

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4902361号
(P4902361)

(45) 発行日 平成24年3月21日(2012.3.21)

(24) 登録日 平成24年1月13日(2012.1.13)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|--------------------|------------------|--------------------|
| C07C 235/40 | (2006.01) | C 07 C 235/40 |
| A61P 43/00 | (2006.01) | A 61 P 43/00 1 1 1 |
| A61P 31/14 | (2006.01) | A 61 P 31/14 |
| A61K 31/215 | (2006.01) | A 61 K 31/215 |
| C07D 215/22 | (2006.01) | C 07 D 215/22 |

請求項の数 18 (全 108 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-551001 (P2006-551001)
 (86) (22) 出願日 平成17年1月28日 (2005.1.28)
 (65) 公表番号 特表2007-519716 (P2007-519716A)
 (43) 公表日 平成19年7月19日 (2007.7.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2005/000097
 (87) 國際公開番号 WO2005/073195
 (87) 國際公開日 平成17年8月11日 (2005.8.11)
 審査請求日 平成19年11月27日 (2007.11.27)
 (31) 優先権主張番号 0400199-6
 (32) 優先日 平成16年1月30日 (2004.1.30)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)
 (31) 優先権主張番号 0401288-6
 (32) 優先日 平成16年5月19日 (2004.5.19)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)

(73) 特許権者 507261423
 メディヴィル・アクチエボラード
 スウェーデン国エスー141 44 フツ
 ディンイエ、ルーナスティーゲン7
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100080137
 弁理士 千葉 昭男
 (74) 代理人 100096013
 弁理士 富田 博行

最終頁に続く

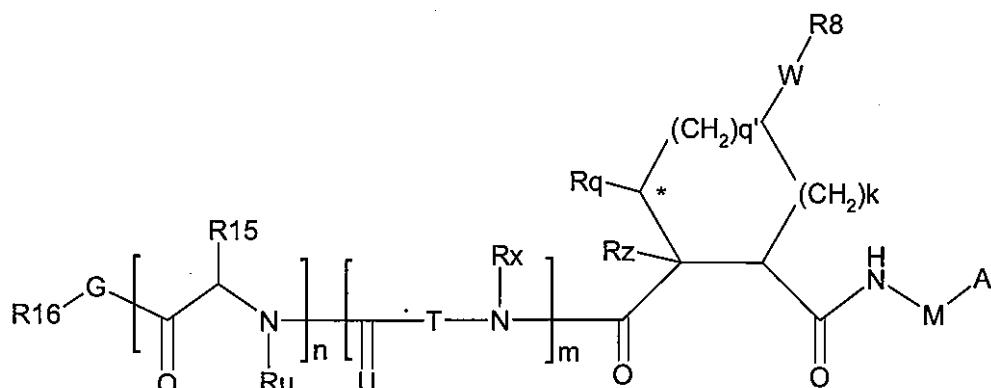
(54) 【発明の名称】 HCVNS-3セリンプロテアーゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式VI :

【化 1】



10

VI

[式中、

Aは、C(=O)OR¹、またはC(=O)NHSO₂R²であり；ここで、R¹は、水素、またはC₁-C₆アルキルであり；

20

R^2 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、またはシクロプロピルであり；

ここで、 R^2 として定義されるフェニルおよびシクロプロピルは必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルカノイル、アミノ、アジド、オキソ、およびメルカブトから独立して選ばれる1-3個の置換基で置換されていてもよく；

M は、 $CR^7R^{7'}$ であり；

R^7 および $R^{7'}$ は一緒にあって、 $R^{7'a}$ で置換されている $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し；

ここで、 $R^{7'a}$ は、 J であり；

q' は、0であり； k は、1であり；

Rz は、Hであり；

10

Rq は、Hであり；

W は、-O-であり；

R^8 は、アリールまたはヘテロアリールであり、そのいずれかが R^9 で必要に応じてモノ、ジまたはトリ置換されていてもよく；

ここで、 R^9 は独立して、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_3$ アルキルアリール、 $C_0 - C_3$ アルキル $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_0 - C_3$ アルキルヘテロシクリル、 $NH_2C(=O) -$ 、 $Y - NRaRb$ 、 $Y - O - Rb$ 、 $Y - C(=O)Rb$ 、 $Y - (C=O)NRaRb$ 、 $Y - NRaC(=O)Rb$ 、 $Y - NHSO_pRb$ 、 $Y - S(=O)_pRb$ 、 $Y - S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y - C(=O)ORb$ および $Y - NRaC(=O)ORb$ から選ばれ；

ここで、アリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル部分は必要に応じて、 R^{10} で置換されていてもよく；

20

ここで、 R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ、($C_1 - C_3$ アルキル)スルホニル、 NO_2 、 OH 、 SH 、ハロ、ハロアルキル、カルボキシリル、または $C_1 - C_6$ アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいアミドであり；

J は、 $R^7/R^{7'}$ シクロアルキルから、または R^7 が結合する炭素原子から、 Rj の1つ、または Ry へ伸びて、マクロ環を形成する、単一の4-7員の飽和またはモノ-不飽和アルキレン鎖であり；

m は、0であり； n は、0であり；

G は、-NRy-、または-NRjNRj-であり；

30

Ry は、H、 $C_1 - C_3$ アルキルであり；または Ry は、 J であり；

一方の Rj はHであり、他方の Rj は水素または J であり；

ここで、 Ry または Rj 基の一方が、 J であり

R^{16} は、H、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、そのいずれかは、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_0 - C_3$ アルキルアリール、 $C_0 - C_3$ アルキル $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_0 - C_3$ アルキルヘテロシクリル、 $NH_2CO -$ 、 $Y - NRaRb$ 、 $Y - O - Rb$ 、 $Y - C(=O)Rb$ 、 $Y - (C=O)NRaRb$ 、 $Y - NRaC(=O)Rb$ 、 $Y - NHSO_pRb$ 、 $Y - S(=O)_pRb$ 、 $Y - S(=O)_pNRaRb$ 、 $Y - C(=O)ORb$ 、 $Y - NRaC(=O)ORb$ で置換されていてもよく；

Ra は独立して、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキルであり；

Rb は独立して、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

40

p は独立して、1または2であり；

アリールまたはアリール部分は、フェニル、ナフチルおよび $C_3 - C_7$ シクロアルキルに縮合したフェニルであり；

ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル部分は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジノリル、イソチアジノリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアジノリル、ベンズイソチアジノリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾ-1,2,3-トリアゾリル、ベンゾ-1,2,4-トリアゾリル、ベンゾテトラゾ

50

リル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピリミジル、ベンゾピリダジニル、ベンゾピラゾリル、イソキノリニル、キナゾリニル、およびキノキサリニルから選択され；

ヘテロアリールまたはヘテロアリール部分は、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジノリル、イソチアジノリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリル、キノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアジノリル、ベンズイソチアジノリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾ - 1,2,3 - トリアゾリル、ベンゾ - 1,2,4 - トリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピリミジル、ベンゾピリダジニル、ベンゾピラゾリル、イソキノリニル、キナゾリニル、およびキノキサリニルから選択される】

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 2】

R^9 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 NO_2 、 OH 、ハロ、トリフルオロメチル、 $C_1 - C_6$ アルキルで必要に応じてモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノまたはアミド、 $C_0 - C_3$ アルキルアリール、 $C_0 - C_3$ アルキルヘテロアリール、またはカルボキシルであり、ここでアリールまたはヘテロアリール部分は必要に応じて R^{10} で置換されていてもよく；

ここで、 R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルで必要に応じて置換されていてもよいアミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミド、($C_1 - C_3$ アルキル)スルホニル、 NO_2 、 OH 、ハロ、トリフルオロメチル、カルボキシルまたはヘテロアリール、である請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。 20

【請求項 3】

R^9 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ、ジ - ($C_1 - C_3$ アルキル)アミノ、 $C_1 - C_3$ アルキルアミド、アリールまたはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは R^{10} で必要に応じて置換されていてもよく；

ここで、 R^{10} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ、モノ - またはジ - $C_1 - C_3$ アルキルアミノ、アミド、 $C_1 - C_3$ アルキルアミド、ハロ、トリフルオロメチルまたはヘテロアリールである請求項 1 に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。 30

【請求項 4】

R^{10} が、 $C_1 - C_3$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じてモノ - またはジ置換されていてもよいアミノ、アミド、 $C_1 - C_3$ - アルキルアミド、ハロまたはヘテロアリールである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 5】

R^{10} が、メチル、エチル、イソプロピル、tert - ブチル、メトキシ、クロロ、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じてモノ - またはジ置換されていてもよいアミノ、アミド、または $C_1 - C_3$ アルキルアミドまたは $C_1 - C_3$ アルキルチアゾールである請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。 40

【請求項 6】

R^8 が、1 - ナフチル、2 - ナフチルまたはキノリニルであり、そのいずれかが、非置換であるか、前記の R^9 でモノ、ジまたはトリ置換される請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

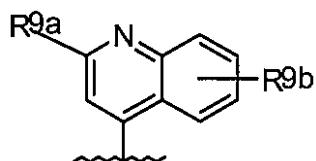
【請求項 7】

R^8 がキノリニルであり、非置換であるか、前記の R^9 でモノ、ジまたはトリ置換される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 8】

R^8 が：

【化2】



[式中、R^{9a}は、C₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆アルコキシ；チオC₁ - C₃アルキル；C₁ - C₆アルキルで必要に応じて置換されていてもよいアミノ；C₀ - C₃アルキルアリール；C₀ - C₃アルキルヘテロアリール、またはC₀ - C₃アルキルヘテロシクリルであり、該アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分は、R¹⁰で必要に応じて置換されていてもよく；

ここで、R¹⁰は、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルC₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルキルで必要に応じてモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ、アミド、またはC₁ - C₃アルキルアミドであり；および

R^{9b}は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、ジ(C₁ - C₃アルキル)アミノ、(C₁ - C₃アルキル)アミド、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチル、カルボキシルである]

請求項7に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

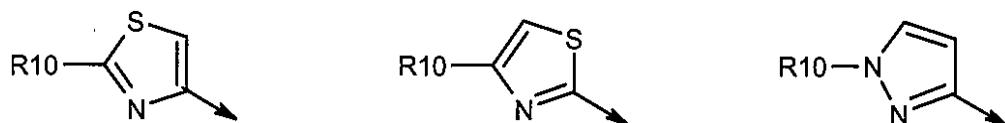
【請求項9】

R^{9a}が、アリールまたはヘテロアリールであり、そのいずれかが前記のR¹⁰で必要に応じて置換されていてもよい請求項8に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項10】

R^{9a}が：

【化3】



[式中、R¹⁰は、H、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルシクロアルキル、C₁ - C₆アルキルで必要に応じてモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ、アミド、または(C₁ - C₃アルキル)アミドである]

から選ばれる請求項8または9に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

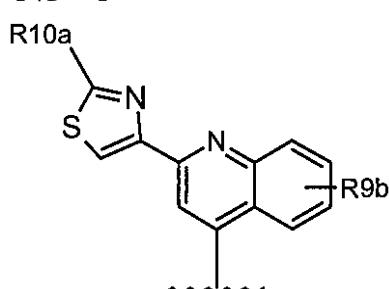
【請求項11】

R^{9a}が、R¹⁰で必要に応じて置換されていてもよいフェニルである請求項8に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項12】

R⁸が：

【化4】



[式中、R^{10a}は、H、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₁ - C₆アルキルで必要に応じてモノ - またはジ - 置換されていてもよいアミノ、アミド、(C₁ - C₃アルキル)アミド、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；およびR^{9b}は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、ジ(C₁ - C₃アルキル)アミノ、(C₁ - C₃アルキル)アミド、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチルまたはカルボキシルである]

である請求項7に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

10

20

40

50

【請求項 13】

R^9b が、 $C_1 - C_6$ -アルコキシである請求項12に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 14】

R^9b が、メトキシである請求項12に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 15】

A が、 $C(=O)NHSO_2R^2$ である請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 16】

R^2 が、シクロプロピルである請求項15に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。 10

【請求項 17】

R^7 および $R^{7'}$ が一緒になって、スピロ-シクロプロピルまたはスピロ-シクロブチル環を形成し、両方が $R^{7'a}$ で置換され；

ここで、 $R^{7'a}$ はJである請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項 18】

Jが、14または15個の環原子のマクロ環を提供する大きさである請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ラビウイルスHCVのNS3セリンプロテアーゼの新規なインヒビターおよびHCVの治療および予防におけるその使用方法に関する。 20

【背景技術】**【0002】**

HCVのNS3セリンプロテアーゼは、セリンプロテアーゼドメインおよびRNAヘリカーゼドメインを含む多機能タンパク質である。相対的に小さいタンパク質である、このプロテアーゼの補因子NS4Aは、セリンプロテアーゼ活性を増強させるために絶対必要である。NS3セリンプロテアーゼは、ウイルスのライフサイクルに絶対不可欠である。X線結晶構造によって示される基質結合部位の分析から、NS3プロテアーゼの結合部位が著しく浅いことがわかっており、小分子インヒビターを設計する解決方法がチャレンジされている。 30

【0003】

2つのHCVプロテアーゼインヒビター、すなわち、WO 0059929に開示のBoehringer IngelheimのBILN-2061およびWO 0387092に開示のVertexのVX-950が、臨床試験に入っていると考えられる。多くの同様にペプチド模倣したHCVプロテアーゼインヒビターもまた、学術および特許文献に提案されている。大部分のこのような従来技術のペプチド模倣薬における共通点は、インヒビターのP2位置にあり、HCVプロテアーゼ酵素のS2サブサイトと相互作用しているL-プロリン誘導体の存在である。BILN-2061の場合、L-プロリンは、キノリンエーテルで4-置換されているが、VX-950は、L-プロリン環に縮合した炭素環式環を有する。ほとんどのペプチド模倣薬は、さらに、P3位に結合した追加のL-アミノ酸誘導体ペプチドを含み、多くの提案されたインヒビターもまた、P4、P5およびP6に及ぶ追加のL-アミノ酸誘導体を含む。 40

【0004】

BILN-2061またはVX-950の持続的投与が、それぞれの薬物に対する耐性のあるHCV突然変異体、いわゆる薬物回避突然変異体を選択することがすでに明らかにされている。これらの薬物回避突然変異体は、HCVプロテアーゼゲノムに特徴的な突然変異、特にD168V、D168Yおよび/またはA165Sを有する。したがって、HCVに対する治療範例は、薬物回避突然変異もまた容易に生じるHIV治療と類似しなければならない。したがって、異なる耐性パターンを有するさらなる薬物は、悪化してゆく患者に治療選択肢をもたらすことが常に必要とされるであろうし、一次治療のためさえも複数の薬物を用いる併用療法が、将来は標準となりそうである。 50

【0005】

HIV薬物、特にHIVプロテアーゼインヒビターの経験が、最適次善の薬物動態および複合投薬養生法が、不注意のコンプライアンス不履行をもたらすことをさらに強調している。言い換えると、これは、HIV養生法におけるそれぞれの薬物についての24時間トラフ濃度が、一日の大部分においてIC₉₀またはED₉₀閾値以下に低下することがしばしばあることを意味する。少なくともIC₅₀、より現実的にはIC₉₀またはED₉₀の24時間トラフ濃度が、薬物回避突然変異体の発生を遅らせるのに絶対不可欠であるとみなされ、このようなトラフ濃度を可能にするために必要な薬物動態および薬物代謝を達成することは、薬物設計に対して厳しいチャレンジを提供する。天然の配置において多数のペプチド結合をもつ従来のHCVプロテアーゼインヒビターの非常にペプチド模倣的な性質は、有効な投薬養生法に対する薬物動態的困難をもたらす。

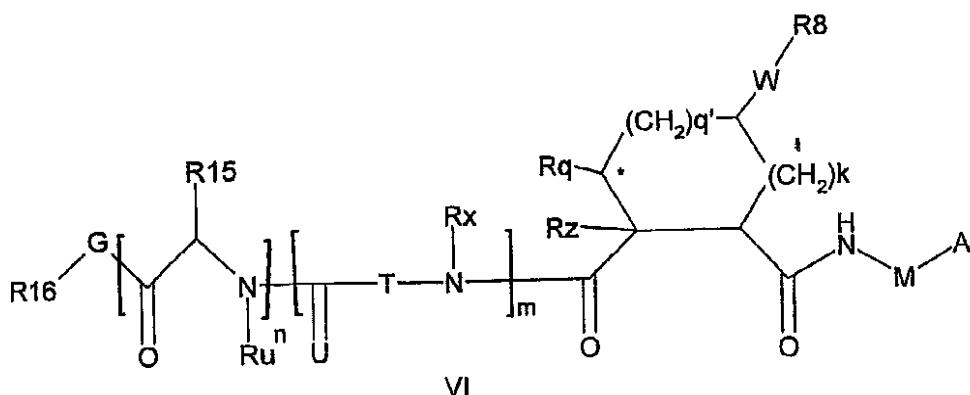
10

【発明の概要】

【0006】

本発明の第1の態様は、式VI：

【化1】



20

[式中、

Aは、C(=O)OR¹、C(=O)NHSO₂R²、C(=O)NHR³またはCR⁴R^{4'}である；

ここで、R¹は、水素、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリルである；

30

R²は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリルである；

R³は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリル、-OC₁-C₆アルキル、-OC₀-C₃アルキルカルボシクリル、-OC₀-C₃アルキルヘテロシクリルである；

R⁴は、ハロ、アミノまたはOH；またはR^{4'}は一緒になって、=Oである；

R^{4'}は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリルである；

ここで、R²、R³およびR^{4'}はそれぞれ必要に応じて、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリル、NH₂C(=O)-、Y-NRaRb、Y-O-Rb、Y-C(=O)Rb、Y-(C=O)NRaRb、Y-NRaC(=O)Rb、Y-NHSO₂pRb、Y-S(=O)pRb、Y-S(=O)pNRaRb、Y-C(=O)OrbおよびY-NRaC(=O)Orbから独立して選ばれる1-3個の置換基で置換される；

40

Yは独立して、結合またはC₁-C₃アルキレンである；

Raは独立して、HまたはC₁-C₃アルキルである；

Rbは独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリルまたはC₀-C₃アルキルヘテロシクリルである；

pは独立して、1または2である；

Mは、CR⁷R^{7'}またはNRuである；

R⁷は、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルC₃-C₇シクロアルキルまたはC₂-C₆アルケニル

50

であり、そのいずれかは必要に応じて、1 - 3個のハロ原子またはアミノ、- SHまたはC₀ - C₃アルキルシクロアルキル基で置換される；またはR⁷は、Jである；

R^{7'}は、HまたはR⁷と一緒にになって、必要に応じて、R^{7'}で置換されるC₃ - C₆シクロアルキル環を形成する；

ここで、R^{7'}は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキル、C₂ - C₆アルケニルであり、そのいずれかは必要に応じて、ハロで置換されてもよい；またはR^{7'}は、Jでありうる；

q'は、0または1およびkは、0 - 3である；

Rzは、Hまたは星印の炭素と一緒にになって、オレフィン結合を形成する；

Rqは、HまたはC₁ - C₆アルキルである；

Wは、- CH₂ - 、- O - 、- OC(=O)H - 、- OC(=O) - 、- S - 、- NH - 、- NRa、- NHSO₂
- 、- NHC(=O)NH - または- NHC(=O) - 、- NHC(=S)NH - または結合である； 10

R⁸は、環のいずれかは、4 - 7個の環原子を有し、環のいずれかは、S、OおよびNから選ばれる0 - 4個のヘテロ原子を有する1または2個の飽和、部分不飽和または不飽和環を含む環系であり、環系は必要に応じて、C₁ - C₃アルキル基によってWから間隔をあける；またはR⁸は、C₁ - C₆アルキルである；R⁸基のいずれかは必要に応じて、R⁹でモノ、ジまたはトリ置換されうる；

ここで、R⁹は独立して、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル、NH₂CO - 、Y - NRaRb、Y - O - Rb、Y - C(=O)Rb、Y - (C=O)NRaRb、Y - NRaC(=O)Rb、Y - NHSO₂pRb、Y - S(=O)pNRaRb、Y - C(=O)ORbおよびY - NRaC(=O)ORbから選ばれる； 20

ここで、カルボシクリルまたはヘテロシクリル部分は必要に応じて、R¹⁰で置換される；

ここで、R¹⁰は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、スルホニル(C₁ - C₃アルキル)スルホニル、NO₂、OH、SH、ハロ、ハロアルキル、カルボキシル、アミドである；

Rxは、HまたはC₁ - C₅アルキルである；またはRxは、Jである；

Tは、- CHR¹¹ - または- NRd - である；ここで、Rdは、H、C₁ - C₃アルキルであるか、またはRdは、Jである；

R¹¹は、H、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルであり、そのいずれかは、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル、NH₂CO - 、Y - NRaRb、Y - O - Rb、Y - C(=O)Rb、Y - (C=O)NRaRb、Y - NRaC(=O)Rb、Y - NHSO₂pRb、Y - S(=O)pNRaRb、Y - C(=O)ORb、Y - NRaC(=O)ORbで置換されうる；またはR¹¹は、Jである； 30

Jは存在すれば、R⁷/R^{7'}シクロアルキルから、またはR⁷が結合する炭素原子から、Rj、Rx、RyまたはR¹¹の1つへ伸びて、マクロ環を形成する、単一の3 - 10員の飽和または部分不飽和アルキレン鎖であり、鎖は必要に応じて、- O - 、- S - または- NR¹² - から独立して選ばれる1 - 3個のヘテロ原子によって中断され、ここで、鎖中の0 - 3個の炭素原子は必要に応じて、R¹⁴で置換される；

ここで、R¹²は、H、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₆シクロアルキルまたはC(=O)R¹³である； 40

R¹³は、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルである；

R¹⁴は独立して、H、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、オキソ、チオおよびC₁ - C₆チオアルキルから選ばれる；

mは、0または1である；nは、0または1である；

Uは、= 0または存在しない；

R¹⁵は、H、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルであり、そのいずれかは、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、C₁ - C₆アルキル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、NH₂CO - 、Y - NRaRb、Y - O - Rb、Y - C(=O)Rb、Y - (C=O)NRaRb、Y - NRaC(=O)Rb、Y - NHSO₂pRb、Y - S(=O)pNRaRb、Y - C(=O)ORb、Y - NRaC(=O)ORbで置換されうる； 50

(= O)pRb、Y - S(= O)pNRaRb、Y - C(= O)ORb、Y - NRaC(= O)ORbで置換されうる；Gは、-O-、-NRy-、-NRjNRj-：ここで、一方のRjは、Hであり、他方は、H、C₁-C₅アルキルまたはJである；

Ryは、H、C₁-C₃アルキルである；またはRyは、Jである；一方のRjはHであり、他方のRjは水素またはJである；

R¹⁶は、H；またはC₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリルであり、そのいずれかは、ハロ、オキソ、ニトリル、アジド、ニトロ、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリル、NH₂CO-、Y - NRaRb、Y - O - Rb、Y - C(= O)Rb、Y - (C = O)NRaRb、Y - NRaC(= O)Rb、Y - NHSO₂pRb、Y - S(= O)pRb、Y - S(= O)pNRaRb、Y - C(= O)ORb、Y - NRaC(= O)ORbで置換されうる】10

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0007】

特定の可変基に対する暫定的結合モードの理論または起因によって結びつけられることを決して望むものではなく、本明細書で用いる抽象的概念P1、P2、P3およびP4は、簡便さのためのみに提供されるものであり、Schechter & Berger(1976)Biochem Biophys Res Comm 27 157 - 162で説明されるように、実質的にそれらの常套の意味を有し、それぞれ酵素のS1、S2、S3およびS4サブサイトを満たすと考えられるインヒビターのその部分を示し、ここで、S1は、切断部位に隣接し、S4は、切断部位から遠い。結合モードに関係なく、式VIで定義される成分は、本発明の範囲にあることを意図するものである。たとえば、特に、mおよびnまたはnが0である場合に、キャッピング基R¹⁶-Gが、S3およびS4サブサイトと相互作用することが予想される。20

【0008】

本発明の種々の態様は、概念的に、R¹⁶-G-P4-P3-連結-P2-P1として表すことができ、ここで、P3およびnまたはP4は、存在しなくてもよく、P1、P3およびP4はそれぞれ、天然または非天然アミノ酸の誘導体で構成されるビルディングブロックを表し、P2は、置換炭素環式残基であり、G-R¹⁶は、キャッピング基である。ビルディングブロックは、典型的には、本発明化合物におけるP2ビルディングブロックの各側における互いに対して逆になるアミド結合によって一緒に連結される。

【0009】

本発明の別の態様は、上記本発明化合物およびその医薬的に許容しうる担体または希釈剤を含む医薬組成物を提供する。30

本発明化合物および組成物は、ヒトにおけるHCV感染の医療的治療または予防方法において有用性をもつ。したがって、本発明のさらなる態様は、ヒトまたは動物におけるフラビウイルス感染の予防または治療のための医薬の製造などの療法における上記化合物の使用である。フラビウイルスの例として、BVDV、デング、特にHCVが挙げられる。

【0010】

本発明化合物において、P2およびP3と一緒に連結しているアミド結合は、P1およびP2を連結しているアミド結合に対して逆になる、すなわち、アミノ酸誘導体P1およびP3は、P2骨格の各側においてそれらのアミノ官能基を介して両方がP2骨格の各側における酸基にカップリングする。このことは、P3およびP4(S3またはS4との、この相互作用という点で、R¹⁶キャップを含む)は、天然のペプチド基質と比べて逆方向にあることを意味する。逆方向であるP3およびP4アミノ酸の別の影響は、これらのアミノ酸側鎖が、天然のペプチド基質と比べて外向きに1つの原子で置換されることである。40

【0011】

この様式におけるP3およびP4の方向の変化は、P3およびnまたはP4およびnまたはR¹⁶のポケット充填基(たとえば、側鎖など)のために非天然のD立体化学を好むことが予測された。事実、このような化合物は、典型的に活性が高く、本発明の範囲内にある。しかし、驚いたことに、各側鎖の実体が、天然のペプチド基質と比べて異なる角度からS3またはS4ポケットに接近しなければならないにもかかわらず、P3およびnまたはP4にL-アミノ酸側鎖を有する化合物でさえも、良好な活性を示すことが見出された。したがって、R¹50

¹および／またはR¹⁵におけるL-立体化学および／またはL立体化学を模倣するR¹⁶における対応する立体配置は、本発明の好ましい具体例を表す。

【0012】

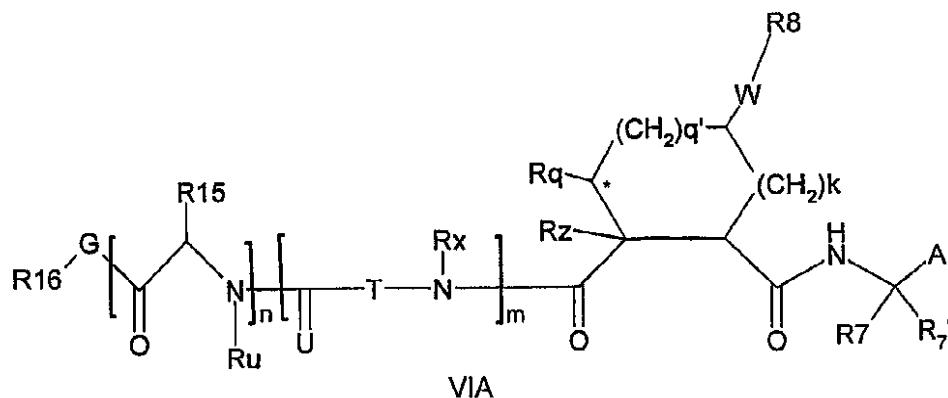
S3および／またはS4ポケットへの接近の角度が異なることは、これまですべてが天然または非天然のL-アミノ酸残基の通常のペプチドバックボーンを有していた従来技術のHCVプロテアーゼインヒビターによって示された耐性パターンを回避する本発明化合物の能力にも影響を与える。抗ウイルス療法の選択的圧力下で薬物回避突然変異体をすばやく生成することで悪名高いHIVの逆転写酵素のように、HCVのRNA依存性RNAポリメラーゼNS5Aは、非常に乏しいブルーフリー-ディング能力を有する。言い換えると、これは、HCVポリメラーゼの変異性が高いことを意味し、HCV抗ウイルス薬が長期にわたって投与される場合、特徴的な耐性パターンが現れそうである。開始前でさえ、P3およびP4に実質的ペプチドバックボーン（マクロ環化されたとしても）をもつBILN 2061および直線ペプチドバックボーンをもつVertexのNS3プロテアーゼインヒビターVX-950が、NS3プロテアーゼの155、156または168位にすばやく特徴的な耐性突然変異を引き起こすことは明らかである（LinらのJ Biol Chem 2004 279(17) : 17808 - 17）。

【0013】

本発明化合物の好ましいグループは、P1がヒドラジン誘導体を表す、すなわち、Mが、N Ru（ここで、Ruは、典型的には、HまたはC₁ - C₃アルキルである）である化合物を含む。MがCR⁷R^{7'}である化合物は、本発明のさらなる好ましい具体例を構成する。

式VIにおいてMがCR⁷R^{7'}である好ましい具体例として、式VIA：

【化2】

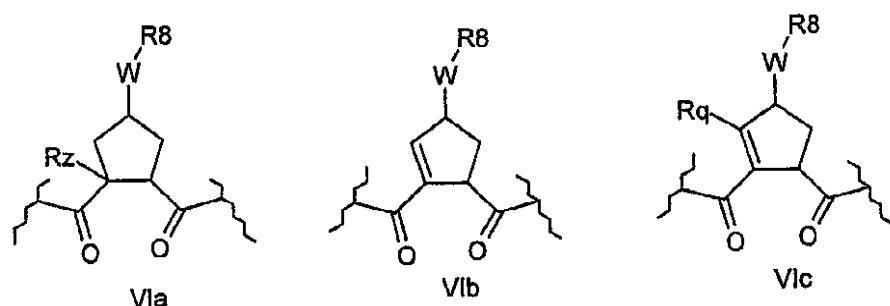


が挙げられる。

【0014】

式VIにおけるq'およびkの好ましい値は、1:1、1:2、1:3、2:2、2:3、より好ましくは0:2および0:0が挙げられ、最も好ましくは0:1であり、この場合、好ましい化合物は、

【化3】



[特に、ここで、RzはH、またはRqはHまたはメチルである]
の部分構造の1つを有する。

10

20

30

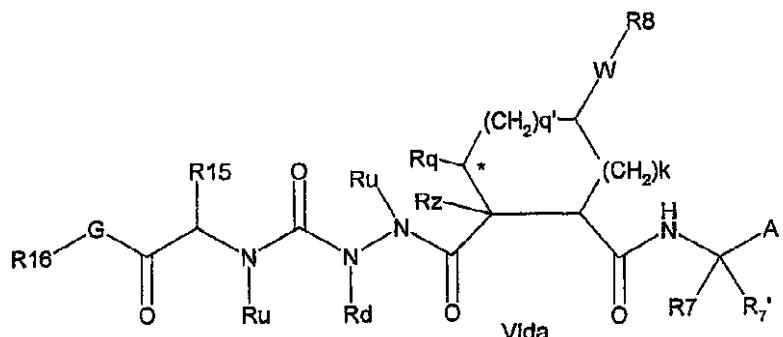
40

50

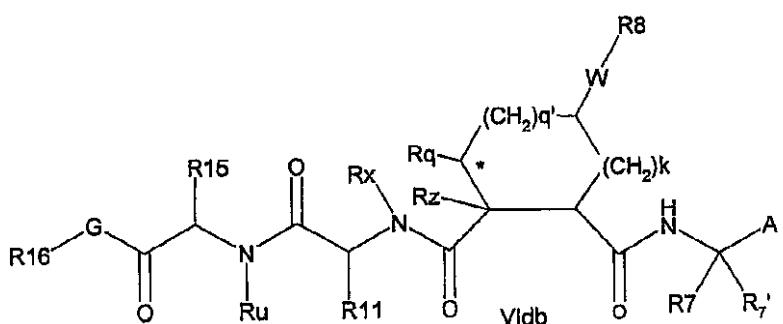
【0015】

本発明化合物は、P3およびP4官能基の両方を含む、すなわち、mおよびnがそれぞれ1である。P3およびP4官能基の両方を含む式VIに含まれる好ましい具体例として、下記の式VI da - VI dbが挙げられる。

【化4】



10



20

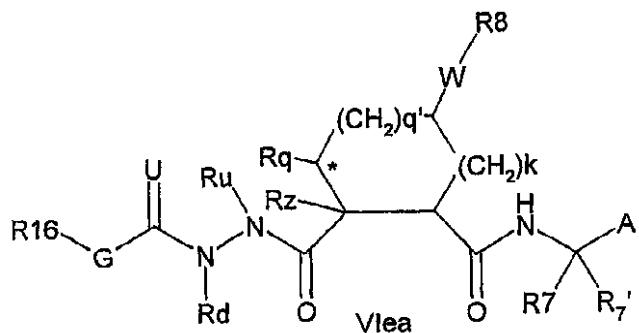
別の具体例は、MがNRuであるVI daおよびに対応する構造を含む。

【0016】

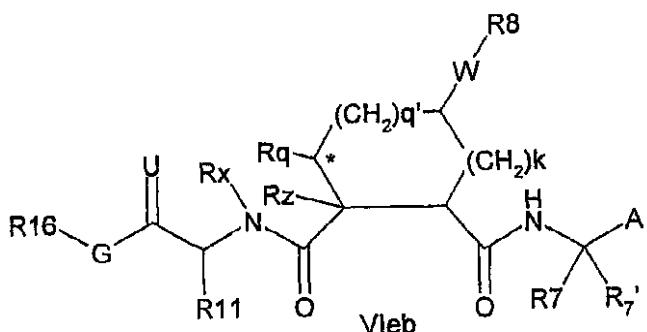
本発明化合物の別の立体配置は、P3を含むが、P4官能基を含まない、すなわち、mが1であり、nが0である。P3を含むが、P4官能基を含まない式VIに含まれる好ましい具体例として、下記の式VI ea - VI ebが挙げられる。

30

【化5】



10



20

別の具体例は、MがNRuである式VIleaおよびVIlebに対応する構造を含む。

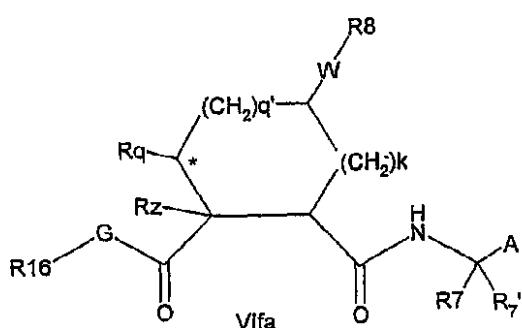
【0017】

本発明化合物のさらに別の立体配置は、mおよびnが0である、したがって、R¹⁶-GがP2と隣接するが、上述の通り、キャッピング基R¹⁶-Gが、S3および/またはS4と都合良く相互作用することができる化合物を含む。

【0018】

mおよびnが0である式VIに含まれる好ましい具体例として、下記式VIfaが挙げられる。

【化6】



30

別の具体例は、MがNRuであるVIfaに対応する構造を含む。

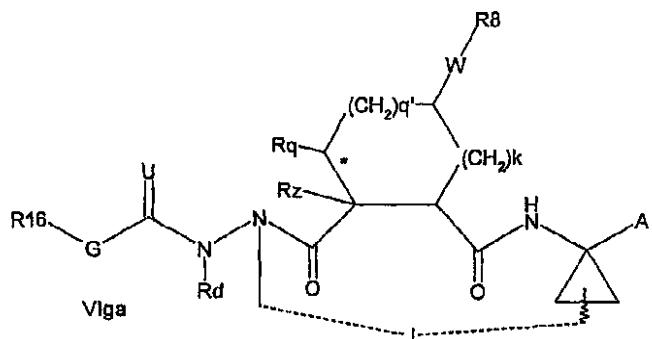
40

本発明化合物は、前述のように直線分子を含む。R⁷およびR^{7'}が一緒にになってスピロシクロプロピルなどのスピロシクロアルキル基を形成する態様において、本発明化合物は、マクロ環として配置されてもよく、ここで、連結基Jは、式VIのRj、Rx、Ry、RdまたはR¹¹の1つの間で伸長する。別例として、マクロ環Jは、R⁷に隣接する炭素からRj、Rx、Ry、RdまたはRuの1つへ伸長する。

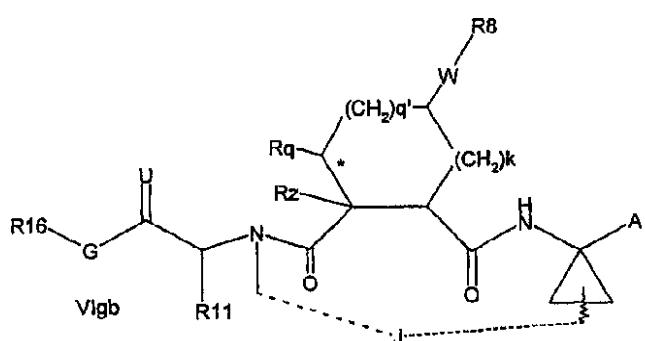
【0019】

mが0であり、nが1である式VIに含まれるこのようなマクロ環式構造の好ましい具体例として、下記式VIga - VIgcの化合物が挙げられる。

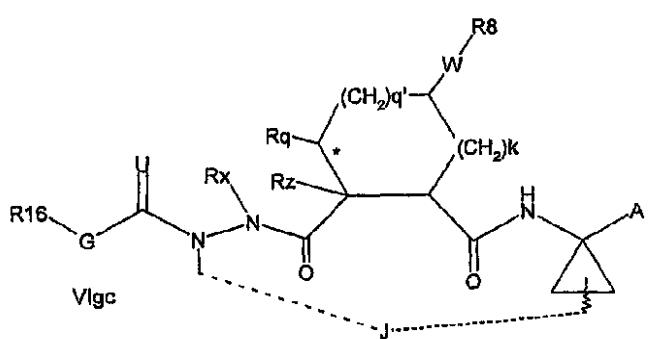
【化7】



10



20

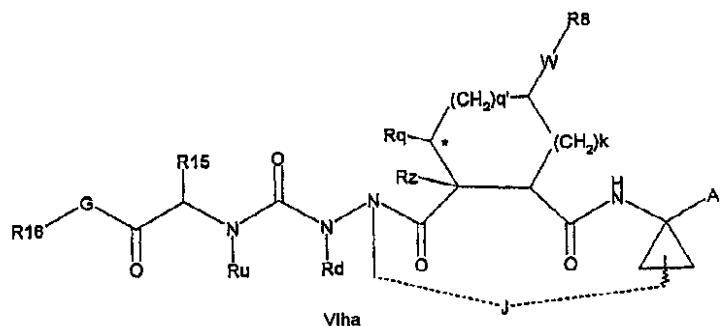


30

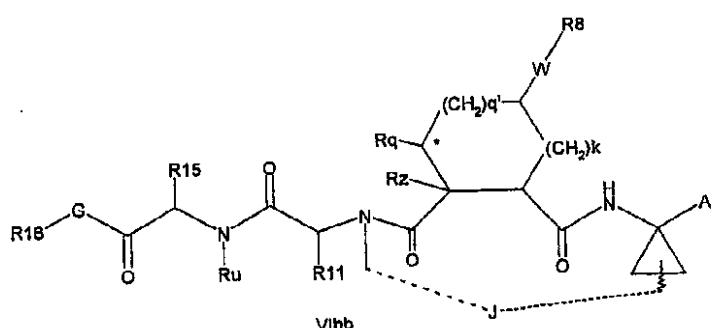
J鎖が R^7 に隣接する炭素に結合する対応する構造もまた好ましい。

P3およびP4官能基の両方を含む、すなわち、 m が0であり、 n が1である式VIに含まれるマクロ環式構造のさらなる好ましい具体例として、下記式VIha - VIhcの化合物が挙げられる。

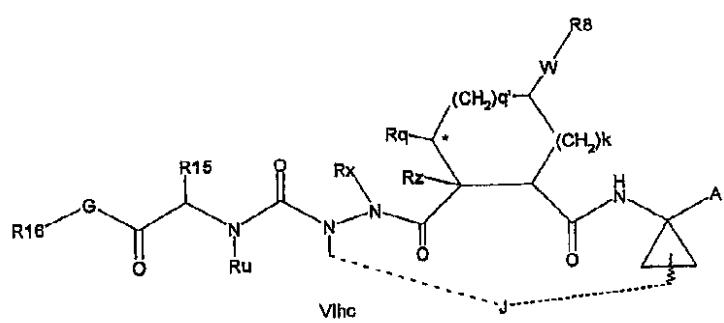
【化8】



10



20

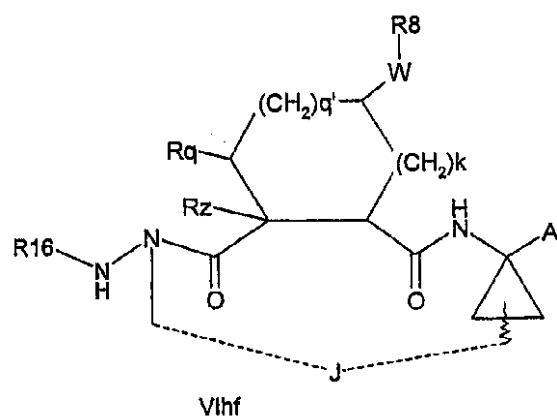
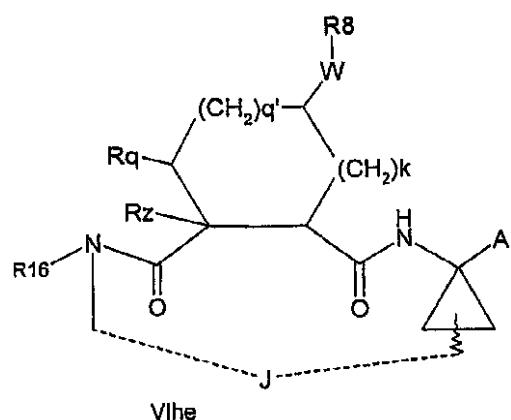
J鎖がR⁷に隣接する炭素に結合する対応する構造もまた好ましい。

30

【0020】

P3およびP4官能基の両方が存在しない、すなわち、mおよびnがそれぞれ0である式VIに含まれる好ましいマクロ環式構造として、下記式VIhe - VIhfの化合物が挙げられる。

【化9】



40

J鎖がR⁷に隣接する炭素に結合する対応する構造もまた好ましい。

【0021】

一般に、上述したような必要に応じて形成されるマクロ環式構造において、リンカーJは、3 - 10鎖原子、好ましくは5または6鎖原子などの4 - 7鎖原子といったような鎖原子の

50

飽和または部分不飽和アルキレン鎖、すなわち、隣接する炭素間の1 - 3個の不飽和結合、典型的には、1個の不飽和を有するアルキレン鎖である。鎖の長さは、もちろん、JがRd、Rj、Rx、Ry、R¹¹またはR⁷に隣接する炭素から伸びるかどうかに応じて変わる。適当な鎖が、WO 00/59929に詳細に記載されている。典型的には、Jを、13 - 16環原子（環に貢献しているP1、P2および存在すればP3基においてそれらの原子を含む）のマクロ環を提供するような大きさにする。Jを、14または15環原子のマクロ環を提供するような大きさにするのが都合がよい。

【 0 0 2 2 】

J鎖が、O、S、NH、NC₁ - C₆アルキルまたはN - C(=O)C₁ - C₆アルキルから選ばれる1または2個のヘテロ原子を含むのが都合がよい。J鎖が必要に応じて、NHまたはN - C(=O)C₁ - C₆アルキルから選ばれる1個のヘテロ原子を含むのがより都合がよく、N(Ac)が最も好ましい。窒素原子を含む鎖が、飽和しているのが最も好ましい。別の具体例において、Jは、OまたはSから選ばれる1個のヘテロ原子を含む。鎖が、HまたはメチルなどのR¹⁴で置換されてもよい。

典型的には、リンカー構造は飽和している。別の具体例として、Jは1 - 3個、好ましくは1個の二重結合を含み、典型的には、もし存在すればシクロアルキルR⁷官能基から1個の炭素の間隔をあける。

したがって、Jの代表例として、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンが挙げられ、そのいずれかは、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、ヒドロキシリル、ハロ、アミノ、オキソ、チオまたはC₁ - C₆チオアルキルで置換される；ペンテン - 3 - イル、ヘキセン - 4 - イル、ヘプテン - 5 - イル（ここで、3、4または5は、3と4、4と5などの炭素の間の二重結合を意味する。

【 0 0 2 3 】

都合のよいR⁷およびR^{7'}基として、R^{7'}がHであり、R⁷が、n - エチル、n - プロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロブチルメチル、2,2 - ジフルオロエチルまたはメルカブトメチルである基が挙げられる。R⁷が、n - プロピルまたは2,2 - ジフルオロエチルであるのが好ましい。

R⁷およびR^{7'}の別の好ましい立体配置は、R^{7'}がHであり、R⁷が、C₃ - C₇シクロアルキルまたはC₁ - C₃アルキルC₃ - C₇シクロアルキルである配置である。

R⁷およびR^{7'}のさらなる好ましい立体配置は、R^{7'}がHおよびR⁷がJである配置である。

【 0 0 2 4 】

別の具体例において、R⁷およびR^{7'}は一緒になって、スピロ - シクロブチル環などのスピロ - シクロアルキル官能基を形成し、スピロ - シクロプロピル環がさらに好ましい。これに関連して、「スピロ」は、単に、シクロアルキル環が、化合物のペプチドバックボンと1つの炭素原子を共有することを意味する。環は、置換または非置換である。好ましい置換基として、R^{7'a}が、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₅シクロアルキルまたはC₂ - C₆アルケニルであり、そのいずれかが必要に応じて、ハロで置換されるR^{7'a}によるモノまたはジ - 置換が挙げられる。

別の具体例において、置換基は、前述したJリンカーである。スピロ - シクロプロピル環のための一般に好ましい立体化学を下記に定義する。

特に好ましい置換基として、エチル、ビニル、シクロプロピル（すなわち、R⁷/R^{7'}の「スピロ」シクロアルキル環に対するスピロ - シクロプロピル置換基）、1 - または2 - ブロモエチル、1 - または2 - フルオロエチル、2 - ブロモビニルまたは2 - フルオロエチルとしてのR^{7'a}が挙げられる。

【 0 0 2 5 】

本発明の1つの具体例において、PCT/EP03/10595（これは全体を参考文献として本発明に援用される）に説明されるように、Aは-CR⁴R^{4'}である。

したがって、都合のよいR^{4'}基として、メチル、エチル、プロピル、エテニルおよび-C₁HCH₃などのC₁ - C₆アルキルが挙げられる。別の好ましいR^{4'}基として、必要に応じて置換されたフェニル、ピリジル、チアゾリルまたはベンズイミダゾリルまたはC₁ - C₃アルキ

10

20

30

40

50

ルアリールまたはC₁ - C₃アルキルヘテロアリール（ここで、アルキル部分は、メチル、エチル、プロピル、エテニルおよび-CH₂CH₂CH₃である）などのアリールまたはヘテロアリールが挙げられる。好ましいアリール部分として、必要に応じて置換されたフェニル、ベンゾチアゾールおよびベンズイミダゾールが挙げられる。

【0026】

好ましいR⁴基として、-NH₂、フルオロまたはクロロが挙げられる。別の好ましいR⁴基として、-OHが挙げられ、=Oが特に好ましい。

Aの別の具体例は、C(=O)NHR³（ここで、R³は、必要に応じて置換されたC₀ - C₃アルキルアリール、C₀ - C₃アルキルヘテロアリール、OC₀ - C₃アルキルアリールまたはOC₀ - C₃アルキルヘテロアリールである）である。適当な置換基は後記の定義において記載される。

