

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5241729号
(P5241729)

(45) 発行日 平成25年7月17日 (2013. 7. 17)

(24) 登録日 平成25年4月12日 (2013. 4. 12)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/083 (2006. 01)

C O 7 K 5/083

A 6 1 K 38/00 (2006. 01)

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 38/22 (2006. 01)

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 38/21 (2006. 01)

A 6 1 K 37/66

G

A 6 1 K 31/13 (2006. 01)

A 6 1 K 31/13

請求項の数 13 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-537359 (P2009-537359)
 (86) (22) 出願日 平成19年11月15日 (2007. 11. 15)
 (65) 公表番号 特表2010-510234 (P2010-510234A)
 (43) 公表日 平成22年4月2日 (2010. 4. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/084799
 (87) 国際公開番号 W02008/064066
 (87) 国際公開日 平成20年5月29日 (2008. 5. 29)
 審査請求日 平成22年11月5日 (2010. 11. 5)
 (31) 優先権主張番号 60/866, 130
 (32) 優先日 平成18年11月16日 (2006. 11. 16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/939, 780
 (32) 優先日 平成19年11月14日 (2007. 11. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

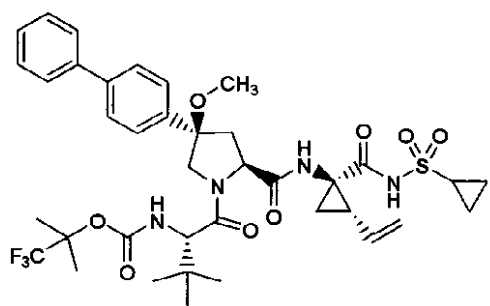
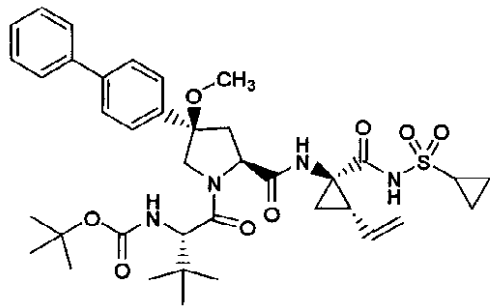
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス阻害剤

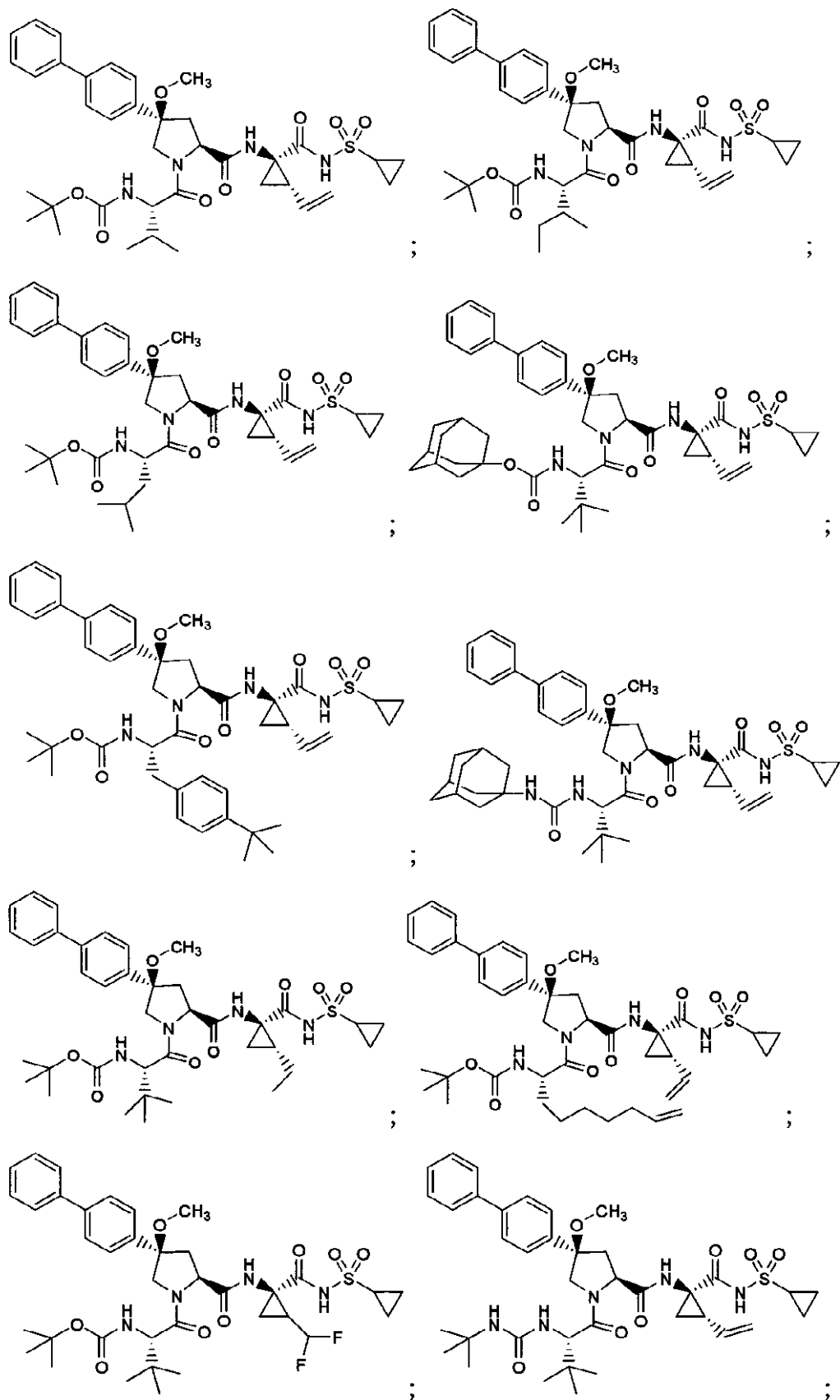
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

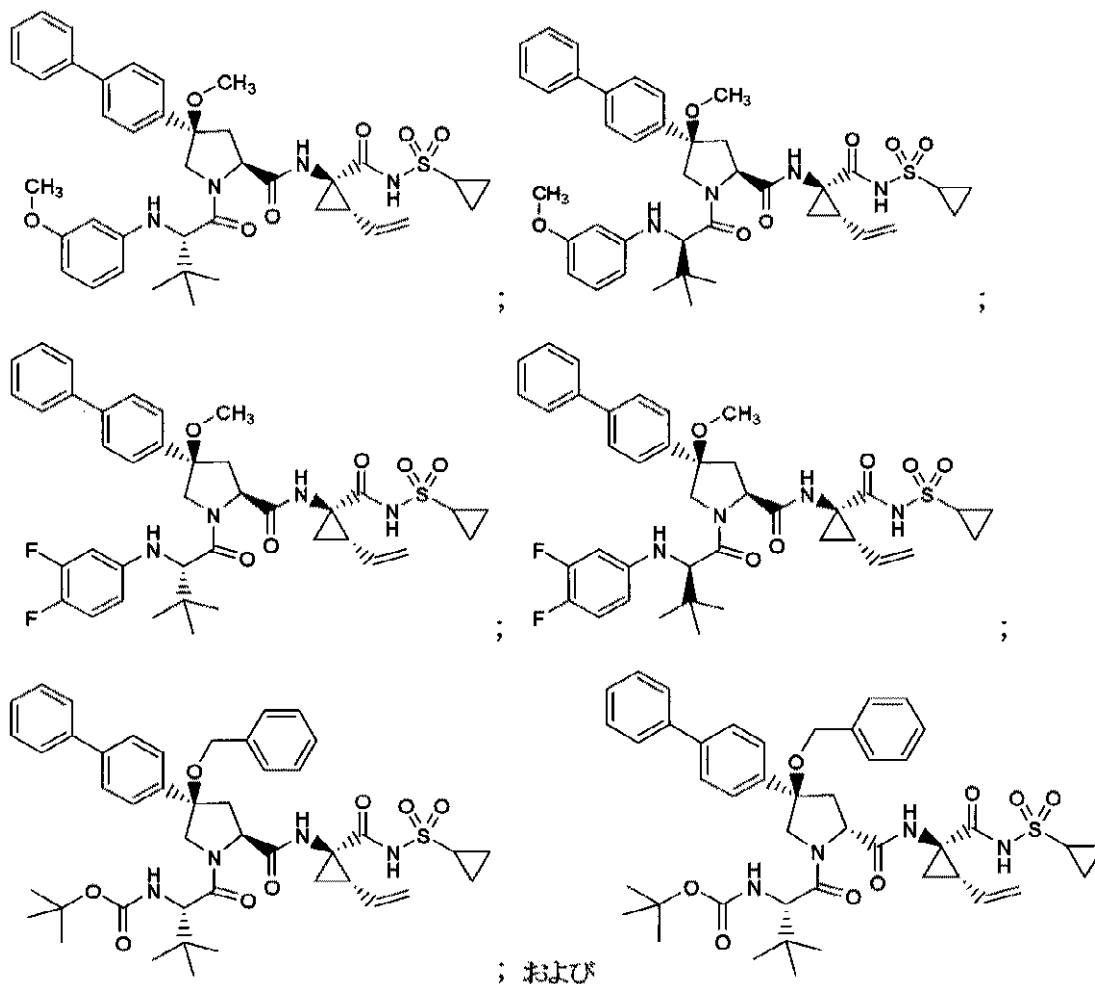
【化 1 - 1】



【化 1 - 2】



【化 1 - 3】



から選択される化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩、並びに医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 3】

抗 H C V 活性を有する少なくとも一つの別の化合物をさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

該少なくとも一つの別の化合物が、インターフェロンまたはリバビリンである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

該インターフェロンが、インターフェロン 2 B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2 A、およびリンパ芽球インターフェロンから選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

該少なくとも一つの別の化合物が、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 12、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を亢進する化合物、干渉 RNA、アンチセンス RNA、イミキモド、リバピリン、イノシン 5'-ウリジン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

該少なくとも一つの別の化合物が、HCV感染の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV N

S 4 B タンパク質、H C V エントリー、H C V アセンブリ、H C V イグレス、H C V N S 5 A タンパク質、および I M P D H から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の化合物、またはその医薬的に許容される塩を含む、H C V 感染の治療剤。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩の投与の前、後、または同時に、抗 H C V 作用を有する少なくとも一つの別の化合物を投与することをさらに特徴とする、請求項 8 に記載の治療剤。

10

【請求項 10】

該少なくとも一つの別の化合物が、インターフェロンまたはリバビリンである、請求項 9 に記載の治療剤。

【請求項 11】

該インターフェロンが、インターフェロン 2 B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2 A、およびリンパ芽球インターフェロンから選択される、請求項 10 に記載の治療剤。

【請求項 12】

該少なくとも一つの別の化合物が、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 12、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を亢進する化合物、干渉 RNA、アンチセンス RNA、イミキモド、リバビリン、イノシン 5'-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される、請求項 9 に記載の治療剤。

20

【請求項 13】

該少なくとも一つの別の化合物が、H C V 感染の治療のために、H C V メタロプロテアーゼ、H C V セリンプロテアーゼ、H C V ポリメラーゼ、H C V ヘリカーゼ、H C V N S 4 B タンパク質、H C V エントリー、H C V アセンブリ、H C V イグレス、H C V N S 5 A タンパク質、および I M P D H から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 9 に記載の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2006 年 11 月 16 日に出願された米国特許仮出願第 60/866,130 号の利益を主張する。

本開示は一般に、抗ウイルス性化合物を対象とし、さらに具体的には C 型肝炎ウイルス (H C V) によりコードされる (本明細書において「セリンプロテアーゼ」とも称される) N S 3 プロテアーゼの機能を阻害する化合物、このような化合物を含む組成物、および N S 3 プロテアーゼの機能を阻害する方法を対象とする。

【背景技術】

【0002】

40

H C V は、主要なヒト病原体であり、世界中で 1 億 7 千万人が感染していると推定され、これはヒト免疫不全ウイルス 1 型の感染数の概ね 5 倍である。これらの H C V 感染者のかなりの割合が肝硬変および肝細胞癌を含めた重篤な進行性肝疾患を発症させる。

【0003】

現在、最も有効な H C V 治療は、- インターフェロンおよびリバビリンの組合せを用い、これは患者の 40% において持続的効果をもたらしている。ペグ化 - インターフェロンは、単独療法としては未修飾 - インターフェロンより優れていることを、最近の臨床結果は示している。しかし、ペグ化 - インターフェロンおよびリバビリンの組合せを伴う試験的な治療計画をもってしても、患者の大部分は、ウイルス量が持続的に減少することがない。したがって、H C V 感染の治療のための有効な療法を開発する明確であり、

50

まだ満たされていない必要性が存在する。

【 0 0 0 4 】

H C V は、プラス鎖 R N A ウイルスである。5' 非翻訳領域における推定されるアミノ酸配列および広範な類似性の比較に基づいて、H C V は、フラビウイルス科ファミリーの独立した属として分類されてきた。フラビウイルス科ファミリーの全てのメンバーは、単一の中断されていないオープンリーディングフレームの翻訳を介して全て公知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖 R N A ゲノムを含有するエンベロープに包まれたビリオンを有する。

【 0 0 0 5 】

H C V ゲノムに亘ってヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内にかなりの多様性が見い出される。6つの主要な遺伝子型が特性決定され、50を超える亜型が説明されてきた。H C V の主要な遺伝子型は世界的にその分布が異なっており、病原および治療における遺伝子型の影響の可能性についての多くの研究にも関わらず、H C V の遺伝的多様性の臨床的意義は依然として捕らえにくい。

【 0 0 0 6 】

一本鎖 H C V R N A ゲノムは、約 9 5 0 0 ヌクレオチドの長さであり、約 3 0 0 0 個のアミノ酸の単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム (O R F) を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼによって複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造 (N S) タンパク質を生成する。H C V の場合、成熟非構造タンパク質 (N S 2、N S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 A、および N S 5 B) の生成は、2種のウイルスプロテアーゼによってもたらされる。最初のものは、N S 2 - N S 3 接合部を切断し；第2のものは、N S 3 の N 末端領域内に含有されるセリンプロテアーゼであり、N S 3 の下流、すなわち、N S 3 - N S 4 A 切断部位においてシスで、残りの N S 4 A - N S 4 B、N S 4 B - N S 5 A、N S 5 A - N S 5 B 部位においてトランスでの両方における以降の切断の全てを仲介する。N S 4 A タンパク質は、複数の機能を果たしていると思われ、N S 3 プロテアーゼの補助因子として作用し、N S 3 および他のウイルスレプリカーゼ成分の膜局在性をおそらく補助している。N S 3 タンパク質の N S 4 A との複合体形成は、効率的なポリタンパク質の進行、部位の全てにおけるタンパク質分解切断の増強に本質的である。N S 3 タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよび R N A ヘリカーゼ活性を示す。N S 5 B は、H C V の複製に関与する R N A 依存性 R N A ポリメラーゼである。

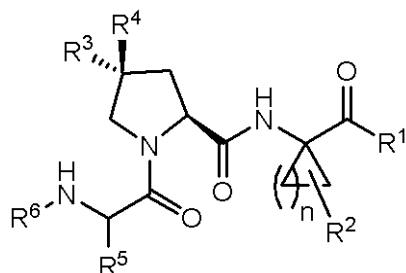
【 0 0 0 7 】

本開示は、例えば、N S 4 A プロテアーゼと組み合わせて、N S 3 プロテアーゼの機能を阻害することができるペプチド化合物を提供する。さらに、本開示は、患者への併用療法の投与について記載し、それによって、H C V N S 3 プロテアーゼを阻害するのに効果的な本開示による化合物は、抗 H C V 作用を有する 1 種または 2 種のさらなる化合物と共に投与することができる。

【 0 0 0 8 】

第 1 の態様において、本開示は、式 (I) :

【 化 1 】



(I)

[式中、

10

20

30

40

50

n は、1、2、または3であり；

R^1 は、ヒドロキシおよび $-NHSO_2R^7$ から選択され；

R^2 は、水素、アルケニル、アルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、およびハロアルキルから選択され；

R^3 は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

R^4 は、 $-OR^8$ であり；

R^5 は、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、（ NR^aR^b ）アルキル、および（ NR^aR^b ）カルボニルアルキルから選択され；

R^6 は、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、ハロアルコキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニル、（ NR^aR^b ）カルボニル、および（ NR^aR^b ）スルホニルから選択され；または

R^6 は、フェニル、並びに窒素、酸素、および硫黄から選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を適宜含む5もしくは6員の一部もしくは完全に不飽和の環から選択され；その中で、該環の各々は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルファニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NR^gR^h$ 、（ NR^jR^k ）カルボニル、（ NR^jR^k ）スルホニル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、または4個の置換基で適宜置換されており；

R^7 は、アルキル、アリール、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロサイクリル、および $-NR^cR^d$ から選択され；

R^8 は、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、（ NR^eR^f ）カルボニル、および $-P(O)(OR^i)_2$ から選択され；その中で、 R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；または R^e および R^f は、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、O、 NR^x 、およびSから選択される1つの別のヘテロ原子を適宜含む5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成し； R^x は、水素およびアルキルから選択され；並びに R^i は、水素およびアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

R^c および R^d は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；または R^c および R^d は、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成し；

R^g および R^h は独立して、水素、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、およびハロアルキルから選択され；並びに

R^j および R^k は独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロサイクリルから選択され；その中で、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロサイクリルは、アルコキシ、アルキル、およびハロから独立して選択される1個または2個の置換基で適宜置換されている]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0009】

第2の態様において、本開示は、式(II)：

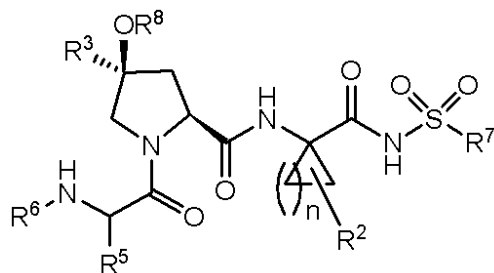
10

20

30

40

【化 2】



(II)

[式中、

n は、1、2、または3であり；

R²は、水素、アルケニル、アルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、およびハロアルキルから選択され；R³は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；R⁵は、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルアルキルから選択され；R⁶は、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、ハロアルコシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニル、(NR^aR^b)カルボニル、および(NR^aR^b)スルホニルから選択され；またはR⁶は、フェニル、並びに窒素、酸素、および硫黄から選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を適宜含む5もしくは6員の一部もしくは完全に不飽和の環から選択され；その中で、該環の各々は、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルファニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-NR^gR^h、(NRⁱR^k)カルボニル、(NRⁱR^k)スルホニル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、または4個の置換基で適宜置換されており；R⁷は、アルキル、アリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、および-NR^cR^dから選択され；R⁸は、アルコキシアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルカルボニル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、(NR^eR^f)カルボニル、および-P(O)(OR')₂から選択され；その中で、R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；またはR^eおよびR^fは、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、O、NR^x、およびSから選択される1つの別のヘテロ原子を適宜含む5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成し；R^xは、水素およびアルキルから選択され；並びにR'は、水素およびアルキルから選択され；R^aおよびR^bは独立して、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；またはR^cおよびR^dは、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成し；R^gおよびR^hは独立して、水素、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキ

ル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、およびハロアルキルから選択され；並びに R^j および R^k は独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロサイクリルから選択され；その中で、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロサイクリルは、アルコキシ、アルキル、およびハロから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で適宜置換されている]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0010】

第 2 の態様の第 1 の実施形態において、本開示は、

n が、1 であり；

R^2 が、アルケニル、アルキル、およびハロアルキルから選択され；

R^3 が、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

R^5 が、アルケニル、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；

R^6 が、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、(NR^aR^b)カルボニルから選択され；または

R^6 が、アルコキシおよびハロから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で適宜置換されたフェニルであり；並びに

R^7 が、シクロアルキルである、式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0011】

第 2 の態様の第 2 の実施形態において、本開示は、

n が、1 であり；

R^2 が、アルケニル、アルキル、およびハロアルキルから選択され；

R^3 が、アリールおよびヘテロサイクリルから選択され；

R^5 が、アルケニル、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；

R^6 が、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、(NR^aR^b)カルボニルから選択され；または

R^6 が、アルコキシおよびハロから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で適宜置換されたフェニルであり；並びに

R^7 が、シクロアルキルである、式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0012】

第 2 の態様の第 3 の実施形態において、本開示は、

n が、1 であり；

R^2 が、アルケニル、アルキル、およびハロアルキルから選択され；

R^3 が、アリールであり；

R^5 が、アルケニル、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；

R^6 が、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、(NR^aR^b)カルボニルから選択され；または

R^6 が、アルコキシおよびハロから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で適宜置換されたフェニルであり；並びに

R^7 が、シクロアルキルである、式 (I I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0013】

第 3 の態様では、本開示は、式 (I) の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体とを含む組成物を提供する。第 3 の態様の第 1 の実施形態では、この組成物は、抗 HCV 作用を有する少なくとも 1 種のさらなる化合物をさらに含む。第 3 の態様の第 2 の実施形態では、さらなる化合物の少なくとも 1 つは、インターフェロンまたはリバビリンである。第 3 の態様の第 3 の実施形態では、インターフェロンは、イン

10

20

30

40

50

ターフェロン 2 B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2 A、およびリンパ芽球インターフェロン (lymphoblastoid interferon tau) から選択される。

【0014】

第3の態様の第4の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体と、抗HCV作用を有する少なくとも1種のさらなる化合物とを含む組成物を提供し、さらなる化合物の少なくとも1つは、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-ウリジン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される。

10

【0015】

第3の態様の第5の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、医薬的に許容される担体と、抗HCV作用を有する少なくとも1種のさらなる化合物とを含む組成物を提供し、さらなる化合物の少なくとも1つは、HCV感染の治療のためのHCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー(HCV entry)、HCVアセンブリ(HCV assembly)、HCVイグレス(HCV egress)、HCV NS5Aタンパク質、およびIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに効果的である。

20

【0016】

第4の態様では、本開示は、患者に治療有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を投与する工程を含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供する。第4の態様の第1の実施形態では、この方法は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前、後、または同時に、抗HCV作用を有する少なくとも1種のさらなる化合物を投与する工程をさらに含む。第4の態様の第2の実施形態では、さらなる化合物の少なくとも1つは、インターフェロンまたはリバビリンである。第4の態様の第3の実施形態では、インターフェロンは、インターフェロン 2 B、ペグ化インターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2 A、およびリンパ芽球インターフェロン から選択される。

30

【0017】

第4の態様の第4の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前、後、または同時に、患者に治療有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、抗HCV作用を有する少なくとも1種のさらなる化合物とを投与する工程を含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供し、さらなる化合物の少なくとも1つは、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-ウリジン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される。

【0018】

第4の態様の第5の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前、後、または同時に、患者に治療有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、抗HCV作用を有する少なくとも1種のさらなる化合物とを投与する工程を含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供し、さらなる化合物の少なくとも1つは、HCV感染の治療のためのHCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、およびIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに効果的である。

40

【0019】

第5の態様では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、抗HCV作用を有する1種、2種、3種、4種、または5種のさらなる化合物と、医薬的

50

に許容される担体とを含む組成物を提供する。第5の態様の第1の実施形態では、この組成物は、抗HCV作用を有する3種または4種のさらなる化合物を含む。第5の態様の第2の実施形態では、この組成物は、抗HCV作用を有する1種または2種のさらなる化合物を含む。

【0020】

第6の態様では、本開示は、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩の前、後、または同時に、患者に治療有効量の式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩と、抗HCV作用を有する1種、2種、3種、4種、または5種のさらなる化合物とを投与する工程を含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供する。第6の態様の第1の実施形態では、この方法は、抗HCV作用を有する3種または4種のさらなる化合物を投与する工程を含む。第6の態様の第2の実施形態では、この方法は、抗HCV作用を有する1種または2種のさらなる化合物を投与する工程を含む。

10

【0021】

本開示の他の態様は、本明細書において開示されている実施形態の適切な組合せを含むことができる。

また他の態様および実施形態は、本明細書において提供する説明において見い出すことができる。

本明細書における本開示の説明は、化学結合の法則および原理と適合させて解釈すべきである。場合によっては、任意の所与の場所に置換基を配置するために水素原子を取り除くことが必要な場合がある。

20

【0022】

本開示に包含される化合物は、医薬品として使用するために適切に安定的なものであることを理解すべきである。

本明細書において引用されている全ての特許、特許出願、および文献参照は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。不整合がある場合は、定義を含めた本開示を優先する。

【0023】

本明細書において使用されているように、下記の用語は、示される意味を有する。

本明細書で使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」には、特に断りがなければ、複数の指示対象が含まれる。

30

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用する場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する2個から6個の炭素原子の直鎖または分岐鎖基を意味する。

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

【0024】

「アルコキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のアルコキシ基で置換されているアルキル基を意味する。

「アルコシカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているアルコキシ基を意味する。

「アルコシカルボニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のアルコシカルボニル基で置換されているアルキル基を意味する。

40

【0025】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個から6個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素由来の基を意味する。

「アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

「アルキルスルファニル」という用語は、本明細書で使用する場合、硫黄原子を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

「アルキルスルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、スルホニル基を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

50

【 0 0 2 6 】

「アリール」という用語は、本明細書で使用する場合、フェニル基、または環の 1 つもしくは両方がフェニル基である二環式縮合環系を意味する。二環式縮合環系は、4 ~ 6 員の芳香族または非芳香族炭素環に縮合されたフェニル基からなる。本開示のアリール基は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子の部分に結合することができる。アリール基の代表例には、それだけに限らないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。本開示のアリール基は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、第 2 のアリール基、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルコキシ、 (NR^xR^y) アルキル、 (NR^xR^y) カルボニル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で適宜置換されている場合があり；該第 2 のアリール基、該ヘテロシクリル、および該ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基でさらに適宜置換されている場合がある。

10

【 0 0 2 7 】

「アリールアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1 個、2 個、または 3 個のアリール基で置換されているアルキル基を意味する。

「カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-C(O)-$ を意味する。

20

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-CO_2H$ を意味する。

【 0 0 2 8 】

「カルボキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1 個、2 個、または 3 個のカルボキシ基で置換されているアルキル基を意味する。

「シアノ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-CN$ を意味する。

「シアノアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1 個、2 個、または 3 個のシアノ基で置換されているアルキル基を意味する。

【 0 0 2 9 】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、3 ~ 14 個の炭素原子と 0 個のヘテロ原子とを有する飽和単環式、二環式、または三環式炭化水素環系を意味する。シクロアルキル基の代表例には、それだけに限らないが、シクロプロピル、シクロペンチル、ビスシクロ[3.1.1]ヘプチル、およびアダマンチルが挙げられる。本開示のシクロアルキル基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、シクロアルケニル、 $(シクロアルキル)$ アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、および (NR^jR^k) カルボニルから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、または 4 個の置換基で適宜置換されていてもよく；その中で、 R^j および R^k は独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロシクリルから選択され；該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、およびハロから独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で適宜置換されている。

30

40

【 0 0 3 0 】

「 $(シクロアルキル)$ アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1 個、2 個、または 3 個のシクロアルキル基で置換されているアルキル基を意味する。

「シクロアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているシクロアルキル基を意味する。

「シクロアルキルオキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合しているシクロアルキル基を意味する。

【 0 0 3 1 】

「シクロアルキルオキシカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているシクロアルキルオキシ基を意味する。

50

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用する場合、F、Cl、Br、およびIを意味する。

「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合しているハロアルキル基を意味する。

「ハロアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のハロアルコキシ基で置換されているアルキル基を意味する。

【0032】

「ハロアルコシカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているハロアルコキシ基を意味する。

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、3個、または4個のハロゲン原子で置換されているアルキル基を意味する。

「ハロアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合しているハロアルキル基を意味する。

【0033】

「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個、2個、もしくは3個のヘテロ原子を含有する5員、6員、または7員環を意味する。5員環は、0から2個の二重結合を有し、6員および7員環は、0から3個の二重結合を有する。また「ヘテロシクリル」という用語には、ヘテロシクリル環が4～6員芳香族もしくは非芳香族炭素環または他の単環式ヘテロシクリル基に縮合している二環式基が含まれる。本開示のヘテロシクリル基は、基中の炭素原子または窒素原子を介して親分子の部分に結合している場合がある。ヘテロシクリル基の例には、それだけに限らないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、およびチオモルホリニルが挙げられる。本開示のヘテロシクリル基は、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルキル、アリール、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第2のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルコキシ、 (NR^xR^y) アルキル、 (NR^xR^y) カルボニル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で適宜置換されている場合があり；該アリール、該第2のヘテロシクリル基、および該ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびニトロから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基でさらに適宜置換されている場合がある。

【0034】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のヘテロシクリル基で置換されているアルキル基を意味する。

「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-OH$ を意味する。

「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のヒドロキシ基で置換されているアルキル基を意味する。

【0035】

「 $-NR^aR^b$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2つの基である R^a および R^b を意味する。 R^a および R^b は各々独立して、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択される。

「 (NR^aR^b) アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個の $-NR^aR^b$ 基で置換されているアルキル基を意味する。

【0036】

「 (NR^aR^b) カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を

10

20

30

40

50

介して親分子の部分に結合している - NR^aR^b 基を意味する。

「 (NR^aR^b) カルボニルアルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個の (NR^aR^b) カルボニル基で置換されているアルキル基を意味する。

「 (NR^aR^b) スルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、スルホニル基を介して親分子の部分に結合している - NR^aR^b 基を意味する。

【0037】

「 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^c および R^d を意味する。 R^c および R^d は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され；あるいは R^c および R^d は、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成する。

【0038】

「 $-\text{NR}^e\text{R}^f$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^e および R^f を意味する。 R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、およびアリールアルキルから選択され；あるいは R^e および R^f は、それらに結合する窒素原子と共に一緒になって、O、 NR^x 、およびSから選択される1つの別のヘテロ原子を適宜含む5もしくは6員単環式ヘテロ環を形成し；その中で、 R^x は、水素およびアルキルから選択され；並びに R^f は、水素およびアルキルから選択される。

【0039】

「 $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^g および R^h を意味する。 R^g および R^h は独立して、水素、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、およびハロアルキルから選択される。

【0040】

「 $-\text{NR}^i\text{R}^k$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^i および R^k を意味する。 R^i および R^k は独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、およびヘテロシクリルから選択され；その中で、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、およびハロから独立して選択される1個または2個の置換基で適宜置換されている。

【0041】

「 (NR^iR^k) カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合している - NR^iR^k 基を意味する。

「 (NR^iR^k) スルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、スルホニル基を介して親分子の部分に結合している - NR^eR^f 基を意味する。

「 $-\text{NR}^x\text{R}^y$ 」という用語は、本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^x および R^y を意味する。 R^x および R^y は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0042】

「 (NR^xR^y) アルコキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合している (NR^xR^y) アルキル基を意味する。

「 (NR^xR^y) アルキル」という用語は、本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個の - NR^xR^y 基で置換されているアルキル基を意味する。

「 (NR^xR^y) カルボニル」という用語は、本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合している - NR^xR^y 基を意味する。

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-\text{NO}_2$ を意味する。

「オキシ」という用語は、本明細書で使用する場合、 $=\text{O}$ を意味する。

「スルホニル」という用語は、本明細書で使用する場合、 $-\text{SO}_2-$ を意味する。

【0043】

10

20

30

40

50

本開示の化合物は、プロドラッグとして存在することができる。「プロドラッグ」という用語は、本明細書で使用する場合、血液中の加水分解によって親化合物にインビボで急速に変換される化合物を表す。本開示のプロドラッグには、親分子上のヒドロキシ基のエステル、親分子上のカルボキシ基のエステル、および親分子上のアミンのアミドが挙げられる。

【0044】

本開示の化合物は、医薬的に許容される塩として存在することができる。「医薬的に許容される塩」という用語は、本明細書で使用する場合、妥当な医学的判断の範囲内において、妥当な便益／リスク比に見合った過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに患者の組織と接触して使用するのに適切であり、それらの使用目的のために効果的である、水溶性もしくは油溶性もしくは分散性の本開示の化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終単離および精製の間に、または別々に適切な塩基官能基を適切な酸と反応させることによって調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩；ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するために用いることができる酸の例には、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸など）、ならびに有機酸（シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸など）が挙げられる。

【0045】

塩基付加塩は、酸性基を、適切な塩基（金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩など）と、あるいはアンモニアまたは有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることによって、化合物の最終単離および精製の間に調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム、ならびに無毒性の四級アミンカチオン（アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、およびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなど）が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

【0046】

本明細書で使用する場合、「抗HCV作用」という用語は、化合物がHCVウイルスの治療に効果的であることを意味する。

「本開示の化合物」という用語、および同等の表現は、式(I)の化合物、ならびにその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および塩を包含することを意味する。同様に、中間体への言及は、文脈上許容される場合、それらの塩を包含することを意味する。

「患者」という用語は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方を含む。

【0047】

「医薬組成物」という用語は、投与方法および剤形の種類によって、少なくとも1種のさらなる医薬担体、すなわち、希釈剤、保存料、充填剤、流動性調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、香料剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および予製剤

10

20

30

40

50

などの補助剤、賦形剤またはビヒクルと組み合わせた本開示の化合物を含む組成物を意味する。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)において一覧表示された成分を使用することができる。

【 0 0 4 8 】

「医薬的に許容される」という言回しは本明細書において、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、または妥当な危険性／受益性割合に比例した他の問題もしくは合併症を伴わずに、患者の組織と接触する使用に適した、正しい医療判断の範囲内である化合物、材料、組成物、および／または剤形を意味するために用いられる。

【 0 0 4 9 】

「治療有効量」という用語は、有意義な患者利益、例えば、ウイルス量の持続的減少を示すのに十分なそれぞれの活性物質の総量を意味する。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、この用語はその成分単独を意味する。組合せに適用する場合は、この用語は、組合せであれ、連続的であれ、または同時投与であれ、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量を意味する。

【 0 0 5 0 】

「治療」および「治療する」という用語は、(i) 疾患、障害および／または状態にかかりやすい場合があるが、まだその診断を受けていない患者において、疾患、障害または状態が起こることを防止し；(i i) 疾患、障害または状態を阻害、すなわち、その進行を止め；ならびに／あるいは(i i i) 疾患、障害または状態を軽減、すなわち、疾患、障害および／または状態の退行をもたらすことを意味する。

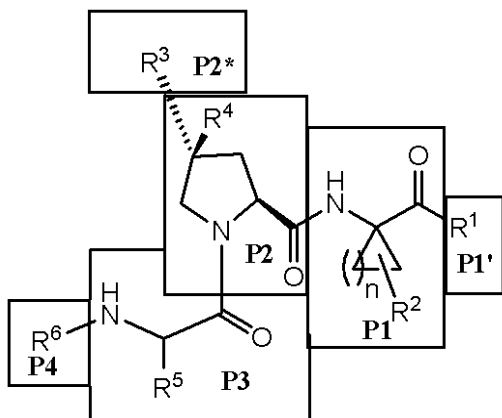
【 0 0 5 1 】

本開示の化合物の命名に使用する場合、記号 P 1 '、P 1、P 2 *、P 3 および P 4 は、本明細書で使用する場合、天然ペプチド切断基質の結合に対する、結合しているプロテアーゼ阻害剤のアミノ酸残基の相対的位置を表示する。天然基質において、切断は P 1 と P 1 ' との間で起こり、ここでノンプライム位置は、ペプチド天然切断部位の C 末端から始まって N 末端に向けて伸びているアミノ酸を表し；一方、プライム位置は、指定切断部位の N 末端から始まり、C 末端に向かって伸びる。例えば、P 1 ' は、切断部位の C 末端の右側末端から離れた第 1 の位置（すなわち、N 末端第 1 位置）を示し；一方、P 1 は C 末端切断部位の左側から番号付けを始め、P 2 は C 末端からの第 2 の位置などである）。(Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264を参照されたい)。

【 0 0 5 2 】

下図は、本開示の化合物についての記号を示す。

【 化 3 】



【 0 0 5 3 】

不斉中心は、本開示の化合物において存在する。例えば、化合物は、式

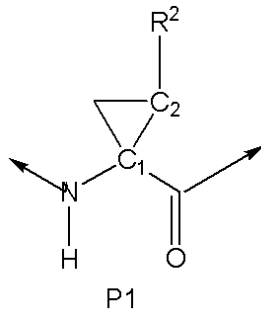
10

20

30

40

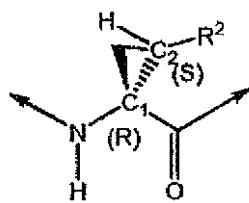
【化 4】



10

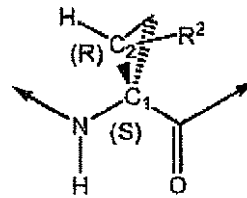
の P 1 シクロプロピル要素を含むことができ、式中、 C_1 および C_2 はそれぞれ、シクロプロピル環の 1 位および 2 位における不斉炭素原子を表す。

【化 5】



(1R, 2S)

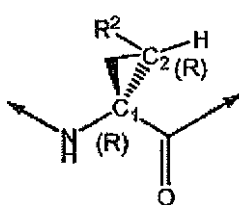
R^2 は、カルボニルに対してシンである。



(1S, 2R)

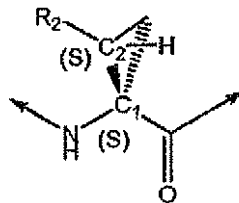
R^2 は、カルボニルに対してシンである。

20



(1R, 2R)

R^2 は、アミドに対してシンである。



(1S, 2S)

R^2 は、アミドに対してシンである。

30

本開示は、HCV プロテアーゼを阻害する能力を有する全ての立体化学的形態、またはその混合物を包含することを理解すべきである。

【0054】

本開示の特定の化合物はまた、分離可能である場合がある異なる安定的な高次構造形態で存在することができる。非対称の単結合の周りの束縛回転に起因するねじれによる不斉は、例えば立体障害または環ひずみによって、異なる配座異性体の分離を可能にすることができる。本開示には、これらの化合物のそれぞれの配座異性体およびこれらの混合物が挙げられる。

40

【0055】

本開示の特定の化合物は、双性イオン形態で存在する場合があります、本開示には、これらの化合物のそれぞれの双性イオン形態およびこれらの混合物が含まれる。

【0056】

治療に使用するために、治療有効量の式 (I) の化合物、ならびにその医薬的に許容される塩を、原化学物質 (raw chemical) として投与することが可能である場合、活性成分を医薬組成物として提示することが可能である。したがって、本開示は、治療有効量の式 (I) の化合物またはその医薬的に許容される塩と、1 種もしくは複数の医薬的に許容され

50

る担体、希釈剤、または賦形剤とを含む医薬組成物をさらに提供する。式（Ⅰ）の化合物およびその医薬的に許容される塩は、上記の通りである。担体（複数可）、希釈剤（複数可）、または賦形剤（複数可）は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して有害ではないという意味で許容できるものでなければならない。本開示の他の態様によって、式（Ⅰ）の化合物、またはその医薬的に許容される塩を、１種もしくは複数の医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と混合する工程を含む、医薬製剤を調製するための方法もまた提供する。

【 0 0 5 7 】

医薬製剤は、単位用量当たり所定の量の活性成分を含有する単位用量形態で存在することができる。１日当たり約 0 . 0 1 ~ 約 2 5 0 ミリグラム / キログラム (「 m g / k g 」) 体重、好ましくは１日当たり約 0 . 0 5 ~ 約 1 0 0 m g / k g 体重の本開示の化合物の投与量レベルが、H C V 媒介疾患の予防および治療のための単独療法において典型的である。典型的には、本開示の医薬組成物は、１日当たり約 1 ~ 約 5 回、あるいは持続注入として投与される。このような投与は、長期治療または救急治療として使用することができる。単一の剤形を得るため担体物質と合わせることでできる活性成分の量は、治療される状態、状態の重篤度、投与回数、投与経路、用いる化合物の排せつ率、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重、および状態によって変化する。好ましい単位製剤は、本明細書において上記のように、活性成分の１日用量もしくは部分用量、またはその適切な画分を含有する製剤である。一般に治療は、実質的に化合物の適量未満の少量の投与量で開始する。その後、この条件の下で最適な効果が得られるまで少しずつ投与量を増加させる。一般に化合物は、有害または害毒を及ぼす副作用をもたらさずに抗ウイルス的に効果的な結果を生じさせるであろう濃度レベルで投与することが最も望ましい。

【 0 0 5 8 】

本開示の組成物が、本開示の化合物と、１種または複数のさらなる治療剤または予防薬との組合せを含む場合、化合物およびさらなる薬剤の両方は通常、単独療法において通常投与される投与量の約 1 0 ~ 1 5 0 % 、さらに好ましくは約 1 0 ~ 8 0 % の投与量レベルで存在する。

