

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-506455

(P2006-506455A)

(43) 公表日 平成18年2月23日(2006.2.23)

(51) Int.C1.	F 1	テーマコード (参考)
C 07 D 207/16 (2006.01)	C 07 D 207/16	4 C 06 3
A 61 K 31/401 (2006.01)	A 61 K 31/401	4 C 06 9
A 61 K 31/4025 (2006.01)	A 61 K 31/4025	4 C 08 6
A 61 K 31/422 (2006.01)	A 61 K 31/422	
A 61 K 31/427 (2006.01)	A 61 K 31/427	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-501534 (P2005-501534)	(71) 出願人	397009934 グラクソ グループ リミテッド GLAXO GROUP LIMITED イギリス ミドルセックス ユービー6 Oエヌエヌ グリーンフォード パークレー アベニュー グラクソ ウエルカム ハウス (番地なし) Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN, Great Britain
(86) (22) 出願日	平成15年10月22日 (2003.10.22)		
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月22日 (2005.6.22)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2003/011813		
(87) 國際公開番号	W02004/037818		
(87) 國際公開日	平成16年5月6日 (2004.5.6)		
(31) 優先権主張番号	0224774.0		
(32) 優先日	平成14年10月24日 (2002.10.24)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0229470.0		
(32) 優先日	平成14年12月18日 (2002.12.18)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		
(31) 優先権主張番号	0317141.0		
(32) 優先日	平成15年7月22日 (2003.7.22)		
(33) 優先権主張国	英國 (GB)		

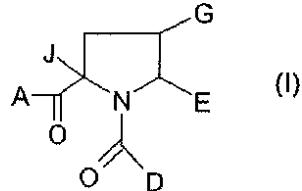
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ウイルス感染症の治療のための1-アシリルピロリジン誘導体

## (57) 【要約】

式(I) [式中、Aはヒドロキシを表し；Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；Eは水素、C1-6アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；Gは水素または置換されていてもよいC1-6アルキルを表し；JはC1-6アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す]で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル(ただし、Aがエステル化されて-O-R(ここで、Rは直鎖または分枝鎖状アルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される)を形成する場合、Rはtert-ブチルを除くものである)である抗ウイルス剤；それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびHCV治療におけるそれらの使用方法が提供される。

## 【化1】

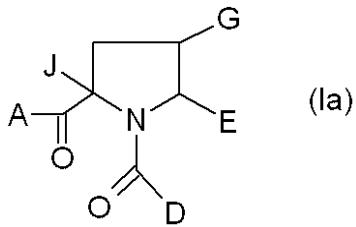


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (Ia) :

## 【化 1】



10

[ 式中、

A はヒドロキシを表し ;

D はアリールまたはヘテロアリールを表し ;

E は水素、  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し ;G は水素、またはハロ、  $OR^1$ 、  $SR^1$ 、  $C(O)NR^2R^3$ 、  $C(O_2)H$ 、  $C(O)R^4$ 、  $C(O_2)R^4$ 、  $NR^2R^3$ 、  $NHC(O)R^4$ 、  $NHC(O_2)R^4$ 、  $NHC(O)NR^5R^6$ 、  $SO_2NR^5R^6$ 、  $SO_2R^4$ 、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキルを表し ;

20

R<sup>1</sup> は水素、  $C_{1-6}$  アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し ;R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は独立して水素、  $C_{1-6}$  アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか ; または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し ;R<sup>4</sup> は  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され ;R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は独立して水素、  $C_{1-6}$  アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか ; または R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し ;

30

J は  $C_{1-6}$  アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す ;

ただし、

i ) E および G は同時に水素であることはなく ;

ii ) 化合物は

4 - エテニル - 1 - (2 - ニトロベンゾイル) - 2 , 2 - ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル ;

40

1 - (2 - アミノベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 2 , 2 - ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル ;

4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - (2 - ニトロベンゾイル) - 2 , 2 - ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル  
を除くものである ]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル (ただし、A がエステル化されて - OR (ここで、R は直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される) を形成する場合、R は tert - プチルを除くものである)。

## 【請求項 2】

以下の化合物からなる群から選択される請求項 1 記載の化合物 :

50

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - エトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - メトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - フルオロメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベン  
ゾイル ) - 4 - メチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸  
;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - プロピルオキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - メトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - エトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - イソプロペニル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル )ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - イソプロピル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R)-2-イソブチル-1-(3-プロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R)-2-イソブチル-1-(3-クロロ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メチル-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン

酸；

rel - (2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-((メチルチオ)メチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-((メタンスルホニル)メチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイ

10

20

30

40

50

ル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - プロピルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - シアノメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジ - 2 - イル)) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - メトキシエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メトキシメチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (チエン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

およびその塩、溶媒和物およびエステル、ならびに適当な場合には個々のエナンチオマー一。

### 【請求項 3】

D が置換されていてもよいフェニルを表す、請求項 1 記載の式 (I a) で示される化合物。

### 【請求項 4】

D がハロ、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルコキシによってさらに置換されていてもよいパラ - tert - ブチルフェニルを表す、請求項 3 記載の式 (I a) で示される化合物。

### 【請求項 5】

E が置換されていてもよいヘテロアリールを表す、請求項 1 記載の式 (I a) で示される化合物。

10

20

30

40

50

## 【請求項 6】

Eが置換されていてもよいチアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、イソオキサゾリルおよびチエニルを表す、請求項5記載の式(Ia)で示される化合物。

## 【請求項 7】

Gがハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>およびシアノによって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表す、請求項1記載の式(Ia)で示される化合物。

## 【請求項 8】

GがOR<sup>1</sup>によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表す、請求項7記載の式(Ia)で示される化合物。

## 【請求項 9】

R<sup>1</sup>が水素またはC<sub>1-3</sub>アルキルを表す、請求項7または8記載の式(Ia)で示される化合物。

## 【請求項 10】

R<sup>4</sup>がC<sub>1-3</sub>アルキルを表す、請求項7記載の式(Ia)で示される化合物。

## 【請求項 11】

JがC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す、請求項1記載の式(Ia)で示される化合物。

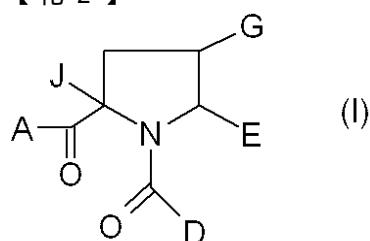
## 【請求項 12】

請求項1記載の式(Ia)で示される化合物、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物。

## 【請求項 13】

ウイルス感染症を治療または予防する方法であって、かかる治療または予防を必要とする対象体に式(I) :

## 【化2】



## [式中、

Aはヒドロキシを表し；

Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；

Eは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

Gは水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>H、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHCO(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およ

10

20

30

40

50

び R<sup>6</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し；

J は C<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリカルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す】

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、A がエステル化されて - OR（ここで、R は直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、R は tert - ブチルを除くものである）の有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 14】

HCV を阻害することを含む、請求項 13 記載の方法。 10

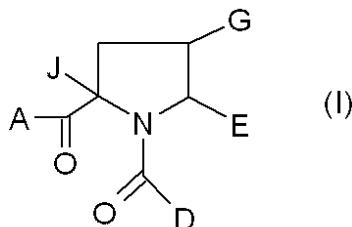
【請求項 15】

化合物が経口投与剤形で投与される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 16】

医学療法に用いるための式（I）：

【化 3】



20

[式中、

A はヒドロキシを表し；

D はアリールまたはヘテロアリールを表し；

E は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

G は水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>H、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し； 30

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup> は C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；または R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し； 40

J は C<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリカルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す】

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、A がエステル化されて - OR（ここで、R は直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、R は tert - ブチルを除くものである）。

【請求項 17】

40

50

医学療法がウイルス感染症の治療である、請求項 1 6 記載の化合物。

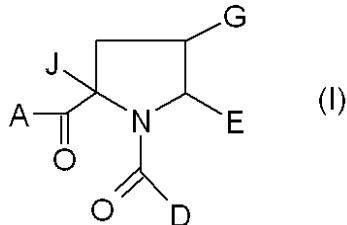
【請求項 1 8】

ウイルス感染症がHCVである、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 1 9】

ウイルス感染症の治療のための医薬の製造における式 (I) :

【化 4】



10

[ 式中、

A はヒドロキシを表し；

D はアリールまたはヘテロアリールを表し；

E は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

G は水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>H、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される 1 個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>1</sup> は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；または R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup> はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；または R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって 5 員または 6 員飽和環式基を形成し；

J はC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、A がエステル化されて -OR（ここで、R は直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、R は tert-ブチルを除くものである）の使用。

【請求項 2 0】

ウイルス感染症がHCVである、請求項 1 9 記載の使用。

【請求項 2 1】

請求項 1 記載の式 (Ia) で示される化合物を医薬上許容される希釈剤または担体と共に含む医薬処方物。

【請求項 2 2】

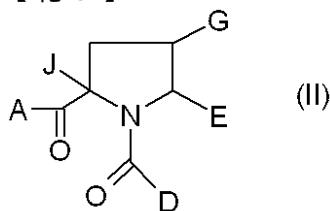
式 (II) :

20

30

40

## 【化5】



[式中、Aはアルコキシであり、D、E、GおよびJは式(I)についての定義と同じである]

で示される化合物を酸で処理することを含む、請求項13記載の式(I)で示される化合物の製造方法。 10

## 【請求項23】

Aがtert-ブトキシである、請求項22記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## (発明の分野)

本発明は抗ウイルス剤として有用な新規アシリルピロリジン誘導体に関する。詳しくは、本発明は新規HCV阻害剤に関する。 20

## 【0002】

## (発明の背景)

Ikeda et al, (1997) Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 22: 3339-3344 および Sato et al, (1995) Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 14:1801-1809 および Sato et al, (1994) Heterocycles 37(1): 245-248には架橋アザニ環式化合物の範囲選択的合成法における試薬として有用な4',5'-非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。

## 【0003】

Ikeda et al, (1996) Heterocycles 42(1): 155-158 および Confalone et al, (1988) Journal of Organic Chemistry 53(3): 482-487 および De Martino et al, (1976) Farmaeo, Ed. Sci. 31(11): 785-790には三環式窒素含有複素環の合成における試薬として有用な4',5'-非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。Alig et al, (1992) Journal of Medicinal Chemistry 35(23): 4393-4407には非ペプチドフィブリノーゲン受容体アンタゴニストの合成における試薬として有用な4',5'-非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。 30

## 【0004】

Padwa et al, (1992) Journal of the American Chemical Society 114(2): 593-601にはアゾメチニリド類の合成における試薬として有用な4',5'-非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。Culbertson et al, (1990) Journal of Medicinal Chemistry 33(8): 2270-2275 および Crooks et al, (1979) Journal of the Chemical Society, Perkins Transactions 1, 11: 2719-2726にはそれぞれ7-スピロアミンキノロンおよびスピロ[インダン-2,2'-ピロリジン]化合物の合成における試薬として有用な4',5'-非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。 40

## 【0005】

WO2002/44168、W096/33170 および EP505868A2にはそれぞれインドールカルボキシアミド、N-アロイルアミノ酸アミドおよびN-アシリル-アミノ酸誘導体の合成における中

10

20

30

40

50

間体として有用な 4', 5' - 非置換アシリルピロリジン化合物が開示されている；該アシリルピロリジン化合物についての医薬用途は開示されていなかった。

#### 【 0 0 0 6 】

De Caprariis et al., (1989) *Journal of Heterocyclic Chemistry* 26(4): 1023-1027 にはピロ口[1, 4]ベンゾジアゼピン化合物の合成における中間体として有用な 3 - ピロリジンジカルボン酸誘導体が開示されている；ピロリジンジカルボン酸誘導体についての医薬用途は開示されていなかった。

#### 【 0 0 0 7 】

W099/37304 には第 X a 因子阻害活性を有するオキソアザヘテロサイクリル誘導体、特に、ピペラジノン化合物が開示されている。これらの誘導体はある種のアシリルピロリジン誘導体を包含し得る。開示されている化合物についての H C V ポリメラーゼ阻害活性の記載はない。

#### 【 0 0 0 8 】

H C V による感染は世界中のヒト肝疾患の主要な原因である。米国では推定 4 5 0 万人のアメリカ人が H C V に慢性的に感染している。急性感染のうち症候性があるのは 3 0 % だけであるが、感染個体のうち 8 5 % を超える個体が慢性的な持続性感染を発症する。1 9 9 7 年には米国での H C V 感染の治療費は 5 4 億 6 千万ドルと推定された。世界的には 2 億人を超える人々が慢性的に感染していると推定される。全ての慢性肝疾患の 4 0 ~ 6 0 %、および全ての肝移植の 3 0 % は H C V 感染に起因している。米国における全ての肝硬変、末期の肝疾患および肝癌の 3 0 % は慢性 H C V 感染が原因である。CDC は 2 0 1 0 年までには H C V による死亡数が最小でも年間 3 8 , 0 0 0 人に増加すると推定している。

#### 【 0 0 0 9 】

ウイルス表面抗原の高度な可変性、複数のウイルス遺伝子型の存在、および示される免疫の特異性のために、近い将来に好結果が得られるワクチンが開発される見込みはない。

- インターフェロン（単独またはリバビリンと組み合わせる）は、慢性 H C V 感染の治療に関して承認されて以来、広く用いられてきた。しかしながら、この治療は一般的に副作用を伴う：インフルエンザ様症状、白血球減少症、血小板減少症、インターフェロンによるうつ病、およびリバビリンにより誘発される貧血 (Lindsay, K. L. (1997) *Hepatology* 26 (suppl 1): 71S-77S)。この療法は、依然として、H C V 遺伝子型 1 (先進市場において H C V 感染全体の約 7 5 % を構成する) により引き起こされる感染に対しては、他の 5 つの主要な H C V 遺伝子型により引き起こされる感染に対するほど有効ではない。残念ながら、約 5 0 ~ 8 0 % の患者しかこの療法に応答せず (血清 H C V R N A レベルの減少および肝酵素の正規化により測定)、治療した患者の 5 0 ~ 7 0 % が治療を休止して 6 ヶ月以内に再発する。最近、ペギインターフェロン (pegylated interferon) の導入に伴って初期応答速度および持続性応答速度が共に実質的に改善され、P e g - I F N とリバビリンとの併用療法は第一等の治療水準となっている。しかしながら、併用療法に伴う副作用および遺伝子型 1 を有する患者における応答障害のために、この疾患の管理には改善の余地がある。

#### 【 0 0 1 0 】

1 9 8 9 年に分子クローニングにより最初に同定された (Choo, Q-L. et al., (1989) *Science* 244: 359-362) C 型肝炎ウイルス (H C V) は、現在、輸液後非 A 非 B 型肝炎 (N A N B H) の最も一般的な原因因子として広く認められている (Kuo, G. et al., (1989) *Science* 244: 362-364)。このウイルスは、そのゲノム構造および配列ホモロジーのためにフラビビリデ (Flaviviridae) 科の新しい属に割り当てられた。フラビウイルス (例えば、黄熱病ウイルスおよびデング熱ウイルス 1 ~ 4 型) およびペストウイルス (例えば、ウシウイルス性下痢性ウイルス、国境病ウイルスおよび古典的ブタコレラウイルス) (Choo et al., (1989) *Science* 244:359-3; Miller, R. H. and R. H. Purcell (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87: 2057-2061) のようなフラビビリデの他のメンバーと同様に、H C V は正の極性を有する一本鎖 R N A 分子を含有する、エンベロープを有するウ

10

20

30

40

50

イルスである。HCVゲノムは、配列内リボソーム進入部位（IRES）として機能する約340塩基の長くて高度に保存された非キャップ5'非翻訳領域（NTR）を有する約9.6キロベース（kb）のものである（Wang CY et al. ‘An RNA pseudoknot is an essential structural element of the internal ribosyme entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding region’ RNA-A Publication of the RNA Society. 1(5): 526-537, 1995 Jul.）。この要素の次に、構造ウイルスタンパク質および非構造ウイルスタンパク質の両方を含む約3000アミノ酸のポリペプチドをコードしている単一の長いオープンリーディングフレーム（ORF）をコードする領域が続いている。

## 【0011】

細胞の細胞質への進入後、このRNAは、構造ウイルスタンパク質および非構造ウイルスタンパク質の両方を含む約3000アミノ酸のポリペプチドに直接翻訳される。この大きなポリペプチドは、その後、宿主プロテイナーゼおよびウイルスにコードされたプロテイナーゼの組み合わせにより個々の構造タンパク質および非構造タンパク質にプロセッシングされる（Rice, C. M. (1996) in B. N. Fields, D. M. Knipe and P. M. Howley (eds) Virology 2<sup>nd</sup> Edition, p931-960; Raven Press, N.Y.）。長いORFの末端の終止コドンに続いて、大まかに3つの領域からなる3'NTRがある：種々の遺伝子型の間であまり保存されない約40塩基領域、可変長のポリ(U)/ポリピリミジントラクト、および「3'X-テール」とも称される高度に保存された98塩基要素（Kolykhalov, A. et al., (1996) J. Virology 70: 3363-3371; Tanaka, T. et al., (1995) Biochem Biophys. Res. Commun. 215: 744-749; Tanaka, T. et al., (1996) J. Virology 70: 3307-3312; Yamada, N. et al., (1996) Virology 223: 255-261）。この3'NTRはチンパンジーにおけるHCV増殖に不可欠の安定な二次構造を形成すると予想され、ウイルスRNA複製の開始および調節において機能すると考えられる。

## 【0012】

HCVのNS5Bタンパク質（591アミノ酸、65kDa）（Behrens, S. E., et al., (1996) EMBO J. 15: 12-22）は、RNA依存性RNAポリメラーゼ（RdRp）活性をコードしており、他のRNAウイルスポリメラーゼに存在する正準モチーフ（canonical motif）を含有する。NS5Bタンパク質は、型内（1b単離体の全域で約95~98%のアミノ酸（aa）同一性）および型間（遺伝子型1a単離体と遺伝子型1b単離体との間で約85%のaa同一性）のいずれでもかなりよく保存されている。HCV NS5B RdRp活性が感染性子孫ビリオンの発生に不可欠であることはチンパンジーにおいて公式に立証された（A. A. Kolykhalov et al., (2000) Journal of Virology, 74(4), p.2046-2051）。かくして、HCV感染は、NS5B RdRp活性の阻害（RNA複製の阻害）により治療できると考えられる。

## 【0013】

上記に基づいて、合成化合物または生物学的化合物のHCVを阻害する能力についてそれらの化合物を同定することが有意に必要となっている。

## 【0014】

## (発明の概要)

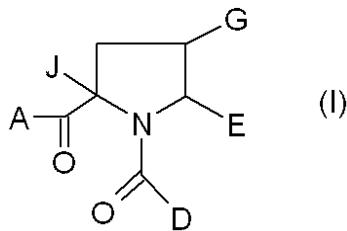
本発明は以下に示されるアシリルピロリジン化合物、かかる化合物を含む医薬組成物およびウイルス感染症、特に、HCV感染症の治療における該化合物の使用に関する。

## 【0015】

## (発明の詳細な説明)

本発明は、医学療法において用いるための式（I）：

## 【化1】



[式中、

Aはヒドロキシを表し；

Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；

Eは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；Gは水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>H、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；JはC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、Aがエステル化されて-O R（ここで、Rは直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、Rはtert-ブチルを除くものである）を提供する。

## 【0016】

本発明のさらなる態様として、ヒトまたは獣医学的治療、特に、ウイルス感染症、特に、HCV感染症の治療または予防において用いるための式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩、溶媒和物もしくはエステルが提供される。

## 【0017】

本明細書における治療(therapyおよび/またはtreatment)についての言及は、疾患の予防(prevention)、遅延、予防(prophylaxis)、治療および治癒を包含するものであるがこれらに限定されるものではないと理解されるであろう。また、本明細書におけるHCV感染症の治療または予防についての言及は肝線維症、肝硬変および肝細胞癌のようなHCV関連疾患の治療または予防を包含するものと理解されるであろう。

## 【0018】

本発明の別の態様によると、ウイルス感染症、特に、HCV感染症の治療および/または予防のための医薬の製造における式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩、溶媒和物もしくはエステルの使用が提供される。

## 【0019】

10

20

30

40

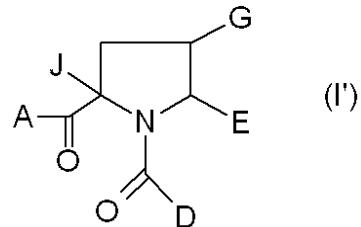
50

さらなるまたは別の態様において、ウイルス感染症、特に、HCV感染症にかかっているヒトまたは動物対象体の治疗方法であって、該ヒトまたは動物対象体に式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩、溶媒和物もしくはエステルの有効量を投与することを含む、方法が提供される。

## 【0020】

本発明の一の態様において、式(I)で示される化合物は式(I')：

## 【化2】



10

[式中、

Aはヒドロキシを表し；

Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；

Eは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

Gは水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHCO(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHCO(NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノおよびヘテロサイクリルから選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

JはC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、Aがエステル化されて-O-R（ここで、Rは直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、Rはtert-ブチルを除くものである）である。

20

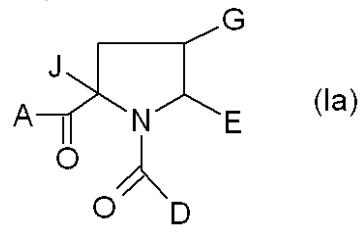
30

40

## 【0021】

本発明は、また、式(Ia)：

## 【化3】



50

[式中、

Aはヒドロキシを表し；

Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；

Eは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

Gは水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、CO<sub>2</sub>H、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHCO(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルから選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

JはC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す；

ただし、

i) EおよびGは同時に水素であることはなく；

ii) 化合物は

4-エテニル-1-(2-ニトロベンゾイル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル；

1-(2-アミノベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル；

4-(1-ヒドロキシエチル)-1-(2-ニトロベンゾイル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル

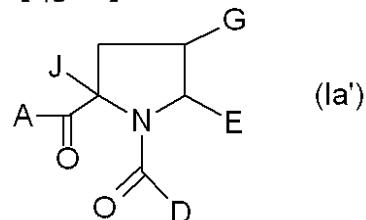
を除くものである]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、Aがエステル化されて-OR（ここで、Rは直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、Rはtert-ブチルを除くものである）である式(I)で示される新規化合物を提供する。

#### 【0022】

本発明の一の態様において、式(Ia)で示される化合物は式(Ia')：

#### 【化4】



[式中、

Aはヒドロキシを表し；

Dはアリールまたはヘテロアリールを表し；

10

20

30

40

50

Eは水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルを表し；

Gは水素、またはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、C(O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NHC(O)R<sup>4</sup>、NHCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、NHC(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、ニトロ、シアノおよびヘテロサイクリルから選択される1個またはそれ以上の置換基によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルを表し；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールから選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は独立して水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、およびヘテロアリールアルキルからなる群から選択されるか；またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって5員または6員飽和環式基を形成し；

JはC<sub>1-6</sub>アルキル、ヘテロサイクリルアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表す；

ただし、

i) EおよびGは同時に水素であることはなく；

ii) 化合物は

4-エテニル-1-(2-ニトロベンゾイル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル；

1-(2-アミノベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル；

4-(1-ヒドロキシエチル)-1-(2-ニトロベンゾイル)-2,2-ピロリジンジカルボン酸ジエチルエステル

を除くものである]

で示される化合物ならびにその塩、溶媒和物およびエステル（ただし、Aがエステル化されて-OR（ここで、Rは直鎖または分枝鎖状のアルキル、アラルキル、アリールオキシアルキル、またはアリールから選択される）を形成する場合、Rはtert-ブチルを除くものである）である。

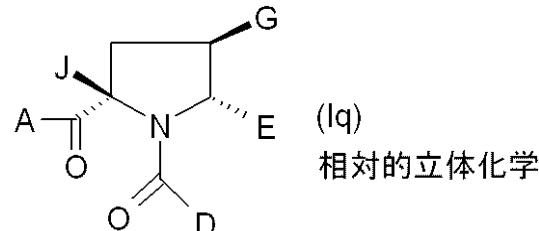
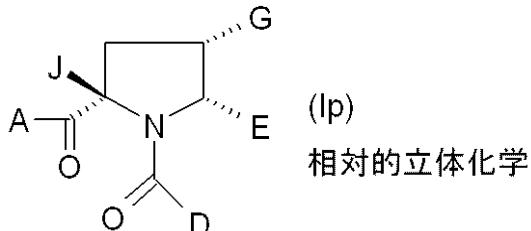
#### 【0023】

本発明の化合物は1個またはそれ以上の不斉炭素原子を含有することができ、ラセミ体、ジアステレオ異性体および光学的に活性な形態で存在することができる理解されるであろう。これらのラセミ化合物、エナンチオマーおよびジアステレオ異性体は全て本発明の範囲内であると考える。

#### 【0024】

好みの態様において、式(I)および/または式(Ia)で示されるラセミ化合物の相対的立体化学は式(Ip)または(Iq)：

#### 【化5】



10

20

30

40

50

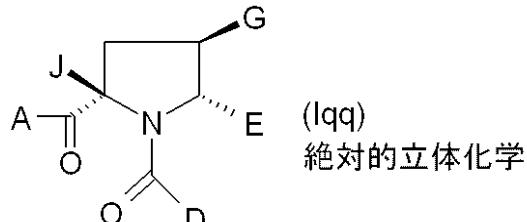
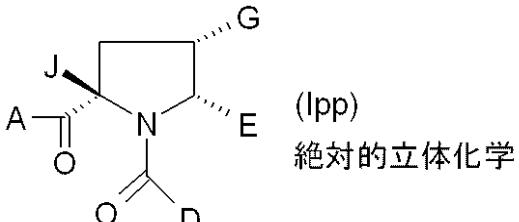
[式中、A、D、E、GおよびJは式(I)または(Ia)についての上記定義と同じである]

で示される。

**【0025】**

より好ましい態様において、式(I)および/または式(Ia)で示されるキラル化合物の絶対的立体化学は式(Ipp)または(Iqq)：

**【化6】**



10

20

30

40

50

[式中、A、D、E、GおよびJは式(I)または(Ia)についての上記定義と同じである]

で示される。

**【0026】**

式I、I'、Ia、Ia'、Ip、Ipp、IqおよびIqqのそれぞれに関して、適用できる場合には、以下の置換基が好ましい。

**【0027】**

好ましくは、Dは置換されていてもよいフェニルを表し；より好ましくは、さらに置換されていてもよいtert-ブチルフェニルを表し；ハロ、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはC<sub>1-3</sub>アルコキシ、特に、プロモ、クロロ、メチルまたはメトキシによってさらに置換されていてもよい、好ましくは、メタ置換されていてもよい、パラ-tert-ブチルフェニルが特に好ましく；最も好ましくは、Dはメタ-メトキシ-パラ-tert-ブチルフェニル(3-メトキシ-4-tert-ブチルフェニル)である。

**【0028】**

好ましくは、EはC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；より好ましくは、Eは置換されていてもよいヘテロアリール、好ましくは、チアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、イソオキサゾリルおよびチエニルを表し；ピリジン-2-イル、5-メチルピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、1,3-チアゾール-2-イル、5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル、2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル、2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イル、1,3-チアゾール-4-イル、5-メチルイソオキサゾール-3-イル、またはチエン-2-イルが特に好ましく；1,3-チアゾール-2-イルが最も好ましい。

**【0029】**

別の好ましい態様において、EはC<sub>1-6</sub>アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；より好ましくは、Eはヘテロアリール、好ましくは、チアゾリル、ピリジニルおよびピラジニルを表し；ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、1,3-チアゾール-2-イル、5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル、2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル、2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イルまたは1,3-チアゾール-4-イルが特に好ましく；1,3-チアゾール-2-イルが最も好ましい。

**【0030】**

好ましくは、Gはハロ、OR<sup>1</sup>、SR<sup>1</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>およびシアノによって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；より好ましくは、GはOR<sup>1</sup>によって置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルを表し；特に好ましくは、GはOR<sup>1</sup>によって置換されていてもよいメチルを表す。

**【0031】**

好ましくは、 $R^1$ は水素または $C_{1-3}$ アルキルを表し；より好ましくは、 $R^1$ は水素、メチル、エチル、プロピルまたはプロパ-2-エニルを表し、特に、メチルまたはエチルを表す。

#### 【0032】

好ましくは、 $R^4$ は $C_{1-3}$ アルキルを表し；より好ましくは、 $R^4$ はメチル、エチル、またはプロピルを表し、特に、メチルまたはエチルを表す。

#### 【0033】

好ましくは、 $J$ は $C_{1-6}$ アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを表し；より好ましくは、イソブチル、プロパ-2-エニル、ベンジルまたはピリジルメチルを表し、特に、イソブチルを表す。

10

#### 【0034】

本発明の一の態様において、 $D$ がヒドロキシ、アルコキシ、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^4$ 、またはフルオロから独立して選択される少なくとも2個の置換基によって置換されているフェニルであり； $G$ が水素または $C_{1-6}$ アルキルであり； $J$ が $C_{1-6}$ アルキルである場合； $E$ はアリール、ヘテロアリールまたはヘテロサイクリルである。

#### 【0035】

本発明は本明細書に記載される適當な基、好都合な基および好ましい基の全ての組み合わせを包含すると解されるべきである。

#### 【0036】

本明細書で用いる場合、特記しない限り、「アルキル」は置換されていてもよい炭化水素基を表す。アルキル炭化水素基は直鎖、分枝鎖、または環状であり得、飽和していても不飽和であってもよい。アルキル炭化水素基が環状である場合、基中には最低3個の炭素原子があることが理解されるであろう。アルキル炭化水素基が不飽和である場合、基中には最低2個の炭素原子があること、および該基が例えばアルケニルまたはアルキニル基であり得ることが理解されるであろう。好ましくは、該基は飽和している。好ましいアルキル部分は $C_{1-6}$ アルキルであり、より好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキルである。特記しない限り、任意の置換基としては $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $OR^1$ 、 $SR^1$ 、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $C(O)R^4$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^4$ 、 $NR^2R^3$ 、 $NHC(O)R^4$ 、 $NHC(O)R^4$ 、 $NHC(O)NR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^4$ 、ニトロ、シアノ、オキソ、およびヘテロサイクリルが挙げられる。

20

30

#### 【0037】

本明細書で用いる場合、「アルコキシ」（基または基の一部として用いられる場合）はアルキルエーテル基を表す（ここで、「アルキル」なる用語は上記にて定義されている）。本明細書で用いる場合、アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシおよび*i*-プロポキシなどが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

#### 【0038】

本明細書で用いる場合、「アリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも1個の環を有し、2個までの共役または縮合環系を含有する、置換されていてもよい芳香族基を表す。「アリール」としては、炭素環式アリールおよびビアリール基が挙げられ、置換されていてもよく、例えば、フェニル、ナフチルまたはビ-フェニルが挙げられる。好ましい「アリール」部分は、非置換、一置換、二置換または三置換フェニルである。好ましい「アリール」置換基は $C_{1-6}$ アルキル、ハロ、 $OR^1$ 、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $C(O)R^4$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^4$ 、 $NR^2R^3$ 、 $NHC(O)R^4$ 、 $NHC(O)R^4$ 、 $NHC(O)NR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^4$ 、ニトロ、シアノ、オキソ、ヘテロサイクリル、 $CF_3$ 、および $NO_2$ からなる群から選択される。

40

#### 【0039】

本明細書で用いる場合、「ヘテロアリール」は、共役パイ電子系を有する少なくとも1個の環を有し、2個までの共役または縮合環系を含有する、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む、置換されていてもよい5員または6員芳香族基を表す。好ましい「ヘテロアリール」部分は、非置換、一置換、二置換または三置換ピリジルおよ