Aの別の好ましい立体配置は、C(=O)OR¹であり、特にR¹がメチル、エチルまたはtert-ブチルなどのC₁ - C₆アルキルであるのが好ましく、水素が最も好ましい。

Aの特に好ましい立体配置は、C(=O)NHSO₂R²であり、R²が、必要に応じて置換されたC₁ - C₆アルキル、好ましくはメチルまたは必要に応じて置換されたC₃ - C₇シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルまたは必要に応じて置換されたC₀ - C₆アルキルアリール、好ましくは必要に応じて置換されたフェニルであるのが特に好ましい。適当な置換基は後記の定義において記載される。

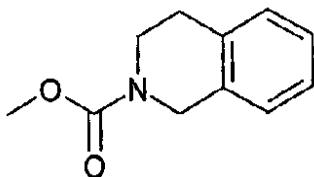
【0027】

環式P2基上の置換基-W-R⁸は、WO 00/59929、WO 00/09543、WO 00/09558、WO 99/07734、WO 99/07733、WO 02/60926、WO₀3/35060、WO 03/53349、WO₀3/064416、W = 03/66103、WO₀3/064455、WO₀3/064456、WO₀3/62265、WO₀3/062228、WO₀3/87092、WO 03/99274、WO₀3/99316、WO₀3/99274、WO₀4/03670、WO₀4/032827、WO₀4/037855、WO₀4/43339、WO₀4/92161、WO₀4/72243、5WO₀4/93798、WO₀4/93915、WO₀4/94452、WO₀4/101505、WO₀4/101602、WO₀4/103996、WO₀4113365などに広く記載されているプロリン置換基のいずれかを用いることができる。

【0028】

好ましいW官能基として、-OC(=O)NH-、-OC(=O)-、-NH-、-NR⁸'-、-NHS(O)₂-または-NHC(=O)-としてのWが挙げられ、特に-OC(=O)NH-または-NH-が好ましい。このようなW官能基に対する好ましいR⁸基として、WO₀009543、WO₀009558およびWO 00/174768に記載されているような必要に応じて置換されたC₀ - C₃アルキルカルボシクリルまたはC₀ - C₃アルキル-ヘテロシクリルが挙げられる。たとえば、環式P2基上のエステル置換基-W-R⁸として、C₁ - C₆アルカノイルオキシ、C₀ - C₃アルキルアリールオイルオキシ、特に(必要に応じて置換された)ベンゾイルオキシまたはC₀ - C₃アルキルヘテロシクロイルオキシ、特に、

【化10】



などのWO 01/74768に記載された基が挙げられる。

【0029】

この文献もまた、たとえば、エチル、イソプロピルなどのC₁ - C₆アルキル、シクロヘキシリルなどのC₀ - C₃アルキルカルボシクリル、2,2-ジフルオロエチル、-C(=O)NRc（ここで、Rcは、C₁ - C₆アルキル）、C₀ - C₃アルキルシクロプロピル、C₀ - C₃アルキルアリールまたはC₀ - C₃アルキルヘテロシクリルなどの別の-W-R⁸の可能性を記載している。

【0030】

現在のところ好ましいW官能基として、-S-、特に-O-が挙げられる。このような具体例におけるR⁸の好都合な例として、C₀ - C₃アルキルアリールまたはC₀ - C₃アルキルヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール(これらのいずれかは、必要に応じてR⁹でモノ、ジまたはトリ置換される)が挙げられる;

ここで、R⁹は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチル、アミノまたはアミド(たとえば、必要に応じてC₁ - C₆アルキルでモノ-またはジ-置換されたアミノまたはアミド)、C₀ - C₃アルキルアリール、C₀ - C₃アルキルヘテロアリールまたはカルボキシリル(ここで、アリールまたはヘテロアリール部分は、R¹⁰で必要に応じて置換される);

ここで、R¹⁰は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ(C₁ - C₆アルキルでモノ-またはジ-置換されたアミノなど)、アミド(C₁ - C₃アルキルアミドなど)、スルホニルC₁ - C₃アルキル、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチル、カルボキシリルまたはヘテロアリールである。 10

【0031】

典型的には、C₀ - C₃アルキルアリールまたはC₀ - C₃アルキルヘテロアリールとしてのR⁸のC₀ - C₃アルキル成分は、メチルであり、特に存在しない、すなわちCoが好ましい。アリールまたはヘテロアリール成分は、後記の定義において詳細に説明される。

好ましいR⁹として、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ(ジ-(C₁ - C₃)アルキルアミノなど)、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₆アルキルなど)、アリールまたはヘテロアリール(アリールまたはヘテロアリールは、R¹⁰で必要に応じて置換される)が挙げられる;

ここで、R¹⁰は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ(モノ-またはジ-C₁ - C₃アルキルアミノなど)、アミド(-NHC(O)C₁ - C₃アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₆アルキルなど)、ハロ、トリフルオロメチルまたはヘテロアリールである。 20

【0032】

好ましいR¹⁰として、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₆アルキルなど)、ハロまたはヘテロアリールが挙げられる。

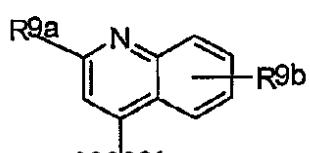
特に好ましいR¹⁰として、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、メトキシ、クロロ、アミノ、アミド(たとえば、-NHC(O)C₁ - C₃アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₆アルキルなど)またはC₁ - C₃アルキルチアゾールが挙げられる。

R⁸の好ましい具体例として、そのいずれかは、非置換であるか、またはR⁹でモノまたはジ置換された、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ベンジル、1-ナフチル、2-ナフチルまたはキノリニルが挙げられ、特に非置換であるか、またはR⁹でモノまたはジ置換された1-ナフチルメチルまたはキノリニルが好ましい。 30

【0033】

現在のところ好ましいR⁸は、

【化11】



[式中、R^{9a}は、C₁ - C₆アルキル; C₁ - C₆アルコキシ; チオC₁ - C₃アルキル; C₁ - C₆アルキルで必要に応じて置換されたアミノ; C₀ - C₃アルキルアリール; またはC₀ - C₃アルキルヘテロアリール、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル(アリール、ヘテロアリールまたは複素環は、R¹⁰で必要に応じて置換される);

ここで、R¹⁰は、C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇シクロアルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、アミド、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである; および

R^{9b}は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、アミノ、アミド、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチル、カルボキシリルである]

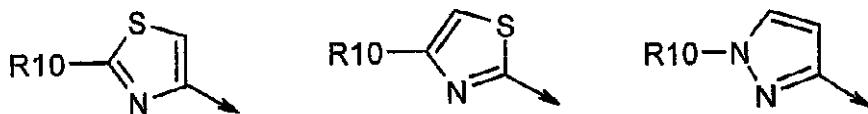
である。 40

50

【0034】

都合のよいR^{9a}として、アリールまたはヘテロアリール（すべては、定義のようにR¹⁰で必要に応じて置換される）が挙げられ、特に、R^{9a}が、

【化12】

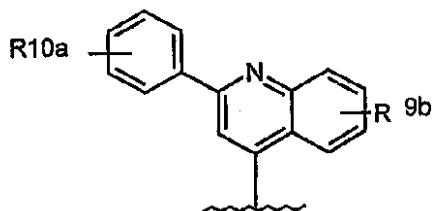


[式中、R¹⁰は、H、C₁ - C₆アルキルまたはC₀ - C₃アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、C₁ - C₆アルキルで必要に応じてモノ - またはジ - 置換されたアミノ(C₁ - C₆アルキルでモノ - またはジ置換されたアミノなど)、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₆アルキルなど)、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである] 10
から選ばれるのが都合がよい。

【0035】

R^{9a}が、フェニルであるのが都合がよく、したがって、R⁸は、

【化13】



10

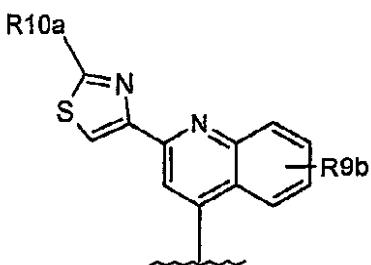
20

[式中、R^{10a}は、H、C₁ - C₆アルキル；C₁ - C₆アルコキシ；またはハロ；およびR^{9b}は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、ジ(C₁ - C₃アルキル)アミンなどのアミノ(C₁ - C₃アルキルアミノなど)、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₃アルキルなど)、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチルまたはカルボキシルである] 30
である。

【0036】

別の好ましいR⁸は、

【化14】



30

40

[式中、R^{10a}は、H、C₁ - C₆アルキルまたはC₀ - C₃アルキル - C₃ - C₆シクロアルキル、アミノ(C₁ - C₆アルキルでモノ - またはジ - 置換されたアミのなど)、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₃アルキルまたはC(=O)N(C₁ - C₃アルキル)₂など)、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル；およびR^{9b}は、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆ - アルコキシ、必要に応じてC₁ - C₆アルキルでモノ - またはジ置換されたアミノ、アミド(-NHC(O)C₁ - C₆アルキルまたはC(=O)NHC₁ - C₃アルキルまたはC(=O)N(C₁ - C₃アルキル)₂など)、NO₂、OH、ハロ、トリフルオロメチルまたはカルボキシルである] 40
である。

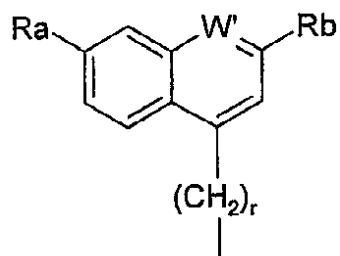
上記具体例において、R^{9b}がC₁ - C₆ - アルコキシであるのが都合がよく、メトキシであるのが好ましい。

50

【0037】

たとえば、Wがエーテルである場合、さらなるR⁸は、式：

【化15】



10

[式中、W'は、NまたはCH、rは、0または1、Ra'は、H、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルシクロアルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、ヒドロキシまたはアミンおよびRb'は、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルシクロアルキル、C₁-C₆アルキルオキシ、C₁-C₆チオアルキル、シクロアルキルC₀-C₃アルキルオキシ、C₁-C₃アルキルオキシC₁-C₃アルキル、C₀-C₃アルキルアリールまたはC₀-C₃アルキルヘテロシクリルである]

で示される。特に好ましいエーテル置換基は、7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシである。

【0038】

Wが結合である場合、R⁸が、WO₂004/072243またはWO₂004/113665に記載のような置換または非置換複素環式環系であるのが好ましい。

20

Wが結合である場合のR⁸の代表例として、必要に応じて置換されてもよい以下の芳香族基が挙げられる：1H-ピロール、1H-イミダゾール、1H-ピラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、キノリン、シンノリン、1H-ピロロ[2,3]-b]ピリジン、1H-インドール、1H-ベンゾイミダゾール、1H-インダゾール、7H-プリン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン、1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-チオン、2,3-ジヒドロ-1H-インドール、1,3-ジヒドロインドール-2-オン、1H-インドール-2,3-ジオン、1,3-ジヒドロ-ベンゾイミダゾール-2-オン、1H-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、ベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[d]イソキサゾール、ベンゾ[d]イソチアゾール、1H-キノリン-2-オン、1H-キノリン-4-オン、1H-キナゾリン-4-オン、9H-カルバゾール、1H-キナゾリン-2-オン。

30

【0039】

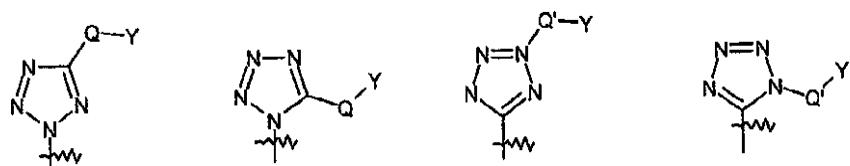
Wが結合である場合のR⁸のさらなる代表例として、必要に応じて置換されてもよい以下の非芳香族基が挙げられる：アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール、ピラゾリジン、イミダゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-チオン、ピロリジン-2-オン、ピロリジン-2,5-ジオン、ピペリジン-2,6-ジオン、ピペリジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、ピペラジン-2-オン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン-1,1-ジオキシド、ピラゾリジン-3-オン、イミダゾリジン-2,4-ジオン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、[1,4]ジオキサン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン。

40

【0040】

Wが結合である場合のR⁸の好ましい例として、テトラゾールおよびその誘導体が挙げられる。テトラゾール部分は、環式P2骨格に連結し、必要に応じて下記：

【化16】



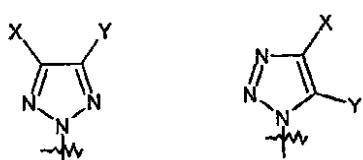
[式中、Q*は、不在、-CH₂-、-O-、-NH-、-N(R^{1*})、-S-、-S(=O)₂-および-(C=O)-から選ばれる；Q*は、不在、-CH₂-および-NHから選ばれる；Y*は、H、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アリール、C₀-C₃ヘテロシクリルから選ばれる；R^{1*}は、H、C₁-C₆アルキル、カルボシクリル、C₀-C₃アリール、C₀-C₃ヘテロシクリルから選ばれる] 10
に示すように置換される。

置換テトラゾールの代表例は、WO₂004/072243の表1に記載されており、構造は、直後またはWO₂004/113665に記載される。

【0041】

Wが結合である場合のR⁸のさらなる好ましい例として、トリアゾールおよびその誘導体が挙げられる。トリアゾール部分は、環式P2骨格に連結し、必要に応じて下記：

【化17】



20

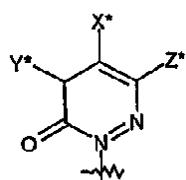
[式中、X*およびY*は独立して、H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃カルボシクリル、-CH₂-アミノ、-CH₂-アリールアミノ、-CH₂-ジアリールアミノ、-(C=O)-アミノ、-(C=O)-アリールアミノ、-(C=O)-ジアリールアミノ、C₀-C₃アリール、C₀-C₃ヘテロシクリルから選ばれるか、または別例として、X*およびY*はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、アリールおよびヘテロアリールから選ばれる環式部分を形成する] に示すように置換される。

置換トリアゾールの代表例は、WO₂004/072243の表2に記載されており、構造は、直後またはWO₂004/113665に記載される。 30

【0042】

Wが結合である場合のR⁸のさらなる好ましい例として、ピリダジノンおよびその誘導体が挙げられる。ピリダジノン部分は、環式P2骨格に連結し、必要に応じて以下：

【化18】



40

[式中、X*、Y*およびZ*は独立して、H、N₃、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、カルボシクリル、アミノ、C₀-C₃アリール、-S-アリール、-O-アリール、-NH-アリール、ジアリールアミノ、ジヘテロアリールアミノ、C₀-C₃ヘテロシクリル、-S-ヘテロアリール、-O-ヘテロアリール、NH-ヘテロアリールから選ばれるか、または別例として、XおよびYまたはYおよびZはそれらが結合する炭素原子と一緒にになって、アリールおよびヘテロアリール環式部分を形成する] に示すように置換される。

置換ピリダジノンの代表例は、WO₂004/072243の表3に記載されており、構造は、直後またはWO₂004/113665に記載される。

【0043】

50

好ましいP3基（すなわち、mが1である場合）は、天然または非天然アミノ酸、特に、L-バリル、L-ロイシル、L-イソロイシルまたはL-t-ロイシルなどの脂肪族アミノ酸に似る。WO 02/01898に示されるように、さらなる好ましいP3基として、C₀-C₃アルキルシクロアルキルアラニン、特に、必要に応じてCO₂Rgで置換されるシクロヘキシリルアラニン（ここで、Rgは、H、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルアリール、C₀-C₃アルキルヘテロシクリル、C₀-C₃アルキルシクロアルキルまたはアミン）；またはN-アセチルピペリジンまたはテトラヒドロピランが挙げられる。したがって、好ましいR¹¹基として、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルC₃-C₇シクロアルキリルなどのC₀-C₃アルキルカルボシクリル、C₀-C₃アルキルアリールまたはC₀-C₃アルキルヘテロアリールが挙げられ、そのいずれかは必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、アミノ、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆チオアルキル、C(=O)OR¹⁴、カルボキシリル(C₁-C₆アルコキシ)カルボニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルで置換され、特に、置換基は、ヒドロキシまたはC(=O)OR¹⁴である。
。

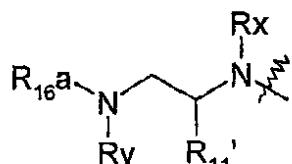
【0044】

特に好ましいR¹¹として、tert-ブチル、イソ-ブチル、シクロヘキシリル、フェニルエチル、2,2-ジメチル-プロピル、シクロヘキシリルメチル、フェニルメチル、2-ピリジルメチル、4-ヒドロキシ-フェニルメチルまたはカルボキシリルプロピルが挙げられる。現在のところ最も好ましいR¹¹は、tert-ブチル、イソブチルまたはシクロヘキシリルである。
。

【0045】

本発明の具体例として、P4が不在であり（すなわち、nが0）、P3官能基がカルボニルを欠いている（すなわち、Uが不在）化合物が挙げられる。代表的な部分構造として、下記式Ii：

【化19】



Ii

[式中、RxおよびRyは前記と同意義であり、Hが好ましい；

R^{11'}は、C₁-C₆アルキル、好ましくはL-バリル、L-ロイシル、L-イソロイシル、L-t-ロイシルの側鎖などのC₃-C₅分枝アルキルである；またはシクロヘキシリルまたはシクロヘキシリルメチルなどのC₀-C₂アルキルC₃-C₇シクロアルキルである；

R¹⁶aは、-Rba、-S(=O)pRba、-C(=O)Rbaである；

Rbaは、C₁-C₆アルキル、C₀-C₃アルキルヘテロシクリル、C₀-C₃アルキルカルボシクリルである]

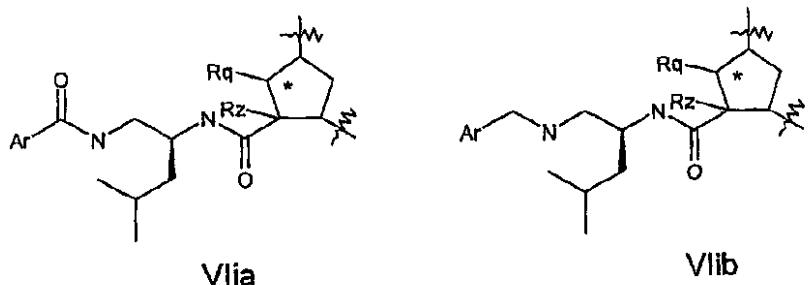
が挙げられる。

別例として、部分構造Iiの化合物を、適当なR⁷基とRx、RyまたはR^{11'}の1つと間でマクロ環化してもよい。

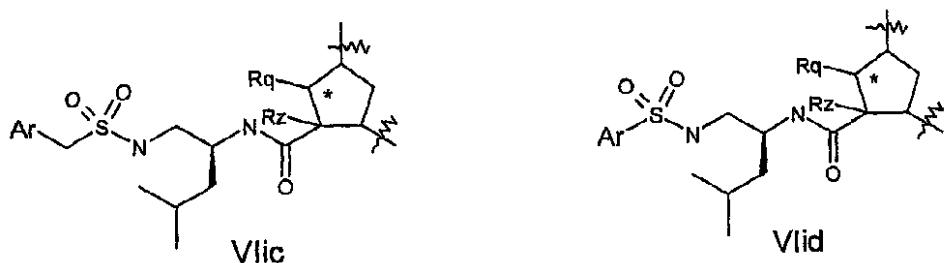
【0046】

カルボニルを欠いている（すなわち、可変基Uが不在である）P3官能基の代表的具体例として、下記式VIia-VIid：

【化20】



10



[式中、Arは、カルボシクリルまたはヘテロシクリル、特にアリールまたはヘテロアリー
ルであり、そのいずれかは必要に応じて、R⁹で置換される]

20

が挙げられる。kが1およびq'が0である化合物との関連において式VIia - VIidの部分構造を説明したが、式VIiのこのような立体配置が、qおよびkの他の値にも適用されることは明らかであろう。同様に、式VIicおよびVIidの部分構造は、ロイシンに対応するR¹¹基を示すが、これらの立体配置が、他のR¹¹基、特に、たとえばt-ブチルアラニン/t-ロイシンなどの天然または非天然のL-アミノ酸の側鎖に類似する基に適用可能であることは明らかであろう。

【0047】

nが1である本発明化合物におけるR¹⁵は、たとえば、C₀ - C₃アルキルC₃ - C₇シクロアルキルなどの必要に応じて置換されたC₁ - C₆アルキルまたはC₀ - C₃アルキルカルボシクリルであるのが好ましく、そのいずれかは必要に応じて置換される。好ましいP4基は、典型的に、天然または非天然アミノ酸、特に、L-バリル、L-ロイシリル、L-イソロイシリル、L-t-ロイシリルまたはL-シクロヘキシリルアラニンなどの脂肪族アミノ酸の類縁体であり、したがって、好ましいR¹⁵基として、シクロヘキシリル、シクロヘキシリルメチル、tert-ブチル、イソ-プロピルまたはイソ-ブチルが挙げられる。

30

好ましいG基として、-NRy-、特に、Ryがメチル、好ましくはHまたはヒドラジンである-NRy-が挙げられる。

【0048】

さらに好ましいG基は0であり、その結果、P4(存在すれば)のカルボニルまたはP3(存在すれば)のカルボニルとのエステルが形成されるか、またはU基が存在しない可変基の場合エーテルが形成される。R¹⁶に対する慣例の医薬的に許容しうるエーテルまたはエステルキャッピング基として、C₁ - C₆アルキル(特に、メチルまたはt-ブチル)、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル(特に、ビリジル、ベンズイミダゾリル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル)またはC₀ - C₃アルキルカルボシクリル(特に、フェニル、ベンジル、インダニル)が挙げられ、そのいずれかは必要に応じて、ヒドロキシ、ハロ、アミノまたはC₁ - C₆アルコキシで置換される。

40

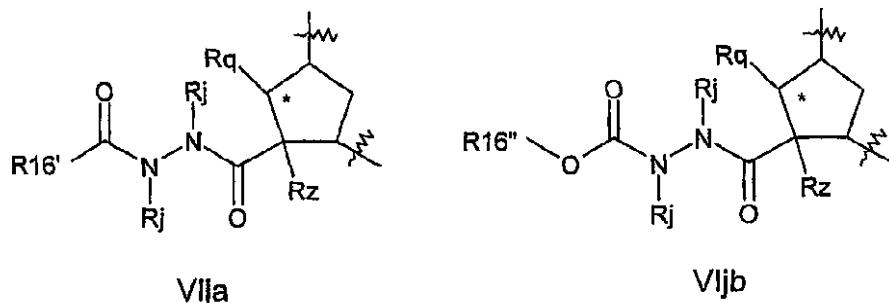
【0049】

本発明の好ましい化合物は、ヒドラジン官能基を含むことができ、たとえば、Tが-NRd-であり、mが1である場合、nは0または1である。別例として、特に、mが0である場合、Gは-NHNH-などの-NRjNRj-でありうる。化合物は一般に、GおよびTの両方においてヒドラジンを含まない。mおよびnが0である式VIに含まれる好ましいヒドラジンとして、下記

50

の部分構造VIja - VIjb :

【化 2 1】



10

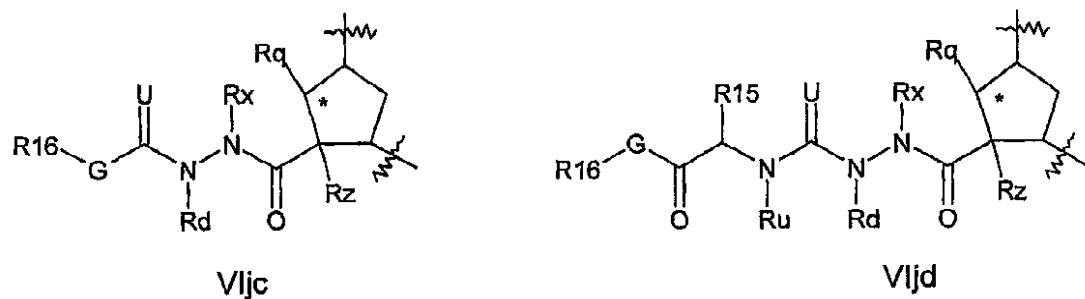
で示される化合物が挙げられる。式VIjaおよびVIjbにおけるR¹⁶'は、第1アルキル炭素が酸素基で置換されてケト官能基を形成し、R¹⁶'がアルキル、アルキルヘテロシクリルまたはアルキルカルボシクリル部分の残りである、アルキル(またはC₁ - C₃ - アルキルヘテロシクリルまたはC₁ - C₃アルキルカルボシクリル)とみなしうる。式VIjbは、炭素がオキソ置換基および-O Rb(ここでRbは前記と同意義であり、典型的には、t-ブチルなどのC₁-C₆アルキル、ピリジルなどのC₀-C₃アルキルヘテロシクリルまたはベンジルもしくはフェニルなどのC₀-C₃アルキルカルボシクリルであり、そのいずれかは前記のとおり必要に応じて置換される)で置換されるR¹⁶がメチレン基である別形体を示す。部分構造VIjaおよびVIjbは、示すように(両方のRjがH)直線分子であることができ、または好ましくは示されるRj基の一方は、Jを介して適当なR⁷基に対してマクロ環を形成することができる。

20

〔 0 0 5 0 〕

mが1である別の式VIのヒドラジンとして、下記の部分構造VIjcおよびVIjd：

【化 2 2】



30

[式中、G、 R^{15} 、 R^{16} 、Rx、Rd、Rq、Rz、およびRuは前記式VIと同意義である]

で示される化合物が挙げられる。部分構造VIjcおよびVIjdの化合物は、示すように（両方のRxおよびRdがH）直線分子であることができ、または好ましくは示されるRxまたはRd基の一方は、Jを介して適当なR⁷基に対してマクロ環を形成することができる。

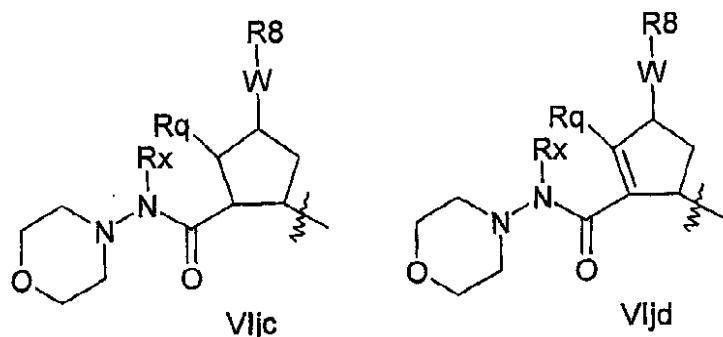
式VIja - VIjdはP2骨格として5員の炭素環式環が示されるが、本発明のこの態様が、q'およびkの他の立体配置に等しく適合されることを明らかである。Rx、Rdに含まれる好みの具体的な例は、RqおよびRzがHである化合物または、Rzがオレフィン結合であり、RqがC₁-C₂アルキルである化合物である。

40

[0 0 5 1]

別のヒドラジン様立体配置は、Gがアミノであり、mおよびnが0であり、R¹⁶がピリジルまたはピリミジニルなどの下記に示すN-架橋不飽和複素環、またはピペラジニル、ピペリジニル、特に、モルホリニルなどの下記に示す飽和複素環である場合に見出される。このような具体例として、式VIIcおよびVIIid:

【化23】



の化合物が挙げられる。

部分構造VIjeは、示すように直線分子であることができ、または好ましくはRxは、Jを介して適当なR⁷基に対してマクロ環を形成することができる。これらの部分構造は、P2骨格について5員環で示されるが、この立体配置がq'およびkの他の値にまで及ぶことは容易に明らかである。同様に、これらの立体配置はR¹⁶として、他のN-架橋複素環に適用することができる。

【0052】

一般に式VIに戻ると、本発明化合物のための好ましいR¹⁶基として、2-インダノール、インダニル、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-チオフェンメチル、シクロヘキシルメチル、2,3-メチレンジオキシベンジル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、2-ピリジルメチル、シクロブチル、イソ-ブチル、n-プロピル、メチルまたは4-メトキシフェニルエチルが挙げられる。

現在のところ好ましいR¹⁶基として、2-インダノール、インダン、2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル、2-チオフェンメチル、2,3-メチレンジオキシベンジルまたはシクロヘキシルメチルが挙げられる。

非天然アミノ酸として、側鎖が20種の天然アミノ酸の1つではないL-アミノ酸が挙げられる。非天然アミノ酸の例として、L-ベータ-メチルスルホニルメチルアラニン、L-シクロヘキシルアラニン、L-tert-ロイシン、L-ノルロイシン、L-ノルバリン、L-オルニチン、L-サルコシン、L-シトルリン、L-ホモフェニルアラニン、L-ホモセリン、L-ベータ-(1-ナフチル)アラニン、L-ベータ-(2-ナフチル)アラニンなどが挙げられる。非天然アミノ酸の例としてまた、20種の天然アミノ酸に対応するD-アミノ酸および上述したアミノ酸などの他の側鎖を有するD-アミノ酸が挙げられる。

【0053】

本明細書で用いる「C₁-C₆アルキル」(C₁-C₆alkとも略されるか、またはC₁-C₆アルキルオキシなどの化合物を表現するのに用いられる)は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびその単純な異性体などの直鎖および分枝鎖脂肪族炭素鎖を含むことを意図する。アルキル基は不飽和結合を含んでもよい。さらに、C₁-C₆アルキル中のいずれかのC原子は必要に応じて、1、2または結合価が許す場合、3個のハロゲンおよび/またはヘテロ原子S、O、NHで中断されたアルキル鎖で置換される。もし、ヘテロ原子が鎖末端に位置するならば、1または2個の水素原子で適当に置換される。C₁-C₄アルキルおよびC₁-C₅アルキルは、炭素数のために必要なように調節されたC₁-C₆アルキルに対応する意味をもつ。

【0054】

本明細書で用いる「C₁-C₃アルキル」として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピルが挙げられ、そのいずれかは、上述のように必要に応じて置換されるか、またはヘテロ原子で中断されるか、またはC₂またはC₃の場合、CH₂=CHなどの不飽和結合を有する。

【0055】

10

20

30

40

50

本明細書で用いる「C₁ - C₃アルキレン」は、プロピレン、エチレン、特に、メチレンなど二価のC₁ - C₃アルキルジイル部分を含むことを意図する。Jのための典型的に長いアルキレン鎖は、1 - 3個の不飽和を含み、および / または上述のようにヘテロ原子で中断される。

「アミノ」として、NH₂、NHC₁ - C₆アルキルまたはN(C₁ - C₆ - アルキル)₂、特に、C₁ - C₃アルキル別形体が挙げられる。

「アミド」として、C(=O)NH₂、およびC(=O)NHC₁ - C₆アルキル、C(=O)N(C₁ - C₆アルキル)₂、特に、C(=O)NHC₁ - C₃アルキル、C(=O)N(C₁ - C₃アルキル)₂またはたとえば、-NHC(=O)CHC(CH₃)₃などの-NH(C=O)C₁ - C₆アルキルならびに-NH(C=O)C₁ - C₃アルキルなどのアルキルアミドが挙げられる。

【0056】

本明細書で用いる「ハロ」またはハロゲンは、F、Cl、Br、I、特にクロロ、好ましくはフルオロを含むことを意図する。

本明細書で用いる「C₀ - C₃アルキルアリール」は、フェニル、ナフチルまたはC₃ - C₇シクロアルキルに縮合したフェニル（例えはインダニルなど）などのアリール部分を含むことを意図し、当該アリールは直接結合する（すなわち、C₀）または上記C₁ - C₃アルキレンで定義したような中間のメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基を介して結合する。他に特記しない限り、アリールおよび / またはその縮合シクロアルキル部分は必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルコキシC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルカノイル、アミノ、アジド、オキソ、メルカブト、ニトロ、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルから選ばれる1 - 3個の置換基で置換されていてもよい。「アリール」は、対応する意味、すなわち、C₀ - C₃アルキル連結がないという意味をもつ。

【0057】

本明細書で用いる「C₀ - C₃アルキルC₃C₇シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリルまたはシクロヘプチルなどのC₃ - C₇シクロアルキル基を含むことを意図され、ここで、シクロアルキルは、直接（すなわち、C₀アルキル）または上記C₁ - C₃アルキレンのために定義されたような中間のメチル、エチルまたはプロピル基を介して結合する。シクロアルキル基は、不飽和結合を含んでもよい。他に特記しない限り、シクロアルキル部分は必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルコキシC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルカノイル、アミノ、アジド、オキソ、メルカブト、ニトロC₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルから選ばれる1 - 3個の置換基で置換される。

【0058】

本明細書で用いる「C₀ - C₃アルキルカルボシクリル」は、C₀ - C₃アルキルアリールおよびC₀ - C₃アルキルC₃ - C₇シクロアルキルを含むことを意図する。他に特記しない限り、アリールまたはシクロアルキル基は必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルコキシC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルカノイル、アミノ、アジド、オキソ、メルカブト、ニトロ、C₀ - C₃アルキルカルボシクリルおよび / またはC₀ - C₃アルキルヘテロシクリルから選ばれる1 - 3個の置換基で置換される。「カルボシクリル」は、対応する意味、すなわち、C₀ - C₃アルキル連結がないという意味をもつ。

【0059】

本明細書で用いる「C₀ - C₃アルキルヘテロシクリル」は、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアジノリル、イソチアジノリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラゾリルなどのモノ環式、飽和または不飽和、ヘテロ原子含有環、またはキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアジノリル、ベンズイソチアジノリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾ

10

20

30

40

50

- 1,2,3 - トリアゾリル、ベンゾ - 1,2,4 - トリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾフランニル、ベンゾチエニル、ベンゾピリジル、ベンゾピリミジル、ベンゾピリダジニル、ベンゾピラゾリルなどのフェニル環に縮合したこのような基のいずれかを含むことを意図し、当該環は、直接、すなわち(C₀)または上記C₁ - C₃アルキレンのために定義されたような中間のメチル、エチル、プロピルまたはイソプロピル基を介して結合する。芳香族的特徴をもつこのような不飽和環のいずれもが、本明細書においてヘテロアリールと称されてもよい。他に特記しない限り、複素環および/またはその縮合フェニル部分は必要に応じて、ハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルコキシ、C₁ - C₆アルコキシC₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルカノイル、アミノ、アジド、オキソ、メルカプト、ニトロ、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルから選ばれる1 - 3個の置換基で置換されていてもよい。「ヘテロシクリル」および「ヘテロアリール」は、対応する意味、すなわち、C₀ - C₃アルキル連結がないという意味をもつ。

【0060】

したがって、上記定義の範囲にあるヘテロシクリルおよびカルボシクリル部分は、典型的に、5または特に、6個の環原子を有するモノ環式環または4、5または6員環に縮合した6員環を含む二環式環構造である。

典型的なこのような基として、C₃ - C₈シクロアルキル、フェニル、ベンジル、テトラヒドロナフチル、インデニル、インダニル、アゼパニル、アゾカニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、インドリニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、チオピラニル、フラニル、テトラヒドロフラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、テトラゾリル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、キノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、キナゾリニル、テトラヒドロキナゾリニルおよびキノキサリニルなどのヘテロシクリルが挙げられ、そのいずれかが必要に応じて、本明細書に定義するように置換されてもよい。

【0061】

したがって、飽和複素環部分として、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラニル、チオピラニル、ピペラジニル、インドリニル、アゼチジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロフラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、1,4,5,6 - テトラヒドロピリミジニルアミン、ジヒドロ - オキサゾリル、1,2 - チアジナニル - 1,1 - ジオキシド、1,2,6 - チアジアジナニル - 1,1 - ジオキシド、イソチアゾリジニル - 1,1 - ジオキシドおよびイミダゾリジニル - 2,4 - ジオンなどの基が挙げられるが、不飽和複素環として、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリルなどの芳香族的特徴をもつ基が挙げられる。各ケースにおいて、複素環はフェニル環と縮合して、二環式環系を形成することができる。

【0062】

合成

溶液または固相または両方の組み合わせにおいて異なる化学的方策によって本発明化合物の合成を行うことができる。適当に保護された個々のビルディングブロックをまず製造し、次いで、連結させる（すなわち、P2+P1 P2 - P1）ことができる。別法として、ビルディングブロックを連結させ、インヒビター配列の合成の後の段階で修飾することができる。次いで、さらなるビルディングブロック、ビルディングブロックの前駆体または所望の構造のより大きいプレハブフラグメントを成長鎖に結合させることができる（たとえば、R¹⁶ - G - P3+C(=O) - P2 - P1 R¹⁶ - G - P3 - P2 - P1またはR¹⁶ - G - P4 - P3+C(=O) - P2 -

10

20

30

40

50

P1 R¹⁶ - G - P4 - P3 - C(= O) - P2 - P1) 。

【 0 0 6 3 】

アジド法、混合炭酸 - カルボン酸無水物（クロロギ酸イソブチル）法、カルボジイミド（ジシクロヘキシリカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミドまたは水溶性カルボジイミド）法、活性エステル（pニトロフェニルエステル、N - ヒドロキシスクシンイミドエステル）法、ウッドワードK試薬法、カルボニルジイミダゾール法、リン試薬または酸化還元法などの標準的カップリング手順を用いて、2つのアミノ酸、1つのアミノ酸と1つのペプチドまたは2つのペプチドフラグメントの間のカップリングを行うことができる。これらの方法（特に、カルボジイミド法）には、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは4 - DMAPを添加することによって増進することができるものもある。これらのカップリング反応は、溶液（液相）または固相のいずれかにおいて行うことができる。10

【 0 0 6 4 】

さらに明確に言うと、カップリングステップは、連結アミド結合を形成するためのカップリング試薬の存在下における一方の反応物の遊離カルボキシルと他方の反応物の遊離アミノ基との脱水的カップリングを含む。このようなカップリング試薬の記述は、たとえば、M.Bodanszky、「Peptide Chemistry」、2nd rev ed.、Springer - Verlag、Berlin、Germany(1993)（以下、Bodanszkyと称する；これは全体を参考文献として本発明に援用される）などのペプチド化学の一般的教科書に見出される。適当なカップリング剤の例は、N, N' - ジシクロヘキシリカルボジイミドまたはN - エチル - N' - [(3ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミドの存在下におけるN,N' - ジシクロヘキシリカルボジイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールである。実用的で有用なカップリング剤は、市販の（ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ）トリス - (ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、単独または1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは4 - DMAPとともに用いる。もう1つの実用的で有用なカップリング剤は、市販の2 - (IH - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレートである。さらに別の実用的で有用なカップリング剤は、市販の0 - (7 - アザベンゾトリゾール - 1 - イル) - N ,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートである。20

【 0 0 6 5 】

カップリング反応は、たとえば、ジクロロメタン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中で行う。たとえば、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、N - メチルピロリジンまたは4 - DMAPなどの第三級アミンを過剰に加えて反応混合物を約pH8に保持する。反応温度は通常、0 ~ 50 の範囲であり、反応時間は通常、15分 ~ 24時間の範囲である。30

一般に、構成アミノ酸の官能基をカップリング反応中に保護して、望ましくない結合の形成を避けなければならない。使用しうる保護基は、Greene、「Protective Groups in Organic Chemistry」, John Wiley & Sons, New York(1981)および「The Peptides : Analysis, Synthesis, Biology」, Vol.3, Academic Press, New York(1981)（以降、単純にGreeneと称する；これらは全体を参考文献として本発明に援用される）に記載されている。C末端残基の - カルボキシル基は通常、切断してカルボン酸を得ることができるエステルとして保護される。使用しうる保護基として、1)メチル、トリメチルシリルおよびt - ブチルなどのアルキルエステル、2)ベンジルおよび置換ベンジルなどのアラルキルエステル、または3)弱塩基またはトリクロロエチルおよびフェナシルエステルなどの弱い還元的手段で切断しうるエステルが挙げられる。40

【 0 0 6 6 】

カップリングされる各アミノ酸の - アミノ基は典型的に保護される。当業界で公知の保護基のどれでも用いることができる。このような基の例として、1)ホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp - トルエンスルホニルなどのアシル基；2)ベンジルオキシカルボニル(CbzまたはZ)および置換ベンジルオキシカルボニルおよび9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)などの芳香族カルバメート基；3)tert - ブチルオキシカルボニル(Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオ50

キシカルボニルなどの脂肪族カルバメート基；4)シクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニルなどの環式アルキルカルバメート基；5)トリフェニルメチルおよびベンジルなどのアルキル基；6)トリメチルシリルなどのトリアルキルシリル；および7)フェニルチオカルボニルおよびジチアスクシノイルなどのチオール含有基が挙げられる。好ましい - アミノ保護基は、BocまたはFmocのいずれかである。pH合成のための適当に保護された多くのアミノ酸誘導体が市販されている。

【0067】

次のカップリングステップの前に - アミノ保護基を切断する。Boc基を用いる場合、選択法は、そのまままたはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸、またはジオキサンまたは酢酸エチル中のHClである。次いで、得られるアンモニウム塩をカップリング前もしくはインシトゥにて、水性緩衝液またはジクロロメタンまたはアセトニトリルまたはジメチルホルムアミド中の第三級アミンなどの塩基性溶液で中和する。Fmoc基を用いる場合、選択試薬は、ジメチルホルムアミド中のピペリジンまたは置換ピペリジンであるが、いずれかの第二級アミンを用いることができる。0 ~ 室温の間の温度、通常は、20 - 22 で保護を行う。10

上記のいずれかを用いて、ペプチドの製造中、側鎖官能基を有する天然または非天然アミノ酸を典型的に保護する。当業者であれば、側鎖官能基のための適当な保護基の選択および使用が、アミノ酸およびペプチドにおける他の保護基の存在に応じて変わることを理解するであろう。このような保護基の選択において、 - アミノ基の脱保護およびカップリング中に基が除去されないことが望ましい。20

【0068】

たとえば、 - アミノ保護基としてBocを用いる場合、以下の側鎖保護基が適している : p - トルエンスルホニル(トシリル)部分を用いてLysおよびArgなどのアミノ酸のアミノ側鎖を保護することができる；アセトアミドメチル、ベンジル(Bn)またはtert - ブチルスルホニル部分を用いてシステインのスルフィド含有側鎖を保護することができる。ベンジル(Bn)エーテルを用いてセリン、トレオニンまたはヒドロキシプロリンのヒドロキシ含有側鎖を保護することができる；およびベンジルエステルを用いてアスパラギン酸およびグルタミン酸のカルボキシ含有側鎖を保護することができる。

【0069】

- アミン保護のためにFmocを選択する場合、通常、tert - ブチルベースの保護基が受容される。たとえば、リシンおよびアルギニンのためにBocを、セリン、トレオニンおよびヒドロキシプロリンのためにtert - ブチルエーテルを、およびアスパラギン酸およびグルタミン酸のためにtert - ブチルエステルを用いることができる。トリフェニルメチル(トリチル)部分を用いてシステインのスルフィド含有側鎖を保護することができる。30

一旦インヒビター配列が完了すれば、保護基の選択によってどのような方法が指示されても、保護基を除去する。これらの手順は、当業者には周知である。

【0070】

P2置換基の導入

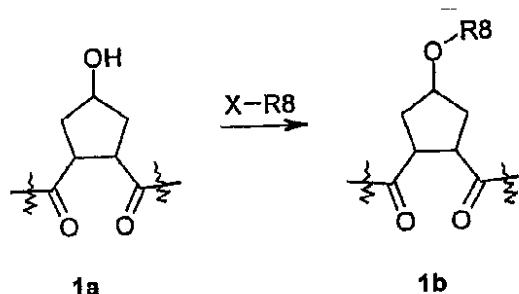
本発明にしたがって、化合物の合成のいずれかの都合のよい段階において、P2骨格にR⁸を結合することができる。1つのアプローチは、最初にR⁸基をP2骨格にカップリングさせ、次いで、他の所望のビルディングブロック、すなわちP1および必要に応じてP3およびP4を付加する。もう1つのアプローチは、非置換P2骨格を用いて、P1、P2と存在すればP3およびP4部分をカップリングさせ、その後、R⁸基を付加する。40

【0071】

q'が0およびkが1である飽和P2骨格における手法を表す反応工程式1に示すように、WがOであり、R⁸がアルキル、C₀ - C₃アルキルカルボシクリル、C₀ - C₃アルキルヘテロシクリルである化合物を、E.M.Smithら(J.Med.Chem.(1988)、31、875 - 885)に記載の手順にしたがって製造することができる。

反応工程式1

【化24】



10

後記のとおり製造することができる非置換P2骨格(1a)を含む化合物を、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、水素化ナトリウムまたはカリウムt-ブトキシドなどの塩基で処理し、得られるアルコキシドをアルキル化剤R⁸-X(ここで、Xは、ハライド、メシレート、トリフレートまたはトシレートなどの適当な脱離基)と反応させ、所望の置換誘導体(1b)を得る。

【0072】

別法として、XがOHまたはSHである場合、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)などの活性化剤の存在下、化合物(1a)のヒドロキシ基を所望のアルコールまたはチオールと反応させるミツノブ反応(Mitsunobu、1981、Synthesis、January、1 - 28；Ranoら、Tetrahedron Lett.、1995、36、22、3779 - 3792；Krchnakら、Tetrahedron Lett.、1995、36、5、6193 - 6196；Richterら、Tetrahedron Lett.、1994、35、27、4705 - 4706)を介してP2置換基を誘導することもできる。

20

アルコール(1a)をホスゲンで処理して、対応するクロロホルムートを得、次いで、炭酸水素ナトリウムまたはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、アミン、R⁸NH₂で処理して、カルバメート、すなわち、Wが-OC(=O)NH-を得、一方、アルコール(1a)を酸無水物または酸ハライド(たとえば酸塩化物)などのアシリ化剤、R⁸-CO-Xと反応させて、エステル、すなわち、Wが-OC(=O)-を得る。

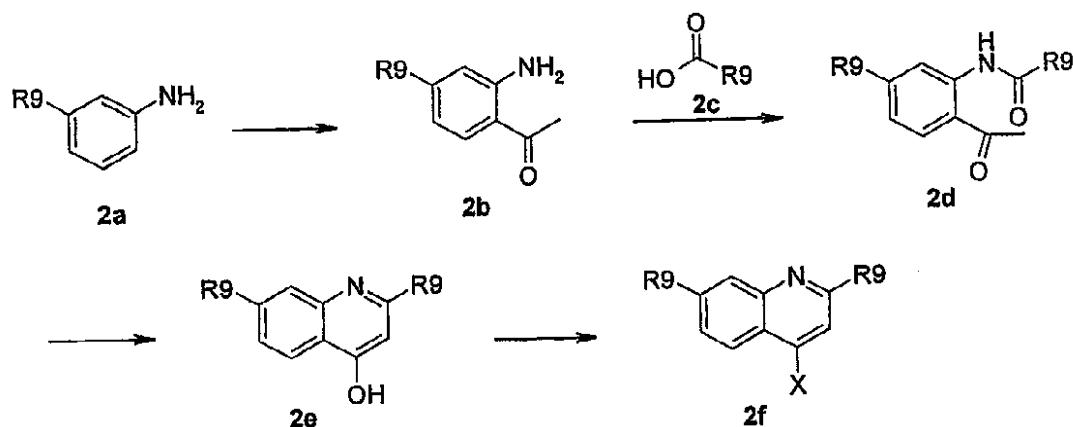
【0073】

種々のアルコールR⁸-OHおよびアルキル化剤R⁸-Xは、WO 00/09543およびWO 0/59929に記載されている。R⁸が置換キノリン誘導体である合成例を反応工程式3に示す。