【 0 0 5 9 】

医薬製剤は、任意の適切な経路による投与、例えば、経口（口腔または舌下を含めた）、直腸、経鼻、局所（口腔、舌下、または経皮を含めた）、経腔、あるいは非経口（皮下、皮内、筋内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、静脈内、または皮内注射もしくは注入を含めた）経路による投与に適合することができる。このような製剤は、薬学の技術分野において公知の任意の方法によって、例えば活性成分を担体（複数可）または賦形剤（複数可）と結合することによって調製することができる。

【 0 0 6 0 】

経口投与に適合された医薬製剤は、カプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の溶液剤または懸濁剤；食用の泡またはホイップ；あるいは水中油型液体乳剤または油中水型乳剤などの個別単位として提示することができる。

【 0 0 6 1 】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与のために、活性薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの経口で無毒性の医薬的に許容される不活性担体と合わせることができる。散剤は、化合物を適切な微細なサイズに微粉碎し、食用炭水化物（例えば、デンプンまたはマンニトールなど）などの同様に微粉碎した医薬担体と混合することによって調製される。香味剤、保存剤、分散剤、および着色剤もまた存在することができる。

【 0 0 6 2 】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、ゼラチンの形成被覆に充填することによって作製される。コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。カプセル剤を摂取する場合に薬物の有

10

20

30

40

50

効性を向上させるために、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤をまた加えることができる。

【 0 0 6 3 】

さらに、所望であるかまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物中に組み込むことができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖（グルコースまたはラクトースなど）、コーン甘味料、天然および合成のガム（アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらの剤形において使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤には、これらだけに限らないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッキングし、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧入することによって製剤される。粉末混合物は、適切に粉碎した化合物を、上記のような希釈剤または基剤と、および所望により、結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなど）、溶解遅延剤（パラフィンなど）、再吸収促進剤（第四級塩など）および/または吸収剤（ベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウムなど）と混合することによって調製される。粉末混合物は、結合剤（シロップ、デンプン糊、アラビアゴム粘液、またはセルロース系材料もしくは高分子材料の溶液など）で湿らせ、強制的にスクリーンを通過させることによって顆粒化することができる。顆粒化に代わるものとして、粉末混合物を錠剤成形機にかけることができ、その結果は、顆粒剤へと割れる不完全に形成されたスラグとなる。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を添加することによって潤滑にされ、錠剤成形型に粘着することを防止することができる。次いで、潤滑混合物を錠剤に圧縮する。本開示の化合物はまた、易流動性の不活性担体と合わせ、顆粒化またはスラッキング工程を経ることなく直接錠剤に圧縮することができる。セラックのシーリングコートからなる透明または不透明な保護コーティング、糖または高分子材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングを提供することができる。これらのコーティングに染料を加えて、異なる単位用量を識別することができる。

【 0 0 6 4 】

溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤などの経口流体は、一定量が所定の量の化合物を含有するように、投与単位形態で調製することができる。シロップ剤は、化合物を適切に香味付けした水溶液に溶解することによって調製することができ、一方エリキシル剤は、無毒性ビヒクルの使用によって調製される。可溶化剤および乳化剤（エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなど）、保存剤、香味添加剤（ハッカ油または天然甘味料など）、またはサッカリンもしくは他の人工甘味料などもまた加えることができる。

【 0 0 6 5 】

適切な場合には、経口投与のための投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えば、粒子材料をポリマー、ワックス、または同種のものでコーティングするか、それらに包埋することによって、放出を延長または維持するように調製することができる。

【 0 0 6 6 】

式（I）の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小さな単膜小胞、大きな単膜小胞、および多重膜小胞などのリポソームデリバリーシステムの形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

【 0 0 6 7 】

式（I）の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、化合物分子が結合する個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達することができる。化合物はまた、標的可能な薬物担体として可溶性ポリマーに結合することができる。このようなポリマーには、パリトイル残基(palitoyl residue)で置換されているポリビニルピロリド

10

20

30

40

50

ン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。さらに、化合物は、薬物の制御放出を実現するのに有用な生分解性ポリマーの類（例えば、ポリ乳酸、ポリ カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマー）に結合することができる。

【 0 0 6 8 】

経皮的投与に適合された医薬製剤は、レシipientの表皮と長時間密着し続けることを目的とする個別のパッチとして提示することができる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)において概ね記載されているようにイオン泳動によってパッチから送達することができる。

10

【 0 0 6 9 】

局所投与に適合された医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、または油剤として製剤することができる。

【 0 0 7 0 】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは局所軟膏剤またはクリーム剤として施用される。軟膏剤中に配合される場合、活性成分は、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤と共に用いることができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリーム剤中に配合することができる。

20

【 0 0 7 1 】

眼への局所投与に適合された医薬製剤には、活性成分が適切な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁している点眼薬が挙げられる。

口内の局所投与に適合された医薬製剤には、ロゼンジ、香錠、および口内洗浄剤が挙げられる。

直腸投与に適合された医薬製剤は、坐薬としてまたは浣腸として提示することができる。

【 0 0 7 2 】

担体が固形物である経鼻投与に適合された医薬製剤には、鼻から吸い込む方法、すなわち、鼻の近くに保持した粉末容器から鼻腔を通した急速な吸入によって投与される、例えば20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗粉末が挙げられる。鼻用スプレーまたは点鼻薬として投与するための、担体が液体である適切な製剤には、活性成分の水溶液または油溶液が挙げられる。

30

【 0 0 7 3 】

吸入による投与に適合された医薬製剤には、様々なタイプの定量加圧式エアロゾル、ネブライザー、または注入器によって生成することができる、微粒子の塵または霧が挙げられる。

膣投与に適合された医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー製剤として提示することができる。

40

【 0 0 7 4 】

非経口投与に適合された医薬製剤には、抗酸化剤、バッファー、制菌剤、ならびに製剤を対象とするレシipientの血液と等張にする溶質；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含む場合がある水性および非水性の無菌懸濁剤を含有してもよい、水性および非水性の滅菌注射液が挙げられる。製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に存在してもよく、注射のため使用直前に、無菌の液体担体、例えば水の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）した状態で保存してもよい。無菌散剤、顆粒剤、および錠剤から即時調合注射液および懸濁剤を調製することができる。

【 0 0 7 5 】

特に上述した成分に加えて、製剤には、問題の製剤のタイプを考慮して当技術分野で常

50

用の他の薬剤を含むことができ、例えば経口投与に適した薬剤には、香味剤が含まれる場合があることを理解すべきである。

【 0 0 7 6 】

下記の表 1 では、本開示の化合物と共に投与することができる化合物のいくつかの実例を一覧表示する。本開示の化合物は、一緒にもしくは別々に、または化合物を組成物に合わせることによって、併用療法において他の抗 H C V 作用化合物と共に投与することができる。

【表 1 - 1】

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調節剤	Sciclone
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon(CPG101 01)		TLR9 アゴニスト	Coley
Batabulin(T67)	抗癌性	β -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス性	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス性	抗ウイルス性	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132(ACH-806)	抗ウイルス性	HCV 阻害剤	Achillion/Gilead
WO-2005047288(2005 年 5 月 26 日)からのピラゾロピリミジン化合物および塩	抗ウイルス性	HCV 阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗ウイルス性	IMPDH 阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib(VX-497)	抗ウイルス性	IMPDH 阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865(XTL-002)	抗ウイルス性	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir(VX-950,LY-570310)	抗ウイルス性	NS3 セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Idenix/Novartis
GL-59728	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Roche
2'C メチルアデノシン	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス性	RdRp 阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan

10

20

30

40

【表 1 - 2】

Levovirin	抗ウイルス性	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗ウイルス性	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス性	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス性	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
Zadazim	免疫調節剤	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節剤	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剤	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剤	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- α	インターフェロン	アルブミン IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	インターフェロン	IFN アルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	インターフェロン	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β および EMZ701	インターフェロン	IFN- β および EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	インターフェロン	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	インターフェロン	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	インターフェロン	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A および Zadaxin	インターフェロン	IFN- α 2b/ α 1-チモシン	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	インターフェロン	IFN- α 2b/ リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	インターフェロン	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	インターフェロン	インターフェロン- β -1a	Serono
Multiferon	インターフェロン	持続性 IFN	Viragen/Valentis
Wellferon	インターフェロン	リンパ芽球 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	インターフェロン	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL

10

20

30

40

【表 1 - 3】

Pegasys	インターフェロン	PEG 化された IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys および Ceplene	インターフェロン	PEG 化された IFN- α 2a/免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys および Ribavirin	インターフェロン	PEG 化された IFN- α 2a/リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	インターフェロン	PEG 化された IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	インターフェロン	PEG 化された IFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝臓保護	抗線維性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝臓保護	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191(R-7227)	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗ウイルス性	NS5B レプリカーゼ阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス性	TLR-7 アゴニスト	Anadys
TMC-465350	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Medivir/Tibotec

【0077】

本開示の化合物はまた、実験用試薬として使用することができる。化合物は、HCV疾患の機構の知識をさらに向上させるための、ウイルス複製アッセイの設計、動物アッセイ系の確認および構造生物学研究のための研究道具の提供において有益な場合がある。さらに、本開示の化合物は、例えば拮抗阻害によって、他の抗ウイルス性化合物の結合部位の確立または決定において有用である。

【0078】

本開示の化合物はまた、物質のウイルス汚染を処理または予防し、したがって実験室、またはこのような物質（例えば、血液、組織、手術器具および手術着、実験器具および実験着、ならびに採血もしくは輸血の装置および材料）と接触する医療関係者もしくは患者のウイルス感染の危険性を減少させるために使用することができる。

【0079】

本開示は、合成過程によって、あるいは人体もしくは動物体（インビボ）内で生じる過程またはインビトロで生じる過程を含めた代謝過程によって調製される場合、式（I）を有する化合物を包含することを意図する。

【0080】

本願、例えば特に以下のスキームの例および実施例に使用される略語は、当業者に広く知られている。使用されるいくつかの略語は、次の通りである：

C D I : 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール；

T H F : テトラヒドロフラン；

D B U : 1 , 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン；

T F A : トリフルオロ酢酸；

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウムリン酸塩；

P y B O P : ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩；

M e I : ヨウ化メチル；

BocもしくはBOC:tert-ブトキシカルボニル;
 OtBu:tert-ブトキシ;
 TBME:tert-ブチルメチルエーテル;
 Et₃N:トリエチルアミン;
 DMSO:ジメチルスルホキシド;
 OAc:アセテート;
 DPPA:ジフェニルホスホリルアジド;
 Me:メチル;
 TBAF:フッ化テトラブチルアンモニウム;
 DMAP:4-N,N-ジメチルアミノピリジン;
 tBuLi:tert-ブチルリチウム;
 LiHMDS:リチウムヘキサメチルジシラジド;
 Tle:tert-ブチルロイシン(tert-ブチルグリシンとも呼ばれる);
 4-BiphMgBr:4-ビフェニルマグネシウムブロミド;
 DCM:ジクロロメタン;
 MeO:メトキシ;
 EDAもしくはEDC:1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩;および
 HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール。

10

【0081】

20

本開示の化合物の合成に有用な出発物質は当業者には公知であり、容易に製造することができる、または市販されている。

【0082】

以下に記載する下記の方法は、例示の目的のために提供するものであり、特許請求された開示の範囲を制限することを意図しない。従来の保護基を使用して官能基を保護し、次いで保護基を除去して本開示の化合物を提供するようにこのような化合物を調製することが必要である場合があることが理解されるであろう。本開示による保護基の使用に関する詳細は、当業者には公知である。

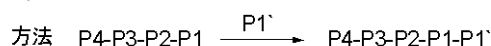
【0083】

トリペプチドカルボン酸をP1`スルホンアミドとカップリングさせることによって式(I)の化合物を構成する一般的な方法を、反応式IIに示す。前記カップリング反応には、THFのような溶媒中、カルボン酸(1)をカルボニルジイミダゾールのようなカップリング試薬で処理し(還流するまで加熱してもよい)、続いてDBUのような塩基の存在下、THFまたはジクロロメタンのような溶媒中、(1)の形成された誘導体をP1`スルホンアミドに加えることが必要である。

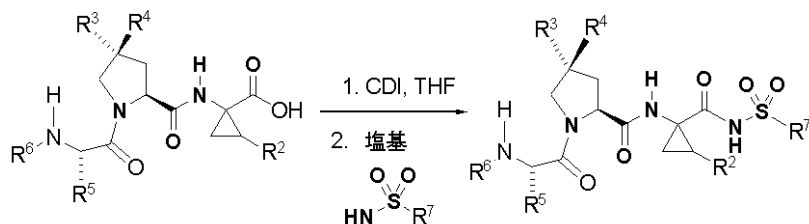
30

反応式II

【化6】



40



【0084】

式(I)の化合物を構成するための別法を、反応式IIIに示す。反応式Iに用いられる方法を使用して、P1`スルホンアミド要素をP1要素とカップリングさせる。次いで

50

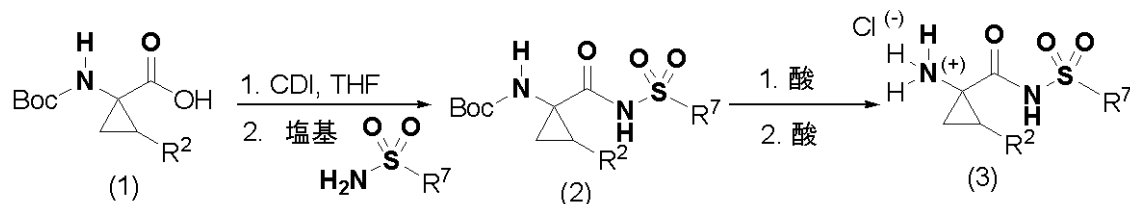
生じた P 1 - P 1 ' 部分を、そのアミノ末端で脱保護してもよい。この一般的な実施例には B o c 保護基が用いられるが、多数の適当なアミノ保護基がこの方法に用いられてもよいことを当業者は認識している。ジクロロエタンのような溶媒中、トリフルオロ酢酸のような酸を用いて B o c 保護基を除去して、T F A 塩として脱保護アミンを提供してもよい。T F A アミン塩を後のカップリング反応に直接用いてもよく、または別法として、最初に T F A アミン塩を H C l アミン塩に変換し、この H C l アミン塩を、反応式 I I I に示される前記カップリング反応に用いてもよい。H C l アミン塩 (3) と、カルボキシル末端の P 4 - P 3 - P 2 中間体とのカップリングを、ジクロロメタンのような溶媒中、カップリング試薬 (例えば H A T U) を用いて行って、式 (I) の化合物 (4) を提供してもよい。

10

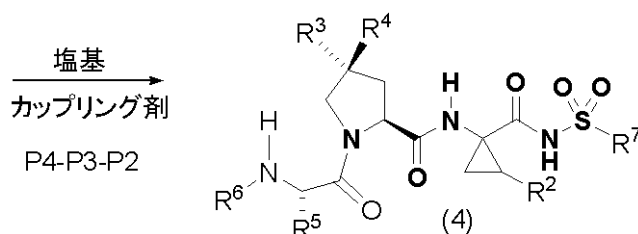
反応式 I I I

【化 7】

方法 P 1 $\xrightarrow{P 1'}$ P 1 - P 1 ' $\xrightarrow{P 4 - P 3 - P 2}$ P 4 - P 3 - P 2 - P 1 - P 1 '



20



式 (I) の化合物

30

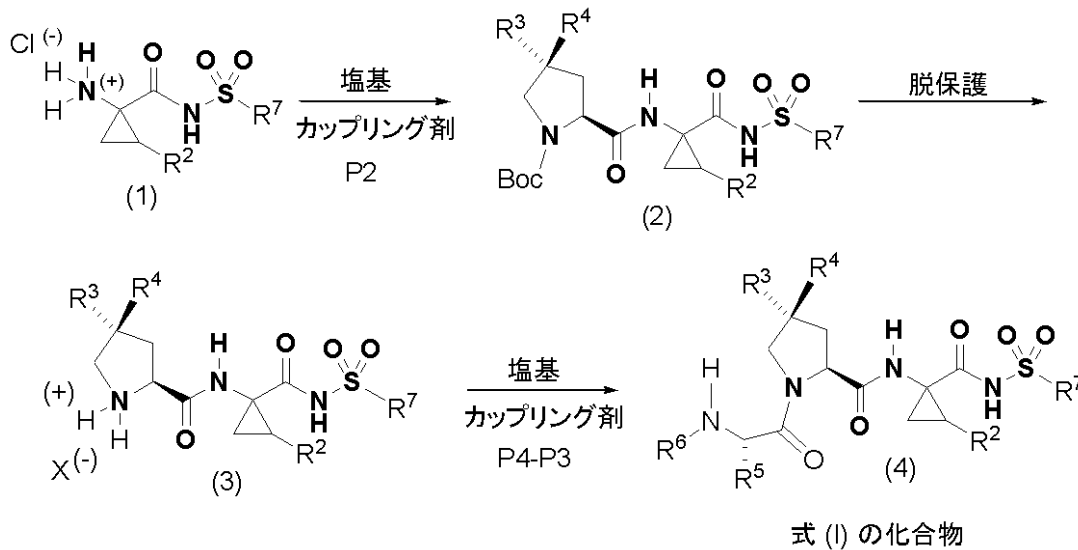
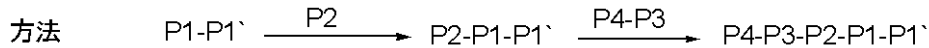
【 0 0 8 5 】

式 (I) の化合物を構成するための別法を、反応式 I V に示す。ここで、ジクロロメタンのような溶媒中、ジイソプロピルアミンのような塩基の存在下、P y B O P のようなカップリング剤を用いて、P 1 - P 1 ' 末端アミン (1) の塩酸塩を、P 2 要素の遊離カルボキシル基とカップリングさせる。生じた P 2 - P 1 - P 1 ' 中間体を、2 段階の工程で式 (I) の化合物に変換してもよく、その中で、第 1 ステップは、ジクロロメタンのような溶媒中、T F A のような酸を用いた P 2 アミノ末端の脱保護である。ジクロロメタンのような溶媒を用いて、ジイソプロピルアミンのような塩基の存在下、P y B O P のような標準的なカップリング剤を用いて、生じたトリフルオロ酢酸塩を P 4 - P 3 要素のカルボキシル末端とカップリングさせて、式 (I) の化合物 (4) を提供してもよい。

40

反応式 I V

【化 8】

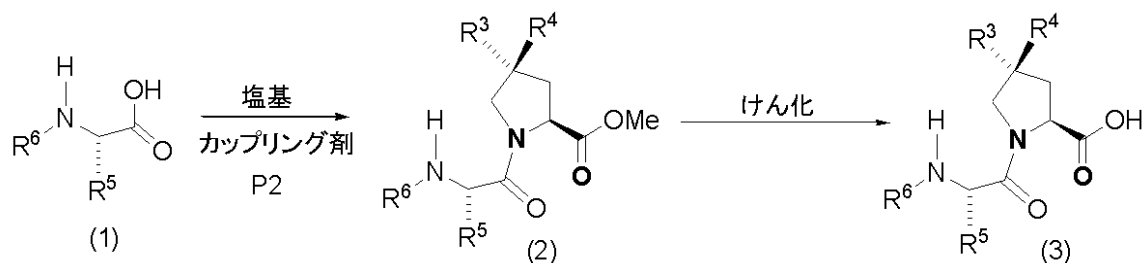
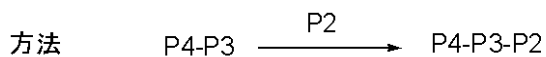


【 0 0 8 6 】

上記の反応式に利用される P 4 - P 3 - P 2 中間体は、一般的な反応式 V に示されるこの方法のさらなる説明を用いて、先に記載したように構成されうる。その中で、P 4 - P 3 中間体 (1) の遊離カルボキシル末端を、P 2 要素のアミノ末端とカップリングさせて、P 4 - P 3 - P 2 ジペプチド (2) を提供してもよい。P 4 - P 3 - P 2 中間体のカルボキシル末端を、エステル基のけん化によって脱保護して、遊離カルボン酸 (3) として、P 4 - P 3 - P 2 を提供してもよい。(3) のような中間体を、本明細書に記載した方法を用いて、式 (I) の化合物に変換してもよい。

反応式 V

【化 9】



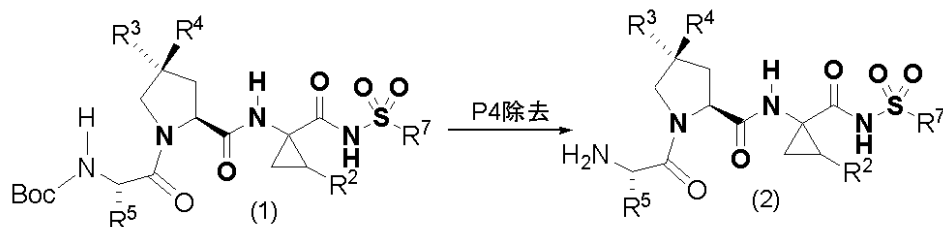
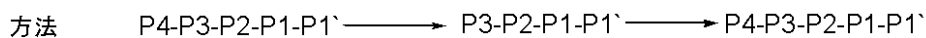
【 0 0 8 7 】

式 (I) の化合物はまた、本明細書に記載するような式 (I) の他の化合物に変換することができる。このような方法の例をスキーム V I に示し、そこにおいては P 4 位において Boc 基を有する式 (I) の化合物 (1) を、式 (I) の化合物 (3) (前記化合物は P 4 位において尿素基を有する) に変換する。(1) の (3) への変換は、2 つの工程方法で行うことができ、その最初は、(1) をジクロロメタンなどの溶媒中で T F A などの酸で処理することによる (1) のアミン (2) への変換である。このように得られたアミン T F A 塩を、1 当量の塩基の存在下、イソシアネート (例えば t e r t - ブチルイソシアネート) で処理し、式 (I) の化合物 (3) (P 3 部分は尿素でキャッピングされてい

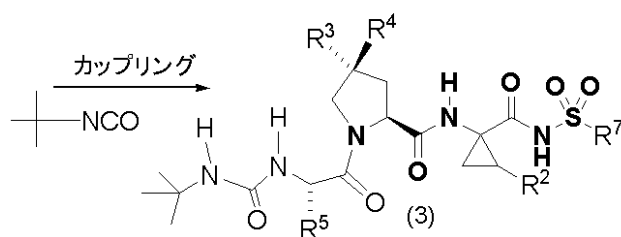
る)を提供することができる。前述のように、中間体(2)は、式(I)の化合物(P3基はアミドまたはカルバメートでキャッピングされている)の調製のための出発物質として使用することができることを当業者であれば理解するであろう。式(I)の前記化合物の構築は、アミンからの前記P4官能基の形成のための標準状態を使用して達成することができる。

反応式V I

【化10】



式(I)の化合物



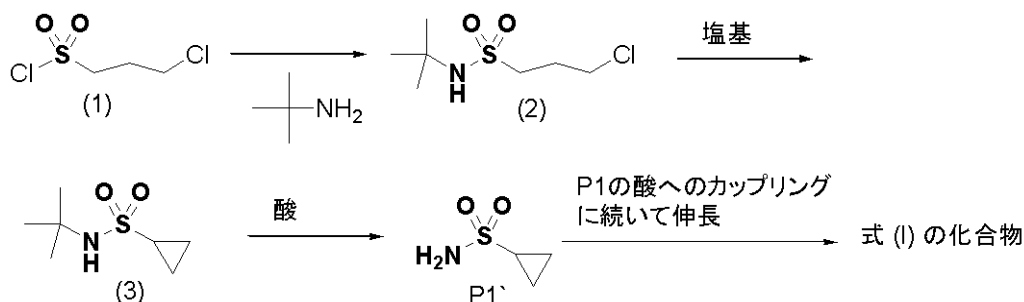
式(I)の化合物

【0088】

式(I)の化合物の構成において、上記で概説し、下記でより詳細に説明する一般的な方法の一つを用いて、P1'末端を分子に組み入れる。いくつかの例において、P1'要素は、シクロアルキルスルホンアミドまたはアルキルスルホンアミドであり、それは市販品として入手可能であるか、またはスルホニルクロリドをアンモニアで処理することによって、対応のアルキルスルホニルクロリドまたはシクロアルキルスルホニルクロリドから製造される。あるいは、これらのスルホンアミドを、反応式V I Iで概説する一般的な方法を用いて合成してもよい。その中で、市販品として入手可能な3-クロロ-プロピルスルホニルクロリド(1)を、例えばtert-ブチルアミンで処理することによって、適当に保護したスルホンアミドに変換する。次いで得られたスルホンアミド(2)を、THFのような溶媒中、2当量の塩基(例えばブチリチウム)で処理することによって、対応のシクロアルキルスルホンアミドに変換する。生じたシクロアルキルスルホンアミドを、酸で処理することによって脱保護して、目的の非保護シクロアルキルスルホンアミドを得てもよい。

反応式V I I

【化11】



【0089】

10

20

30

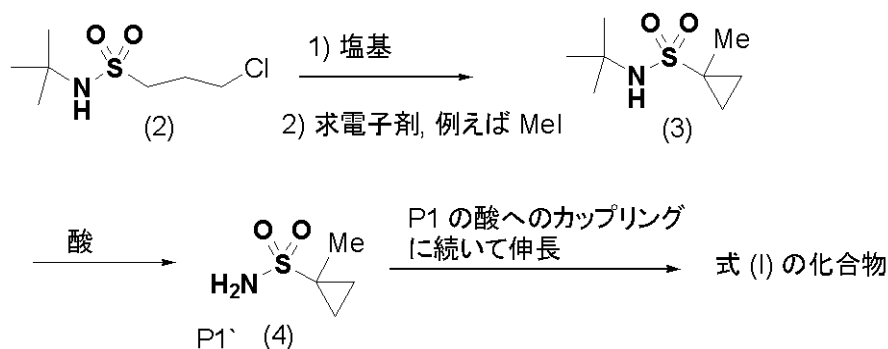
40

50

また置換シクロアルキルスルホンアミドを、上記の方法を変更したものを用いて、式(I)の化合物に組み入れてもよい。例えば、反応式V I I Iの中間体2を、2当量の塩基(例えばブチリチウム)で処理し、生じた反応混合物をヨウ化メチルのような求電子剤で処理して、置換シクロアルキルスルホンアミド(3)を得てもよい。この中間体(3)をN末端で脱保護し、生じた化合物(4)を、式(I)の化合物の製造における中間体として利用してもよい。

反応式V I I I

【化12】



10

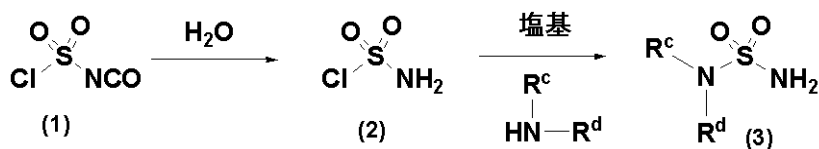
【0090】

式(I)の化合物の生成に用いられるP1'中間体は、一部の例ではスルファミド誘導体から誘導される。このような場合において、スルファミド中間体は、いくつかの合成経路、例えば反応式IXで概説した経路によって得ることができる。

20

反応式IX

【化13】



【0091】

スルファモイルクロリド(2)は、THFのような溶媒中、水(例えば1当量)をクロロスルホニルイソシアネート1(例えば1当量)に加え、-20のような低温で維持し、生じた溶液を0に加温することによって、インサイチュー(in situ)で製造されうる。この溶液に、塩基(例えば無水トリエチルアミン(例えば1当量))を加え、続いてアミン(例えば1当量)を加える。次いで反応混合物を室温に加温し、濾過し、濾液を濃縮して、目的のスルファミド(3)を得る。

30

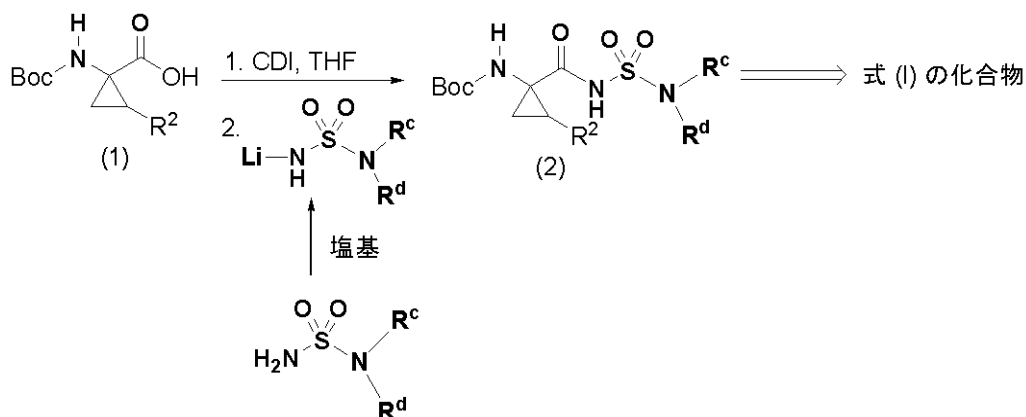
【0092】

反応式Xで定義する合成経路に従って、スルファミドを式(I)の化合物に組み入れてもよい。その中で、カルボン酸のP1要素(1)を、CDIのような活性化剤で処理する。分離フラスコにおいて、強塩基を上記のスルファミドの溶液に加え、生じた反応混合物を数時間攪拌し、その後、この反応混合物を、活性化カルボン酸を入れたフラスコに加えて、アシルスルファミド誘導体(2)を得る。2のような中間体を、本明細書に記載するように、式(I)の化合物に変換してもよい。

40

反応式X

【化 1 4】



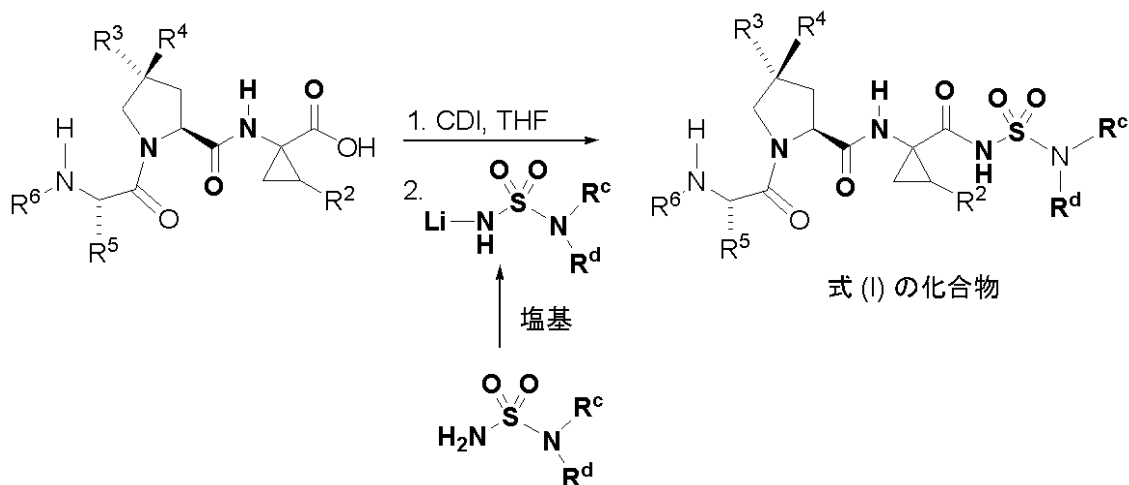
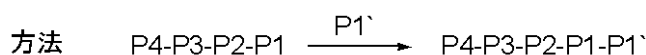
10

【 0 0 9 3】

またアシルスルファミド誘導体を、反応式 X I で定義する 1 段階の方法で、トリペプチドカルボン酸から製造してもよいことは留意されるべきである。

反応式 X I

【化 1 5】



20

30

【 0 0 9 4】

式 (I) の化合物を生成するのに利用される P 1 要素は、一部の例では市販品として入手可能であるが、そうでなければ、当業者に知られている方法を用いて、かつこれらに限らないが、本明細書に記載した意図で合成され、続いて本明細書に記載した方法を用いて式 (I) の化合物に組み入れられる。置換 P 1 シクロプロピルアミノ酸を、反応式 X I I で概説する一般的な方法に従って合成してもよい。

【 0 0 9 5】

塩基生成物の存在下、市販品として入手可能なまたは容易に合成されるイミン (1) を、1, 4 - ジハロブテン (2) で処理することによって、イミン (3) が得られる。次いで化合物 (3) の酸加水分解によって、主要生成物として、カルボキシル基に対してシン (syn) のアリル置換基を有する化合物 (4) が得られる。化合物 (4) のアミン部分は Boc 基を用いて保護されて、完全に保護されたアミノ酸 (5) を与える。この中間体はラセミ体であり、化合物 (5) のエステル部分がプロテアーゼによって開裂されて対応するカルボン酸を得る酵素的な方法により、分割される。いずれの特定の理論にも拘束されず、エナンチオマーの一つがその鏡像体よりも著しく大きな速度でその反応を受け、中間体であるラセミ体の速度論的分割をもたらすという点で、この反応が選択的であると信じられている。本明細書で列挙された例の態様において、式 (I) の化合物に組み込むための立体異性体は、(1R, 2S) 立体化学を提供する化合物 (5a) である。酵素の存在

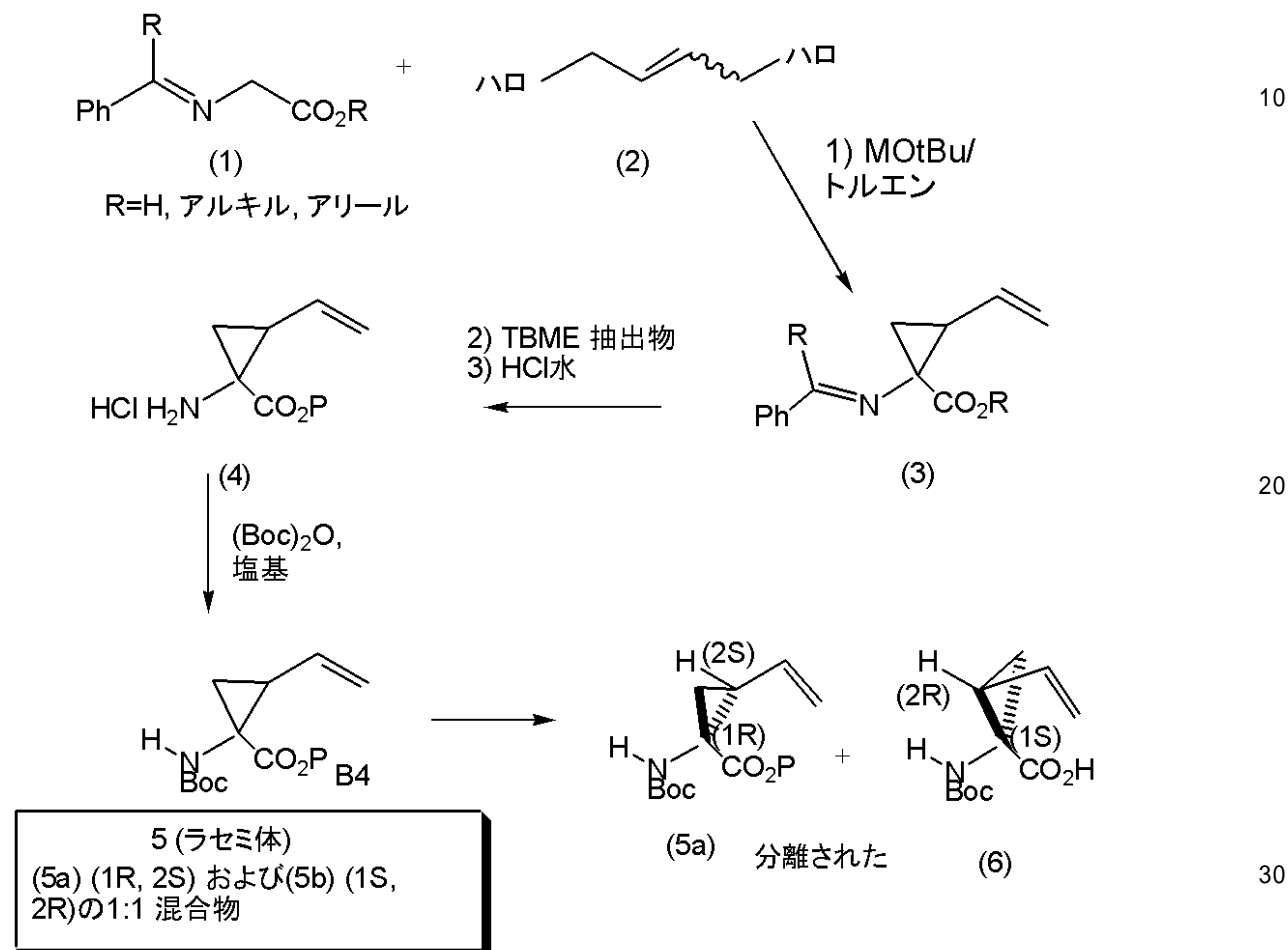
40

50

下、このエナンチオマーはエステル開裂を受けず、そのためこのエナンチオマー（5a）は反応混合物から回収される。しかしながら、（1S, 2R）立体化学を提供する他のエナンチオマー（5b）は、エステル開裂、すなわち、加水分解を受けて、遊離の酸（6）を提供する。この反応が完了すると、エステル（5a）は、慣用の方法、例えば水抽出法またはクロマトグラフィーによって、酸生成物（6）から分離されうる。

反応式XII

【化16】



【0096】

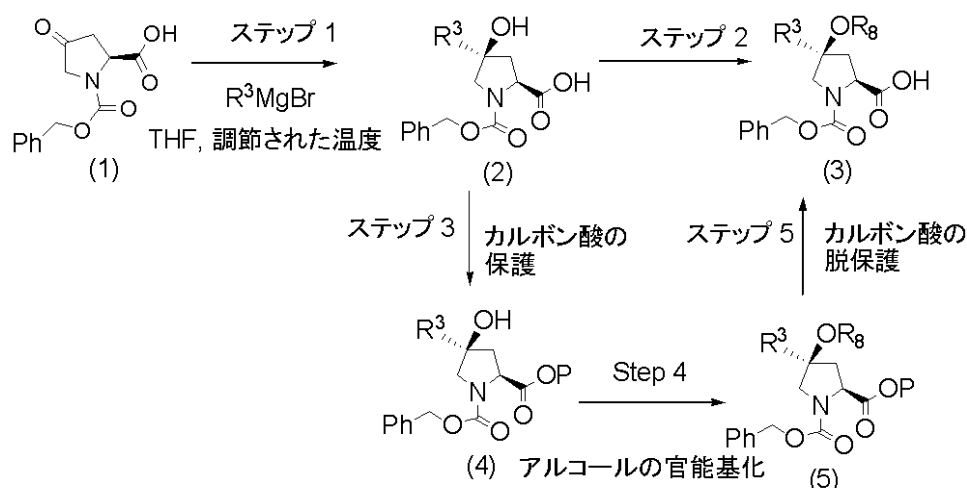
P2 中間体および式 (I) の化合物を作製するための非限定的な手順を、下記のスキームにおいて示す。前記中間体、反応条件および具体例において示す方法は、他の置換パターンを有する化合物に広く適用することができる。例えば、スキームXIIIの式 (I) の化合物において見いだされる P2 成分の合成は、明確な合成経路に従って調製することができる。そこにおいては、容易に得られるか、または市販品として入手可能な N - Boc - 4 - オキシ - L - プロリン、または N - Cbz - 4 - オキシ - L - プロリンを、グリニャール試薬（あるいは、アルキルまたはアリールリチウム種、あるいは、アルキルまたはアリール亜鉛種）などの有機金属剤で処理し、プロリンの C4 位が R³ 置換基および遊離の第三級ヒドロキシ基を有する中間体 (2) を提供する。次いで、中間体 (2) のアルコール官能基を官能化して、所望の R₈ 官能基を提供することができる。この工程において、中間体 (2) のアルコールは、一連の当技術分野で十分に確立した反応に参与することができる。例えば、(2) のアルコールは、アシル化され、エステル、カルバメートまたはカルボネートを提供することができ；アルキル化され、エーテルを提供することができ、ホスホン化され、ホスフェートを提供することができる。スキームXIIIの中間体 (2) の中間体 (3) への変換のために、示されているように (2) のカルボン酸基を最初に保護することが必要な場合がある。