50

びチアゾリルである。好ましい「ヘテロアリール」置換基は  $C_{1-6}$  アルキル、ハロ、 $O R^1$ 、 $C(O)NR^2R^3$ 、 $C(O)R^4$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2R^4$ 、 $NR^2R^3$ 、 $NHC(O)R^4$ 、 $NHC(O)NR^5R^6$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $SO_2R^4$ 、ニトロ、シアノ、オキソ、ヘテロサイクリル、 $CF_3$ 、および $NO_2$ からなる群から選択される。

## 【0040】

本明細書で用いる場合、「ヘテロサイクリック」および「ヘテロサイクリル」は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C(O)R^4$ 、 $SO_2R^4$ 、アリールまたはヘテロアリールによって置換されていてもよいN；O；および1個または2個の酸素原子によって置換されていてもよいSから選択される1個または2個のヘテロ原子を含有する、置換されていてもよい5員または6員飽和環式炭化水素基を表す。

10

## 【0041】

本発明において有用な式(I)で示される好ましい化合物は以下の化合物からなる群から選択される：

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - フルオロメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

20

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

2 - アリル - 1 - (3 - プロモ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

2 - ベンジル - 1 - (3 - プロモ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

30

*rel* - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - プロビルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

40

*rel* - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

*rel* - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - ブチルベンゾイル) - 4 - イソプロペニル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

50

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - イソプロピル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - ブロモ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 10

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - クロロ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メチル - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 R, 4 R, 5 R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 20

rel - (2 R, 4 R, 5 R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 30

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - メトキシ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ; 40

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ((メチルチオ)メチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ((メタンスルホニル)メチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリ 50

ジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アリルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-プロピルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-シアノメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジ-2-イル))-ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-メトキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシ-メチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸；

10

20

30

40

50

ル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (チエン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；  
ならびに

その塩、溶媒和物およびエステル、および適当な場合にはその個々のエナンチオマー。

【0042】

式(Ia)で示される好ましい化合物は以下の化合物からなる群から選択される：

10

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - フルオロメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

20

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

30

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - プロピルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

40

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - イソプロペニル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - イソプロピル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイ

50

ル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - ブロモ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - クロロ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メチル - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2R, 4R, 5R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2R, 4R, 5R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - メトキシ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - ((メチルチオ)メチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - ((メタンスルホニル)メチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸；

rel - (2R, 4S, 5R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸；

10

20

30

40

50

rel - (2 R, 4 S, 5 R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 4 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - プロピルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - シアノメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - メトキシエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

(2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (5 - メチルイソオキサゾール - 3 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メトキシメチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

rel - (2 S, 4 S, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (チエン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ;

ならびに

10

20

30

40

50

その塩、溶媒和物およびエステル、および適当な場合にはその個々のエナンチオマー。

【0043】

好みの態様において、本発明は、以下に定義する実施例1～45からなる群から選択される式(I)および/または(Ia)で示される化合物、およびその塩、溶媒和物およびエステル、および適当な場合にはその個々のエナンチオマーを提供する。さらに好みの態様において、本発明は、以下に定義する実施例1～16からなる群から選択される式(I)で示される化合物、およびその塩、溶媒和物およびエステル、および適当な場合にはその個々のエナンチオマーを提供する。さらに好みの態様において、本発明は、以下に定義する実施例1～14からなる群から選択される式(I)で示される化合物、およびその塩、溶媒和物およびエステル、および適当な場合にはその個々のエナンチオマーを提供する。10

【0044】

医薬上許容される塩複合体もまた本発明に包含される。本発明はまた、式(I)で示される化合物の生理学上許容される塩を包含するものである。式(I)で示される化合物の適当な生理学上許容される塩としては、酸塩、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびテトラアルキルアンモニウムなど、または、適当な酸、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ような有機カルボン酸；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ような有機スルホン酸；および塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸などの無機酸との一または二塩基性塩が挙げられる。20

【0045】

本発明はまた、式(I)で示される化合物の溶媒和物、例えば、水和物に関する。

【0046】

本発明はまた、式(I)および(Ia)で示される化合物の医薬上許容されるエステル、例えば、カルボン酸エステル-COO-R(ここで、Rは直鎖または分枝鎖状のアルキル、例えば、n-プロピル、n-ブチル、アルコキシアルキル(例えば、メトキシメチル)、アラルキル(例えば、ベンジル)、アリールオキシアルキル(例えば、フェノキシメチル)、アリール(例えば、ハロゲン、C<sub>1-4</sub>アルキルまたはC<sub>1-4</sub>アルコキシまたはアミノによって置換されていてもよいフェニル)から選択される)に関する。特記しない限り、かかるエステル中に存在するいずれものアルキル部分は好ましくは炭素原子1～18個を含有し、特に、炭素原子1～4個を含有する。かかるエステル中に存在するいずれものアリール部分は好ましくはフェニル基を含む。30

【0047】

好ましくは、本発明は式(I)および(Ia)で示される化合物ならびにその塩および溶媒和物に関する。

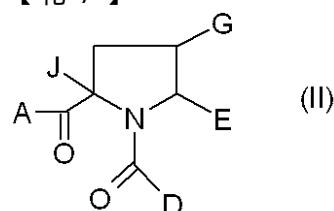
【0048】

本発明のある種の化合物は種々の互変異性体形態で存在し得ることが理解されるであろう。全ての互変異性体は本発明の範囲内であると考えられる。

【0049】

Aがヒドロキシである式(I)および(Ia)で示される化合物は式(II)：40

【化7】



[式中、Aは保護ヒドロキシ基、例えば、アルコキシ、ベンジルオキシまたはシリルオキシ、例えば、トリ-(C<sub>1-4</sub>アルキル)-シリルオキシ基であり、D、E、GおよびJは式(I)または(Ia)についての上記定義と同じである]50

で示される化合物から脱保護により製造され得る。適当な保護基は、T W Greene and P G M Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> Ed (1999), J Wiley and Sonsにて見出すことができるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0050】

例えば、Aがtert-ブトキシであり、D、E、GおよびJが式(Ⅰ)についての上記定義と同じである場合、適当な酸、例えば、トリフルオロ酢酸で処理することによる。好適には、該反応は、溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて行われる。好ましくは、温度は0～50の範囲、より好ましくは、20～30の範囲である。

#### 【0051】

例えば、Aがベンジルオキシであり、D、E、GおよびJが式(Ⅰ)についての上記定義と同じである場合、適当な触媒、例えば、パラジウム-炭の存在下での水素化分解による。好適には、該反応は溶媒、例えば、エタノール中にて行われる。好ましくは、温度は0～50の範囲である。

#### 【0052】

例えば、Aがアリルオキシであり、D、E、GおよびJが式(Ⅰ)についての上記定義と同じである場合、適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、および適当なプロトン源、例えば、フェニルシランで処理することによる。該反応は適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて行われる。

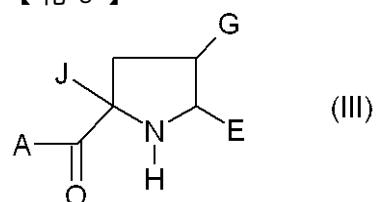
#### 【0053】

例えば、Aがトリ(メチル)シリルオキシであり、D、E、GおよびJが式(Ⅰ)についての上記定義と同じである場合、適当なフッ素源、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリドでの処理による。該反応は適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて行われる。

#### 【0054】

Aがヒドロキシまたはその保護形態である式(Ⅰ)および(Ⅰa)で示される化合物はまた、式(ⅡII)：

#### 【化8】



[式中、A、E、G、およびJは式(Ⅰ)についての上記定義と同じである]で示される化合物と適当なアシリル化剤、例えば、D-C(O)-hal(ここで、halはハロ原子であり、好ましくは、クロロまたはブロモであり、Dは式(Ⅰ)についての上記定義と同じである)とを反応させることにより製造され得る。好ましくは、該反応は適当な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下にて、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて行われ、その後、いずれもの保護基を除去する。好適な保護基はT W Greene and P G M Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> Ed (1999), J Wiley and Sonsにて見出すことができるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0055】

Gが置換されていてもよいアルキルを表す式(Ⅰ)または(Ⅱ)で示される化合物は、式(ⅡIa)：

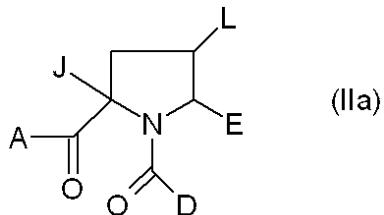
10

20

30

40

## 【化9】



[式中、Aはヒドロキシ、またはアルコキシ、ベンジルオキシもしくはトリ-(C<sub>1-4</sub>アルキル)-シリルオキシ基であり、D、EおよびJは式(I)についての上記定義と同じであり、LはCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、ここで、Yは水素またはアルキルを表す] 10  
で示される化合物の適当な操作により製造され得る。

## 【0056】

例えば、Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物は、適当な溶媒またはその混合液、テトラヒドロフランまたはメタノール中にて、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン/ジメチルスルフィド複合体または水素化アルミニウムリチウム、またはそれらの適当な組み合わせを用いて、LがCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物を還元することにより製造され得る。

## 【0057】

例えば、Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物はまた、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて、LがCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物と適当な有機金属試薬、例えば、メチルマグネシウムプロミドまたはメチルリチウムとを反応させることにより製造され得る。 20

## 【0058】

例えば、Gがジフルオロアルキルを表す式(II)で示される化合物は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて、LがCOYを表し、Yがアルキルを表す式(IIa)で示される化合物と適当なフッ素化剤、例えば、ジエチルアミノスルファートリフルオリドとを反応させることにより製造され得る。

## 【0059】

例えば、Gがアルケニルを表す式(II)で示される化合物は、塩基、例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの存在下、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて、LがCOYを表し、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物をホスホニウム塩、例えば、メチルトリフェニルホスホニウムプロミド、メチルトリフェニルホスホニウムクロリド、メトキシメチルトリフェニルホスホニウムプロミドまたはメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドのようなホスホニウムハライド塩で処理することにより製造され得る。 30

## 【0060】

さらなる態様において、式(II)で示される化合物は式(II)で示される別の化合物の適当な操作により製造され得る。例えば、Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物はGが置換されていてもよいアルキル、例えば、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表す式(II)で示される化合物に転換され得る。 40

## 【0061】

例えば、Gがアルコキシアルキルを表す式(II)で示される化合物は、適当な塩基、例えば、水素化ナトリウム、およびヨウ化アルキルのような適当なアルキル化剤を用いてGがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物をアルキル化することにより、例えば、ヨウ化メチルを用いてメチル化するかまたはヨウ化メチルを用いてエチル化することにより製造され得る。好ましくは、該反応は適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド中にて行われる。

## 【0062】

例えば、Gがハロアルキルを表す式(II)で示される化合物は、適当なハロゲン化剤 50

を用いて、Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物をハロゲン化することにより製造され得、例えば、ヒドロキシメチルは、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて適当なフッ素化剤、例えば、ジエチルアミノスルファートリフルオリドを用いてフルオロメチルに転換され得る。

#### 【0063】

例えば、Gがシアノメチルを表す式(II)で示される化合物は、Gがヒドロキシメチルを表す式(II)で示される化合物と、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物とを反応させ、次いで、該生成物を求核試薬、例えば、テトラブチルアンモニウムシアニドのようなシアニド塩で処理することにより製造され得る。GがC<sub>1-4</sub>アルキルチオメチルを表す式(II)で示される化合物は、同様に、求核試薬としてC<sub>1-4</sub>アルキルチオラートを用いて製造され得る。10

#### 【0064】

例えば、GがC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルメチルを表す式(II)で示される化合物は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて例えば、3-クロロ過安息香酸を用いて、GがC<sub>1-4</sub>アルキルチオメチルを表す式(II)で示される化合物を酸化することにより製造され得る。

#### 【0065】

例えば、Gがアルキルを表す式(II)で示される化合物は、Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物を脱酸素することにより製造され得る。該脱酸素は適当には以下の二段法で行われる：

工程(i)：Gがヒドロキシアルキルを表す式(II)で示される化合物を適当なクロロホーメート、例えば、チオノクロロギ酸4-フルオロフェニルで処理することによりチオノカーボネートに転換する。好ましくは、該反応は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて、適当な塩基触媒、例えば、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンの存在下にて行われる。工程(ii)工程：(i)からのチオノカーボネートを、適当な溶媒、例えば、ジオキサン中にて、適当なラジカル開始剤、例えば、AIBN、および適当なプロトン源、例えば、トリス(トリメチルシリル)シランで処理する。好ましくは、該温度は80～120の範囲である。20

#### 【0066】

例えば、Gが不飽和アルキル基、例えば、1-メチルエテニルまたは2-メトキシエテニルを表す式(II)で示される化合物は適当な触媒、例えば、パラジウム-炭の存在下にて、適当な溶媒、例えば、エタノール中にて水素化することにより、Gが飽和アルキル基、例えば、イソプロピルまたは2-メトキシエチルを表す式(II)で示される化合物に転換され得る。30

#### 【0067】

例えば、Gがアルケニルオキシアルキルまたは置換アルケニルオキシアルキルを表す式(II)で示される化合物は、適当な触媒、例えば、パラジウム-炭の存在下にて適当な溶媒、例えば、エタノール中にて水素化することにより、Gがアルキルオキシアルキルまたは置換アルキルオキシアルキルを表す式(II)で示される化合物に転換され得る。例えば、アリルオキシアルキルまたは置換アリルオキシアルキルはプロピルオキシアルキルまたは置換プロピルオキシアルキルに転換され得る。40

#### 【0068】

例えば、Eが2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルを表す式(II)で示される化合物は、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウムと一緒に加熱することにより、Eが2-アルコキシ-1,3-チアゾール-5-イルを表す式(II)で示される化合物に転換され得、適当なアルコキシド源、例えば、2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イルは水酸化ナトリウムおよびメタノールを用いて製造され得る。

#### 【0069】

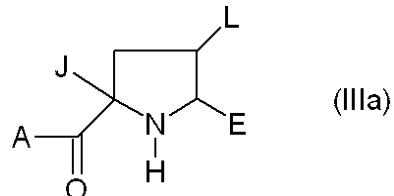
LがCO<sub>2</sub>Yを表し、ここで、Yが水素を表す式(IIa)で示される化合物は、LがCO<sub>2</sub>Yを表し、ここで、Yがアルキルを表す式(IIa)で示される化合物から製造さ

れ得る。例えば、LがCO<sub>2</sub>Meを表す式(IIa)で示される化合物は、加水分解、例えば、メタノールのような適当な溶媒中にてナトリウムメトキシドのような適当な塩基を用いる塩基触媒化加水分解によって、LがCO<sub>2</sub>Hを表す式(IIa)で示される化合物に転換され得る。

### 【0070】

LがCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、ここで、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物は、式(IIIa)：

### 【化10】



10

[式中、LはCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、ここで、Yは水素またはアルキルを表し、A、E、およびJは式(I)における上記定義と同じである]

で示される化合物から、適当なアシリル化剤、例えば、D-C(O)-hal(ここで、halはハロ原子、好ましくは、クロロまたはブロモであり、Dは式(I)についての上記定義と同じである)を用いて製造され得る。好ましくは、該反応は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて、適当な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下にて行われる。

20

### 【0071】

さらなる態様において、LがCOYを表し、Yが水素を表す式(IIa)で示される化合物は、LがCO<sub>2</sub>Yを表し、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物から二段法にて製造され得る。第一段階において、LがCO<sub>2</sub>Yを表し、Yが水素またはアルキルを表す式(IIa)で示される化合物を適当な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムまたは水素化ホウ素ナトリウムで処理する。第二段階において、得られたヒドロキシ基を、当該技術分野において知られている慣用の酸化剤から選択され得る適当な酸化剤、例えば、塩化オキサリル、ジメチルスルホキシドおよびトリエチルアミンの適当な混合物で酸化する。

30

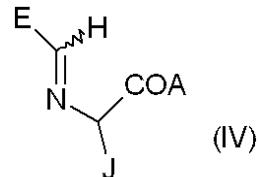
### 【0072】

Aがヒドロキシである式(IIa)で示される化合物は、標準的なヒドロキシ保護技法により、Aがアルコキシ、ベンジルオキシまたはシリルオキシ基である式(IIa)で示される化合物に転換され得る。同様に、Aがアルコキシ、ベンジルオキシまたはシリルオキシ基である式(IIa)で示される化合物は、標準的な脱保護技法により、Aがヒドロキシである式(IIa)で示される化合物に員環され得る。好適な保護基は、T W Greene and P G M Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> Ed (1999), J Wiley and Sonsにて見出すことができるが、それらに限定されるものではない。

### 【0073】

式(IIIa)で示される化合物は、式(IV)：

### 【化11】



40

[式中、EおよびJは式(I)についての上記定義と同じであり、Aは式(II)についての上記定義と同じである]

で示される化合物と式(V)：

## 【化12】



[式中、LはCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、ここで、Yは水素またはアルキルを表す]で示される化合物との反応により製造され得る。好ましくは、該反応は、適当な溶媒、例えば、THFまたはアセトニトリル中にて、任意には、臭化リチウムまたは酢酸銀のようなルイス酸触媒およびトリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)またはテトラメチルグアニジンのような塩基の存在下にて行われる。  
別法として、該反応は、適当な溶媒、例えば、THFまたはアセトニトリル中にて、酢酸のような酸の存在にて行われるか、または該反応は、触媒の不在下にて、適当な溶媒、例えば、トルエン、キシレンまたはアセトニトリル中にて、式(IV)および式(V)で示される化合物を加熱することにより行われ得る。

10

20

30

40

## 【0074】

Gが置換されていてもよいアルキルを表す式(III)で示される化合物は、まず、ピロリジン環のN原子を適当なN保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル(CBZ)またはt-ブトキシカルボニルで保護した後に式(IIIA)で示される化合物を適当に操作することにより製造され得る。例えば、Gがヒドロキシアルキルを表す式(III)で示される化合物は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いて、LがCO<sub>2</sub>Yを表し、Yがアルキルを表す式(IIIA)で示される化合物を還元することにより製造され得る。標準的な方法によりN原子を脱保護して式(III)で示される化合物を得る。例えば、N保護基がCBZである場合、脱保護は接触水素化分解により行われ得る。例えば、N保護基がt-ブトキシカルボニルである場合、脱保護は、適当な酸、例えば、トリフルオロ酢酸で処理することにより行われ得る。

20

## 【0075】

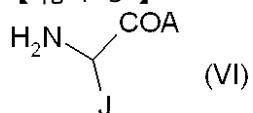
式(II)で示される化合物に関して上記した方法と類似の方法で、Gがヒドロキシアルキルであり、N原子が保護されている式(III)で示される化合物は、Gが置換されていてもよいアルキル、例えば、アルキル、ハロアルキルまたはアルコキシアルキルを表し、N原子が保護されている式(III)で示される化合物に転換され得る。標準的な方法によるN原子の脱保護により式(III)で示される新しい化合物が得られる。

30

## 【0076】

式(IV)で示される化合物は、適当な溶媒、例えば、ジクロロメタン中にて、適当な塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下にて、式(VI)：

## 【化13】



[式中、Jは式(I)についての上記定義と同じであり、Aは式(II)についての上記定義と同じである]

で示される化合物と式E-CHOで示される化合物とを反応させることにより製造され得る。

## 【0077】

式(VI)で示される化合物および式E-CHOで示される化合物は当該技術分野において知られているか、または、標準的な文献の方法により製造され得る。

## 【0078】

Aがエステルである式(I)で示される化合物は、エステル化についての標準的な文献の方法により、Aがヒドロキシである式(I)で示される化合物をエステル化することに

50

より製造され得る。

【0079】

ジアステレオ異性体として存在する式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)および/または(IIIA)で示される化合物は、任意に、当該技術分野において知られている技法によって、例えば、カラムクロマトグラフィーにより分離することができることは理解されるであろう。

【0080】

本発明は、LがCO<sub>2</sub>YまたはCOYを表し、ここで、Yが水素またはアルキルを表し、A、E、およびJが式(I)についての上記定義と同じである式(IIa)または(IIIa)で示される化合物のC(4)-エピマーの相互転換方法を提供することも理解されるであろう。例えば、式(IIa)および/または(IIIA)で示される化合物のrel-(2S,4S,5R)-ジアステレオ異性体はrel-(2S,4R,5R)-ジアステレオ異性体に転換され得、同様に、式(IIa)および/または(IIIA)で示される化合物のrel-(2R,4S,5R)-ジアステレオ異性体は適当な場合にはrel-(2R,4R,5R)-ジアステレオ異性体に転換され得る。これらのrel-(4S,5R)-ジアステレオ異性体の対応するrel-(4R,5R)-ジアステレオ異性体へのかかるエピマー化は式(IIa)および/または(IIIA)で示される化合物を適当な溶媒の存在下にて適当な塩基で処理することにより行われ得る。例えば、LがCO<sub>2</sub>Meを表す式(IIa)で示される化合物のrel-(4S,5R)-ジアステレオ異性体のrel-(4R,5R)-ジアステレオ異性体への転換は、rel-(4S,5R)-ジアステレオ異性体をメタノールのような適当な溶媒の存在下にてナトリウムメトキシドのような適当な塩基での処理により行われる。

【0081】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIII)および/または(IIIA)で示されたラセミ化合物はそれらの個々のエナンチオマーに分割されてもよいことが理解されるであろう。かかる分割は好都合には当該技術分野で知られている標準的な方法により行われ得る。例えば、式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIII)および/または(IIIA)で示されるラセミ化合物はキラル分取HPLCによって分割することができる。別法としては、カルボン酸基またはアミン基のような適当な酸性基または塩基性基を含む式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIII)および/または(IIIA)で示されるラセミ化合物は、適当な場合には、それぞれ、キラル塩基または酸試薬で標準的なジアステレオ異性体塩を形成することにより分割することができる。かかる技法は当該技術分野で十分に確立されている。例えば、LがCO<sub>2</sub>MeまたはC(O)Meである式(IIIA)で示されるラセミ化合物は、適当な溶媒、例えば、イソプロパノール中に、リン酸水素(R)-(-)-1,1'-ビナフチル-2,2'-ジイルのようなキラル酸で処理することにより分割することができる。

【0082】

式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIII)および(IIIA)で示された個々のエナンチオマー化合物は、適当な場合にはキラル助剤またはキラル触媒試薬を用いて一般的な不斉合成法によって、およびさらにいはずれものかかるキラル助剤の添加または除去を含む上記のいはずれもの適当な官能基相互変換工程を行うことによって製造され得ることも理解されるであろう。かかる一般的な不斉合成法は当該技術分野においてよく知られており、“Asymmetric Synthesis,” Academic Press, 1984および/または“Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis”, Wiley, 1995に挙げられているがそれらに限定されるものではない。例えば、適当な一般的なキラル助剤としては、メタノールもしくは1-フェニルエタノールのようなキラルアルコール；4-ベンジルオキサゾリジン-2-オンもしくは4-イソプロピルオキサゾリジン-2-オンのようなキラルオキサゾリジノン；または1-フェニルエチルアミンもしくは2-アミノ-2-フェニルエタノールのようなキラルアミンが挙げられる。適当な一般的なキラル触媒試薬としては、任意には、金属塩、例えば、M<sub>m</sub>X<sub>x</sub>(ここで、Mは銀、コバルト、亜鉛、チタン、マグネシウム、またはマンガンであり、Xはハライド(例えば、クロリドまたはプロミド)、

10

20

30

40

50

アセテート、トリフルオロアセテート、p-トルエンスルホネート、トリフルオロメチルスルホネート、ヘキサフルオロホスフェートまたはニトレートであり、mおよびxは1または2である)の存在下、および任意には、塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下での、キラル塩基性アミンおよびキラルリガンド、例えば、N-メチルエフェドリン、1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)-1-プロパノール、3-(ジメチルアミノ)-1,7,7-トリメチルビシクロ[2.2.1]-ヘプタン-2-オール、3,4-ビス(ジフェニルホスファニル)-1-(フェニルメチル)ピロリジン、キンコニン(chinchonine)、キンコニジン(chinchonidine)、スバルテイン、ヒドロキニンまたはキニン、またはキラル錯生成剤、例えば、キラルビス(オキサゾリン)(BOX)リガンドおよび誘導体が挙げられる。これらのキラル助剤またはキラル触媒試薬は全て当該技術分野において十分に開示されている。キラル助剤またはキラル触媒試薬を用いる不斉合成によるキラルピロリジンの製造の例としては、Angew. Chem. Int. Ed., (2002), 41: 4236; Tetrahedron: Asymm., (2001), 12: 1977; Tetrahedron: Asymm., (2002), 13: 2099; J. Am. Chem. Soc., (2002), 124: 13400 および Chem. Rev., (1998), 98: 863に記載されるものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

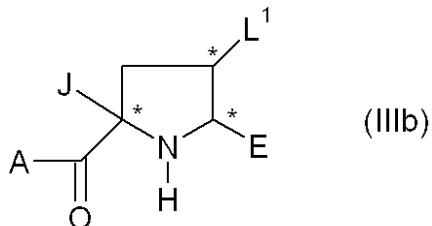
40

50

## 【0083】

特定の態様において、式(IICIb) :

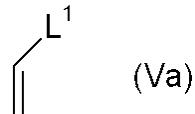
## 【化14】



[式中、L<sup>1</sup>はCO<sub>2</sub>YまたはCO<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>を表し、ここで、Yは水素またはアルキルを表し、Y<sup>1</sup>はキラル助剤を表し、A、E、およびJは式(I)についての上記定義と同じであり、\*はエナンチオエンリッチキラル中心を示す]

で示されるキラルピロリジン化合物は、上記にて定義した式(IV)で示される化合物と式(Va) :

## 【化15】



[式中、L<sup>1</sup>はキラルエステル基CO<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>を表し、ここで、Y<sup>1</sup>はキラル助剤を表す]

で示される化合物とを反応させ、その後、任意に、標準的なキラル助剤除去方法によるCO<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>のCO<sub>2</sub>Yへの転換を行うことにより製造され得る。かかるキラルエステルCO<sub>2</sub>Y<sup>1</sup>は、標準的なエステル化法により、キラルアルコールY<sup>1</sup>O H、例えばメタノールから誘導され得る。好ましくは、式(IV)で示される化合物と式(Va)で示される化合物との反応は、適当な溶媒、例えば、THFまたはアセトニトリル中にて、任意には、臭化リチウムまたは酢酸銀のようなルイス酸触媒、およびトリエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)またはテトラメチルグアニジンのような塩基の存在下にて行われる。別法として、該反応は、適当な溶媒、例えば、THFまたはアセトニトリル中にて、酢酸のような酸の存在下にて行われるか、または、該反応は、触媒の不在下にて、適当な溶媒、例えば、トルエン、キシレンまたはアセトニトリル中にて式(IV)および(Va)で示される化合物を加熱することにより行われる。式(IICIb)および(Va)で示される化合物と類似の化合物の製造は、Tetrahedron: Asymm., (1995), 6: 2475に記載されている。

## 【0084】

所望により、かかる不斉反応により生じる式(IIIB)で示される主要なキラルジアステレオ異性体を、当該技術分野においてよく知られている慣用的な精製方法により、例えば、クロマトグラフィーにより、または分別結晶によりさらにエナンチオリッヂ化することができる。好ましい結晶化方法は主要なキラルジアステレオ異性体の塩、例えば、塩酸塩の分別結晶である。この式(IIIB)で示される化合物の塩酸塩は適当な溶媒、例えば、ジエチルエーテル中にて式(IIIB)で示される化合物を無水塩化水素で処理することにより製造され得る。好ましくは、該反応は-10~10 の範囲の温度で行われる。

#### 【0085】

$L^1$ が $C O_2 Y^1$ を表す基からキラル助剤を任意に除去して $L^1$ が $C O_2 Y$ を表す基を得ることは標準的な方法によって、例えば、メタノールのような適当な溶媒中にて、適当な場合には水酸化ナトリウムまたはナトリウムメトキシドのようなアルコキシドなどの加水分解剤で処理することによって容易に行われる。

#### 【0086】

所望により、式(IIIB)で示されるキラル化合物は、基 $L^1$ の基Gへの官能基相互転換を行うための適当な試薬で処理することによって、Gがヒドロキシアルキルを表し、A、E、およびJが式(I)についての上記定義と同じである式(IIIA)で示されるキラル化合物に転換され得る。例えば、 $L^1$ が $C O_2 Y^1$ を表し、 $Y^1$ が上記定義と同じである式(IIIB)で示される化合物を適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて適当な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムで処理することができる。

#### 【0087】

所望により、式(IIIB)で示されるキラル化合物は、まず、式(IIIA)で示される化合物の式(IId)で示される化合物への転換について上記したようにピロリジン窒素原子をアシル化し、次いで、基 $L^1$ の基Gへの官能基相互転換を行うための適当な試薬で処理することによって、Gがヒドロキシアルキルを表す式(IIIA)で示されるキラル化合物に転換され得る。例えば、 $L^1$ が $C O_2 Y^1$ を表し、 $Y^1$ が上記定義と同じである式(IIIB)で示される化合物は、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン中にて適当な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウムで処理され得る。

#### 【0088】

上記したような適当な付加的転換工程を用いて式(I)または(IIIA)で示されるキラル化合物から式(I)および/または(IId)で示される化合物を製造することができることが理解されるであろう。

#### 【0089】

いずれもの他の感受性のある置換基をまず保護し、次いで、脱保護することを条件に、還元によって、例えば、パラジウム-炭のような適当な触媒での水素化によって、いずれもの不飽和アルキル置換基が飽和アルキル置換基に転換され得ることが理解されるであろう。

#### 【0090】

いずれもの化学的官能基の適当な操作および保護を用いて、式(I)で示される化合物の合成は上記方法と類似の方法および実験セクションに記載する方法と類似の方法によって行われる。適当な保護基はT W Greene and P G M Wuts 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3<sup>rd</sup> Ed (1999), J Wiley and Sonsにて見出すことができるが、それらに限定されるものではない。

#### 【0091】

(実施例)

#### 【0092】

中間体1

2-[N-(1,3-チアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

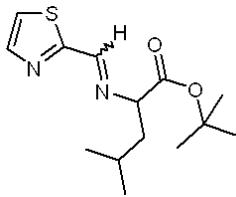
10

20

30

40

## 【化16】



2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタン酸 *tert* - プチルエステル・塩酸塩 (5.00 g、22.34 mmol)、1,3 - チアゾール - 2 - カルボキシアルデヒド (2.53 g、22.34 mmol) およびトリエチルアミン (3.10 mL、22.3 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 中攪拌混合物を還流下で窒素下にて19時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、水で2回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、蒸発させて標記化合物を油状物として得た。  
10

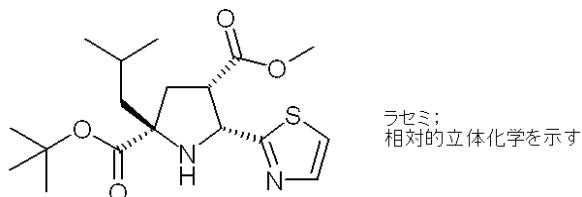
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.46 (s, 1 H)、7.94 (d, 1 H)、7.44 (d, 1 H)、4.07 (dd, 1 H)、1.89 - 1.74 (m, 2 H)、1.64 - 1.52 (m, 1 H)、1.48 (s, 9 H)、0.96 (d, 3 H) および 0.90 (d, 3 H)。

## 【0093】

## 中間体2

rel - (2S,4S,5R) - 2 - イソブチル - 5 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2,4 - ジカルボン酸 2 - *tert* - プチルエステル 4 - メチルエステル  
20

