスルホナート、重炭酸塩、ブチレート、シトラート、カンホレート、カンホスルホナート、シクロペンタンプロピオナート、ジグルコナート、ドデシルサルフェート、エタンスルホナート、フマレート、フルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、塩酸塩、臭化水素塩、ハイドロヨード、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクタート、マレアート、メタンスルホナート、2-ナフタレンスルホナート、ニコチナート、オキサラート、パモエート、ペクチアナート、ペルサルフェート、フェニルプロプリオナート、ピクラート (picrate)、ピバラート (pivalate)、プロピオナート、スクシナート、タータラート、チオシアナート、トシラート (tosylate) およびウンデカノエート。他の酸（例えば、シュウ酸）は、それ自体は薬学的に受容可能でないが、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸付加塩を得ることにおいて中間体として有用である塩の調製に使用され得る。

【0151】

適切な塩基から誘導された塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NW_4^+ （ここでWは、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキルである）が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）の塩；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）の塩および無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に受容可能な塩は、適切なカチオン（例えば、 Na^+ 、 NH_4^+ 、および NW_4^+ （ここでWは、 $\text{C}_1\sim_4$ アルキルである））と組み合わせた化合物のアニオンを含む。

【0152】

薬学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、アスコルビン酸、酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、マレイン酸、イソチオン酸、ラクトビオン酸、p-アミノ安息香酸およびコハク酸）の塩；有機スルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）の塩および無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、スルファミン酸およびピロリン酸）の塩が挙げられる。

【0153】

治療用途に関して、本発明に従う化合物の塩は、薬学的に受容可能である。しかし、薬学的に受容可能でない酸および塩基の塩はまた、例えば、薬学的に受容可能な化合物の調製または精製において使用を見出し得る。

【0154】

好ましい塩としては、塩酸、硫酸、酢酸、コハク酸、クエン酸およびアスコルビン酸から形成される塩が挙げられる。

【0155】

本発明に従う化合物の好ましいエステルは、以下の群から独立して選択される：（1）ヒドロキシ基のエステル化によって得られたカルボン酸エステル（エステルグループ分けのカルボン酸部分の非カルボニル部分が、直鎖または分枝鎖のアルキル（例えば、アセチル、n-プロピル、t-ブチル、またはn-ブチル）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル）、アラキル（例えば、ベンジル）、アリーロキシアルキル（例えば、フェノキシメチル）、アリール（例えば、必要に応じて、例えば、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim_4$ アル

キル、または $C_1\sim_4$ アルコキシまたはアミノによって置換されたフェニル)から選択される); (2) スルホン酸エステル(例えば、アルキルスルホニルまたはアラキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル)); (3) アミノ酸エステル(例えば、L-バリルまたはL-イソロイシル); (4) リン酸エステルおよび(5) ーリン酸エステル、ニリン酸エステルまたは三リン酸エステル。リン酸エステルは、例えば、 $C_1\sim_{20}$ アルコールまたはその反応性誘導体によってか、または2, 3-ジ($C_6\sim_{24}$)アシルグリセロールによってさらにエステル化され得る。

【0156】

他に特に規定がなければ、このようなエステルに存在する任意のアルキル部分は、1~18個の炭素原子、特に1~6炭素原子個の炭素原子、より特に1~4の炭素原子を都合よく含み、このようなエステルに存在する任意のシクロアルキル部分は、3~6個の炭素原子を都合よく含む。このようなエステルに存在する任意のアリール部分は、フェニル基を都合よく含む。

10

【0157】

上記化合物のいずれかの任意の言及はまた、その薬学的に受容可能な塩の言及を含む。

【0158】

本発明に従う化合物は、AIDSおよび関連する臨床状態(例えば、エイズ関連複合体(ARC)、進行性全身性リンパ腺症(progressive generalized lymphadenopathy)(PGL)、カポジ肉腫、特発性血小板減少性紫斑病、AIDS関連神経学的状態(例えば、エイズ痴呆複合症、多発性硬化症または熱帯性不全対麻痺(tropical paraperesis))、ならびにまた無症候性患者におけるこのような状態を含む、抗HIV抗体陽性状態およびHIV陽性状態)の処置について特に有用である。

20

【0159】

本発明のさらなる局面において、医学的療法における使用のための(特にHIV感染のようなウイルス感染の処置または予防のための)本発明に従う化合物が提供される。

【0160】

別の局面に従って、本発明は、感染した動物(例えば、ヒトを含む哺乳動物)においてウイルス感染の症状または影響の処置または予防のための方法を提供し、本発明に従う治療的有効量の化合物でこの動物を処置する工程を包含する。本発明のこの局面の特定の実施形態に従って、このウイルス感染は、HIV感染である。本発明のさらなる局面としては、HBV感染の症状または影響の処置または予防のための方法を含む。

30

【0161】

本発明に従う化合物はまた、HIV感染またはHIV関連症状もしくは影響(例えば、カポジ肉腫)の処置におけるアジュバント治療において使用され得る。

【0162】

本発明は、動物(例えば、ヒトを含む哺乳動物)における臨床状態の処置のための方法をさらに提供し、臨床状態は、本明細書中上記の序論において議論した状態を含み、本発明に従う治療的有効量の化合物を用いてこの動物を処置する工程を包含する。本発明はまた、上述の感染または状態のいずれかの治療または予防のための方法を含む。

40

【0163】

なおさらなる局面において、本発明は、上述のウイルス感染または状態のいずれかを処置または予防するための薬剤の製造における本発明に従う化合物の使用を提供する。式(I)、(IA)、(IB)、(II)、(III)、(IV)、および(V)の化合物ならびに1つ以上の他のHIVプロテアーゼインヒビター、逆転写酵素インヒビター、または非ヌクレオシド逆転写酵素インヒビターが、上記薬剤の製造において使用され得ることが明らかである。

【0164】

本明細書中で言及される処置は、確立された感染または症状の予防ならびに処置にまで及ぶ。

50

【0165】

本発明に従う上記化合物およびそれらの薬学的に受容可能な誘導体は、上記感染または状態の処置のための他の治療剤と組み合わせて使用され得る。本発明に従う併用治療 (combination) は、少なくとも1つの式 (I) の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体および少なくとも1つの他の薬学的活性成分の投与を含む。この活性な成分および薬学的活性剤は、同時に同じ薬学的処方物か、もしくは異なる薬学的処方物かのいずれかで投与され得るか、または連続して任意の順番で投与され得る。活性成分および薬学的活性剤の量ならびに投与の相対的なタイミングが、選択され、所望の複合的な治療効果を達成する。好ましくは、併用治療は、本発明に従う1つの化合物および本明細書中以下に記載の1つの薬剤の投与を含む。

10

【0166】

このようなさらなる治療用薬剤の例として、ウイルス感染または関連した状態の処置について有効である、以下のような薬剤が挙げられる：(1α, 2α, 3α) - 9 - [2, 3 - ビス (ヒドロキシメチル) シクロブチル] グアニン [(-) BHC G, S Q - 3 4 5 1 4]、オキセタノシン - G (3, 4 - ビス - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキセタノシル] グアニン)、非環式ヌクレオシド (例えば、アシクロビア、バラシクロビル、ファミシクロビル、ガンシクロビル、ペンシクロビル)、非環式ヌクレオシドホスホネート (例えば、(S) - 1 - (3 - ヒドロキシ - 2 - ホスホニル - メトキシプロピル) シトシン (HPMPC)、リボヌクレオチドリダクターゼインヒビター (例えば、2 - アセチルピリジン 5 - [(2 - クロロアニリノ) チオカルボニル] チオカルボノヒドラゾン、3' - アジド - 3' - デオキシチミジン)、他の2', 3' - ジデオキシヌクレオシド (例えば、2', 3' - ジデオキシシチジン、2', 3' - ジデオキシアデノシン、2', 3' - ジデオキシイノシン、2', 3' - ジデヒドロチミジン)、プロテアーゼインヒビター (例えば、インディナビル、リトナビル、ネルフィナビル)、[3S - [3R★ (1R★, 2S★)]] - [3 [[(4 - アミノフェニルメチル) スルホニル] (2 - メチルプロピル) アミノ] - 2 - ヒドロキシ - 1 - (フェニルメチル) プロピル] - テトラヒドロ - 3 - フラニルエステル (141W94)、オキサチオランヌクレオシドアナログ (例えば、(-) - シス - 1 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン 5 - イル) - シトシン (ラミブジン) またはシス - 1 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - オキサチオラン - 5 - イル) - 5 - フルオロシトシン (FTC)、3' - デオキシ - 3' - フルオロチミジン、5 - クロロ - 2', 3' - ジデオキシ - 3' - フルオロウリジン、(-) - シス - 4 - [2 - アミノ - 6 - (シクロプロピルアミノ) - 9H - プリン - 9 - イル] - 2 - シクロペンテン - 1 - メタノール、リバビリン、9 - [4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ブター - 1 - イル] - グアニン (H2G)、tat インヒビター (例えば、7 - クロロ - 5 - (2 - ピリル) - 3H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - (H) オン (Ro5 - 3335)、7 - クロロ - 1, 3 - ジヒドロ - 5 - (1H - ピロール - 2 イル) - 3H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - アミン (Ro24 - 7429))、インターフェロン (例えば、α - インターフェロン)、腎性排泄インヒビター (例えば、プロベネシド)、ヌクレオシド輸送インヒビター (例えば、ジピリダモール) ; ペントキシフィリン、N - アセチルシステイン (NAC)、プロシステイン、α - トリコサンチン、ホスホノギ酸ならびに免疫モジュレーター (インターロイキン II またはチモシン)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エリスロポエチン、可溶性 CD₄ およびそれらの遺伝子操作された誘導体、または非ヌクレオシド逆トランスクリプターゼインヒビター (NNRTI) (例えば、ネビラピン (BI - RG - 587)、ロビリド (α - APA) およびデラブリジン (BHAP))、およびホスホノギ酸、および 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 2 - オン NNRTIs (例えば、(-) - 6 - クロロ - 4 - シクロプロピルエチニル - 4 - トリフルオロメチル - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3, 1 - ベンゾキサジン - 2 - オン (L - 743, 726 または DMP - 266))、およびキノキサリン NNRTI (例えば、イソプロピル (2S) - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - エチル - 3 - オキソ - 1 (2H) - キノキサリンカルボキシレート (HBY1293))。

20

30

40

50

【0167】

より好ましくは、組み合わせの治療は、上記薬剤のうちの1つ、および上記のような式(I)の好ましいサブ群の1つまたは特に好ましいサブ群の化合物の投与を含む。最も好ましくは、組み合わせ治療は、本明細書中で特に指定された式(I)の化合物の1つと一緒に上で指定された薬剤の1つの合わせた使用を含む。

【0168】

本発明は、本明細書の上で定義されたもののような、少なくとも1つの他の治療用薬剤と同時投与または連続投与のための医薬の製造における本発明に従う化合物の使用を含む。

【0169】

本発明がより完全に理解され得るために、以下の実施例が示される。これらの実施例は、単なる例示の目的のためであり、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するように構成されるべきではない。

【0170】

(実施例(化合物1))

(工程1)

【0171】

【化37】



【0172】

(3, 3-ジメチル-4-オキソブチルシアニド)

1, 4-ジオキサン(25 mL)中のイソブチルアルデヒド(6.3 mL, 69.3 mmol)、ヒドロキノン(25 mg)およびアクリロニトリル(5.7 mL, 86.7 mmol)の攪拌溶液に、5%水酸化ナトリウム(4.6 mL)を添加した。この反応物を65℃で2.5時間加熱し、次いで、周囲温度で16時間攪拌した。ジオキサンを真空下で除去し、この残渣をジクロロメタン(80 mL)に採取した。このジクロロメタンを水(3×80 mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、真空下で濃縮し、次いで、蒸留して無色の液体として表題化合物(5.4 g, 63%)を得た; bp 70℃(0.8 mm)。

【0173】

【数1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.11 (6H, s), 1.87 (2H, t), 2.29 (2H, t), 9.40 (1H, s)

【0174】

(工程2)

【0175】

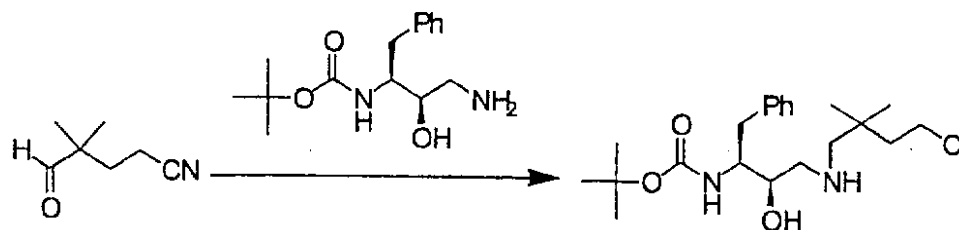
10

20

30

40

【化 3 8】



【0176】

10

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

1, 2-ジクロロエタン (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) およびN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の工程1の生成物 (1.1 g、8.7 mmol) およびtert-ブチルN-(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (3.1 g、11.0 mmol) の懸濁液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.2 g、15.0 mmol) を加え、この混合物を窒素雰囲気下で3.5時間撹拌した。この混合物を濾過し、そして濾液を25 mLまで濃縮した。この残渣を酢酸エチルと2 M水酸化ナトリウム/水との間で分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてエバポレートした。この残渣をクロマト

20

グラフ (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、95:5) にかき、白色固体として表題化合物を得た (2.8 g、90%) ; mp 79~80 °C ;

【0177】

【数 2】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.81 (6H, s), 1.24 (9H, s), 1.50 (3H, br dd), 2.22 (2H, s), 2.40 (2H, br dd), 2.45-2.60 (3H, m), 2.96 (1H, dd), 3.40 (1H, br s), 3.50-3.55 (1H, m), 4.87 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 7.10-7.18 (3H, m), 7.20-7.25 (2H, m); MS: 390.2 (MH^+)

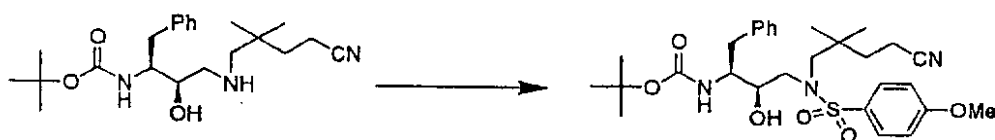
30

【0178】

(工程 3)

【0179】

【化 3 9】



40

【0180】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

0 °Cで無水ジクロロメタン (15 mL) 中の工程2の生成物 (0.5 g, 1.3 mmol) の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (0.48 mL, 0.36 g、2.8 mmol)

50

mol) および無水ジクロロメタン (2 mL) 中の 4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.27 g、1.3 mmol) の溶液を加え、そして、この混合物を窒素雰囲気下で周囲の温度で 18 時間攪拌した。この混合物を 1 M 塩酸、炭酸水素ナトリウム/水、ブラインで連続して洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、濃縮した。この残渣をクロマトグラフ (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、97:3) にかけて、無色の泡状物として表題化合物 (0.34 g、48%) を得た。

【0181】

【数3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.20 (9H, s), 1.67 (2H, t), 2.40-2.50 (2H, m), 2.70 (1H, d), 2.80-2.95 (2H, m), 3.12-3.2 (4H, m), 3.73 (1H, br s), 3.82 (3H, s), 5.10 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.27 (5H, m), 7.78 (2H, d); MS: 560.2 (MH^+)

10

【0182】

【0183】

(実施例 (化合物 2))

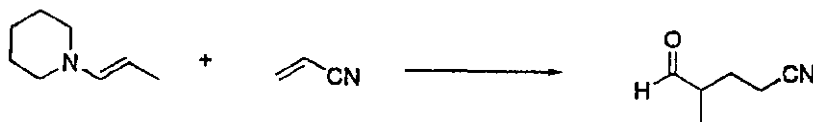
(工程 1)

(3-メチル-4-オキソブチルシアニド)

20

【0184】

【化40】



30

【0185】

N-(1-プロペン-1-イル)ピペリジン [Mannich, D.; Ber. 1936, 69, 2106] を実施例 (化合物 3) の工程 1 に使用される手順に供し、淡黄色油状物として表題化合物を得た; 沸点 127~129°C (19 mm);

【0186】

【数4】

^1H NMR

(CDCl_3): δ 1.19 (3H, d), 1.62-1.72 (1H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.43 (2H, t), 2.51-2.61 (1H, m), 9.62 (1H, s).

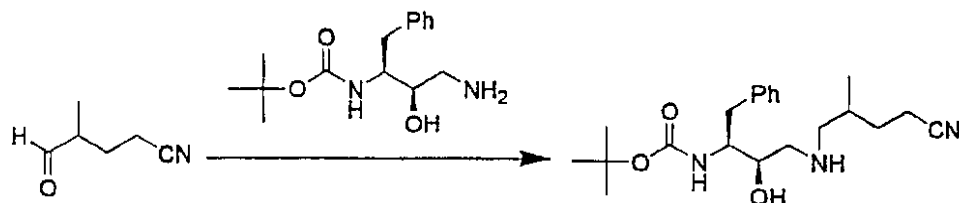
40

【0187】

(工程 2)

【0188】

【化 4 1】



【0189】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2RS)-(4-シアノ-2-メチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート) 10

工程1からの生成物を実施例(化合物1)、工程2で使用される手順に供し、白色固体として表題化合物を得た。

【0190】

【数 5】

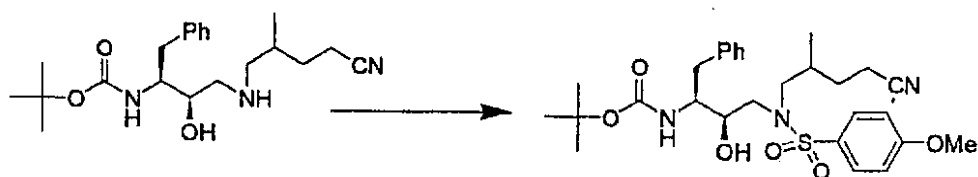
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.93 (3H, d), 1.32 (9H, s), 1.34-1.84 (4H, m), 2.36-2.68 (7H, m), 3.04 (1H, dd), 3.42-3.66 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 6.75 (1H, d), 7.15-7.35 (5H, m); MS: 376 (MH^+) 20

【0191】

(工程3)

【0192】

【化 4 2】



30

【0193】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2RS)-(4-シアノ-2-メチルブチル)] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程2からの生成物を上で使用された手順(工程3、実施例(化合物1))に供し、白色泡状物として表題化合物(^1H NMR分光法によりジアステレオマー約1:1混合物)を得た。

40

【0194】

【数 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.80 (3H, d), 1.21 (9H, s), 1.2-1.3 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.8 (3H, m), 5.05 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.10-7.23 (5H, m), 7.70 (2H, d); MS: 546.3 (MH^+)

10

【0195】

。

【0196】

(実施例 (化合物 3))

(工程 1)

【0197】

【化 4 3】



20

【0198】

(3-エチル-4-オキソブチルシアニド)

アセトニトリル (25 mL) 中の N-(1-ブテン-1-イル) ピペリジン [Mannich, D.; Ber. 1936, 69, 2106] (4.2 g、29.9 mmol) およびアクリロニトリル (2.1 g、38.8 mmol) の攪拌溶液を 18 時間加熱還流した。酢酸および水 (10 mL、1:1) を加え、この反応物をさらに 4 時間加熱した。アセトニトリルを真空下で除去し、そしてこの残渣をエーテル (60 mL) に採取した。エーテルを水 (2 × 40 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム/水 (40 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮し、次いで、蒸留して、表題化合物 (1.6 g, 42%) を無色液体として得た。沸点 132 °C (18 mm) ;

30

【0199】

【数 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 0.97 (3H, t), 1.55-1.82 (3H, m), 1.96-2.07 (1H, m), 2.40 (2H, q), 2.40-2.48 (1H, m), 9.62 (1H, s).

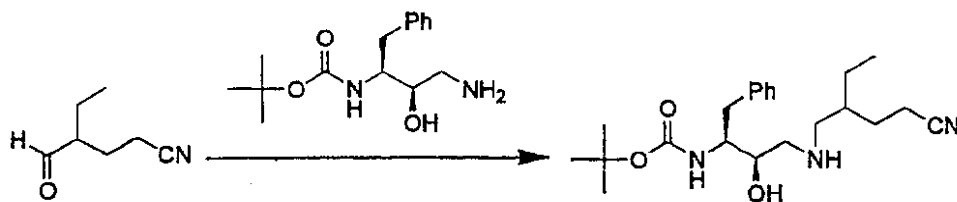
40

【0200】

(工程 2)

【0201】

【化 4 4】



【0202】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2RS)-(4-シアノ-2-エチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート) 10

工程からの生成物を一般的手順(工程2、実施例(化合物1))に供し、白色固体として表題化合物を得た; mp 67~68℃;

【0203】

【数 8】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.90 (3H, t), 1.22 (9H, s), 1.23-1.28 (1H, m), 1.35-1.42 (1H, m), 1.45-1.62 (3H, m), 2.35-2.60 (7H, m), 2.96 (1H, dd), 3.40 (1H, br s), 3.5 (1H, qd), 4.80 (1H, br s), 6.73 (1H, d), 7.10-7.25 (5H, m); MS: 390.2 (MH^+).

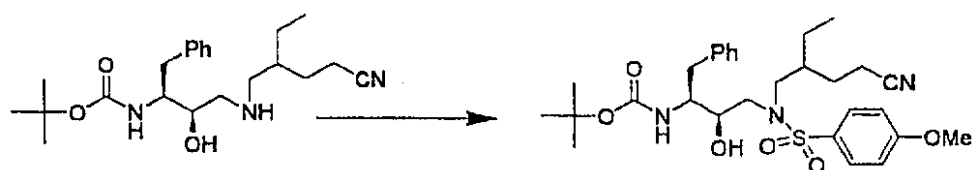
20

【0204】

(工程3)

【0205】

【化 4 5】



30

【0206】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2RS)-(4-シアノ-2-エチルブチル)] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程2からの生成物を一般的手順(工程3、実施例(化合物1))に供し、白色ガラス状物として表題化合物(^1H NMR分光法によりジアステレオマーの約1:1混合物)を得た。 40

【0207】

【数 9】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.80 (3H, t), 1.22 (9H, s), 1.32-1.40 (1H, m), 1.45-1.60 (1H, m), 1.75-1.82 (1H, m), 2.40-2.50 (3H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.90 (1H, dd), 3.20 (1H, dd), 3.25-3.30 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.80 (3H, s), 5.0 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.24 (5H, m), 7.75 (2H, m); MS: 582.3 (MH^+)

10

【0208】

。

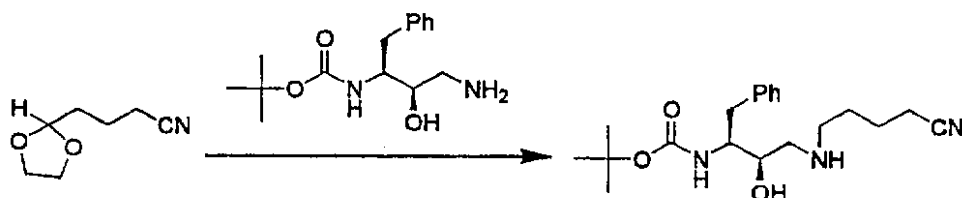
【0209】

(実施例 (化合物 4))

(工程 1)

【0210】

【化 46】



20

【0211】

(3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)プロピオニトリル)

30

ジメチルスルホキシド (12 mL) 中の 2-(3-クロロプロピル)-1,3-ジオキソラン (5.7 g, 37.8 mmol) およびシアン化カリウム (3.8 g, 58.4 mmol) の混合物を 100°C で 48 時間加熱した。この反応混合物を水 (80 mL) で希釈し、エーテル (3×60 mL) で抽出した。合わせたエーテル層を水 (3×60 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン、1:2) によって精製し、淡黄色液体として表題化合物 (2.1 g, 40%) を得た。

【0212】

【数 10】

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.76-1.84 (4H, m), 4.21 (2H, t), 3.78-4.01 (4H, m), 4.87 (1H, t).

【0213】

(工程 2)

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

テトラヒドロフラン (85 mL) 中の工程 1 からの生成物 (2.0 g, 14.2 mmol)

50

1) の攪拌溶液に、5%塩酸(17 mL)を加えた。この反応物を70℃で5時間加熱し、次いで周囲の温度まで冷却した。この混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(80 mL)に注ぎ、そしてエーテル(3×60 mL)で抽出した。この有機抽出物を乾燥し(硫酸マグネシウム)、真空下で約30 mLまで濃縮し、ジクロロエタン(30 mL)およびジメチルホルムイアミド(20 mL)中のtert-ブチルN-(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(3.9 g, 14.1 mmol)の攪拌懸濁液に加えた。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.5 g, 21.2 mmol)、次に水酢酸(0.8 mL)を加え、この反応物を周囲の温度で16時間攪拌した。この混合物を濾過し、この濾液を真空下で約25 mLまで濃縮し、水(60 mL)で希釈し、1N水酸化ナトリウムでpH約12に調節し、酢酸エチル(80 mL)で抽出した。酢酸エチルを水(2×60 mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(92:8:1; クロロホルム:メタノール:水酸化アンモニウム)によって精製し、白色固体として表題化合物(1.8 g, 34%)を得た。

10

【0214】

【数11】

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 1.32 (9H, s), 1.48-1.72 (4H, m), 2.02 (1H, br s), 2.44-2.70 (7H, m), 3.04 (1H, dd), 3.42-3.64 (2H, m), 4.82 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 7.15-7.35 (5H, m); MS: 362 (MH^+).

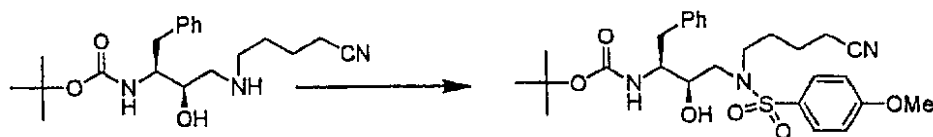
20

【0215】

(工程3)

【0216】

【化47】



30

【0217】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程2からの生成物を工程3、実施例(化合物1)の一般的手順に供し、白色泡状物として表題化合物を得た。

40

【0218】

【数12】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.22 (9H, s), 1.4-1.6 (4H, m), 2.4-2.5 (3H, m), 2.75 (1H, dd), 2.95 (2H, br d), 3.2-3.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.8 (3H, s), 5.07 (1H, br s), 6.7 (1H, d), 7.09 (2H, d), 7.10-7.14 (5H, m), 7.7 (1H, m); MS: 532.2 (MH^+)

50

【0219】

。

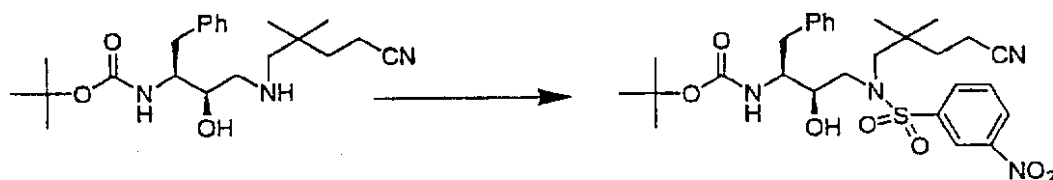
【0220】

(実施例(化合物5))

【0221】

【化48】

工程 1:



10

【0222】

(tert-ブチル N((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シクロ-2,2-ジメチルブチル)[(3-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

20

ジクロロメタン(5mL)中の、工程2由来の生成物(実施例(化合物1)); 0.65g、1.6mmol)溶液に3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.4g、1.8mmol)および1M水酸化ナトリウム/水(3mL、3mmol)を添加し、そしてこの混合物を、周囲温度で7時間攪拌した。過剰の3-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(0.2g、0.9mmol)および1M水酸化ナトリウム/水(1.5mL、1.5mmol)を添加し、そして18時間攪拌を続けた。有機相を乾燥し(硫酸ナトリウム)、そしてエバポレートした。残渣をクロマトグラフィーにかけて(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、97:3)、標題化合物(0.52g、55%)を白色泡状物として得た;

【0223】

30

【数13】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.9 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.2 (9H, s), 1.65 (2H, t), 2.4 (1H, dd), 2.50-2.55 (1H, m), 2.8 (1H, d), 3.0 (1H, d), 3.2 (1H, dd), 3.3-3.5 (5H, m), 4.95 (1H, d), 6.6 (1H, d), 7.10-7.25 (5H, m), 7.85 (1H, t), 8.15 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.5 (1H, s).

40

【0224】

【化 4 9】

工程 2:



10

【0 2 2 5】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-3-[(3-アミノフェニル)スルホニル](4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)-カルバメート)

工程 1 由来の生成物 (0.19 g)、10% Pd/C (40 mg) および酢酸エチル (4 mL) の混合物を、大気圧で 18 時間水素添加した。溶媒をエバポレートし、そして残渣をクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、97:3)、泡状物として標題化合物を得た (0.16 g、85%) ;

20

【0 2 2 6】

【数 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.99 (6H, s), 1.25 (9H, s), 1.75 (2H, t), 2.4 (2H, t), 2.8 (1H, dd), 2.95-3.20 (5H, m), 3.6-3.8 (2H, br m), 3.9-4.1 (3H, br m), 4.58 (1H, br d), 6.85 (1H, d), 7.05 (1H, br s), 7.09 (1H, d), 7.18-7.31 (6H, m); MS: 545.2 (MH^+).

30

【0 2 2 7】

。

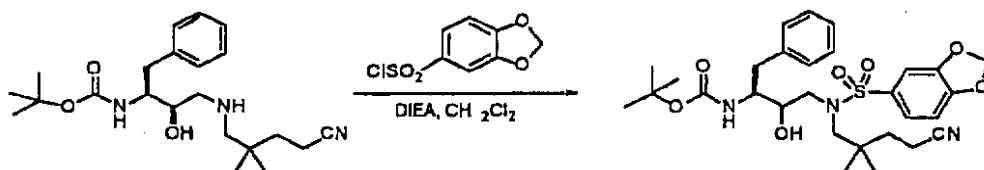
【0 2 2 8】

(実施例 (化合物 6))

【0 2 2 9】

【化 5 0】

40



【0 2 3 0】

({(1S, 2R)-3-[(ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニル)-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)-アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-}

50

プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル。

【0231】

[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノ-2,2-ジメチルブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.099 g、0.25 mmol) を CH_2Cl_2 中に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (0.066 ml、0.38 mmol) およびベンゾ[1,3]ジオキソール-5-スルホニルクロリド (0.067 g、0.31 mmol) を用いて、攪拌しながらアルゴン下、周囲温度で処理した。15時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc 中にとり、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーによる精製 (CH_2Cl_2 中、1% MeOH) によって、0.083 g の白色固体を得た。MS (ES): 574 (M+1)。

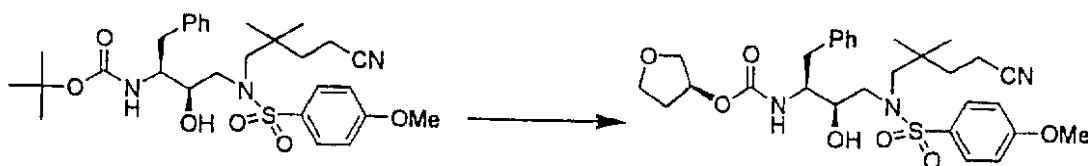
10

【0232】

(実施例 (化合物7))

【0233】

【化51】



20

【0234】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノ-2,2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

0℃のジクロロメタン (2.5 mL) 中の工程3の生成物、実施例 (化合物1) (0.22 g、0.4 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.5 mL) を添加し、そして混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒を、エバポレートし、そしてジクロロメタンで同時エバポレートした (coevaporate)。残渣を、ジクロロメタン中に溶解し、そして0.1M 水酸化ナトリウム/水、水、ブラインで洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮し、そして乾燥した。得られた淡黄色泡状物をアセトニトリル (4 mL) に溶解し、そしてN-エチルジイソプロピルアミン (0.08 mL、0.059 g、0.46 mmol) およびN-スクシンイミジル (3S)-テトラヒドロ-3-フラニルカルバメート (0.098 g、0.43 mmol) を添加した。混合物を周囲温度で1時間攪拌し、そして溶媒をエバポレートした。残渣をクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、98:2)、白色泡状物として標題化合物を得た (0.18 g、82%)。

30

【0235】

40

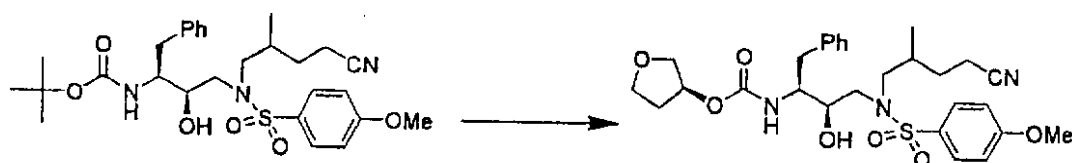
【数 1 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.65 (2H, t), 1.75 (1H, dt), 2.05 (1H, 大重線), 2.45-2.50 (2H, m), 2.70 (1H, s), 2.85 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.2-3.4 (5H, m), 3.57 (1H, dd), 3.63 (1H, td), 3.69 (1H, dd), 3.72-3.80 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.90 (1H, br s), 5.18 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m), 7.75 (2H, d); MS: 574.2 (MH^+).

10

【0 2 3 6】

【化 5 2】



20

【0 2 3 7】

。

【0 2 3 8】

(実施例 (化合物 8))

((3S) - テトラヒドロ - 3 - フラニル N - ((1S, 2R) - 1 - ベンジル - 3 - [(2RS) - 4 - シアノ - 2 - メチル] [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 3 由来の生成物、実施例 (化合物 2) を、実施例 (化合物 7) に記載の一般的手順に供して、白色ガラスとして標題化合物を得た (^1H NMR 分光法により、ジアステレオマーの約 1 : 1 混合物) ;

30

【0 2 3 9】

【数 1 6】

 ^1H NMR

(DMSO- d_6): δ 0.80 (3H, d), 1.2-1.3 (1H, m), 1.75 (1H, dd), 1.8-1.9 (2H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.40 (1H, dd), 2.45-2.50 (2H, m), 2.6-2.7 (2H, m), 2.98 (1H, d), 3.10 (1H, dd), 3.3-3.4 (2H, m), 3.5-3.7 (5H, m), 3.82 (3H, s), 4.90 (1H, br s), 5.10 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m), 7.72 (2H, d); MS: 560.2 (MH^+).

40

【0 2 4 0】

。

【0 2 4 1】

(実施例 (化合物 9))

50

【0242】

【化53】



10

【0243】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2RS)-4-シアノ-2-エチル][(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程3由来の生成物、実施例(化合物3)を実施例(化合物7)に記載の一般的に手順に供して、白色ガラスとして標題化合物を得た(¹H NMR分光法により、ジアステレオマーの約1:1混合物)；

【0244】

【数17】

20

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.80 (3H, t), 1.2-1.4 (2H, m), 1.42-1.60 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.90-2.95 (3H, m), 2.98 (1H, dd), 3.10 (1H, dd), 3.2-3.3 (1H, m), 3.4-3.90 (6H, m), 3.94 (3H, s), 4.90 (1H, br s), 5.05 (1H, d), 7.05-7.30 (8H, m), 7.75 (2H, d); MS: 574.2 (MH⁺).

【0245】

30

【0246】

(実施例(化合物10))

【0247】

【化54】



40

【0248】

((3S, 3aR, 6aS)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-[(3-アミノフェニル)スルホニル](4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

0℃のジクロロメタン(1.5mL)中の工程2由来の生成物、実施例(化合物5)(

50

0.13 g) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そしてジクロロメタンで同時エバポレートした。残渣をジクロロメタン中に溶解し、そして 0.1 M 水酸化ナトリウム／水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、減圧下で濃縮し、そして乾燥させた。得られた淡黄色泡状物をアセトニトリル (3 mL) 中に溶解し、そして N-エチルジイソプロピルアミン (0.09 mL、0.067 g、0.52 mmol)、そして [(3S, 3aR, 6aS)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル][4-ニトロフェニル]カーボネート (0.08 g、0.31 mmol) を添加した。この混合物を、周囲温度で窒素雰囲気下で 18 時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして残渣をジクロロメタン中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム／水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、97:3)、泡状物として標題化合物を得た (0.09 g、65%) ;

10

【0249】

【数18】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.9 (3H, s), 0.97 (3H, s), 1.6-1.7 (3H, m), 1.8 (1H, dd), 2.2-2.3 (3H, m), 2.7 (1H, d), 2.80-2.95 (3H, m), 3.3-3.4 (3H, m), 3.45 (1H br q), 3.6-3.8 (4H, m), 4.8 (1H, q), 5.15 (1H, d), 5.58 (1H, d), 5.6 (2H, br s), 6.8 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.98 (1H, br s), 7.10-7.25 (7H, m); MS: 601.2 (MH^+).

20

【0250】

。

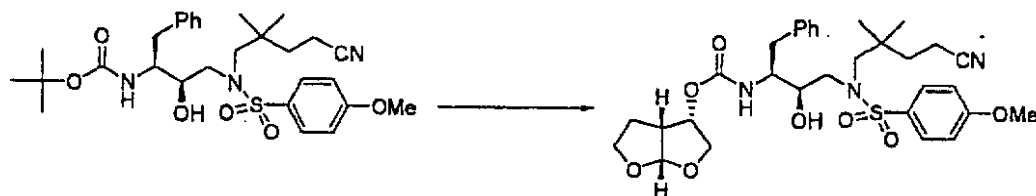
【0251】

(実施例 (化合物 11))

【0252】

【化55】

30



40

【0253】

((3S, 3aR, 6aS)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

実施例 (化合物 1) の工程 3 由来の生成物を、実施例 (化合物 10) で用いられた手順に供して、白色泡状物として標題化合物を得た ;

【0254】

【数 1 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.89 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.6-1.7 (3H, m), 1.5 (1H, dd), 2.4-2.5 (3H, m), 2.7 (1H, d), 2.85-2.95 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.79 (1H, q), 5.15 (1H, d), 5.53 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.12-7.28 (6H, m), 7.75 (2H, d); MS: 616.5 (MH^+).

10

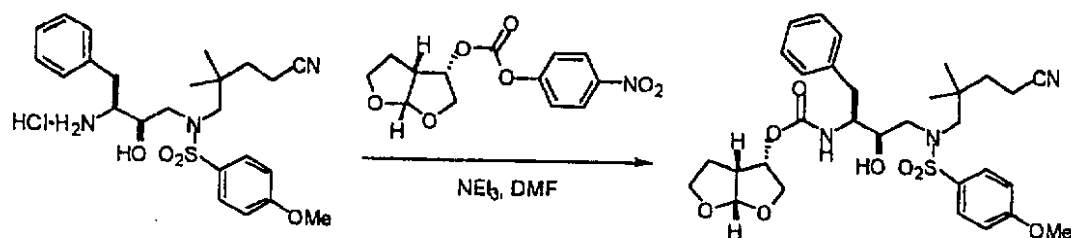
【0 2 5 5】

【0 2 5 6】

(別の合成)

【0 2 5 7】

【化 5 6】



20

【0 2 5 8】

((3S, 3aR, 6aS) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート) N-(2R, 3S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル) -N-(4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) -4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド (0.086 mmol) を 1 mL の DMF 中に溶解し、そしてトリエチルアミン (60 μL , 0.43 mmol) で処理し、そして (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-2-イル-4-ニトロフェニルカルバメート (0.028 g, 0.095 mmol) を、攪拌しながら、周囲温度でアルゴン下で添加した。3日後、この反応混合物を EtOAc 中に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィーによる精製 (EtOAc, ヘキサン中 50%) により、0.028 g の白色固体を得た。MS (ES): 616.3 ($\text{M}+1$)、HPLC により、この材料が 98% 純粋であることが示された；保持時間 = 11.80 分。

30

40

【0 2 5 9】

(実施例 (化合物 12))

【0 2 6 0】

【化 5 7】

工程 1:



10

【0 2 6 1】

(tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

工程 1 由来の生成物 (実施例 (化合物 5)、0.21 g)、10% Pd/C (0.2 g)、メタノール (7 mL) および酢酸 (0.3 mL) の混合物を、大気圧で 48 時間水素添加した。この混合物をセライト (celite) のベッドを通して濾過し、そして溶媒をエバポレートした。残渣をジクロロメタン中に溶解し、そしてこの溶液を飽和炭酸水素ナトリウム/水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、エバポレートし、そして残渣をクロマトグラフィーにかけて (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、98:2)、ガラスとして標題化合物 (25 mg、13%) を得た;

20

【0 2 6 2】

【数 2 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.95 (6H, s), 1.29 (9H, s), 1.72 (2H, t), 2.37 (2H, t), 2.75-2.85 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.90-3.20 (5H, m), 3.75 (1H, brs), 3.95 (1H, brs), 4.02 (1H, brs), 4.18 (1H, brs), 4.55 (1H, d), 6.76 (1H, dd), 6.95 (1H, t), 7.02 (1H, d), 7.18-7.23 (3H, m), 7.25-7.32 (3H, m).

30

【0 2 6 3】

【化 5 8】

工程 2:



40

【0 2 6 4】

((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カル

50

バメート)

工程 1 由来の生成物を実施例 (化合物 10) で使用した手順に供して、白色泡状物として標題化合物を得た;

【0265】

【数21】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.97 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.20-1.26 (1H, m), 1.30-1.35 (1H, m), 1.78 (2H, t), 2.50-2.62 (3H, m), 2.78 (3H, d), 2.80-2.97 (3H, m), 3.05 (1H, d), 3.38-3.42 (2H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.65 (2H, dd), 3.78 (1H, td), 3.90 (2H, dd), 4.85 (1H, q), 5.26 (1H, d), 5.58 (1H, d), 6.24 (1H, brq), 6.85 (1H, d), 6.94-7.0 (2H, m); 7.2-7.4 (7H, m); MS: 615.5 (MH^+).

10

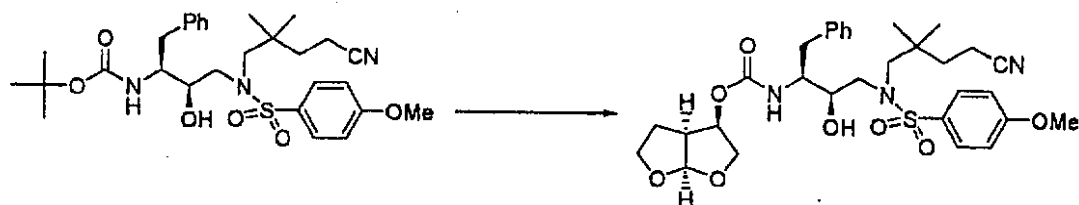
【0266】

(実施例 (化合物 13))

【0267】

【化59】

20



【0268】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

工程 3 の生成物 (実施例 (化合物 1)) を、エナンチオマー活性化 (enantiomerically activated) エステルを利用したことを除いて、実施例 (化合物 11) で使用した手順に供して、白色泡状物として標題化合物を得た;

【0269】

【数22】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.92 (3H, s), 1.0 (3H, s), 1.25 (1H, d), 1.38-1.48 (1H, m), 1.79 (2H, t), 2.43-2.60 (3H, m), 2.75 (1H, d), 2.8 (1H, dd), 2.9 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 3.3-3.5 (4H, m), 3.6-3.8 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.86 (1H, q), 5.25 (1H, d), 5.6 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.22-7.40 (6H, m), 7.8 (2H, d); MS: 616.4 (MH^+).

40

【0270】

。

【0271】

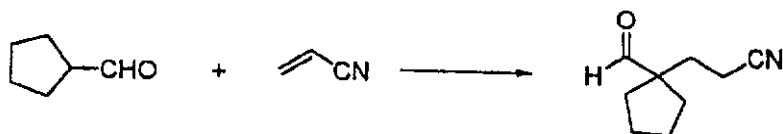
50

(実施例 (化合物 14))

【0272】

【化60】

工程 1:



10

【0273】

(3-(1-ホルミルシクロペンチル)プロパンニトリル)

シクロペンタンカルボキシアルデヒド (Cyclopentanecarboxaldehyde) を実施例 (化合物 1) の工程 1 に供して、標題化合物を得た。

【0274】

【数23】

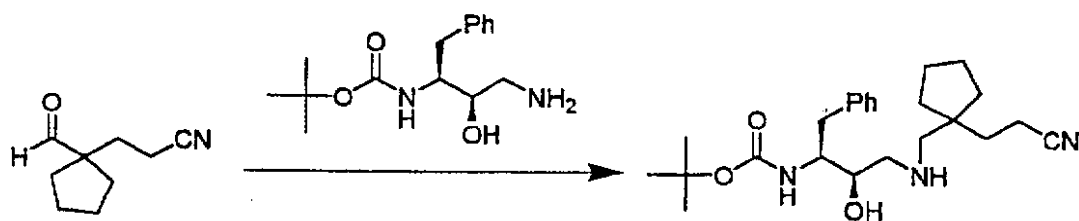
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44-1.58 (2H, m), 1.63-1.80 (4H, m), 1.89-2.01 (4H, m), 2.29 (2H, t), 9.40 (1H, s).

20

【0275】

【化61】

工程 2:



30

【0276】

(tert-ブチル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-([1-(2-シアノエチル)シクロペンチル]メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

工程 1 由来の生成物を手順 2 (実施例 (化合物 1)) に供して、濃黄色油として標題化合物を得た。

【0277】

【数24】

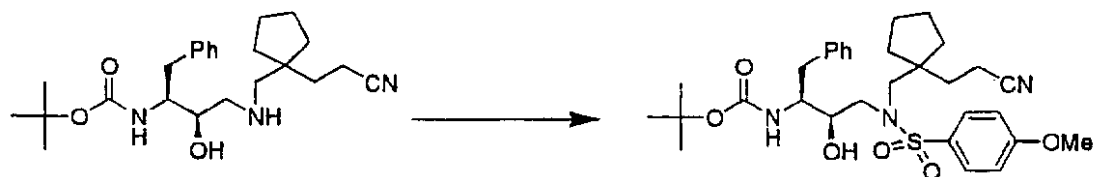
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.24 (9H, s), 1.28-1.60 (8H, m), 1.64 (2H, t), 2.29 (2H, s), 2.40 (2H, t), 2.46-2.62 (3H, m), 2.96 (1H, dd), 3.36-3.58 (2H, m), 4.75 (1H, br s), 6.70 (1H, d), 7.08-7.25 (5H, m); MS 416 (MH^+).

40

【0278】

【化 6 2】

工程 3:



10

【0 2 7 9】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[1-(2-シアノエチル)シクロペンチル]メチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 2 由来の生成物を工程 3 (実施例 (化合物 1)) に供して、白色固体として標題化合物を得た。

【0 2 8 0】

【数 2 5】

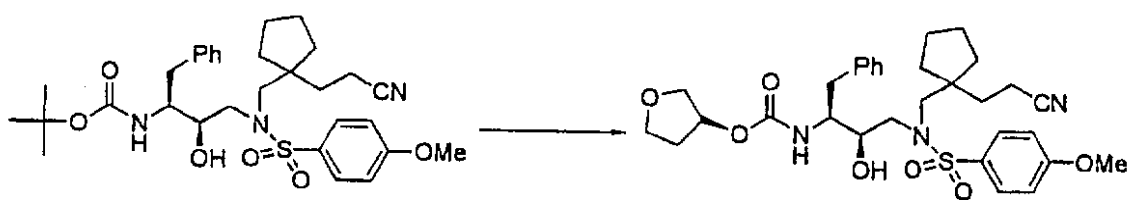
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.22 (9H, s), 1.38-1.60 (8H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.68-2.96 (3H, m), 3.24-3.44 (4H, m), 3.68-3.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.08 (1H, d), 6.64 (1H, d), 7.04-7.24 (7H, m), 7.74 (2H, d); MS: 586 (MH^+).

20

【0 2 8 1】

【化 6 3】

工程 4:



30

【0 2 8 2】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル-N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[1-(2-シアノエチル)シクロペンチル]メチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 3 由来の生成物を実施例 (化合物 7) で用いた手順に供して、白色泡状物として標題化合物を得た。

【0 2 8 3】

40

【数 2 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.4-1.7 (8H, m), 1.75-2.00 (3H, m), 2.1 (1H, 六重線), 2.5-2.6 (2H, m), 2.8 (1H, d), 2.9 (1H, dd), 3.0 (1H, d), 3.3-3.5 (5H, m), 3.65 (1H, dd), 3.7 (1H, dd), 3.8 (1H, dd), 3.82-3.87 (1H, m), 3.92 (3H, s), 5.0 (1H, brs), 5.21 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.2-7.4 (6H, m), 7.82 (2H, d); MS: 600.4 (MH^+).

10

【0 2 8 4】

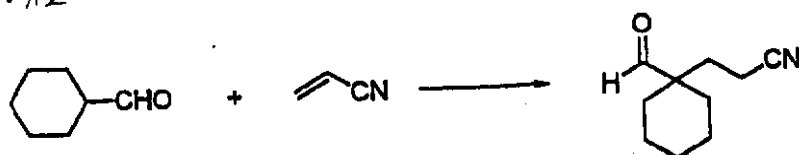
【0 2 8 5】

(実施例 (化合物 15))

【0 2 8 6】

【化 6 4】

工程 1:



20

【0 2 8 7】

(3-(1-ホルミルシクロヘキシルアル)プロパンニトリル)

シクロヘキシルカルボキシアルデヒドを、実施例 (化合物 1) の工程 1 の工程に供して、表題化合物を得た。

【0 2 8 8】

【数 2 7】

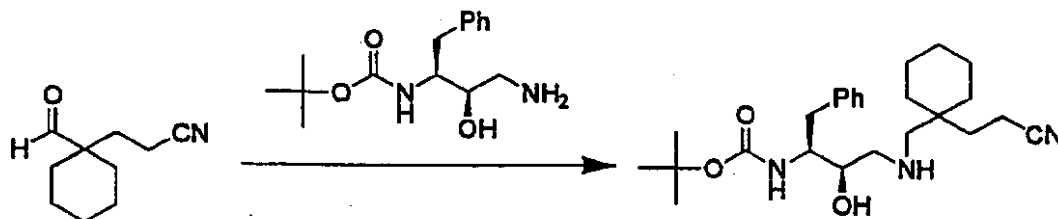
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.22-1.43 (5H, m), 1.47-1.62 (3H, m), 1.81-1.91 (4H, m), 2.21 (2H, t), 9.40 (1H, s)

30

【0 2 8 9】

【化 6 5】

工程 2:



40

【0 2 9 0】

50

(tert-ブチルN-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-([1-(2-シアノエチル)シクロヘキシル]メチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

工程1に由来する生成物を、工程2（実施例（化合物1））に供して、濃い黄色の油（状物）として、表題化合物を得た。

【0291】

【数28】

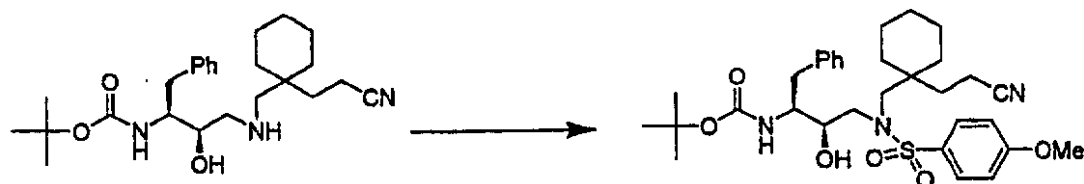
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.24 (9H, s), 1.18-1.42 (10H, m), 1.60 (2H, t), 2.30 (2H, s), 2.39 (2H, t), 2.46-2.62 (3H, m), 2.96 (1H, dd), 3.36-3.58 (2H, m), 4.74 (1H, br s), 6.71 (1H, d), 7.08-7.26 (5H, m); MS: 430 (MH^+).

10

【0292】

【化66】

工程3:



20

【0293】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[1-(2-シアノエチル)シクロヘキシル]メチル[4-メトキシフェニル]スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

30

工程2に由来する生成物を、工程3（実施例（化合物1））に供して、白色固体として表題化合物を得た。

【0294】

【数29】

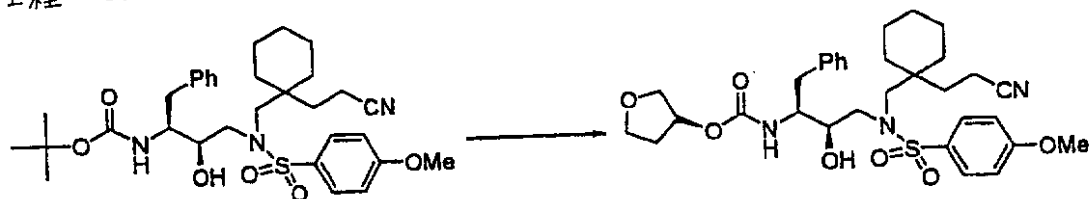
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.20 (9H, s), 1.18-1.52 (10H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.64-2.94 (3H, m), 3.22-3.38 (4H, m), 3.70-3.78 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.11 (1H, d), 6.64 (1H, d), 7.04-7.24 (7H, m), 7.76 (2H, d); MS: 600 (MH^+)

40

【0295】

【化 6 7】

工程 4:



10

【0 2 9 6】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラン-1-イル-N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[1-(2-シアノエチル)シクロヘキシル]メチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 3 に由来する生成物を、実施例 (化合物 7) で使用された条件に供して、白色の泡状物として表題化合物を得た。

【0 2 9 7】

【数 3 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.2-1.6 (10H, m), 1.7-1.9 (3H, m), 2.05 (1H, 多重線), 2.4-2.5 (2H, m), 2.65 (1H, d), 2.8 (1H, dd), 2.92 (1H, d), 3.2-3.4 (5H, m), 3.55 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.72 (1H, dd), 3.80 (1H, brs), 3.85 (3H, s), 4.9 (1H, brs), 5.10 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.1-7.3 (6H, m), 7.8 (2H, d); MS: 614.4 (MH^+).

20

【0 2 9 8】

。

30

【0 2 9 9】

(実施例 (化合物 16))

【0 3 0 0】

【化 6 8】



40

【0 3 0 1】

((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル-N-((1S, 2R)-3-[[(3-アミノフェニル)スルホニル](4-シアノ-2, 2-ジメチルプロピル)アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

実施例 (化合物 5) に由来する生成物を、[(3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル][4-ニトロフェニル]カーボネートを使用して実施例 (化合物 11) の一般的手順に供して、白い泡状物として表題化合物を得た。

50

【0302】

【数31】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.95 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.15 (1H, dd), 1.3-1.4 (1H, m), 1.7 (2H, t), 2.4-2.5 (3H, m), 2.68 (1H, d), 2.72 (1H, dd), 2.8 (1H, dd), 3.25-3.35 (2H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.57 (1H, dd), 3.7 (1H, td), 3.8 (1H, d), 3.83 (1H, d), 4.79 (1H, dd), 5.2 (1H, d), 5.48 (1H, d), 5.56 (2H, s), 6.78 (1H, dd), 6.86 (1H, d), 6.97 (1H, s), 7.10-7.25 (7H, m); MS: 601.1 (MH^+).

10

【0303】

【0304】

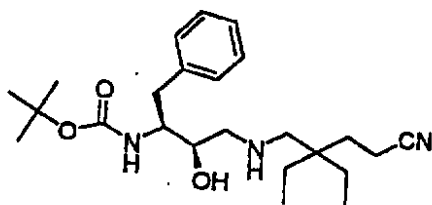
(実施例 (化合物 17))

【0305】

【化69】

20

工程 1:



30

【0306】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジエチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

3, 3-ジエチル-4-オキソブチルシアニドを、工程 2、(実施例 (化合物 1)) に供して、泡状物として表題化合物を得た。

【0307】

【数32】

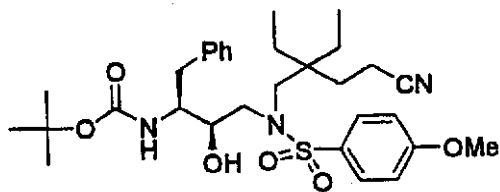
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.90 (6H, t), 1.16 (4H, q), 1.24 (9H, s), 1.36 (1H, br), 1.50 (2H, t), 2.21 (2H, s), 2.36 (2H, t), 2.45-2.60 (3H, m), 2.95 (1H, dd), 3.36-3.58 (2H, m), 4.74 (1H, d), 6.71 (1H, d), 7.08-7.26 (5H, m); MS 418 (MH^+).

40

【0308】

【化 7 0】

工程 2:



10

【0309】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジエチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

上記工程に由来する、生成物を工程3(実施例(化合物1))に供して、泡状物として表題化合物を得た。

【0310】

【数 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.75 (6H, dt), 1.20 (9H, s), 1.15-1.50 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 2.60-2.95 (3H, m), 3.22-3.42 (4H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.85 (3H, s), 5.14 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.04-7.26 (7H, m), 7.75 (2H, d); MS 588 (MH $^+$).

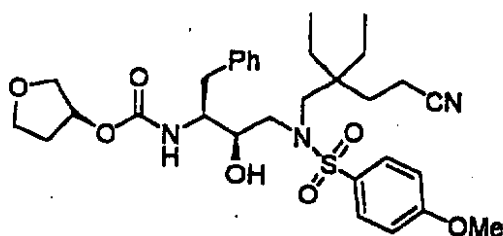
20

【0311】

【化 7 1】

30

工程 3:



【0312】

40

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジエチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

上記工程に由来する生成物を、実施例(化合物10)において使用された手順に供して、白い泡状物として表題化合物を得た。

【0313】

【数 3 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.70 (6H, s), 1.15-1.20 (3H, m), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.60-1.80 (3H, m), 2.0-2.1 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.90 (1H, d), 3.2-3.4 (5H, m), 3.5-3.8 (4H, m) 3.83 (3H, s), 4.90 (1H, br s), 5.2 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.2-7.3 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 602 (MH^+).

10

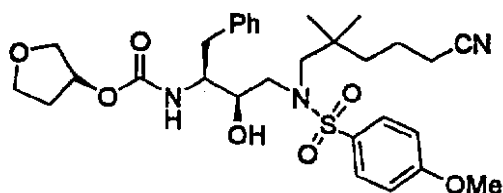
【0 3 1 4】

【0 3 1 5】

(実施例 (化合物 18))

【0 3 1 6】

【化 7 2】



20

工程 1:

【0 3 1 7】

(4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタンニトリル)

工程 2 に由来する生成物を、アジ化ナトリウムの代わりにシアン化ナトリウムを使用したことを除いて、工程 1 (実施例 (化合物 8)) に供して、表題化合物を得た。

30

【0 3 1 8】

【数 3 5】

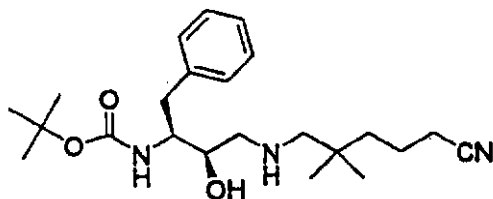
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.92 (6H, s), 1.41-1.48 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.32 (2H, t), 3.82-3.97 (4H, m), 4.53 (1H, s).

40

【0 3 1 9】

【化 7 3】

工程 2:



10

【0320】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカーバメート)

工程1に由来する生成物を、工程2(実施例(化合物8))に供して、泡状物として表題化合物を得た。

【0321】

【数 3 6】

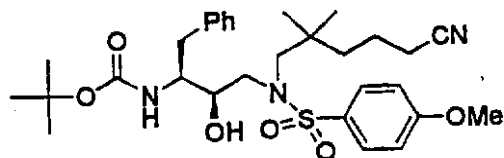
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.82 (6H, s), 1.18-1.30 (11H, m), 1.40-1.53 (2H, m), 2.24 (2H, s), 2.38-2.62 (5H, m), 2.96 (1H, dd), 3.36-3.56 (2H, m), 4.75 (1H, br), 6.71 (1H, d), 7.08-7.26 (5H, m); MS 404 (MH $^+$).

20

【0322】

【化 7 4】

工程 3:



30

【0323】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カーバメート)

40

上記工程に由来する生成物を、工程3(実施例(化合物))に供して、表題化合物を得た。

【0324】

【数 3 7】

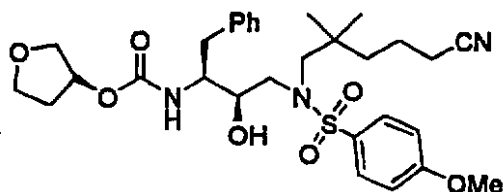
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.26-1.37 (2H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 2.43 (2H, t), 2.77 (1H, d), 2.87-2.97 (2H, m), 3.26-3.43 (4H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.98 (1H, d), 6.62 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.08-7.24 (5H, m), 7.73 (2H, d); MS 574 (MH⁺).

10

【0 3 2 5】

【化 7 5】

工程 4:



20

【0 3 2 6】

((3S)-テトラヒドロ-3-フランニルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カーバメート)

上記工程に由来する生成物を、実施例(化合物7)において概要を述べられる手順に供して、泡状物として表題化合物を得た。

30

【0 3 2 7】

【数 3 8】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.84 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.3 (2H, t), 1.4-1.6 (2H, m), 1.7-1.8 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.4-2.5 (2H, m), 2.77 (1H, d), 2.90-2.98 (2H, br d), 3.3-3.4 (5H, m), 3.56 (1H, dd), 3.6-3.8 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.90 (1H, br s), 5.03 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.1-7.2 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 588 (MH⁺).