【0097】

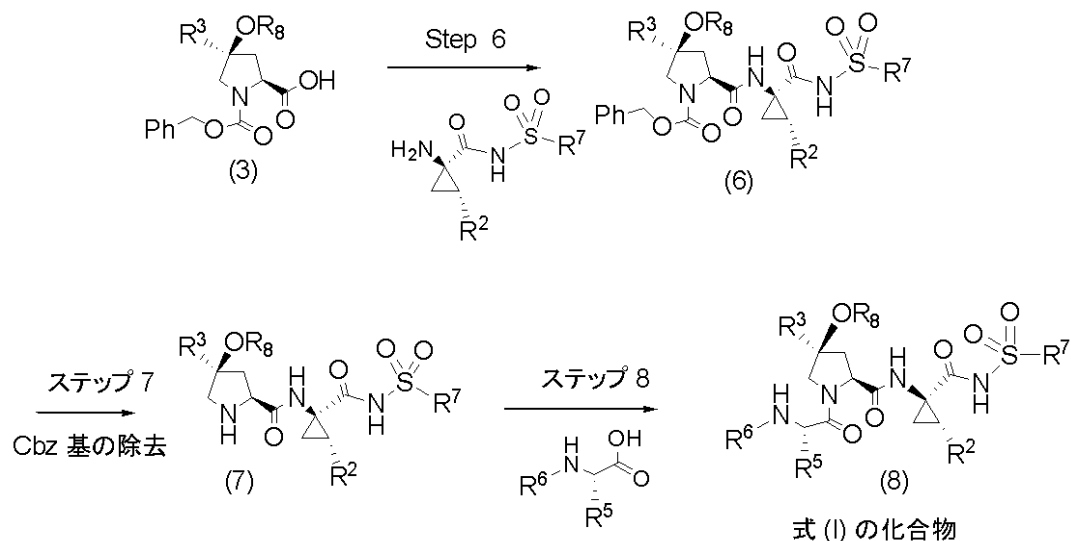
アルコールの官能化のための化学反応は、Richard Larock による Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Second Additionなどのこのテーマについての標準的なテキストに記載されている。このテキストは、Wiley and Sonsによって出版されている。そこにおいては、当業者がスキームX I I I の中間体(2)の中間体(3)への変換のために容易に用いることができる特定の参照文献および概説が強調されている。例えばアルコールからのエーテルの形成のための条件および適切な参照文献は、Larockのテキストの883~929ページに見出すことができる。さらに具体的には、890~894ページに引用されている条件および参照文献は、本開示の実施の構築のために最も適切である。アルコールを対応するエステル誘導体へ変換するための同様の条件は、Larockのテキストの1952~1955ページに見出すことができる。さらに、Journal of Organic Chemistry 2001, volume 66, page 8926およびそこに引用されている適切な参照文献に記載されている化学反応は、本開示の実施の構築のために有用である。

反応式X I I I

【化17】

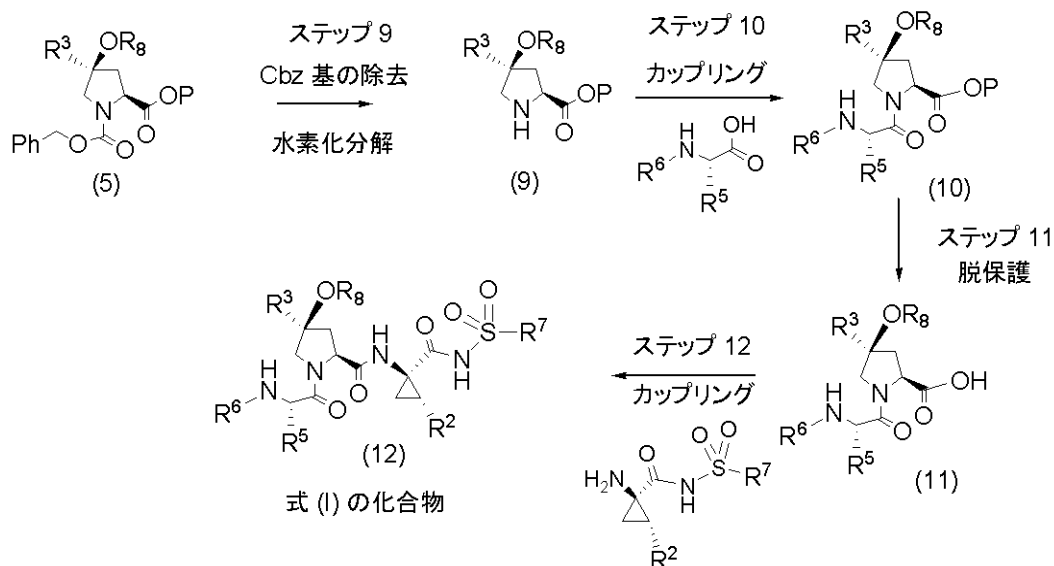


方法 1: P1-P1' へのカップリング、次いで P3-P4 へのカップリング



【化 1 8】

方法 2: P3-P4 へのカップリング、次いで P1-P1' へのカップリング



10

【0098】

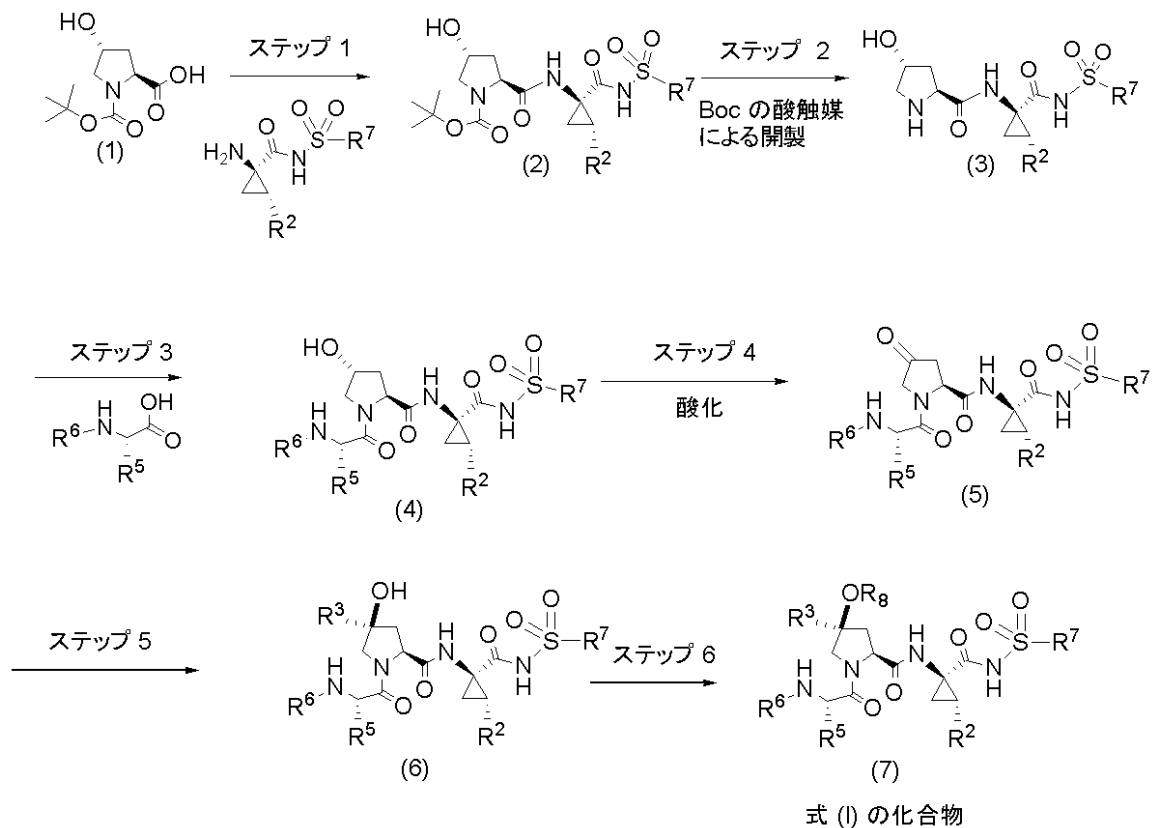
反応式 X I I I で描いた式 (I) の化合物の合成への別のアプローチを、反応式 X I V に示す。後半のステップの中間体 (5) へのグリニャール付加によって、プロリン基の C 4 位を官能基化して、中間体 6 が得られ、次いでそれを式 (I) の化合物に変換してもよい。中間体 (5) は、市販品として入手可能な中間体 (1) から開始する 4 段階の手順で得られ、その第 1 ステップには、化合物 (1) を、当該技術分野で確立した P 1 - P 1' 中間体カップリング試薬とカップリングさせることが含まれる。中間体 (2) の N - B o c 基の酸触媒による脱保護によって、遊離のアミン中間体 (3) が得られ、続いてそれを P 3 - P 4 断片とカップリングさせて、中間体 (4) が得られる。中間体 (4) における C 4 ヒドロキシ基を選択的に酸化して中間体 (5) を得ることは、酸化剤、例えばデス・マーチン試薬を用いて遂行されうる。

20

反応式 X I V

30

【化 19】



10

20

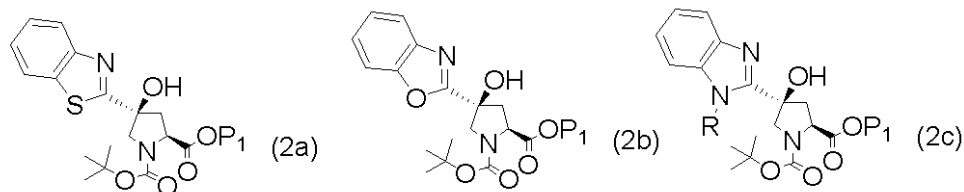
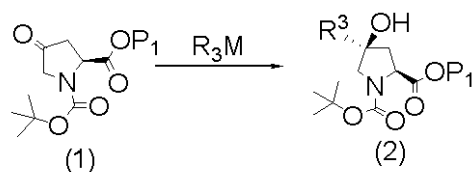
【0099】

プロリン誘導体 1 のケトン部分（スキーム X V I）への有機金属剤の添加は、当技術分野で十分に確立していることに留意すべきである。例えば、H r u b y および共同研究者（J. Org. Chem. 2001, 66, 3593）は、臭化フェニルマグネシウムの一般構造 1 の中間体（スキーム X V I）への添加について記載している。これらの知見は、*tert*-ブチルエステル基を C 2 カルボキシル部分の保護基として用いる場合、所望の 1, 2 付加生成物（スキーム X V I の 2）の最適収率が得られるという証拠を提供する。さらに、この著作物は、この付加反応の立体化学的な結果について X 線結晶構造解析の形態で明らかな証拠を提供した。具体的には、ケトン 1 への上記のグリニャール添加の結果として、C 4 ヒドロキシル基および C 2 カルボキシル基が 5 員環の周りでシンの相対的配向をとる単一の生成物を得た。この構造決定から、 R_3M の 1 のケトンへの付加における面選択性は、スキーム X V I の構造 1 においてであると推定された。すなわち、有機金属は、選択的に 1 中のカルボニルの *re* 面（底面）に添加され、示された立体化学を有する相当する第三級アルコール（2）を提供する。

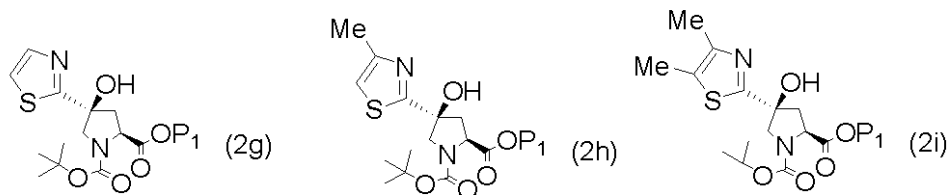
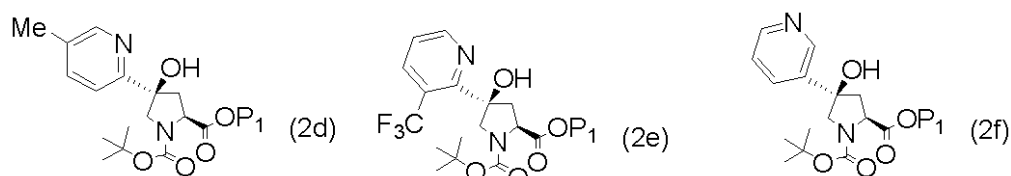
30

反応式 X V I

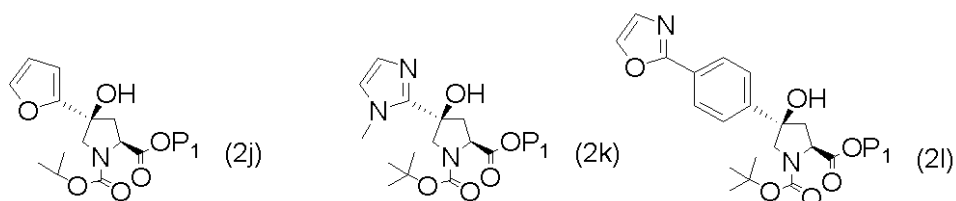
【化 2 0】



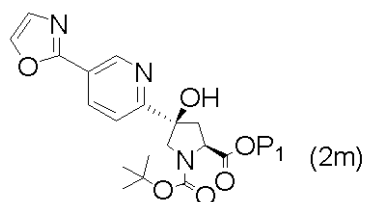
10



20



30



【 0 1 0 0】

40

H r u b y の上記の著作物は、特定のグリニャール試薬の 1 の誘導体への添加を記載している (スキーム X V I)。しかし、種々のグリニャール試薬のプロリン 1 への添加は、本開示に例示される。グリニャール試薬を含めた有機金属剤のケトンへの添加について記載した文献は、多数あり、Comprehensive Organic Functional Group Transformations. Volume 2: Synthesis: Carbon with one heteroatom attached by a single bond. Editor in Chief Alan. R. Katritzky, et al.1995. Chapter 2.02, page 37など当技術分野で総括して要約されている。このクラスの反応はまた、Comprehensive Organic Synthesis. Editor in Chief Barry M Trost, Volume 1: Additions to C-X pi-bonds (part 1). 1991に記載されている。

【 0 1 0 1】

50

当技術分野の最近の研究は、ケトンへの付加反応におけるグリニャール試薬のさらなる最適化のための条件を提供し、これらの著作物は、本開示において有用である場合がある。例えば I s h i h a r a および共同研究者 (Org. Lett. 2005, Vol. 7, No. 4, 573) は最近、マグネシウムアート錯体の形成および有用性について記載した。マグネシウムアート錯体である R_3MgLi は、グリニャール試薬およびアルキルリチウムに由来する。I s h i h a r a によって記載されているように、これらの錯体は、ケトンに対する反応において 1, 2 付加生成物の優れた収率を実現する。別の研究において、K n o c h e l および共同研究者 (Angew. Chem Int. Ed. 2006, 45, 497) は、有機マグネシウム試薬と併せた $LnCl_3$ などの可溶性ランタニド塩の使用を記載している。これらのランタニド塩が存在することによって、カルボニル化合物への 1, 2 付加反応の効率の改善をもたらす。これらの著作物、およびそこにおいて引用されている参考文献は、カルボニル化合物への単純な付加におけるグリニャール反応の最適化に関して現況技術を確立し、本開示における重要な情報源として役立つ。

10

【0102】

一連の有機金属反応剤は、ケトンへの付加反応に関与することにも留意すべきである。この著作物において含まれるのは、1, 2 様式でカルボニル部分に添加されることが周知である、アリールリチウム、アルキルリチウムおよびヘテロアリールリチウム試薬などの試薬である。例えば、D o n d o n i および共同研究者による最近の研究 (J. Org. Chem. 2005, 70, 9257) において、B u L i を使用してベンゾチアゾールをリチウム化し、このように得られた C 2 - リチウム種を、1, 2 様式でラクトンに加える。類推によると、リチウム化ベンゾチアゾールは、1, 2 様式でスキーム X V I のケトン 1 に添加され、2 a などの中間体を提供することが予想される。

20

【0103】

オキサゾールおよびチアゾールおよびイミダゾールなどのヘテロ環由来の有機金属反応剤はまた、ケトン 1 への 1, 2 付加反応に関与できることを当業者であれば理解するであろう。これらのヘテロ環系のそれぞれのために用いられる固有の条件を定義する多数の文献があり、当業者はこの情報を容易に利用できる。例えば、ケトンへの付加反応におけるベンゾオキサゾールまたはオキサゾール由来の有機金属反応剤の使用は、マグネシウム酸リチウムの使用を必要とする。B a y h および共同研究者によるこの最近の研究の詳細は、J. Org. Chem., 2005, 70, 5190に記載されている。スキーム X V I のケトン 1 へのベンゾオキサゾールの添加によって、2 b などの中間体へのアクセスを可能にする。

30

【0104】

ヘテロ環由来の広範囲の有機金属反応剤を使用したケトンへの添加については、重要な文献の前例がある。例えば、B e h i n d a および共同研究者の著作物 (Tet. Lett. 42, 2001, 647) は、リチウム化ベンズイミダゾールの形成および単純なラクトンへのその添加について記載している。類推によると、スキーム X V I のケトン 1 への付加反応におけるこのリチウム化ベンズイミダゾールの使用は、2 c などの中間体へのアクセスを可能にする。さらに、K a w a s a k i および共同研究者による最近の研究 (Bioorganic and Medicinal Chem. Lett. 13, 2003, 87) は、一連のリチウム化ヘテロ芳香族化合物の形成および活性化アミドへのそれらの付加反応について記載している。類推によると、スキーム X V I のケトン 1 への付加反応におけるこれらのリチウム化ヘテロ芳香族中間体の使用は、中間体 2 d ~ 2 k へのアクセスを可能にする。

40

【0105】

ケトン 1 への 1, 2 付加反応においてピアリール、またはヘテロアリール - アリール系由来の有機金属を使用することはまた、本開示に対して適切である。このクラスの有機金属反応剤のケトン 1 への添加は、2 l および 2 m などの中間体へのアクセスを可能にする。本開示の例示において、スキーム X V I のケトン 1 への付加反応において続いて使用するためのピアリール、またはヘテロ - アリール有機金属を合成することが必要である場合があることに留意すべきである。当業者であれば、このタイプの有機金属およびその前駆体の調製について記載している重要な文献を理解するであろう。例えば、C h i n c h i

50

11a および共同研究者による最近の概説 (Chem. Rev. 2004, 104, 2667) は、金属化ヘテロ環の調製およびそれらの利用について記載している。ビアリールまたはヘテロアリール-アリール系の調製のための基本的な化学反応は、鈴木様カップリング反応を用いる場合が多い。Gregory Fuによって発表された文献は、このようなカップリング反応における現況技術について記載し、これらの参考文献のサブセットは以下の通りである。JACS 2004, 126, 1340; JACS, 2002, 124, 13662; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No.11, 1945; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No.20, 3910; JACS 2002, 122, 4020; JACS 2001, 123, 10099; Org. Lett. 2001, Vol. 3, No. 26, 4295; Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, No.24, 3387。この著作物に加えて、この領域における重要な概説は、RossiによるSynthesis 2004, No.15, 2419など容易に利用可能である。

10

【0106】

(実施例)

以下に本開示を一定の実施形態に関して説明するが、これらは本開示の範囲を限定しようとするものではない。それどころか、本開示は、請求項の範囲に含まれうる全ての代替物、変形、および均等物を包含する。したがって、具体的実施形態を含む実施例を以下に挙げて本開示の実施の一例を示すが、これらの実施例は一定の実施形態を例証するためのものであって、その手法および概念的態様の最も有用でありかつ容易に理解される説明であると考えられるものを提供するために提示されるものであると理解される。

【0107】

別段の明記がない限り、溶液のパーセンテージは重量対体積の関係を表し、溶液比は体積対体積の関係を表す。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルはBruker 300、400または500 MHz分光計で記録されたものであり、化学シフト () を百万分率 (ppm) で報告する。フラッシュクロマトグラフィーは、Stillのフラッシュクロマトグラフィー技法 (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923) に従って、シリカゲル (SiO₂) で行った。

20

【0108】

本明細書に記載の実施例で説明する中間体を利用して、式1の化合物を合成することができる。

【実施例1】

【0109】

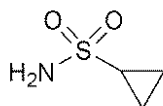
30

P1' 中間体の製造

1. シクロプロピルスルホンアミドの製造

方法1:

【化21】

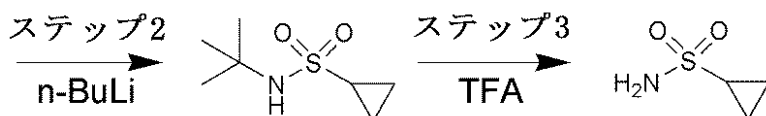
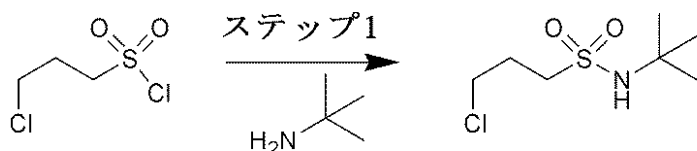


シクロプロピルスルホンアミド

スキーム1

40

【化 2 2】



10

ステップ 1 :

tert-ブチルアミン (3.0 mol、315 mL) を THF (2.5 L) に溶解した。その溶液を -20℃ まで冷却した。3-クロロプロパンスルホニルクロリド (1.5 mol、182 mL) をゆっくり加えた。反応混合物を室温まで温ませ、24 時間攪拌した。その混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2.0 L) に溶解した。その結果生じた溶液を 1.0 M HCl (1.0 L)、水 (1.0 L)、およびブライン (1.0 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して得たわずかに黄色い固形物を、ヘキサンから結晶化することにより、生成物を白色固形物 (316.0 g、99%) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.38 (s, 9H), 2.30-2.27 (m, 2H), 3.22 (t, $J=7.35\text{Hz}$, 2H), 3.68 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.35 (b, 1H).

20

【0110】

ステップ 2 :

ステップ 1 の生成物 (2.14 g、10.0 mmol) の THF (100 mL) 溶液に n-BuLi (2.5 M ヘキサン溶液、8.0 mL、20.0 mmol) を -78℃ で加えた。反応混合物を 1 時間かけて室温まで温ませ、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水 (各 200 mL) に分配した。分離した有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をヘキサンから再結晶することにより、所期の生成物を白色固形物 (1.0 g、56%) として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.98-1.00 (m, 2H), 1.18-1.19 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.48-2.51 (m, 1H), 4.19 (b, 1H).

30

【0111】

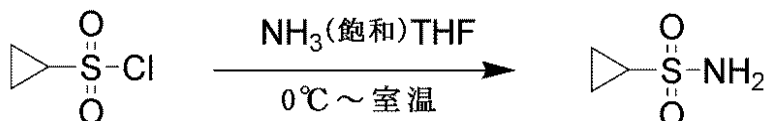
ステップ 3 :

ステップ 2 の生成物 (1.10 g、0.62 mmol) の TFA (500 mL) 溶液を室温で 16 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル / ヘキサン (60 mL / 240 mL) から再結晶することにより、所期の生成物を白色固形物 (68.5 g、91%) として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 0.84-0.88 (m, 2H), 0.95-0.98 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 1H), 6.56 (b, 2H).

【0112】

方法 2 :

【化 2 3】



0℃ まで冷却した THF 100 mL の溶液に、飽和に達するまで、アンモニアガスをバブリングした。この溶液に、シクロプロピルスルホニルクロリド (Array BioPharma から購入) 5 g (28.45 mmol) の THF (50 mL) 溶液を加えた。その溶液を一晩、室温まで温め、さらに 1 日攪拌した。その混合物を溶媒が残り 1 ~ 2

40

50

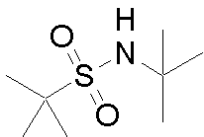
mLになるまで濃縮し、30 gのSiO₂プラグ(30%-60%酢酸エチル/ヘキサン類で溶出)に注ぐことにより、3.45 g(100%)のシクロプロピルスルホンアミドを白色固形物として得た。¹H NMR(メタノール-d₄) 0.94-1.07 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H); ¹³C NMR(メタノール-d₄) 5.92, 33.01.

【0113】

2. C1-置換シクロプロピルスルホンアミド類の製造

2a. N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

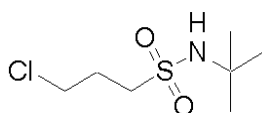
【化24】



10

ステップ1: N-tert-ブチル-(3-クロロ)プロピルスルホンアミドの製造

【化25】



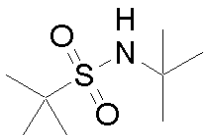
上述のように製造した。

【0114】

ステップ2: N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

20

【化26】



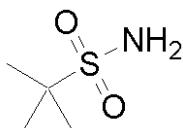
ステップ1の生成物(4.3 g、20 mmol)の溶液を乾燥THF(100 mL)に溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(17.6 mL、44 mmol、2.5 Mヘキサン溶液)をゆっくり加えた。ドライアイス浴を取り除き、1.5時間かけて反応混合物を室温まで温めた。この混合物を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムの溶液(20 mmol、8 mL、2.5 Mヘキサン溶液)を加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間かけて-78℃まで冷却し、ヨウ化メチルのニート溶液(5.68 g、40 mmol)で処理した。反応混合物を一晩、室温まで温めた後、室温において飽和NH₄Cl(100 mL)でクエンチし、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機相をブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して得た黄色油状物を、ヘキサンから結晶化することにより、所期の生成物をわずかに黄色い固形物(3.1 g、81%)として得た:¹H NMR(CDCl₃) 0.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 4.10 (br s, 1H).

30

【0115】

ステップ3: 1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【化27】



40

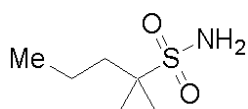
ステップ2の生成物(1.91 g、10 mmol)の溶液をTFA(30 mL)に溶解し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去して得た黄色油状物を酢酸エチル/ヘキサン(1:4、40 mL)から結晶化することにより、所期の生成物を白色固形物(1.25 g、96%)として得た:¹H NMR(CDCl₃) 0.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 4.65 (br s, 2H). 元素分析(C₄H₉NO₂Sとして)計算値:C, 35.54; H, 6.71; N, 10.36. 実測値:C, 35.67; H, 6.80; N, 10.40.

50

【 0 1 1 6 】

2 b . 1 - プロピルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 2 8 】



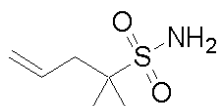
この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造について説明した手法を使用し、このプロセスの第2ステップにおいてヨウ化メチルの代わりにプロピルハライドを使用することによって製造した。

【 0 1 1 7 】

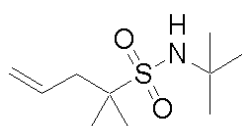
10

2 c . 1 - アリルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 2 9 】

ステップ 1 : N - t e r t - ブチル - (1 - アリル) シクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 3 0 】



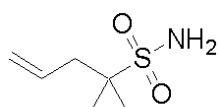
20

この化合物は、1.25 当量の臭化アリルを求電子剤として使用することにより、N - t e r t - ブチル - (1 - メチル) シクロプロピルスルホンアミドの合成で説明した手法に従って、97%の収率で得た。この化合物は、これ以上精製せずに次の反応に使用した：¹H NMR (CDCl₃) 0.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 2.64 (d, J=7.3Hz, 2H), 4.25 (br s, 1H), 5.07-5.10 (m, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H)。

【 0 1 1 8 】

ステップ 2 : 1 - アリルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 3 1 】



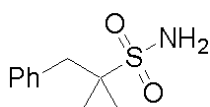
30

この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成で説明した手法に従って、ステップ1の生成物から40%の収率で得た。溶離液として2%メタノール/ジクロロメタンを用いるSiO₂でのカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製した：¹H NMR (CDCl₃) 0.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 2.66 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.82 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.2, 35.6, 40.7, 119.0, 133.6。

【 0 1 1 9 】

2 d . 1 - ベンジルシクロプロピルスルホンアミドの製造

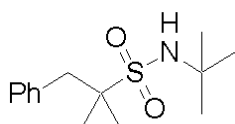
【 化 3 2 】



40

ステップ 1 : N - t e r t - ブチル - (1 - ベンジル) シクロプロピルスルホンアミドの製造

【 化 3 3 】



この化合物は、1.05 当量の臭化ベンジルを使用した後、10%酢酸エチル/ヘキサ

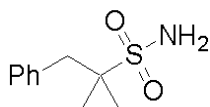
50

ンで摩砕した点を除き、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法を使って、60%の収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 0.92 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 3.25 (s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H).

【0120】

ステップ2：1-ベンジルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【化34】



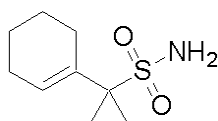
10

この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法を使用し、次に最少量の10%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することにより、N-tert-ブチル-(1-ベンジル)シクロプロピルスルホンアミドから66%の収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 0.90 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 11.1, 36.8, 41.9, 127.4, 128.8, 129.9, 136.5.

【0121】

2e. 1-(1-シクロヘキセニル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

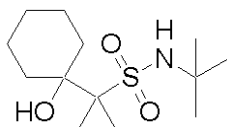
【化35】



20

ステップ1：N-tert-ブチル-[1-(1-ヒドロキシ)シクロヘキシル]-シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化36】



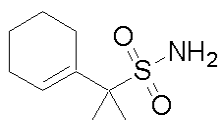
30

この化合物は、1.30当量のシクロヘキサノンを使用した点以外はN-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法を使用し、次に最少量の20%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することにより、84%の収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.05 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.57-1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.87 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1H).

【0122】

ステップ2：1-(1-シクロヘキセニル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

【化37】



40

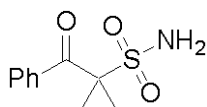
この化合物 1-(1-シクロヘキセニル)-シクロプロピルスルホンアミドは、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法を使用し、次に最少量の酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶することにより、N-tert-ブチル-[1-(1-ヒドロキシ)シクロヘキシル]-シクロプロピルスルホンアミドから85%の収率で得た：¹H NMR (DMSO-d₆) 0.82 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.46 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) 11.6, 21.5, 22.3, 25.0, 27.2, 46.9, 131.6, 132.2; LR-MS (ESI): 200 (M⁺-1).

【0123】

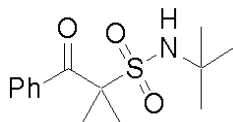
50

2 f . 1-ベンゾイルシクロ-プロピルスルホンアミドの製造

【化 3 8】

ステップ 1 : N-tert-ブチル-(1-ベンゾイル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

【化 3 9】



10

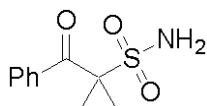
この化合物は、1.2 当量の安息香酸メチルを求電子剤として使用した点以外は N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミド の合成について説明した手法を使って、66% の収率で得た。30%-100%ジクロロメタン/ヘキサンを用いる SiO_2 でのカラムクロマトグラフィーによって化合物を精製した： ^1H NMR (CDCl_3) 1.31 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 4.16 (br s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H).

【0124】

ステップ 2 : 1-ベンゾイルシクロ-プロピルスルホンアミドの製造

20

【化 4 0】



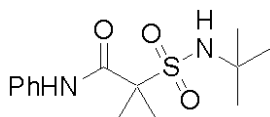
この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について説明したプロセスを使用し、次に最少量の酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することにより、N-tert-ブチル(1-ベンゾイル)シクロプロピルスルホンアミド から 87% の収率で得た： ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.53 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 12.3, 48.4, 128.1, 130.0, 133.4, 135.3, 192.0.

30

【0125】

2 g . N-tert-ブチル-(1-フェニルアミノカルボキシ)-シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化 4 1】



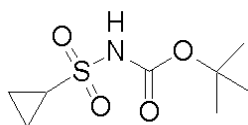
この化合物は、1 当量のフェニルイソシアネートを使って、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミド の合成について説明した手法を使用し、次に最少量の酢酸エチル/ヘキサンから再結晶することにより、42% の収率で得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.38 (s, 9H), 1.67-1.71 (m, 4H), 4.30 (br s, 1H), 7.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.53 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H).

40

【0126】

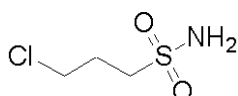
3 . C1-置換シクロプロパンスルホンアミド類の製造 : N-Boc 保護基の使用3 a . C1-置換シクロプロピルスルホンアミド類の製造におけるキー中間体であるシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

【化 4 2】



ステップ 1：3-クロロプロピルスルホンアミドの製造

【化 4 3】

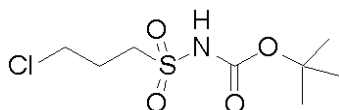


3-クロロプロピルスルホニルクロリド (55 g、310.7 mmol) の溶液を THF (200 mL) に溶解し、NH₄OH (200 mL) の溶液に、0 で、30 分かけて滴下した。反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌し、水層をジクロロメタン (500 mL × 4) で抽出した。合わせた抽出物を 1 N HCl (150 mL)、水 (150 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗固形物を最少量のジクロロメタン/ヘキサン類から再結晶することにより、所期の生成物を白色固形物 (45.3 g、93%) として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.34 (m, 2H), 3.32 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 27.10, 42.63, 52.57.

【0127】

ステップ 2：3-クロロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

【化 4 4】

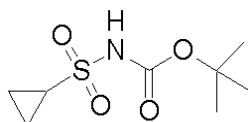


ステップ 1 の生成物 (30.2 g、191.5 mmol)、トリエチルアミン (30.2 mL、217.0 mmol)、および 4-DMAP (2.40 g、19.6 mmol) のジクロロメタン (350 mL) 溶液に、0 で、ジ-tert-ブチルジカーボネート (47.2 g、216.9 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 溶液を、30 分かけて滴下した。反応混合物を室温まで温め、さらに 3 時間攪拌し、1 N HCl (300 mL)、水 (300 mL)、およびブライン (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、粗生成物を得た。この物質を 70 mL の 5% ジクロロメタン/ヘキサン類で摩砕することにより、所期の生成物をオフホワイトの固形物 (47.2 g、96%) として得た：¹H NMR (CDCl₃) 1.51 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.60 (t, J=7.3Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.21Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 26.50, 27.95, 42.37, 50.40, 84.76, 149.53.

【0128】

ステップ 3：シクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

【化 4 5】



n-ブチルリチウムの溶液 (74.7 mL、119.5 mmol、1.6 M ヘキサン溶液) を乾燥 THF (105 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下で -78 まで冷却した。この溶液に、ステップ 2 の生成物 (14 g、54.3 mmol) の乾燥 THF (105 mL) 溶液を 20 ~ 30 分かけて滴下した。ドライアイス浴を取り除き、反応混合物を 2 時間かけて室温まで温ませた。反応混合物を氷酢酸 (3.4 mL) でクエンチし、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン (100 mL) と水 (100 mL) に分配した。有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮することにより、所期の生成物をロウ状のオフホワイト固形物 (12.08 g、100%) として得た：¹

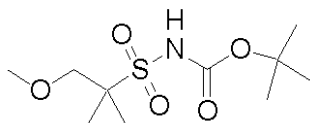
^1H NMR (CDCl_3) 1.10 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 2.88 (m, 1H), 7.43 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) 6.21, 28.00, 31.13, 84.07, 149.82.

【0129】

3b. 1-メトキシ-メチルシクロプロピル-スルホンアミドの製造

ステップ1: 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

【化46】



10

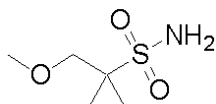
-78℃まで冷却したTHF (30 mL) に溶解したシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメート (1.0 g、4.5 mmol) の溶液に、n-ブチルリチウム (6.4 mL、10.2 mmol、1.6 Mヘキサン溶液) を加え、その反応混合物を1時間撹拌した。この溶液にクロロメチルメチルエーテル (0.40 mL、5.24 mmol) のニート溶液を加え、その混合物をゆっくりと室温まで一晩温ませた。溶液pHを1 N HCl水溶液で3に調節してから、酢酸エチル (各50 mL × 4) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥し (MgSO_4)、濾過し、濃縮したところ、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートが、ロウ状の固形物 (1.20 g、100%) として得られ、それを、これ以上精製せずに次の反応にそのまま使用した: ^1H NMR (CDCl_3) 1.03 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.54 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 11.37, 28.29, 40.38, 58.94, 73.43, 83.61, 149.57.

20

【0130】

ステップ2: 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【化47】



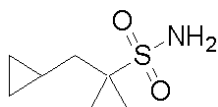
1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメート (1.14 g、4.30 mmol) の溶液を50% TFA / ジクロロメタンの溶液 (30 mL) に溶解し、室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を SiO_2 80 g でのクロマトグラフィー (0% - 60% 酢酸エチル / ヘキサン類で溶出) にかけることにより、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドを白色固形物 (0.55 g、2ステップ全体で77%) として得た: ^1H NMR (CDCl_3) 0.95 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.85 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 11.17, 40.87, 59.23, 74.80; LRMS m/z 183 ($\text{M}^+ + \text{NH}_4$).

30

【0131】

3c. 1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

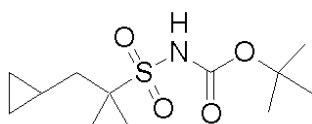
【化48】



40

ステップ1: 1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

【化49】



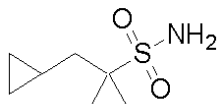
50

1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t-ブチルカルバメートを、1.10 当量のシクロプロピルメチルプロミドを求電子剤として使用した点以外は 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t-ブチルカルバメートの合成で説明した手法に従って、92 % の収率で得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応にそのまま使用した：¹H NMR (CDCl₃) 0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 2H)。

【0132】

ステップ2：1-シクロプロピルメチル-シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化50】

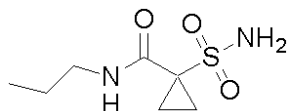


この化合物は、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法に従って、1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t-ブチルカルバメートから65 % の収率で得た。0 % - 60 % 酢酸エチル/ヘキサン類を溶離液として用いる SiO₂ のカラムクロマトグラフィーによって、化合物を精製した：¹H NMR (CDCl₃) 0.15 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M⁺+NH₄)。

【0133】

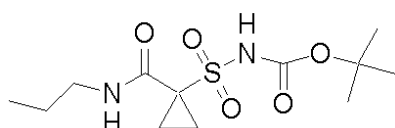
3d. 1-プロピルカルバモイルシクロプロパン-スルホンアミドの製造

【化51】



ステップ1：1-プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド t e r t-ブチルカルバメートの製造

【化52】



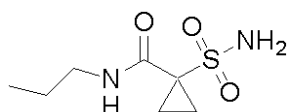
この化合物は、1.10 当量の n-プロピルイソシアネートを求電子剤として使用した点以外は 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン t e r t-ブチルカルバメートの合成について説明した手法に従って、100 % の粗収率で得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応にそのまま使用した：

¹H NMR (CDCl₃) 0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 2H)。

【0134】

ステップ2：1-プロピルカルバモイルシクロプロパン-スルホンアミドの製造

【化53】



この化合物は、最少量のジクロロメタン/ヘキサン類から再結晶させたのでクロマトグラフィーを使用しなかった点以外は、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について説明した手法に従って、1-プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド t e r t-ブチルカルバメートから50 % の収率で得た：¹H NMR (CDCl₃) 0.15 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d, J=7.0Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M⁺+N

10

20

30

40

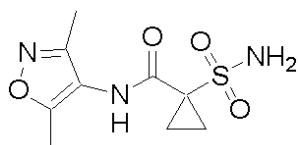
50

H₄).

【0135】

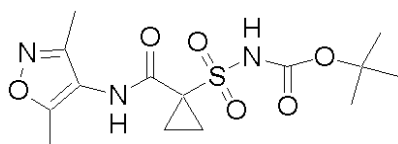
3 e . 1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

【化54】



ステップ1: 1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミド *tert*-ブチルカルバメートの製造

【化55】

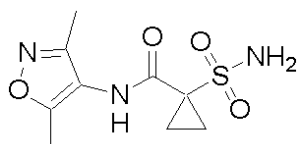


この化合物は、1.20当量の3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イソシアネートを求電子剤として使用した点以外は1-メトキシメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメートの合成について説明した手法に従って、100%の粗収率で得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応にそのまま使用した。

【0136】

ステップ2: 1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

【化56】



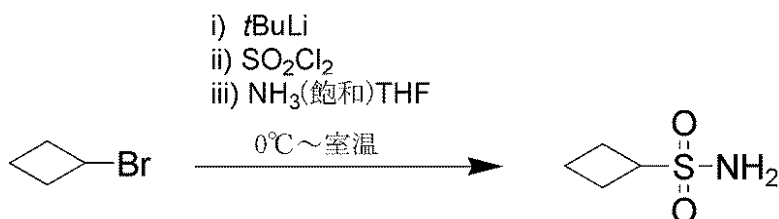
この化合物は、1.62g (4.52 mmol)の1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロ-プロパンスルホンアミド *tert*-ブチルカルバメートから、30 mL (120 mmol)の4N HCl / ジオキサン類を使用し、終夜攪拌し、濃縮し、Bio tag 40 Mカラムでのクロマトグラフィー(0%-5%メタノール / ジクロロメタンで溶出)にかけることにより、50%の収率(580 mg)で得た: ¹H NMR (メタノール-d₄) 1.57 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.84 (s, 3H); ¹³C NMR (メタノール-d₄) 9.65, 10.94, 15.01, 46.11, 114.82, 159.45, 165.55, 168.15; LRMS m/z 260 (M⁺+H).