## 【化17】



窒素下にて中間体1 (0.53 g、1.88 mmol) の無水THF (3 mL) 中冷 (0 )攪拌溶液にアクリル酸メチル (254 uL、2.83 mmol) を添加し、次いで、臭化リチウム (0.33 g、3.80 mmol) およびトリエチルアミン (390 uL、2.82 mmol) を添加した。該反応を冷却浴中にて5分間攪拌し、次いで、周囲温度で一夜攪拌した。塩化アンモニウム水 (15 mL) を添加し、得られた混合物を酢酸エチル (20 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、水および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥させた ( $\text{MgSO}_4$ )。溶媒を真空蒸発させて標記化合物を固体として得た。  
30

$(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H})^+$ についてのMS計算値: 369

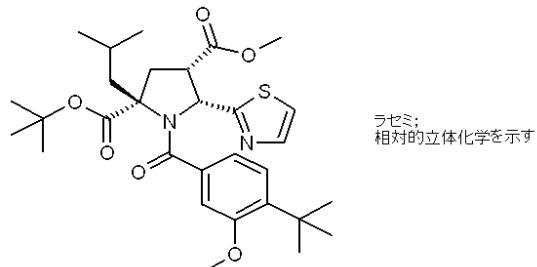
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 369$ 。

## 【0094】

## 中間体3

rel - (2S,4S,5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - *tert* - プチルベンゾイル) - 5 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2,4 - ジカルボン酸 2 - *tert* - プチルエステル 4 - メチルエステル  
40

## 【化18】



3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイルクロリド<sup>1</sup> ( 3 . 3 6 g 、 3 7 m m o l ) の無水ジクロロメタン ( 5 0 m L ) 中攪拌溶液に中間体 2 ( 4 g 、 2 4 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 2 . 2 7 m L 、 3 7 m m o l ) を添加した。この混合物を窒素下にて 6 時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> ) 、真空蒸発させた。残留物をジクロロメタンから結晶化し、ジエチルエーテルで洗浄することにより精製して標記化合物を固体として得た。

( C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H )<sup>+</sup>についての M S 計算値 : 5 5 9

M S 測定値 ( エレクトロスプレー ) : ( M + H )<sup>+</sup> = 5 5 9 。

参考 ( 1 ) : 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチル安息香酸から合成した ( J.Org.Chem. , 2 6 , 1961, 1732-1737 ) 。

## 【0095】

中間体 4 および中間体 4 a

中間体 4

rel - ( 2 S , 4 R , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

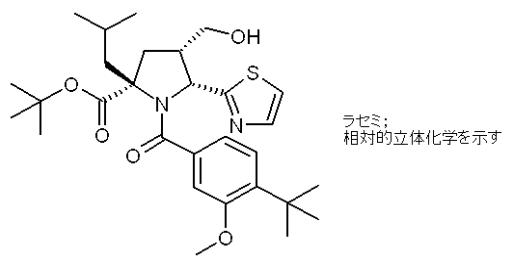
## 【化19】



中間体 4 a

rel - ( 2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【化20】



窒素下にて室温での中間体 3 ( 2 . 3 g 、 4 . 1 2 m m o l ) の無水 T H F ( 2 3 m L ) 中攪拌溶液に水素化ホウ素リチウムの T H F 中 2 M 溶液 ( 2 . 9 3 m L 、 5 . 8 5 m m o l ) を添加した。この溶液を室温で一夜攪拌し、次いで、1 M K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> 溶液 ( 1 0 0 m L ) でクエンチし、酢酸エチル ( 1 0 0 m L 、 次いで、 5 0 m L ) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ ( M g S O<sub>4</sub> ) 、真空蒸発させた。得られたガム状物を、溶離液としてシ

10

20

30

40

50

クロヘキサン - 酢酸エチル (7 : 3 (v / v)) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して中間体 4a、rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得、次いで、中間体 4、rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

## 中間体 4

(C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 531

MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 531。 10

## 中間体 4a

(C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 531

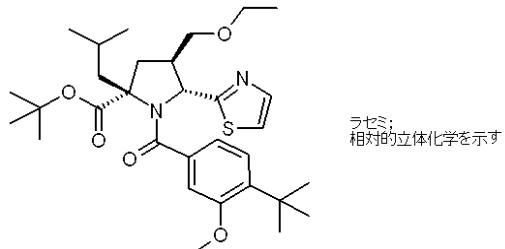
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 531

## 【0096】

## 中間体 5

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【化21】



20

中間体 4 (0.14 g) の無水 DMF (5 mL) 中溶液に水素化ナトリウム (鉱油中 60 % 分散体、16 mg) を添加した。ガスの発生がおさまってからヨードエタン (0.084 mL) を添加した。該混合物を窒素雰囲気下にて周囲温度で 18 時間攪拌した。さらに水素化ナトリウム分散体 (17 mg) およびヨードエタン (0.084 mL) を添加し、該混合物をさらに 24 時間攪拌した。メタノール (10 mL) を添加し、該混合物を 10 分間攪拌した。揮発物質を除去し、残留物を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、水 (1.5 mL) で洗浄し、次いで、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン / 酢酸エチル (5 : 1 (v / v)) で溶離することにより精製して標記化合物を油状物として得た。 30

(C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 559

MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 559

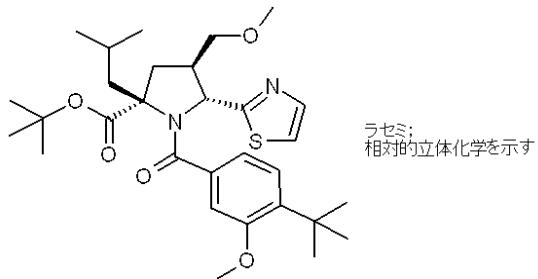
## 【0097】

## 中間体 6

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル 40

40

## 【化22】



中間体 5 と同様の方法で中間体 4 から標記化合物を製造した。 10

$(C_{30}H_{44}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 545

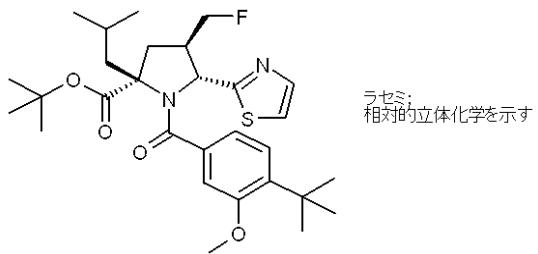
MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 545$

## 【0098】

## 中間体 7

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - フルオロメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - プチルエステル

## 【化23】



0 での中間体 4 (0.147 g) の無水ジクロロメタン (3 mL) 中溶液にジエチルアミノスルファートリフルオリド (0.073 mL) を添加した。冷却浴を外し、該混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。該混合物を 0 に冷却し、予め冷却しておいた炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (10 mL) 中に注ぎ、次いで、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥させた ( $MgSO_4$ )。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン / 酢酸エチル (3 : 1 ( $v/v$ )) で溶離することにより精製して標記化合物をガム状物として得た。 30

$(C_{29}H_{41}FN_2O_4S + H)^+$ についての MS 計算値 : 533

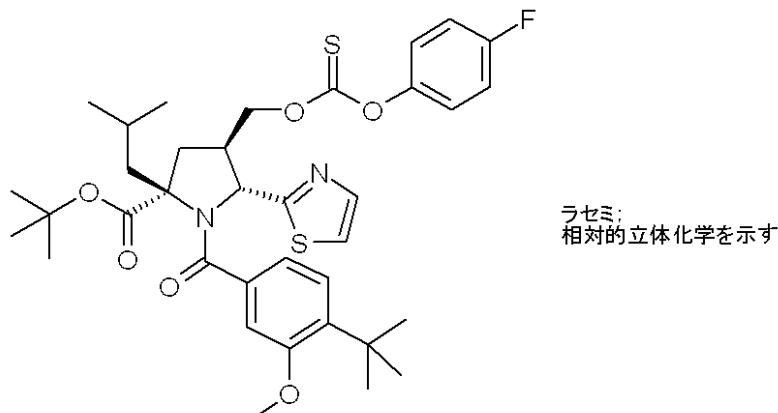
MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 533$

## 【0099】

## 中間体 8

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - (4 - フルオロフェノキシチオ - カルボニルオキシメチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

## 【化24】



10

中間体4(0.31g)の無水ジクロロメタン(5mL)中溶液にチオノクロロギ酸4-フルオロフェニル(0.125mL)を添加し、次いで、4-ジメチルアミノピリジン(214mg)を添加した。得られた溶液を周囲温度で2日間貯蔵し、ジクロロメタンで50mLに希釈し、0.5M塩酸、水および飽和食塩水25mLずつで連続的に洗浄し、次いで、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン/酢酸エチル(3:1(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物を泡沢体として得た。

20

(C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：685

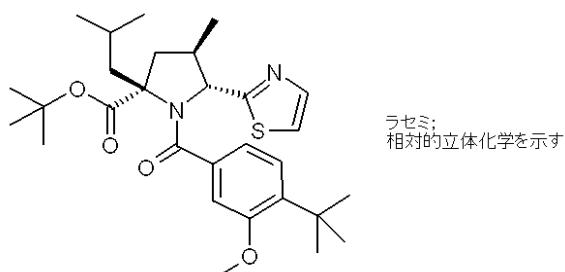
MS測定値(エレクトロスプレー)：(M+H)<sup>+</sup>=685

## 【0100】

中間体9

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

30



中間体8(0.30g)のジオキサン(4mL)中溶液に2,2'-アゾビス-イソブチロニトリル(AIBN)(31mg)を添加し、次いで、トリス(トリメチルシリル)シラン(0.183mL)を添加した。該混合物を還流下にて30分間加熱し、放置して周囲温度に一夜冷却した。揮発物質を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン/酢酸エチル(6:1(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物を固体として得た。

40

(C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：515

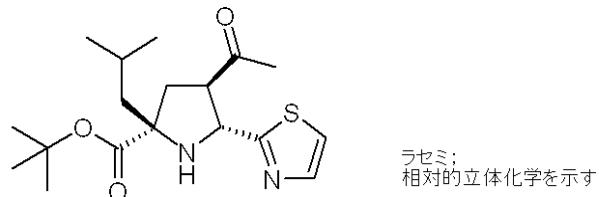
MS測定値(エレクトロスプレー)：(M+H)<sup>+</sup>=515

## 【0101】

中間体10

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-4-アセチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化26】



窒素下での中間体 1 (3.00 g、10.6 mmol) の無水 THF (25 mL) 中冷 (0 ) 搅拌溶液にメチルビニルケトン (1.0 mL、11.7 mmol) を添加し、次いで、臭化リチウム (1.75 g、20.1 mmol) およびトリエチルアミン (2.2 mL、15.9 mmol) を添加した。該反応を冷却浴中にて 10 分間搅拌し、次いで、周囲温度で一夜搅拌した。該反応混合物を酢酸エチル (80 mL) および塩化アンモニウム飽和溶液 (40 mL) で希釈した。二相を分取し、水性相を酢酸エチル (80 mL) で再抽出した。抽出物を合わせ、食塩水で洗浄し、次いで、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。該溶媒を真空蒸発させて粗製生成物を得た。これを、溶離液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル勾配液 (95 : 5 (v/v) ~ 9 : 1 (v/v)) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を油状物として得た。

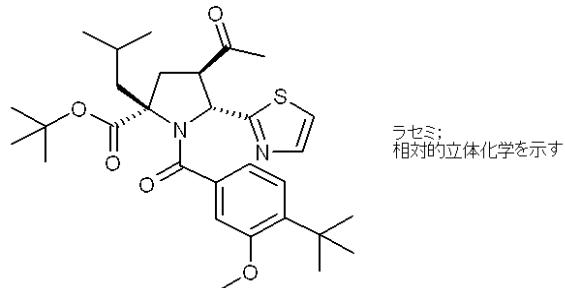
(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 353。  
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 353。

## 【0102】

## 中間体 1 1

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アセチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化27】



0 での 3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド (0.32 g、1.41 mmol) の無水ジクロロメタン (5 mL) 中搅拌溶液に中間体 10 (0.45 g、1.28 mmol) およびトリエチルアミン (196 μL、1.41 mmol) を添加した。この混合物を 16 時間搅拌し、次いで、ジクロロメタン (40 mL) で希釈し、水 (40 mL) で洗浄した。有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空蒸発させた。残留物を、溶離液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル勾配液 (95 : 5 (v/v) ~ 85 : 15 (v/v)) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を固体として得た。

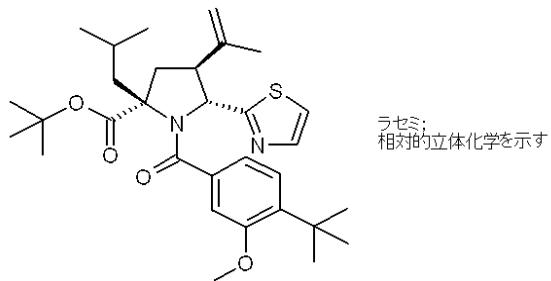
(C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 543。  
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 543。

## 【0103】

## 中間体 1 2

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-イソプロペニル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化28】



窒素下にて0 10 でのメチルトリフェニルホスホニウムプロミド(0.295 g、0.83 mmol)の無水THF(3 mL)中懸濁液にリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのTHF中1.0 M溶液(0.83 mL、0.83 mmol)をゆっくりと添加した。該溶液を0 10 で15分間攪拌した後、中間体11(0.32 g、0.59 mmol)を無水THF(4 mL)中溶液として添加した。該反応を0 10 で1時間攪拌し、次いで、室温に加温し、一夜攪拌した。該反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(40 mL)および酢酸エチル(40 mL)で希釈した。次いで、有機相を水(40 mL)および食塩水(40 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、溶媒を真空蒸発させた。残留物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(95:5(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して標記化合物を泡沢体として得た。

(C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 541。

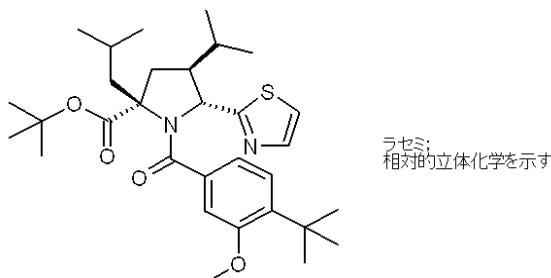
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 541。

## 【0104】

中間体13

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-イソプロピル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化29】



エタノール(15 mL)中の中間体12(0.164 g、0.3 mmol)を10%パラジウム-炭(38 mg)にて6時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液を真空蒸発させて標記化合物を泡沢体として得た。

(C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 543。

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 543。

## 【0105】

中間体14

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アリルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

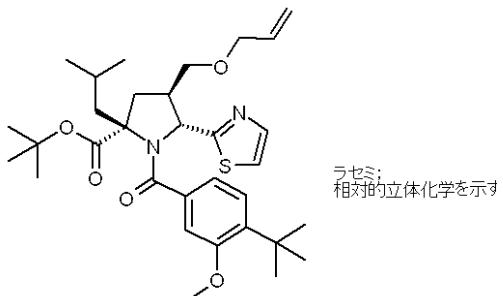
10

20

30

40

## 【化30】



中間体4(0.200g)の無水DMF(5mL)中溶液に水素化ナトリウム(鉱油中60%分散体、24mg)を添加した。ガスの発生がおさまってからヨウ化アリル(0.139mL)を添加した。該混合物を窒素雰囲気下にて周囲温度で23時間攪拌した。メタノール(10mL)を添加し、該混合物を10分間攪拌した。揮発物質を除去し、残留物を酢酸エチル(15mL)に溶解し、水(15mL)で洗浄し、次いで、食塩水(15mL)で洗浄し、次いで、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン/酢酸エチル(5:1(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物をガム状物として得た。

(C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：571

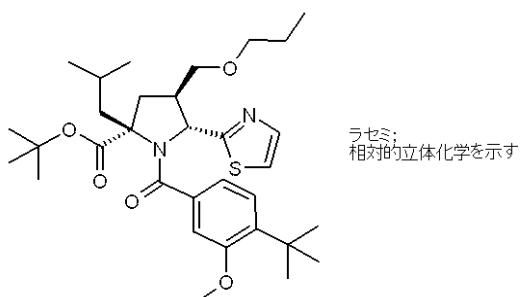
MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 571。

## 【0106】

## 中間体15

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-プロピルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化31】



中間体14(0.03g)のエタノール(5mL)中溶液を10%パラジウム-炭(0.10g)に添加し、得られた混合物を水素雰囲気下にて4.5時間攪拌した。さらに10%パラジウム-炭(0.01g)を添加し、該混合物を水素雰囲気下にてさらに18時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、エタノールで洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、蒸発乾固させて標記化合物をガム状物として得た。

(C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H<sup>+</sup>)についてのMS計算値：573

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 573。

## 【0107】

## 中間体16

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

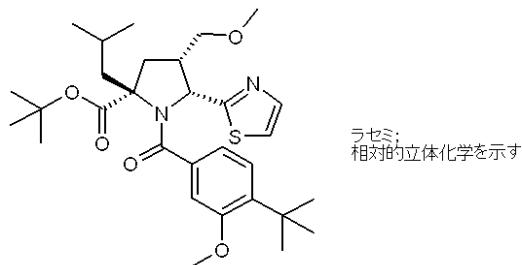
10

20

30

40

## 【化32】



窒素下にて -15 ℃ で中間体 4a (100 mg、0.2 mmol) の無水 DMF (5 mL) 中攪拌溶液に水素化ナトリウム (鉛油中 60%、8 mg、0.2 mmol) を添加した。該スラリーを -15 ℃ で 30 分間にわたって攪拌し、次いで、ヨウ化メチル (0.25 mL、0.4 mmol、2 当量) を添加し、該反応を -15 ℃ ~ 室温で 18 時間にわたって攪拌した。

メタノール (10 mL) を添加し、該反応混合物を 15 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配させた。有機層を NaSO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発させて黄色油状物を得た。該油状物を、溶離液としてシクロヘキサン - 酢酸エチル (2 : 3 (v / v)) 用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことにより精製して標記化合物を固体として得た。

(C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 545。

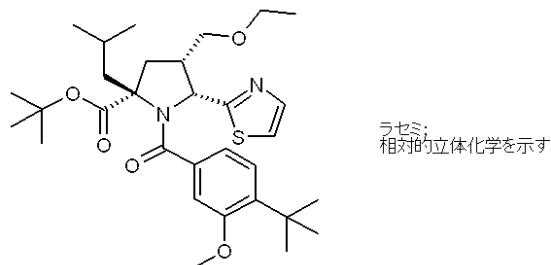
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 545

## 【0108】

## 中間体 17

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - エトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - プチルエステル

## 【化33】



中間体 4a から中間体 16 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 559

MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 559。

## 【0109】

## 中間体 18

(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2, 4 - ジカルボン酸 2 - tert - プチルエステル 4 - メチルエステル  
[ rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2, 4 - ジカルボン酸 2 - tert - プチルエステル 4 - メチルエステルから誘導されたエナンチオマー A ]

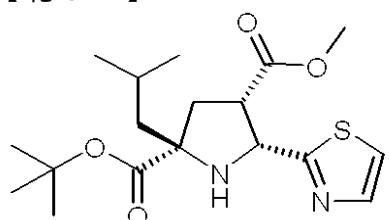
10

20

30

40

## 【化34】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学は中間体19と対照して決定

工程 A : rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステル ( 中間体 2 ; 4 . 1 3 g 、 1 1 . 2 1 m m o l ) の 2 - プロパノール ( 2 0 . 5 m L ) 中攪拌溶液に 9 0 でリン酸水素 ( R ) - 1 , 1 ' - ビナフチル - 2 , 2 ' - ジイル ( 3 . 9 1 g 、 1 1 . 2 2 m m o l ) の 2 - プロパノール ( 2 1 7 m L ) 中溶液を添加した。室温で 1 9 時間後、濾過により結晶を回収し、2 - プロパノール ( 1 0 m L ) で洗浄し、最後に真空乾燥させて固体を得た。

工程 B : この物質を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム飽和水溶液との間で分配させ、次いで、層を濾過した。有機相を分取し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 、蒸発させて標記化合物のエナンチオマー A を油状物として得た。

$(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H})^+$ についての MS 計算値 : 3 6 9

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(\text{M} + \text{H})^+ = 3 6 9$ 。

ヘプタン中 5 % エタノールで溶離する rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステル ( 中間体 2 ) の Chiralcel OD - H 支持体による分析用キラル HPLC は保持時間 5 . 7 分および 6 . 9 分の 2 つのピークを示した。標記化合物のエナンチオマー A は、二番目に溶出するエナンチオマーに相当することが示された。

この化合物の絶対的立体化学は中間体 1 9 と対照して決定した。

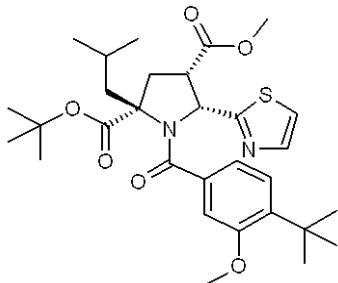
## 【0110】

## 中間体 1 9

(2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステル

[ rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステルのエナンチオマー A ]

## 【化35】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学は中間体20と対照して決定

rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステルのエナンチオマー A ( 中間体 1 8 ; 1 . 9 1 g 、 5 . 1 8 m m o l ) の 無水ジクロロメタン ( 7 5 m L ) 中攪拌溶液にトリエチルアミン ( 0 . 9 1 m L 、 6 . 6 2 m m o l ) および 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイルクロリド ( 1 . 3 9 g 、 6 . 1 4 m m o l ) を添加した。この混合物を室温で 1 9 時間放置し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、次いで、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 ( × 2 ) および水で連続的に洗浄した。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$

10

20

40

50

)、ガム状物に蒸発させ、これを酢酸エチル / シクロヘキサン (1 : 3) から結晶化させて標記化合物のエナンチオマー A を結晶質固体として得た。

$(C_{30}H_{42}N_2O_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 559

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 559$ 。

この化合物の絶対的立体化学は中間体 20 と対照して決定した。

### 【0111】

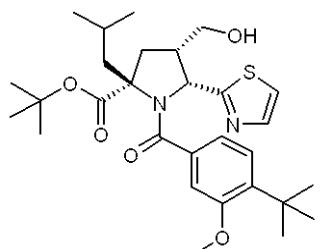
#### 中間体 20

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

[rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルのエナンチオマー A]

### 【化36】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学は中間体22および92と対照して決定

20

中間体 19 (1.00 g) の乾燥 THF (50 mL) 中溶液を窒素下にて -78 で攪拌した。THF 中 1.0 M 水素化リチウムアルミニウム溶液 (1.8 mL) を滴下した。得られた混合物を攪拌し、2 時間にわたって -40 に加温した。該混合物を 1 M 炭酸カリウム溶液 (25 mL) でクエンチし、酢酸エチル ( $2 \times 50$  mL) で抽出した。抽出物を水で洗浄し、次いで、食塩水で洗浄し、乾燥させた ( $MgSO_4$ )。溶媒を除去して粗製生成物を得た。これを THF (30 mL) に溶解し、窒素下にて -78 に冷却し、攪拌しながら水素化リチウムアルミニウムの THF 中 1 M 溶液 (1.0 mL) で滴下処理した。該混合物を 3 時間にわたって -20 に加温した。該混合物を 1 M 炭酸カリウム溶液でクエンチし、酢酸エチル ( $2 \times 50$  mL) で抽出した。抽出物を水で洗浄し、次いで、食塩水で洗浄し、乾燥させた ( $MgSO_4$ )。溶媒を除去して標記化合物のエナンチオマー A を得た。

30

$(C_{29}H_{42}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 531

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 531$

この化合物の絶対的立体化学は中間体 22 および 92 と対照して決定した。この化合物は中間体 92 に記載したものと分光学的に同一であった。

30

### 【0112】

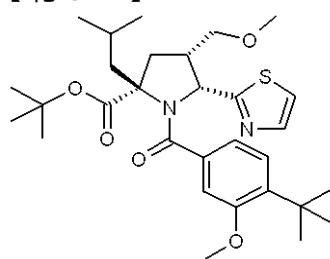
#### 中間体 21

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

40

[rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルのエナンチオマー A]

## 【化37】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学は中間体20と対照して決定

中間体20(400mg)の乾燥ジメチルホルムアミド(15mL)中溶液を窒素下にて-15で搅拌した。水素化ナトリウム(鉱油中60%分散体、32mg)を添加し、該混合物を-15で20分間搅拌した。ヨードメタン(0.25mL)を添加し、得られた混合物を窒素下にて-15~10の間で24時間搅拌した。メタノール(10mL)を添加し、該混合物を10分間搅拌した。該混合物を蒸発させて、黄色ガム状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン/酢酸エチル混合液(6:1~3:1)で溶離することにより精製して標記化合物のエナンチオマーAを結晶質固体として得た。

10

$(\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ についてのMS計算値: 545。

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(\text{M} + \text{H})^+ = 545$

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>): 7.49(1H, d)、7.19(1H, d)、7.10(1H, d)、6.62(1H, dd)、6.32(1H, s)、5.46(1H, d)、3.56(3H, s)、3.07(3H, s)、3.06(1H, m)、2.96(1H, d)、2.82(1H, dd)、2.25-2.40(3H, m)、2.11(1H, dd)、1.97(1H, m)、1.58(9H, s)、1.28(9H, s)、1.08(3H, d)、1.07(3H, d)。

20

この化合物の絶対的立体化学は中間体20と対照して決定した。

## 【0113】

## 中間体22

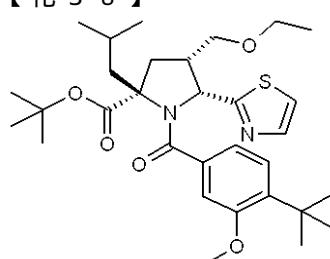
(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

[rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルのエナンチオマーA]

30

## 【化38】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学は中間体16と対照して決定

40

中間体20(400mg)の乾燥ジメチルホルムアミド(15mL)中溶液を窒素下にて-15で搅拌した。水素化ナトリウム(鉱油中60%分散体、32mg)を添加し、該混合物を-15で20分間搅拌した。ヨードエタン(0.25mL)を添加し、得られた混合物を窒素下にて-15~10の間で24時間搅拌した。メタノール(10mL)を添加し、該混合物を10分間搅拌した。該混合物を蒸発させて黄色ガム状物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン/酢酸エチル混合液(6:1~3:1)で溶離することにより精製して標記化合物のエナンチオマーAを結晶質固体として得た。

$(\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ についてのMS計算値: 559

50

M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 559。

<sup>1</sup>H N M R (C D C l<sub>3</sub>) : 7.49 (1H, d)、7.17 (1H, d)、7.10 (1H, d)、6.63 (1H, dd)、6.31 (1H, s)、5.45 (1H, d)、3.56 (3H, s)、3.00 - 3.20 (4H, m)、2.84 (1H, dd)、2.25 - 2.40 (3H, m)、2.11 (1H, dd)、1.98 (1H, m)、1.58 (9H, s)、1.28 (9H, s)、1.08 (3H, d)、1.07 (3H, d)、1.00 (3H, t)。

この化合物の絶対的立体化学は実施例16と対照して決定した。

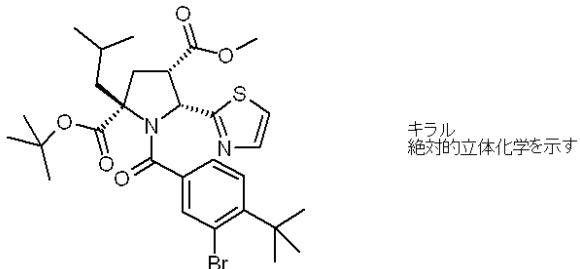
#### 【0114】

中間体23

10

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

#### 【化39】



20

3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリドの代わりに3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリドを用いて中間体19と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのM S 計算値: 607 / 609

M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 607 / 609

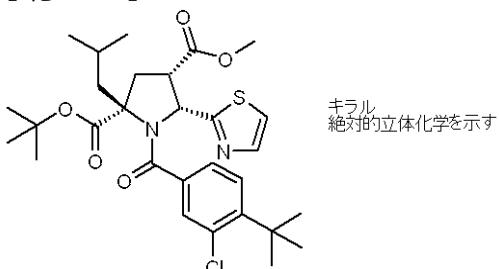
#### 【0115】

中間体24

30

(2S,4S,5R)-1-(3-クロロ-4-tert-ブチルベンゾイル)-2-イソブチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

#### 【化40】



40

ピロリジン塩(中間体18の工程A; 1.43g、1.9mmol)およびトリエチルアミン(0.55mL、3.96mmol)の無水ジクロロメタン(18mL)中攪拌溶液に3-クロロ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(0.58g、2.51mmol)を添加し、得られた混合物を室温で19時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(8:1(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことにより精製して標記化合物を固体として得た。

(C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのM S 計算値: 563 / 565

M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 563 / 565

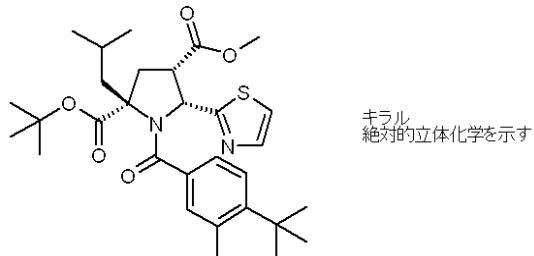
#### 【0116】

50

## 中間体 25

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メチル-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化41】



10

ピロリジン塩（中間体18の工程A；1.14g、1.59mmol）およびトリエチルアミン（0.44mL、3.17mmol）の無水ジクロロメタン（15mL）中攪拌溶液に3-メチル-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド（0.56g、2.65mmol）を添加し、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させた。残留物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル（8：1（v/v））を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことにより精製して標記化合物を固体として得た。

20

(C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：543

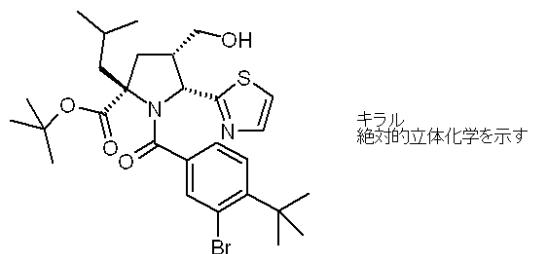
MS測定値（エレクトロスプレー）：(M + H)<sup>+</sup> = 543。

## 【0117】

## 中間体 26

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化42】



30

出発物質として中間体23を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：579 / 581

MS測定値（エレクトロスプレー）：(M + H)<sup>+</sup> = 579 / 581

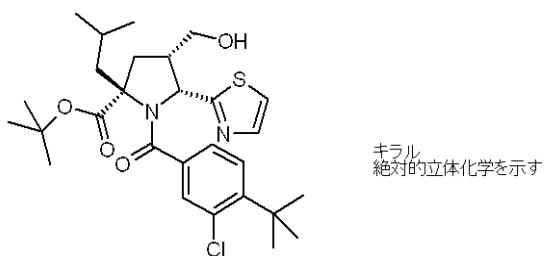
## 【0118】

## 中間体 27

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-クロロ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

40

## 【化43】

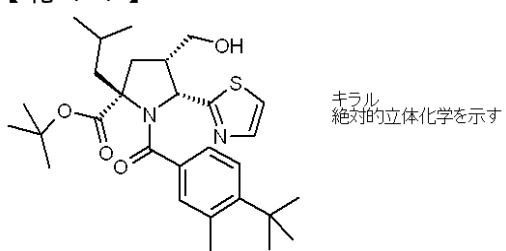


## 【0119】

## 中間体28

$(2S,4S,5R)-2-\text{イソブチル}-1-(3-\text{メチル}-4-\text{tert}-\text{ブチルベンゾイル})$   
 $-4-\text{ヒドロキシメチル}-5-(1,3-\text{チアゾール}-2-\text{イル})-\text{ピロリジン}-2-\text{カルボン酸}2-\text{tert}-\text{ブチルエステル}$

