(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5345941号
(P5345941)

(45)発行日　平成25年11月20日(2013.11.20)　(24)登録日　平成25年8月23日(2013.8.23)

(51)Int.Cl.		F I		
C07K 5/12	(2006.01)	C07K	5/12	
C07K 5/08	(2006.01)	C07K	5/08	
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	123
A61P 31/14	(2006.01)	A61P	31/14	

請求項の数 23　(全 99 頁)　最終頁に続く

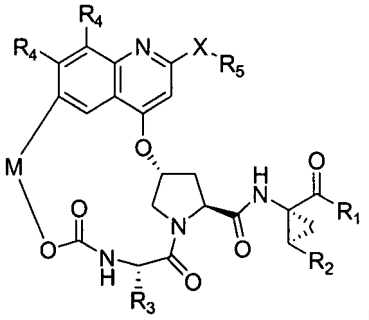
(21)出願番号　特願2009-534611 (P2009-534611)
(86)(22)出願日　平成19年10月22日 (2007.10.22)
(65)公表番号　特表2010-507657 (P2010-507657A)
(43)公表日　平成22年3月11日 (2010.3.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/022419
(87)国際公開番号　WO2008/051514
(87)国際公開日　平成20年5月2日 (2008.5.2)
審査請求日　平成22年10月19日 (2010.10.19)
(31)優先権主張番号　60/853,964
(32)優先日　平成18年10月24日 (2006.10.24)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　596129215
メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
Ｍｅｒｃｋ　Ｓｈａｒｐ　＆　Ｄｏｈｍｅ　Ｃｏｒｐ．
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６５－０９０７　ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・１２６
１２６　Ｅａｓｔ　Ｌｉｎｃｏｌｎ　Ａｖｅｎｕｅ，Ｒａｈｗａｙ，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ　０７０６５－０９０７　Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬　吉和

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

の化合物または医薬として許容される該化合物の塩、水和物もしくはプロドラッグ
［式中、
R_1は、ＯＨ、$NHSO_2R_6$、$NHSO_2NR_8R_9$または$NHP(O)R_{11}R_{12}$であり；
R_2は、C_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニルであり、ここで、前記アルキルまたはアルケニルは、０個から３個のハロで置換されており；
R_3は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8）アルキル、ア

リール（C_1－C_8）アルキル、HetまたはC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、ならびに各アルキル、シクロアルキルまたはアリールは、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$CON(R_{10})_2$からなる群から選択される0個から3個の置換基で置換されており；

Hetは、N、OおよびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を有する5員から6員の飽和環であり、ここで、前記環は、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$CON(R_{10})_2$から選択される0個から3個の置換基で置換されており；

各R_4は、独立して、H、C_1－C_6アルキル、ハロゲンまたはOR_{10}であり；

R_5は、C_1－C_8アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_3－C_8シクロアルキル、C_1－C_6ハロアルキルまたはC_1－C_6チオアルキルであり；ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、ヘテロアリールは、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の芳香族環であり、ならびにヘテロシクリルは、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する5員から7員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ならびにここで、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアルキルは、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_7)_2$、C_1－C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_1－C_6ハロアルキル、C_3－C_6シクロアルキル、シクロアルコキシ、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$CON(R_{10})_2$からなる群から選択される0個から4個の置換基で置換されており、ならびにここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、置換されていないかまたはC_1－C_6アルキルもしくはアリールで置換されており；

各R_6は、独立して、C_1－C_6アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_3－C_6シクロアルキル（C_1－C_5）アルキル、アリール、アリール（C_1－C_4）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（C_1－C_4アルキル）、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル（C_1－C_8アルキル）であり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、0個から2個のW置換基または$P(O)R_{11}R_{12}$で置換されており、ならびにここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり、各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される1個、2個または3個のヘテロ原子を有する5員または6員の芳香族環であり、ならびに各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を有する5員から7員の飽和または不飽和非芳香族環であり；

Wは、H、ハロ、OR_{10}、C_1－C_6アルキル、CN、CF_3、SR_{10}、SO_2（C_1－C_6アルキル）、C_3－C_8シクロアルキル、C_3－C_8シクロアルコキシ、C_1－C_6ハロアルキルまたは$N(R_7)_2$であり；

各R_7は、独立して、H、C_1－C_6アルキルまたはC_3－C_6シクロアルキルであり；

Xは、O、NH、$N(CH_3)$、$N(C(O)CH_3)$、$N(C(O)OCH_2CH_3)$、CH_2またはSであり；

または$X-R_5$は、結合箇所がヘテロ原子であるヘテロシクリル環であり；

Mは、C_1－C_8アルキレン、C_2－C_8アルケニレンまたは（C_1－C_8アルキレン）－O－（C_1－C_8アルキレン）であり、ここで、前記C_1－C_8アルキレン、C_2－