【0137】

4. シクロアルキルプロミド類からのシクロアルキルスルホンアミド類の製造

4 a . シクロブチルプロミドからのシクロブチルスルホンアミドの製造

【化57】



-78℃まで冷却したシクロブチルプロミド5.0g (37.0 mmol)の無水ジエチルエーテル(ジエチルエーテル)(30 mL)溶液に、44 mL (74.8 mmol)の1.7 M *tert*-ブチルリチウム / ペンタン類を加えた。その溶液を1.5時間かけてゆ

10

20

30

40

50

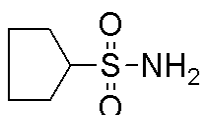
っくりと-35 まで温めた。この混合物を、-40 まで冷却したヘキサン類 100 mL 中の新しく蒸留した塩化スルフリル 5.0 g (37.0 mmol) の溶液に、導管を通してゆっくり加え、1 時間かけて 0 まで温め、注意深く減圧下で濃縮した。この混合物をジエチルエーテルに再溶解し、いくらかの氷冷水で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、注意深く濃縮した。この混合物を 20 mL の THF に再溶解し、500 mL の飽和 NH₃ / THF に滴下し、終夜撹拌しておいた。その混合物を減圧下で濃縮して粗黄色固形物とし、それを、1~2 滴のメタノールを加えた最少量のジクロロメタン / ヘキサン類から再結晶することにより、所期の生成物 1.90 g (38%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 4H), 3.86 (p, J=8Hz, 1H), 4.75 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 16.43, 23.93, 56.29. HRMS m/z (M-H)⁻. (C₄H₈NSO₂として) 計算値: 134.0276、実測値 134.0282.

10

【0138】

4b. シクロペンチルスルホンアミドの製造

【化58】



2 M シクロペンチルマグネシウムクロリドのエーテル溶液 18.5 mL (37.0 mmol) を、-78 まで冷却したヘキサン類 100 mL 中の新たに蒸留した塩化スルフリル (Aldrich から入手したもの) 3.0 mL (37.0 mmol) の溶液に滴下した。その混合物を 1 時間かけて 0 まで温めてから、注意深く減圧下で濃縮した。この混合物をジエチルエーテル (200 mL) に再溶解し、いくらかの氷冷水 (200 mL) で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、注意深く濃縮した。この混合物を 35 mL の THF に再溶解し、500 mL の飽和 NH₃ / THF に滴下し、終夜撹拌しておいた。その混合物を減圧下で濃縮して粗黄色固形物とし、溶離液として 70% 酢酸エチル-ヘキサン類を使って、残渣を 50 g のシリカゲル越しに濾過してから、その溶液を濃縮した。残渣を、1~2 滴のメタノールを加えた最少量のジクロロメタン / ヘキサン類から再結晶することにより、所期の生成物 2.49 g (41%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.58-1.72 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 1H), 4.80 (brs, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) 25.90, 28.33, 63.54; MS m/e 148 (M-H)⁻.

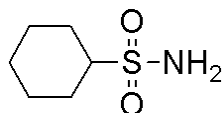
20

30

【0139】

4c. シクロヘキシルスルホンアミドの製造

【化59】



ジエチルエーテル中の 2 M シクロヘキシルマグネシウムクロリド (TCI America) の溶液 18.5 mL (37.0 mmol) を、-78 まで冷却したヘキサン類 100 mL 中の新たに蒸留した塩化スルフリル 3.0 mL (37.0 mmol) の溶液に滴下した。その混合物を 1 時間かけて 0 まで温めてから、注意深く減圧下で濃縮した。この混合物をジエチルエーテル (200 mL) に再溶解し、いくらかの氷冷水 (200 mL) で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、注意深く濃縮した。この混合物を 35 mL の THF に再溶解し、500 mL の飽和 NH₃ / THF に滴下し、終夜撹拌しておいた。その混合物を減圧下で濃縮して粗黄色固形物とし、溶離液として 70% 酢酸エチル-ヘキサン類を使って、残渣を 50 g のシリカゲル越しに濾過し、濃縮した。その濃縮物を、1~2 滴のメタノールを加えた最少量のジクロロメタン / ヘキサン類から再結晶することにより、所期の生成物 1.66 g (30%) を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 1.11-1.37 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.1

40

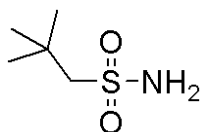
50

8-2.28 (m, 2H), 2.91 (tt, J=12, 3.5Hz, 1H), 4.70 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 25.04, 25.04, 26.56, 62.74; MS m/e 162 (M-1) $^-$.

【0140】

4 d. ネオペンチルスルホンアミドの製造

【化60】

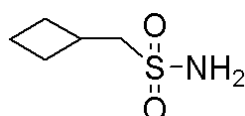


シクロヘキシルスルホンアミドを製造するための手法に従って、ジエチルエーテル中の 0.75 M ネオペンチルマグネシウムクロリド (Alfa) 49 mL (37 mmol) を、白色固形物である所期の生成物 1.52 g (27%) に変換した。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.17 (s, 9H), 3.12 (s, 2H), 4.74 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 29.46, 31.51, 67.38; MS m/e 150 (M-1) $^-$.

【0141】

4 e. シクロブチルカルビニルスルホンアミドの製造

【化61】



アセトン 150 mL 中のシクロブチルカルビニルブロミド (Aldrich) 12.3 g (83 mmol) とヨウ化ナトリウム 13.7 g (91 mmol) の溶液を、終夜加熱還流してから、室温まで冷却した。無機固形物を濾過によって除き、アセトンとヨウ化シクロプロピルカルビニル (8.41 g, 46%) とを蒸留によって取り出した (それぞれ周囲温度および 150 torr で 80)。

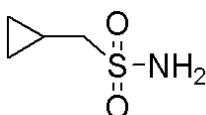
【0142】

-78 まで冷却した無水ジエチルエーテル 30 mL 中のヨウ化シクロブチルカルビニル 4.0 g (21.98 mmol) の溶液を、1.3 M sec-ブチルリチウム/シクロヘキサン類溶液 17 mL (21.98 mmol) 中に導管を通して加え、その溶液を 5 分間攪拌した。この混合物に、-78 まで冷却したヘキサン類 110 mL 中の新たに蒸留した塩化スルフリル 3.0 g (21.98 mmol) の溶液を、導管を通して加え、その混合物を 1 時間かけて室温まで温めてから、減圧下で注意深く濃縮した。この混合物をジエチルエーテルに再溶解し、いくらかの氷冷水で 1 回洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、注意深く濃縮した。この混合物を 30 mL の THF に再溶解し、500 mL の飽和 NH_3 / THF に滴下し、終夜攪拌しておいた。その混合物を減圧下で濃縮して粗黄色固形物とし、それを、1~2 滴のメタノールを加えた最少量のジクロロメタン/ヘキサン類から再結晶することにより、所期の生成物 1.39 g (42%) を白色固形物として得た。 ^1H NMR (CDCl_3) 1.81-2.03 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.22 (d, J=7Hz, 2H), 4.74 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 19.10, 28.21, 30.64, 60.93. MS m/e 148 (M-H) $^-$.

【0143】

4 f. シクロプロピルカルビニルスルホンアミドの製造

【化62】



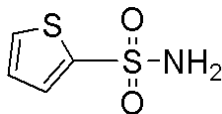
シクロブチルカルビニルスルホンアミドの製造に使用した手法を使って、シクロプロピルカルビニルスルホンアミドをシクロプロピルカルビニルブロミド (Aldrich) が

ら製造した (JACS 1981, p.442-445も参照されたい)。 ^1H NMR (CDCl_3) 0.39-0.44 (m, 2H), 0.67-0.76 (m, 2H), 1.13-1.27 (m, 1H), 3.03 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 4.74 (brs, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3) 4.33, 5.61, 59.93; MS m/e 134 (M-1).

【0144】

4 g. 2-チオフエンスルホンアミドの製造

【化63】



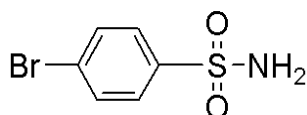
10

所期の生成物を、2-チオフエンスルホニルクロリド (Aldrichから購入) から、Justus Liebig's Ann. Chem. 1933, 501, p.174-182に記載の方法を使って製造した。

【0145】

4 h. 4-ブロモベンゼンスルホンアミドの製造

【化64】



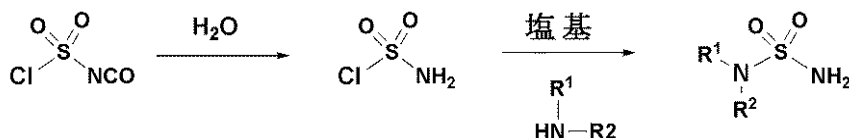
市販の4-ブロモスルホニルクロリドを飽和アンモニア / THFで処理することにより、4-ブロモフェニルスルホンアミドを製造した。

20

【0146】

5. スルファミド類を製造するための一般手法

【化65】



水 (1当量) / THFを、THF中のクロロスルホニルイソシアネート (1当量) の冷 (-20) 攪拌溶液に加え、その結果生じた溶液を0 まで温まらせることによって、中間体である塩化スルファモイルを製造した。この溶液に無水トリエチルアミン (1当量) を加え、次に必要な2級アミン (1当量) を加えた。反応混合物を室温まで温めてから、濾過し、その濾液を濃縮することにより、所期のスルファミドを得た。

30

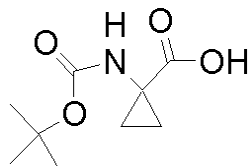
【実施例2】

【0147】

P1 中間体の製造

5. 1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボン酸は市販されている

【化66】

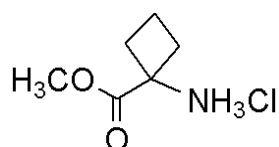


40

【0148】

6. 1-アミノシクロブタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩の製造

【化 6 7】



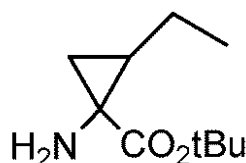
1-アミノシクロブタンカルボン酸 (100 mg、0.869 mmol) (Tocris) を 10 mL のメタノールに溶解した。HCl ガスを 2 時間バブリングした。反応混合物を 18 時間撹拌した後、減圧下で濃縮することにより、144 mg の黄色油状物を得た。10 mL のジエチルエーテルで摩砕することにより、所期の生成物 100 mg を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 9.21 (br s, 3H).

10

【0149】

7a. (1R, 2R)/(1S, 2S) 1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ混合物) の製造

【化 6 8】

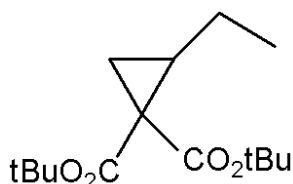


20

エチルはカルボキシに対してsyn

ステップ 1：下記 2-エチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルエ
テルの製造

【化 6 9】



30

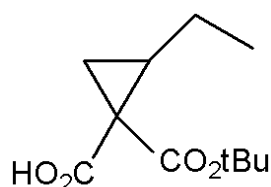
50% NaOH 水溶液 (H₂O 185 mL 中に 92.4 g) に懸濁したベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (21.0 g、92.2 mmol) に、1,2-ジブromobutan (30.0 g、138.9 mmol) およびジ-tert-ブチルマロネート (20.0 g、92.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間激しく撹拌し、氷と水の混合物で処理した。粗生成物をジクロロメタンで抽出し (3 回)、水 (3 回) およびブラインで逐次洗浄した。有機抽出物を合わせ、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。その結果生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 g SiO₂、3% ジエチルエーテル/ヘキサン) で精製することにより、所期の生成物 (18.3 g、67.8 mmol、収率 73%) を得て、それを、そのまま次の反応に使用した。

【0150】

40

ステップ 2：下記ラセミ型 2-エチルシクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 tert-ブチル
ルエステルの製造

【化 7 0】



ステップ 1 の生成物 (18.3 g、67.8 mmol) を、乾燥ジエチルエーテル (500 mL) 中のカリウム tert-ブトキシド (33.55 g、299.0 mmol) の懸濁

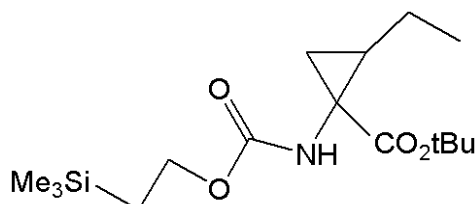
50

液に 0 で加え、 H_2O (1.35 mL、75.0 mmol) で処理し、室温で終夜、激しく攪拌した。反応混合物を氷と水の混合物に注ぎ込み、ジエチルエーテルで洗浄した (3 回)。水層を、0 において、10%クエン酸水溶液で酸性 pH に調節し、酢酸エチルで抽出した (3 回)。合わせた有機層を水 (2 回)、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮することにより、所期の生成物を淡黄色油状物 (10 g、46.8 mmol、収率 69%) として得た。

【0151】

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

【化 7 1】

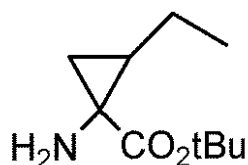


乾燥ベンゼン (160 mL) に懸濁したステップ 2 の生成物 (10 g、46.8 mmol) および新たに活性化した 4 モレキュラーシーブ 3 g に、トリエチルアミン (7.5 mL、53.8 mmol) および DPPA (11 mL、10.21 mmol) を加えた。反応混合物を 3.5 時間加熱還流し、2-トリメチルシリルエタノール (13.5 mL、94.2 mmol) で処理し、終夜、加熱還流した。反応混合物を濾過し、ジエチルエーテルで希釈し、10%クエン酸水溶液、水、飽和 NaHCO_3 水溶液、水 (2 回)、およびブライン (2 回) で逐次洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、120 mL のジクロロメタンに、10 g の Aldrich ポリイソシアネートスカベンジャー樹脂と共に懸濁し、室温で終夜攪拌し、濾過することにより、所期の生成物 (8 g、24.3 mmol; 52%) を淡黄色油状物として得た: ^1H NMR (CDCl_3) 0.03 (s, 9H), 0.97 (m, 5H), 1.20 (br m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.70 (m, 4H), 4.16 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H).

【0152】

ステップ 4 : 下記 (1R, 2R)/(1S, 2S) 1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 tert-ブチルエステル (ラセミ混合物) の製造

【化 7 2】



エチルはカルボキシに対して syn

ステップ 3 の生成物 (3 g、9 mmol) に 1.0 M TBAF / THF 溶液 (9.3 mL、9.3 mmol) を加えた。その混合物を 1.5 時間加熱還流し、室温まで冷却し、500 mL の酢酸エチルで希釈した。その溶液を水 (100 mL x 2) およびブライン (100 mL x 2) で逐次洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、減圧下で濃縮することにより、所期の生成物を得た。

【0153】

7b. 以下に示すように P1 ビニル P1 置換基を持つ式 I の化合物を対応する飽和 P1 類似体に変換するための一般法

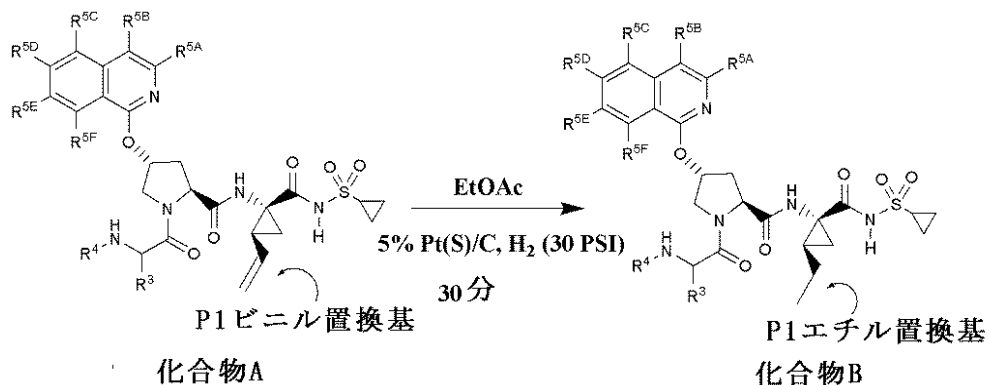
10

20

30

40

【化 7 3】



10

EtOAc 約 15 mL 中の化合物 A (約 100 mg) および Pt(S)/C (5%、10 mg) の懸濁液を水素化した (H_2 (30 PSI) で 0.5 時間)。セライトプラグを通して濾過した後、濾液を濃縮し、精製することにより、所期の生成物である化合物 B を得た。

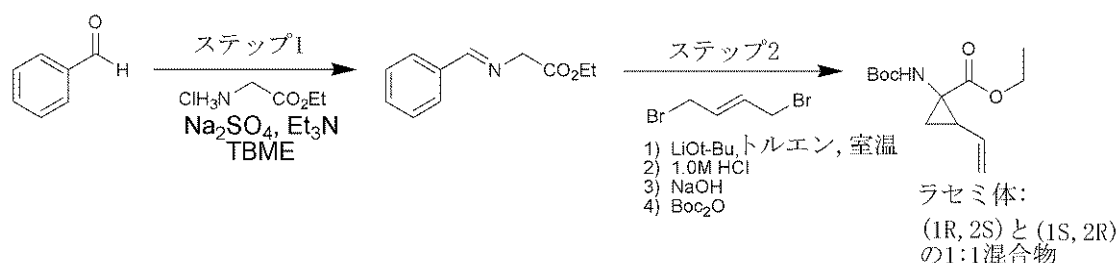
【0154】

8. ラセミ型 (1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造:

スキーム 1

20

【化 7 4】



ステップ 1:

30

グリシンエチルエステル塩酸塩 (304 g、2.16 モル) を tert-ブチルメチルエーテル (1.6 L) に懸濁した。ベンズアルデヒド (231 g、2.16 モル) および無水硫酸ナトリウム (155 g、1.09 モル) を加え、その混合物を、氷冷浴を使って 0 まで冷却した。トリエチルアミン (455 mL、3.26 モル) を 30 分かけて滴下し、その混合物を室温で 48 時間攪拌した。次に、氷冷水 (1 L) の添加によって反応をクエンチし、有機層を分離した。水相を tert-ブチルメチルエーテル (0.5 L) で抽出し、有機相を合わせ、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液 (1 L) とブライン (1 L) との混合物で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、392.4 g の N-ベンジルイミン生成物を濃厚な黄色油状物として得て、それを次のステップにそのまま使用した。 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.31 (s, 1 H)。

40

【0155】

ステップ 2:

リチウム tert-ブトキシド (84.1 g、1.05 mol) の乾燥トルエン (1.2 L) 懸濁液に、乾燥トルエン (0.6 L) 中のグリシンエチルエステルの N-ベンジルイミン (100 g、0.526 mol) と trans-1,4-ジブromo-2-ブテン (107 g、0.500 mol) との混合物を 60 分かけて滴下した。添加が完了したら、水 (1 L) および tert-ブチルメチルエーテル (TBME、1 L) の添加によって、その深赤色混合物をクエンチした。水相を分離し、もう一度、TBME (1 L) で抽出した。有機相を

50

合わせ、1.0 M HCl (1 L) を加え、その混合物を室温で2時間攪拌した。有機相を分離し、水 (0.8 L) で抽出した。次に水相を合わせ、塩 (700 g) で飽和させ、TBME (1 L) を加え、その混合物を0℃まで冷却した。次に、10.0 M NaOH の添加によって、攪拌した混合物を pH = 14 まで塩基性にし、有機層を分離し、水層を TBME (500 mL × 2) で抽出した。有機抽出物を合わせ、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、体積が1 L になるまで濃縮した。この遊離アミンの溶液に、Boc₂O、すなわちジ-tert-ブチルジカーボネート (131 g、0.600 mol) を加え、その混合物を室温で4日間攪拌した。反応にジ-tert-ブチルジカーボネート (50 g、0.23 mol) を追加し、その混合物を3時間還流した後、終夜、室温まで冷却させた。反応混合物をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、80 g の粗製物を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (2.5 kg の SiO₂、1% - 2% CH₃OH / CH₂Cl₂ で溶出) で精製したところ、57 g (53%) のラセミ型 N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルが黄色油状物として得られ、これは冷蔵庫で静置している間に固化した：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (br m, 1H), 2.14 (q, J=8.6Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.12 (dd J=10.3, 1.7Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 5.29 (dd, J=17.6, 1.7Hz, 1H), 5.77 (ddd, J=17.6, 10.3, 8.9Hz, 1H); MS m/z 254.16 (M-1).

10

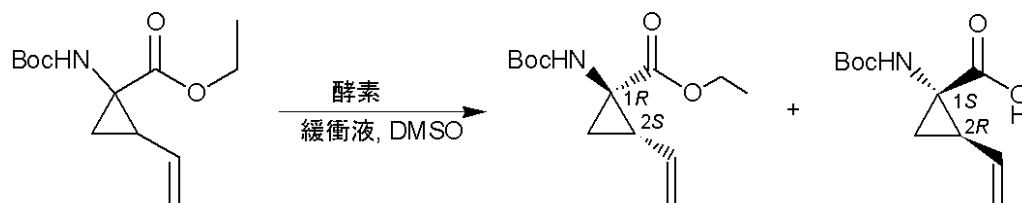
【0156】

9. N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの分割

20

【化75】

スキーム2



ラセミ体:
(1R, 2S)および
(1S, 2R)の
1:1 混合物

30

分割A

39℃に保持し、300 rpmで攪拌し、12リットルのジャケット付き反応器内に収容したリン酸ナトリウムバッファの水溶液 (0.1 M、4.25リットル (「L」)、pH 8) に、511グラムの Alcalase 2.4 L (約425 mL) (Novozymes North America Inc.) を加えた。混合物の温度が39℃に到達したときに、水中の50% NaOHを加えることによってpHを8.0に調節した。次いで、ラセミの N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (85 g) の DMSO (850 mL) 溶液を、40分に亘って加えた。次いで、反応温度を40℃に24.5時間保持し、その間に混合物のpHを、水中の50% NaOHを使用して1.5時間および19.5時間時点で8.0に調節した。24.5時間後、エステルのエナンチオ過剰率を97.2%であると決定し、反応物を室温 (26℃) に冷却し、一晚攪拌し (16時間)、その後エステルのエナンチオ過剰率は100%であると決定した。次いで、反応混合物のpHを、50% NaOHで8.5に調節し、このように得られた混合物を、MTBE (2 × 2 L) で抽出した。次いで、合わせたMTBE抽出物を5% NaHCO₃ (3 × 100 mL)、水 (3 × 100 mL) で洗浄し、減圧濃縮して、鏡像異性的に純粋な N-Boc-(1R, 2S)/-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを淡黄色の固形物 (42.55 g; 純度: 97% @ 210 nm、酸は含有せず; 100%鏡像体過剰率 (「ee

40

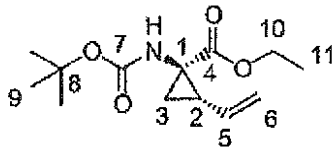
50

」))として得た。

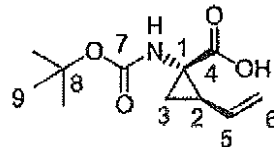
【 0 1 5 7 】

次いで、抽出工程からの水層を、50% H_2SO_4 でpH2まで酸性化し、MTBE (2 × 2 L) で抽出した。MTBE抽出物を水 (3 × 100 mL) で洗浄し、濃縮して、酸を淡黄色固形物 (42.74 g ; 純度 : 99% @ 210 nm、エステルを含有せず) として得た。

【 化 7 6 】



1R,2S-エステル



1S,2R-酸

エステル		酸		
高分割質量 スペクトル	(+)ESI、C13H22NO4、[M+H] ⁺ 、 計算値 256.1549、実測値 256.1542	(-)ESI、C11H16NO4、[M-H] ⁻ 、 計算値 226.1079、実測値 226.1089		
NMR で観察した化学シフト 溶媒:CDCl ₃ (プロトン δ 7.24ppm、C-13 δ 77.0ppm) Bruker DRX-500C:プロトン 500.032MHz、炭素 125.746MHz				
位置	プロトン(パターン) ppm	C-13ppm	プロトン(パターン) ppm	C-13ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10(q、J=9.0 Hz)	34.1	2.17(q、J=9.0 Hz)	35.0
3a	1.76(br)	23.2	1.79(br)	23.4
3b	1.46(br)		1.51,(br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74(ddd、J=9.0、 10.0、17.0 Hz)	133.7	5.75(m)	133.4
6a	5.25(d、J=17.0 Hz)	117.6	5.28(d、J=17.0 Hz)	118.1
6b	5.08(dd、J=10.0、 1.5 Hz)		5.12(d、J=10.5 Hz)	
7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43(s)	28.3	1.43(s)	28.3
10	4.16(m)	61.3	----	----
11	1.23(t、J=7.5 Hz)	14.2	----	----

【 0 1 5 8 】

分割 B

24 ウェルプレート (容量 : 10 mL / ウェル) のウェル中の 100 mM の Heps・Na バッファー (pH 8.5) (0.5 mL) に、0.1 mL の Savinase 16.0 L (バチルス・クラウシイからのプロテアーゼ) (Novozymes North America Inc.) およびラセミの N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ピニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (10 mg) の DMSO (0.1 mL) 溶液を加えた。プレートを密封し、250 rpm で 40 にてインキュベートした。18 時間後、エステルのエナンチオ過剰率は、下記のように 44.3% であると決定した。0.1 mL の反応混合物を取り出し、1 mL エタノールとよく混合し ; 遠心分離後、10 マイクロリットル (「 μ L」) の上清をキラル HPLC で分析した。残りの反応混合物に、0.1 mL の DMSO を加え、プレートをさらに 3 日間 250 rpm

mで40 にてインキュベートし、その後4 mLのエタノールをウェルに加えた。遠心分離後、10 μ Lの上清をキラルHPLCで分析し、エステルのエナンチオ過剰率を100%であると決定した。

【0159】

分割C

24ウェルプレート(容量:10 mL/ウェル)のウェル中の100 mMのHeps・Naバッファー(pH 8.5) 0.5 mLに、0.1 mLのEsperase 8.0 L(パチルス・ハロデュランスからのプロテアーゼ)(Novozymes North America Inc.)およびラセミのN-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(10 mg)のDMSO(0.1 mL)溶液を加えた。プレートを密封し、250 rpmで40 にてインキュベートした。18時間後、エステルのエナンチオ過剰率は、下記のように39.6%であると決定した。0.1 mLの反応混合物を取り出し、1 mLのエタノールとよく混合し;遠心分離後、10 μ Lの上清を、キラルHPLCで分析した。残りの反応混合物に、0.1 mLのDMSOを加え、プレートをさらに3日間250 rpmで40 にてインキュベートし、その後4 mLのエタノールをウェルに加えた。遠心分離後、10 μ Lの上清をキラルHPLCで分析し、エステルのエナンチオ過剰率は100%であると決定した。

【0160】

試料分析を下記の方法によって行った。

1) 試料の調製: 約0.5 mLの反応混合物を、10容量のエタノールとよく混合した。遠心分離後、10 μ Lの上清をHPLCカラムに注入した。

2) 変換の決定:

カラム: YMC ODS A、4.6 \times 50 mm、S-5 μ m

溶媒: A、水中の1 mMのHCl; B、CH₃CN

グラジエント: 1分間、30% B; 0.5分間、30% ~ 45% B; 1.5分間、45% B; 0.5分間、45% ~ 30% B

流量: 2 mL/分

UV検出: 210 nm

保持時間: 酸、1.2分; エステル、2.8分。

3) エステルについてのエナンチオ過剰率の決定:

カラム: CHIRACEL OD-RH、4.6 \times 150 mm、S-5 μ m

移動相: 水中のCH₃CN/50 mMのHClO₄ (67/33)

流量: 0.75 mL/分

UV検出: 210 nm

保持時間:

(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸、5.2分;

ラセミの(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、18.5分および20.0分;

(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル、18.5分。

【0161】

分割D

0.3 Mのリン酸ナトリウムバッファー(pH 8) 5 Lを、20リットルのジャケット付き反応器中で38 に保持し、130 rpmで攪拌した。4リットルのAlcalase 2.4 L(Novozymes North America Inc.)および1リットルの脱イオン水を反応器に加えた。混合物の温度が38 に近づいたとき、10 NのNaOHでpHを7.8に調節した。ラセミのN-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(500グラム)のDMSO(5リットル)溶液を、添加漏斗によって1時間に亘り反応器に加えた。次いで、反応温度を48 に調節した。21時間後、エステルのエナンチオ過剰率は99.9%であると決定した。

3%に達した。加熱を24時間で止め、反応物を室温(約25℃)にゆっくりと冷却し、一晩攪拌した。10NのNaOHで反応混合物のpHを8.5に調節し、混合物をMTBE(2×4L)で抽出した。合わせたMTBE抽出物を、5%NaHCO₃(3×400mL)および水(3×400mL)で洗浄し、濃縮して、鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを淡黄色の結晶(259g;純度:96.9%@210nm、酸を含有せず;100%ee)として得た。

【0162】

分割E

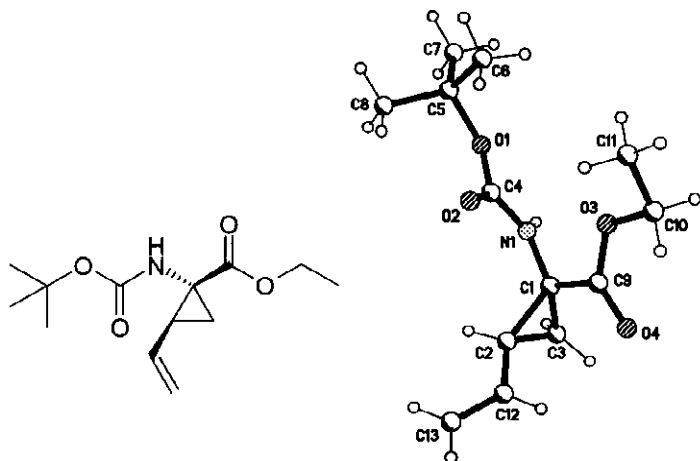
10Lの0.1Mのリン酸ナトリウムバッファー(pH8)を、20リットルジャケット付き反応器中で40℃に保持し、360rpmで攪拌した。1.5リットルのAlcalase 2.4L(Novozymes North America Inc.)を反応器に加えた。混合物の温度が38℃に近づいたときに、10NのNaOHでpHを8.0に調節した。ラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(200グラム)のDMSO(2リットル)溶液を、添加漏斗によって1時間に亘り反応器に加えた。次いで、反応温度を40℃に調節した。3時間後、10NのNaOHでpHを8.0に調節した。21時間後、反応物を25℃に冷却し、10NのNaOHで反応混合物のpHを8.5に調節し、混合物をMTBE(2×5L)抽出した。合わせたMTBE抽出物を5%NaHCO₃(3×500mL)および水(3×200mL)で洗浄し、濃縮して、110グラムの黄色の油状物を得た。油状物は、一般的な吸引装置で室温にて固化し、鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを無色の長いロッド結晶(101g;純度:97.9%@210nm、酸を含有せず;100%ee)として得た。

結晶構造である鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを、単結晶分析(X線NB#:52795-093、参照コード:634592N1)によって特性決定した。公知のキラル中心またはより重い原子(複数可)がないために、絶対配置は確立されない。結晶軸に沿った鎖状構造が、アミド基とカルボニル酸素原子との間の分子間の水素結合(N...O3.159Å)を介して形成される。

【0163】

N-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの構造:

【化77】



結晶データ:

化学式:C₁₃H₂₁N₁O₄

晶系:斜方晶

空間群:P2₁2₁2₁

実験:

結晶化

結晶源:MTBE

結晶の説明:無色のロッド

$a=5.2902(1)$ 、 $\angle=90^\circ$ 結晶サイズ(mm): $0.12 \times 0.26 \times 0.30$
 $b=13.8946(2)$ 、 $\angle=90^\circ$ データ収集
 $c=19.9768(3)$ 、 $\angle=90^\circ$ 温度(K): 293
 $V=1468.40(4)$ \AA^3 $\theta_{\text{max}}(^\circ): 65.2(\text{Cu K}\alpha)$
 $Z=4$ 、 $d_x=1.155\text{gcm}^{-3}$ 測定反射数: 7518
 格子定数についての反射数: 6817 独立反射数: 2390 ($R_{\text{int}}=0.0776$)
 格子定数($^\circ$)についての 範囲: $2.2 \sim 65.2$ 測定反射数($I \geq 2\sigma(I)$): 2284
 吸収係数(mm^{-1}): 0.700 吸収補正($T_{\text{min}}-T_{\text{max}}$): $0.688 \sim 1.000$

【0164】

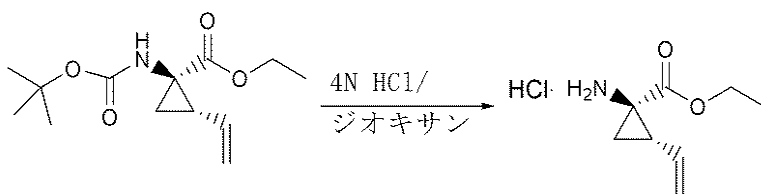
分割 F

0.2 M のホウ酸ナトリウムバッファー (pH 9) 5 L を、20 リットルジャケット付き反応器中で 45°C に保持し、400 rpm で撹拌した。3 リットルの脱イオン水および 4 リットルの Savinase 16 L、タイプ EX (Novozymes North America Inc.) を、反応器に加えた。混合物の温度が 45°C に近づいたときに、10 N の NaOH で pH を 8.5 に調節した。ラセミの N-Boc-(1R, 2S)/(1S, 2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (200 グラム) の DMSO (2 リットル) 溶液を、添加漏斗によって 40 分間に亘り反応器に加えた。次いで、反応温度を 48°C に調節した。2 時間後、10 N の NaOH で pH を pH 9.0 に調節した。18 時間で、エステルのエナンチオ過剰率は 72% に達し、10 N の NaOH で pH を 9.0 に調節した。24 時間で、温度を 35°C に下げた。42 時間で、温度を 48°C に上げ、10 N の NaOH で pH を 9.0 に調節した。48 時間で加熱を止め、反応物を室温 (約 25°C) にゆっくりと冷却し、一晚撹拌した。66 時間で、反応混合物の pH は 8.6 であった。混合物を MTBE ($2 \times 4\text{ L}$) で抽出した。合わせた MTBE 抽出物を、5% NaHCO₃ ($6 \times 300\text{ mL}$) および水 ($3 \times 300\text{ mL}$) で洗浄し、濃縮して、鏡像異性的に純粋な N-Boc-(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを淡黄色の結晶 (101 Ag; 純度: 95.9% @ 210 nm、酸を含有せず; 98.6% ee) として得た。

【0165】

10. キラルな (1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩の製造

【化78】

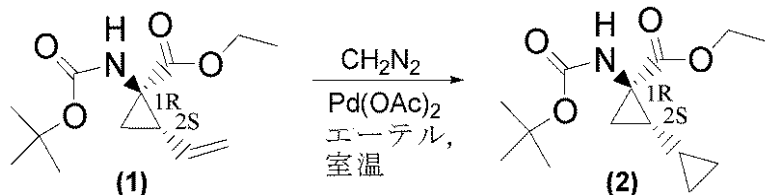


(1R, 2S) N-Boc-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル (8.5 g、33.3 mmol) を窒素雰囲気下で、200 mL の 4 N HCl / ジオキサン (Aldrich) と共に、室温で 3 時間、撹拌した。温度を 40°C 未満に保ちながら溶媒を減圧下で除去した。これにより、6.57 g (約 100%) の (1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を明黄褐色固形物として得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.38 (q, J=8.8 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 5.22 (d, J=10.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.69-5.81 (m, 1H). MS m/z 156 (M^++1).

【0166】

11. N-Boc-(1R, 2S)-1-アミノ-2-シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

【化 7 9】



N-Boc-(1*R*, 2*S*)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 (255 mg、1.0 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を酢酸パラジウム (5 mg、0.022 mmol) で処理した。その橙 / 赤色溶液を窒素雰囲気下に置いた。ジエチルエーテル中の過剰量のジアゾメタンを1時間かけて滴下した。その結果生じた溶液を室温で18時間撹拌した。過剰なジアゾメタンを窒素気流を使って除去し、その結果生じた溶液をロータリーエバポレーターで濃縮することにより、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / ヘキサン) により、210 mg (78%) の (1*R*, 2*S*)-N-Boc-1-アミノ-2-シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを無色の油状物として得た。MS m/z 270 ($M^+ + H$)。 10

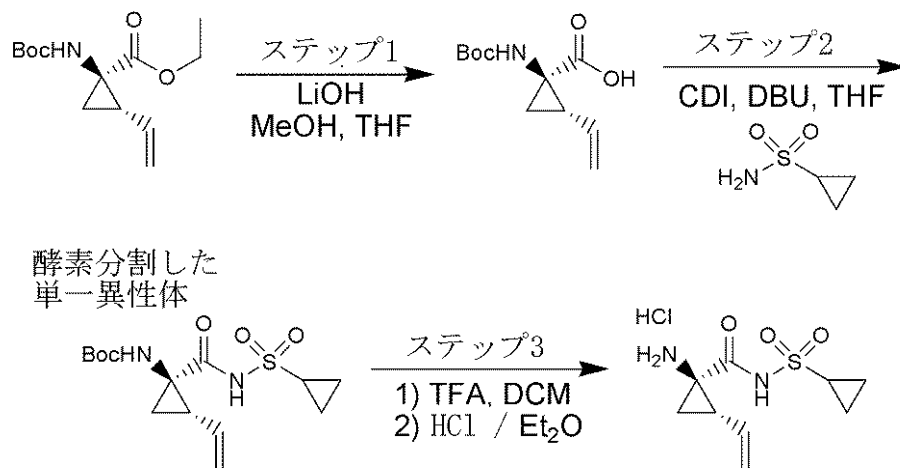
【0167】

P1'-P1 中間体の製造

12. P1P1'の製造:

スキーム 1

【化 8 0】



酵素分割した
単一異性体

ステップ 1:

1(*R*)-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2(*S*)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル (3.28 g、13.2 mmol) の THF (7 mL) およびメタノール (7 mL) 溶液に、 LiOH (1.27 g、53.0 mmol) の水 (14 mL) 懸濁液を加えた。その混合物を室温で終夜撹拌した。その混合物に 1.0 M NaOH (15 mL)、水 (20 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加えた。その混合物を振とうし、相を分離し、有機相を 20 mL の 0.5 M NaOH で再び抽出した。合わせた水相を 1.0 M HCl で $\text{pH} = 4$ まで酸性化し、酢酸エチル (40 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過することにより、所期の生成物を白色固形物 (2.62 g、87%) として得た。 ^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) 1.22-1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.05 (q, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.04 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 5.22 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 7.18, 7.53 (s, NH (回転異性体), 12.4 (br s, 1H)); LC-MS m/z 228 ($M^+ + H$)。 40

【0168】

ステップ 2:

ステップ1の生成物(2.62 g、11.5 mmol)およびCDI(2.43 g、15.0 mmol)のTHF(40 mL)溶液を窒素下で50分間、加熱還流した。その溶液を室温まで冷却し、導管を通して、シクロプロピルスルホンアミド(1.82 g、15.0 mmol)のTHF(10 mL)溶液に移した。その結果生じた溶液にDBU(2.40 mL、16.1 mmol)を加え、攪拌を20時間続けた。その混合物を1.0 M HClでpH = 1にクエンチし、THFを減圧下でエバポレートした。その懸濁液を酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出し、有機抽出物を合わせ、乾燥した(Na₂SO₄)。濾過、濃縮、およびヘキサン類-酢酸エチル(1 : 1)からの再結晶による精製を行うことで、所期の生成物(2.4 g)を白色固形物として得た。母液をBiota 40 Sカラム(9% アセトン/ジクロロメタンで溶出)で精製することにより、所期の生成物の第2バッチ(1.1 g)を得た。両方のバッチを合わせた(合計収率92%)。¹H NMR:(DMSO-d₆) 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, J=5.5, 9.5Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (t, J=5.5Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, J=10Hz, 1H), 5.23 (d, J=17Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (回転異性体)); LC-MS, MS m/z 331 (M⁺H).

【0169】

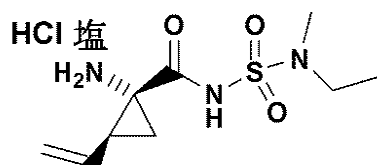
ステップ3:

ステップ2の生成物(3.5 g、10.6 mmol)のジクロロメタン(35 mL)およびTFA(32 mL)溶液を室温で1.5時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去し、残渣を1.0 M HCl/ジエチルエーテル(20 mL)に懸濁し、減圧下で濃縮した。この操作を1回繰り返した。その結果生じた混合物をペンタンで摩砕し、濾過することにより、標題の化合物を吸湿性のオフホワイト固形物(2.60 g、92%)として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.01-1.15 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, J=9Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 5.20 (d, J=11Hz, 1H), 5.33 (d, J=17Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (br s, 3H); LC-MS, MS m/z 231 (M⁺H).