## 【化44】

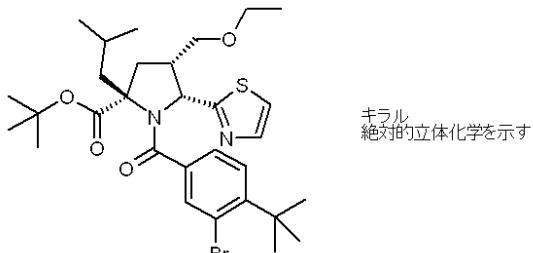


## 【0120】

## 中間体29

$(2S,4S,5R)-2-\text{イソブチル}-1-(3-\text{プロモ}-4-\text{tert}-\text{ブチルベンゾイル})$   
 $-4-\text{エトキシメチル}-5-(1,3-\text{チアゾール}-2-\text{イル})-\text{ピロリジン}-2-\text{カルボン酸}2-\text{tert}-\text{ブチルエステル}$

## 【化45】

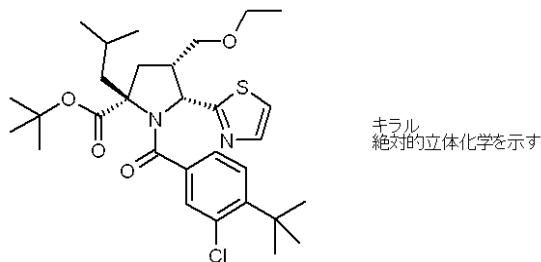


## 【0121】

## 中間体30

$(2S,4S,5R)-2-\text{イソブチル}-1-(3-\text{クロロ}-4-\text{tert}-\text{ブチルベンゾイル})$   
 $-4-\text{エトキシメチル}-5-(1,3-\text{チアゾール}-2-\text{イル})-\text{ピロリジン}-2-\text{カルボン酸}2-\text{tert}-\text{ブチルエステル}$

## 【化46】



出発物質として中間体27を用いて中間体22と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

(C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>C1N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 563 / 565

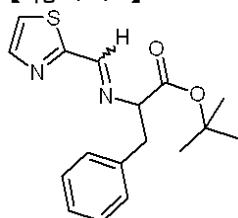
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 563 / 565

## 【0122】

## 中間体31

2-[N-(1,3-チアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-3-フェニルプロパン酸tert-ブチルエステル

## 【化47】



20

2-アミノ-4-メチル-ペンタン酸tert-ブチルエステルの代わりに2-アミノ-3-フェニルプロパン酸tert-ブチルエステルを用いて中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 8.08(1H, s)、7.80(1H, d)、7.39(1H, d)、7.10(5H, m)、4.11(1H, dd)、3.25(1H, dd)、3.06(1H, dd)、および1.36(9H, s)。

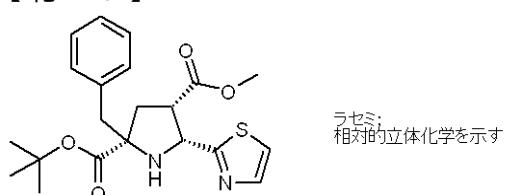
## 【0123】

30

## 中間体32

rel-(2R,4S,5R)-2-ベンジル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化48】



40

出発物質として中間体31を用いて中間体2と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 403

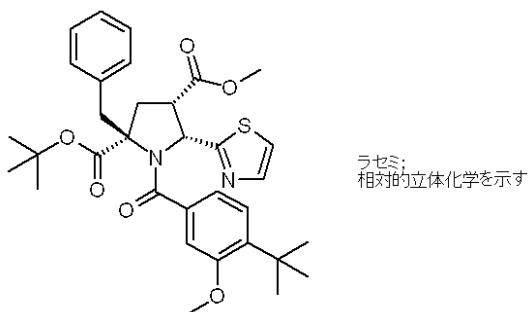
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 403

## 【0124】

## 中間体33

rel-(2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化49】



10

出発物質として中間体32を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{33}H_{42}N_2O_6S + H)^+$ についてのMS計算値: 593

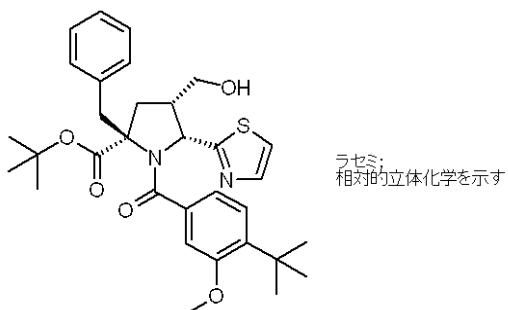
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 593$

## 【0125】

中間体34

rel - (2R, 4S, 5R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化50】



20

中間体33(1.08g)の乾燥テトラヒドロフラン(30mL)中溶液を窒素下にて攪拌し、0に冷却した。THF中2M水素化ホウ素リチウム溶液(1.8mL)を添加し、該混合物を0で30分間攪拌し、次いで、室温で2日間攪拌した。1M炭酸カリウム溶液(10mL)を添加し、該混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して酢酸エチル/シクロヘキサン混合液で溶離することにより精製して標記化合物を得た。

30

$(C_{32}H_{40}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 565

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 565$

## 【0126】

中間体35

rel - (2R, 4R, 5R) - 2 - ベンジル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2, 4 - ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル

40

## 【化51】



10

中間体33(1.2g)のメタノール(30mL)中溶液を25%w/vメタノール性ナトリウムメトキシド(0.439mL)で処理し、完全に溶液になるまで加温した。得られた混合物を室温で一夜攪拌した。さらに等価のナトリウムメトキシド溶液を添加し、該混合物をさらに4時間攪拌した。該混合物を濃塩酸で中和し、蒸発乾固させた。残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、残留物をメタノール(10mL)に溶解し、2M水酸化ナトリウム溶液を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を除去し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配させた。水性相を2M塩酸でpH6に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。合わせて抽出物を濃縮し、残留物をシリカゲル上にて、まず、シクロヘキサン-酢酸エチル(9:1(v/v))で溶離し、次いで、徐々に酢酸エチル-メタノール(95:5(v/v))に変えていきながら溶離することにより精製して標記化合物を得た。

20

$(C_{32}H_{38}N_2O_6S + H)^+$ についてのMS計算値: 579

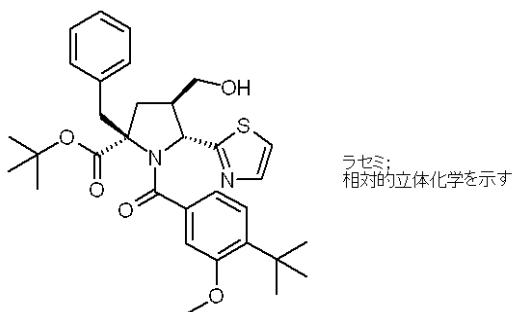
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 579$

## 【0127】

中間体36

rel-(2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

30



中間体35(602mg)のTHF(50mL)中溶液を窒素下にて-10℃で攪拌した。THF中2Mボラン/ジメチルスルフィド複合体(2mL)を添加した。該混合物を室温に加温し、一夜攪拌した。メタノールを添加し、溶媒を除去し、残留物を1M炭酸カリウム溶液と酢酸エチルとの間で分配させた。有機層を乾燥させた( $Na_2SO_4$ )。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン:酢酸エチル(7:3(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物を得た。

40

$(C_{32}H_{40}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 565

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 565$

## 【0128】

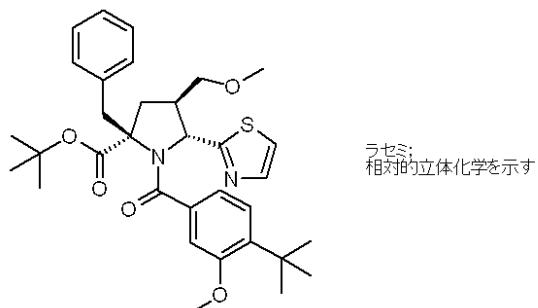
中間体37

rel-(2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カ

50

## ルボン酸 2 - tert - ブチルエステル

【化 5 3】



10

出発物質として中間体3-6を用いて中間体1-6と同様の方法で標記化食物を製造した。

(C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 579

M S 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 579$

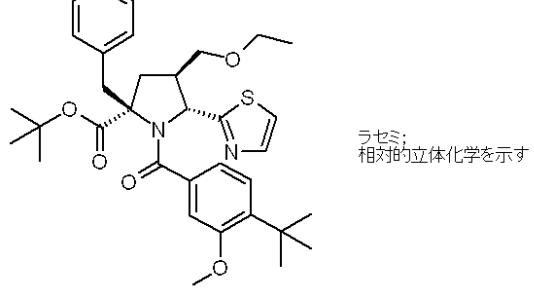
[ 0 1 2 9 ]

中間体 3 8

rel - ( 2 R , 4 R , 5 R ) - 2 - ベンジル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル ) - 4 - エトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - ブチルエステル

20

18



出発物質として中間体36を用いて中間体17と同様の方法で標記化合物を製造した。 30

(C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 5 9 3

M S 測定値 ( エレクトロスプレー ) :  $(M + H)^+ = 593$

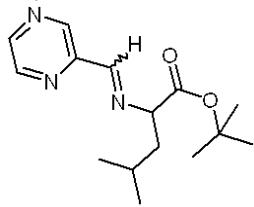
【 0 1 3 0 】

中間体 3 9

2-[N-(ピラジン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

30

【化 5 5】



40

1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりにピラジン-2-カルボキシアルデヒドを用いて中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.31 (d, 1 H)、8.61 (m, 2 H)、8.39 (s, 1 H)、4.08 (dd, 1 H)、1.84 (m, 2 H)、1.59 (m, 1 H)、1.48 (s, 9 H)、0.96 (d, 3 H)、0.92 (d, 3 H)。

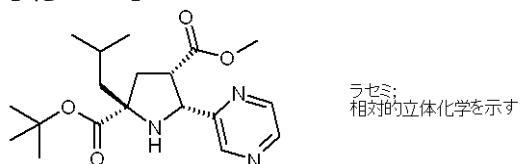
【 0 1 3 1 】

中間体 4 0

50

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 ,  
4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステル 4 - メチルエステル

## 【化 5 6】



出発物質として中間体 39 を用いて中間体 2 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 364

10

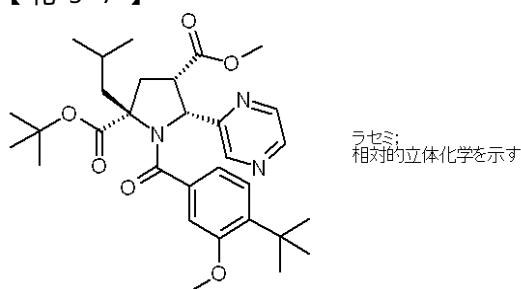
MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 364

## 【0132】

中間体 4 1

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベン  
ゾイル) - 5 - (ピラジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 , 4 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチル  
エステル 4 - メチルエステル

## 【化 5 7】



出発物質として中間体 40 を用いて中間体 3 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 554

20

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 554

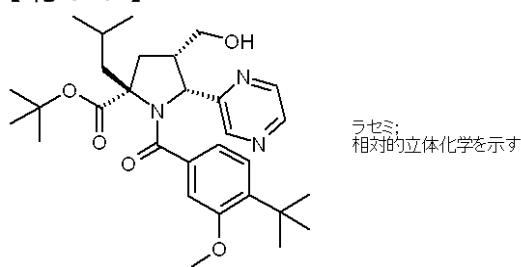
## 【0133】

中間体 4 2

30

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベン  
ゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボ  
ン酸 2 - tert - ブチルエステル

## 【化 5 8】



40

出発物質として中間体 41 を用いて中間体 20 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 526

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 526

## 【0134】

中間体 4 3

50

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベン  
ゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (ピラジン - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボ  
ン酸 2 - tert - ブチルエステルのエナンチオマー A

## 【化59】



中間体42(367mg)の乾燥DMF(15mL)中溶液を窒素下にて攪拌し、-15の温度に冷却した。この溶液に水素化ナトリウム(鉛油中60%分散体、28mg)を添加し、得られた溶液を-15の温度で20分間攪拌した。次いで、ヨードメタン(88uL)を添加し、反応を-15~-10の間の温度で2.5時間攪拌した。メタノール(10mL)を-10で添加し、該混合物を室温に加温した。該混合物を酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、有機相を分取し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して酢酸エチル-シクロヘキサン(1:4(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物のラセミ化合物を得た。分取キラルHPLC(固定相:chiralpak AD、移動相:ヘプタン-イソプロパノール(95:5(v/v)))を用いて、これをエナンチオマーに分離した。最初に溶出するエナンチオマーとして標記化合物を得た。

(C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 540

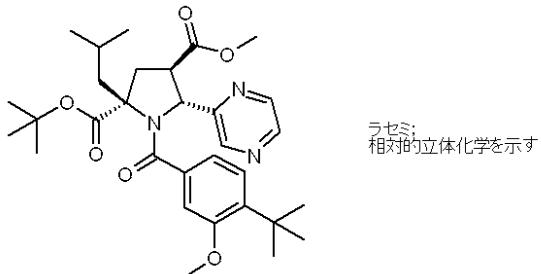
MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=540

## 【0135】

中間体44

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化60】



中間体41(500mg)の乾燥MeOH(10mL)中溶液にナトリウムメトキシドの溶液(195uL、25%w/v)を添加した。得られた溶液を室温で一夜攪拌した後、ストリッピングして乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して酢酸エチル-シクロヘキサン(1:1(v/v))で溶離することにより精製して標記化合物を白色固体として得た。

(C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 554

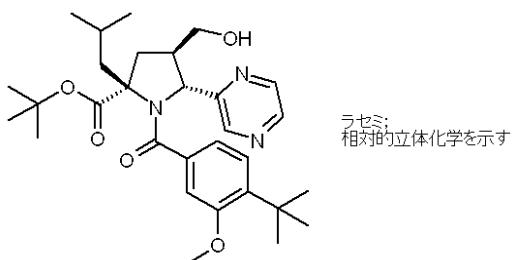
MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=554

## 【0136】

中間体45

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化61】



出発物質として中間体44を用いて中間体4と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{30}H_{43}N_3O_5 + H)^+$ についてのMS計算値：526

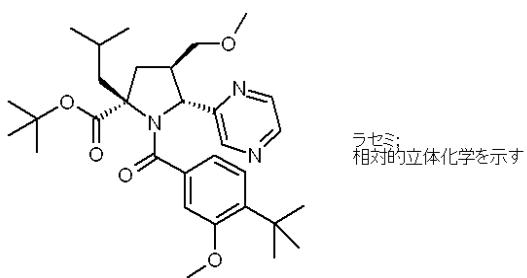
MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 526$

## 【0137】

中間体46

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化62】



出発物質として中間体45を用いて中間体16と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

$(C_{31}H_{45}N_3O_5 + H)^+$ についてのMS計算値：540

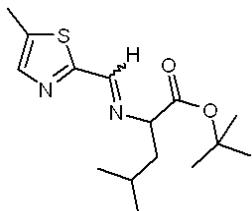
MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 540$

## 【0138】

中間体47

2-[N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

## 【化63】



1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに5-メチル-1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドを用いて中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

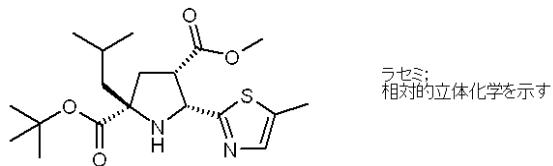
<sup>1</sup>H NMR (<sup>13</sup>CDC): 8.33 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、4.01 (m, 1H)、2.49 (s, 3H)、1.75 (m, 2H)、1.52 (m, 1H)、1.45 (s, 9H)、0.93 (d, 3H) および 0.88 (d, 3H)。

## 【0139】

中間体48

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル 50

## 【化64】



出発物質として中間体47を用いて中間体2と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{19}H_{30}N_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値: 383

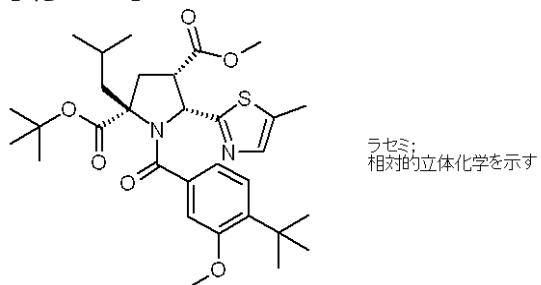
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 383$

## 【0140】

## 中間体49

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化65】



出発物質として中間体48を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{31}H_{44}N_2O_6S + H)^+$ についてのMS計算値: 573

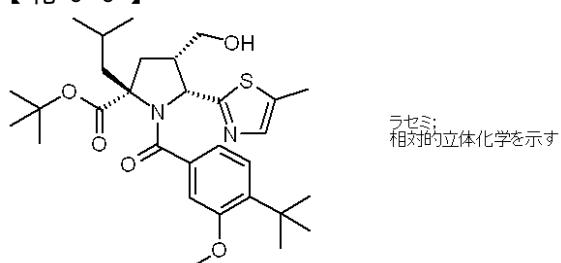
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 573$

## 【0141】

## 中間体50

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化66】



出発物質として中間体49を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{30}H_{44}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 545

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 545$

## 【0142】

## 中間体51

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

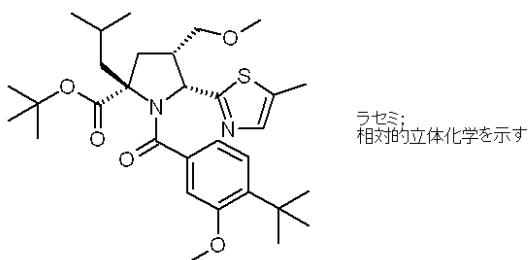
10

20

30

40

## 【化67】



出発物質として中間体50を用いて中間体21と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

(C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 559

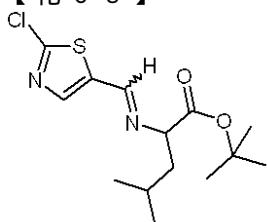
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 559

## 【0143】

## 中間体52

2-[N-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

## 【化68】



20

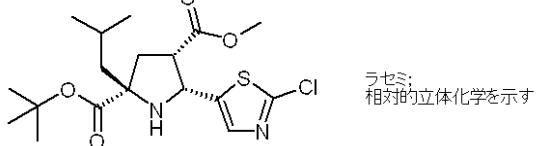
1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに2-クロロ-1,3-チアゾール-5-カルボキシアルデヒドを用いて中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.31(1H, s)、7.61(1H, s)、3.96(1H, m)、1.75(2H, m)、1.55(1H, m)、1.46(9H, s)、0.94(3H, d)および0.89(3H, d)

## 【0144】

中間体53  
rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化69】



出発物質として中間体52を用いて中間体2と同様の方法で標記化合物を製造した。

40

(C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 403 / 405

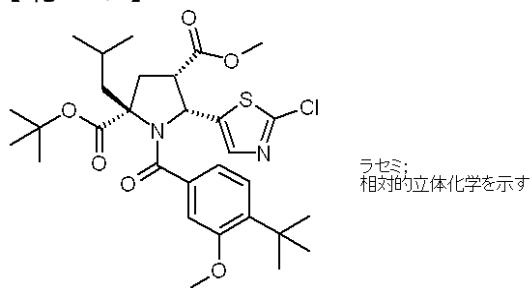
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 403 / 405

## 【0145】

## 中間体54

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(2-クロロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化70】



出発物質として中間体 53 を用いて中間体 3 と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{30}H_{41}ClN_2O_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 593 / 595

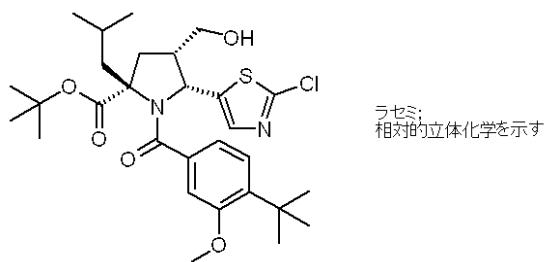
MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 593 / 595$

## 【0146】

中間体 55

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

## 【化71】



出発物質として中間体 54 を用いて中間体 20 と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

$(C_{29}H_{41}ClN_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 565 / 567

MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 565 / 567$ 。

## 【0147】

中間体 56

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - クロロ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

## 【化72】



出発物質として中間体 55 を用いて中間体 16 と同様の方法で標記化合物を製造した。 40

$(C_{30}H_{43}ClN_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 579 / 581

MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 579 / 581$

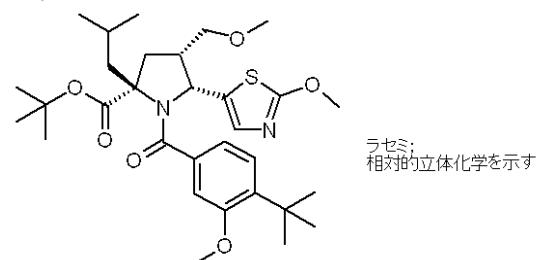
## 【0148】

中間体 57

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - メトキシ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ピロ

## リジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - ブチルエステル

【化 7 3】



10

中間体 5-6 (70 mg) のメタノール (0.8 mL) 中溶液にメタノール中 1 M 水酸化ナトリウム (0.207 mL) を添加した。該混合物を 50 °C で一夜加熱し、次いで、還流下にて 8 時間加熱した。該混合物を、溶離液として (A) ギ酸 (0.1%) を含有する水および (B) ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 (v/v)) を用いる二溶媒系勾配溶離を用いて C18 カラムによる分取 HPLC に付すことによって精製して標記化合物を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 575

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 575$

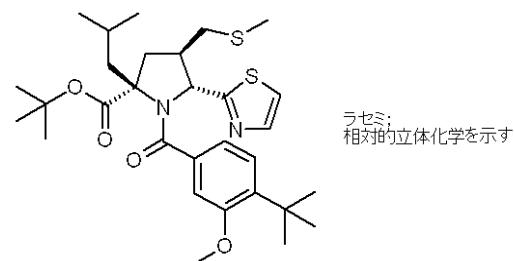
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : 7.13 (1H, d)、6.91 (1H, s)、6.66 (1H, d)、6.43 (1H, s)、5.04 (1H, d)、3.99 (3H, s)、3.65 (3H, s)、3.18 (1H, m)、3.13 (3H, s)、2.94 (2H, m)、2.26 (1H, m)、2.17 (1H, m)、2.05 (2H, m)、1.95 (1H, m)、1.59 (9H, s)、1.32 (9H, s)、1.06 (6H, d)。 20

【0149】

中間体 5-8

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-((メチルチオ)メチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert - ブチルエステル

【化 7 4】



30

トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (53 mg) およびピリジン (15 mg) のジクロロメタン (0.5 mL) 中溶液を窒素下にて -10 °C で攪拌し、中間体 4 (100 mg) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液で 1.5 時間処理した。水 (3 mL) を添加し、有機層を回収し、疎水性フリットに通すことによって乾燥させた。溶媒を除去し、残留物を窒素下にてメタンチオール酸ナトリウム (60 mg) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 中溶液で室温にて 3 日間処理した。溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタンと食塩水との間で分配させた。ジクロロメタン溶液を、シクロヘキサン - 酢酸エチル (15 : 1 (v/v) から 12 : 1 (v/v) の勾配溶離) を用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。 40

$(C_{30}H_{44}N_2O_4S_2 + H)^+$ についての MS 計算値 : 561

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 561$

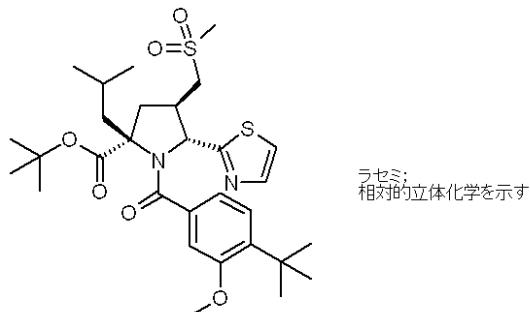
【0150】

中間体 5-9

50

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - ((メタンスルホニル) - メチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【化75】



10

0 度の中間体 58 (28.8 mg) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (21 mg) のジクロロメタン (1 mL) 中溶液を添加した。該混合物を窒素下にて 0 度で 2.75 時間攪拌し、次いで、硫化ナトリウム溶液、重炭酸ナトリウム溶液および水で連続的に洗浄し、次いで、疎水性フリットに通すことによって乾燥させた。得られた溶液をシクロヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1 (v/v)) から 1 : 1 (v/v) の勾配溶離) を用いてシリカゲルクロマトグラフィー処理して標記化合物を得た。

(C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 593

20

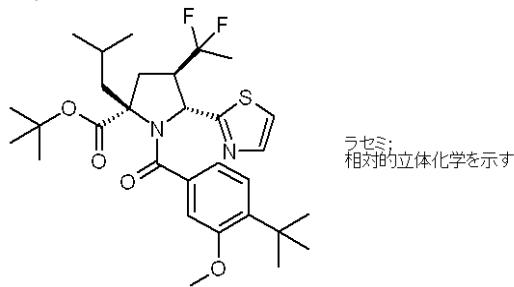
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 593

## 【0151】

## 中間体 60

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1, 1 - ジフルオロエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【化76】



30

窒素下にて 0 度の中間体 11 (282.3 mg) のジクロロメタン (2.5 mL) 中攪拌溶液にジエチルアミノスルファートリフルオリド (450 uL) を滴下した。温度を室温に上昇させ、攪拌を一夜続けた。0 度に冷却した後、該混合物を氷冷炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (12 mL) 中に注いだ。該混合物をジクロロメタン (40 mL) で抽出し、抽出物を乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン - 酢酸エチル (9 : 1 (v/v)) で溶離することによって精製して標記化合物を得た。

40

(C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 565

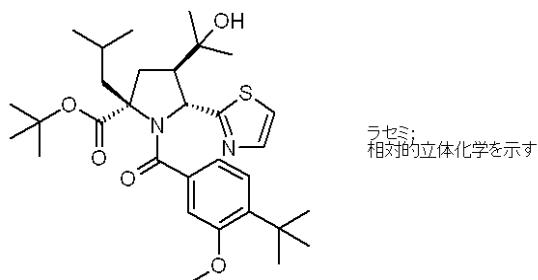
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 565

## 【0152】

## 中間体 61

rel - (2 S, 4 R, 5 R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

## 【化77】



方法 A : 中間体 11 (4.6 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液にトルエン / THF 中 1.4 M 臭化メチルマグネシウム溶液 (0.1 mL) を添加した。該混合物を窒素下にて 0 度で 70 分間攪拌し、次いで、室温に加温した。塩化アンモニウム飽和溶液 (2 mL) を添加し、次いで、該混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を乾燥させ ( $MgSO_4$ )、溶媒を除去して粗製生成物を得、これを、溶離液として (A) ギ酸 (0.1 %) を含有する水および (B) ギ酸 (0.05 %) を含有するアセトニトリル - 水 (95 : 5 (v/v)) を用いる二溶媒系勾配溶離を用いて C18 カラムによる分取 HPLC に付すことによって精製して標記化合物を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 559

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 559$

方法 B : 中間体 11 (5.17 mg) の乾燥テトラヒドロフラン (1 mL) 中溶液を窒素下にて -78 度で攪拌した。エーテル中 1.5 M メチルリチウム - 臭化リチウム複合体 (76 uL) を添加し、該混合物を -78 度 2 時間攪拌した。さらにエーテル中 1.5 M メチルリチウム - 臭化リチウム複合体 (32 uL) を添加し、攪拌をさらに 40 分間続けた。塩化アンモニウム飽和溶液 (10 mL) を添加し、該混合物をジクロロメタンで抽出した。該抽出物を乾燥させた ( $MgSO_4$ )。溶媒を除去して残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン - �酢酸エチル (4 : 1 (v/v)) で溶離することによって精製して標記化合物を得た。

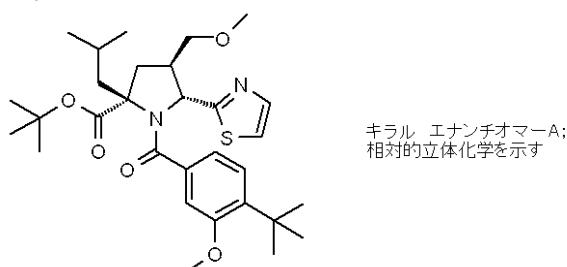
分光学的データは方法 A によって得られた生成物についてのデータと同一であった。

## 【0153】

## 中間体 6 2

rel - (2S, 4R, 5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert - ブチルエステルのエナンチオマー A

## 【化78】



溶離液としてヘプタン - イソプロパノール (98 : 2 (v/v)) を用いて Chirax 1 pack AD 分取キラル hplc カラムにて中間体 6 を分割して、二番目に溶出するエナンチオマーである標記化合物を得た。

$(C_{30}H_{44}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 545

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 545$

## 【0154】

## 中間体 6 3

rel - (2R, 4S, 5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾ

10

20

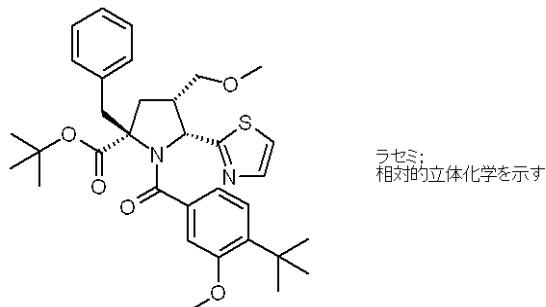
30

40

50

イル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

【化 7 9】



10

出発物質として中間体3,4を用いて中間体1,6と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 579

M S 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 579$

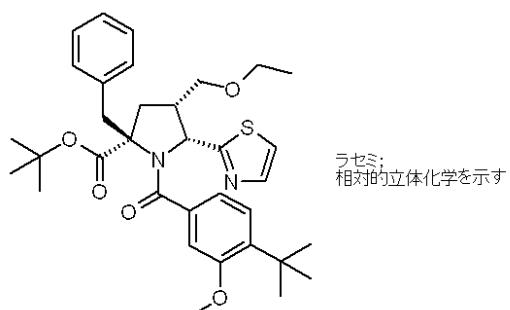
[ 0 1 5 5 ]

中間体 6 4

rel - ( 2 R , 4 S , 5 R ) - 2 - ベンジル - 1 - ( 3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル ) - 4 - エトキシメチル - 5 - ( 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

20

【化 8 0】



30

出発物質として中間体3,4を用いて中間体1,7と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：593

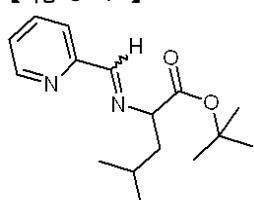
M.S. 測定値 (アセトアミノフェン) : (M + H)<sup>+</sup> = 593

【0 1 5 6 】

中間休 6 5

2-[N-(ピリジン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸tert-ブチルエステル

【化 8 1】



40

1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりにピリジン-2-カルボキシアルデヒドを使用して中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 8.66 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.75 (1H, t), 7.34 (1H, t), 4.05 (1H, m), 1.83 (2H, m), 1.55 (1H, m) 1.48 (9H, s), 0.96 (3H, d), 0.91 (3H, d).