C_8アルケニレンまたは（C_1－C_8アルキレン）－O－（C_1－C_8アルキレン）は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）および$N(R_4)_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、Mの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよく；

R_8は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_3_C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール、アリール（C_1－C_4アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール（C_1－C_4アルキル）またはヘテロシクリル（C_1－C_8アルキル）であり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_1－C_6アルキル、ハロ（C_1－C_6アルコキシ）、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、N（C_1－C_6アルキル）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C（O）R_{10}、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、S（O）（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、NHCOOR_6、NHCOR_6、NHCONHR_6、CO_2R_{10}および$C(O)N(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；ならびに各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ならびにここで、前記シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

R_9は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、アリール、アリール（C_1－C_4アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール（C_1－C_4アルキル）またはヘテロシクリル（C_1－C_8アルキル）であり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_1－C_6アルキル、ハロ（C_1－C_6アルコキシ）、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、N（C_1－C_6アルキル）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C（O）R_{10}、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、S（O）（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、NHCOOR_6、NHCOR_6、NHCONHR_6、CO_2R_{10}および$C(O)N(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；ならびに各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ならびにここで、前記シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

またはR_8およびR_9は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から２個の追加のヘテロ原子を含有する４員から８員の単環を形成してもよく；

各R_{10}は、独立して、HまたはC_1－C_6アルキルであり；

各R_{11}は、独立して、OR_{13}、$N(R_{10})-V-CO_2R_{10}$、$O-V-CO_2R_{10}$、$S-V-CO_2R_{10}$、$N(R_{10})(R_{13})$、R_{14}または$N(R_{10})SO_2R_6$であり；

各R_{12}は、独立して、OR_{13}、$N(R_{10})-V-CO_2R_{10}$、$O-V-CO_2R_{10}$、$S-V-CO_2R_{10}$または$N(R_{10})(R_{13})$であり；

またはR_{11}およびR_{12}は、これらが結合しているリン原子と一緒になって、５員から７員の単環を形成してもよく；

各Ｖは、独立して、$CH(R_{15})$またはC_1-C_4アルキレン$-CH(R_{15})$であり；

各R_{13}は、独立して、Ｈ、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、アリール（C_1-C_4アルキル）、C_3-C_8シクロアルキル、C_3-C_8シクロアルキル（C_1-C_4アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（C_1-C_4アルキル）、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（C_1-C_4アルキル）、C_1-C_6アルキル、ハロ、$OC(O)OR_6$、$OC(O)R_6$、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、$C(O)R_{10}$、NO_2、ＣＮ、CF_3、$SO_2(C_1-C_6$アルキル）、$S(O)(C_1-C_6$アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$C(O)N(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；ならびに各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ならびにここで、前記シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

R_{14}は、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、ならびにヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり、ならびにここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、C_1-C_6アルキル、ハロ、$OC(O)OR_6$、$OC(O)R_6$、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、$C(O)R_{10}$、NO_2、ＣＮ、CF_3、$SO_2(C_1-C_6$アルキル）、$S(O)(C_1-C_6$アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$C(O)N(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；ならびに

各R_{15}は、独立して、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_3-C_8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、前記アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、C_1-C_6アルキル、ハロ、$OC(O)OR_6$、$OC(O)R_6$、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、$C(O)R_{10}$、NO_2、ＣＮ、CF_3、$SO_2(C_1-C_6$アルキル）、$S(O)(C_1-C_6$アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$C(O)N(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；ならびに各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択

される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ならびにここで、前記シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよい。］。

【請求項２】

各R_4は、独立して、Ｈ、ハロゲンまたはOR_{10}であり；

Ｘは、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（CH_3）、CH_2またはＳであり；

Ｍは、C_1－C_8アルキレンまたはC_2－C_8アルケニレンであり、ここで、前記C_1－C_8アルキレンまたはC_2－C_8アルケニレンは、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）および$N(R_4)_2$からなる群から選択される１又は２個の置換基で置換されており；ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよい、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

R_1が$NHSO_2R_6$である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項４】

R_6がC_3－C_6シクロアルキルである、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

R_6がシクロプロピルである、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

R_2がC_2－C_4アルケニルである、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項７】

R_2が－ＣＨ＝CH_2である、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

R_3がC_3－C_8シクロアルキルである、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項９】

R_3が、シクロヘキシルまたはシクロプロピルである、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

各R_4が、独立して、Ｈ、クロロ、ヨードまたは－Ｏ－C_1－C_6アルキルである、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項１１】

各R_4が、独立して、Ｈ、クロロ、ヨードまたは－OCH_3である、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｘが、Ｏ、ＮＨまたはＮ（CH_3）である、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｍが、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）および$N(R_4)_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基を有するC_1－C_8アルキレンまたはC_2－C_8アルケニレンであり、ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよい、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項１４】

ＭがC_1－C_8アルキレンである、請求項２に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｍが、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）および$N(R_4)_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基を有するC_5－C_8アルキレンであり、ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよい、請求項１３に記載の化合物。