【0170】

13. P1-P1'スルファミド誘導体の製造

【化81】



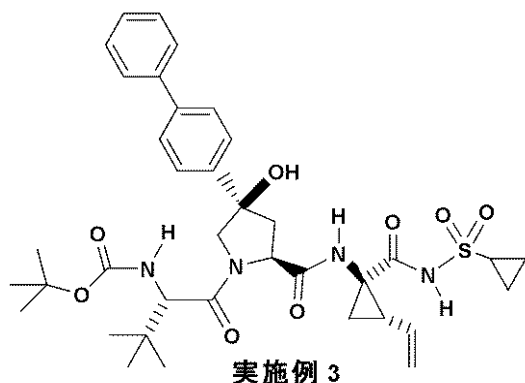
(1R,2S)-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸(217 mg、1.194 mmol)のTHF(5 mL)溶液にCDI(290 mg、1.791 mmol)を加え、その反応混合物を45分間加熱還流した。もう一つの丸底フラスコで、LiHMDS(1.0 Mヘキサン類溶液、2.4 mL、2.4 mmol)を、N-エチルメチルスルファミド(330 mg、2.388 mmol)のTHF(5 mL)溶液に加え、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。それら2つの反応混合物を合わせ、室温で2時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチし、その反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥した。濾過および濃縮によって得た粗生成物を分取用HPLCで精製することにより、所期のN-Boc保護N-アシルスルファミドを得た。次に、その化合物をジオキサン(2 mL)中の4 N HCl溶液に溶解し、室温で4時間攪拌すると、Boc保護基が除去された。濃縮により、帯褐色油状物をHCl塩として得た(112 mg、収率33%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 1.16 (t, J=7.21Hz, 3H), 1.68 (dd, J=10.03, 7.83Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.31 (d, J=10.27Hz, 1H), 5.42 (d, J=17.12Hz, 3H), 5.68 (m, 1H). LC-MS (保持時間: 0.883分), MS m/z 270 (M+Na⁺).

【実施例3】

【0171】

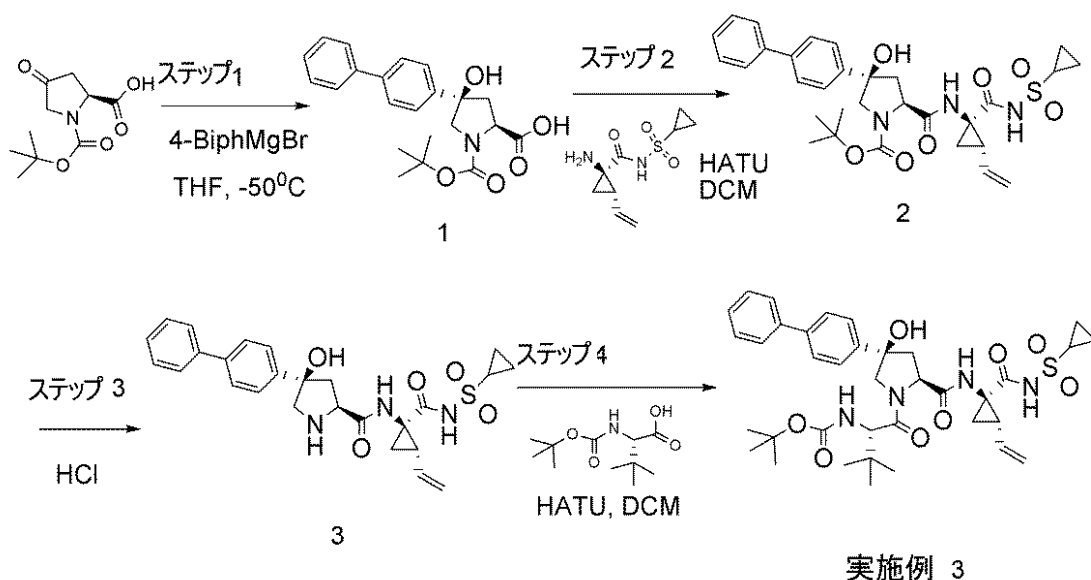
実施例 3 の製造

【化 8 2】



10

【化 8 3】



20

30

ステップ 1 :

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (460 mg、2.0 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、4-ビフェニルマグネシウムブロミド (0.5 M THF、16.0 mL、8.0 mmol) を -50 で滴下した。この温度で 4 時間撹拌した後、その混合物を 5 % クエン酸でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残った固形物を酢酸エチル : ヘキサン類 (15 mL : 15 mL) から再結晶することにより、中間体 1 を白色固形物 (415 mg、54 %) として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.49, 1.51 (d, 9H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 2H), 4.48-4.53 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 6H); MS m/z 384 (M⁺+H)

40

【0172】

ステップ 2 :

ジクロロメタン (10 mL) 中の中間体 1 (383 mg、1.0 mmol)、シクロプロパンスルホン酸(1-(R)-アミノ-2-(S)-ビニルシクロプロパンカルボニル)アミド塩酸塩 (293 mg、1.1 mmol) および HATU (570 mg、1.5 mmol) の氷冷混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (560 mg、5.0 mmol) を加えた。形成された溶液を 4 時間にわたって、周囲温度まで温まらせ、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (100 mL) で摩砕し、濾過した。濾液を 5 % クエン酸 (50 mL、× 2) およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をメタノ

50

ール (4 m L) で摩砕することにより、 3 1 4 m g (5 3 %) の所期の生成物、中間体 2 を得た。MS m/z 596 ($M^+ + H$) .

【 0 1 7 3 】

ステップ 3 :

中間体 2 (1 5 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の氷冷 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) 懸濁液に、H C l (4 M ジオキサン溶液、 5 m L) を加えた。形成された溶液を周囲温度で 2 時間攪拌し、揮発物を減圧下で除去し、高真空下で終夜乾燥した。生成物を次のステップにそのまま使用した。MS m/z 496 ($M^+ + H$) .

【 0 1 7 4 】

ステップ 4 :

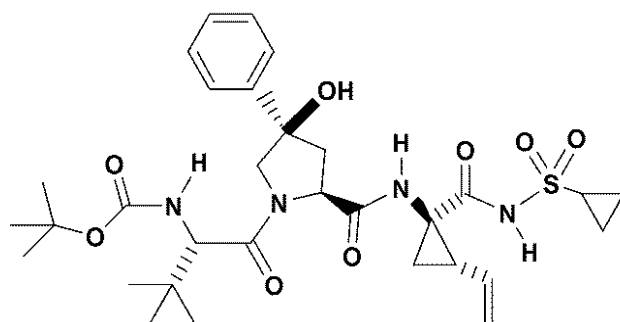
中間体 3 (1 3 4 m g 、 0 . 2 5 m m o l) の氷冷ジクロロメタン (2 . 5 m L) 懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン (5 6 0 m g 、 5 . 0 m m o l) を滴下した。形成されたこの溶液に、H A T U (1 4 4 m g 、 0 . 3 8 m m o l) および (S) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 (6 4 m g 、 0 . 2 8 m m o l) を加えた。その最終混合物を終夜、周囲温度まで温ませ、揮発物を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル (1 0 m L) で摩砕し、濾過した。濾液を 5 % クエン酸 (1 0 m L 、 $\times 2$) およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取用 H P L C で精製することにより、 1 6 m g (9 %) の所期の生成物、実施例 4 を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.08-1.13 (m, 11H), 1.27-1.29 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 10H), 1.89-1.93 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.34-4.37 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.33 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 6H); MS m/z 709 ($M^+ + H$) .

【実施例 4】

【 0 1 7 5 】

実施例 4 の製造

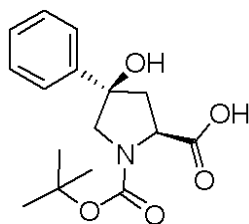
【化 8 4】



実施例 4

ステップ 1 :

【化 8 5】

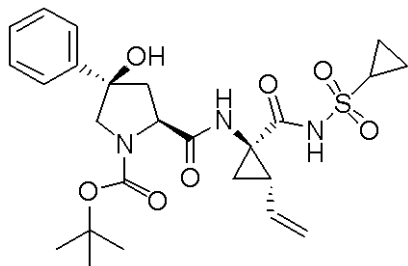


フェニルマグネシウムブロミドを代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 1 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36-1.41 (m, 9H), 2.25-2.28 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.56-3.66 (m, 2H), 4.27-4.29 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 7.25-7.36 (m, 3H), 7.46-7.48 (m, 2H), 12.40 (br, 1H); MS m/z 308 ($M^+ + H$) .

【 0 1 7 6 】

ステップ 2 :

【 化 8 6 】



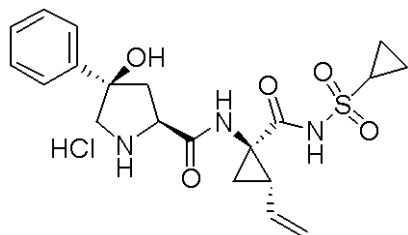
10

実施例 4 ステップ 1 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 2 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 520 ($M^+ + H$).

【 0 1 7 7 】

ステップ 3 :

【 化 8 7 】



20

実施例 4 ステップ 2 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 3 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 420 ($M^+ + H$).

【 0 1 7 8 】

ステップ 4 :

実施例 4 ステップ 3 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 4 に記載の手法と同じ手法で、実施例 4 を製造した。 1H NMR (CD_3OD) 1.08-1.12 (m, 11H), 1.27-1.28 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 10H), 1.89-1.90 (m, 1H), 2.26-2.32 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.34-4.35 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 5.14 (d, $J=12Hz$, 1H), 5.34 (d, $J=18.5Hz$, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 2H); MS m/z 633 ($M^+ + H$).

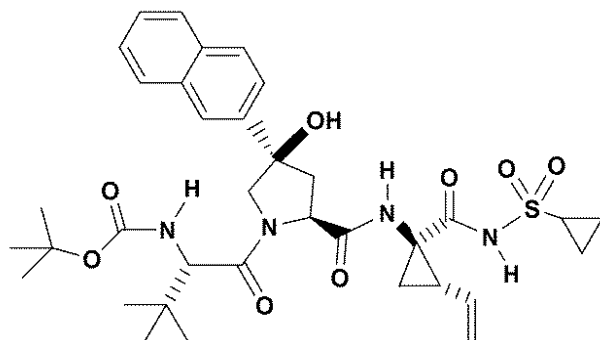
30

【 実施例 5 】

【 0 1 7 9 】

実施例 5 の製造

【 化 8 8 】

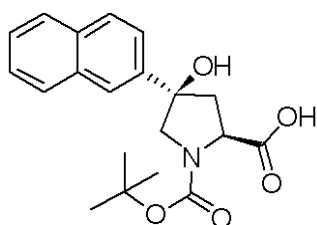


実施例 5

40

ステップ 1 :

【化 8 9】



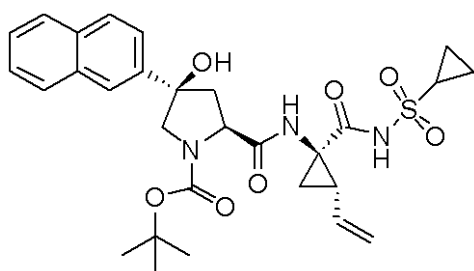
2-ナフチルマグネシウムブロミドを代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 1 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1.50, 1.52 (d, 9 H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.89-2.91 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 2H), 4.51-4.53 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 7.99 (s, 1H); MS m/z 358 ($\text{M}^+\text{+H}$).

10

【0180】

ステップ 2 :

【化 9 0】



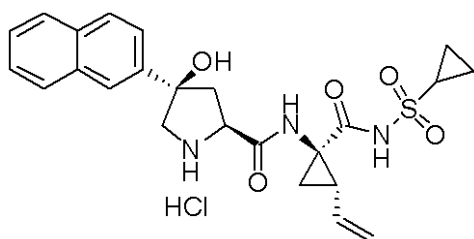
20

実施例 5 ステップ 1 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 2 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 570 ($\text{M}^+\text{+H}$).

【0181】

ステップ 3 :

【化 9 1】



30

実施例 5 ステップ 2 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 3 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 470 ($\text{M}^+\text{+H}$).

【0182】

ステップ 4 :

実施例 5 ステップ 3 の生成物を使用した点以外は実施例 3 ステップ 4 に記載の手法と同じ手法で、実施例 5 を製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1.05-1.12 (m, 11H), 1.28-1.29 (m, 2H), 1.48-1.53 (m, 10H), 1.91-1.92 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.38-4.47 (m, 2H), 5.14 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.04 (s, 1H); MS m/z 683 ($\text{M}^+\text{+H}$).

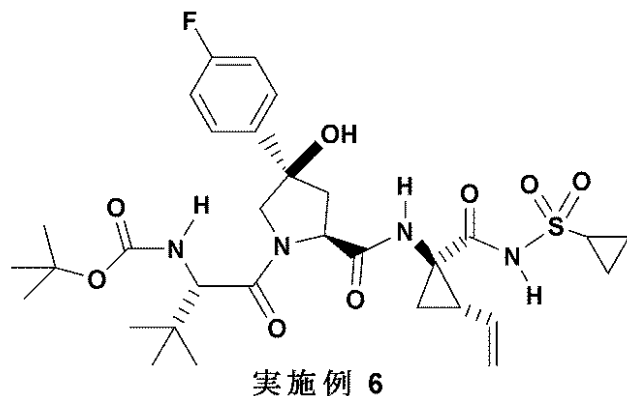
40

【実施例 6】

【0183】

実施例 6 の製造

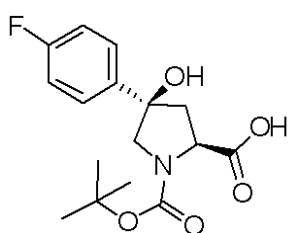
【化 9 2】



10

ステップ 1 :

【化 9 3】



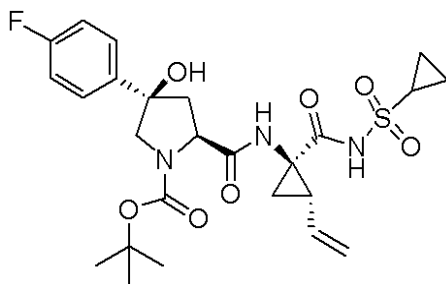
20

4-フルオロフェニルマグネシウムブロミドを代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 1 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1.48, 1.50 (d, 9H), 2.44-2.47 (m, 1H), 2.74-2.95 (m, 2H), 3.69-3.76 (m, 2H), 4.45-4.53 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 2H); MS m/z 326 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

【0184】

ステップ 2 :

【化 9 4】



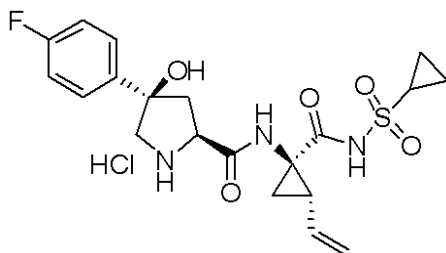
30

実施例 6 ステップ 1 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 2 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 538 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

【0185】

ステップ 3 :

【化 9 5】



40

実施例 6 ステップ 2 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 3 に記載の手法と同じ手法で、この生成物を製造した。MS m/z 438 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

50

【 0 1 8 6 】

ステップ 4 :

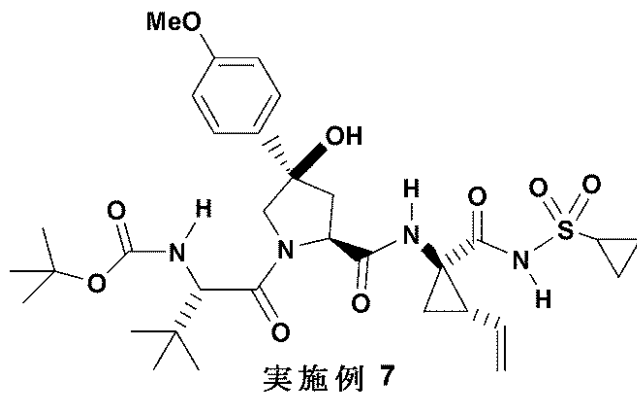
実施例 6 ステップ 3 の生成物を代わりに使用した点以外は実施例 3 ステップ 4 に記載の手法と同じ手法で、実施例 6 を製造した。 ^1H NMR (CD_3OD) 1.02-1.12 (m, 11H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.47-1.52 (m, 10H), 1.89-1.90 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 4.06-4.08 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 2H); MS m/z 651 (M^++H).

【 実施例 7 】

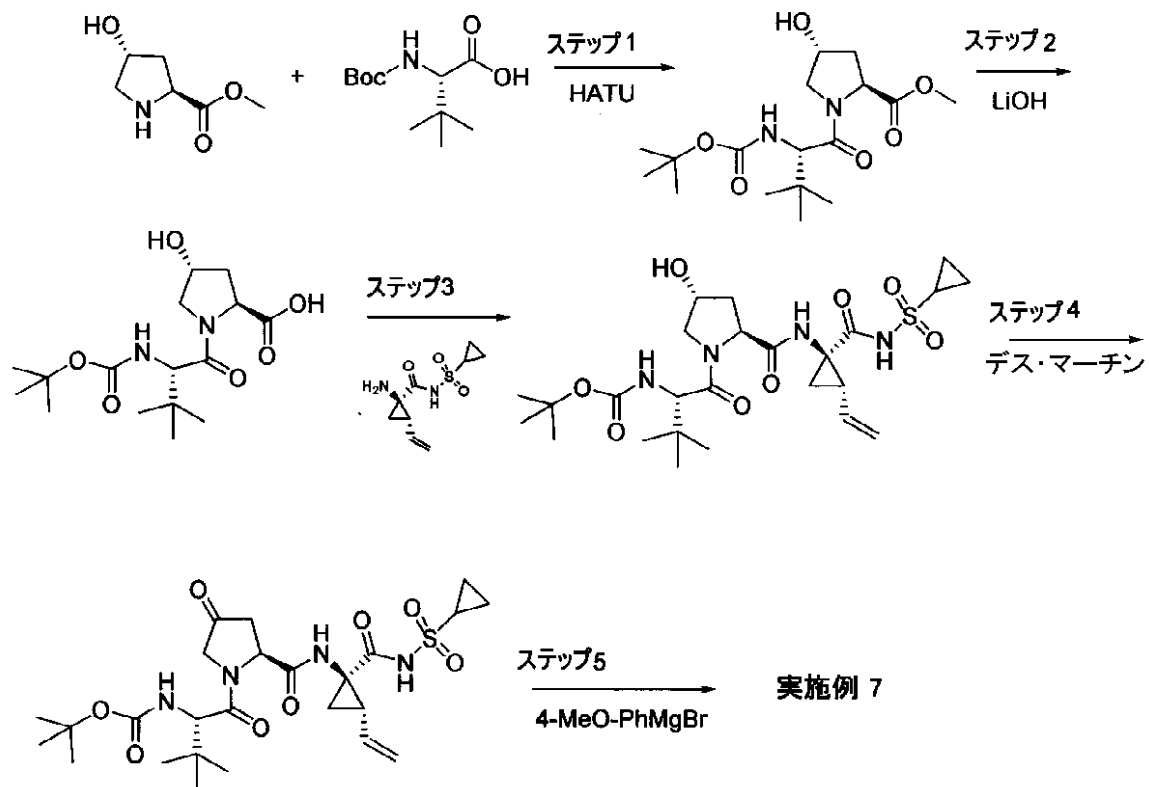
【 0 1 8 7 】

実施例 7 の製造

【 化 9 6 】



【 化 9 7 】



ステップ 1 :

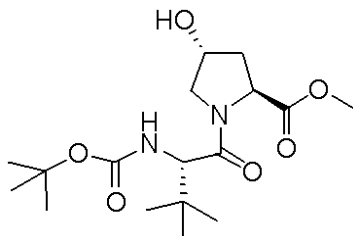
10

20

30

40

【化 9 8】



ジクロロメタン (100 mL) 中の (2S,4R)-メチル=4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート HCl 塩 (5.45 g, 30.0 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-3,3-ジメチルブタン酸 (6.93 g, 30.0 mmol)、および HATU (17.1 g, 45.0 mmol) のスラリーに、0 で、ジイソプロピルエチルアミン (16.8 g, 150 mmol) を滴下した。形成された溶液を室温で終夜攪拌し、氷冷 5% クエン酸および 1 M NaOH (水性) で 2 回洗浄した後、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮することにより、10.75 g (100%) を明帯褐色泡状物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.04 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.27-2.29 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.77-3.87 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.56 (t, J=8.5Hz, 1H).

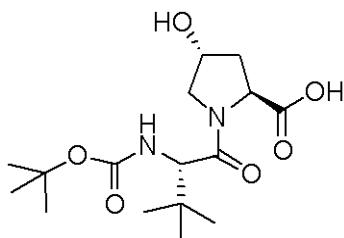
10

【0188】

ステップ 2 :

【化 9 9】

20



実施例 7 ステップ 1 の生成物 (10.75 g, 30.0 mmol) の THF (100 mL) およびメタノール (100 mL) 溶液に、LiOH-水和物 (6.30 g, 150 mmol) の水 (100 mL) 溶液を加えた。その最終溶液を室温で終夜攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を 1 M HCl (水性) で pH 2 に酸性化した。酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を 5% クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮することにより、所期の生成物 8.95 g (87%) をオフホワイトの泡状物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.05 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.03-2.06 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 3.79-3.86 (m, 2H), 4.32 (br, 1H), 4.49 (br, 1H), 4.54 (t, J=8.5Hz, 1H).

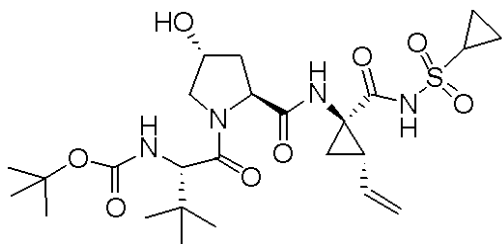
30

【0189】

ステップ 3 :

【化 100】

40



実施例 7 ステップ 2 で得た生成物 (1.95 g, 5.68 mmol) の酢酸エチル (150 mL) 溶液に、0 で、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド HCl 塩 (1.51 g, 5.68 mmol) を加えた

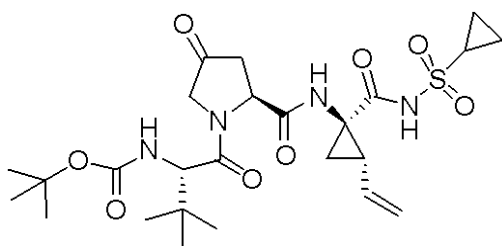
50

。その混合物をこの温度で5分間攪拌してから、ジイソプロピルエチルアミン(1.91 g、17.0 mmol)を滴下した。形成された透明溶液を0 でさらに5分間攪拌してから、EDC(1.41 g、7.38 mmol)およびHOBt(0.77 g、5.68 mmol)を加えた。その最終スラリーを室温で終夜攪拌した。形成された透明溶液を氷冷5%クエン酸(2回)、飽和クエン酸ナトリウム(水性)およびブラインで、逐次洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、1:1ヘキサン-アセトンを溶離液とするフラッシュカラムで精製することにより、所期の生成物2.50 g(79%)を白色泡状物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.00-1.10 (m, 11H), 1.24-1.28 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 10H), 1.86-1.91 (m, 1H), 2.00-2.04 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.51 (br, 1H), 5.14 (d, J=10

【0190】

ステップ4:

【化101】



Dess Martin試薬(940 mg、2.2 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、実施例7ステップ3の生成物(556 mg、1.0 mmol)を加えた。その溶液を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を熱酢酸エチル(10 mL)で摩砕し、珪藻土(セライト(登録商標))を通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。1:1ヘキサン-アセトンを溶離液とするフラッシュカラムで残渣を精製することにより、所期の生成物550 mg(99%)を白色泡状物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.09-1.14 (m, 11H), 1.25-1.28 (m, 2H), 1.43-1.46 (m, 10H), 1.88-1.91 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 5.16 (d, J=12Hz, 1H), 5.33 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.72-5.82 (m, 1H); MS m/z 55

【0191】

ステップ5:

実施例7ステップ4の生成物(23 mg、0.05 mmol)のTHF(0.5 mL)溶液に、-50 で、4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド(0.5 mL、0.5 M THF溶液、0.25 mmol)を滴下した。形成された溶液をこの温度で2時間攪拌し、塩化アンモニウム(水性)でクエンチした後、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を分取用HPLCで精製することにより、4.5 mg(14%)の実施例7を白色固形物として得た。¹H NMR (CD₃OD) 1.09-1.12 (m, 11H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 10H), 1.89-1.91 (m, 1H), 2.25-2.28 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 1H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.74-5.82 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H); MS m/z 663

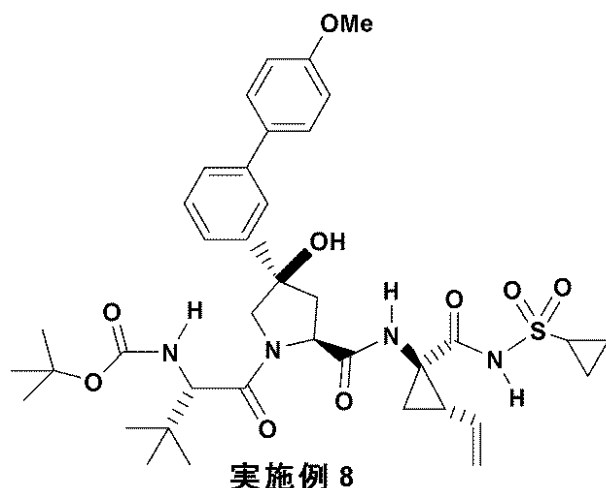
(M⁺+H).

【実施例8】

【0192】

実施例8の製造

【化 1 0 2】



10

4'-メトキシ-3-ビフェニルマグネシウムブロミドを代わりに使用した点以外は実施例 7 ステップ 5 に記載の手法と同じ手法で、実施例 8 を製造した。¹H NMR (CD₃OD) 1.02-1.10 (m, 11H), 1.29-1.31 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.00-7.03 (m, 3H), 7.40-7.60 (m, 5H); MS m/z 739 (M⁺+H).

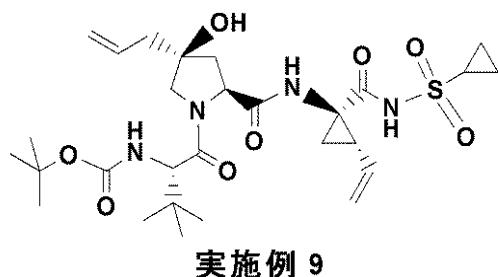
20

【実施例 9】

【 0 1 9 3】

実施例 9 の製造

【化 1 0 3】



30

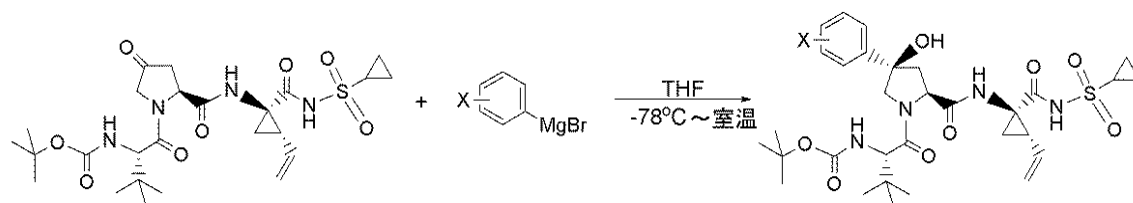
実施例 7 で説明したように製造した t e r t-ブチル=(S)-1-{(S)-2-{[(1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル]カルバモイル}-4-オキソピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル-カルバメート (77 mg, 0.14 mmol) の THF (5 mL) 溶液に、-78 で、アリルマグネシウムブロミド (1.0 M ジエチルエーテル溶液、0.7 mL, 0.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、終夜攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチした。その混合物を酢酸エチルで抽出し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。2:1 ヘキサン類/アセトンで溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、標題の生成物 (50 mg, 60%) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.92-0.96 (m, 2H), 0.93-1.09 (m, 10H), 1.19-1.25 (m, 2H), 1.38-1.48 (m, 10H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.18-2.31 (m, 2H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.70 (d, J=9.82Hz, 1H), 3.81 (d, J=10.32Hz, 1H), 4.22 (d, J=9.32Hz, 1H), 4.32 (dd, J=9.06, 4.78Hz, 1H), 5.09-5.20 (m, 3H), 5.30 (dd, J=17.25, 1.38Hz, 1H), 5.69-5.80 (m, 1H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.69 (d, J=9.06Hz, 1H); MS m/z 619 (M+Na)⁺.

40

【 0 1 9 4】

実施例 10 ~ 25 を製造するための一般手法

【化 1 0 4】



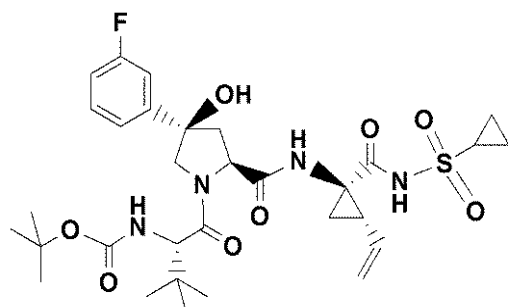
tert-ブチル=(S)-1-{(S)-2-{[(1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル]カルバモイル}-4-オキソピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート (83 mg, 0.15 mmol) の THF (1 ~ 5 mL) 溶液に、-78 で、グリニャール試薬 (0.75 ~ 0.90 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温めて 1 ~ 3 時間撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 mL) でクエンチした。その混合物を 1 N HCl で中和し、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取用 HPLC で精製することにより、所期の生成物を得た。

【実施例 1 0】

【0 1 9 5】

実施例 1 0 の製造

【化 1 0 5】



実施例 10

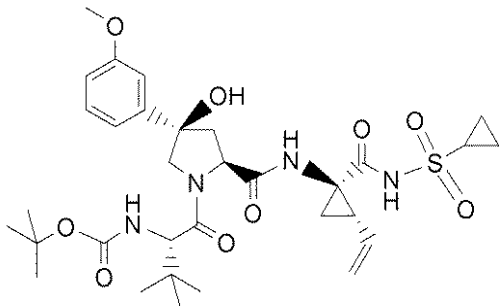
(3-フルオロフェニル)マグネシウムブロミド (1.0 M THF 溶液、0.75 mL、0.75 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 10 を製造し、5 mg (6%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 1OH), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 4.03 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.24 (d, J=10.58Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.43 (dd, J=9.06, 4.03Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.45, 1.64Hz, 1H), 5.30 (dd, J=17.12, 1.51Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H); MS m/z 651 (M+H)⁺.

【実施例 1 1】

【0 1 9 6】

実施例 1 1 の製造

【化 1 0 6】



実施例 11

10

(3-メトキシフェニル)マグネシウムブロミド(1.0 M THF 溶液、0.75 mL、0.75 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 11 を製造し、7 mg (7%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.12 (m, 1OH), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.43 (dd, J=9.19, 3.90Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.45, 1.64Hz, 1H), 5.29 (dd, J=17.12, 1.51Hz, 1H), 5.69-5.82 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.06, 2.01 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H); MS m/z 663 (M+H)⁺.

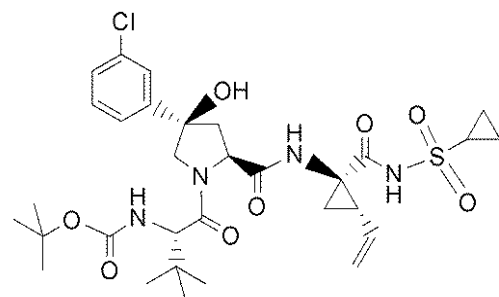
20

【実施例 1 2】

【 0 1 9 7】

実施例 1 2 の製造

【化 1 0 7】



実施例 12

30

(3-クロロフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.8 mL、0.9 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 1 2 を製造し、5 mg (5%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.01 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 10H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.41-1.50 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.04 (d, J=10.58Hz, 1H), 4.22 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.44 (dd, J=9.19, 3.90Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.51Hz, 1H), 5.30 (dd, J=17.12, 1.51Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.47 (t, J=7.68Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); MS m/z 689 (M+Na)⁺.

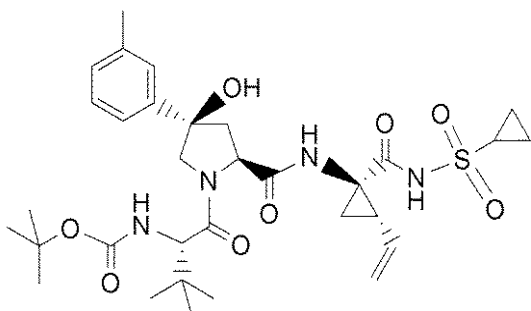
40

【実施例 1 3】

【 0 1 9 8】

実施例 1 3 の製造

【化 1 0 8】



実施例 13

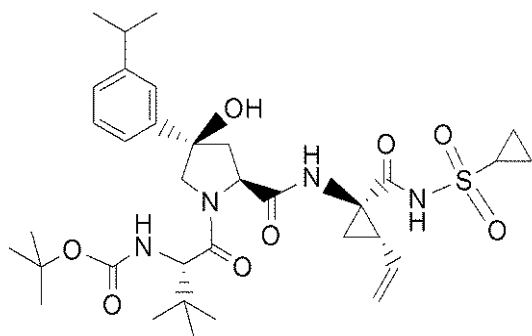
m-トリルマグネシウムブロミド (1.0 M THF 溶液、0.90 mL、0.90 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 13 を製造し、11 mg (11%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.99 (s, 2H), 1.04-1.09 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.31, 5.54Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.08Hz, 1H), 4.24 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.06, 4.03Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.51Hz, 1H), 5.29 (dd, J=17.25, 1.38Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.55Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.55Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.37 (s, 1H); MS m/z 669 (M+Na)⁺.

【実施例 1 4】

【0 1 9 9】

実施例 1 4 の製造

【化 1 0 9】



実施例 14

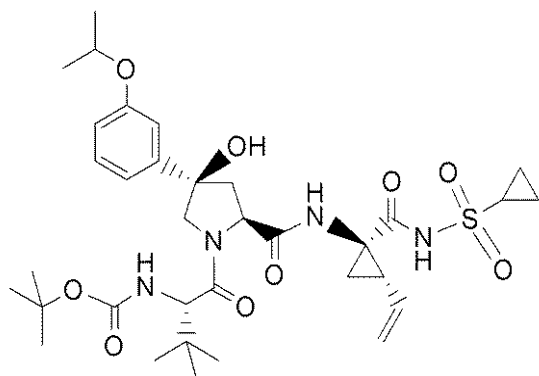
(3-イソプロピルフェニル)マグネシウムブロミド (0.5 M THF 溶液、1.5 mL、0.75 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 14 を製造し、12 mg (12%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.01 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 10H), 1.22-1.28 (m, 8H), 1.41-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.26 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.42 (dd, J=9.06, 4.03Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.45, 1.64Hz, 1H), 5.29 (dd, J=17.12, 1.51Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.30Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.44 (s, 1H). MS m/z 675 (M+H)⁺.

【実施例 1 5】

【0 2 0 0】

実施例 1 5 の製造

【化 1 1 0】



実施例 15

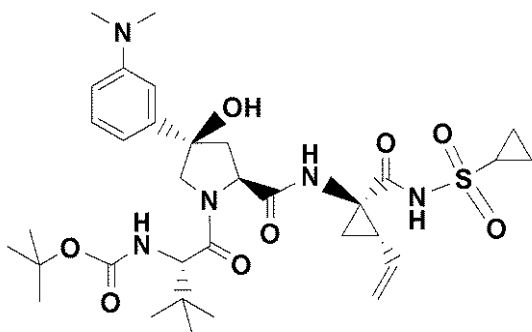
(3-イソプロポキシフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.5 mL、0.75 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 15 を製造し、12 mg (12%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.01 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.04Hz, 6H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.23 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.45 (dd, J=9.32, 3.78Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.76Hz, 1H), 5.30 (dd, J=17.1 20
2, 1.51Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.83 (dd, J=8.06, 1.76Hz, 1H), 7.05 (d, J=7.8 1Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H); MS m/z 691 (M+H)⁺.

【実施例 1 6】

【0 2 0 1】

実施例 1 6 の製造

【化 1 1 1】



実施例 16

[3-(N,N-ジメチル)アニリン]マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.5 mL、0.75 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 1 6 を製造し、7 mg (7%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 1.00 (s, 2H), 1.02-1.13 (m, 9H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 10H), 1.88 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.59-2.70 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 6H), 4.01-4.14 (m, 2H), 4.24 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.50 (dd, J=9.44, 3.15Hz, 1H), 5.13 (dd, J=10.32, 1.76Hz, 1H), 5.30 (dd, J=17.25, 1.39Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.43Hz, 1H), 7.52 (s, 1H); MS m/z 676 (M+H)⁺.

【実施例 1 7】

【0 2 0 2】

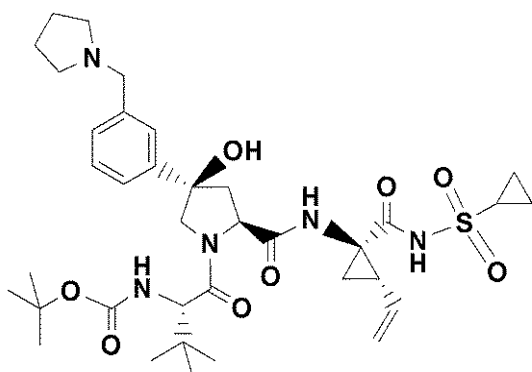
実施例 1 7 の製造

10

30

40

【化 1 1 2】



実施例 17

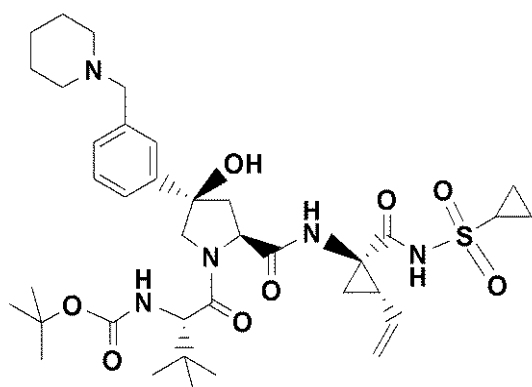
[3-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]マグネシウムブロミド (0.25 M THF 溶液、3.0 mL、0.75 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 17 を製造し、9 mg (9%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.02 (m, 3H), 1.04-1.09 (m, 9H), 1.24 (d, J=1.51Hz, 3H), 1.39-1.51 (m, 11H), 1.87 (dd, J=8.31, 5.54Hz, 1H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, J=11.08Hz, 1H), 4.24 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.41 (dd, J=9.06, 4.03Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.51Hz, 1H), 5.29 (dd, J=17.25, 1.38Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.11 (d, J=7.55Hz, 1H), 7.23 (t, J=7.55Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.81Hz, 1H), 7.37 (s, 1H); MS m/z 716 (M+H)⁺.

【実施例 1 8】

【0 2 0 3】

実施例 1 8 の製造

【化 1 1 3】



実施例 18

[3-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]マグネシウムブロミド (0.25 M THF 溶液、3.0 mL、0.75 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 18 を製造し、15 mg (14%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.99-1.04 (m, 5H), 1.07 (s, 9H), 1.15-1.26 (m, 3H), 1.41-1.47 (m, 13H), 1.77-1.92 (m, 5H), 2.11-2.40 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.52 (dd, J=9.82, 2.77Hz, 1H), 5.05-5.15 (m, 1H), 5.22-5.34 (m, 1H), 5.72-5.85 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.20Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.43Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.55Hz, 1H), 7.81 (s, 1H); MS m/z 732 (M+H)⁺.

【実施例 1 9】

【0 2 0 4】

実施例 1 9 の製造

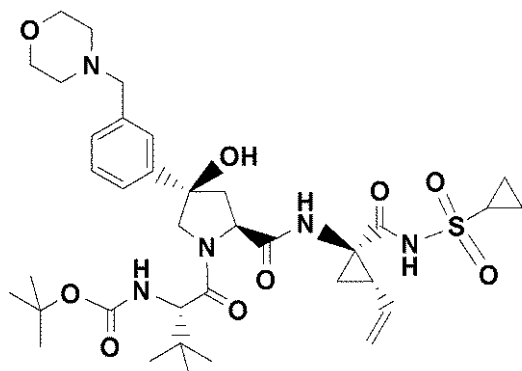
10

20

30

40

【化 1 1 4】



化合物 19

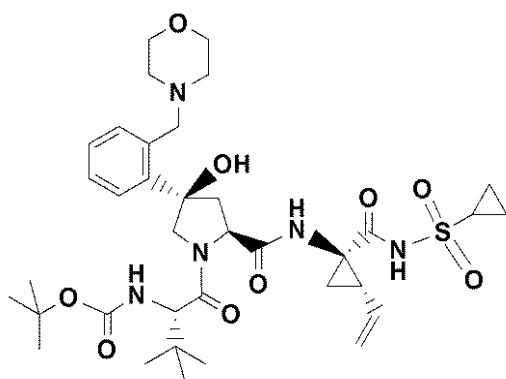
[3-(4-モルホリニルメチル)フェニル]マグネシウムブロミド (0.25 M THF 溶液、3.0 mL、0.75 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 19 を製造し、16 mg (15%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.98-1.02 (m, 2H), 1.07 (s, 9H), 1.19-1.27 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 10H), 1.88 (dd, J=7.93, 5.67Hz, 1H), 2.16-2.38 (m, 2H), 2.60-3.01 (m, 6H), 3.71-3.83 (m, 4H), 4.00-4.16 (m, 3H), 4.22 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.48 (dd, J=9.32, 2.77Hz, 1H), 5.12 (d, J=10.58Hz, 1H), 5.30 (d, J=16.87Hz, 1H), 5.70-5.83 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.81Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H), 7.56 (d, J=8.06Hz, 1H), 7.66 (s, 1H); MS 732 m/z (M+H)⁺.