30

反応工程式2

【化25】



40

ジクロロメタンなどの溶媒中、三塩化ホウ素および三塩化アルミニウムの存在下で塩化アセチルなどのアシリ化剤を用いる市販品または文献のいずれかにより入手可能な適当な置換アニリン(2a)のフリーデル-クラフツアシリ化により(2b)を得る。POCl₃などのカルボキシレート基に対する活性化剤の存在下、たとえば、ピリジン中などの塩基性条件下(2b)を複素環式カルボン酸(2c)にカップリングさせ、次いで、tert-ブタノール中、カリウ

50

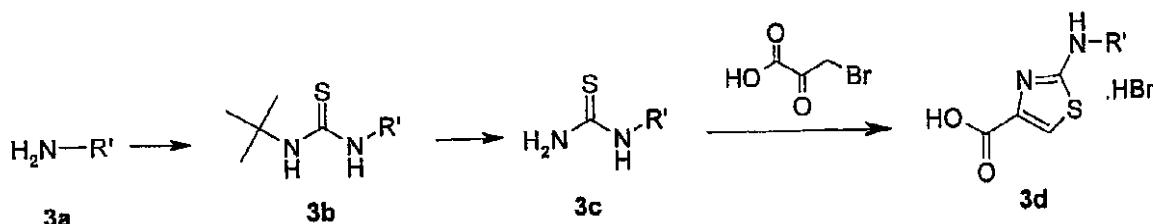
ムtert-ブトキシドなどの塩基性条件下、閉環および脱水を行い、キノリン誘導体(2e)を得る。上述のように、ミツノブ反応においてキノリン誘導体(2e)をアルコールにカップリングさせうるか、またはたとえば、塩化ホスホリルなどのハロゲン化剤を用いて塩化物、臭化物またはヨウ化物などのハロゲン化物などの適当な脱離基によってヒドロキシ基を置換することができる。

【0074】

反応工程式2において、一般構造式(2c)をもつ種々のカルボン酸を用いることができる。これらの酸は、市販品または文献のいずれかにより入手可能である。BerdikhinaらのChem.Heterocycl.Compd.(Engl.Transl.)(1991)、427-433による手順にしたがう2-(置換)-アミノ-カルボキシ-アミノチアゾール誘導体の製造例を以下の反応工程式3に示す。

反応工程式3

【化26】



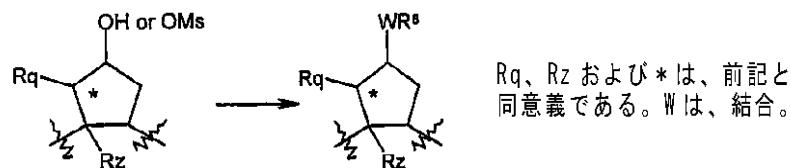
ジクロロメタンなどの溶媒中、ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下における適当なアミン(3a)とtert-ブチリソチオシアネート反応によって、異なるアルキル置換基R'を有するチオウレア(3c)を製造し、次いで、酸性条件下でtert-ブチル基を除去することができる。続いて、チオウレア誘導体(3c)を3-ブロモピルビン酸と縮合させて酸(3d)を得る。

【0075】

たとえば、メシレートまたは塩素などのハロゲンといったような適当な脱離基にヒドロキシ基を変換することにより対応するヒドロキシ誘導体のヒドロキシ基をアジド基に変換し、次いで、脱離基をアジドで置換するか、またはジフェニルホスホリルアジド(DPPA)などのアジド移動剤を使用することによって得られるアミノ置換炭素環から、R⁸置換基がアミン、アミド、ウレアまたはスルホンアミドを介して結合するP2ビルディングブロックを製造することができる。触媒水素添加またはいずれかの他の適当な還元方法によるアジドの還元によりアミンを得る。一般式R⁸-X(ここで、R⁸およびXは反応工程式1と同意義である)のアルキル化剤を用いる置換反応においてアミノ誘導体を反応させて、Wが-NH-である一般式VIの化合物の製造に用いるためのP2ビルディングブロックを形成することができる。標準的アミドカップリング条件下におけるアミノ置換炭素環と一般式R⁸-COOHの酸との反応により、R⁸置換基が、アミド結合を介して結合する化合物を得、塩基の存在下におけるアミノ置換炭素環とXがたとえば、塩化物などの脱離基であるスルホン酸R⁸-S(O)₂-Xの適当な誘導体との反応によりスルホンアミドを得る。環式骨格とR⁸置換基との間の連結が、ウレア基からなる化合物は、たとえば、アミノ置換炭素環をホスゲンで処理して、対応するクロロカルバメートを得、次いで、所望のアミンと反応させることによって製造することができる。別法として、ウレア連結の形成のために、アミノ置換炭素環を塩化カルバモイルまたは所望のR⁸置換基のイソシアネートと反応させることができる。対応する反応がP2基と他の環サイズおよび置換パターンに対して適用可能であることは明らかである。

たとえば、P2骨格上のハライドまたはメシレートなどの適当な脱離基を複素環式基などの所望のR⁸基で置換する置換反応を用いて、複素環式R⁸基が環式P2骨格に直接結合する、すなわち、一般式VIにおいてWが結合である化合物を製造することができる。別法として、P2前駆体のヒドロキシ基を複素環式R⁸基中の窒素原子と反応させるミツノブ反応を用いてR⁸基を導入することができる。

【化27】



P2前駆体においてテトラゾール部分を直接作り上げることによって、テトラゾール誘導体が環炭素の1つに結合する化合物を都合良く製造する。これは、たとえば、P2前駆体のヒドロキシ基をシアノ基に変換し、次いで、ナトリウムアジドなどのアジド試薬と反応させることによって達成することができる。たとえば、P2前駆体のヒドロキシ基をアジド基に変換し、次いで、得られるアジドおよび適当なアルキン誘導体の3+2シクロ付加反応によって、トリアゾール誘導体を直接P2前駆体上に作り上げることができる。
10

【0076】

市販のニトリル化合物をナトリウムアジドと反応させることによって、上述の置換またはミツノブ反応に用いるための構造的に異なるテトラゾールを製造することができる。アルキン化合物とトリメチルシリルアジドとの反応によってトリゾール誘導体を製造することができる。有用なアルキン化合物は、市販されているか、またはたとえば、A.Elangovan、Y.H.Wang、T.I.Ho、Org.Lett.、2003、5、1841 - 1844に記載のように、ソノガシラ反応、すなわち、 $PdCl_2(PPh_3)_3$ およびCuIの存在下、第一級アルキン、アリールハライドおよびトリエチルアミンの反応にしたがって製造することができる。他のビルディングブロックへのP2ビルディングブロックのカップリングの前または後のいずれかにP2ビルディングブロックに結合する場合に、複素環式置換基もまた修飾することができる。
20

Wが結合であり、R⁸が必要に応じて置換された複素環である化合物の製造のためのこれらの方法およびさらなる別法は、WO 2004/072243に広範に記載されている。

反応工程式1における炭素環式誘導体の別の環サイズおよび / またはW - R⁸置換基の位置をもつ化合物もまた、本発明化合物の製造に用いることができる。

【0077】

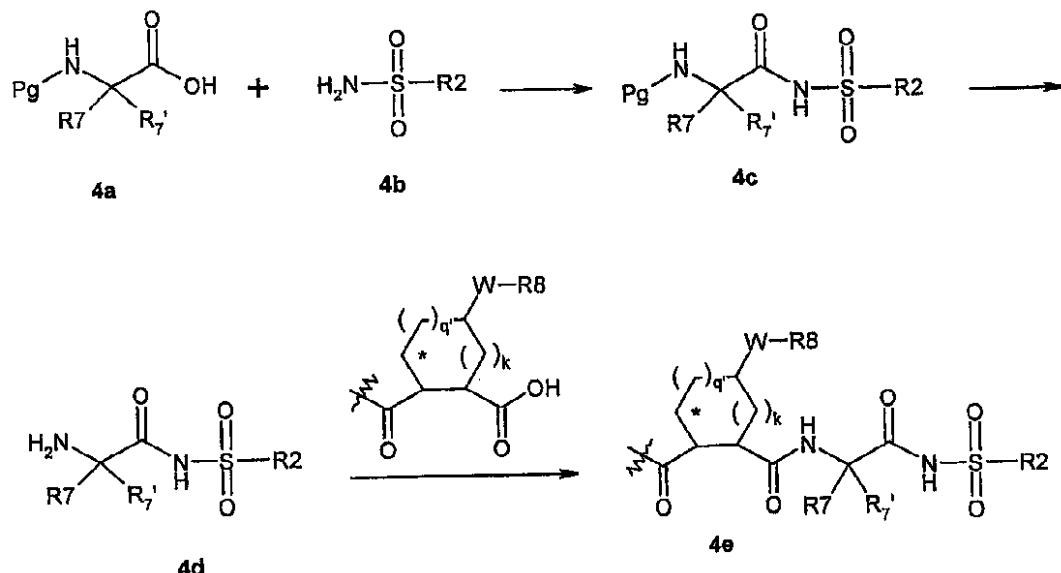
P1ビルディングブロックの合成および導入

P1フラグメントの製造で用いたアミノ酸は、市販品または文献のいずれかにより入手可能である。たとえば、Boehringer - IngelheimのWO 00/09543およびWO 0/59929またはBMSのUS2004/0048802を参照。
30

反応工程式4は、P1ビルディングブロックとして用い、次いでP2ビルディングブロックにカップリングするスルホンアミド誘導体の製造例を示す。

反応工程式4

【化28】



THなどの溶媒中、たとえば、N,N' - カルボニルジイミダゾール(CDI)などのカップリング剤でアミノ酸を処理し、次いで、1,8 - ディアザビシクロ[5.4.0]ウンデク - 7 - エン(DBU)などの強塩基の存在下で所望のスルホンアミド(4b)と反応させることにより、適当に保護されたアミノ酸(4a)にスルホンアミド基を導入することができる。別法として、ジイソブロピルエチルアミンなどの塩基の存在下、アミノ酸を所望のスルホンアミド(4b)で処理し、次いで、PyBOP(登録商標)などのカップリング剤で処理して、スルホンアミド基を導入することができる。標準的方法によってアミノ保護基を除去し、次いで、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ジイソブロピルアミンなどの塩基の存在下、0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロスulfato(HATU)などのカップリング剤を用いるといったようなアミド結合形成のための標準的方法を用いて上述のように製造したP2ビルディングブロックにカップリングさせ、Boc保護P2 - P1化合物(4e)を得る。別法として、たとえば、最終ステップなどの合成の後の段階でスルホンアミド基を導入することができる。この場合、たとえば、上述したような標準的ペプチドカップリング条件を用いて、逆保護パターン、すなわち、非保護アミノ官能基および保護酸官能基を有するアミノ酸をP2ビルディングブロックの酸官能基にカップリングさせる。使用する保護基のための適当な条件を用いる酸保護基の除去、次いで、上述したようなスルホンアミドのカップリングにより、化合物4eを得る。

【0078】

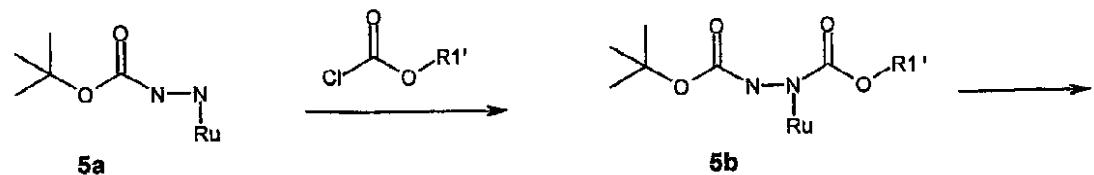
アミドまたはエステル形成のための標準的条件下でアミノ酸(4a)をそれぞれ適当なアミンまたはアルコールと反応させることによって、Aがエステルまたはアミドである一般式IVの化合物の製造のためのP1ビルディングブロックを製造することができる。OscarssonらのBioorg Med Chem 2003 11(13)2955 - 2963およびPCT/EP03/10595 (23.09.2003出願)（これらは全体を参考文献として本発明に援用される）の記載のように、適当なP1ビルディングブロックをP2ビルディングブロックにカップリングさせることによって、AがCR⁴R⁴である一般式IVの化合物を製造することができる。

【0079】

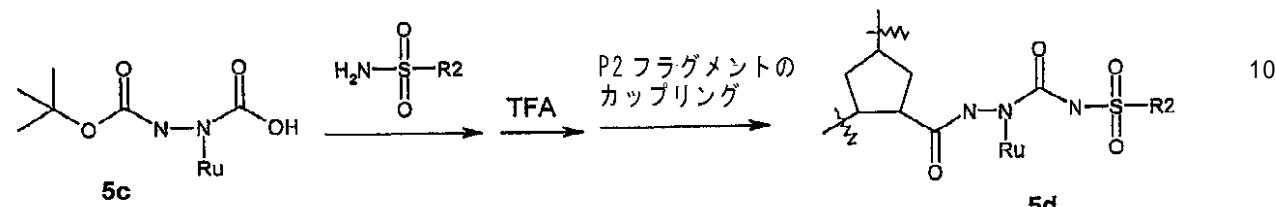
P2フラグメントへのカップリングにおける適当なP1アザ - アミノアシリル部分を用いることによって、アザペプチドP1残基を含む化合物、すなわち、QがNRuである一般式IVの化合物を製造することができる。アザ - アミノアシリル部分の製造は、M.D.BaileyらのJ.Med.Chem.、47(2004)、3788 - 3799に記載されており、その例を反応工程式5に示す。

反応工程式5

【化 2 9】



$R1'$ は、 $R1$ と同意義であるが、 H ではない。



たとえば、N-アルキル化カルバゼート(5a)後記反応工程式19に記載するように、適当なアルデヒドまたはケトンを用いる還元的アミノ化反応によって、市販のtert-ブチルヒドラジンに適当なN-連結側鎖を組み入れることができる。THFなどの溶媒中、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で5aと所望のクロロホルムートを縮合させて、5bを得る。次いで、R1'部分を必要に応じて、R1'がベンジルである場合の触媒水素添加などの特定のR1'に応じた適当な条件を用いて除去して、対応する酸を得ることができる。反応工程式4に記載のとおり、続いて起こる、得られる酸と所望のスルホンアミド誘導体との反応により、スルホンアミドキャップビルディングブロックを得る。別法として、カルバゼート5aとイソシアネートR³-N=C=Oとの反応により、MがNRuであり、AがCONHR³である一般式IVの化合物の製造用のビルディングブロックを得る。

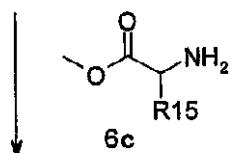
(0 0 8 0)

キャップされたP3およびP3-P4ビルディングブロックの合成

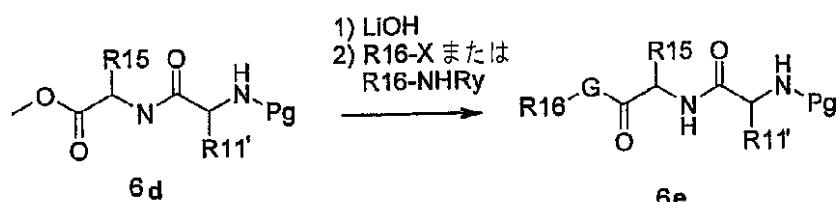
反応工程式6に示すように、ビルディングブロック $R^{16}-G-P3$ および $R^{16}-G-P4-P3$ を製造することができる。

反應工程式6

【化 3 0】



R11' は、R11 と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。



ジクロロメタン、クロロホルムまたはジメチルホルムアミドまたはその混合物などの溶媒中、DIEAまたはDMAPなどの塩基の存在下でHATU、DCC、HOBTなどのカップリング剤を用

10

20

30

40

50

いるような標準的ペプチドカップリング条件およびエステル形成条件を用いて、適当なN-保護アミノ酸(6a)を、アミノキャッピング基(R^{16} - NHRy)とカップリングさせて、アミド（すなわち、GがNHRyである）(6b)を得ることができる。別法として、炭酸セシウムまたは酸化(I)銀などの塩基の存在下でアミノ酸(6a)を一般式 R^{16} - X（ここで、 R^{16} は前記と同意義であり、Xはハライドなどの脱離基である）の化合物と反応させて、エステル（すなわち、GがOである）(6b)を得る。他方、前述のような標準的ペプチドカップリング条件を用いて、アミノ酸(6a)を第2の適当にO-保護したアミノ酸(6d)にカップリングさせて(6e)を得ることができる。エステル基を適当なキャッピング基(6b)と置換して、mおよびnが1である本発明化合物の製造に有用なフラグメント(6f)を得る。

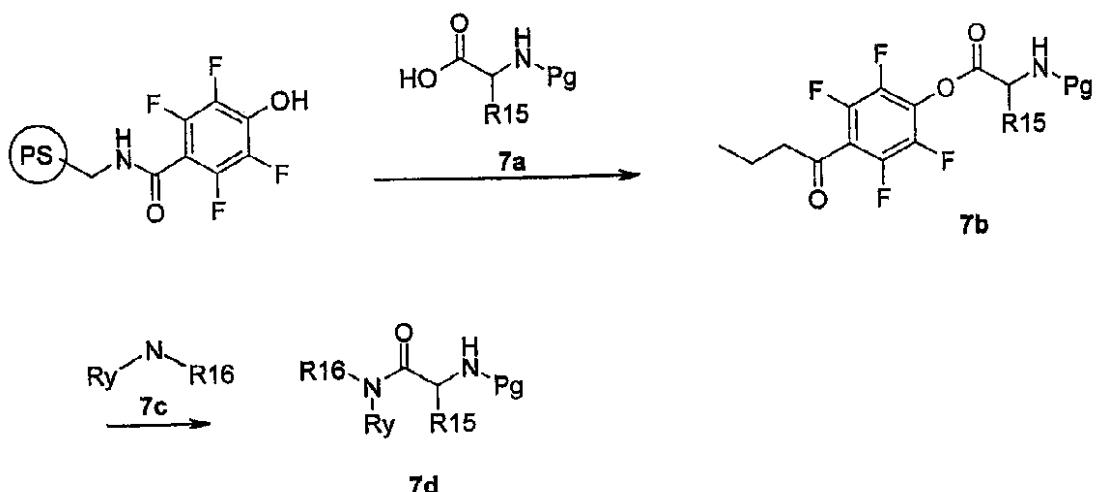
【0081】

10

反応工程式7に例示するように、GがN-Ryである場合、固相支持体上でキャップされたP3またはP2ビルディングブロックを製造することもできる。

反応工程式7

【化31】



ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドなどの溶媒中、N,N' - ジイソプロピルカルボジイミドなどのカップリング試薬およびDMAPなどの塩基の存在下、アミノ酸を所望の固相支持体と反応させることによって、適当なN-保護、たとえば、Boc保護アミノ酸(7a)をAgronaut樹脂PS - TFPなどの固相支持体に固定することができる。次いで、適当なキャッピング基(7c)で、固定されたアミノ酸(7b)を支持体から切断して、mまたはnが1である本発明化合物の製造に有用なフラグメント(7d)を得ることができる。必要に応じて、アミノ保護基を除去し、標準的方法を用いて適当なアミノ酸をカップリングさせて、mおよびnが1である本発明化合物の製造に有用なフラグメントを得ることができる。

P2ビルディングブロックの製造および組み入れ

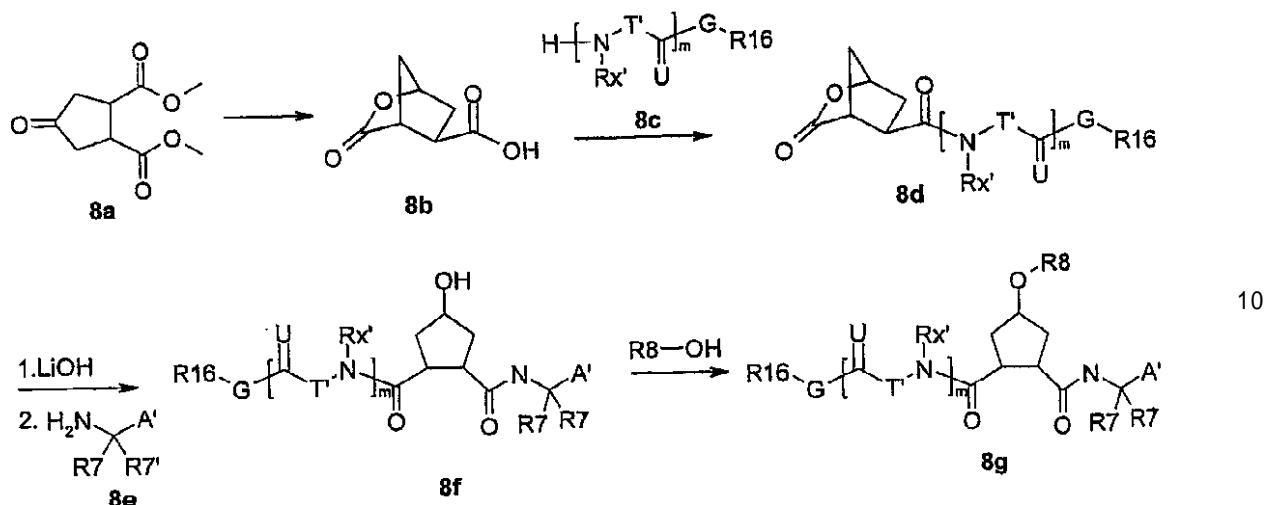
30

5員の飽和P2骨格を含む化合物の典型的な経路を反応工程式8に示す。

反応工程式8

40

【化32】



Rx' および T' は、それぞれ Rx および T と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。
 A' は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたは CR_4R_4' である。

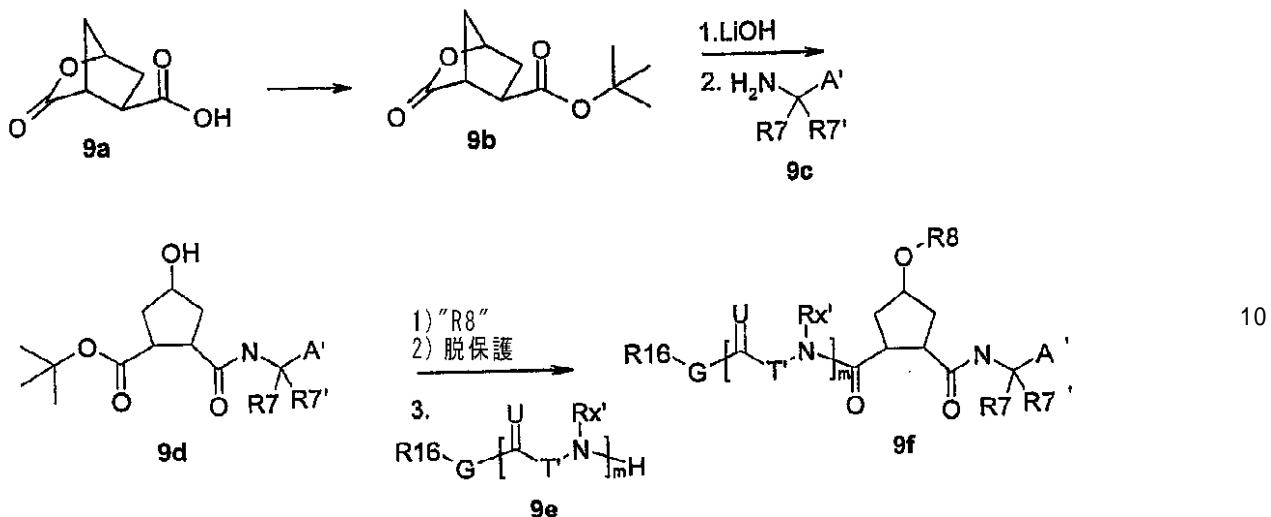
Rosenquistらの in Acta Chem. Scand. 46(1992)1127 - 1129に記載のように、メタノールなどの溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤でケト基を還元し、次いで、エステルを加水分解し、最終的にピリジンの存在下、無水酢酸中で閉環することによって、たとえば、3,4 - ビス(メトキシカルボニル)シクロペプチド(8a)から環式骨格(8b)を製造することができる。次いで、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中でのペプチドHATUおよびジイソプロピルアミンなどの慣例のカップリング条件を用いて、所望のP3フラグメント(8c)、P3 - P4フラグメントまたはキャッピング基 R^{16} - $NHRy$ のアミン官能基に得られた二環式酸(8b)をカップリングさせて、(8d)を得ることができる。たとえば、水酸化リチウムを用いる(8d)のラクトン開環により、酸を得、次いで、慣例のペプチドカップリング条件を用いて、P1ビルディングブロックまたは所望のP1フラグメント(8e)の先駆体のアミノ基にカップリングさせることができる。炭素環の R^8 - 置換基を、たとえば、上述したような適当なアルコールとのミツノブ反応または前述の他のいずれかの適当な方法によって導入することができる。 R^7 、 $R^{7'}$ および A' が、官能基を含む場合、当業者に認識された方法によって、必要に応じて適当にこれらを保護する。たとえば、前述のBodanzkyまたはGreeneなどを参照。

【0082】

反応工程式9は、ビルディングブロックが逆の順序で導入、すなわち、P1フラグメントがキャッピング基、P3またはP3 - P4ビルディングブロックの前に導入される、飽和P2骨格を含む式VIの化合物への別の経路を示す。

反応工程式9

【化33】



R_x' および T' は、それぞれ R_x および T と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。
 A' は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたは CR_4R_4' である。

たとえば、ジクロロメタンなどの溶媒中、ジメチルアミノピリジンおよびトリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジ-tert-ブチル-ジカーボネートで処理することによるtert-ブチルエステルとしての(9a)の酸基の保護により、エステル(9b)が得られる。反応工程式13に記載のようにラクトン開環およびP1ビルディングブロック(9c)のカップリングを行うか、またはP1フラグメントのアミン基により直接、(9d)を得る。上述のように R^8 -置換基を導入し、次いで、塩化メチレンなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸およびトリエチルシリランなどの酸性条件にエステルを付して酸保護基を除去し、最後に上述のようにP3ビルディングブロック(9e)、P3-P4ビルディングブロックまたはキャッピング基 R^{16} - NHR_y にカップリングさせることによって、(9f)を得る。 R^7 、 R^7' および A' が、官能基を含む場合、当業者に認識された方法によって、必要に応じて適当にこれらを保護する。たとえば、前述のBodanzkyまたはGreeneなどを参照。

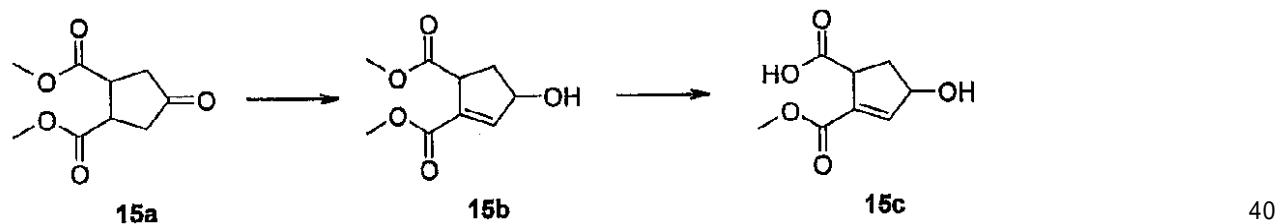
【0083】

式VIの化合物の製造に用いられる不飽和P2骨格を、下記のシクロペンテンに示すように30
製造することができる。

シクロペンテン骨格は、反応工程式10に記載のように、典型的に製造される。

反応工程式10

【化34】



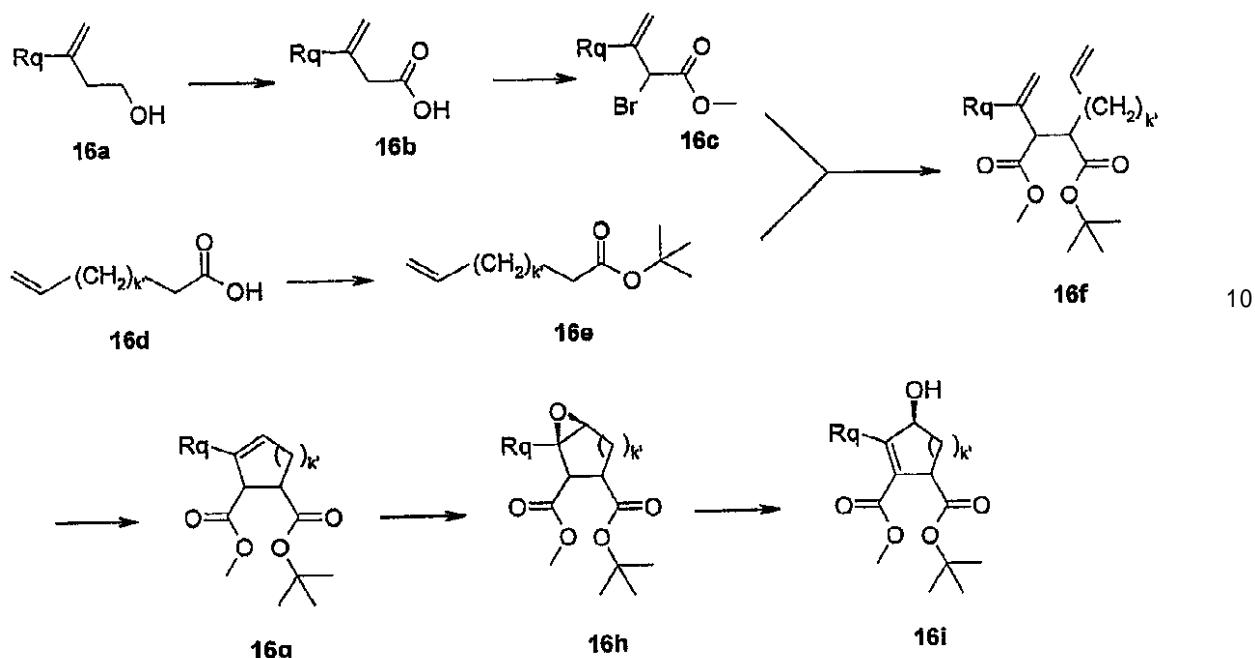
Dolbyらのin J.Org.Chem.36(1971)1277 - 1285に記載のように3,4-ビス(メトキシカルボニル)シクロペントナノン(10a)の臭素化-排除反応を行い、次いで、ケト官能基を水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で還元して、不飽和ヒドロキシ化合物(10b)を得る。たとえば、ジオキサンおよび水の混合物などの溶媒中、水酸化リチウムを用いる選択的エステル加水分解を行って、ヒドロキシ置換モノエステル誘導体(10c)を得る。

【0084】

メチル化シクロペンテン骨格などのRqが水素以外である不飽和P2ビルディング骨格は、反応工程式11に示すように製造することができる。

反応工程式11

【化35】



クロロクロム酸ピリジニウムなどの酸化剤を用いて市販の3 - メチル - 3 - プテン - 1 - オール(11a)を酸化し、次いで、アセチルクロリド、臭素およびメタノールで処理することにより、 - ブロモエステル(11c)を得る。次いで、得られるエステル(11c)をエノレート(11e)と反応させ、

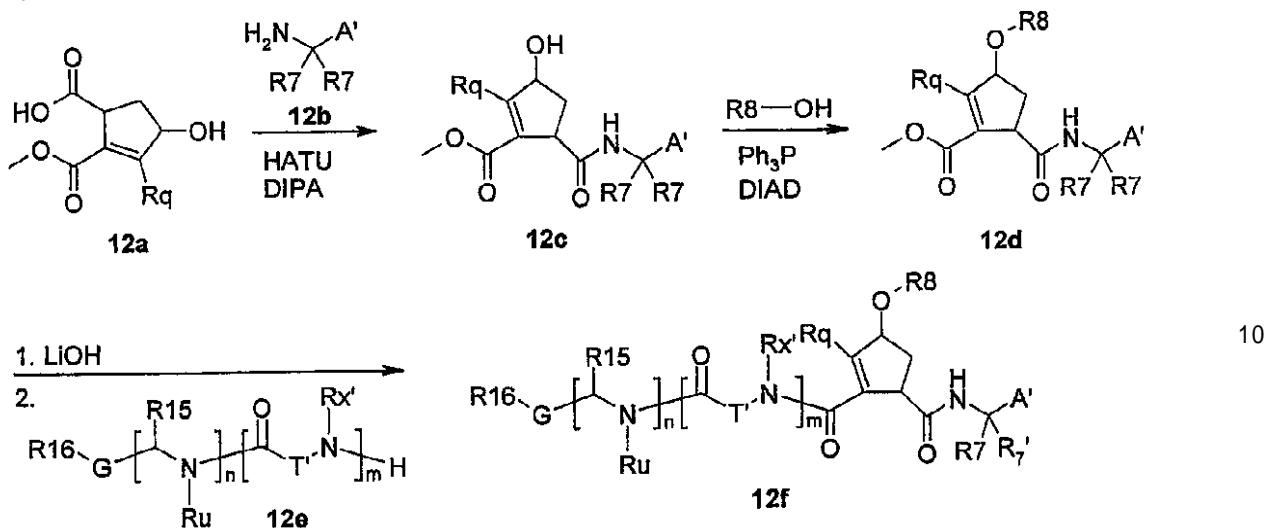
たとえば、対応するtert - ブチルエステルをテトラヒドロフランなどの溶媒中、リチウム - ジイソプロピルアミドなどの塩基で処理することによりアルキル化化合物(11f)を得る。 k' が1 - 3である対応する市販の酸(11d)を、ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下でジ - tert - ブチル - ジカーボネートで処理することにより、tert - ブチルエステル(11e)を製造することができる。上述のように行うオレフィンメタセシス反応による(11f)の環化により、シクロペンテン誘導体(11g)を得る。ジャコブセン不斉エポキシ化法を用いて、(11g)の立体選択的エポキシ化を行って、エポキシド(11h)を得ることができる。最後に、DBN(1,5 - ジアザビシクロ - [4.3.0]ノン - 5 - エン)などの塩基を添加して、アルコール(11i)を得る。必要に応じて、たとえば、パラジウム / 炭素などの触媒を用いる触媒的水素添加によって化合物(11i)の二重結合を還元して、対応する飽和化合物を得ることができる。

【0085】

次いで、得られる環式骨格を上述のように用いて、インヒビター配列を完成することができる。一例を反応工程式12に示す。

反応工程式12

【化36】



Rx' および T' は、それぞれ Rx および T と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。
 A' は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたは CR_4R_4' である。

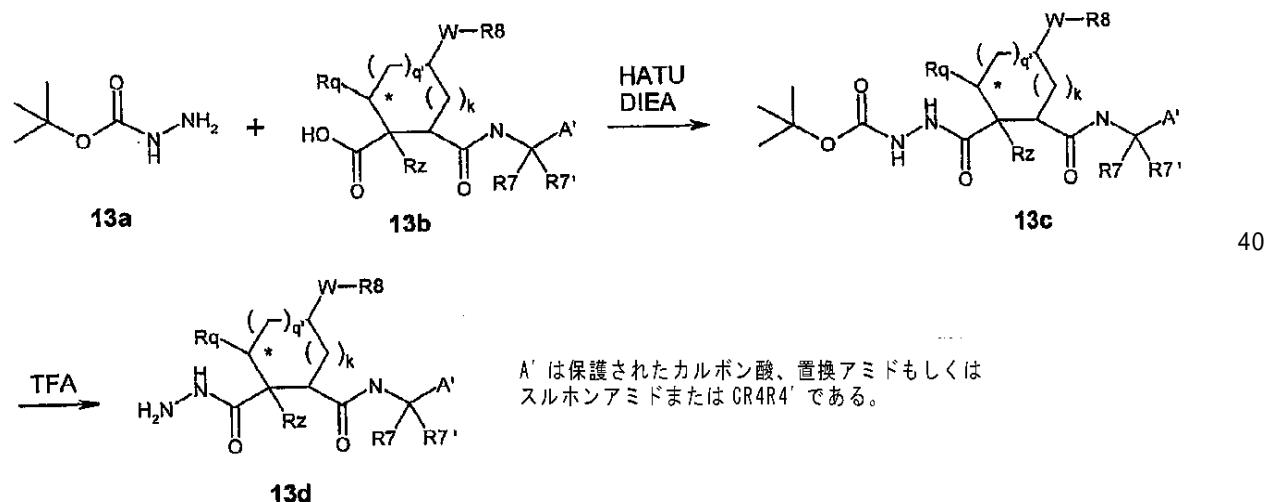
ジイソプロピルフェニルアミンなどの塩基の存在下、HATUを用いるなどの標準的アミドカップリング条件を用いて、P1ビルディングブロックまたはその適当な先駆体(12b)のアミノ基をシクロペンテン誘導体(12a)の酸にカップリングさせ、次いで、たとえば、前述のミツノブ条件によって R^8 -置換基を導入して(12d)を得ることができる。残りのエステルを加水分解し、次いで、所望のP3またはP3-P4ビルディングブロック(12e)のアミドカップリングを行い、次いで、必要に応じてP1部分を操作して、一般式VIで示されるシクロペンテン含有化合物(12f)を得る。 R^7 、 $R^{7'}$ および A' が、官能基を含む場合、当業者に認識された方法によって、必要に応じて適当にこれらを保護する。たとえば、前述のBodanzkyまたはGreeneなどを参照。

【0086】

P2部分に直接結合したヒドラジン含有キャッピング基を有する化合物、すなわち、P3およびP4ユニットが不在であり、GがNRjNRjである化合物は、反応工程式13に示すように製造することができる。

反応工程式13

【化37】



DMFなどの溶媒中、HATUおよびDIEAを用いるペプチドカップリング条件下で、必要に応じて一方または両方の窒素においてアルキル置換されたtert-ブチルカルバゼート(13a)と酸(13b)とを反応させて、13cを得る。必要に応じて、ジクロロメタンなどの適当な溶媒

中、たとえば、TFAなどを用いる酸性処理などの標準的手順によりboc基を除去して、ヒドラジン含有誘導体(13d)を得る。別法として、tert - プチルカルバゼート誘導体の代わりにモルホリン - 1 - イルアミン、ピペリジン - 1 - イルアミンなどのいずれかの適当なヒドラジン誘導体を酸13bに連結することができる。

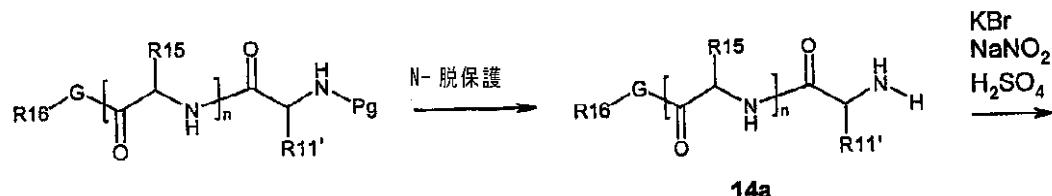
【0087】

たとえば、反応工程式14に示すように、次いで、P3またはP4 - P3ビルディングブロックを化合物13dの第一級アミンへカップリングさせることによって、得られた化合物をさらに伸長させることができる。

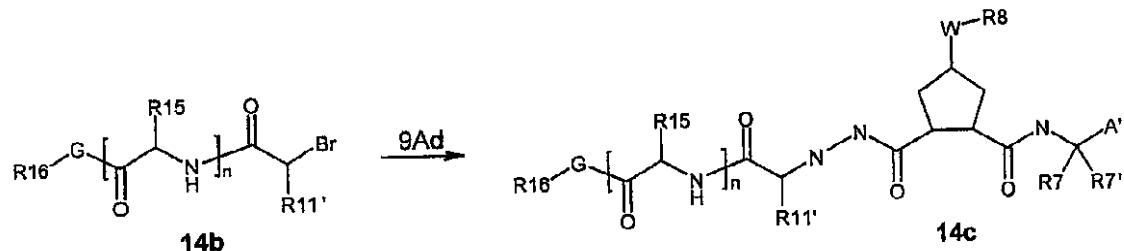
反応工程式14

【化38】

10



反応工程式7または8に記載のとおり製造



20

R11'は、R11と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。

A'は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたはCR4R4'である。

- アミノ化合物(14a)を亜硝酸ナトリウム、臭化カリウムおよび硫酸で処理して(YangらのJ.Org.Chem.(2001)、66、7303 - 7312)、対応する - ブロモ化合物(14b)を得、上述の誘導体(13d)と反応させてヒドラジン含有誘導体(14c)を得る。

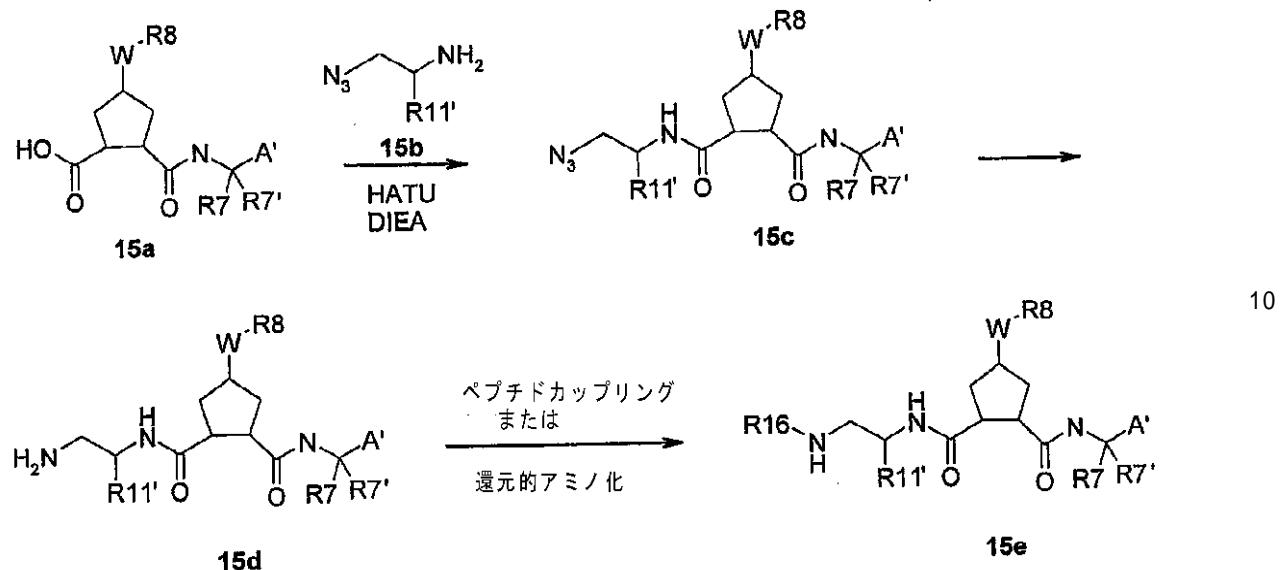
【0088】

30

P2骨格としてシクロヘキサン誘導体を例示する反応工程式15に示すように、P3ユニットにおいてカルボキシ基が存在しない化合物を製造することができる。

反応工程式15

【化39】

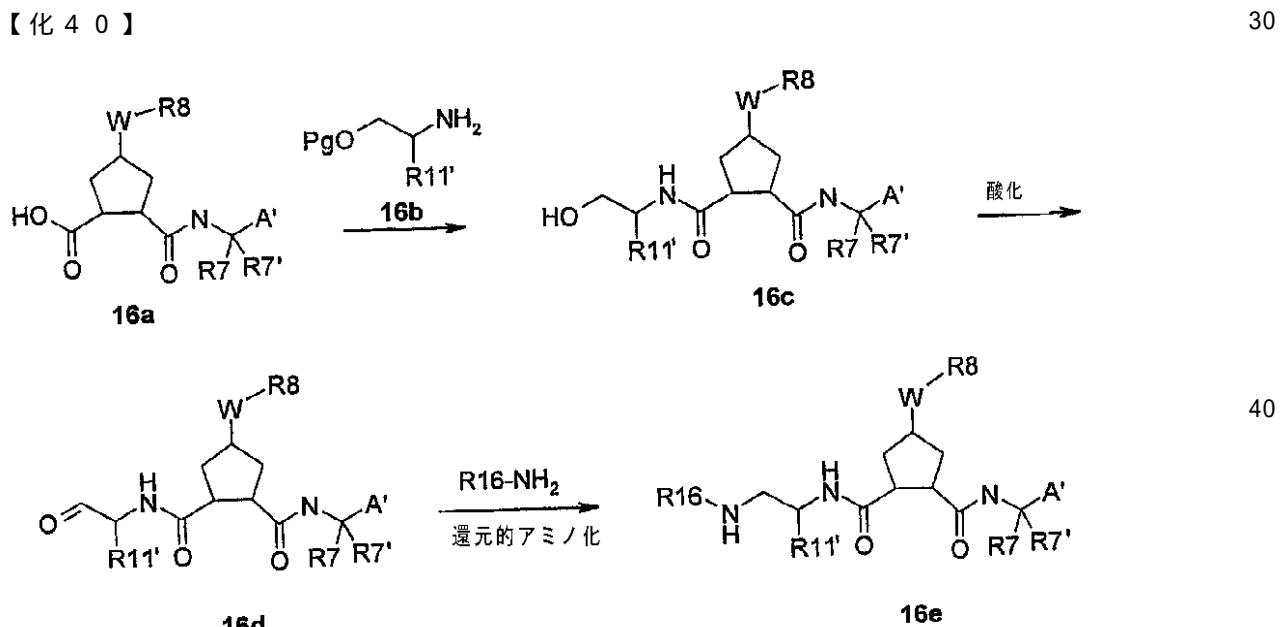


R11' は、R11 と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。
A' は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたはCR4R4'である。

標準的ペプチドカップリング条件を用いる文献からわかる方法によって製造されたアミノアジド誘導体(15b)と酸(15a)をカップリングさせることにより、アミド誘導体(15c)を得ることができる。たとえば、メタノールなどの溶媒中、ポリマー結合トリフェニルホスフィンによるか、または他のいずれかの適当な還元法により、アジド官能基を還元して、中間体(15d)を得、続いて、ペプチドカップリング条件下で酸と反応させるか、または還元的アミノ化反応においてアミンと反応させて、それぞれアミドおよび第二級アミンを得る。

【0089】

反応工程式16は、P3ユニットにカルボキシ基を含まない化合物への別の経路を示す。
反応工程式16



R11' は、R11 と同意義であるが、マクロ環の一部ではない。
A' は保護されたカルボン酸、置換アミドもしくはスルホンアミドまたはCR4R4'である。

反応工程式15におけるアジド誘導体(15b)を用いる代わりに対応する必要に応じて保護されたヒドロキシ誘導体(16b)を酸(16a)とのカップリング反応において用いることができ

、第一級アルコールを導入することができる。次いで、必要に応じて脱保護した後、アルコール(16c)をたとえば、デス - マーチンパーオージナンなどの適当な酸化剤で酸化して、対応するアルデヒドを形成することができる。還元的アミノ化反応において、THFなどの溶媒中、たとえば、ポリスチレン結合シアノスイ素化ホウ素などの試薬を用いて、アミン誘導体(16e)を得る。

別法として、適当な条件下、アルコール(16c)を適当なアシル化またはアルキル化剤と反応させて、それぞれエステルおよびエーテル化合物、すなわち、一般式VIにおいてGが0である化合物を得ることができる。

適当な条件を用いる形成されたアルコールと適当なアシル化またはアルキル化剤との続いての反応により、それぞれエステルおよびエーテル化合物、すなわち、一般式VIにおいてGが0である化合物を得ることができる。
10

反応工程式15および16は、シクロペンタン誘導体、すなわち、式VIにおいてq'が0およびkが1である化合物に関して記載したが、対応する方法が、式VIの他の化合物にも適用できることは明白であろう。

R⁷、R^{7'}およびA'が、官能基を含む場合、当業者に認識された方法によって、必要に応じて適当にこれらを保護する。たとえば、前述のBodanzkyまたはGreeneなどを参照。