40

【0 3 2 8】

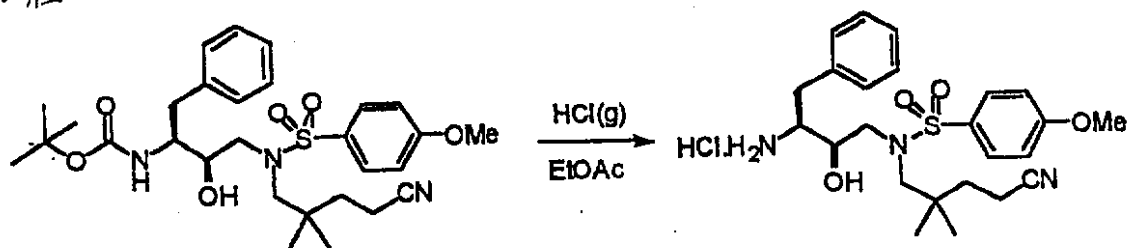
【0 3 2 9】

(実施例(化合物19))

【0 3 3 0】

【化 76】

工程 1:



10

【0331】

(N-(2R, 3R) - (3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド; ヒドロクロリド)

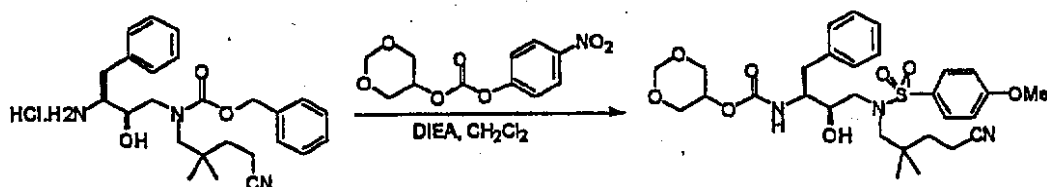
EtOAc中の[(1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル] - カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.600g、1.07mmol)の溶液を-15℃まで冷却して、そして乾燥HClガスで30分間ずっとバブリングした。反応物を周囲温度まで暖めて、そして溶媒を減圧下で除去し、白色固体として所望の生成物を得、次の工程で直接使用した。

20

【0332】

【化 77】

工程 2:



30

【0333】

[(1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル] - カルバミン酸[1, 3]ジオキサン-5-イルエステル)

N-(2R, 3S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル) - N-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド(0.111g、0.22mmol)をCH₂CH₂中に溶かし、そしてジイソプロピルエチルアミン(0.120ml、0.67mmol)および1, 3-ジオキサン-5-イル4-ニトロフェニルカーボネート(0.066g、0.25mmol)を用いて、周囲温度でアルゴン下で攪拌しながら処理した。15時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc中に取り、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中1%~3%MeOH)による精製によって、0.084gの白色固体を得た。MS(ES): 590(M+1)。

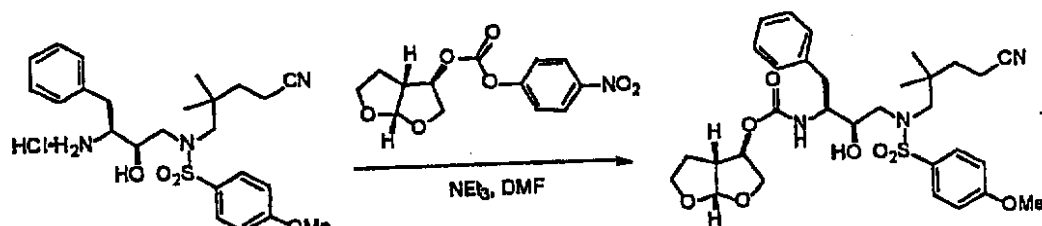
40

【0334】

(実施例(化合物20))

【0335】

【化 7 8】



10

【0336】

([(1S, 2R) - 3 - [(3-メトキシベンゼンスルホニル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロ-フロ[2, 3-b]フラン-3-イルエステル)

N - (2R, 3S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル) - N - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - 4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド (0.11 mmol) を、1 mL の DMF 中に溶かし、そしてトリエチルアミン (75 μ L、0.5 mmol) および (3R, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-2-イル 4-ニトロフェニルカーボネート (0.034 g、0.12 mmol) を用いて周囲温度でアルゴン下で撹拌しながら処理した。2日後、反応混合物を EtOAc 中に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc 50%) による精製によって、0.037 g の白色固体を得た。MS (ES): 616.3 (M+1)、HPLC は、その物質が 98% 純度であることを示した; 保持時間 = 11.55 分。

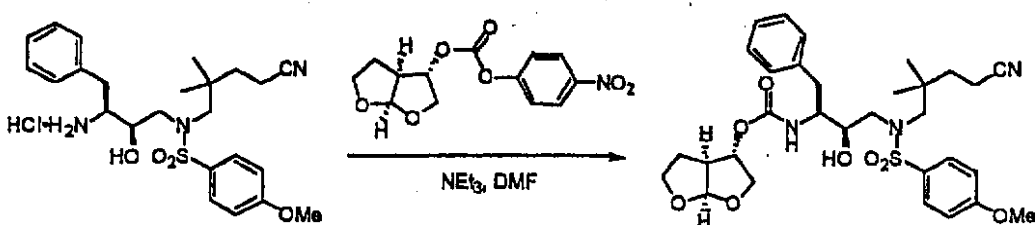
20

【0337】

(実施例 (化合物 21))

【0338】

【化 7 9】



30

【0339】

([(1S, 2R) - 3 - [(3-メトキシベンゼンスルホニル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3S, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ[2, 3-b]フラン-3-イルエステル)

N - (2R, 3S) - (3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル) - N - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - 4-メトキシ-ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド (0.11 mmol) を 1 mL の DMF 中に溶解し、トリエチルアミン (77 μ L、0.55 mmol) および (3S, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-2-イル 4-ニトロフェニルカーボネート (0.036 g、0.12 mmol) を用いて、周囲温度でアルゴン下で撹拌しながら処理した。2日後、反応混合物

40

50

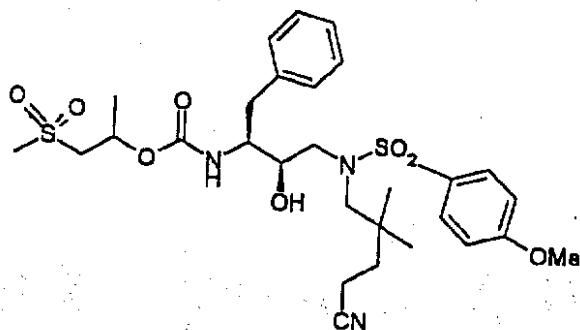
を EtOAc 中に溶解し、水およびブラインで洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、そして減圧下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィーによる精製（ヘキサン中 EtOAc 50%）によって、0.044 g の白色固体を得た。MS (ES): 616.3 (M+1)、HPLC は、その物質が 98% 純度であることを示した；保持時間 = 11.46 分。

【0340】

（実施例（化合物 22））

【0341】

【化 80】



10

【0342】

20

（1N-（3-メチルスルホニルイソブチル）-（1S, 2R）-1-ベンジル-3-（4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル）[4-メトキシフェニルスルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピルアミン）

（1S, 2R）-1-ベンジル-3-（4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル）[（4-メトキシフェニル）スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピルアミン（13.4、0.027 mmol）を、無水 DMF（1 ml）中で、3-メチルスルホニルイソ酪酸（0.007 g、0.032 mmol）および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（0.004 g、0.03 mmol）と合わせた。トリエチルアミン（0.020 ml）を添加し、続いて、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド（0.007 g、0.035 mmol）を添加した。この反応物を、室温で 2 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ 、0.5 N $KHSO_4$ およびブラインで洗浄した。有機相を、 $MgSO_4$ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用 TLC（3:1 EtOAc/Hex）によって精製した。0.004 g の生成物を無色の残渣として単離した。Rf = 0.40（3:1 EtOAc/Hex）、LRMS (M+H)⁺ 609 amu。HPLC 分析（C18）；観測される 2 つのピーク Tr = 10.8 および 11.07 分（αメチルプロプリオネート（propionate）結合におけるエピマーの混合物に由来する）。

30

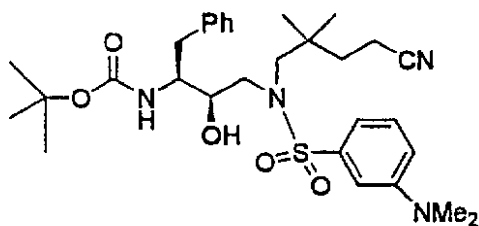
【0343】

（実施例（化合物 23））

【0344】

40

【化 8 1】



10

【0345】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[(3-ジメチルアミノフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

エタノール (3 mL) および 37% HCOH/水 (0.4 mL) 中の実施例 (化合物 5) からの生成物 (0.10 g) を、10% Pd/C (25 mg) を用いて、大気圧で、18 時間水素化した。この混合物をベッドセライトを通して濾過し、エバポレートし、そしてジクロロメタンに溶解した。この溶液を水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、エバポレートし、そして減圧下で乾燥して、表題化合物を泡状物として得た (90 mg)

20

【0346】

【数 3 9】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.89 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.2 (9H, s), 1.7 (2H, t), 2.4-2.5 (3H, m), 2.7 (1H, d), 2.8-2.9 (2H, m), 2.96 (6H, s), 3.3-3.4 (3H, m), 3.8 (1H, br s), 5.1 (1H, d), 6.6 (1H, d), 6.9-7.0 (2H, m), 7.05 (1H, d), 7.15-7.22 (5H, m), 7.37 (1H, t); MS: 573 (MH^+).

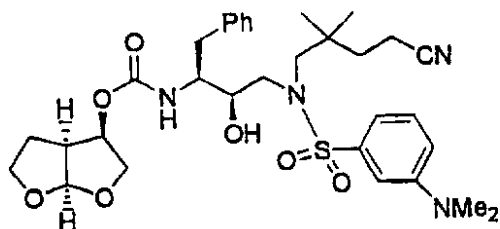
30

【0347】

工程 2:

【0348】

【化 8 2】



40

【0349】

((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ (hexahydrofuro) [2, 3-b] フラン-3-イルN-((1S, 2R)-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチ

50

ルブチル) [(3-ジメチルアミノフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程1からの生成物を、実施例(化合物16)と同様の手順に供して、表題化合物を泡状物として得た。

【0350】

【数40】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.9 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.1 (1H, br d), 1.3 (1H, br t), 1.7 (2H, t), 2.4-2.5 (3H, m), 2.6-2.9 (3H, m), 2.95 (6H, s), 3.2-3.4 (2H, m), 3.42-3.45 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7 (1H, t), 3.8-3.9 (2H, m), 4.8 (1H, quartet), 5.2 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.9-7.4 (10H, m); MS: 629 (MH $^+$).

10

【0351】

。

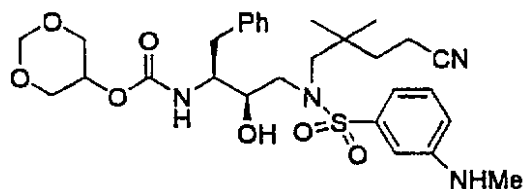
【0352】

(実施例(化合物24))

20

【0353】

【化83】



30

【0354】

(1, 3-ジオキササン-5-イルN-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

工程1(実施例(化合物12))からの生成物を、1, 3-ジオキササン-5-イル4-ニトロフェニルカルボネートを使用して、実施例(化合物7)で使用した手順に供し、表題化合物を泡状物として得た。

【0355】

【数 4 1】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.9 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.7 (2H, t), 2.4-2.5 (2H, m), 2.7 (3H, d), 2.73 (1H, d), 2.85 (1H, dd), 2.9 (1H, dd), 3.2-3.3 (3H, m), 3.4 (2H, br d), 3.65 (1H dd), 3.77 (1H, dd), 3.8-3.9 (2H, m), 4.25 (1H, br s), 4.7 (1H, d), 4.8 (1H, d), 5.1 (1H, d), 6.15 (1H, 4重線), 6.75 (1H, d), 6.88 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.1-7.3 (7H, m); MS: 589 (MH^+).

10

【0 3 5 6】

。

【0 3 5 7】

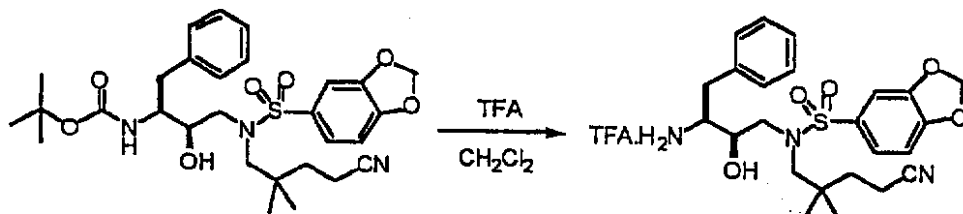
(実施例 (化合物 2 5))

工程 1 :

【0 3 5 8】

【化 8 4】

20



【0 3 5 9】

(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-スルホン酸 [(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミドトリフルオロアセテート)

30

CH_2Cl_2 中の{(1S, 2R)-3-[(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-スルホンイル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル}カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.075 g、0.13 mmol)の溶液を、周囲温度で、TFAで処理した。30分間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を白色固体として得、これを次の工程に直接使用した。

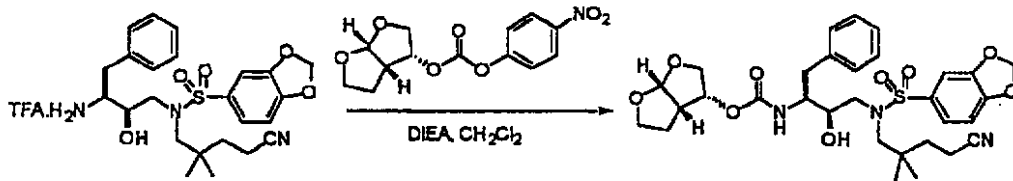
【0 3 6 0】

工程 2 :

【0 3 6 1】

【化 8 5】

40



【0 3 6 2】

50

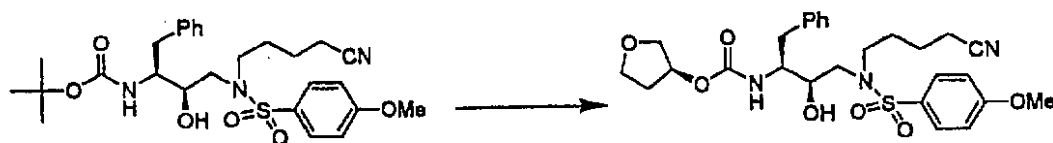
({ (1 S , 2 R) - 3 - [(ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - (4 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロ - フロ [2 , 3 - b] フラン - 3 - イルエステル)

ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - スルホン酸 [(2 R , 3 S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ブチル] - (4 - シアノ - 2 , 2 - ジメチル - ブチル) - アミドヒドロクロリド (0 . 1 3 m m o l) を、 CH_2Cl_2 に溶解し、そして攪拌しながら、アルゴン下、周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 1 4 m l 、 0 . 6 5 m m o l) および (3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン - 2 - イル 4 - ニトロフェニルカルボネート (0 . 0 4 6 g 、 0 . 1 6 m m o l) で処理した。15 時間後、この反応混合物を減圧下で除去し、EtOAc に取り、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 1 % ~ 2 % の MeOH) によって精製して、0 . 0 5 2 g の白色固体を得た。MS (ES) : 6 3 0 (M + 1) 。

10

【 0 3 6 3 】

【 化 8 6 】



20

【 0 3 6 4 】

。

【 0 3 6 5 】

(実施例 (化合物 2 6))

((3 S) - テトラヒドロ - 3 - フラニル N - ((1 S , 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノブチル) [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ - 2 - ヒドロキシ - プロピル) カルバメート)

30

実施例 (化合物 4) からの生成物を、実施例 (化合物 7) に記載される一般的な手順に供して、表題化合物を白色のガラス状物として得た。

【 0 3 6 6 】

【 数 4 2 】

^1H NMR (DMSO- d_6) : δ 1.4-1.6 (4H , m) , 1.7-1.8 (1H , m) , 2.0-2.1 (1H , m) , 2.4-2.5 (3H , m) , 2.75 (1H , dd) , 3.0 (2H , br d) , 3.2-3.4 (3H , m) , 3.5-3.7 (5H , m) , 3.8 (3H , s) , 4.95 (1H , br s) , 5.1 (1H , br s) , 7.1 (2H , d) , 7.15-7.30 (6H , m) , 7.75 (2H , d) ; MS : 546 (MH^+) .

40

【 0 3 6 7 】

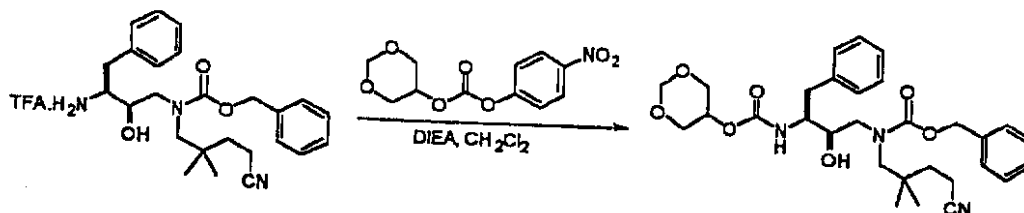
。

【 0 3 6 8 】

(実施例 (化合物 2 8))

【 0 3 6 9 】

【化 8 7】



【0370】

10

((4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - [(2R, 3S) - 3 - ([1, 3] ジオキサン-5-イルオキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - カルバミン酸ベンジルエステル)

[(2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - カルバミン酸ベンジルエステル; ヒドロクロリド (1.30 mmol) を、CH₂Cl₂に溶解し、そして攪拌しながら、アルゴン下、周囲温度で、ジイソプロピルエチルアミン (0.680 ml, 3.91 mmol) および 1, 3-ジオキサン-5-イル 4-ニトロフェニルカルボネート (0.421 g, 1.56 mmol) で処理した。15時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcに取り、飽和 NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中3% MeOH) によって精製して、0.430 gの白色固体を得た。MS (ES): 554 (M+1)。

20

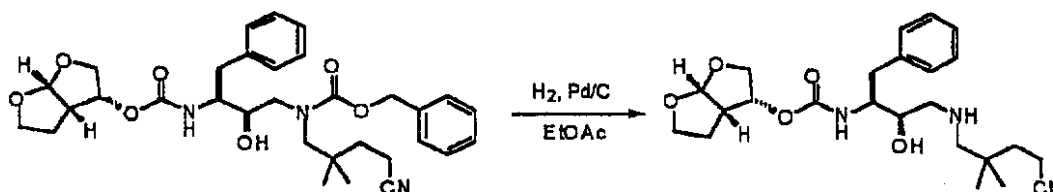
【0371】

(実施例 (化合物 29))

工程 1:

【0372】

【化 8 8】



30

【0373】

([(1S, 2R) - 1-ベンジル-3 - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチルアミノ) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3a S, 6a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル)

40

EtOAc中の (2S, 3R) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - [3 - ((3R, 3a S, 6a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニル-ブチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (0.740 g, 1.28 mmol) の溶液を、周囲温度で、10%炭素担持パラジウム (0.075 g) で処理し、そして水素のバルーン下で攪拌した。16時間攪拌した後、この混合物を濾過し、そして溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物を無色の油状物として得た。

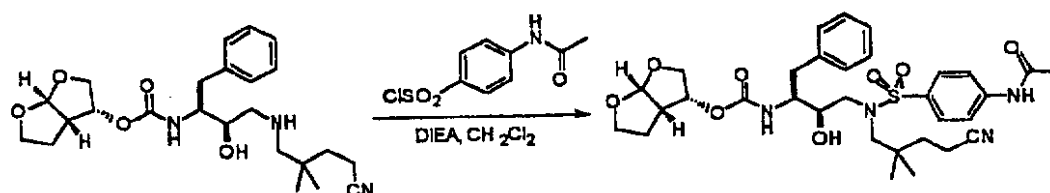
【0374】

工程 2:

【0375】

50

【化 8 9】



【0376】

10

({ (1S, 2R) - 3 - [(4 - アセチルアミノ - ベンゼンスルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル)

[(1S, 2R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル (0.020g, 0.05mmol) を、CH₂Cl₂に溶解し、そして、アルゴン下、周囲温度で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン (0.016ml, 0.09mmol) および 4 - アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド (0.011g, 0.05mmol) で処理した。15時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcに取り、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用薄層クロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、0.006gの白色固体を得た。MS (ES) : 643 (M+1)。

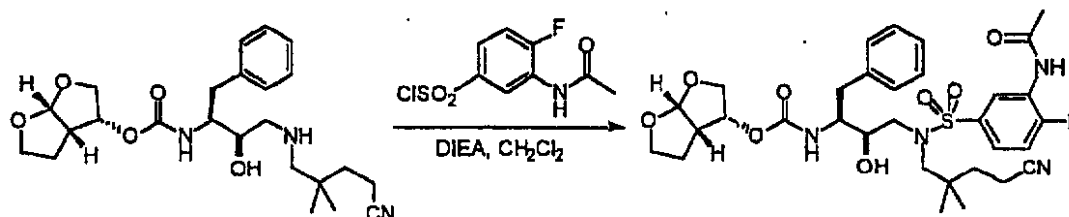
20

【0377】

(実施例 (化合物 30))

【0378】

【化 9 0】



30

【0379】

({ (1S, 2R) - 3 - [(3 - アセチルアミノ - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル)

40

[(1S, 2R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル (0.020g, 0.05mmol) を、CH₂Cl₂に溶解し、そして、アルゴン下、周囲温度で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン (0.025ml, 0.13mmol) および 3 - アセトアミド - 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド (0.012g, 0.05mmol) で処理した。15時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAcに取り、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用薄層クロマトグラフィー (CH₂Cl₂中3%MeOH) によって精

50

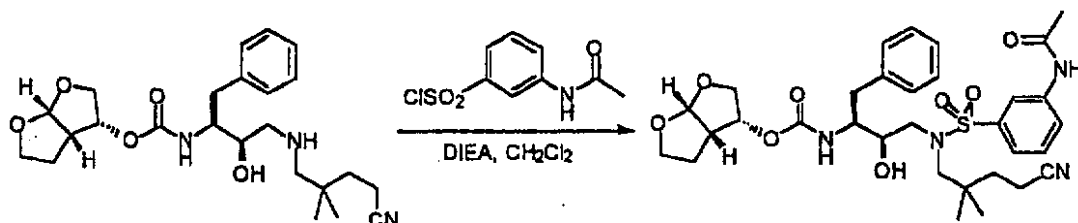
製して、0.013 g の白色固体を得た。MS (ES) : 661 (M+1)。

【0380】

(実施例 (化合物 31))

【0381】

【化91】



10

【0382】

({ (1S, 2R) - 3 - [(3-アセチルアミノ-ベンゼンスルホニル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル)

[(1S, 2R) - 1-ベンジル-3- (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチルアミノ) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル (0.020 g, 0.05 mmol) を CH_2Cl_2 に溶解し、アルゴン下、周囲温度で攪拌しながら、ジイソプロピルエチルアミン (0.025 ml, 0.13 mmol) および 3-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド (0.012 g, 0.05 mmol) で処理した。15 時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc に取り、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用薄層クロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中 3% MeOH) によって精製して、0.019 g の白色固体を得た。MS (ES) : 643 (M+1)。

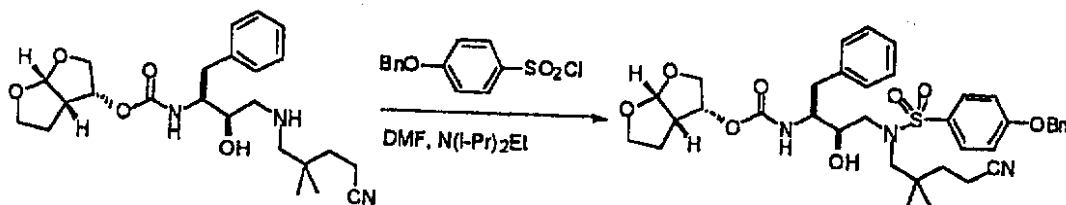
20

【0383】

(実施例 (化合物 32))

【0384】

【化92】



40

【0385】

({ (1S, 2R) - 3 - [(4-ベンジルオキシベンゼンスルホニル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル)

[(1S, 2R) - 1-ベンジル-3- (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチルアミノ) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル (9.5 mg, 0.02 mmol) を、無水 DMF (1 mL) 中で、4-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド (7.2 mg, 1.2 当量) と合わせた。溶液を 0 °C まで冷却し、そして $\text{N}(\text{i-Pr})_2\text{Et}$ (

50

13.4 μL 、3当量)を添加した。反応物を室温まで加温し、そして5時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (10 mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (10 mL)、0.5 N KHSO₄ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用TLC (1:1、EtOAc:Hex) によって精製した。6.1 mg (41%) の生成物を無色の残渣として回収した。MS (ES): 692.2 (M+1)、HPLC; t_R=13.19分。(94%)

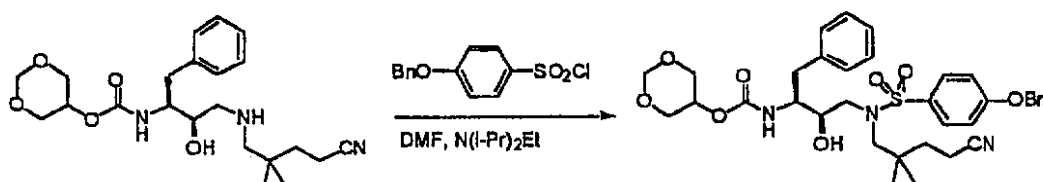
【0386】

(実施例 (化合物 33))

【0387】

【化93】

10



【0388】

({ (1S, 2R) - 1-ベンジル-3- [(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - (4-ベンジロキシベンゼンスルホニル) - アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル } - カルバミン酸 [1, 3] ジオキサソ-5-イルエステル)

{ (1S, 2R) - 1-ベンジル-3- (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル } - カルバミン酸 [1, 3] ジオキサソ-5-イルエステル (14.8 mg、0.04 mmol) を、無水DMF (1 mL) 中で、4-ベンジロキシベンゼンスルホニルクロリド (12.0 mg、1.2 当量) と合わせた。溶液を0℃まで冷却し、そしてN(i-Pr)₂Et (18.4 μL 、3 当量) を添加した。反応物を室温まで加温し、そして5時間撹拌した。反応混合物をEtOAc (10 mL) で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (10 mL)、0.5 N KHSO₄ (10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取用TLC (1:1、EtOAc:Hex) によって精製した。4.2 mg (18%) の生成物を無色の残渣として回収した。MS (ES): 666.2 (M+1)、HPLC; t_R=13.24分。(98%)。

20

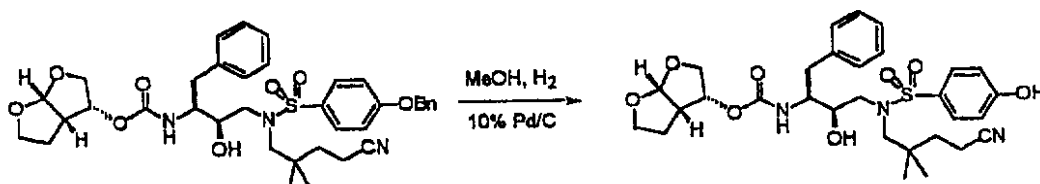
30

【0389】

(実施例 (化合物 35))

【0390】

【化94】



40

【0391】

({ (1S, 2R) - 3- [(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル) - (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-

50

イルエステル)

{ (1 S, 2 R) - 3 - [(4 - ベンジルオキシベンゼンスルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (2 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル (18.1 mg, 0.03 mmol) を、メタノール (1 mL) に溶解した。溶液を窒素で5分間脱気し、10% Pd/C (2 mg) を添加した。反応物を H₂ (1 ATM) で加圧し、そして30分間攪拌した。濾過によって触媒を除去し、そして溶媒を減圧下で除去して、15.2 mg (97%) の生成物を無色の残渣として残した。MS (ES): 602 (M+1)、HPLC; t_R = 10.32 分。(100%)。

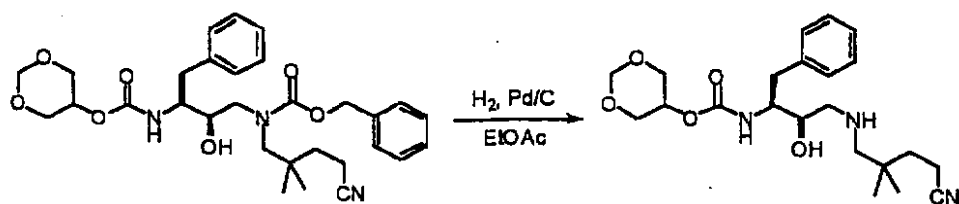
【0392】

(実施例 (化合物 36))

(工程 1)

【0393】

【化 95】



【0394】

[(1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - プロピル] - カルバミン酸 [1, 3] ジオキサン - 5 - イルエステル。

【0395】

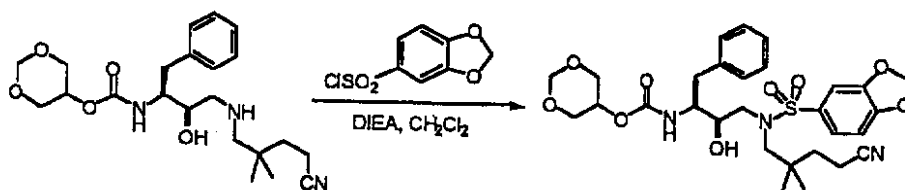
周囲温度にて EtOAc 中の (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - [(2 R, 3 S) - 3 - ([1, 3] ジオキサン - 5 - イルオキシカルボニルアミノ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - ブチル] - カルバミン酸ベンジルエステル (0.420 g, 0.76 mmol) の溶液を、炭素担持パラジウム (0.050 g) を用いて処理し、そして、水素のバルーン下で攪拌した。16時間攪拌した後、その混合物を濾過し、そして溶媒を真空下で除去して、所望の生成物を無色油として得た。

【0396】

(工程 2)

【0397】

【化 96】



【0398】

{ (1 S, 2 R) - 3 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキサソール - 5 - スルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 [1, 3] ジオキサン - 5 - イルエステル。[(1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチルアミノ) - 2 - ヒドロキシ -

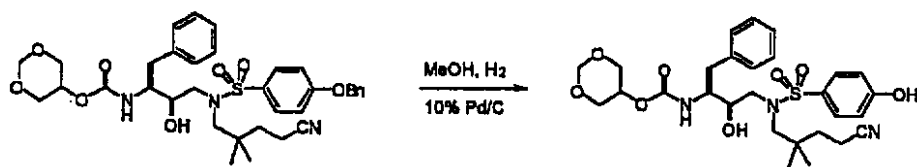
プロピル]ーカルバミン酸 [1, 3] ジオキサソール-5-イルエステル (0.059 g、0.14 mmol) を、 CH_2Cl_2 中に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (0.075 ml、0.42 mmol) およびベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-スルホニルクロリド (0.037 g、0.17 mmol) を用いて、攪拌しながらアルゴン下で周囲温度にて処理した。15 時間後、その反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc 中に溶解し、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインを用いて洗浄した。その有機相を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして真空下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中、1%~3% MeOH) による精製によって、0.062 g の白色固体を得た。MS (ES): 604 (M+1)。

【0399】

(実施例 (化合物 42))

【0400】

【化 97】



【0401】

{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル)-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-プロピル}ーカルバミン酸 [1, 3] ジオキサソール-5-イルエステル。

【0402】

{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル)-(4-ベンジルオキシベンゼンスルホニル)-アミノ]-2-ヒドロキシ-プロピル}ーカルバミン酸 [1, 3] ジオキサソール-5-イルエステル (2.2 mg、0.003 mmol) を、メタノール (1 mL) 中に溶解した。溶液を、窒素を用いて5分間脱気し、そして10% Pd/C (2 mg) を添加した。反応を、 H_2 (1 ATM) で加圧し、そして30分間攪拌した。触媒を濾過によって除去し、そして溶媒を真空下で除去すると、2.0 mg (95%) の生成物が無色残渣として残った。MS (ES): 576.2 (M+1)、HPLC; t_R = 10.39 分 (84%)。

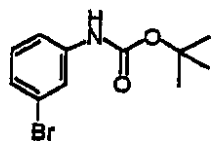
【0403】

(実施例 (化合物 43))

(工程 1)

【0404】

【化 98】



【0405】

(3-プロモ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリン)

3-プロモアニリン (0.50 ml、4.6 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.20 g、5.5 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (0.003 g) を、無水 CH_2Cl_2 (10 ml) 中で合わせた。溶液を0℃まで冷却し、そしてト

10

20

30

40

50

リエチルアミン（1.28 ml、9.2 mmol）を添加した。反応を室温まで温め、次いで、加熱して1時間還流した。反応混合物を、EtOAc中に希釈し、そして飽和NaHCO₃、0.5N KHSO₄およびブラインを用いて洗浄した。有機相を、MgSO₄を用いて乾燥し、そしてその溶媒を、真空下で除去した。フラッシュクロマトグラフィー（1:4、EtOAc:Hex.、1:3次いで1:2まで勾配）によって精製した。1.01 g（81%）の生成物を、淡黄色固体として回収した。R_f = 0.62（1:4、EtOAc:Hex.）。¹H NMR（CDCl₃）7.68（1H, s）、7.22–7.10（3H, m）、6.48（1H, b）、1.51（9H, s）。

【0406】

（工程2）

【0407】

【化99】



【0408】

（3-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアニリン）

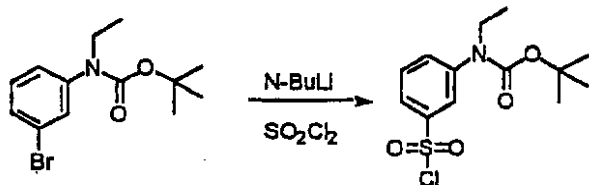
3-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニルアニリン（0.82 g、3.0 mmol）を、無水DMF（15 ml）中に溶解し、そして0℃まで冷却した。水素化ナトリウム（0.145 g、3.6 mmol、1.2当量）を、その溶液に添加した。その反応を、0℃にて10分間攪拌し、次いで室温まで温めた。室温にて30分後、その反応を0℃まで冷却し、そしてヨウ化エチル（0.27 ml、3.3 mmol、1.1当量）を、約1分にわたって添加した。その反応を、0℃にて5分間攪拌し、次いで室温まで温めた。その反応を、室温にて22時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、そして飽和重炭酸溶液を用いてクエンチし、そしてEtOAcを用いて（2回）抽出した。合わせた有機層を、H₂O（5回）、次いでブラインを用いて洗浄した。その有機相を、MgSO₄/Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてその溶媒を、真空下で除去して、0.93 gの粗生成物を得、これをそのまま使用した。HPLC保持時間 = 11.83分（100%）。

【0409】

（工程3）

【0410】

【化100】



【0411】

（N-tert-ブトキシカルボニル-3-クロロスルホニル-N-エチルアニリン）

3-ブロモ-N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアニリン（3.0 mmol）を、N₂雰囲気下で、新たに蒸留したTHF（25 ml）中に溶解した。その溶液を-78℃まで冷却し、そしてブチリチウム（1.8 ml、シクロヘキサン中、2.0 M溶液、3.6 mmol）を添加した。35分後、スルフルクロリド（0.30 ml、3.6 mmol）を、約2分にわたって添加した。その反応を、-78℃にて5分間攪拌し、次いで、室温まで温めた。室温にて30分後、その反応を、-78℃まで冷却し、そし

10

20

30

40

50

て飽和塩化アンモニウム溶液を用いてクエンチした。そのTHFを、エバポレーションによって除去し、そして得られた残渣を、EtOAcとH₂Oとの間で分配した。その水相を、EtOAcを用いて抽出し、そして合わせた有機相を、Na₂SO₄を用いて乾燥する前に、H₂Oおよびブラインを用いて洗浄した。その溶媒を、真空下で除去して、900mgの粗生成物を得た。HPLCは、その物質が約80%純粋であることを示し、そしてこの物質をそのまま使用した。LC/MS (ES) : 320.1 (M+1)。

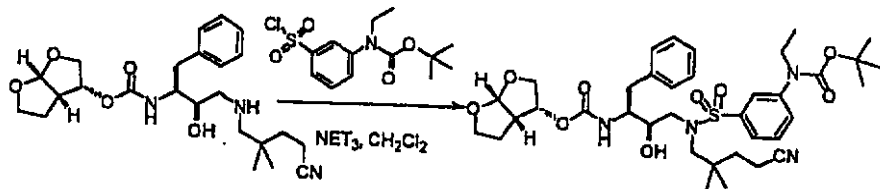
【0412】

(工程4)

【0413】

【化101】

10



【0414】

({ (1S, 2R) - 3 - [(3-N-tert-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノフェニル) スルホニル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ } - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル)

20

[(1S, 2R) - 1-ベンジル-3- (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチルアミノ) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン-3-イルエステル (0.025g, 0.056mmol) を、1mLのCH₂Cl₂中に溶解し、そしてトリエチルアミン (0.032mL, 0.22mmol) を用いて処理した。1mLのCH₂Cl₂中の溶液N-tert-ブトキシカルボニル-3-クロロスルホニル-N-エチルアニリン (0.045g, 0.14mmol) を添加し、続いて4-ジメチルアミノピリジン (0.005g) を添加した。その反応を、N₂下で室温にて23時間攪拌し、次いで、飽和重炭酸溶液を用いてクエンチし、そしてEtOAcを用いて (2回) 抽出した。合わせた有機層を、H₂O、次いでブラインを用いて洗浄した。その有機相を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で除去した。分取用薄層クロマトグラフィー (70 : 30 : 2, EtOAc : ヘキサン : MeOH) による精製によって、0.0018gの生成物を得た。HPLC保持時間 = 11.49分。LC/MS (ES) ; = 729.3 (M+1)。

30

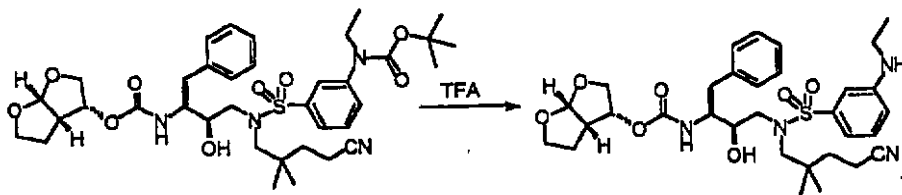
【0415】

(実施例 (化合物44))

【0416】

【化102】

40



【0417】

({ (1S, 2R) - 3 - [(3-N-エチルアミノフェニル) スルホニル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - アミノ } - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ-フロ [2, 3-b] フラン

50

－ 3－イルエステル)

{ (1 S, 2 R)－ 3－ [(3－ N－ t e r t－ブトキシカルボニル－ N－エチルアミノフェニル) スルホニル]－ (4－シアノ－ 2, 2－ジメチル－ブチル)－アミノ]－ 1－ベンジル－ 2－ヒドロキシ－プロピル}－カルバミン酸 (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ－フロ [2, 3－b] フラン－ 3－イルエステル (0. 007 g、0. 009 mmol) を、0. 5 mL の CH_2Cl_2 中に溶解した。トリフルオロ酢酸 (0. 25 mL) を添加し、そしてその反応を、 N_2 下で室温にて 1 時間攪拌した。その溶媒を真空下で除去し、そしてその残渣を、E t O A c と飽和重炭酸溶液との間で分配した。その水相を、E t O A c を用いて抽出し、そしてその合わせた有機相を、 Na_2SO_4 を用いて乾燥する前に、 H_2O およびブラインを用いて洗浄し、そして濾過した。その溶媒を真空下で除去して、2. 1 mg の生成物を得た。H P L C 保持時間 = 9. 156 分。L C / M S (E S) = 629. 3 (M + 1)。

10

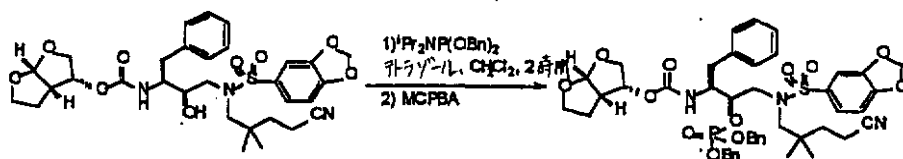
【0418】

(実施例 (化合物 47))

(工程 1)

【0419】

【化103】



20

【0420】

{ (1 S, 2 R)－ 3－ [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール－ 5－スルホニル)－ (4－シアノ－ 2, 2－ジメチル－ブチル)－アミノ]－ 1－ベンジル－ 2－ (ジベンジルオキシ－ホスホリルオキシ)－プロピル]－カルバミン酸 (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ－フロ [2, 3－b] フラン－ 3－イルエステル)

CH_2Cl_2 中の、{ (1 S, 2 R)－ 3－ [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール－ 5－スルホニル)－ (4－シアノ－ 2, 2－ジメチル－ブチル)－アミノ]－ 1－ベンジル－ 2－ヒドロキシ－プロピル}－カルバミン酸 (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ－フロ [2, 3－b] フラン－ 3－イルエステル (0. 077 g、0. 12 mmol) および 1 H－テトラゾール (0. 012 g、0. 17 mmol) を、ジベンジルジイソプロピルホスホアミダイト (0. 050 mL、0. 015 mmol) を用いて処理し、そしてアルゴン下で周囲温度にて攪拌した。2 時間後、3－クロロペルオキシ安息香酸 (0. 072 g、0. 30 mmol) を添加し、そしてその反応混合物を、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、その残渣を E t O A c 中に溶解し、飽和 NaHCO_3 およびブラインを用いて洗浄した。その有機相を、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空下で除去して、所望の生成物を得た。この生成物を、次の工程において直接使用した。

30

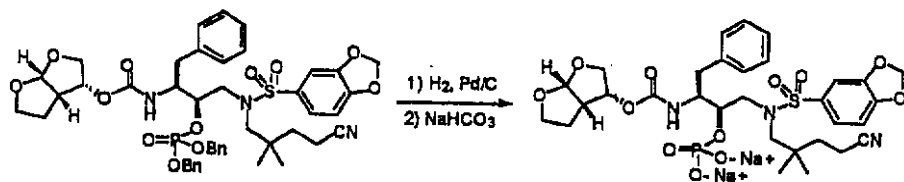
40

【0421】

(工程 2)

【0422】

【化 1 0 4】



【 0 4 2 3】

({ (1 S, 2 R) - 3 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - (ジベンジルオキシホスホリルオキシ) - プロピル } - カルバミン酸 (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル; ニナトリウム)

10

[(1 S, 2 R) - 3 - [(ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - スルホニル) - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - (ジベンジルオキシホスホリルオキシ) - プロピル] - カルバミン酸 (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル (0. 0 8 1 g, 0. 0 9 m m o l) を、E t O A c 中に溶解し、1 0 % 炭素担持パラジウム (0. 0 2 0 g) を用いて処理し、そして水素のバルーン下で攪拌した。1 4 時間攪拌した後、その混合物を濾過し、そして溶媒を真空下で除去した。その粗残渣を、分取用 H P L C (H₂O 中、1 5 % ~ 8 0 % C H₃C N) によって精製し、そしてプールした画分を真空下で濃縮して、0. 0 2 9 g の生成物を得た。これを、0. 1 0 M 重炭酸ナトリウム (2. 0 当量、0. 8 1 7 m l, 0. 0 9 m m o l) 中に溶解し、周囲温度にて 2 時間攪拌し、そして凍結乾燥して、0. 0 2 9 g のそのニナトリウム塩を白色固体として得た。

20

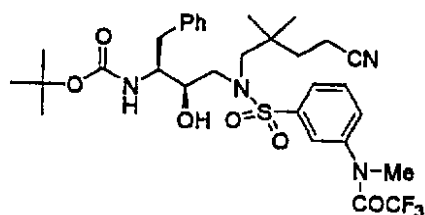
【 0 4 2 4】

(実施例 (化合物 1 0 0))

(工程 1)

【 0 4 2 5】

【化 1 0 5】



30

【 0 4 2 6】

(t e r t - ブチル N - ((1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (4 - シアノ - 2, 2 - ジメチル - ブチル) [(3 - (N - メチル, N - トリフルオロアセチル) アミノフェニル) スルホニル] アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート)

40

ジクロロメタン (1 7 m L) 中の実施例 (化合物 6) からの生成物 (0. 4 4 g, 0. 8 m m o l) の溶液、およびピリジン (1 m L, 0. 9 7 g, 1 2. 3 m m o l) に、0 ° C にて、トリフルオロ酢酸無水物 (0. 4 5 m L, 0. 6 7 g, 3. 2 m m o l) を添加し、そしてその混合物を、周囲温度にて 2 時間攪拌した。その混合物を、飽和重炭酸ナトリウムを用いて洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そして酢酸エチルとともに同時エバポレート (c o e v a p o r a t e) した (3 ×) 。その残渣をメタノール (1 0 m L) 中に溶解し、そして炭酸カリウム (1 0 m g) を添加した。周囲温度にて 1 時間攪拌後、その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をアセトン (1 5 m L) 中に溶解し、そして炭酸カリウム (0. 2 6 g, 2 m m o l) およびヨウ化メチル (0. 2 5 m L, 0. 5 6 g, 4. 0 m m o l) を添加した。3 時間後、その溶媒をエバポレートし、そしてその残

50

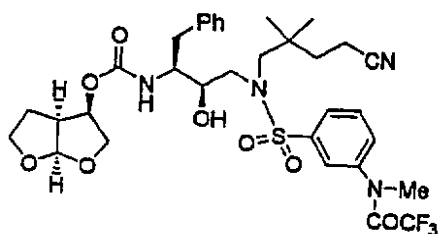
渣を、ジクロロメタンと水との間で分配した。その有機相を、乾燥し（硫酸ナトリウム）、エバポレートし、真空下で乾燥して、表題化合物（0.52 g）を泡状体として得た。
 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.0 (6H, s), 1.14 (9H, s), 1.75 (2H, t), 2.38 (2H, t), 2.7–2.8 (1H, m), 2.9 (1H, dd), 3.05–3.25 (3H, m), 3.4 (3H, s), 3.5–3.7 (3H, m), 3.9 (1H, br s), 4.5 (1H, br s), 7.1–7.3 (5H, m), 7.5 (1H, d), 7.6 (1H, t), 7.7–7.9 (2H, m); MS : 677 ($\text{M} + 23$)。

【0427】

（工程2）

【0428】

【化106】



【0429】

（（3R, 3a S, 6a R）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1 S, 2 R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(N-メチル, N-トリフルオロアセチルメチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート）

工程1からの生成物を、実施例（化合物10）に概説した手順に供して、表題化合物を泡状体として得た。

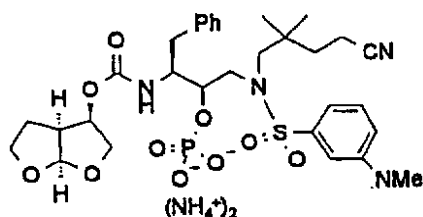
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.14 (1H, dd), 1.33–1.36 (1H, m), 1.65 (2H, t), 2.4–2.5 (3H, m), 2.6–2.8 (2H, m), 2.9–3.1 (2H, m), 3.3 (3H, s), 3.32–3.60 (5H, m), 3.65–3.82 (3H, m), 4.8 (1H, quartet), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 7.1–7.3 (6H, m), 7.7 (1H, t), 7.79 (1H, d), 7.88 (1H, d), 8.0 (1H, s); MS : 711 (MH^+)。

【0430】

（工程3）

【0431】

【化107】



【0432】

（（3R, 3a S, 6a R）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1 S, 2 R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-メチルアミノフェニル]スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

ビスーアンモニウムホスフェート)

工程 2 からの生成物を、実施例 (化合物 101) に記載した手順に供して、表題化合物を黄褐色固体として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.15–1.40 (2H, m), 1.6 (2H, t), 2.43 (2H, t), 2.6–3.0 (8H, m), 3.2–3.6 (4H, m), 3.7 (1H, t), 3.8 (1H, t), 4.0 (1H, br s), 4.35 (1H, br s), 4.4–4.5 (1H, m), 4.8 (1H, quartet), 5.5 (1H, d), 6.7 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.0 (1H, s), 7.1–7.4 (7H, m); MS: 695 (MH^+)。

10

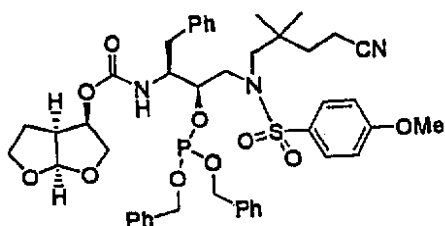
【0433】

(実施例 (化合物 101))

(工程 1)

【0434】

【化 108】



20

【0435】

((3R, 3aS, 6aR)–ヘキサヒドロフロ[2, 3–b]フラン–3–イル N–((1S, 2R)–1–ベンジル–3–(4–シアノ–2, 2–ジメチルブチル) [(4–メトキシフェニル) スルホニル]–2–ジベンジルホスファイト–アミノプロピル) カルバメート)

ジクロロメタン (5 mL) 中の実施例 (化合物 21) からの生成物 (0.22 g、0.36 mmol) の溶液にテトラゾール (32 mg、0.47 mmol) およびジベンジルジイソプロピルホスホロアミダイト (0.151 mL、0.155 mg、0.45 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、窒素雰囲気下で 18 時間、周囲温度にて攪拌した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム/水を用いて洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、そしてエバポレートした。その残渣をクロマトグラフ (シリカゲル、ヘキサン/アセトン、2:1) して、表題化合物を固体 (0.23 g) として得た；

30

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.8 (3H, s), 0.86 (3H, s), 1.33 (1H, dd), 1.28–1.40 (1H, m), 1.55–1.70 (2H, m), 2.35 (2H, td), 2.4–2.5 (1H, m), 2.73 (1H, br quartet), 2.85 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 3.2–3.3 (3H, m), 3.5 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.74 (1H, dd), 3.8 (3H, s), 3.84–3.94 (1H, m), 4.6–4.7 (1H, m), 4.75 (1H, quartet), 4.8–4.9 (4H, m), 7.1–7.2 (8H, m), 7.23–7.33 (10H, m), 7.8 (2H, d); MS: 882 ($\text{M}^+ + 23$)。

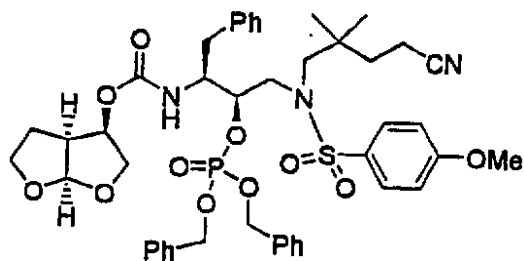
40

【0436】

(工程 2)

【0437】

【化109】



10

【0438】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] -2-ジベンジルホスフェート-アミノプロピル) カルバメート)

工程1からの生成物(0.18g、0.21mmol)の無水アセトニトリル(5mL)溶液に、ヨードベンゼンジアセテート(0.10g、0.31mmol)を添加し、そしてこの混合物を周囲温度で1時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム/水で洗浄し、乾燥して(硫酸ナトリウム)そしてエバポレートした。この残渣をクロマトグラフして(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、98.5:1.5)表題化合物を、泡状物(85mg)として得た。

20

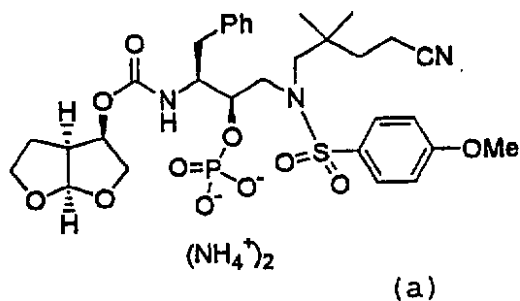
^1H NMR (CDCl_3): δ 0.83 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.38 (1H, dd) 1.5-1.7 (3H, m), 2.2 (2H, t), 2.54 (1H, d), 2.66 (1H, dd), 2.82-2.94 (2H, m), 3.0 (1H, m), 3.22 (1H, d), 3.38 (1H, dt), 3.6-3.7 (2H, m), 3.8 (1H, td), 3.83 (3H, s), 3.9 (1H, dd), 4.15 (1H, td), 4.97 (1H, 四重線), 5.0-5.2 (4H, m), 5.62 (1H, d), 6.0 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m) 7.4 (10H, s), 7.7 (1H, d)。

(工程3)

30

【0439】

【化110】



40

【0440】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート-ビス-アンモニウム ホスフェート)

工程2からの生成物(0.08g)の2M アンモニウム/メタノール(5mL)溶液に、10Pd/C(0.02g)を添加し、そしてこの混合物を大気圧で4時間水素添加した。この混合物をセライト床に通して濾過した。溶媒をエバポレートし、そして残渣を減

50

圧下で乾燥して表題化合物を固体として得た。

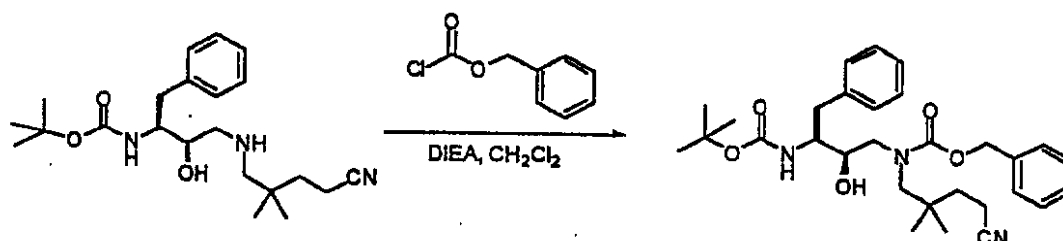
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.2–1.4 (2H, m), 1.6 (2H, t), 2.4–2.5 (3H, m), 2.6 (1H, dd), 2.7–2.9 (3H, m), 3.5 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.7 (1H, td), 3.8 (3H, s), 3.9 (1H, br t), 4.2 (1H, br s), 4.8 (1H, 四重線), 5.5 (1H, D), 7.05 (2H, D), 7.10–7.22 (6H, m), 7.75 (2H, d); MS: 694 (MH⁺)。

【0441】

(実施例 (化合物 102))

【0442】

【化111】



【0443】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - 4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル) - カルバミン酸 ベンジルエステル)

[(1R, 2S) - 1-ベンジル-3-(4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチルアミノ) - 2-ヒドロキシ-プロピル] - カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.300 g、3.34 mmol) を、 CH_2Cl_2 中に溶解し、アルゴン下にて周囲温度で攪拌しながらジイソプロピルエチルアミン (1.740 ml、10.01 mmol) およびクロロギ酸ベンジル (0.683 g、4.00 mmol) で処理した。15時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc に溶解して、飽和 NaHCO_3 水溶液、そしてブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー (10% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により精製し、0.083 g の白色固体を与えた。MS (ES) : 524 (M+1)。

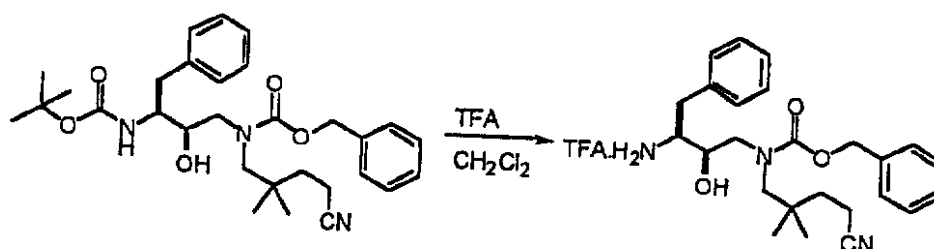
【0444】

(実施例 (化合物 103))

(工程 1)

【0445】

【化112】



10

20

30

40

50

【0446】

([(2R, 3R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - カルバミン酸 ベンジルエステル; トリフルオロ酢酸塩)

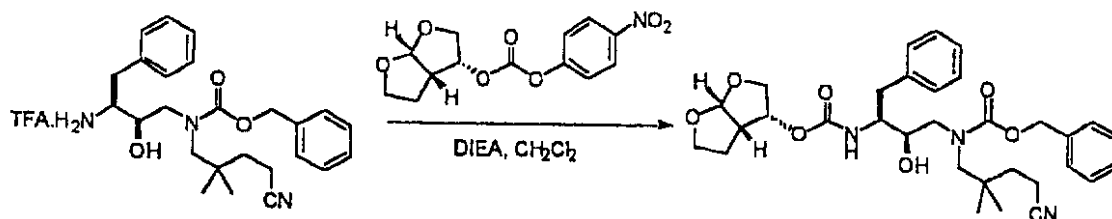
[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - カルバミン酸 ベンジルエステル (1.291 g, 2.47 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を、周囲温度で TFA で処理した。30 分間攪拌した後、溶媒を減圧下で除去して所望の生成物を白色固体として得、これを直接次の工程で利用した。

【0447】

(工程2)

【0448】

【化113】



【0449】

((2S, 3R) - (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - [3-((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルオキシカルボニルアミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - カルバミン酸 ベンジルエステル)

[(2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - (4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) - カルバミン酸 ベンジルエステル; 塩酸塩 (2.47 mmol) を、 CH_2Cl_2 中に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (1.300 ml, 7.40 mmol) および (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-2-イル 4-ニトロフェニル 炭酸塩 (0.801 g, 2.71 mmol) で、周囲温度でアルゴン下にて攪拌しながら処理した。15 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc に溶解して、飽和 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (3% MeOH / CH_2Cl_2) で精製して 0.747 g の白色固体を得た。MS (ES): 580 (M+1)。

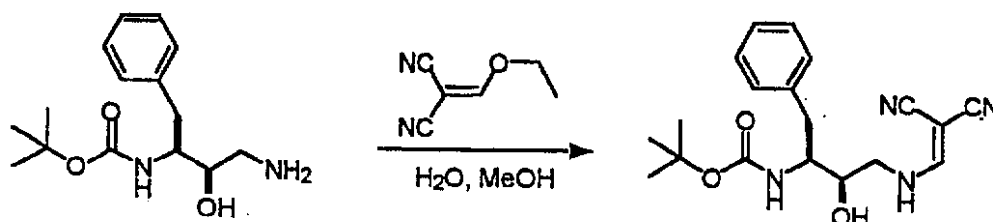
【0450】

(実施例 (化合物 113))

(工程1)

【0451】

【化114】



10

20

30

40

50

【0452】

(tert-ブチル-N-[(1S, 2R)-ベンジル-3-アミノメチレンマロニトリル-2-ヒドロキシヒドロキシプロピル]カルバメート)

tert-ブチル-N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-アミノ-2-ヒドロキシ]カルバメート (0.87 mmol) を、1%の水およびエトキシメチレンマロニトリル (107 mg、0.87 mmol) を含む 10 mL の MeOH 中に、周囲温度で攪拌しながら溶解した。1 時間後、反応混合物を EtOAc に溶解し、水、およびブラインで洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc 50% / ヘキサン) により精製し、0.282 g をオイルとして得た。MS (ES) : 357.3 (M+1)、HPLC は、この物質が 97% の純度であることを示した；保持時間 = 11.6 分。

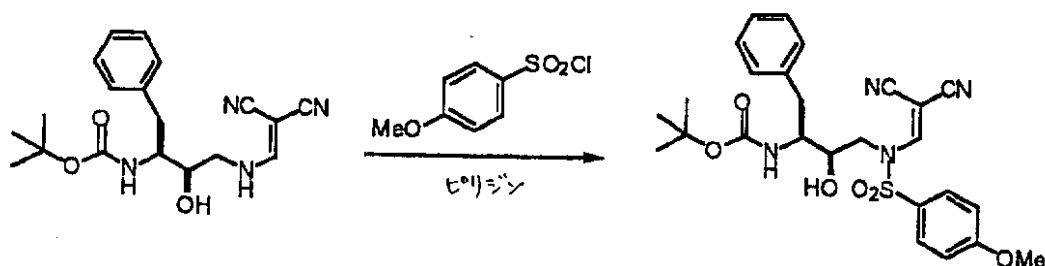
10

【0453】

(工程 2)

【0454】

【化115】



20

【0455】

(tert-ブチル-N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(メチレンマロニトリル)-2-ヒドロキシプロピル] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ)カルバメート)

tert-ブチル-N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-アミノメチレンマロニトリル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート (0.36 mmol) を、2 mL のピリジンに溶解した。p-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (0.09 g、0.43 mmol) を添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 3 日間攪拌した。この反応混合物を、ジクロロメタンに溶解し、HCl (1N)、およびブラインで洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。カラムクロマトグラフィー (EtOAc、50% / ヘキサンで精製し、0.017 g を固体として得た。MS (ES) : 527.3 (M+1)、HPLC は、この物質が 97% の純度であることを示した；保持時間 12.6 分。

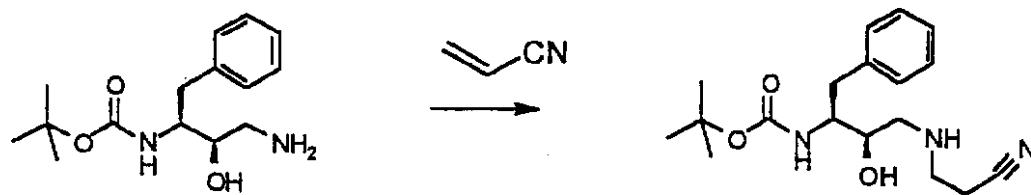
30

【0456】

(実施例 (化合物 122))

【0457】

【化116】



40

50

【0458】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ-2-シアノエチル) ブタン])

[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ) ブタン] (0.503 g, 1.8 mmol) を、EtOH (6 mL) に溶解し、そして0℃に冷却した。次に、アクリロニトリル (118 μL, 1.8 mmol) を添加した。この反応をN₂下で15時間攪拌し、そして氷浴が融けるにつれて徐々に室温まで昇温した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (勾配: 2% MeOH / CH₂Cl₂ ~ 4% MeOH / CH₂Cl₂) により精製した。339 mg の一付加生成物 (収率 56%) を単離した。

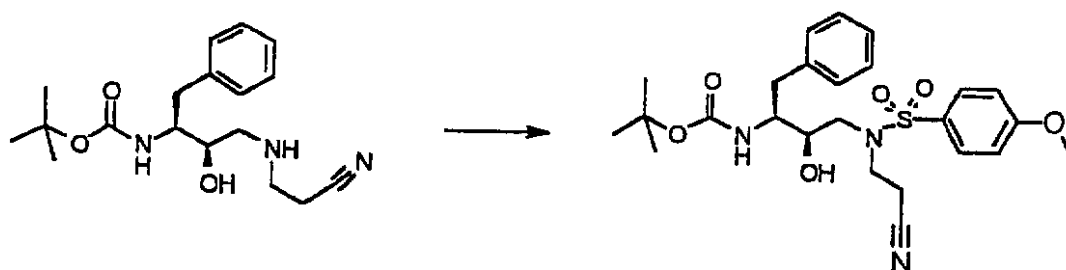
10

【0459】

(実施例 (化合物 123))

【0460】

【化117】



20

【0461】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ- (2-シアノエチル (4-メトキシフェニルスルホニル)) ブタン)])

[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ- (2-シアノエチル) ブタン] (124 mg, 0.4 mmol) を、DMF 中で4-メトキシフェニルスルホニルクロリド (146 mg, 0.7 mmol) と混合し、そして0℃に冷却した。次にジイソプロピルエチルアミン (186 μL, 1.1 mmol) を添加した。次いでこの反応物を室温まで昇温し、15時間攪拌した。この反応を、3 mL の飽和 NaHCO₃ を添加することによりクエンチし、続いて飽和 NaHCO₃、KHSO₃ 次いでブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、そして溶媒を減圧下で乾燥した。SiO₂ (1:3, EtOAc:Hex ~ 2:1 EtOAc:Hex) で精製して0.038 g の生成物を無色オイルとして単離した: 収率 20.8%, R_f = 0.27 (1:1 EtOAc / SiO₂)、MS (ES) = 521 amu (M+1)。

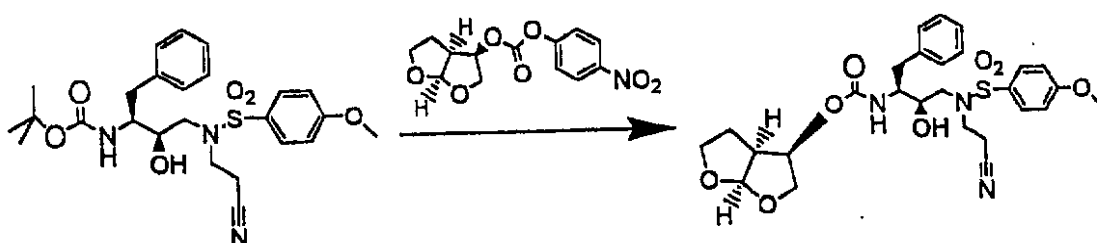
30

【0462】

(実施例 (化合物 124))

【0463】

【化118】



40

50

【0464】

({ (1S, 2R) - 3 - [(4 - メトキシベンゼンスルホニル) - (2 - シアノエチル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル)

(工程1)

[(2R, 3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル (1 - アミノ - (2 - シアノエチル (4 - メトキシフェニルスルホニル)) ブタン] (521mg, 0.1mmol) を、1mL の CH_2Cl_2 に溶解し、続いて1mL の TFA を添加した。この反応物を室温で15分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して655mg の所望の脱保護アミンを得た。この物質をさらに精製することなく使用した。

10

【0465】

(工程2)

次いで31.2mg (0.1mmol) の上記の保護工程で得られた物質を、DMF (1mL) 中に溶解し、続いて (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル混合カーボネート (30.5mg, 0.1mmol) を添加した。0℃ に冷却した後、ジイソプロピルエチルアミンを添加し、そしてこの反応物を徐々に室温まで昇温しながら3時間攪拌した。次いで反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、 KHSO_3 次いでブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取 TLC (SiO_2 2:1、EtOAc:Hex) により精製し、0.0217g の生成物を白色固体として単離した: $R_f = 0.28$ (2:1 EtOAc:Hex, SiO_2)、 $\text{MS}(\text{ES}) = 560 \text{amu} (\text{M}+1)$ 。

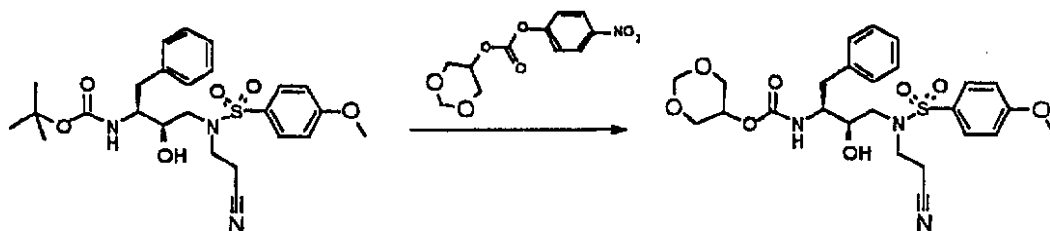
20

【0466】

(実施例 (化合物125))

【0467】

【化119】



30

【0468】

次いで、34.3mg (0.1mmol) の上記の脱保護工程 (工程1、実施例 (化合物122)) で得られた物質を、DMF (1mL) に溶解し、続いて1, 3 - ジオキサン - 5 - イル誘導混合カーボネート (127.9mg, 0.1mmol) を添加した。0℃ に冷却した後、ジイソプロピルエチルアミンを添加し、そして反応物を15時間攪拌した (一晩かけて室温まで昇温した)。次いでこの反応混合物を EtOAc で希釈して、飽和 NaHCO_3 、 KHSO_3 、次いでブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。分取 TLC (SiO_2 2:1、EtOAc:Hex) で精製し、0.0122g の生成物を白色固体として単離した: $R_f = 0.34$ (2:1、EtOAc:Hex/ SiO_2)、 $\text{MS}(\text{ES}) = 534 \text{amu} (\text{M}+1)$ 。

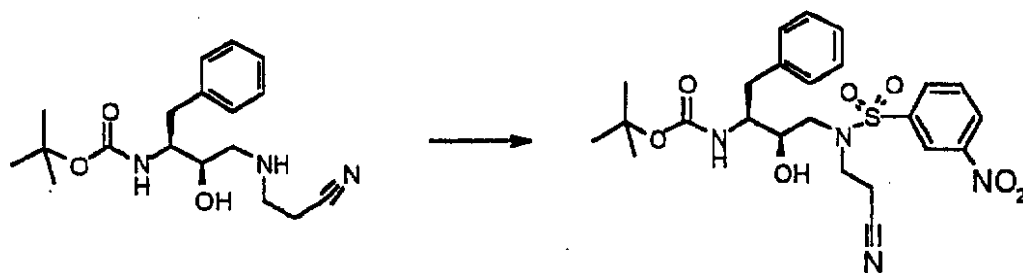
40

【0469】

(実施例 (化合物126))

【0470】

【化 1 2 0】



10

【0 4 7 1】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ) - (2-シアノエチル (3-ニトロフェニルスルホニル)) ブタン])

[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ-2-シアノエチル) ブタン] (100.6 mg, 0.3 mmol) を、DMF 中で 3-ニトロフェニルスルホニルクロリド (134 mg, 0.6 mmol) と混合し、そして 0℃ に冷却した。次にジイソプロピルエチルアミン (160 μL, 0.9 mmol) を添加した。次いで、この反応物を室温まで昇温し、そして 15 時間攪拌した。3 mL の飽和 NaHCO₃ を添加して反応をクエンチし、飽和 NaHCO₃、KH 20
SO₃ 次いでブラインで洗浄した。有機相を Mg SO₄ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。SiO₂ (1:3、EtOAc:Hex ~ 2:1 EtOAc:Hex) により精製し、0.0389 g の生成物を無色オイルとして単離した：収率 24.9%、Rf = 0.39 (1:1 EtOAc:Hex / SiO₂)。

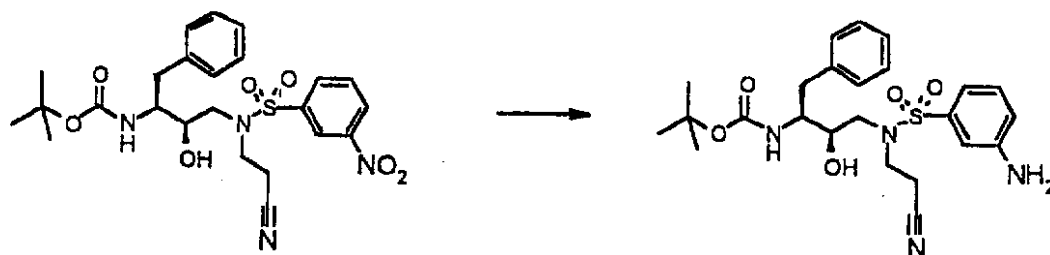
20

【0 4 7 2】

(実施例 (化合物 1 2 7))

【0 4 7 3】

【化 1 2 1】



30

【0 4 7 4】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ- (2-シアノエチル (3-アミノフェニルスルホニル)) ブタン])

40

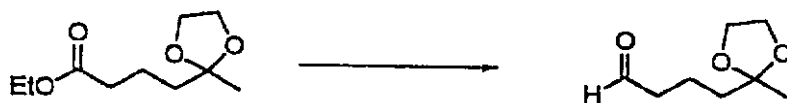
[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (1-アミノ (2-シアノエチル (3-ニトロフェニルスルホニル)) ブタン] (4.0 mg) をメタノール (1 mL) に溶解し、次いで触媒量の 10% Pd/C を添加した。反応容器から空気をバージし、そして H₂ で約 1 ATM に加圧し、そして 3 時間攪拌した。次いで反応物を濾過し、そして減圧化で濃縮して、2.1 mg の無色フィルムを得た：Rf = 0.22 (1:1 EtOAc:Hex、/ SiO₂)、MS (ES) = 489 amu (M+1)。

【0 4 7 5】

(実施例 (化合物 2 0 1))

50

(工程 1)
 【0476】
 【化122】



10

【0477】

(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール)

無水エーテル (25 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (940 mg、24.7 mmol) の攪拌スラリーを、氷浴中で冷却した。エーテル (25 mL) 中の 4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタン酸エチル [Benchikh-Le-Hocine, M.; Do Khac, D.; Fetizon, M.; Prange, T. *Synthetic Communications* 1992, 22, 1871-1882] (5.0 g、24.7 mmol) を、20 分かけて滴下した。反応を 5℃ で 2 時間攪拌し、次いで水 (1 mL) をゆっくりと添加してクエンチし、続いて 15% 水酸化ナトリウム (1 mL) および水 (3 mL) を添加した。30 分間攪拌した後、生じた沈殿を濾過し、そしてエーテルですすいだ。このエーテルを乾燥し (硫酸マグネシウム)、そして減圧下で濃縮して、所望のアルコール (3.6 g、90%) を無色液体として得た。

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, s), 1.42-1.72 (7H, m), 3.64 (2H, t), 3.88-3.98 (4H, m).