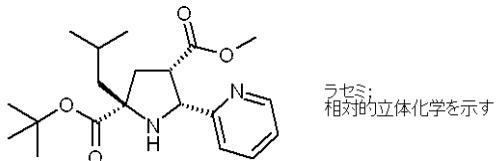
50

## 【0157】

中間体66

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化82】



10

出発物質として中間体65を用いて中間体2と同様の方法で標記化合物を製造した。

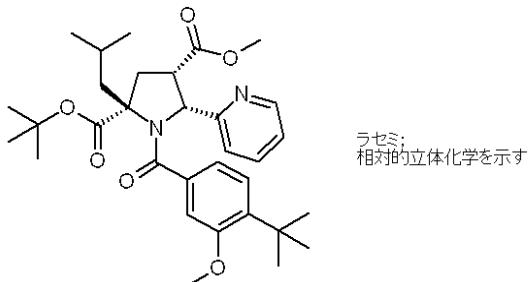
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 8.52 (1H, d)、7.62 (1H, t)、7.29 (1H, d)、7.13 (1H, t)、4.60 (1H, d)、3.37 (1H, q)、3.26 (3H, s) 2.60 (1H, dd)、2.01 (1H, dd)、1.80 (2H, m)、1.54 (1H, m)、1.51 (9H, s)、0.97 (3H, d)、0.90 (3H, d)。

## 【0158】

中間体67

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(ピリジン-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化83】



20

出発物質として中間体66を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 8.20 (1H, d)、7.92 (1H, d)、7.57 (1H, t)、7.07 (1H, d)、7.03 (1H, t)、6.63 (1H, d)、6.26 (1H, s)、5.42 (1H, d)、3.77 (1H, m)、3.49 (3H, s)、3.33 (3H, s)、2.90 (1H, t)、2.31 (2H, m)、2.14 (1H, m)、1.95 (1H, m)、1.43 (9H, s)、1.25 (9H, s)、1.10 (6H, d)。

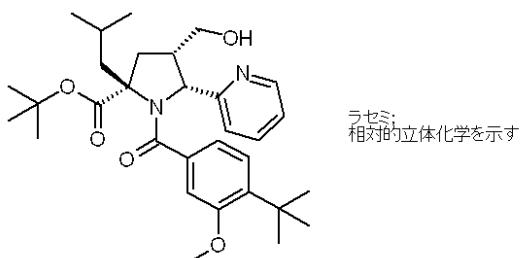
## 【0159】

中間体68

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

40

## 【化 8 4】



出発物質として中間体 6-7 を用いて中間体 2-0 と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

(C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 525

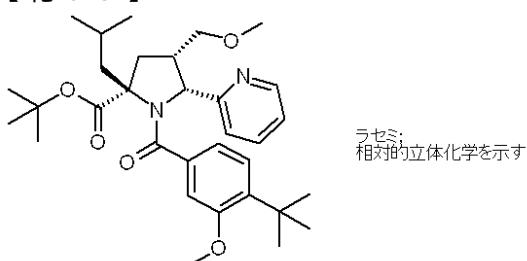
MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 525

## 【0160】

## 中間体 6-9

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (ピリジン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - tert - プチルエステル

## 【化 8 5】



出発物質として中間体 6-8 を用いて中間体 1-6 と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

(C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 539

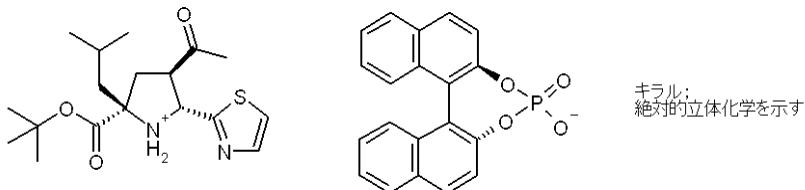
MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 539

## 【0161】

## 中間体 7-0

(2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 4 - アセチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - プチルエステル・リン酸水素(R) - (-) - 1, 1' - ピナフチル - 2, 2' - ジイル塩

## 【化 8 6】



中間体 1-0 (6.51 g) のイソプロピルアルコール (30 mL) 中溶液にリン酸水素(R) - (-) - 1, 1' - ピナフチル - 2, 2' - ジイル (6.30 g) のイソプロピルアルコール (33.7 mL) 中熱 (90 °C) 溶液を添加した。該混合物を室温で一夜放置し、次いで、溶媒約 80 mL を蒸発させることによって濃縮した。室温で一夜放置した後、標記化合物を濾過により回収した。絶対的立体化学は X 線結晶学によって確認され、ピロリジン塩基が (2S, 4R, 5R) キラリティを有することを示した。 40

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.03 (d, 2H)、7.96 (d, 2H)、7.85 (d, 1H)、7.72 (d, 1H)、7.54 (d, 2H)、7.42 (t, 2H)、7.26 (m, 4H)、5.37 (d, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.10 (s, 3H)、

10

20

30

40

50

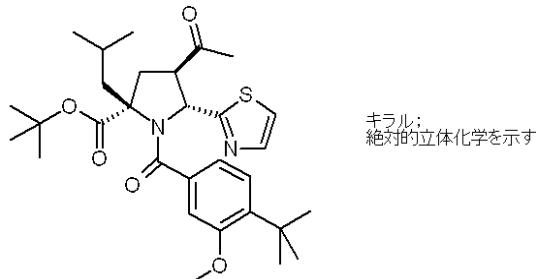
2.25 (d d, 1 H)、2.22 (s, 3 H)、1.96 (m, 2 H)、1.74 (m, 1 H)、1.53 (s, 9 H)、0.97 (d, 3 H)、0.95 (d, 3 H)。

#### 【0162】

##### 中間体 7 1

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アセチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化87】



3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(1.494 g)のジクロロメタン(150 mL)中溶液に中間体70(4.2 g)を添加し、均一になるまで攪拌した。トリエチルアミン(2.087 mL)を添加し、該混合物を窒素下にて室温で一夜攪拌した。さらにジクロロメタン(1 mL)中の3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(272 mg)を添加し、攪拌をさらに24時間続けた。重炭酸ナトリウム飽和溶液(150 mL)を添加し、有機層を回収し、乾燥させた(MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン-酢酸エチル(3:1(v/v))で溶離することによって精製して標記化合物を固体として得た。

(C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 543

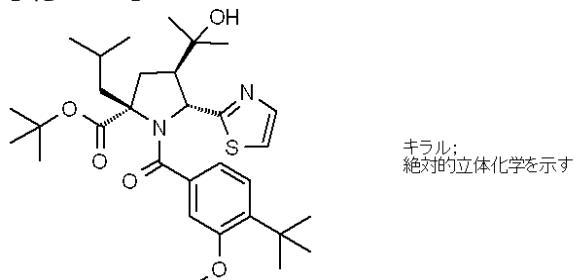
MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 543

#### 【0163】

##### 中間体 7 2

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化88】



中間体11の代わりに中間体7 1を用いて中間体6 1(方法B)に記載した方法と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 559

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 559

#### 【0164】

##### 中間体 7 3

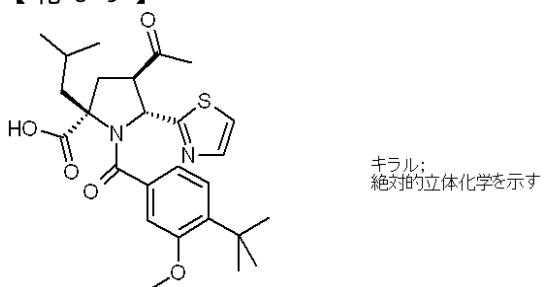
(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アセチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

10

20

40

## 【化 8 9】



出発物質として中間体 7-1 を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.10 (d, 1H)、7.68 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.05 (d, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.27 (d, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、3.03 (dd, 1H)、2.79 (t, 1H)、2.73 (dd, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.18 (dd, 1H)、1.86 (m, 1H)、1.35 (s, 9H)、1.16 (d, 3H)、1.04 (d, 3H)。

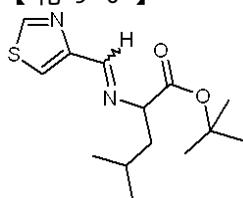
## 【0165】

中間体 7-4

2-[N-(1,3-チアゾール-4-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸tert-ブチルエステル

20

## 【化 9 0】



1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに1,3-チアゾール-4-カルボキシアルデヒドを用いて中間体 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.85 (1H, d)、8.49 (1H, s)、8.01 (1H, d)、4.03 - 3.98 (1H, m)、3.11 (2H, dd)、1.64 - 1.52 (1H, m)、1.48 (9H, s)、0.96 (3H, d) および 0.91 (3H, d)。

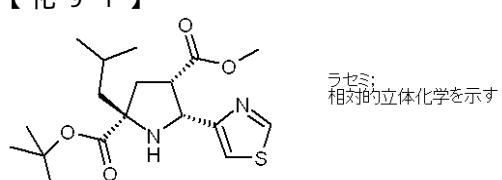
30

## 【0166】

中間体 7-5

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化 9 1】



40

出発物質として中間体 7-4 を用いて中間体 2 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 369

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 369

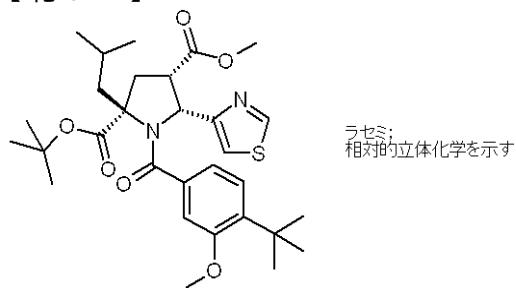
## 【0167】

中間体 7-6

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

50

## 【化92】



出発物質として中間体75を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{30}H_{42}N_2O_6S + H)^+$ についてのMS計算値：559

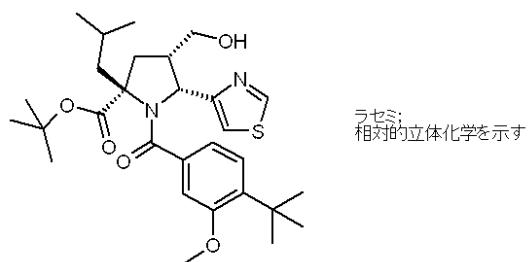
MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 559$

## 【0168】

中間体77

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化93】



出発物質として中間体76を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

$(C_{29}H_{42}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：531

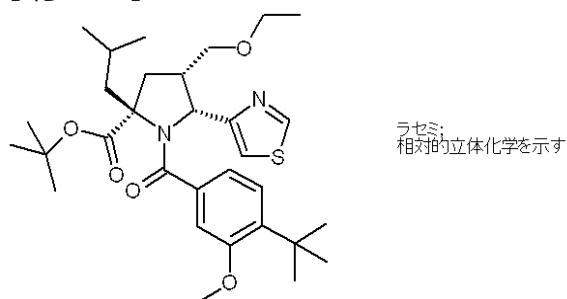
MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 531$

## 【0169】

中間体78

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

## 【化94】



出発物質として中間体77を用いて中間体22と同様の方法で標記化合物を製造した。 40

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：559

MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 559$

## 【0170】

中間体79

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステル

10

20

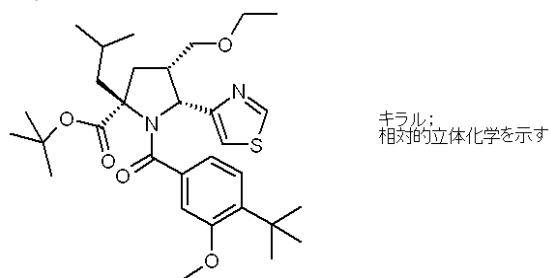
30

40

50

## ルボン酸 2 - tert - ブチルエステルのエナンチオマー A

【化 9 5】



10

ヘプタン - エタノール (95 : 5 (v / v)) で溶離する W h e l k - 0 1 カラムによる分取 h p l c によって中間体 7 8 のエナンチオマーを分取して最初に溶離する異性体として標記化合物を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についての M S 計算値 : 559

M S 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 559$

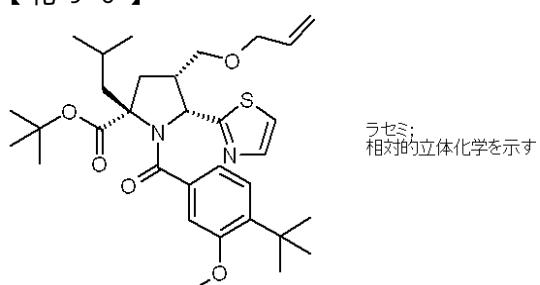
【0 1 7 1】

中間体 8 0

rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

20

【化 9 6】



中間体 4 の代わりに中間体 4 a を用いて中間体 1 4 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{32}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についての M S 計算値 : 571

M S 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 571$

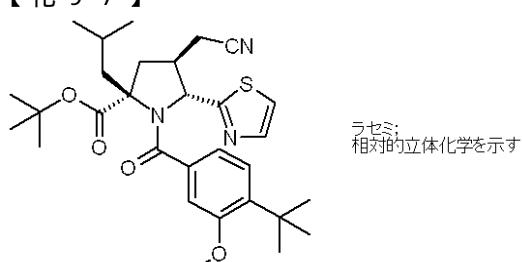
【0 1 7 2】

中間体 8 1

rel - (2 S , 4 S , 5 R ) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - シアノメチル - 5 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

30

【化 9 7】



40

窒素下にて - 15 度で攪拌したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (51 uL) の乾燥ジクロロメタン (2 mL) 中溶液に中間体 4 (159 mg) およびピリジン (23 uL) のジクロロメタン (2 mL) 中溶液を添加した。該混合物を 0 度で 1.5 時間攪拌した

50

。強く攪拌しながら水(5 mL)を添加し、次いで、該混合物を疎水性フリットに通した。このようにして得たジクロロメタン溶液をテトラブチルアンモニウムシアニド(80 mg)のジクロロメタン(2 mL)中溶液に添加し、室温で3時間攪拌した。該混合物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(4:1(v/v))から3:1(v/v)の勾配溶離)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。

$(C_{30}H_{41}N_3O_4S + H)^+$ についてのMS計算値: 540

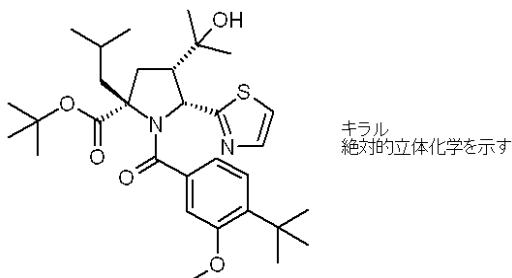
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 540$

#### 【0173】

中間体82

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化98】



中間体19(280 mg)のテトラヒドロフラン(10 mL)中溶液を攪拌し、窒素下にて-78°Cで冷却した。トルエン/THF中1.4 M臭化メチルマグネシウム溶液(2 mL)を添加した。冷却浴を外し、該混合物を2時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液(10 mL)を添加し、該混合物を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物を水および食塩水で洗浄し、次いで、乾燥させた( $MgSO_4$ )。溶媒を除去し、残留物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(4:1(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 559

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 559$

#### 【0174】

中間体83

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

#### 【化99】



中間体11(224 mg)のTHF(3 mL)およびエタノール(1 mL)中溶液に水素化ホウ素ナトリウム(31 mg)を添加し、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと水との間で分配させた。有機相を回収し、乾燥させた( $MgSO_4$ )。溶媒を除去して標記化合物をジアステレオ異性体の3:1混合物として得た。

10

20

30

40

50

$(C_{30}H_{44}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：545

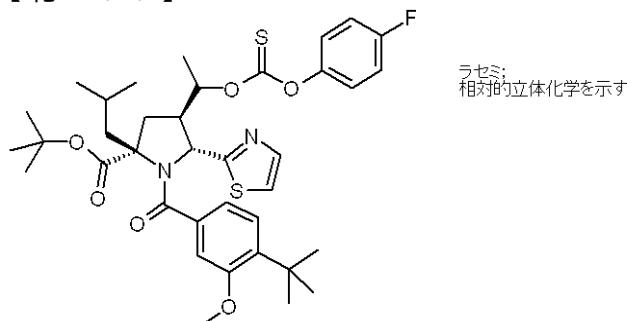
MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 545$

【0175】

中間体84

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-(4-フルオロフェノキシ)オカルボニルオキシ)エチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化100】



10

出発物質として中間体83を用いて中間体8と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{37}H_{47}FN_2O_6S_2 + H)^+$ についてのMS計算値：699

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 699$

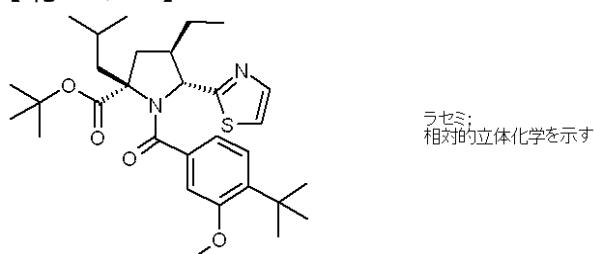
20

【0176】

中間体85

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化101】



30

中間体84(152mg)の1,4-ジオキサン(3mL)中溶液にAIBN(14mg)およびトリス(トリメチルシリル)シラン(0.089mL)を添加した。該混合物を115℃で3.75時間加熱し、次いで、室温で一夜放置した。該混合物を115℃で2時間さらに加熱した。溶媒を蒸発させ、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン-酢酸エチル(9:1(v/v))で溶離することによって精製して標記化合物をガム状物として得た。

$(C_{30}H_{44}N_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値：529

40

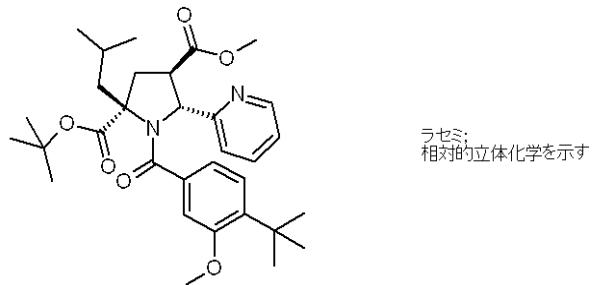
MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 529$

【0177】

中間体86

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化102】



中間体 67 (1.29 g) のメタノール (15 mL) 中溶液に 25% w/v メタノール性ナトリウムメトキシド (0.51 mL) を添加した。該混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を除去し、残留物をシリカクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1 (v/v)) で溶離することによって精製して標記化合物を得た。

(C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 553

MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 553

## 【0178】

## 中間体 87

rel - (2S, 4R, 5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 2-tert-ブチルエステル

## 【化103】



中間体 86 (758 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液にテトラヒドロフラン中 2 M 水素化ホウ素リチウム溶液 (0.98 mL) を添加した。該混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を酢酸エチルと炭酸カリウム溶液との間で分配させた。有機層を回収し、水性層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機溶液を乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付してシクロヘキサン - 酢酸エチル (100 : 0 (v/v) から 3 : 2 (v/v) の勾配溶離) で溶離することによって精製して標記化合物を得た。

(C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 525

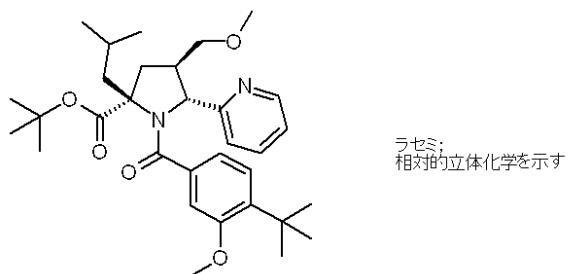
MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 525

## 【0179】

## 中間体 88

rel - (2S, 4R, 5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 2-tert-ブチルエステル

## 【化104】



出発物質として中間体87を用いて中間体16と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$(C_{32}H_{46}N_2O_5 + H)^+$ についてのMS計算値: 539

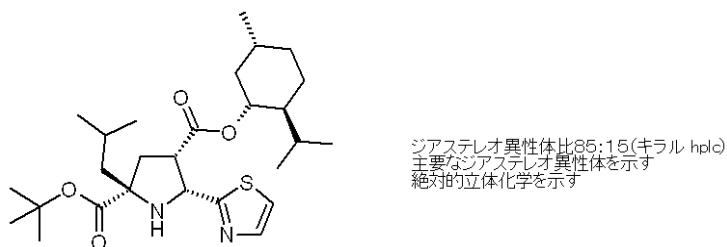
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 539$

## 【0180】

## 中間体89

$(2S,4S,5R)-2-(\text{イソブチル})-5-(1,3-\text{チアゾール}-2-\text{イル})\text{ピロリジン}-2,4-\text{ジカルボン酸}2-(\text{tert-ブチル})\text{エステル}4-[(1R,2S,5R)-5-\text{メチル}-2-(\text{イソプロピル})\text{シクロヘキシリル}]$ エステル

## 【化105】



20

中間体1(13.73g、48.6mmol)の無水THF(165mL)中溶液にL-メンチルアクリレート(11.24g、53.5mmol)を添加した。臭化リチウム(8.43g、97.1mmol)を添加し、該混合物を5分間攪拌した後、トリエチルアミン(10.11mL、72.9mmol)を滴下した。得られた混合物を窒素下にて室温で18時間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチル中に抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させて、ピロリジンC(4)中心でのジアステレオ異性体の混合物である標記化合物を暗赤色油状物として得た。主要なジアステレオ異性体の絶対的立体化学は中間体90(下記)と対照して確認した。

30

$(C_{27}H_{44}N_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値: 493

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 493$

$^1H\ NMR(DMSO-d_6)$ : 7.64(1H, d)、7.60(1H, d)、4.72(1H, t)、4.32(1H, m)、3.42(1H, m)、2.46(1H, dd)、2.02(1H, dd)、1.71 - 1.48(6H, m)、1.41(9H, s)、1.38 - 1.10(3H, m)、0.97 - 0.47(4H, br)、0.91(3H, d)、0.84(3H, d)、0.78(6H, d)、0.58(3H, d)。

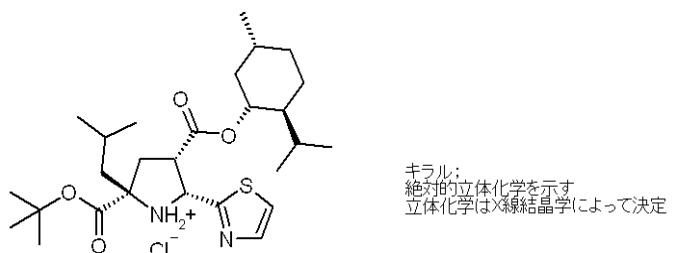
40

## 【0181】

## 中間体90

$(2S,4S,5R)-2-(\text{イソブチル})-5-(1,3-\text{チアゾール}-2-\text{イル})\text{ピロリジン}-2,4-\text{ジカルボン酸}2-(\text{tert-ブチル})\text{エステル}4-[(1R,2S,5R)-5-\text{メチル}-2-(\text{イソプロピル})\text{シクロヘキシリル}]$ エステル・塩酸塩

## 【化106】



0 での中間体 89 (24.84 g、50.4 mmol) のジエチルエーテル中溶液に無水塩化水素 (ジエチルエーテル中 1 M) (75.9 mL、75.9 mmol) を滴下した。溶媒を減圧除去し、得られた固体を 2 - プロパノールから再結晶した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて標記化合物を結晶質固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.78 (d, 1H)、7.76 (d, 1H)、5.56 (d, 1H)、4.53 (m, 1H)、3.84 (dd, 1H)、3.42 (dd, 1H)、2.53 (dd, 1H)、2.11 - 2.01 (m, 2H)、1.85 - 1.70 (m, 2H)、1.69 - 1.60 (br m, 2H)、1.53 (s, 9H)、1.45 - 1.23 (br m, 3H)、1.07 - 0.95 (m, 1H)、1.03 (d, 3H)、1.00 (d, 3H)、0.89 (d, 3H)、0.83 (d, 3H)、0.80 - 0.72 (br m, 1H)、0.70 (d, 3H) 0.50 (dd, 1H)。

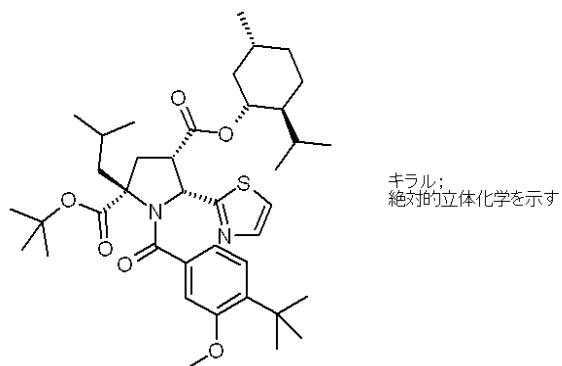
この化合物の絶対的立体化学は X 線結晶学によって決定され、示されるように (2S, 4S, 5R) であることが示された。

## 【0182】

## 中間体 91

(2S, 4S, 5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸 2-(tert-ブチル)エステル 4-[(1R, 2S, 5R)-5-メチル-2-(イソプロピル)シクロヘキシリ]エステル

## 【化107】



中間体 90 (11.75 g、22.20 mmol) および 4-tert-ブチル-3-メトキシベンゾイルクロリド (7.57 g、33.4 mmol) の無水ジクロロメタン (190 mL) 中溶液にトリエチルアミン (6.16 mL、44.4 mmol) を滴下した。該反応混合物を窒素下にて室温で 18 時間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ (疎水性フリット)、真空濃縮した。粗製生成混合物を、溶離液としてトルエン、次いで、シクロヘキサン-酢酸エチル (1:1 (v/v)) を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物をガム状物として得た。

(C<sub>39</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についての MS 計算値 : 683。

MS 測定値 (エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 683。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.42 (s, 1H)、7.28 (d, 1H)、6.86 (d, 1H)、6.51 (s, 1H)、5.85 (d, 1H)、4.39 (m, 1H)、3.92 (m, 1H)、3.67 (s, 3H)、3.06 (dd, 1H)、2.41 (dd, 1H)、2.06 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、1.85 (s, 3H)、1.75 (s, 3H)、1.65 (s, 3H)、1.55 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)、1.25 (s, 3H)、1.15 (s, 3H)、1.05 (s, 3H)、0.95 (s, 3H)、0.85 (s, 3H)、0.75 (s, 3H)、0.65 (s, 3H)、0.55 (s, 3H)、0.45 (s, 3H)、0.35 (s, 3H)、0.25 (s, 3H)、0.15 (s, 3H)、0.05 (s, 3H)。

10

20

30

40

50

H)、2.26 - 2.11 (m, 2H)、2.09 - 1.90 (m, 1H)、1.89 - 1.74 (br, 1H)、1.66 - 1.52 (br, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.35 (s, 9H)、1.38 - 1.11 (br, 4H)、1.08 (d, 6H)、1.06 - 0.89 (br, 1H)、0.86 (d, 3H)、0.82 - 0.67 (br, 1H)、0.76 (d, 3H)、0.66 (d, 3H)、0.51 - 0.35 (q, 1H)。

## 【0183】

中間体92

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

## 【化108】



窒素下にて室温での中間体91(0.15g、0.22mmol)の無水ジエチルエーテル(3mL)中溶液に水素化リチウムアルミニウム(テトラヒドロフラン中1M)(0.22mL、0.22mmol)を1分間にわたって滴下した。10分後に1.0M炭酸カリウム水溶液を滴下することによって該反応混合物をクエンチし、酢酸エチル中に2回抽出した。抽出物を合わせ、水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させてガム状物を得た。粗製生成物を溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(2:1(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。

20

(C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 531。

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 531。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.57 (d, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.09 (d, 1H)、6.69 (d, 1H)、6.53 (s, 1H)、5.64 (d, 1H)、3.59 (s, 3H)、3.43 (dd, 1H)、3.26 - 3.12 (br, 1H)、2.80 (t, 1H)、2.34 (dd, 1H)、2.22 - 1.82 (m, 4H)、1.59 (s, 9H)、1.52 - 1.30 (m, 1H)、(s, 9H)、1.06 (m, 6H)。

30

この化合物は中間体20に記載されたものと分光学的に同一であった。

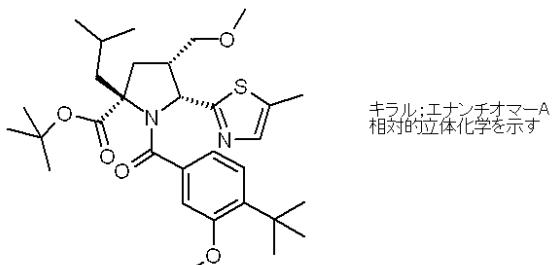
## 【0184】

中間体93

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステルのエナンチオマーA

40

## 【化109】



Chiralpak ADカラムによるキラルhplcを用い、ヘプタン-イソプロピルアルコール(95:5(v/v))で溶離して中間体51をエナンチオマーに分離した

50

。標記化合物を最初に溶出するエナンチオマーとして得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：559

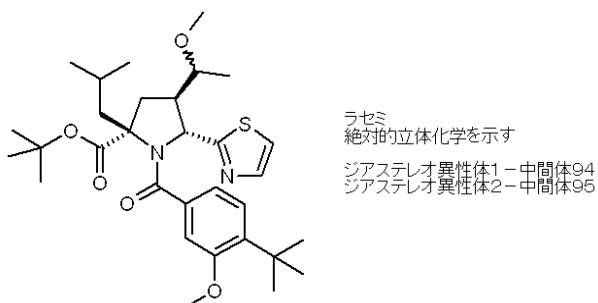
MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 559$

### 【0185】

中間体94および95

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-メトキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルのジアステレオ異性体1およびジアステレオ異性体2

### 【化110】



中間体83(0.84g、1.54mmol)(ジアステレオ異性体アルコールの7:3混合物)の無水DMF(15mL)中攪拌溶液に水素化ナトリウム(鉛油中60%分散体;0.15g、3.64mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一時間攪拌し、次いで、攪拌しながらヨードメタン(0.75mL、12.05mmol)を添加した。1時間後、該反応混合物を酢酸エチルと1N塩酸との間で分配させた。水性相を分取し、酢酸エチルで1回抽出した。有機相を合わせ、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させてガム状物を得た。この物質をシリカゲルに予備吸収させた後、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(7:1(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付した。初期フラクションを合わせ、次いで、蒸発させて中間体94を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：559。

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 559$ 。

後のフラクションを合わせ、蒸発させて中間体95を得た。

$(C_{31}H_{46}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：559。

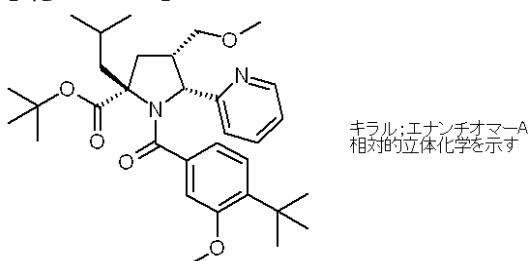
MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 559$

### 【0186】

中間体96

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸2-tert-ブチルエステルのエナンチオマーA

### 【化111】



中間体68(845mg、1.6mmol)の無水DMF(30mL)中攪拌溶液に窒素下にて-15で水素化ナトリウム(鉛油中60%、64mg、1.6mmol)を添加した。該スラリーを-15で30分間攪拌し、次いで、ヨウ化メチル(0.1mL、

10

20

30

40

50

227 mg、1当量)を添加し、該反応を攪拌し、18時間にわたって-15から室温に加温した。メタノール(30mL)を添加し、該反応を15分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配させた。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発させて油状物を得、これを、シクロヘキサン-酢酸エチル勾配溶離液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して固体を得た。これを、Wellk 01カラムによる分取キラルHPLCを用いてヘプタン-イソプロパノール(95:5(v/v))で溶離してそのエナンチオマーに分離した。標記化合物を最初に溶出するエナンチオマーとして得た。

(C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 539

MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=539

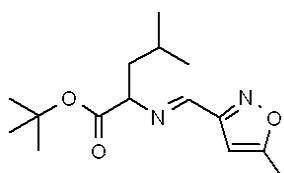
10

### 【0187】

中間体97

2-[N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

### 【化112】



20

1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボキシアルデヒドを用いて中間体1と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>): 8.35(1H, s)、6.48(1H, s)、4.00(1H, m)、2.45(3H, s)、1.79(2H, m)、1.53(1H, m)、1.46(9H, s)、0.98(3H, dd)、0.89(3H, dd)