【0090】

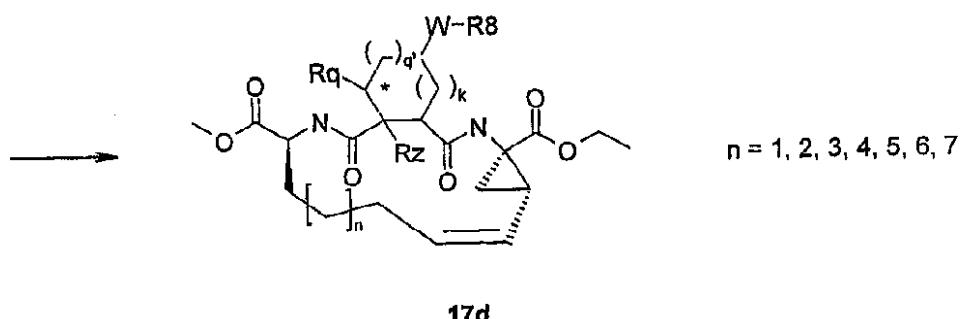
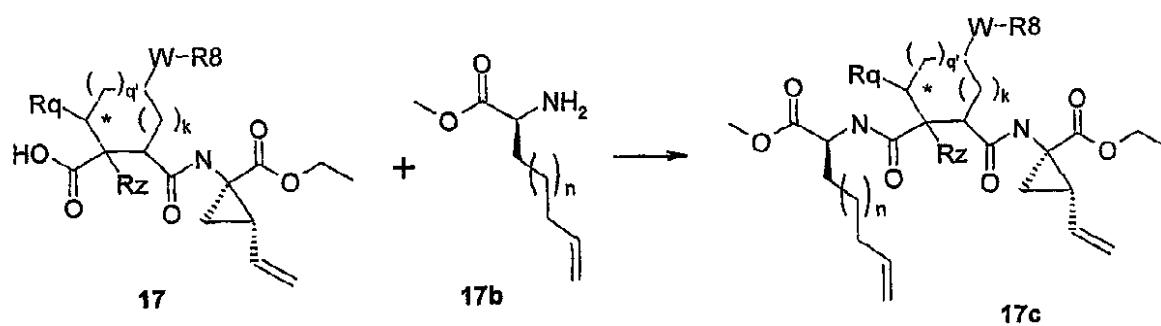
マクロ環式化合物の形成

アルキレン鎖がR⁷/R^{7'}シクロアルキルからRxまたはR¹¹へ伸びてマクロ環を形成する本発明化合物は、下記のように製造することができる。上述の方策を用いて、適当なP1、P2およびP3ビルディングブロックまたはその前駆体と一緒にカップリングさせ、次いで、閉環反応を行う（マクロ環形成）。マクロ環の形成の前または後に、前述のミツノブ反応を介してP2ビルディングブロックの置換基W - R⁸を組み込むことができるか、または要求された置換プロリン類縁体または炭素環と組み立てることができる。R⁷/R^{7'}シクロアルキルからR¹¹へ伸びるマクロ環式構造について、WO₀0/59929に記載のように、適当な側鎖を含むP3アミノ酸を製造することができる。
20

【0091】

マクロ環式化合物への典型的な経路を、スピロ - シクロプロピルP1を有する化合物に適用される手法を説明する反応工程式17に示すが、ここで、マクロ環はP3側鎖を組み込む。
反応工程式17
30

【化41】



たとえば、上述の標準的ペプチドカップリング条件を用いる、適当な酸保護アミノ酸(17b)との酸誘導体(17a)のカップリングにより(17c)を得る。次いで、Miller、S.J.、Blackwell、H.E. ; Grubbs、R.H.J.Am.Chem.Soc.118(1996)、9606 - 9614、Kingsbury、J.S.、Harrity、J.P.A.、Bonitatebus、P.J.、Hoveyda、A.H.、J.Am.Chem.Soc.121(1999)、791 - 799およびHuangら、J.Am.Chem.Soc.121(1999)、2674 - 2678に報告されたものなどのRuベース触媒を用いるオレフィンメタセシス反応を介して、マクロ環の形成を行う。当然のことながら、Moなどの他の遷移金属を含む触媒もこの反応に用いることができる。必要に応じて、二重結合を還元する；および／または、それぞれ当業者に公知の標準的水素添加および／または加水分解法によってエチルエステルを加水分解する。別法として、メチルエステルを選択的に加水分解し、次いで、標準的ペプチドカップリング条件によりR¹⁶-G-P4ビルディングブロックをカップリングさせることができる。反応工程式17に記載したマクロ環形成ステップもまた、上述の対応する炭素環式類縁体に適用することができる。リンカーリが窒素原子を含む場合、WO₀0/59929に記載の還元的アミノ化によって閉環を行うことができる。

【0092】

P1部分にシクロプロピル部分をもたない、すなわち、マクロ環式環が、R⁷に隣接する炭素においてペプチドバックボーンから直接伸びるマクロ環式化合物を、ここに記載の方法を用いて製造することができる。P2骨格としてP5員シクロアルキル誘導体を用いる例を反応工程式18に示す。

反応工程式18

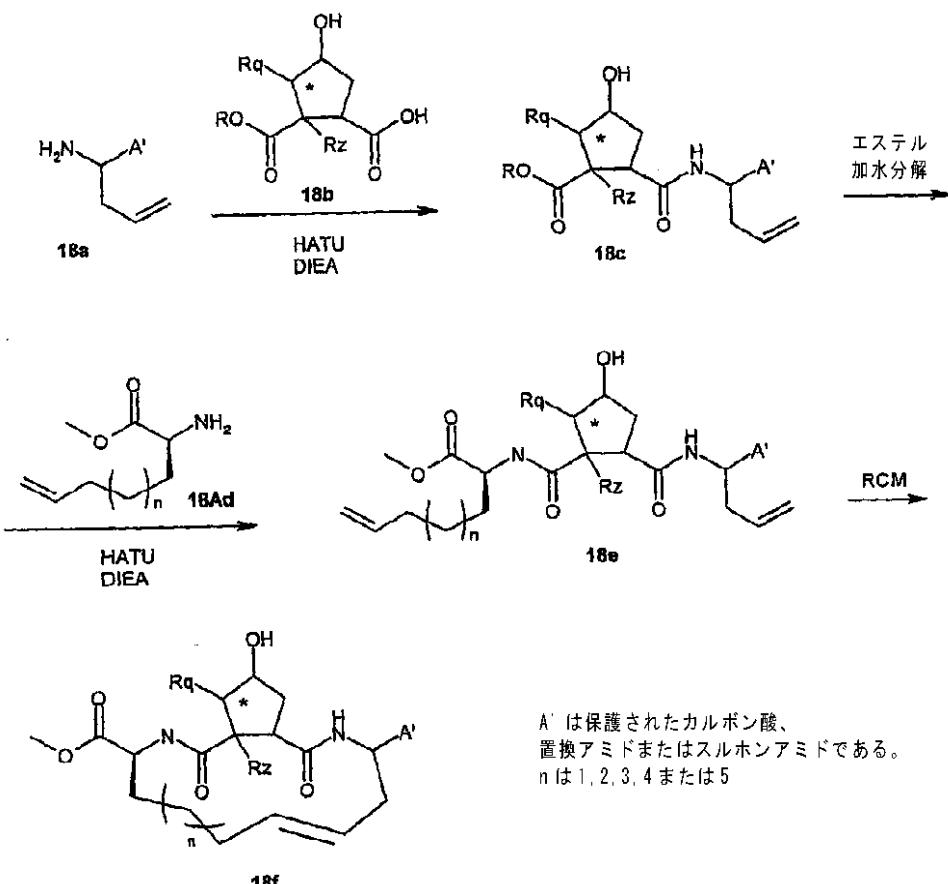
10

20

30

40

【化42】



標準的ペプチドカップリング条件を用いて、適当なアリルグリシン誘導体(**18a**)をP2骨格(**18b**)の酸官能基にカップリングさせて、アミド誘導体(**18c**)を得る。酸性処理によりBoc保護基を除去し、次いで、炭酸水素ナトリウムの存在下、ホスゲンで処理してクロロカルバメートを形成し、次いで、オレフィン置換アミノ酸アミノ酸(**18d**)と反応させて、ウレア化合物(**18e**)を得る。次いで、たとえば、Hoveyda - Grubbs触媒を用いることによって閉環メタセシス反応を行い、マクロ環式化合物(**18f**)を得る。

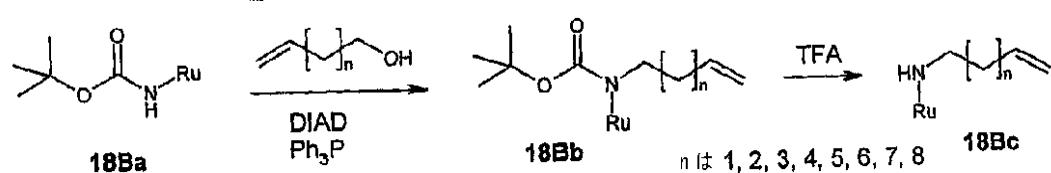
反応工程式18は、非置換ヒドロキシ基を含むP2骨格を用いる合成手順を示すが、当然のことながら、たとえば、反応工程式9および10などの合成のいずれかの適当な段階において、またはメタセシス反応、すなわち化合物**18f**において、ここに記載の方法のいずれかを用いてR⁸基を導入することができる。

【0093】

反応工程式18Bに概略するように、P3フラグメントにおけるアミド窒素からマクロ環が伸びる、すなわち、一般式VIにおいてRxがJである化合物の製造において、またはP3およびP4フラグメントが不在である、すなわち、一般式VIにおいてmおよびnが0であり、GがNRjである化合物の製造において用いるビルディングブロックを典型的に製造することができる。

反応工程式18B

【化43】



市販されているか、または、たとえば、所望の歩きルアミンとジ-tert-ブチルジカーボネートとの反応によって容易に製造されるカルバメート**18Ba**を、ミツノブ条件下で適当な-不飽和アルコールと反応させて、アルキル化カルバメート(**18Bb**)を得ることができ

る。たとえば、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸で処理するなどの酸性条件に18Bbを付すことにより、これまでに記載した方策のいずれかを用いてP2フラグメントに連結することができる遊離アミン(18Bc)を得る。

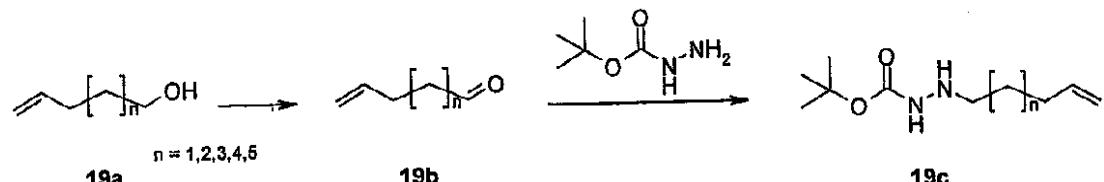
【0094】

ヒドラジン基を含む、すなわち、一般式VIにおいてTがNRdであるか、またはmおよびnが0であり、GがNRjNRjであるマクロ環式構造を、適当にN-アルキル化されたカルバゼート誘導体をP2フラグメントに連結することによって製造することができる。たとえば、反応工程式19に記載のように、アルキル化カルバゼート誘導体を製造することができる。

反応工程式19

【化44】

10



たとえば、ジクロロメタンなどの溶媒中、N-メチルモルホリンオキシドと過ルテニウム酸テトラブロピルアンモニウムとの反応などの適当な酸化方法により得られた適当なアルコール(19a)の酸化により、アルデヒド(19b)を得る。得られるアルデヒドを用いるtert-ブチルカルバゼートの還元的アルキル化により、所望のN-アルキル化ビルディングブロック(19c)を得る。別法として、アルデヒド19bとの反応において、tert-ブチルカルバゼートの代わりにモルホリン-1-イルアミン、ピペリジン-1-イルアミンなどのいずれかの所望のヒドラジン誘導体を用いることができる。

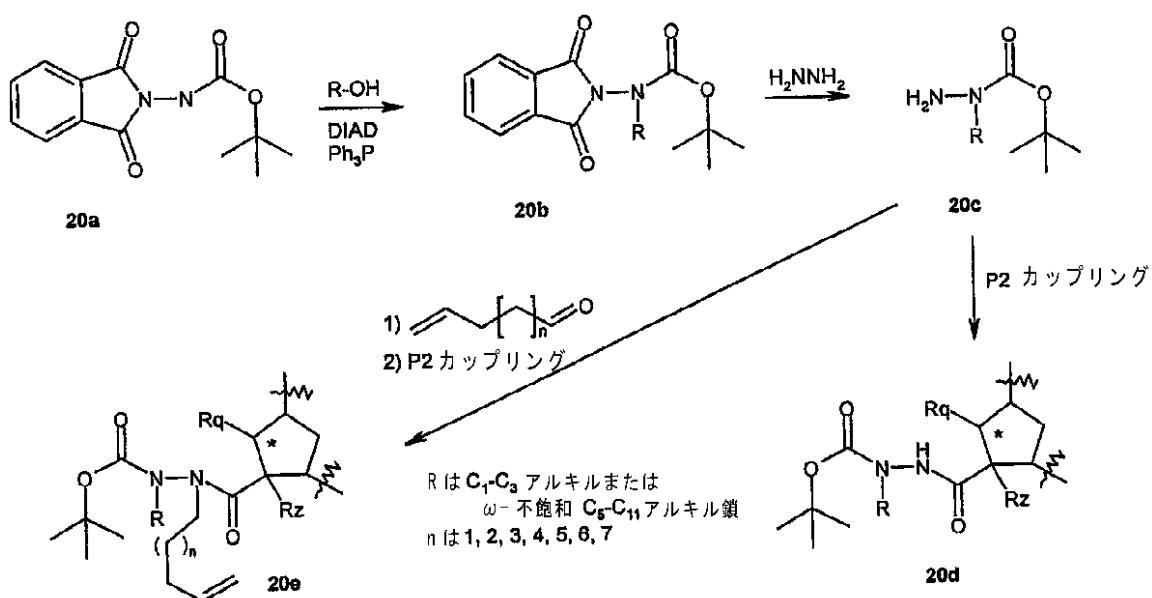
【0095】

反応工程式20は、ヒドラジン基の「外側」窒素が、続くマクロ環形成に適した - 不飽和アルキル鎖またはいずれかの他の適当なアルキル基でアルキル化される化合物の製造に適したビルディングブロックへの合成手順を説明する。

反応工程式20

【化45】

20



ミツノブ条件下における適当に保護されたヒドラジン誘導体、たとえば、当業者によつて容易に製造することができる(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-1ソニドール-2-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(20a)と所望のアルコールR-OHとの反応により、N-アルキル化ヒドラジン化合物(20b)を得る。ヒドラジン水和物または酢酸ヒドラジンなどのヒドラジンまたはその誘導体で処理することによりフタルイミド基を除去して、カル

40

50

バゼート(20c)を得る。次いで、前述の方法のいずれかを用いて得られる第一級アミンをいすれかの所望のP2フラグメントにカップリングさせて20dを得るか、または別法として、たとえば、反応工程式19に記載した還元的アミノ化法を用いてさらにアルキル化し、次いで、前述のようにP2フラグメントにカップリングさせて、20eを得ることができる。

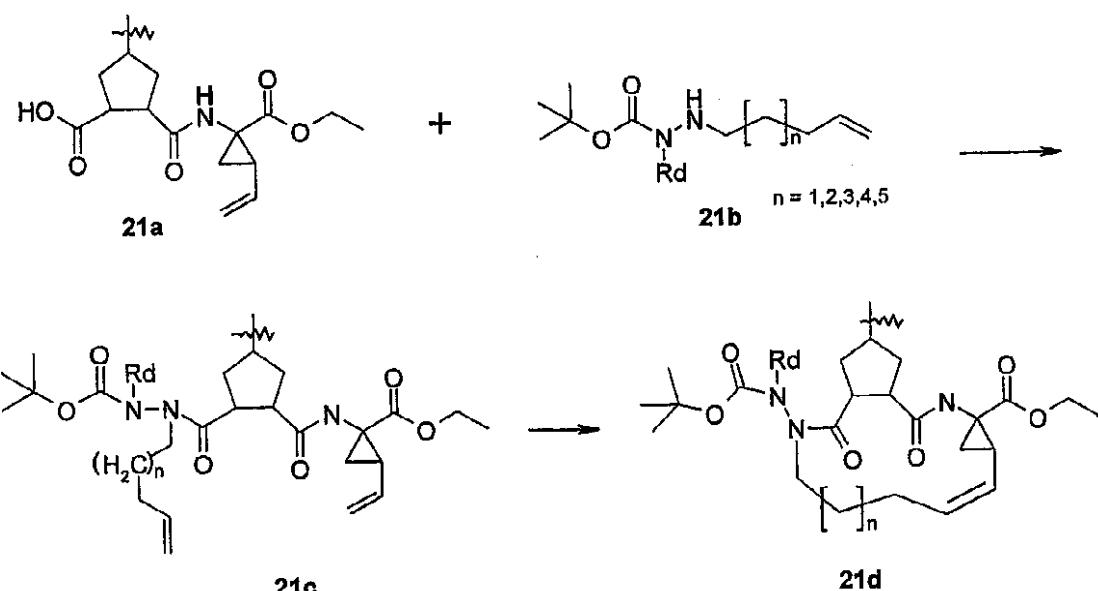
【0096】

反応工程式21は、ヒドラジン含有P3ビルディングブロックのシクロペンタン骨格へのカップリングに続くマクロ環形成を例示する。

反応工程式21

【化46】

10



20

標準的ペプチドカップリング条件を用いるカルバゼート誘導体(21b)のP2 - P1ビルディングブロック(21a)へのカップリングにより、中間体(21c)を得る。反応工程式18に記載したオレフィンメタスタシス反応による(21c)の閉環により、マクロ環式化合物(21d)を得る。

30

本明細書で用いる用語「N - 保護基」または「N - 保護」は、アミノ酸またはペプチドのN - 末端を保護するか、または合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護することを意図する基を意味する。一般的に使用されるN - 保護基は、「Protective Groups in Organic Synthesis」(John Wiley & Sons, New York, 1981)に記載されており、これは全体を参考文献として本発明に援用される。N - 保護基として、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t - ブチルアセチル、2 - クロロアセチル、2 - プロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o - ニトロフェノキシアセチル、- クロロブチリル、ベンゾイル、4 - クロロベンゾイル、4 - ブロモベンゾイル、4 - ニトロベンゾイルなどのアシリル基；ベンゼンスルホニル、p - トルエンスルホニルなどのスルホニル基；ベンジルオキシカルボニル、p - クロロベンジルオキシカルボニル、p - メトキシベンジルオキシカルボニル、p - ニトロベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロベンジルオキシカルボニル、p - ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4 - ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4 - メトキシベンジルオキシカルボニル、2 - ニトロ - 4,5 - デメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5 - トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ビフェニリル) - 1 - メチルエトキシカルボニル、-, -ジメチル - 3,5 - デメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t - ブトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2 - トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4 - ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル - 9 - メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカ

40

50

ルボニル、シクロヘキシリオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどのカルバメート形成基；ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどのアルキル基；およびトリメチルシリルなどのシリル基が挙げられる。好ましいN-保護基として、Fmoc、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブトキシカルボニル(BOC)およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)が挙げられる。

【0097】

本明細書で用いるヒドロキシ保護基は、Greene、「Protective Groups In Organic Synthesis」(John Wiley & Sons, New York(1981))に記載されているO-保護基などの合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシリル基を保護する置換基を意味する。10 ヒドロキシ保護基は、たとえば、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、t-ブチルおよびイソプロピル、エチルおよび特に、メチル、ベンジルおよびトリフェニルメチルなどの他の低級アルキルエーテルなどの置換メチルエーテル；テトラヒドロピラニルエーテル；たとえば、2,2,2-トリクロロエチルなどの置換エチルエーテル；たとえば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリルおよびt-ブチルジフェニルシリルなどのシリルエーテル；およびヒドロキシリル基と、たとえば、アセテート、プロピオネート、ベンゾエートなどのカルボン酸との反応によって製造されるエステルを含む。

【0098】

HCVなどのフラビウイルスによって引き起こされる身体状態の治療において、式VIの化合物を、300～2000 nMなどの約100～5000 nMの血漿レベルを達成する量で典型的に投与する。これは、製剤のバイオアベイラビリティに応じて、0.01～10 mg/kg/日、好ましくは0.1～2 mg/kg/日の用量に対応する。正常成人に対する典型的な用量は、1～4投与単位/日として、約0.05～5 g/日、好ましくは0.1～2 g/日である。すべての医薬と同様に、用量は患者の体型および代謝状態ならびに感染の重篤度に応じて変化し、併用薬に対して調節することが必要である。20

【0099】

抗ウイルス薬に関する良好な処方実践にしたがって、薬物回避突然変異体の発生を回避するために、式VIの化合物を他のHCV療法薬と共に投与するのが典型的である。このような付加的HCV抗ウイルス療法薬として、リバビリン、ペグ化されたインターフェロンなどのインターフェロンが挙げられる。さらに、多くのヌクレオシド類縁体およびプロテアーゼインヒビターが臨床段階または前臨床開発段階にあり、本発明化合物との併用投与に適するだろう。30

【0100】

したがって、本発明のさらなる態様は、後記投与剤形のいずれか、特に、経口投与錠剤もしくはカプセル剤または経口用もしくは注射用懸濁液剤もしくは溶液剤などの通例の用量単位で、式VIの化合物および少なくとも1つのさらなるHCV抗ウイルス薬を含む組成物を提供する。本発明のさらなる態様は、式VIの化合物および少なくとも1つのさらなるHCV抗ウイルス薬の連続または同時投与を含む、HCVなどのフラビウイルス感染の治療または予防方法を提供する。本発明の関連する態様は、好ましくは単位投与剤形である式VIの化合物を含む第1医薬組成物および典型的に単位投与剤形であり、一般的に患者用パックにおいて別の容器に入れた第2のHCV抗ウイルス薬を含む第2医薬組成物を含む患者用パックを提供する。患者用パックは、各医薬組成物の同時または連続投与のためのパッケージもしくは容器または添付文書に印刷された指示書とともに提供されるのも都合がよい。40

【0101】

多くのHCV患者が、他の感染性疾患に同時感染するか、または重複感染する傾向がある。したがって、本発明のさらなる態様は、同じ投与単位内に一緒に製剤されるか、または一緒にパッケージされた本発明化合物および少なくとも1つのさらなる抗感染症薬を含む併用療法を提供する。本発明化合物および少なくとも1つのさらなる抗感染症薬は、典型的には関与する作用薬にとっての単剤療法の用量に対応する用量で、同時または連続投与50

する。しかし、特定の抗感染症薬は、相乗性応答を引き起こして、一方または両方の有効成分を対応する単剤両方よりも低い用量で投与することができる。たとえば、Cyp3A4により急速に代謝される傾向にある薬物において、HIVプロテアーゼインヒビターであるラトナビルとの併用投与は、投与される用量を低くすることができる。

典型的なHCVとの同時感染または重複感染ウイルスとして、B型肝炎ウイルスまたはHIVが挙げられる。したがって、本発明化合物は、少なくとも1つのHIV抗ウイルス薬および/または少なくとも1つのHBV抗ウイルス薬とともに有利に併用投与される（同じ投与単位、一緒にパッケージングまたは別々に処方された投与単位のいずれかにおいて）。

【0102】

代表的なHIV抗ウイルス薬として、アロブジン(FLT)、ズドブジン(AZT、ZDV)、スタブジン(d4T、Zerit)、ザルシタビン(ddC)、ジダノシン(ddI、Videx)、アバカビル(ABC、Ziagen)、ラミブジン(3TC、Epivir)、エントリシタビン(FTC、Emtriva)、ラセビル(racemic FTC)、アデフォビル(ADV)、エンタカビル(BMS 200475)、アロブジン(FLT)、テノフォビルジソプロキシリフマレート(TNF、Viread)、アムドキサビル(DAPD)、D-d4FC(DPC-817)、-dOTC(Shire SPD754)、エルブシタビン(Achillion ACH-126443)、BCH 10681(Shire)SPD-756、ラシビル、D-FDOC、GS7340、INK-20(チオエーテルホスホリピドAZT、Kucera)、2'3'-ジデオキシ-3'-フルオログニアノシン(FLG)およびMIV-210などのそのプロドラッグ、レバーセット(RVT、D-D4FC、Pharmasset DPC-817)などのNRTIが挙げられる。10

【0103】

代表的なNNRTIとして、デラビルジン(Rescriptor)、エファビレンツ(DMP-266、Sustiva)、ネビラピン(BIRG-587、Viramune)(+)カラノリドAおよびB(Advanced Life Sciences)、カプラビリン(AG1549f S-1153; Pfizer)、GW-695634(GW-8248; GSK)、MIV-150(Medivir)、MV026048(R-1495; Medivir AB/Roche)、NV-0522(Idenix Pharm.)、R-278474(Johnson & Johnson)、RS-1588(Idenix Pharm.)、TMC-120/125(Johnson & Johnson)、TMC-125(R-165335; Johnson & Johnson)、UC-781(Biosyn Inc.)およびYM215389(Yamano ushi)が挙げられる。20

【0104】

代表的なHIVプロテアーゼインヒビターとして、PA-457(Panacos)、KPC-2(Kucera Pharm.)、5 HGTV-43(Enzo Biochem)、アムプレナビル(VX-478、Agenerase)、アタザナビル(Reyataz)、インジナビルスルフェート(MK-639、Crixivan)、レキシバ(fosamprenavircalcium、GW-433908または908、VX-175)、リトナビル(Norvir)、ロピナビル+リトナビル(ABT-378、Kaletra)、チプラナビル、ネルフィナビルメシレート(Viracept)、サキナビル(Invirase、Fortovase)、AG1776(JE-2147、KNI-764; Nippon Mining Holdings)、AG-1859(Pfizer)、DPC-681/684(BMS)、GS224338; Gilead Sciences)、KNI-272(Nippon Mining Holdings)、Nar-DG-35(Narhex)、P(PL)-100(P-1946; Procyon Biopharma)、P-1946(Procyon Biopharma)、R-944(Hoffmann-LaRoche)、R0-0334649(Hoffmann-LaRoche)、TMC-114(Johnson & Johnson)、VX-385(GW640385; GSK/Vertex)、VX-478(Vertex/GSK)が挙げられる。30

【0105】

他のHIV抗ウイルス薬として、融合インヒビター、CD4受容体のインヒビター、CCR⁵共同受容体のインヒビターおよびCXCR⁴共同受容体のインヒビターまたはその医薬的に許容しうる塩もしくはプロドラッグなどの侵入インヒビターが挙げられる。侵入インヒビターの例は、AMD-070(AMD11070; AnorMed)、BlockAide/CR(ADVENTRX Pharm.)、BMS-806(BMS-378806; BMS)、エンフルビチド(T-20、R⁶⁹8、Fuzeon)、KRH₁₆36(Kureha Pharmaceuticals)、ONO-4128(GW-873140、AK-602、E-913; 小野薬品工業)、Pro-140(Progenics Pharm.)、PRO₅42(Progenics Pharm.)、SCH-D(SCH-417690; Schering-Plough)、T-1249(R⁷²4; Roche/Trimeris)、TAK-220(武田薬品工業)、TNX-355(Tanox)およびUK-427,857(Pfizer)である。インテグラーゼインヒビターの例は、L-870810(Merck & Co.)、c-2507(Merck & Co.)およびS(RSC)-1838(塩野義/GSK)である。40

【0106】

HBV抗ウイルス薬の例として、アデフォビル - ジピボキシル(Hepsera)、および特に、ラミブジンおよび2'3' - デオキシ - 3' - フルオログアノシン(FLG)およびMIV - 210などのそのプロドラッグ、FLGの5' - O - バリル - L - ラクチルプロドラッグが挙げられる。これらの後者のHBV抗ウイルス薬は、HIVに対しても活性があるので特に好都合である。

【0107】

有効成分を単独投与することが可能であるが、医薬製剤の一部として存在するのが好ましい。このような製剤は、上記定義した有効成分とともに1つ以上の許容しうる担体または賦形剤および必要に応じてその他の治療成分を含む。担体は、製剤の他の成分と適合するという意味で許容可能でなければならず、レシピエントにとって有害であってはならない。

10

製剤として、直腸、経鼻、局所（バッカルおよび舌下など）、軽腔または非経口（皮下、筋肉内、静脈内および皮内など）投与に適する製剤が挙げられるが、経口投与製剤が好ましい。製剤は、たとえば、錠剤および徐放性カプセル剤などの単位投与剤形であるのが好都合であり、製薬業界の当業者に周知のいずれかの方法によって製造することができる。

【0108】

このような方法として、上記定義した有効成分と担体を混合するステップが挙げられる。一般に、製剤は、有効成分と液体担体または微細に分割された固体担体もしくはその両方を均一および十分に混合することによって製造し、次いで、要すれば、製品を成形する。本発明は、式VIの化合物またはその医薬的に許容しうる塩と併せて医薬的に許容しうる担体またはビヒクルを含む医薬組成物の製造方法を提供する。もし医薬製剤の製造に医薬賦形剤と塩である活性成分の十分な混合が含まれるなら、自然界において非塩基性、すなわち、酸性もしくは中性である賦形剤を使用するのが好ましいことが多い。本発明の経口投与用製剤は、それぞれが予め決められた量の有効成分を含む、カプセル剤、カシェ剤または錠剤などの別個の単位として；散剤または顆粒剤として；水性液体または非水液体中の有効成分の溶液剤または懸濁液剤として；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンとして；およびボーラス剤として製剤する。

20

【0109】

経口投与用組成物（たとえば、錠剤およびカプセル剤）に関して、用語「適當な担体」として、たとえば、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン（ポビドン）、メチルセルロース、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロースおよびデンプンなどの結合剤；たとえば、コーンスターク、ゼラチン、ラクトース、スクロース、微結晶セルロース、カオリン、マンニトール、リン酸ジカルシウム、塩化ナトリウムおよびアルギン酸などの增量剤および担体；およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウムおよびその他のステアリン酸金属塩、ステアリン酸、ステアリン酸グリセロール、液体シリコン、タルク、ワックス、オイルおよびコロイダルシリカなどの滑沢剤といったような通例の賦形剤などのビヒクルが挙げられる。ペパーミント、冬緑油、チェリーフレーバーなどの風味剤もまた用いることができる。着色剤を加えて、投与剤形を容易に識別できるようにするのが望ましい。錠剤もまた当業界で公知の方法によってコーティングすることができる。

30

【0110】

錠剤は、必要に応じて1種またはそれ以上の副成分とともに、圧縮または成型によって作成することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動体である有効成分を、必要に応じて結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、界面有効成分または分散剤と混合して、適當な機械で圧縮することによって製造することができる。成型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適當な機械で成型することによって作成することができる。錠剤は、必要に応じてコーティングするか、または刻み目を入れることができ、有効成分の遅延放出製剤または徐放性製剤に製剤することができる。

40

【0111】

50

傾向投与に適する他の製剤として、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカントである香味基剤中に有効成分を含むロゼンジ；ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性基剤中に有効成分を含むトローチ；および適当な液体担体中に有効成分を含む口腔洗浄剤が挙げられる。

【0112】

式VIの化合物は、本発明のさらなる態様である塩を形成することができる。式VIの化合物の適当な医薬的に許容しうる塩として、有機酸の塩、特に、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、パントテン酸塩、イセチオン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、酪酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペニタン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、シュウ酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、ニコチン酸塩、パルミチン酸塩、パルモエート(palmoate)、ペクチン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ビバル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、ラクトビオン酸塩、ピボレート(pivolate)、ショウノウ酸塩、ウンデカン酸塩およびコハク酸塩などのカルボン酸塩；メタансルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ショウノウスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；および塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、ヘミ硫酸塩、チオシアノ酸塩、過硫酸塩、リン酸塩およびスルホン酸塩などの無機酸塩が挙げられる（これらに限定されるものではない）。本発明はさらに、医薬的に許容しうるかまたはしなくてよいが、合成中間体として有用な、塩部分が必要に応じて置換または交換されている式VIの化合物の塩を提供する。
10
20

【0113】

本発明は、式VIの化合物のプロドラッグを包含する。式VIの化合物のプロドラッグは、インビボで患者への投与後に、一般に胃、肝臓または血漿中の加水分解により式VIの化合物を放出する化合物である。典型的なプロドラッグは、医薬的に許容しうるエーテルおよび特にヒドロキシ官能基のエステル（リン酸エステルを含む）、アミン官能基の医薬的に許容しうるアミドまたはカルバメートまたはカルボキシ官能基の医薬的に許容しうるエステルである。好ましい医薬的に許容しうるエステルとして、アセチル、エタノイル、ブチリル、t-ブチリル、ステアリールおよびピバロイルなどのアルキルエステル、リン酸エステルおよびスルホン酸エステル(すなわち、Rが低級アルキルまたはアリールであるRSO₂OHから誘導されるエステルが挙げられる。医薬的に許容しうるエステルとして、WO₀0/47561に開示された低級アルキルエーテルおよびエーテル、特に、メトキシアミノアシルおよびエトキシアミノアシルが挙げられる。
30

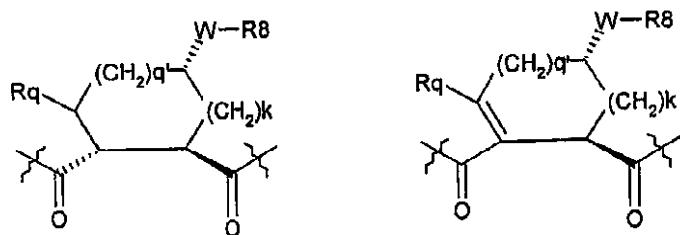
【0114】

本発明化合物は、種々の立体中心を有し、本発明には、これらの立体中心のそれぞれにおけるラセミおよびエナンチオマーも含まれる。本発明には、一方または両方のこれらの中心におけるD異性体も含まれるが、典型的には、P3およびP4側鎖(すなわち、R¹⁵および/またはR¹¹)に対応する基の立体化学は、L-アミノ酸立体配置に対応する。E部分の性質が、P3およびP4が、慣例のポリペプチドに比べて1つの原子を典型的に翻訳されることを意味し、次いで、P3およびP4に対する認識として、ペプチド残基の逆転がアミン酸側鎖を慣例のペプチド基質に比べて反対の側鎖に投げるという事実にもかかわらず、L立体配置が、活性なことは注目すべきである。
40

【0115】

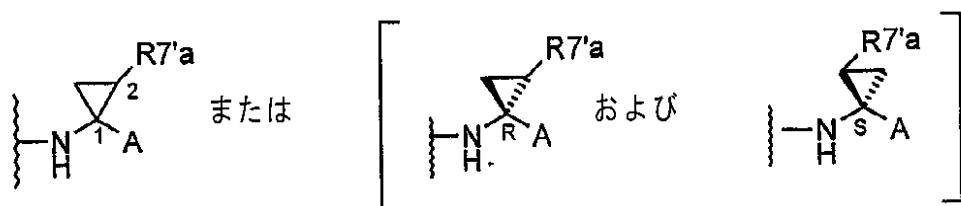
環式P2基のバックボーン構成要素の立体化学(すなわち、P1アミド結合のカルボニルとP3のカルボニルまたはE伸長の橋架け)は、典型的に、L-プロリンに対応する。Wが結合するP2環原子の立体化学は、典型的に、以下の通りである。

【化47】



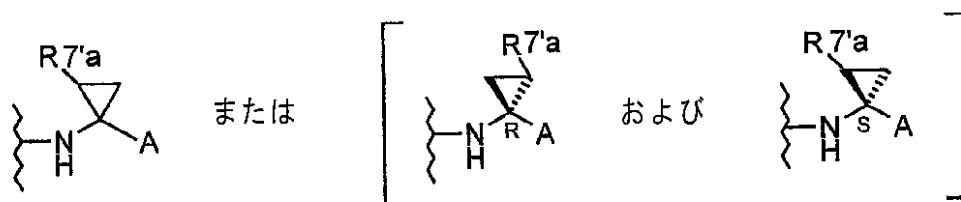
R^7 および $R^{7'}$ が一緒にになってスピロ - シクロアルキルなどのスピロアルキル基を規定する本発明化合物は、Aに対してsynに配向する：

【化48】



か、またはAに対してantiに配向する：

【化49】

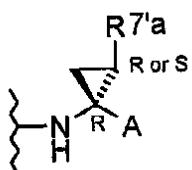


スピロ - シクロプロピル環上の $R^{7'}$ 置換基を含む。

【0116】

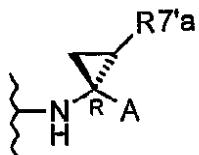
このようなスピロ - シクロプロピル環のスピロ炭素が、R立体配置を有するのが都合がよい。

【化50】



Aに隣接するスピロ - シクロプロピル環上の $R^{7'}$ 置換基が、以下の絶対配置においてsyn配向であるのが都合がよい。

【化51】



特に好ましいバリアント $R^{7'}$ はエチルを含み、したがって、1位および2位における不斉炭素原子は、R,R立体配置有する。別の好ましい $R^{7'}$ はビニルを含み、したがって、1位および2位における不斉炭素原子は、R,S立体配置有する。

本発明化合物がJ基を含むマクロ環である場合、Jは、部分構造(i)または(ii)：

10

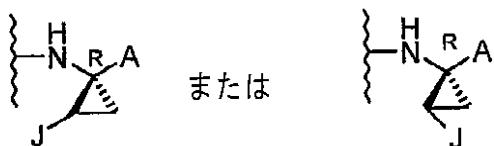
20

30

40

50

【化52】



(i) アミドに対してJがsyn (ii) Aに対してJがsyn

で表されるジアステレオマーであるのが好ましく、Aに対してsynであるのが特に好ましい

。

10

【実施例】

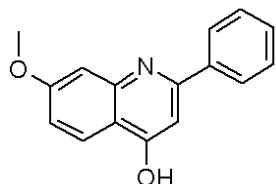
【0117】

具体例の詳細な記載

本発明の種々の具体例を以下の非限定的実施例に関して、説明のみを目的として記載する。

【0118】

実施例1



20

7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - オール(1)

トルエン(100 mL)を入れた攪拌丸底フラスコに、エチルベンゾイルアセテート(18.7 g、97 mmol)およびm - アニシジン(12 g、97 mmol)を加える。ジオキサン(0.5 mL)中の4 M HClを加え、反応混合物を6時間(140 ℃)還流する。混合物をトルエンと共に蒸発する。粗混合物に、ジフェニルエーテル(50 mL)を加え、混合物を280 ℃に2時間加熱する。ディーンスタークトラップにて理論量のエタノール(6 mL)を集めの場合、加熱を停止し、混合物を室温に冷却する。粗混合物をCH₂Cl₂(100 mL)に溶解し、30分間攪拌する。形成した沈澱を濾去し、乾燥(硫酸ナトリウム)して1(4.12 g、16.4 mmol、17 %)を得る：淡黄色粉末。

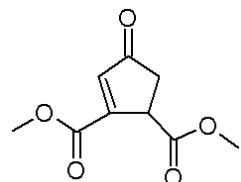
30

1H(300 MHz、DMSO - D6) : 3.8(s、3H)、6.24(s、1H)、6.88 - 6.96(dd、1H、J = 9.07 Hz、J = 2.47 Hz)、7.19(d、1H、J = 2.19 Hz)、7.56(t、3H、J = 2.19 Hz)、7.8(dd、2H、J = 7.14 Hz、J = 2.19 Hz)、8.0(d、1H、J = 9.06 Hz)；13C(75.5 MHz、DMSO - D6) : 55.3、99.6、106.9、113.1、119.1、126.4、127.5、128.8、130.2、134.1、142.2、149.4、161.8、176.4。

30

【0119】

実施例2



40

(Rac) - 4 - オキソシクロペント - 2 - エン - 1、2 - ジカルボン酸 - ジメチルエステル(2)

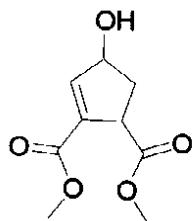
(1R, 2S) - 4 - オキソ - シクロペントン - 1、2 - ジカルボン酸 - ジメチルエステル(4.8 g、23.8 mmol)およびCuBr₂(11.9 g、53.2 mmol)を無水THF(70 mL)に溶解し、混合物を90 ℃にて2時間還流する。形成したCuBrを濾去し、有機相を濃縮する。CaCO₃(2.7 g、27.2 mmol)およびDMF(70 mL)を加え、混合物を100 ℃にて1時間保持する。暗褐色混合物を氷(35 g)に注ぎ、形成した沈澱を濾去する。水性層を酢酸エチル(1x300mL + 3x150 mL)で抽出す

50

る。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(トルエン/EtOA c 9:1)により精製して、2(2.1 g、45 %)を黄色結晶で得る。

【0120】

実施例3



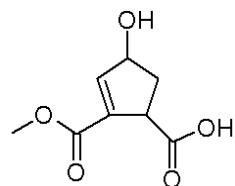
10

((1S,4R)および(1R,4S))-4-ヒドロキシ-シクロペント-2-エン-1,2-ジカルボン酸-ジメチルエステル(3)

MeOH(23 mL)に溶解した2(3.18 g、16.1 mmol)の冷溶液(-30)に、NaBH₄(0.66 g、17.5 mmol)を加える。9分後、食塩水(80 mL)を加えて、過剰のNaBH₄を分解する。混合物を濃縮し、酢酸エチル(4×80 mL)で抽出する。有機相を乾燥し、濾過し、濃縮して、3(3.0 g、92 %)を黄色油状物で得る。

【0121】

実施例4



20

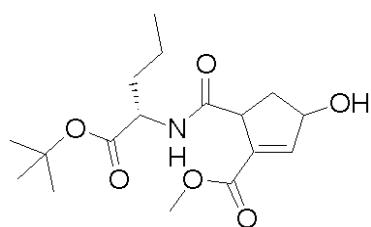
(1S,4R)および(1R,4S)-4-ヒドロキシ-シクロペント-2-エン-1,2-ジカルボン酸2-メチルエステル(4)

ジオキサンおよび水(1:1、110mL)に溶解した3(3.4 g、22 mmol)の氷冷溶液に、LiOH(0.52 g、22 mmol)を加える。2.5時間後、混合物をトルエンおよびメタノールと共に蒸発する。フラッシュクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 3:1+1 %HOAc)により精製して、標記化合物を黄白色結晶で得る(1.0 g、27 %)。

¹H-NMR(300 MHz、CD₃OD) : 1.78 - 1.89(m、1H)、2.70 - 2.84(m、1H)、3.56 - 3.71(m、1H)、3.76(s、3H)、4.81 - 4.90(m、1H)、6.76 - 6.81(m、1H)；¹³C-NMR(75.5 MHz、CDCl₃) : 38.0、48.0、52.4、75.7、137.0、146.2、165.0 178.4。

【0122】

実施例5



40

((3S,5R)および(3R,5S))-5-((S)-1-tert-butylcarbonyl-2-methylpropyl)-3-hydroxy-2-methylcyclopent-1-ene-1-carboxylic acid methyl ester(5)

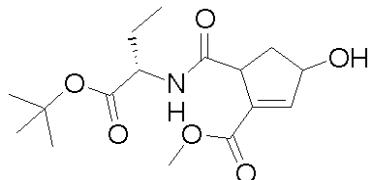
DMF(7 mL)中の4(0.20 g、1.1 mmol)および2-アミノ-ペンタン酸tert-ブチルエステル(0.24 g、1.4 mmol)の氷冷溶液に、DIPEA(0.18 g、1.4 mmol)およびHATU(0.53 g、1.4 mmol)を加える。2時間後、溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 3:1)を用いて精製する。これにより、標記化合物を黄色油状物で得る(0.22 g、63 %)。

50

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.84 - 0.96(m, 3H)、1.14 - 1.39(m, 2H)、[(1.44および1.49)s, 9H]、1.50 - 1.60(m, 1H)、1.61 - 1.85(m, 1H)、1.97 - 2.10(m, 1H)、2.11 - 2.28(m, 1H)、3.57 - 3.68(m, 1H)、[(3.73および3.76)s, 3H]、4.30 - 4.50(m, 1H)、4.63 - 4.73(m, 1H)、6.80 - 6.95(m, 1H)、6.95 - 7.00(m, 1H)。

【0123】

実施例6



10

((3S,5R)および(3R,5S))-5-((S)-1-tert-ブトキシカルボニル-プロピルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル(6)

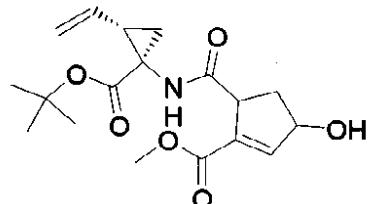
5の製造のために記載した方法にしたがい、2-アミノ-ペンタン酸tert-ブチルエステルの代わりにL-2-アミノ-N-酪酸tert-ブチルエステルを用いて、4(141 mg, 76 mmol)を反応させて、標記化合物をわずかに黄色い油状物で得る(171 mg, 69 %)。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.89 - 0.98(m, 3H)、[(1.42および1.44)s, 9H]、1.60 - 1.78(m, 1H)、1.79 - 1.95(m, 1H)、1.99 - 2.11(m, 1H)、2.18 - 2.30(m, 1H)、3.58 - 3.65(m, 1H)、[3.75および3.78)s, 3 H]、4.22 - 4.39(m, 1H)、4.61 - 4.66(m, 1H)、6.77 - 6.90(m, 1H)、6.91 - 6.92(m, 1H)。

20

【0124】

実施例7



((3S,5R)および(3R,5S))-5-((1R,2S)-1-tert-ブトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-シクロペント-1-エンカルボン酸メチルエステル(7)

30

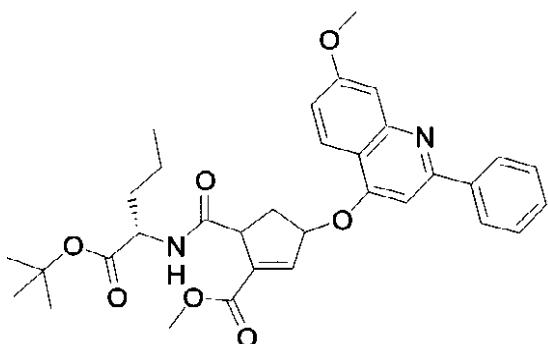
5の製造のために記載した方法にしたがい、2-アミノ-ペンタン酸tert-ブチルエステルの代わりに(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸tert-ブチルエステルを用いて、4(50 mg, 37 mmol)を反応させて、標記化合物をわずかに黄色い油状物で得る(50 mg, 38 %)。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : [(1.38および1.42)s, 9H]、1.75 - 1.83(m, 1H)、2.00 - 2.21(m, 3H)、3.55 - 3.63(m, 1H)、[(3.77および3.82)s, 3H]、4.20 - 4.38(m, 1H)、4.65 - 4.80(m, 1H)、5.13 - 5.20(m, 1H)、5.22 - 5.38(m, 1H)、5.60 - 5.82(m, 1H)、6.95 - 6.96(m, 2H)。

40

【0125】

実施例8



10

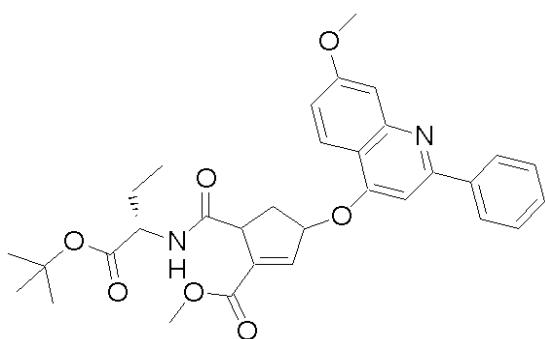
((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - プチルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸メチルエステル(8)

無水THF中の5(0.23 g、0.67 mmol)の氷冷溶液に、7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-オール(0.22 g、0.88 mmol)およびトリフェニルホスフィン(0.23 g、0.88 mmol)を加える。次いで、DIAD(0.19 g、0.92 mmol)をTHF(2 mL)に溶解し、溶液に滴下する。1時間後、混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル3:1)を用いて精製する。これにより、標記化合物を白色粉末で得る(0.30 g、77 %)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.88 - 1.00(m, 3H)、1.18 - 1.43(m, 2H)、[(1.45および1.50)s, 9H]、1.53 - 1.65(m, 1H)、1.66 - 1.85(m, 1H)、2.29 - 2.43(m, 1H)、3.10 - 3.25(m, 1H)、[(3.79および3.83)s, 3H]、3.97(s, 3H)、4.05 - 4.20(m, 1H)、4.38 - 4.50(m, 1H)、6.03 - 6.13(m, 1H)、6.65 - 6.90(m, 1H)、7.04 - 7.18(m, 3H)、7.40 - 7.56(m, 4H)、8.00 - 8.12(m, 3H)。

【 0 1 2 6 】

実施例9



30

((3R,5R) および (3S,5S)) - - 5 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - プロピルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸メチルエステル(9)

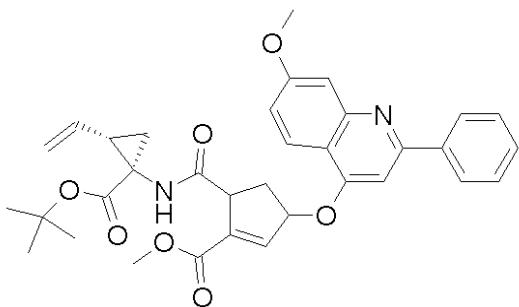
8の製造のために記載した方法にしたがい、6(132 mg、40 mmol)を反応させて、標記化合物を黄色油状物で得る(137 mg、61 %)。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.83 - 0.98(m, 3H)、[(1.42および1.44)s, 9H]、1.65 - 1.78(m, 1H)、1.80 - 1.97(m, 1H)、2.30 - 2.40(m, 1H)、3.05 - 3.20(m, 1H)、[(3.78および3.80)s, 3H]、3.94(s, 3H)、3.95 - 4.01(m, 1H)、4.38 - 4.44(s, 1H)、6.05 - 6.15(m, 1H)、6.80 - 6.94(m, 1H)、7.02 - 7.15(m, 3H)、7.38 - 7.55(m, 4H)、7.97 - 8.18(m, 3H)。

【 0 1 2 7 】

実施例10

40



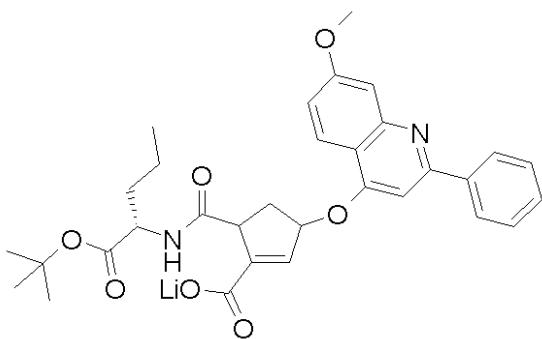
((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((1R,2S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸メチルエステル(10) 10

8の製造のために記載した方法にしたがい、7(41 mg、116 mmol)を反応させて、標記化合物を黄色油状物で得る。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃) : 1.52 - 1.57(m, 1H)、1.58(m, 9H)、1.80 - 1.83(m, 1H)
、2.00 - 2.17(m, 1H)、2.20 - 2.38(m, 1H)、3.20 - 3.37(m, 1H)、3.80(s, 3H)、3.81 - 3
- 3.98(m, 1H)、3.99(s, 3H)、5.12 - 5.20(m, 1H)、5.22 - 5.40(m, 1H)、5.63 - 5.80(m,
1H)、6.05 - 6 - 20(m, 1H)、7.00 - 7.21(m, 4H)、7.40 - 7.58(m, 4H)、8.02 - 8.18(m, 3H)
。

【 0 1 2 8 】

実施例11



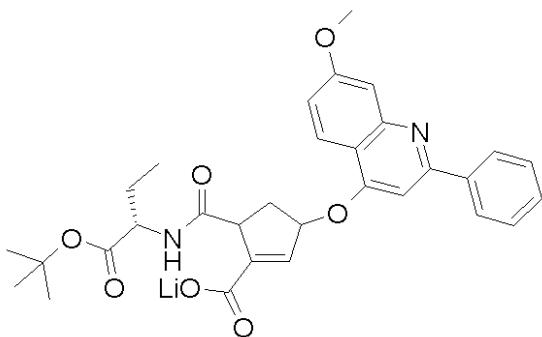
20

((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - プチルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸(11)

メチルエステル8(0.35 g、0.61 mmol)をジオキサン/水(1:1、7mL)に溶解し、LiOH(0.0 31 g、1.3 mmol)を加える。反応物を一夜攪拌し、次いで、共濃縮する。これにより、11(0.32 g、90 %)のリチウム塩を褐色粉末で得る。

【 0 1 2 9 】

実施例12



40

((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - プロピルカルバモイ

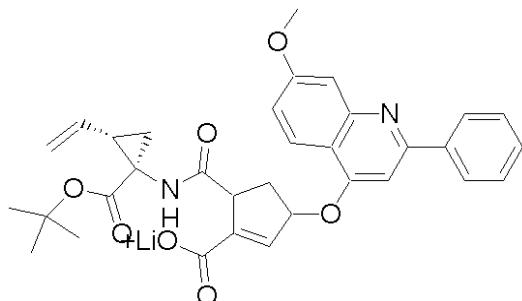
50

ル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸(12)

11の製造のために記載した方法にしたがい、9(225 mg、40 mmol)を反応させて、標記化合物を黄色塩で得る(157 mg、72 %)。

【0130】

実施例13



10

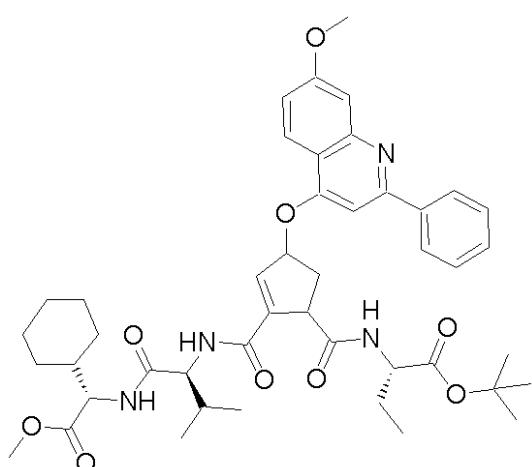
((3R,5S) および (3S,5S)) - 5 - ((1R,2S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - 2 - ビニル - シクロプロピルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボン酸(13)

11の製造のために記載した方法にしたがい、10(35 mg、59 mmol)を反応させて標記化合物を黄色塩で得る(33 mg、97 %)。

【0131】

20

実施例14



30

(S) - 2 - [[((1S,4S) および (1R,4R)) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸tert - プチルエステル(14)

酸12(38.4 mg、0.070 mmol)および(2 - アミノ - 3 - メチル - プチリルアミノ) - シクロヘキシル酢酸メチルエステル(26.6 mg、0.098 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解し、氷浴で冷却し、DIPEA(17.1 μ L、0.098 mmol)およびHATU(37.4 mg、0.098 mmol)を加える。90分後、混合物をトルエンおよびメタノールで共濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 6 : 1)により精製する。HPLC(90 %MeOH + 0.2 %TEA)でさらに精製する。ジアステレオマー混合物14を濃縮して、わずかに黄色い油状物を得る(20.6 mg、37 %)。凍結乾燥後、14を白色粉末で集める。

^1H - NMR(300 MHz、 CDCl_3) : 0.93 - 1.02(m、9H)、1.03 - 1.25(m、4H)、1.44(s、9H)、1.65 - 1.86(m、9H)、2.05 - 2.10(m、1H)、2.22 - 2.40(m、1H)、3.05 - 3.20(m、1H)、3.77(s、3H)、3.98(s、3H)、4.18 - 4.22(m、1H)、4.38 - 4.60(m、3H)、6.01 - 6.10(m、1H)、6.61 - 6.70(m、2H)、6.80 - 6.85(m、1H)、7.05 - 7.18(m、2H)、7.40 - 7.58(m、5H)、8.00 - 8.13(m、3H)。 ^{13}C - NMR(75.5 MHz、 CDCl_3) : 9.7、18.4、19.2、[25.9 および 26.1]

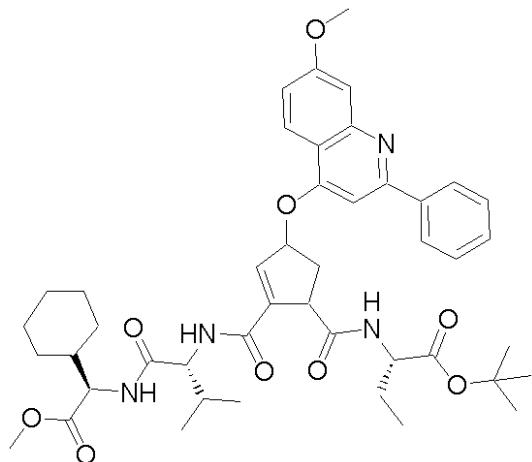
40

50

、[28.2および28.5]、29.6、32.0、37.3、41.0、46.2、50.7、52.4、54.4、55.8、57.2、58.5、82.0、82.8、98.4、110.2、118.4、120.1、123.2、127.9、128.2、128.9、129.5、131.2、135.1、135.2、142.7、144.2、161.6、164.3、164.7、170.9、171.4、172.4。MALDI - TOF m/z 821.56[(M +Na)+ 計算値 : C₄₅H₅₈N₄NaO₉+ 821.41]。

【0132】

実施例15



10

(S) - 2 - [((1R,4R) および(1S,4S)) - 2 - [(R) - 1 - [(R) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸tert - ブチルエステル(15)

20

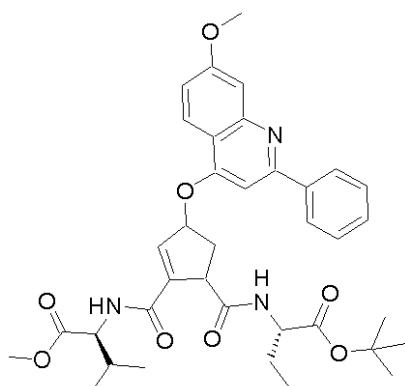
14の製造のために記載した方法にしたがい、(2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - (S) - シクロヘキシル酢酸メチルエステルの代わりに(2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - (R) - シクロヘキシル酢酸メチルエステルを用いて、12(20 mg、37 mmol)を反応させて、標記化合物を白色粉末で得る(19 mg、66 %)。

¹H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.91 - 0.98(m, 3H)、0.99 - 1.10(m, 6H)、1.11 - 1.38(m, 4H)、[(1.43 および1.45)s, 9H]、1 - 45 - 1.94(m, 9H)、2.05 - 2.18(m, 1H)、2.22 - 2.40(m, 1H)、3.16 - 3.24(m, 1H)、3.77(s, 3H)、3.98(s, 3H)、4.04 - 4.18(m, 1H)、4.36 - 4.57(m, 3H)、6.00 - 6.08(m, 1H)、6.13 - 6.21(m, 1H)、6.62 - 6.70(m, 1H)、6.81 - 6.85(m, 1H)、7.05 - 7.18(m, 3H)、7.41 - 7.57(m, 4H)、8.02 - 8.13(m, 3H)。¹³C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 9.3、18.2、19.0、[25.5 および25.9]、[28.0 および28.3]、29.4、31.4、32.1、35.7、40.7、50.4、52.2、54.2、55.5、57.0、58.2、81.8、82.4、98.2、107.5、115.0、118.1、122.9、127.6、128.7、128.8、128.9、129.2、135.1、140.4、142.2、151.4、161.3、163.9、170.4、170.9、171.2、172.0。MALDI - TOF m/z 821.60[(M +Na)+ 計算値 : C₄₅H₅₈N₄NaO₉+ 821.41]。

30

【0133】

実施例16



40

50

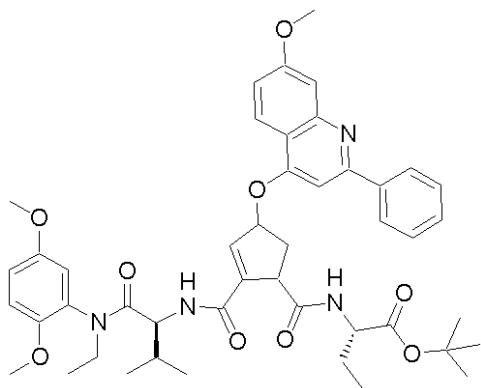
(S) - 2 - [[((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((S) - 1 - tert - プトキシカルボニル - プロピルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボニル] - アミノ] - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル(16)

14の製造のために記載した方法にしたがい、(2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ)シクロヘキシリ酢酸メチルエステルの代わりにD - バリンメチルエステルを用いて、12(24 mg、44 mmol)を反応させて、標記化合物を白色粉末で得る(27 mg、97 %)。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.82 - 0.99(m, 9H), [(1.42および1.44)s, 9H] 1.65 - 1.95(m, 2H), 2.18 - 2.25(m, 1H), 2.26 - 2.40(m, 1H), 3.20 - 3.25(m, 1H), 3.75(s, 3H)、3.97(s, 3H)、4.15 - 4.19(m, 1H)、4.36 - 4.43(m, 1H)、4.64 - 4.75(m, 1H)、6.03 - 6.15(m, 1H)、6.80 - 6.85(m, 2H)、7.10 - 7.20(m, 3H)、7.42 - 7.58(m, 4H)、8.0 - 8.10(m, 3H)。13C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 9.7, [18.2および19.1], 25.7, [28.1および28.2], 32.0, 35.6, 50.4, 52.4, 54.5, 55.7, 57.6, 81.7, 82.7, 98.4, 107.7, 115.2, 118.4, 123.2, 127.8, 129.0, 129.2, 129.5, 134.8, 135.0, 140.4, 142.5, 151.6, 159.6、[161.1および161.5], 164.6, 171.1, 172.2。MALDI - TOF m/z 682.51[(M +Na)⁺ 計算値 : C₃₇H₄₅N₃NaO₈⁺ 682.31]。

【 0 1 3 4 】

実施例17



(S) - 2 - [[((1R,4R) および (1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [(2,5 - ジメトキシ - フェニル) - エチル - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸tert - ブチルエステル(17)

14の製造法にしたがって、(2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリ酢酸メチルエステルの代わりに2 - アミノ - N - (2,5 - ジメトキシ - フェニル) - N - エチル - 3 - メチルブチルアミドを用いて、12(33 mg、60 mmol)から化合物17(28.6 mg、59 %)を製造する。これにより、標記化合物を白色粉末で得る。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.75 - 0.95(m, 9H) 1.05 - 1.18(m, 3H), [(1.42および1.44)s, 9H], 1.60 - 1.95(m, 3H)、2.20 - 2.40(m, 1H)、3.20 - 3.34(m, 1H)、3.60 - 3.80(m, 2H)、[3.62 - 3.65(m, 3H)]、[3.79 - 3.82(m, 3H)]、3.98(s, 3H)、4.02 - 4 - 18(m, 1H)、4.30 - 4.44(m, 2H)、6.05 - 6.18(m, 1H)、6.60 - 6.63(m, 1H)、6.77 - 6.80(m, 2H)、6.85 - 6.93(m, 2H)、7.12 - 7.20(m, 2H)、7.35 - 7.60(m, 5H)、8.02 - 8.20(m, 3H)。13C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : [9.6および9.7]、[12.5および12.8]、[17.1および17.5]、[19.4および19.5]、25.6、[28.0および28.1]、32.4、35.8、43.0、44.3、[50.2および50.3]、54.3、[54.8および55.0および55.2および55.5]、[55.6および55.7および55.9および56.0]、81.7、82.8、98.4、106.9、[112.4および112.5]、113.7、115.0、115.2、115.9、116.3、118.4、[123.0および123.1]、[127.7および127.8]、128.8、128.9、129.5、130.1、[134.1および134.2]、142.6、149.1、149.4、153.4、158.9、[161.4および161.6]、[163.2および163.5]、170.9、[171.3および171.5]、172.3。MALDI - TOF m/z 831.62[(M +Na)⁺ 計算値 : C₄₆H₅₆N₄NaO₉⁺ 831.39]。

【 0 1 3 5 】

10

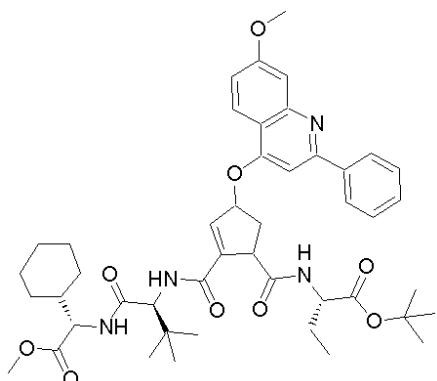
20

30

40

50

実施例18



10

(S) - 2 - [[((1R,4R) および (1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸tert - ブチルエステル(18)

14の製造法にしたがって、(2 - アミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシル酢酸メチルエステルの代わりに(2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシル - 酢酸メチルエステルを用いて、12(43.2 mg、0.077 mmol)から化合物18(16.1 mg、26 %)を製造する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(6 : 1の代わりに3 : 1のトルエン / 酢酸エチル)を行う。これにより、標記化合物を白色粉末で得る。

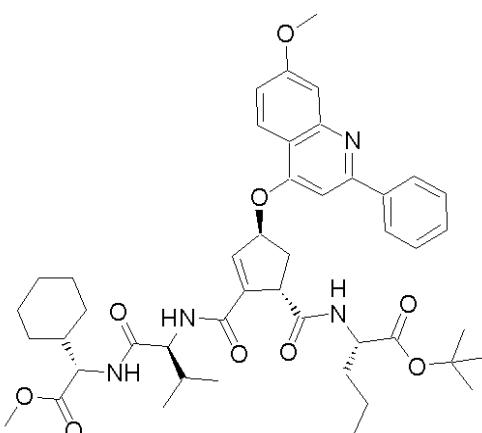
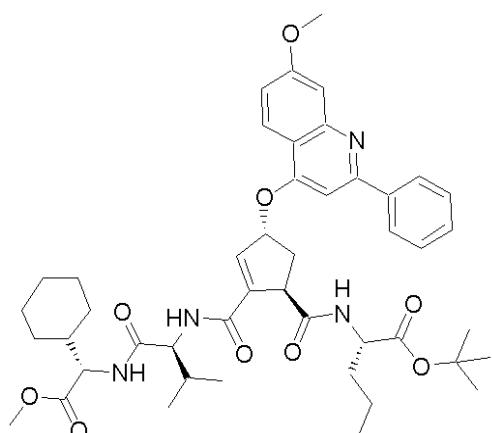
20

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.77 - 0.83(m、3H)、[(0.92および0.93)s、9H] 0.94 - 1.20(m、4 H)、[(1.36および1.38)s、9H]、1.42 - 1.76(m、8H)、2.20 - 2.38(m、1H)、2.81 - 2.96(m、1H)、3.20 - 3.22(m、1H)、2.78(s、3H)、[(3.83および3.85)s、3H]、3.97 - 4.02(m、1H)、4.17 - 4.21(m、1H)、4.22 - 4.37(m、2H)、5.85 - 5.97(m、1H)、[6.76 - 6.78(m、0.5H)]、[6.80 - 6.82(m、0.5H)]、6.98 - 7.05(m、3H)、7.23 - 7.41(m、6H)、7.82 - 7.99(m、3H)。13C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : [9.4および9.5]、[25.4および25.5]、25.8、[26.5および26.6]、[27.9および28.0]、[28.4および28.5]、29.3、[35.4および35.7]、[36.0および36.4]、[40.5および40.7]、[50.2および50.5]、[52.1および52.2]、[54.1および54.3]、55.5、[57.0および57.3]、[60.4および60.7]、[81.8および82.0]、[82.4および82.5] 98.1、107.5、115.0、118.1、123.0、127.5、128.7、128.8、129.2、134.9、135.8、141.9、142.5、151.3、159.4、[160.9および161.3]、[163.7および163.9]、[169.9および170.0] [170.0および171.3]、[172.5および172.4]。MALDI - TOF m/z 835.68[(M +Na)+ 計算値 : C₄₆H₆₀N₄NaO₉+ 835.43]。

30

【0136】

実施例19



40

(S) - 2 - [[((1R,4R) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタン

50

酸tert-ブチルエステル(19a)および

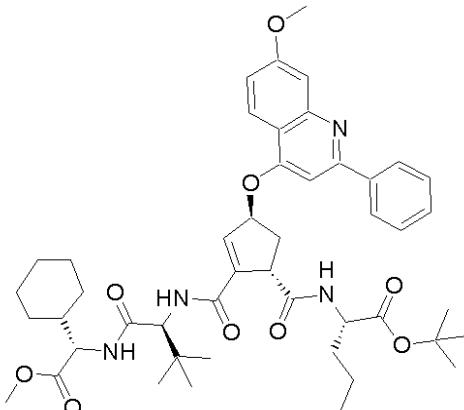
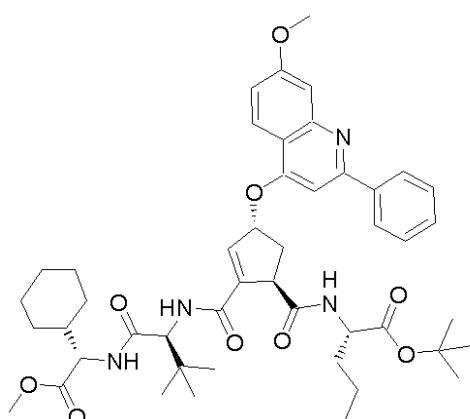
(S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(S)-1-[((S)-シクロヘキシリ-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペント-2-エンカルボニル]-アミノ]-ペンタン酸tert-ブチルエステル(19b)

酸11(0.051 g、0.087 mmol)および(2-アミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-シクロヘキシリ-酢酸メチルエステル(0.054 g、0.21 mmol)をDMF(1.5 mL)に溶解し、氷浴で冷却し、DIPEA(16 mg、0.12 mmol)およびHATU(47 mg、0.13 mmol)を加える。2.5時間後、混合物をトルエンおよびメタノールで共濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフイーにより精製する(トルエン/酢酸エチル 3:1)。HPLC(90 %MeOH + 0.2 %TEA)でさらに精製する。共濃縮した後、2つのジアステレオマー19a(9.4 mg、13%)および19b(5.3 mg、7%)をわずかに黄色いシロップ状物で得る。凍結乾燥後、19aおよび19bを白色粉末で集める。

¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) : 0.86 - 0.93(m、3H)、0.94 - 1.00(m、6H)、1.00 - 1.41(m、7H)、1.46(s、9H)、1.50 - 1.88(m、8H)、2.05 - 2.20(m、1H)、2.20 - 2.37(m、1H)、3.12 - 3.25(m、1H)、3.73(s、3H)、3.97(s、3H)、4.05 - 4.20(m、1H)、4.40 - 4.55(m、3H)、6.02 - 6.18(m、1H)、6.30(d、J = 8.52 Hz、1H)、6.63(s、1H)、6.76(d、J = 8.51 Hz、1H)、7.06 - 7.16(m、2H)、7.42 - 7.56(m、5H)、8.00 - 8.12(m、3H)；¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 14.0、18.4、19.3、26.1、28.3、28.5、29.7、31.9、34.9、36.0、41.0、50.7、52.4、53.3、55.7、57.2、58.6、82.0、82.7、98.4、105.7、107.7、115.2、118.4、123.2、125.3、127.9、129.0、129.1、135.1、138.0、142.4、151.6、159.4、161.6、164.3、170.7、171.2、172.3。19b : ¹H-NMR(300 MHz、CDCl₃) : 0.90 - 1.04(m、9H)、1.04 - 1.43(m、7H)、1.47(s、9H)、1.50 - 1.87(m、8H)、2.10 - 2.27(m、1H)、2.33 - 2.45(m、1H)、3.10 - 3.20(m、1H)、3.73(s、3H)、3.96(s、3H)、4.02 - 4.10(m、1H)、4.36 - 4.53(m、3H)、6.00 - 6.16(m、1H)、6.30(d、J = 8.52 Hz、1H)、6.73(s、1H)、6.86(d、J = 7.96 Hz、1H)、7.08 - 7.16(m、2H)、7.36 - 7.56(m、5H)、8.03 - 8.11(m、3H)。¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 14.0、18.6、19.2、26.1、28.2、28.7、29.7、34.5、36.1、36.6、40.8、50.5、52.4、53.4、55.7、57.3、59.1、64.8、82.3、98.4、105.8、107.8、115.3、118.4、123.2、127.8、129.0、129.4、135.2、142.2、144.9、151.0、151.6、159.2、164.3、164.3、170.2、171.6、171.9。

【0137】

実施例20



(S)-2-[[[(1R,4R)-2-[(R)-1-[((S)-シクロヘキシリ-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペント-2-エンカルボニル]-アミノ]-ペンタン酸tert-ブチルエステル(20a)および

(S)-2-[[[(1S,4S)-2-[(R)-1-[((S)-シクロヘキシリ-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2,2-ジメチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペント-2-エンカルボニル]-アミノ]-ペンタン酸tert-ブチルエステル(20b)

ニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタノン酸tert - ブチルエステル(20b)

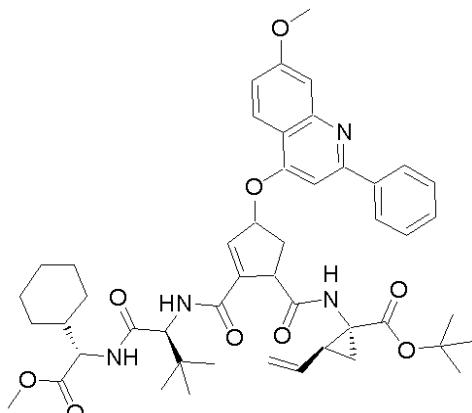
方法A：カルボン酸11(57 mg、0.10 mmol)を温かい(50)無水THF(2 mL)に溶解する。(2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリル - 酢酸メチルエステル(50 mg、0.12 mmol)、DIPEA(30 mg、0.23 mmol)、DCC(25 mg、0.12 mmol)およびHOBt(17 mg、13 mmol)を加える。2時間後、混合物を濃縮し、ショートカラム(トルエン/酢酸エチル 1 : 3 + 3 %AcOH)に加える。次いで、90 %MeOH + 0.2 %TEAを用いるHPLCにより、さらに精製する。ジアステレオマーは分離しない。HPLC後、溶液をトルエンおよびメタノールで共濃縮して、20(28 mg、34%)を得る。

方法B：11(60 mg、0.10 mmol)および(2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリル - 酢酸メチルエステル(42 mg、0.15 mmol)の氷冷溶液に、DIPEA(19 mg、0.15 mmol)およびHATU(62 mg、0.16 mmol)を加える。2.5時間後、混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 3 : 1)を用いて精製する。HPLC(90 %MeOH + 0.2 %TEA)を用いてジアステレオマー混合物を分離する。これにより、20a(6 mg、6 %)および20b(9 mg、10%)を得る。

20a : 1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.82 - 0.90(m, 3H)、1.01(s, 9H)、1.05 - 1.40(m, 7H)、1.46(s, 9H)、1.50 - 1.80(m, 8H)、2.20 - 2.35(m, 1H)、3.07 - 3.25(m, 1H)、3.73(s, 3H)、3.97(s, 3H)、4.11(d, J = 7.96 Hz, 1H)、4.38 - 4.52(m, 3H)、6.03 - 6.12(m, 1H)、6.24(d, J = 8.79 Hz, 1H)、6.63(s, 1H)、6.82(d, J = 9.06 Hz, 1H)、7.07 - 7.27(m, 2H)、7.36(d, J = 7.96 Hz, 1H)、7.41 - 7.55(m, 4H)、8.01 - 8.10(m, 3H) ; 13C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 14.0、18.8、26.1、26.8、28.2、28.6、29.6、34.9、35.6、36.2、40.9、50.7、52.4、53.3、55.7、57.3、60.8、82.0、82.7、98.4、105.2、107.7、115.2、118.4、123.2、127.9、129.0、129.4、131.1、135.1、138.4、142.4、153.3、159.6、161.6、164.2、170.1、171.3、172.2. 20b : 1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.90 - 0.98(m, 3H)、1.04(s, 9H)、1.08 - 1.40(m, 7H)、1.44(s, 9H)、1.55 - 1.90(m, 8H)、2.20 - 2.38(m, 1H)、3.10 - 3.22(m, 1H)、3.73(s, 3H)、3.97(s, 3H)、4.02 - 4.15(m, 1H)、4.35 - 4.48(m, 3H)、6.00 - 6.08(m, 1H)、6.72(s, 1H)、6.90(d, J = 9.06 Hz, 1H)、7.09 - 7.20(m, 3H)、7.44 - 7.55(m, 5H)、8.03 - 8.11(m, 3H)。

【 0 1 3 8 】

実施例21



(1R,2S) - 1 - [[((1R,4R) および (1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシリル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸tert - ブチルエステル(21)

酸13(35 mg、0.060 mmol)および(2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリル - 酢酸メチルエステル(22 mg、0.080 mmol)を無水THF(1.5 mL)に溶解し、50に温める。HOBt(11 mg、0.080 mmol)およびDCC(31 mg、0.15 mmol)を加える。1時間後、混合物をトルエンおよびメタノールで共濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 1 : 1)により精製する。HPLC(80 %MeOH + 0.2 %TEA)でさらに

10

20

30

40

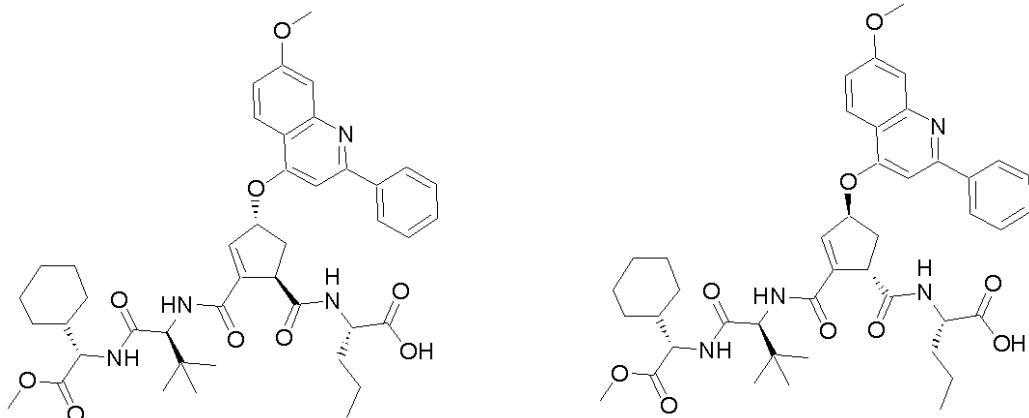
50

精製する。ジアステレオマー混合物21を濃縮して、わずかに黄色い油状物(26.4 mg、53 %)を得る。凍結乾燥後、21を白色粉末で集める。

¹H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : [(0.98および1.00) s, 9H]、1.01 - 1.38(m, 5H)、[(1.39および1.40)s, 9H]、1.52 - 1.63(m, 4H)、1.65 - 1.80(m, 4H)、1.90 - 2.05(m, 1H)、2.20 - 2.40(m, 1H)、3.02 - 3.20(m, 1H)、[(3.66および3.67)s, 3H]、3.98(s, 3H)、3.99 - 4.02(m, 1H)、4.30 - 4.45(m, 2H)、5.05 - 5.11(m, 1H)、5.20 - 5.30(m, 1H)、5.60 - 5.81(m, 1H)、6.03 - 6.17(m, 1H)、6.77 - 6.82(m, 1H)、6.95 - 7.22(m, 5H)、7.40 - 7.50(m, 4H)、8.01 - 8.10(m, 3H)。¹³C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 22.3、[25.7および25.8]、[26.4および26.5]、[28.0および28.4] 29.2、32.7、33.3、[35.3および35.4]、36.0、[40.2および40.3]、40.7、52.0、55.4、[57.2および57.4] [60.4および60.5]、[87.6および87.7]、[82.3および82.5]、98.4、107.0、114.9、[117.4および117.5]、118.1、122.9、127.6、128.6、128.9、129.2、[133.6および133.8]、135.9、136.9、140.1、[141.4および141.6]、151.1、159.6、[160.9および161.3]、[164.2および164.6]、168.9、170.3、[172.1および172.6]。MALDI - TOF m/z 859.77[(M +Na)⁺ 計算値 : C₄₈H₆₀N₄NaO₉ + 859.43]。

【0139】

実施例22



(S) - 2 - [(1R,4R) - 2 - [(R) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタノ酸(22a)および

(S) - 2 - [(1S,4S) - 2 - [(R) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタノ酸(22b)

tert - ブチルエステル20(28 mg、0.034 mmol)、TES(8.7 mg、0.075 mmol)、DCM(1 mL)およびTFA(1 mL)を丸底フラスコにて混合する。2時間後、混合物を濃縮し、移動相として65 %MeOH + 0.2 %TEAを用いるHPLCでジアステレオマーを分離する。これにより、22a(15 mg、55 %)および22b(12 mg、45 %)をわずかに黄色いシロップ状物で得る。凍結乾燥後、標記化合物を白色粉末で集める。

22a : []22D + 155.8 ; ¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.90 - 0.97(m, 3H)、1.03(s, 9H)、1.05 - 1.50(m, 7H)、1.50 - 1.80(m, 8H)、2.43 - 2.55(m, 1H)、2.77 - 2.90(m, 1H)、3.68(s, 3H)、3.96(s, 3H)、4.20 - 4.30(m, 2H)、4.31 - 4.40(m, 1H)、4.45 - 4.50(m, 1H)、6.03 - 6.11(m, 1H)、6.98(s, 1H)、7.12 - 7.19(m, 1H)、7.36(s, 1H)、7.41(d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.50 - 7.60(m, 3H)、8.03 - 8.10(m, 3H) : ¹³C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 13.1、19.1、26.1、28.7、28.9、29.5、34.3、34.8、35.9、40.1、50.8、51.2、54.8、55.0、57.9、60.7、83.5、99.1、106.0、115.2、118.2、123.3、127.8、128.0、128.7、128.8、129.7、135.2、139.8、143.7、150.6、160.1、162.2、165.2、171.7、172.2、173.4。

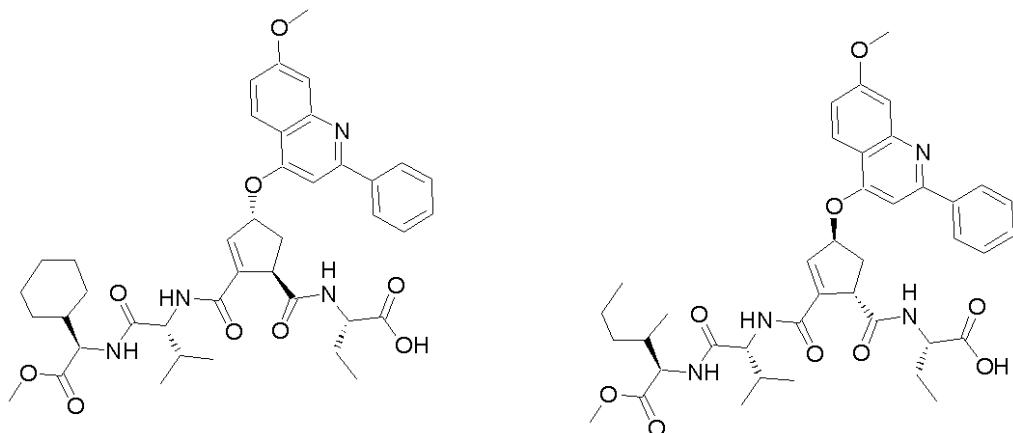
2b : []22D - 72.3 ; ¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.90 - 0.97(m, 3H)、1.02(s, 9H)、1.04(s, 9H)、1.05 - 1.50(m, 7H)、1.50 - 1.80(m, 8H)、2.43 - 2.55(m, 1H)、2.77 - 2.90(m, 1H)、3.68(s, 3H)、3.96(s, 3H)、4.20 - 4.30(m, 2H)、4.31 - 4.40(m, 1H)、4.45 - 4.50(m, 1H)、6.03 - 6.11(m, 1H)、6.98(s, 1H)、7.12 - 7.19(m, 1H)、7.36(s, 1H)、7.41(d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.50 - 7.60(m, 3H)、8.03 - 8.10(m, 3H) : ¹³C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 13.1、19.1、26.1、28.7、28.9、29.5、34.3、34.8、35.9、40.1、50.8、51.2、54.8、55.0、57.9、60.7、83.5、99.1、106.0、115.2、118.2、123.3、127.8、128.0、128.7、128.8、129.7、135.2、139.8、143.7、150.6、160.1、162.2、165.2、171.7、172.2、173.4。

.07 - 1.35(m、7H)、1.53 - 1.90(m、8H)、2.46 - 2.61(m、1H)、2.76 - 2.88(m、1H)、3.69(s、3H)、3.96(s、3H)、4.15 - 4.35(m、2H)、4.37 - 4.41(m、1H)、4.42 - 4.47(m、1H)、6.02 - 6.12(m、1H)、7.02(s、1H)、7.16(dd、J = 2.47、9.34 Hz、1H)、7.32(s、1H)、7.40(d、J = 2.47 Hz、1H)、7.48 - 7.58(m、3H)、8.03 - 8.12(m、3H)；¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD)：13.0、18.8、25.9、26.0、28.8、29.4、34.2、34.8、36.3、39.9、48.8、50.5、51.1、54.8、57.9、60.5、82.8、99.0、106.0、115.1、118.2、123.1、127.8、127.9、128.7、129.0、129.5、136.7、139.8、142.8、150.6、160.1、162.0、162.2、164.7、172.1、173.5。

【0140】

実施例23

10



20

(S)-2-[(1R,4R)-2-[(R)-1-[((R)-シクロヘキシリル-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペント-2-エンカルボニル]-アミノ]-酪酸(23a)
および(S)-2-[(1S,4S)-2-[(R)-1-[((R)-シクロヘキシリル-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペント-2-エンカルボニル]-アミノ]-酪酸(23b)

22aおよび22bの製造法にしたがって、15(14 mg、0.018 mmol)から、化合物23a(6.6 mg、50 %)および化合物23b(1.3 mg、10 %)を製造する。これにより、標記化合物を白色粉末で得る。

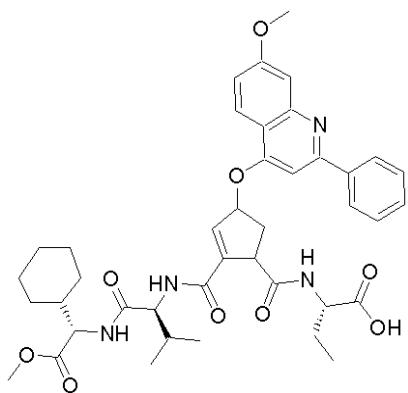
30

23a : ¹H-NMR(300 MHz、CD₃OD) : 0.88 - 1.02(m、9H)、1.02 - 1.40(m、7H)、1.55 - 1.97(m、6H)、2.01 - 2.10(m、1H)、2.38 - 2.52(m、1H)、2.88 - 3.00(m、1H)、3.77(s、3H)、3.98(s、3H)、4.08 - 4.20(m、1H)、4.22 - 4.40(m、3H)、6.03 - 6.18(m、1H)、6.86 - 6.99(m、1H)、7.08 - 7.20(m、1H)、7.23(s、1H)、7.40 - 7.43(m、1H)、7.45 - 7.70(m、3H)、8.02 - 8.20(m、3H)。¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 9.0、17.6、18.2、24.5、25.3、28.1、28.8、30.9、35.4、39.4、49.6、51.1、54.7、57.2、58.0、82.4、98.5、105.5、114.5、117.7、122.7、127.2、127.3、128.2、129.0、135.6、136.4、141.7、149.9、159.5、161.2、161.4、164.0、171.0、171.7、172.4。23b : ¹H-NMR(300 MHz、CD₃OD) : 0.9 - 1.20(m、9H)、1.21 - 1.53(m、7H)、1.55 - 1.93(m、6H)、2.05 - 2.20(m、1H)、2.41 - 2.50(m、1H)、2.96 - 3.05(m、1H)、3.77(s、3H)、4.00(s、3H)、4.05 - 4.40(m、4H)、6.05 - 6.18(m、1H)、6.90 - 6.95(m、1H)、7.05 - 7.22(m、2H)、7.50 - 7.65(m、4H)、8.01 - 8.16(m、3H)。

40

【0141】

実施例24



10

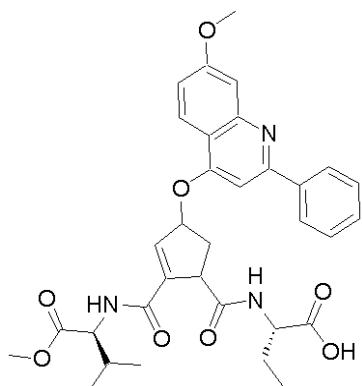
(S) - 2 - [[((1R,4R) および (1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - カルボキシ - シクロヘキシリル - メチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸 (24)

tert - ブチルエステル14(13.4 mg、0.017 mmol)、TES(4.83 mg、0.042 mmol)、DCM(2 mL) および TFA(2 mL) を丸底フラスコにて混合する。1時間後、混合物を濃縮し、移動相として 65 %MeOH + 0.2 %TEA を用いる HPLC で精製する。これにより、24(4.3 mg、34 %) をわずかに黄色いシロップ状物で得る。凍結乾燥後、24 を白色粉末で集める。

¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.91 - 0.99(m, 9H)、1.00 - 1.28(m, 4H)、1.55 - 1.78(m, 9H)、1.92 - 1.95(m, 1H)、2.00 - 2.05(m, 1H)、2.93 - 3.01(m, 1H)、3.75(s, 3H)、3.97(s, 3H)、4.10 - 4.40(m, 4H)、6.05 - 6.15(m, 1H)、6.88 - 6.94(m, 1H)、7.05 - 7.10(m, 2H)、7.41 - 7.43(m, 1H)、7.44 - 7.55(m, 2H)、8.62 - 8.68(m, 1H)、8.69 - 8.79(m, 1H)、7.97 - 8.05(m, 2H)。¹³C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 9.2、18.5、25.5、[29.0 および 29.2]、[30.0 および 30.5]、35.3、37.7、39.7、46.2、50.0、[51.4 および 51.5]、53.6、55.1、57.1、58.4、83.1、98.9、104.9、114.6、118.3、123.0、123.4、127.5、128.4、128.5、129.7、135.0、142.1、145.7、146.2、159.2、161.9、164.3、171.5、171.9、172.2。MALDI - TOF m/z 791.27[(M +K)+ 計算値 : C₄₂H₄₈KN₄O₉+ 791.31]。

【0142】

実施例25



20

30

(S) - 2 - [[((3R,5R) および (3S,5S)) - 5 - ((S) - 1 - カルボキシ - プロピルカルバモイル) - 3 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 1 - エンカルボニル] - アミノ] - 3 - メチル - 酪酸メチルエステル(25)

24 の製造法にしたがって、16(13.8 mg、0.022 mmol) から化合物 25(8.0 mg、60 %) を製造し、標記化合物白色粉末でを得る。

¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.83 - 1.02(m, 9H)、1.68 - 1.80(m, 1H)、1.82 - 2.02(m, 1H)、2.10 - 2.22(m, 1H)、2.40 - 2.60(m, 1H)、2.81 - 2.95(m, 1H)、3.75(s, 3H)、4.00(s, 3H)、4.18 - 4.22(m, 1H)、4.27 - 4.40(m, 2H)、6.05 - 6.12(m, 1H)、6.99 - 7.02(m,

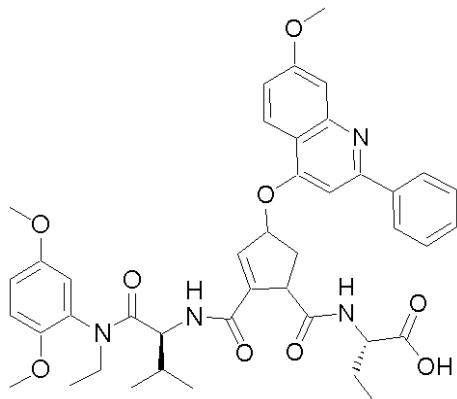
40

50

、1H)、7.16 - 7.21(m、1H)、7.38(s、1H)、7.40 - 7.43(m、1H)、7.48 - 7.61(m、3H)、7.98 - 8.12(m、3H)。

【0143】

実施例26



10

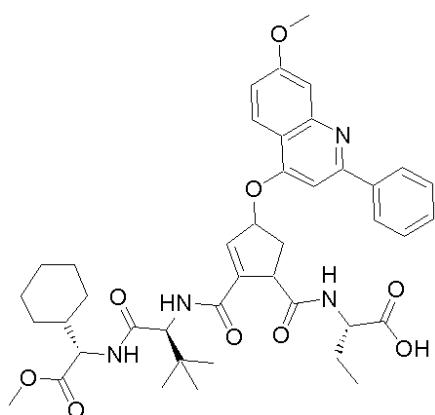
(S) - 2 - [((1R,4R)および(1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [(2,5 - ジメトキシ - フェニル) - エチル - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸(26)

24の製造法にしたがって、17(16.7 mg、0.021 mmol)から化合物26(5.7 mg、36 %)を製造し、標記化合物を白色粉末で得る。

¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.75 - 0.81(m、6H)、0.82 - 0.98(m、3H)、1.00 - 1.10(m、3H)、1.60 - 2.00(m、3H)、2.40 - 2.56(m、1H)、2.80 - 2.88(m、1H)、3.18 - 3.24(m、1H)、3.40 - 3.46(m、1H)、[3.67 - 3.80(m、6H)]、3.97(s、3H)、4.10 - 4.20(m、1H)、4.21 - 4.40(m、2H)、6.02 - 6.17(m、1H)、6.75 - 6.82(m、1H)、6.84 - 7.01(m、3H)、7.10 - 7.20(m、1H)、7.30 - 7.37(m、1H)、7.40 - 7.43(m、1H)、7.50 - 7.60(m、3H)、8.00 - 8.17(m、3H)。¹³C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 9.6、[11.8および12.0]、[17.2および17.4]、18.9、25.0、32.3、35.7、43.3、44.2、[50.3および50.5]、[54.5および54.8および54.9および55.0]、[55.1および55.2および55.3および56.0]、58.7、83.6、99.3、105.5、[112.5および112.7]、114.3、[15.1および115.2]、115.7、116.1、118.4、[123.3および123.4]、125.2、[128.0および128.1、128.8、129.1、129.8、[135.1および135.3]、139.2、[143.3および144.4]、149.2、[149.6および149.9]、153.8、159.9、162.4、[163.9および164.5]、172.1、172.8、[173.6および173.7]。MALDI - TOF m/z 775.30[(M +Na)+ 計算値 : C₄₂H₄₈N₄NaO₉+ 775.33]。

【0144】

実施例27



40

(S) - 2 - [((1R,4R)および(1S,4S)) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 -

50

メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 酪酸(27)