クロクロム酸ピリジニウム (7.1 g、32.8 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 攪拌溶液に、ジクロロメタン (15 mL) 中の上記のアルコール (3.5 g、21.8 mmol) を添加した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、反応をエーテル (50 mL) で希釈し、そしてセライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、そしてクロマトグラフ (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン、1:4) して、表題化合物 (1.8 g、50%) を透明な液体として得た: ^1H

30

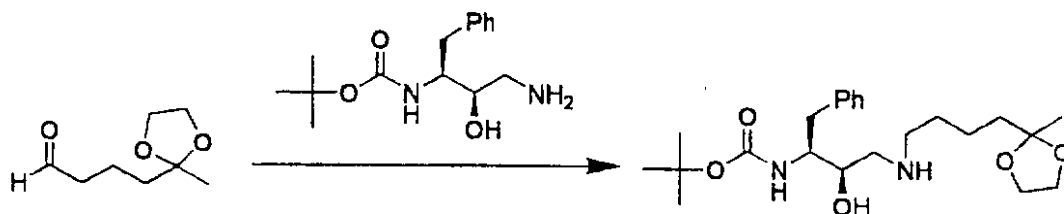
NMR (CDCl_3): δ 1.30 (3H, s)、1.62-1.78 (4H, m), 2.46 (2H, t), 3.88-3.98 (4H, m), 9.78 (1H, s)。

【0478】

工程 2:

【0479】

【化123】



40

【0480】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]アミノプロピル)カルバメート)

1,2-ジクロロエタン (30 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL) および N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の、工程 1 の生成物 (1.8 g、11.4 mmol) および tert-ブチル N-((1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒド

50

ロキシプロピルカルバメート（3.2 g、11.4 mmol）カルバメートの懸濁液に、トリアセトキシホウ化水素ナトリウム（3.6 g、17.0 mmol）を添加し、そしてこの混合物を、窒素雰囲気下で3.5時間攪拌した。この混合物をろ過し、そして濾液を25 mLまで濃縮した。残渣を酢酸エチルと2 M水酸化ナトリウム／水との間に分配した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、そしてエバポレートした。残渣を、クロマトグラフ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、95：5）して、白色結晶として表題化合物を得た。

【0481】

工程3：

【0482】

【化124】

10



【0483】

（tert-ブチルN-（（1S，2R）-1-ベンジル-2-ヒドロキシル-3-〔4-メトキシフェニル〕スルホニル〕〔4-（2-メチル-1，3-ジオキソラン-2-イル）ブチル〕アミノプロピル）カルバメート）

20

無水ジクロロメタン（7 mL）中の工程2（0.63 g、1.49 mmol）の生成物の溶液に0℃にて、N-エチルジイソプロピルアミン（0.38 g、0.51 mL、2.98 mmol）および無水ジクロロメタン（2 mL）中の4-メトキシベンゼンスルホンクロリド（0.32 g、1.56 mmol）の溶液を添加し、そしてこの混合物を、窒素雰囲気下で周囲温度にて18時間、攪拌した。この混合物を、1 M塩酸、重炭酸ナトリウム／水、ブラインを用いて連続的に洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、そして濃縮した。残渣を、クロマトグラフ（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、97：3）して、濃厚な油状物として表題化合物を得た。

30

【0484】

【数43】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.18 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.4-1.5 (4H, m), 2.45 (2H, brs), 2.82 (1H, dd), 2.94-3.00 (2H, m), 3.18 (1H, dt), 3.28-3.34 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.75-3.84 (7H, m), 5.0 (1H, brs), 6.7 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (5H, m), 7.7 (2H, d); MS: 615.1 (MH^+)

40

【0485】

。

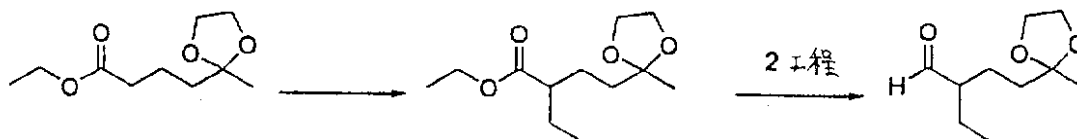
【0486】

（実施例（化合物202））

工程1：

【0487】

【化 1 2 5】



【0 4 8 8】

(2-エチル-4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール)

10

新鮮に調製したリチウムジイソプロピルアミドの溶液(テトラヒドロフラン/ヘキサン中の40.0mmol; 50mL, 1:1)に-78℃で、エチル-4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート(6.7g, 33.3mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を15分間にわたって添加した。15分間の攪拌後、エチルヨード(4.0mL, 50.0mmol)をシリンジを用いて迅速に添加した。この反応物を、-78℃で6時間攪拌し、次いで周囲の温度まで緩徐に暖め、そして16時間攪拌した。この反応物を水(50mL)の添加によりクエンチし、そしてエーテル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(50mL)で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、減圧下で濃縮し、そしてクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン, 1:4)にかけて、無色の液体として、エチル2-エチル-4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート(2.6g, 33%)を得た。

20

【0 4 8 9】

【数 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.88 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.30 (3H, s), 1.45-1.75 (6H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 3.85-3.95 (4H, m), 4.12 (2H, q).

30

【0 4 9 0】

上記のエステル(2.5g, 10.9mmol)を工程1(実施例(化合物201))において用いた条件に供し、透明な液体として、表題の化合物(1.2g, 60%)を得た。

【0 4 9 1】

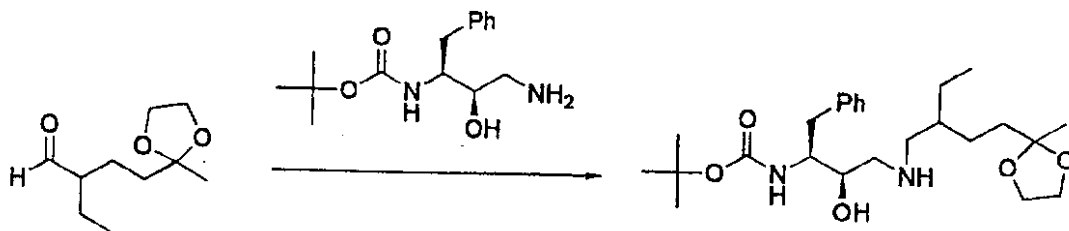
【数 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 0.90 (3H, t), 1.30 (3H, s), 1.45-1.78 (6H, m), 2.14-2.22 (1H, m), 3.87-3.97 (4H, m), 9.58 (1H, s).

40

【0 4 9 2】

【化 1 2 6】



【0 4 9 3】

10

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2-エチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 1 からのこの生成物を、工程 2 (実施例 (化合物 201)) の手順に供し、白色固体 (^1H NMR スペクトルによるとジアステレオマーの混合物) として表題の化合物を得た；

【0 4 9 4】

【数 4 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.78 (3H, t), 1.17 (3H, s), 1.20-1.35 (5H, m), 1.22 (9H, s), 1.48 (2H, t), 2.33-2.58 (5H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.34-3.55 (2H, m), 3.75-3.84 (4H, m), 4.78 (1H, br s), 6.68 (1H, dd), 7.05-7.25 (5H, m) ; MS: 451 (MH+).

20

【0 4 9 5】

【化 1 2 7】



30

【0 4 9 6】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2-エチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ブチル] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

40

上の工程 2 からのこの生成物を、実施例の工程 3 (化合物 201) に概要を説明した手順に供し、淡黄色のガラス (^1H NMR スペクトルによるとジアステレオマーの混合物) として表題の化合物を得た；

【0 4 9 7】

【数 4 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.79 (3H, td), 1.2 (3H, s), 1.24 (9H, s), 1.3-1.6 (3H, m), 1.7 (1H, brs), 2.45-2.55 (2H, m), 2.73 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.9 (1H, d), 3.1 (1H, td), 3.40-3.65 (4H, m), 3.75-3.90 (7H, m), 4.96 (1H, brs), 6.7 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.1-7.3 (5H, m), 7.78 (2H, d); MS: 643.1 (M + 23)

10

【0 4 9 8】

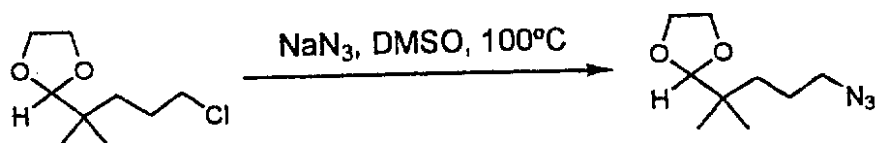
【0 4 9 9】

(実施例、化合物 2 0 3)

【0 5 0 0】

【化 1 2 8】

工程 1



20

【0 5 0 1】

(4-1, 3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンチル アジド)

0.74 g (3.8 mmol) の 2-(4-クロロ-1,1-ジメチルブチル)-1,3-ジオキソランおよび 0.50 g (7.7 mmol) のナトリウムアジドの 5 mL の DMSO 溶液を攪拌しながら 100°C に加熱した。18 時間後、この溶液を室温に冷却し、水で稀釈し、そしてエーテル (3×) で混合物を抽出した。合わせたエーテル抽出物を水 (3×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、明黄色の液体として 0.69 g (90%) の所望の化合物を得た。

30

【0 5 0 2】

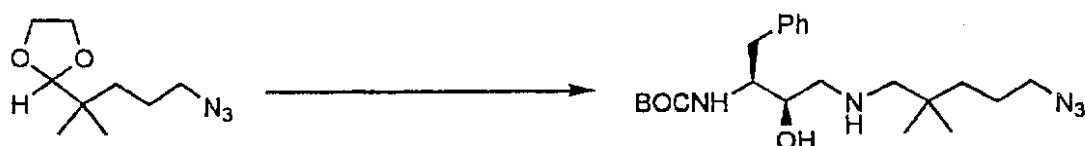
【数 4 8】

^1H NMR (CDCl₃): δ 4.60 (1H), 3.91 (4H), 3.29 (2H), 1.67 (2H), 1.41 (2H), 0.96 (6H).

【0 5 0 3】

【化 1 2 9】

工程 2



40

【0 5 0 4】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(5-アジド-2,2-ジメチルブ

50

エニル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート)

0.44 g (2.2 mmol) の 4 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) - 4 - メチルペンチルアジドの 15 mL の THF 溶液を、3 mL の 1 M 水性 HCl で処理し、そしてこの溶液を還流下で撹拌した。4 時間後この溶液を室温まで冷却し、そして迅速に撹拌された 40 mL の飽和水性 NaHCO₃ に注いだ。得られた混合物をエーテル (3 ×) で抽出した。合わせたエーテル抽出物を水 (2 ×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして約 3 mL の容積まで濃縮した。この溶液を、0.62 g (2.2 mmol) の tert - ブチル N - (1 S, 2 R) - 3 - アミノ - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメートの 20 mL の 1 : 1 THF / DMF 溶液に添加した。この溶液を 1 g の粉末化 4 Å モレキュラーシーブで処理し、そしてこの混合物を 50 °C で加熱した。2 時間後、この混合物を氷水浴中で冷却し、そして 0.47 g (2.2 mmol) の NaBH(OAc)₃ で処理した。室温での 18 時間の撹拌後、混合物を減圧下で濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ 中に懸濁し、0.5 M の水性 NaOH とともに 5 分間激しく撹拌した。層を分離し、そして水層を CH₂Cl₂ のさらなる 2 部で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 溶液を水 (2 ×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、透明な粘稠の油状物を得た。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 CH₂Cl₂ / 2 M NH₃ (MeOH 中)) に供して、白色の泡状物として 0.45 g (49%) の所望の生成物を得た。

【0505】

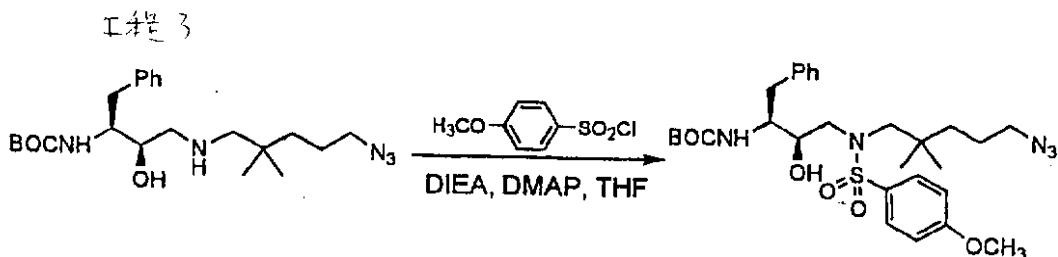
【数 49】

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.27-7.05 (5H), 6.70 (1H), 4.73 (1H), 3.49 (1H), 3.39 (1H), 3.25 (2H), 2.92 (1H), 2.60-2.42 (4H), 2.22 (2H), 1.41 (3H), 1.21 (10H), 0.80 (6H).

MS (ESI): 420 (M+H).

【0506】

【化 130】



【0507】

(tert - ブチル N - ((1 S, 2 R) - 3 - [(5 - アジド - 2, 2 - ジメチルペンチル) [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート)

0.40 g (0.95 mmol) の tert - ブチル N - (1 S, 2 R) - 3 - [(5 - アジド - 2, 2 - ジメチルペンチル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメートの 10 mL の無水 THF 溶液を、0.20 g (0.95 mmol) の 4 - メトキシベンゼン - スルホニルクロライド、0.17 mL (0.95 mmol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミン、および 35 mg (0.29 mmol) の DMAP で処理した。得られた溶液を、室温で撹拌した。2 時間後、薄層クロマトグラフィー (「tlc」) (SiO₂, ヘキサン / EtOAc) は、反応が終了したことを示した。この溶液をシリカゲルの存在下で濃縮し、そしてこの物質をフラッシュクロマトグラフィー (Si

O₂、8 : 2 ~ 7 : 3 ヘキサン / EtOAc) に供し、粘稠の油状物として 0.50 g (89%) の所望の化合物を得た。

【0508】

【数50】

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.76 (2H), 7.30-7.03 (7H), 6.65 (1H), 5.01 (1H), 3.85 (3H), 3.74 (1H), 3.48-3.23 (4H), 2.95 (2H), 2.81 (1H), 2.50 (2H), 1.52 (2H), 1.40-1.20 (11H), 0.94 (6H); MS(ESI): 590 (M+H).

10

【0509】

。

【0510】

(実施例 (化合物 204))

工程 1 :

【0511】

【化131】

20



【0512】

30

(4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール)

無水エーテル (25 mL) 中リチウムアルミニウムヒドリド (940 mg、24.7 mmol) の攪拌したスラリーを、氷浴中にて冷却した。エーテル (25 mL) 中エチル 4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタノエート (Benchikh-le-Hocine, M.; Do Khac, D.; Fetizon, M.; Prange, T. Synthetic Communications 1992, 22, 1871~1882) (5.0 g、24.7 mmol) を、20 分にわたって滴下して加えた。この反応を、5℃で2時間攪拌し、次いで水 (1 mL)、続いて 15% 水酸化ナトリウム (1 mL) および水 (3 mL) をゆっくりと加えることによって停止した。30 分間攪拌した後に、得られた沈殿物をろ過し、そしてエーテルでリンスした。エーテルを乾燥させ (硫酸マグネシウム)、そして真空下で濃縮し、所望のアルコールを無色の液体として得た (3.6 g、90%)。

40

【0513】

【数51】

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.30 (3H, s), 1.42-1.72 (7H, m), 3.64 (2H, t), 3.88-3.98 (4H, m);

50

【0514】

ジクロロメタン（35 mL）中ピリジニウムクロクロメート（7.1 g、32.8 mmol）の攪拌した懸濁液に、ジクロロメタン（15 mL）中上記アルコールの溶液（3.5 g、21.8 mmol）を加えた。周囲温度で2時間攪拌した後、この反応物を、エーテル（50 mL）で希釈し、そしてセライトを介してろ過した。このろ液を真空下で濃縮し、そしてクロマトグラフィー（シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン、1：4）にかけて、表題化合物を透明な液体として得た（1.8 g、50%）。

【0515】

【数52】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.30 (3H, s), 1.62-1.78 (4H, m), 2.46 (2H, t), 3.88-3.98 (4H, m), 9.78 (1H, s).

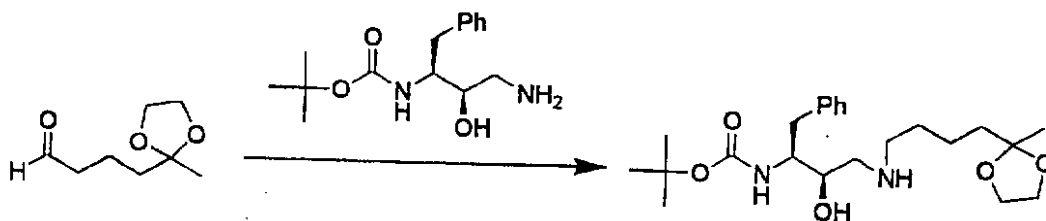
【0516】

工程2：

【0517】

【化132】

20



【0518】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)ブチル]アミノプロピル)カルバメート)

30

工程からの生成物を、実施例（化合物201）の工程2において使用された手順に供して、表題化合物を白色固体として得た；

【0519】

【数53】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.18 (3H, s), 1.23 (9H, s), 1.26-1.41 (4H, m), 1.48-1.55 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.39-2.59 (5H, m), 2.95 (1H, dd), 3.34-3.54 (2H, m), 3.75-3.84 (4H, m), 4.78 (1H, brs), 6.65 (1H, d), 7.08-7.27 (5H, m); MS: 423 (MH^+).

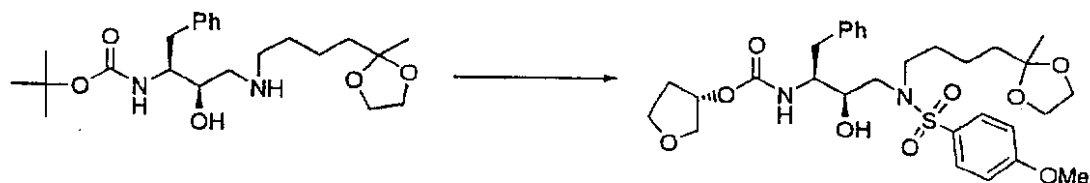
40

【0520】

工程3：

【0521】

【化 1 3 3】



10

【0 5 2 2】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシフェニル)スルホニル][4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]アミノプロピル)カルバメート)

工程2からの生成物を、実施例(化合物201)の工程3において使用される手順に供して、表題化合物を濃厚な油状物として得た；

【0 5 2 3】

【数 5 4】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.18 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.4-1.5 (4H, m), 2.45 (2H, brs), 2.82 (1H, dd), 2.94-3.00 (2H, m), 3.18 (1H, dt), 3.28-3.34 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.75-3.84 (7H, m), 5.0 (1H, brs), 6.7 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (5H, m), 7.7 (2H, d); MS: 615.1 (MH^+).

20

【0 5 2 4】

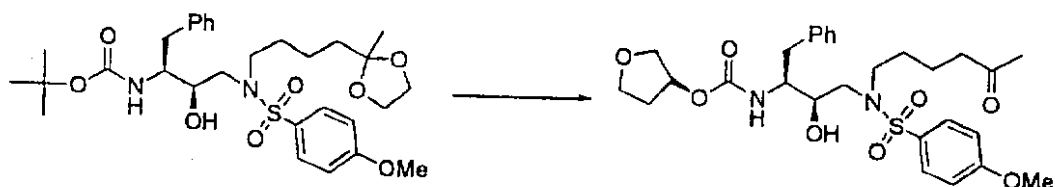
。

【0 5 2 5】

実施例(化合物205)

【0 5 2 6】

【化 1 3 4】



40

【0 5 2 7】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(4-メトキシフェニル)スルホニル] (5-オキソヘキシル)アミノ]-プロピルカルバメート)

実施例(化合物204)の工程3からの生成物(0.22 g、0.4 mmol)を、ジクロロメタン(2.5 mL)中に0℃にて溶解し、トリフルオロ酢酸(2.5 mL)および一滴の水を加えた。そしてこの混合液を、周囲温度で1時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そしてジクロロメタンとともに共エバポレートした。残渣をジクロロメタン中に

50

溶解し、そして0.1 M 水酸化ナトリウム／水、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濃縮して、そして真空下で乾燥させた。得られた淡黄色泡状物を、アセトニトリル（4 mL）中に溶解させ、そしてN-エチルジイソプロピルアミン（0.08 mL、0.059 g、0.46 mmol）およびN-スクシンイミジル（3S）-テトラヒドロ-3-フラニルカルボネート（0.098 g、0.43 mmol）を加えた。この混合液を周囲温度で1時間攪拌して、そして溶媒をエバポレートした。残渣をクロマトグラフィー（シリカゲル、ジクロロメタン／メタノール、98：2）にかけて、表題化合物を白色泡状物として得た；

【0528】

【数55】

10

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.3-1.5 (4H, m), 1.73 (1H, brs), 2.05 (4H, brs), 2.35 (2H, brs), 2.5 (1H, brs), 2.8 (1H, dd), 2.95 (2H, brd), 3.15-3.20 (1H, m), 3.35 (H, t), 3.45-3.75 (5H, m), 3.8 (3H, s), 4.93 (1H, s), 5.1 (1H, brs), 7.1-7.3 (8H, m), 7.7 (2H, d); MS: 563.1 (MH^+).

【0529】

20

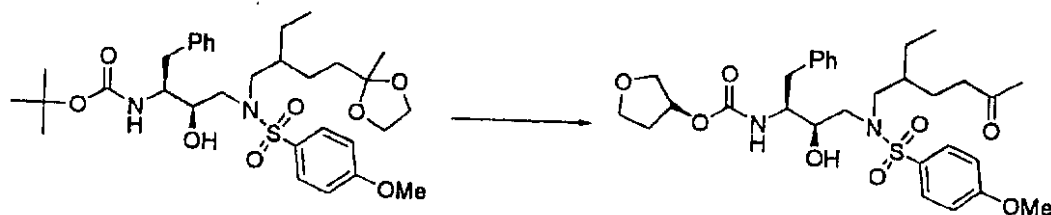
。

【0530】

実施例（化合物206）

【0531】

【化135】



30

【0532】

（（3S）-テトラヒドロ-3-フラニル N-（（1S, 2R）-1-ベンジル-3-（2-エチル-5-オキソヘキシル）〔（4-メトキシフェニル）スルホニル〕アミノ-2-ヒドロキシプロピル）カルバメート）

実施例（化合物202）の工程3からの生成物を、実施例（化合物205）において使用される手順に供して、表題化合物を濃厚な油状物として得た（ ^1H NMR分光法によるとジアステレオマーの混合物）；

40

【0533】

【数 5 6】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.85 (3H, td), 1.2-1.3 (2H, m), 1.4-1.6 (3H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.2-2.3 (2H, m), 2.85 (1H, d), 2.90 (1H, d), 3.05 (1H, d), 3.15 (1H, dd), 3.38-3.42 (1H, m), 3.45-3.80 (6H, m), 3.9 (3H, s), 5.0 (1H, brt), 5.1 (1H, t), 7.1 (2H, d), 7.2-7.4 (6H, m), 7.8 (2H, m): MS: 591.1 (MH^+).

10

【0 5 3 4】

。

【0 5 3 5】

(実施例 (化合物 2 0 7))

工程 1 :

【0 5 3 6】

【化 1 3 6】

20



【0 5 3 7】

(2-メチル-4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)ブタナール)

表題化合物を、アルキル化工程においてヨウ化メチルを使用して、実施例 (化合物 2 0 2) において使用される手順によって調製した。

30

【0 5 3 8】

【数 5 7】

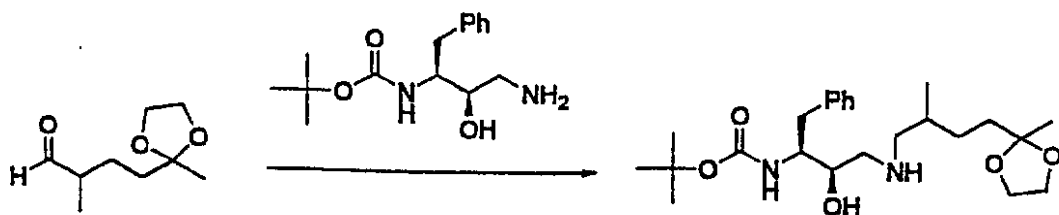
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.10 (3H, d), 1.31 (3H, s), 1.40-1.88 (4H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 3.86-3.98 (4H, m), 9.61 (1H,

【0 5 3 9】

40

【化 1 3 7】

工程 2:



10

【0 5 4 0】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[2-メチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキシラン-2-イル)ブチル]アミノプロピル)カルバメート)

工程 1 からの生成物を、実施例 (化合物 201) の工程 2 において使用した手順に供し、表題化合物を白色の固体 ($^1\text{H-NMR}$ 分光法によるとジアステレオマーの混合物) として生成した;

【0 5 4 1】

【数 5 8】

20

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.82 (3H, d), 1.18 (3H, s), 1.23 (9H, s), 1.33-1.62 (5H, m), 1.84 (1H, br), 2.23-2.58 (5H, m), 2.96 (1H, d), 3.36-3.55 (2H, m), 3.75-3.85 (4H, m), 4.78 (1H, br s), 6.67 (1H, dd), 7.07-7.25 (5H, m); MS: 437 (MH $^+$).

【0 5 4 2】

【化 1 3 8】

30

工程 3:



40

【0 5 4 3】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[2-メチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキシラン-2-イル)ブチル]アミノプロピル)カルバメート) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノプロピル)カルバメート)

工程 2 からの生成物を、実施例 (化合物 201) の工程 3 に供し、表題化合物を黄色の泡状物 ($^1\text{H-NMR}$ 分光法によるとジアステレオマーの混合物) として得た;

【0 5 4 4】

【数 5 9】

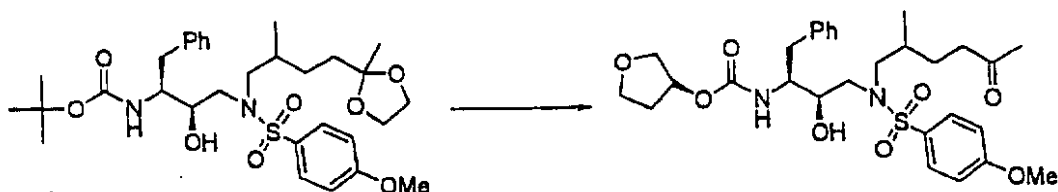
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.8 (3H, d), 1.00-1.05 (1H, m), 1.1 (1H, brs), 1.2 (9H, s), 1.2-1.3 (1H, m), 1.35-1.50 (2H, m), 1.6 (1H, td), 1.75-1.83 (1H, m), 2.5 (1H, dd), 2.8 (1H, dd), 2.85 (1H, dd), 2.93 (1H, dd), 3.05 (1H, dd), 3.15-3.2 (2H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.59 (1H, brs), 3.80-3.95 (7H, m), 4.95 (1H, brs), 6.7 (1H, d), 7.1 (2H, d), 7.15-7.24 (5H, m), 7.75 (2H, d); MS: 629.1 (M + 23).

10

【0 5 4 5】

【化 1 3 9】

工程 4:



20

【0 5 4 6】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[(4-メトキシフェニル) スルホニル] (2-メチル-5-オキソヘキシル) アミノ] プロピルカルバメート)

工程 3 からの生成物を、実施例 (化合物 205) の工程 2 に供し、表題化合物を白色の泡状物 (^1H -NMR 分光法によるとジアステレオマーの混合物) として得た;

30

【0 5 4 7】

【数 6 0】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.83 (3H, d), 1.2-1.3 (2H, m), 1.5-1.6 (1H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.2 (3H, s), 2.3-2.5 (2H, m), 2.8 (1H, dd), 2.9 (1H, brs), 3.05 (1H, brd), 3.15 (1H, dd), 3.30-3.45 (2H, m), 3.5-3.8 (6H, m), 3.9 (3H, s), 5.0 (1H, brt), 5.1 (1H, brdd), 6.2 (2H, d), 6.25-6.40 (6H, m), 7.8 (2H, m); MS: 577.5 (MH $^+$).

40

【0 5 4 8】

。

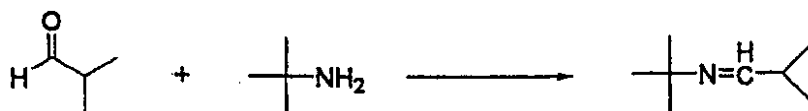
【0 5 4 9】

(実施例 (化合物 208))

【0 5 5 0】

【化 1 4 0】

工程 1:



【0 5 5 1】

10

(N-(2-メチルプロピリデン)-2-メチル-2-プロパンアミン)

t-ブチルアミン (20.0 mL、190 mmol) の無水エーテル (200 mL) の攪拌溶液に、硫酸マグネシウム (20 g) を添加した。次いで、イソブチルアルデヒド (17.3 mL、190 mmol) のエーテル (50 mL) 溶液を、30 分かけて滴下添加した。3 日間室温で攪拌した後、この反応物を濾過し、そしてエーテルを減圧 (300 mm) 下で除去した。この残りの液体を蒸留して、表題化合物 (14.0 g、58%) を、無色の液体として得た；沸点 52 °C (75 mm)；

^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.01 (6H、d)、1.13 (9H、s)、2.37 (1H、m)、7.36 (1H、d)。

【0 5 5 2】

20

(2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) ブタナール)

ジイソプロピルアミドリチウムの新しく調製した溶液を、-20 °C でテトラヒドロフラン (20 mL) 中で、n-ブチルリチウム (16.2 mL、25.9 mmol、1.6 M (ヘキサン中)) をジイソプロピルアミン (6.6 mL、47.0 mmol) の溶液に添加することによって生成し、0 °C まで昇温させ、そして 30 分間攪拌した。テトラヒドロフラン (10 mL) 中の N-(2-メチルプロピリデン)-2-メチル-2-プロパンアミン (3.0 g、23.5 mmol) を、10 分かけて滴下添加した。0 °C で 2 時間攪拌した後、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2-プロモエチル-2-メチル-1, 3-ジオキソラン (5.0 g、25.9 mmol) を、15 分かけて添加した。この反応物を、室温まで昇温させ、そして 16 時間攪拌しつづけた。氷浴中で冷却した後、シュウ酸水溶液 (100 mL、10 重量%) を添加し、そして反応物を 1 時間攪拌した。この層を分離し、そして水相をエーテル (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (50 mL)、飽和重炭酸ナトリウム/水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、減圧下で濃縮し、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン、1:9) にかけて、表題化合物 (1.0 g、23%) を透明な液体として得た；

30

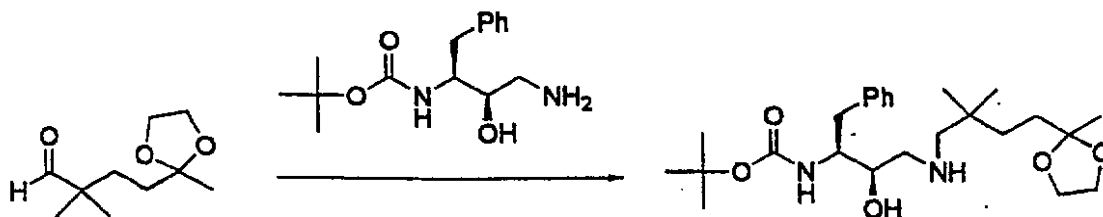
^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.05 (6H、s)、1.31 (3H、s)、1.52-1.62 (4H、m)、3.88-3.98 (4H、m)、9.45 (1H、s)。

【0 5 5 3】

40

【化 1 4 1】

工程 2:



10

【0 5 5 4】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 1 からの生成物を、工程 2 (実施例 (化合物 201)) に供し、表題化合物を濃厚な油状物として得た；

【0 5 5 5】

【数 6 1】

 $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6\text{)}: \delta 0.80 (6\text{H, s}), 1.17-1.27$
 $(14\text{H, m}), 1.38 (1\text{H, br}), 1.42-1.50 (2\text{H, m}), 2.22 (2\text{H, s}),$
 $2.45-2.59 (3\text{H, m}), 2.96 (1\text{H, dd}), 3.36-3.55 (2\text{H, m}),$
 $3.75-3.85 (4\text{H, m}), 4.76 (1\text{H, br s}), 6.71 (1\text{H, d}), 7.08-$
 $7.24 (5\text{H, m}) ; \text{MS } 451 (\text{MH}^+)$

20

【0 5 5 6】

【化 1 4 2】

工程 3:



30

【0 5 5 7】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 2 からの生成物を、工程 3 (実施例 (化合物 201)) に供し、表題化合物を白色固体として得た；

【0 5 5 8】

40

【数 6 2】

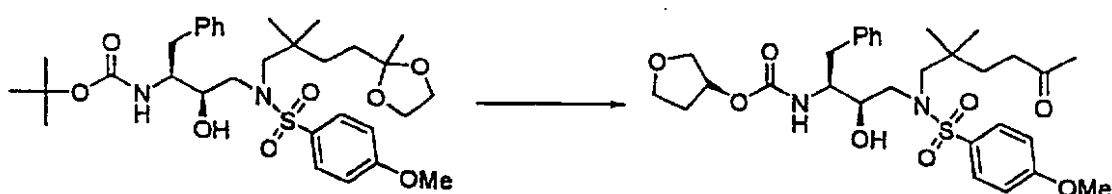
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.22 (9H, s), 1.28 (2H, t), 1.44-1.56 (2H, m), 2.42-2.49 (1H, m), 2.77 (1H, d), 2.87-2.98 (2H, m), 3.25-3.40 (3H, m), 3.65-3.73 (1H, m), 3.82 (7H, s), 4.95 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.03-7.23 (7H, m), 7.77 (2H, d); MS 621 (MH $^+$).

10

【0 5 5 9】

【化 1 4 3】

工程 4:



20

【0 5 6 0】

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[2-, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 3 からの生成物を、実施例 (化合物 205) において使用した手順に供し、表題化合物を白色の泡状物として生成した;

【0 5 6 1】

【数 6 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.87 (3H, s), 0.9 (3H, s), 1.47 (2H, t), 1.75 (1H, dt), 2.03-2.08 (1H, m), 2.1 (3H, s), 2.35-2.45 (3H, m), 2.75 (1H, d), 2.85-2.95 (2H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.57 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.75 (1H, dd), 3.82 (3H, s), 4.9 (1H, brt), 5.1 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 591.1 (MH $^+$).

30

【0 5 6 2】

【0 5 6 3】

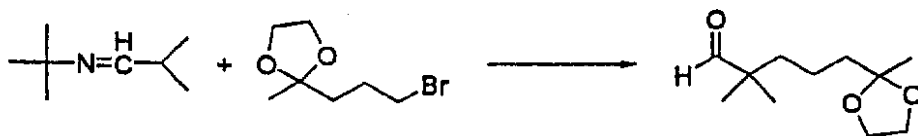
(実施例 (化合物 209))

【0 5 6 4】

40

【化 1 4 4】

工程 1:



10

【0 5 6 5】

(2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) ペンタナール)

2-(3-クロロプロピル)-2-メチル-1, 3-ジオソランをアルキル化剤として使用して、表題化合物を、実施例(化合物 2 0 2)において使用される手順により調製した。

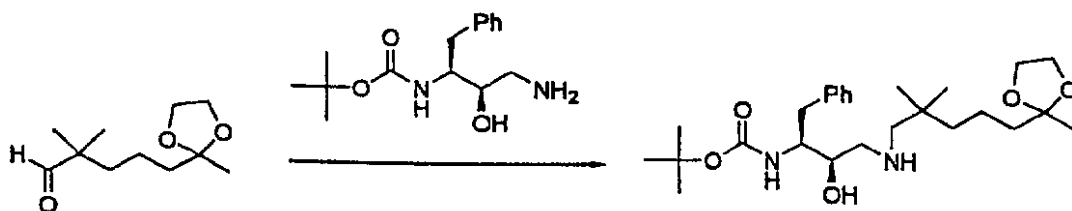
^1H NMR (CDCl_3): δ 1.05 (6H, s)、1.24-1.36 (5H, m)、1.44-1.50 (2H, m)、1.60-1.65 (2H, m)、3.88-3.98 (4H, m)、9.45 (1H, s)。

【0 5 6 6】

20

【化 1 4 5】

工程 2:



30

【0 5 6 7】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2, 2-ジメチル-5-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル) ペンチル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 1 からの生成物を、工程 2 (実施例(化合物 2 0 1)) に供し、表題化合物を濃厚な油状物として生成した；

【0 5 6 8】

【数 6 4】

40

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.80 (6H, s), 1.10-1.30 (16H, m), 1.42 (1H, brs), 1.45-1.52 (2H, m), 2.22 (2H, s), 2.47-2.60 (3H, m), 2.95 (1H, dd), 3.37-3.57 (2H, m), 3.75-3.85 (4H, m), 4.76 (1H, br s), 6.75 (1H, dd), 7.08-7.26 (5H, m) ; MS: 465 (MH^+).

【0 5 6 9】

50

【化 1 4 6】

工程 3:



10

【0 5 7 0】

上記手順からの生成物を、工程 3（実施例（化合物 2 0 1））に供し、表題化合物を白色固体として得た；

【0 5 7 1】

【数 6 5】

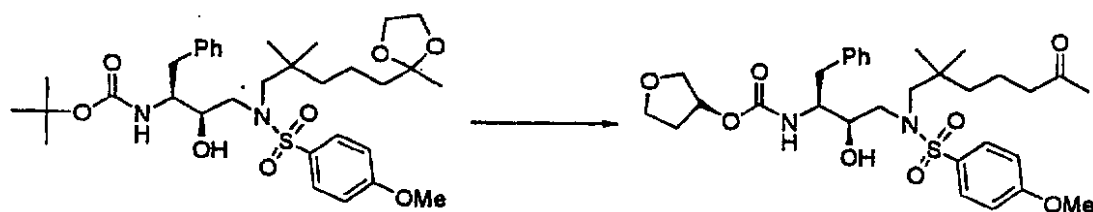
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (6H, s), 1.14–1.30 (16H, m), 1.44–1.51 (2H, m), 2.42–2.48 (1H, m), 2.77 (1H, d), 2.87–2.98 (2H, m), 3.25–3.40 (3H, m), 3.65–3.75 (1H, m), 3.75–3.85 (7H, m), 4.96 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 7.04–7.24 (7H, m), 7.72 (2H, d); MS: 635 (MH^+).

20

【0 5 7 2】

【化 1 4 7】

工程 4:



30

【0 5 7 3】

上記手順からの生成物を、実施例（化合物 2 0 5）で使用した工程に供し、表題化合物を濃厚な油状物として得た；

【0 5 7 4】

40

【数 6 6】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.89 (3H, s), 1.15 (2H, dd), 1.3-1.5 (2H, m), 1.75 (1H, dd), 1.95-2.05 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.35 (2H, t), 2.4-2.5 (1H, m), 2.75 (1H, d), 2.93 (2H, brd), 3.30-3.45 (4H, m), 3.6 (1H, dd), 3.63 (1H, dd), 3.7 (1H, d), 3.72-3.77 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.9 (1H, brt), 5.0 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 604.9 (MH^+)

10

【0 5 7 5】

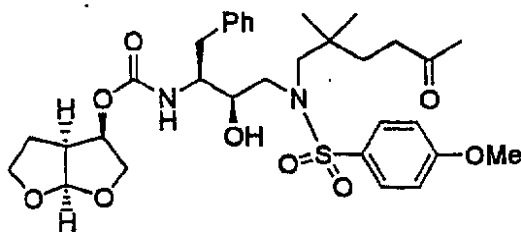
【0 5 7 6】

(実施例 (化合物 2 1 0))

【0 5 7 7】

【化 1 4 8】

20



【0 5 7 8】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

工程 3 (実施例 (化合物 2 0 8)) からの生成物を、実施例 (化合物 2 0 5) と (アシル化工程において、(3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル-p-ニトロフェニルカルボネートを使用したことを除き) 同様の手順に供し、表題化合物を、泡状物として得た;

【0 5 7 9】

【数 6 7】

40

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.82 (3H, s), 0.86 (3H, s), 1.2 (1H, dd), 1.3-1.4 (1H, m), 1.43 (2H, t), 2.04 (3H, s), 2.3-2.5 (3H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.89 (1H, dd), 2.92 (1H, dd), 3.3-3.4 (3H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.57 (2H, dd), 3.73 (2H, dd), 3.9 (3H, s), 4.8 (1H, quartet), 5.1 (1H, d), 5.48 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.10-7.25 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 633 (MH^+).

50

【0580】

。

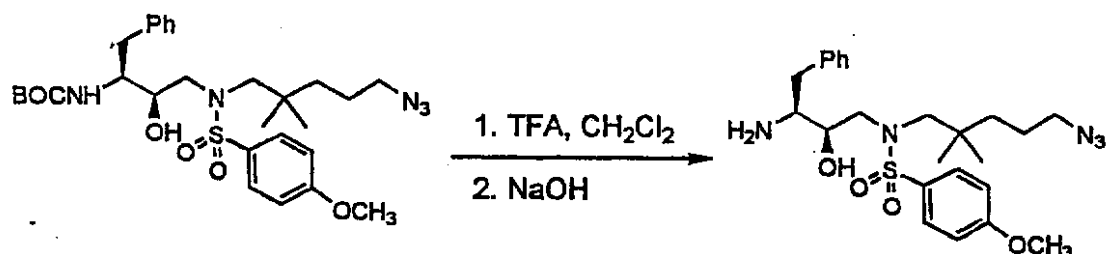
【0581】

(実施例(化合物(211)))

【0582】

【化149】

工程1:



10

【0583】

(N-[(2R, 3S) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] - N-(5-アジド-2, 2-ジメチルフェニル) - 4-メトキシベンゼンスルホンアミド)

0.49g (1.7mmol) の tert-ブチル N-((1S, 2R) - 3-(5-アジド-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物203))の CH₂Cl₂ (10mL) 溶液を、10mL の TFA で処理し、そしてこの溶液を、RT で攪拌した。3時間後、この溶液を、減圧下で濃縮した。この残渣を、CH₂Cl₂ に溶解させた。この溶液を、1M の NaOH 水溶液(1×)、水(2×)で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。粗製物質を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、97:3のCH₂Cl₂/2MのNH₃(MeOH中))にかけ、所望の化合物(0.32g)を白色の泡状物として得た。

20

【0584】

【数68】

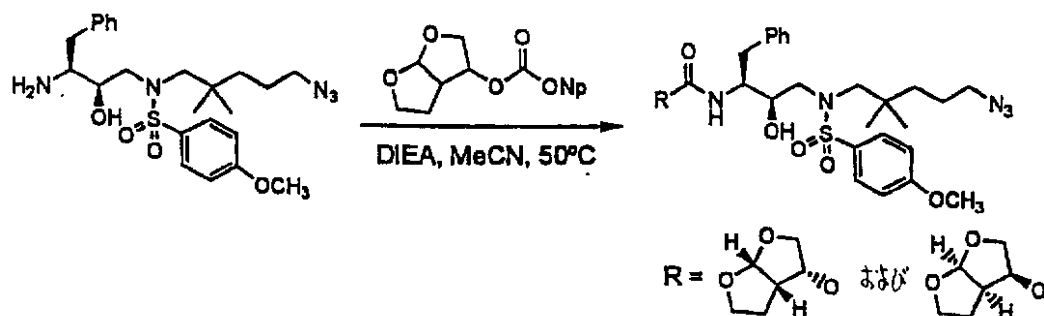
30

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.66 (2H), 7.22 (2H), 7.15 (3H), 7.03 (2H), 4.64 (1H), 3.79 (3H), 3.62-3.20 (5H), 3.03 (1H), 2.85 (1H), 2.74-2.60 (2H), 2.27 (1H), 1.48 (2H), 1.23 (2H), 1.10 (2H), 0.84 (6H). MS(ESI): 490(M+H).

【0585】

【化 1 5 0】

工程 2:



10

【0 5 8 6】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N- ((1S, 2R) -3- (5-アジド-2, 2-ジメチルフェニル) [(4-メトキシオキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3R, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N- ((1S, 2R) -3- (5-アジド-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシオキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

20

0.31 g (0.63 mmol) の N- [(2R, 3S) -3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] -N- (5-アジド-2, 2-ジメチルフェニル) -4-メトキシベンゼンスルホンアミド (工程 1)、0.20 g (0.67 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル (4-ニトロフェニル) カルボネートと (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル (4-ニトロフェニル) カルボネートとの 1:1 混合物、および 0.18 mL の N, N-ジイソプロピルエチレンアミンのアセトニトリル (10 mL) 溶液を、窒素下 50°C で攪拌した。24 時間後、この溶液を RT まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。この残渣を、CH₂Cl₂ に溶解させた。この溶液を、0.2 M の NaOH (4×)、水 (2×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、乾固するまで濃縮した。この粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、1:1 のヘキサン/EtOAc) にかき、所望の生成物 (0.27 g (66%)) を白色の泡状物として得た。

30

【0 5 8 7】

【数 6 9】

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (2H), 7.32-7.11 (5H), 7.00 (2H), 5.62 (1H), 4.97 (2H), 4.18-3.97 (2H), 3.96-3.72 (6H), 3.70-3.42 (2H), 3.30-3.01 (4H), 3.00-2.63 (4H), 1.99-1.72 (1H), 1.53 (2H), 1.41-1.15 (3H), 0.90 (6H). LCMS (ESI): 646 (M+H).

40

【0 5 8 8】

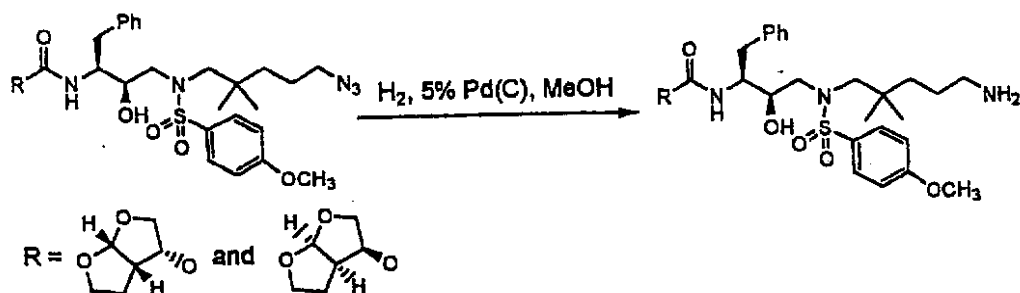
【0 5 8 9】

50

(実施例 (化合物 212))

【0590】

【化151】



10

【0591】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

20

窒素下の 40 mL の MeOH 中の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アジド-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アジド-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (実施例 (化合物 211)) の 1:1 の混合物の 0.25 g (0.39 mmol) の溶液を、50 mg の 5% Pd(C) で処置した。得られた混合物を、30 psi で水素化に供した。容器を窒素でパージした 2 時間後、触媒をセライト (celite) を通したろ過によって取り除き、そしてろ液を真空中で濃縮して淡い黄色の泡状物として所望の生成物の 0.23 g (96%) を得た。

30

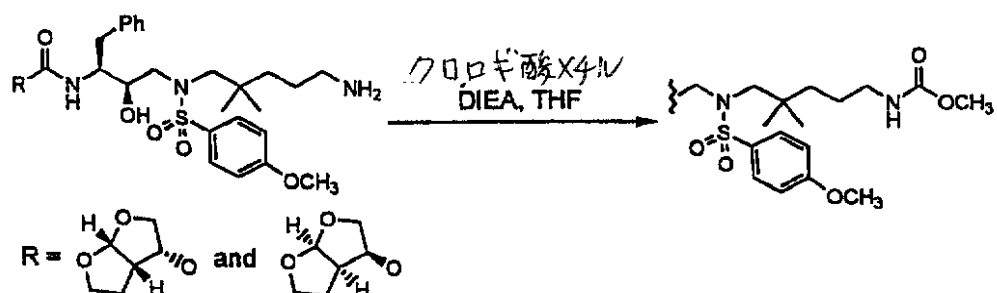
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.75 (2H)、7.38–7.12 (5H)、7.03 (2H)、5.65 (1H)、5.02 (1H)、4.13–3.44 (8H)、3.38–2.55 (10H)、2.02–1.08 (6H)、1.07–0.83 (6H)。LCMS (ESI): 620 (M+H)。

【0592】

(実施例 (化合物 213))

【0593】

【化152】



40

【0594】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-5-[(メトキシカルボニル)

50

アミノ] - 2, 2-ジメチルペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメート、および (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-5-[(メトキシカルボニル) アミノ] - 2, 2-ジメチルペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメート)

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート、および (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (実施例 (化合物 212)) の 1:1 の混合物の 20 mg (0.032 mmol) の溶液を、0℃で 6.3 μL (0.036 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン、次に 2.8 μL (0.036 mmol) のクロロギ酸メチルで処理した。得られた溶液を、攪拌しながら室温まで暖めた。2.5 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 97:3 CH₂Cl₂/MeOH) に供して、白色の泡状物として 16 mg (74%) の所望の生成物を得た。

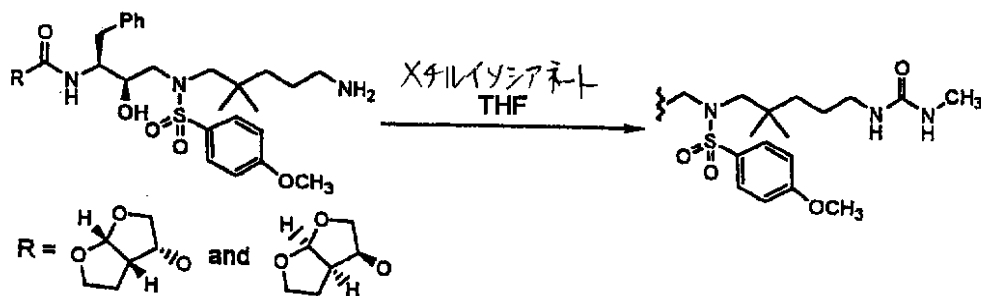
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (2H), 7.29-7.12 (5H), 6.99 (2H), 5.61 (1H), 5.46-5.21 (1H), 5.10-4.88 (2H), 4.20-3.42 (12H), 3.23-2.61 (9H), 1.99-1.13 (6H), 0.91 (3H), 0.83 (3H)。LCMS (ESI): 678 (M+H)。

【0595】

(実施例 (化合物 214))

【0596】

【化153】



【0597】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-[(メチルアミノ) カルボニル] アミノペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート、および (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-[(メチルアミノ) カルボニル] アミノペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシ

プロピル)カルバメート(実施例(化合物212))の1:1の混合物の20mg(0.032mmol)の溶液を、0℃で2.0μL(0.032mmol)のメチルイソシアナートで処理した。得られた溶液を攪拌しながら室温まで暖めた。2.5時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH)に供して、白色の泡状物として15mg(69%)の所望の生成物を得た。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (2H)、7.30–7.10 (5H)、7.00 (2H)、5.83–5.48 (2H)、5.10–4.50 (2H)、4.30–3.43 (10H)、3.30–2.62 (12H)、2.10–1.18 (6H)、0.93 (3H)、0.84 (3H)。LCMS (ESI): 677 (M+H)。

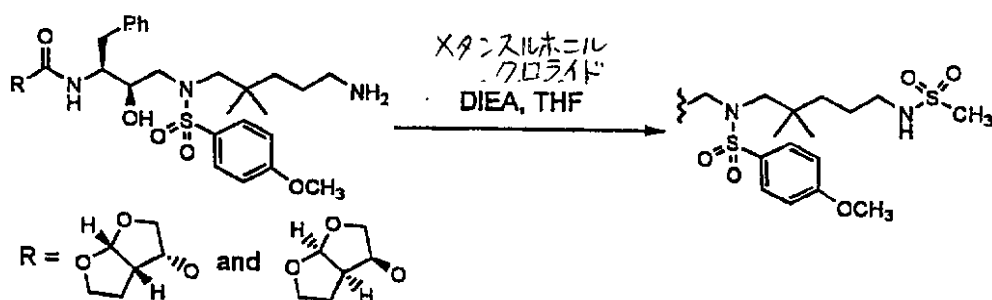
10

【0598】

(実施例(化合物215))

【0599】

【化154】



20

【0600】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、および(3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]ペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

30

1. 5mLの0℃での無水THF中の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、および(3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物212))の1:1の混合物の20mg(0.032mmol)の溶液を、0℃で6.0μL(0.032mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、次に2.5μL(0.032mmol)のメタン sulfonylクロリドを用いて処理した。得られた溶液を攪拌しながら室温まで暖めた。2.5時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、97:3 CH₂Cl₂/MeOH)に供して、白色の泡状物として15mg(68%)の所望の生成物を得た。

40

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.69 (2H)、7.31–7.10 (5H)、7.00 (2H)、5.61 (1H)、5.18–5.02 (1H)、4.92 (2H)、4.07 (1H)、3.99–3.34 (8H)、3.21–2.63 (12H)、2.04–1.20 (6H)、0.93 (3H)、0.87 (3H)。LCMS (ESI): 698 (M+H)。

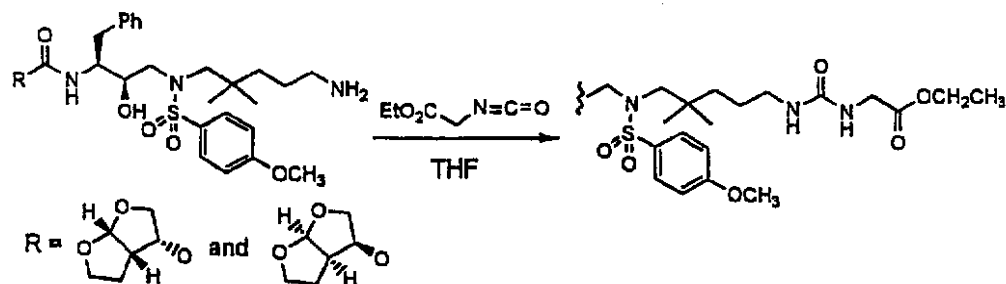
【0601】

50

(実施例 (化合物 216))

【0602】

【化155】



10

【0603】

(エチル (3S, 4R) - 1 - [(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ] - 3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 8, 8-ジメチル-1, 13-ジオキソ-2, 6, 12, 14-テトラアザヘキサデカン-16-オエート、およびエチル (3S, 4R) - 1 - [(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ] - 3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6- [(4-メトキシフェニル) スルホニル] - 8, 8-ジメチル-1, 13-ジオキソ-2, 6, 12, 14-テトラアザヘキサデカン-16-オエート)

20

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R) - 3- (5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート、および (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R) - 3- (5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (実施例 (化合物 212)) の 1 : 1 の混合物の 33 mg (0.053 mmol) の溶液を、6.5 μL (0.058 mmol) エチルイソシアナートアセテートで処理し、そして得られた溶液を室温で攪拌した。18 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、97 : 3 C H₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、白色の泡状物として 31 mg (78%) の所望の化合物を得る。

30

¹H NMR (CDCl₃) : 7.76 (2H)、7.35-7.16 (5H)、7.04 (2H)、5.80-5.42 (2H)、5.02 (1H)、4.37-3.46 (13H)、3.40-2.63 (9H)、2.18-1.78 (2H)、1.70-1.22 (7H)、1.01 (3H)、0.92 (3H)。LCMS (ESI) : 749 (M+H)。

【0604】

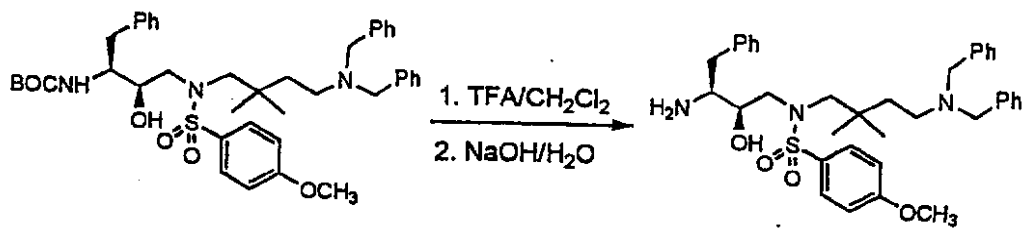
(実施例 (化合物 217))

40

工程 1 :

【0605】

【化 1 5 6】



10

【0 6 0 6】

(N-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-[4-(ジベンジルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド)

40 mL の 1 : 1 の CH_2Cl_2 / TFA 中の tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1.00 g (1.37 mmol) の溶液を、室温で 2 時間攪拌した。次いで、この溶液を乾燥するまで濃縮し、そして残留物を CH_2Cl_2 に溶解した。得られた溶液を 1 M の水性 NaOH (1×)、水 (3×) を用いて洗浄し、 MgSO_4 を通じて乾燥し、真空下で濃縮して、濃厚な油として所望のアミン (0.81 g (94%)) を得た。

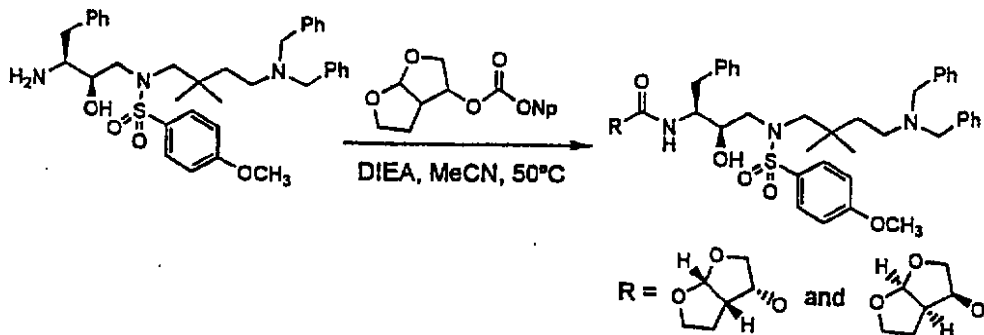
20

^1H NMR (CDCl_3): 7.76 (2H)、7.44–7.19 (15H)、7.01 (2H)、4.00 (1H)、3.92 (3H)、3.63 (4H)、3.34–2.88 (6H)、2.53 (3H)、1.64 (2H)、0.92 (6H)。

工程 2 :

【0 6 0 7】

【化 1 5 7】



30

【0 6 0 8】

((3R, 3a S, 6a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート、および (3S, 3a R, 6a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

40

20 mL のアセトニトリル中の N-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-[4-(ジベンジルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (工程 1) の 0.81 g (1.3 mmol)、(3S, 3a R, 6a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル (4-ニト

50

ロフェニル)カルボネート、および(3S, 3aR, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル(4-ニトロフェニル)カルボネートの1:1混合物の0.40 g (1.4 mmol)、およびN, N-ジイソプロピルエチルアミンの0.37 mL (2.1 mmol)の溶液を、50℃で撹拌した。3.5時間後、この溶液を室温まで冷却し、そして乾燥するまで濃縮した。残留物を、CH₂Cl₂に溶解し、そしてこの溶液を、1Mの水性NaOH(4×)、水(3×)を用いて洗浄し、MgSO₄を通じて乾燥し、そして真空下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、1:1ヘキサン/EtOAc)に供し、白色の泡状物としての所望の生成物(0.85 g (84%))を得た。

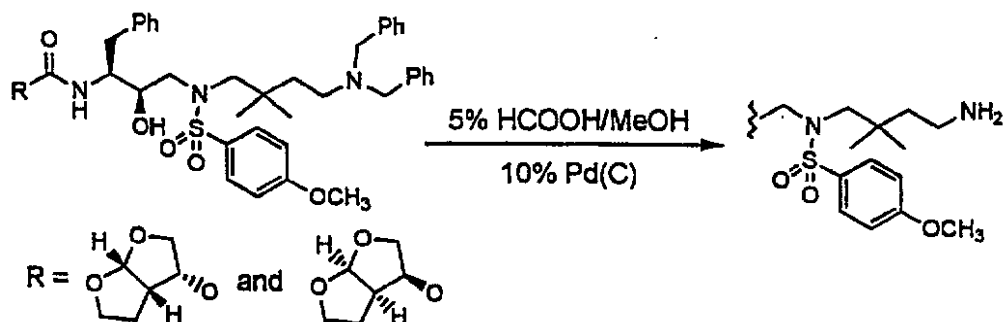
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.71 (2H)、7.58–7.13 (15H)、7.01 (2H)、5.66 (1H)、5.07–4.60 (2H)、4.40–3.40 (12H)、3.27–2.63 (9H)、2.46 (1H)、2.20–1.45 (4H)、0.87 (6H)。LCMS (ESI): 786 (M+H)。

【0609】

(工程3:)

【0610】

【化158】



【0611】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-(4-アミノ-2,2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-(4-アミノ-2,2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

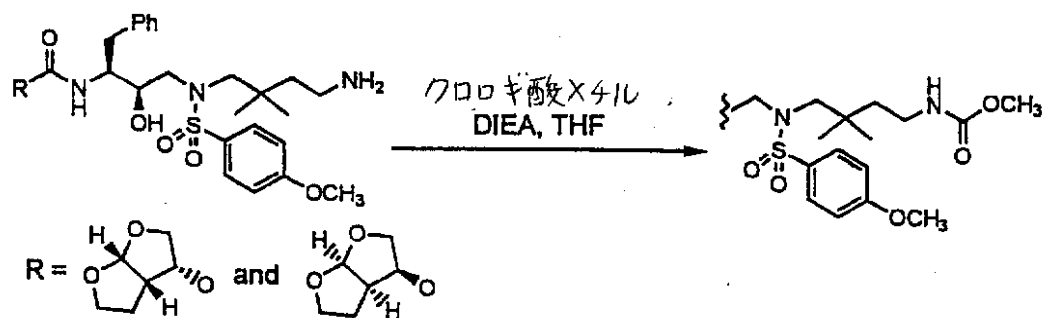
窒素下の50 mLの5%ギ酸/MeOH中の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2,2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、および(3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジベンジルアミノ)-2,2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルボネート(工程2)の1:1の混合物の0.78 g (0.99 mmol)の溶液を、1.00 gの10% Pd(C)で処理し、そして得られた混合物を、室温で撹拌した。18時間後、触媒をセライトを通じたり過によって取り除き、そしてろ液を、真空下で乾燥するまで濃縮した。残留物をCH₂Cl₂に溶解し、そしてこの溶液を1Mの水性NaOH(1×)、水(2×)を用いて洗浄し、MgSO₄を通じて乾燥して、乾燥するまで濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、9:1 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して、白色の泡状物としての所望の生成物(0.45 g (75%))を得る。

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (2H)、7.21 (5H)、6.99 (2

H)、5.60 (1H)、5.00 (1H)、4.18–3.40 (8H)、3.30–2.63 (10H)、2.02–1.30 (4H)、1.01 (3H)、0.88 (3H)。MS (ESI): 606 (M+H)。

【0612】

【化159】



10

【0613】

。

【0614】

(実施例 (化合物 218))

20

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルブチル [(4-メトキシフェニル)スルホニル] アミノプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-4-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルブチル [(4-メトキシフェニル)スルホニル] アミノプロピル) カルバメート)

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (実施例 (化合物 217)) の 1:1 の混合物の 25 mg (0.041 mmol) の溶液を、0 °C に冷却し、そして 8.0 μL (0.045 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、次に 3.5 μL (0.045 mmol) クロロギ酸メチルで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで暖めた。1.5 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 C H₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、白色の泡状物として所望の生成物 (18 mg (67%)) を得る。

30

¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (2H)、7.37–7.18 (5H)、7.03 (2H)、5.65 (1H)、5.39–4.90 (3H)、4.20–3.50 (12H)、3.38–2.69 (9H)、2.18–1.39 (4H)、1.09 (3H)、0.95 (3H)。MS (ESI): 664 (M+H)。

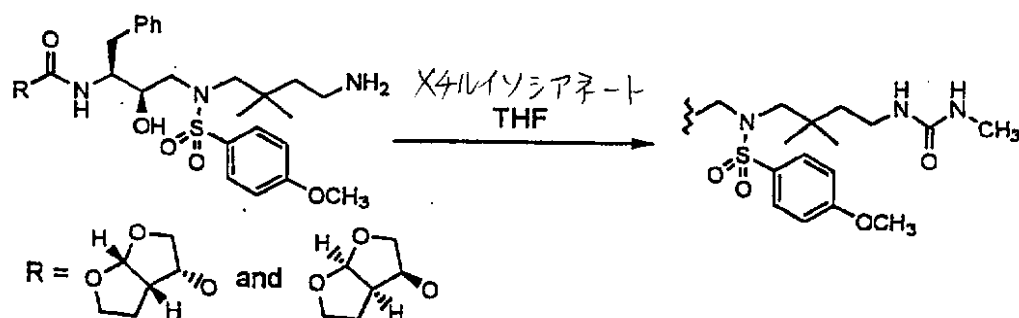
40

【0615】

(実施例 (化合物 219))

【0616】

【化 160】



10

【0617】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-4-[(メチルアミノ)カルボニル]アミノブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、および(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-4-[(メチルアミノ)カルボニル]アミノブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

20

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート、および(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート (実施例 (化合物 217)) の 1 : 1 の 25 mg (0.041 mmol) の溶液を、0 °C に冷却し、そして 2.5 μL (0.043 mmol) のメチルイソシアネートによって処理した。得られた溶液を、攪拌しながら室温まで暖めた。2 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH) に供して、白色の泡状物として 16 mg (59%) の所望の生成物を得た。

30

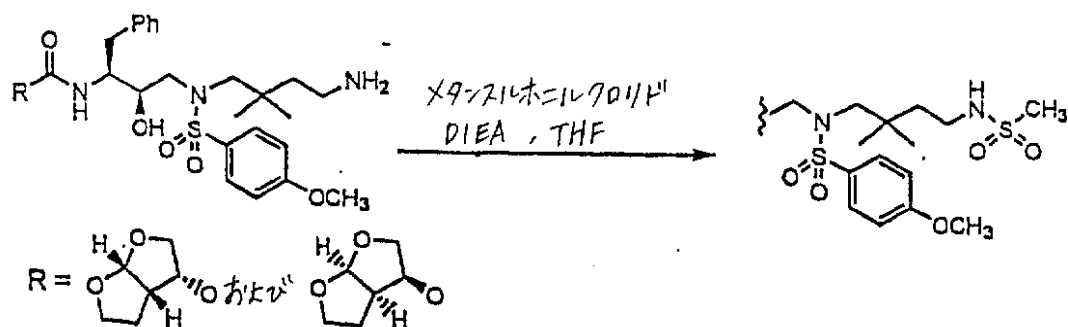
¹H NMR (CDCl₃) : δ 7.74 (2H)、7.37-7.14 (5H)、7.02 (2H)、5.75-5.50 (2H)、5.01 (1H)、4.19-3.49 (9H)、3.40-2.70 (12H)、2.18-1.23 (4H)、1.03 (3H)、0.97 (3H)。MS (ESI) : 663 (M+H)。

【0618】

(実施例 (化合物 220))

【0619】

【化 1 6 1】



10

【0 6 2 0】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2S)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]ブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

20

1. 5 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートの 1:1 混合物 (実施例 (化合物 217)) の 25 mg (0.041 mmol) の溶液を、0 °C まで冷却し、そして 7.0 μL (0.041 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、次いで 3.2 μL (0.041 mmol) のメタンスルホニルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで温めた。2 時間後、この溶液を真空で濃縮し、そしてその残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH) に供し、20 mg (71%) の所望の生成物を白色泡状物として得た。

30

【0 6 2 1】

【数 7 0】

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.76 (2H), 7.38-7.19 (5H), 7.06 (2H), 5.67 (1H), 5.29-4.99 (3H), 4.31-3.54 (10H), 3.32-2.63 (11H), 2.10-1.37 (4H), 1.04 (3H), 0.99 (3H). MS (ESI): 684 (M+H).