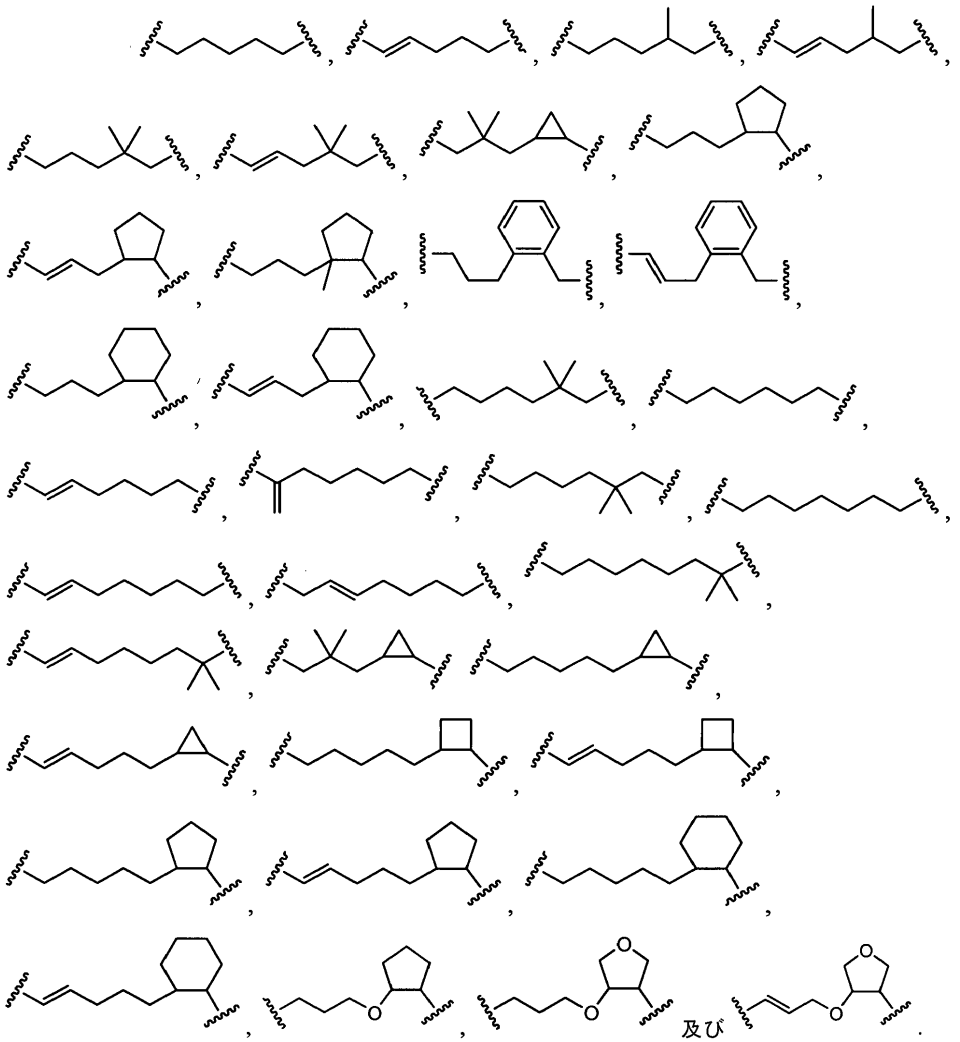
【請求項１６】

Mが、－（ＣＨ$_2$）$_3$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_5$、－（ＣＨ$_2$）$_7$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_6$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_4$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_3$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_3$－、－（ＣＨ$_2$）$_5$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_3$－、－（ＣＨ$_2$）$_4$－、－（ＣＨ$_2$）$_3$－、－ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_4$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$ＣＨ$_2$－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）（ＣＨ$_2$）$_5$－、－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）（ＣＨ$_2$）$_3$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ（ＣＨ$_2$）$_3$－からなる群から選択される、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１７】