【実施例 20】

【0205】

実施例 20 の製造

【化 1 1 5】



実施例 20

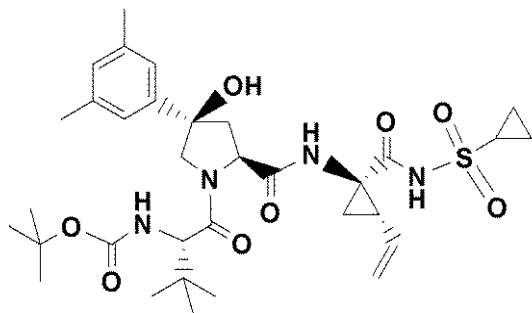
[2-(4-モルホリニルメチル)フェニル]マグネシウムブロミド (0.25 M THF 溶液、3.6 mL、0.90 mmol) を使って、一般手法で説明したように実施例 20 を製造し、4 mg (4%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.94-0.98 (m, 2H), 1.01-1.11 (m, 10H), 1.16-1.24 (m, 2H), 1.41-1.48 (m, 10H), 1.85 (dd, J=8.06, 5.29 Hz, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.45 (dd, J=12.59, 7.55Hz, 1H), 2.55-2.68 (m, 4H), 2.72-2.85 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 1H), 3.59-3.84 (m, 6H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.47 (d, J=10.83Hz, 1H), 5.10 (dd, J=10.20, 1.64Hz, 1H), 5.26 (dd, J=17.12, 1.26Hz, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 6.77 (d, J=9.57Hz, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 1H); MS m/z (M+H)⁺.

【実施例 21】

【0206】

実施例 21 の製造

【化 1 1 6】



実施例 21

10

(3,5-ジメチルフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.8 mL、0.90 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 21 を製造し、7 mg (7%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.97-1.11 (m, 12H), 1.19-1.27 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.15-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.02 (d, J=10.58Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.06, 3.78Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.51Hz, 1H), 5.29 (dd, J=17.12, 1.51Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.15 (s, 2H); MS m/z 683 (M+Na)⁺.

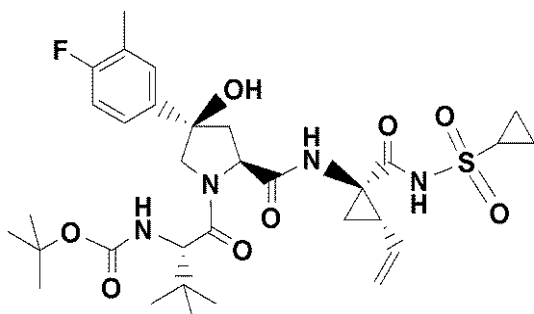
【実施例 2 2】

20

【0 2 0 7】

実施例 2 2 の製造

【化 1 1 7】



実施例 22

30

(4-フルオロ-3-メチルフェニル)マグネシウムブロミド(1.0 M THF 溶液、0.9 mL、0.90 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 2 2 を製造し、8 mg (8%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 0.97-1.02 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 10H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.41-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, J=8.18, 5.41Hz, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.27 (d, J=1.51Hz, 3H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 4.03 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.21 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.19, 3.90Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.32, 1.76Hz, 1H), 5.30 (dd, J=17.12, 1.26Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 6.79 (d, J=9.06Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H); MS m/z 687 (M+Na)⁺.

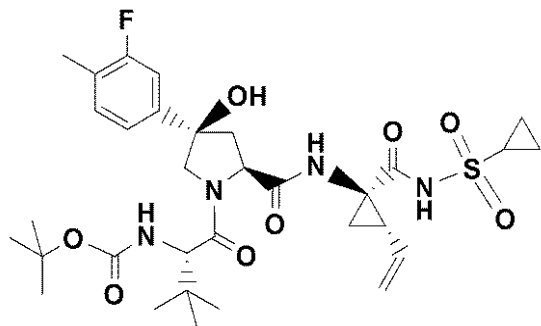
40

【実施例 2 3】

【0 2 0 8】

実施例 2 3 の製造

【化 1 1 8】



実施例 23

10

(3-フルオロ-4-メチルフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.8 mL、0.90 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 23 を製造し、5 mg (5%) の生成物を得た。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 0.99 (s, 2H), 1.03-1.10 (m, 10H), 1.21-1.27 (m, 2H), 1.42-1.47 (m, 10H), 1.87 (dd, $J=8.31, 5.54\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.22 (m, $J=8.06\text{Hz}$, 1H), 2.24 (d, $J=1.51\text{Hz}$, 3H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 4.01 (d, $J=10.83\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=10.83\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 4.41 (dd, $J=9.06, 4.03\text{Hz}$, 1H), 5.12 (dd, $J=10.32, 1.76\text{Hz}$, 1H), 5.29 (dd, $J=17.25, 1.13\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H); MS m/z 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

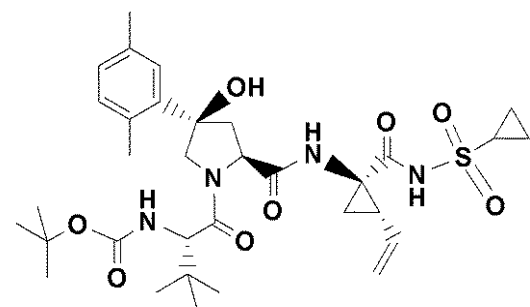
20

【実施例 2 4】

【0 2 0 9】

実施例 2 4 の製造

【化 1 1 9】



実施例 24

30

(2,5-ジメチルフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.8 mL、0.90 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 2 4 を製造し、5 mg (5%) の生成物を得た。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 0.94-0.97 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 10H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.40-1.49 (m, 10H), 1.86 (dd, $J=8.18, 5.41\text{Hz}$, 1H), 2.16 (d, $J=4.78\text{Hz}$, 1H), 2.17-2.25 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.72 (dd, $J=12.46, 8.18\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 4.09 (d, $J=10.83\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 4.37 (d, $J=9.32\text{Hz}$, 1H), 4.44 (d, $J=10.83\text{Hz}$, 1H), 5.11 (dd, $J=10.32, 1.51\text{Hz}$, 1H), 5.28 (dd, $J=17.12, 1.51\text{Hz}$, 1H), 5.70-5.80 (m, 1H), 6.82 (d, $J=9.57\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=7.68\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.30\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=7.81\text{Hz}$, 1H); MS m/z 683 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

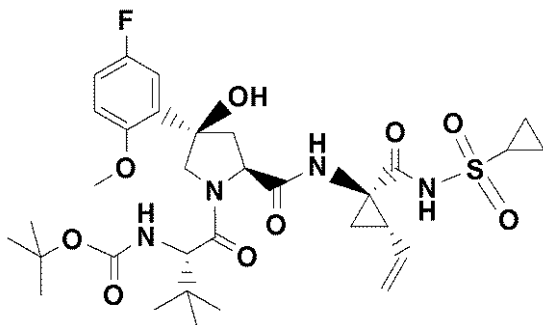
40

【実施例 2 5】

【0 2 1 0】

実施例 2 5 の製造

【化 1 2 0】



実施例 25

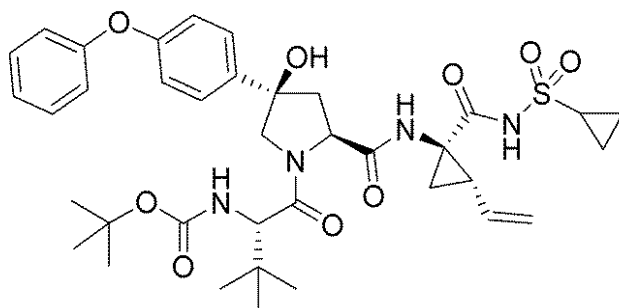
(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M THF 溶液、1.8 mL、0.90 mmol)を使って、一般手法で説明したように実施例 25 を製造し、5 mg (5%) の生成物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 1.00-1.10 (m, 11H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 10H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.93 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.18-4.28 (m, 1H), 4.45 (d, J=10.83Hz, 1H), 4.56 (dd, J=9.69, 2.64Hz, 1H), 5.12 (dd, J=10.58, 1.51Hz, 1H), 5.30 (d, J=17.37Hz, 1H), 5.68-5.83 (m, 1H), 6.75 (d, J=8.81Hz, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.36 (d, J=10.32Hz, 1H); MS m/z 703 (M+Na)⁺.

【実施例 2 6】

【0 2 1 1】

実施例 2 6 の製造

【化 1 2 1】



実施例 26

実施例 7 ステップ 4 で得た生成物(55 mg、0.10 mmol)の THF (4 mL) 溶液に、(4-フェノキシフェニル)マグネシウムブロミド(0.5 M / THF、1.0 mL、0.50 mmol)を -40 で滴下した。この温度で 2 時間攪拌し、次に 0 で 1 時間攪拌した後、その混合物を 5% クエン酸でクエンチし、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を熱ヘキサンで摩砕し、濾過した。こうして得た固形物を分取用 HPLC で精製することにより、化合物 100 を白色固形物(2.1 mg、3%)として得た。

¹H NMR (CD₃OD) 1.02-1.09 (m, 11H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 4H), 7.15-7.16 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.56-7.58 (m, 2H);

LC-MS (保持時間: 2.94 分, 方法 B), MS m/z 707 (M⁺-H₂O).

【実施例 2 7】

【0 2 1 2】

10

20

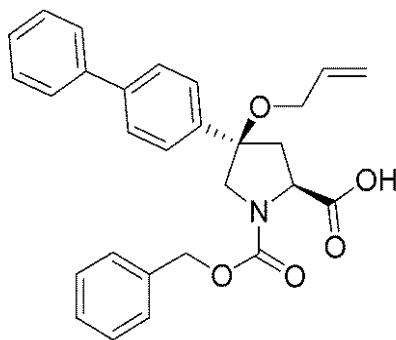
30

40

50

実施例 27 の製造

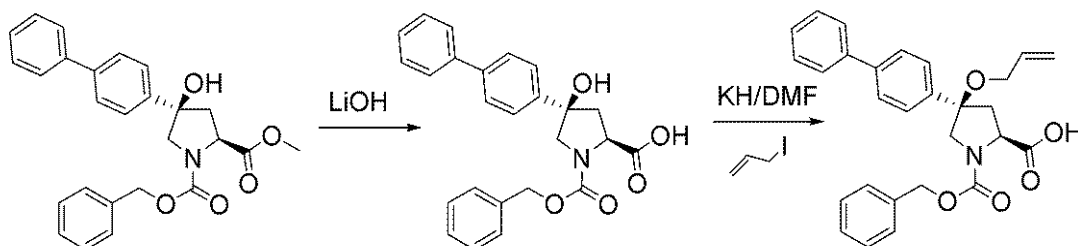
【化 1 2 2】



実施例 27

スキーム 5

【化 1 2 3】



ステップ 1 .

(2S, 4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (1.294 g、3 mmol) の THF (10 ml) および MeOH (10.00 ml) 溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物 (0.252 g、6.00 mmol) の水 (10.00 ml) 溶液を加えた。形成された濁った溶液を室温で 6 時間撹拌した。水で希釈し、1 M HCl で pH 3 に酸性化し、EtOAc (200 ml) で抽出した。有機層を 5 % クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残った粉末を 4 : 1 ヘキサン-EtOAc で摩砕することにより、所期の生成物 (1.20 g、収率 96 %) を白色粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD) 2.53-2.57 (m, 1H), 2.79-2.86 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 5.16-5.20 (m, 2H), 7.24-7.46 (m, 8H), 7.57-7.66 (m, 6H);

LC-MS (保持時間: 2.64 分, 方法 B), MS m/z 400 (M⁺-H₂O).

【0 2 1 3】

ステップ 2 .

ヘキサンで予洗した水素化カリウム (73.3 mg、0.548 mmol) を DMF (2.5 mL) 中で撹拌した。(2S, 4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (104 mg、0.249 mmol) を固形物として 0 で一度に加えた。形成された白色ゲルをこの温度で 30 分間撹拌してから (この時点でほとんど透明な溶液になった)、ヨウ化アリル (0.027 mL、0.299 mmol) を加えた。その濁った最終溶液をこの温度で 2 時間撹拌した。氷冷 5 % クエン酸でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。分取用 HPLC で精製することにより、35 mg の出発物質と、白色固形物である所期の生成物 (45 mg、収率 40 %) とを得た。

¹H NMR (CD₃OD) 2.56-2.57 (m, 1H), 2.81-2.84 (m, 1H), 3.82-3.87 (m, 2H), 4.69-4.73 (m, 3H), 5.14-5.23 (m, 3H), 5.30-5.41 (m, 1H), 5.87-6.01 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 8H), 7.57-7.66 (m, 6H);

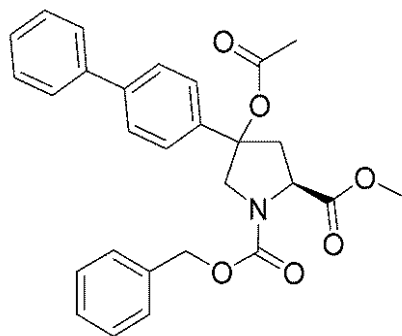
LC-MS (保持時間: 2.64分, 方法B), MS m/z 458 ($M^+ + H$).

【実施例 28】

【0214】

実施例 28 の製造

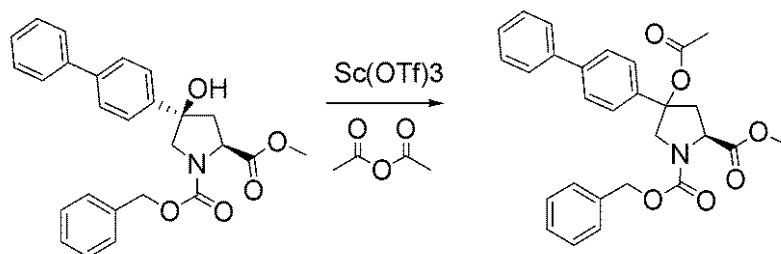
【化 124】



実施例 28

スキーム 6

【化 125】



ステップ 1 .

(2S, 4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (540 mg、1.252 mmol) の無水酢酸 (10 mL、106 mmol) 溶液に、前もって調製されたトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (61.6 mg、0.125 mmol) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液を、0 で滴下した。形成された明桃色溶液をこの温度で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を分取用HPLCで精製することにより、所期の生成物 (290 mg、49%) をジアステレオマーの混合物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.97 (s, 1/3H), 2.00 (s, 2/3H), 2.42-2.50 (m, 1/3H), 2.68-2.79 (m, 2/3H), 3.03-3.05 (m, 2/3H), 3.24-3.41 (m, 1/3H), 3.54, 3.77 (s, 1H, 回転異性体), 3.66, 3.79 (s, 2H, 回転異性体), 3.80-3.90 (m, 1/3H), 4.10-4.19 (m, 2/3H), 4.20-4.29 (m, 2/3H), 4.49-4.57 (m, 1/3H), 4.52-4.60 (m, 1H), 5.09-5.26 (m, 2H), 7.30-7.56 (m, 14H);

LC-MS (保持時間: 2.78分, 方法B), MS m/z 496 ($M^+ - CH_3CO_2OH$).

実施例 101

【0215】

実施例 101 の製造

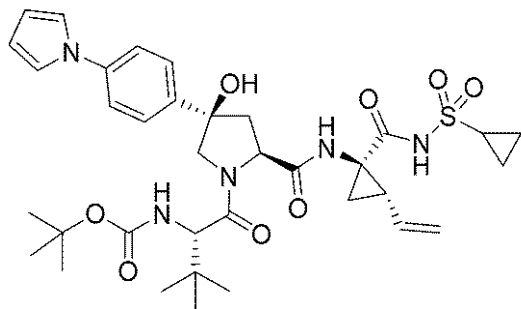
10

20

30

40

【化 1 2 6】

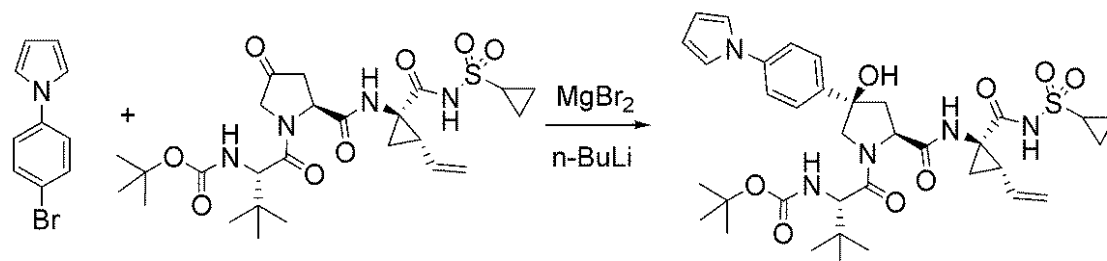


実施例 101

10

スキーム 1

【化 1 2 7】



20

ステップ 1 .

2口フラスコに粉碎したマグネシウムブロミドエーテラート (258 mg、1.0 mmol) を投入した。このフラスコを高真空下に、70 の油浴で、4 時間加熱した。このフラスコを氷浴で冷却した後、実施例 7 ステップ 4 で得た生成物 (110 mg、0.20 mmol) を THF (5 mL) と共に加え、その結果生じたわずかに黄色いスラリーを室温で終夜、激しく攪拌した。

【0216】

ステップ 2 .

1-(4-ブロモフェニル)-1H-ピロール (239 mg、1.0 mmol) と THF (4 mL) とが入っているもう一つの 2 口フラスコに、-78 で、n-BuLi (2.5 M、0.4 mL、1.0 mmol) を滴下した。その結果生じた混合物をこの温度で 15 分間攪拌した。そのスラリーを、前もって -78 まで冷却しておいたステップ 1 のフラスコに、導管を通して加えた。その最終混合物をこの温度で 2 時間攪拌し、0 でさらに 1 時間攪拌した。その混合物を飽和 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で希釈し、上側の有機相を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を熱ヘキサンで摩砕し、濾過した。得られた固形物を分取用 HPLC で精製することにより、実施例 101 を白色固形物 (16.5 mg、12%) として得た。

30

¹H NMR (CD₃OD) 1.02-1.09 (m, 11H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 6.30 (m, 2H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H);

40

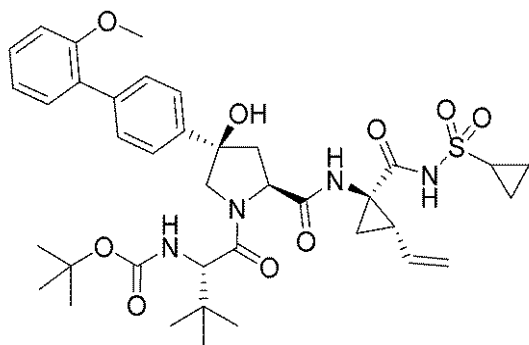
LC-MS (保持時間: 2.81 分, 方法 B), MS m/z 698 (M⁺+H), 680 (M⁺-H₂O).

実施例 102

【0217】

実施例 102 の製造

【化 1 2 8】



実施例 102

ステップ 2 において 4'-ブromo-2-メトキシビフェニルを 1-(4-ブromoフェニル)-1 H-ピロールの代わりに使用した点以外は実施例 101 で説明した手法と同じ手法で、実施例 102 を製造した。

^1H NMR (CD_3OD) 1.02-1.09 (m, 11H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H);

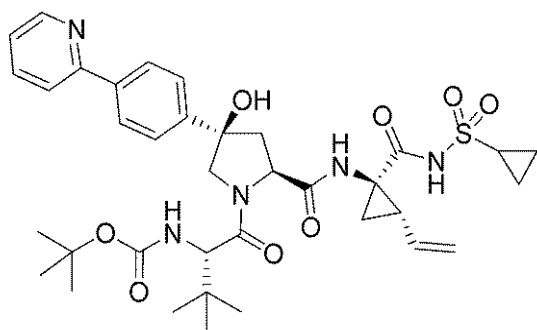
LC-MS (保持時間: 2.90分, 方法B), MS m/z 729 ($\text{M}^+\text{+H}$), 721 ($\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$).

実施例 103

【0218】

実施例 103 の製造

【化 1 2 9】



実施例 103

ステップ 1 .

2口フラスコに粉碎した塩化セリウム(III)七水和物 (373 mg、1.0 mmol) を投入した。このフラスコを高真空下に 20 時間、70 の油浴で加熱し、次に 100 で 2 時間、次に 120 で 2 時間、最後に 160 で 16 時間加熱した。このフラスコを氷浴で冷却した後、実施例 7 ステップ 4 で得た生成物 (110 mg、0.20 mmol) および THF (5 mL) を加えた。その結果生じたわずかに黄色いスラリーを室温で 4 時間、激しく攪拌した。

【0219】

ステップ 2 .

2-(4-ブromoフェニル)ピリジン (JOC, 2003, p6959, 233 mg、1.0 mmol) と THF (4 mL) とが入っているもう一つの 2口フラスコに、-78 で、 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 0.4 mL、1.0 mmol) を滴下し、その混合物をこの温度で 15 分間攪拌した。形成されたスラリーを、前もって -78 に冷却しておいたステップ 1 のフラスコに、導管を通して加えた。その最終混合物をこの温度で 2 時間攪拌した後、0 でさら

10

20

30

40

50

に 1 時間撹拌した。その混合物を飽和 NH_4Cl でクエンチし、 EtOAc で希釈し、上側の有機層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を熱ヘキサンで摩砕し、濾過した。得られた固形物を分取用 HPLC で精製することにより、実施例 103 を白色固形物 (17 mg、12%) として得た。

^1H NMR (CD_3OD) 1.02-1.09 (m, 11H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 4H), 7.63-7.64 (m, 1H);

LC-MS (保持時間: 2.24分, 方法B), MS m/z 710 ($\text{M}^+\text{+H}$).

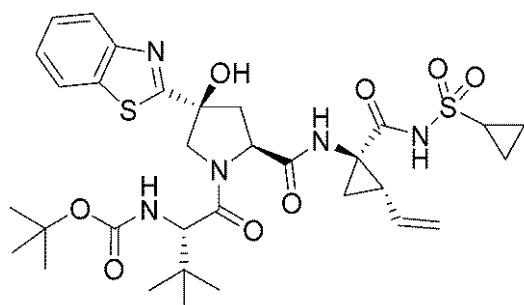
10

実施例 104

【0220】

実施例 104 の製造

【化130】



20

実施例 104

ステップ 2 において 2-プロモベンゾ[d]チアゾールを 1-(4-プロモフェニル)-1H-ピロールの代わりに使用した点以外は実施例 101 で説明した手法と同じ手法で、実施例 104 を製造した。

^1H NMR (CD_3OD) 1.02-1.09 (m, 11H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 10H), 1.90-1.92 (m, 1H), 2.25-2.27 (m, 2H), 2.68-2.69 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.35-4.52 (m, 2H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.93-8.01 (m, 2H);

30

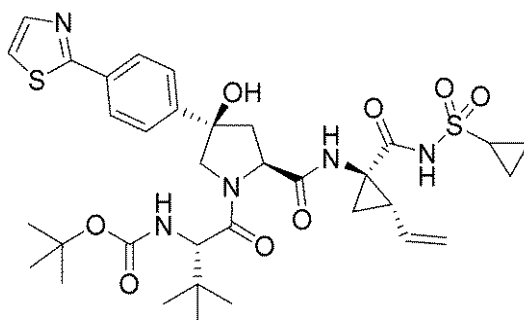
LC-MS (保持時間: 2.79分, 方法B), MS m/z 690 ($\text{M}^+\text{+H}$).

実施例 105

【0221】

実施例 105 の製造

【化131】



40

実施例 105

ステップ 2 において 2-(4-プロモフェニル)チアゾールを 1-(4-プロモフェニル)-1H-ピロールの代わりに使用した点以外は実施例 101 で説明した手法と同じ手法で、実施例 105 を製造した。

50

LC-MS (保持時間：2.67分，方法B)，MS m/z 716 ($M^+ + H$).

实施例 106

化合物 106 の製造

10



化合物 106

【化 1 3 3】



40

メチルスルホキシド (23.90 ml、337 mmol) の DCM (100 ml) 溶液に、-78 °C で、塩化オキサリル (2 M DCM 溶液、84 ml、168 mmol) を滴下した。形成された溶液をこの温度で30分間攪拌した。(2S, 4R)-1-ベンジル-2-メチル-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (21.38 g、77 mmol) の DCM (100 ml) 溶液を-78 °C で滴下した。形成されたスラリーを-78 °C で2

50

時間攪拌してから、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(66.7 ml、383 mmol)を滴下した。その最終溶液を室温で3時間攪拌した。その混合物を氷冷1 M HCl、5%クエン酸、次にブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残った明褐色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、4:1、3:1、次いで2:1のヘキサン-EtOAcで溶出させることにより、(S)-1-ベンジル=2-メチル=4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(14.8 g、収率70%)を明褐色粘性油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.58-2.63 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 3.62, 3.77 (s, 3H, 回転異性体), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.82-4.89 (m, 1H), 5.11-5.24 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H).

【0223】

ステップ2.

(S)-1-ベンジル=2-メチル=4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(14.0 g、50.5 mmol)のトルエン(500 mL)溶液に、0 で、ピフェニル-4-イルマグネシウムブロミド(152 mL、0.5 M THF溶液、75.75 mmol)を滴下した。形成された明黄色溶液をこの温度で1時間攪拌した。NH₄Clでクエンチし、有機層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をシリカゲルプラグに通して精製し、4:1、3:1、次に2:1、最後に3:2のヘキサン-EtOAcで溶出させて得た11.70 gの白色固形物を、EtOAc-ヘキサン(50 mL-150 mL)から再結晶することにより、7.8 gの(2S,4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2S,4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート)を小さい針状物として得た。母液を濃縮し、フラッシュカラムで精製し、4:1、3:1、次に2:1、最後に3:2のヘキサン-EtOAcで溶出させることにより、さらに2.41 gの所期の生成物を得た。

¹H NMR (CDCl₃) 2.39-2.45 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.66, 3.86 (s, 3H, 回転異性体), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.62 (dd, J_{1,2}=9.5, 28Hz, 1H), 5.09-5.15 (m, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 6H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 6H);

LC-MS (保持時間: 2.77分, 方法B), MS m/z 414 (M⁺-H₂O), 370 (M⁺-H₂O-CO₂).

【0224】

ステップ3.

(2S,4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(8.08 g、18.73 mmol)のDMF(150 mL)溶液に、0 で、水素化ナトリウム(0.520 g、20.60 mmol)を加えた。形成された明褐色溶液をこの温度で30分間攪拌した。硫酸ジメチル(1.949 mL、20.60 mmol)を0 で滴下した。その最終溶液を室温で2時間攪拌した。5%クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をフラッシュカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4:1、3:1、次いで2:1のヘキサン-EtOAcで溶出させて得た所期の生成物1.45 gを、MeOH(10 mL)から再結晶することにより、1.20 g(収率14.38%)を白色固形物として得た。フラッシュカラム精製中に4.50 gの出発物質も回収された。

¹H NMR (CDCl₃) 2.51-2.56 (m, 1H), 2.85-2.89 (m, 1H), 2.95, 2.97 (s, 3H, 回転異性体), 3.67, 3.80 (s, 3H, 回転異性体), 3.69-3.86 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 4.62 (dd, J_{1,2}=9.5, 28Hz, 1H), 5.09-5.17 (m, 1H), 5.20-5.29 (m, 1H), 7.29-7.46 (m, 10H), 7.57-7.60 (m, 4H);

LC-MS (保持時間: 2.92分, 方法B), MS m/z 446 (M⁺+H), 414 (M⁺-MeOH), 370 (M⁺-MeOH-CO₂).

【0225】

10

20

30

40

50

ステップ 4 .

(2 S, 4 R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.29 g、2.90 mmol)のMeOH(30 ml)溶液が入っている氷冷 Parr 振とう容器に、パラジウム(0.308 g、0.290 mmol)炭素担持物(10%、湿性)を加えた。その容器を、圧力25 psiの水素下で5時間、Parr 振とう装置に置いた。セライトでクエンチした。濾過し、エバポレートすることにより、所期の生成物0.811 g(91%)をオフホワイトの粉末として得た。この物質を、これ以上精製せずに、次のカップリング反応に使用した。

LC-MS (保持時間:1.92分, 方法B), MS m/z 312 (M⁺+H), 280 (M⁺-MeOH).

【0226】

10

ステップ 5 .

(2 S, 4 R)-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート(500 mg、1.606 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(409 mg、1.77 mmol)、およびHATU(867 mg、2.409 mmol)のDCM(15 ml)溶液に、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.839 ml、4.82 mmol)を加えた。形成された溶液を室温で4時間撹拌した。DCMで希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラムで精製し、2:1ヘキサン-アセトンで溶出させることにより、所期の生成物(600 mg、収率71%)を白色泡状物として得た。

20

¹H NMR (CD₃OD) 1.11 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.20-4.25 (m, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1H), 7.35-7.72 (m, 9H);

LC-MS (保持時間:3.04分, 方法B), MS m/z 525 (M⁺+H), 493 (M⁺-MeOH).

【0227】

ステップ 6 .

(2 S, 4 R)-メチル=4-(ピフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート(600 mg、1.144 mmol)のTHF(5 ml)およびMeOH(5.00 ml)溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物(96 mg、2.287 mmol)の水(5.00 ml)溶液を加えた。形成された濁った溶液を室温で8時間撹拌した。揮発物を除去し、5%クエン酸で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残った粉末(534 mg、収率91%)をEtOAc-ヘキサン(2 ml-4 ml)から再結晶することにより、所期の生成物450 mgを白色結晶として得た。

30

LC-MS (保持時間:2.93分, 方法B), MS m/z 511 (M⁺+H), 479 (M⁺-MeOH).

【0228】

ステップ 7 .

CH₂Cl₂(5 ml)中の(2 S, 4 R)-4-(ピフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸(255 mg、0.499 mmol)、(1 R, 2 S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、トシル酸水和物(231 mg、0.549 mmol)、およびHATU(228 mg、0.599 mmol)のスラリーに、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.435 ml、2.497 mmol)を加えた。形成された明黄色溶液を0 で3時間撹拌した。EtOAc(10 ml)で希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下でエバポレートした。残渣を分取用HPLC(Phenomenex-Luna 30×100 mm S10、30%B 100%B、勾配時間15分、20分停止)で精製することにより、化合物106(248 mg、収率68.7%)を白色固形物として得た。

40

¹H NMR (CD₃OD) 1.01-1.12 (m, 11H), 1.26-1.27 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 10H), 1.8

50

7-1.90 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.42 (d, J=9Hz, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 6H);

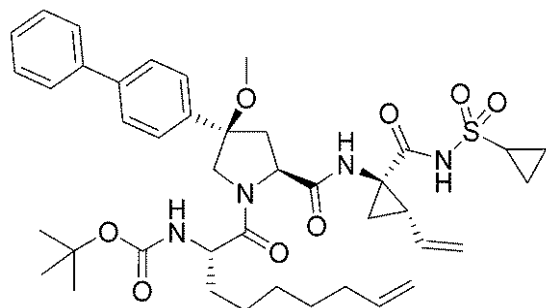
LC-MS (保持時間: 2.96分, 方法B), MS m/z 723 (M⁺+H).

実施例 107

【0229】

化合物 107 の製造

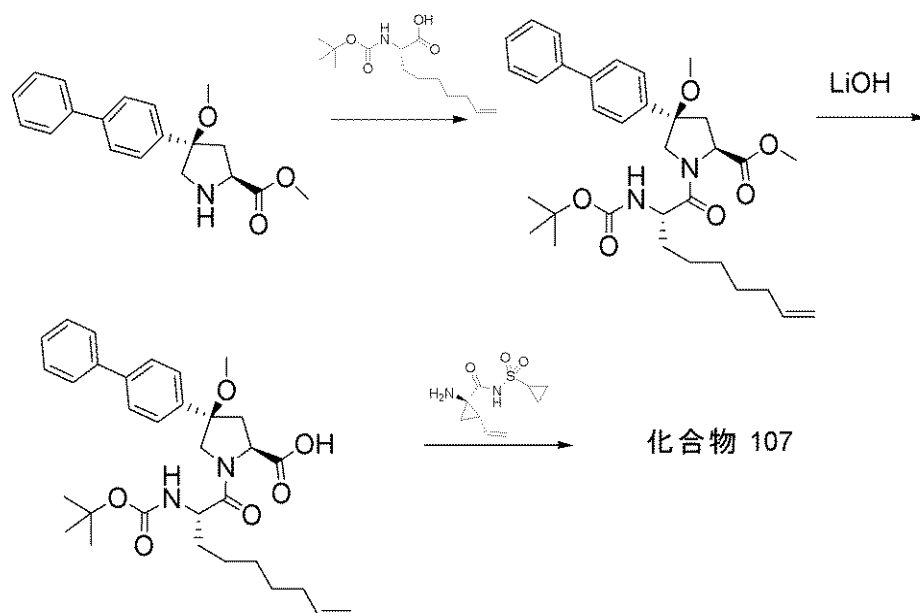
【化134】



化合物 107

スキーム 3

【化135】



ステップ 1 .

(2S, 4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート (150 mg, 0.482 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ノナ-8-エン酸 (144 mg, 0.530 mmol)、および HATU (260 mg, 0.723 mmol) の DCM (5 ml) 溶液に、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.252 ml, 1.445 mmol) を加えた。形成された溶液を室温で終夜撹拌した。DCM で希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を分取用 HPLC で精製することにより、所期の生成物 (140 mg、収率 51.5%) を白色泡状物として得た。

¹H NMR (CD₃OD) 1.31-1.57 (m, 15H), 1.62-1.65 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 2.11-2.13 (m, 2H), 2.66-2.69 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H), 4.95 (d, J=12Hz, 1H), 5.03

10

20

30

40

50

(d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.83-5.87(m, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.64-7.71 (m, 4H);

LC-MS (保持時間: 3.20分, 方法B), MS m/z 565 ($M^+ + H$).

【0230】

ステップ2.

(2S, 4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ノナ-8-エノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート (166 mg, 0.294 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (2 mL) 溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物 (37 mg, 0.882 mmol) の水 (2 mL) 溶液を加えた。形成された濁った溶液を室温で終夜撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を水にとり、1 M HCl で pH 2 に酸性化した。EtOAc で抽出した。有機層を5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残った白色固形物 (148 mg, 収率 91%) を、これ以上精製せずに、次のカップリング反応に使用した。

LC-MS (保持時間: 3.14分, 方法B), MS m/z 551 ($M^+ + H$).

【0231】

ステップ3.

DCM (3 mL) 中の (2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ノナ-8-エノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸 (78 mg, 0.142 mmol)、(1R, 2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、トシル酸水和物 (65.5 mg, 0.156 mmol)、および HATU (77 mg, 0.212 mmol) のスラリーに、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.074 mL, 0.425 mmol) を加えた。その最終混合物を室温で終夜撹拌した。DCM で希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を分取用 HPLC で精製することにより、化合物 107 (64 mg, 収率 59%) を白色固形物として得た。

¹H NMR (CD₃OD) 1.11-1.12 (m, 2H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.37-1.51 (m, 15H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 2H), 2.08-2.11 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 4.19 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.41 (m, 2H), 4.95 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.84 (m, 2H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 4H);

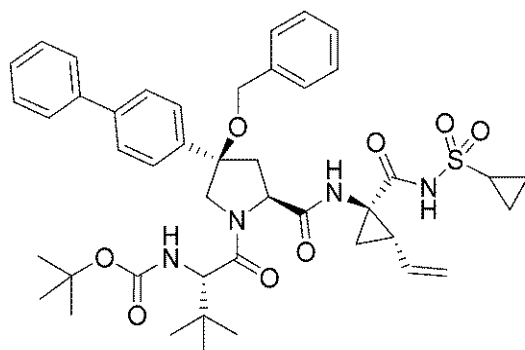
LC-MS (保持時間: 3.15分, 方法B), MS m/z 763 ($M^+ + H$).

実施例 108

【0232】

化合物 108 の製造

【化136】



化合物 108

スキーム 4

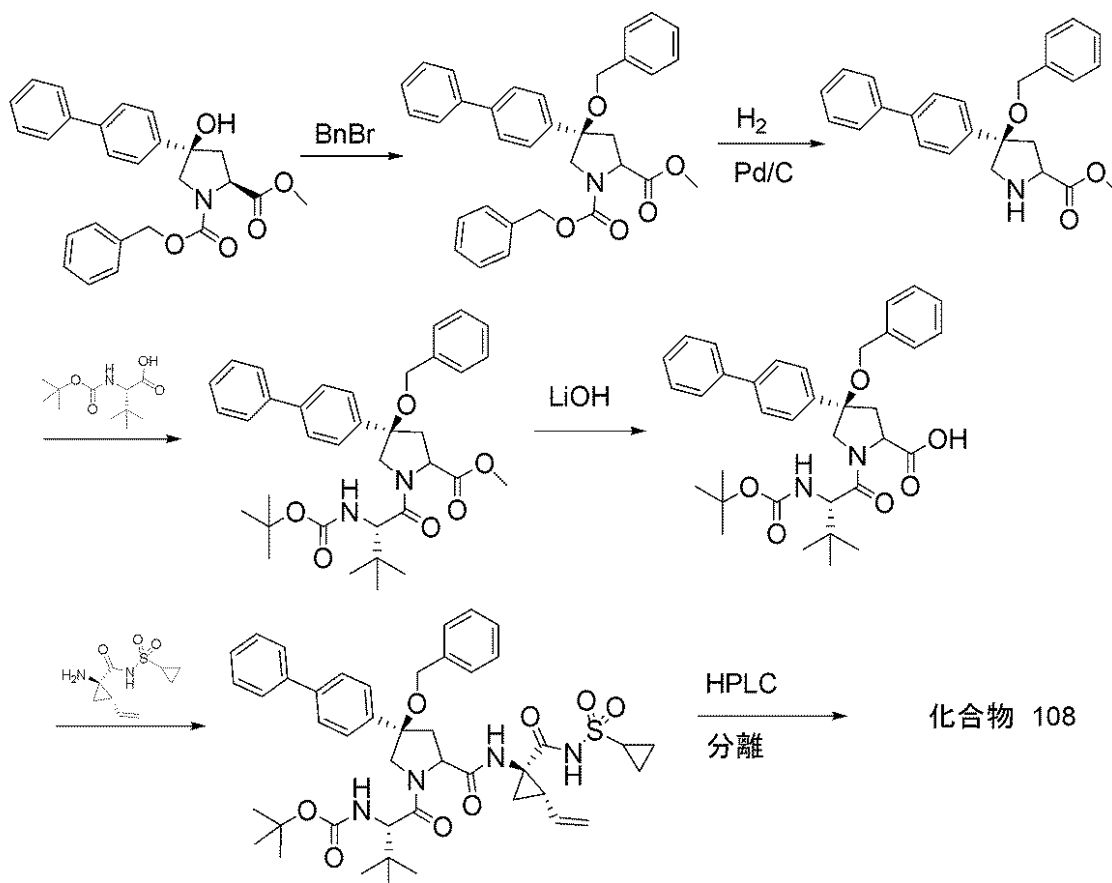
10

20

30

40

【化 1 3 7】



10

20

ステップ 1 .

水素化ナトリウム 60%油性分散液 (40.0 mg、1.000 mmol) をヘキサンで
 すすぎ、DMF (5 mL) 中で撹拌した。(2S,4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ピフ
 ェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (216 mg、0
 .5 mmol) を固形物として 0 で一度に加えた。形成された明黄色溶液をこの温度で
 30 分撹拌してから、臭化ベンジル (0.072 mL、0.600 mmol) を加えた。そ
 の最終溶液を 0 で 2 時間撹拌した。氷冷 5%クエン酸でクエンチし、EtOAc で抽出
 した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残
 渣をシリカゲルカラムで精製し、4:1、3:1、次いで 2:1 のヘキサン-EtOAc
 で溶出させることにより、所期の生成物 64 mg (収率 24%) をジアステレオマーの混
 合物として得ると共に、150 mg の出発物質を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃) 2.28-2.34 (m, 0.5H), 2.51-2.60 (m, 0.5H), 2.90-3.02 (m, 1H), 3
 .41, 3.55, 3.56, 3.78 (s, 3H), 3.82-3.99 (m, 1H), 4.11-4.23 (m, 3H), 4.41-4.70 (m, 1H), 5.09-5.29 (m, 2H), 7.17-7.63 (m, 19H);

LC-MS (保持時間: 3.18 分, 方法 B), MS m/z 522 (M⁺+H).