40

【0 6 2 2】

。

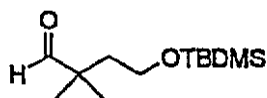
【0 6 2 3】

(実施例 (化合物 221))

工程 1:

【0 6 2 4】

【化 1 6 2】



【0 6 2 5】

(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルブタナール)

表題化合物を、アルキル化剤として2-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロモ
エタンを使用して、実施例(化合物202)と類似の手順によって調製した。

10

【0 6 2 6】

【数 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ -0.02 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.04 (6H, s), 1.74 (2H, t), 3.61 (2H, t), 9.43 (1H, s)

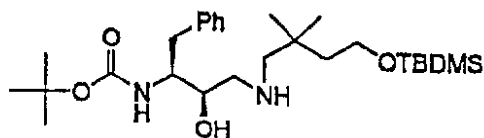
【0 6 2 7】

20

工程 2 :

【0 6 2 8】

【化 1 6 3】



【0 6 2 9】

30

工程 1 からの生成物を、工程 2 (実施例(化合物201))に供し、表題化合物を泡状
物として得た；

【0 6 3 0】

【数 7 2】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.01 (6H, s), 0.82 (15H, s), 1.22 (9H, s), 1.42 (2H, t), 2.23 (2H, s), 2.43-2.60 (3H, m), 2.95 (1H, dd), 3.33-3.58 (2H, m), 3.60 (2H, t), 4.72 (1H, br s), 6.71 (1H, d), 7.07-7.25 (5H, m) ; MS: 495 (MH+).

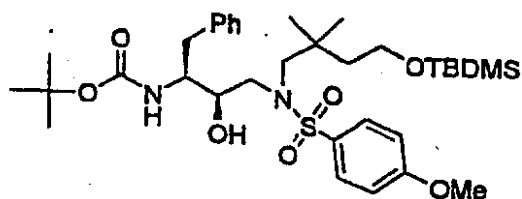
40

【0 6 3 1】

工程 3 :

【0 6 3 2】

【化 1 6 4】



10

【0 6 3 3】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 2 からの生成物を、工程 3 (実施例 (化合物 201)) に供し、表題化合物を泡状物として得た；

【0 6 3 4】

【数 7 3】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.00 (6H, s), 0.82 (9H, s), 0.93 (6H, s), 1.20 (9H, s), 1.48 (2H, t), 2.41-2.49 (1H, m), 2.74-2.96 (3H, m), 3.24-3.40 (3H, m), 3.63 (2H, t), 3.67-3.75 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.95 (1H, broad), 6.61 (1H, d), 7.04 (2H, d), 7.08-7.24 (2H, d), 7.71 (2H, d) ; MS: 665 (MH $^+$).

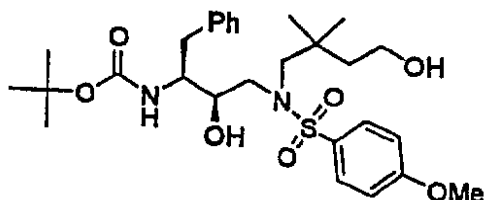
20

【0 6 3 5】

工程 4 :

【0 6 3 6】

【化 1 6 5】



40

【0 6 3 7】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-4-ヒドロキシブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

テトラヒドロフラン (25 mL) 中の工程 3 の生成物 (3.47 g、5.2 mmol) の攪拌した溶液に、15 分にわたって、テトラブチルアンモニウムフルオリド (6.2 mL テトラヒドロフラン中、1 M) を添加した。周囲温度で 2 時間攪拌した後、この反応を真空中で濃縮し、そしてエーテル/水 (1:1; 200 mL) 中で分配した。相は分離し、そして水相をエーテル (50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (100 mL) で洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、真空中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィ

50

(クロロホルム中の４％メタノール)によって精製し、表題化合物(２．７８ｇ、９７％)を白色泡状物として得た。

【０６３８】

【数７４】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.98 (6H, s), 1.27 (9H, s), 1.51 (2H, t), 2.46-2.57 (1H, m), 2.81-3.06 (3H, m), 3.32-3.55 (5H, m), 3.71-3.82 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.32 (1H, t), 5.01 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.12 (2H, d), 7.16-7.31 (5H, m), 7.77 (2H, d); MS: 551 (MH^+).

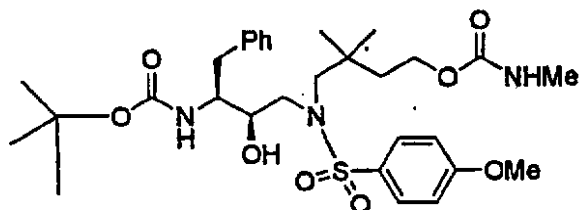
10

【０６３９】

工程５：

【０６４０】

【化１６６】



20

【０６４１】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2,2-ジメチルブチル-4-N'-メチルカルバモイルオキシプロピル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

30

ジクロロメタン(４mL)中の工程４からの生成物(５００mg、０．９mmol)の溶液に、メチルイソシアネート(１．１mL、１８．０mmol)を添加した。周囲温度で４８時間攪拌した後、この反応を真空中で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中の４０％酢酸エチル)によって精製し、表題化合物(４６０mg、８３％)を白色泡状物として得た。

【０６４２】

【数７５】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.58 (2H, t), 2.40-2.50 (1H, m), 2.54 (3H, d), 2.72-2.97 (3H, m), 3.24-3.42 (3H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.99 (2H, t), 4.99 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.88 (1H, q), 7.06 (2H, d), 7.10-7.24 (5H, m), 7.72 (2H, d); MS: 608 (MH^+).

40

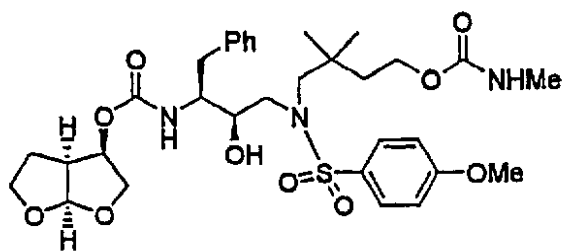
【０６４３】

工程６：

【０６４４】

50

【化 1 6 7】



10

【0 6 4 5】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-4-N'-メチルカルバモイルオキシプロピル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程5からの生成物を、実施例(化合物210)において使用されたプロトコルと類似のプロトコルに供し、表題化合物を泡状物として得た。

【0 6 4 6】

【数 7 6】

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.93 (1H, s), 0.94 (1H, s), 1.2 (1H, dd), 1.3-1.42 (1H, m), 1.6 (2H, t), 2.4 (1H, t), 2.55 (3H, d), 2.7-2.8 (2H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.65-3.80 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.0 (2H, s), 4.8 (1H, quartet), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.9 (1H, br s), 7.1 (2H, d), 7.15-7.25 (6H, m), 7.78 (2H, d); MS: 664 (MH^+)

30

【0 6 4 7】

。

【0 6 4 8】

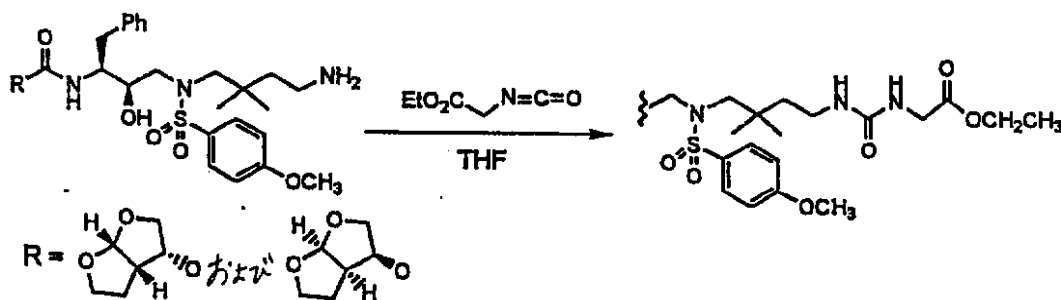
(実施例(化合物222))

工程1:

【0 6 4 9】

【化 1 6 8】

40



【0 6 5 0】

50

(エチル (3 S, 4 R) - 1 - [(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルオキシ] - 3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 6 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 8, 8 - ジメチル - 1, 12 - ジオキソ - 2, 6, 11, 13 - テトラアザペンタデカン - 15 - オエートおよびエチル (3 S, 4 R) - 1 - [(3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルオキシ] - 3 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - 6 - [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] - 8, 8 - ジメチル - 1, 12 - ジオキソ - 2, 6, 11, 13 - テトラアザペンタデカン - 15 - オエート)

3 mL の無水 THF 中の (3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 3 - (4 - アミノ - 2, 2 - ジメチルブチル) [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 3 - (4 - アミノ - 2, 2 - ジメチルブチル) [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1 : 1 混合物 (実施例 (化合物 217)) の 50 mg (0.083 mmol) の溶液を、9.0 μ L (0.087 mmol) の酢酸エチルイソシアナートで処理し、そして得られた溶液を室温で攪拌した。2.5 時間後、この溶液を真空中で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供し、47 g (77%) の所望の生成物を白色泡状物として得た。

【0651】

【数77】

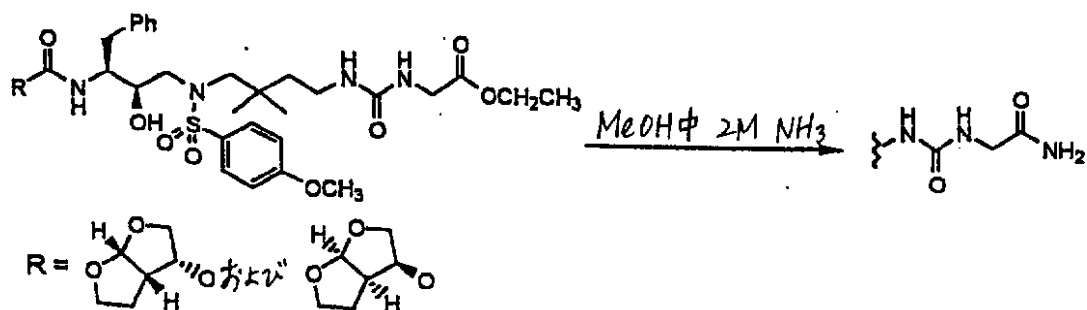
¹H NMR (CDCl₃): δ 7.70 (2H), 7.28-7.11 (5H), 7.00 (2H), 5.62 (1H), 5.47-5.30 (1H), 5.02 (1H), 4.24-3.46 (13H), 3.37-2.58 (9H), 2.04-1.39 (4H), 1.24 (3H), 1.03 (3H), 0.88 (3H). MS (ESI): 735 (M+H).

【0652】

工程 2 :

【0653】

【化169】



【0654】

((3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 3 - [4 - ([(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) アミノ] カルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチルブチル] [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノ - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 3 - [4 - ([(2 - アミノ - 2 - オキソエチル) アミノ] カルボニルアミノ) - 2, 2 - ジメチル

ルブチル] [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

密封管において、3 mLのMeOH中の2 M NH₃中でのエチル(3S, 4R)-1-[(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルオキシ]-3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-8, 8-ジメチル-1, 12-ジオキソ-2, 6, 11, 13-テトラアザペンタデカン-15-オエートおよびエチル(3S, 4R)-1-[(3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルオキシ]-3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-8, 8-ジメチル-1, 12-ジオキソ-2, 6, 11, 13-テトラアザペンタデカン-15-オエートの1:1混合物の2.2 mg (0.030 mmol)の溶液を室温で攪拌した。5日後、溶液を真空中で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 93:7 CH₂Cl₂/MeOH中の2 M NH₃)に供し、1.1 mg (52%)の所望の生成物を白色泡状物として得た。

10

【0655】

【数78】

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.69 (2H), 7.28-7.10 (5H), 6.97 (2H), 6.82-6.50 (1H), 6.12-4.43 (6H), 4.05 (1H), 3.97-3.42 (10H), 3.33-2.61 (9H), 2.00-1.35 (4H), 1.00 (3H), 0.88 (3H). MS(ESI): 706(M+H).

20

【0656】

。

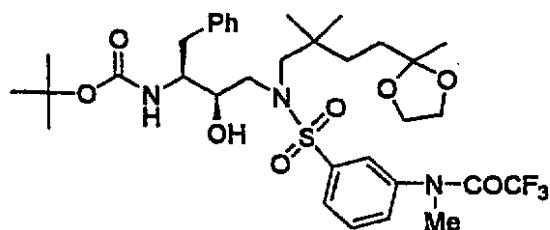
【0657】

(実施例(化合物224))

工程1:

【0658】

【化170】



30

【0659】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イル)ブチル]-(3-(N-メチル, N-トリフルオロアセチル)アミノフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

40

ジクロロメタン(17 mL)に溶解した工程3の生成物(実施例(化合物208))(0.44 g, 0.8 mmol)およびピリジン(1 mL, 0.97 g, 12.3 mmol)を、0°Cでトリフルオロ無水酢酸(0.45 mL, 0.67 g, 3.2 mmol)に添加し、そしてこの混合物を周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し(硫酸ナトリウム)、そして酢酸エチルを用いて共エバポレート(coevaporate)した(3×)。残留物をメタノール(10 mL)に溶解し、

50

そして炭酸カリウム（10 mg）を添加した。1時間周囲温度で攪拌した後、溶液をエバポレートし、そして残留物をアセトン（15 mL）に溶解し、そして炭酸カリウム（0.26 g、2 mmol）およびヨウ化メチル（0.25 mL、0.56 g、4.0 mmol）を添加した。3時間後、この溶液をエバポレートし、そして残留物をジクロロメタンと水との間で分配した。有機相を乾燥し（硫酸ナトリウム）、エバポレートし、乾燥した。

【0660】

【数79】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.83 (6H, s), 1.2 (9H, s), 1.21-1.35 (2H, m), 1.5 (2H, br d), 2.40-2.48 (2H, m), 2.7-3.0 (3H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.3-3.5 (8H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.8 (3H, s), 4.9 (1H, d), 7.1-7.3 (6H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 7.87 (1H, d), 7.95 (1H, s); MS: 738 (M + 23).

10

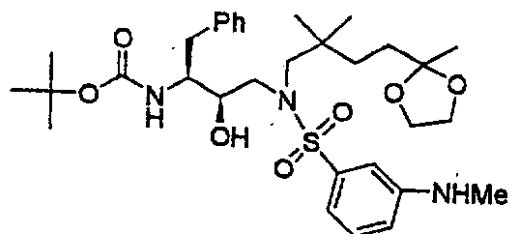
【0661】

工程2:

【0662】

【化171】

20



30

【0663】

工程1からの生成物（0.16 g）を2 Mアンモニア／エタノール（15 mL）中に溶解し、そしてこの混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして残留物を水とジクロロメタンとの間で分配した。有機相を乾燥し（硫酸ナトリウム）、そしてエバポレートし、表題化合物を泡状物として得た。

【0664】

【数80】

^1H NMR (CDCl₃): δ 0.92 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.2-1.4 (11, m), 1.6 (2H, d), 2.7-2.9 (6H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.7 (1H, br s), 3.9 (7H, br s), 4.2 (1H, br s), 4.83 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.95 (1H, s), 7.02 (1H, d), 7.1-7.3 (7H, m); MS: 620 (MH⁺).

40

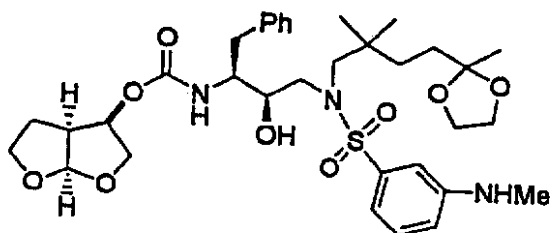
【0665】

工程3:

50

【 0 6 6 6 】

【 化 1 7 2 】



10

【 0 6 6 7 】

((3 R, 3 a S, 6 a R) - ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソヘキシル) [(3 - メチルアミノフェニル) スルホニル] アミノ - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 2 からの生成物を、実施例 (化合物 2 1 0) において使用した手順に供し、表題化合物を泡状物として得た。

【 0 6 6 8 】

20

【 数 8 1 】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.9 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.17 (1H, dd), 1.3-1.4 (1H, m), 1.45 (2H, t), 2.06 (3H, s), 2.35-2.45 (3H, m), 2.7 (3H, d), 2.71-2.80 (2H, m), 2.78 (1H, dd), 2.90 (1H, dd), 3.25-3.39 (3H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.7 (1H, t), 3.8 (2, dd), 4.8 (1H, quartet), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.2 (1H, quartet), 6.75 (1H, d), 6.85 (1H, s), 6.86 (1H, d), 7.1-7.25 (6H, m); MS: 632 (MH^+).

30

【 0 6 6 9 】

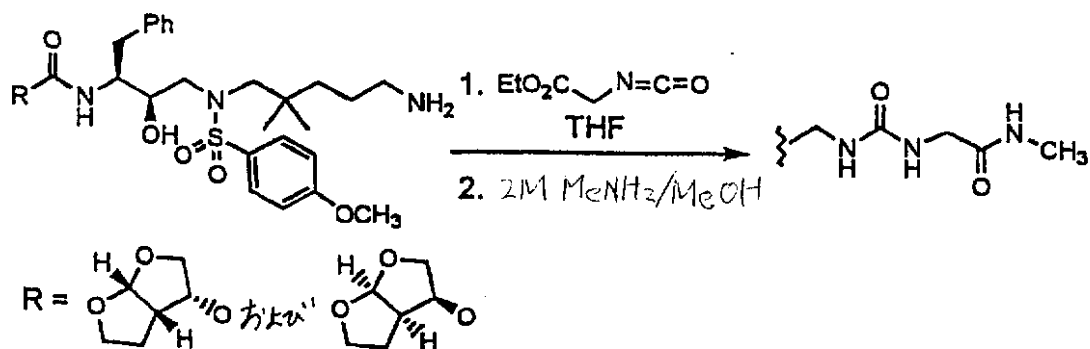
。

【 0 6 7 0 】

(実施例 (化合物 2 2 5)

【 0 6 7 1 】

【化 1 7 3】



10

【0 6 7 2】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-6, 6-ジメチル-11, 14-ジオキソ-4, 10, 12, 15-テトラアザヘキサデク-1-イルカルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-6, 6-ジメチル-11, 14-ジオキソ-4, 10, 12, 15-テトラアザヘキサデカ-1-イルカルバメート)

20

2 mL の無水 THF 中の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートの 1:1 混合物 (実施例 (化合物 212)) の 39 mg (0.063 mmol) の溶液を、7.4 μL (0.066 mmol) の酢酸エチルイソシアナートで処理し、そして得られた溶液を室温で攪拌した。2.5 時間後、溶液を真空中で濃縮した。残留物を、密封管において、3 mL の MeOH 中の 2M MeNH₂ に溶解し、そしてこの溶液を室温で攪拌した。18 時間後、この溶液を真空中で濃縮し、そして残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、93:7 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2M NH₃) に供し、25 mg (54%) の所望の生成物を白色泡状物として得た。

30

【0 6 7 3】

【数 8 2】

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.78 (2H), 7.33-7.15 (5H), 7.08-6.83 (3H), 6.30-4.80 (5H), 4.18-3.48 (11H), 3.38-2.62 (12H), 2.03-1.17 (6H), 0.98 (3H), 0.90 (3H). MS(ESI): 734 (M+H).

40

【0 6 7 4】

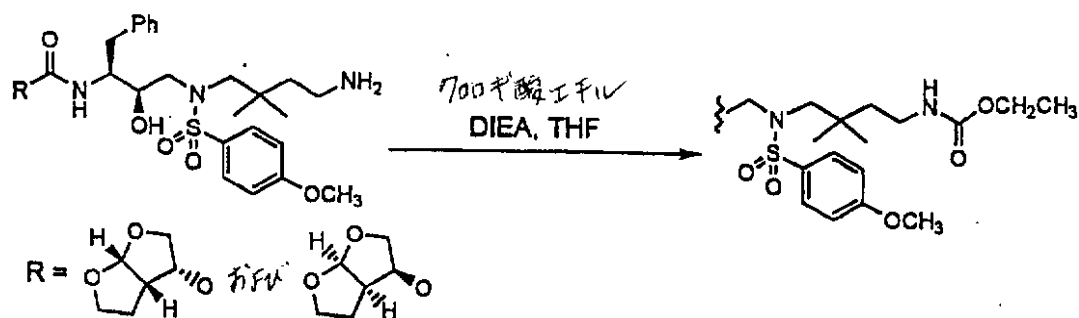
。

【0 6 7 5】

(実施例 (化合物 226))

【0 6 7 6】

【化 1 7 4】



10

【0 6 7 7】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-4-[(エトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-4-[(エトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート。

【0 6 7 8】

30mg (0.050mmol) の(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物217))の1:1の混合物の無水THF(2mL)の溶液を、0℃に冷却し、そして9.6μL(0.055mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて5.2μL(0.055mmol)のクロロギ酸エチルで処理した。この溶液を、攪拌しながらRTに温めた。18時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、MeOH中の97:3 CH₂Cl₂/2M NH₃)に供し、白色泡状物として31mg(92%)の所望の生成物を得た。

30

【0 6 7 9】

【数 8 3】

¹H NMR (CDCl₃): 7.74 (2H), 7.35-7.16 (5H), 7.02 (2H), 5.68 (1H), 5.31 (1H), 5.18-4.90 (2H), 4.28-3.50 (11H), 3.35-2.70 (9H), 2.08-1.32 (4H), 1.27 (3H), 1.03 (3H), 0.98 (3H). MS (ESI): 678 (M+H).

40

【0 6 8 0】

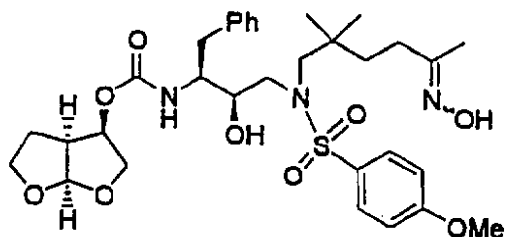
。

【0 6 8 1】

(実施例(化合物227))

【0 6 8 2】

【化 1 7 5】



【0 6 8 3】

10

(3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルブチル-5-ヒドロキシミノヘキシル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート。

【0 6 8 4】

ピリジン (0.5 mL) およびエタノール (0.5 mL) 中の実施例 (化合物 210) 由来の生成物 (37 mg, 0.06 mmol) の溶液に、塩酸ヒドロキシルアミン (22 mg, 0.31 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、周囲温度で2時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そして残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで洗淨し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、エバポレートし、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、2:3) に供して、泡状物として表題化合物を得た；

20

【0 6 8 5】

【数 8 4】

¹H NMR (CDCl₃,

揮発性アステロマー(シグナルのシグナル)
): δ 0.85 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.3-1.7 (4H, m), 1.85 (3H, s), 2.1 (1H, dd), 2.58 (1H, d), 2.7-3.0 (4H, m), 3.1-3.3 (3H, m), 3.6-3.7 (3H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 3.9 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 5.0 (1H, 四重線), 5.6 (2H, d), 7.0 (2H, d), 7.15-7.25 (5H, m), 7.75 (2H, d); MS: 648 (MH⁺); C₃₂H₄₅N₃O₉S.

30

【0 6 8 6】

。

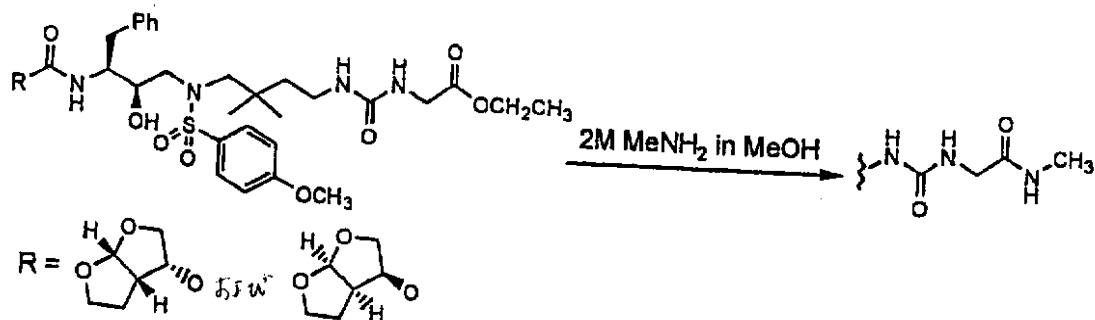
【0 6 8 7】

(実施例 (化合物 228))

【0 6 8 8】

40

【化 1 7 6】



10

【0 6 8 9】

(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル

N-(1 S, 2 R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-6, 6-ジメチル-10, 13-ジオキソ-4, 9, 11, 14-テトラアザペンタデック-1-イルカルバメートおよび (3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1 S, 2 R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-4-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-6, 6-ジメチル-10, 13-ジオキソ-4, 9, 11, 14-テトラアザペンタデック-1-イルカルバメート。

【0 6 9 0】

20

密封管中の 22 mg (0.030 mmol) のエチル (3 S, 4 R)-1-[(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ]-3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-8, 8-ジメチル-1, 12-ジオキソ-2, 6, 11, 13-テトラアザペンタデカン-15-エート (oate) およびエチル (3 S, 4 R)-1-[(3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ]-3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシフェニル)スルホニル]-8, 8-ジメチル-1, 12-ジオキソ-2, 6, 11, 13-テトラアザペンタデカン-15-エートの 1:1 の混合物の MeOH 中の 2 M メチルアミン (3 mL) 溶液を、室温で攪拌した。18 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, MeOH 中の 97:3 CH₂Cl₂/2 M NH₃) に供し、白色泡状物として 13 mg (60%) の所望の生成物を得た。

30

【0 6 9 1】

【数 8 5】

¹H NMR (CDCl₃): 7.75 (2H), 7.37-7.13 (5H), 7.02 (2H), 6.90-6.61 (1H), 6.10-4.49 (5H), 4.15-3.50 (11H), 3.40-2.67 (12H), 2.10-1.20 (4H), 1.06 (3H), 0.93 (3H).

MS(ESI): 720(M+H).

40

【0 6 9 2】

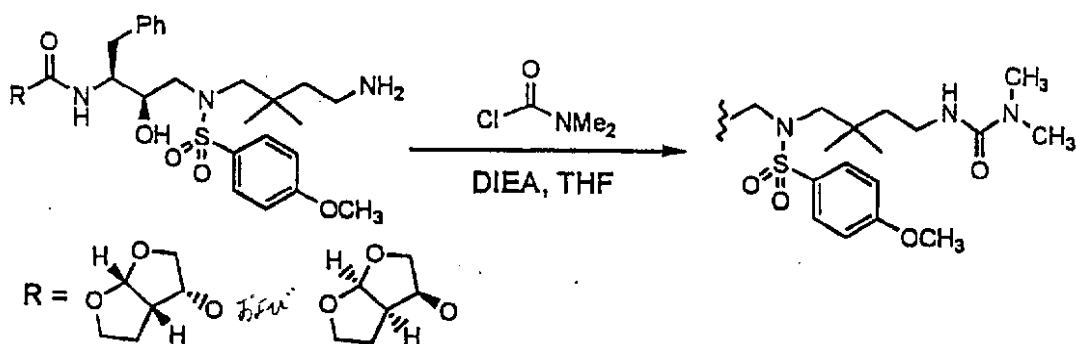
。

【0 6 9 3】

(実施例 (化合物 2 2 9))

【0 6 9 4】

【化 1 7 7】



10

【0 6 9 5】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(4-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート。

20

【0 6 9 6】

30 mg (0.050 mmol) の(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物217))の1:1の混合物の無水THF(2 mL)の溶液を、0℃に冷却し、そして9.6 μL (0.055 mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて5.0 μL (0.053 mmol)のジエチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながらRTに温めた。18時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, MeOH中の95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃)に供し、白色泡状物として30 mg (89%)の所望の生成物を得た。

30

【0 6 9 7】

【数 8 6】

¹H NMR (CDCl₃): 7.69 (2H), 7.29-7.10 (5H), 6.96 (2H), 5.80-5.52 (2H), 4.99-4.23 (2H), 3.99-3.43 (11H), 3.35-3.02 (5H), 3.01-2.62 (8H), 2.01-1.24 (4H), 1.01 (3H), 0.93 (3H). MS(ESI): 677(M+H).

40

【0 6 9 8】

。

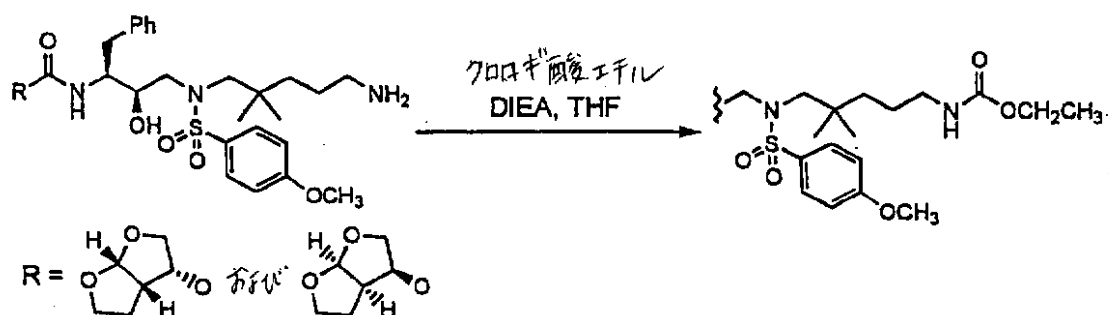
【0 6 9 9】

(実施例(化合物230))

【0 7 0 0】

50

【化 1 7 8】



10

【0701】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル
N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-5-[(エトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-5-[(エトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート。

20

【0702】

30mg (0.048mmol) の(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物236))の1:1の混合物の無水THF (2mL)の溶液を、0℃に冷却し、そして9.2μL (0.053mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて5.0μL (0.053mmol)のクロロギ酸エチルで処理した。この得られた溶液を、攪拌しながらRTに温めた。18時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、MeOH中の97:3 CH₂Cl₂/2M NH₃)に供し、白色泡状物として30mg (94%)の所望の生成物を得た。

30

【0703】

【数87】

H1-NMR (CDCl₃): 7.76 (2H), 7.37-7.18 (5H), 7.04 (2H), 5.67 (1H), 5.60-5.32 (1H), 5.01 (2H), 4.24-3.44 (11H), 3.30-2.70 (9H), 2.10-1.20 (9H), 0.96 (3H), 0.90 (3H). MS (ESI): 692 (M+H).

40

【0704】

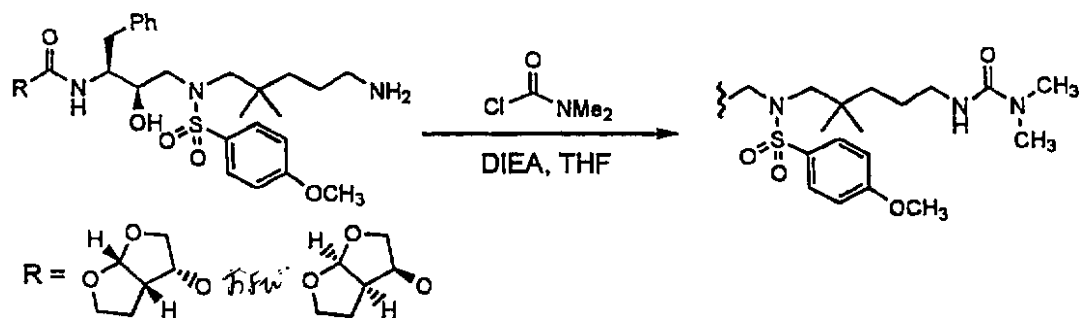
。

【0705】

(実施例(化合物231))

【0706】

【化 1 7 9】



10

【0 7 0 7】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート。

【0 7 0 8】

20

30mg (0.048mmol) の(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート(実施例(化合物212))の1:1の混合物の、0℃の無水THF(2mL)の溶液を、9.2μL (0.053mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて4.6μL (0.050mmol)のジエチルカルバミルクロリドで処理した。この得られた溶液を、攪拌しながらRTに温めた。18時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂、MeOH中の95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃)に供し、白色泡状物として26mg (79%)の所望の生成物を得た。

30

【0 7 0 9】

【数 8 8】

H1-NMR (CDCl₃): 7.71

(2H), 7.29-7.09 (5H), 6.98 (2H), 6.08-5.72 (1H), 5.61 (1H), 4.92 (1H), 4.65 (1H), 4.24 (1H), 3.99-3.43 (8H), 3.28-2.63 (15H), 1.99-1.70 (1H), 1.54-1.18 (5H), 0.92 (3H), 0.84 (3H). MS(ESI): 691(M+H).

40

【0 7 1 0】

。

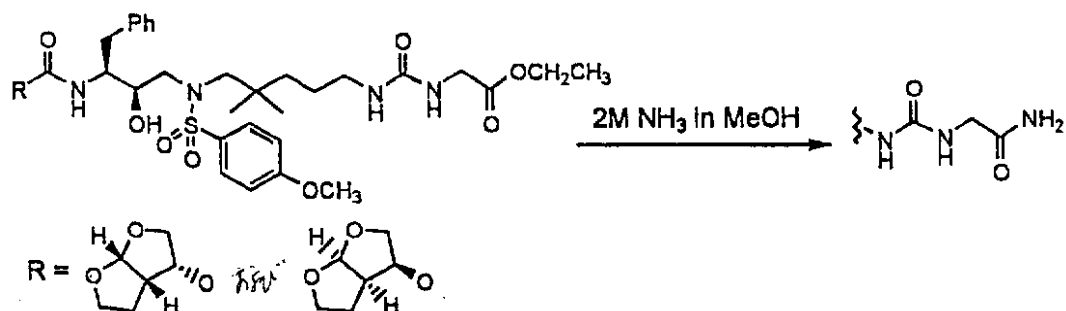
【0 7 1 1】

(実施例(化合物232))

【0 7 1 2】

50

【化 180】



10

【0713】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル
N-((1S, 2R)-3-[5-((2-アミノ-2-オキシエチル) アミノ) カ
ルボニルアミノ]-2, 2-ジメチルペンチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル
] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR
, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-
3-[5-((2-アミノ-2-オキシエチル) アミノ) カルボニルアミノ]-2, 2-
ジメチルペンチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-
2-ヒドロキシプロピル) カルバメート。

20

【0714】

密封管中の 27mg (0.036mmol) のエチル (3S, 4R)-1-[(3R,
3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルオキシ]-3-ベン
ジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メトキシフェニル) スルホニル]-8, 8-ジメチ
ル-1, 13-ジオキソ-2, 6, 12, 14-テトラアザヘキサデカン-16-エート
およびエチル (3S, 4R)-1-[(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2,
3-b] フラン-3-イルオキシ]-3-ベンジル-4-ヒドロキシ-6-[(4-メト
キシフェニル) スルホニル]-8, 8-ジメチル-1, 13-ジオキソ-2, 6, 12,
14-テトラアザヘキサデカン-16-エート (実施例 (化合物 216)) の 1:1 の混
合物の MeOH 中の 2M NH₃ (6mL) 溶液を、RT で攪拌した。3 日後、この溶液
を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, Me
OH 中の 93:7 CH₂Cl₂/2M NH₃) に供し、白色泡状物として 11mg (4
3%) の所望の化合物を得た。

30

【0715】

【数 89】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.64 (2H), 7.29-7.01 (5H),
6.99-6.63 (3H), 6.40-5.80 (2H), 5.74-5.47 (2H), 5.00-4.74
(1H), 4.28-3.40 (12H), 3.28-2.42 (9H), 1.97-1.08 (6H),
0.89 (3H), 0.79 (3H). MS (ESI): 720 (M+H)

40

【0716】

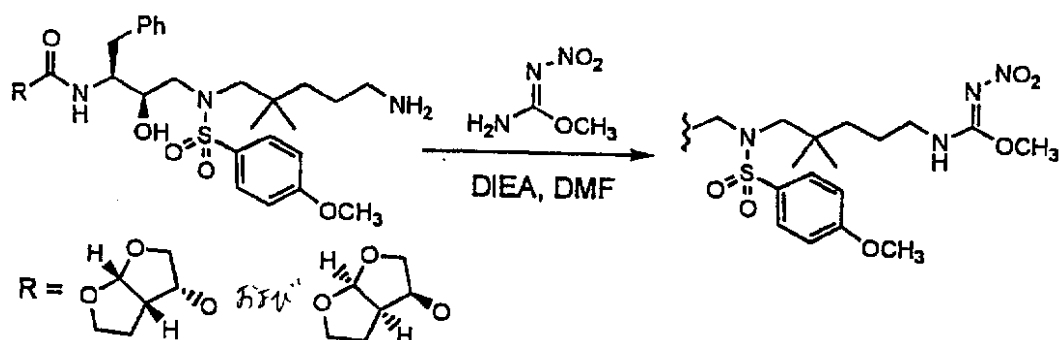
。

【0717】

(実施例 (化合物 233))

【0718】

【化 1 8 1】



10

【0 7 1 9】

(2-[(Z)-[(5-[(2R, 3S)-3-([(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ] カルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-4, 4-ジメチルペンチル) アミノ] (メトキシ) メチリデン]-1-ヒドロキシ-1-オキソヒドラジニウムおよび 2-[(Z)-[(5-[(2R, 3S)-3-([(3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イルオキシ] カルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-4, 4-ジメチルペンチル) アミノ] (メトキシ) メチリデン]-1-ヒドロキシ-1-オキソヒドラジニウム)

20

30 mg (0.048 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート (実施例 (化合物 212)) の 1:1 の混合物の無水 DMF (1.5 mL) 溶液を、10 μL (0.059 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて 7.0 mg (0.059 mmol) O-メチル-N-ニトロイソウレアで処理し、そして得られた溶液を、RT で攪拌した。20 時間後、この溶液を真空下で濃縮し、そして残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂, MeOH 中の 9:3:7 CH₂Cl₂/2M NH₃) に供し、白色泡状物として 19 mg (56%) の所望の化合物を得た。

30

【0 7 2 0】

【数 9 0】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.75 (2H), 7.37-7.13 (5H), 7.02 (2H), 5.75-5.23 (2H), 5.01 (1H), 4.20-3.48 (12H), 3.25-2.62 (9H), 2.10-1.75 (1H), 1.65-1.30 (5H), 0.98 (3H), 0.93 (3H).

40

【0 7 2 1】

。

【0 7 2 2】

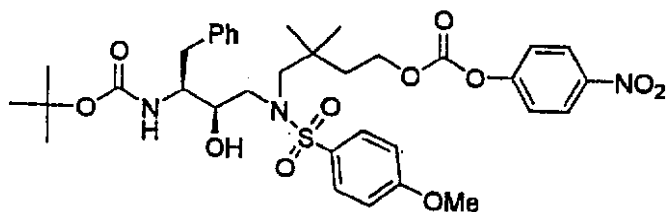
(実施例 (化合物 234))

工程 1:

50

【0723】

【化182】



10

【0724】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-4-[(4-ニトロフェニルオキシ)カルボニルオキシ]ブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

0℃のジクロロメタン(8mL)中のクロロギ酸p-ニトロフェニル(320mg、1.6mmol)の溶液に、ピリジン(2mL)、続いて、ジクロロメタン(7mL)中の工程4由来の生成物(実施例(化合物221))(500mg、0.91mmol)の溶液を添加した。この混合物を、周囲温度で18時間攪拌した。この混合物を、エチルエーテルで希釈し、そして0.5Nの塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、そしてエバポレートした。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル、7:3)に供し、白色泡状物(530mg)として表題化合物を得た。

20

【0725】

【数91】

¹H

NMR (DMSO-d₆): δ 0.97 (3H, s), 0.99 (3H, s), 1.2 (9H, s), 1.89 (2H, t), 2.40-2.46 (1H, m), 2.78 (1H, d), 2.88-3.00 (2H, m), 3.3-3.4 (3H, m), 3.75 (1H, br 四重線), 3.8 (3H, s), 4.38 (2H, t), 5.05 (1H, d), 6.65 (1H, d), 7.06 (2H, d), 7.10-7.22 (5H, m), 7.55 (2H, d), 7.75 (2H, d), 8.3 (2H, d)

30

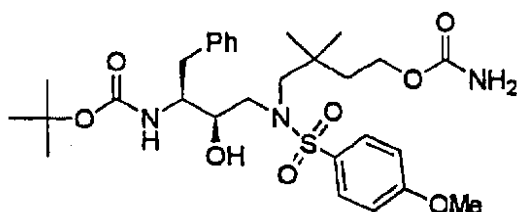
【0726】

工程2:

【0727】

【化183】

40



【0728】

50

(*tert*-ブチル N-((1*S*, 2*R*)-1-ベンジル-3-(4-カルバモイルオキシ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

5℃のテトラヒドロフラン(10mL)中の工程1由来の生成物(520mg、0.73mmol)の溶液に、水酸化アンモニウム(30%、2mL)を添加し、この反応物を、5℃で40分間攪拌した。この混合物を、エチルエーテルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、そしてエバポレートして、*p*-ニトロフェノール(約10%)を含む表題化合物(490mg)を得た。

【0729】

【数92】

10

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.93 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.2 (9H, s), 1.6 (2H, t), 2.45 (1H, dd), 2.78 (1H, d), 2.85-2.95 (2H, m), 3.3-3.6 (3H, m), 3.7 (1H, ~~多重線~~), 3.8 (3H, s), 3.96 (2H, t), 5.0 (1H, d), 6.4 (2H, br s), 6.6 (1H, d), 7.05 (2H, d), 7.10-7.25 (5H, m), 7.7 (2H, d).

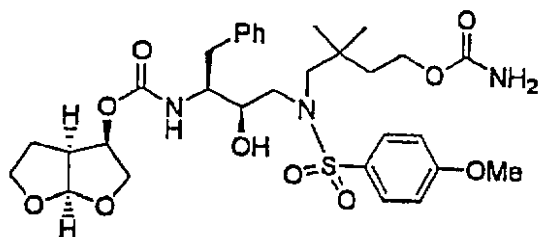
20

【0730】

(実施例(化合物235))

【0731】

【化184】



30

【0732】

((3*R*, 3*aS*, 6*aR*)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-*b*]フラン-3-イル N-((1*S*, 2*R*)-1-ベンジル-3-(4-カルバモイルオキシ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

実施例(化合物234)由来の生成物を、実施例(化合物216)に記載される手順に供し、表題化合物を泡状物として得た；

40

【0733】

【数 9 3】

 ^1H NMR (DMSO-

d_6): δ 0.92 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.2 (1H, dd), 1.3-1.4 (1H, m), 1.6 (2H, t), 2.4 (1H, dd), 2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 3.66-3.80 (2H, m), 3.8 (3H, s), 3.96 (2H, t), 4.8 (1H, 四重線), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.4 (2H, br s), 7.05 (2H, d), 7.1-7.3 (6H, m), 7.7 (2H, d); MS: 672 (M + 23).

10

【0 7 3 4】

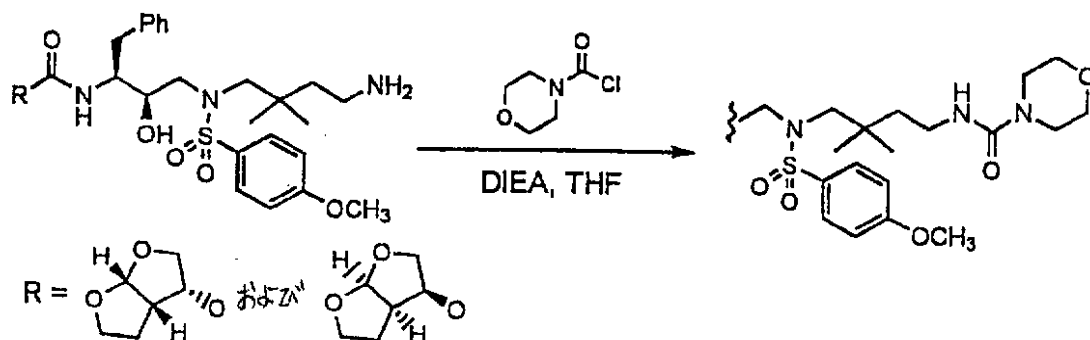
【0 7 3 5】

(実施例 (化合物 2 3 6))

【0 7 3 6】

【化 1 8 5】

20



30

【0 7 3 7】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-4-[(モルホリノカルボニル)アミノ]ブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-4-[(モルホリノカルボニル)アミノ]ブチル[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

40

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートの1:1の混合物(30mg(0.050mmol))の無水THF(1.5mL)の溶液を0℃に冷却し、そして9.6μL(0.055mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて6.4μL(0.055mmol)の4-モルフォリンカルボニルクロリドで処理した。この溶液を攪拌しながら室温に温めた。2時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 95:5

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ (MeOH中)) に供し、白色泡状物として 31 mg (86%) の
 所望の生成物を得た。

【0738】

【数94】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.74

(2H), 7.37-7.13 (6H), 7.01 (2H), 5.68 (1H), 5.42 (1H),
 5.00 (2H), 4.32 (1H), 4.11-3.50 (14H), 3.49-2.70 (11H),
 2.10-1.22 (4H), 1.13-0.94 (6H). MS (ESI): 741 (M+Na).

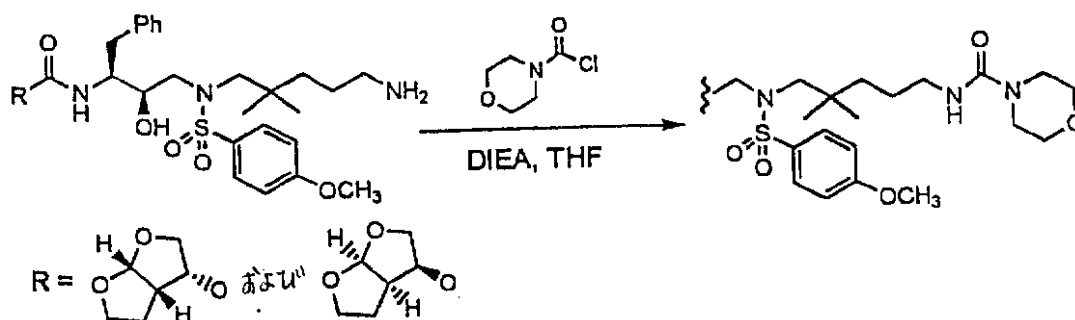
10

【0739】

(実施例 (化合物 237))

【0740】

【化186】



20

【0741】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-
 ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-5-[(モルホリノカルボニ
 ル) アミノ] ペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシ
 プロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]
 フラン-3-イル N-((1S, 2R) -1-ベンジル-3-2, 2-ジメチル-5-
 [(モルホリノカルボニル) アミノ] ペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル]
 アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル

N-((1S, 2R) -3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メト
 キシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメ
 ートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル

N-((1S, 2R) -3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メト
 キシペンチル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメ
 ートの 1:1 の混合物 (30 mg (0.048 mmol)) の無水 THF (1.5 mL)
 の溶液 (0°C) を、9.2 μL (0.053 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチル
 アミン、続いて 6.2 μL (0.053 mmol) の 4-モルフォリンカルボニルクロリ
 ドで処理した。得られた溶液を攪拌しながら室温に温めた。2 時間後、この溶液を減圧下
 で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、95:5 CH_2Cl_2
 $/\text{NH}_3$ (MeOH中)) に供し、白色泡状物として 31 mg (89%) の所望の生成物
 を得た。

40

【0742】

【数 9 5】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.74 (2H), 7.36-7.19 (6H), 7.02 (2H), 5.74-5.38 (2H), 4.98 (2H), 4.20 (1H), 4.12-3.46 (12H), 3.41-2.67 (13H), 2.04-1.22 (6H), 1.01-0.86 (6H). MS (ESI): 755 (M+Na).

【0 7 4 3】

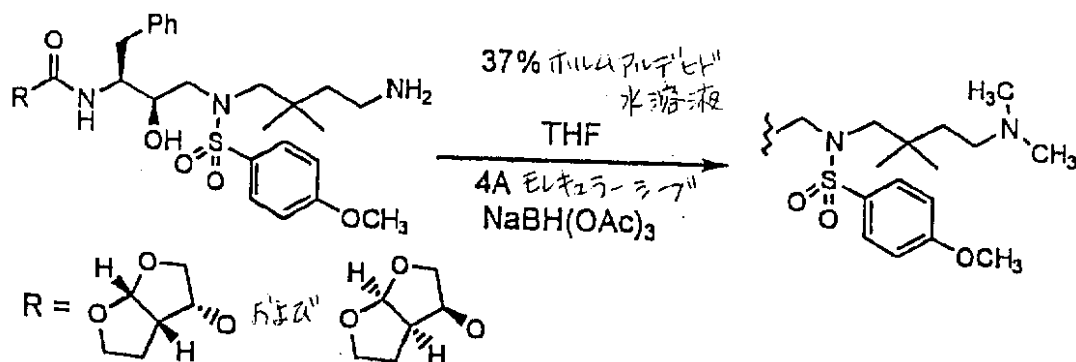
10

【0 7 4 4】

(実施例 (化合物 2 3 8))

【0 7 4 5】

【化 1 8 7】



20

【0 7 4 6】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび ((3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[4-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルブチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび ((3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1:1 の混合物 (50 mg (0.083 mmol)) ならびに 37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.034 mL (0.42 mmol)) の THF (5 mL) の溶液を、88 mg (0.42 mmol) の NaBH(OAc)₃、続いて 150 mg の粉末 4A モレキュラーシーブで処理した。得られた混合物を室温にて 18 時間攪拌し、濾過し、固体を除去し、そしてこの濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5~9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ (MeOH 中)) によって精製し、白色泡状物として 40 mg (75%) の所望の化合物を得た。

40

【0 7 4 7】

【数 9 6】

H1-NMR (CDCl₃):

7.70 (2H), 7.30-7.11 (6H), 6.98 (2H), 5.62 (1H), 5.42-5.22 (1H), 4.96 (1H), 4.09-3.44 (9H), 3.15-2.60 (7H), 2.38-1.30 (12H), 0.91 (6H). MS (ESI): 634 (M+H).

【0 7 4 8】

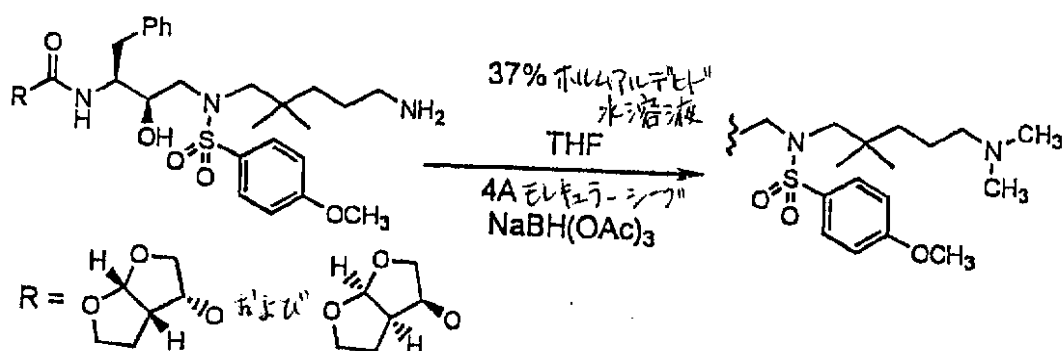
10

【0 7 4 9】

(実施例 (化合物 2 3 9))

【0 7 5 0】

【化 1 8 8】



20

【0 7 5 1】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[5-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルペンチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび ((3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[5-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルペンチル] [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート。

30

【0 7 5 2】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび ((3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1:1 の混合物 (50 mg (0.081 mmol)) ならびに 37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.033 mL (0.41 mmol)) の THF (5 mL) の溶液を、87 mg (0.41 mmol) の NaBH(OAc)₃、続いて 150 mg の粉末 4A モレキュラーシーブで処理した。得られた混合物を室温にて 18 時間攪拌し、濾過し、固体を除去し、そしてこの濾過物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/2M NH₃ (MeOH 中)) によって精製し、白色泡状物として 38 mg (73%) の所望の化合物を得た。

40

【0 7 5 3】

【数 9 7】

^1H -NMR (CDCl_3): 7.72 (2H), 7.30-7.10 (6H), 7.00 (2H), 6.98-6.40 (1H), 5.60 (1H), 4.92 (1H), 4.00-3.07 (11H), 3.04-2.27 (5H), 2.18 (6H), 2.00-1.11 (8H), 1.03-0.81 (6H). MS (ESI): 648 (M+H).

【0 7 5 4】

10

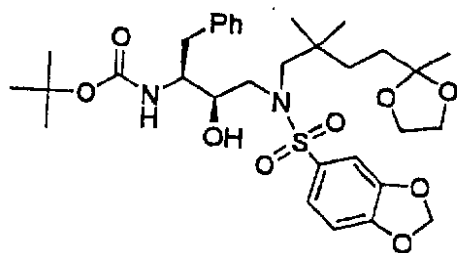
【0 7 5 5】

(実施例 (化合物 2 4 0))

工程 1:

【0 7 5 6】

【化 1 8 9】



20

【0 7 5 7】

(tert-ブチル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)ブチル][(3, 4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程 2 (実施例 (化合物 2 0 8)) 由来の生成物を、手順 3 (実施例 (化合物 2 0 8)) と同様に、3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニルクロリドと反応させ、表題化合物を泡状物として得た;

30

【0 7 5 8】

【数 9 8】

 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$):

δ 0.85 (3H, s), 1.1-1.2 (1H, m), 1.22 (9H, s), 1.3 (2H, br dd), 1.5 (2H, br d), 2.2-2.4 (1H, m), 2.84 (1H, d), 2.9 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 3.30-3.45 (5H, m), 3.75 (1H, br 四重線), 3.85 (4H, s), 5.0 (1H, d), 6.18 (2H, s), 6.6 (1H, d), 7.0 (1H, d), 7.1-7.3 (6H, m), 7.35 (1H, d); MS: 635 (MH^+); $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$.

40

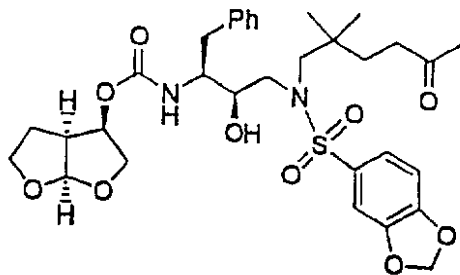
【0 7 5 9】

工程 2

【0 7 6 0】

50

【化 1 9 0】



10

【0 7 6 1】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル) [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 a 由来の生成物を、実施例 (化合物 205) と類似の手順に供し、表題化合物を泡状物として得た;

【0 7 6 2】

【数 9 9】

20

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.05 (1H, br dd), 1.2-1.4 (1H, m), 1.45 (2H, t), 2.1 (3H, s), 2.30-2.45 (3H, m), 2.73 (2H, br d), 2.9 (1H, dd), 2.95 (1H, d), 3.30-3.45 (3H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.65-3.85 (3H, m), 4.8 (1H, 四重線), 5.15 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.18 (2H, s), 7.03 (1H, d), 7.1-7.25 (7H, m), 7.35 (1H, d); MS: 669 (M + 23); $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

30

【0 7 6 3】

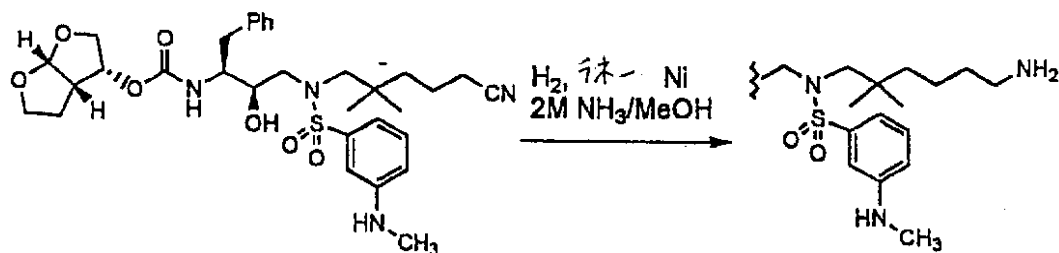
。

【0 7 6 4】

(実施例 (化合物 241))

【0 7 6 5】

【化 1 9 1】



40

【0 7 6 6】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - [(1S, 2R) -3-((6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) [3-(メチル

50

アミノ) フェニル] スルホニルアミノ) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル] カルバメート)

(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル

N - [(1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - ((5 - シアノ - 2, 2 - ジメチルペンチル) [3 - (メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメート (0.18 g (0.29 mmol)) (実施例 (化合物 245) にちょうど類似するプロトコルを介して得た) および約 50 mg のラネーニッケル (水、次いで MeOH で洗浄した) の 2 M NH₃/MeOH (40 mL) 中の混合物を 40 psi で水素付加に供した。1.5 時間後、容器を窒素でパージし、セライトを通して濾過することにより触媒を除去し、そして濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ (MeOH 中)) に供し、白色泡状物として 0.13 g (72%) の所望のアミンを得た。

【0767】

【数100】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.31-7.12 (m, 6H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.99 (q, 1H), 4.15 (br s, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.21 (dd, 1H), 3.17-2.98 (m, 3H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.47-1.21 (m, 7H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

MS (ESI): 633 (M+H).