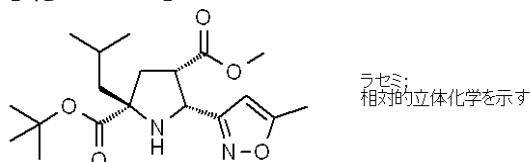
### 【0188】

中間体98

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

30

### 【化113】



出発物質として中間体97を用いて中間体2と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 367

MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=367

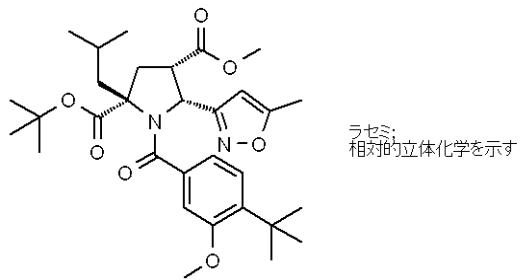
40

### 【0189】

中間体99

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(5-メチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

## 【化114】



出発物質として中間体98を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{31}H_{44}N_2O_7 + H)^+$ についてのMS計算値: 557

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 557$

## 【0190】

中間体100

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化115】



出発物質として中間体99を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

$(C_{30}H_{44}N_2O_6 + H)^+$ についてのMS計算値: 529

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 529$

## 【0191】

中間体101

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化116】



出発物質として中間体100を用いて中間体16と同様の方法で標記化合物を製造した。 40

$(C_{32}H_{48}N_2O_6 + H)^+$ についてのMS計算値: 557

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 557$

## 【0192】

中間体102

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルのエナンチオマーA

10

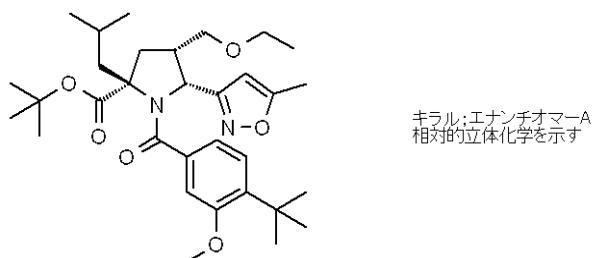
20

30

40

50

## 【化117】



中間体101を、Wheeko-1カラムによる分取キラルhplcに付してヘプタン  
-エタノール(90:10(v/v))で溶離してそのエナンチオマーに分離した。標記  
化合物を最初に溶出するエナンチオマーとして得た。

$(C_{32}H_{48}N_2O_6 + H)^+$ についてのMS計算値: 557

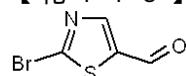
MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 557$

## 【0193】

中間体103

2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-カルボキシアルデヒド

## 【化118】



CuBr<sub>2</sub>(36.03g, 0.129mol)および亜硝酸t-ブチル(19mL, 0.161mol)のアセトニトリル(550mL)中攪拌溶液にアセトニトリル(200mL)中の2-アミノ-1,3-チアゾール-5-カルボキシアルデヒド(13.78g, 0.108mol、1当量)(スラリー)を滴下した。該反応を室温で4時間攪拌し、次いで蒸発させて固体を得た。これを酢酸エチル(400mL)および2M HCl(400mL)で処理した。水(200mL)、食塩水(100mL)および酢酸エチル(200mL)を添加した。相を分取した。水性相を酢酸エチル(250mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、蒸発させて標記化合物を得た。

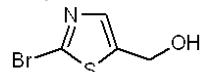
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 9.97(1H, s)、8.19(1H, s)

## 【0194】

中間体104

(2-ブロモ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール

## 【化119】



中間体103(16.34g, 0.086mol)をメタノール(300mL)に溶解し、10℃に冷却した、水素化ホウ素ナトリウム(1.63g, 0.043mol)を15分間にわたって滴下した。冷却浴を外し、反応を室温に加温し、3時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。水(100mL)を添加し、次いで、1N HCl(200mL)を添加した。酢酸エチル(450mL)を添加し、相を分取した。有機層を食塩水(450mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して茶色の液体を得た。粗製生成物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(80:20(v/v))を用いてシリカによるクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): 7.4(1H, s)、4.82(2H, d)、2.96(1H, t)

## 【0195】

中間体105

2-ブロモ-5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール

10

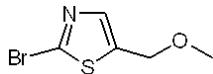
20

30

40

50

## 【化120】



中間体104(10.58g、54.80mmol)をD M F(250mL)に溶解し、該溶液を窒素下にて-15に冷却した。水素化ナトリウム(鉛油中60%分散体；3.29g、82.20mmol)を添加し、該混合物を-15~-10の間で25分間攪拌した。ヨウ化メチル(6.82mL、0.109mol)を添加し、該溶液を-15~-10の間で4時間攪拌した。該反応をメタノール(50mL)の添加によりクエンチした。メタノールを真空除去し、残留物を水(600mL)で希釈し、エーテルで2回抽出した。有機層を水で2回洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して液体を得た。粗製生成物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(90:10(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。  
10

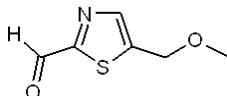
<sup>1</sup>H N M R(C D C l<sub>3</sub>)：7.45(1H, s)、4.58(2H, s)、3.37(3H, s)

## 【0196】

中間体106

5-(メトキシメチル)-1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒド

## 【化121】



オーブン乾燥させた3つ口フラスコを窒素でバージし、n-BuLi(ヘキサン中1.6M溶液；21.80mL、34.54mmol)を充填し、次いで、乾燥ジエチルエーテル(42mL)を充填した。該溶液を氷/アセトン浴中にて-78に冷却し、内部温度を-68以下に維持しながら中間体105(7.01g、33.86mmol)のジエチルエーテル(28mL)中溶液を20分間にわたって滴下した。得られた反応混合物を-78で20分間攪拌した。無水D M F(3.9mL、50.79mmol)を一度に添加した。該反応を4時間にわたってゆっくりと15に加温した。該反応を、4N塩酸(50mL)を添加することによって注意深くクエンチし、温度を20以上に上昇させなかつた。氷/水を添加し、次いで、ジエチルエーテル(140mL)を添加した。該混合物を4N塩酸(4×70mL)で抽出し、得られた水性抽出物を合わせた。次いで、これらの抽出物を、炭酸水素ナトリウムを用いてpH7に中和し、得られた水性相をジエチルエーテル(2×140mL)で抽出した。ジエチルエーテル抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空下にて注意しながら蒸発させて液体を得た。粗製生成物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(80:20(v/v))を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことによって精製して標記化合物を得た。  
30

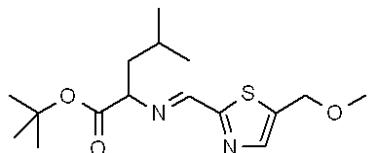
<sup>1</sup>H N M R(C D C l<sub>3</sub>)：9.95(1H, s)、7.98(1H, s)、4.72(2H, s)、3.44(3H, s)。

## 【0197】

中間体107

2-[N-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルペンタン酸tert-ブチルエステル

## 【化122】



1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに中間体106を用いて中間

10

20

30

40

50

体 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.36 (1H, s)、7.79 (1H, s)、4.65 (2H, s)、4.48 - 4.01 (1H, m)、3.39 (3H, s)、1.89 - 1.71 (2H, m)、1.63 - 1.50 (1H, m)、1.47 (9H, s)、0.94 (3H, d)、0.89 (3H, d)

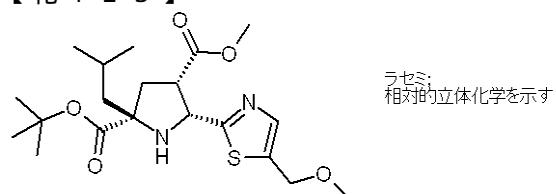
【0198】

中間体 108

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

10

【化123】



出発物質として中間体 107 を用いて中間体 2 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 413

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 413

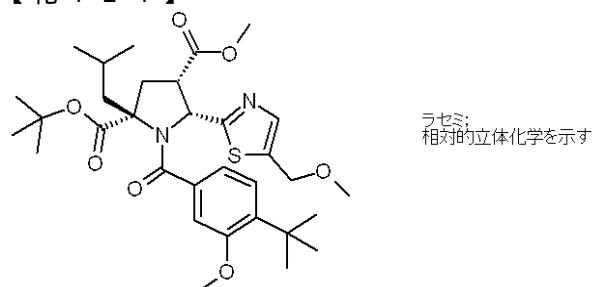
20

【0199】

中間体 109

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

【化124】



30

出発物質として中間体 108 を用いて中間体 3 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値 : 603

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 603

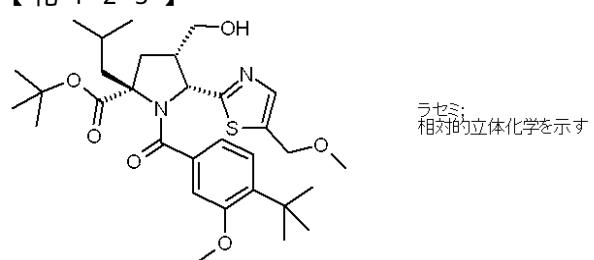
【0200】

中間体 110

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

【化125】



50

出発物質として中間体 109 を用いて中間体 20 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{31}H_{46}N_2O_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 575

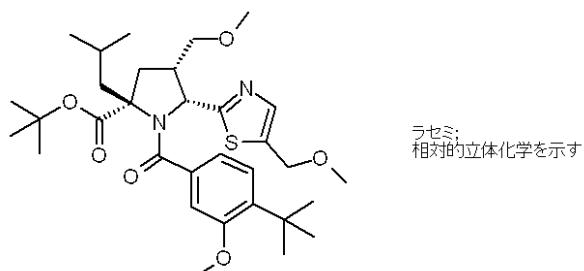
MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 575$

### 【0201】

中間体 111

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

### 【化126】



出発物質として中間体 110 を用いて中間体 16 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{32}H_{48}N_2O_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 589

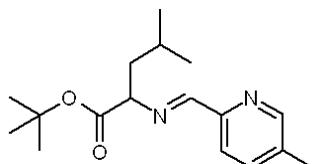
MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 589$

### 【0202】

中間体 112

2-[N-(5-メチルピリジン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸 tert-ブチルエステル

### 【化127】



1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりに 5-メチルピリジン-2-カルボキシアルデヒドを用いて中間体 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

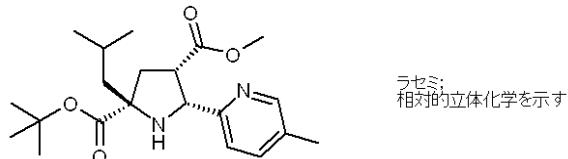
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) : 8.47 (1H, s)、8.33 (1H, s)、8.02 (1H, d)、7.55 (1H, d)、4.02 (1H, m) 2.37 (3H, s)、1.72 - 1.9 (2H, m)、1.47 - 1.64 (1H, m)、1.47 (9H, s)、0.94 (3H, d)、0.89 (3H, d)。

### 【0203】

中間体 113

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 4-メチルエステル

### 【化128】



出発物質として中間体 112 を用いて中間体 2 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{21}H_{32}N_2O_4 + H)^+$ についての MS 計算値 : 377

10

20

30

40

50

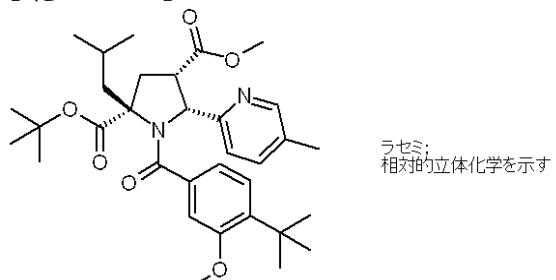
M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 377

【0204】

中間体114

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(5-メチルピリジン-2-イル)-ピロリジン-2,4-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル4-メチルエステル

【化129】



10

出発物質として中間体113を用いて中間体3と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H)<sup>+</sup>についてのM S 計算値 : 567

M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 567

【0205】

中間体115

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

【化130】



20

30

出発物質として中間体114を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についてのM S 計算値 : 539

M S 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 539

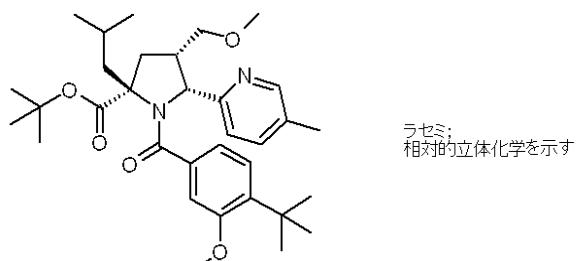
【0206】

中間体116

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

【化131】



50

出発物質として中間体 115 を用いて中間体 16 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{33}H_{48}N_2O_5 + H)^+$ についての MS 計算値 : 553

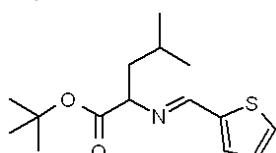
MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 553$

【0207】

中間体 117

2-[N-(チエン-2-イルメチレン)アミノ]-4-メチルpentan酸tert-ブチルエステル

【化132】



10

1,3-チアゾール-2-カルボキシアルデヒドの代わりにチオフェン-2-カルボキシアルデヒドを用いて中間体 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$^1H$  NMR ( $CDC_13$ ) : 8.88 (s, 1H)、7.43 (dd, 1H)、7.35 (dd, 1H)、7.08 (dd, 1H)、3.94 (dd, 1H)、1.86 - 1.72 (m, 2H)、1.63 - 1.53 (m, 1H)、1.47 (s, 9H)、0.95 (d, 3H)、0.90 (d, 3H)。

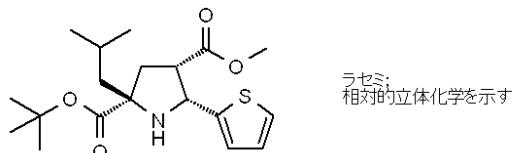
20

【0208】

中間体 118

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 4-メチルエステル

【化133】



30

出発物質として中間体 117 を用いて中間体 2 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{19}H_{29}NO_4S + H)^+$ についての MS 計算値 : 368

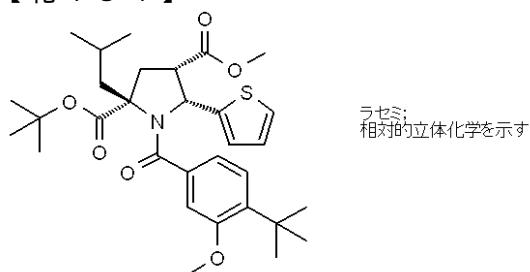
MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 368$

【0209】

中間体 119

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2,4-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 4-メチルエステル

【化134】



40

出発物質として中間体 118 を用いて中間体 3 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{31}H_{43}NO_6S + H)^+$ についての MS 計算値 : 558

MS 測定値(エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 558$

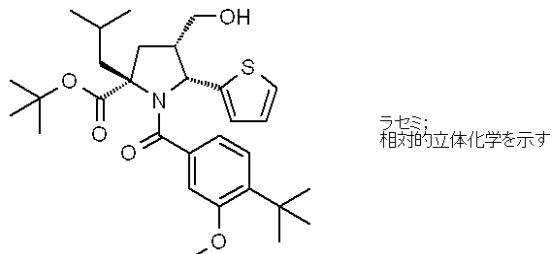
50

## 【0210】

中間体120

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化135】



10

出発物質として中間体119を用いて中間体20と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：530

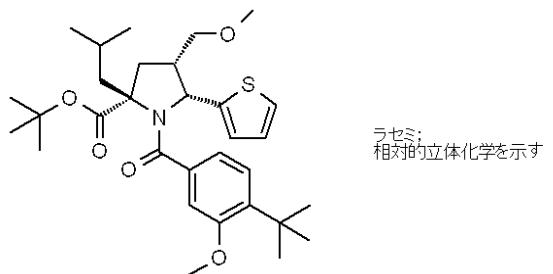
MS測定値(エレクトロスプレー)(M + H)<sup>+</sup>：530

## 【0211】

中間体121

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

## 【化136】



20

30

出発物質として中間体120を用いて中間体16と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：544

MS測定値(エレクトロスプレー)(M + H)<sup>+</sup>：544

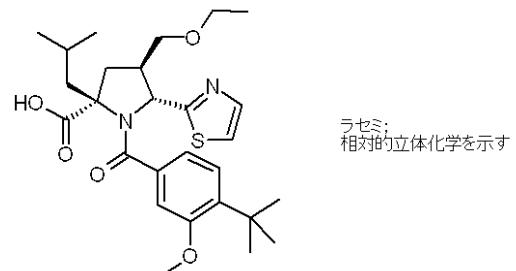
## 【0212】

実施例1

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

40

## 【化137】



50

中間体 5 (0.053 g) の無水ジクロロメタン (1 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。該混合物を 20 ℃ で一夜貯蔵した。該混合物を蒸発させ、残留物をエーテルと一緒にトリチュレートして標記化合物を固体として得た。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 503

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 503$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.37 (1H, d)、7.23 (1H, br s)、7.14 (1H, d)、6.85 (1H, s)、6.54 (1H, s)、5.37 (1H, d)、3.70 (3H, s)、3.34 - 3.47 (4H, m)、2.79 (1H, m)、2.50 (2H, m)、2.31 (1H, dd)、1.98 (1H, dd)、1.86 (1H, m)、1.30 (9H, s)、1.13 (3H, d)、1.12 (3H, t)、1.00 (3H, d)。  
10

### 【0213】

#### 実施例 2

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

### 【化138】



20

中間体 6 から実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{26}H_{36}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 489

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 489$

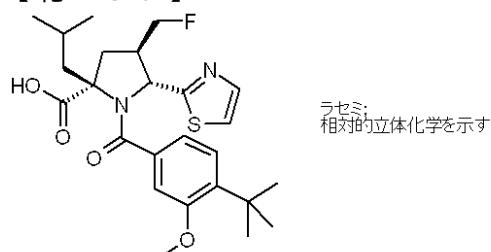
$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.40 (1H, d)、7.26 (1H, br s)、7.17 (1H, d)、6.89 (1H, d)、6.56 (1H, s)、5.38 (1H, d)、3.72 (3H, s)、3.41 (1H, dd)、3.31 (3H, s)、2.80 (1H, m)、2.51 (2H, m)、2.33 (1H, m)、2.02 (1H, dd)、1.88 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.15 (3H, d)、1.02 (3H, d)。  
30 1 プロトンは溶媒によって不明瞭になった。

### 【0214】

#### 実施例 3

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - フルオロメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

### 【化139】



40

中間体 7 から実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{25}H_{33}FN_2O_4S + H)^+$ についての MS 計算値 : 477

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 477$

50

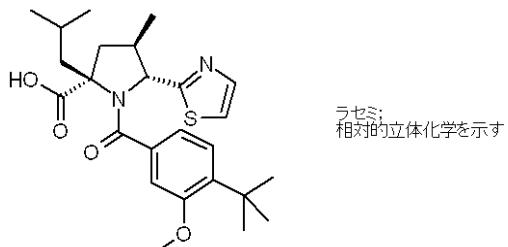
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.43 (1H, d)、7.26 (1H, br s)、7.18 (1H, d)、6.91 (1H, d)、6.59 (1H, s)、5.44 (1H, s)、4.33 - 4.58 (2H, m)、3.73 (3H, s)、2.93 (1H, m)、2.52 (2H, m)、2.39 (1H, dd)、2.03 (1H, m)、1.89 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.16 (3H, d)、1.02 (3H, d)

## 【0215】

## 実施例4

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化140】



中間体9から実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 459

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 459

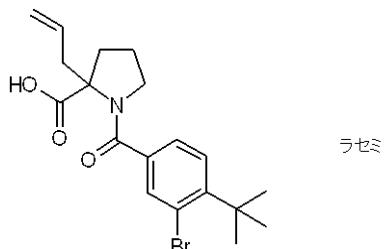
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.40 (1H, d)、7.25 (1H, br s)、7.15 (1H, d)、6.89 (1H, d)、6.59 (1H, s)、5.03 (1H, d)、3.73 (3H, s)、2.62 (1H, m)、2.53 (1H, m)、2.43 (1H, dd)、2.18 (1H, t)、2.04 (1H, m)、1.90 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.15 (3H, d)、1.04 (3H, d)、1.02 (3H, d)

## 【0216】

## 実施例5

2-アリル-1-(3-プロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化141】



2-アリル-ピロリジン-2-カルボン酸・塩酸塩 (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1988, 22, 1447) (64mg) をジクロロメタン (5mL) に溶解し、3-プロモ-4-tert-ブチルベンゾイルクロリド<sup>1</sup> (101mg) およびトリエチルアミン (139uL) で処理した。該混合物を室温で18時間攪拌した。塩酸 (2N、5mL) を添加し、該混合物を5分間攪拌した。PTFEフィルターを用いて有機物を分取し、濃縮して黄色ガム状物を得た。これを、溶離液として(A)ギ酸 (0.1%) を含有する水および(B)ギ酸 (0.05%) を含有するアセトニトリル-水 (95:5(v/v)) を用いる二溶媒系溶媒溶離を用いてC18カラムによる逆相HPLCによって精製し、エレクトロスプレー質量分光分析法によってフラクションを分析して標記化合物を固体として得た (68mg)。

(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>3</sub> + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 394 / 396

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 394 / 396

<sup>1</sup>H NMR (CDCI<sub>3</sub>): 7.75 (1H, d)、7.50 (1H, d)、7.42 (1H, d)

1 H, d d )、5.79 ( 1 H, m )、5.22 - 5.28 ( 2 H, m )、3.53 ( 2 H, m )、3.15 ( 1 H, d d )、2.86 ( 1 H, d d )、2.70 ( 1 H, m )、2.07 ( 1 H, m )、1.87 ( 2 H, m )、1.52 ( 9 H, s )

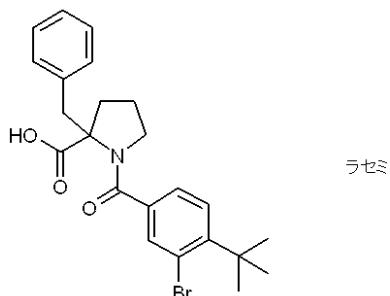
参考(1)：3-ブロモ-4-tert-ブチル安息香酸から合成した(Aust. J. Chem., 1990, 43, 807)。

### 【0217】

#### 実施例6

2-ベンジル-1-(3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-ピロリジン-2-カルボン酸

### 【化142】



2-ベンジル-ピロリジン-2-カルボン酸から実施例5と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

20

$(C_{23}H_{26}BrNO_3 + H)^+$ についてのMS計算値：444 / 446

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 444 / 446$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )：7.64 ( 1 H, d )、7.61 ( 1 H, d )、7.36 ( 4 H, m )、7.26 ( 2 H, m )、3.92 ( 1 H, d )、3.39 ( 1 H, m )、3.13 ( 1 H, d )、2.82 ( 1 H, m )、2.33 ( 1 H, m )、2.19 ( 1 H, m )、1.85 ( 1 H, m )、1.55 ( 9 H, s )、1.35 ( 1 H, m )

### 【0218】

#### 実施例7

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-ヒドロキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

30

### 【化143】



中間体4 ( 5.2 mg、0.098 mmol ) の溶液にトリフルオロ酢酸 ( 2 mL ) を添加した。該溶液を室温で一夜放置した。溶媒を真空除蒸発させ、残留物を  $CH_2Cl_2$  ( × 2 ) およびトルエンと一緒に同時蒸発させ、次いで、ジエチルエーテルと一緒にトリチュレートした。得られた白色固体を  $NaOH$  のメタノール中溶液 ( $MeOH$  1 mL 中  $NaOH$  6.4 mg) 1 mL で処理し、室温で一夜攪拌した。次いで、溶媒を真空蒸発させ、残留物を、溶離液として (A) ギ酸 ( 0.1 % ) を含有する水および (B) ギ酸 ( 0.05 % ) を含有するアセトニトリル-水 ( 95 : 5 ( v/v ) ) を用いる二溶媒系勾配溶離を用いて  $C_{18}$  カラムによる逆相HPLCによって精製して標記化合物を固体として得た。

40

$(C_{25}H_{34}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：475

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 475$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ )：7.37 ( 1 H, d )、7.25 ( 1 H, br s )、7.

50

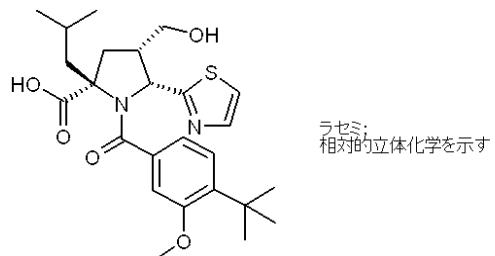
1.3 (1H, d)、6.86 (1H, d)、6.56 (1H, s)、5.34 (1H, d)、  
 3.71 (3H, s)、3.55 (1H, dd)、3.46 (1H, dd)、2.68 (1H, m)、  
 2.49 (2H, m)、2.33 (1H, dd)、2.02 (1H, m)、1.88 (1H, m)、  
 1.30 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.00 (3H, d)

## 【0219】

## 実施例8

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - ヒドロキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【化144】



中間体4aから実施例7と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値 : 475

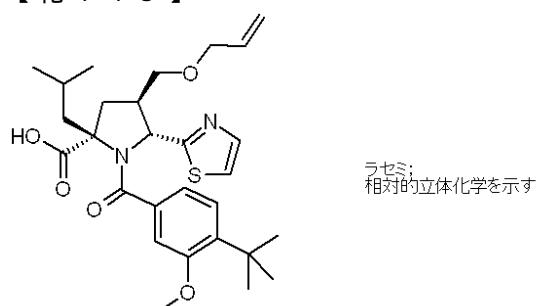
MS測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 475  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.82 (1H, d)、7.56 (1H, d)、7.19 (1H, d)、6.68 (1H, dd)、6.35 (1H, d)、5.69 (1H, d)、3.63 (3H, s)、3.18 (2H, m)、3.01 (1H, m)、2.00 - 2.35 (5H, m)、1.30 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.11 (3H, d)。

## 【0220】

## 実施例9

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - プチルベンゾイル) - 4 - アリルオキシメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【化145】



中間体14から実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H<sup>+</sup>)についてのMS計算値 : 515

MS測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 515  
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.38 (1H, d)、7.24 (1H, br s)、7.14 (1H, d)、6.85 (1H, d)、6.54 (1H, s)、5.85 (1H, m)、5.40 (1H, d)、5.19 (1H, dd)、5.11 (1H, dd)、3.92 (2H, m)、3.70 (3H, s)、3.46 (1H, m)、3.38 (1H, m)、2.80 (1H, m)、2.52 (2H, m)、2.32 (1H, dd)、1.99 (1H, dd)、1.87 (1H, m)、1.30 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.00 (3H, d)。

10

20

30

40

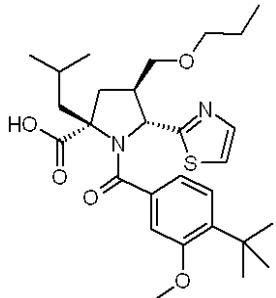
50

## 【0221】

## 実施例10

rel - (2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-プロピルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化146】



ラセミ:  
相対的立体化学を示す

10

中間体15から実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H<sup>+</sup>)についてのMS計算値: 517

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 517

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 7.36(1H, d)、7.21(1H, br s)、7.13(1H, d)、6.84(1H, d)、6.54(1H, s)、5.38(1H, d)、3.70(3H, s)、3.42(1H, dd)、3.34(4H, m - 溶媒によって部分的に隠れている)、2.79(1H, m)、2.52(1H, t)、2.29(1H, d)、1.97(1H, dd)、1.86(1H, m)、1.53(2H, m)、1.30(9H, s)、1.14(3H, d)、1.00(3H, d)、0.90(3H, t)。

20

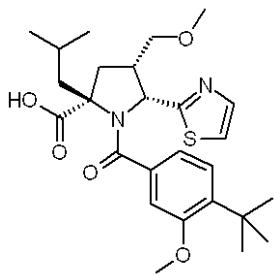
## 【0222】

## 実施例11

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

30

## 【化147】



ラセミ:  
相対的立体化学を示す

30

中間体16(51mg、0.1mmol)のジクロロメタン(5mL)中溶液にトリフルオロ酢酸(2mL)を添加し、該溶液を周囲温度で一夜攪拌した。該反応混合物を蒸発させ、残留物をジエチルエーテルと一緒にトリチュレーントして標記化合物を固体として得た。

40

(C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 489。

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 489

Nmr分光分析はこの化合物が実施例15と同一であることを示した - ラセミ化合物対单一エナンチオマー。

40

## 【0223】

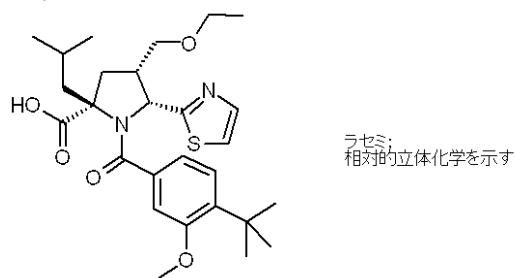
## 実施例12

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

50

## ルボン酸

## 【化148】



10

中間体17から実施例11と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：503

MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 503$ 。

Nmr分光分析はこの化合物が実施例16と同一であることを示した - ラセミ化合物対单一エナンチオマー。

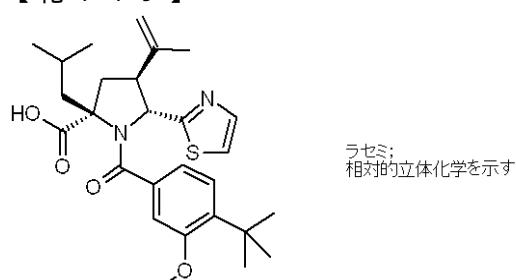
## 【0224】

## 実施例13

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-イソプロペニル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

20

## 【化149】



中間体12（74mg、0.14mmol）をトリフルオロ酢酸（2mL）に溶解した。該反応を室温で一夜放置した。次いで、溶媒を真空蒸発させ、残留物をジエチルエーテルと一緒にトリチュレートした。得られた固体を濾過により回収し、真空乾燥させて標記化合物を得た。

$(C_{27}H_{36}N_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値：485。

MS測定値（エレクトロスプレー）： $(M + H)^+ = 485$ 。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.36 (1H, d)、7.15 (2H, m)、6.88 (1H, d)、6.51 (1H, s)、5.32 (1H, d)、4.78 (1H, br s)、4.68 (1H, s)、3.69 (3H, s)、3.32 (1H, m)、2.49 (2H, m)、2.33 (1H, dd)、2.02 (1H, dd)、1.88 (1H, m)、1.71 (3H, s)、1.30 (9H, s)、1.16 (3H, d)、1.01 (3H, d)。

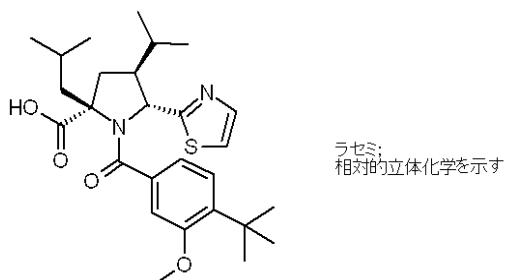
40

## 【0225】

## 実施例14

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-イソプロピル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化150】



中間体13から実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$(C_{27}H_{38}N_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値：487。

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 487$ 。

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.38 (1H, d)、7.16 (2H, m)、6.85 (1H, d)、6.46 (1H, s)、5.22 (1H, d)、3.69 (3H, s)、2.51 (2H, m)、2.26 (2H, m)、1.97 (1H, dd)、1.84 (1H, m)、1.66 (1H, m)、1.31 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.00 (3H, d)、0.93 (3H, d)、0.75 (3H, d)。