Mが、

【化２】



からなる群から選択される、請求項１または２に記載の化合物。

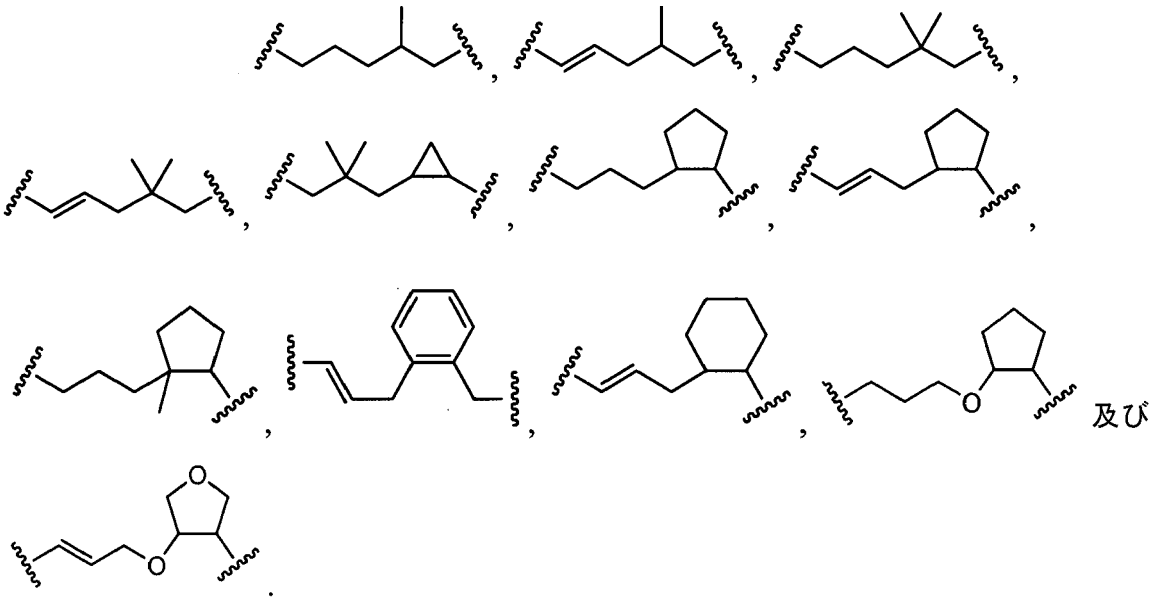
【請求項１８】

Ｒ$_5$が、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキルまたはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルであり、ここで、前記アルキルまたはシクロアルキルは、アリール、ヘテロシクリルまたはＣＦ$_3$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており、ならびにここで、前記ヘテロシクリル置換基は、置換されていないかまたはＣＨ$_3$で置換されている、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｒ$_5$が、Ｃ$_1$－Ｃ$_5$アルキルまたはＣ$_5$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり、ここで、前記アルキルまたはシクロアルキルは、フェニル、チオリルまたはＣＦ$_3$からなる群から選択される０個または１個の置換基で置換されており、ならびにここで、前記チオリル置換基は

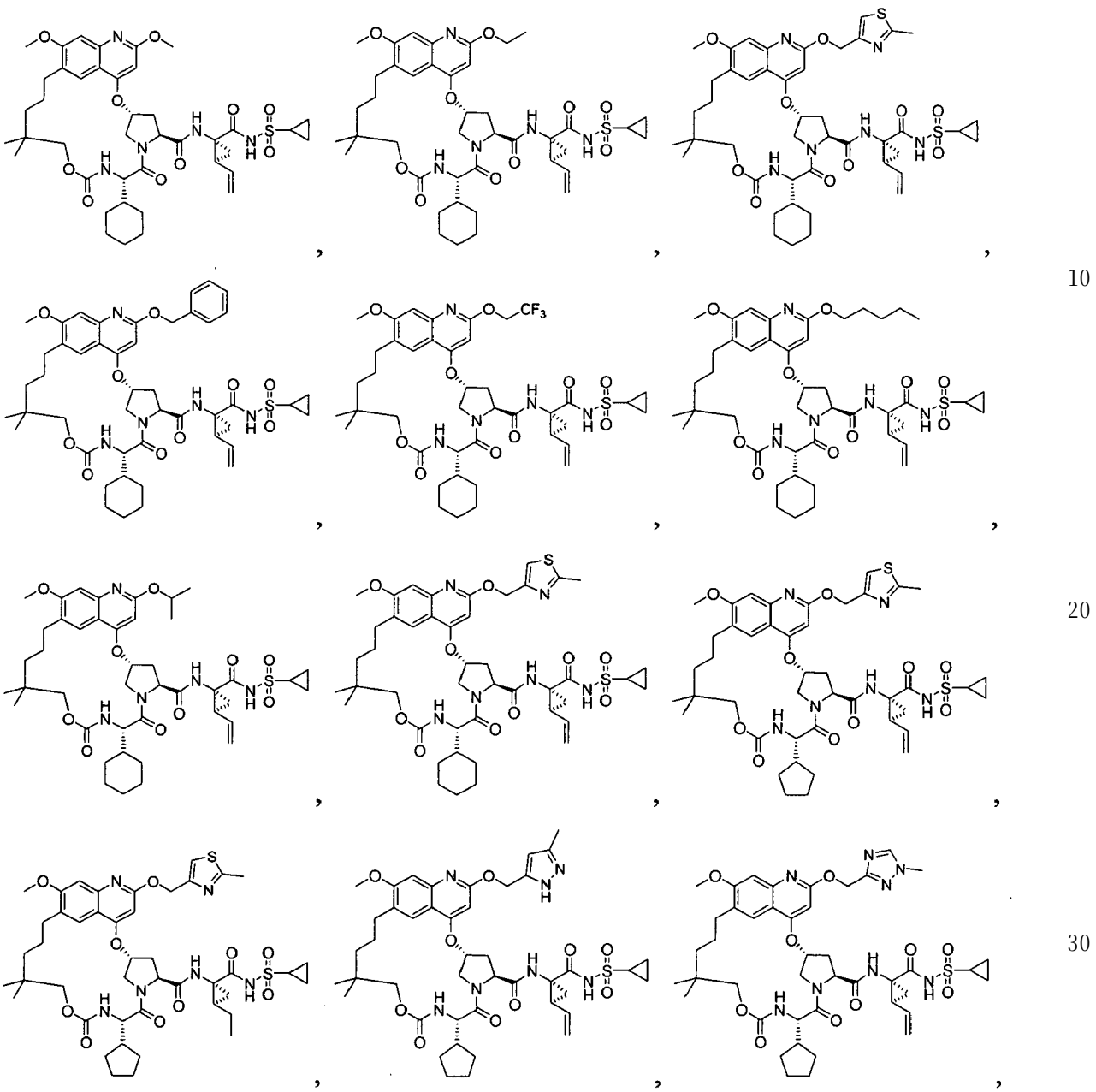
、置換されていないかまたはCH_3で置換されている、請求項１８に記載の化合物。
【請求項２０】
$X-R_5$が、結合箇所が窒素原子であるピペリジン環である、請求項１または２に記載の化合物。
【請求項２１】
R_1が$NHSO_2R_6$であり；
R_6がシクロプロピルであり；
R_2が$-CH=CH_2$であり；
R_3が、ｔ－ブチル、シクロヘキシルおよびシクロプロピルからなる群から選択され；
各R_4が、独立して、Ｈ、クロロ、ヨードまたは$-OCH_3$であり；
Ｘが、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（CH_3）、Ｎ（Ｃ（Ｏ）CH_3）、Ｎ（Ｃ（Ｏ）OCH_2CH_3）、CH_2またはＳであり；
R_5が、CH_3、CH_2CH_3、フェニル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、ここで、前記CH_3または前記CH_2CH_3は、ハロ、ＯＨ、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルからなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており、ならびに前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、置換されていないかまたはCH_3、CH_2CH_3もしくはフェニルで置換されており；
または$X-R_5$が、結合箇所が窒素原子であるピペリジン環であり；ならびに
Ｍが、
【化３】