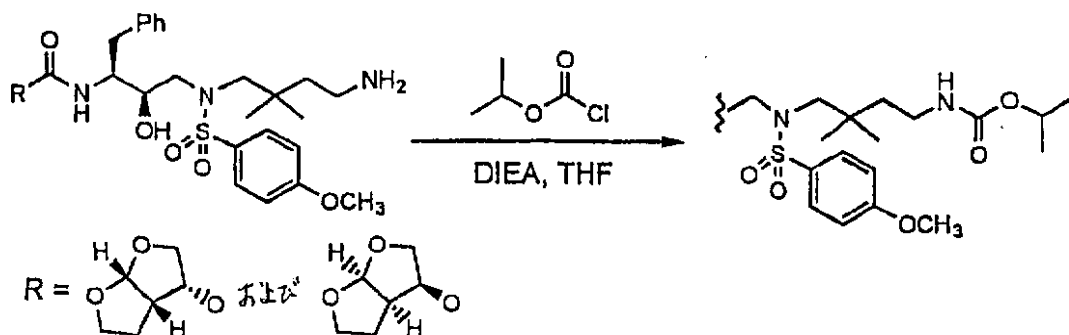
【0768】

【0769】

(実施例 (化合物 242))

【0770】

【化192】



【0771】

((3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - 4 - [(イソプロポキシカルボニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチルブチル [(4 - メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメートおよび (3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - ((1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - 4

ー [(イソプロポキシカルボニル) アミノ] - 2, 2-ジメチルブチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメート)

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1:1 の混合物 (71mg (0.12mmol)) の無水 THF (5mL) の溶液 (0℃) を、0.022mL (0.13mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて 0.13mL (0.13mmol) の 1M イソプロピルクロロホルメート/トルエン溶液で処理した。この溶液を攪拌しながら室温に温めた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) に供し、白色泡状物として 48mg (58%) の所望の化合物を得た。

【0772】

【数101】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.70 (2H), 7.30-7.14

(5H), 6.99 (2H), 5.62 (1H), 5.21 (1H), 5.01-4.81 (3H),

4.19-3.44 (10H), 3.27-2.68 (9H), 2.01-1.30 (4H), 1.21

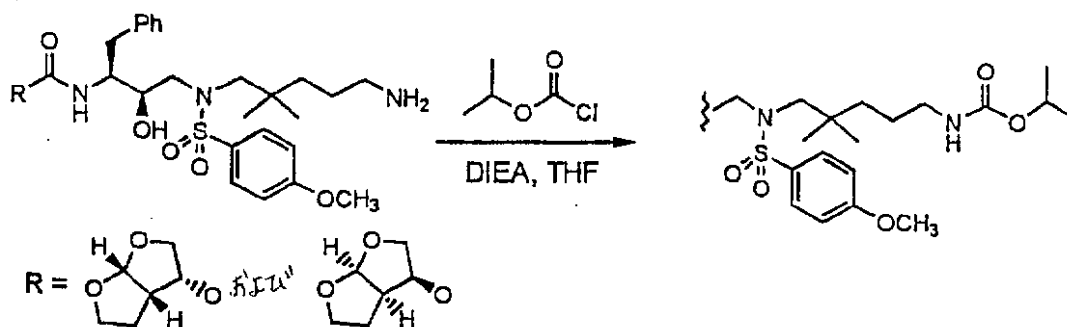
(6H), 1.01-0.92 (6H). MS(ESI): 714 (M+Na).

【0773】

(実施例 (化合物 243))

【0774】

【化193】



【0775】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-5-[(イソプロポキシカルボニル) アミノ] - 2, 2-ジメチルペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメートおよび (3S, 3aR, 6aS) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-5-[(イソプロポキシカルボニル) アミノ] - 2, 2-ジメチルペンチル [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノプロピル) カルバメート)

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートおよ

び (3 S, 3 a R, 6 a S) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1 S, 2 R)-3-((5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) [(4-メトキシフェニル) スルホニル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートの 1 : 1 の混合物 (70 mg (0.11 mmol)) の無水 THF (5 mL) の溶液 (0 °C) を、0.022 mL (0.13 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン、続いて 0.12 mL (0.12 mmol) の 1 M イソプロピルクロロホルメート/トルエン溶液で処理した。この溶液を攪拌しながら室温に温めた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH) に供し、白色泡状物として 75 mg (95 %) の所望の化合物を得た。

【0776】

【数102】

10

¹H-NMR (CDCl₃): 7.70 (2H), 7.30-7.11 (5H), 7.00 (2H), 5.65-5.26 (2H), 5.00-4.80 (3H), 4.18-3.42 (10H), 3.22-2.63 (9H), 2.00-1.18 (12H), 0.94-0.83 (6H). MS(ESI): 728 (M+Na).

【0777】

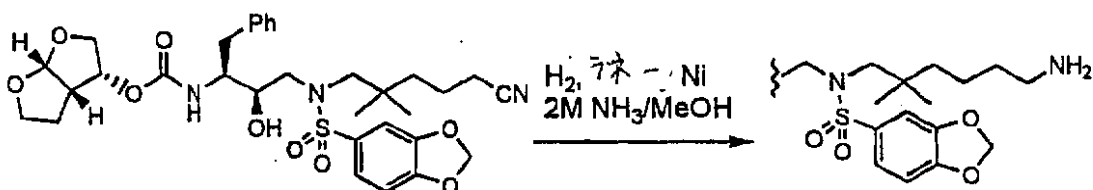
20

【0778】

(実施例 (化合物 244))

【0779】

【化194】



30

【0780】

((3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-((1 S, 2 R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル

N-((1 S, 2 R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル) アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 (化合物 245) にちょうど類似するプロトコールを介して得た) (0.31 g (0.47 mmol)) および約 50 mg のラネーニッケル (水、次いで MeOH で洗浄した) の 2 M NH₃/MeOH (40 mL) 中の混合物を 45 psi で水素付加に供した。2.5 時間後、容器を窒素でパージし、セライトを通して濾過することにより触媒を除去し、そして濾液を減圧下で乾燥するまで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、9 : 1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ (MeOH 中)) に供し、白色泡状物として 0.27 g (90 %) の所望のアミンを得た。

40

【0781】

【数 1 0 3】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.33 (d, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.87 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.00 (q, 1H), 4.00 (t, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.45-1.21 (m, 7H), 0.91 (d, 6H). MS (ESI): 648 (M+H).

10

【0 7 8 2】

。

【0 7 8 3】

(実施例 (化合物 2 4 5))

(工程 1 :)

(4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタンニトリル)

5 mL の DMSO 中の、0.74 g (3.8 mmol) の 2-(4-クロロ-1, 1-ジメチルブチル)-1, 3-ジオキソラン) および 0.50 g (7.7 mmol) のシアニ化ナトリウムを、攪拌しながら 100 °C に加熱した。18 時間後、この溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、そしてこの混合物をエーテルで抽出した (3 x)。合わせたエーテル抽出物を、水で洗浄し (3 x)、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮して 0.69 g (90%) の所望の化合物を、淡黄色液体として得た。

20

¹H NMR (CDCl₃): δ 0.92 (6H, s), 1.41~1.48 (2H, m), 1.65~1.75 (2H, m), 2.32 (2H, t), 3.82~3.97 (4H, m), 4.53 (1H, s)。

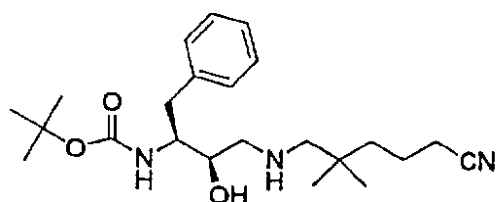
【0 7 8 4】

(工程 2 :)

【0 7 8 5】

【化 3 0 1】

30



【0 7 8 6】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

15 mL の THF 中の、工程 1 の生成物 (0.44 g (2.2 mmol) の 4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンチルアジド) を、3 mL の 1 M 水性 HCl で処理し、そしてこの溶液を還流しながら攪拌した。4 時間後、この溶液を室温に冷却し、そして 40 mL の急速に攪拌している飽和水性 NaHCO₃ に注いだ。得られる混合物を、エーテルで抽出した (3 x)。合わせたエーテル抽出物を水で洗浄し (2 x)、MgSO₄ で乾燥し、そして約 3 mL の体積まで濃縮した。この溶液を、20 mL の 1 : 1

THF / DMF 中の 0.62 g (2.2 mmol) の tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート溶液に添加した。この溶液を 1 g の粉末化した 4 A のモレキュラーシーブで処理し、そしてこの混合物を

50

50℃で加熱した。2時間後、この混合物を氷水浴内で冷却し、そして0.47g (2.2mmol)の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ で処理した。室温で18時間攪拌した後に、この混合物を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に懸濁させ、そして0.5M水性 NaOH と共に5分間激しく攪拌した。層を分離し、そして水相をさらに2部の CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 溶液を水で洗浄し(2x)、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して、透明な粘性のオイルを得た。この物質を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中2M NH_3)に供し、0.45g (49%)の所望の生成物を白色泡状物として得た。

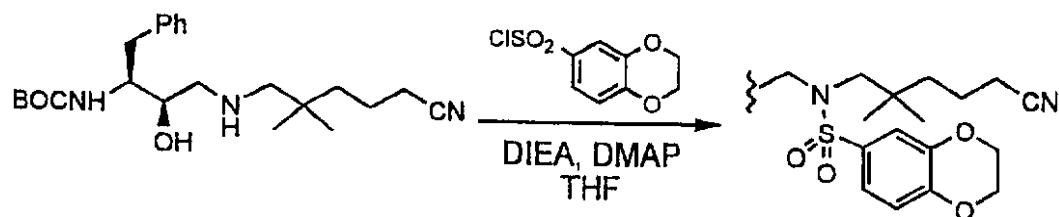
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.82 (6H, s)、1.18~1.30 (11H, m)、1.40~1.53 (2H, m)、2.24 (2H, s)、2.38~2.62 (5H, m)、2.96 (1H, dd)、3.36~3.56 (2H, m)、4.75 (1H, br)、6.71 (1H, d)、7.08~7.26 (5H, m); MS 404 (MH⁺)。 10

【0787】

(工程3:)

【0788】

【化302】



20

【0789】

(tert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート) 30

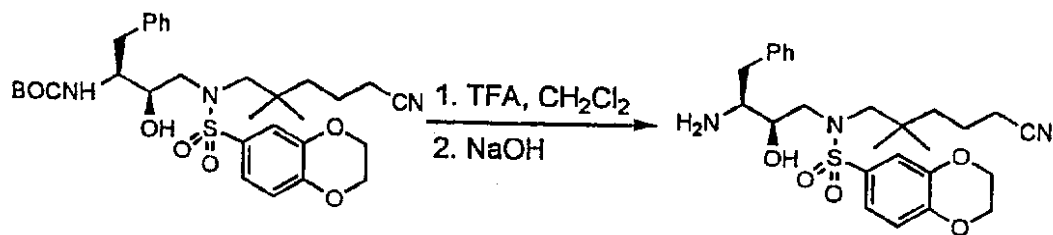
0.35g (0.87mmol)のtert-ブチルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート、0.22g (0.95mmol)の3, 4-エチレンジオキシベンゼンスルホニルクロリド、0.18mL (1.0mmol)のN, N-ジイソプロピルエチルアミン、および10mgのDMAPの、15mLの無水THF中の溶液を、室温で攪拌した。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、6:4 ヘキサン/ EtOAc)に供し、0.39g (75%)の所望の生成物を白色泡状物として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3): 7.32~7.17 (m, 7H)、6.92 (d, 1H)、4.57 (d, 1H)、4.30 (m, 4H)、4.11 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)、3.67 (m, 1H)、3.18~3.02 (m, 2H)、3.01~2.90 (m, 2H)、2.80 (m, 2H)、2.31 (t, 2H)、1.70~1.53 (m, 2H)、1.49~1.19 (m, 2H)、1.25 (s, 9H)、0.92 (s, 6H)。MS (ESI): 624 (M+Na)。 40

【0790】

(工程4:)

【0791】

【化 3 0 3】



10

【0 7 9 2】

(N-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホンアミド)

0.39 g (0.65 mmol) の tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホニル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの、25 mL の 1:1 TFA/CH₂Cl₂ 中の溶液を、室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解した。得られた溶液を、1 M 水性 NaOH (1 x)、水 (2 x) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして濃縮して、0.31 g (95%) の所望のアミンを白色泡状物として得た。H¹-NMR (CDCl₃): 7.34~7.15 (m, 7H)、6.94 (d, 1H)、4.29 (m, 4H)、3.89 (m, 1H)、3.32~3.19 (m, 2H)、3.02 (m, 3H)、2.87 (dd, 1H)、2.41 (dd, 1H)、2.32 (t, 2H)、1.80~1.30 (7H)、0.96 (s, 6H)。MS (ESI): 502 (M+H)。

20

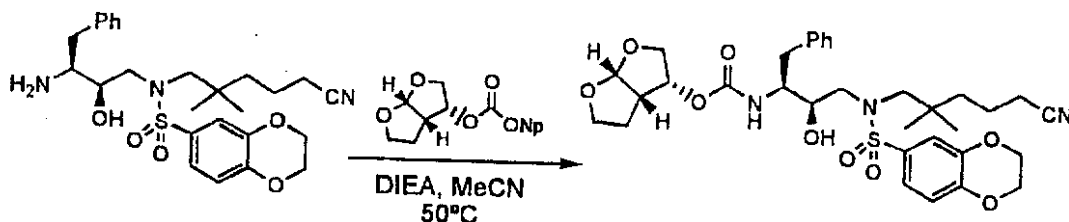
【0 7 9 3】

(工程 5:)

【0 7 9 4】

【化 3 0 4】

30



【0 7 9 5】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホニル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

0.31 g (0.62 mmol) の N-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-6-イルスルホンアミド、0.20 g (0.68 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル(4-ニトロフェニル)カーボネートおよび 0.22 mL (1.2 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンの、20 mL の MeCN 中の溶液を、攪拌しながら 50°C に加熱した。18 時間後、この溶液を室温に冷却し、そして減圧下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ に溶解した。得られた溶液を、1 M 水性 NaOH (1 x)、水 (3 x) で洗浄し、

50

MgSO₄で乾燥し、そして乾固するまで濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、95：5 CH₂Cl₂/MeOH）によって精製し、0.36g（88%）の所望の化合物を白色泡状物として得た。H¹-NMR（CDCl₃）：7.30～7.12（m, 7H）、6.96（d, 1H）、5.60（d, 1H）、4.99（m, 2H）、4.29（m, 4H）、4.02（m, 2H）、3.90（dd, 1H）、3.80（t, 2H）、3.63（m, 2H）、3.21～3.01（m, 3H）、2.94（d, 1H）、2.84（m, 1H）、2.80～2.63（m, 2H）、2.35（t, 2H）、1.70～1.30（m, 6H）、0.94（s, 3H）、0.90（s, 3H）。MS（ESI）：680（M+N^a）。

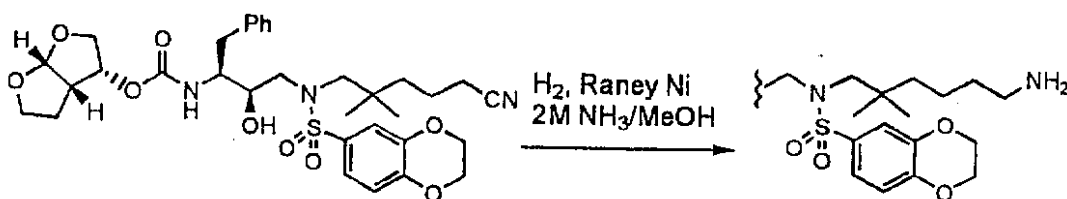
【0796】

（工程6：）

【0797】

【化305】

10



20

【0798】

（（3R, 3aS, 6aR）ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-（1S, 2R）-3-〔（6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル）（2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル）アミノ〕-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート）

0.35g（0.53mmol）の（3R, 3aS, 6aR）ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-（1S, 2R）-1-ベンジル-3-〔（5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル）（2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル）アミノ〕-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび約50mgのRaneyニッケル（水、次いでMeOHで洗浄した）の、40mLの2M NH₃/MeOH中の混合物を、45psiでの水素化に供した。3時間後、容器を窒素でパージし、触媒をセライトを通す濾過によって除去し、そして濾液を減圧下で乾固するまで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、9：1 CH₂Cl₂、MeOH中2M NH₃）に供し、0.31g（89%）の所望のアミンを白色泡状物として得た。H¹-NMR（CDCl₃）：7.30～7.11（m, 7H）、6.95（d, 1H）、5.60（d, 1H）、5.28（m, 1H）、4.99（q, 1H）、4.30（m, 4H）、4.00（t, 1H）、3.91（dd, 1H）、3.81（m, 2H）、3.66（m, 2H）、3.17（dd, 1H）、3.10～2.97（m, 3H）、2.83（m, 2H）、2.79～2.62（m, 3H）、1.58（m, 1H）、1.42～1.20（m, 7H）、0.90（d, 6H）。MS（ESI）：662（M+H）。

30

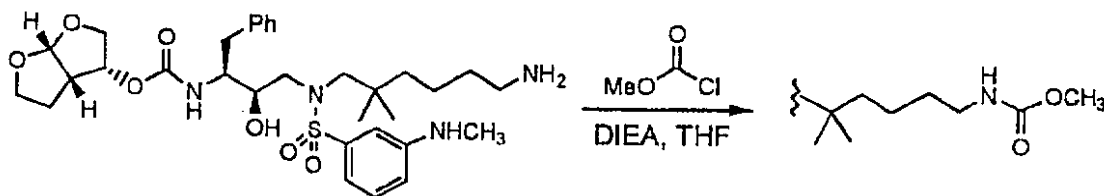
40

【0799】

（実施例（化合物246））

【0800】

【化 3 0 6】



【0 8 0 1】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN- [(1S, 2R) -1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- (6- [(メトキシカルボニル) アミノ] -2, 2-ジメチルヘキシル [3- (メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) プロピル] カルバメート)

10

55 mg (0.087 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN- [(1S, 2R) -3- ((6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) [3- (メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) -1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメートおよび 17.0 μ L (0.091 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの、4 mL の無水 THF 中の 0 °C の溶液を、7.0 μ L (0.091 mmol) のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH 中 2 M NH₃) に供し、55 mg (92%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H¹-NMR (CDCl₃) : 7.34 ~ 7.12 (m, 6H)、7.02 (d, 1H)、6.94 (s, 1H)、6.78 (d, 1H)、5.60 (d, 1H)、5.17 (d, 1H)、5.02 ~ 4.70 (m, 2H)、4.14 (s, 1H)、4.02 (m, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.79 (m, 2H)、3.72 ~ 3.55 (m, 5H)、3.28 ~ 2.91 (m, 6H)、2.83 (s, 3H)、2.89 ~ 2.64 (m, 3H)、1.65 ~ 1.18 (m, 8H)、0.91 (s, 3H)、0.88 (s, 3H)。MS (ESI) : 691 (M+H)。

20

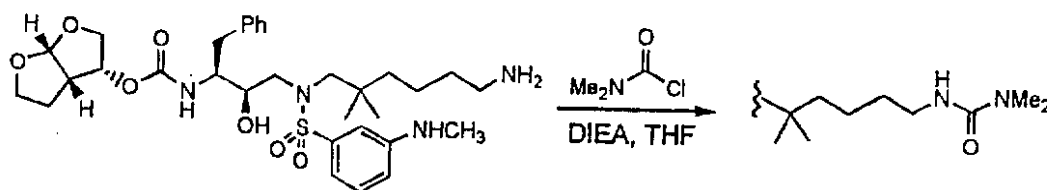
【0 8 0 2】

(実施例 (化合物 247))

30

【0 8 0 3】

【化 3 0 7】



40

【0 8 0 4】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN- [(1S, 2R) -1-ベンジル-3- ((6- [(ジメチルアミノ) カルボニル] アミノ) -2, 2-ジメチルヘキシル) [3- (メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) -2-ヒドロキシプロピル] カルバメート)

55 mg (0.087 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN- [(1S, 2R) -3- ((6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) [3- (メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) -1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメートおよび 17 μ L (0.091 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの、4 mL の無水 THF 中の 0 °C の溶液を、8.4 μ L (0

50

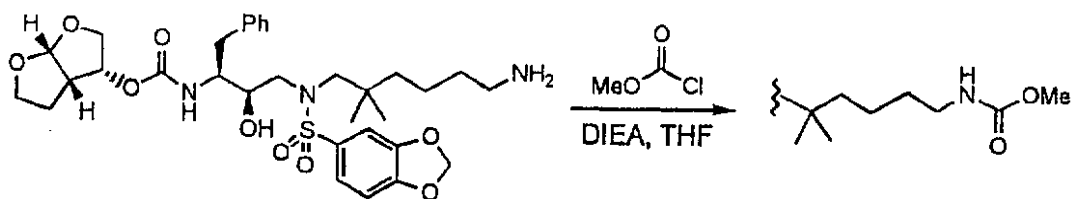
． 0 9 1 m m o l) の N , N - ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、95 : 5 C H ₂ C l ₂ / M e O H 中 2 M N H ₃) に供し、49 m g (80 %) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H1-NMR (C D C l ₃) : 7 . 3 2 ~ 7 . 1 2 (m , 6 H)、7 . 0 2 (d , 1 H)、6 . 9 2 (s , 1 H)、6 . 7 6 (d , 1 H)、5 . 6 0 (m , 2 H)、4 . 9 6 (q , 1 H)、4 . 5 1 (m , 1 H)、4 . 3 2 (s , 1 H)、4 . 2 0 (b r s , 1 H)、4 . 0 1 (m , 1 H)、3 . 8 8 (d d , 1 H)、3 . 7 9 (m , 2 H)、3 . 6 2 (m , 2 H)、3 . 3 0 ~ 2 . 9 2 (m , 6 H)、2 . 9 1 ~ 2 . 6 4 (m , 1 2 H)、1 . 6 5 ~ 1 . 4 0 (m , 3 H)、1 . 3 8 ~ 1 . 2 0 (m , 5 H)、0 . 9 1 (s , 3 H)、0 . 8 5 (s , 3 H)。MS (E S I) : 7 0 4 (M + H)。

【0805】

(実施例 (化合物 248))

【0806】

【化308】



20

【0807】

((3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン - 3 - イル N - [(1 S , 2 R) - 3 - ((1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) 6 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 , 2 - ジメチルヘキシルアミノ) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシピロピル] カルバメート)

60 m g (0 . 0 9 3 m m o l) の (3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン - 3 - イル N - (1 S , 2 R) - 3 - [(6 - アミノ - 2 , 2 - ジメチルヘキシル) (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシピロピルカルバメートおよび 20 μ L (0 . 1 1 m m o l) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンの、5 m L の無水 T H F 中 0 ° C の溶液を、8 . 0 μ L (0 . 1 0 m m o l) のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂、95 : 5 C H ₂ C l ₂ / M e O H 中 2 M N H ₃) に供し、59 m g (89 %) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H1-NMR (C D C l ₃) : 7 . 4 0 (d d , 1 H)、7 . 3 5 ~ 7 . 2 0 (m , 6 H)、6 . 9 6 (d , 1 H)、6 . 1 4 (s , 2 H)、5 . 6 5 (d , 1 H)、5 . 2 7 (d , 1 H)、5 . 1 2 ~ 4 . 9 0 (m , 2 H)、4 . 2 0 (b r s , 1 H)、4 . 0 8 (m , 1 H)、3 . 9 8 (d d , 1 H)、3 . 8 6 (m , 2 H)、3 . 8 0 ~ 3 . 6 3 (m , 5 H)、3 . 3 0 ~ 2 . 7 1 (m , 9 H)、1 . 6 2 ~ 1 . 2 3 (m , 8 H)、0 . 9 6 (s , 3 H)、0 . 9 2 (s , 3 H)。MS (E S I) : 7 2 8 (M + N a)。

30

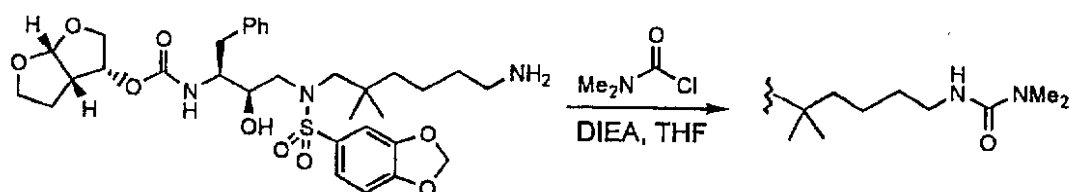
40

【0808】

(実施例 (化合物 249))

【0809】

【化 3 0 9】



【0 8 1 0】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

60 mg (0.093 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび 20 μ L (0.11 mmol) のN, N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mL の無水THF中0℃の溶液を、9.4 μ L (0.10 mmol) のN, N-ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中2M NH₃) に供し、60 mg (90%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H1-NMR (CDCl₃): 7.39 (dd, 1H)、7.32~7.16 (m, 6H)、6.96 (d, 1H)、6.12 (s, 2H)、5.78 (d, 1H)、5.63 (d, 1H)、5.02 (q, 1H)、4.58 (t, 1H)、4.45 (br

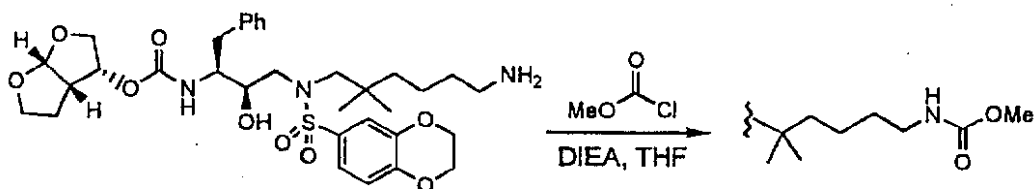
s, 1H)、4.07 (m, 1H)、3.95 (dd, 1H)、3.82 (m, 2H)、3.68 (m, 2H)、3.32~3.01 (m, 6H)、2.91 (s, 6H)、2.90~2.69 (m, 3H)、1.70~1.43 (m, 3H)、1.42~1.25 (m, 5H)、1.00 (s, 3H)、0.91 (s, 3H)。MS (ESI): 719 (M+H)。

【0 8 1 1】

(実施例 (化合物 250))

【0 8 1 2】

【化 3 1 0】



【0 8 1 3】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イルスルホニル) 6-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2, 2-ジメチルヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

60 mg (0.091 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび 20 μ L (0.11 m

mol) のN, N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mLの無水THF中0℃の溶液を、7.7 μL (0.10 mmol) のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中2M NH₃) に供し、65 mg (98%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H¹-NMR (CDCl₃) : 7.31~7.13 (m, 7H)、6.94 (d, 1H)、5.60 (d, 1H)、5.21 (d, 1H)、5.02~4.83 (m, 2H)、4.30 (m, 4H)、4.19 (br s, 1H)、4.01 (m, 1H)、3.89 (dd, 1H)、3.80 (m, 2H)、3.72~3.59 (m, 5H)、3.22~3.03 (m, 5H)、2.93 (d, 1H)、2.83 (m, 1H)、2.73 (m, 2H)、1.60~1.41 (m, 3H)、1.40~1.18 (m, 5H)、0.91 (s, 3H)、0.89 (s, 3H)。MS (ESI) : 742 (M+Na)。

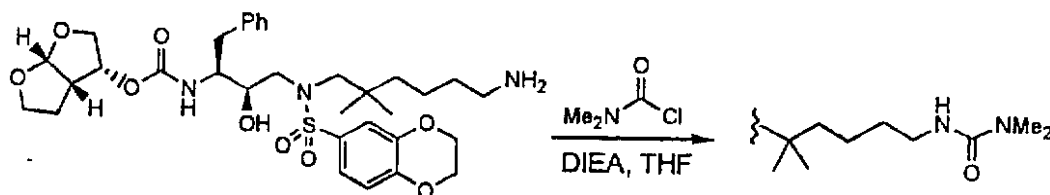
10

【0814】

(実施例 (化合物 251))

【0815】

【化311】



20

【0816】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)(6-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

60 mg (0.091 mmol) の((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび20 μL (0.11 mmol) のN, N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mLの無水THF中0℃の溶液を、9.2 μL (0.10 mmol) のN, N-ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中2M NH₃) に供し、54 mg (81%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。H¹-NMR (CDCl₃) : 7.31~7.11 (m, 7H)、6.96 (d, 1H)、5.67 (d, 1H)、5.60 (d, 1H)、4.96 (q, 1H)、4.51 (m, 1H)、4.43 (br s, 1H)、4.30 (m, 4H)、4.01 (t, 1H)、3.90 (dd, 1H)、3.78 (m, 2H)、3.63 (m, 2H)、3.24~2.92 (m, 6H)、2.87 (s, 6H)、2.87~2.67 (m, 3H)、1.60~1.40 (m, 3H)、1.39~1.20 (m, 5H)、0.92 (s, 3H)、0.86 (s, 3H)。MS (ESI) : 733 (M+H)。

30

40

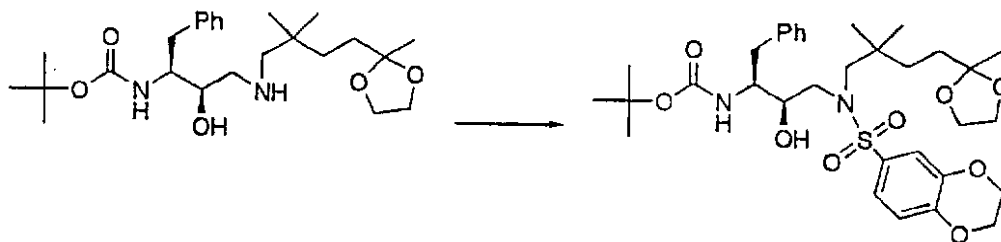
【0817】

(実施例 (化合物 252))

(工程1:)

【0818】

【化 3 1 2】



【0819】

10

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-3-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-スルホニル)-[2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)ブチル]アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程2の生成物(実施例(化合物208))を、手順3(実施例(化合物201))に従って、1, 4-ベンゾジオキサン-6-スルホニルクロリドと反応させ、表題化合物を泡状物として得た；¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 0.9 (6H, s)、1.1 (1H, s)、1.2 (9H, s)、1.3 (2H, t)、1.5 (2H, t)、2.45~2.50 (1H, m)、2.8 (1H, d)、2.9 (1H, dd)、3.0 (1H, d)、3.2~3.4 (5H, m)、3.75 (1H, 四重線)、3.80~3.85 (4H, m)、4.25~4.35 (4H, m)、5.0 (1H, d)、6.6 (1H, d)、7.0 (1H, d)、7.1~7.3 (7H, m)；MS：671.2 (MH⁺)；C₃₃H₄₈N₂O₉S。

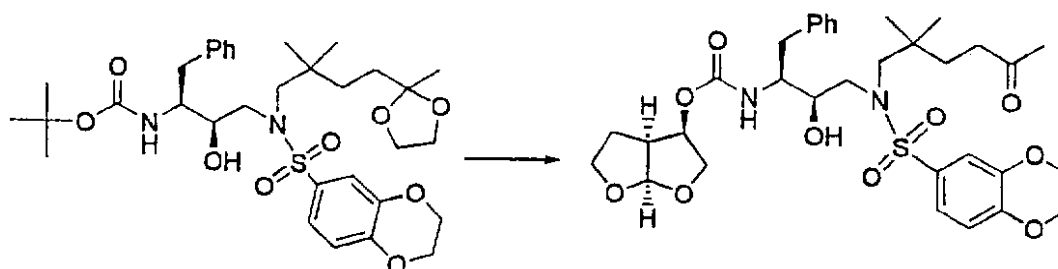
20

【0820】

(工程2：)

【0821】

【化195】



30

【0822】

((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-((1S, 2R)-3-(1, 4-ベンゾジオキサン-6-スルホニル)-(2, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル)アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程1からの生成物を、実施例(化合物205))において用いた手順に供して、表題化合物を泡状物として得た；

40

【0823】

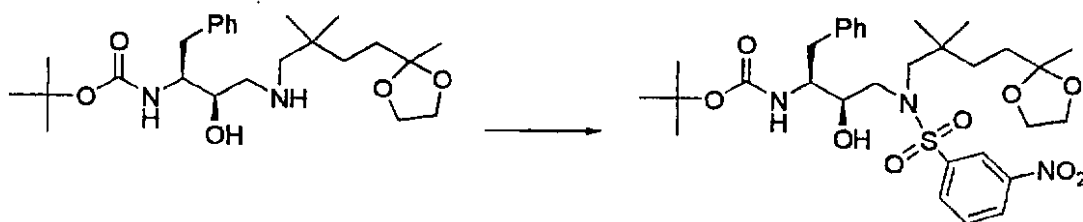
【数 1 0 4】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.86 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.1-1.2 (1H, m), 1.25-1.35 (1H, m), 1.45 (2H, t), 2.1 (3H, s), 2.35-2.45 (3H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.82-3.00 (2H, m), 3.25-3.30 (2H, m), 3.4 (1H, br quartet), 3.5-3.6 (2H, m), 3.7 (1H, d), 3.75-3.85 (2H, m), 4.25-4.35 (4H, m), 4.8 (1H, dt), 5.18 (1H, d), 5.5 (1H, d), 7.0 (1H, d), 7.1-7.3 (8H, m); MS: 661.2 (MH^+); $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$.

10

実施例 (化合物 253)

工程 1:



20

【0 8 2 4】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-([2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル)ブチル] [(3-ニトロフェニル]スルホニル)アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

工程2 (実施例 (化合物 208)) からの生成物を、手順3 (実施例 (化合物 201)) に従って3-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと反応させて、表題化合物を泡状物として得た;

30

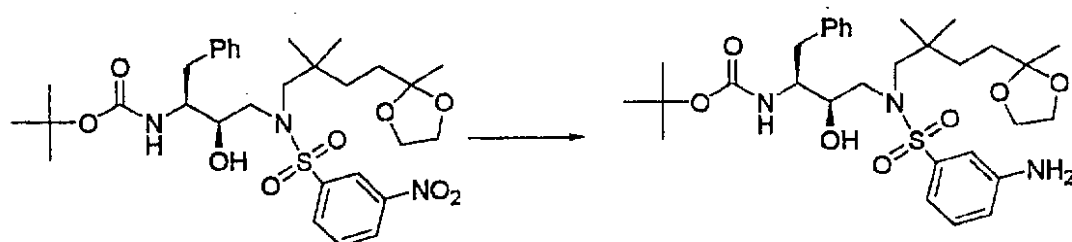
【0 8 2 5】

【数 1 0 5】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.9 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.1 (1H, s), 1.15 (9H, s), 1.3-1.4 (2H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 2.4 (1H, dd), 2.8 (1H, d), 3.0 (1H, d), 3.2-3.4 (4H, m), 3.4-3.5 (3H, m), 3.8 (4H, br s), 4.85 (1H, d), 6.6 (1H, d), 7.1-7.3 (5H, m), 7.85 (1H, t), 8.22 (1H, d), 8.45-8.55 (2H, m).

10

工程 2:



20

【0 8 2 6】

(tert-ブチルN-((1S, 2R)-3-([(3-アミノフェニル) スルホニル] [2, 2-ジメチル-4-(2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) ブチル] アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程 1 からの生成物 (1.92 g、3.0 mmol)、10%パラジウム／炭素 (500 mg) および 2 M アンモニア／エタノール (40 mL) の混合物を、大気圧で 4.5 時間にわたって水素添加した。この混合物を、ジクロロメタンで希釈し、そしてセライト (celite) を通して濾過した。溶媒をエバポレートし、そして減圧下で乾燥して表題化合物 (1.6 g、87%) を白色泡状物として得た；

30

【0 8 2 7】

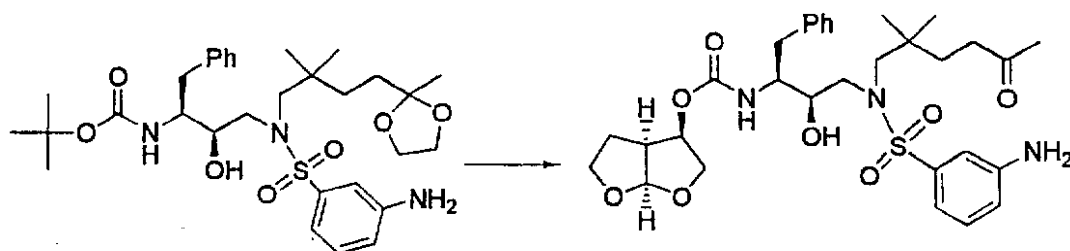
【数 1 0 6】

 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ

0.9 (6H, s), 1.1 (1H, s), 1.2 (9H, s), 1.3 (2H, t), 11.5 (2H, t), 2.4-2.5 (1H, m), 2.8 (1H, d), 2.9-3.0 (2H, m), 3.2-3.5 (5H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.82 (4H, s), 4.95 (1H, d), 5.55 (2H, s), 6.58 (1H, d), 6.75 (1H, d), 6.85 (1H, d), 7.0 (1H, s), 7.1-7.3 (6H, m).

10

工程 3:



20

【0 8 2 8】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-((1S, 2R) -3([(3-アミノフェニル) スルホニル] (2, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル) アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

工程2からの生成物を、実施例(化合物205)において用いた手順に供して、表題化合物を泡状物として得た;

【0 8 2 9】

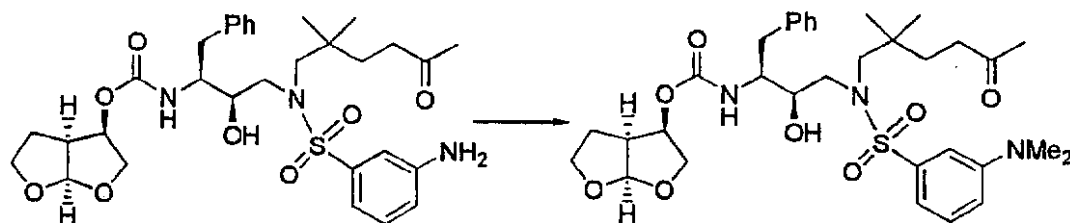
【数 1 0 7】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.85 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.1-1.2 (1H, m), 1.3-1.4 (1H, m), 1.45 (2H, t), 2.1 (3H, s), 2.25-2.35 (3H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.85 (1H, dd), 2.90 (1H, dd), 3.30-3.35 (2H, m), 3.45 (1H, br quartet), 3.55 (1H, dd), 3.58-3.60 (1H, m), 3.7 (1H, td), 3.75-3.85 (2H, m), 4.8 (1H, dt), 5.1 (1H, d), 5.48 (1H, d), 5.55 (2H, br s), 6.77 (1H, dd), 6.85 (1H, br d), 6.97 (1H, s), 7.10-7.25 (7H, m); MS: 618.2 (MH^+); $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$.

10

実施例 (化合物 254)

工程 1:



20

【0830】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-((1S, 2R) -3-([(3-ジメチルアミノフェニル) スルホニル] (2, 2-ジメチル-5-オキソヘキシル) アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

工程1 (実施例 (化合物 253)) からの生成物を、エタノール (3 mL) 中に溶解し (0.10 g)、そして37% HCOH / 水 (0.4 mL) を、大気圧下で10% Pd/C (25 mg) を用いて18時間にわたって水素添加した。この混合物を、ベッドセライトを通して濾過し、エバポレートし、そしてジクロロメタン中に溶解した。この溶液を、水で洗浄し、乾燥し (硫酸ナトリウム)、エバポレートし、そして減圧下で乾燥して表題化合物 (90 mg) を泡状物として得た。

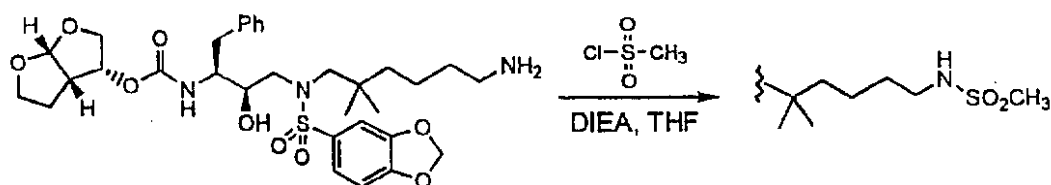
【0831】

【数 108】

0.87 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.1-1.2 (1H, m), 1.25-1.40 (1H, m), 1.45 (2H, t), 2.05 (3H, s), 2.30-2.45 (3H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.9 (8H, br s), 3.2-3.3 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 3.7 (1H, t), 3.8 (1H, d), 3.85 (1H, d), 4.8 (1H, dt), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.97 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.0 (1H, d), 7.10-7.22 (6H, m), 7.35 (1H, t); MS: 646.2 (MH⁺); C₃₃H₄₇N₃O₈S.

10

実施例 (化合物 255)



20

【0832】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-[(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)2, 2-ジメチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]ヘキシルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

0℃にて5mLの無水THF中の60mg (0.093mmol)の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-[(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび20μL (0.11mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、7.9μL (0.10mmol)のメタンスルホニルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながらRTまで温めた。18時間後、この溶液を、減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して58mg (85%)の所望の化合物を白色泡状物として得た。

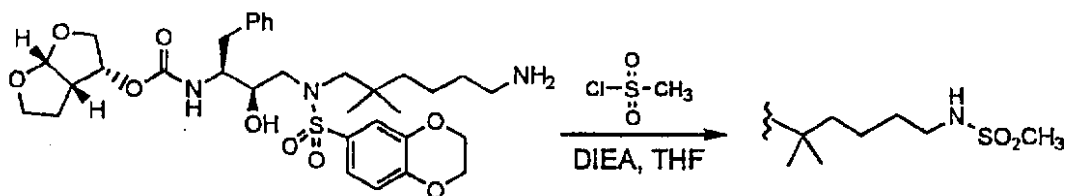
30

【0833】

【数 109】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.20 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 4.16-3.81 (m, 5H), 3.72 (m, 2H), 3.26-2.72 (m, 9H), 2.99 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.49-1.30 (m, 5H), 0.99 (m, 6H). MS(ESI): 748 (M+Na).

10

実施例 (化合物 256)

20

【0834】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)2,2ジメチル-6-[(メチルスルホニル)アミノ]ヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

0℃にて5mLの無水THF中の60mg (0.091mmol)の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-[(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2,2-ジメチルヘキシル)(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび20μL (0.11mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを、7.8μL (0.10mmol)のメタンスルホニルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながらRTまで温めた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して58mg (87%)の所望の化合物を白色泡状物として得た。

30

【0835】

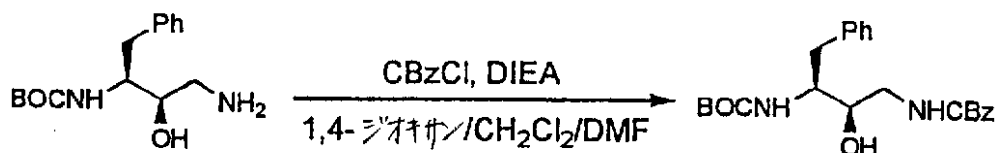
【数 1 1 0】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.37-7.19 (m, 7H), 7.02 (d, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.02 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 3H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.25-2.70 (m, 9H), 2.99 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.49-1.23 (m, 5H), 0.99 (m, 6H). MS (ESI): 762 (M+Na).

10

実施例 (化合物 257)

工程 1:



20

【0836】

(ベンジルN-(2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチルカルボキシメート)

0℃にて1Lの4:1:1のジオキサン/ CH_2Cl_2 /DMF中の20.0g (71.3mmol)のtert-ブチルN-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートの溶液を、13.7mL (78.4mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンで処理した。少量の固体がこの時点で沈澱した。混合物を、5分間かけてゆっくりと添加することによって10.2mL (71.3mmol)のクロロギ酸ベンジルで処理し、次いでRTに温めた。それによって得られた透明な溶液をRTにて攪拌した。18時間後、この溶液を、減圧下で濃縮した。この残渣を、 CH_2Cl_2 中に懸濁し(溶解しない)、そしてこの混合物を10%クエン酸水溶液とともに分液漏斗中で振盪した。水性懸濁物を分離し、濾過して固体を取り出し、そして水性濾液を捨てた。この固体を、 CH_2Cl_2 懸濁物と合わせ、そしてこの混合物を減圧下で乾燥するまで濃縮した。得られる残渣を、EtOH/水から再結晶化させて、24.1g (81%)の所望の化合物を白色結晶固体として得た。

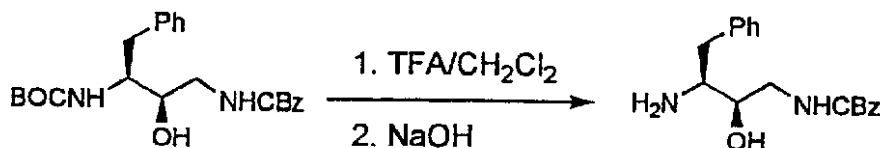
30

【0837】

【数 1 1 1】

NMR (DMSO- d_6): 7.43-7.03 (m, 11H), 6.63 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.99 (d, 1H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.27 (s, 9H). MS (ESI): 437 (M+Na).

工程 2:



10

【0838】

(ベンジルN-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]カルバメート)

100 mL の 1 : 1 TFA / CH_2Cl_2 中の 7.0 g (16.9 mmol) のベンジルN-(2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチルカルボキシメートの溶液を、RT にて攪拌した。2.5 時間後、この溶液を減圧下で濃縮した。残渣を 1 : 1 CH_2Cl_2 / THF 中に溶解し、そしてこの溶液を、1 M NaOH 水溶液 (1×) で、続いて水 (2×) で洗浄した。この溶液は、乾燥剤は結晶化を誘導したので乾燥剤には曝露しなかったが、その代わりに、減圧下で乾燥するまで直接濃縮した。残余水を、減圧下で一晩保存することにより除去した。これにより、所望のアミンが定量的収率で白色固体として得られた。

20

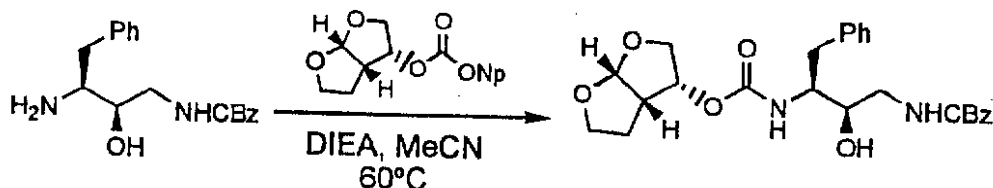
【0839】

【数 1 1 2】

NMR (DMSO- d_6): 7.38-7.06 (m, 11H), 5.00 (s, 2H), 4.73 (d, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.15 (br s, 2H). MS (ESI): 315 (M+H).

30

工程 3:



40

【0840】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

250 mL の MeCN 中の 5.31 g (16.9 mmol) のベンジルN-[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]カルバメート、4.99 g (16.9 mmol) の (3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン

50

ー 3 - イル (4 - ニトロフェニル) カルボネートおよび 5 . 9 m L (3 3 m m o l) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、窒素下で攪拌しながら 6 0 ° C に加熱した。2 4 時間後、生成物をこの溶液から沈澱させて、黄色の懸濁物を得た。この混合物を R T に冷やし、この時点でさらなる生成物が沈澱した。この固体を濾過によって収集し、そして減圧下で乾燥して 4 . 9 g の物質を得た。濾液を乾燥するまで濃縮し、そして残渣を M e C N から再結晶させて、さらに 0 . 8 5 g の生成物 (合計の収量が 5 . 8 g (7 3 %)) を得た。

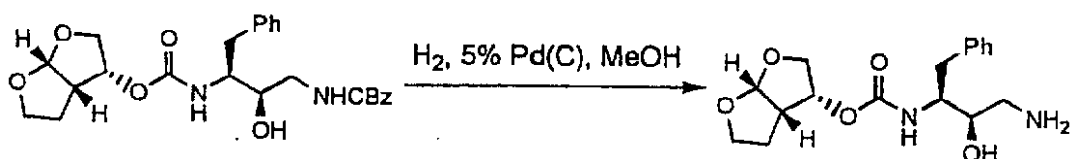
【 0 8 4 1 】

【 数 1 1 3 】

10

NMR (DMSO- d_6): 7.42-7.09 (m, 12H), 5.51 (d, 1H), 5.06 (m, 3H), 4.84 (q, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (t, 1H), 3.67-3.41 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 3.10-2.72 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 1.26 (m, 1H). MS (ESI): 493 (M+Na).

工程 4:



20

【 0 8 4 2 】

((3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン- 3 - イル N - [(1 S , 2 R) - 3 - アミノ- 1 - ベンジル- 2 - ヒドロキシプロピル] カルバメート) 2 0 0 m L の M e O H 中の 4 . 0 g (8 . 5 m m o l) の (3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン- 3 - イル N - ((1 S , 2 R) - 1 ベンジル- 3 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ- 2 - ヒドロキシプロピル) カルバメートおよび 0 . 5 g の 5 % P d (C) の懸濁物を、4 5 p s i にて水素添加に供した。3 . 5 時間後、反応容器を窒素でパージし、触媒をセライトを通した濾過によって除去し、そして濾液を減圧下で濃縮して 2 . 7 2 g (9 5 %) の所望の生成物を白色固体として得た。

30

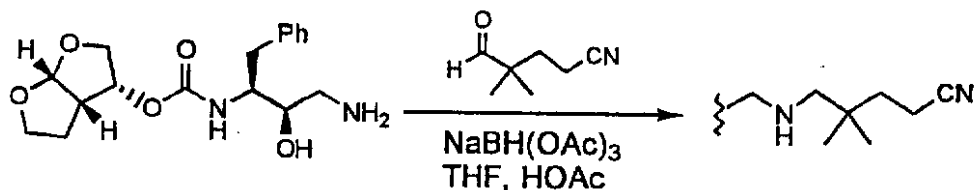
【 0 8 4 3 】

【数 1 1 4】

NMR (DMSO- d_6):

7.23-7.04 (m, 6H), 5.45 (d, 1H), 4.91-4.75 (m, 2H), 3.79 (dd, 1H), 3.68 (t, 1H), 3.53 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.01 (dd, 1H), 2.74 (q, 1H), 2.57 (dd, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.60-1.28 (m, 3H), 1.22 (dd, 1H). MS (ESI): 337 (M+H).

工程 5:



【0844】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

175 mL の 3 : 1 THF / 氷酢酸中の 3.22 g (9.57 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメートおよび 1.32 g (10.5 mmol) の 4-シアノ-2, 2-ジメチルブチルアルデヒドの溶液を 2.23 g (10.5 mmol) の $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ で処理し、そして得られる溶液を、RT にて攪拌した。18 時間後、この溶液を、減圧下で濃縮し、そして残渣を CH_2Cl_2 中に溶解した。この溶液を、1 M NaOH 水溶液 (1×)、ブライン (2×) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して粘稠な油状物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、95 : 5 CH_2Cl_2 / MeOH 中の 2 M NH_3) で精製して 3.2 g (75%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。

【0845】

10

20

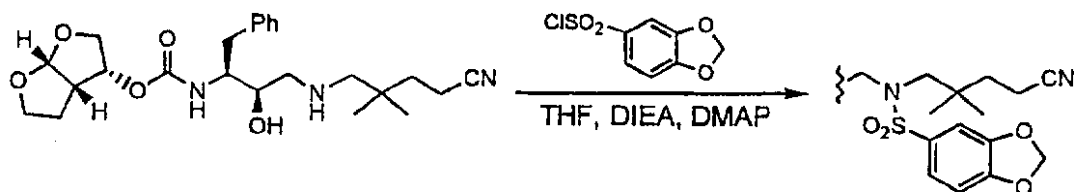
30

【数 1 1 5】

NMR (CDCl₃): 7.38-7.20

(m, 5H), 5.67 (d, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.04-3.81 (m, 3H),
 3.72 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.96 (m, 1H),
 2.79 (m, 3H), 2.42 (s, 2H), 2.32 (t, 2H), 1.79-1.43 (m,
 6H), 1.00 (m, 6H). MS(ESI): 446(M+H).

工程 6:



10

【0846】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

20

0.50 g (1.1 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート、0.27 g (1.2 mmol) の 3, 4-メチレンジオキシベンゼンスルホニルクロリド、0.23 mL (1.3 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン、および 15 mL の無水 THF 中の 13 mg の DMAP を RT にて攪拌した。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2M NH₃) に供して 0.63 g (91%) の所望の生成物を白色泡状物として得た。

30

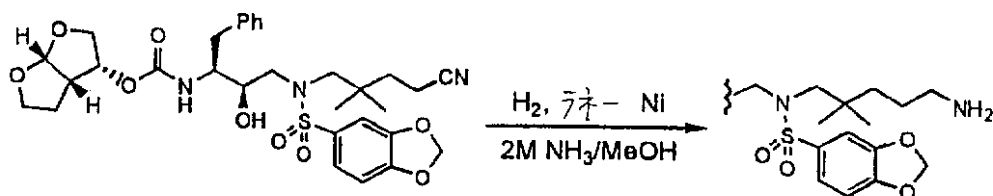
【0847】

【数 1 1 6】

NMR (CDCl₃): 7.32 (d, 1H), 7.30-7.14 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.99 (q, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.81 (m, 3H), 3.76-3.58 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.71 (dd, 1H), 2.37 (t, 2H), 1.74 (t, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.98 (s, 6H). MS (ESI): 652 (M+Na).

10

工程 7:



【0848】

20

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

35 mLの2M NH₃/MeOH中の0.63 g (0.99 mmol)の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび約150 mgのラネーニッケル(水およびMeOHで洗浄した)の混合物を、45 psiにて水素添加に供した。3時間後、反応容器を窒素でパージし、セライトを通した濾過によって触媒を除去し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して0.49 g (77%)の所望のアミンを白色泡状物として得た。

30

【0849】

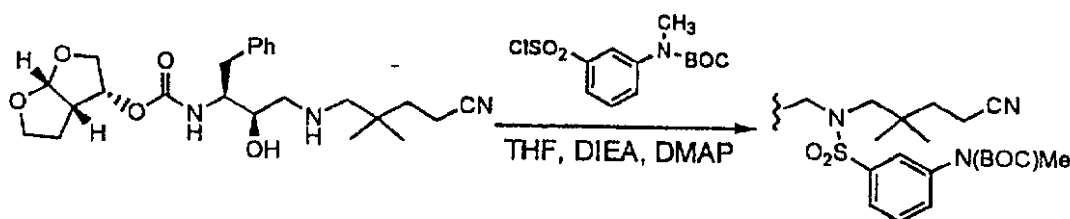
【数 1 1 7】

NMR

(CDCl₃): 7.40 (dd, 1H), 7.37-7.20 (m, 6H), 7.07 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.06 (q, 1H), 4.06-3.63 (7H), 3.37-2.58 (m, 9H), 1.73-1.05 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). MS(ESI): 634(M+H).

実施例 (化合物 258)

工程 1:



【0850】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]フェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

0.60g (1.4mmol)の((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]フェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(実施例(化合物257))、0.83g (2.7mmol)の3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ベンゼンスルホニルクロリド、0.50mL (2.8mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミン、および17mgのDMA Pの、15mLの無水THF中の溶液を、室温で攪拌した。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、97:3~95:5 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供することにより、0.36g (36%)の所望の生成物を、淡黄色の泡状物として得た。

【0851】

【数 1 1 8】

NMR (CDCl₃):

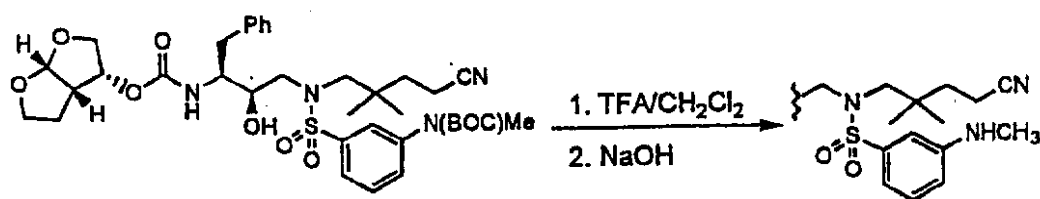
7.86 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.30-7.11 (m, 6H), 5.60 (d, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.90 (q, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (d, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H), 2.39 (t, 2H), 1.78 (t, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.00 (d, 6H). MS(ESI): 737(M+Na).

【0852】

(工程2)

【0853】

【化196】



【0854】

10

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

0.35 g (0.49 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ])-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの、20 mL の 1:1 TFA/CH₂Cl₂ 中の溶液を、室温で2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中に溶解した。この溶液を、1 M NaOH水溶液(1×)、ブライン水溶液(3×)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧で濃縮して、0.29 g (95%) の所望の生成物を、無色の粘性油状物として得た。

20

【0855】

【数119】

NMR (CDCl₃): 7.40~7.19 (m, 7H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.81 (dd, 1H), 5.68 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.23-3.62 (m, 7H), 3.34-2.84 (m, 8H), 2.79 (dd, 1H), 2.42 (t, 2H), 1.80 (t, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.01 (s, 6H). MS(ESI): 615(M+H).

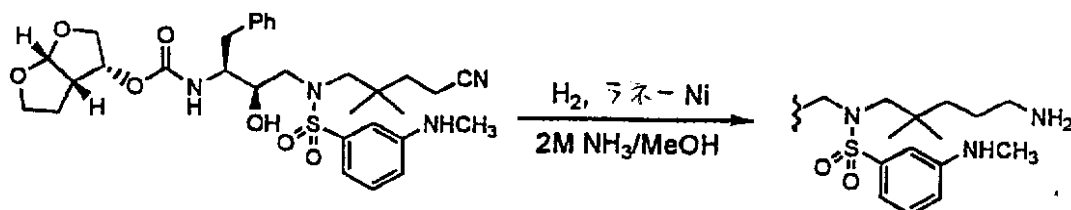
30

【0856】

(工程3)

【0857】

【化197】



40

【0858】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-((5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

50

0.29 g (0.46 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび約 50 mg の ラネーニッケル (水および MeOH で洗浄した) の、60 mL の 2 M NH₃/MeOH 中の混合物を、45 psi で水素化反応に供した。1.5 時間後、反応容器を窒素でパージし、セライトを通す濾過により触媒を除去し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中 2 M NH₃) に供して、0.22 g (76%) の所望のアミンを、白色の泡状物として得た。

【0859】

10

【数120】

NMR (CDCl₃): 7.39-7.19 (m, 6H), 7.10 (d, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 5.63 (d, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.09-3.80 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.21-3.00 (m, 3H), 2.99-2.58 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.57-2.10 (br, 2H), 1.82-1.07 (m, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). MS (ESI): 619 (M+H).

20

【0860】

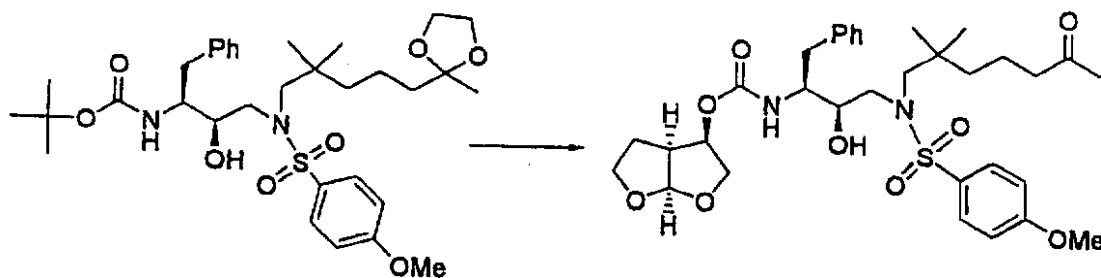
。

【0861】

(実施例 (化合物 259))

【0862】

【化198】



30

【0863】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-オキソヘプチル)[(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート

40

工程 3 (実施例 (化合物 209)) の生成物を、実施例 (化合物 252) における手順と同様の手順に供して、表題化合物を泡状物として得た；

【0864】

【数 1 2 1】

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, s), 1.10-1.25 (4H, m), 1.3-1.5 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.25-2.35 (3H, m), 2.73 (1H, d), 2.79 (1H, t), 2.85-3.00 (2H, m), 3.2-3.3 (3H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.6 (1H, dd), 3.65-3.75 (2H, m), 3.8 (3H, s), 4.8 (1H, dt), 5.05 (1H, d), 5.5 (1H, d), 7.1 (2H, d), 7.15-7.25 (6H, m), 7.75 (2H, d); MS: 669.1 (M+23); $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}$.

10

【0 8 6 5】

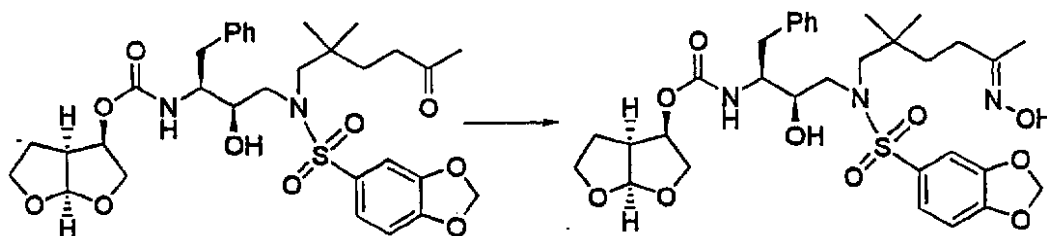
【0 8 6 6】

(実施例 (化合物 2 6 0))

【0 8 6 7】

【化 1 9 9】

20



【0 8 6 8】

((3R, 3a S, 6a R) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-ヒドロキシイミノヘキシル) [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

30

実施例 (化合物 2 4 0) の生成物を、実施例 (化合物 2 2 7) における手順に供して、表題化合物を泡状物として得た;

【0 8 6 9】

【数 1 2 2】

 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ

0.90 (6H, s), 1.1 (1H, dd), 1.20-1.45 (3H, m), 1.75 (3H, s), 2.05-2.10 (2H, m), 2.2 (1H, d), 2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.37-3.42 (1H, m), 3.55 (1H, d), 3.60 (1H, d), 3.7 (1H, t), 3.72-3.75 (1H, m), 3.79 (1H, d), 3.80 (1H, d), 4.8 (1H, dt), 5.1 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.2 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.10-7.25 (7H, m), 7.35 (1H, d); MS: 662.1 (MH^+); $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$.

40

【0 8 7 0】

50

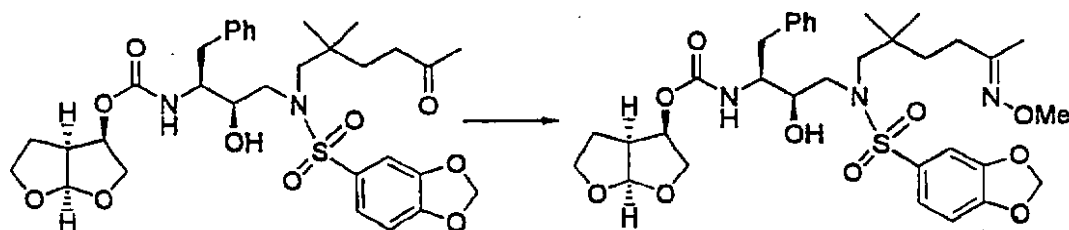
。

【0871】

(実施例(化合物261))

【0872】

【化200】



10

【0873】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N - ((1S, 2R) -1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-メトキシイミノヘキシル) [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

20

実施例(化合物240)の生成物を、メトキシルアミン塩酸塩を用いて、実施例(化合物227)における手順と同様の手順に供し、表題化合物を泡状物として得た；

【0874】

【数123】

¹H NMR (DMSO-d₆): δ

0.90 (6H, s), 1.15 (1H, dd), 1.30-1.45 (3H, m), 1.75 (3H, s), 2.05-2.15 (2H, m), 2.2 (1H, d), 2.7-2.8 (2H, m), 2.9 (1H, dd), 2.95 (1H, d), 3.3-3.5 (3H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.7 (3H, s), 3.75-3.83 (3H, m), 4.8 (1H, dt), 5.15 (1H, d), 5.5 (1H, d), 6.1 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.10-7.25 (7H, m), 7.35 (1H, d); MS: 676.2 (MH⁺); C₃₃H₄₅N₃O₁₀S.