40

【0 2 3 3】

ステップ 2 .

(4R)-1-ベンジル=2-メチル=4-(ベンジロキシ)-4-(ピフェニル-4-イル)ピロリ
 ジン-1,2-ジカルボキシレート (58 mg、0.111 mmol) の酢酸エチル (1 mL)
) および MeOH (1 mL) 溶液が入っている氷冷 Parr 振とう容器に、パラジウム (12 mg、0.011 mmol) 炭素担持物 (10%、湿性) を加えた。その容器を、圧
 力 25 psi の水素下で 3 時間、Parr 振とう装置に置いた。セライトでクエンチした
 。濾過し、エバポレートすることにより、所期の生成物 (38 mg、収率 88%) をオフ
 ホワイトの粉末として得た。この物質は、これ以上精製せずに、以下のカップリング反応
 に使用した。

50

LC-MS (保持時間: 2.36分, 方法B), MS m/z 388 ($M^+ + H$).

【0234】

ステップ3.

(4R)-メチル=4-(ベンジルオキシ)-4-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート (60 mg, 0.155 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸 (39.3 mg, 0.17 mmol)、および HATU (84 mg, 0.232 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.081 mL, 0.465 mmol) を加えた。形成された溶液を室温で終夜撹拌した。DCMで希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラムで精製し、3:1ヘキサン-アセトンで溶出させることにより、所期の生成物 (77 mg、収率83%) を白色泡状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) 1.04, 1.11 (s, 9H), 1.42, 1.43 (s, 9H), 2.38-2.40 (m, 0.5H), 2.55-2.60 (m, 0.5H), 2.90-3.02 (m, 1H), 3.52, 3.75 (s, 3H), 4.10-4.18 (m, 2H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.63-4.64 (m, 0.5H), 4.80-4.82 (m, 0.5H), 5.20-5.29 (m, 1H), 7.16-7.61 (m, 14H);

LC-MS (保持時間: 3.28分, 方法B), MS m/z 601 ($M^+ + H$).

【0235】

ステップ4.

(4R)-メチル=4-(ベンジルオキシ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート (74 mg, 0.123 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物 (15.5 mg, 0.370 mmol) の水 (1 mL) 溶液を加えた。形成された濁った溶液を室温で終夜撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。残渣を水にとり、1 M HCl で pH 2 に酸性化した。EtOAc で抽出した。有機層を5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残った白色固形物 (58 mg、収率80%) を、これ以上精製せずに、次のカップリング反応に使用した。

LC-MS (保持時間: 3.19分, 方法B), MS m/z 587 ($M^+ + H$).

【0236】

ステップ5.

ジクロロメタン (2 mL) 中の (4R)-4-(ベンジルオキシ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸 (63 mg, 0.107 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、トシル酸水和物 (49.7 mg, 0.118 mmol)、および HATU (58.0 mg, 0.161 mmol) のスラリーに、0 で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.056 mL, 0.322 mmol) を加えた。その最終混合物を室温で終夜撹拌した。DCMで希釈し、5%クエン酸およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣を分取用 HPLC (溶離液として MeOH-水) で精製することにより、ジアステレオマー生成物の混合物 (48 mg、収率55.9%) を白色固形物として得た。この固形物をもう一度、別の分取用 HPLC 条件 (溶離液としてアセトニトリル-水) にかけることにより、ホモキラルな生成物 (11 mg) を得た。

¹H NMR (CD₃OD) 1.05-1.15 (m, 11H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 10H), 1.80-1.82 (m, 1H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.94-2.98 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.45 (d, J=9Hz, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 5.13 (d, J=12Hz, 1H), 5.28 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 6H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 6H);

LC-MS (保持時間: 3.22分, 方法B), MS m/z 799.5 ($M^+ + H$).

実施例 109

10

20

30

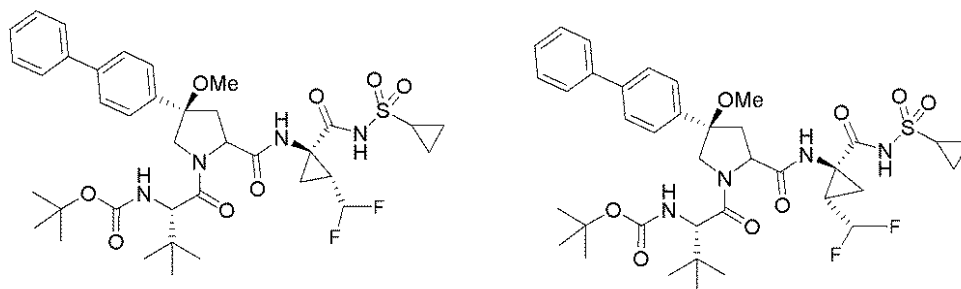
40

50

【 0 2 3 7 】

化合物 1 0 9 の製造

【 化 1 3 8 】



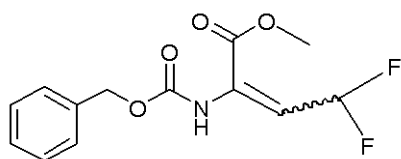
10

P1異性体の約1:1混合物

化合物109

ステップ 1 : (E / Z)メチル=2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4,4-ジフルオロブ
 タ-2-エノエートの製造

【 化 1 3 9 】



20

カリウム *tert*-ブトキシド (3 . 9 1 g 、 3 4 . 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (5 0 m L) 懸濁液に、メチル=2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(ジメトキシホスホリル)アセテート (1 0 . 5 g 、 3 1 . 7 m m o l) を、 N_2 下、 $-78^\circ C$ で加えた。それをこの温度で 3 0 分撹拌した後、1-エトキシ-2,2-ジフルオロエタノール (7 . 9 9 g 、 6 3 . 4 m m o l) をゆっくり加えた。その結果生じた混合物を室温まで温め、1 8 時間撹拌した。次にそれを水でクエンチし、数滴の 1 N H C l で $pH = 5$ に調節した。その混合物を *EtOAc* で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、1 0 g の粗生成物を黄色油状物として得た。3 0 % *EtOAc* / ヘキサンを溶離液として *Biotage* で精製することにより、7 . 1 2 g (7 9 %) の (E / Z)メチル=2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4,4-ジフルオロブタ-2-エノエートを油状物として得た。

30

LC-MS, 異性体の約 1 : 8 混合物. LC-MS, MS m/z 286 ($M+1$).

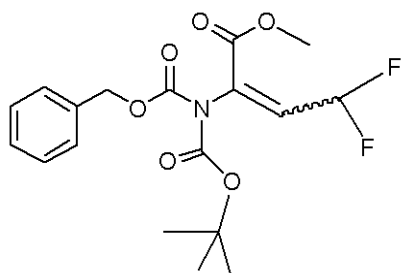
主要異性体: 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) ppm 3.84 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.21-6.43 (m, 1H), 6.70 (dt, $J_1=55.2Hz$, $J_2=5.19$, 1H), 6.90-7.05 (brs, 1H), 7.31-7.50 (m, 5H).

【 0 2 3 8 】

ステップ 2 : 下記 (E / Z)-メチル=2-((ベンジルオキシカルボニル)(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジフルオロブタ-2-エノエートの製造

40

【 化 1 4 0 】



(E / Z)メチル=2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-4,4-ジフルオロブタ-2-エノ

50

エート (19 g、66.6 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (29.1 g、133 mmol) および触媒量のDMAP (0.814 g、6.66 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液を室温で2時間撹拌した。次にそれをEtOAcで希釈し、水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、39.1 gの粗生成物を無色の油状物として得た。25% EtOAc / ヘキサンを溶離液としてBiotageで精製することにより、22 g (86%) の(E/Z)-メチル=2-((ベンジルオキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジフルオロブタ-2-エノートを無色の油状物として得た。

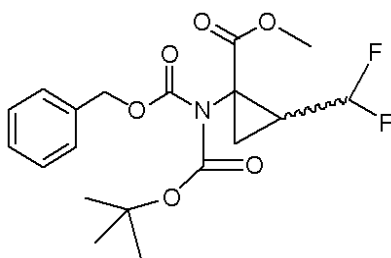
LC-MS, MS m/z 408(M+1+Na). 主要異性体: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) ppm 1.45 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.12-6.39 (dt, J₁=54.3Hz, J₂=6.10Hz, 1H), 6.72-6.81 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 5H).

10

【0239】

ステップ3: メチル=1-((ベンジルオキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレートの製造

【化141】



20

DMSO (50 mL) 中の水素化ナトリウム (0.850 g、21.26 mmol) の混合物に、ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (4.90 g、22.25 mmol) を加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。次に、(E/Z)-メチル=2-((ベンジルオキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジフルオロブタ-2-エノート (6.4 g、16.61 mmol) を加え、その混合物を80 °Cで2時間加熱した。次に反応を室温まで冷却し、18時間撹拌した。水 (10 mL) を加えた後、1N HClを加えてpHを5に調節した。この混合物をEtOAc (250 mL x 3) で抽出した。有機層を水 (20 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮することにより、7 gの粗生成物を黄色油状物として得た。15% EtOAc / ヘキサンを溶離液としてBiotageで精製することにより、0.8 gのメチル=1-((ベンジルオキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレートを油状物として得た。LC-MS, MS m/z 422 (M+1+Na)。このBiotage精製により、別途、1.35 gのdes-Cbz生成物、メチル=1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレートも、得られた。LC-MS, MS m/z 288 (M+1+Na)。合計収率は42%である。

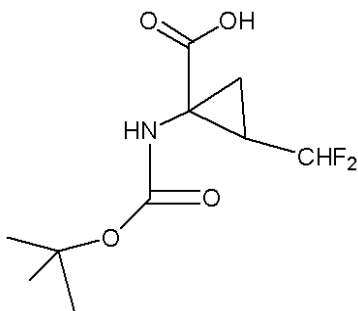
30

【0240】

ステップ4: 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸の製造

40

【化 1 4 2】



10

MeOH (20 mL) および水酸化ナトリウム (10 mL、40.0 mmol) 中のメチル=1-((ベンジルオキシカルボニル)(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート (1.05 g、2.63 mmol)、メチル=1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキシレート (1.43 g、5.39 mmol) の混合物を、室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1N HCl を使って pH = 4 に調節した。その溶液から沈殿した白色固形物を濾過によって集めた。濾過ケーキを水で洗浄することにより、1.2 g の粗生成物を白色固形物として得た。ヘキサン/EtOAc からの結晶化により、1.0 g (50%) の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸を白色固形物として得た。この中間体は、CF₂H 置換基がカルボキシル基に対して syn である単一のジアステレオ異性体として単離された。

20

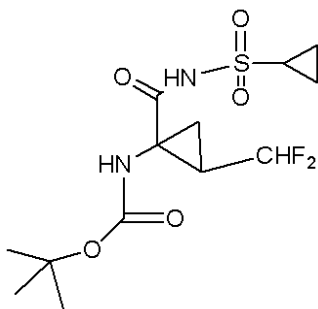
LC-MS, MS m/z 274 (M+1+Na).

¹H NMR (300MHz, d4-MeOH) ppm 1.31-1.54 (m, 10H) 1.66-1.86 (m, 1H) 1.85-2.10 (m, 1H) 5.92 (t, J=55.81Hz, 1H).

【0 2 4 1】

ステップ5: tert-ブチル=1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピルカルバメートの製造

【化 1 4 3】



30

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボン酸 (975 mg、3.88 mmol) と CDI (755 mg、4.66 mmol) との混合物を、1時間、加熱還流した。次に、それを室温まで冷却してから、シクロプロパンスルホンアミド (564 mg、4.66 mmol) を加え、次に DBU (0.702 mL、4.66 mmol) を加えた。この混合物を室温で18時間攪拌した。次に、それを減圧下で濃縮し、水で希釈し、1N HCl を使って pH = 4 に調節した。その酸性溶液を EtOAc で抽出し、水 (15 mL x 5) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、減圧下で濃縮することにより、1.6 g の粗生成物を白色固形物として得た。ヘキサン/EtOAc からの再結晶により、1.15 g (84%) の tert-ブチル=1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピルカルバメートを白色固形物として得た。LC-MS, MS m/z 377(M+1+Na).

40

¹H NMR (500MHz, d4-MeOH) ppm 1.03-1.17 (m, 2H), 1.18-1.25 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.46 (m, J=5.49Hz, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.90-2.03 (m, 1H), 2.04-2.2

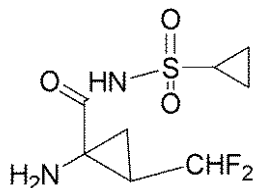
50

0 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 5.50-5.89 (m, 1H).

【 0 2 4 2 】

ステップ 6 : 1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(ジフルオロメチル)シクロ
プロパンカルボキサミド・HCl 塩の製造

【 化 1 4 4 】



HCl 塩

tert-ブチル=1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピルカルバメート (1.1 g、3.10 mmol) と 4 N HCl / ジオキサン (10 mL) との混合物を室温で 2 時間撹拌した。次に、反応混合物を濃縮することにより、0.93 g (103%) の 1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド・HCl 塩を白色固形物として得た。

LC-MS, MS m/z 277(M+1+Na). ¹H NMR (500MHz, d4-MeOH) ppm 1.07-1.21 (m, 2H) 1.20-1.37 (m, 2H) 1.70-1.85 (m, 1H) 2.21-2.36 (m, 2H) 2.96-3.11 (m, 1H) 5.86-6.13 (dt, J₁=55.24Hz, J₂=5.19Hz, 1H).

【 0 2 4 3 】

ステップ 7 : 化合物 109 の製造

DCM (3 mL) 中の (2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸 (30 mg、0.059 mmol)、1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド・HCl 塩 (17.08 mg、0.059 mmol)、HATU (26.8 mg、0.071 mmol) および 1-メチルピペリジン (29.1 mg、0.294 mmol) の混合物を、室温で 18 時間撹拌した。次にそれを減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (50 mL) と 1 N HCl を使って pH = 4 に調節した水 5 mL とに分配した。次に有機相を水 (5 mL × 3) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮することにより、50 mg の粗生成物を白色固形物として得た。分取用 HPLC で精製することにより、38 mg の化合物 109 を白色固形物 (2 つの P1 ジアステレオマーの約 1 : 1 混合物) として得た。LC-MS, MS m/z 747(M+1).

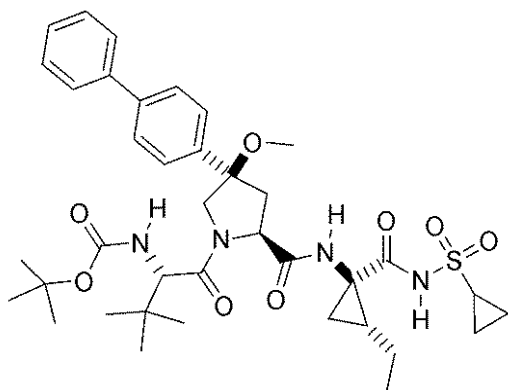
¹H NMR (500MHz, d4-MeOH) ppm 0.82-1.68 (m, 23H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.41-2.74 (m, 2H), 2.92-3.05 (m, 1H), 3.05-3.21 (m, 3H), 3.98-4.17 (m, 1H), 4.13-4.29 (m, 1H), 4.27-4.49 (m, 1H), 4.49-4.73 (m, 1H), 5.67-6.14 (m, 1H), 7.38 (t, J=7.32Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.32Hz, 2H), 7.52-7.81 (m, 6H).

実施例 110

【 0 2 4 4 】

化合物 110 の製造

【化 1 4 5】

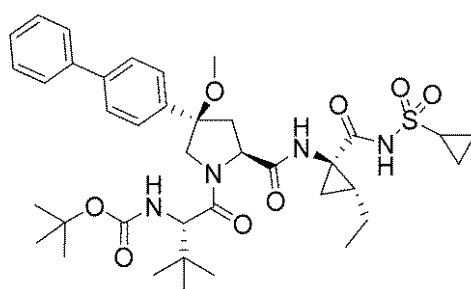


化合物 110

10

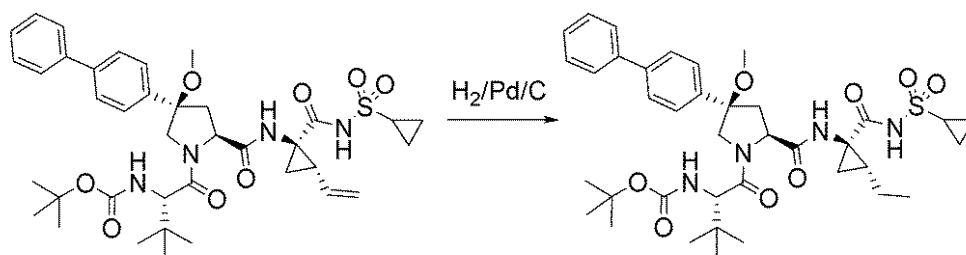
中間体 1 1 1 : 化合物 1 1 1 の製造

【化 1 4 6】



化合物 111

20



化合物 111

30

tert-ブチル=(S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメートのEtOAc(1mL)溶液が入っている氷冷Parr振とう容器に、パラジウム(2.061mg、1.937μmol)炭素担持物(10%、湿性)を加えた。その溶液を、圧力10psiの水素下で2時間、Parr振とう装置に置いた。セライトでクエンチした。濾過し、エバポレートした。残渣を分取用HPLCで精製することにより、所期の生成物(6mg、収率43%)を白色固形物として得た。

40

^1H NMR (CD_3OD) 0.98-1.02 (m, 4H), 1.10-1.14 (m, 10H), 1.26-1.35 (m, 4H), 1.29-1.62 (m, 12H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 6H);

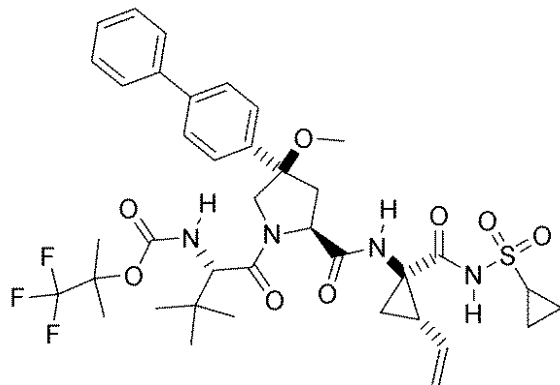
LC-MS (保持時間: 3.00分, 方法B), MS m/z 725 ($\text{M}^+ + \text{H}$), 693 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$).

実施例 2 0 0

【0 2 4 5】

化合物 2 0 0 の製造

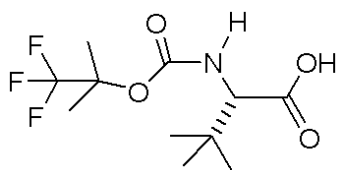
【化 1 4 7】



化合物 200

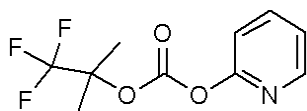
ステップ 1 : (S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酪酸の製造

【化 1 4 8】



ステップ 1 a : 炭酸ピリジン-2-イルエステル 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステルの製造

【化 1 4 9】

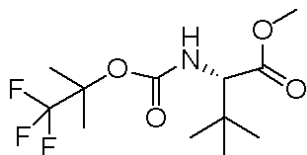


THF (70 mL) 中の KH (1.03 g、25.8 mmol) のスラリーに、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール (3 g、23.42 mmol) を加えた。反応を 0 で 20 分撹拌した。次に、ジピリジン-2-イル=カーボネート (5.06 g、23.42 mmol) の THF (30 mL) 溶液を、その混合物に加えた。その混合物を室温で終夜撹拌した。大量の固形物が溶液から析出した。その固形物を濾過し、EtOAc (30 mL) で洗浄した。合わせた THF / EtOAc 溶液を水で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。得られた白色固形物 (1.24 g、21%) を次のステップにそのまま使用した。

【0 2 4 6】

ステップ 1 b : (S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酪酸メチルエステルの製造

【化 1 5 0】



(S)-メチル=2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート (0.411 g、2.262 mmol) の氷冷 DCM (20 mL) 溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.182 mL、6.79 mmol) を加えた。形成された溶液を 5 分間撹拌してから、DCM (10 mL) 中の炭酸ピリジン-2-イルエステル 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル (1.24 g、4.98 mmol、ステップ 1 a で得たもの) を加えた。その

10

20

30

40

50

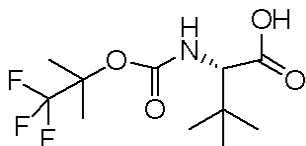
最終明黄色溶液を室温で終夜撹拌した。反応混合物を5%クエン酸水溶液、0.1 M NaOH水溶液、およびブラインで洗浄してから、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、(4:1)ヘキサン-EtOAcで溶出させることにより、生成物として無色油状物を得た(673 mg、99%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) 0.96 (s, 9H), 1.65 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 5.31 (m, 1H); LCM S RT=2.72分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=322.3$.

【0247】

ステップ1c: (S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酪酸の製造

【化151】



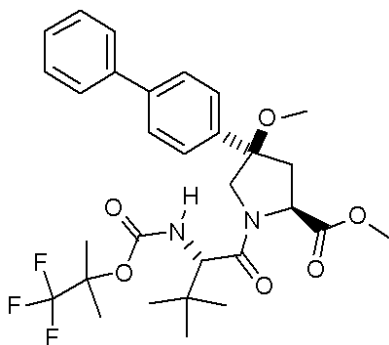
(S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酪酸メチルエステル(673 mg、2.249 mmol、ステップ1bで得た物)のTHF(4 mL)溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物(189 mg、4.50 mmol)の水(4.00 mL)溶液を加えた。その濁った白色溶液を室温で5時間撹拌した。その混合物に水1 mL中のLiOH 100 mgを追加し、その溶液を室温で終夜撹拌した。揮発物を除去し、反応混合物を5%クエン酸水溶液で希釈し、EtOAc(10 mL x 3)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレートした。白色固形物である粗製物(325 mg、51%)を、これ以上精製せずに、次のステップに使用した。

LCMS RT=2.55分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=308.2$.

【0248】

ステップ2: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化152】



この物質は、ステップ5における出発物質として(S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酪酸を(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106で説明した手法と同じ手法で製造した。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 1.11 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.31-7.68 (m, 9H); LCMS RT=3.33分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=601.2$.

【0249】

ステップ3: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-3,3-ジメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

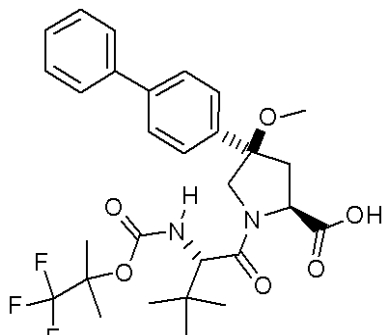
10

20

30

40

【化 1 5 3】



10

この物質は、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-3, 3-ジメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S, 4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートに使用した点以外は実施例 106 ステップ 6 で説明した手法と同じ手法で製造した。

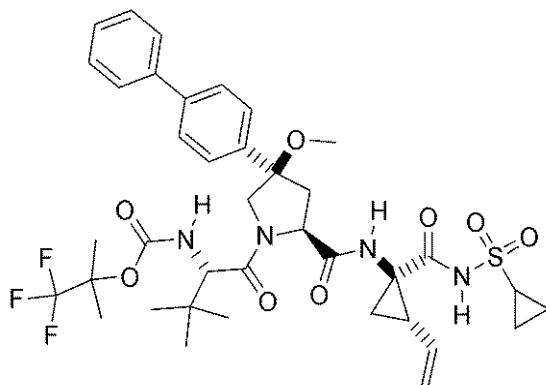
LCMS RT=3.26分, [M+Na]⁺=587.2.

【 0 2 5 0】

ステップ 4: {(S)-1-[(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-2-((S)-(1R, 2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステルの製造

20

【化 1 5 4】



30

化合物 200

化合物 200 は、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-3, 3-ジメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は、実施例 106 ステップ 7 に記載の手法と同じ手法で製造した。

40

¹H NMR (CD₃OD) 1.12 (s, 9H), 1.30-1.26 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.42 (d, J=9Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 5.15 (d, J=12Hz, 1H), 5.32 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LC MS RT=3.24分, [M+Na]⁺=799.3.

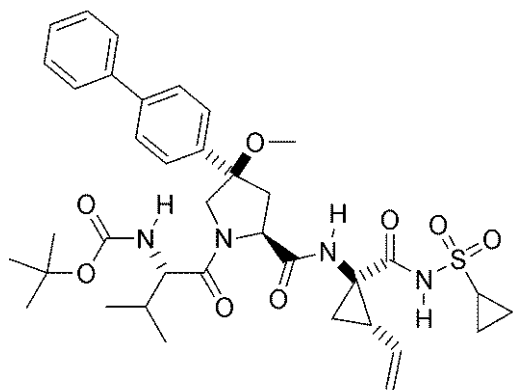
実施例 201

【 0 2 5 1】

化合物 201 の製造:

50

【化 1 5 5】

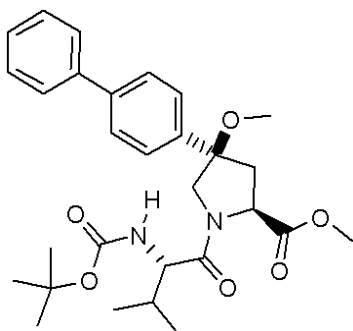


10

化合物 201

ステップ 1 : (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化 1 5 6】



20

この物質は、ステップ 5 における出発物質として (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (Aldrich から市販されている物質) を (S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 で説明した手法と同じ手法で製造した。

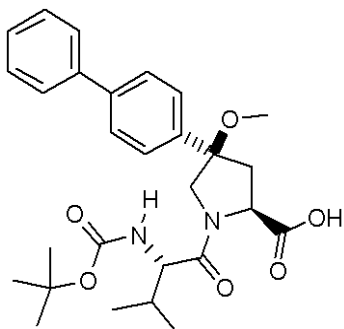
30

LCMS RT=3.22分, $[M+Na]^+=533.4$.

【0 2 5 2】

ステップ 2 : (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化 1 5 7】



40

この物質は、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを (2S, 4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 6 に記載の手法と同じ手法で製造した。

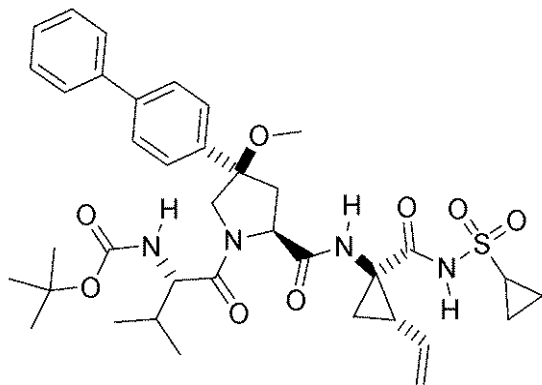
50

LCMS RT=3.07分, $[M+H]^+=497.4$.

【0253】

ステップ3: {(S)-1-[(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-2-((S)-(1R,2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

【化158】



化合物 201

(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ7で説明した手法と同じ手法で、化合物201を製造した。

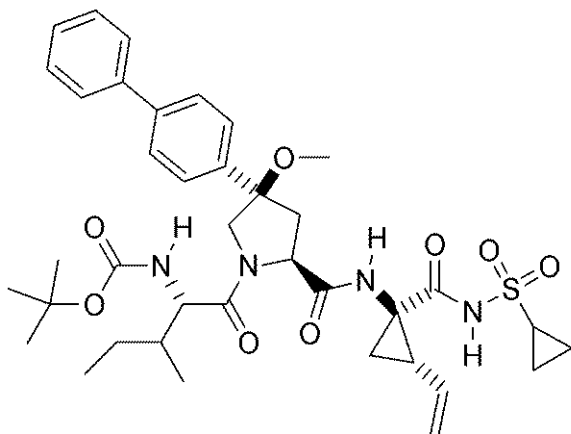
^1H NMR (CD_3OD) 0.87 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.00 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 1.18-1.30 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.54 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT=3.11分, $[M+\text{Na}]^+=731.2$.

実施例 202

【0254】

化合物202の製造

【化159】

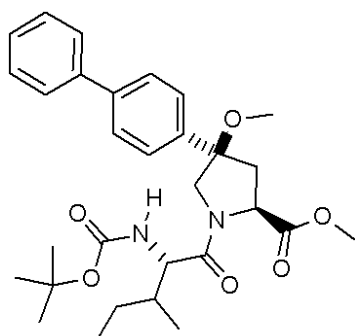


化合物 202

ステップ1: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチル

エステル製造

【化160】



10

この物質は、ステップ5における出発物質として(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルペンタン酸 (Aldrichから市販されている物質)を(2*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106で説明した手法と同じ手法で製造した。

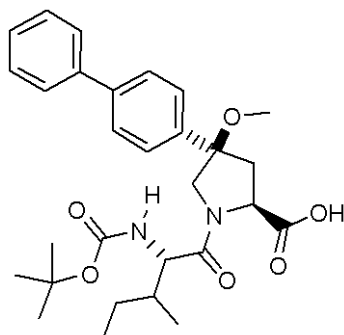
LCMS RT=3.27分, [M+Na]⁺=547.4.

【0255】

ステップ2: (2*S*, 4*R*)-4-ビフェニル-4-イル-1-((*S*)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化161】

20



この物質は、(2*S*, 4*R*)-4-ビフェニル-4-イル-1-((*S*)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2*S*, 4*R*)-メチル-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート代わりに使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法で製造した。

30

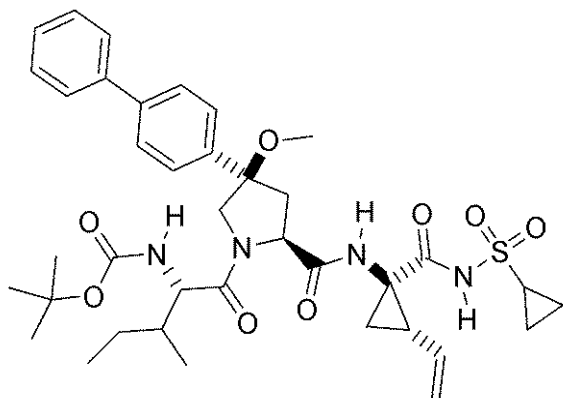
LCMS RT=3.15分, [M+H]⁺=511.5.

【0256】

ステップ3: {(*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ビフェニル-4-イル-2-((*S*)-(1*R*, 2*S*)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-ブチル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの製造

40

【化 1 6 2】



10

化合物 202

(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-t e r t-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(t e r t-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 7 で説明した手法と同じ手法で、化合物 202 を製造した。

^1H NMR (CD_3OD) 0.91-0.97 (m, 4H), 1.03 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.20-1.34 (m, 5H), 1.40-1.50 (m, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.63 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT=3.24分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=745.3$.

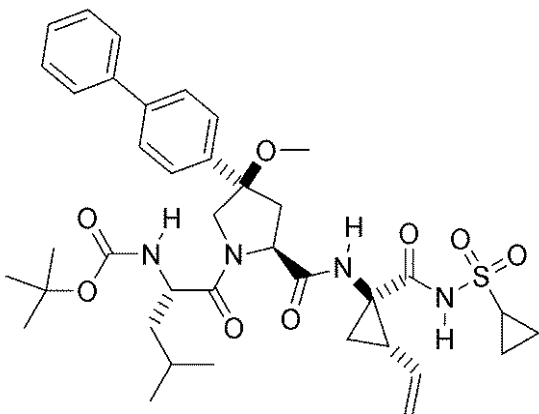
20

実施例 203

【 0 2 5 7 】

化合物 203 の製造

【化 1 6 3】



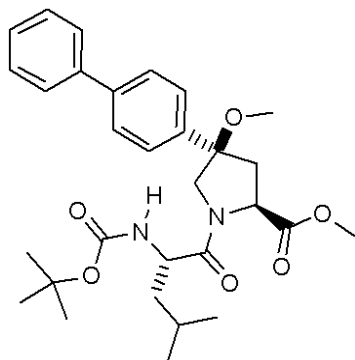
30

化合物 203

ステップ 1 : (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-t e r t-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

40

【化 1 6 4】



10

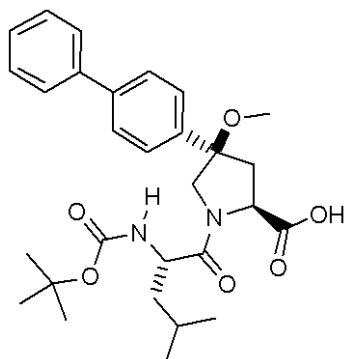
この物質は、ステップ5における出発物質として(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンタン酸 (Aldrichから市販されている物質) を(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106で説明した手法と同じ手法で製造した。

LCMS RT=3.26分, $[M+Na]^+=547.4$.

【0258】

ステップ2: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化 1 6 5】



20

30

この物質は、(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S,4R)-メチル-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートに使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法で製造した。

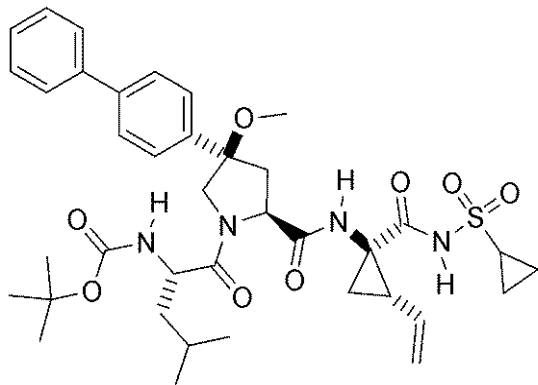
LCMS RT=3.16分, $[M+Na]^+=533.5$.

【0259】

ステップ3: {(S)-1-[(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-2-((S)-(1R,2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-メトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-3-メチル-ブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの製造

40

【化 1 6 6】



化合物 203

(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペンタノイル)-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 7 で説明した手法と同じ手法で、化合物 203 を製造した。

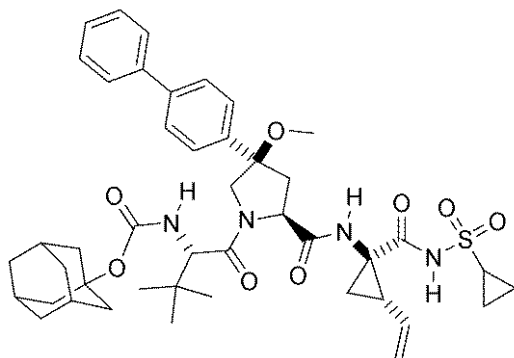
^1H NMR (CD_3OD) 0.91-0.98 (m, 2H), 1.02 (m, 4H), 1.24-1.32 (m, 6H), 1.39-1.48 (m, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 4.18 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.36-7.70 (m, 9H); LCMS RT=3.24分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=745.3$.

実施例 204

【0260】

化合物 204 の製造

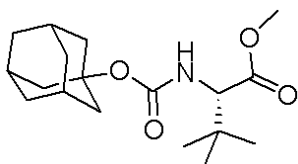
【化 1 6 7】



化合物 204

ステップ 1 a : (S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステルの製造

【化 1 6 8】



DCM (2 mL) 溶液中の(S)-メチル=2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート (200 mg、1.377 mmol) と DIEA (0.481 mL、2.75 mmol) との混合物に、1-アダマンチルフルオロホルメート (334 mg、1.515 mmol) を加えた

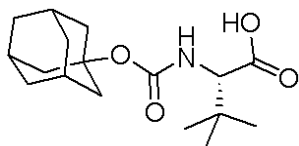
。反応混合物を室温で終夜撹拌した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20% EtOAc / 80% ヘキサン）で精製することにより、生成物として無色の油状物（358 mg、68%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) 0.94 (s, 9H), 1.62 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.07 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.09 (ブロード s, 1H, NH); LCMS RT=3.05分, $[\text{M}+\text{H}]^+=324.4$.

【0261】

ステップ1b: (S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸の製造

【化169】



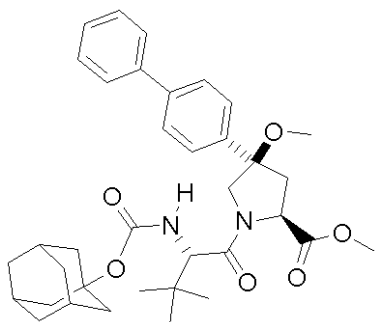
(S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステル（358 mg、1.107 mmol）のTHF（4 mL）およびMeOH（4 mL）溶液に、前もって調製された水酸化リチウム水和物（93 mg、2.214 mmol）の水（4.00 mL）溶液を加えた。その濁った白色溶液を室温で5時間撹拌した。揮発物を除去し、反応混合物を希クエン酸溶液で希釈し、EtOAc（10 mL x 3）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、エバポレートすることにより、生成物として白色固形物（291.4 mg、85%）を得た。その粗製物をこれ以上精製せずに使用した。

LCMS RT=2.91分, $[\text{M}+\text{H}]^+=310.4$.

【0262】

ステップ2: (2S,4R)-1-[(S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化170】



この物質は、(S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸を(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ5に記載した手法と同じ手法で製造した。

LCMS RT=3.63分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=625.4$.

【0263】

ステップ3: (2S,4R)-1-[(S)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

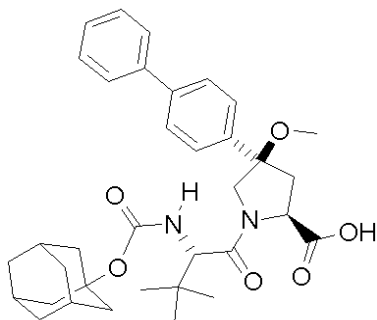
10

20

30

40

【化 1 7 1】



10

この物質は、(2*S*, 4*R*)-1-[(*S*)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2*S*, 4*R*)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-[(*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートに使用した点以外は実施例 106 ステップ 6 で説明した手法と同じ手法で製造した。

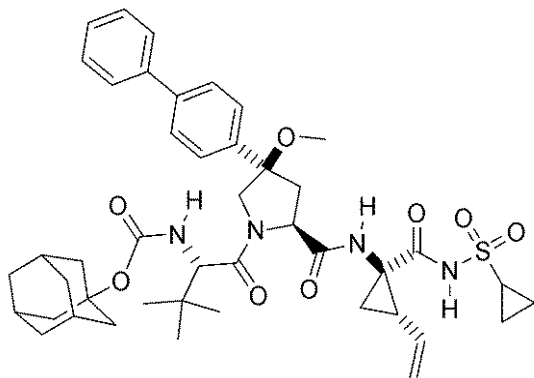
LCMS RT=3.16分, $[M+Na]^+=611.3$.

【 0 2 6 4】

ステップ 4: {(*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ビフェニル-4-イル-2-[(*S*)-(1*R*, 2*S*)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-4-メトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸アダマンタン-1-イルエステルの製造

20

【化 1 7 2】



30

化合物 204

(2*S*, 4*R*)-1-[(*S*)-2-(アダマンタン-1-イルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2*S*, 4*R*)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-[(*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル]-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 7 で説明した手法と同じ手法で、化合物 204 を製造した。

40

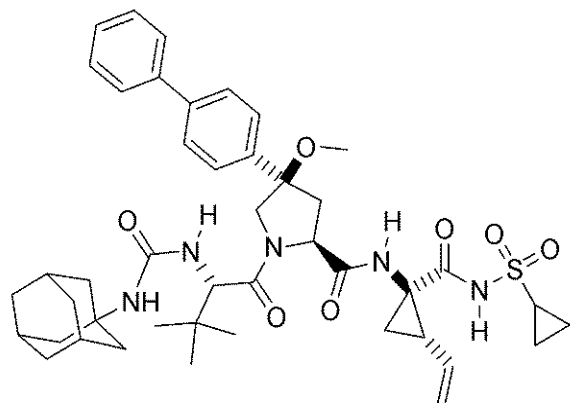
^1H NMR (CD_3OD) 1.00-1.10 (m, 10H), 1.22-1.31 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.64-1.71 (m, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.97-2.22 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.04 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 5.12 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 9H); LCMS RT=3.43分, $[M+H]^+=801.4$.

実施例 205

【 0 2 6 5】

化合物 205 の製造

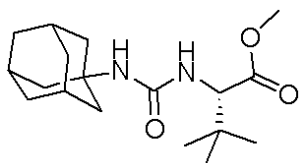
【化 1 7 3】



化合物 205

ステップ 1 a : (S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステルの製造

【化 1 7 4】



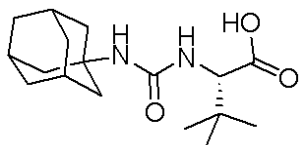
DCM (2 mL) 溶液中の (S)-メチル=2-アミノ-3,3-ジメチルブタノエート (200 mg、1.377 mmol) と DIEA (0.481 mL、2.75 mmol) との混合物に、1-アダマンチルイソシアネート (334 mg、1.515 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20% EtOAc / 80% ヘキサン) で精製することにより、生成物として白色固形物 (265 mg、59%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃-d) 0.94 (s, 9H), 1.64 (s, 6H), 1.93 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.24 (d, J=9Hz, 1H), 4.34 (ブロード s, 1H, NH), 4.88 (ブロード s, 1H, NH); LCMS RT=2.87 分, [M+H]⁺=323.4.