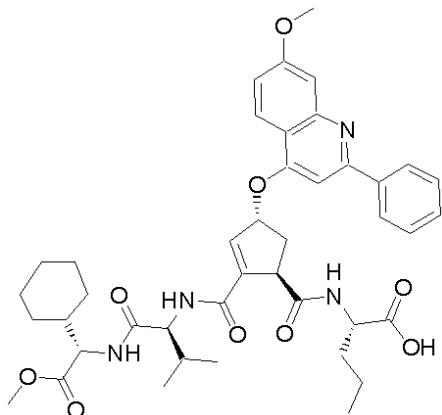
24の製造法にしたがって、18(8.6 mg、0.011 mmol)から化合物27(6.0 mg、72 %)を製造する。HPLC(60 %メタノール + 0.2 %TEA)により精製して、標記化合物を白色粉末で得る。

¹H - NMR(300 MHz、CD₃OD) : 0.88 - 0.95(m、3H)、0.96(s、9H)、0.97 - 1.24(m、4H)、1.57 - 1.62(m、3H)、1.58 - 1.78(m、4H)、1.79 - 1.99(m、1H)、2.35 - 2.44(m、2H)、2.85 - 2.98(m、1H)、[(3.67および3.69)s、3H]、3.94(s、3H)、4.10 - 4.20(m、1H)、4.30 - 4.40(m、3H)、6.00 - 6.09(m、1H)、[6.80 - 6.82(m、0.5H)][6.85 - 6.87(m、0.5H)]、7.05 - 7.19(m、2H)、7.38 - 7.55(m、4H)、7.95 - 8.07(m、3H)。¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) :

[9.1および9.2]、[24.7および24.9]、[25.4および25.5]、[25.9および26.0]、[28.3および28.4]、28.9、[34.8および34.9]、[35.6および35.9]、[39.6および39.7]、[49.9および50.1]、[51.4および51.2]、[53.9および54.0] 55.0、[57.2および57.4]、60.0、[82.1および82.5]、98.6、106.2、114.7、117.8、122.7、127.5、127.7、[128.4および128.5]、129.1、135.3、136.3、141.6、142.0、150.5、159.8、[161.0および161.3][164.0および164.1]、[171.6および171.9]、[172.2および172.3]、[173.0および173.2].MALDI - TOF m/z 779.43[(M +Na)+ 計算値 : C₄₂H₅₂N₄NaO₉+ 779.36]。

【0145】

実施例28



10

20

(S) - 2 - [[(1R,4R) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタン酸tert - ブチルエステル(28)

30

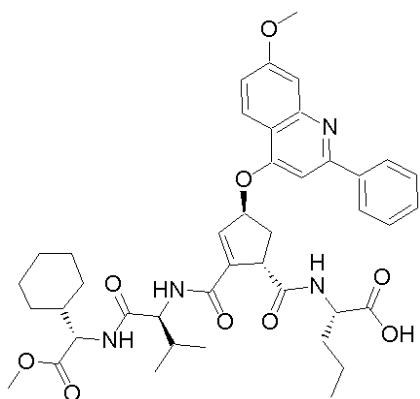
tert - ブチルエステル19a(7.6 mg、0.0094 mmol)およびTES(2.4 mg、0.021 mmol)をDCM(1 mL)に溶解し、混合物を氷浴で冷却する。TFA(1 mL)を加える。2時間後、混合物を濃縮し、移動相として60 %MeOH + 0.2 %TEAを用いるHPLCにより精製する。これにより、28(6.1 mg、86 %)をわずかに黄色いシロップ状物で得る。凍結乾燥後、標記化合物を白色粉末で集める。

¹H - NMR(300 MHz、CD₃OD + CDCl₃(1 : 1)) : 0.90 - 1.00(m、9H)、1.00 - 1.30(m、7H)、1.50 - 1.90(m、8H)、2.00 - 2.10(m、1H)、2.40 - 2.50(m、1H)、2.85 - 2.98(m、1H)、3.65 - 3.72(s、3H)、3.99(s、3H)、4.15 - 4.22(m、1H)、4.24 - 4.35(m、2H)、4.38 - 4.44(m、1H)、6.10 - 6.20(m、1H)、6.95 - 6.96(m、1H)、7.16 - 7.23(m、1H)、7.31(s、1H)、7.42(d, J = 2.47 Hz, 1H)、7.53 - 7.72(m, 3H)、7.97 - 8.16(m, 3H); ¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD + CDCl₃ 1 : 1) : 13.5、18.3、19.0、26.0、29.0、29.7、31.0、34.1、35.8、40.2、51.9、55.9、57.7、58.9、63.5、68.4、84.0、99.6、104.8、105.7、115.1、119.0、123.7、128.1、128.9、129.1、130.4、131.3、135.3、138.0、142.9、159.5、162.8、164.8、172.2、172.2、172.4。

40

【0146】

実施例29



10

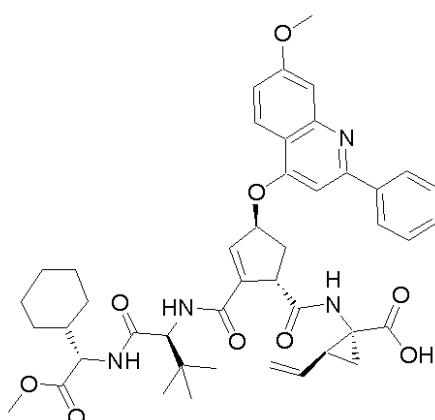
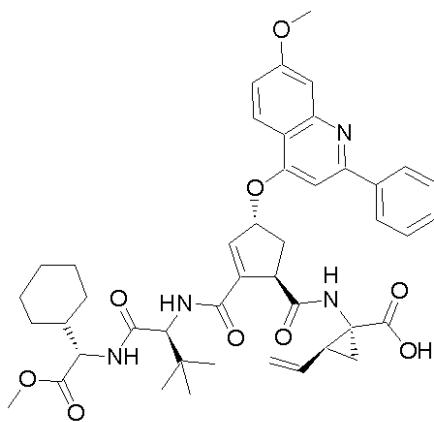
(S) - 2 - [[(1S,4S) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - ペンタン酸 tert - ブチルエステル(29)

28の製造法にしたがって、19b(5.3 mg、0.065 mmol)から化合物29(1.3 mg、26 %)を製造する。これにより、標記化合物を白色粉末で得る。

¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.85 - 1.00(m, 9H)、1.00 - 1.23(m, 7H)、1.50 - 1.78(m, 8H)、2.05 - 2.23(m, 1H)、2.50 - 2.66(m, 1H)、2.70 - 2.85(m, 1H)、3.69(s, 3H)、3.92(s, 3H)、4.02 - 4.16(m, 1H)、4.20 - 4.25(m, 1H)、4.35 - 4.40(m, 2H)、6.09(m, 1H)、7.00(s, 1H)、7.12 - 7.18(dd, J = 2.47, 2.19 Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、7.40(d, J = 2.42 Hz, 1H)、7.48 - 7.74(m, 3H)、8.03 - 8.10(m, 3H) ; ¹³C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 11.7、16.5、17.0、24.4、27.2、27.9、29.0、29.1 37.5、41.8、49.7、50.5、53.3、56.3、63.5、66.5、81.0、100.3、101.0、105.7、113.6、121.6、126.3、127.1、127.9、130.1、131.4、135.6、138.7、141.1、150.4、160.2、160.5、165.3、173.0、173.6、173.7。

【0147】

実施例30



30

(1R,2S) - 1 - [[(1R,4R) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸(30a)および

1R,2S) - 1 - [[(1S,4S) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペント - 2 - エンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパン - カルボン酸(30b)

22aおよび22bの製造方法にしたがって、21(13.8 mg、0.0016 mmol)から化合物30a(6.3 mg、49 %)および化合物30b(5.6 mg、43 %)を合成する。30aおよび30b : 白色粉末。

30a : ¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 1.02(s, 9H)、1.03 - 1.43(m, 5H)、1.61 - 1.95(m

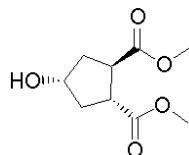
40

50

、8H)、2.11 - 2.21(m、1H)、2.43 - 2.58(m、1H)、2.97 - 3.04(m、1H)、3,78(s、3H)、4.01(s、3H)、4.02 - 4.17(m、1H)、4.25 - 4.40(m、2H)、5.10 - 5 - 20(m、1H)、5.27 - 5.40(m、1H)、6.77 - 6.94(m、1H)、6.10 - 6.20(m、1H)、6.97(s、1H)、7.18(dd、J = 2.5、9.2 Hz、1H)、7.22(s、1H)、7.46(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.52 - 7.65(m、3H)、8.00 - 8.18(m、3H)。¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 13.5、25.3、25.7、28.3、28.7、29.0、32.8、34.6、35.3、39.3、49.7、51.1、54.6、57.2、59.8、82.1、98.4、105.8、114.5、116.3、117.6、122.6、127.2、128.1、128.2、128.8、130.2、133.7、136.0、139.5、141.5、150.3、159.7、161.0、161.2、163.4、171.6、172.5。MALDI-TOF m/z 803.56[(M +Na)+ 計算値:C₄₄H₅₂N₄NaO₉+ 803.36]。30b : 1H-NMR(300 MHz、CD₃OD) : 1.03(s、9H)、1.04 - 1.42(m、5H)、2.60 - 2.90(m、8H)、2.17 - 2.22(m、1H)、2.40 - 2.55(m、1H)、2.96 - 3.10(m、1H)、3.77(s、3H)、4.01(s、3H)、4.05 - 4.16(m、1H)、4.30 - 4.40(m、2H)、5.15 - 5.20(m、1H)、5.25 - 5.40(m、1H)、5.78 - 5.95(m、1H)、6.10 - 6.20(m、1H)、6.98(s、1H)、7.17(dd、J = 2.5、9.1 Hz、1H)、7.26(s、1H)、7.46(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.50 - 7.65(m、3H)、8.03 - 8.28(m、3H)。¹³C-NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 13.7、26.0、26.3、28.8、29.4、29.6、34.0、35.2、35.8、40.1、50.6、51.7、55.3、57.8、60.6、83.0、99.1、106.3、115.2、117.0、118.3、123.2、127.9、128.0、128.8、129.6、130.6、134.4、136.1、140.0、142.5、150.8、160.3、161.8、162.0、165.7、172.3、173.0。

【0148】

実施例31



10

20

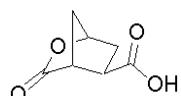
trans - (3R,4R) - ビス(メトキシカルボニル)シクロ pentanone(31)

メタノール(300 mL)中の(1R、2S) - 4 - オキソ - シクロ pentanone 1,2 - ジカルボン酸 - ジメチルエステル(4.88 g、0.0244 mol)の攪拌溶液に、0 °C にて水素化ホウ素ナトリウム(1.11 g、0.029 mol)を加える。1時間後、反応物に90 mLの食塩水を加えて反応を停止し、濃縮し、酢酸エチルで抽出する。有機相をため、乾燥し、濾過し、濃縮する。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 1:1)により精製して、31(3.73 g、76%)を黄色油状物で得る。

30

【0149】

実施例32



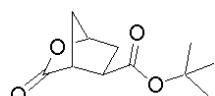
3 - オキソ - 2 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボン酸(32)

メタノール(105 mL)中の31(3.73 g、0.018 mol)の攪拌溶液に、室温にて水酸化ナトリウム(1M、74 mL、0.074 mol)を加える。4時間後、反応混合物を3M HClで中和し、蒸発し、トルエンと数回共蒸発する。ピリジン(75 mL)およびAc₂O(53 mL)を加え、反応混合物を室温にて一夜振とうする。次いで、混合物をトルエンと共に蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル + 1% 酢酸)により精製して、32(2.51 g、88%)を黄色油状物で得る。

40

【0150】

実施例33



3 - オキソ - 2 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボン酸tert - ブチルエステル(33)

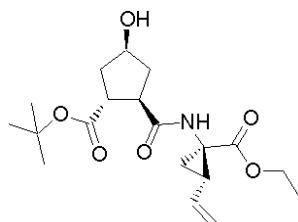
50

2 mLのCH₂Cl₂中の32(180 mg、1.15 mmol)の攪拌溶液に、不活性雰囲気下、0 °CにてDMAP(14 mg、0.115 mmol)およびBoc₂O(252 mg、1.44 mmol)を加える。反応物を室温に温め、一夜攪拌する。反応混合物を濃縮し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル：勾配15:1、9:1、6:1、4:1、2:1)により精製して、33(124 mg、51%)を白色結晶で得る。

¹H - NMR(300 MHz、CD₃OD) δ 1.45(s、9H)、1.90(d、J = 11.0 Hz、1H)、2.10 - 2.19(m、3H)、2.76 - 2.83(m、1H)、3.10(s、1H)、4.99(s、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) δ 27.1、33.0、37.7、40.8、46.1、81.1、81.6、172.0、177.7。

【0151】

実施例34

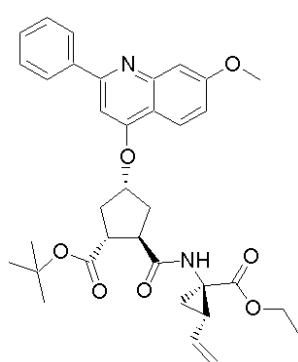


(1R,2R,4S)-2-((1R,2S)-1-エトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸tert-ブチルエステル(34)

化合物33(56 mg、0.264 mmol)をジオキサン/水1:1(5 mL)に溶解し、混合物を0 °Cに冷却する。1 M 水酸化リチウム(0.52 mL、0.520 mmol)を加え、混合物を0 °Cにて45分間攪拌した後、混合物を1M塩酸で中和し、蒸発させ、トルエンと共に蒸発する。残渣をDMF(5 mL)に溶解し、(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(60 mg、0.313 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(138 μL、0.792 mmol)を加え、溶液を0 °Cに冷却する。HATU(120 mg、0.316 mmol)を加え、混合物を0 °Cにて0.5時間およびさらに室温にて2時間攪拌する。次いで、混合物を蒸発し、EtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/EtOAc 1:1)により精製して、化合物34(86 mg、89 %)を無色油状物で得る。

【0152】

実施例35



(1R,2R,4R)-2-((1R,2S)-1-エトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペンタンカルボン酸tert-ブチルエステル(35)

化合物34(73 mg、0.199 mmol)を無水THF(4 mL)に溶解し、2-フェニル-7-メトキシ-4-キノリノール(86 mg、0.342 mmol)およびトリフェニルホスфин(141 mg、0.538 mmol)を加える。混合物を0 °Cに冷却し、1 mLのTHFに溶解したDIAD(0.567 mmol)を滴下する。混合物を室温にて48時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、粗生成物を勾配溶離(トルエン/EtOAc 9:1、6:1、4:1)を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物35(81 mg、68 %)を得る。

【0153】

実施例36

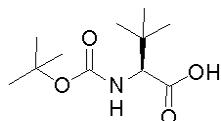
10

20

30

40

50



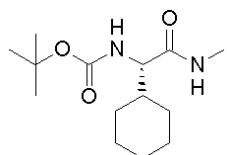
Boc - L - tert - ロイシン - OH(36)

ジオキサン/水 1 : 1(8 mL)中のL - tert - ロイシン(300 mg、2.29 mmol)および重炭酸ジ-tert - ブチル(599 mg、2.74 mmol)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(890 μ L、6.40 mmol)を滴下し、溶液を一夜攪拌する。混合物を石油エーテル(2x)で抽出し、水性相を0 °Cに冷却し、4M NaHSO₄ H₂Oをゆっくりと加えて注意深く酸性化してpH3にする。酸性化した水相をEtOAc(3x)で抽出し、有機相を合わせ、食塩水(2x)で洗浄し、次いで、乾燥し、濾過し、濃縮して、化合物36(522 mg、99 %)を無色粉末で得る。さらなる精製は必要ではない。

1H - NMR(300 MHz、CD₃OD) 0.99(s、9H)、1.44(s、9H)、3.96(s、1H)；13C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) 27.1、28.7、34.9、68.0、80.5、157.8、174.7。

【0154】

実施例37



10

20

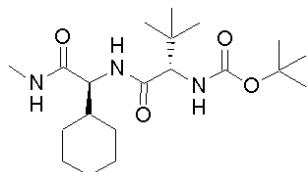
((S) - シクロヘキシリ - メチルカルバモイル - メチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル(37)

化合物34の合成と同じHATUカップリング条件を用いて、Boc - Chg - OH(387 mg、1.50 mmol)をメチルアミン塩酸塩(111 mg、1.65 mmol)にカップリングさせる。粗生成物をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、化合物37(307 mg、76 %)を無色固体で得る。

1H - NMR(300 MHz、CDCl₃) 0.91 - 1.13(m、2H)、1.14 - 1.31(m、3H)、1.44(s、9H)、1.61 - 1.80(m、6H)、2.80(d、J = 4.7 Hz、3H)、3.91(dd、J = 7.1、9.1 Hz、1H)、5.23(b、1H)、6.52(bs、1H)；13C - NMR(75.5 MHz、CDCl₃) 25.9、26.0、26.1、28.3、28.5、29.6、40.5、59.5、79.7、155.9、172.4。

【0155】

実施例38



[(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシリ - メチルカルバモイル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - デジメチル - プロピル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(38)

40

塩化メチレン(3 mL)中の化合物37(98 mg、0.362 mmol)の溶液に、トリエチルシラン(115 mL、0.742 mmol)およびTFA(3 mL)を加える。混合物を室温にて2時間攪拌し、次いで、蒸発し、トルエンと共に蒸発する。脱保護アミンをDMF(5 mL)に溶解し、化合物34の合成と同じHATUカップリング条件を用いて、化合物36(84 mg、0.363 mmol)にカップリングさせる。粗生成物をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/EtOAc 1 : 1)により精製して、化合物38(128 mg、92 %)を無色固体で得る。

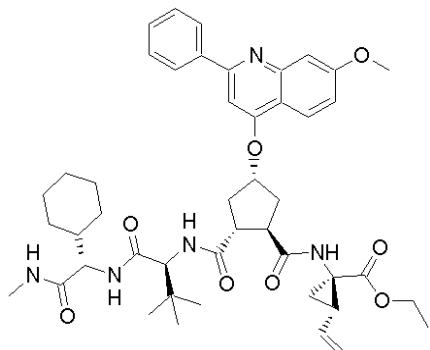
1H - NMR(300 MHz、CDCl₃) 0.99(s、9H)、1.02 - 1.30(m、5H)、1.44(s、9H)、1.58 - 1.77(m、4H)、1.78 - 1.89(m、2H)、2.79(d、J = 4.7 Hz、3H)、4.11(d、J = 9.3 Hz、1H)、4.33(約t、J = 8.5 Hz、1H)、5.65(b、1H)、7.25(b、1H)、7.39(b、1H)；13C - NMR(75.5 MHz、CDCl₃) 25.9、26.0、26.1、28.3、28.5、29.6、40.5、59.5、79.7、155.9、172.4。

50

δ (CDCl₃) 25.9、25.9、26.0、26.2、26.8、28.4、29.0、29.7、34.5、39.7、58.4、62.4、79.4、156.0、171.4、171.8。

【0156】

実施例39



10

(1R,2S) - 1 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メチルカルバモイル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(39)

塩化メチレン(1.5 mL)中の化合物35(30 mg、0.050 mmol)の溶液に、トリエチルシラン(21 μ L、0.132 mmol)およびTFA(1.5 mL)を加える。混合物を室温にて2時間攪拌し、次いで、蒸発し、トルエンと共に蒸発する。アミン38(1.3当量)を化合物35と同様にして脱保護し、次いで、化合物34の合成と同じHATUカップリング条件を用いて、脱保護化合物35にカップリングさせる。粗生成物をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。HPLC(MeOH/水 9 : 1 + 0.2% トリエチルアミン)を用いて精製して、化合物39(30 mg、74%)を無色固体で得る。

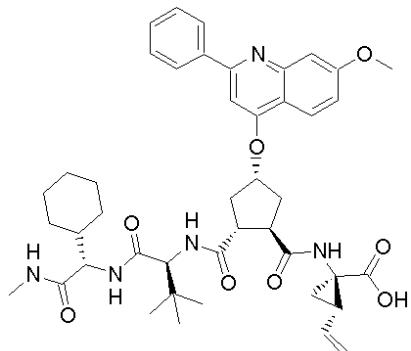
20

1H - NMR(300 MHz, CD₃OD) 0.81 - 1.14(m、4H)、0.99(s、オーバーラップ、9H)、1.21(t、J = 7.1 Hz、3H)、1.35 - 1.51(m、4H)、1.52 - 1.65(m、3H)、1.66 - 1.72(m、2H)、2.03 - 2.20(m、2H)、2.24 - 2.39(m、1H)、2.46 - 2.56(m、1H)、2.66(s、3H)、2.72 - 2.85(m、1H)、3.39 - 3.48(m、2H)、3.90(s、3H)、4.03 - 4.15(m、3H)、4.44(s、1H)、5.09(dd、J = 1.9、10.3 Hz、1H)、5.19 - 5.27(m、1H)、5.25(dd、オーバーラップ、1H)、5.79(ddd、J = 8.8、10.3、17.2 Hz、1H)、6.99(s、1H)、7.07(dd、J = 2.5、9.1、Hz、1H)、7.29(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.43 - 7.52(m、3H)、7.86 - 7.98(m、2H)、8.05(d、J = 9.3 Hz、1H)；
13C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) 14.7、23.4、26.0、26.9、27.1、27.3、30.1、30.7、35.0、35.4、38.3、38.8、40.9、41.0、47.9、55.9、59.6、62.0、62.4、79.8、99.9、107.3、116.4、118.0、119.1、124.4、128.9、129.8、130.5、135.3、141.3、152.1、161.1、162.4、163.0、171.6、172.5、173.7、175.2、176.8。Mass - TOF - スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 810.4、実測値 : 810.5；(M+Na)⁺ 計算値 : 832.4、実測値 : 832.4；(M+K)⁺ 計算値 : 848.5、実測値 : 848.4。

30

【0157】

実施例40



40

50

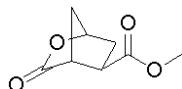
(1R,2S) - 1 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メチルカルバモイル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸(40)

THF/MeOH/水 2 : 1 : 1(2 mL)中の化合物39(20 mg、0.025 mmol)の溶液に、0 ℃にて1M Li OH(175 μL、0.175 mmol)を加え、溶液を室温にし、48時間攪拌する。溶液を1M HClで酸性化してpH 3にし、次いで、蒸発し、トルエンと共に蒸発する。粗生成物をHPLC(MeOH/水 6 : 4 + 0.5%TFA 次いで、MeOH/水 4 : 1 + 0.2%TFA)により精製して、化合物40(13 mg、67 %)を得る。

1H - NMR(300 MHz、CD₃OD) 0.82 - 0.98(m、1H)、1.01(s、9H)、1.05 - 1.26(m、3H)、1.34 - 1.43(m、1H)、1.49 - 1.77(m、8H)、2.10 - 2.21(m、1H)、2.28 - 2.42(m、2H)、2.50 - 2.61(m、1H)、2.64(s、3H)、2.68 - 2.81(m、1H)、3.36 - 3.45(m、2H)、4.04 - 4.11(m、1H)、4.06(s、オーバーラップ、3H)、4.27(d、J = 8.8 Hz、1H)、5.10(dd、J = 1.8、10.3 Hz、1H)、5.28(dd、J = 1.8、17.2 Hz、1H)、5.59 - 5.68(m、1H)、5.82(dd、J = 9.1、10.3 Hz、1H)、7.44(dd、J = 2.5、11.8 Hz、1H)、7.50(s、1H)、7.53(d、J = 2.5 Hz、1H)、7.69 - 7.78(m、3H)、8.02 - 8.07(m、2H)、8.39(d、J = 9.3 Hz、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) 23.5、26.0、26.9、27.2、27.3、30.0、30.7、34.7、35.3、37.0、38.7、41.0、41.3、47.4、56.9、59.4、62.7、83.9、100.4、102.2、116.2、117.7、121.7、126.7、129.8、130.8、133.4、133.9、135.6、143.5、158.0、166.6、168.6、172.5、173.4、173.6、175.4、176.4。Mass - TOF - スペクトル：(M+H)⁺ 計算値：782.4、実測値：782.2；(M+Na)⁺ 計算値：804.4、実測値：804.2；(M+K)⁺ 計算値：820.5、実測値：820.2。

【0158】

実施例41



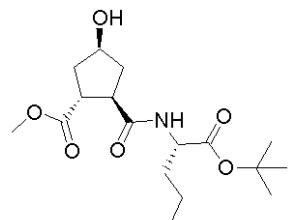
3 - オキソ - 2 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボン酸メチルエステル(41)

化合物32(1.014 g、6.50 mmol)をアセトン(35 mL)に溶解した後、ヨウ化メチル(13.68 g、96.4 mmol)および銀(I)オキシド(1.61 g、6.95 mmol)を加える。3時間攪拌した後、混合物をセライトで濾過し、濾液を蒸発した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 4 : 1)により精製して、メチルエステル41(702 mg、64 %)を白色結晶得る。

1H - NMR(300 MHz、CDCl₃)： 1.96(d、J = 10.7 Hz、1H)、2.21 - 2.25(m、3H)、2.91 - 2.95(m、1H)、3.16(s、1H)、3.75(s、3H)、4.98(約s、1H)。

【0159】

実施例42



(1R,2R,4S) - 2 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - ブチルカルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル(42)

化合物41(263 mg、1.55 mmol)およびH - Nva - O_tBu(420 mg、2.42 mmol)を無水THF(20 mL)に溶解する。DIEA(530 μL、3.04 mmol)および2 - ヒドロキシピリジン(260 mg、2.73 mmol)を加え、混合物を5日間還流する。溶媒を蒸発し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/EtOAc 1 : 2)により精製して、42(510 mg、96%)を得る。

【0160】

実施例43

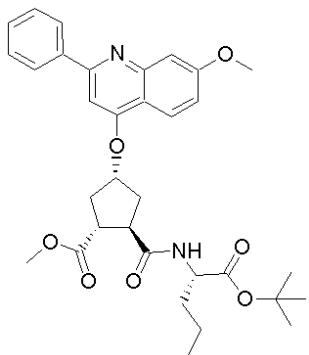
10

20

30

40

50



10

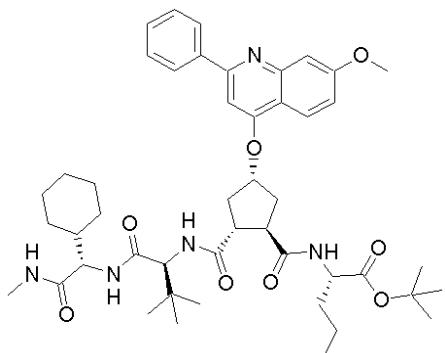
(1*R*,2*R*,4*R*) - 2 - ((*S*) - 1 - *tert* - プトキシカルボニル - プチルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロヘプタンカルボン酸メチルエステル(43)

化合物42(249 mg、0.725 mmol)、2-フェニル-7-メトキシ-4-キノリノール(310 mg、1.23 mmol)およびPPh₃(580 mg、2.21 mmol)を無水THFに溶解し、温度を0℃に下げる。混合物に、2 mLの無水THFに溶解したDIAD(435 μL、2.21 mmol)を5分間かけて加える。2時間後、温度を室温に上げ、溶液を一夜攪拌する。蒸発し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/EtOAc:勾配6:1~4:1)により精製して、43(324 mg、78%)を得る。

[0 1 6 1]

寒施例44

20



30

(S) - 2 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [((S) - シクロヘキシル - メチルカルバモイル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - ペンタン酸tert - ブチルエステル(44)

化合物43(38 mg、0.066 mmol)をジオキサン/水 1:1(4 mL)に溶解し、溶液を0 °Cに冷却し、1 M LiOH(132 μ L、0.132 mmol)を加える。温度を室温に上げ、溶液を2時間攪拌した後、1M HClを添加して中和し、蒸発し、トルエンと共に蒸発する。残渣および脱保護アミン38(1.1当量)をDMFに溶解し、化合物34の合成と同様の標準的HATUカップリング条件を用いてカップリングさせる。粗生成物をEtOAcで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮する。HPLC(MeOH/水 9:1 + 0.2%TEA)により精製して、化合物44(44 mg、81 %)を無色固体で得る。

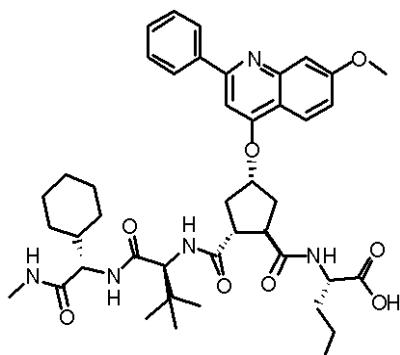
¹H - NMR(CDCl₃, 300 MHz)回転異性体(5:1) 0.79(t, J = 7.3 Hz, 3H)、0.85 - 1.19(m, 3H)、0.93(s、オーバーラップ、9H)、1.20 - 1.35(m, 2H)、1.39(s, 1.5 H)、1.43(s, 7.5 H)、1.54 - 1.79(m, 6H)、2.06 - 2.28(m, 3H)、2.39 - 2.51(m, 2H)、2.66 - 2.78(m, 1H)、2.74(d、オーバーラップ、J = 4.7 Hz, 3H)、3.42 - 3.68(m, 2H)、3.84(s, 2.5 H)、3.88(s, 0.5 H)、4.19(t, J = 8.9 Hz, 1H)、4.39 - 4.59(m, 1H)、4.68(d, J = 9.6 Hz, 1H)、5.04 - 5.14(m, 1H)、6.77(s, 1H)、6.88 - 7.06(m, 2H)、7.26 - 7.47(m, 6H)、7.53(b, 1H)、7.85 - 7.97(m, 3H); ¹³C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) 13.7、18.7、25.6、25.7、26.0、26.7、28.0、28.9、29.7、34.5、34.7、37.7、38.0、39.2、46.6、47.7、52.7、55.3、58.5、60.3、77.9、81.7、98.0、107.4、115.0、117.9、122.8、127.4、128.6、129.0、1

40

40.2、151.2、158.9、160.6、161.1、170.9、171.6、171.8、172.7、173.3。Maldi - TOF - スペクトル : (M+H)+ 計算値 : 828.5、実測値 : 828.6 ; (M+Na)+ 計算値 : 850.5、実測値 : 850.6 ; (M+K)+ 計算値 : 866.6、実測値 : 866.6。

【0162】

実施例45



10

(S) - 2 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシリル - メチルカルバモイル - メチル] - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - ペンタン酸(45)

化合物44(21 mg、0.025 mmol)をCH₂Cl₂(1.5 mL)に溶解し、トリエチルシラン(10 μL、0.063 mmol)およびTFA(1.5 mL)を加える。溶液を室温にて2時間攪拌した後、溶媒を蒸発し、トルエンと共に蒸発して、化合物45(20 mg、100 %)を無色固体で得る。

20

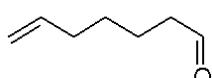
1H - NMR(300 MHz、CD₃OD) 0.93(t、オーバーラップ、3H)、0.98(s、9H)、0.99 - 1.25(m、4H)、1.30 - 1.49(m、3H)、1.50 - 1.90(m、8H)、2.25 - 2.39(m、2H)、2.54 - 2.62(m、1H)、2.64(s、3H)、2.72 - 2.87(m、1H)、3.34 - 3.57(m、3H)、4.02 - 4.13(m、1H)、4.06(s、オーバーラップ、3H)、4.27 - 4.36(m、1H)、4.37 - 4.47(m、1H)、5.57 - 5.66(m、1H)、7.45(dd、J = 2.3、9.2 Hz、1H)、7.48(s、1H)、7.54(d、J = 2.2 Hz、1H)、7.69 - 7.79(m、3H)、8.01 - 8.07(m、2H)、8.42(d、J = 9.3 Hz、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) 14.0、20.2、26.0、26.9、27.2、30.1、30.7、34.6、35.3、37.2、39.1、41.2、47.7、53.7、56.9、59.4、59.5、62.5、83.7、100.4、101.3、102.2、116.2、121.7、126.7、129.8、130.8、133.3、133.9、143.5、157.9、166.6、168.5、172.5、173.6、175.3、175.4、175.5。

30

Maldi - TOF - スペクトル : (M+H)+ 計算値 : 772.4、実測値 : 772.6；(M+Na)+ 計算値 : 794.4、実測値 : 794.6；(M+K)+ 計算値 : 810.5、実測値 : 810.6。

【0163】

実施例46



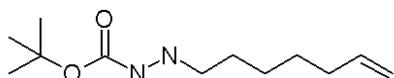
ヘプト - 6 - エナール(46)

40

DCM(17 mL)中のヘプト - 6 - エン - 1 - オール(1 mL、7.44 mmol)およびN - メチルモルホリンN - オキシド(1.308 g、11.17 mmol)の溶液に、粉碎したモレキュラーシーブス(3.5 g、4)を加える。窒素雰囲気下、混合物を室温にて10分間攪拌した後、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(TPAP)(131 mg、0.37 mmol)を加える。さらに2.5時間攪拌した後、溶液をセライトで濾過する。次いで、溶媒を注意深く蒸発し、残っている液体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)により精製して、揮発性アルデヒド46(620 mg、74%)を油状物で得る。

【0164】

実施例47

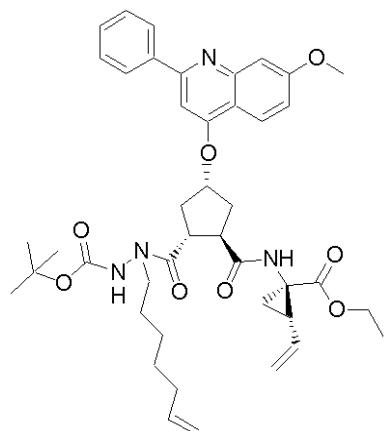


N' - ヘプト - 6 - エン - (E) - イリデン - ヒドラジンカルボン酸tert - ブチルエステル(47)

MeOH(5 mL)中の46(68 mg、0.610 mmol)およびtert - ブチルカルバゼート(81 mg、0.613 mmol)の溶液に、粉碎したモレキュラーシーブス(115 mg、3)を加える。混合物を3時間攪拌した後、セライトで濾過し、蒸発する。残渣を無水THF(3 mL)およびAcOH(3mL)に溶解する。NaBH₃CN(95 mg、1.51 mmol)を加え、溶液を一夜攪拌する。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(6 mL)およびEtOAc(6 mL)で希釈する。有機相を食塩水、飽和NaHCO₃、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発する。MeOH(3 mL)および2 M NaOH(1.9 mL)で処理して、シアノボランアダクトを加水分解する。混合物を2時間攪拌し、MeOHを蒸発させる。H₂O(5 mL)およびDCM(5 mL)を加え、水相をDCMで3回抽出する。有機相を合わせ、乾燥し、蒸発する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 9 : 1 + 1 %トリエチルアミンおよびトルエン/酢酸エチル 6 : 1 + 1 %トリエチルアミン)により精製して、47(85 mg、61 %)を油状物で得る。

【 0 1 6 5 】

実施例48



(1R,2S) - 1 - [[(1R,2R,4R) - 2 - (N' - tert - ブトキシカルボニル - N - ヘプト - 6 - エニル - ヒドラジノカルボニル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(48)

骨格分子35(135 mg、0.225 mmol)およびトリエチルシラン(71 μL 、0.447 mmol)をDCM(2 mL)に溶解した後、トリフルオロ酢酸(TFA)(2 mL)を加える。混合物を2時間攪拌した後、TFAを除去するためにトルエンと共に蒸発する。残渣をDMF(3 mL)に溶解し、47(60 mg、0.263 mmol)およびDIEA(118 μL 、0.677 mmol)を加える。温度を0 に下げ、カップリング試薬: 0 - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)(94 mg、0.247 mmol)を加える。冷溶液を30分間、次いで、さらに室温にて16時間攪拌する。減圧下に水浴で反応フラスコを加熱することにより溶媒を除去する。その後、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機相を食塩水で3回洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発する。HPLC(MeOH/H₂O 90 : 10 + 0.2 %トリエチルアミン)により精製して、48(140 mg、82 %)を油状物で得る。

¹H - NMR(300 MHz、CDCl₃、40o C) : 1.22(t、J = 7.1 Hz、3H)、1.28 - 1.42(m、6H)、1.46(s、9H)、1.52 - 1.62(m、2H)、1.82 - 1.91(m、1H)、1.96 - 2.16(m、3H)、2.18 - 2.34(m、2H)、2.42 - 2.56(m、1H)、2.58 - 2.72(m、1H)、3.42(約bs、3H)、3.66 - 3.84(m、1H)、3.92(s、3H)、4.15(q、J = 7.1 Hz、2H)、4.88 - 5.02(m、2H)、5.07 - 5.18(m、2H)、5.20 - 5.32(m、1H)、5.63 - 5.84(m、2H)、6.62(bs、1H)、6.94(s、1H)、7.09(dd、J = 2.6、9.2 Hz、1H)、7.36 - 7.51(m、4H)、7.99 - 8.10(m、3H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CDCl₃) : 14.3、23.0、26.4、26.6、28.3、28.6、33.2、33.5、35.6、37.6、40.6、44.7、47.1、48

10

20

30

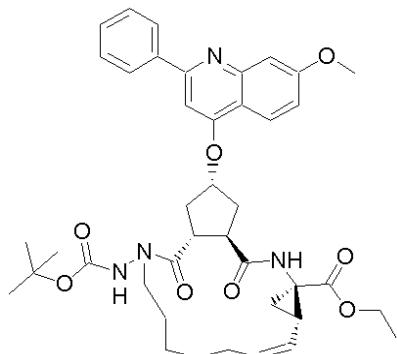
40

50

.6、55.5、61.5、81.9、98.4、107.9、114.5、115.6、118.1、123.2、127.6、128.3、128.7、129.1、133.5、138.7、140.7、151.5、154.5、159.2、160.9、161.5、170.5、174.2、176.3。

【0166】

実施例49



10

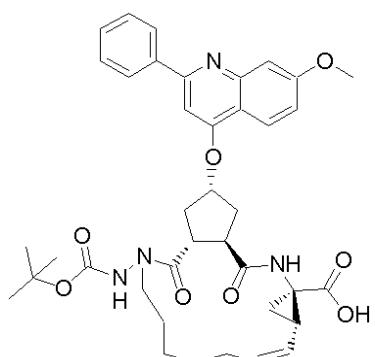
(Z)-{(1R,4R,6S,16R,18R)-14-tert-butylcarbonylaminooctadecyl-18-(7-methoxy-2-phenyl-4-isopropoxypyridin-3-yl)oxy}-2,15-dioxo-3,14-diaza-trisepoxy[14.3.0.04,6]nonadecene-7-ene-4-carboxylic acid ethyl ester(49)

無水DCM(25 mL)中の48(158 mg、0.209 mmol)の溶液をアルゴンで5分間泡立てる。次いで、アルゴン雰囲気下、攪拌溶液に、無水DCM(5 mL)中の第二世代ホベイダ・グラブス触媒(11 mg、0.018 mmol)の溶液を加える。混合物をアルゴン雰囲気下、16時間還流攪拌する。溶媒を蒸発し、HPLC(MeOH/H₂O 90 : 10 + 0.2 %トリエチルアミン)により精製して、49(107 mg、70 %)を無色固体で得る。

¹H-NMR(300 MHz, CD₃OD) : 1.03 - 1.22(m, 1H)、1.28(t, J = 7.1 Hz, 3H)、1.32 - 1.44(m, 4H)、1.49(s, 9H)、1.55 - 1.73(m, 2H)、1.81 - 1.91(m, 1H)、2.04 - 2.28(m, 3H)、2.30 - 2.52(m, 3H)、2.53 - 2.70(m, 1H)、2.86 - 3.00(m, 1H)、3.34 - 3.44(m, 1H)、3.46 - 3.62(m, 1H)、3.95(s, 3H)、4.19(q, J = 7.1 Hz, 2H)、4.32 - 4.48(m, 1H)、5.20 - 5.33(m, 1H)、5.34(bs, 1H)、5.58 - 5.70(m, 1H)、7.10(s, 1H)、7.14(dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H)、7.39(d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.45 - 7.55(m, 3H)、8.00(d, J = 8.0 Hz, 2H)、8.17(d, J = 9.3 Hz, 1H); ¹³C-NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 14.6、23.4、27.5、27.7、28.0、28.5、30.7、36.1、38.1、42.5、45.6、56.0、62.7、79.9、82.8、100.2、107.4、116.6、119.1、124.5、126.5、128.9、129.8、130.5、135.8、141.5、152.2、156.4、161.3、162.5、163.1、171.9、175.8、179.0。MALDI-TOF-スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 727.4、実測値 : 727.5。

【0167】

実施例50



30

(Z)-{(1R,4R,6S,16R,18R)-14-tert-butylcarbonylaminooctadecyl-18-(7-methoxy-2-phenyl-4-isopropoxypyridin-3-yl)oxy}-2,15-dioxo-3,14-diaza-trisepoxy[14.3.0.04,6]nonadecene-7-ene-4-carboxylic acid(50)

THF/MeOH/H₂O 2 : 1 : 1(5 mL)中の49(27 mg、0.037 mmol)の溶液に、1 M LiOH(300 μL)

40

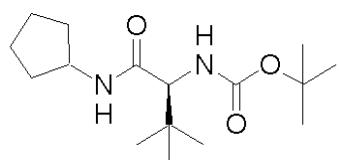
50

、0.300 mmol)を加える。溶液を室温にて24時間攪拌し、最後に、1時間還流攪拌する。1M HClで酸性化してpH3 - 4にして蒸発した後、残渣をHPLC(MeOH/H₂O 80 : 20およびMeOH/H₂O 90 : 10)により精製して、50(12 mg、46 %)を無色固体で得る。

¹H - NMR(300 MHz, CD₃OD) : 1.06 - 1.24(m、1H)、1.26 - 1.42(m、3H)、1.48(s、9H)、1.52 - 1.73(m、3H)、1.80 - 1.90(m、1H)、2.02 - 2.15(m、1H)、2.15 - 2.40(m、4H)、2.43 - 2.54(m、1H)、2.54 - 2.68(m、1H)、2.88 - 3.00(m、1H)、3.35 - 3.48(m、1H)、3.49 - 3.66(m、1H)、3.96(s、3H)、4.32 - 4.48(m、1H)、5.25 - 5.42(m、2H)、5.56 - 5.68(m、1H)、7.14(s、1H)、7.17(dd, J = 2.5、9.1 Hz、1H)、7.40(d, J = 2.2 Hz、1H)、7.46 - 7.58(m、3H)、8.00(d, J = 8.0 Hz、2H)、8.19(d, J = 9.1 Hz、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz, CD₃OD) : 23.6、26.8、27.8、28.3、28.5、30.5、35.8、38.1、43.0、45.5、56.0、80.2、82.7、100.4、106.9、116.6、119.2、124.7、127.4、129.0、129.8、130.7、134.8、140.9、151.6、156.5、161.1、163.0、163.4、173.8、175.7、179.3。
10

【0168】

実施例51



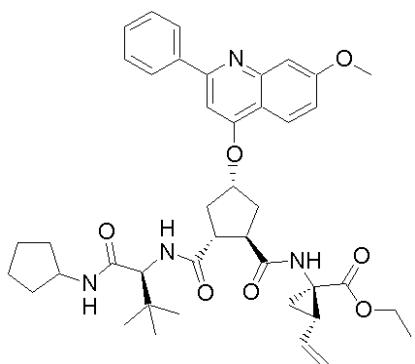
((S) - 1 - シクロペンチルカルバモイル - 2,2 - ジメチル - プロピル) - カルバミン酸tert - プチルエステル(51)

DMF(3 mL)中の36(133 mg、0.575 mmol)、シクロペンチルアミン(64 μL、0.648 mmol)およびDIEA(301 μL、1.73 mmol)の冷容液に、カップリング試薬HATU(240 mg、0.631 mmol)を加える。混合物を30分間攪拌し、次いで、室温にてさらに2時間攪拌する。減圧下に水浴で反応フラスコを加熱することにより溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した後、有機相を食塩水で3回洗浄し、乾燥し、濾過し、蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 4 : 1)により精製して、51(140 mg、82 %)を無色結晶で得る。

¹H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.95(s、9H)、1.28 - 1.48(m、オーバーラップ、2H)、1.40(s、9H)、1.49 - 1.71(m、4H)、1.86 - 2.01(m、2H)、3.76(b、1H)、4.09 - 4.23(m、1H)、5.32(b、1H)、5.91(b、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 23.6、23.7、26.5、28.3、32.6、33.1、34.5、51.0、62.2、79.4、155.9、170.3。
30

【0169】

実施例52



(1R,2S) - 1 - [[(1R,2R,4S) - 2 - ((S) - 1 - シクロペンチルカルバモイル - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(52)

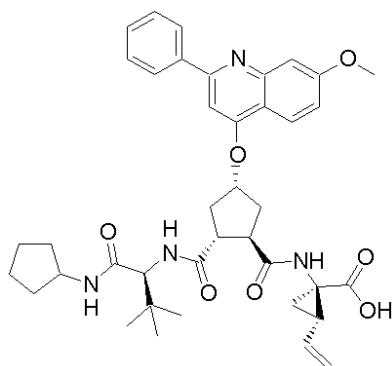
39の製造法にしたがって、化合物51(298 mg、0.048 mmol)および35(16 mg、0.054 mmol)を脱保護し、カップリングさせる。HPLC(MeOH/H₂O 90 : 10 + 0.2 %トリエチルアミン)に
50

より精製して、52(22 mg、63 %)を無色固体で得る。

¹H - NMR(CDCl₃、300 MHz) : 0.97(s、9H)、1.21(t、J = 7.1 Hz、3H)、1.26 - 1.37(m、1H)、1.38 - 1.46(m、2H)、1.48 - 1.58(m、4H)、1.78 - 1.85(m、1H)、1.86 - 2.02(m、3H)、2.03 - 2.19(m、1H)、2.28 - 2.40(m、2H)、2.41 - 2.54(m、1H)、2.64 - 2.78(m、1H)、3.10 - 3.24(m、1H)、3.30 - 3.44(m、1H)、3.95(s、3H)、4.04 - 4.21(m、3H)、5.12(dd、J = 1.7、10.3 Hz、1H)、5.14 - 5.22(m、1H)、5.28(dd、J = 1.7、17.0 Hz、1H)、5.59(b、1H)、5.75(dd、J = 8.8、10.3、17.0 Hz、1H)、6.66 - 6.82(m、2H)、6.99(s、1H)、7.09(d d、J = 2.5、9.1 Hz、1H)、7.41 - 7.55(m、4H)、7.99 - 8.09(m、3H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CDCl₃) : 14.3、22.9、23.6、23.6、26.7、32.7、33.2、33.7、34.8、35.9、36.6、40.2、46.4、47.5、51.3、55.5、61.1、61.4、78.0、98.4、107.1、115.2、117.9、118.2、123.1、127.6、128.8、129.3、133.5、159.1、161.4、169.4、169.9、173.1、174.0。M ALDI - TOF - スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 725.4、実測値 : 725.6；(M+Na)⁺ 計算値 : 747.4、実測値 : 747.6；(M+K)⁺ 計算値 : 763.3、実測値 : 763.5。

【0170】

実施例53



10

20

(1R,2S) - 1 - [[(1R,2R,4S) - 2 - ((S) - 1 - シクロペンチルカルバモイル - 2,2 - ジメチル - プロピルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸(53)

ジオキサン/H₂O 1:1:(4 mL)中の52(14 mg、0.019 mmol)の溶液に、1 M LiOH(115 μL、0.115 mmol)を加える。溶液を室温にて24時間攪拌する。その後、追加のLiOH(75 μL、0.075 mmol)を加え、溶液をさらに24時間攪拌する。1 M HClで酸性化して約pH 3にし、トルエンと共に蒸発した後、残渣をHPLC(MeOH/H₂O 70:30 + 0.2 %TFA)により精製して、53(8 mg、60 %)を無色固体で得る。