## 【0226】

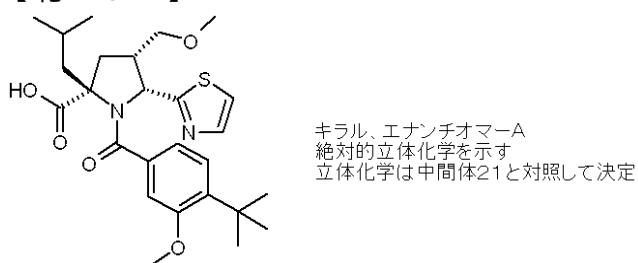
## 実施例15

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

20

[rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA]

## 【化151】



30

中間体21(191mg)のジクロロメタン(5mL)中溶液にトリフルオロ酢酸(5mL)を添加し、得られた溶液を20℃で18時間放置した。該混合物を蒸発乾固させ、残留物をエーテルと一緒にトリチュレートして標記化合物のエナンチオマーAを固体として得た。

$(C_{26}H_{36}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値：489。

40

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 489$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.87 (1H, d)、7.61 (1H, d)、7.23 (1H, d)、6.72 (1H, dd)、6.37 (1H, s)、5.67 (1H, d)、3.65 (3H, s)、3.21 (2H, m)、3.11 (3H, s)、2.69 (1H, t)、2.17-2.33 (4H, m)、2.05 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.15 (3H, d)、1.13 (3H, d)。カルボン酸プロトンは溶媒と交換された。この化合物はNMRにより実施例11(上記)と同一であった。

この化合物の絶対的立体化学は中間体21と対照して決定し、示されるように(2S,4S,5R)であることが示された。

## 【0227】

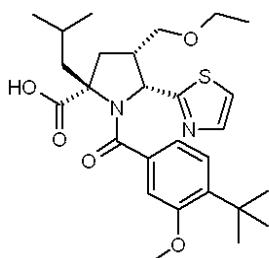
## 実施例16

50

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

[rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA]

【化152】



キラル、エナンチオマーA  
絶対的立体化学を示す  
立体化学はX線結晶学により決定

10

中間体22(219mg)のジクロロメタン(5mL)中溶液にトリフルオロ酢酸(5mL)を添加し、得られた溶液を20で18時間貯蔵した。該混合物を蒸発乾固させ、残留物をエーテルと一緒にトリチュレートして標記化合物のエナンチオマーAを固体として得た。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 503

20

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 503。

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 7.87(1H, d)、7.61(1H, d)、7.23(1H, d)、6.73(1H, dd)、6.36(1H, d)、5.69(1H, d)、3.65(3H, s)、3.15 - 3.30(4H, m)、2.72(1H, t)、2.20 - 2.35(4H, m)、2.05(1H, m)、1.33(9H, s)、1.15(3H, d)、1.13(3H, d)、1.09(3H, t)。カルボン酸プロトンは溶媒と交換された。この化合物はNMRにより実施例12(上記)と同一であった。

この化合物の絶対的立体化学はX線結晶学によって決定され、示されるように(2S,4S,5R)であることが示された。

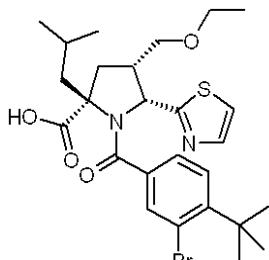
【0228】

30

実施例17

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-ブロモ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

【化153】



キラル;  
絶対的立体化学を示す

40

出発物質として中間体29を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 551および553

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 551および553

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 7.83(d, 1H)、7.60(d, 1H)、7.42(d, 1H)、7.09 - 7.04(m, 2H)、5.61(d, 1H)、3.28 - 3.20(m, 3H)、3.15(m, 1H)、2.72(t, 1H)、2.32 - 2.15(m, 4H)、2.02(m, 1H)、1.45(s, 9H)、1.10(t, 6H)、1.06(

50

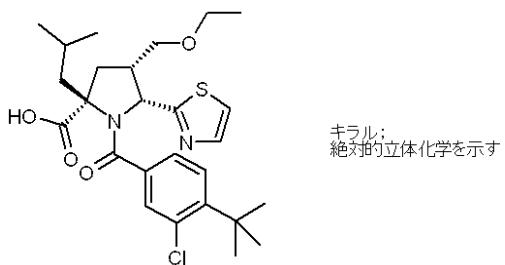
t , 3 H )。

【0229】

実施例 18

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-クロロ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

【化154】



10

出発物質として中間体 30 を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値: 507 および 509

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 507 および 509

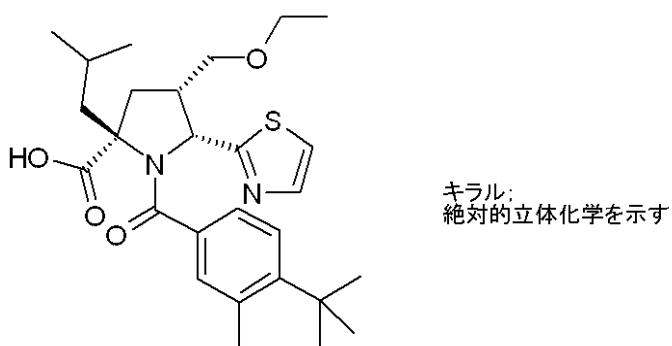
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.82 (d, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.40 (d, 1H)、7.00 (dd, 1H)、6.86 (d, 1H)、5.63 (d, 1H)、3.29 - 3.20 (m, 3H)、3.20 - 3.11 (m, 1H)、2.71 (t, 1H)、2.31 - 2.15 (m, 4H)、2.03 - 1.97 (m, 1H)、1.42 (s, 9H)、1.10 (t, 6H)、1.06 (t, 3H)。

【0230】

実施例 19

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メチル-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

【化155】



30

0 での中間体 28 (0.48 g, 0.93 mmol) の無水 DMF (10 mL) 中攪拌溶液に水素化ナトリウム(鉛油中 60 % 分散体; 0.061 g, 1.52 mmol)を添加した。得られた混合物を 0 で 30 分間攪拌した後、ヨードメタン(0.37 mL, 4.65 mmol)を添加した。該混合物を 5 で 2 時間攪拌し、次いで、蒸発乾固させた。残留物をトリフルオロ酢酸(8 mL)に溶解し、室温で 19 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を蒸発させ、残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発させた。粗製生成物を、溶離液としてシクロヘキサン-酢酸エチル(2:1 (v/v) から 3:2 (v/v) の勾配溶離)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーに付すことにより精製し、次いで、ジエチルエーテルから結晶化して標記化合物を固体として得た。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS 計算値: 487

MS 測定値(エレクトロスプレー) : (M + H)<sup>+</sup> = 487

40

50

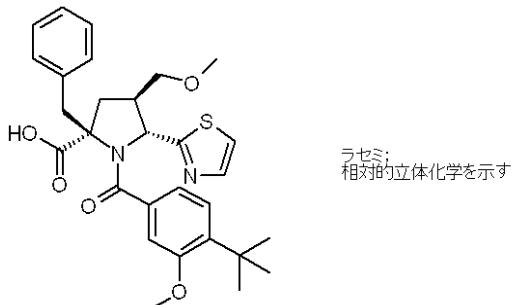
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.81 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.62 (bs, 1H), 5.625 (d, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.69 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32 - 2.14 (m, 4H), 2.02 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.12 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.05 (t, 3H)。

## 【0231】

## 実施例20

rel-(2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸 10

## 【化156】



20

出発物質として中間体37を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：523

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 523

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.60 (m, 6H), 7.30 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.39 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.72 (t, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.43 (s, 9H)。

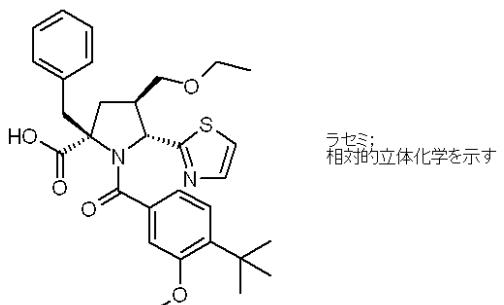
## 【0232】

30

## 実施例21

rel-(2R,4R,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化157】



40

出発物質として中間体38を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：537

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 537

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.36 (6H, m), 7.19 (1H, d), 7.03 (1H, d), 6.48 (1H, d), 6.42 (1H, s), 4.73 (1H, d), 4.02 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.34 (1H, m), 3.25 (2H, dd) 50

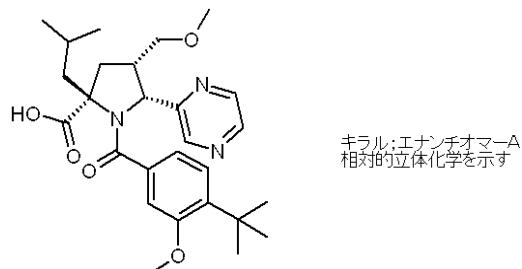
)、3.19(2H, m)、2.76(1H, m)、2.64(1H, t)、2.37(1H, d d)、1.29(9H, s)、1.03(3H, t)

### 【0233】

#### 実施例22

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA

### 【化158】



10

出発物質として中間体43を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 484

MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=484

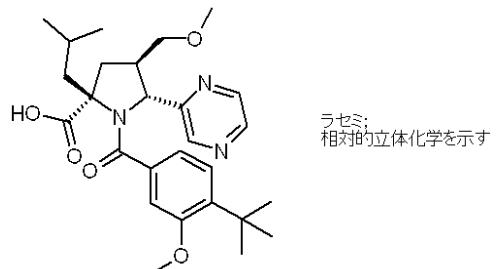
<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.52(m, 2H)、8.30(s, 1H)、7.14(d, 1H)、6.66(d, 1H)、6.35(s, 1H)、5.52(d, 1H)、3.60(s, 3H)、3.34(1H, m)、3.13(m, 1H)、2.92(s, 3H)、2.70(m, 1H)、2.27(m, 4H)、2.05(m, 1H)、1.27(s, 9H)、1.14(d, 3H)、1.11(d, 3H)。

### 【0234】

#### 実施例23

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

### 【化159】



30

出発物質として中間体46を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>+H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 484

MS測定値(エレクトロスプレー):(M+H)<sup>+</sup>=484

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD): 8.62(s, 1H)、8.11(s, 1H)、8.08(s, 1H)、7.00(d, 1H)、6.73(d, 1H)、6.40(s, 1H)、5.00(d, 1H)、3.60(s, 3H)、3.29(m, 1H)、3.23(m, 1H)、3.14(s, 3H)、2.62(m, 1H)、2.43(m, 1H)、2.31(m, 2H)、1.99(m, 1H)、1.80(m, 1H)、1.18(s, 9H)、1.05(d, 3H)、0.93(d, 3H)。

### 【0235】

#### 実施例24

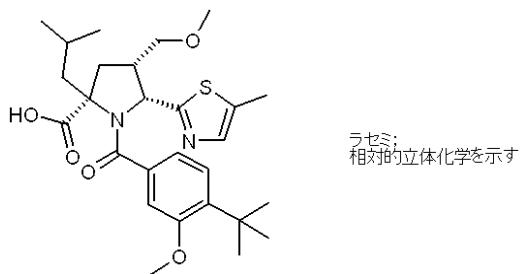
rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリ

40

50

## ジン - 2 - カルボン酸

## 【化 1 6 0】



10

出発物質として中間体 5 1 を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 503

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 503$

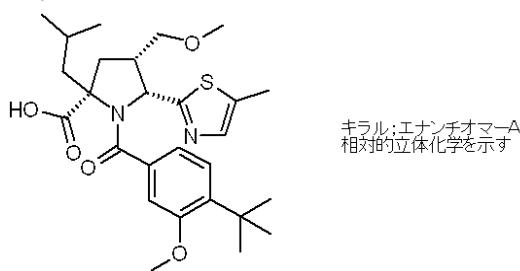
$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.52 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.29 (1H, s), 5.5 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.26 - 3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.77 - 2.67 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.3 - 1.94 (5H, m), 1.31 (9H, s), 1.11 (3H, d) および 1.08 (3H, d)

## 【0236】

## 実施例 2 5

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (5 - メチル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸のエナンチオマー A

## 【化 1 6 1】



20

30

出発物質として中間体 9 3 を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についての MS 計算値 : 503

MS 測定値 (エレクトロスプレー) :  $(M + H)^+ = 503$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) : 7.52 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.72 (1H, d), 6.29 (1H, s), 5.5 (1H, d), 3.64 (3H, s), 3.26 - 3.15 (2H, m), 3.11 (3H, s), 2.77 - 2.67 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.3 - 1.94 (5H, m), 1.31 (9H, s), 1.11 (3H, d) および 1.08 (3H, d)。

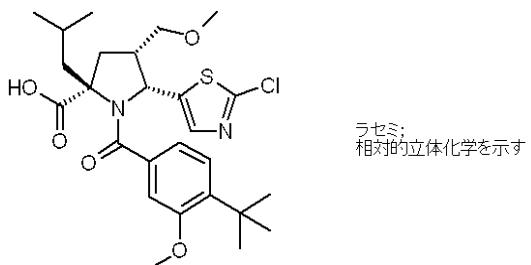
40

## 【0237】

## 実施例 2 6

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - メトキシメチル - 5 - (2 - クロロ - 1,3 - チアゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【化162】



出発物質として中間体56を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

(C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：523 / 525

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 523 / 525

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.42 (1H, s)、7.21 (1H, d)、6.74 (1H, d)、6.46 (1H, s)、5.42 (1H, s)、3.66 (3H, s)、3.19 (1H, m)、3.12 (1H, m)、3.08 (3H, s)、2.88 (1H, t)、2.32 - 2.07 (4H, m)、2.00 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.09 (6H, dd)。

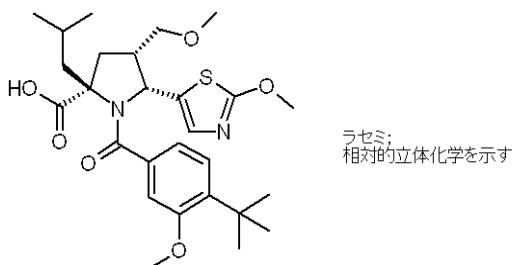
## 【0238】

## 実施例27

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(2-メトキシ-1,3-チアゾール-5-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

20

## 【化163】



30

出発物質として中間体57を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：519

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 519

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.2 (1H, d)、6.89 (1H, s)、6.75 (1H, d)、6.54 (1H, s)、5.23 (1H, d)、3.94 (3H, s)、3.67 (3H, s)、3.16 (1H, m)、3.12 (3H, s)、3.04 (1H, m)、2.96 (1H, m)、2.29 - 2.05 (4H, m)、1.98 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.08 (6H, m)。

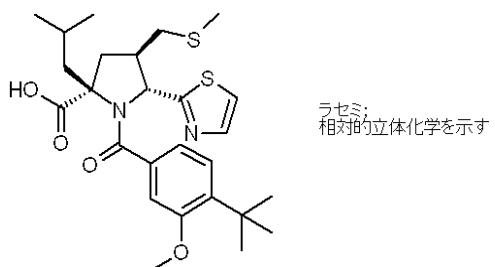
40

## 【0239】

## 実施例28

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-((メチルチオ)メチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化164】



出発物質として中間体5-8を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$(C_{26}H_{36}N_2O_4S_2 + H)^+$ についてのMS計算値：505

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 505$

$^1H$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)：7.48(1H, d)、7.19(1H, d)、7.11(1H, d)、6.88(1H, d)、6.45(1H, s)、5.22(1H, d)、3.67(3H, s)、3.07(1H, dd)、2.76 - 2.63(2H, m)、2.63 - 2.49(2H, m)、2.11 - 1.96(2H, m)、2.04(3H, s)、1.93 - 1.81(1H, m)、1.31(9H, s)、1.08(3H, d)、1.04(3H, d)。

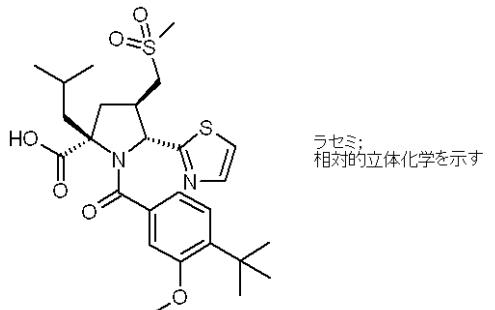
## 【0240】

## 実施例29

20

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-((メタンスルホニル)メチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化165】



30

出発物質として中間体5-9を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{26}H_{36}N_2O_6S_2 + H)^+$ についてのMS計算値：537

MS測定値(エレクトロスプレー)： $(M + H)^+ = 537$

$^1H$  NMR(CDCl<sub>3</sub>)：7.40(1H, d)、7.25(1H, d)、7.18(1H, d)、6.85(1H, d)、6.49(1H, s)、5.52(1H, d)、3.69(3H, s)、3.31(1H, dd)、3.22 - 3.09(2H, m)、2.98 - 2.89(1H, m)、2.89(3H, s)、2.51(1H, dd)、2.26(1H, t)、2.04(1H, dd)、1.94 - 1.81(1H, m)、1.31(9H, s)、1.08(3H, d)、1.04(3H, d)。

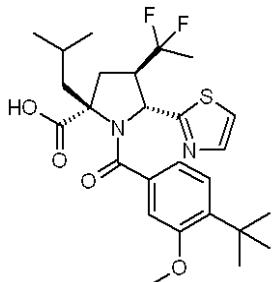
40

## 【0241】

## 実施例30

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1,1-ジフルオロエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化166】



出発物質として中間体60を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$(C_{26}H_{34}N_2F_2O_4S + H)^+$ についてのMS計算値: 509

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 509$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.59 (1H, d)、7.23 (1H, d)、7.09 (1H, d)、6.93 (1H, dd)、6.42 (1H, s)、5.57 (1H, d)、3.67 (3H, s)、3.07 (1H, m)、2.96 (1H, dd)、2.51 (1H, dd)、2.25 (1H, dd)、2.13 (1H, dd)、1.85 (1H, m)、1.59 (3H, t)、1.33 (9H, s)、1.08 (3H, d)、10.3 (3H, d)。

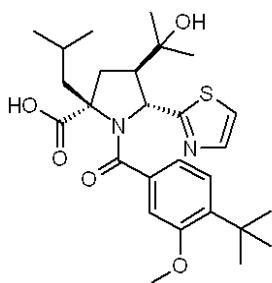
## 【0242】

## 実施例31

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

20

## 【化167】



30

出発物質として中間体61を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 503$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.44 (1H, d)、7.22 (1H, d)、7.11 (1H, d)、6.94 (1H, d)、6.43 (1H, s)、5.56 (1H, d)、3.67 (3H, s)、2.87 (1H, dd)、2.65 (1H, m)、2.49 (1H, d)、2.20 (1H, m)、2.08 (1H, dd)、1.87 (1H, m)、1.33 (9H, s)、1.30 (3H, s)、1.08 (6H, m)、1.02 (3H, d)。

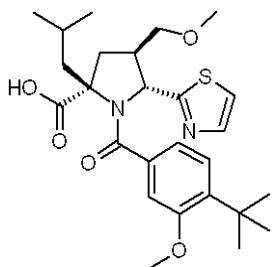
40

## 【0243】

## 実施例32

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA

## 【化168】



キラル、エナンチオマーA;  
相対的立体化学を示す

出発物質として中間体6-2を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

10

$(C_{26}H_{36}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 489

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 489$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.41 (1H, d)、7.26 (1H, s)、7.16 (1H, d)、6.88 (1H, d)、6.55 (1H, s)、5.38 (1H, d)、3.71 (3H, s)、3.41 (1H, m)、3.28 - 3.35 (4H, m)、2.80 (1H, m)、2.51 (2H, m)、2.33 (1H, dd)、2.02 (1H, dd)、1.87 (1H, m)、1.32 (9H, s)、1.15 (3H, d)、1.01 (3H, d)。

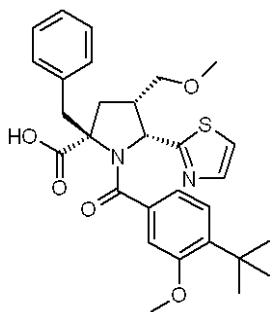
## 【0244】

## 実施例33

rel-(2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

20

## 【化169】



ラセミ;  
相対的立体化学を示す

30

出発物質として中間体6-3を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{29}H_{34}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 523

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 523$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.82 (1H, d)、7.53 (1H, d)、7.45 (5H, m)、7.21 (1H, d)、6.71 (1H, d)、6.44 (1H, s)、5.12 (1H, d)、3.87 (1H, d)、3.67 (3H, s)、3.34 (2H, m)、2.91 (3H, s)、2.88 (1H, dd)、2.38 (1H, m)、2.17 (1H, t)、1.85 (1H, m)、1.30 (9H, s)

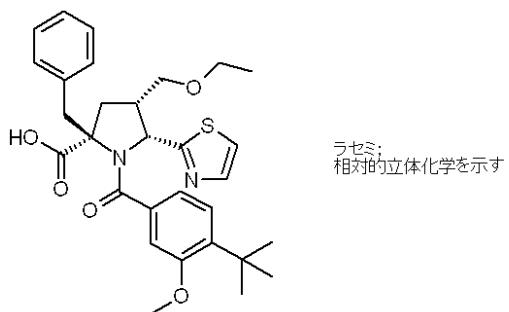
40

## 【0245】

## 実施例34

rel-(2R,4S,5R)-2-ベンジル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化170】



10

出発物質として中間体64を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{30}H_{36}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 537

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 537$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.76 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.43 (5H, m), 7.21 (1H, d), 6.73 (1H, dd), 6.45 (1H, s), 5.13 (1H, d), 3.90 (1H, d), 3.66 (3H, s), 3.35 (1H, d), 3.00 (3H, m), 2.40 (2H, m), 2.20 (1H, t), 1.85 (1H, m), 1.30 (9H, s), 0.93 (3H, t)。

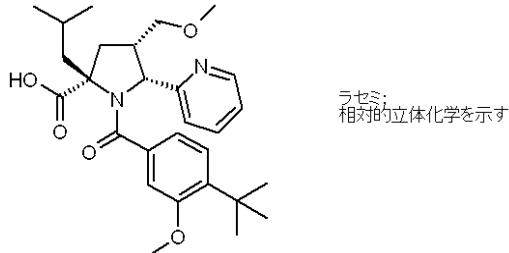
## 【0246】

## 実施例35

20

rel - (2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化171】



30

出発物質として中間体69を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{28}H_{38}N_2O_5 + H)^+$ についてのMS計算値: 483

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 483$

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 8.54 (1H, d), 7.51 (1H, t), 7.30 (1H, m), 7.05 (1H, d), 6.73 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.20 (1H, s), 5.31 (1H, d), 3.48 (3H, s), 3.23 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.01 (3H, s), 2.47 (1H, dd), 2.37 (1H, t), 2.29 (1H, dd), 2.18 (2H, m), 1.96 (1H, m), 1.25 (9H, s), 1.16 (3H, d), 1.10 (3H, d)。

40

## 【0247】

## 実施例36

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化172】



出発物質として中間体7-2を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 503$

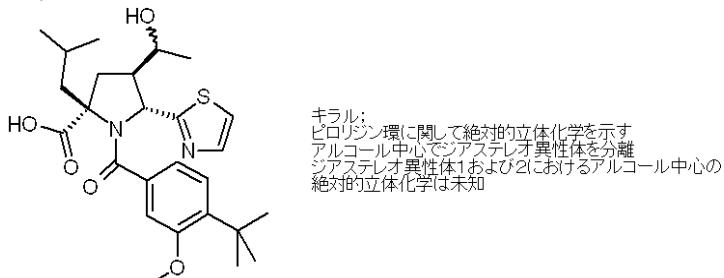
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.45 (1H, d)、7.23 (1H, d)、7.10 (1H, d)、6.95 (1H, d)、6.43 (1H, s)、5.56 (1H, d)、3.67 (3H, s)、2.88 (1H, dd)、2.65 (1H, m)、2.49 (1H, d)、2.20 (1H, dd)、2.08 (1H, dd)、1.87 (1H, m)、1.34 (9H, s)、1.31 (3H, s)、1.08 (6H, m)、1.03 (3H, d)。

## 【0248】

実施例37aおよび実施例37b

(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のジアステレオ異性体1およびジアステレオ異性体2 20

## 【化173】



窒素下での中間体7-3 (0.065g、0.133mmol) の無水THF (5mL) 中冷(0)溶液に水素化ホウ素ナトリウム (0.025g、0.68mmol) を添加した。該混合物を0で30分間攪拌し、次いで、室温で3時間攪拌した。該混合物を酸性化し(2M HCl)、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を乾燥させ( $Na_2SO_4$ )、蒸発させてガム状固体を得た。これを、溶離液として(A)ギ酸(0.1%)を含有する水および(B)ギ酸(0.05%)を含有するアセトニトリル-水(95:5(v/v))を用いる二溶媒系溶媒溶離を用いてC18カラムによる分取HPLCを繰り返すことによって精製して、該アルコールのジアステレオ異性体の混合物を得た。溶離液として0.1%トリフルオロ酢酸を含有するヘプタン-エタノール(90:10(v/v))を用いるChiralpak ADカラムによるさらなるHPLC精製によって、初期に溶出するジアステレオ異性体であるジアステレオ異性体1(実施例37a)を得、次いで、後に溶出するジアステレオ異性体であるジアステレオ異性体2(実施例37b)を得た。 40

実施例37a

$(C_{26}H_{36}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 489

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 489$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.37 (d, 1H)、7.23 (bs, 1H)、7.13 (d, 1H)、6.85 (d, 1H)、6.55 (s, 1H)、5.43 (d, 1H)、3.75 - 3.68 (m, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.67 - 3.60 (m, 1H)、2.61 - 2.49 (m, 2H)、2.23 (q, 1H)、2.00 (dd, 1H)、1. 50

9.3 - 1.80 (m, 3H)、1.30 (s, 9H)、1.15 (d, 3H)、1.04 (d, 3H)、0.995 (d, 3H)。

### 実施例 37 b

(C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 489

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 489

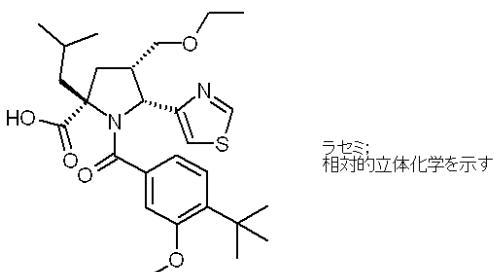
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.41 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、7.18 (d, 1H)、6.68 (d, 1H)、6.46 (s, 1H)、5.50 (d, 1H)、3.79 (m, 1H)、3.74 - 3.66 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、2.74 - 2.64 (m, 1H)、2.49 (bd, 1H)、2.39 (t, 1H)、2.28 (dd, 1H)、2.00 (m, 1H)、1.91 - 1.81 (m, 1H)、1.32 (s, 9H)、1.13 (d, 3H)、1.03 (d, 3H)、0.99 (d, 3H)。 10

### 【0249】

#### 実施例 38

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

### 【化174】



20

出発物質として中間体78を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 503

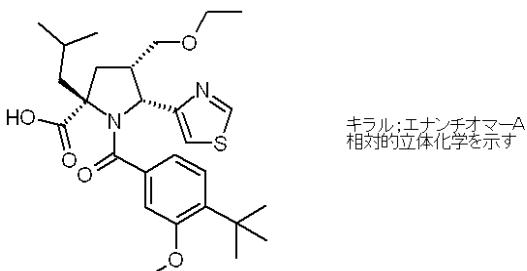
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 9.07 (1H, s)、7.17 (1H, d)、7.08 (1H, s)、6.68 (1H, d)、6.35 (1H, s)、5.59 (1H, d)、3.64 (3H, s)、3.25 - 3.10 (3H, m)、3.05 - 3.01 (1H, m)、2.78 (1H, t)、2.34 - 1.98 (5H, m)、1.28 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.10 (3H, d)および1.03 (3H, t)。 30

### 【0250】

#### 実施例 39

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(1,3-チアゾール-4-イル))-ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA

### 【化175】



40

出発物質として中間体79を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 503

50

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 9.08 (1H, s)、7.17 (1H, d)、7.08 (1H, s)、6.68 (1H, d)、6.34 (1H, s)、5.59 (1H, d)、3.64 (3H, s)、3.24 - 3.10 (3H, m)、3.05 - 3.01 (1H, m)、2.78 (1H, t)、2.34 - 1.98 (5H, m)、1.28 (9H, s)、1.14 (3H, d)、1.10 (3H, d)および1.03 (3H, t)。

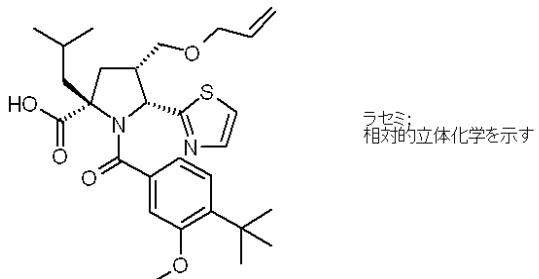
## 【0251】

## 実施例40

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-アリルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

10

## 【化176】



出発物質として中間体80を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

20

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.74 (d, 1H)、7.48 (d, 1H)、7.11 (d, 1H)、6.61 (dd, 1H)、6.25 (d, 1H)、5.67 (m, 1H)、5.58 (d, 1H)、5.05 (dd, 1H)、4.99 (dd, 1H)、3.61 (d, 2H)、3.53 (s, 3H)、3.17 (m, 2H)、2.66 (t, 1H)、2.08 - 2.23 (m, 4H)、1.94 (m, 1H)、1.20 (s, 9H)、1.03 (d, 3H)および1.00 (d, 3H)

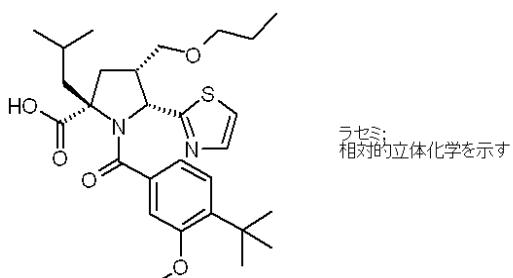
## 【0252】

## 実施例41

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-プロピルオキシメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

30

## 【化177】



10%パラジウム-炭(50mg)に実施例40(10mg)のエタノール(4mL)中溶液を添加し、1気圧の水素圧下にて20°で4時間攪拌した。触媒を濾過により除去し、エタノール(10mL)で洗浄した。濾液および洗浄液を合わせ、溶媒を除去して標記化合物を得た。

40

(C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 517

MS測定値(エレクトロスプレー):(M + H)<sup>+</sup> = 517

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.83 (1H, d)、7.57 (1H, d)、7.20 (1H, d)、6.70 (1H, d)、6.34 (1H, br s)、5.66 (1H, d)、3.62 (3H, s)、3.24 (2H, m)、3.10 (2H, m)、2.73 (1H, t)、2.23 (4H, m)、2.04 (1H, m)、1.45 (2H, m)、1.30 (9H, s)

50

H, s)、1.13 (3H, d)、1.10 (3H, d) 0.84 (3H, t)。

**【0253】**

**実施例42**

rel - (2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - シアノメチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

**【化178】**



10

出発物質として中間体81を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：484

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 484

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.41 (1H, d)、7.23 (1H, s)、7.14 (1H, d)、6.86 (1H, br s)、6.59 (1H, s)、5.25 (1H, d)、3.72 (3H, s)、2.92 (1H, m)、2.58 (3H, m)、2.44 (2H, m)、2.03 (1H, m)、1.89 (1H, m)、1.30 (9H, s)、1.15 (3H, d)、1.00 (3H, d)。