【0 2 6 6】

ステップ 1 b : (S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸の製造

【化 1 7 5】



(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステル (265 mg、0.822 mmol) の THF (4 mL) および MeOH (4 mL) 溶液に、前もって調製された水酸化リチウム-水和物 (69 mg、1.644 mmol) の水 (4.00 mL) 溶液を加えた。その濁った白色溶液を室温で 5 時間撹拌した。揮発物を除去し、反応混合物を希クエン酸溶液で希釈し、EtOAc (10 mL x 3) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、エバポレートすることにより、生成物として白色固形物 (232 mg、92%) を得た。その粗製物をこれ以上精製せずに使用した。

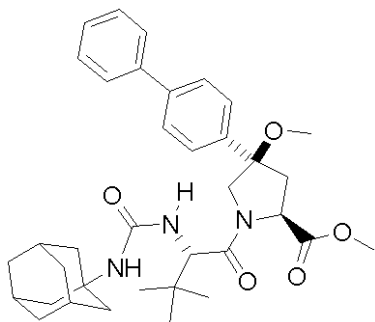
LCMS RT=3.09 分, [M+H]⁺=309.4.

【0 2 6 7】

ステップ 2 : (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジ

メチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化176】



10

この物質は、(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸を(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ5に記載した手法と同じ手法で製造した。

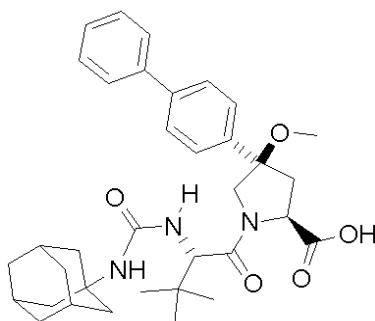
LCMS RT=3.51分, [M+Na]⁺=624.4.

【0268】

ステップ3: (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

20

【化177】



30

この物質は、(2S,4R)-1-[(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S,4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートに使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法で製造した。

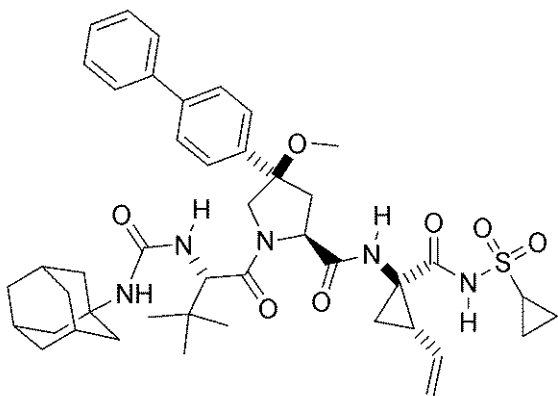
LCMS RT=3.42分, [M+H]⁺=588.3.

【0269】

ステップ4: (2S,4R)-1-[(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸((1R,2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドの製造

40

【化 1 7 8】



10

化合物 205

(2S, 4R)-1-[(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 7 で説明した手法と同じ手法で、化合物 205 を製造した。

¹H NMR (CD₃OD) 1.05-1.11(m, 9H), 1.23-1.33 (m, 5H), 1.41 (m, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.87 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.06 (d, J=9Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (d, J=12Hz, 1H), 5.28 (d, J=18.5Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 7.33-7.67 (m, 9H); LCMS RT=3.40分, [M+Na]⁺=800.5.

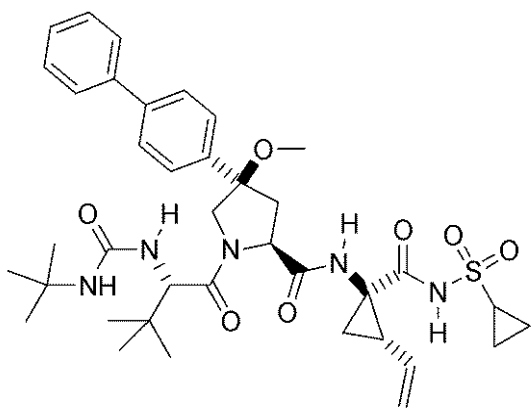
20

実施例 206

【0270】

化合物 206 の製造

【化 1 7 9】



30

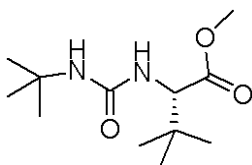
化合物 206

40

ステップ 1a: (S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステル

の製造

【化 1 8 0】



この物質は、tert-ブチルイソシアネートを1-アダマンチルイソシアネートの代わりに使用した点以外は実施例 205 ステップ 1a に記載の手法と同じ手法で製造した。

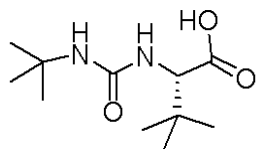
50

LCMS RT=2.24分, $[M+H]^+=245.2$.

【0271】

ステップ1b: (S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸の製造

【化181】



この物質は、(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステルを(S)-2-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸メチルエステルの代わりに使用した点以外は実施例205ステップ1bに記載の手法と同じ手法で製造した。

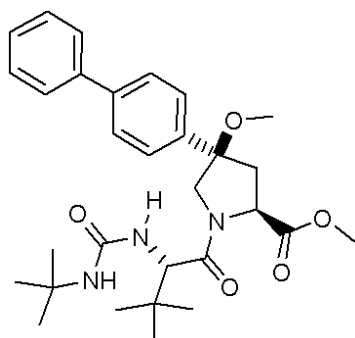
10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-d}$) 1.00 (s, 9H), 1.56 (s, 9H), 3.49 (s, 1H); LCMS RT=0.96分, $[M+H]^+=231.3$.

【0272】

ステップ2: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化182】



20

この物質は、ステップ5における出発物質として(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-酪酸を使用した点以外は実施例106で説明した手法と同じ手法で製造した。

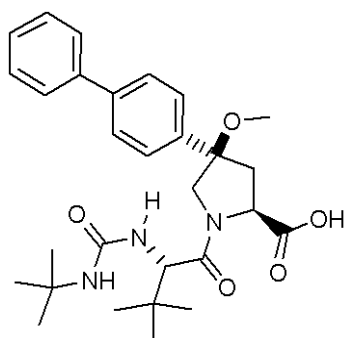
30

LCMS RT=3.26分, $[M+Na]^+=546.3$.

【0273】

ステップ2: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化183】



40

この物質は、(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S,4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートのために使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法

50

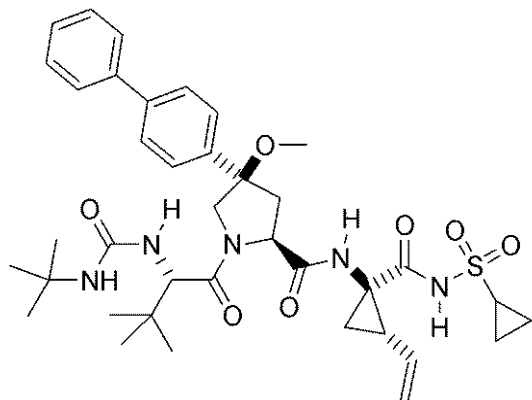
で製造した。

LCMS RT=3.14分, $[M+Na]^+=532.3$.

【0274】

ステップ3: (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸((1R, 2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドの製造

【化184】



化合物 206

(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ7で説明した手法と同じ手法で、化合物206を製造した。

^1H NMR (CDCl_3 -d) 1.03-1.08 (m, 12H), 1.23-1.38 (m, 11H), 1.75 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.53 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.11 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 4H), 7.40-7.46 (m, 5H); LCMS RT=3.26分, $[M+H]^+=722.4$.

実施例 207

【0275】

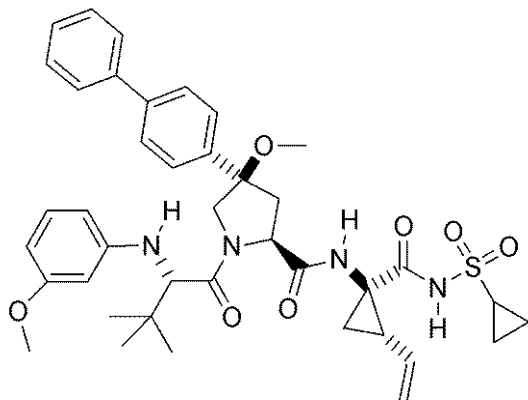
化合物207および化合物208の製造

10

20

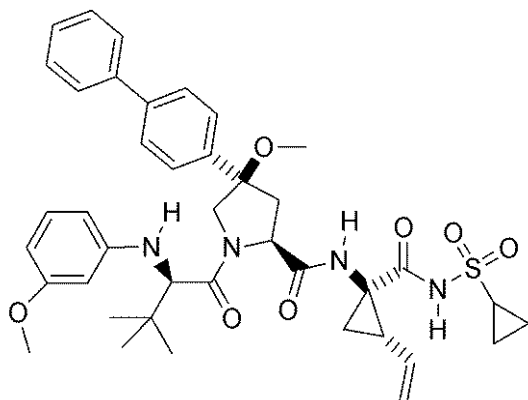
30

【化 1 8 5】



化合物 207

10

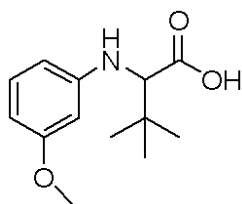


化合物 208

20

ステップ 1 : 2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸の製造

【化 1 8 6】



30

メタノール (3 mL) 中の 3-メトシアニリン (100 mg、0.812 mmol) とトリメチルピルビン酸 (211 mg、1.624 mmol) との混合物に、室温で、酢酸 (0.930 mL、16.24 mmol) を加えた。その混合物を室温で 30 分攪拌した後、70 °C で 2 時間加熱した。その混合物を室温まで冷却してから、シアノトリヒドロハウ酸ナトリウム (1.624 mL、1.624 mmol) を加えた。その混合物を室温で終夜攪拌した。水 (10 mL) を加え、その混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ およびブライン溶液で洗浄してから、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。残渣を分取用 HPLC で精製することにより、生成物として白色固形物 (30.5 mg、16%) を得た。

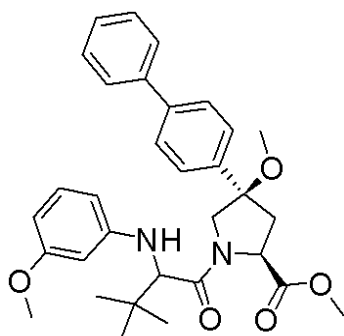
40

LCMS RT=3.46 分, [M+H]⁺=238.2.

【0 2 7 6】

ステップ 2 : (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

【化 1 8 7】



10

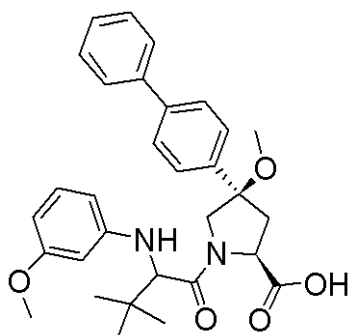
この物質は、2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸を(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ5で説明した手法と同じ手法で製造した。

LCMS RT=3.31分, $[M+H]^+=531.5$.

【0 2 7 7】

ステップ2: (2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-1-[2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化 1 8 8】



20

この物質は、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3-tert-ブチル-ウレイド)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S, 4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート

30

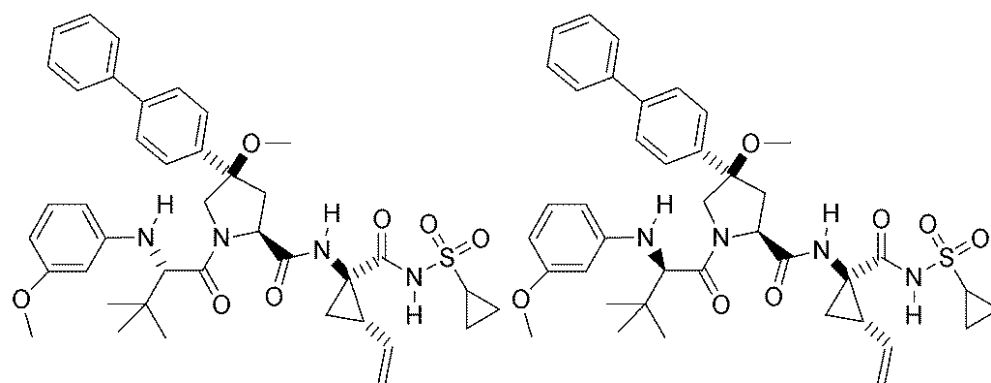
の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法で製造した。

LCMS RT=3.20分, $[M+H]^+=517.3$.

【0 2 7 8】

実施例207: 化合物207および化合物208の製造

【化 1 8 9】



化合物 207

化合物 208

40

(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-1-[2-(3-メトキシ-フェニルアミ

50

ノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例106ステップ7で説明した手法と同じ手法で、化合物207および化合物208を製造した。反応混合物を分取用HPLCで分離することにより、化合物207、(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-1-[(S)-2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-ピロリジン-2-カルボン酸((1R,2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドと、化合物208、(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-4-メトキシ-1-[(R)-2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-ピロリジン-2-カルボン酸((1R,2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドとを得た。

10

化合物207：

^1H NMR (CDCl_3 -d) 1.00-1.10 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.95 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.21 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.00 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 4H); LCMS RT=3.29分, $[\text{M}+\text{H}]^+=729.4$.

化合物208：

^1H NMR (CDCl_3 -d) 1.09 (s, 9H), 1.30 (m, 2H), 1.44 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.66 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J=18.5\text{Hz}$, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); LCMS RT=3.37分, $[\text{M}+\text{H}]^+=729.4$

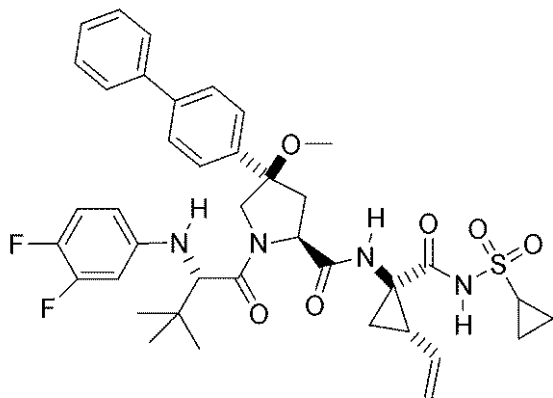
20

実施例208

【0279】

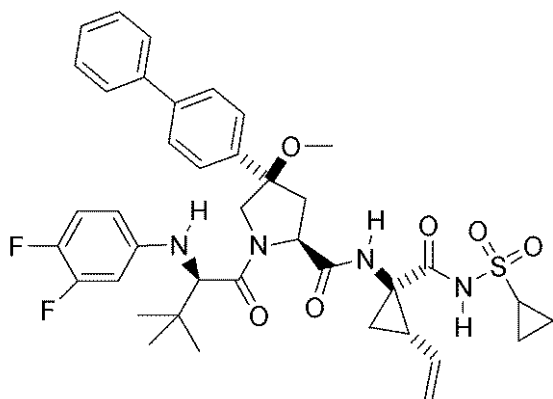
化合物209および化合物210の製造

【化 1 9 0】



10

化合物 209

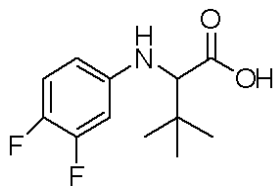


20

化合物 210

ステップ 1 : 2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸の製造

【化 1 9 1】



30

この物質は、3,4-ジフルオロアニリンを3-メトキシアニリンの代わりに使用した点以外は実施例 207 ステップ 1 で説明した手法と同じ手法で製造した。

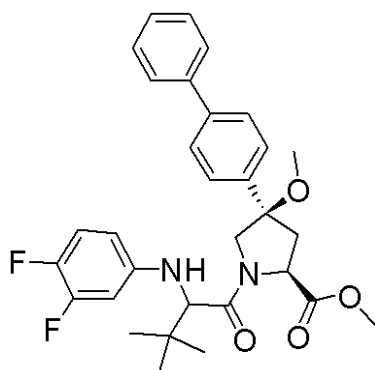
LCMS RT=2.64分, $[M+H]^+=244.2$.

【0 2 8 0】

ステップ 2 : (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルの製造

40

【化 1 9 2】



10

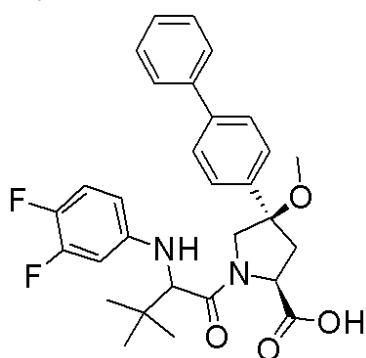
この物質は、2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸を2-(3-メトキシ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-酪酸の代わりに使用した点以外は実施例207ステップ2で説明した手法と同じ手法で製造した。

LCMS RT=3.37分, $[M+H]^+=537.5$.

【0281】

ステップ2: (2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化 1 9 3】



20

この物質は、(2S,4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを(2S,4R)-メチル=4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートのために使用した点以外は実施例106ステップ6で説明した手法と同じ手法で製造した。

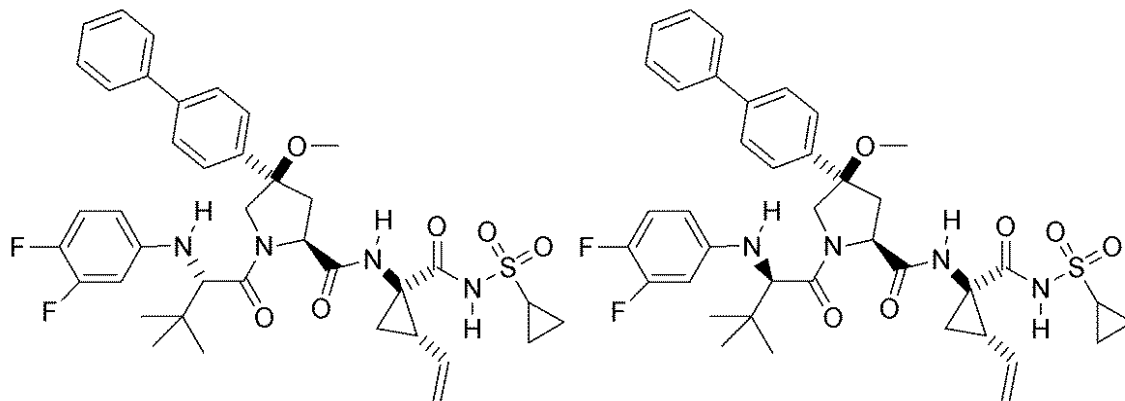
30

LCMS RT=3.26分, $[M+H]^+=523.3$.

【0282】

実施例208: 化合物209および化合物210の製造

【化 1 9 4】



化合物 209

化合物 210

(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸を(2S, 4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用した点以外は実施例 106 ステップ 7 で説明した手法と同じ手法で、化合物 209 および化合物 210 を製造した。反応混合物を分取用 HPLC で分離することにより、化合物 209、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(S)-2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸((1R, 2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドと、化合物 210、(2S, 4R)-4-ビフェニル-4-イル-1-[(R)-2-(3,4-ジフルオロ-フェニルアミノ)-3,3-ジメチル-ブチリル]-4-メトキシ-ピロリジン-2-カルボン酸((1R, 2S)-1-シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピル)-アミドとを得た。

化合物 209 :

^1H NMR (CDCl_3 -d) 1.00-1.10 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.31-1.43 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.71 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 5.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.86 (q, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.58 (t, 4H); LC MS RT=3.05分, $[\text{M}+\text{Na}]^+=757.3$.

化合物 210 :

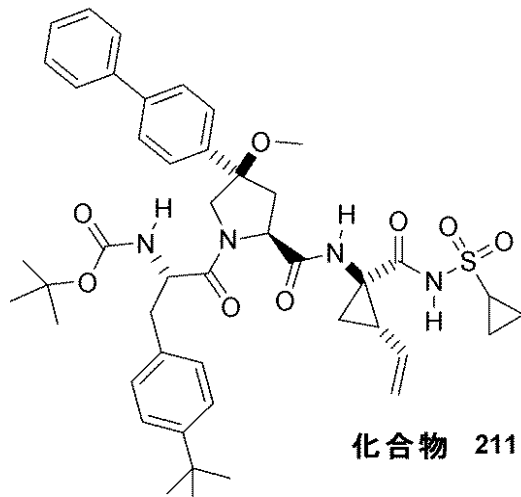
^1H NMR (CDCl_3 -d) 1.00-1.10 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.71 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=9$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=9$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 5.89 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.60 (m, 1H), 7.03 (q, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.44-7.48 (m, 4H), 7.59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=9$ Hz, 2H); LCMS RT=3.13分, $[\text{M}+\text{H}]^+=757.3$.

実施例 209

【0283】

化合物 211 の製造

【化 195】



化合物 211

10

【0284】

生物学的研究

HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体酵素アッセイおよび細胞ベースのHCVレプリコンアッセイを本開示において用い、下記のように調製し、実施し、確認した。

【0285】

組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生

BMS株、H77株またはJ4L6S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体を、下記で説明するように産生した。これらの精製した組換えタンパク質を、均一系アッセイ（下記を参照されたい）において使用するために産生し、HCV NS3タンパク質分解活性の阻害において本開示の化合物がいかに有効であることを示した。

20

【0286】

HCV感染患者からの血清を、サンフランシスコ病院のT. Wright医師から得た。HCVゲノム（BMS株）の設計された完全長cDNA（相補デオキシリボ核酸）鋳型を、血清RNA（リボ核酸）の逆転写-PCR（RT-PCR）によって得たDNAフラグメントから、他の遺伝子型1a株の間の相同性に基づいて選択したプライマーを使用して作製した。全ゲノム配列の決定から、Simmondsらの分類によって、HCV分離株に対して遺伝子型1aを割り当てた（P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F Mc Omish, BC Dow, EA Follett, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)を参照されたい）。非構造領域NS2-5Bのアミノ酸配列は、HCV遺伝子型1a（H77）に>97%同一であり、遺伝子型1b（J4L6S）に87%同一であることが示された。感染性クローンH77（1a遺伝子型）およびJ4L6S（1b遺伝子型）は、R. Purcell（NIH）から得たが、配列はGenbankにおいて公開されている（AAB67036、Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U. and Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997); AF054247を参照されたい、Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. and Bukh, J. Virology 244 (1), 161-172. (1998)を参照されたい）。

30

40

【0287】

H77およびJ4L6S株を組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生のために使用した。これらの株について組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体（アミノ酸1027～1711）をコードするDNAを、P. Gallinariらによって記載されているように操作した（Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999)を参照されたい）。手短に言えば、3個のリシンの可溶化尾部を、NS4Aコード領域の3'末端に添加した。NS4A-NS4B切断部位のP1位中のシステイン（アミノ酸1711）をグリシンに変更し、リシントグのタンパク質分解的切断を防止した。さらに、システインからセリンへの

50

変異をアミノ酸位置 1454 で PCR によって導入し、NS3 ヘリカーゼドメインにおける自己分解による切断を防止した。P. Gallinari らによって記載されたプロトコルに修正を加えて、変異 DNA フラグメントを pET21b 細菌発現ベクター (Novagen) 中でクローン化し、NS3/4A 複合体を大腸菌株 BL21 (DE3) (Invitrogen) 中で発現させた (Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998) を参照されたい)。手短に言えば、NS3/4A プロテアーゼ複合体発現を、0.5 ミリモル (mM) のイソプロピル - D - 1 - チオガラクトピラノシド (IPTG) によって 20 で 22 時間 (h) 誘導した。典型的な発酵 (1 リットル (L)) によって、約 10 グラム (g) の湿細胞ペーストを得た。25 mM の N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - N' - (2 - エタンスルホン酸) (HEPES) (pH 7.5)、20 % グリセロール、500 mM の塩化ナトリウム (NaCl)、0.5 % Triton X - 100、1 マイクログラム / ミリリットル (「 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 」) のリゾチーム、5 mM の塩化マグネシウム (MgCl_2)、1 $\mu\text{g} / \text{mL}$ の Dnase I、5 mM の -メルカプトエタノール (ME)、プロテアーゼ阻害剤 (エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 非含有) (Roche) からなる溶解バッファー (10 mL / g) 中で細胞を再懸濁させ、ホモジナイズし、4 で 20 分 (分) 間インキュベートした。ホモジネートを超音波処理し、4 にて 235000 g で 1 時間 (h) 超遠心分離することによって清澄にした。イミダゾールを 15 mM の最終濃度まで上清に加え、pH を 8.0 に調節した。粗タンパク質抽出物を、バッファー B (25 mM の HEPES (pH 8.0)、20 % グリセロール、500 mM の NaCl、0.5 % Triton X - 100、15 mM のイミダゾール、5 mM の ME) で予め平衡化させたニッケル - ニトリロ三酢酸 (Ni - NTA) カラムに添加した。試料を 1 mL / 分の流量で添加した。カラムを 15 カラム容量のバッファー C (0.2 % Triton X - 100 以外はバッファー B と同一) で洗浄した。タンパク質を 5 カラム容量のバッファー D (200 mM のイミダゾール以外はバッファー C と同一) で溶出した。

【0288】

NS3/4A プロテアーゼ複合体含有画分をプールし、バッファー D (25 mM の HEPES (pH 7.5)、20 % グリセロール、300 mM の NaCl、0.2 % Triton X - 100、10 mM ME) で予め平衡化した脱塩カラム Superdex - S200 に添加した。試料を 1 mL / 分の流量で添加した。NS3/4A プロテアーゼ複合体含有画分をプールし、約 0.5 mg / mL まで濃縮した。BMS、H77 および J4L6S 株由来の NS3/4A プロテアーゼ複合体の純度は、SDS - PAGE および質量分析法によって 90 % 超であると判断した。酵素は、アッセイバッファーにおいて使用する前に、-80 で貯蔵し、氷上で解凍し、希釈した。

【0289】

HCV NS3/4A タンパク質分解活性をモニターするための FRET ペプチドアッセイ

このインビトロアッセイの目的は、本開示の化合物による上記のような BMS 株、H77 株または J4L6S 株由来の HCV NS3 プロテアーゼ複合体の阻害を測定することであった。このアッセイは、HCV NS3 タンパク質分解活性の阻害において本開示の化合物がいかにも有効であることを示した。

【0290】

HCV NS3/4A プロテアーゼ活性をモニターするために、NS3/4A ペプチド基質を使用した。基質は、Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996) において Taliani らによって記載された RET S1 であった (共鳴エネルギー移動デブシペプチド基質; Anaspec, Inc. カタログ # 22991) (FRET ペプチド)。このペプチドの配列は、切断部位においてアミド結合ではなくエステル結合が存在すること以外は、HCV NS3 プロテアーゼについての NS4A / NS4B 天然切断部位に大まかに基づいている。ペプチドはまた、ペプチドの一端近くに蛍光供与体 EDANS を、および他端の近くに容体 DABCYL を含有する。ペプチドの蛍光は、供与体と受容体との間の分子間

10

20

30

40

50

の共鳴エネルギー移動 (RET) によってクエンチされるが、NS3プロテアーゼがペプチドを切断するにつれ、生成物がRET消光から放出され、供与体の蛍光が明らかになる。

【0291】

ペプチド基質を、本開示の化合物の非存在下、または存在下で、3種の組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の1種と共にインキュベートした。Cytofluor Series 4000を使用して蛍光性反応生成物の形成をリアルタイムでモニターすることによって化合物の阻害作用を決定した。

【0292】

試薬は下記の通りであった。HEPESおよびグリセロール (Ultrapure) は、GIBCO-BRLから入手した。ジメチルスルホキシド (DMSO) は、Sigmaから入手した。メルカプトエタノールはBio Radから入手した。

【0293】

アッセイバッファー: 50 mMのHEPES (pH 7.5); 0.15 MのNaCl; 0.1% Triton; 15%グリセロール; 10 mMのME。基質: 2 μMの最終濃度 (-20 で貯蔵したDMSO中の2 mMのストック溶液から)。HCV NS3/4Aプロテアーゼ1a (1b) 型、2~3 nMの最終濃度 (25 mMのHEPES (pH 7.5)、20%グリセロール、300 mMのNaCl、0.2% Triton-X100、10 mM ME中の5 μMのストック溶液から)。アッセイ限界に近づいた作用強度を有する化合物については、アッセイバッファーに50 μg/mlのウシ血清アルブミン (Sigma) を加え、プロテアーゼの最終濃度を300 pMに下げることによって、アッセイをより感応性にした。

【0294】

アッセイを、Falconの96-ウェルのポリスチレンブラックプレート中で行った。各ウェルは、アッセイバッファー中のNS3/4Aプロテアーゼ複合体25 μl、10% DMSO/アッセイバッファー中の本開示の化合物50 μl、およびアッセイバッファー中の基質25 μlを含有した。対照 (化合物を含有せず) もまた、同一のアッセイプレート上で調製した。基質の添加によって酵素反応が開始する前に、酵素複合体を化合物または対照溶液と1分間混合した。アッセイプレートをCytofluor Series 4000 (Perspective Biosystems) を使用して直ちに読み取った。25 にて340 nmでの発光および490 nmでの励起を読み取るように装置を設定した。反応は一般に約15分間続いた。

【0295】

下記の式で阻害率を計算した。

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

式中、Fは曲線の線形範囲に亘る蛍光の変化である。非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、式 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$ を使用してExcel XLFitソフトウェアの使用によって50%有効濃度 (IC₅₀) を計算した。

【0296】

すべての試験化合物は、NS3/4Aプロテアーゼ複合体の活性を、1.6 mM以下のIC₅₀で阻害することが分かった。さらに、本開示の化合物 (2つ以上の型のNS3/4A複合体に対して試験した) は、1a株と比べて、1b株に対してより強い効力 (potency) を一様に示すが、該化合物は、類似する阻害特性を有することが分かった。

【0297】

特異性アッセイ

HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の阻害における本開示の化合物のインビトロ選択性を示すために、他のセリンまたはシステインプロテアーゼと比較した、特異性アッセイを行った。

【0298】

本開示の化合物の、種々のセリンプロテアーゼに対する特異性を決定した。ヒト好中球エラスターゼ (HNE)、ブタ膵エラスターゼ (PPE) およびヒト膵臓キモトリプシンおよび1種のシステインプロテアーゼであるヒト肝臓カテプシンB。全ての場合において、セリンプロテアーゼアッセイをある程度修正して、従前 (PCT特許出願第WO00/09543号) に記載されているように、それぞれの酵素に特異的な蛍光分析のアミノ-メチル-クマリン (AMC) 基質を使用した96ウェルプレートフォーマットプロトコルを使用した。全ての酵素はSigma、EMDbiosciencesから購入し、一方基質はBachem、SigmaおよびEMDbiosciencesから購入した。

【0299】

化合物濃度は、それらの作用強度によって100~0.4 μMで変化した。10分間ブレインキュベートした酵素-阻害剤に室温で基質を加え、cytofluorで測定して15%変換まで加水分解することによって、酵素アッセイをそれぞれ開始した。

【0300】

各アッセイについての最終条件は下記の通りであった。

50 mMのトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩酸塩 (Tris-HCl) (pH 8)、0.5 Mの硫酸ナトリウム (Na₂SO₄)、50 mMのNaCl、0.1 mMのEDTA、3% DMSO、0.01% Tween-20、5 μMのLLVY-AMCおよび1 nMのキモトリプシン。

【0301】

50 mMのTris-HCl、pH 8.0、50 mMのNaCl、0.1 mMのEDTA、3% DMSO、0.02% Tween-20、5 μMのsucc-AAPV-AMCおよび20 nMのHNEまたは8 nMのPPE;

100 mMのNaOAc (酢酸ナトリウム) (pH 5.5)、3% DMSO、1 mMのTCEP (トリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩)、5 nMのカテプシンB (酵素ストックは使用前に20 mMのTCEPを含有するバッファー中で活性化させた)、およびH₂Oで希釈した2 μMのZ-FR-AMC。

【0302】

阻害率は、式を使用して計算した。

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

【0303】

非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、Excel XLfitソフトウェアを使用して50%有効濃度 (IC₅₀) を計算した。

【0304】

HCVレプリコンの産生

HCVレプリコン全細胞系を、Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999) によって記載されているように確立した。この系によって、本発明者らは、HCV RNA複製に対する本発明者らのHCVプロテアーゼ化合物の効果を評価することができた。手短に言えば、Lohmannの論文に記載されているHCV株1b配列 (登録番号: AJ238799) を使用して、HCV cDNAをOperon Technologies, Inc. (Alameda, CA) によって合成し、次いで完全長レプリコンをプラスミドpGem9zf (+) (Promega, Madison, WI) 中で標準的な分子生物学技術を使用して構築した。レプリコンは、(i) キャプシドタンパク質の最初の12個のアミノ酸に融合したHCV 5' UTR、(ii) ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子 (ネオ)、(iii) 脳心筋炎ウイルス (EMCV) からのIRES、および(iv) HCV NS3からNS5B遺伝子およびHCV 3' UTRからなる。メーカーの説明書に従ってT7 Megascript転写キット (Ambion, Austin, TX) を使用して、プラスミドDNAをScaIで直線化し、RNA転写物をインビトロで合成した。cDNAのインビトロ転写物を、ヒト肝臓癌細胞系HUH-7にトランスフェクトした。HCVレプリコンを恒常的に発現している細胞についての選択を、選択マーカーであるネオマイシン

10

20

30

40

50

(G418)の存在下で行った。このように得られた細胞系を、プラス鎖およびマイナス鎖RNA生成、ならびにタンパク質生成について経時で性質決定した。

【0305】

HCVレプリコンFRETアッセイ

HCVレプリコンFRETアッセイを、HCVウイルス複製に対する本開示において記載されている化合物の阻害作用をモニターするために開発した。HCVレプリコンを恒常的に発現しているHUH-7細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS)(Sigma)および1mg/mlのG418(Gibco-BRL)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(Gibco-BRL)中で増殖させた。細胞を、前夜に96-ウェル組織培養無菌プレート中に(1.5×10^4 細胞/ウェル)で播種した。化合物および化合物を含有しない対照を、希釈プレート中で4%FCS、1:100ペニシリン/ストربتマイシン(Gibco-BRL)、1:100L-グルタミンおよび5%DMSOを含有するDMEM中で調製した(アッセイにおいて0.5%のDMSO最終濃度)。化合物/DMSO混合物を細胞に添加し、37℃で4日間インキュベートした。4日後、CC₅₀読取りのためにアラマブルー(Trek Diagnostic Systems)を使用して最初に細胞毒性について細胞を評価した。細胞をインキュベートしている培地に10分の1容量のアラマブルーを加えることによって、化合物の毒性(CC₅₀)を決定した。4h後、Cytofluor Series 4000(Perspective Biosystems)を使用して、各ウェルからの蛍光シグナルを、530nmでの励起波長および580nmでの発光波長で読み取った。次いで、プレートをリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で完全にすすいだ(3度、150μl)。HCVプロテアーゼ基質、蒸留水で1倍に希釈した5x細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬(Promega #E153A)、150mMの最終濃度まで加えたNaCl、100%DMSO中の2mMのストックから10μMの最終濃度まで希釈したFRETペプチド基質(上記の酵素アッセイについて説明した通り)を含有する25μlの溶解アッセイ試薬で細胞を溶解した。次いで、プレートを、340nm励起/490nm発光、21サイクルの自動モード、運動モードでのプレート読取りに設定してあるCytofluor 4000装置中に置いた。IC₅₀決定について記載したように、EC₅₀決定を行った。

【0306】

HCVレプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイ

二次的アッセイとして、レプリコンFRETアッセイからのEC₅₀決定を、レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて確認した。レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、Kriegerらによって最初に記載された(Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001))。本発明者らのFRETアッセイについて記載したレプリコンコンストラクトを、Renillaルシフェラーゼ遺伝子のヒト化形態およびルシフェラーゼ遺伝子の3'末端に直接融合しているリンカー配列をコードするcDNAを挿入することによって改変した。この挿入物は、ネオマイシンマーカー遺伝子の直接上流のコア中に位置するAscI制限部位を使用して、レプリコンコンストラクトに導入された。1179位での適応的変異(セリンからイソロイシン)もまた導入した(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974)。このHCVレプリコンコンストラクトを恒常的に発現している安定的な細胞系を上記のように産生した。ルシフェラーゼレポーターアッセイを、下記のように修正してHCVレプリコンFRETアッセイのために説明したように設定した。37℃/5%CO₂のインキュベーター中で4日間後、Promega Dual-Gloルシフェラーゼアッセイシステムを使用して、Renillaルシフェラーゼ活性について細胞を分析した。培地(100μl)を、細胞を含有する各ウェルから除去した。残りの50μlの培地に、50μlのDual-Gloルシフェラーゼ試薬を加え、プレートを室温で10min~2h揺動させた。次いで、Dual-Glo Stop & Glo試薬(50μl)を各ウェルに加え、プレートを室温でさらに10min~2h再び揺動させた。発光プログラムを使用してPackard TopCount NXT上でプレートを読み取

った。

【0307】

阻害率を下記の式を使用して計算した。

$$\% \text{ 対照} = \frac{\text{実験ウェル (+ 化合物) における平均ルシフェラーゼシグナル}}{\text{DMSO 対照ウェル (- 化合物) における平均ルシフェラーゼシグナル}}$$

【0308】

X L f i t を使用して値をグラフ化し、分析し、E C₅₀ 値を得た。

【0309】

本開示の代表的な化合物を、H C V 酵素アッセイ、H C V レプリコン細胞アッセイにおいて、および／またはいくつかの概説した特異性アッセイにおいて評価した。例えば、酵素アッセイにおいて、化合物3はN S 3 / 4 A B M S 株に対して4 . 4 ナノモル (n M) の I C₅₀ を有することが分かった。公開されたH 7 7 (1 . 6 n M の I C₅₀) および J 4 L 6 S (1 . 1 n M の I C₅₀) 株を用いて、類似する効力の値が得られた。レプリコン F R E T アッセイにおける E C₅₀ 値は、レプリコンルシフェラーゼアッセイにおいて 1 1 n M および 1 . 4 n M であった。

10

【0310】

特異性アッセイにおいて、同じ化合物が以下の活性を有することが分かった：H L E = 8 2 m M ; P P E > 1 0 0 m M ; キモトリプシン = 7 5 m M ; カテプシン B > 1 0 0 m M 。これらの結果によって、このファミリーの化合物がN S 3 プロテアーゼに対して特異性が高く、これらのメンバーの多くがH C V レプリコン複製を阻害することが示された。

20

本開示の化合物を試験し、以下の範囲内の活性を有することが分かった：

I C₅₀ 活性範囲 (N S 3 / 4 A B M S 株) : A は、1 n M ~ 5 0 n M であり ; B は、> 5 0 n M ~ 1 0 0 n M ~ 5 0 0 n M であり ; C は、> 5 0 0 n M である。

E C₅₀ 活性範囲 (試験化合物について) : A は、1 n M ~ 5 0 n M であり ; B は、> 5 0 n M ~ 1 0 0 n M ~ 5 0 0 n M ; C は、> 5 0 0 n M である。

表2に示される特許化合物番号を用いることによって、化合物の構造を本明細書で見つけることができることに留意されたい。

【表 2 - 1】

表 2

化合物	HCV プロテ アゼ (IC50)	HCV プロ レプ リコン (EC50)
化合物 106	1.00	11.00
化合物 107	B	C
化合物 108	A	A
化合物 109	A	B

10

20

30

【表 2 - 2】

化合物 110	A	B
化合物 200	A	A
化合物 201	A	B
化合物 202	A	B
化合物 203	A	B
化合物 204	A	A
化合物 205	A	A

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物 206	A	A
化合物 207	A	A
化合物 208	315.00	1,303
化合物 209	A	A
化合物 210	C	C
化合物 211	1600.00	

10

20

30

40

【 0 3 1 1 】

当業者であれば、本開示は上記の実施例に限定されず、その本質的な特性から逸脱することなく他の特定の形態で具体化することができることは明らかであろう。したがって、実施例はあらゆる点で例示的なものであり、限定するものではないと考えられ、参照は上記の実施例に対してではなくむしろ添付の特許請求に対してなされ、特許請求の範囲に相当する意義および範囲内である全ての変更は、したがってその中に包含されることを意図することが望ましい。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)		A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)		A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 48/00 (2006.01)		A 6 1 K 48/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)		A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ワン・アラン・シャンドン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 バーバラ・ジジェン・ジェン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スタンリー・ダンドレア

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジャオ・キアン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ポール・マイケル・スコラ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 三原 健治

(56)参考文献 特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 2 8 (J P , A)

アルゼンチン国特許出願公開第 0 4 9 9 0 2 号明細書, 2 0 0 6 年 9 月 1 3 日, S T N 検索結果を同封

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C 0 7 K 5 / 0 0 - 5 / 1 2

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)