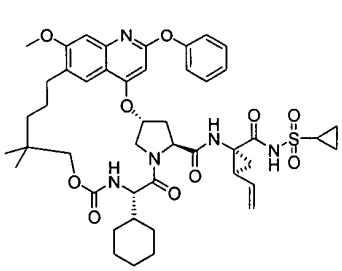
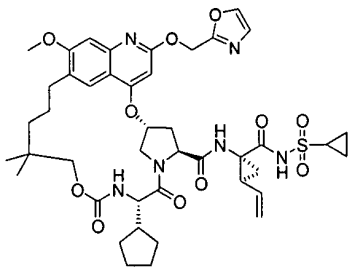
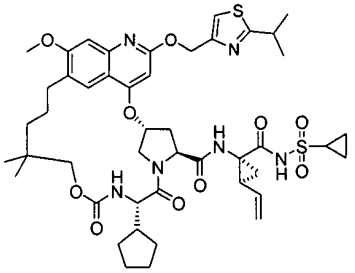
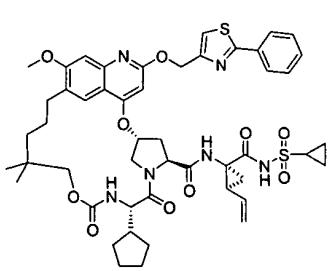
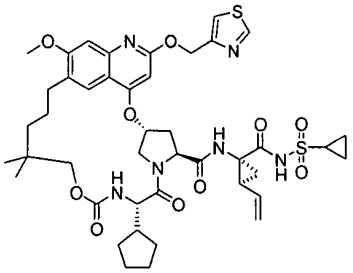
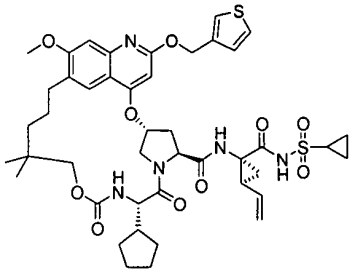
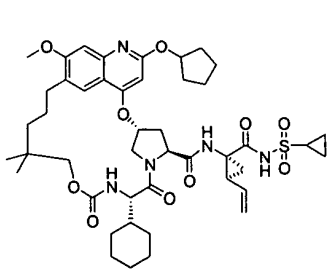
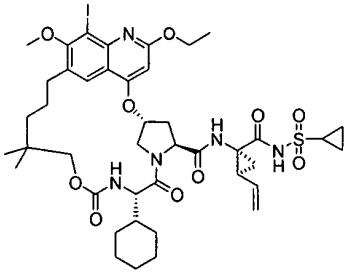
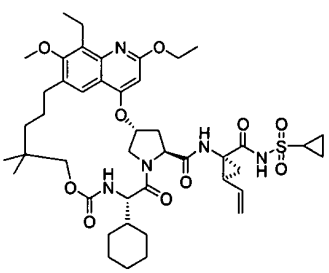
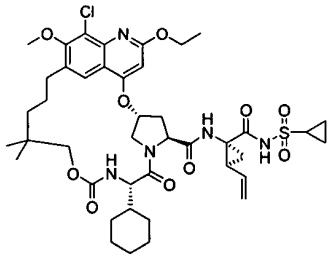
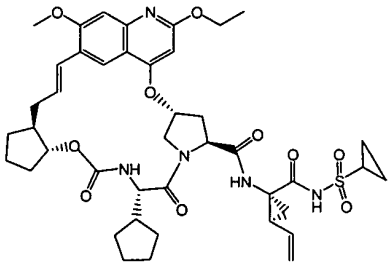
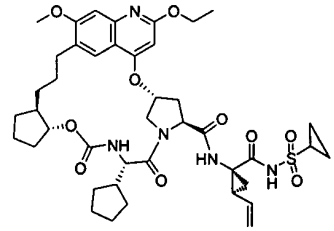
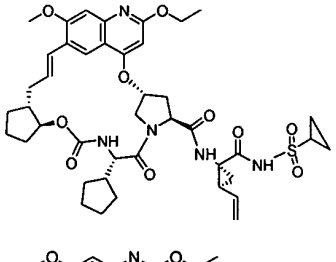
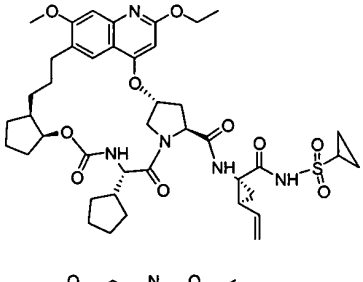
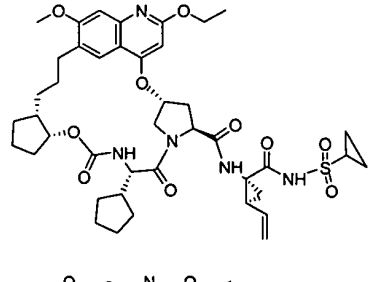
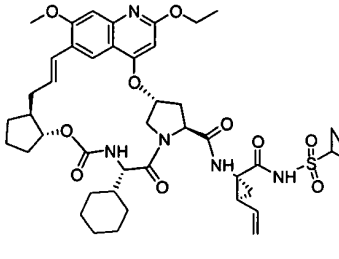
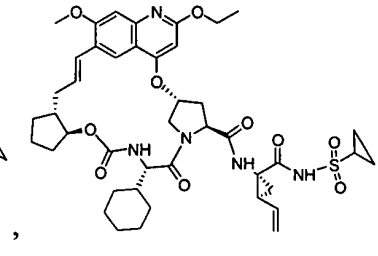
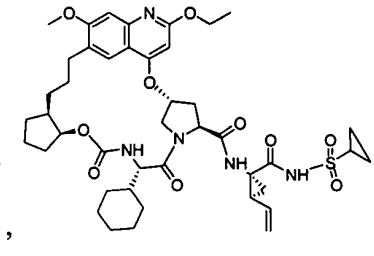