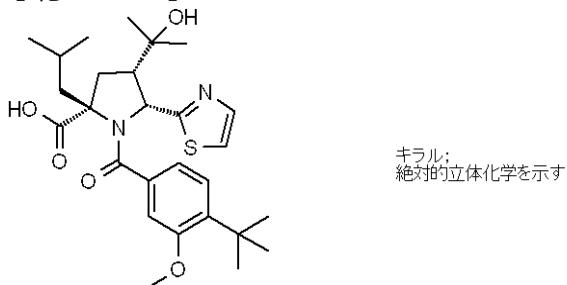
20

**【0254】**

**実施例43**

(2S, 4S, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチルエチル) - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

**【化179】**



30

出発物質として中間体82を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値：503

MS測定値(エレクトロスプレー)：(M + H)<sup>+</sup> = 503

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) : 7.79 (1H, d)、7.52 (1H, d)、7.21 (1H, d)、6.72 (1H, dd)、6.30 (1H, d)、5.65 (1H, d)、3.63 (3H, s)、3.09 (1H, m)、2.49 (1H, t)、2.29 (2H, m)、2.18 (1H, dd)、2.02 (1H, m)、1.31 (9H, s)、1.13 (9H, m)、0.76 (3H, s)

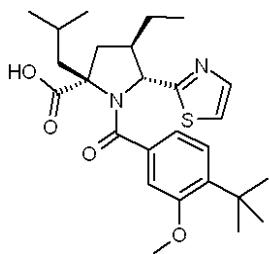
40

**【0255】**

**実施例44**

rel - (2S, 4R, 5R) - 2 - イソブチル - 1 - (3 - メトキシ - 4 - tert - ブチルベンゾイル) - 4 - エチル - 5 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【化180】



ラセミ:  
相対的立体化学を示す

出発物質として中間体85を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 473

10

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 473

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 7.37 (1H, d)、7.20 (1H, br s)、7.13 (1H, d)、6.85 (1H, d)、6.53 (1H, s)、5.07 (1H, d)、3.70 (3H, s)、2.40 - 2.55 (3H, m)、2.11 (1H, m)、2.00 (1H, dd)、1.86 (1H, m)、1.46 (1H, m)、1.38 (1H, m)、1.30 (9H, s)、1.13 (3H, d)、0.99 (3H, d)、0.83 (3H, t)。

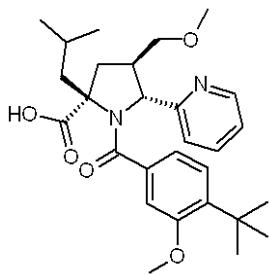
## 【0256】

## 実施例45

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(ピリジ-2-イル))-ピロリジン-2-カルボン酸

20

## 【化181】



ラセミ:  
相対的立体化学を示す

出発物質として中間体88を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

(C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 483

30

MS測定値(エレクトロスプレー): (M + H)<sup>+</sup> = 483

40

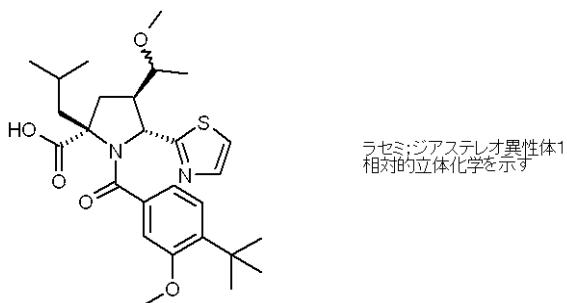
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): 8.42 (1H, d)、7.53 (1H, dt)、7.22 (1H, dd)、7.17 (1H, d)、6.98 (1H, d)、6.89 (1H, dd)、6.39 (1H, d)、5.17 (1H, d)、3.67 (3H, s)、3.44 (2H, m)、3.30 (3H, s)、2.69 (1H, m)、2.58 (1H, dd)、2.52 (1H, t)、2.35 (1H, dd)、2.10 (1H, dd)、1.92 (1H, m)、1.32 (9H, s)、1.18 (3H, d)、1.04 (3H, d)。

## 【0257】

## 実施例46

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-メトキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のジアステレオ異性体1

## 【化182】



10

出発物質として中間体94を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 503$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.37 (1H, b s), 7.20 (1H, b s), 7.14 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.53 (1H, s), 5.42 (1H, d), 3.35 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.19 (1H, m), 2.67 - 2.45 (3H, m), 2.21 (1H, dd), 1.96 (1H, dd), 1.83 (1H, m), 1.30 (9H, s), 1.12 (3H, d), 1.04 (3H, d), 0.98 (3H, d)。

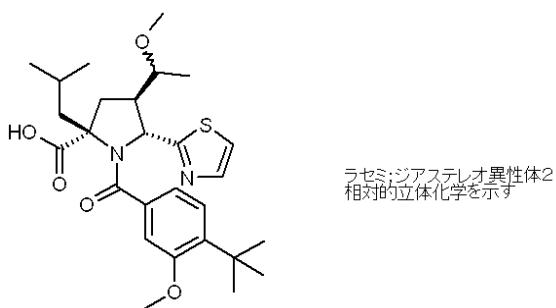
## 【0258】

20

## 実施例47

rel-(2S,4R,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-(1-メトキシエチル)-5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のジアステレオ異性体2

## 【化183】



30

出発物質として中間体95を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。

$(C_{27}H_{38}N_2O_5S + H)^+$ についてのMS計算値: 503

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 503$

$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.35 (1H, d), 7.24 (1H, b s), 7.17 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.42 (1H, b s), 5.43 (1H, d), 3.68 (3H, s), 3.40 (1H, m), 3.19 (3H, s), 2.74 (1H, m), 2.49 (1H, bd), 2.36 (1H, t), 2.27 (1H, dd), 1.99 (1H, dd), 1.85 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.13 (3H, d)および0.99 (6H, d)。

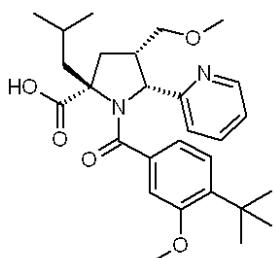
40

## 【0259】

## 実施例48

(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシ-メチル-5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA

## 【化184】



キラル;エナンチオマーA  
相対的立体化学を示す

出発物質として中間体96を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{28}H_{38}N_2O_5 + H)^+$ についてのMS計算値: 483

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 483$

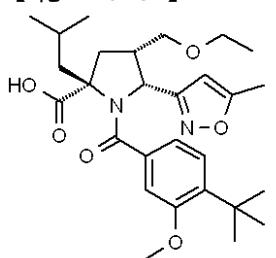
$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 8.54 (1H, d)、7.51 (1H, t)、7.28 (1H, m)、7.06 (1H, d)、6.74 (1H, d)、6.62 (1H, d)、6.20 (1H, s)、5.31 (1H, d)、3.49 (3H, s)、3.15 (1H, m)、3.02 (3H, s)、2.48 (1H, dd)、2.37 (1H, t)、2.33 (1H, m)、2.19 (1H, m)、1.97 (1H, m)、1.26 (9H, s)、1.16 (3H, d)および1.11 (3H, d)。

## 【0260】

## 実施例49

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-エトキシメチル-5-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸のエナンチオマーA 20

## 【化185】



キラル;エナンチオマーA  
相対的立体化学を示す

出発物質として中間体102を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 30

$(C_{28}H_{40}N_2O_6 + H)^+$ についてのMS計算値: 501

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 501$

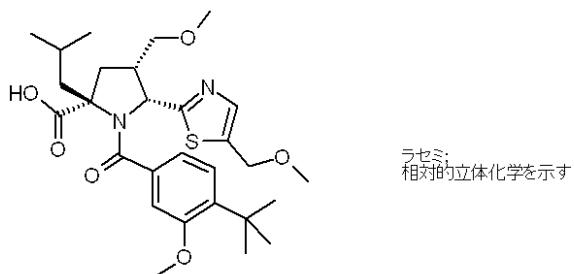
$^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ): 7.20 (1H, d)、6.74 (1H, d)、6.53 (1H, s)、6.40 (1H, s)、5.28 (1H, d)、3.68 (3H, s)、3.23 (2H, m)、3.06 (3H, m)、2.34 (3H, s)、2.19 (4H, m)、1.99 (1H, m)、1.31 (9H, s)、1.10 (9H, m)。

## 【0261】

## 実施例50

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メトキシメチル-1,3-チアゾール-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 40

## 【化186】



出発物質として中間体111を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

$(C_{28}H_{40}N_2O_6S + H)^+$ についてのMS計算値: 533

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 533$

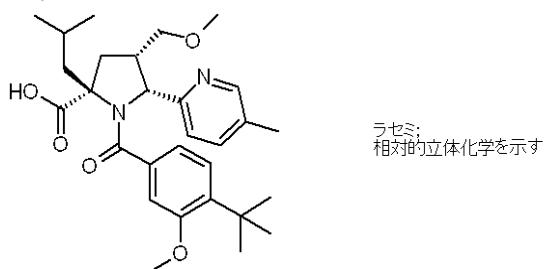
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 7.73 (1H, s)、7.17 (1H, d)、6.66 (1H, d)、6.38 (1H, s)、4.57 (2H, dd)、5.65 (1H, d)、3.62 (3H, s)、3.38 - 3.22 (2H, m)、3.34 (3H, s)、3.14 (3H, s)、2.63 (1H, t)、2.42 - 2.17 (4H, m)、2.01 - 1.88 (1H, m)、1.29 (9H, s)、1.12 (3H, d)および1.10 (3H, d)。

## 【0262】

## 実施例51

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化187】



出発物質として中間体116を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 20

$(C_{29}H_{40}N_2O_5 + H)^+$ についてのMS計算値: 497

MS測定値(エレクトロスプレー):  $(M + H)^+ = 497$

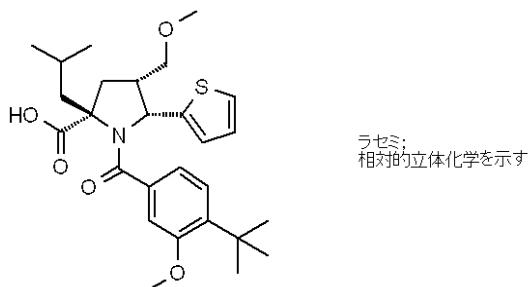
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ): 8.36 (1H, s)、7.29 (1H, dd)、7.06 (1H, d)、6.57 - 6.65 (2H, m)、6.18 (1H, d)、5.26 (1H, d)、3.49 (3H, s)、3.11 - 3.27 (2H, m)、3.03 (3H, s)、2.35 (3H, s)、2.08 - 2.54 (5H, m)、1.9 - 2.03 (1H, m)、1.26 (9H, s)、1.15 (3H, d)および1.09 (3H, d)。

## 【0263】

## 実施例52

rel-(2S,4S,5R)-2-イソブチル-1-(3-メトキシ-4-tert-ブチルベンゾイル)-4-メトキシメチル-5-(チエン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸

## 【化188】



出発物質として中間体121を用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を製造した。 10

(C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S + H)<sup>+</sup>についてのMS計算値: 488

MS測定値(エレクトロスプレー) (M + H)<sup>+</sup>: 488

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.25 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.65 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.83 - 2.59 (br m, 4H), 2.20 (dd, 1H), 1.93 - 1.80 (br m, 2H), 1.76 - 1.48 (br, 1H), 1.83 (s, 9H), 1.07 (d, 3H), 1.06 (d, 3H)。

## 【0264】

本発明の化合物はいずれもの好都合な方法で投与するために処方され得、したがって、 20  
本発明はまた、1種類またはそれ以上の生理学上許容される希釈剤または担体と混合した式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を含む、治療に用いるための医薬組成物をその範囲内に包含する。

## 【0265】

本発明の化合物は静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、局所投与、経皮投与または経粘膜投与を包含する種々の経路によって投与され得る。全身投与については、経口投与が好ましい。経口投与については、例えば、化合物を、カプセル剤、錠剤、ならびにシロップ剤、エリキシル剤および濃厚滴剤のごとき液体製剤のような慣用の経口投与剤形に処方することができる。 30

## 【0266】

別法として、注射(非経口投与)、例えば、筋肉注射、静脈注射、腹腔内注射および皮下注射を用いることができる。注射については、本発明の化合物は溶液、好ましくは、生理学的に適合し得る緩衝液または溶液、例えば、生理食塩水、ハンクス液、またはリンゲル液中にて処方される。加えて、当該化合物は固体形態にて処方され得るか、または使用直前に再溶解または懸濁することができる。凍結乾燥形態を製造することもできる。 40

## 【0267】

全身投与はまた経粘膜手段または経皮手段によって行うこともできる。経粘膜投与または経皮投与については、処方において浸透すべき障壁に適当な浸潤剤を用いる。かかる浸潤剤は当該技術分野において一般に知られており、例えば、経粘膜投与については胆汁酸塩およびフジシン酸誘導体が挙げられる。加えて、界面活性剤を用いて浸透を促進することができる。経粘膜投与は、例えば、鼻用スプレー剤、直腸用坐剤、または膣用坐剤によって行うことができる。 40

## 【0268】

局所投与については、本発明の化合物は、当該技術分野において一般に知られているよう、軟膏剤(ointments)、軟膏剤(salves)、ゲル剤、またはクリーム剤に処方され得る。

## 【0269】

種々の化合物の投与量は、化合物の(IC<sub>50</sub>)効力、(EC<sub>50</sub>)有効性、および(化合物の)生物学的半減期、患者の年齢、大きさおよび体重、ならびに患者に付随する疾患または障害のようなファクターを考慮して標準的な方法によって決定することができる。考 50

慮されるべきこれらのファクターおよび他のファクターの重要性は当該技術分野における当業者に知られている。

【0270】

投与される量はまた投与経路および経口バイオアベイラビリティの程度に依存する。例えば、低い経口バイオアベイラビリティの化合物については、比較的高い投与量が投与されなければならないであろう。経口投与は本発明の化合物の好ましい投与方法である。

【0271】

好ましくは、当該組成物は単位投与剤形のものである。経口投与については、例えば、錠剤またはカプセル剤を投与することができ、鼻投与については、定量型エアゾール剤を投与することができ、経皮投与については、局所製剤またはパッチ剤を投与することができ、経粘膜送達については、頬側パッチ剤を投与することができる。いずれの場合も投与は患者が一回投与量を投与することができるようなものである。

【0272】

経口投与のための各投与単位は好適には遊離塩基として計算して式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩0.01~500mg/kg、好ましくは、0.1~50mg/kgを含有する。非経口、鼻、経口吸入、経粘膜または経皮経路のための日用量は好適には式(I)で示される化合物0.01mg~100mg/kgを含有する。局所製剤は好適には式(I)で示される化合物0.01~5.0%を含有する。当業者には容易にわかるように、当該活性成分は、所望の活性を示すのに十分であるように1日に1~6回、好ましくは1回投与することができる。

【0273】

経口投与される場合に活性がある式(I)で示される化合物およびそれらの医薬上許容される塩はシロップ剤、錠剤、カプセル剤およびロゼンジ剤として処方され得る。シロップ製剤は一般にフレーバーまたは着色料を含有するエタノール、落花生油、オリーブ油、グリセリンまたは水のような液体担体中の当該化合物または塩の懸濁液または溶液からなるであろう。組成物が錠剤の剤形である場合、固体製剤の調製に慣用的に用いられるいざれもの医薬担体を用いることができる。かかる担体の例としては、ステアリン酸マグネシウム、白土、タルク、ゼラチン、アカシア、ステアリン酸、デンプン、ラクトースおよびシュークロースが挙げられる。組成物がカプセル剤の剤形である場合、例えばハードゼラチンカプセルシェル中に上記担体を用いるような慣用的なカプセル化が好適である。組成物がソフトゼラチンシェルカプセルの剤形である場合、例えば水性ガム、セルロース、シリケートまたは油のような分散剤または懸濁剤の調製に慣用的な用いられるいざれもの医薬担体が考えられ、ソフトゼラチンカプセルシェル中に取り込まれる。

【0274】

典型的な非経口組成物はポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、レシチン、落花生油またはゴマ油のような非経口上許容される油を含有していてもよい無菌水性または非水性担体中の化合物または塩の溶液または懸濁液からなる。

【0275】

典型的な吸入用組成物は乾燥粉末として投与することができる溶液、懸濁液もしくはエマルジョンの形態、またはジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンのような慣用的な噴射剤を用いるエアゾールの形態のものである。

【0276】

典型的な坐剤の製剤は、この方法で投与した場合に活性がある式(I)で示される化合物またはその医薬上許容される塩ならびに高分子グリコール、ゼラチン、カカオ脂または他の低融点植物ワックスまたは脂肪またはそれらの合成アナログのような結合剤および/または滑沢剤を含む。

【0277】

典型的な皮膚および経皮製剤は、クリーム、軟膏、ローションまたはペーストのような慣用的な水性または非水性ビヒクルを含むか、薬用硬膏剤、パッチ剤または膜剤の剤形のものである。

10

20

30

40

50

## 【0278】

本発明の化合物を本発明に従って投与する場合、許容されない毒生物学的作用は予想されない。

## 【0279】

## アッセイ

N S 5 B 野生型 H C V ポリメラーゼ活性を阻害する本発明の化合物の潜在能力は、例えば以下のインビトロアッセイの1つを用いて示すことができる。

## 【0280】

H C V R N A 依存性 R N A ポリメラーゼ活性の阻害剤のインビトロ検出 (A) 10  
R N A に<sup>3</sup>H] - U M P を取り込ませた後、D E A E ガラス纖維フィルターに R N A ポリメラーゼを吸収させた。ポリ r A にハイブリダイズした 16 量体オリゴ U (10 : 1 w / w ) からなる合成錆型をホモポリマー基質として用いた。

## 【0281】

反応条件は 22 μM [<sup>3</sup>H] - U T P (0.75 Ci / mMol) 、 1 mM - ジチオスレイトール、 3.2 mM - M g C l<sub>2</sub> 、 20 mM - T r i s - H C l 、 pH 7.0 、 10 μg / mL ポリ A - オリゴ U 、および 90 mM - N a C l であった。 50 mM - N a C l は酵素と一緒に添加されることに注意。

## 【0282】

H C V R N A ポリメラーゼ (バキュロウイルス中にて発現させ、精製して均一にした組換え全長 N S 5 B (Lohmann et al, J. Virol. 71(11), 1997, 8416 'Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity') ) を 50 mM - H e p e s 、 pH 7.0 、 0.5 M - N a C l 、 20 % - グリセロール、 0.05 % - Triton X-100 、 5 mM - ジチオスレイトール、 0.1 mM - E D T A でタンパク質約 50 μg / mL (非活性に依存) に希釈した。 20

## 【0283】

1 M - T r i s - H C l (pH 7.0 、 1 mL ) 、 1 M - M g C l<sub>2</sub> (0.16 mL ) 、 1 M - ジチオスレイトール (0.05 mL ) 、 5 M - N a C l (0.4 mL ) 、および水 (8.4 mL ) 、合計 10 mL を用いて 5 × 濃縮のバッファー混合物を調製した。

## 【0284】

5 × 濃縮バッファー混合物 (12 μL ) 、 [<sup>3</sup>H] - U T P (1 μCi / μL ; 21.7 μM 、 1 μL ) 、 22 μM - U T P (100 μM 、 13.2 μL ) 、 10 μg / mL ポリ A - オリゴ U (100 μg / mL 、 6 μL ) 、および水 (12.8 μL ) 、合計 45 μL を用いて基質混合物を調製した。 30

## 【0285】

基質混合物 (45 μL ) 、化合物 (10 μL ) 、および希酵素 (最後に加えて反応を開始させる) (5 μL ) 、合計 60 μL を用いてアッセイをセットアップした。

## 【0286】

U 底の透明な 96 ウェルプレート中にて反応を行った。酵素の添加後に該反応をプレート振盪器上にて混合し、22 で 2 時間インキュベートした。この時間の後、100 mM - E D T A 25 μL を添加して反応を停止させた。 40

## 【0287】

D E A E F i l t e r m a t (PharmaciaからのPart No. 1205-405) を水およびアルコールで予備洗浄し、乾燥させた。停止したアッセイ混合物 (2 × 20 μL ) を四角い D E A E F i l t e r m a t 上にスポットした。D E A E F i l t e r m a t を S S C バッファー (0.3 M - N a C l 、 30 mM - クエン酸ナトリウム) で 2 × 15 分間、次いで、水で 2 × 2 分間、およびアルコールで 1 × 1 分間洗浄した。該 F i l t e r m a t を乾燥させ、O p t i S c i n t H i S a f e シンチレーション液 10 mL と一緒に袋の中に密封した。該フィルターマット上に存在する放射能を W a l l a c 1205 B e t a p l a t e カウンターでのシンチレーションカウンティングによって検出した。酵素を 50

用いないバックグラウンドレベルを差し引いた後、化合物の存在下で取り込まれた放射能の量が不在下での量よりも減少した量を阻害レベルの量とした。10種類の濃度の化合物を2倍または3倍希釈で試験した。このカウントから、Graft 3またはGraft 4ソフトウェアパッケージを用いて最高試験濃度での阻害パーセンテージまたは化合物のIC<sub>50</sub>を算出した。

## 【0288】

HCV RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ活性 (B) の阻害剤のインピトロ検出

RNA に [<sup>33</sup>P]-GMP を取り込ませた後、ストレプトアビシン含有 SPA ビーズによりビオチン標識 RNA ポリマーを吸収させた。ポリ r C とハイブリダイズしたビオチン化 13量体オリゴ G からなる合成錠型をホモポリマー基質として用いた。

10

## 【0289】

反応条件は、0.5 μM [<sup>33</sup>P]-GTP (0.2 Ci / mMol)、1 mM ジチオスレートル、20 mM MgCl<sub>2</sub>、5 mM MnCl<sub>2</sub>、20 mM Tris-HCl、pH 7.5、1.6 μg / mL ポリ C / 0.256 μM ビオチン化オリゴ G 13、10% グリセロール、0.01% NP-40、0.2 u / μL RNasin および 50 mM NaCl であった。

## 【0290】

HCV RNA ポリメラーゼ (バキュロウイルス中にて発現させ、精製して均一にした組換え全長 NS5B (Lohmann et al, J. Virol. 71(11), 1997, 8416 'Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity')) を加えて最終濃度 10 nM とした。

20

## 【0291】

1 M MnCl<sub>2</sub> (0.25 mL)、グリセロール (4 mL)、10% NP-40 (0.025 mL) および水 (7.225 mL)、合計 10 mL を用いて 5 × 濃縮アッセイバッファー混合物を調製した。

## 【0292】

2 × 濃縮酵素バッファーは 1 M - Tris-HCl、pH 7.5 (0.4 mL)、5 M NaCl (0.2 mL)、1 M - MgCl<sub>2</sub> (0.4 mL)、グリセロール (1 mL)、10% NP-40 (10 μL)、1 M DTT (20 μL) および水 (7.97 mL)、合計 10 mL を含有した。

30

## 【0293】

5 × 濃縮アッセイバッファー混合物 (4 μL)、[<sup>33</sup>P]-GTP (10 μCi / μL、0.02 μL)、25 μM GTP (0.4 μL)、0.4 u / μL RNasin (0.04 μL)、20 μg / mL ポリ r C / ビオチン化オリゴ r G (1.6 μL)、および水 (3.94 μL)、合計 10 μL を用いて基質混合物を調製した。

## 【0294】

2 × 濃縮酵素バッファー 2.811 mL に 1 mg / mL 全長 NS5B ポリメラーゼ (1.5 μL) を加えることにより酵素混合物を調製した。

40

## 【0295】

化合物 (1 μL)、基質混合物 (10 μL)、および酵素混合物 (最後に加えて反応を開始させる) (10 μL)、合計 21 μL を用いてアッセイをセットアップした。

## 【0296】

U 底の白色の 96 ウェルプレートにて反応を行った。酵素の添加後に該反応をプレート振盪器上にて混合し、22 ℃ で 1 時間インキュベートした。この時間の後、0.1 M EDTA 中 1.875 mg / mL のストレプトアビシン SPA ビーズ 40 μL を添加して反応を停止させた。該ビーズを反応混合物と一緒に 22 ℃ で 1 時間インキュベートした後、PBS 中 0.1 M EDTA 120 μL を添加した。該プレートを密封し、混合し、遠心分離し、Trilux (Wallac) または Topcount (Packard) シンチレーションカウンターにて計数することによって取り込まれた放射能を測定した。

50

**【 0 2 9 7 】**

酵素を用いないバックグラウンドレベルを差し引いた後、化合物の存在下で取り込まれた放射能の量が不在下での量よりも減少した量を阻害レベルの量とした。10種類の濃度の化合物を3倍または5倍希釈で試験した。このカウントから、Grafitt 3またはGrafitt 4ソフトウェアパッケージを用いて最高試験濃度での阻害パーセンテージまたは化合物のIC<sub>50</sub>を算出した。

**【 0 2 9 8 】**

例示した化合物は全て、上記アッセイの1つにおいて<50 μMのIC<sub>50</sub>を有していた。したがって、本発明の化合物はHCVの治療および予防において治療的利益を有する可能性をもつものである。好ましい化合物は<5 μMのIC<sub>50</sub>を有していた。

10

**【 0 2 9 9 】**

本発明の医薬組成物はまた、他の治療薬、例えば、免疫治療剤（例えば、インターフェロン、例えば、インターフェロン - 2a (Roferon-A ; Hoffmann-La Roche)、インターフェロン - 2b (Intron-A ; Schering-Plough)、インターフェロン・アルファコン - 1 (Interferon ; Intermune)、ペグインターフェロン - 2b (Peg-Intron ; Schering-Plough) またはペグインターフェロン - 2a (Pegasys ; Hoffmann-La Roche)）、治療用ワクチン、抗線維化剤、コルチコステロイドまたはNSAIDのような抗炎症薬、2アドレナリン作動薬およびキサンチン（例えば、テオフィリン）のような気管支拡張薬、粘膜溶解薬、抗ムスカリノン剤、抗ロイコトリエン剤、細胞接着阻害剤（例えば、ICAMアンタゴニスト）、抗酸化剤（例えば、N-アセチルシステイン）、サイトカインアゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、肺界面活性剤および/または抗微生物剤および抗ウイルス剤（例えば、リバビリンおよびアマンチジン）と組み合わせて用いることができる。本発明の組成物はまた遺伝子置換療法と組み合わせて用いることもできる。

20

**【 0 3 0 0 】**

かくして、本発明は、さらなる態様において、式(I)で示される化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を別の治療上活性な剤、特に、インターフェロンおよび/またはリバビリンと一緒に含むコンビネーションを提供する。

30

**【 0 3 0 1 】**

上記したコンビネーションは好都合には医薬製剤の形態で使用するために提供され得、かくして、上記にて定義したコンビネーションを医薬上許容される担体と一緒に含む当該医薬製剤は本発明のさらなる態様を示す。

**【 0 3 0 2 】**

かかるコンビネーションの個々の成分は別々のまたは配合した医薬製剤として連続的にまたは同時に投与することができる。公知の治療薬の適当な投与量は当業者であれば容易にわかるであろう。

40

**【 0 3 0 3 】**

本明細書において引用した特許および特許出願を包含するがこれらに限定されない全ての刊行物は、個々の刊行物が十分に開示されているかの如く具体的かつ個別的に出典明示により本明細書の一部とすることが明示されているかのように出典明示により本明細書の一部とする。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/11813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D417/04 C07D207/16 C07D403/04 C07D401/04 C07D413/04  
 C07D409/04 A61K31/4025 A61K31/401 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 85720 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;CARR THOMAS (US); DHANAK DASHYANT (US)) 15 November 2001 (2001-11-15) claims 1-7 ---	1-23
A	WO 00 09543 A (BOEHRINGER INGELHEIM CA LTD ;GOUDREAU NATHALIE (CA); GHIRO ELISE ()) 24 February 2000 (2000-02-24) claims 1,70; example 101 ---	1-21
A	WO 99 54299 A (ABBOTT LAB) 28 October 1999 (1999-10-28) claims 1,33-56; example 1 ---	1-21
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

19 February 2004

03/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seitner, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/11813

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>SYED RAZIULLAH HUSSAINI ET AL:      "2,5-Disubstituted Pyrrolidines: Versatile      Regioselective and Diastereoselective      Synthesis by Enamine Reduction and      Subsequent Alkylation"      ORGANIC &amp; BIOMOLECULAR CHEMISTRY,      vol. 1, no. 11, 28 May 2003 (2003-05-28),      pages 1838-1841, XP002270914      examples 9,10      -----</p>	1,16

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/EP 03/11813

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
*Although claims 13-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.*
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 03/11813

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0185720	A	15-11-2001		AU 5951101 A EP 1278743 A1 JP 2003532726 T WO 0185720 A1 US 2004010030 A1		20-11-2001 29-01-2003 05-11-2003 15-11-2001 15-01-2004
WO 0009543	A	24-02-2000		AU 5273199 A BG 105232 A BR 9913646 A CA 2338946 A1 CA 2445938 A1 WO 0009543 A2 CN 1323316 T CZ 20010516 A3 EA 3906 B1 EE 200100081 A EP 1105413 A2 HR 20010102 A1 HU 0105144 A2 ID 27839 A JP 2002522554 T NO 20010683 A PL 346626 A1 SK 2062001 A3 TR 200100432 T2 TR 200200129 T2 US 6534523 B1 US 6323180 B1 US 6268207 B1 US 6329379 B1 US 6329417 B1 US 2002016442 A1 US 2002037998 A1		06-03-2000 30-11-2001 05-06-2001 24-02-2000 24-02-2000 24-02-2000 21-11-2001 15-08-2001 30-10-2003 15-08-2002 13-06-2001 28-02-2002 29-04-2002 26-04-2001 23-07-2002 02-04-2001 25-02-2002 08-10-2001 21-09-2001 21-06-2002 18-03-2003 27-11-2001 31-07-2001 11-12-2001 11-12-2001 07-02-2002 28-03-2002
WO 9954299	A	28-10-1999		AU 3554599 A BG 104962 A BR 9909870 A CA 2329422 A1 CN 1328546 T EP 1315698 A1 HU 0101224 A2 JP 2002512224 T NO 20005301 A PL 343678 A1 SK 15092000 A3 TR 200003065 T2 WO 9954299 A1 ZA 200005238 A		08-11-1999 31-07-2001 19-12-2000 28-10-1999 26-12-2001 04-06-2003 28-08-2001 23-04-2002 08-12-2000 27-08-2001 10-05-2001 21-02-2001 28-10-1999 04-12-2001

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	
<b>A 6 1 K 31/497 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/497	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>	A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 31/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/12	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 1 1
<b>C 0 7 D 401/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 401/04	
<b>C 0 7 D 403/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 403/04	
<b>C 0 7 D 409/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 409/04	
<b>C 0 7 D 413/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 413/04	
<b>C 0 7 D 417/04 (2006.01)</b>	C 0 7 D 417/04	C S P
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100116311

弁理士 元山 忠行

(74)代理人 100122301

弁理士 富田 憲史

(72)発明者 デイビッド・ハイ

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 チャールズ・デイビッド・ハートリー

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 ピーター・デイビッド・ハウズ

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 デボラ・リネット・ジャクソン

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン内

(72)発明者 ブリトム・シャー

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

(72)発明者 マーティン・ジョン・スレイター

英国エスジー1・2エヌワイ、ハートフォードシャー、スティーブンエイジ、ガネルズ・ウッド・ロード、グラクソスミスクライン

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC12 CC34 CC51 CC62 CC92 DD03 EE01

4C069 AA20

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 BC17 BC48 BC67 BC82 GA07 GA08  
GA09 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB33 ZC20

【要約の続き】