30

【0875】

40

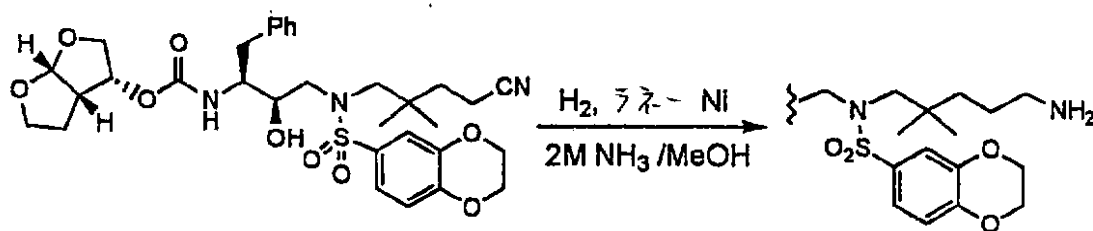
。

【0876】

(実施例(化合物262))

【0877】

【化 2 0 1】



【0 8 7 8】

10

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

0.53 g (0.82 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 (化合物 257)) において概要を記載した方法と直接的に類似の方法で得られた) および約 50 mg の ラネーニッケル (水および MeOH で洗浄した) の、60 mL の 2 M NH₃/MeOH 中の混合物を、45 psi で水素化反応に供した。2.0 時間後、反応容器を窒素でパージし、セライトを通す濾過により触媒を除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、9:1 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、0.46 g (87%) の所望のアミンを白色の泡状物として得た。

20

【0 8 7 9】

【数 1 2 4】

NMR (CDCl₃): 7.37-7.19 (m, 8H), 7.01 (m, 2H), 5.64

(d, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.06-3.79 (m, 4H),

3.70 (m, 2H), 3.36-2.58 (m, 11H), 2.58-2.00 (br, 2H),

1.71-1.27 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS(ESI):

648 (M+H).

30

【0 8 8 0】

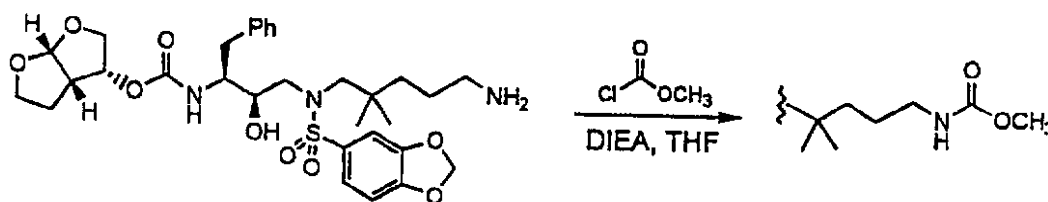
【0 8 8 1】

(実施例 (化合物 263))

【0 8 8 2】

【化 2 0 2】

40



【0 8 8 3】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-

50

〔(1S, 2R) - 3 - ((1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) 5 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2, 2 - ジメチルペンチルアミノ) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピル〕カルバメート〕

60 mg (0.095 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ〔2, 3-b〕フラン-3-イル N-[(1S, 2R) - 3 - [(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび 20 μ L (0.12 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの、4 mL の無水 THF 中の 0℃ の溶液を、8.1 μ L (0.11 mmol) のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2M NH₃) に供して、65 mg (98%) の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

【0884】

【数125】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.40 (dd, 1H), 7.32-7.20 (m, 6H), 6.95 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.20-3.80 (m, 5H), 3.71 (m, 5H), 3.30-2.68 (m, 9H), 1.70-1.20 (m, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

MS (ESI): 714 (M+Na).

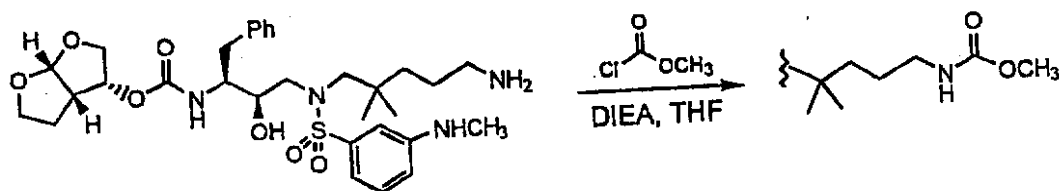
【0885】

【0886】

(実施例 (化合物 264))

【0887】

【化203】



【0888】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ〔2, 3-b〕フラン-3-イル N-[(1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-((5-[(メトキシカルボニル) アミノ] - 2, 2-ジメチルペンチル [3-(メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) プロピル)カルバメート]

50 mg (0.081 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ〔2, 3-b〕フラン-3-イル N-[(1S, 2R) - 3-((5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル [3-(メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートおよび 17 μ L (0.097 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの、4 mL の無水 THF 中の 0℃ の溶液を、6.9 μ L (0.089 mmol) のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95 : 5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2M NH₃) に供して、54 mg (98%) の所望の化合物を白色の泡状物として得た。

【0889】

【数126】

H1-NMR (CDCl₃): 7.28 (m, 6H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.54 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.17-3.50 (m, 11H), 3.25-2.60 (m, 12H), 1.60-1.12 (m, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.81 (s, 3H). MS(ESI): 677 (M+H).

10

【0890】

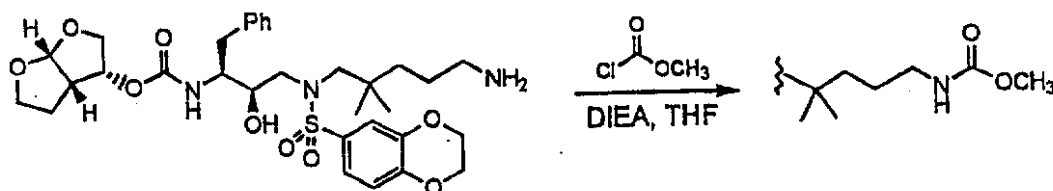
。

【0891】

(実施例(化合物265))

【0892】

【化204】



20

【0893】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ- 30
ン-6-イルスルホニル) 5-[(メトキシカルボニル) アミノ]-2, 2-ジメチルペンチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

30

60mg (0.095mmol)の((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-6-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび20μL (0.11mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの、4mLの無水THF中の0℃の溶液を、7.9μL (0.10mmol)のメチルクロロホルメートで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して、60mg (91%)の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

40

【0894】

【数 1 2 7】

H1-NMR (CDCl₃): 7.38-

7.19 (m, 7H), 7.01 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.42 (d, 1H),
 5.02 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 4.19 (s, 1H), 4.12-3.80 (m,
 4H), 3.70 (m, 5H), 3.30-2.70 (m, 9H), 1.61-1.22 (m, 6H),
 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS(ESI): 728(M+Na).

10

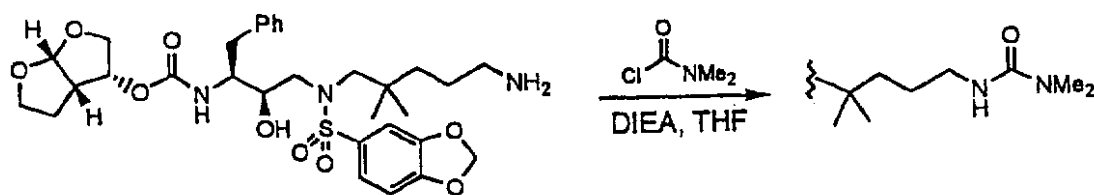
【0 8 9 5】

【0 8 9 6】

(実施例 (化合物 2 6 6))

【0 8 9 7】

【化 2 0 5】



20

【0 8 9 8】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(5-(ジメチルアミノ)カルボニル)アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

30

60 mg (0.095 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート および 20 μL (0.11 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mL の無水 THF 中の 0 °C の溶液を、9.6 μL (0.11 mmol) の N,N-ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、55 mg (82%) の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

【0 8 9 9】

40

【数 1 2 8】

H1-NMR (CDCl₃): 7.35 (d, 1H), 7.27-7.11 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.03 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.32-3.01 (m, 6H), 2.88 (s, 6H), 2.81 (m, 3H), 2.69 (dd, 1H), 1.58-1.17 (m, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). MS(ESI): 705(M+H).

50

【0900】

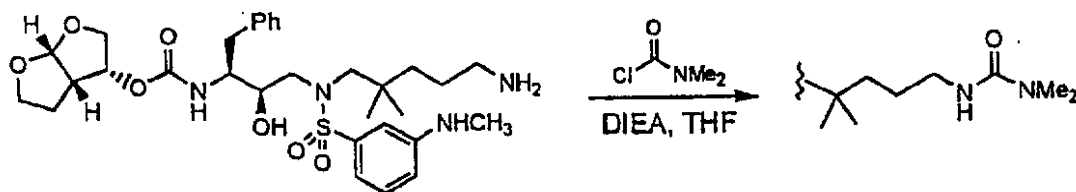
。

【0901】

(実施例(化合物267))

【0902】

【化206】



10

【0903】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

20

50mg (0.081mmol)の((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-((5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)[3-(メチルアミノ)フェニル]スルホニルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートおよび17μL (0.097mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの、5mLの無水THF中の0℃の溶液を、8.2μL (0.089mmol)のN,N-ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH中の2M NH₃)に供して、44mg (79%)の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

【0904】

【数129】

30

¹H-NMR (CDCl₃): 7.31-7.11 (m, 6H), 7.03 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.92 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.94-3.73 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.91-2.78 (m, 11H), 2.69 (dd, 1H), 1.59-1.19 (m, 6H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). MS(ESI): 690(M+H).

40

【0905】

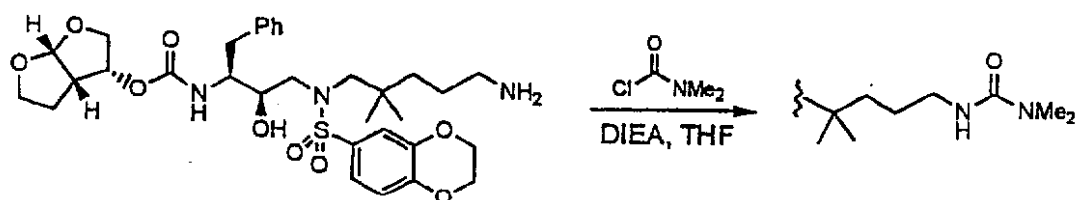
。

【0906】

(実施例(化合物268))

【0907】

【化 2 0 7】



【0 9 0 8】

10

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)(5-[(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

60 mg (0.093 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび 20 μ L (0.11 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mL の無水 THF 中の 0 $^{\circ}$ C の溶液を、9.4 μ L (0.10 mmol) の N,N-ジメチルカルバミルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、54 mg (81%) の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

20

【0 9 0 9】

【数 1 3 0】

H1-

NMR (CDCl₃): 7.31-7.12 (m, 7H), 6.96 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.34-4.21 (m, 5H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.32-2.99 (m, 6H), 2.89 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H), 1.58-1.18 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). MS(ESI): 719 (M+H).

30

【0 9 1 0】

。

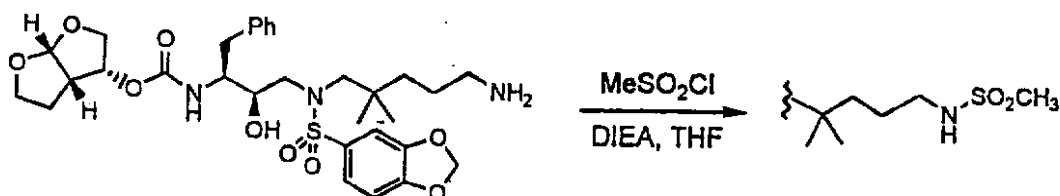
【0 9 1 1】

(実施例 (化合物 2 6 9))

40

【0 9 1 2】

【化 2 0 8】



【0 9 1 3】

50

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-((1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) 2, 2-ジメチル-5-[(メチルスルホニル) アミノ] ペンチルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメート)

60 mg (0.095 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル) (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート および 20 μ L (0.11 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの、5 mL の無水 THF 中の 0 °C の溶液を、8.1 μ L (0.11 mmol) のメタンスルホニルクロリドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで昇温させた。18 時間後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、66 mg (97%) の所望の化合物を、白色の泡状物として得た。

【0914】

【数131】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.33 (d, 1H), 7.29-7.14 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.90 (dd, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 5H), 2.96 (d, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.89-2.66 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.47-1.28 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). MS(ESI): 734 (M+Na).

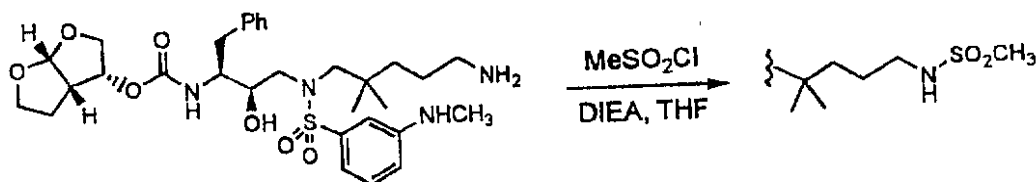
【0915】

【0916】

(実施例 (化合物 270))

【0917】

【化209】



【0918】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ (hexahydrofuro) [2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-((5-[(メチルスルホニル) アミノ-2, 2-ジメチルフェニル] [3-(メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル] カルバメート)

0 °C の 5 mL の無水 THF 中 50 mg (0.081 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-((5-アミノ-2, 2-ジメチルフェニル) [3-(メチルアミノ) フェニル] スルホニルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメート および 17 μ L (0.097 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、6.9 μ L (0.

0.89 mmol) のメタンスルホニルクロライドで処理した。この溶液を、攪拌しながら室温まで温めた。18時間後、その溶液を、減圧下で濃縮し、そしてその残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH中2M NH₃) に供して、55 mg (98%) の所望の化合物を白色泡として得た。H¹-NMR (CDCl₃): 7.32–7.12 (m, 6H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.01–4.88 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.93–3.77 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.20–2.90 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.90–2.81 (m, 5H), 2.71 (dd, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.49–1.28 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS (ESI): 719 (M+Na).

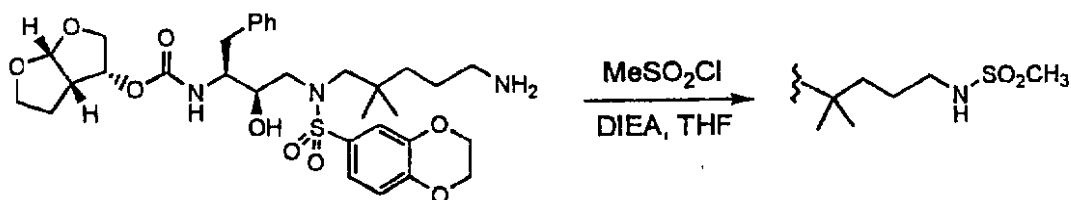
10

【0919】

(実施例 (化合物 271))

【0920】

【化210】



20

【0921】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-((2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシ-6-イルスルホニル) 2, 2-ジメチル-5-[(メチルスルホニル) アミノ] ペンチルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル] カルバメート)

0℃の5 mLの無水THF中60 mg (0.093 mmol) の((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルフェニル) (2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾダイオキシ-6-イルスルホニル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび20 μL (0.11 mmol) のN, N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、7.9 μL (0.10 mmol) のメタンスルホニルクロライドで処理した。その溶液を、攪拌しながら室温まで温めた。18時間後、その溶液を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 95:5 CH₂Cl₂/MeOH中2M NH₃) の供して、64 mg (94%) の所望の化合物を白色泡として得た。H¹-NMR (CDCl₃): 7.30–7.13 (m, 7H), 6.97 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.01–4.89 (m, 2H), 4.32 (m, 4H), 4.10 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.89 (dd, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.21–3.02 (m, 5H), 2.95 (d, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.88–2.65 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.45–1.27 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS (ESI): 748 (M+Na).

30

40

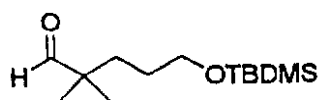
【0922】

(実施例 (化合物 272))

(工程 1)

【0923】

【化 2 1 1】



【0 9 2 4】

10

(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルペンタナール)

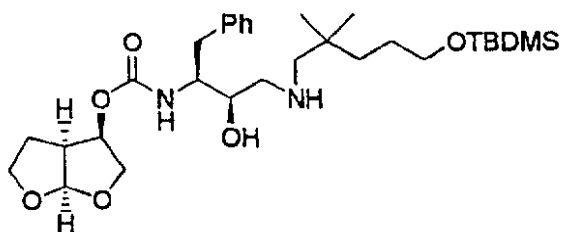
表題の化合物を、手順b(実施例(化合物 24))によって、3-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロモプロパンをアルキル化剤として使用して調製した。¹H-NMR(CDC1₃): δ-0.02(6H, s), 0.84(9H, s), 1.04(6H, s), 1.38-1.42(2H, m), 1.46-1.50(2H, m), 3.55(2H, t), 9.43(1H, s); C₁₃H₂₈O₂Si.

(工程2)

【0 9 2 5】

【化 2 1 2】

20



【0 9 2 6】

((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルフェニル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

30

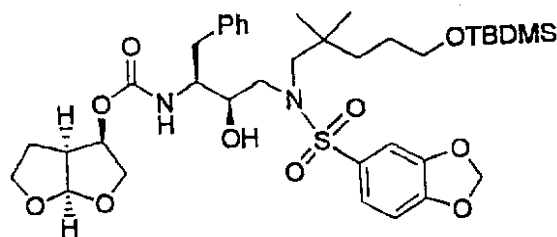
N, N-ジメチルホルムアミド(10mL)および1, 2-ジクロロエタン(10mL)中にある((3R, 3aS, 6aR)-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(0.5g, 1.5mmol)の懸濁物に、テトラヒドロフラン(10mL)中にある工程aからの産物(0.33g, 1.3mmol)の溶液を添加した。酢酸(0.3mL)を添加し、続いてナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(0.32g, 1.5mmol)を添加し、そして生じた混合物を、周囲温度で窒素雰囲気下で16時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そして0.5N 水酸化ナトリウム/水(40mL)を添加した。その混合物を酢酸エチルで抽出し、その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、そして濃縮した。その残渣を、クロマトグラフィーにかけ(シリカゲル、クロロホルム/メタノール/水酸化アンモニウム、95:5:1)、表題の化合物を白色固体として得た(0.61g, 89%); ¹H-NMR(DMSO-d₆): δ-0.02(6H, s), 0.80(6H, s), 0.83(9H, s), 1.15-1.20(2H, m), 1.25-1.50(4H, m), 2.25(2H, dd), 2.45-2.52(3H, m), 2.57(1H, d), 2.76(1H, quartet), 3.0(1H, dd), 3.45(1H, br s), 3.5-3.6(5H, m), 3.7(1H, t), 3.8(1H, dd), 4.8-4.9(2H, m), 5.5(1H, d), 7.10-7.25(6H, m); MS: 565.3(MH⁺); C₃₀H₅₂N₂O₆Si.

40

50

【0927】

【化213】



10

【0928】

(工程3)

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(5-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルペンチル) [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

0℃のジクロロメタン(3mL)中にある工程bからの産物(0.2g, 0.35mmol)の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.12mL, 0.71mmol)および3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニルクロライド(0.094g, 0.42mmol)を添加した。その混合物を、周囲温度で72時間攪拌し、濃縮し、そしてクロマトグラフィーにかけ(シリカゲル, ヘキサン/酢酸エチル, 3:2)、表題化合物(0.22g, 83%)を白色泡として得た;¹H NMR (DMSO-d₆): δ-0.02(6H, s), 0.82(9H, s), 0.88(6H, s), 1.15(1H, dd), 1.20-1.43(4H, m), 2.4(1H, dd), 2.5-2.6(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 3.30-3.38(3H, m), 3.39-3.42(1H, m), 3.5-3.6(4H, m), 3.67(1H, t), 3.75(1H, quartet), 3.8(1H, dd), 4.8(1H, dt), 5.1(1H, d), 5.45(1H, d), 6.15(2H, s), 7.02(1H, d), 7.1-7.3(7H, m), 7.34(1H, d); C₃₇H₅₆N₂O₁₀SSi.

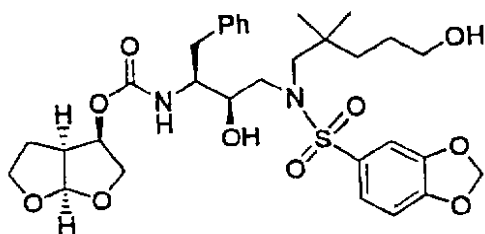
20

(工程4)

30

【0929】

【化214】



40

【0930】

((3R, 3aS, 6aR) -ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 2-ジメチル-5-ヒドロキシペンチル) [(3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

テトラヒドロフラン(2mL), 酢酸(2mL), および水(0.65mL)中にある工程cからの産物(0.19g, 0.26mmol)の溶液を、周囲温度で16時間攪拌した。その混合物を飽和炭酸水素ナトリウム/水に注ぎ、そしてジエチルエーテルで抽出した(3回)。その混合有機層を水で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、濃縮し、そ

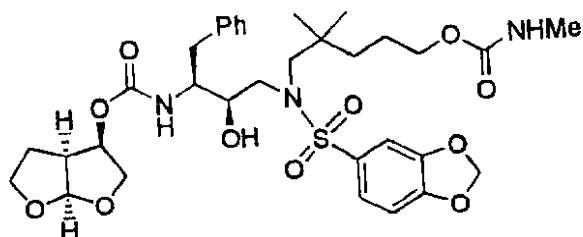
50

して減圧下で乾燥して、表題の化合物（約 0.19 g）を得、この化合物をその次の工程にてさらに精製することなく使用した。

（工程 6）

【0931】

【化215】



10

【0932】

（（3R, 3aS, 6aR）-ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-（（1S, 2R）-1-ベンジル-3-〔2, 2-ジメチル-5-（N'-メチルカルバモイルオキシペンチル）〕〔（3, 4-メチレンジオキシフェニル）スルホニル〕アミノ-2-ヒドロキシプロピル）カルバメート）

20

ジクロロメタン（2 mL）中にある工程 d からの産物（約 0.19 g）およびメチルイソシアネート（0.36 mL, 6.1 mmol）の溶液を、周囲温度で 64 時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をクロマトグラフィーにかけ（シリカゲル、クロロホルム／メタノール、98：2）、表題化合物（0.11 g, 64%）を白色泡として得た；¹H NMR（DMSO-d₆）：δ 0.9（3H, s）, 0.92（3H, s）, 1.13（1H, dd）, 1.20-1.35（2H, m）, 1.45-1.55（2H, m）, 2.2（1H, dd）, 2.54（3H, d）, 2.7-2.8（2H, m）, 2.9（1H, dd）, 2.95（1H, dd）, 3.30-3.43（5H, m）, 3.5-3.6（2H, m）, 3.7（1H, td）, 3.75（1H, br quartet）, 3.85（1H, dd）, 3.88（1H, t）, 4.8（1H, dt）, 5.1（1H, d）, 5.5（1H, d）, 6.15（2H, s）, 6.9（1H, quartet）, 7.03（1H, d）, 7.1-7.25（7H, m）, 7.32（1H, d）；MS：692.1（MH⁺）；C₃₃H₄₅N₃O₁₁S。

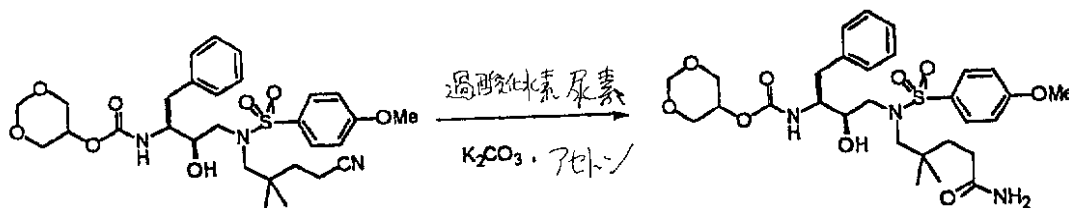
30

【0933】

（実施例（化合物 273））

【0934】

【化216】



40

【0935】

（（{（1S, 2R）-1-ベンジル-3-〔（4-カルボキシアミド-2, 2-ジメチル-ブチル）-（4-メトキシ-ベンゼンスルホニル）-アミノ} -2-ヒドロキシ-プロピル} -カルバミン酸〔1, 3〕ジオキサン-5-イルエステル）

{（1S, 2R）-1-ベンジル-3-〔（4-シアノ-2, 2-ジメチル-ブチル）

50

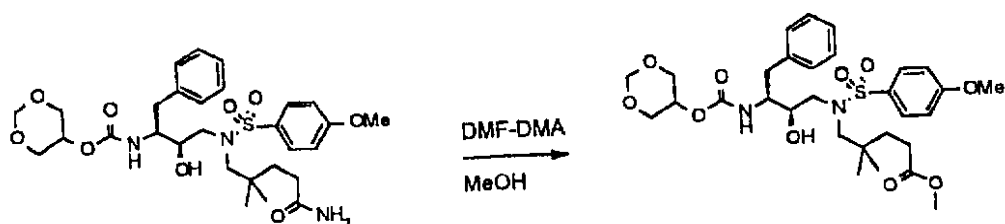
ー（４－メトキシ－ベンゼンスルホニル）－アミノ］－２－ヒドロキシ－プロピル}－カルバミン酸〔１，３〕ジオキサン－５－イルエステル（０．０４２ｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）を２ｍＬの１：１ アセトン：水に溶解し、そして過酸化水素尿素（０．２０ｍｇ，０．２１２ｍｍｏｌ）で周囲温度でアルゴン下で攪拌しながら処理した。１５時間後、その反応混合物減圧下で濃縮し、Ｅｔ Ｏ Ａ ｃ中に溶解し、飽和Ｎａ Ｈ Ｃ Ｏ₃水溶液およびブラインで洗浄した。この有機層をＭｇ Ｓ Ｏ₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。調製用ＴＬＣ（ＣＨ₂Ｃｌ₂，Ｓｉ Ｏ₂中５％ Ｍｅ Ｏ Ｈ）による精製によって、０．０１４ｇの白色固体を得た。ＭＳ（ＥＳ）：６０８（Ｍ＋１）。

【０９３６】

（実施例（化合物２７４））

【０９３７】

【化２１７】



【０９３８】

（{（１Ｓ，２Ｒ）－１－ベンジル－３－〔（４－カルボメトキシ－２，２－ジメチル－ブチル）－（４－メトキシ－ベンゼンスルホニル）－アミノ］－２－ヒドロキシ－プロピル}－カルバミン酸〔１，３〕ジオキサン－５－イルエステル）

{（１Ｓ，２Ｒ）－１－ベンジル－３－〔（４－カルボキシアミド－２，２－ジメチル－ブチル）－（４－メトキシ－ベンゼンスルホニル）－アミノ］－２－ヒドロキシ－プロピル}－カルバミン酸〔１，３〕ジオキサン－５－イルエステル（０．００６３ｇ，０．０１ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのメタノールに溶解し、そしてジメチルホルムアミド－ジメチルアセタール（０．２０ｍＬ，３当量）で周囲温度でアルゴン下で攪拌しながら処理した。１５時間後、この反応混合物を、減圧下で濃縮し、Ｅｔ Ｏ Ａ ｃ中に溶解し、飽和Ｎａ Ｈ Ｃ Ｏ₃水溶液およびブラインで洗浄した。この有機層をＭｇ Ｓ Ｏ₄で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下で除去した。調製用ＴＬＣ（ＣＨ₂Ｃｌ₂中５％ Ｍｅ Ｏ Ｈ）による精製によって、２．５ｍｇの誘導体化メチルエステルを得た。ＭＳ（ＥＳ）＝６２３ ａｍｕ（Ｍ＋１）。

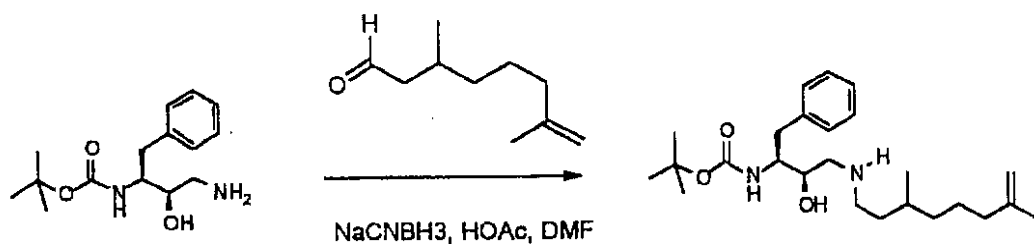
【０９３９】

（実施例（化合物２７５））

（工程１）

【０９４０】

【化２１８】



【０９４１】

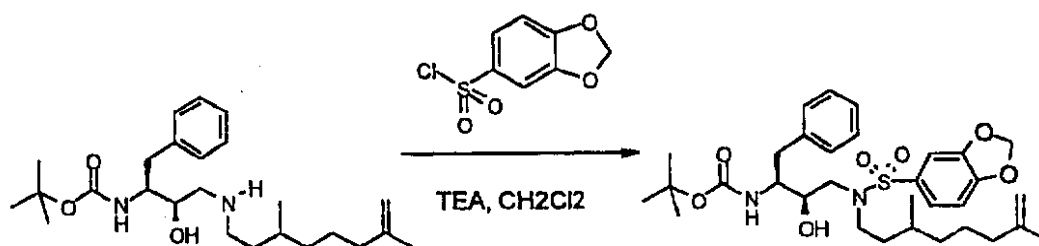
(〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(3, 7-ジメチルオクテ-7-ニル) ブチルアミン〕

〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(1-アミノ)ブタン〕 (0.94 g, 3.35 mmol) を DMF (5 mL) 中にあるラセミ 3, 7-ジメチルオクテ-7-ニルカルボキシアルデヒドの溶液に添加した。これに続いて、約 1 mL の氷酢酸の添加、次いで、 NaCNBH_3 (2.0 g, 9.6 mmol) の添加を行った。この反応を、 N_2 下で 15 時間攪拌し、続いて、100 mL の CH_2Cl_2 で希釈した。この反応混合物を、次いで、飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインで洗浄した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。 SiO_2 クロマトグラフィー (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) による精製によって、0.055 g のこの産物を無色の残渣として単離した： $R_f = 0.50$ (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)。 10

(工程 2)

【0942】

【化219】



20

【0943】

(〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(3, 7-ジメチルオクテ-7-エニル)〕 [2-〔(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-スルホニル)〕 ブチルアミン])

〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(3, 7-ジメチルオクテ-7-ニル) ブチルアミン〕 (27.6 mg, 0.066 mmol) を、1 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、続いて [2-〔(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-スルホニルクロライド)〕 (15 mg, 0.066 mmol) に溶解した。TEA (200 μL) を、次いで、添加し、そしてその反応を、14 時間室温にて攪拌した。その反応を、3 mL の飽和 NaHCO_3 の添加によって停止し、続いて飽和 NaHCO_3 、次いで、ブラインで洗浄した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。 SiO_2 クロマトグラフィーによる精製 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によって、0.0038 g の産物を無色の残渣として回収した： $R_f = 0.50$ (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$) , $\text{MS} (\text{ES}) = 647 \text{ amu} (\text{M}+1)$ 。 30

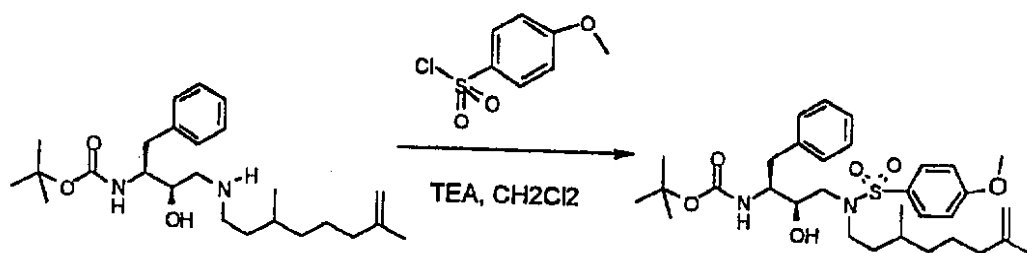
【0944】

(実施例 (化合物 276))

【0945】

40

【化 2 2 0】



10

【0 9 4 6】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (3, 7-ジメチルオクト-7-エニル)] [4-メトキシフェニルスルホニル] ブチルアミン)

[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (3, 7-ジメチルオクト-7-エニル) ブチルアミン] (27.6 mg, 0.066 mmol) を、1 mL の CH_2Cl_2 に溶解し、続いて、4-メトキシフェニルスルホニルクロライド (13.7 mg, 0.066 mmol) を添加した。TEA (200 μL) を、次いで、添加し、そしてその反応を、14 時間室温にて攪拌した。その反応を、3 mL の飽和 NaHCO_3 の添加によって停止し、続いて、飽和 NaHCO_3 、次いで、ブラインで洗浄した。この有機層を MgSO_4 で乾燥し、そしてその溶媒を、減圧下で除去した。 SiO_2 クロマトグラフィー (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) による精製によって、0.0021 g の産物を無色の残渣として回収した：Rf = 0.50 (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$) , MS (ES) = 633 amu (M+1)。

20

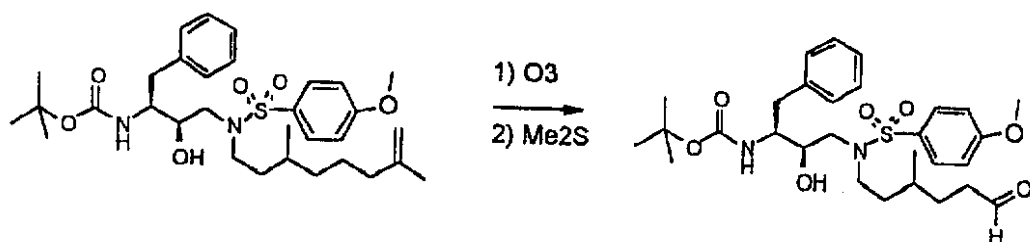
【0 9 4 7】

(実施例 (化合物 277))

【0 9 4 8】

【化 2 2 1】

30



【0 9 4 9】

([(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (3, 7-ジメチルヘプチルカルボキシアルデヒド)] [4-メトキシフェニルスルホニル] ブチルアミン)

40

[(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル- (3, 7-ジメチルオクト-7-エニル)] [4-メトキシフェニルスルホニル] ブチルアミン (0.9 mg) を、100 μL の MeOH を含む 1 mL の CH_2Cl_2 に溶解した。その反応混合物を、 -78°C まで O_2 流下で冷却した。オゾン流を次いで、この反応混合物に 5 分間通して泡立たせ、青白い色が明らかになるまで行った。この反応を、次いで、0.2 を 5 分間泡立たせ、次いで、 N_2 をさらに 5 分間泡立たせ、そして 200 μL のジメチルスルフィドを添加することによって、オゾン进行を排除した。30 分間 -78°C で攪拌した後、この反応を、室温まで温め、そして減圧下で濃縮した。この反応混合物を、5%

50

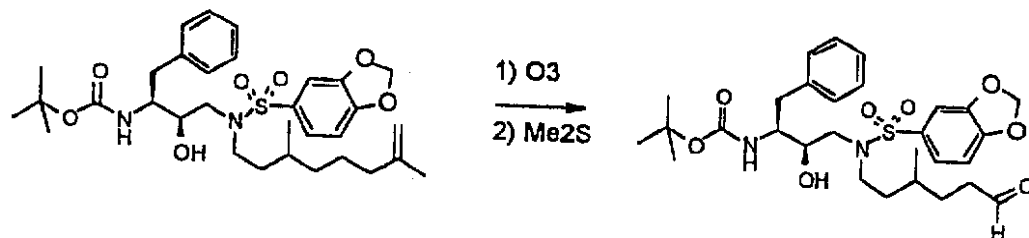
MeOH/CH₂Cl₂で溶出する調製用TLC(SiO₂)により精製し、0.5mgの所望のアルデヒドを単離した；MS(ES)=563amu(M+1)。オレフィンの移動が、曝露の前の反応条件の間に生じたことに注意のこと。

【0950】

(実施例(化合物278))

【0951】

【化222】



10

【0952】

([(2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-(3, 7-dimethylheptalcarboxialdehyde [(benzo [1, 3] dioxisole-5-sulfonyl] butylamine))

20

[(2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-(3, 7-dimethyloct-7-enyl)] [2-[(benzo [1, 3] dioxisole-5-sulfonyl] butylamine (4.0mg) を、100uLのMeOHおよび1mg K₂CO₃を含む1mLのCH₂Cl₂に溶解した。この反応混合物を、-78℃までO₂流下で冷却した。オゾン流を、次いで、この反応混合物に5分間通して泡立たせ、青白い色が明らかになるまで行った。この反応を、次いで、O₂を5分間通して泡立たせ、続いて200uLのジメチルスルフィドを添加することによって、オゾンを排除した。30分間-78℃で攪拌した後、この反応を室温まで温め、そして減圧下で濃縮した。この反応混合物を、5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出する調製用TLC(SiO₂)によって精製して、2.1mgの所望のアルデヒドを単離した。；MS(ES)=577amu(M+1), 621amu(M-1+TFA)。オレフィンの移動が、塩基が存在する場合および存在しない場合の両方で、オゾンへの曝露の前の反応条件の間に生じたことに注意のこと。

30

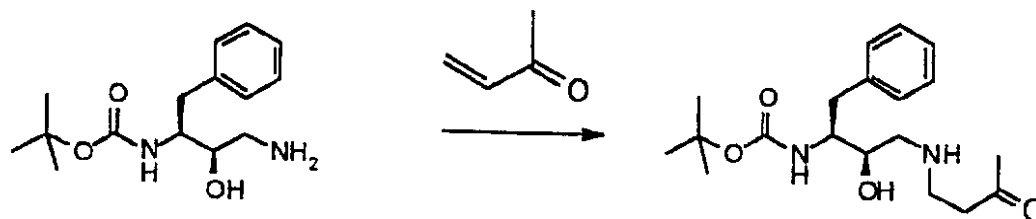
【0953】

(実施例(化合物279))

(工程1)

【0954】

【化223】



40

【0955】

([(2R, 3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-4-phenyl-(1-amino-3-butanone) butan])

50

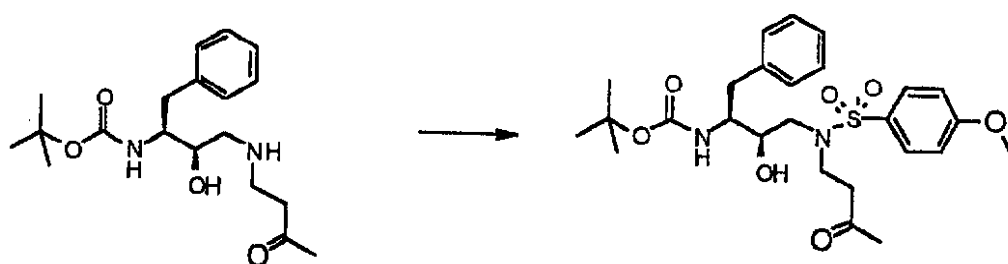
〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(1-アミノ)ブタン〕(0.268 g, 1.0 mmol)を、EtOH (5 mL)中に溶解し、そして0℃まで冷却した。これに続いて、メチルビニルケトン (79.9 μ L, 1.0 mmol)の添加を行った。この反応を、N₂下で15時間攪拌し、そして氷浴が解けるにつれて、次第に室温まで温めた。この反応混合物を、次いで、減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (2% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 90% MeOH/CH₂Cl₂ ~ 85/10/5 MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH 勾配)によって精製し、未反応の開始材料、モノ(所望の)付加産物、およびビス付加産物の両方を単離した。

【0956】

(工程2)

【0957】

【化224】



【0958】

〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(1-アミノ-(3-ブタノニル(4-メトキシフェニルスルホニル))ブタン)〕

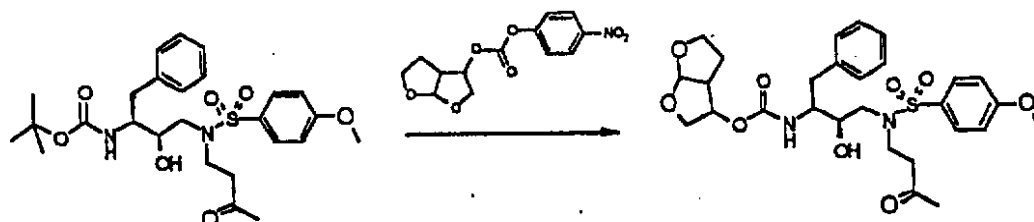
〔(2R, 3S) - 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニル-(1-アミノ-3-ブタノン)ブタン〕(124 mg, 0.4 mmol)を、DMF中の4-メトキシフェニルスルホニルクロライド(146 mg, 0.7 mmol)と混合し、そして0℃まで冷却した。これに続いて、ジイソプロピルエチルアミン(186 μ L, 1.1 mmol)を添加した。この反応を、次いで、室温まで温め、そして15時間攪拌した。この反応を、3 mLの飽和NaHCO₃の添加、続いて飽和NaHCO₃、KHSO₃次いでブラインでの洗浄によって停止した。その有機層を、MgSO₄で乾燥し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。SiO₂ (1:3, EtOAc:Hex ~ 2:1 EtOAc:Hex)による精製によって、0.038 gの産物を無色の油として単離した: 20.8%収率、R_f = 0.27 (1:1 EtOAc:Hex, /SiO₂), MS (ES) = 521 amu (M+1)。

【0959】

(実施例(化合物280))

【0960】

【化225】



10

20

30

40

50

【0961】

({ (1S, 2R) - 3 - [(4 - メトキシベンゼンスルホニル) - (3 - ブタノニル) - アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - カルバミン酸 (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イルエステル)

工程 1 :

[(2R, 3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - (1 - アミノ - (3 - ブタノニル (4 - メトキシフェニルスルホニル)) ブタン] (33.2mg, 0.1mmol) を 1mL の CH_2Cl_2 に溶解し、次いで 1mL の TFA を添加した。反応を室温で 15 分攪拌し、次いで、真空中で濃縮し、所望の脱保護化アミンを得た。この物質をさらに精製することなく使用した。

10

【0962】

工程 2 :

上記の脱保護工程において提供された 25.2mg (0.03mmol) の物質を、次いで DMF (1mL) に溶解し、続いて (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロ - フロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル由来の混合カーボネート (18.8mg, 0.03mmol) を添加した。0℃ に冷却した後、ジイソプロピルエチルアミン (33.3μL, 0.2mmol) を添加し、そして反応を 15 時間攪拌した (1 晩かけて、室温まで暖めた)。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、 KHSO_3 次いでブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして溶媒を真空中で除去した。分取用 TLC (SiO_2 2 : 1, EtOAc : Hex) によって精製した。白色泡状物として 0.0116g の生成物を単離した : Rf = 0.16 (2 : 1 EtOAc : Hex, / SiO_2)、MS (ES) = 577 amu (M+1)。

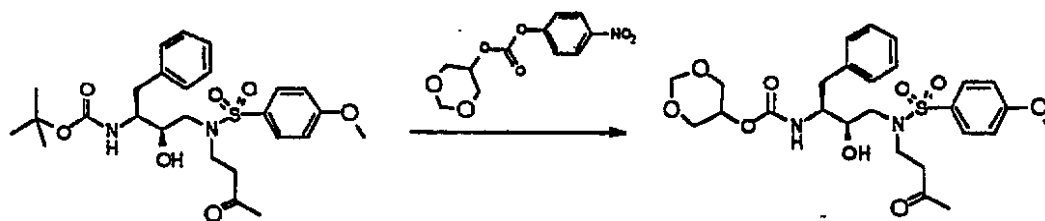
20

【0963】

(実施例 (化合物 281))

【0964】

【化 226】



30

【0965】

上記脱保護化工程 (工程 1 実施例 279) において提供された 18.8mg (0.03mmol) の物質を、次いで DMF (1mL) に溶解し、次いで 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルを由来の混合カーボネート (17.2mg, 0.1mmol) を添加した。0℃ まで冷却した後、ジイソプロピルエチルアミン (33.3μL, 0.2mmol) を添加し、そして反応を 15 時間攪拌した (1 晩かけて室温まで暖めた)。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、 KHSO_3 、次いでブラインで洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、そして真空中で溶媒を除去した。分取用 TLC (SiO_2 2 : 1, EtOAc : Hex) で精製した。白色泡状物として 0.0063g の生成物を単離した : Rf = 0.29 (2 : 1 EtOAc : Hex, / SiO_2)、MS (ES) = 551 amu (M+1)。

40

【0966】

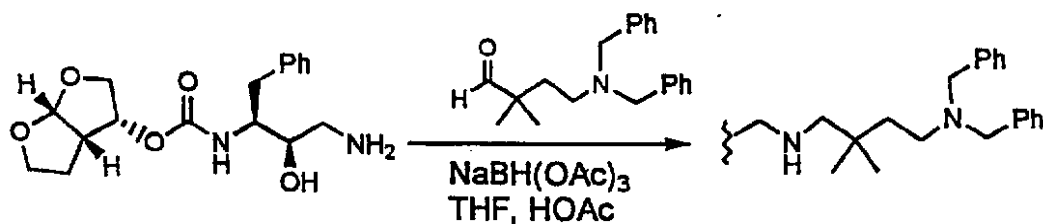
(実施例 (化合物 282))

工程 1 :

【0967】

50

【化 2 2 7】



10

【0968】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル(ime th y l b u t y l)) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 257、工程 5 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートを 4-(N, N-ジベンシルアミノ)-2, 2-ジメチルブチルアルデヒド(dimethylbutyraldehyde)での還元的アルキル化に供し、所望の化合物を 70% の収率で濃い油状物として得た。MS (ESI) : 616 (M+H)。

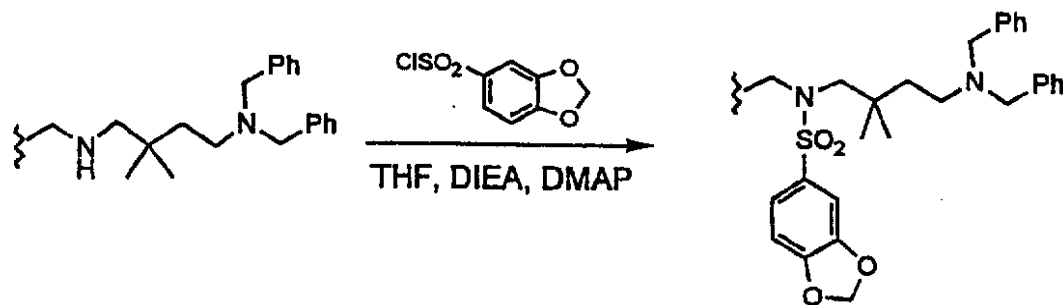
20

【0969】

工程 2 :

【0970】

【化 2 2 8】



30

【0971】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(ydroxypropylcarbamate))

実施例 257、工程 6 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル(ime th y l b u t y l)) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを、89% の収率で白色泡状物として得た。MS (ESI) : 800 (M+H)。

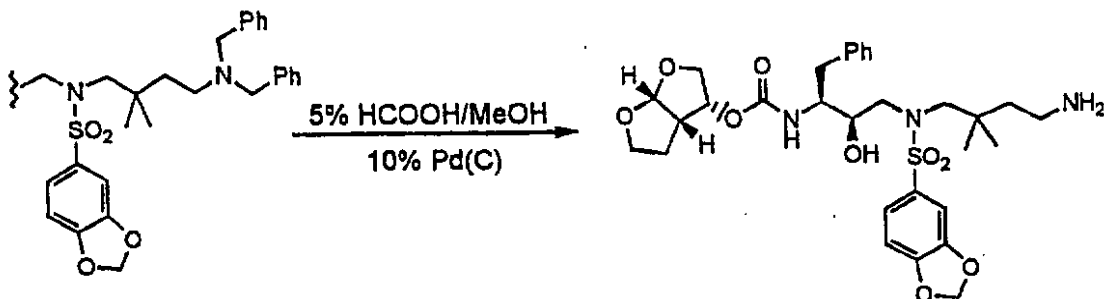
40

【0972】

工程 3 :

【0973】

【化 2 2 9】



10

【0 9 7 4】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) (1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-イルスルホニル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 217、工程 3 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジ옥ソール-5-イルスルホニル) (4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (hydroxypropyl carbamate) を触媒的移動水素化に供し、所望のアミンを 68% の収率で白色泡状物として、得た。

20

【0 9 7 5】

【数 1 3 2】

NMR (CDCl₃): 7.34 (dd, 1H), 7.27-7.13 (m, 7H), 6.95 (d, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.81 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.92-3.79 (3H), 3.67 (m, 2H), 3.20-2.96 (m, 4H), 2.91-2.60 (m, 5H), 2.45-1.70 (br, 2H), 1.63-1.34 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS(ESI): 620 (M+H).

30

【0 9 7 6】

。

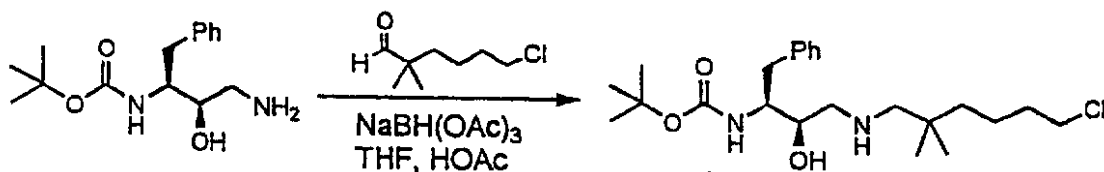
【0 9 7 7】

(実施例 (化合物 283))

工程 1:

【0 9 7 8】

【化 2 3 0】



40

【0 9 7 9】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

50

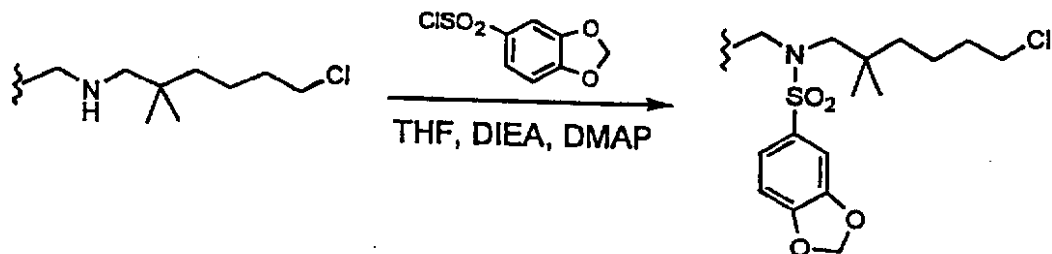
実施例 257、工程 5 に従って、tert-ブチル N-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートを、6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキサナールでの還元的アルキル化に供し、所望の化合物を、定量的な収量で粘稠の油状物として得た。MS (ESI) : 428 (M+H)。

【0980】

工程 2 :

【0981】

【化 231】



10

【0982】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

20

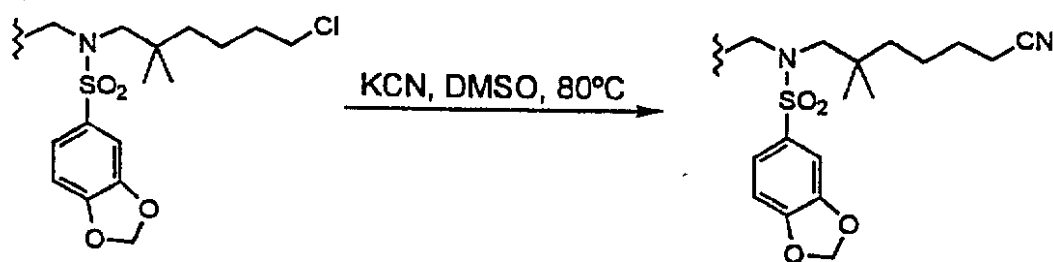
実施例 257、工程 6 に従って、tert-ブチル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホン化に供し、所望のスルホンアミドを 70% の収率で白色泡状物として得た。MS (ESI) : 633 (M+Na)。

【0983】

工程 3 :

【0984】

【化 232】



30

【0985】

(tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-シアノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

3 mL の DMSO 中の 200 mg (0.327 mmol) の tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートおよび 43 mg (0.490 mmol) の KCN の溶液を攪拌しながら 80 °C まで加熱した。2 時間後、溶液を室温まで冷却し、水で希釈し、そして混合物を CH₂Cl₂ で抽出した (3 ×)。合わされた抽出物を、ブラインで洗浄し (3 ×)、MgSO₄ で乾燥し、そして真空中で濃縮し、196 mg (99%) の所望の化合物を淡黄色の泡状物として得た。MS (ESI) : 602 (M+H)。

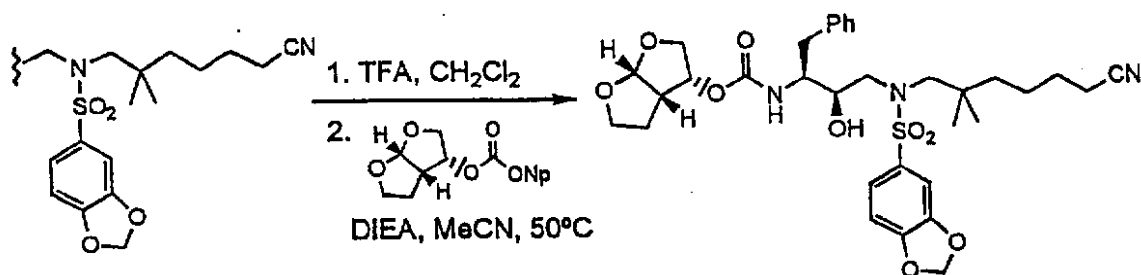
【0986】

工程 4 :

50

【0987】

【化233】



10

【0988】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-シアノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例245、工程4および5に従って、tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-シアノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、66%の全体の収率で所望の生成物に変換した。

【0989】

20

【数133】

NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.97 (q, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.17 (dd, 1H), 3.10-2.68 (m, 6H), 2.35 (t, 2H), 1.60 (m, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (d, 6H).
MS (ESI): 658 (M+H).

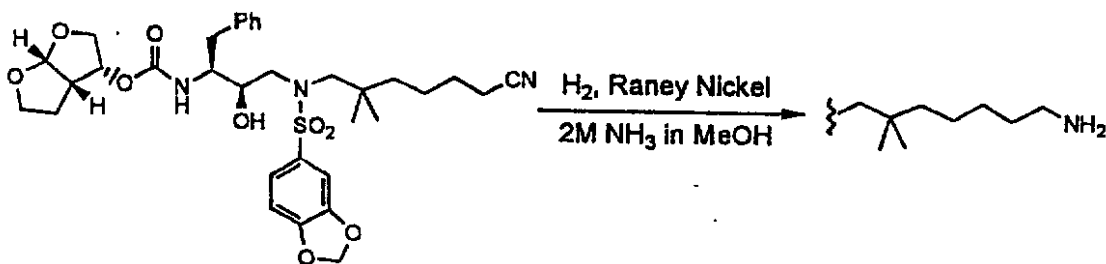
30

【0990】

工程5:

【0991】

【化234】



40

【0992】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(7-アミノ-2, 2-ジメチルヘプチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例245、工程6に従って、(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3

50

－b] フラン－3－イル N－(1S, 2R)－3－[(1, 3－ベンゾジオキソール－5－イルスルホニル) (6－シアノ－2, 2－ジメチルヘキシル) アミノ]－1－ベンジル－2－ヒドロキシプロピル] カルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、所望の1級アミンを89%の収率で白色泡状物として、得た。

【0993】

【数134】

H1-

NMR (CDCl₃): 7.40 (d, 1H), 7.28-7.16 (m, 6H), 6.86 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.75 (d, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.60-3.70 (br, 2H), 4.21-3.61 (m, 6H), 3.25-2.71 (m, 10H), 1.85-1.24 (m, 10H), 0.95 (d, 6H).

10

【0994】

。

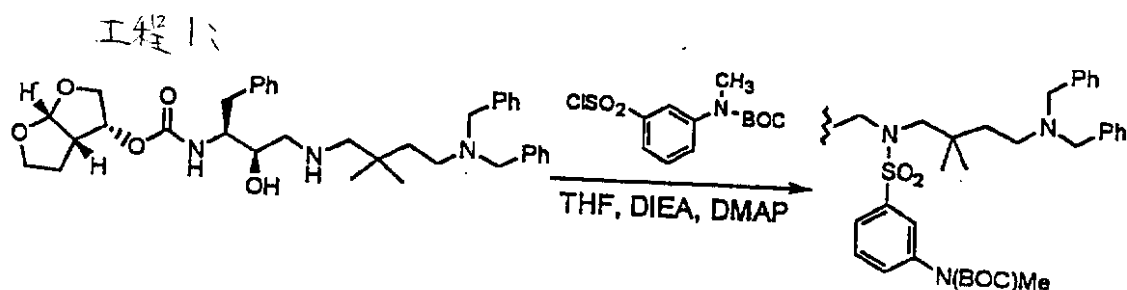
【0995】

(実施例(化合物284))

【0996】

【化235】

20



30

【0997】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例258、工程1に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホニル化に供し、所望の生成物を54%の収率で淡黄色の泡状物として得た。MS (ESI): 886 (M+H)。

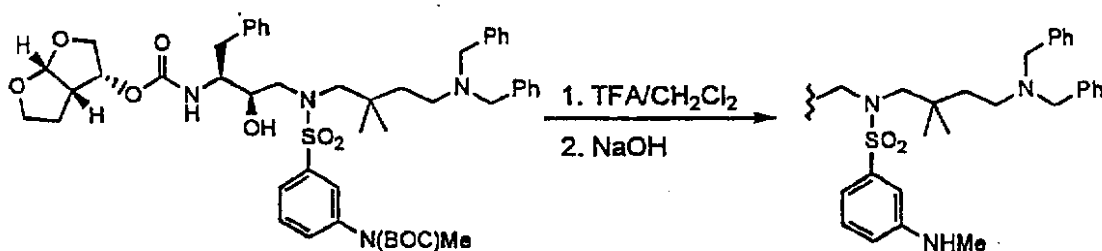
40

【0998】

工程2:

【0999】

【化 2 3 6】



10

【1000】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 258、工程 2 に従って、((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを TFA 脱保護化に供し、所望の生成物を、96% の収率で得た。MS (ESI) : 786 (M+H)。

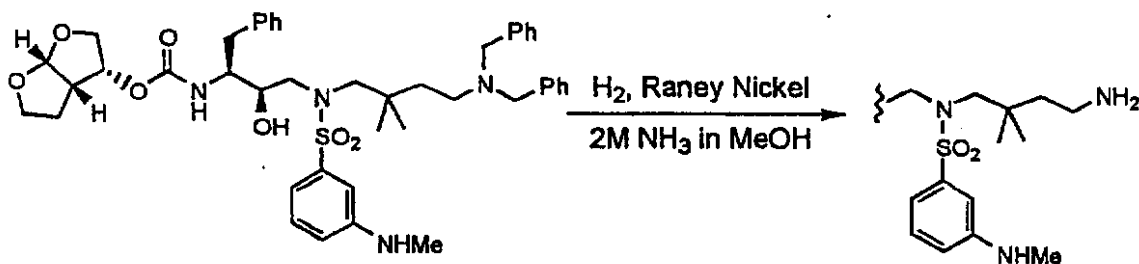
20

【1001】

工程 3 :

【1002】

【化 2 3 7】



30

【1003】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 245、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル還元に供し、所望の 1 級アミンを、45% の収率で白色泡状物として得た。

40

【1004】

【数 1 3 5】

NMR (CDCl₃): 7.36-7.17 (m, 6H), 7.02 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.99 (q, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.91-3.78 (m, 3H), 3.73-3.59 (m, 2H), 3.25-2.99 (m, 5H), 2.83 (m, 5H), 2.78-2.59 (m, 3H), 2.60-1.90 (br, 2H), 1.63-1.33 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS(ESI): 605(M+H).

10

【1 0 0 5】

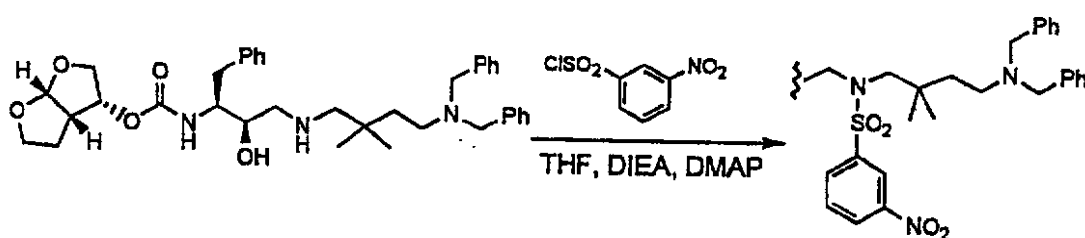
【1 0 0 6】

(実施例 (化合物 2 8 5))

工程 1 :

【1 0 0 7】

【化 2 3 8】



20

【1 0 0 8】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

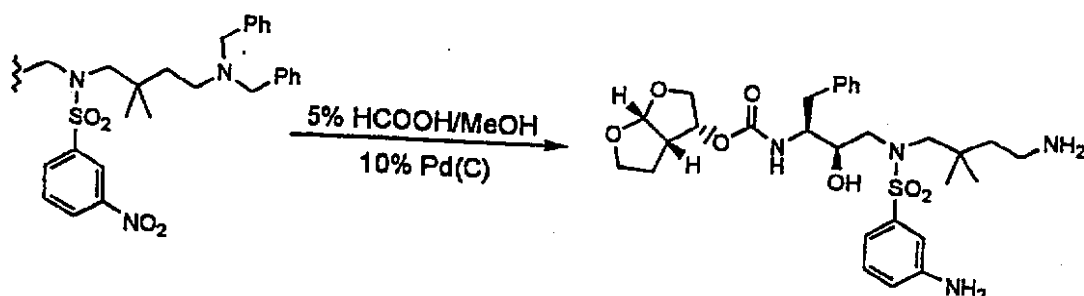
30

実施例 2 5 7、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、3-ニトロベンゼンスルホニルクロライドでのスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを 90% の収率で白色泡状物として得た。MS (ESI): 801 (M+H)。

工程 2 :

【1 0 0 9】

【化 2 3 9】



40

【1 0 1 0】

50

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-アミノフェニルスルホニル) (4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 217、工程 3 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル) (4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、触媒的移動水素化に供し、所望の 1 級アミンを 63% の収率で白色泡状物として得た。

【1011】

【数 136】

10

NMR (CDCl₃): 7.37-7.19 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.99-3.81 (m, 3H), 3.80-3.64 (m, 2H), 3.32-3.01 (m, 5H), 2.91 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 3H), 2.60-2.00 (br, 2H), 1.70-1.39 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). MS(ESI): 591 (M+H).

【1012】

20

。

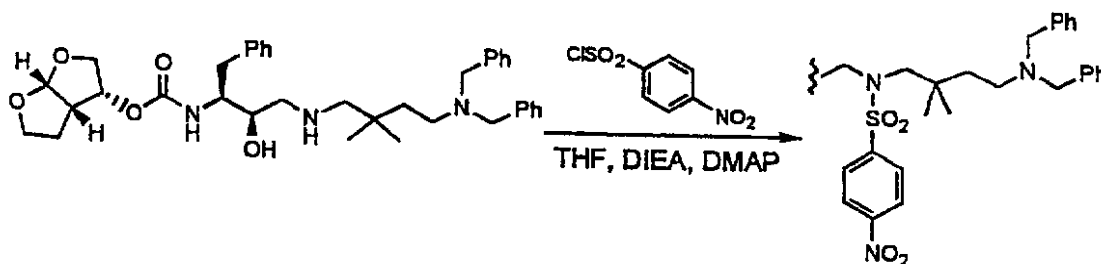
【1013】

(実施例 (化合物 286))

工程 1:

【1014】

【化 240】



30

【1015】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル) (4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

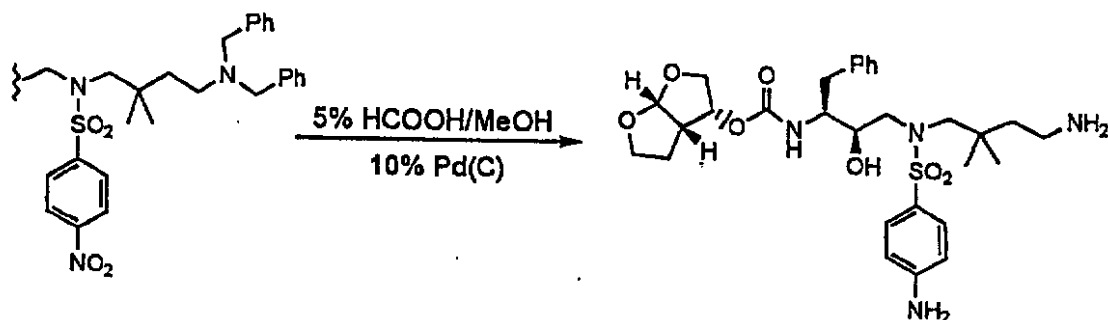
実施例 257、工程 6 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル) (i m e t h y l b u t y l) アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドでのスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを、86% の収率の淡黄色泡状物として得た。MS (ESI): 801 (M+H)。

【1016】

工程 2:

【1017】

【化 2 4 1】



10

【1018】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-アミノフェニルスルホニル)(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 217、工程 3 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(4-[N, N-ジベンジルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、触媒移動水素化に供し、所望の 1 級アミンを 63% の収率で白色泡状物として得た。

20

【1019】

【数 137】

NMR (CDCl₃): 7.55 (d, 2H), 7.28-7.15 (m, 5H), 6.67 (d, 2H), 5.77 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.99 (q, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.20-3.02 (m, 4H), 2.96 (d, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.60-1.80 (br, 2H), 1.63-1.35 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). MS(ESI): 591(M+H).