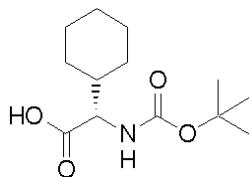
30

¹H - NMR(300 MHz、CD₃OD) : 0.98(s、9H)、1.28 - 1.48(m、3H)、1.49 - 1.76(m、5H)、1.78 - 1.94(m、2H)、2.10 - 2.24(m、1H)、2.26 - 2.45(m、2H)、2.50 - 2.62(m、1H)、2.66 - 2.79(m、1H)、3.35 - 3.48(m、2H)、3.94 - 4.03(m、1H)、4.06(s、3H)、4.16 - 4.24(m、1H)、5.10(dd、J = 1.8、10.3 Hz、1H)、5.29(dd、J = 1.8、17.2 Hz、1H)、5.62(b、1H)、5.82(dd、J = 9.1、10.3、17.2 Hz、1H)、7.43(dd、J = 2.5、9.3 Hz、1H)、7.50(s、1H)、7.50 - 7.69(dd、オーバーラップ、1H)、7.67 - 7.80(m、3H)、8.01 - 8.11(m、2H)、8.39(d、J = 9.3 Hz、1H)；¹³C - NMR(75.5 MHz、CD₃OD) : 24.7、24.7、27.3、33.1、33.6、34.7、35.4、36.9、38.7、41.0、47.4、52.3、56.9、62.3、83.9、100.4、102.3、116.2、117.7、121.6、126.7、129.8、130.8、133.4、133.8、135.6、143.5、158.0、166.5、168.6、171.9、173.4、175.2、176.4。MALDI - TOF - スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 697.4、実測値 : 697.3；(M+Na)⁺ 計算値 : 718.7、実測値 : 719.3；(M+K)⁺ 計算値 : 735.3、実測値 : 735.3。

40

【0171】

実施例54



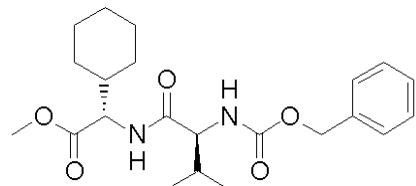
(S) - tert - プトキシカルボニルアミノ - シクロヘキシリ - 酢酸メチルエステル(54)

アセトン(3 mL)中のBoc - Chg - OH(53 mg、0.206 mmol)の溶液に、ヨウ化メチル(195 μL、3.1 mmol)および銀(I)オキシド(53 mg、0.229 mmol)を加える。混合物をアルミホイルで覆った反応フラスコ中で一夜攪拌する。その後、溶液をセライトで濾過し、蒸発する。フラッショカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 15 : 1)により精製して、メチルエステル54(56 mg、100 %)を無色油状物で得る。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 1.00 - 1.34(m, 5H)、1.44(s, 9H)、1.54 - 1.82(m, 6H)、3.73(s, 3H)、4.20(dd, J = 2.8、5.0 Hz, 1H)、5.05(bs, 1H); 13C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 26.0、28.2、28.3、29.5、41.1、52.0、58.3、79.7、155.6、172.9。

【0172】

実施例55



20

(S) - ((S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリ - 酢酸メチルエステル(55)

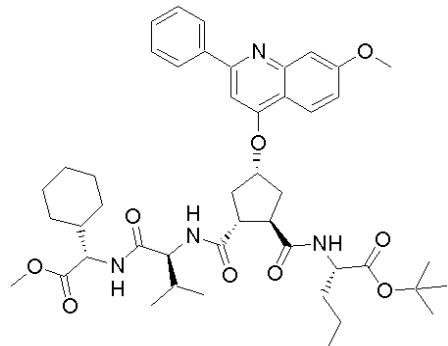
39の製造法にしたがって、化合物54(93 mg、0.343 mmol)を脱保護し、Z - Val - OH(95 mg、0.378 mmol)にカップリングさせる。フラッショカラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル 4 : 1)により、55(131 mg、94 %)を無色固体で得る。

1H - NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.92 - 1.30(m, 11H)、1.54 - 1.88(m, 6H)、2.02 - 2.18(m, 1H)、3.72(s, 3H)、4.05 - 4.18(m, 1H)、4.52(dd, J = 3.0、5.5 Hz, 1H)、5.12(s, 2H)、5.49(bs, 1H)、6.52(bs, 1H)、7.34(s, 5H); 13C - NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 17.8、19.0、25.8、28.2、29.3、31.2、40.5、51.9、56.8、60.0、66.8、127.7、127.9、128.1、128.3、136.2、156.3、171.3、172.2。

30

【0173】

実施例56



40

(S) - 2 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - 2 - [(7 - メトキシ - 4 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - ペンタノ酸tert - プチルエステル(56)

エタノール(95%)(7.5 mL)中の55(40 mg、0.099 mmol)の溶液に、パラジウム / 活性炭(10 %、40 mg)を加え、混合物を室温にて加圧下で2時間水素化する。混合物をセライトで濾

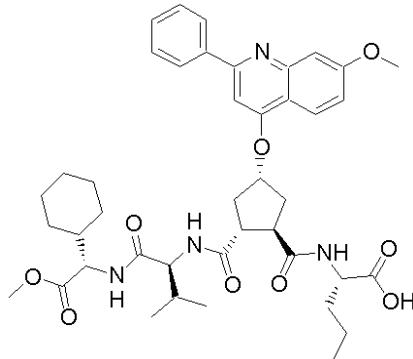
50

過し、蒸発する。化合物43(38 mg、0.083 mmol)をジオキサン/H₂O 1:1(3 mL)に溶解し、混合物を0℃に冷却した後、攪拌溶液に1 M LiOH(140 μL、0.140 mmol)を加える。1時間後、混合物を1 M塩酸で中和し、溶媒を蒸発し、トルエンと共に蒸発する。化合物48の合成と同様のHATUカップリング条件を用いて、残渣を脱保護55にカップリングさせる。HPLC(MeOH/H₂O 90:10+0.2%トリエチルアミン)により精製して、56(56 mg、88%)を無色固体で得る。

1H-NMR(300 MHz, CDCl₃) : 0.82 - 0.96(m, 9H)、0.82 - 1.22(m, オーバーラップ, 6H)、1.23 - 1.40(m, 2H)、1.44(s, 9H)、1.50 - 1.69(m, 4H)、1.71 - 1.87(m, 2H)、1.95 - 2.06(m, 1H)、2.07 - 2.22(m, 1H)、2.28 - 2.54(m, 3H)、2.60 - 2.75(m, 1H)、3.08 - 3.28(m, 1H)、3.30 - 3.49(m, 1H)、3.70(s, 3H)、3.94(s, 3H)、4.28 - 4.38(m, 1H)、4.41 - 4.57(m, 2H)、5.17(b, 1H)、6.54 - 6.70(m, 2H)、6.74(b, 1H)、6.95(s, 1H)、7.09(dd, J = 2.5, 9.1 Hz, 1H)、7.39 - 7.55(m, 5H)、7.98 - 8.10(m, 3H); 13C-NMR(75.5 MHz, CDCl₃) : 13.7、18.1、18.6、19.2、25.9、28.0、28.2、29.6、30.7、34.6、36.5、37.6、40.8、47.4、47.5、52.1、52.8、55.5、56.8、58.9、77.8、82.0、98.3、107.5、115.3、118.1、123.1、127.5、128.7、129.1、140.5、151.4、159.2、160.7、161.3、171.0、171.5、172.3、172.8、173.0。MALDI-TOF-スペクトル: (M+H)⁺ 計算値: 815.5、実測値: 815.7; (M+Na)⁺ 計算値: 837.4、実測値: 837.6; (M+K)⁺ 計算値: 853.4、実測値: 853.6。

【0174】

実施例57



20

(S)-2-[[[(1R,2R,4S)-2-[(S)-1-[((S)-シクロヘキシリル-メトキシカルボニル-メチル)-カルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル]-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロペンタンカルボニル]-アミノ]-ペニタノン酸(57)

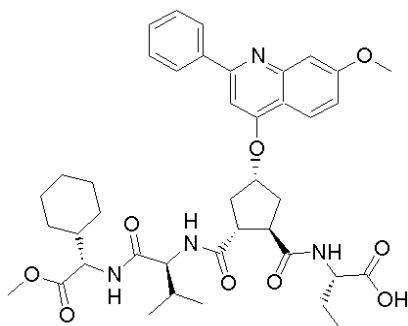
Tert-ブチルエステル56(28 mg、0.034 mmol)およびトリエチルシラン(14 μL、0.088 mmol)をDCM(2 mL)に溶解した後、トリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、混合物を2時間攪拌する。トルエンと共に蒸発して、57(26 mg、100%)を無色固体で得る。

1H-NMR(300 MHz, CD₃OD) : 0.86 - 1.00(m, 9H)、1.01 - 1.24(m, 4H)、1.36 - 1.46(m, 2H)、1.48 - 1.75(m, 8H)、1.70 - 1.89(m, オーバーラップ, 1H)、1.96 - 2.12(m, 1H)、2.22 - 2.40(m, オーバーラップ, 2H)、2.49 - 2.64(m, 1H)、2.72 - 2.91(m, 1H)、3.26 - 3.40(m, オーバーラップ, 1H)、3.50 - 3.68(m, オーバーラップ, 1H)、3.62(s, 3H)、4.05(s, 3H)、4.09 - 4.17(m, 1H)、4.17 - 4.25(m, 1H)、4.35 - 4.45(m, 1H)、5.62(b, 1H)、7.44(dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.53(d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.65 - 7.78(m, 3H)、7.98 - 8.06(m, 2H)、8.41(dd, J = 2.8, 9.3 Hz, 1H); 13C-NMR(CD₃OD, 75.5 MHz) : 13.9、18.8、19.7、20.2、27.0、29.7、30.5、31.8、34.6、37.7、38.9、41.1、47.8、52.3、53.6、56.9、58.8、58.9、60.3、83.8、100.4、102.2、116.2、121.6、126.7、129.8、130.8、133.3、133.8、143.5、157.9、166.5、168.5、173.3、173.9、175.5、175.6。MALDI-TOF-スペクトル: (M+H)⁺ 計算値: 759.4、実測値: 759.7; (M+Na)⁺ 計算値: 781.4、実測値: 781.7; (M+K)⁺ 計算値: 797.4、実測値: 797.7。

【0175】

50

実施例58



10

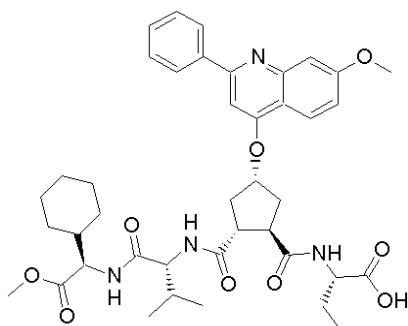
(S) - 2 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(S) - 1 - [(S) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 酪酸(58)

H - NMR (300 MHz, CD₃OD) の代わりに L - 2 - アミノ - N - 酪酸tert - ブチルエステルを用いて、実施例42に記載の手順を行う。次いで、得られる化合物を実施例43に記載のとおり、反応させて、(1R,2R,4R) - 2 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - プロピルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルを得る。実施例56に記載のとおり、この化合物を55とカップリングさせ、次いで、実施例57に記載のとおり、エステル加水分解に付して、58を無色固体で得る。

1H - NMR (300 MHz, CD₃OD) : 0.82 - 0.99(m, 9H)、0.82 - 1.40(m, オーバーラップ、6H)、1.48 - 1.78(m, 6H)、1.80 - 1.95(m, 1H)、1.97 - 2.12(m, 1H)、2.22 - 2.40(m, オーバーラップ、2H)、2.51 - 2.64(m, 1H)、2.71 - 2.90(m, 1H)、3.16 - 3.39(m, オーバーラップ、1H)、3.49 - 3.59(m, 1H)、3.63(s, 3H)、3.95(s, 3H)、4.12 - 4.23(m, 2H)、4.28 - 4.38(m, 1H)、5.31(b, 1H)、7.43(dd, J = 2.2, 9.3 Hz, 1H)、7.47(s, 1H)、7.51(s, 1H)、7.66 - 7.89(m, 3H)、7.99 - 8.07(m, 2H)、8.42(d, J = 9.1 Hz, 1H); 13C - NMR (75.5 MHz, CD₃OD) : 10.7, 18.8, 19.7, 25.8, 27.0, 27.0, 29.7, 30.5, 31.8, 37.7, 38.9, 41.2, 47.9, 52.3, 55.3, 56.9, 58.8, 60.6, 83.6, 100.7, 102.2, 116.3, 121.5, 126.7, 129.8, 130.8, 133.7, 133.8, 143.9, 158.2, 166.4, 168.3, 173.3, 173.8, 175.2, 175.5, 175.6。MALDI - TOF - スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 745.4、実測値 : 744.9; (M+Na)⁺ 計算値 : 767.4、実測値 : 766.9; (M+K)⁺ 計算値 : 783.5、実測値 : 782.9。

【0176】

実施例59



40

(S) - 2 - [[(1R,2R,4S) - 2 - [(R) - 1 - [(R) - シクロヘキシル - メトキシカルボニル - メチル] - カルバモイル] - 2 - メチル - プロピルカルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ] - 酪酸(59)

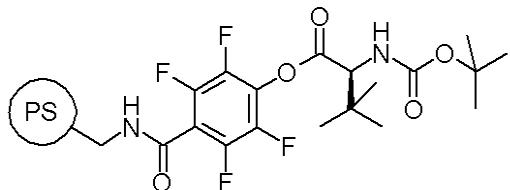
Boc - L - シクロヘキシルグリシンの代わりに Boc - D - シクロヘキシルグリシンを用いて、実施例54に記載の手順を行う。次いで、得られる化合物を実施例55に記載のとおり、反応させ、次いで、実施例56に記載のとおり、(1R,2R,4R) - 2 - ((S) - 1 - tert - ブトキシカルボニル - ペンチルカルバモイル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステルとカップリングさせる。実施例57に記載のとおり、エステル基を除去して、化合物59を無色個体で得る。

50

1H - NMR(CD₃OD、300 MHz) : 0.82 - 1.02(m、9H)、1.04 - 1.42(m、6H)、1.52 - 1.80(m、6H)、1.80 - 1.96(m、オーバーラップ、1H)、2.00 - 2.14(m、1H)、2.29 - 2.46(m、2H)、2.51 - 2.65(m、1H)、2.68 - 2.84(m、1H)、3.24 - 3.39(m、オーバーラップ、1H)、3.47 - 3.60(m、1H)、3.67(s、3H)、4.07(s、3H)、4.18 - 4.27(m、2H)、4.28 - 4.38(m、1H)、5.64(約bs、1H)、7.44(d、J = 2.3、6.9 Hz、1H)、7.42(s、2H)、7.67 - 7.81(m、3H)、8.04(d、J = 7.8 Hz、2H)、8.41(d、J = 9.1 Hz、1H)；¹³C - NMR(CD₃OD、75.5 MHz) : 10.8、18.5、19.6、25.7、27.1、27.1、30.1、30.6、31.9、37.3、38.2、41.1、47.8、52.3、55.4、56.9、59.0、59.1、60.2、83.8、100.5、102.2、116.3、121.6、126.8、129.8、130.8、133.6、133.8、143.7、158.1、166.5、168.5、173.4、173.8、175.4、175.7、175.7。M ALDI - TOF - スペクトル : (M+H)⁺ 計算値 : 745.4、実測値 : 745.4；(M+Na)⁺ 計算値 : 767.4、実測値 : 767.4；(M+K)⁺ 計算値 : 783.5、実測値 : 783.3。

【0177】

実施例60

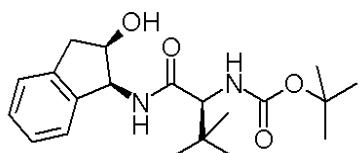


樹脂結合2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチル酪酸(60)

アルゴノート樹脂PS - TFP(1.38 mmol/g、10 g)および2 - tert - プトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチル - 酪酸(4.5 g、20.7mmol)に、ジクロロメタン(40 mL)およびDMF(10 mL)を加える。この混合物に、DMAP(1 g、8.28 mmol)、次いで、DIC(9.5 mL、60.7 mmol)を加える。室温にて3時間攪拌した後、樹脂を濾過し、DMF、THF、DCM、THF、DCMおよびエーテルで連続的に洗浄し、次いで、減圧乾燥する。

【0178】

実施例61



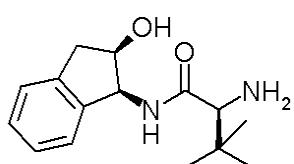
[1 - (2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イルカルバモイル) - 2,2 - ジメチル - プロピル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(61)

DCM中の60(200 mg)の一部に、アミノインダノール(0.14 mmol)を加える。混合物を2時間攪拌する。液体を濾去し、樹脂を2xDCMで洗浄する。液体を合わせ、濃縮乾固して、標記化合物を得る(20.5 mg、0.055 mmol)。HPLCによる純度 > 95%。M+H⁺ 363.15。

¹³C NMR C(100 MHz ; CDCl₃ ; Me₄Si)27.0、28.5、34.2、39.8、50.8、57.9、68.2、73.7、124.8、125.6、127.4、128.5、140.4、171.6。1H NMR H(400 MHz ; CDCl₃ ; Me₄Si)1.07(9H、s、CCH₃)、1.44(9H、s、OCCH₃)、2.93(1H、dd、J_{gem}16.4 Hz、J_{3,2} 2.3 Hz、CH₂)、3.15(1H、dd、J_{gem}16.4 Hz、J_{3,2} 5.2 Hz、CH₂)。

【0179】

実施例62



2 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - インダン - 1 - イル) - 3,3 - ジメチルブチルアミド(62)

化合物61をDCM - TFA 2 : 1(2 mL)中に室温にて60分間保持する。溶液をトルエンと共に蒸

10

20

30

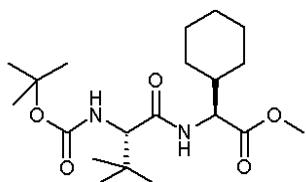
40

50

発乾固する。

【0180】

実施例63

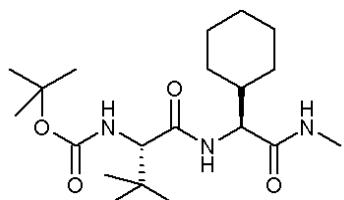


(2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチル - ブチリルアミノ) - シクロヘキシリ - 酢酸メチルエステル(63) 10

DMF(20 mL)中の2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3,3 - ジメチル酪酸(500 mg、2.16 mmol)、アミノ - シクロヘキシリ - 酢酸メチルエステル(444 mg、2.59 mmol)およびHATU(2 g、5.40 mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.88 mL、10.8 mmol)を加える。溶液を室温にて1時間攪拌し、ジクロロメタン(40 mL)で希釈する。この溶液を水性NaHC₃O₃(飽和)および水(x2)で洗浄し、乾燥し、濃縮する。生成物は>95%純度である。M+H⁺ 385.4。

【0181】

実施例64



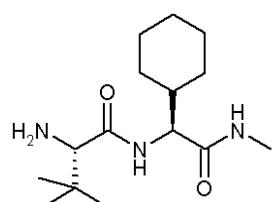
20

[1 - [(シクロヘキシリ - メチルカルバモイル - メチル) - カルバモイル] - 2,2 - ジメチル - プロピル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(64)

EtOH - THF 1 : 2中の化合物63に、大過剰のメチルアミン(30%水溶液)を加え、室温にて2週間静置する。溶液を濃縮乾固し、残渣を、2%MeOH / ジクロロメタンで溶離するショートシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、純粋な(>95%)生成物を得る。M+H⁺ 384.5。

【0182】

実施例65

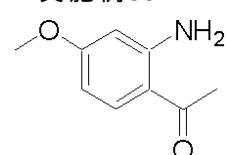


2 - アミノ - N - (シクロヘキシリ - メチルカルバモイル - メチル) - 3,3 - ジメチル - ブチルアミド(65) 40

ジクロロメタン - トリフルオロ酢酸2 : 1中に、化合物64を室温にて1時間保持し、濃縮乾固する。残渣を16時間減圧乾燥する。逆相C₁₈ HPLCは、>95%純度を示す。M+H⁺ 283.1。

【0183】

実施例66



50

1 - (2 - アミノ - 4 - メトキシフェニル)エタノン(66)

m - アニシジン(10.0 g、82 mmol)をCH₂Cl₂(50 mL)に溶解し、溶液を - 50 にて冷却する。BCl₃(1 M CH₂Cl₂ 溶液、82 mL、82 mmol)を20分かけてゆっくりと加えた後、混合物を - 50 にて30分間攪拌し、次いで、AcCl(6.0 mL、84 mmol)およびAlCl₃(11 g、82 mmol)を連続的に添加する。混合物を - 50 にて1時間攪拌し、次いで、室温にする。室温にて一夜攪拌した後、溶液を40 にて4時間反応させた後、混合物を氷に注ぎ入れる。水性混合物を10 %NaOH(w/v)でアルカリ性にし、EtOAc(4x200 mL)で抽出する。有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発させて、黒色固体を得、フラッシュカラムクロマトグラフィー(エーテル/CH₂Cl₂ 20 : 80)により精製する。得られる固体をエーテル/ヘキサンから再結晶して、化合物93を光沢のある黄褐色小葉状物で得る(5.6 g、42 %)。

10

【0184】

実施例67

N - (tert - ブチル) - N' - イソプロピルチオウレア(67)

CH₂Cl₂(200 mL)中のtert - ブチリソチオシアネート(5.0 mL、39 mmol)の溶液に、イソプロピルアミン(4.0 mL、47 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIEA)(6.8 mL、39 mmol)を加え、混合物を室温にて2時間攪拌する。反応混合物をEtOAcで希釈し、10 %クエン酸(2x)、飽和NaHCO₃(2x)、H₂O(2x)および食塩水(1x)で洗浄する。有機層を乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発して、標記化合物(3.3 g、52 %)を白色固体で得、さらに精製することなく用いる。

20

【0185】

実施例68

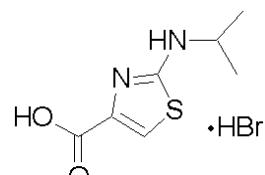
N - イソプロピルチオウレア(68)

化合物67(3.3 g、20 mmol)を濃HCl(45 mL)に溶解し、溶液を40分間還流する。混合物を室温に冷却し、次いで、氷浴で冷却し、固体および飽和NaHCO₃で塩基性化してpH 9.5にした後、生成物をEtOAc(3x)で抽出する。有機相を合わせ、H₂O(2x)および食塩水(1x)で洗浄し、乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発させて、粗表記化合物(2.1 g、90 %)を得、さらに精製することなく用いる。

【0186】

実施例69

30



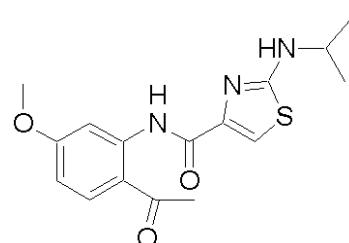
2 - (イソプロピルアミノ) - 1,3 - チアゾール - 4 - カルボン酸臭化水素酸塩(69)

ジオキサン(180 mL)中の化合物68(2.1 g、18 mmol)および3 - プロモビルビン酸(3.0 g、18 mmol)の懸濁液を、80 にて加熱する。80 にて反応させると、混合物は透明になり、その後すぐに生成物の白色固体が沈澱し始める。2時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、沈澱を濾去し、集める。これにより、純粋な標記生成物(4.4 g、94 %)が得られる。

40

【0187】

実施例70



50

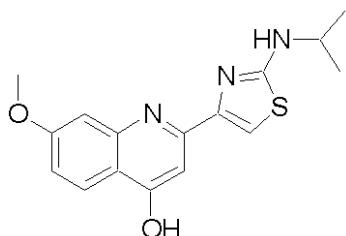
N - (2 - アセチル - 5 - メトキシフェニル) - 2 - (イソプロピルアミノ) - 1,3 - チアゾール
- 4 - カルボキサミド(70)

ピリジン(140 mL)中の化合物69(4.4 g、16.5 mmol)およびアニリン誘導体66(2.75 g、16.5 mmol)の混合物を - 30 °C に冷却する(冷却すると、透明な溶液が一部懸濁する)。POCl₃(3.3 mL、35 mmol)を5分間にわたってゆっくりと加える。混合物を - 30 °C にて1時間攪拌し、次いで、室温にする。室温にて1.5時間攪拌した後、反応混合物を氷に注ぎ入れ、固体および飽和NaHCO₃を用いて、pHを約9 - 10に調節する。粗生成物をCH₂Cl₂(3x)抽出し、有機相を合わせ、乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発する。粗暗ベージュ色固体をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 55 : 45)により精製して、化合物70(5.6 g、76 %)を淡黄色固体で得る。

10

【0188】

実施例71



2 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール(71)

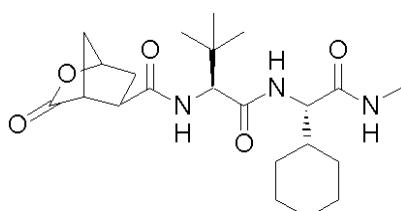
20

無水t - BuOH(40 mL)中のt - BuOK(2.42 g、21 mmol)の溶液を加熱還流する。化合物70(1.8 g、5.4 mmol)を5分間にわたって滴下し、形成した暗赤色溶液をさらに20分間還流攪拌する。混合物を室温に冷却し、HCl(4 Mジオキサン溶液、8.0 mL、32 mmol)を加えた後、反応混合物を減圧濃縮する。すべてのHCおよびジオキサンが除去されたことを確実にするために、粗生成物をCH₂Cl₂に2回再溶解し、完全に蒸発して、わずかに不純な化合物71のHCl塩(1.62 g)を褐色固体で得る。生成物をCH₂Cl₂に溶解し、飽和NaHCO₃で洗浄した後、水性相をCH₂Cl₂で数回抽出する。有機相を合わせ、乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発して、化合物71(1.38 g、81 %)を明褐色固体で得る(> 95 %純度: HPLC試験による)。1H - NMR(MeOH - d4、400 MHz): 1.30(d、J = 6.0 Hz、6H)、3.93(s、3H)、3.95 - 4.07(m、1H)、6.73(s、1H)、6.99(dd、J = 2.4、9.2 Hz、1H)、7.26(d、J = 2.4 Hz、1H)、7.37(s、1H)、8.10(d、J = 9.2 Hz、1H)。

30

【0189】

実施例72



40

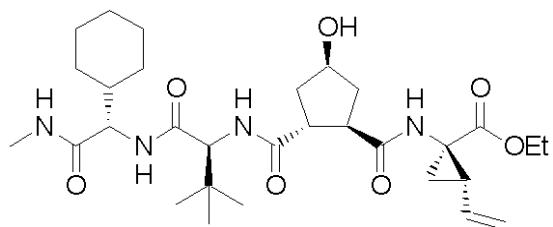
(1R,4R,5R) - N - [(1S) - 1 - [[[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル]アミノ]カルボニル] - 2,2 - ジメチルプロピル] - 3 - オキソ - 2 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボキサミド(72)

DMF(9 mL)中の化合物32(53 mg、0.34 mmol)の溶液に、化合物65(80 mg、0.28 mmol)およびDIEA(290 μL、1.66 mmol)を加える。溶液を0 °C に冷却し、HATU(127 mg、0.33 mmol)を加える。0 °C にて1時間攪拌した後、室温にて1時間溶媒を蒸発し、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc / トルエン2 : 1)により精製して、化合物72(110 mg、92 %)を白色固体で得る。

【0190】

実施例73

50

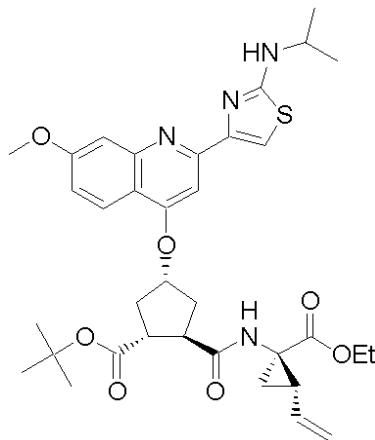


(1R) - 1 - [[[[(1R,2R,4R) - 2 - [[[[(1S) - 1 - [[[[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル]アミノ]カルボニル] - 2,2 - ジメチルプロピル]アミノ]カルボニル] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル]カルボニル]アミノ] - 2 - エテニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(73)

化合物72(60 mg、0.14 mmol)をジオキサン(3.5 mL)およびH₂O(2.5 mL)に溶解し、溶液を0℃に冷却する。LiOH(1 M、280 μL、0.28 mmol)を5分間かけて滴下した後、反応混合物を0℃にて40分間攪拌する。1 M HClを用いてpHを7に調節し、溶媒を蒸発する。残渣をDMF(5 mL)に懸濁し、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(32 mg、0.17 mmol)およびDIEA(146 μL、0.84 mmol)を加える。0℃に冷却した後、HATU(64 mg、0.17 mmol)を加え、混合物を0℃にて1時間、室温にて1時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 9 : 1)を用いて精製して、化合物73(67 mg、82 %)を白色固体で得る。

【0191】

実施例74



tert - プチル(1R,2R,4R) - 2 - [[[[(1R) - 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - ビニルシクロプロピル]アミノ]カルボニル] - 4 - [[2 - [2 - (イソプロピルアミノ) - 1,3 - チアゾール - 4 - イル] - 7 - メトキシキノリン - 4 - イル]オキシ]シクロペンタンカルボキシレート(74)

化合物73の代わりに化合物34を用いて、実施例76、方法Aに記載の手順にしたがって、標記化合物を製造する。(注：4当量のPh₃PおよびDIADを用いる。クロマトグラフィー溶離液：トルエン/EtOAc 1 : 1.)。

【0192】

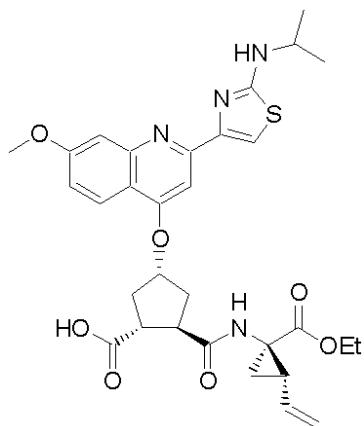
実施例75

10

20

30

40



10

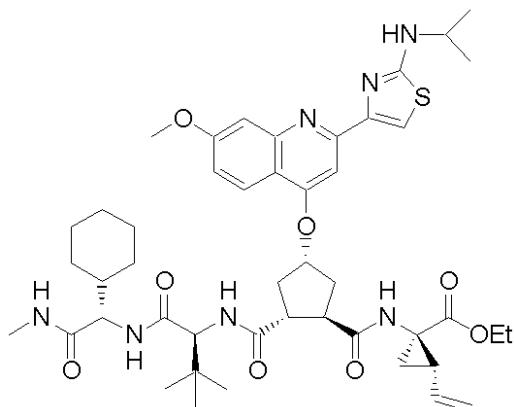
(1R,2R,4R)-2-[[[(1R)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロピル]アミノ]カルボニル]-4-[[2-[2-(イソプロピルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル]-7-メトキシキノリン-4-イル]オキシ]シクロペンタンカルボン酸(75)

CH_2Cl_2 (2 mL)中の化合物74(20 mg、30 μmol)の溶液に、TFA(2 mL)および Et_3SiH (10 μL 、63 μmol)を加える。2時間後、揮発物を蒸発し、精製ステップを行うことなく生成物を用いる。化合物75: 18 mg、白色固体としての量。

【0193】

実施例76

20



30

(1R)-1-[[[(1R,2R,4S)-2-[[[(1S)-1-[(1S)-1-シクロヘキシル-2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ]カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル]アミノ]カルボニル]-4-[[[7-メトキシ-2-[2-[(1-メチルエチル)アミノ]-4-チアゾリル]-4-キノリニル]オキシ]シクロペンチル]カルボニル]アミノ]-2-エテニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(76)

方法A: 無水THF(4 mL)中の化合物73(59 mg、0.10 mmol)の溶液に、キノリン71(49 mg、0.16 mmol)および Ph_3P (65 mg、0.25 mmol)を加える。0 $^\circ\text{C}$ に冷却した後、DIAD(50 μL 、0.25 mmol)を5分間かけて滴下する。溶液を0 $^\circ\text{C}$ にて1時間および室温にて48時間攪拌する。

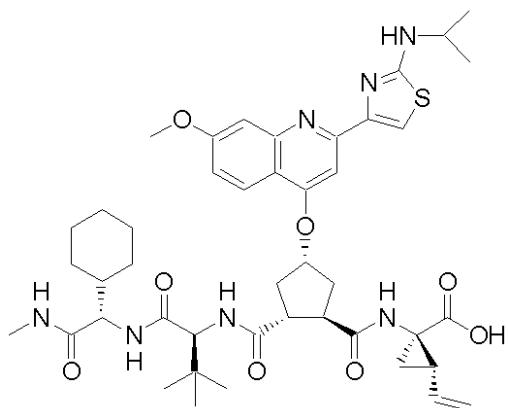
溶媒を蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー($\text{CHCl}_3/2\text{ M NH}_3\text{MeOH}$ 溶液 95:5)を用いて精製して、化合物76(9 mg、10 %)を白色固体で得る。

方法B: 実施例72の手順にしたがって、化合物75を化合物65にカップリングさせて、標記化合物を得る(82%)。

【0194】

実施例77

40



10

(1R) - 1 - [[[[(1R,2R,4S) - 2 - [[[[(1S) - 1 - [[[[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル]アミノ]カルボニル] - 2,2 - ジメチルプロピル]アミノ]カルボニル] - 4 - [[7 - メトキシ - 2 - [2 - [(1 - メチルエチル)アミノ] - 4 - チアゾリル] - 4 - キノリニル]オキシ]シクロペンチル]カルボニル]アミノ] - 2 - エテニル - シクロプロパンカルボン酸(77)

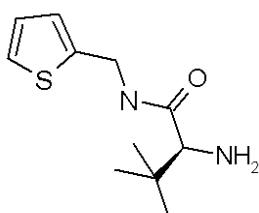
化合物76(8 mg、9 μmol)をMeOH(150 μL)およびTHF(100 μL)の混合物に溶解する。H₂O(25 μL)中のLiOH(1 mg、42 μmol)の溶液を加え、混合物を50 °Cにて一夜攪拌し。溶液をHOAcで中和し、蒸発する。残渣をCH₂Cl₂に懸濁し、H₂Oで洗浄する。有機相を蒸発して、標記化合物を白色固体で得る(8 mg、定量的)。

20

1H - NMR(MeOH - d4、400 MHz)(回転異性体の混合物) : 0.60 - 1.33(m、21H)、1.35 - 1.73(m、12H)、1.90 - 2.42(m、2H)、2.51 - 2.75(m、6H)、3.20 - 3.38(m、1H)、3.85(s、3H)、3.95 - 4.28(m、1H)、4.91 - 5.02(m、1H)、5.12 - 5.23(m、1H)、5.64 - 5.83(m、1H)、7.01 - 7.11(m、1H)、7.25 - 7.40(m、1H)、7.42 - 7.57(m、1H)、7.85 - 8.08(m、1H)。

【0195】

実施例78



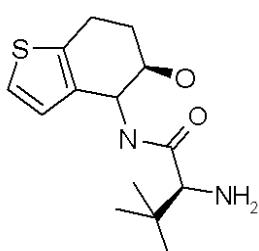
30

2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - N - チオフェン - 2 - イル - メチル - プチルアミド(78)

アミノインダノールの代わりにチオフェン - 2 - メチルアミンを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

【0196】

実施例79



40

2 - アミノ - N - (6 - ヒドロキシ - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - ベンゾ[b]チオフェン - 5 - イル) - 3,3 - ジメチル - プチルアミド(79)

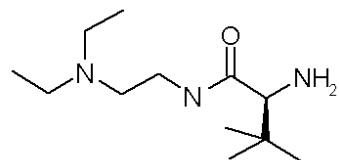
アミノインダノールの代わりに2 - アミノ - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - ベンゾ[b]チオフ

50

エン - 5 - オールを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

【0197】

実施例80



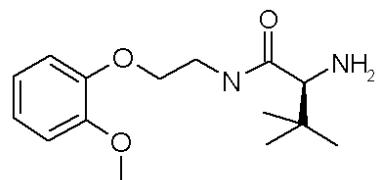
2 - アミノ - N - (2 - ディエチルアミノ - エチル) - 3,3 - ジメチル - ブチルアミド(80)

10

アミノインダノールの代わりにN,N - ディエチルエチレンジアミンを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

【0198】

実施例81



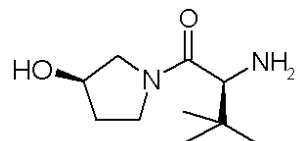
20

2 - アミノ - N - [2 - (2 - メトキシ - フェノキシ) - エチル] - 3,3 - ジメチル - ブチルアミド(81)

アミノインダノールの代わりに2 - メトキシフェノキシエチルアミンを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

【0199】

実施例82



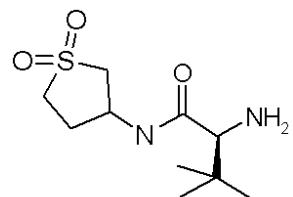
30

2 - アミノ - 1 - (3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル) - 3,3 - ジメチル - ブタン - 1 - オン(82)

アミノインダノールの代わりに(R) - 3 - ピロリジノンを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

【0200】

実施例83



40

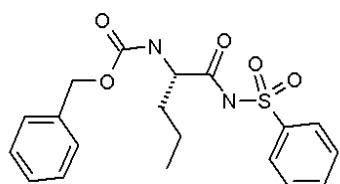
2 - アミノ - N - (1,1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 1 - チオフェン - 3 - イル) - 3,3 - ジメチル - ブチルアミド(83)

アミノインダノールの代わりに2 - メトキシフェノキシエチルアミンを用いて、実施例61に記載のとおり、標記化合物を製造し、次いで、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。

50

【0201】

実施例84



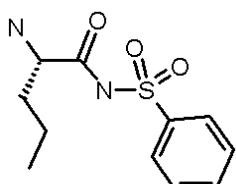
カルバミン酸, [(1S)-1-[(フェニルスルホニル)アミノ]カルボニル]ブチル] - , フェニルメチルエステル(84)

10

THF(6 mL)中のZ-Nva-OH(150 mg、0.59 mmol)の溶液に、CDI(400 mg、2.4 mmol)を加える。スラリーを室温にて30分間攪拌し、次いで、DBU(200 μL、1.3 mmol)およびTHF(2 mL)中のベンゼンスルホンアミド(250 mg、1.59 mmol)の溶液を加える。混合物を60にて48時間攪拌し、次いで、濃縮乾固する。残渣をMeOHに溶解し、HPLC精製に付して、標記化合物を得る(118.5 mg、0.304 mmol)。HPLCによる純度 > 95%。M - H⁺ 389.0、+Na 412.96。

【0202】

実施例85



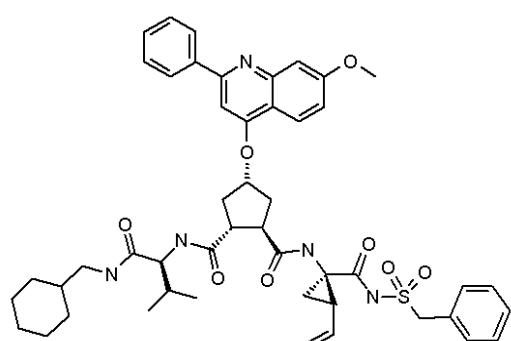
20

(2S)-2-アミノ-N-(フェニルスルホニル)ペンタノンアミド(85)

化合物84をMeOH(5 mL)に溶解し、次いで、Pd/Cを加え、2時間水素添加に付す。スラリーをセライトで濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮乾固して、標記化合物を得る。収率100%。M + H⁺ 257.3。

【0203】

実施例86



30

4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-イルオキシ)-シクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸1-[[1-(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-2-メチル-プロピル]-アミド]2-[(1-フェニルメタ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](86)

40

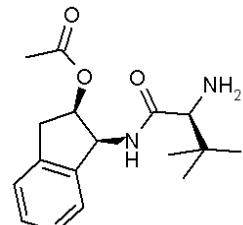
実施例60に記載のとおり、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリンをアルゴノート樹脂PS-TPPに結合し、次いで、実施例61に記載のとおり、シクロヘキサンメチルアミンと反応させ、実施例62に記載のとおり、Boc基を除去する。実施例39に記載のとおり、得られるアミンを化合物35とのカップリング反応に用い、次いで、実施例40に記載のとおり、エチルエステル加水分解を行い、1-[[2-[(1-(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-2-メチル-プロピルカルバモイル)-4-(7-メトキシ-2-フェニル-キノリン-4-

50

イルオキシ) - シクロペタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸を得る。次いで、シクロプロピルスルホンアミドの代わりにトルエンスルホンアミドを用いて、実施例94に記載のとおり、得られる酸を処理することにより、標記化合物を得る。収率6%。HPLCによる純度 > 95%。M+H⁺ 864.32。

【0204】

実施例87



10

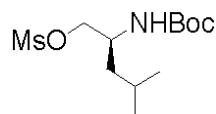
酢酸(1S,2R) - 1 - ((2S) - 2 - アミノ - 3,3 - ジメチル - プチリルアミノ) - インダン - 2 - イルエステル(87)

化合物61(4g)の溶液をピリジン - 無水酢酸 2 : 1 中に30分間保持する。DCMを加え、溶液をクエン酸(水性)およびNaHCO₃(水性)で洗浄する。有機層を濃縮乾固して、アセチル化生成物を得る。HPLCによる純度 > 90%。次いで、得られる化合物をDCM中の30%TFAの溶液に1.5時間保持し、次いで、濃縮乾固する。トルエンから2回共蒸発して、標記生成物を得る。HPLCによる純度 > 90%。

20

【0205】

実施例88



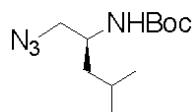
(2S) - メタンスルホン酸2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンチルエステル(88)

氷水浴で冷却したジクロロメタン(500 mL)中の((1S) - 1 - ヒドロキシメチル - 3 - メチル - ブチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル(25 g, 115 mmol)の溶液に、ジイソブロピルエチルアミン(35.7 g, 276 mmol)およびメタンスルホニルクロリド(15.81 g, 138 mmol)を連続して加える。得られる溶液を一夜攪拌する間に、混合物は徐々に暖まり、周囲温度になる。混合物を水、10 %クエン酸(水性)、水および飽和NaHCO₃(水性)で連続的に洗浄し、次いで、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、褐色固体(32.6 g, 96 %)を得、さらに精製することなく次の反応に用いる。

30

【0206】

実施例89



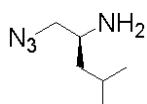
iii)((1S) - 1 - アジドメチル - 3 - メチル - ブチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル(89)

40

実施例88からのメシレート(32.6 g, 110 mmol)をDMF中のナトリウムアジド(21.45 g, 330 mmol)で80 °Cにて24時間処理する。溶媒を蒸発させ、残渣にDCMを加え、濾過し、飽和NaHCO₃(水性)で洗浄する。溶液を乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、褐色油状物を得、酢酸エチルおよびヘキサンの勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を白色固体で得る(19.55 g, 73 %)。

【0207】

実施例90



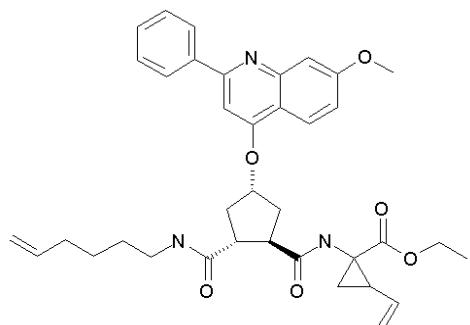
(1S) - 1 - アジドメチル - 3 - メチル - ブチルアミン(90)

((1S) - 1 - アジドメチル - 3 - メチル - ブチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル(9.64 g、39.78 mmol)をDCM(150 ml)中のTFA(30 ml)で3時間処理し、混合物を減圧蒸発させて、残渣を酢酸エチルに溶解し、水性1 M K_2CO_3 で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、濃縮して、黄色液体(4.55 g、80 %)を得る。

【0208】

実施例91

10



1 - [[2 - ヘキシ - 5 - エニルカルバモイル - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロ pentanカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(91)

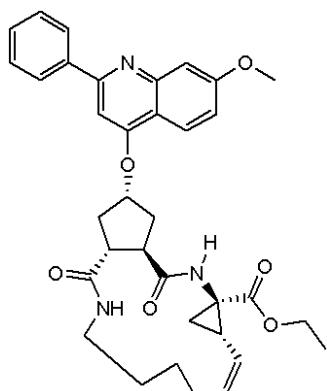
20

実施例39に記載のように、化合物35のtert - ブチルエステルをトリエチルシランで処理して除去する。得られる酸(724 mg、1.33 mmol)、ヘクス - 5 - エニルアミン塩酸塩(271 mg、2 mmol)および - ジイソプロピルエチルアミン(1.85 ml、10.65 mmol)をDMF(20 ml)に溶解し、0 に冷却する。30分後。HATU(608 mg、1.6 mmol)を加え、氷浴からフラスコをはずす。反応物をLC - MSに付す。3時間後、反応混合物をEtOAc(100 ml)および水性炭酸水素ナトリウム(15 ml)で抽出する。EtOAc相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、蒸発し、シリカゲルクロマトグラフィー(25%EtOAc / ヘキサン 50 %EtOAc / ヘキサン)により精製して、純粋な標記生成物(726 mg、87%)を得る。MS($\text{M} + \text{H}^+$) : 525.8。

30

【0209】

実施例92



40

17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ディアザ - トリシクロ[3.3.0.0^4,6^*]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル(92)

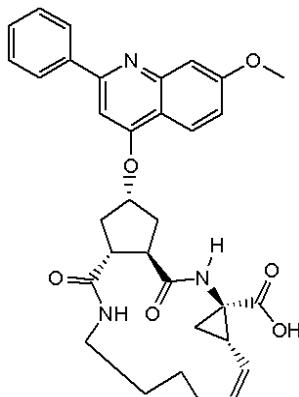
化合物91(363 mg、0.58 mmol)を脱気ジクロロメタン(100 ml)に溶解する。第二世代ホペイダ - グラブス触媒(26 mg、0.041 mmol)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で一夜還流する。反応混合物をシリカゲルで蒸発し、シリカゲルクロマトグラフィー(50 %EtOAc / ヘキサン 70 %EtOAc / ヘキサン)により精製して、純粋な標記生成物(111 mg、32%)を得

50

る。MS($M + H^+$) : 597.7。

【0210】

実施例93



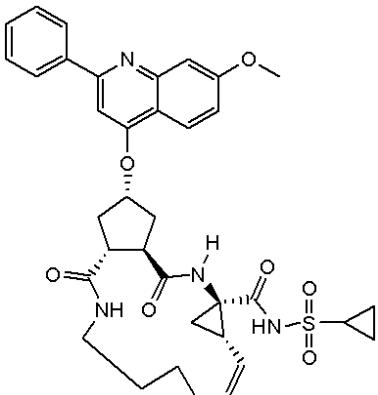
10

17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸(93)

化合物92(95 mg、0.159 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)、メタノール(5 ml)および水(4 ml)に溶解する。水酸化リチウム(40 mg、1.67 mmol)を水(1 ml)に溶解し、加える。反応混合物を65 °Cに加熱する。3時間後、反応混合物を冷却し、水性HCl(pH = 5)で酸性化し、シリカゲルで蒸発し、シリカゲルクロマトグラフィー(10 %MeOH / ジクロロメタン 1 : 5 %MeOH / ジクロロメタン)により精製して、純粋な標記生成物(65 mg、72 %)を得る。MS($M + H^+$) : 569.8。