及び

である、請求項１に記載の化合物。
【請求項２２】
以下の

【化４】

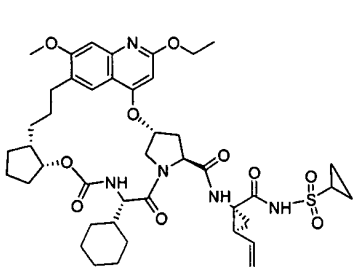
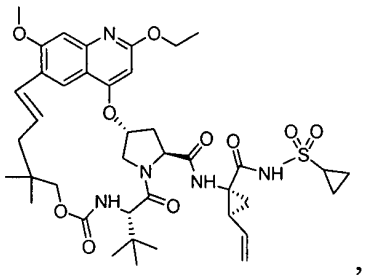
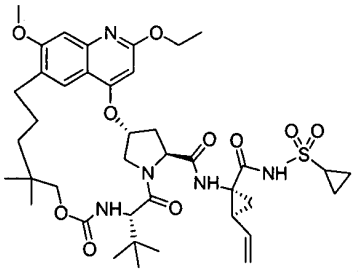
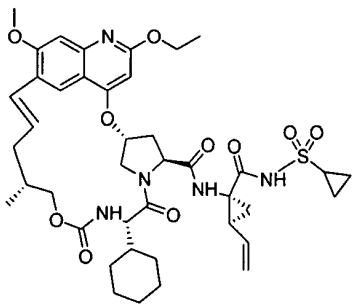
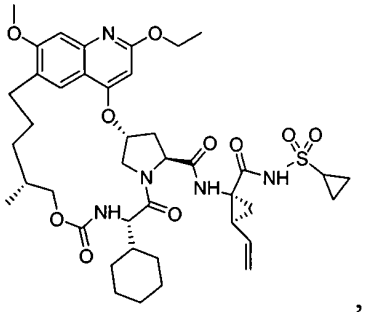
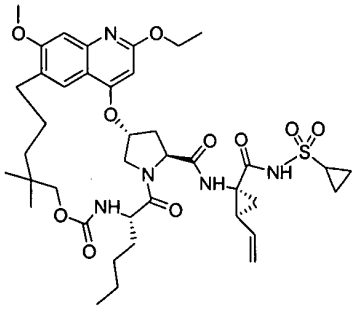
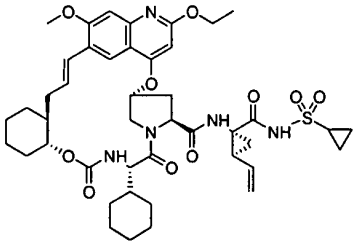
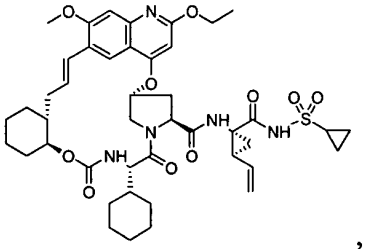
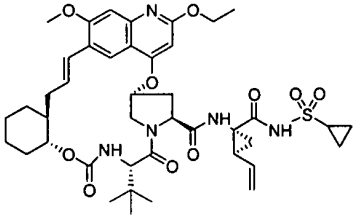
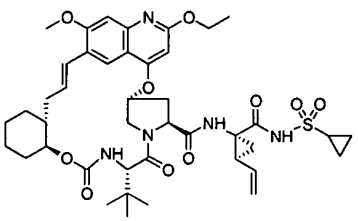
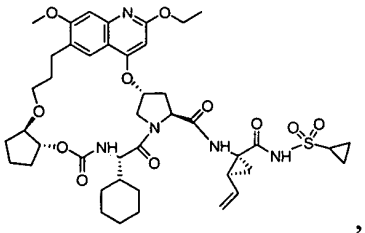
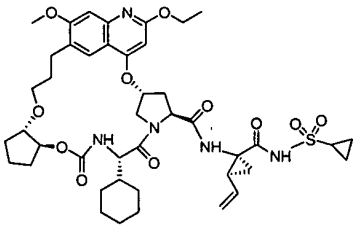
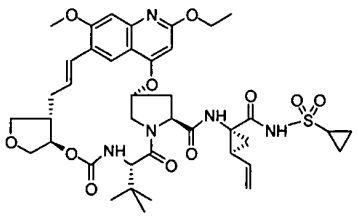
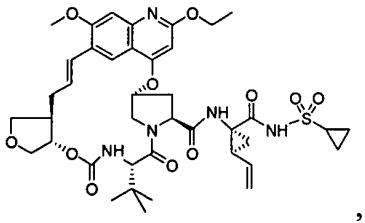
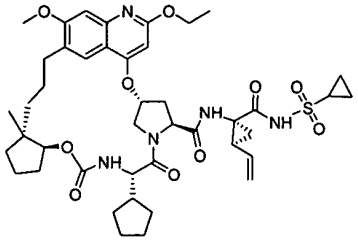
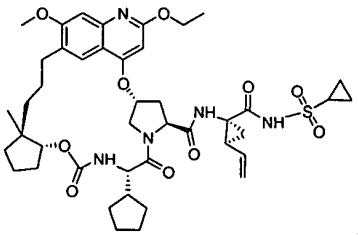
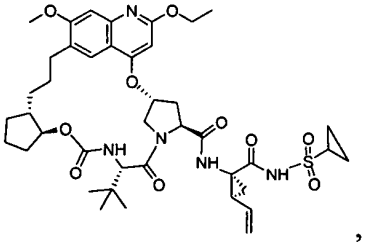
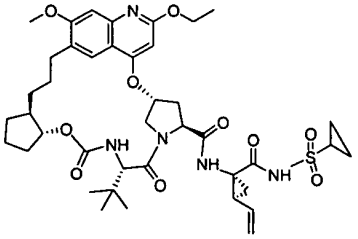


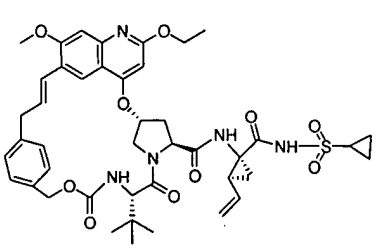
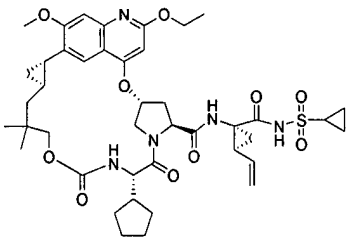
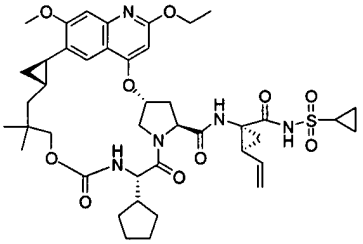