30

【1020】

。

【1021】

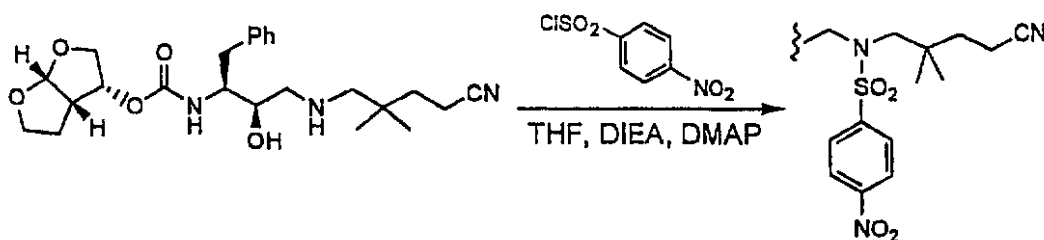
(実施例 (化合物 287))

工程 1:

【1022】

【化 2 4 2】

40



【1023】

50

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル

N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

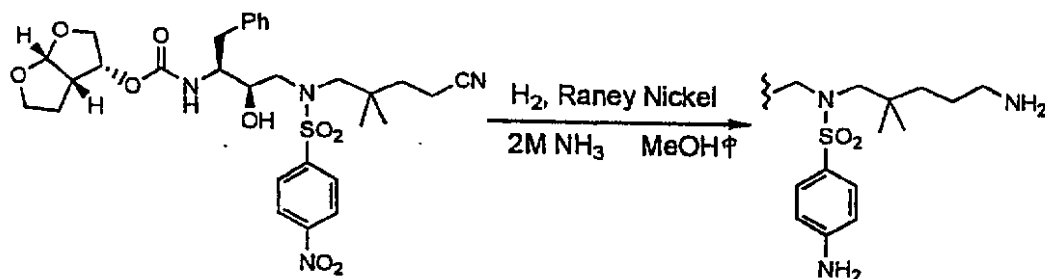
実施例 257、工程 6 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 257、工程 5) を、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いるスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを淡黄色泡状物として収率 82% で得た。MS (ESI): 653 (M+N⁺)。

【1024】

工程 2:

【1025】

【化 243】



【1026】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-アミノフェニルスルホニル)(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 245、工程 6 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、所望のアミンを白色泡状物として収率 79% で得た。

【1027】

【数 138】

NMR (CDCl₃):

7.60 (d, 2H), 7.38-7.18 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07-3.78 (m, 4H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.36-3.07 (m, 3H), 3.05-2.72 (m, 5H), 2.61 (m, 2H), 2.55-1.60 (br, 2H), 1.80-1.28 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). MS (ESI): 605 (M+H)。

【1028】

。

【1029】

(実施例 (化合物 288))

工程 1:

【1030】

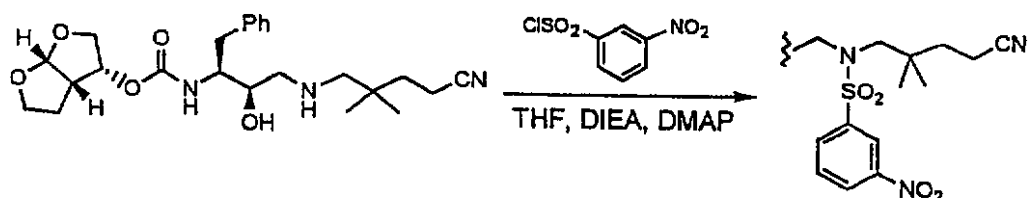
10

20

30

40

【化 2 4 4】



10

【1 0 3 1】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 257、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 257、工程 5) を、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いるスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを白色泡状物として収率 80% で得た。MS (ESI) : 653 (M + Na)。

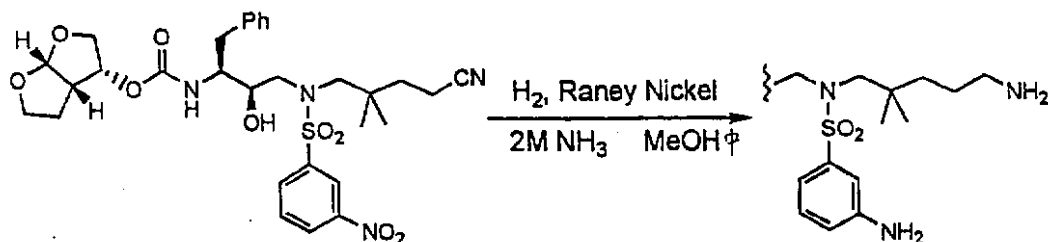
20

【1 0 3 2】

工程 2 :

【1 0 3 3】

【化 2 4 5】



30

【1 0 3 4】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-アミノフェニルスルホニル)(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 245、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル)(4-シアノ-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、所望のアミンを白色泡状物として収率 91% で得た。

40

【1 0 3 5】

【数 1 3 9】

NMR (CDCl₃):

7.37-7.08 (m, 8H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.13-3.79 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.36-3.00 (m, 4H), 2.98-2.57 (m, 6H), 2.50-1.70 (br, 2H), 1.75-1.23 (m, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS (ESI): 605 (M+H) ⁺.

10

【1 0 3 6】

。

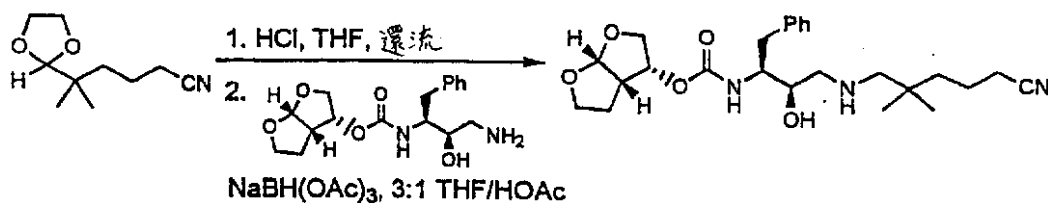
【1 0 3 7】

(実施例 (化合物 2 8 9))

工程 1:

【1 0 3 8】

【化 2 4 6】



20

【1 0 3 9】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

30

3:1 THF/氷酢酸を第2工程の溶媒として使用した以外、実施例18、工程1に従って、2, 4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタンニトリルを、酸性加水分解に供し、続いて、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート(実施例257、工程4)を用いて還元的アミノ化を行った。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃(MeOH中))によって精製し、所望の化合物を濃い半固体として収率58%で得た。MS (ESI): 460 (M+H) ⁺。

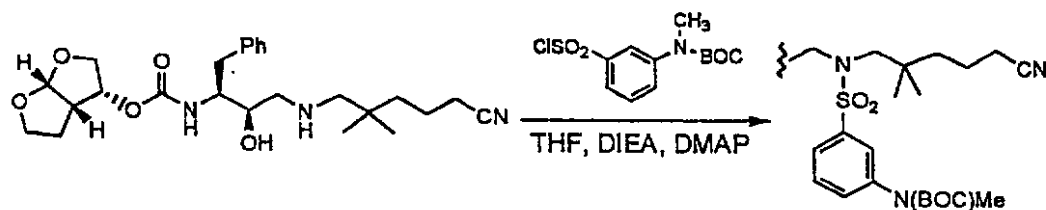
【1 0 4 0】

工程 2:

40

【1 0 4 1】

【化 2 4 7】



10

【1042】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例258、工程1に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホニル化に供し、所望の生成物を白色泡状物として収率35%で得た。MS (ESI) : 751 (M+N⁺)。

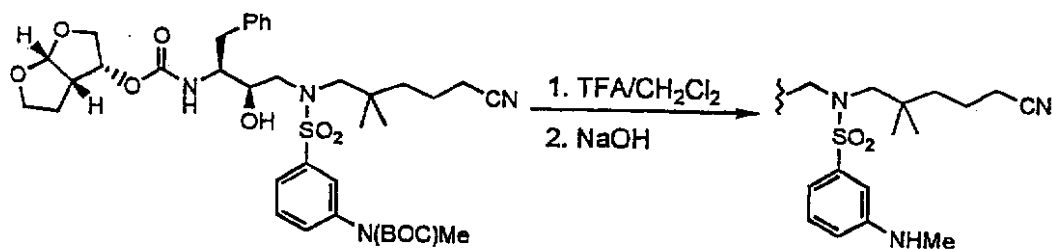
20

【1043】

工程3:

【1044】

【化 2 4 8】



30

【1045】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例258、工程2に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]フェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、TFA脱保護に供し、所望の生成物を収率94%で得た。MS (ESI) : 629 (M+H⁺)。

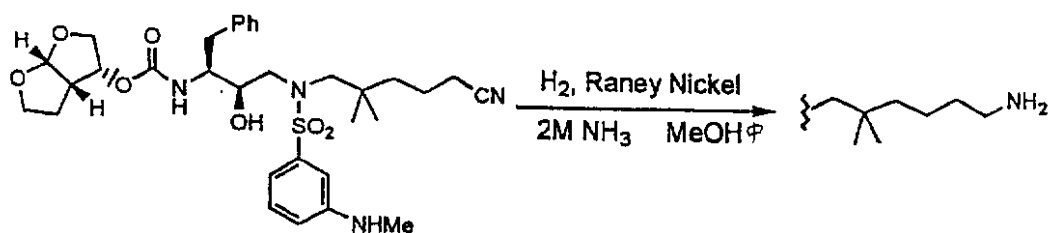
40

【1046】

工程4:

【1047】

【化 2 4 9】



10

【1048】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例245、工程6に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-(メチルアミノ)フェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、所望の一級アミンを白色泡状物として収率79%で得た。

20

【1049】

【数140】

H1-

NMR (CDCl₃): 7.37-7.17 (m, 6H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.06 (t, 1H), 4.01-3.63 (m, 5H), 3.33-2.40 (m, 15H), 1.72-1.27 (m, 8H), 0.96 (d, 6H).

MS(ESI): 633 (M+H) $\circ$

30

【1050】

。

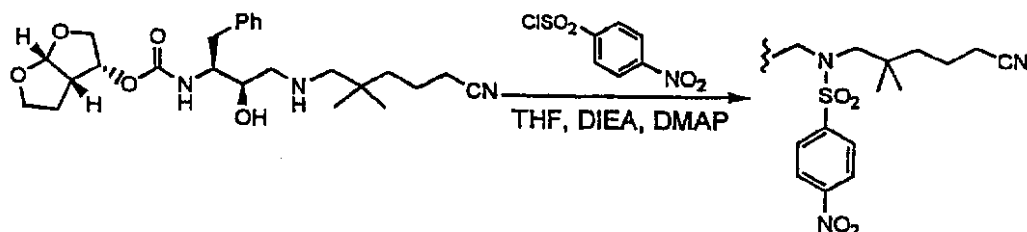
【1051】

(実施例(化合物290))

工程1:

【1052】

【化250】



40

【1053】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ

50

－2，2－ジメチルペンチル）アミノ］－2－ヒドロキシプロピルカルバメート）

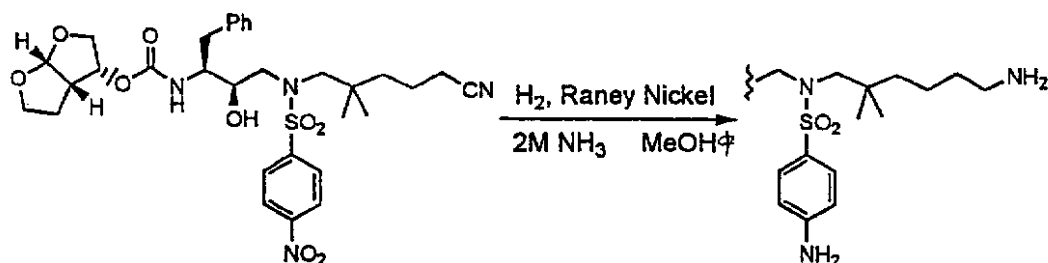
実施例 257、工程 6 に従って、（3 R，3 a S，6 a R）ヘキサヒドロフロ [2，3－b] フラン－3－イル N－（1 S，2 R）－1－ベンジル－3－[（5－シアノ－2，2－ジメチルペンチル）アミノ］－2－ヒドロキシプロピルカルバメート（実施例 289、工程 1）を、4－ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いるスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを淡黄色泡状物として収率 87% で得た。MS（ESI）：667（M+Na）。

【1054】

工程 2：

【1055】

【化 251】



10

20

【1056】

（（3 R，3 a S，6 a R）ヘキサヒドロフロ [2，3－b] フラン－3－イル N－（1 S，2 R）－1－ベンジル－3－[（4－アミノフェニルスルホニル）（6－アミノ－2，2－ジメチルヘキシル）アミノ］－2－ヒドロキシプロピルカルバメート）

実施例 245、工程 6 に従って、（3 R，3 a S，6 a R）ヘキサヒドロフロ [2，3－b] フラン－3－イル N－（1 S，2 R）－1－ベンジル－3－[（4－ニトロフェニルスルホニル）（5－シアノ－2，2－ジメチルペンチル）アミノ］－2－ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、所望の一級アミンを白色泡状物として収率 79% で得た。

【1057】

【数 141】

30

H1-

NMR (CDCl₃): 7.60 (d, 2H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.75 (d, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.49 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.09 (t, 1H), 4.01-3.65 (m, 5H), 3.27-2.50 (m, 12H), 1.70-1.23 (m, 8H), 0.95 (d, 6H). MS(ESI): 619(M+H)。

40

【1058】

。

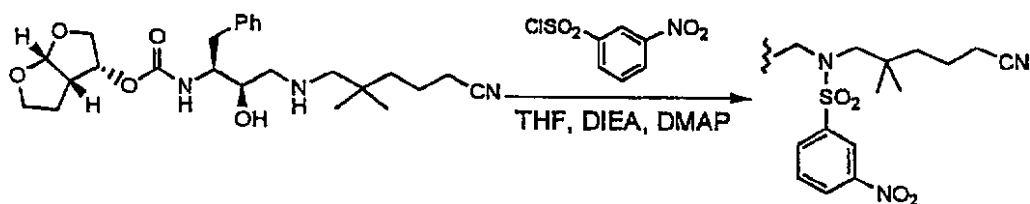
【1059】

（実施例（化合物 291））

工程 1：

【1060】

【化 2 5 2】



10

【1061】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 257、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 289、工程 1) を、3-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを用いるスルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを白色泡状物として収率 90% で得た。MS (ESI) : 667 (M+N a)。

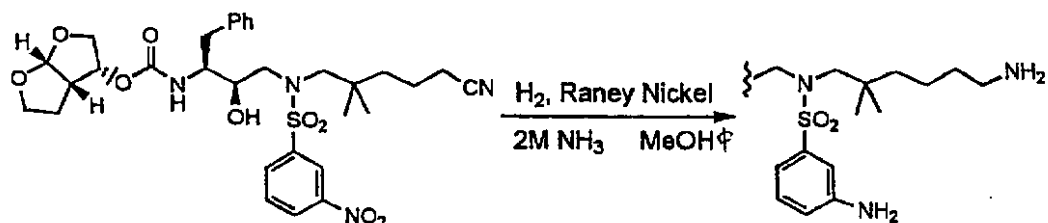
20

【1062】

工程 2 :

【1063】

【化 2 5 3】



30

【1064】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-アミノフェニルスルホニル)(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 245、工程 6 に従って、((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシ

40

【1065】

【数 1 4 2】

H1-

NMR (CDCl₃): 7.36-7.19 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 5.66 (d, 1H), 5.46 (d, 1H), 5.04 (q, 1H), 4.30-4.01 (m, 3H), 4.00-3.65 (m, 5H), 3.33-2.40 (m, 12H), 1.72-1.25 (m, 8H), 0.95 (d, 6H). MS(ESI): 619(M+H) ⁺.

10

【1 0 6 6】

。

【1 0 6 7】

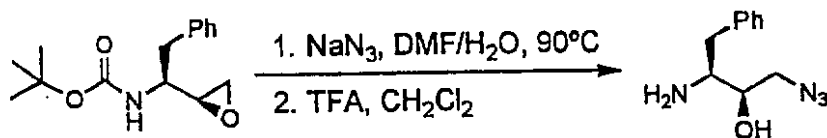
(実施例 (化合物 2 9 2))

工程 1 :

【1 0 6 8】

【化 2 5 4】

20



【1 0 6 9】

([(3S, 2R) - 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] アジド)

500 mL の DMF および 25 mL の水中の、53 g (200 mmol) の tert-ブチル N-(1S)-1-[(2S)オキシラン-2-イル]-2-フェニルエチルカルバメートおよび 20 g のアジ化ナトリウム (300 mmol) の溶液を、90 °C で 3 時間加熱した。混合物を冷却し、生成物を 1 L の水の添加によって沈澱させた。固体を集め、酢酸エチルに再び溶解させ、そして 1 N 塩酸で抽出し、続いて飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、揮発物のエバポレーションによって、31 g の所望のアジド (m/e : 307 (M+H)) を白色固体として得、これを 200 mL のジクロロメタンに溶解し、そして 200 mL のトリフルオロ酢酸で処理した。得られた溶液を、室温で 3 時間攪拌し、揮発物を減圧下で除いた。残渣を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配した。有機層を乾燥し、エバポレートして無色シロップとして遊離アミンを得、これを静置して固化させた。MS (ESI) : 207 (M+H) ⁺。

30

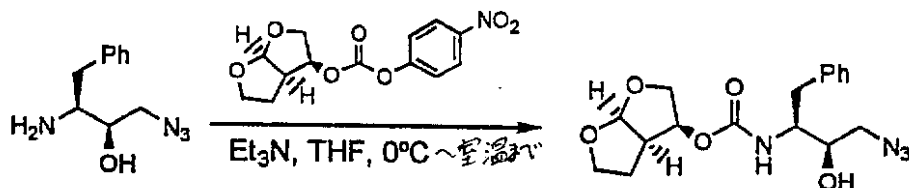
【1 0 7 0】

工程 2 :

【1 0 7 1】

40

【化 2 5 5】



10

【1072】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アジド-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

40 mLのTHF中の、1.91 g (9.26 mmol)の[(3S, 2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アジドおよび2.28 g (7.72 mmol)の((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル (4-ニトロフェニル)カルボネートの溶液を、2.20 mL (15.5 mmol)のトリエチルアミンで処理した。得られた溶液を室温で攪拌した。3日後、この溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をCH₂Cl₂中に溶解した。この溶液を、5%クエン酸(3×)、1 M 水性NaOH(3×)次いで水(2×)で洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、濃縮して2.20 g (78%)の所望のカルバメートを淡い黄褐色固体として得た。MS (ESI): 385 (M+H)。上記手順において使用されるニトロフェニルカルボネートは、((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-オール (Ghosh, Arun K.; Chen, Yan. *Tetrahedron Lett.* (1995), 36 (4), 505~8)を、1.05当量のピリジンの存在下で、CH₂Cl₂中の1.05当量の4-ニトロフェニルクロロホルメートで処理することによって調製された。

20

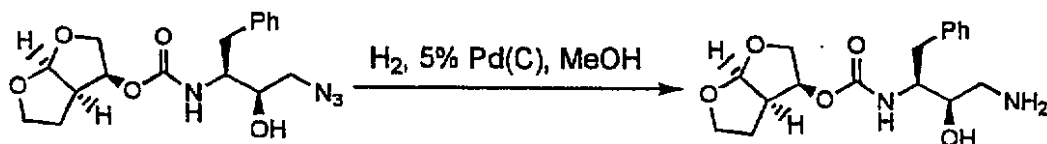
【1073】

工程 3:

30

【1074】

【化 2 5 6】



40

【1075】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメート)

実施例 257、工程 4に従って、((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アジド-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートを、触媒的水素化に供した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂/2M NH₃ (MeOH中))によって精製し、所望のアミンを淡黄色固体として収率77%で得た。MS (ESI): 337 (M+H)。

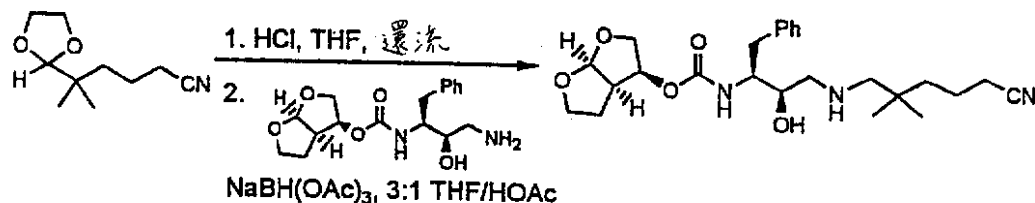
50

【1076】

工程4:

【1077】

【化257】



10

【1078】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート])

3:1 THF/氷酢酸を第2工程の溶媒として使用した以外、実施例18、工程1に従って、2, 4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル)-4-メチルペンタンニトリルを、酸性加水分解に供し、続いて、((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートを用いて還元的アミノ化を行った。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/2M NH₃(MeOH中))によって精製し、所望の化合物を濃い透明な油状物として収率52%で得た。MS(ESI): 460 (M+H)。

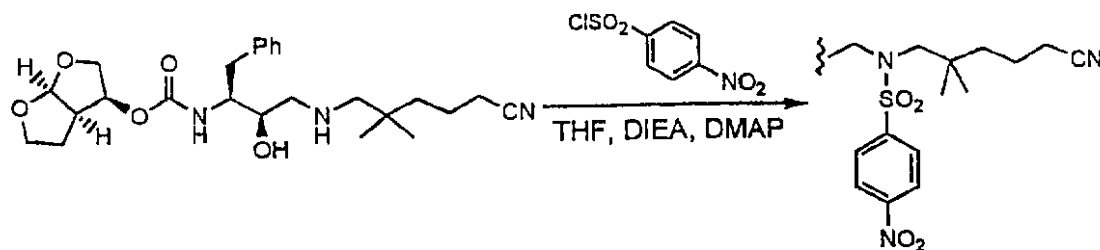
20

【1079】

(工程5)

【1080】

【化258】



30

【1081】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート])

実施例257、工程6に従って、((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)を、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドでのスルホニル化に供し、所望のスルホニアミドを白色泡状物として得た(収率93%)。MS(ESI): 667 (M+Na)。

40

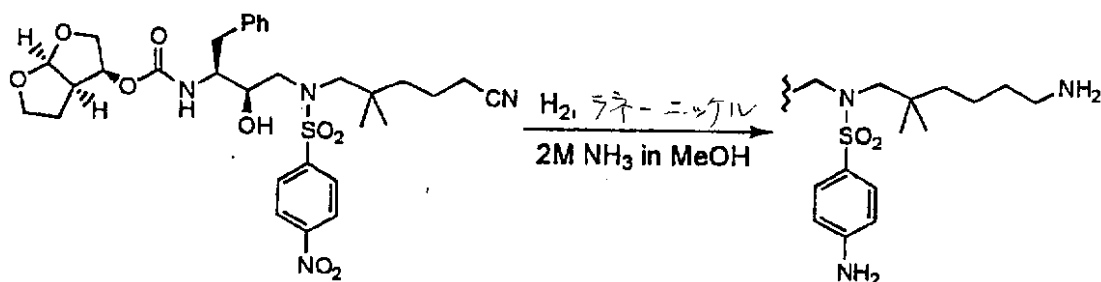
【1082】

(工程6)

50

【1083】

【化259】



10

【1084】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-アミノフェニルスルホニル)(6-アミノ-2,2-ジメチルヘキシル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例245、工程6に従って、((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-ニトロフェニルスルホニル)(5-シアノ-2,2-ジメチルペンチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、ラネーニッケル水素化に供し、定量的な収率で、所望の第1級アミンを得た。

20

【1085】

【数143】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.60 (d, 2H), 7.39-7.18 (m, 5H), 6.73 (d, 2H), 5.70 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.00 (q, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.18-3.65 (m, 5H), 3.56 (dd, 1H), 3.28-2.20 (m, 12H), 2.00-1.20 (m, 6H), 0.89 (s, 6H). MS(ESI): 619 (M+H).

30

【1086】

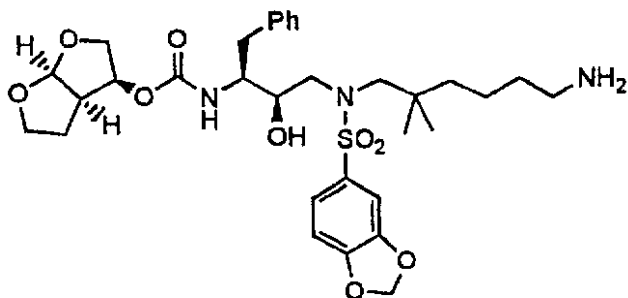
。

【1087】

(実施例(化合物293))

【1088】

【化260】



40

【1089】

((3S, 3aR, 6aS)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2,2-ジメチルヘキシル)(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカル

50

バメート)

実施例 292、工程 5 および 6 に従って、スルホニル化 (4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドの代わりでの、3,4-メチレンジオキシベンゼンスルホニルクロリドでの)、続いて、ラニーニッケル還元に供して、所望の第 1 級アミンを白色泡状物として得た。

【1090】

【数 144】

¹H-NMR (DMSO-d₆): 7.41-7.12 (m, 8H), 7.08 (d, 1H), 6.20 (s, 2H), 5.56 (d, 1H), 4.81 (q, 1H), 3.89-3.66 (m, 4H), 3.65-2.39 (m, 14H), 1.90 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.50-1.12 (m, 6H), 0.93 (s, 6H). MS(ESI): 648 (M+H).

10

【1091】

。

【1092】

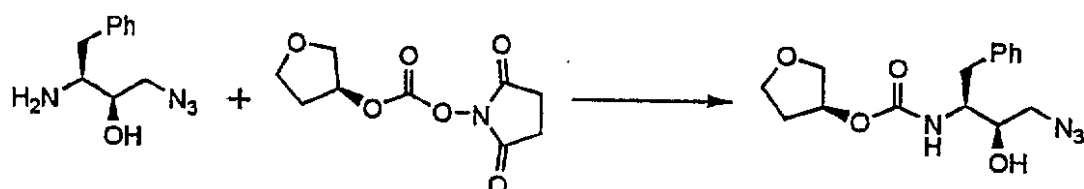
(実施例 (化合物 295))

(工程 1)

20

【1093】

【化 261】



30

【1094】

((3S)-テトラヒドロ-3-フラニルN-((1S, 2R)-1-ベンジル-3-アジド-2-ヒドロキシプロピル)カルバメート)

対応する活性化カルボネートを使用して、実施例 292、工程 2 に類似した様式で得られた (US 5, 585, 397 を参照のこと)。MS (ESI): 321 (M+H)。

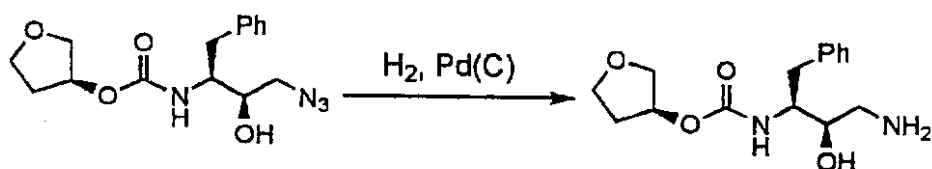
【1095】

(工程 2)

【1096】

【化 262】

40



【1097】

50

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメート)

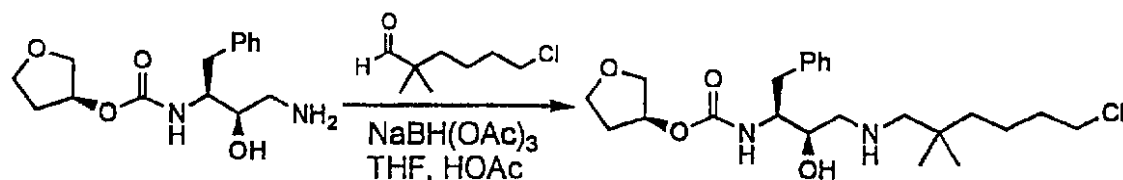
実施例 257、工程 4 に従って、還元を実施し、所望のアミンの白色結晶固体として得た。MS (ESI) : 294 (M+H)。

【1098】

(工程 3)

【1099】

【化 263】



10

【1100】

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

20

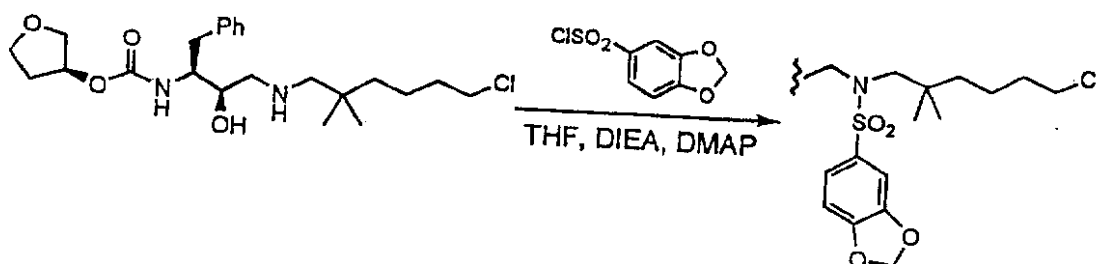
実施例 257、工程 5 に従って、(3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバメートを、6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキサナルを用いて、還元的アルキル化に供し、収率 93% で所望の化合物を、粘性オイルとして得た。MS (ESI) : 441 (M+H)。

【1101】

(工程 4)

【1102】

【化 264】



30

【1103】

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

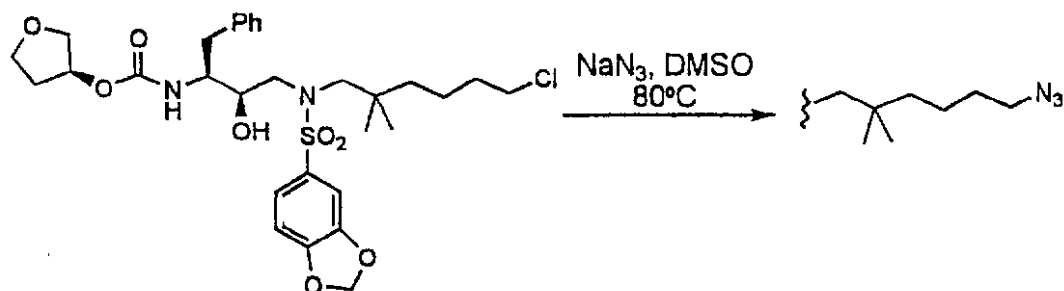
(3S) - テトラヒドロ-3-フラニル N - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホニル化に供し、収率 65% で所望のスルホンアミドを白色泡状物として得た。MS (ESI) : 625 (M+H)。

【1104】

(工程 5)

【1105】

【化 2 6 5】



10

【1106】

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニルN- ((1S, 2R) - 3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-アジゾ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] -1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

0.320 g (0.512 mmol) の (3S) - テトラヒドロ-3-フラニルN- ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-クロロ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] -2-ヒドロキシプロピルカルバメート および 66 mg (1.02 mmol) のアジ化ナトリウムの、4 mL の DMSO 中の溶液を、攪拌しながら、80°C に加熱した。2.5 時間後、この溶液を室温に冷却し、そして CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄し ($\times 3$)、 MgSO_4 で乾燥し、そして真空中で濃縮した。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) によって精製し、0.225 g (70%) の所望のアジドを透明な粘性オイルとして得た。MS (ESI) : 632 (M+H)。

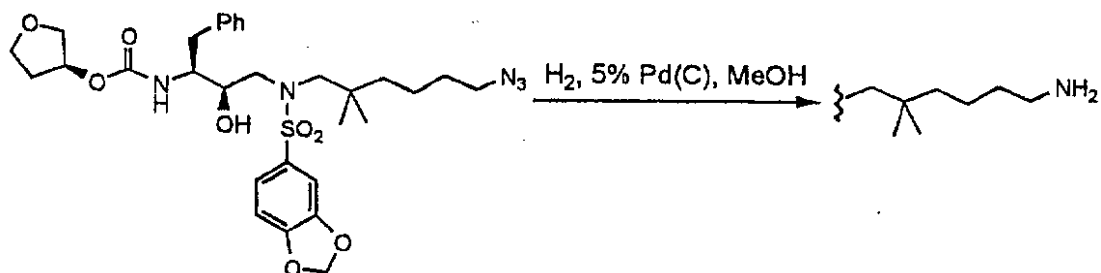
20

【1107】

(工程 6)

【1108】

【化 2 6 6】



30

【1109】

((3S) - テトラヒドロ-3-フラニルN- ((1S, 2R) - 3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] -1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

実施例 257、工程 4 に従って、(3S) - テトラヒドロ-3-フラニルN- ((1S, 2R) - 3- [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) (6-アジゾ-2, 2-ジメチルヘキシル) アミノ] -1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、触媒水素化に供し、続いて、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中の 2M NH_3) に供して、収率 45% で所望のアミンを白色泡状物として得た。

【1110】

【数 1 4 5】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H),
 7.28-7.15 (m, 6H), 6.87 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.18-5.03
 (m, 2H), 3.95 (t, 1H), 3.85-3.67 (m, 4H), 3.54 (d, 1H),
 3.20-2.30 (m, 11H), 2.08 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.48-1.21
 (m, 6H), 0.89 (d, 6H). MS(ESI): 606(M+H).

10

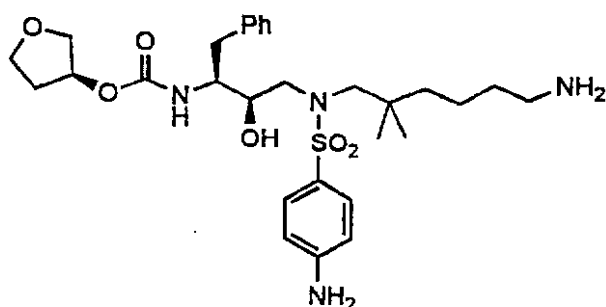
【1 1 1 1】

【1 1 1 2】

(実施例 (化合物 2 9 6))

【1 1 1 3】

【化 2 6 7】



20

【1 1 1 4】

((3S)-テトラヒドロ-3-フランニルN-((1S, 2R)-3-[(4-アミノフェニルスルホニル)(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

表題化合物を、工程 4 において、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを使用すること
 を除いて、実施例 2 9 5 に従って調製した。

30

【1 1 1 5】

【数 1 4 6】

¹H-NMR (CDCl₃): 7.53 (d, 2H), 7.30-
 7.13 (m, 5H), 6.66 (d, 2H), 5.13 (d, 1H), 5.06 (br s,
 1H), 4.21 (s, 2H), 3.97 (t, 1H), 3.89-3.65 (m, 4H), 3.52
 (d, 1H), 3.20-2.30 (m, 11H), 2.04 (m, 1H), 1.88 (m, 1H),
 1.48-1.15 (m, 6H), 0.87 (d, 6H). MS(ESI): 577(M+H).

40

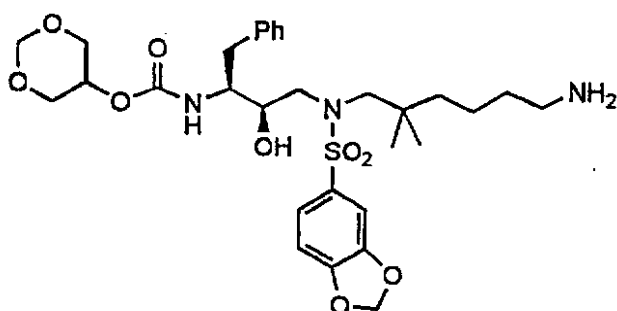
【1 1 1 6】

【1 1 1 7】

(実施例 (化合物 2 9 7))

【1 1 1 8】

【化 2 6 8】



10

【1 1 1 9】

([1, 3]-ジオキサン-5-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジ
オキソール-5-イルスルホニル)(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]
-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

表題化合物を、工程1において、1, 3-ジオキサン-5-イル4-ニトロフェニルカルボネート (US 5, 585, 397を参照) を使用することを除いて、実施例295に従って調製した。

【1 1 2 0】

【数 1 4 7】

20

¹H-NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.28-

7.14 (m, 6H), 6.87 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.46 (d, 1H),
4.89 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.98 (t,
1H), 3.94-3.72 (m, 4H), 3.68 (d, 1H), 3.21-2.50 (m, 11H),
1.49-1.38 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 4H), 0.89 (d, 6H).

MS (ESI): 622 (M+H).

30

【1 1 2 1】

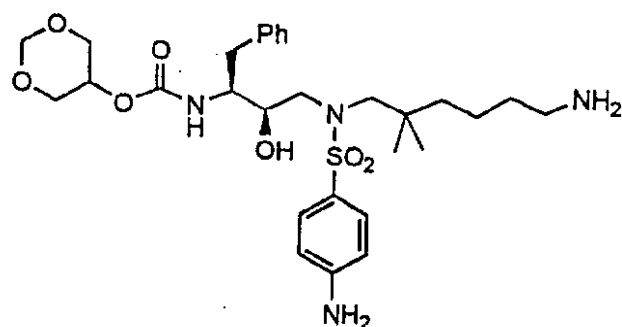
。

【1 1 2 2】

(実施例 (化合物 2 9 8))

【1 1 2 3】

【化 2 6 9】



40

【1 1 2 4】

([1, 3]-ジオキサン-5-イルN-(1S, 2R)-3-[(4-アミノフェニ
ルスルホニル)(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2
-ヒドロキシプロピルカルバメート)

50

表題化合物を、工程 1 において、1, 3-ジオキサン-5-イル 4-ニトロフェニルカルボネート (US 5, 585, 397 を参照) をアシル化剤として使用し、そして工程 4 において、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドをスルホニル化剤として使用することを除いて、実施例 295 に従って、調製した。

【1125】

【数148】

H1-NMR

(CDCl₃): 7.52 (d, 2H), 7.30-7.13 (m, 5H), 6.67 (d, 2H), 5.40 (d, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.43 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (t, 1H), 3.94-3.73 (m, 4H), 3.66 (d, 1H), 3.12 (dd, 1H), 3.07-2.40 (m, 10H), 1.45-1.33 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 6H), 0.88 (d, 6H). MS(ESI): 593 (M+H).

10

【1126】

。

【1127】

(実施例 (化合物 299 ~ 372))

20

【1128】

【化270】



30

【1129】

(第 1 級アミン足場 (scaffold) と種々の求電子試薬との反応のための一般的な手順)

無水 THF 中の第 1 級アミンの溶液 (0.02 M) を、0 °C で、1.05 当量の N, N-ジイソプロピルエチルアミンで処理し (実施例 301、306 および 312 において、イソシアネートとの反応を省略した)、続いて、1.05 当量の適切な求電子試薬 (クロロホルム、塩化スルホニル、塩化カルバミル、またはイソシアネート)。得られた溶液を、攪拌しながら室温に加温した。TLC による分析により、反応が完了した場合、この溶液を真空中で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH または CH₂Cl₂/MeOH 中の 2 M NH₃) に供して、精製した生成物を得た。

40

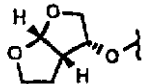
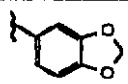
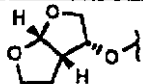
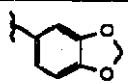
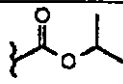
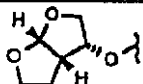
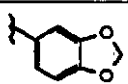
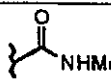
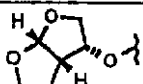
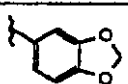
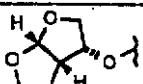
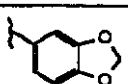
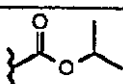
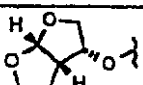
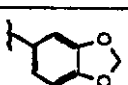
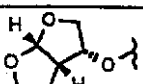
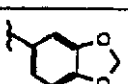
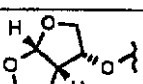
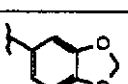
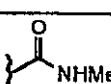
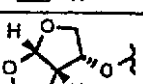
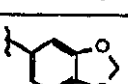
【1130】

化合物 299 ~ 372 に対する質量スペクトルデータ:

【1131】

【表 1 2】

〔表 12〕

実施例	アミン 前駆体	R'	E	n	R	MS (ESI)
299	244			3		720 (M+H)
300	244			3		734 (M+H)
301	244			3		727 (M+Na)
302	257			2		706 (M+H)
303	257			2		720 (M+H)
304	257			2		730 (M+Na)
305	257			2		744 (M+Na)
306	257			2		713 (M+Na)
307	282			1		678 (M+H)

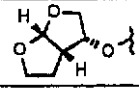
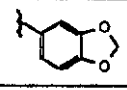
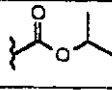
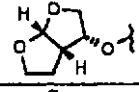
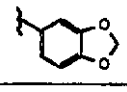
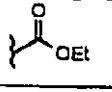
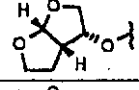
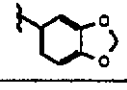
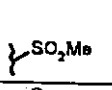
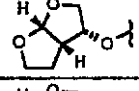
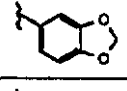
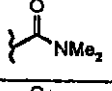
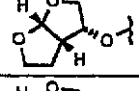
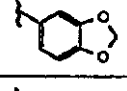
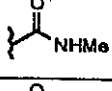
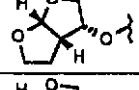
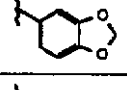
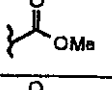
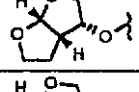
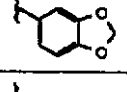
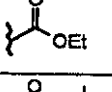
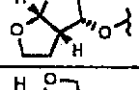
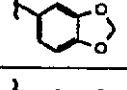
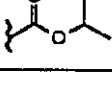
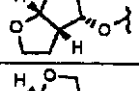
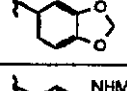
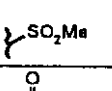
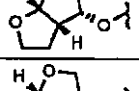
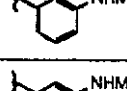
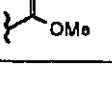
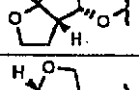
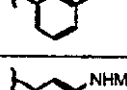
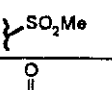
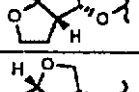
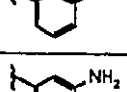
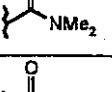
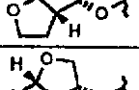
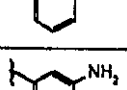
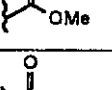
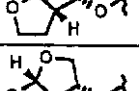
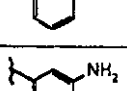
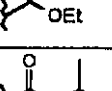
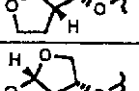
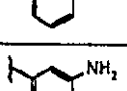
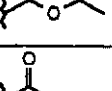
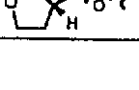
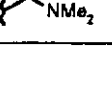
10

20

30

【1 1 3 2】

〔表 12〕 続き

308	282			1		706 (M+H)
309	282			1		714 (M+Na)
310	282			1		720 (M+Na)
311	282			1		691 (M+H)
312	282			1		699 (M+Na)
313	283			4		720 (M+H)
314	283			4		734 (M+H)
315	283			4		748 (M+H)
316	283			4		762 (M+Na)
317	284			1		663 (M+H)
318	284			1		705 (M+Na)
319	284			1		676 (M+H)
320	285			1		649 (M+H)
321	285			1		663 (M+H)
322	285			1		677 (M+H)
323	285			1		662 (M+H)

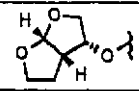
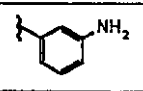
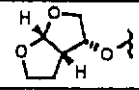
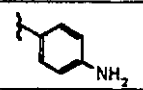
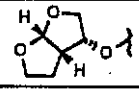
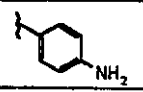
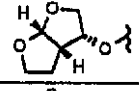
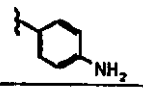
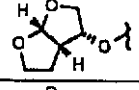
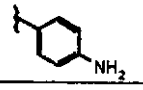
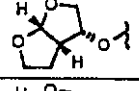
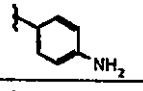
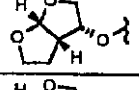
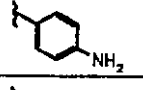
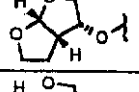
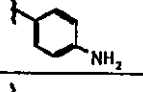
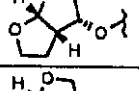
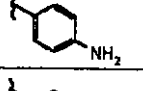
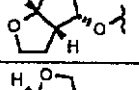
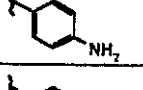
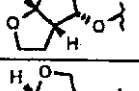
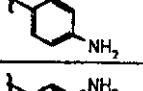
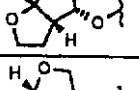
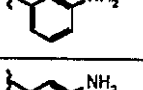
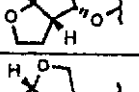
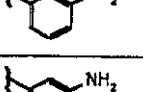
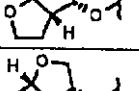
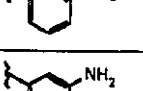
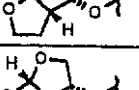
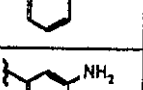
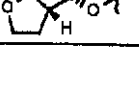
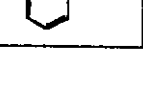
10

20

30

40

[表 12] 続き

324	285			1		669 (M+H)
325	286			1		649 (M+H)
326	286			1		663 (M+H)
327	286			1		691 (M+H)
328	286			1		662 (M+H)
329	286			1		677 (M+H)
330	287			2		676 (M+H)
331	287			2		705 (M+Na)
332	287			2		663 (M+H)
333	287			2		699 (M+Na)
334	287			2		691 (M+H)
335	288			2		685 (M+Na)
336	288			2		698 (M+Na)
337	288			2		705 (M+Na)
338	288			2		699 (M+Na)
339	288			2		691 (M+H)

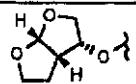
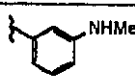
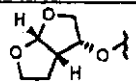
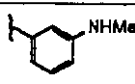
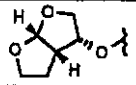
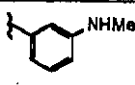
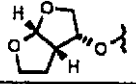
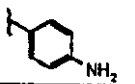
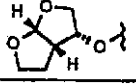
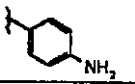
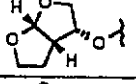
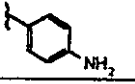
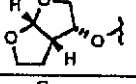
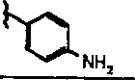
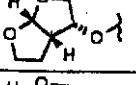
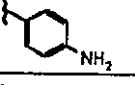
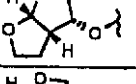
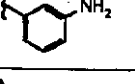
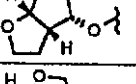
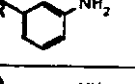
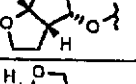
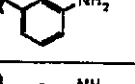
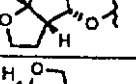
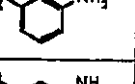
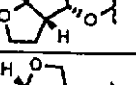
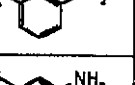
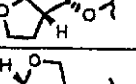
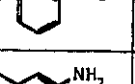
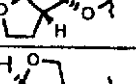
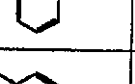
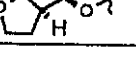
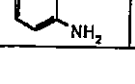
10

20

30

40

[表 12] 様々

340	289			3		711 (M+H)
341	289			3		705 (M+H)
342	289			3		719 (M+H)
343	290			3		677 (M+H)
344	290			3		691 (M+H)
345	290			3		705 (M+H)
346	290			3		690 (M+H)
347	290			3		697 (M+H)
348	291			3		677 (M+H)
349	291			3		691 (M+H)
350	291			3		705 (M+H)
351	291			3		690 (M+H)
352	291			3		697 (M+H)
353	291			3		693 (M+H)
354	291			3		707 (M+H)
355	292			3		677 (M+H)

10

20

30

40

〔表 12〕 様々

356	292			3		691 (M+H)
357	292			3		705 (M+H)
358	292			3		697 (M+H)
359	293			3		728 (M+Na)
360	293			3		720 (M+H)
361	293			3		734 (M+H)
362	293			3		726 (M+H)
363	294			3		721 (M+H)
364	294			3		741 (M+H)
365	295			3		664 (M+H)
366	295			3		684 (M+H)
367	296			3		635 (M+H)
368	296			3		655 (M+H)
369	297			3		680 (M+H)
370	297			3		722 (M+Na)
371	298			3		651 (M+H)
372	298			3		671 (M+H)

10

20

30

40

【1136】

上記の表から選択された化合物に対するプロトンNMRデータ:

【1137】

【数 1 4 9】

〔数 149〕

実施例 (化合物 299) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.29-7.14 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.09 (q, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.21-3.01 (m, 5H), 2.96 (d, 1H), 2.90-2.65 (m, 3H), 1.70-1.17 (m, 11H), 0.89 (d, 6H).

10

実施例 (化合物 300) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.28-7.11 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.97 (q, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.01 (t, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.21-3.02 (m, 5H), 2.96 (d, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 1.60-1.15 (m, 14H), 0.88 (d, 6H).

20

実施例 (化合物 307) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.20-3.95 (m, 2H), 3.91 (dd, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.64 (m, 5H), 3.25-2.92 (m, 6H), 2.87 (m, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 1.70-1.30 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

30

実施例 (化合物 309) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.28-7.10 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.20-3.89 (m, 5H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.28-2.93 (m, 6H), 2.88 (m, 1H), 2.82-2.65 (m, 2H), 1.80-1.30 (m, 4H), 1.21 (t, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

40

【1 1 3 8】

[数 14⁹] 続き

実施例 (化合物 313) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.83 (br s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.64 (m, 5H), 3.21-2.67 (m, 9H), 1.70-1.33 (m, 4H), 1.23 (m, 6H), 0.87 (d, 6H).

10

実施例 (化合物 314) NMR (CDCl₃): 7.33 (dd, 1H), 7.29-7.13 (m, 6H), 6.89 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.76 (br s, 1H), 4.13-4.00 (m, 3H), 3.91 (dd, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.21-2.68 (m, 9H), 1.66-1.33 (m, 5H), 1.23 (m, 8H), 0.89 (s, 6H).

20

実施例 (化合物 315) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.28-7.13 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.21-2.66 (m, 9H), 1.70-1.31 (m, 6H), 1.24 (m, 10H), 0.89 (s, 6H).

実施例 (化合物 316) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.30-7.12 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.98 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 4.95-3.76 (m, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 4H), 3.04-2.82 (m, 6H), 2.73 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.43-1.20 (m, 7H), 0.90 (d, 6H).

30

[1 1 3 9]

[数149] 続き

実施例 (化合物 359) NMR (CDCl₃): 3.36-7.13 (m, 7H),
6.90 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.64 (d, 1H), 5.11 (d, 1H),
4.97 (q, 1H), 4.87 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.91 (m,
2H), 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.22-2.70
(m, 9H), 1.94 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.47 (br s, 2H),
1.24 (br s, 4H), 0.89 (d, 6H).

10

実施例 (化合物 360) NMR (CDCl₃): 7.36-7.12 (m, 7H),
6.88 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 5.64 (d, 1H), 5.14 (d, 1H),
4.96 (q, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.91 (m,
2H), 3.76 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.21-2.68 (m, 9H), 1.95
(m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.47 (br s, 2H), 1.23 (m, 7H),
0.89 (d, 6H).

20

【1140】

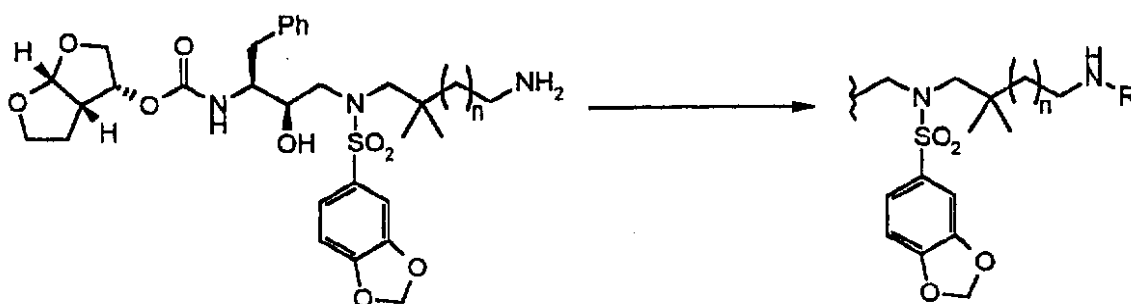
【1141】

(実施例 (化合物 373 ~ 519))

【1142】

【化271】

30



40

【1143】

(スカベンジャー樹脂を使用する、第1級アミン足場と種々の求電子試薬との反応のための一般的手順)

以下の反応を、9~48の範囲のセットで、並列して実施し、そして振盪のためのロータリーシェーカーを使用して、テフロン（登録商標）キャップ付きのガラスバイアル中で実施した。5~10当量の Amberlyst A-21 樹脂 (Aldrich, MeOH、CH₂Cl₂、THFのそれぞれで、2回洗浄して調製し、次いで、真空下60℃で一晩乾燥した) または PS-DIEA 樹脂 (Argonaut Technologies

50

、上記のように調製した)のいずれかを含むバイアルに、無水THFまたは無水CH₂Cl₂中の第1級アミン出発物質の16mM溶液の2mLを添加した。これらの樹脂は、イソシアネートまたはイソチオシアネートが求電子試薬として使用される場合、使用されなかった。これに、続いて、無水CH₂Cl₂中のニートな溶液または溶液として、3～5当量の求電子試薬(酸クロリド、クロロホーメート、塩化カルバミル、塩化スルホニル、イソシアネート、イソチオシアネート)を添加した。得られた混合物を、室温で18時間振盪した。次いで、この混合物を、CH₂Cl₂で2倍に希釈し、そして、5～10当量のPストリスアミン樹脂(Argonaut Technologies、上記のように処理した)で処理した。これを、続いて、室温でさらに18時間振盪した。次いで、樹脂を、濾過によって除去し、そして窒素流下で濾液を乾固するまで、濃縮して、所望の化合物を得た。

10

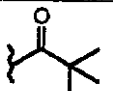
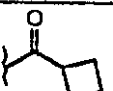
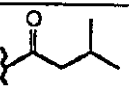
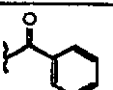
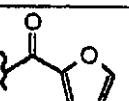
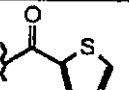
【1144】

化合物373～519に対する質量スペクトルデータ：

【1145】

【表13】

[表 13]

実施例	アミン 前駆体	n	R	MS (ESI)
373	282	1		683 (M+Na)
374	282	1		726 (M+Na)
375	282	1		724 (M+Na)
376	282	1		726 (M+Na)
377	282	1		746 (M+Na)
378	282	1		736 (M+Na)
379	282	1		752 (M+Na)

20

30

40

【1146】

表13の続き

380	282	1		706 (M+H)
381	282	1		720 (M+H)
382	282	1		702 (M+H)
383	282	1		704 (M+H)
384	282	1		718 (M+H)
385	282	1		758 (M+H)
386	282	1		719 (M+H)
387	282	1		747 (M+H)
388	282	1		732 (M+H)
389	282	1		717 (M+H)
390	282	1		712 (M+H)
391	282	1		726 (M+H)
392	282	1		740 (M+H)
393	282	1		760 (M+H)
394	282	1		722 (M+H)
395	282	1		742 (M+H)

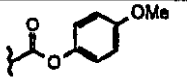
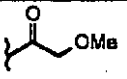
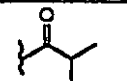
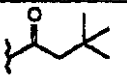
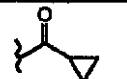
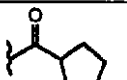
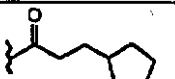
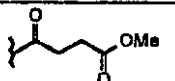
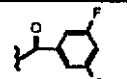
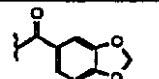
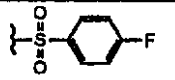
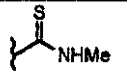
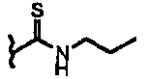
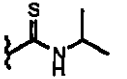
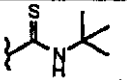
10

20

30

40

表13の続き

396	282	1		770 (M+H)
397	282	1		692 (M+H)
398	282	1		690 (M+H)
399	282	1		718 (M+H)
400	282	1		688 (M+H)
401	282	1		716 (M+H)
402	282	1		744 (M+H)
403	282	1		734 (M+H)
404	282	1		760 (M+H)
405	282	1		768 (M+H)
406	282	1		778 (M+H)
407	282	1		790 (M+H)
408	282	1		693 (M+H)
409	282	1		721 (M+H)
410	282	1		721 (M+H)
411	282	1		735 (M+H)

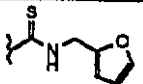
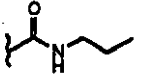
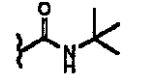
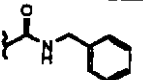
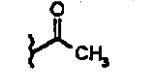
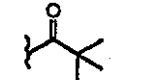
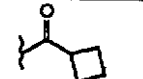
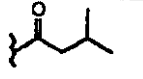
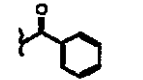
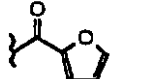
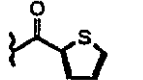
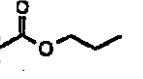
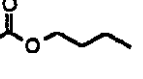
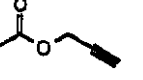
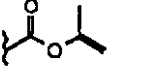
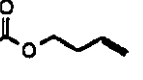
10

20

30

40

表13の続き

412	282	1		759 (M+H)
413	282	1		705 (M+H)
414	282	1		719 (M+H)
415	282	1		753 (M+H)
416	257	2		698 (M+Na)
417	257	2		740 (M+Na)
418	257	2		738 (M+Na)
419	257	2		740 (M+Na)
420	257	2		760 (M+Na)
421	257	2		750 (M+Na)
422	257	2		744 (M+H)
423	257	2		720 (M+H)
424	257	2		734 (M+H)
425	257	2		716 (M+H)
426	257	2		718 (M+H)
427	257	2		732 (M+H)

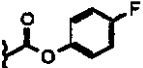
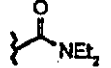
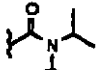
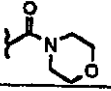
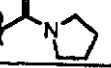
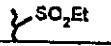
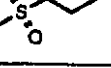
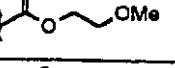
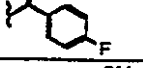
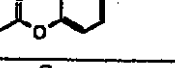
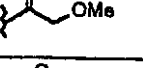
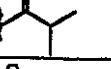
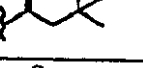
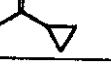
10

20

30

40

表13の続き

428	257	2		772 (M+H)
429	257	2		733 (M+H)
430	257	2		761 (M+H)
431	257	2		747 (M+H)
432	257	2		731 (M+H)
433	257	2		726 (M+H)
434	257	2		740 (M+H)
435	257	2		754 (M+H)
436	257	2		774 (M+H)
437	257	2		736 (M+H)
438	257	2		756 (M+H)
439	257	2		784 (M+H)
440	257	2		706 (M+H)
441	257	2		704 (M+H)
442	257	2		732 (M+H)
443	257	2		702 (M+H)

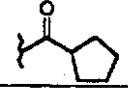
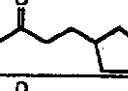
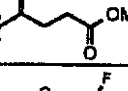
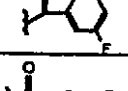
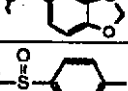
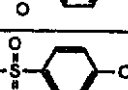
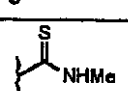
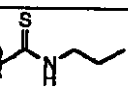
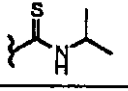
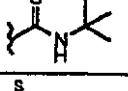
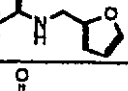
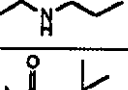
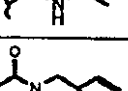
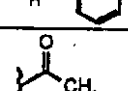
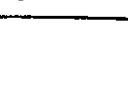
10

20

30

40

表13の続き

444	257	2		730 (M+H)
445	257	2		758 (M+H)
446	257	2		748 (M+H)
447	257	2		774 (M+H)
448	257	2		782 (M+H)
449	257	2		792 (M+H)
450	257	2		804 (M+H)
451	257	2		707 (M+H)
452	257	2		735 (M+H)
453	257	2		735 (M+H)
454	257	2		749 (M+H)
455	257	2		773 (M+H)
456	257	2		719 (M+H)
457	257	2		733 (M+H)
458	257	2		767 (M+H)
459	244	3		712 (M+Na)

10

20

30

40

【1151】

表13の続き

460	244	3		754 (M+Na)
461	244	3		752 (M+Na)
462	244	3		754 (M+Na)
463	244	3		774 (M+Na)
464	244	3		764 (M+Na)
465	244	3		780 (M+Na)
466	244	3		734 (M+H)
467	244	3		748 (M+H)
468	244	3		730 (M+H)
469	244	3		732 (M+H)
470	244	3		746 (M+H)
471	244	3		786 (M+H)
472	244	3		747 (M+H)
473	244	3		775 (M+H)
474	244	3		761 (M+H)
475	244	3		745 (M+H)

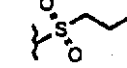
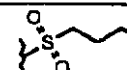
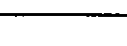
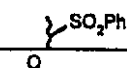
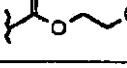
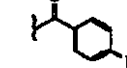
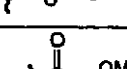
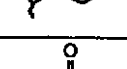
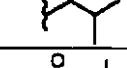
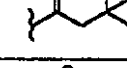
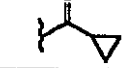
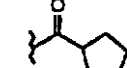
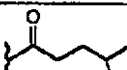
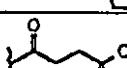
10

20

30

40

表13の続き

476	244	3		740 (M+H)
477	244	3		754 (M+H)
478	244	3		768 (M+H)
479	244	3		788 (M+H)
480	244	3		750 (M+H)
481	244	3		770 (M+H)
482	244	3		798 (M+H)
483	244	3		720 (M+H)
484	244	3		718 (M+H)
485	244	3		746 (M+H)
486	244	3		716 (M+H)
487	244	3		744 (M+H)
488	244	3		772 (M+H)
489	244	3		762 (M+H)
490	244	3		788 (M+H)
491	244	3		796 (M+H)

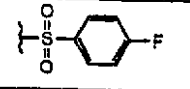
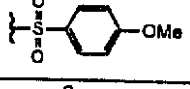
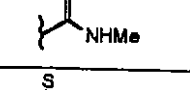
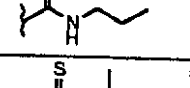
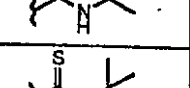
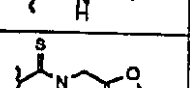
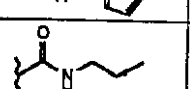
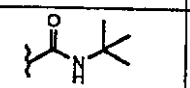
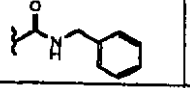
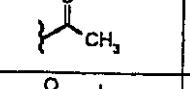
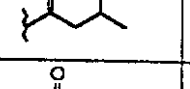
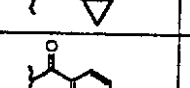
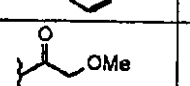
10

20

30

40

表13の続き

492	244	3		806 (M+H)
493	244	3		718 (M+H)
494	244	3		721 (M+H)
495	244	3		749 (M+H)
496	244	3		749 (M+H)
497	244	3		763 (M+H)
498	244	3		787 (M+H)
499	244	3		733 (M+H)
500	244	3		747 (M+H)
501	244	3		781 (M+H)
502	283	4		704 (M+H)
503	283	4		746 (M+H)
504	283	4		744 (M+H)
505	283	4		730 (M+H)
506	283	4		766 (M+H)
507	283	4		734 (M+H)

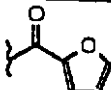
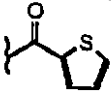
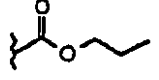
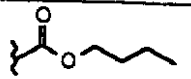
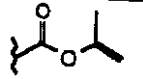
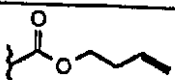
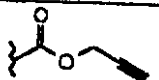
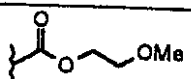
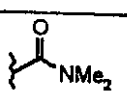
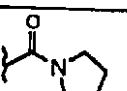
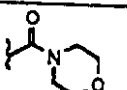
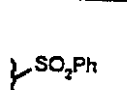
10

20

30

40

表 13 の続き

508	283	4		756 (M+H)
509	283	4		772 (M+H)
510	283	4		748 (M+H)
511	283	4		762 (M+H)
512	283	4		746 (M+H)
513	283	4		760 (M+H)
514	283	4		744 (M+H)
515	283	4		764 (M+H)
516	283	4		733 (M+H)
517	283	4		759 (M+H)
518	283	4		775 (M+H)
519	283	4		802 (M+H)

10

20

30

【1155】

上記の表から選択された化合物に関するプロトンNMRデータを以下に示す。

【1156】

【数 1 5 0】

实施例 (化合物 375) NMR (CDCl₃): 7.39 (dd, 1H), 7.34-7.16 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.98 (br s, 1H), 5.66 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.10-3.62 (m, 7H), 3.50-2.70 (m, 9H), 2.41-1.80 (m, 6H), 1.70-1.25 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H).