【0211】

実施例94



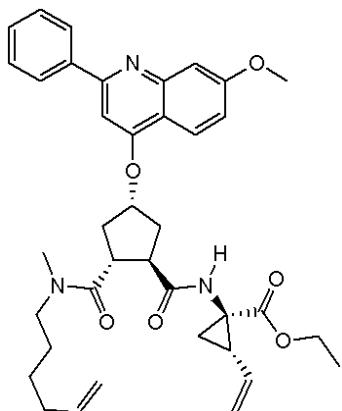
30

シクロプロパンスルホン酸[17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル] - アミド(94)

化合物93(65 mg、0.12 mmol)、DMAP(21 mg、0.17 mmol)およびEDAC(44 mg、0.23 mmol)をDMF(0.2 ml)に溶解する。反応混合物を室温にて5時間攪拌した後、シクロプロピルスルホンアミド(69 mg、0.57 mmol)およびDBU(80 μl、0.57 mmol)を加える。室温にて一夜攪拌した後、反応混合物をEtOAc(80 ml)および水性クエン酸(10 %、2x15 ml)で抽出する。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、シリカゲルで蒸発し、シリカゲルクロマトグラフィー(5 %MeOH / ジクロロメタン 15 %MeOH / ジクロロメタン)により2回精製して、シロップ状物を得る。このシロップ状物を少量のアセトニトリルに溶解し、エチルエーテルから沈澱させて、純粋な標記生成物(19 mg、23 %)を得る。MS($M + H^+$) : 673.2。

【0212】

実施例95



10

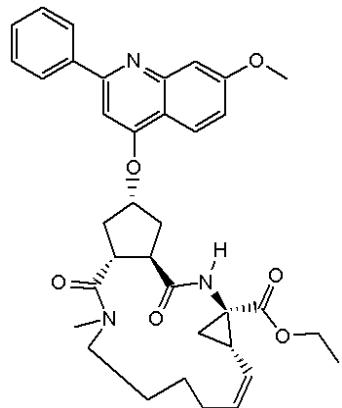
1 - [[2 - ヘキシ - 5 - エニル - メチル - カルバモイル] - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - シクロヘキサンカルボニル] - アミノ - 2 - ビニル - シクロブロパンカルボン酸エチルエステル(95)

実施例39に記載の手順にしたがって、化合物35のtert - ブチルエステルを除去する。得られる酸(850 mg、1.56 mmol)、N - メチルヘクス - 5 - エニルアミン塩酸塩(380 mg、2.5 mmol)および - ジイソプロピルエチルアミン(2.3 mL、13.4 mmol)をDMF(60 mL)に溶解し、0 °Cに冷却する。30分後、HATU(0.76 mg、2.0 mmol)を加え、氷浴からフラスコをはずす。反応物をTLCに付す。2時間後、反応混合物を5%クエン酸に加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧蒸発する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記生成物を得る(820 mg、82%)。

20

【0213】

実施例96



30

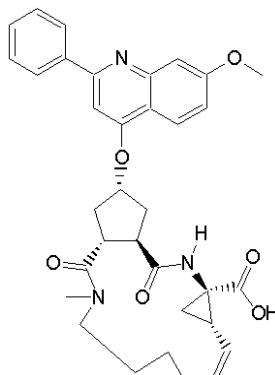
17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0*4,6*]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル(96)

化合物95(648 mg、1.01 mmol)を脱気ジクロロエタン(500 mL)に溶解する。第二世代ホペイダ - グラブス触媒(35 mg、0.055 mmol)を加え、混合物をアルゴン下に一夜還流する。反応混合物をシリカゲルで蒸発し、シリカゲルクロマトグラフィー(30 %EtOAc / トルエン 50 %EtOAc / トルエン)により精製して、純粋な標記生成物(230 mg mg、37%)を得る。MS(M + H⁺) : 612.8。

40

【0214】

実施例97



10

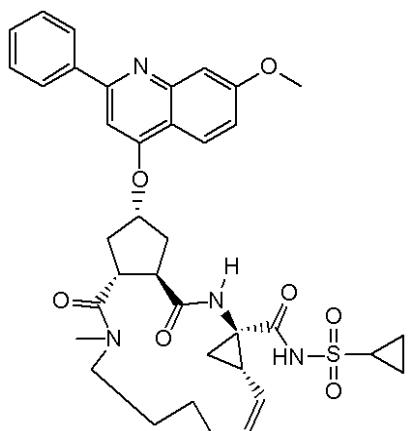
17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル(97)

化合物96(260 mg、0.42 mmol)を1,4 - ジオキサン(20 mL)に溶解し、1.0 M水酸化リチウム(6.0 mL)を加え、混合物を室温にて一夜、次いで、60 °Cにて6時間攪拌する。混合物を5%クエン酸に加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、減圧蒸発する。粗生成物をDCMおよび5%MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、標記生成物を得る(130mg、53%)。MS(M + H) : 584,7。

【0215】

実施例98

20



30

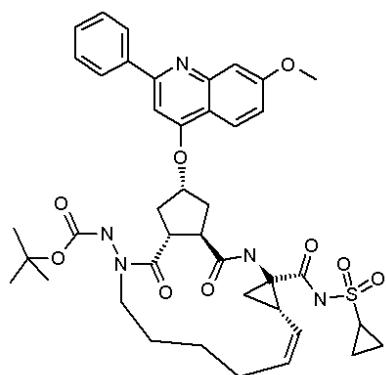
シクロプロパンスルホン酸[17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル] - アミド(98)

化合物97(58.3 mg、0.1 mmol)、DMAP(18.3 mg、0.15 mmol)およびEDAC(38.7 mg、0.2 mmol)をDMF(1.0 mL)に溶解する。反応混合物を一夜室温にて攪拌した後、シクロプロピルスルホンアミド(60.5 mg、0.5 mmol)およびDBU(76 μg、0.5 mmol)を加える。室温にて一夜攪拌した後、反応混合物を5%クエン酸に加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機相を乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発する。得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより2回精製して、標記生成物を得る(20 mg)。MS(M + H) : 687.8。

40

【0216】

実施例99



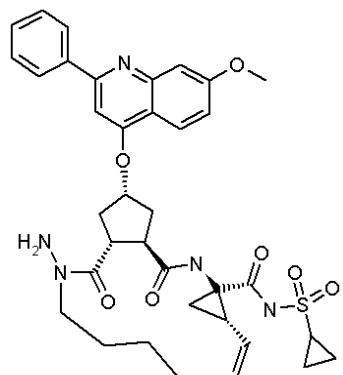
10

[4 - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル - 17 - (7 - メトキシ - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 13 - イル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル(99)

ヘプト - 6 - エン - オールの代わりにヘクス - 5 - エン - オールから出発して、実施例46および47に記載の手順にしたがって、N' - ヘキシ - 5 - エン - (E) - イリデン - ヒドラジンカルボン酸tert - ブチルエステルを製造する。対応するヘプト - 6 - エン誘導体の代わりに上述のN' - ヘキシ - 5 - エン - (E) - イリデン - ヒドラジンカルボン酸tert - ブチルエステルを用いて、実施例48に記載のように、化合物35を処理し、次いで、実施例49に記載のように、マクロ環化し、実施例50に記載のように、エチルエステルを加水分解して、酸を得る。得られる酸(58 mg、0.0846 mmol)を無水DMF(7 mL)に溶解し、DIEAを1分間かけて滴下する。溶液を室温にて1時間攪拌した後、無水DMF(1.5 mL)中にシクロプロピルスルホニアミド(41 mg、0.338 mmol)、DMAP(41.3mg、0.338 mmol)およびDBU(50 μL、0.338 mmol)を含む溶液を加える。溶液を室温にて5日間攪拌する。溶液をEtOAc(50 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄する。水性相をDCMで抽出する。有機層を合わせ、乾燥し、濃縮し、HPLCにより精製して、標記化合物を白色固体で得る(14.3 mg、0.018 mmol)、HPLCによる純度 > 95%、M+H⁺ 788.3。

【0217】

実施例100



30

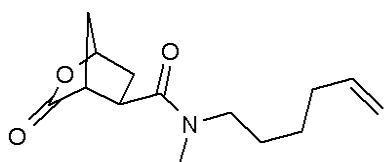
シクロプロパンスルホン酸 [13 - アミノ - 17 - (7 - メトキシ - 2 - フェニル - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル] - アミド トリフルオロ酢酸塩(100)

化合物99(2.4 mg、0.00304mmol)をTFA - DCM 1 : 2(3mL)中に室温にて60分間保持する。トルエン(3 mL)を加える。サンプルを共蒸発乾固して、標記化合物を得る(2.1 mg、0.0026 mmol)。HPLCによる純度 > 95%。M+H⁺ 688.3。

【0218】

実施例101

40

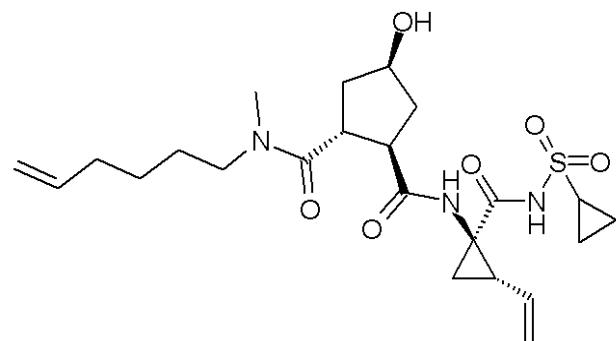


3 - オキソ - 2 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボン酸 ヘクス - 5 - エニル - メチルアミド(101)

5 mLのDMF中のHATU(2.17 g、5.7 mmol)およびN - メチルヘクス - 5 - エニルアミン塩酸塩(6.47 mmol)に、アルゴン下、氷浴中にて、11 mLのDMF中の1R,4R,5R - 3 - オキソ - 2 - オキサ - ビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 5 - カルボン酸(835.6 mg、5.35 mmol)、次いで、DIEA(2.80 mL、16 mmol)を加える。40分間攪拌した後、混合物を室温にて5時間攪拌する。溶媒を蒸発し、残渣をEtOAc(70 mL)に溶解し、飽和NaHCO₃(10 mL)で洗浄する。水性相をEtOAcで抽出する(2x25 mL)。有機相を合わせ、飽和NaCl(20 mL)で洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(150 gのシリカゲル、2/1 EtOAc - 石油エーテル(PE)、水性KMnO₄によるTLC検出、4/1 EtOAc - PE中、Rf 0.55)により、化合物を黄色油状物で得る(1.01 g、75%)。

【 0 2 1 9 】

実施例102



20

4 - ヒドロキシシクロ pentan - 1,2 - ジカルボン酸 1 - [(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] 2 - (ヘクス - 5 - エニル - メチルアミド(102)

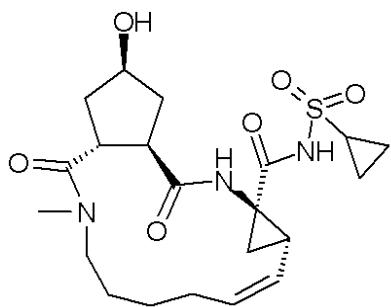
30

氷浴上のラクトンアミド101(996 mg、3.96 mmol)に、LiOH溶液(0.15M、53 mL、8 mmol)を加え、1時間攪拌する。混合物を1N HClで酸性化して、pH2 - 3にし、蒸発し、トルエンと数回共蒸発し、一夜減圧乾燥する。(1R,2S) - シクロプロパンスルホン酸(1 - アミノ - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボニル)アミド塩酸塩(4.21 mmol)およびHATU(1.78 g、4.68 mmol)を加える。混合物をアルゴン下、氷浴で冷却し、DMF(25 mL)、次いで、DIEA(2.0 mL、11.5 mmol)を加える。30分間攪拌した後、混合物を室温にて3時間攪拌する。溶媒を蒸発した後、残渣をEtOAc(120 mL)に溶解し、0.5 N HCl(20 mL)および飽和NaCl(2x20 mL)で連続的に洗浄し、乾燥(硫酸ナトリウム)する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(200g YMC シリカゲル、2 - 4%MeOH / CH₂Cl₂)に付して、白色固体(1.25 g、66%)を得る。

40

【 0 2 2 0 】

実施例103

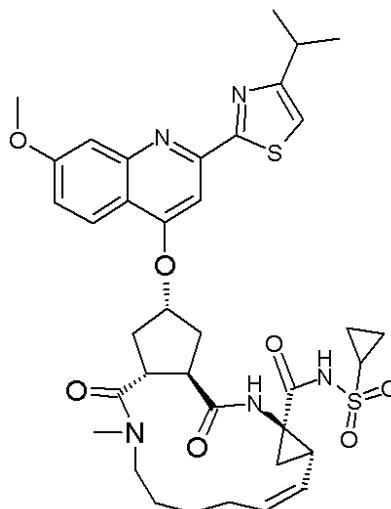


シクロプロパンスルホン酸 (17 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザトリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル) - アミド(103) 10

シクロペプタノール102(52.0 mg、0.108 mmol)を19 mLの1,2 - ジクロロエタン(使用前にアルゴンで泡立てる)に溶解する。第二世代ホベイダ - グラブス触媒(6.62 mg、10 mole %)をDCE(2x0.5 mL)に溶解し、加える。緑色溶液をアルゴンで1分間泡立てる。アリコート(各4 mL)5本の2 - 5 mLマイクロ波用チューブに移す。最後のチューブに、0.8 mLの溶媒洗液を加える。各チューブをマイクロ波で加熱する(室温から160 °C で5分間)。すべてのアリコートを合わせ、溶媒を蒸発する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、3 - 7% MeOH / CH₂Cl₂)により、24.39 mgの固体を得る(10%MeOH - CH₂Cl₂によるRf 0.28、2スポット)。固体を9.66 mgのサンプルと合わせ、第2のクロマトグラフィー(2 - 8%MeOH / EtOAc)に付して、80%の所望化合物(26%収率)を含むクリーム色固体(23 mg)を得る。 20

【0221】

実施例104



30

シクロプロパンスルホン酸 [17 - [2 - (4 - イソプロピルチアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザトリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル] - アミド(104)

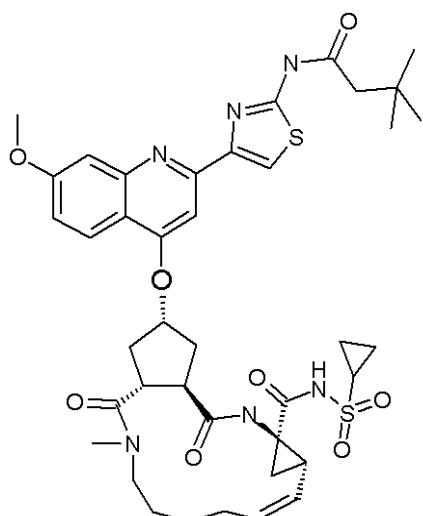
水浴上の1 mLの無水THF中のメタセシス生成物103(23 mg)、2 - (4 - イソプロピル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール(24 mg、0.08 mmol)およびPP_h₃(30 mg、0.11 mmol)の混合物に、DIAD(22 μL、0.11 mmol)を加える。混合物を室温にて一夜攪拌し、次いで、蒸発する。残渣(1.2 mLの1.5 mLのMeCN溶液)をプレパラティブHPLC(Hypercarb 7 μL 100x21.2 mm、40% - 99%水性MeCN、10分間)により精製して、3.18 mgのMV062308をクリーム色固体で得る(13 %収率)。 40

1H NMR(DMSO - d6) ppm : 主要回転異性体 0.99(m、2H)、1.11(m、2H)、1.20 - 1.30(m、2H)、1.37および1.38(2d、J = 7.0 Hz、6H)、1.46 - 1.58(m、2H)、1.70(m、1H)、1.85(m、1H)、1.90(dd、J = 8.5、6.0 Hz、1H)、2.06(br、1H)、2.26(m、1H)、2.38(m、1H)、2.52 - 2.62(m、3H)、2.90 - 2.97(m、2H)、3.06(s、3H)、3.21(m、1H)、3.40 - 3.56(m、2H)、3.97(s、3H)、4.60(m、1H)、5.04(m、1H)、5.41(br、1H)、5.66(m、1H)、7.16(m)、7.58(br 50

)、8.02(m)、10.92(s、1H)。

【0222】

実施例105



10

N - [4 - [4 - (4 - シクロプロパンスルホニルアミノカルボニル - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6}]オクタデク - 7 - エン - 17 - イルオキシ) - 7 - メトキシ - キノリ - 2 - イル] - チアゾール - 2 - イル] - 3,3ジメチルブチルアミド(105)

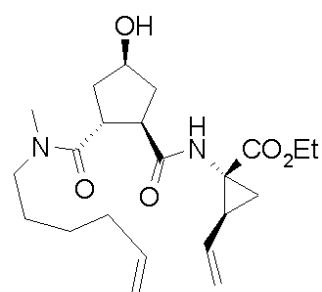
20

実施例104に記載のように、化合物103を4 - ヒドロキシ - 7 - メトキシ - 2 - [2 - (2,2 - ジメチルブタノイル)アミノチアゾール - 4 - イル]キノリンで処理して、標記化合物を得る。

LCMS：保持時間2.30分間：勾配30% - 80% B / 3分(流速：0.8 mL/分、UV 220 nm、ACE C₈ 3x 50 mm；移動相 A 10 mM NH₄Ac / 90%H₂O、B 10 mM NH₄Ac / 90%ACN)(M+1)+ = 807。

【0223】

実施例106



30

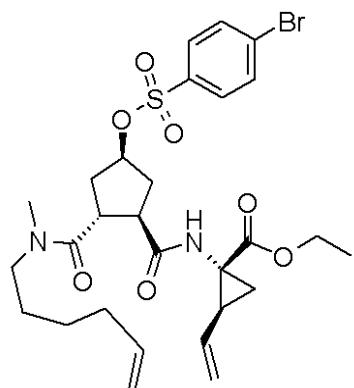
1 - [[2 - (ヘクス - 5 - エニル - メチル - カルバモイル) - 4 - ヒドロキシ - シクロペタンカルボニル] - アミノ] - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(106)

(1R,2S) - シクロプロパンスルホン酸(1 - アミノ - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボニル)アミド塩酸塩の代わりに1 - アミノ - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエ斯特ルを用いて、実施例102に記載のとおり、化合物101を反応させて、標記化合物を得る。

40

【0224】

実施例107



10

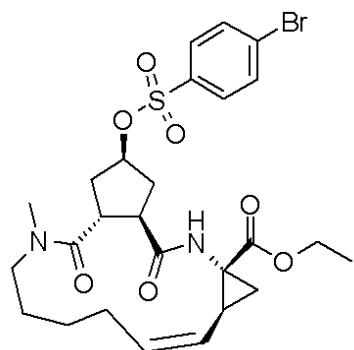
1 - [[4 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニルオキシ - 2 - (ヘクス - 5 - エニル - メチル - カルバモイル) - シクロペンタンカルボニル] - アミノ]2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(107)

化合物106(115 mg、0.286 mmol)をトルエン5 mlおよびジクロロメタン1 mlに溶解する。溶液にDABCO(2,2,2 - ジアゾビシクロオクタン)(96 mg、0.857 mmol、3 当量)を加え、次いで、BscI(109 mg、0.428 mmol、1.5当量)を加える。反応物を室温にて一夜攪拌し、トルエン(+10%酢酸エチル)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発する。カラムクロマトグラフィー(溶離液EtOAc、Rf 0.25)により、所望生成物を得る。変換80%。収率106 mg。

20

【0225】

実施例108



30

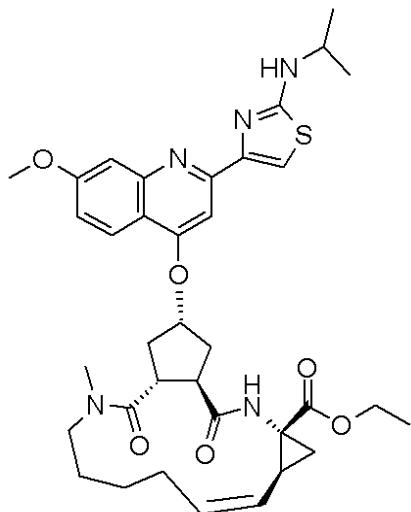
17 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニルオキシ) - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル(108)

化合物107(106 mg、0.169 mmol)をジクロロメタン(40 ml)に溶解し、溶液に窒素を通気することによって脱氣する。次いで、第一世代ホベイダ - グラブス触媒(10 mg、0.017 mmol、10 mol %)を加え、混合物を窒素雰囲気下で一夜還流する。次いで、反応混合物を室温に冷却し、MP-TMTパラジウムスカベンジャー(約100 mg)を加え、2.5時間攪拌する。スカベンジャーを濾去し、50 mlのジクロロメタンで洗浄する。得られた溶液を回転蒸発により濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、61 mgの生成物を得る。収率60%。

40

【0226】

実施例109



10

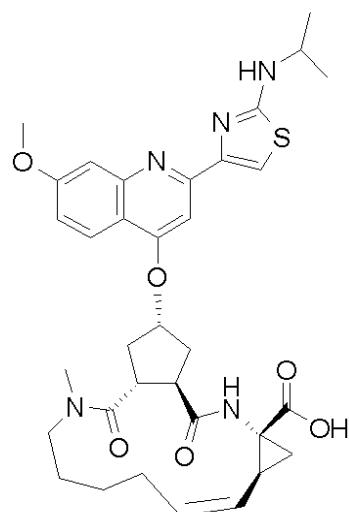
17 - [2 - (2 - イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{*4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸エチルエステル(109)

2 - (イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - オール(220 mg、0.7 mmol)(WO 00/59929に記載のように製造)を7 mlのNMP(N - メチルピロリジノン)に溶解し、一匙のCs₂CO₃を加え、60 °Cにて1.5時間攪拌する。次いで、化合物108(150 mg、0.24 mmol)を加える。反応混合物を80 °Cにて一夜攪拌する。クロロホルムで希釈し、重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄する。水相をクロロホルムで逆抽出する。有機層を合わせ、乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発する。粗生成物をプレパラティブHPLC(Gilson)(MeOH - H₂O、65%)により精製して、21 mgの生成物(収率13%)ならびに12 mgの異性体を得る。

20

【0227】

実施例110



30

17 - [2 - (2 - イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{*4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボン酸(110)

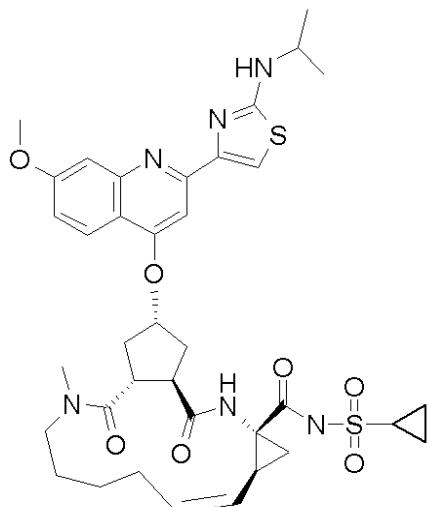
40

THF(0.2 ml)およびメタノール(0.3 ml)の混合物中のエステル109(21 mg、0.031 mmol)の溶液に、0.15 mlの水中のLiOH(4 mg、0.17 mmol)の溶液を加える。得られる混合物を60 °Cにて3.5時間攪拌する。室温に冷却した後、酢酸(30当量)を加える。混合物をトルエンと共に蒸発する。残渣をクロロホルムおよび水に分配し、水相をクロロホルムで3回抽出し、有機相を合わせ、乾燥(硫酸ナトリウム)し、蒸発して、20 mgの純粋生成物を得る(収率99%)。

【0228】

50

実施例111



10

シクロプロパンスルホン酸 [17 - [2 - (2 - イソプロピルアミノ - チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - 13 - メチル - 2,14 - ジオキソ - 3,13 - ジアザ - トリシクロ[13.3.0.0^{4,6*}]オクタデク - 7 - エン - 4 - カルボニル]アミド(111)

酸110(20 mg、0.15 mmol)、DMAP(28 mg、0.225 mmol)およびEDAC(58 mg、0.3 mmol)をD
MF(1.5 mL)に溶解する。反応混合物を室温にて一夜攪拌した後、シクロプロピルスルホン
アミド(91 mg、1.125 mmol)およびDBU(114 μL、0.75 mmol)を加える。室温にて一夜攪拌
した後、反応混合物を5%クエン酸に加え、クロロホルムで3回抽出する。有機相を乾燥(硫酸
ナトリウム)し、蒸発させる。得られる残渣をプレパラティブHPLCにより精製して、標
記生成物(5.6 mg)(収率24%)を得る。

20

【0229】

アッセイ

本発明化合物を、HCVなどのフラビウイルスのNS3プロテアーゼに対する活性について、一般的なインビトロ(酵素)アッセイまたは細胞培養アッセイを用いて簡便にアッセイする。

有用なアッセイは、EP 1043399に開示されたバーテンシュレーガーレブリコンアッセイである。別のレブリコンアッセイが、WO 03064416に記載されている。

30

全長C型肝炎NS3の阻害が関与する簡便な酵素アッセイは、Poliakov、2002 Prot Expression & Purification 25 363 371に本質的に記載されている。要約すると、Landro、1997 Biochem 36 9340 - 9348に記載のように、デブシペプチド基質Ac - DED(Edans)EEAbu [C00]ASK(Dabcyl) - NH₂(AnaSpec、San Jose、USA)の加水分解を、ペプチド補因子KKGSVVIIVGRIVLSGKの存在下、分光蛍光分析的に測定する。50 mM HEPES、pH 7.5、10 mM DTT、40%グリセロール、0.1%n - オクチル - - D - などの緩衝液中で、25 μMの補因子およびインヒビターとともに、酵素(1 nM)を約30 にて10分間インキュベートするとすぐに、典型的には0.5 μMの基質の添加により反応が開始する。典型的にはインヒビターをDMSOに溶解し、30秒間超音波処理し、ボルテックス攪拌する。溶液は、通常、測定の間 - 20 にて貯蔵する。

40

【0230】

別の酵素アッセイがWO 0399316に記載されており、HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体FRETペプチドアッセイを用いる。このインビトロアッセイの目的は、後述する本発明化合物による、BMS、H77CまたはJ416S菌株から誘導されたHCV NS3プロテアーゼ複合体の阻害を測定することである。このアッセイは、本発明の有効化合物がどのように、HCVタンパク質分解活性を阻害するかの指標を提供する。

【0231】

血清は、HCV感染患者から採取する。他の遺伝子型1a株間の相同性に基づいてから選ばれたプライマーを用い、血清RNAの逆転写PCR(RT - PCR)によって得られたDNAフラグメント

50

から、HCVゲノムの遺伝子工作した全長cDNAテンプレートを構築する。Simmondsらの分類(P Simmonds、KA Rose、S Graham、SW Chan、F McOmish、BC Dow、EA Follett、PL YapおよびH Marsden、J.Clin.Microbiol.、31(6)、1493 - 1503(1993)を参照)にしたがって、全ゲノム配列の決定から、遺伝子型IaをHCV単離に指定した。非構造領域のアミノ酸配列NS2-5Bが、HCV遺伝子型Ia(H77C)と>97%同一であり、遺伝子型Ib(J4L6S)と87%同一であることが明らかになった。感染性クローニングH77C(Ia遺伝子型)およびJ4L6S(Ib遺伝子型)はR.Purcell(NIH)から得ることができ、配列はGenbankで公表されている(AAB67036、Yanagi,M.、Purcell,R.H.、Emerson,S.U.and Bukh.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.94(16)8738 - 8743(1997)；AF054247、see Yanagi,M.、St Claire,M.、Shapiro,M.、Emerson,S.U.、Purcell,R.H.and Bukh.J.Virology 244(1)、161(1998)を参照)。

10

【0232】

BMS、H77CおよびJ4L6S菌株が、組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生のために従来用いられている。これらの菌株について組換え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は、P.Gallinariら(Gallinari P、Paolini C、Brennan D、Nardi C、Steinkuhler C、De Francesco R.Biochemistry. 38(17) : 562032(1999)を参照)に記載のように操作された。要約すると、3リシン可溶化テールを30NS4Aコーティング領域の3'末端に付加する。リシンタグのタンパク質分解的切断を回避するために、NS4A-NS4B切断サイトのP1位(アミノ酸1711)におけるシステインをグリシンに変化させた。さらに、NS3ヘリカーゼドメインにおける自己分解的切断を防止するために、システインからセリンへの突然変異をアミノ酸1454位におけるPCRによって誘発することができる。P.Gallinariら(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)に記載のプロトコルに変更を加えて、pET21b細菌発現ベクター(Novagen)において変異体DNAフラグメントをクローニングすることができる、大腸菌株BL21(DE3)(Invitrogen)においてNS3/4A複合体を発現することができる。要約すると、0.5mM イソプロピル ベータ-D チオガラクトピラノシド(IPTG)で20

20

にて22時間処理することによりNS3/4A発現を誘発することができる。典型的な発酵(10l)により、約80gの湿細胞ペーストを得る。25mM N-(2ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)、pH7.5、20%グリセロール、500mM 塩化ナトリウム(NaCl)、0.5%トリトン-X100、1μg/mL リゾチーム、5mM 塩化マグネシウム(MgCl₂)、1μg/mL DNアーゼI、5mM ベータ-メルカプトエタノール(BME)、プロテアーゼインヒビター-エチレンジアミン四酢酸(EDTA)遊離(Roche)からなる細胞溶解緩衝液(10mL/g)に細胞を再懸濁させ、ホモジナイズし、VCにて20分間インキュベートする。ホモジネートを超音波処理し、235000gで4にて1時間超遠心分離を行って清澄化する。

30

【0233】

上清にイミダゾールを加え、最終濃度を15mMにし、pHを8に調節する。粗タンパク質抽出物を、緩衝液B(25n-tM 20 HEPES、pH8 20%グリセロール、500mM NaCl、0.5%トリトン-X100、15mM イミダゾール、5mM BME)で予備平衡化したニッケル-ニトリロトリ酢酸(Ni-NTA)カラムに通す。サンプルを流速1mL/分で通す。15カラム容の緩衝液C(0.2%トリトン-X100を用いる以外は緩衝液Bと同じ)でカラムを洗浄する。タンパク質を5カラム容の緩衝液D(same as 緩衝液C except with 200mM イミダゾールを用いる以外は緩衝液Bと同じ)で溶離する。

40

【0234】

NS3/4Aプロテアーゼ複合体含有フラクションを貯め、緩衝液D(25mM HEPES、pH7.5、20%グリセロール、300mM NaCl、0.2%トリトン-X100、10mM BME)で予備平衡化した脱塩カラムスープーデックス-S200に通す。サンプルを流速1mL/分で通す。NS3/4Aプロテアーゼ複合体30含有フラクションを貯め、約0.5mg/mLに濃縮する。SDS-PAGEおよび質量分析により、BMS、H77CおよびJ4L6S菌株から誘導されたNS3/4Aプロテアーゼ複合体の純度は、90%以上であると典型的に判断される。

【0235】

酵素は一般に-80にて貯蔵し、氷上で解凍し、使用前にアッセイ緩衝液で希釈する。

50

NS3/4Aプロテアーゼアッセイに用いる基質は、TalianiらのAnal.Biochem.240(2) : 6067(1996)に記載のRET S 1(共鳴エネルギートランスファー-デブシペプチド基質；AnaSpec, Inc. cat # 22991)(FRETペプチド)であるのが都合がよい。このペプチドの配列は、切断サイトにアミド結合よりもむしろエスチル連結がある以外は、NS4A/NS4B天然切断サイトに大体基づいている。本発明化合物の不在または存在下で3つの組換えNS3/4A複合体の1つとともにペプチド基質をインキュベートし、サイトフルオロ・シリーズ4000を用いて蛍光反応生成物の形成をリアルタイムで追跡した。有用な試薬は、以下の通りである：HEPESおよびグリセロール(超高純度)は、GIBCO - BRLから入手することができる。ジメチルスルホキシド(DMSO)は、Sigmaから入手する。ベータ - メルカプトエタノールは、Bio Radから入手する。

10

【0236】

アッセイ緩衝液：50mM HEPES、pH7.5；0.15M NaCl；0.1%トリトン；15%グリセロール；10mM BME。基質：最終濃度2 μM(DMSO中 - 20℃で貯蔵した2mMの貯蔵液20溶液から)。HCV NS3/4AタイプIa(Ib)、最終濃度2 - 3 nM(25mM HEPES、pH7.5、20%グリセロール、300 mM NaCl、0.2%トリトン - X100、10mM BME中の5 μMの貯蔵液から)。アッセイ限度まで接近する能力をもつ化合物のために、アッセイ緩衝液に50 μg/mL BSAを添加すること、および/またはエンドプロテアーゼ濃度を300 pMに減少することによって、アッセイをより高い感度にすることができます。

【0237】

アッセイは、Falcon製の96ウエルのポリスチレンブラックプレートで行うのが都合がよい。各ウエルは、25 μlのNS3/4Aプロテアーゼ複合体 / アッセイ緩衝液、10%DMSO/アッセイ緩衝液中の50 μlの本発明化合物およびアッセイ緩衝液中の25 μlの基質を含む。コントロール(化合物なし)もまた、同じアッセイプレート上で調製する。酵素複合体を化合物またはコントロール溶液と典型的には1分間混合した後、基質を添加することによって酵素反応を開始する。アッセイプレートは、一般に、サイトフルオロ・シリーズ4000(Perspective Biosystems)などの分光光度計を用いて迅速に読み取る。装置は、25℃において340nmの放出および490nmの励起を読み取るようにセットするのが都合がよい。反応は、一般に約15分間行う。

20

【0238】

以下の式を用いて阻害パーセントを計算することができる。

30

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

[ここで、dFは、曲線の線形範囲にわたる蛍光の変化である。] 非線形曲線フィットは、阻害 - 濃度データに適用され、50%有効濃度(IC₅₀)は、式：

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$$

を用い、Excel XI - フィットソフトウェアなどのソフトウェアを用いることによって計算される。

【0239】

酵素アッセイは、蛍光共鳴エネルギートランスファー(FRET)原理を用いて、HCV NS3セリンプロテアーゼによって触媒されたNS4A/4B切断現象に対する分光応答を生成するのが都合がよい。励起波長355 nmおよび放出波長500 nmを用いる継続的蛍光アッセイにおいて活性を典型的に測定する。初速度は、NS3プロテアーゼ触媒切断現象の結果として増加した蛍光強度の10分間継続読み取りから決定される。

40

【0240】

別の酵素アッセイは、以下のように行うことができる。

材料

PoliakovらのProtein Expression & purification 25(2002)363 - 371に記載されるようにして、組換えHCV NS3全長酵素を製造することができる。NS4A補因子が、KKGSVVIVGRIVL SGK(市販)というアミノ酸配列を有するのが都合がよく、一般的に、DMSO中の10 mM貯蔵液として製造される。The FRET - 基質(Ac - Asp - Glu - Asp(EDANS) - Glu - Glu - Abu - - [C00]Ala - Ser - Lys(DABCYL) - NH₂、MW1548.60は、AnaSpec RET S1、CA、USAから購入す

50

ることができ、典型的に、DMSO中の1.61 mM貯蔵液として製造される。アリコート(50 μl / チューブ)は、直射日光から保護するためにアルミホイルで包み、-20 ℃にて貯蔵すべきである。対照化合物 -1、AcAsp-D-Gla-Leu-Ile-Cha-Cysという配列をもち、MW 830.95であるN-1725は、BACHEM、Switzerlandから購入することができ、一般的に、DMSO中の2 mM貯蔵液として製造され、-20 ℃にてアリコートで貯蔵される。1M HEPES緩衝液は、Invitrogen Corporationから購入し、20 ℃で貯蔵することができる。グリセロールは、純度の製品をSigmaから購入することができる。CHAPS、3-[3-(コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネートは、Research Organics、Cleveland、OH44125、USAから購入することができる。MW614.90。DTT、DL-ジチオスレイトール(Cleland Reagent : DL-DTT)、99%純度、MW.154.2貯蔵 : +4 ℃。DMSOは、SDS、13124 Peypin、Franceから購入することができる。99.5%純度。トリス、高純度(トリス-(ヒドロキシメチルアミノメタン)は、ICN Biomedicals Inc.から購入することができる。N-ドデシル-β-D-マルトシド、最低純度98%は、Sigmaから購入することができ、-20 ℃で貯蔵する。

【0241】

装置

マイクロタイタープレート(ホワイトクリニプレート、ThermoLab Systems cat no.9502 890)

エッペンドルフ

ビオヒット・ピペット、マルチドーシング

上昇蛍光計、フィルターペアex 355nm、em500 nm

【0242】

方法実験手順 :

化合物の10 mM貯蔵液をDMSO中で作成する。試験中は室温にて貯蔵液を貯蔵し、長期貯蔵時には-20 ℃にて貯蔵する。

アッセイ緩衝液A :

50 mM HEPES緩衝液、pH = 7.5、40%グリセロール、0.1%CHAPS

貯蔵 : 室温

10 mM DTT(アリコートで-20 ℃にて貯蔵し、実験毎に新鮮なものを使用する)

アッセイ緩衝液B :

25 mM トリス pH7.5、0.15 M NaCl、10%グリセロール、0.05%n-ドデシル-β-D-マルトシド

5mM DTT(アリコートで-20 ℃にて貯蔵し、実験毎に新鮮なものを使用する)

【0243】

アッセイ順序 :反応緩衝液(1つのプレートについて100反応)(緩衝液A)の調製

1 . 9500 μl アッセイ緩衝液(HEPES、pH = 7.5、40%グリセロールおよび0.1%CHAPS脱イオン水溶液。DTTを加えて最終濃度10mMにする(実行毎に新たに調製する))を調製する。

2 . NS3プロテアーゼを迅速に解凍する。

3 . 13.6 μl NS3プロテアーゼおよび13.6 μl NS4Aペプチドおよびを加え、適当に混合する。混合物を室温にて15分間放置する。

4 . 酵素貯蔵液をできるだけ早く液体窒素または-80 ℃に戻す。

反応緩衝液(1つのプレートについて100反応)(緩衝液B)の調製

5 . 9500 μl アッセイ緩衝液((トリス、pH = 7.5、0.15 M NaCl、0.5 mM EDTA、10%グリセロールおよび0.05%n-ドデシル-β-D-マルトシドの脱イオン水溶液。DTTを加えて最終濃度5mMにする(実行毎に新たに調製する))を調製する。

6 . NS3プロテアーゼを迅速に解凍する。

7 . 27.2 μl NS3プロテアーゼおよび13.6 μl NS4Aペプチドを加え、適当に混合する。混合物を室温にて15分間放置する。

8 . 酵素貯蔵液をできるだけ早く液体窒素または-80 ℃に戻す。

10

20

30

40

50

【0244】

インヒビター / 対照化合物の調製

100x最終濃度10、1、0.1、0.01および0.001 μM であるDMSO中のインヒビターの希釈系列を作成する。総反応体積100 μl 中の最終DMSO濃度は1%である。100x最終濃度120、60、30、15、7.5および3.75 nMであるDMSO中の対照化合物、N-1725の希釈系列を作成する。実行毎に8つの酵素コントロールウエルが必要である。プランクウエルは、95 μl の緩衝液(N S3 PRなし)、1 μl DMSOおよび5 μl の基質を含む。

【0245】

FRET基質の調製

基質の貯蔵液(1.61 mM)をアッセイ緩衝液で希釈して、40 μM の希釈標準溶液溶液にする。光に曝露しないようにする。

10

【0246】

アッセイ順序

96ウエルのクリニプレートを用い、総アッセイ体積 / ウエルは100 μl である。

- 1 . 各ウエルに95 μl のアッセイ緩衝液を加える。
- 2 . 1 μl のインヒビター / 対照化合物を加える。
- 3 . 室温にて30分間プレインキュベートする。
- 4 . 5 μl の40 μM 基質溶液(最終濃度2 μM)を加えることにより反応を開始する。
- 5 . ex = 355nmおよびem = 500nmにて20分間継続して読み取り、蛍光の増加 / 分をモニターする。
- 6 . 進行曲線をプロットし(線形範囲内、8 - 10時点)、各個のインヒビター濃度に関する初速度として勾配を決定する。
- 7 . 酵素コントロールに関する阻害%を計算する。

20

【0247】

結果の処理

結果は、ある濃度における阻害%(スクリーン)またはnMまたは μM でのKi値として表す。

(阻害%の計算)

NS3プロテアーゼが触媒する切断現象の結果として増加する蛍光強度の10分間の継続読み取りから初速度を決定する。酵素コントロールと比較してのインヒビターの勾配の変化が、ある濃度における阻害%を表す。

30

(Kiの計算)

あたかもすべてのインヒビターが競合阻害の規則にしたがうかのように、それらを処理する。IC₅₀値は、一連のインヒビター濃度の阻害値から計算する。計算された値は、以下の等式において用いる:

$$Ki = IC_{50} / (1 + S/Km)$$

グラフのプロッティングは、計算プログラムGrafitおよびGraphpadを利用して行なう。上記アッセイにおいて、上記例証した種々の本発明化合物は、1nM - 6.9 μM の範囲のIC₅₀およびマイクロモル以下からマイクロモルの範囲のED₅₀を示した。

40

【0248】

薬物回避耐性パターンおよび率

マイクロタイタープレートにおけるレプリコン培養を用いて、耐性の発生率を決定し、薬物回避突然変異体を選出することができる。試験する化合物をそのED₅₀付近の濃度にて加え、その濃度当たりたとえば8回繰り返して行う。適当なレプリコンインキュベーション期間の後、上清または細胞溶解液におけるプロテアーゼ活性を測定する。

以下の手順を、培養の次の継代にて行う。非処理感染細胞のプロテアーゼ活性の>50%を示す試験化合物の濃度(SIC、出発阻害濃度)で產生されたウイルスを、新鮮なレプリコン培養に継代する。たとえば、8回の繰り返し試験それぞれからの上清のアリコート15 μl を、試験化合物を含まないレプリコン細胞(コントロール)および同じ濃度にて試験化合物を含む細胞、さらに、2つのそれぞれさらに5倍高濃度で含む細胞に移す(下記表を参照)

50

。レプリコン増殖のウイルス成分(たとえば、HCVプロテアーゼ活性によって測定されるよう)が、最高無毒濃度(5 - 40 μM)にて許容されるときに、2 - 4個のパラレルウェルを集め、シーケンス分析および交差耐性のための材料を与えるように拡張する。

【0249】

キー:

許容されたウイルス成長

阻害されたウイルス産生

【表1】

| | | | | |
|------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------|
| | | | | 10 |
| | | | <u>125 x SIC</u> | |
| | | <u>125 x SIC</u> | <u>25 x SIC</u> → | |
| | | <u>25 x SIC</u> | <u>5 x SIC</u> | |
| | | <u>25 x SIC</u> | <u>5 x SIC</u> → <u>化合物なし</u> | |
| | <u>25 x SIC</u> | <u>5 x SIC</u> → <u>化合物なし</u> | | |
| | <u>5 x SIC</u> | <u>SIC</u> | | |
| | <u>SIC</u> | <u>SIC</u> → <u>化合物なし</u> | | |
| <u>SIC</u> | <u>SIC</u> → <u>化合物なし</u> | | | 20 |
| 継代 1 | 継代 2 | 継代 3 | 継代 4 | 継代 5 |

薬物回避突然変異体における活性を評価する他の方法として、上述したような標準的Ki決定における使用に対して独特の突然変異を有する突然変異酵素の製造が挙げられる。たとえば、WO 04/039970には、BILN - 2061およびVX - 950の選択圧から生じる155、156および/または168薬物回避突然変異体を有するHCVプロテアーゼへのアクセスを可能にする構築が記載されている。次いで、このような構築物は、野生型プロテアーゼの代わりにレプリコンベクター内へ工作することができ、それによって、ある化合物がある薬物回避突然変異体に対して活性があるかどうかを細胞アッセイにおいて容易に評価することができる。

【0250】

P450代謝

ヒトシトクロム系P450の主要イソ型を経由する本発明化合物の代謝は、ヒトシトクロムP450 cDNAをトランスフェクトされたバキュロウイルス感染昆虫細胞(Supersomes、Gentest Corp. Woburn USA)において決定されるのが都合がよい。

CYP1A2 + P450レダクターゼ、CYP2A6 + P450レダクターゼ、CYP2C9 - Arg 144 + P450レダクターゼ、CYP2C19 + P450レダクターゼ、CYP2D6 - Val 374 + P450レダクターゼおよびCYP3A4 + P450レダクターゼなどの種々のシトクロムP450イソ型を過剰発現しているSupersomesの存在下、濃度0.5、5および50 μM にて試験化合物を2回インキュベートする。インキュベート物は、固定濃度のシトクロムP450(たとえば、50 pM)を含み、1時間にわたってインキュベートを行う。試験化合物の代謝におけるあるイソ型の関与は、親化合物の消滅をクロマトグラフ的に測定するUV HPLCによって決定される。

30

40

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | F I |
|---------------------------|----------------------------------|
| A 6 1 K 31/47 (2006.01) | A 6 1 K 31/47 |
| C 0 7 D 307/77 (2006.01) | C 0 7 D 307/77 C S P |
| A 6 1 K 31/35 (2006.01) | A 6 1 K 31/35 |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | C 0 7 D 401/12 |
| C 0 7 D 417/04 (2006.01) | C 0 7 D 417/04 |
| C 0 7 D 417/14 (2006.01) | C 0 7 D 417/14 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 |
| A 6 1 K 38/21 (2006.01) | A 6 1 K 37/66 H |
| A 6 1 K 31/7052 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |
| C 0 7 C 237/12 (2006.01) | A 6 1 K 31/7052 |
| C 0 7 C 311/51 (2006.01) | C 0 7 C 237/12 |
| C 0 7 C 309/73 (2006.01) | C 0 7 C 311/51 C 0 7 C 309/73 |

(31)優先権主張番号 0402562-3

(32)優先日 平成16年10月22日(2004.10.22)

(33)優先権主張国 スウェーデン(SE)

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 オーサ・ローゼンクイスト

スウェーデン、エス - 1 4 1 4 4 フディング、ルーナスティーゲン7番、メディヴィル・アクチ
ボラグ内

(72)発明者 フレドリック・トルステンソン

スウェーデン、エス - 5 8 1 8 3 リンチエピング、ユニバーシティ・オブ・リンチエピング、イ
ーエフエム・ファカルティ内

(72)発明者 ペール・オラ・ヨハンソン

スウェーデン、エス - 5 8 1 8 3 リンチエピング、ユニバーシティ・オブ・リンチエピング、イ
ーエフエム・ファカルティ内

(72)発明者 イングマル・クヴァルンストレム

スウェーデン、エス - 5 8 1 8 3 リンチエピング、ユニバーシティ・オブ・リンチエピング、イ
ーエフエム・ファカルティ内

(72)発明者 パーティル・サムエルソン

スウェーデン、エス - 1 4 1 4 4 フディング、ルーナスティーゲン7番、メディヴィル・アクチ
ボラグ内

(72)発明者 ハンス・ヴァルベリイ

スウェーデン、エス - 1 4 1 4 4 フディング、ルーナスティーゲン7番、メディヴィル・アクチ
ボラグ内

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2007-509075 (JP, A)

特表2005-529069 (JP, A)

特表2005-522409 (JP, A)

特表2004-532812 (JP, A)

特表2004-504404 (JP, A)

特表2003-530401 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 235/00
A61K 31/00
A61K 38/00
A61K 45/00
C07C 237/00
C07C 309/00
C07C 311/00
C07D 215/00
C07D 307/00
C07D 401/00
C07D 417/00
CA/REGISTRY(STN)