实施例 (化合物 378) NMR (CDCl₃): 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.63 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.98 (q, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.97-2.68 (m, 14H), 1.85-1.20 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

10

实施例 (化合物 384) NMR (CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.26-7.07 (m, 6H), 6.86 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.73 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.24 (br s, 1H), 5.10-4.84 (m, 4H), 4.20-3.50 (m, 9H), 3.26-2.58 (m, 9H), 2.31 (m, 2H), 1.80-1.22 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

20

实施例 (化合物 421) NMR (CDCl₃): 7.47 (s, 1H), 0.39 (dd, 1H), 0.34-7.16 (m, 6H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.71 (t, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.74 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.10-3.60 (m, 6H), 3.59-2.68 (m, 9H), 1.80-1.23 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

实施例 (化合物 459) NMR (CDCl₃): 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.16 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.87 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.00-3.62 (m, 5H), 3.35-2.70 (m, 9H), 2.00 (s, 3H), 1.70-1.25 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

30

【1 1 5 7】

(数150の続き)

実施例 (化合物 464) NMR (CDCl₃): 7.45 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31-7.15 (m, 6H), 7.11 (m, 1H), 6.93 (d, 1H),

6.65-6.47 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 5.64 (d, 1H), 5.52 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00-3.57 (m, 5H), 3.45 (m, 2H), 3.30-2.97 (m, 4H), 2.95-2.70 (m, 3H), 1.80-1.25 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

10

実施例 (化合物 483) NMR (CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.08 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.94 (q, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.10-3.50 (m, 7H), 3.47-2.63 (m, 13H), 1.60-1.05 (m, 8H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

20

実施例 (化合物 494) NMR (CDCl₃): 7.28 (dd, 1H), 7.23-7.07 (m, 6H), 6.84 (d, 1H), 6.17-5.89 (m, 4H), 5.54 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.89-3.27 (m, 7H), 3.18-2.57 (m, 10H), 1.50 (m, 3H), 1.25 (m, 5H), 0.83 (d, 6H).

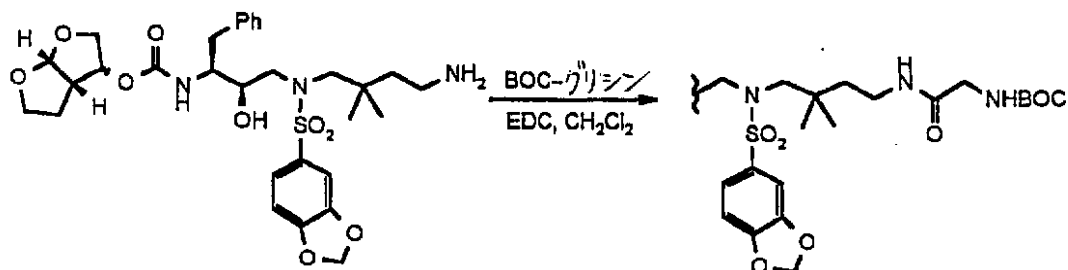
実施例 (化合物 496) NMR (CDCl₃): 7.28 (dd, 1H), 7.22-7.05 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.57 (d, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.94 (t, 1H), 3.89-3.22 (m, 10H), 3.18-2.60 (m, 7H), 1.70-1.08 (m, 14H), 0.86 (d, 6H).

30

【化 2 7 2】

実施例 (化合物 520)

工程 1:



10

【1159】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

20

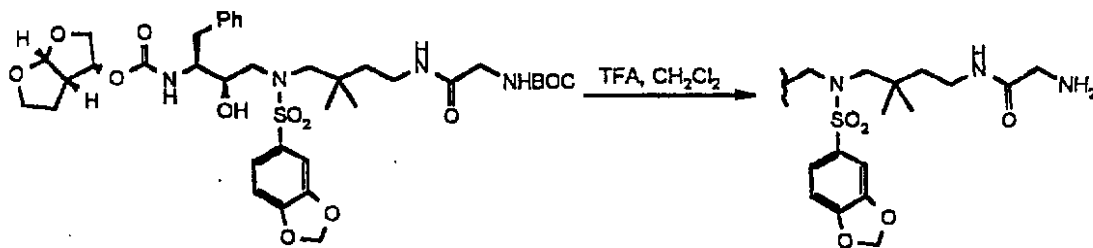
0.300 g (0.484 mmol) の ((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 282) の溶液および 8 mL の CH_2Cl_2 中の 0.127 g (0.726 mmol) の BOC-グリシンを、0.139 g (0.726 mmol) の 1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドハイドロクロライド (EDC) と反応させ、そして生じた溶液を室温で攪拌した。18 時間後、その溶液を減圧下で濃縮し、そして粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 中 2M NH_3) によって精製し、0.370 g (98%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。MS (ESI): 799 (M+N a)。

30

【1160】

【化 2 7 3】

工程 2:



40

【1161】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-[(アミノ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)

50

) (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル) アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

30 mL の 1 : 1 の TFA / CH₂Cl₂ 中の、335 mg (0.431 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-[(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの溶液を、室温で攪拌した。2.5 時間後、その溶液を乾固するまで濃縮し、そして残渣を CH₂Cl₂ に再溶解した。その溶液を、0.5 N NaOH 水溶液で (1×)、ブラインで (2×) 洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮して、0.247 g (85%) の所望の化合物を白色泡状物として得た。

10

【1162】

【数151】

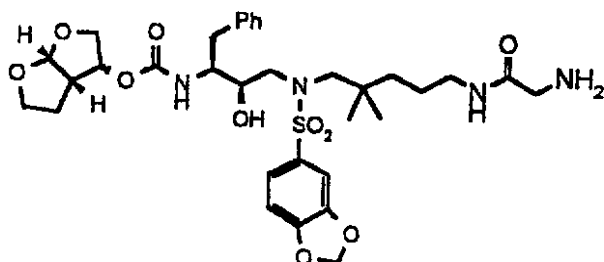
NMR (CDCl₃): 7.62 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.36-7.17 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.62 (d, 1H), 5.65 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.08-3.58 (m, 7H), 3.50-3.03 (m, 8H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.30-1.66 (m, 3H), 1.62-1.38 (m, 2H), 1.26 (dd, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). MS (ESI): 677 (M+H).

20

【1163】

【化274】

実施例 (化合物 521)



30

【1164】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-[(アミノ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

実施例 520 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ] - 1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 257) を白色泡状物として得られた表題化合物に変換した。

【1165】

【数 1 5 2】

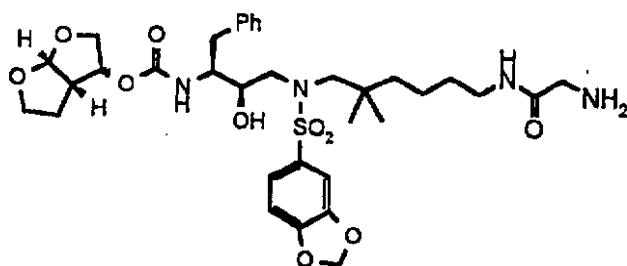
NMR (CDCl₃): 7.49 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.33-7.14 (m, 6H), 6.92 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.82 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.08-3.63 (m, 7H), 3.42 (s, 2H), 3.40-3.02 (m, 6H), 2.89 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.61-2.00 (br, 2H), 1.53 (m, 3H), 1.34 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). MS(ESI): 691(M+H).

10

【1 1 6 6】

【化 2 7 5】

実施例 (化合物 522)



20

【1 1 6 7】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(6-[(アミノ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルヘキシル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

30

実施例 520 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 244) を、白色泡状物として得られた表題化合物に変換した。

【1 1 6 8】

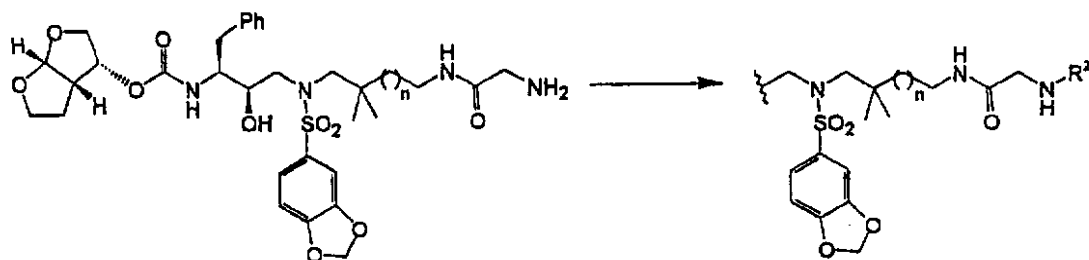
【数 1 5 3】

NMR (CDCl₃): 7.47-7.32 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 6H), 6.94 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.65 (d, 1H), 5.45 (d, 1H), 5.01 (q, 1H), 4.10 (t, 1H), 4.01-3.61 (m, 6H), 3.50-2.70 (m, 11H), 2.50-1.70 (br, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.34 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). MS(ESI): 705(M+H).

40

【1 1 6 9】

【化 2 7 6】

実施例 (化合物 523-543)

10

【1170】

スカベンジャー樹脂を用いたアミン520、521および522と種々の求電子剤との反応のための一般的な手順：

以下の反応を並行して実施し、そしてロータリーシェーカーを攪拌のために用いて、テフロン（登録商標）キャップ付きのガラスバイアル中で実施した。130mgのAmberlyst A-21樹脂（Aldrich、実施例373～519のように調製され、メチルイソシアネートを求電子剤として使用した場合は、これを使用しなかった）を含むバイアルに、無水THF中の30mMアミン出発物質溶液を1mLに添加した。続いて、無水CH₂Cl₂中の1M 求電子剤（酸塩化物、アルキルクロロホルメート、N,N-ジメチルカルバミルクロライド、メタンスルホニルクロライド、メチルイソシアネート）溶液0.15mL（5当量）を、これに添加した。生じた混合物を室温で18時間振盪した後、これらをCH₂Cl₂で希釈し（3×）、125mgのPS-Trisamine樹脂（3.75mmol/g, Argonaut Technologies、実施例373～519のように調製され、メチルイソシアネートを求電子剤として使用した場合は、これを使用しなかった）で処理し、そしてさらに18時間振盪した。樹脂を濾過によって除去し、そして濾過液を窒素流下でエバポレートし、所望の化合物を得た。

20

【1171】

化合物523～543の質量スペクトルのデータを以下に示す。

30

【1172】

【表 1 4】

実施例	アミン 前駆体	N	R ²	MS (ESI)
523	520	1		719 (M+H)
524	520	1		757 (M+Na)
525	520	1		749 (M+H)
526	520	1		770 (M+Na)
527	520	1		749 (M+H)
528	520	1		777 (M+Na)
529	520	1		756 (M+Na)
530	521	2		733 (M+H)
531	521	2		771 (M+Na)
532	521	2		785 (M+Na)
533	521	2		784 (M+Na)
534	521	2		763 (M+H)
535	521	2		791 (M+Na)
536	521	2		770 (M+Na)
537	522	3		747 (M+H)

10

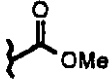
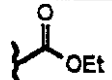
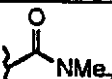
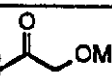
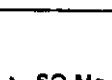
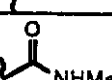
20

30

40

【 1 1 7 3 】

(表14の続き)

538	522	3		785 (M+Na)
539	522	3		777 (M+H)
540	522	3		798 (M+Na)
541	522	3		777 (M+H)
542	522	3		805 (M+Na)
543	522	3		784 (M+Na)

10

20

【1174】

上記の表から選択された化合物のプロトンNMRデータを以下に示す。

【1175】

【数 1 5 4】

实施例 (化合物 523) NMR (CDCl₃): 7.29 (dd, 1H), 7.23-7.04 (m, 6H), 6.81 (m, 3H), 6.02 (s, 2H), 5.72 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.03-3.47 (m, 8H), 3.29-2.54 (m, 10H), 2.10-1.40 (m, 5H), 1.32 (m, 1H), 1.10 (dd, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

10

实施例 (化合物 524) NMR (CDCl₃): 7.29 (dd, 1H), 7.23-7.04 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.76 (m, 1H), 5.53 (m, 2H), 4.93 (q, 1H), 4.23 (br s, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.87-3.44 (m, 10H), 3.38-3.02 (m, 4H), 3.01-2.71 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 1.80-1.25 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

20

实施例 (化合物 531) NMR (CDCl₃): 7.28 (dd, 1H), 7.23-7.04 (m, 6H), 6.84 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.60-5.40 (m, 3H), 4.92 (q, 1H), 4.11 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.89-3.51 (m, 10H), 3.29-2.88 (m, 6H), 2.79 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 1.60-1.19 (m, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

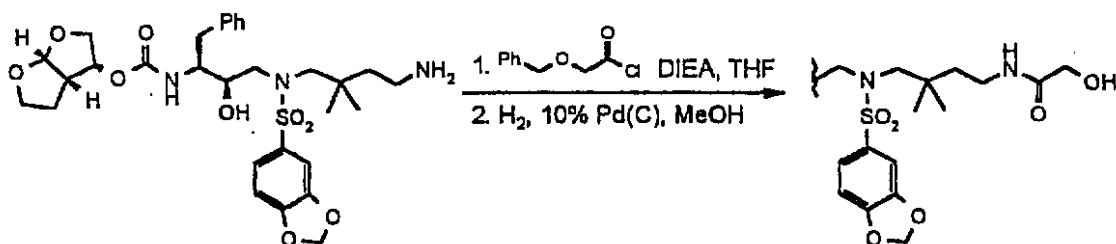
30

实施例 (化合物 542) NMR (CDCl₃): 7.41-7.20 (m, 7H), 6.96 (d, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.73 (t, 1H), 5.67 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.05 (q, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98-3.61 (m, 6H), 3.52 (m, 1H), 3.34-2.85 (m, 11H), 2.76 (dd, 1H), 1.70-1.25 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

40

【1 1 7 6】

【化 2 7 7】

実施例 (化合物 544)

10

【1177】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-[(ヒドロキシ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

4 mL の無水 THF (0 °C) 中、50 mg (0.080 mmol) の (3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 282) および 21 μL (0.12 mmol) の N, N-ジイソプロピルエチルアミンの溶液を、13.3 μL (0.084) のベンジルオキシアセチルクロライドで処理した。生じた溶液を、攪拌しながら室温まで温めた。2 時間後、その溶液を減圧下で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、95:5 CH₂Cl₂/MeOH) によって精製し、52 mg (85%) の所望の中間体を白色泡状物 (m/e = 768、M+H) として得た。次いで、この物質 (44 mg、0.57 mmol) を 5 mL の MeOH に溶解し、そして 25 mg の 10% Pd (C) の存在下でバルーン水素化 (balloon hydrogenation) に供した。2 時間後、反応容器を、窒素を用いてパージし、触媒をセライト (celite) を通した濾過によって除去し、そしてその濾過液を減圧下で濃縮し、31 mg (79%) の所望の生成物を白色泡状物として得た。

20

30

【1178】

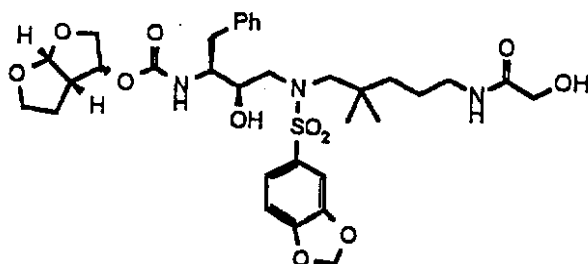
【数 155】

NMR (CDCl₃): 7.31 (dd, 1H), 7.26-7.07 (m, 6H), 6.92 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.69 (d, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.36-3.15 (m, 5H), 3.02 (dd, 1H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (q, 1H), 2.70-2.57 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.16-0.97 (m, 4H), 0.91 (s, 3H). MS (ESI): 678 (M+H).

40

【1179】

【化 2 7 8】

実施例 (化合物 545)

10

【1180】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-[(ヒドロキシ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 544 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ [2, 3-b] フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを白色泡状物として得られた表題化合物に変換した。

20

【1181】

【数 156】

NMR

(CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.27-7.10 (m, 6H), 6.88 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.55 (m, 2H), 4.96 (q, 1H), 4.14-3.91 (m, 3H), 3.89-3.71 (m, 3H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.36-2.90 (m, 8H), 2.81 (m, 2H), 2.63 (t, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.41-1.17 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). MS(ESI): 692 (M+H).

30

【1182】

。

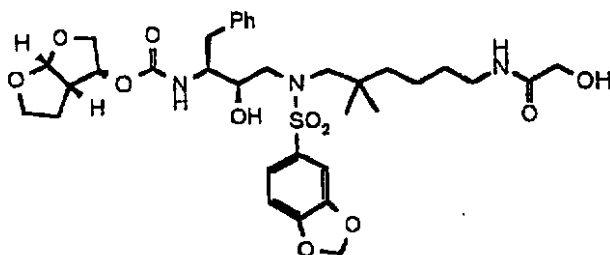
【1183】

(実施例 (化合物 546))

【1184】

40

【化 2 7 9】



10

【1185】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-[(ヒドロキシ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルヘキシル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例544に従って、(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2, 2-ジメチルヘキシル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、表題化合物に変換し、白色気泡として得た。

20

【1186】

【数157】

NMR

(CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.27-7.11 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 5.29 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.90-3.71 (m, 3H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.16-2.60 (m, 9H), 1.51 (m, 3H), 1.29 (m, 5H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). MS(ESI): 706(M+H).

30

【1187】

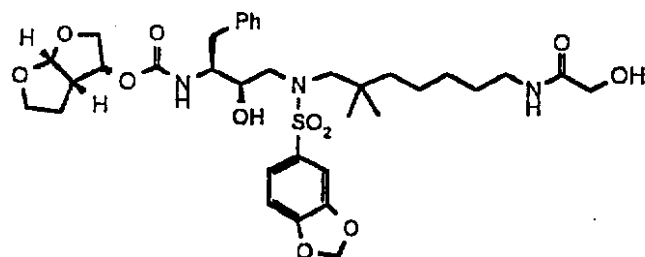
。

【1188】

(実施例(化合物547))

【1189】

【化 2 8 0】



10

【1190】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(7-[(ヒドロキシ)アセチルアミノ]-2, 2-ジメチルヘプチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例544に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(7-アミノ-2, 2-ジメチルヘプチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、表題化合物に変換し、白色の気泡として得た。

20

【1191】

【数158】

NMR

(CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.26-7.08 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.02 (br s, 3H), 3.92-3.71 (m, 3H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.37-2.60 (m, 11H), 1.51 (m, 3H), 1.40-1.11 (m, 7H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). MS(ESI): 720 (M+H).

30

【1192】

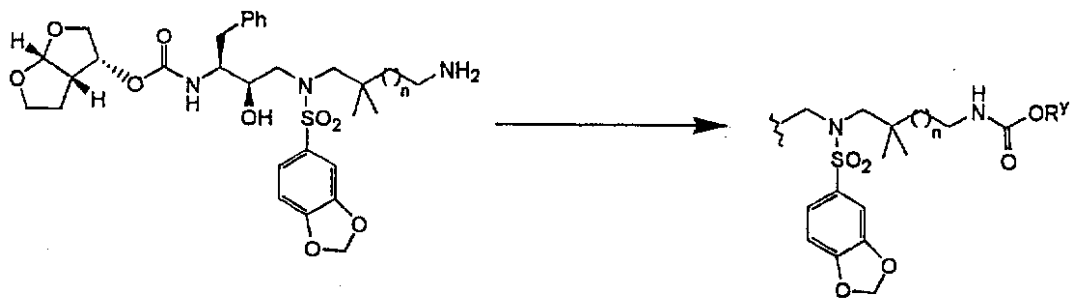
。

【1193】

(実施例(化合物548~555))

【1194】

【化 2 8 1】



10

【1195】

実施例 245、工程 5 (N-スクシンイミジル (3S)-テトラヒドロ-3-フラニルカルボネートまたは 1, 3-ジオキサン-5-イル 4-ニトロフェニルカルボネートを、アシル化試薬として使用することを除く) に従って、一級アミン 282、257、244 および 283 を、アシル化し、所望の生成物を得た。上記の活性カーボネートの合成については、米国特許第 5, 585, 397 号を参照のこと。

【1196】

化合物 548 ~ 555 についての質量スペクトルデータ

20

【1197】

【表 15】

実施例	アシル化試薬	n	R ¹	MS (ESI)
548	282	1		756 (M+Na)
549	282	1		750 (M+H)
550	257	2		748 (M+H)
551	257	2		786 (M+Na)
552	244	3		784 (M+Na)
553	244	3		778 (M+H)
554	283	4		776 (M+H)
555	283	4		792 (M+H)

30

40

【1198】

上記表からの選択された化合物についてのプロトン NMR データ

50

【1199】

【数159】

実施例 (化合物 548) NMR (CDCl₃): 7.37 (dd, 1H), 7.35-7.16 (m, 6H), 6.95 (d, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.67 (d, 1H), 5.32-5.10 (m, 3H), 5.03 (q, 1H), 4.20-3.60 (m, 11H), 3.34-2.70 (m, 9H), 2.28-1.96 (m, 2H), 1.80-1.35 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

10

実施例 (化合物 553) NMR (CDCl₃): 7.31 (dd, 1H), 7.28-7.10 (m, 6H), 6.87 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.00-4.86 (m, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.10-3.70 (m, 8H), 3.61 (m, 2H), 3.20-2.62 (m, 10H), 1.60-1.17 (m, 8H), 0.84 (d, 6H).

20

【1200】

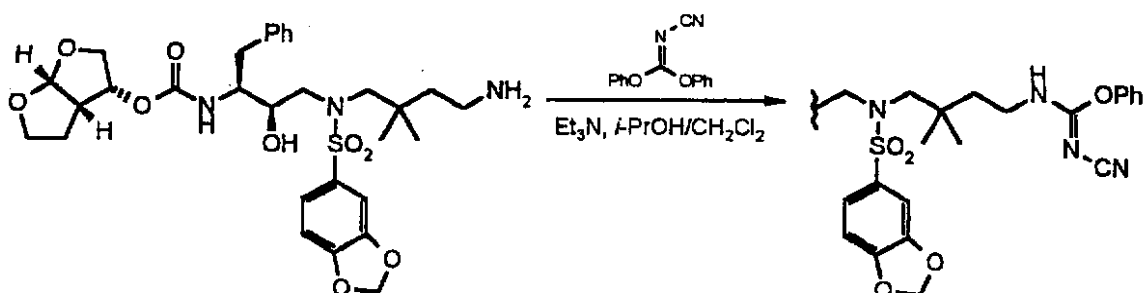
【1201】

(実施例 (化合物 556))

【1202】

【化282】

30



【1203】

40

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-[[シアノイミノ](フェノキシ)メチル]アミノ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

3:1のi-PrOH/CH₂Cl₂の15mL中の(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(4-アミノ-2, 2-ジメチルブチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの0.250g(0.403mmol)の溶液を、84μL(0.605mmol)のEt₃Nで処理し、続いて、0.106g(0.443mmol)のジフェニルシアノカルボンイミデートで処理し、そし

50

て生じた溶液を、室温で攪拌した。3時間後、この溶液を、減圧で濃縮し、そして残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、97:3のCH₂Cl₂/MeOH) に供し、0.269 g (87%) の所望の化合物を白色の気泡として得た。

【1204】

【数160】

NMR

(CDCl₃): 7.40-7.10 (m, 9H), 7.06 (d, 2H), 6.91-6.69 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 5.81-4.73 (複雑なパターン, ロ-タマー (rotamers), 3H 合計), 4.06 (br s, 1H), 3.92-3.21 (m, 7H), 3.20-2.79 (m, 6H), 2.69 (dd, 1H), 2.40-1.43 (m, 5H), 1.37 (m, 1H), 0.95 (m, 6H). MS(ESI): 764(M+H).

10

【1205】

。

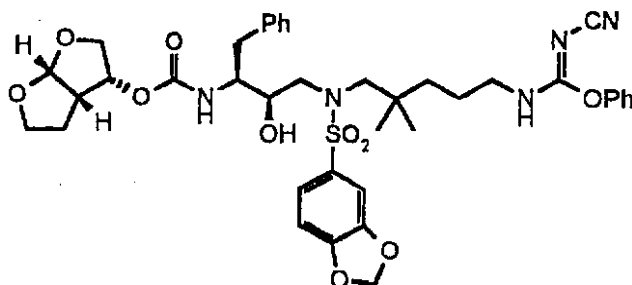
【1206】

(実施例 (化合物 557))

【1207】

【化283】

20



【1208】

30

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(5-[[シアノイミノ](フェノキシ)メチル]アミノ]-2, 2-ジメチルペンチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 556 に従って、(3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(5-アミノ-2, 2-ジメチルペンチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、表題化合物に変換し、白色の気泡として得た。

【1209】

【数161】

40

NMR

(CDCl₃): 7.40-7.02 (m, 11H), 6.88 (d, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.80-4.80 (複雑なパターン, ロ-タマー, 3H 合計), 4.13-3.92 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 3H), 3.70-3.54 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 2H), 3.17-2.76 (m, 6H), 2.70 (dd, 1H), 2.40-1.18 (m, 8H), 0.90 (m, 6H). MS(ESI): 778(M+H).

50

【1210】

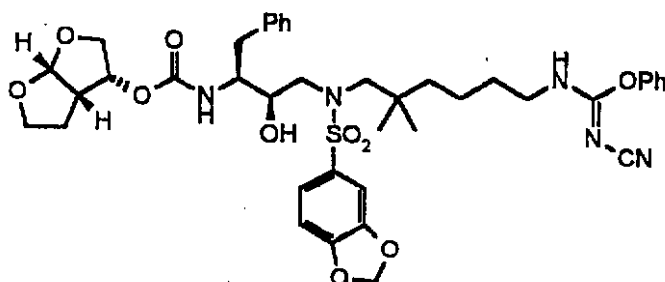
。

【1211】

(実施例(化合物558))

【1212】

【化284】



10

【1213】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イル(1S, 2R)-3-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(6-[[シ
アノイミノ)(フェノキシ)メチル]アミノ]-2,2-ジメチルヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

20

実施例556に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2,3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(6-アミノ-2,2-ジメチルヘキシル)(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、表題化合物に変換し、白色の気泡として得た。

【1214】

【数162】

NMR

30

(CDCl₃): 7.40-7.01 (m, 11H), 6.87 (d, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.65-4.85 (複合パターン, ロータマー 3H 合計), 4.00 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.50-3.28 (m, 2H), 3.20-2.63 (m, 7H), 2.60-1.80 (br, 2H), 1.70-1.45 (m, 3H), 1.43-1.20 (m, 5H), 0.89 (m, 6H).

MS(ESI): 792(M+H).

【1215】

40

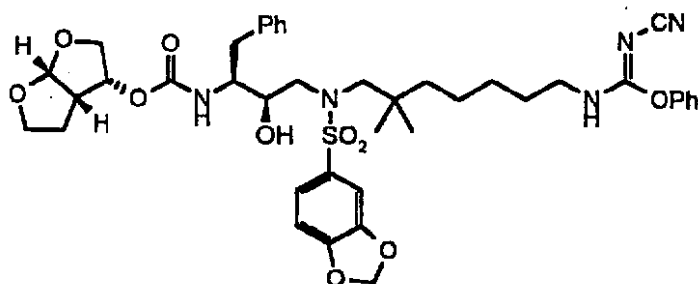
。

【1216】

(実施例(化合物559))

【1217】

【化 2 8 5】



10

【1 2 1 8】

(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イル(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(7-[[(シアノイミノ)(フェノキシ)メチル]アミノ]-2, 2-ジメチルヘプチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

実施例 556 に従って、(3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b] フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(7-アミノ-2, 2-ジメチルヘプチル)(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、表題化合物に変換し、白色の泡として得た。

20

【1 2 1 9】

【数 1 6 3】

NMR

(CDCl₃): 7.45-7.00 (m, 11H), 6.88 (d, 1H), 6.34 (br s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.65-4.70 (複雑なパターン, ロータマー 3H 合計), 4.01 (m, 1H), 3.94-3.72 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.48-2.25 (m, 2H), 3.20-2.62 (7H), 2.60-1.75 (br, 2H), 1.71-1.46 (m, 3H), 1.45-1.14 (m, 7H), 0.85 (m, 6H).

30

MS(ESI): 806(M+H).

【1 2 2 0】

。

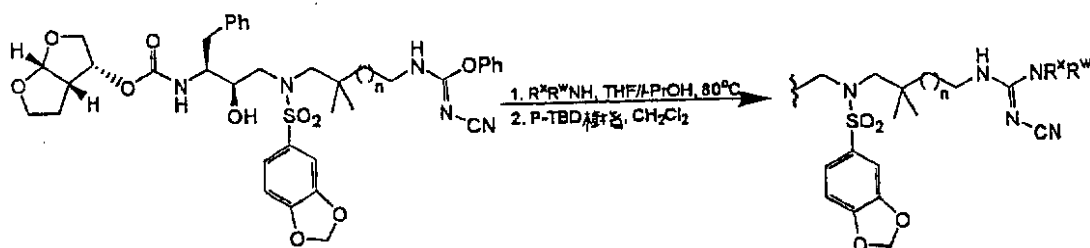
【1 2 2 1】

(実施例 (化合物 560 ~ 575))

【1 2 2 2】

【化 2 8 6】

40



【1 2 2 3】

50

フェノール副産物を除去するための、P-TBD樹脂を用いる、化合物556～559と種々のアミンとの反応についての手順：

以下の反応を、同時に実行し、そしてマグネチックスターラーを備えるテフロン（登録商標）でキャップした密封チューブ中で行った。3 mLのTHF/i-PrOH（1：1）中の出発物質556、557、558および559の0.026 mmolの溶液を、過剰の（40当量）アミンで処理した。アンモニアおよびMeNH₂を、MeOHおよびEtOH中の2 Mの溶液としてそれぞれ添加した；Me₂NHを、THF中の2 Mの溶液として添加した；そしてn-PrNH₂をニートで添加した。この容器を、キャップし、そして溶液を、攪拌しながら80℃まで加熱した。3時間後、この容器を、室温まで冷却し、そしてt_{lc}によって試験した。この試験は、全ての反応が、完了したことを示した。この溶液を、室温まで冷却し、そして窒素流の下で、エバポレートした。生じた残渣を、3 mLのCH₂Cl₂中に溶解し、そしてこの溶液を、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1, 2-a]ピリミジン（P-TBD樹脂、2.6 mmol/g、Aldrich）を結合した100 mgのポリマーで処理した。この混合物を回転シェーカー上で3時間振盪し、濾過して樹脂を除去し、そして濾液を、窒素流の下で、エバポレートし、所望の生成物を得た。

10

【1224】

化合物560～575についての質量スペクトルデータ

【1225】

【化 3 1 3】

実施例	化合物名	n	R ¹	R ²	MS (ESI)
560	556	1	H	H	687 (M+H)
561	556	1	Me	H	701 (M+H)
562	556	1	n-Pr	H	729 (M+H)
563	556	1	Me	Me	715 (M+H)
564	557	2	H	H	701 (M+H)
565	557	2	Me	H	715 (M+H)
566	557	2	n-Pr	H	743 (M+H)
567	557	2	Me	Me	729 (M+H)
568	558	3	H	H	715 (M+H)
569	558	3	Me	H	729 (M+H)
570	558	3	n-Pr	H	757 (M+H)
571	558	3	Me	Me	743 (M+H)
572	559	4	H	H	729 (M+H)
573	559	4	Me	H	743 (M+H)
574	559	4	n-Pr	H	771 (M+H)
575	559	4	Me	Me	757 (M+H)

10

20

30

40

【1 2 2 6】

上記の表からの選択した化合物についてのプロトンNMRのデータ

【1 2 2 7】

【数 1 6 4】

実施例 (化合物 560) NMR (CDCl₃): 7.31 (dd, 1H), 7.24-7.02 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.70-5.40 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.96-3.42 (m, 8H), 3.36-2.50 (m, 9H), 1.80-1.07 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).

10

実施例 (化合物 565) NMR (CDCl₃): 7.40-7.04 (m, 7H), 6.88 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 5.45 (br s, 2H), 5.11 (d, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.93-3.50 (m, 6H), 3.24-2.50 (m, 12H), 1.70-1.15 (m, 6H), 0.84 (d, 6H).

実施例 (化合物 571) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.30-7.08 (m, 6H), 6.90 (d, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.61 (d, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.01 (t, 1H), 3.96-3.61 (m, 5H), 3.50 (m, 2H), 3.20-2.65 (m, 14H), 1.70-1.20 (m, 8H), 0.90 (d, 6H).

20

【1 2 2 8】

【1 2 2 9】

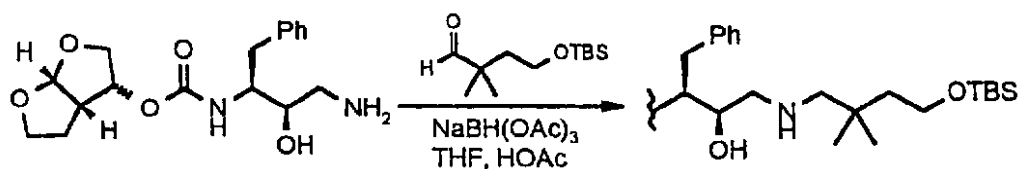
(実施例 (化合物 5 7 6))

30

工程 1 :

【1 2 3 0】

【化 2 8 7】



40

【1 2 3 1】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[tert-ブチルジメチルシロキシ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 257、工程 5 に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]カルバメートを、4-(tert-ブチルジメチルシロキシ)-2, 2-ジメチルブチルアルデヒド(dimethylbutylraldehyde)(実施例 221)との還元的アルキル化に供し、所望の化合物を白色固体として得た。MS (ESI

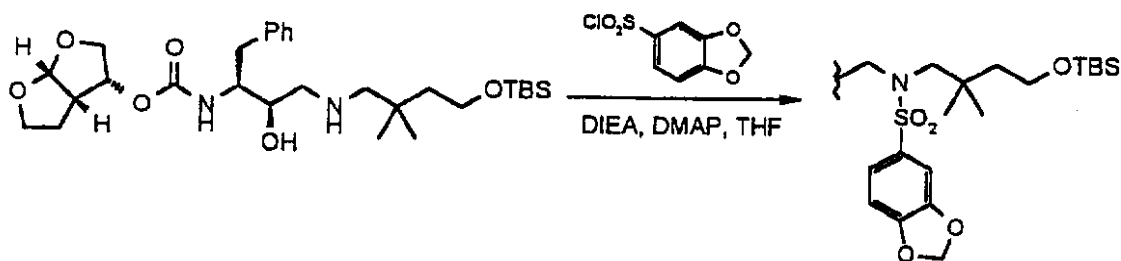
50

) : 551 (M+H)。

工程 2 :

【1232】

【化288】



10

【1233】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-[tert-ブチルジメチルシロキシ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

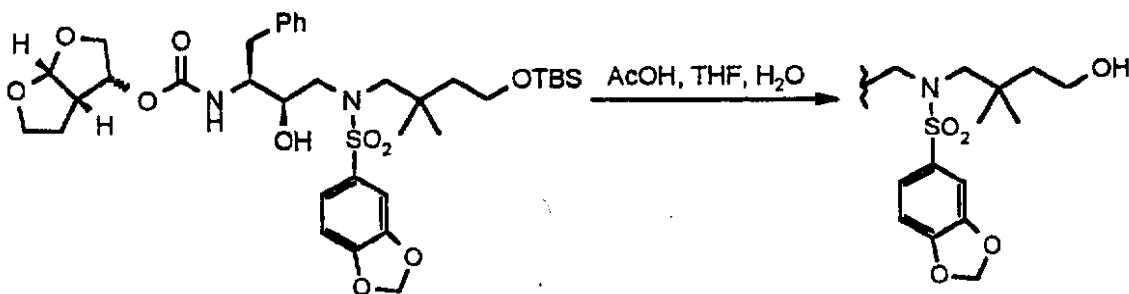
実施例257、工程6に従って、((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-[tert-ブチルジメチルシロキシ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを、スルホニル化に供し、所望のスルホンアミドを白色気泡として得た。MS (ESI) : 757 (M+H)。

20

工程 3 :

【1234】

【化289】



30

【1235】

((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(2, 2-ジメチル-4-ヒドロキシブチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

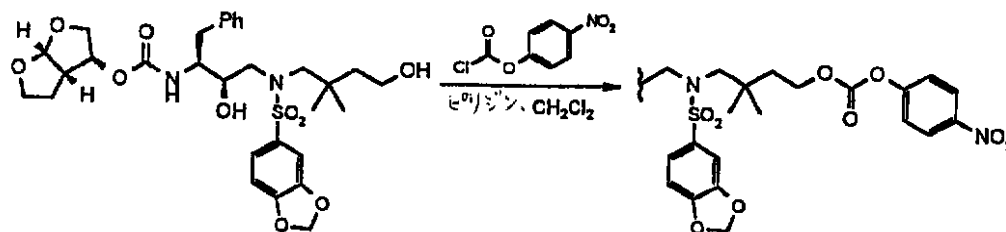
3 : 1 : 1のAcOH/THF/H₂O (25ml)中の((3R, 3aS, 6aR)ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イルN-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(4-[tert-ブチルジメチルシロキシ]-2, 2-ジメチルブチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートの0.67g (0.91mmol)の溶液を、室温で3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)により精製し、所望のアルコール(0.50g (89%))を白色気泡として得た。MS (ESI) : 621 (M+H)。

40

【1236】

【化 2 9 0】

二 十 四



10

【 1 2 3 7】

((3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - (1 S, 2 R) - 3 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) (2, 2 - ジメチル - 4 - [(4 - ニトロフェニルオキシ) カルボニルオキシ] ブチル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 2 3 4、工程 1 に従って、(3 R, 3 a S, 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2, 3 - b] フラン - 3 - イル N - (1 S, 2 R) - 3 - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) (2, 2 - ジメチル - 4 - ヒドロキシブチル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメートを所望の化合物に変換し、この化合物は、白色気泡として得られた。

20

【 1 2 3 8】

【数 1 6 5】

NMR (CDCl₃): 8.22 (d, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.12 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.60 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.20-2.79 (m, 6H), 2.69 (dd, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.01 (s, 6H). MS (ESI): 808 (M+Na).

30

【 1 2 3 9】

。

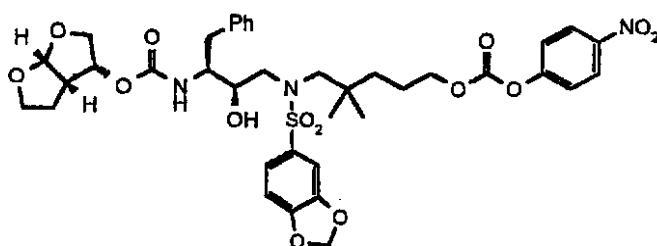
【 1 2 4 0】

(実施例 (化合物 5 7 7))

【 1 2 4 1】

【化 2 9 1】

40



【 1 2 4 2】

50

((3 R , 3 a S , 6 a R) ヘキサヒドロフロ [2 , 3 - b] フラン - 3 - イル N - (1 S , 2 R) - 3 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) (2 , 2 - ジメチル - 5 - [(4 - ニトロフェニルオキシ) カルボニルオキシ] ペンチル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート)

表題化合物を、5 - (t e r t - ブチルジメチルシロキシ (s i l o x y)) - 2 , 2 - ジメチルペンタナール (実施例 2 7 2 を参照のこと) を、工程 1 のアルデヒド成分として使用した以外は、実施例 5 7 6 に従って調製した。

【 1 2 4 3 】

【 数 1 6 6 】

10

NMR (CDCl₃): 8.23 (d, 2H),
7.33 (m, 3H), 7.26-7.09 (m, 6H), 6.88 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.59 (d, 1H), 4.95 (q, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.97-3.72 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.20-2.74 (m, 6H), 2.68 (dd, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (m, 3H), 0.92 (s, 6H). MS (ESI): 822 (M+Na).

【 1 2 4 4 】

20

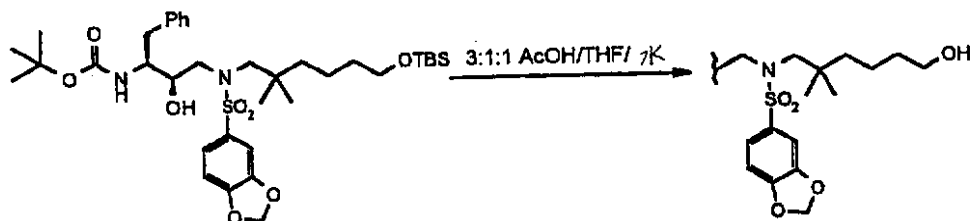
【 1 2 4 5 】

(実施例 (化合物 5 7 8))

工程 1 :

【 1 2 4 6 】

【 化 2 9 2 】



30

【 1 2 4 7 】

(t e r t - ブチル N - (1 S , 2 R) - 3 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) (2 , 2 - ジメチル - 6 - ヒドロキシヘキシル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

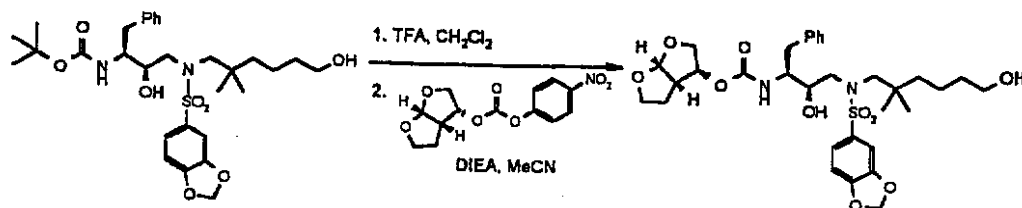
実施例 5 7 6、工程 3 に従って、t e r t - ブチル N - (1 S , 2 R) - 3 - [(1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルスルホニル) (2 , 2 - ジメチル - 6 - [t e r t - ブチルジメチルシロキシ] ヘキシル) アミノ] - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート (実施例 2 2 1 に類似の様式で調製した) を脱シリル化し、白色気泡としての所望の化合物を得た。MS (E S I) : 5 9 3 (M + H) 。

【 1 2 4 8 】

工程 2 :

【 1 2 4 9 】

【化 2 9 3】



10

【1 2 5 0】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(2, 2-ジメチル-6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

実施例 245、工程 4 および 5 に従って、tert-ブチル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(2, 2-ジメチル-6-ヒドロキシヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメートを所望の生成物に変換し、この生成物は、白色気泡として得られた。MS (ESI) : 671 (M+Na)。

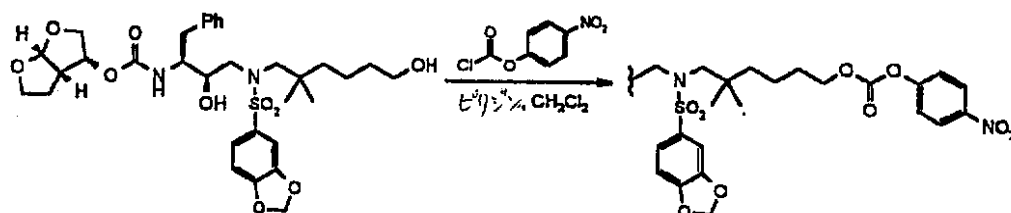
20

【1 2 5 1】

工程 3 :

【1 2 5 2】

【化 2 9 4】



30

【1 2 5 3】

((3R, 3aS, 6aR) ヘキサヒドロフロ[2, 3-b]フラン-3-イル N-(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルスルホニル)(2, 2-ジメチル-6-[(4-ニトロフェニルオキシ)カルボニルオキシ]ヘキシル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート)

40

表題化合物を、実施例 234、工程 1 に従って調製した。

【1 2 5 4】

【数 1 6 7】

NMR (CDCl₃): 8.23 (d, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.27-7.08 (m, 6H), 6.86 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.20-2.73 (m, 6H), 2.70 (dd, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.32 (m, 5H), 0.89 (d, 6H). MS(ESI): 836 (M+H).

10

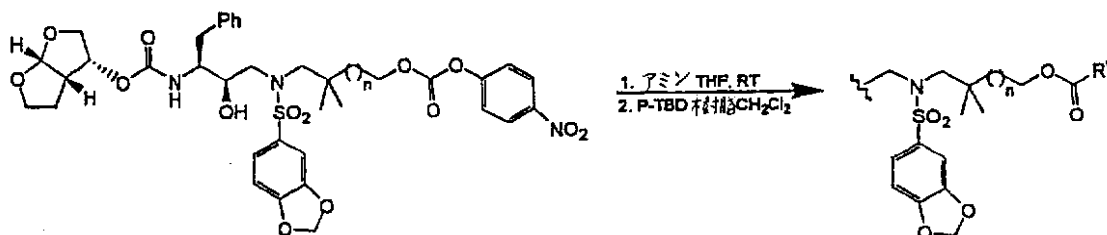
【1 2 5 5】

【1 2 5 6】

(実施例 (化合物 5 7 9 ~ 6 0 4))

【1 2 5 7】

【化 2 9 5】



20

【1 2 5 8】

4-ニトロフェノール副産物を取り除くための、P-TBD樹脂を用いた化合物 5 7 6 ~ 5 7 8 の種々のアミンとの反応のための手順:

30

以下の反応を同時に実施し、そして攪拌のためにロータリーシェーカーを使用して、テフロン (登録商標) でキャップされたバイアル中で行った。1 mL の無水 THF 中の 0.025 mmol の出発物質 5 7 6、5 7 7 および 5 7 8 溶液を、10 当量のアミンで処理した。アンモニアを、MeOH 中の 2 M 溶液として添加した; エチルアミンおよびジメチルアミンを、THF 中の 2 M 溶液として添加した; そして、残りのアミンを、ニートで添加した。この溶液を短時間振盪し、次いで、RT で静置した。2 時間後、tlc は、すべての反応が完了したことを示した。この溶液を、窒素流の下でエバポレートした。この残留物を、4 mL の CH₂Cl₂ 中で溶解し、そしてこの溶液を、1, 3, 4, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド [1, 2-a] ピリミジン (P-TBD樹脂、2.6 mmol/g、Aldrich) を結合した 100 mg のポリマーで処理した。この混合物を、3 時間振盪し、樹脂を取り除くために濾過し、そして濾液を、窒素流の下でエバポレートし、所望の生成物を得た。

40

【1 2 5 9】

化合物 5 7 9 ~ 6 0 4 についての質量スペクトルデータ:

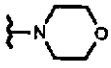
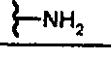
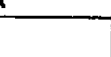
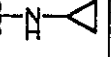
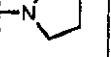
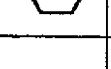
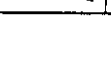
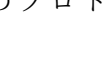
【1 2 6 0】

【表 16】

実施例	出発物質	N	R ^v	MS (ESI)
579	576	1	--NMe_2	692 (M+H)
580	576	1	--NH_2	664 (M+H)
581	576	1	--NHEt	692 (M+H)
582	576	1	--NHn-Pr	706 (M+H)
583	576	1	--NHl-Pr	706 (M+H)
584	576	1	--NHn-Bu	720 (M+H)
585	576	1	$\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	704 (M+H)
586	576	1	$\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	718 (M+H)
587	576	1	$\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	734 (M+H)
588	576	1	--NHNH_2	679 (M+H)
589	577	2	--NHn-Pr	742 (M+Na)
590	577	2	--NHn-Bu	756 (M+Na)
591	577	2	$\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	740 (M+Na)
592	577	2	$\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	732 (M+H)

【1261】

(表16の続き)

593	577	2		748 (M+H)
594	577	2		693 (M+H)
595	578	3		720 (M+H)
596	578	3		692 (M+H)
597	578	3		720 (M+H)
598	578	3		734 (M+H)
599	578	3		734 (M+H)
600	578	3		748 (M+H)
601	578	3		732 (M+H)
602	578	3		746 (M+H)
603	578	3		762 (M+H)
604	578	3		707 (M+H)

10

20

30

【1262】

上記の表からの選択化合物についてのプロトンNMRデータ：

【1263】

【数 1 6 8】

実施例 (化合物 579) NMR (CDCl₃): 7.30 (dd, 1H), 7.25-7.09 (m, 6H), 6.84 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.58 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.92 (q, 1H), 4.09 (m, 3H), 3.94 (t, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.84-3.53 (m, 5H), 3.24-2.97 (m, 4H), 2.83 (m, 7H), 2.66 (dd, 1H), 1.80-1.22 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

10

実施例 (化合物 589) NMR (CDCl₃): 7.39 (dd, 1H), 7.33-7.12 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.25-3.64 (m, 9H), 3.32-2.66 (m, 9H), 1.80-1.23 (m, 9H), 0.97 (m, 9H).

実施例 (化合物 596) NMR (CDCl₃): 7.32 (dd, 1H), 7.26-7.08 (m, 6H), 6.85 (d, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.59 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.96 (q, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.17-3.55 (m, 9H), 3.20-2.64 (m, 7H), 1.75-1.19 (m, 8H), 0.88 (s, 6H).

20

【1 2 6 4】

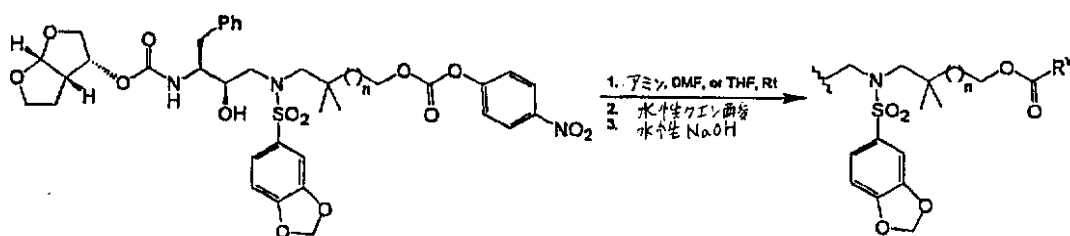
【1 2 6 5】

(実施例 (化合物 605 ~ 616))

【1 2 6 6】

【化 2 9 6】

30



【1 2 6 7】

40

水性混合 (work-up) を利用した、化合物 576 ~ 578 の種々のアミンとの反応についての手順:

以下の反応を同時に実行し、そして攪拌のためにロータリーシェーカーを使用して、テフロン (登録商標) でキャップされたバイアル中で行った。1 mL の無水 DMF (実施例 608、612 および 616 については、THF を使用した) 中の 0.038 mmol の出発物質 576、577 および 578 の溶液を、0.13 mL の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (実施例 608、612 および 616 については省略した) で処理し、その後、1.5 当量のアミン (ヒドロキシルアミン塩酸塩、メトキシルアミン塩酸塩、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、またはエタノールアミン) で処理した。得られた溶液を、RT で振盪した。18 時間後、この溶液を、5 mL の CH₂Cl₂ で希釈し、10%

50

水性クエン酸（3×）、0.5N 水性NaOH（2×）、水性ブライン（1×）で洗浄し、次いでMgSO₄上で乾燥させた。乾燥剤を、濾過によって取り除き、そして濾液を、窒素流の下でエバポレートした。生成物605、607、609、611、613および615を、調製用t1c（2mm シリカゲル板、98：2 CH₂Cl₂/MeOH）によって精製した。残りの生成物が、生物学的エバポレーションのために十分に純粋であることが見出された。

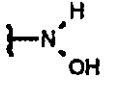
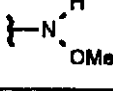
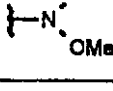
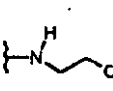
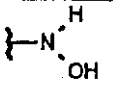
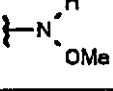
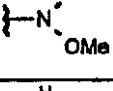
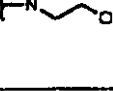
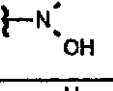
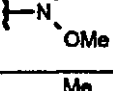
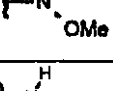
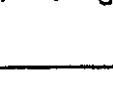
【1268】

化合物605～616についての質量スペクトルデータ：

【1269】

【表17】

10

実施例	出発物質	N	R ^v	MS (ESI)
605	576	1		680 (M+H)
606	576	1		694 (M+H)
607	576	1		708 (M+H)
608	576	1		708 (M+H)
609	577	2		694 (M+H)
610	577	2		708 (M+H)
611	577	2		722 (M+H)
612	577	2		722 (M+H)
613	578	3		708 (M+H)
614	578	3		722 (M+H)
615	578	3		736 (M+H)
616	578	3		736 (M+H)

20

30

40

【1270】

上記の表からの選択化合物についてのプロトンNMRデータ：

50

【1271】

【数169】

実施例 (化合物 606) NMR (CDCl₃): 8.01 (br s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.33-7.17 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.64 (d, 1H); 5.18 (d, 1H), 5.02 (q, 1H), 4.36-4.12 (m, 2H), 4.05 (t, 1H), 3.98-3.62 (m, 8H), 3.30-2.61 (m, 8H), 1.85-1.22 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

10

実施例 (化合物 609) NMR (CDCl₃): 7.50-7.16 (m, 8H), 6.96 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.32-3.57 (m, 9H), 3.32-3.08 (m, 3H), 3.08-2.62 (m, 5H), 1.80-1.25 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

実施例 (化合物 616) NMR (CDCl₃): 7.44-7.13 (m, 7H), 6.94 (d, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 5.50-5.12 (m, 2H), 5.01 (q, 1H), 4.24-3.54 (m, 13H), 3.40-2.63 (m, 8H), 1.61 (m, 3H), 1.46-1.20 (m, 5H), 0.93 (s, 6H).

20

【1272】

。

【1273】

(実施例)

(抗ウイルス性活性)

30

本発明者らは、以下の方法を使用して、HIV-1プロテアーゼに対する表Iに列挙された化合物の酵素阻害定数を測定した：B. Mascheraら、「Human Immunodeficiency Virus: Mutations in the Viral Protease that Confer Resistance to Saquinavir Increase the Dissociation Rate Constant for the Protease-Saquinavir Complex」、J. Biol. Chem.、271、33231-33235頁(1996)；およびM. V. Tothら、Int. J. Peptide Protein Res. 36、544-550頁(1990)。

【1274】

40

(MT4細胞における抗ウイルス性活性のアッセイ)

抗ウイルス性HIV活性および化合物誘導性細胞傷害性を、ヒトT細胞リンパ指向性ウイルス形質転換細胞株MT4において、ヨウ化プロピジウムベースの手順によって同時に測定した。試験化合物のアリコート、連続的に、Cetus Pro/Petteを使用して、96ウェルプレート(Costar 3598)中で、培地(RPMI 1640、10% 胎仔ウシ血清(FCS)およびゲンタマイシン)で希釈した。指数関数的に増殖するMT4細胞を収集し、そしてJouan遠心機(モデルCR 412)において、1000rpmで10分間遠心分離した。細胞ペレットを、新鮮な培地(RPMI 1640、20% FCS、20% IL-2およびゲンタマイシン)において、 5×10^5 細胞/mlの密度まで再懸濁した。細胞アリコートを、希釈したHIV(菌株III

50

B) の添加によって感染させ、 $100 \times \text{TCID}_{50}$ のウイルス感染多重度を与えた。類似の細胞アリコート培地を希釈し、偽感染コントロールを提供した。細胞感染を、加湿された 5% CO_2 雰囲気中、組織培養インキュベーター中で、 37°C で 1 時間行った。1 時間のインキュベーション後、ウイルス／細胞懸濁液を、6 倍の新鮮な培地で希釈し、そして $125 \mu\text{l}$ の細胞懸濁液を、希釈前の化合物を含むプレートの各々のウェルに添加した。次いで、プレートを、加湿された 5% CO_2 の組織培養インキュベーター中に、5 日間置いた。インキュベーション期間の終わりに、 $27 \mu\text{l}$ の 5% Nonidet-40 を、インキュベーションプレートの各々のウェルに添加した。Costar マルチチップピペッターで完全に混合した後、 $60 \mu\text{l}$ の混合物を、フィルターボトム (filter-bottomed) の 96 ウェルプレートに移した。このプレートを、自動アッセイ機器 (Screen Machine, Idexx Laboratories) において分析した。このアッセイは、ヨウ化プロピジウム色素を利用し、各々のウェルの DNA 含量を評価する。

10

【1275】

【表18】

参考文献

1. Averett, D.R. 1989. Anti-HIV compound assessment by two novel high capacity assays. *J. Virol. Methods* 23: 263-276.
2. Schwartz, O., et al. 1988. A rapid and simple colorimetric test for the study of anti-HIV agents. *AIDS Res. and Human Retroviruses*, 4(6):441-447.
3. Daluge, S.M., et al. 1994. 5-chloro-2'3'-deoxy-3'fluorouridine (935U83), a selective anti-human immuno-deficiency virus agent with an improved metabolic and toxicological profile. *Antimicro. Agents and Chemother.*, 38 (7):1590-1603.

20

30

【1276】

表1および2に示された化合物のMT-4細胞における抗ウイルス性効力を、上記の技術を使用して測定した。結果を、表19に示す。

【1277】

【表 19】

表19

化合物番号	K1	IC50	化合物番号	K1	IC50	化合物番号	K1	IC50
1	A	G	123	C	NA	240	A	E
2	A	H	124	A	E	241	A	F
3	A	H	125	A	H	242	A	E
4	B	F	127	C	NA	243	A	E
5	A	H	201	B	H	244	A	F
6	A	NA	202	B	H	245	A	F
7	A	F	203	A	G	246	A	E
8	A	E	204	B	G	247	A	E
9	A	H	205	A	G	248	A	E
10	A	E	206	A	E	249	A	E
11	A	E	207	A	E	250	A	E
12	A	E	208	A	F	251	A	E
13	A	E	209	A	F	252	A	E
14	A	G	210	A	E	253	A	E
15	A	G	211	A	E	254	A	E
16	A	E	212	A	E	255	A	E
17	A	F	213	A	E	256	A	E
18	A	F	214	A	E	257	A	F
19	A	F	215	A	E	258	A	F
20	B	G	216	A	E	259	A	E
21	B	G	217	A	F	260	A	E
22	A	F	218	A	E	261	A	E
23	A	E	219	A	E	262	A	F
24	NA	NA	220	A	E	263	A	E
25	A	E	221	A	E	264	A	E

10

20

30

40

【1278】

(表19の続き)

化合物番号	Ki	IC50	化合物番号	Ki	IC50	化合物番号	Ki	IC50
26	A	F	222	A	G	265	A	E
28	A	F	223	A	E	266	A	E
29	A	F	224	A	E	267	A	E
30	A	E	225	A	H	268	A	E
31	A	E	226	A	E	269	A	E
32	A	F	227	A	E	270	A	E
33	C	G	228	A	F	271	A	E
35	A	E	229	A	E	272	A	E
36	A	E	230	A	E	273	A	F
37	A	E	231	A	E	274	A	F
38	A	E	232	A	H	277	B	NA
39	A	E	233	A	F	278	B	NA
40	A	E	234	A	NA	279	C	NA
41	A	E	235	A	E	280	A	F
42	A	F	236	A	E	281	B	F
43	A	F	237	A	E			
44	A	NA	238	A	F			
113	C	G	239	A	E			

【1279】

(化合物282～616についての生物学的活性)

1. 化合物295～616は、すべて、以下で異なると特定されない限り、抗ウイルス性アッセイにおいて、プロテアーゼ酵素およびIC50<100nM(活性範囲「E」)に対して、Ki<1nM(活性範囲「A」)を有した。

【1280】

2. 化合物295～297、402、520、523、526、527、528、540、542、563、568、605は、範囲「A」においてKiを有し、そして範囲「F」においてIC50を有した。

【1281】

3. 化合物529、536、543は、範囲「A」においてKiを有したが、IC50は、有効ではなかった。

【1282】

4. 化合物506、507、508、511、560、561、564は、範囲>「E」のIC50を有した。

【1283】

10

20

30

40

50

4. 化合物506、507、508、511、560、561、564は、範囲>「E」のIC₅₀を有した。

【1284】

表19および化合物282～616についての生物学的活性において、以下の分類が使用された：

- 「I」：0.005 pM未満のK_i；
 「A」：1 nM未満のK_i；
 「B」：1 nMと10 nMとの間のK_i；
 「C」：10 nMと100 nMとの間のK_i；
 「D」：100 nMを超えるK_i；
 「J」：1.0 nMと10.0 nMとの間のIC₅₀；
 「E」：0.1 μM以下のIC₅₀；
 「F」：0.1 μMと0.5 μMとの間のIC₅₀；
 「G」：0.5 μMと1.0 μMとの間のIC₅₀；
 「H」：1.0 μMを超えるIC₅₀。

10

【1285】

名称「NA」は、所定の化合物が試験されなかった場合に使用される。

【1286】

(実施例)

本発明のニトリルおよびアミド対最良の化合物、すなわち国際公開WO94/05639に開示される4-アミノ-N-((2syn, 3S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-ブチル)-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド(化合物A)についてのK_iおよびIC₅₀の値の比較を表20に示す。

20

【1287】

4-アミノ-N-((2syn, 3S)-2-ヒドロキシ-4-フェニル-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-ブチル)-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド(化合物A)は、酵素に対して75 pMのK_iを有し、そしてMT-4細胞ベースのアッセイにおいて、80 nMのIC₅₀を有する。

【1288】

30

【表20】

表 20

化合物	K _i (pM)	IC ₅₀ (nM)
12	I	J
39	I	J
374	I	J
375	I	J
376	I	J
377	I	J
378	I	J
379	I	J
A	75	80

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 271/22 (2006.01)	C 0 7 C 271/22	4 C 0 8 6
C 0 7 C 271/20 (2006.01)	C 0 7 C 271/20	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 H 0 0 6
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	4 H 0 5 0
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/36 (2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/34 (2006.01)	A 6 1 K 31/34	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/655 (2006.01)	A 6 1 K 31/655	
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
C 0 7 D 317/62 (2006.01)	C 0 7 D 317/62	
C 0 7 D 307/20 (2006.01)	C 0 7 D 307/20	
C 0 7 D 493/04 (2006.01)	C 0 7 D 493/04 1 0 1 C	
C 0 7 D 319/06 (2006.01)	C 0 7 D 319/06	
C 0 7 D 407/12 (2006.01)	C 0 7 D 407/12	
(74)代理人 100062409 弁理士 安村 高明		
(74)代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹		
(72)発明者 マイケル アール. ヘイル アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 3 0, ベッドフォード, サンセット ロード 4 2		
(72)発明者 クリストファー ティー. バイカー アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 2, ウェルサム, ジュディス レーン ナンバ ー 1 1 3 0		
(72)発明者 ティモシー エイ. スタマーズ カナダ国 エム 1 ブイ 1 エイ 7 オンタリオ, エトビコーク, レイク ショアー ブールバ ード ウェスト 2 3 0 1, アパートメント 2 2 0		
(72)発明者 ロナルド ジー. シェリル アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 5 1 1, キャリー, ブラニガン プレイス 1 3 9		
(72)発明者 アンドリュー スパルテンステイン アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 6 0 6, ラレイフ, ブリュースター ドライブ 4 1 0 5		
(72)発明者 エリック エス. ファーファイン アメリカ合衆国 ノースカロライナ 2 7 7 0 7, ダーハム, リビングストン プレイス 4 1 3 3		
(72)発明者 フランソワ マルテス アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, ハイランド アベニュー ナ ンバー 3 0 1 2 8 9		
(72)発明者 クラレンス ウェブスター アンドリュース ザ サード		

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27704, ダーハム, グレンデール アベニュー 2
604

(72)発明者 ジョン エフ. ミラー

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27712, ダーハム, コンチネンタル ドライブ 3
10

(72)発明者 ビセント サマノ

アメリカ合衆国 ノースカロライナ 27514, チャペル ヒル, エングルウッド ドライ
ブ 410

F ターム(参考) 4C022 GA13

4C037 DA04

4C063 AA01 BB07 CC81 CC82 DD73 DD81 EE01

4C071 AA01 BB01 CC12 DD02 EE05 FF15 HH05 JJ01 JJ06 JJ07

JJ08 LL01

4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZB331 ZB332 ZC201 ZC202

ZC551 ZC552

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA13 BA14 CA01 DA30 GA02 MA01

MA02 MA04 MA07 MA10 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZB33

ZC20 ZC55

4C206 AA01 AA02 AA03 HA12 HA22 KA01 MA01 MA02 MA04 MA11

MA13 MA16 MA55 MA57 MA72 NA05 NA14 ZB33 ZC20 ZC55

4H006 AA01 AB20 RA10 RA16 TB36

4H050 AA01 AB20