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

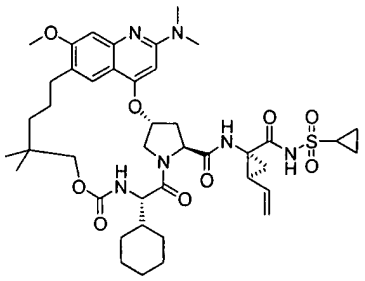
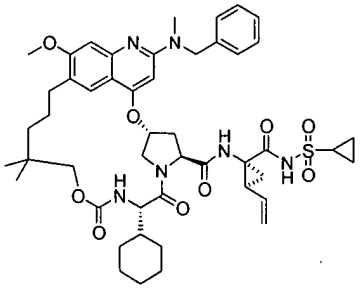
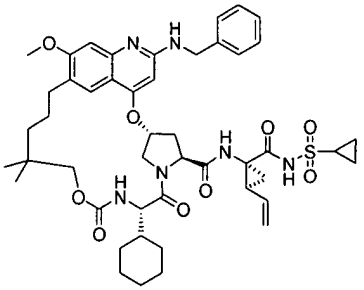
,

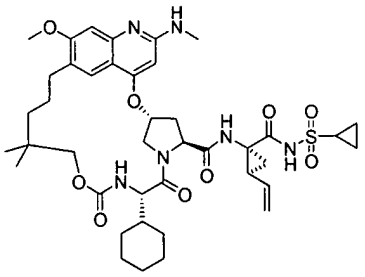
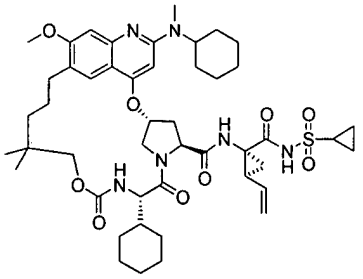
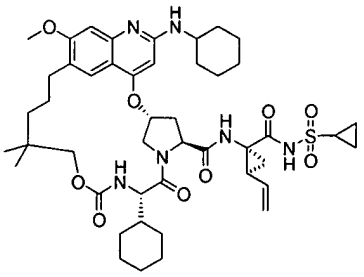
,

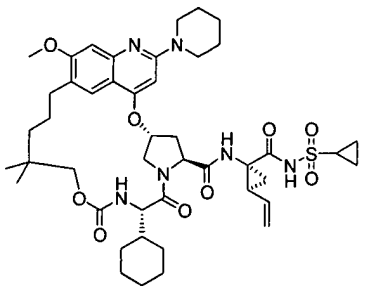
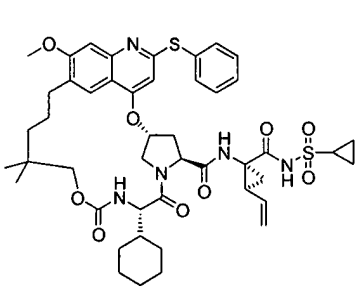
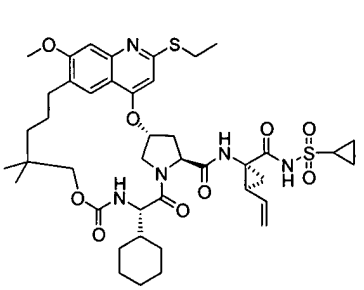
,

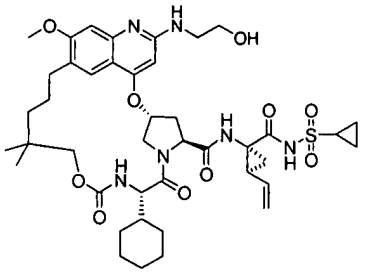
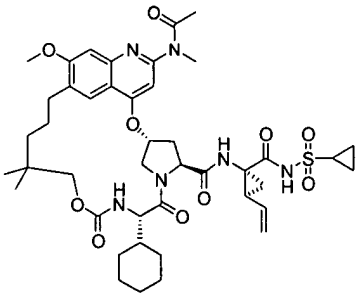
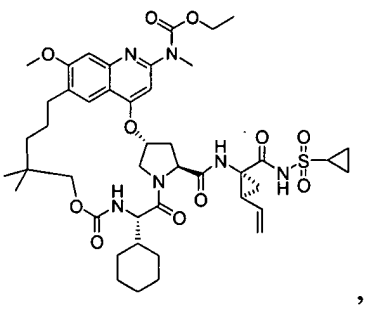

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

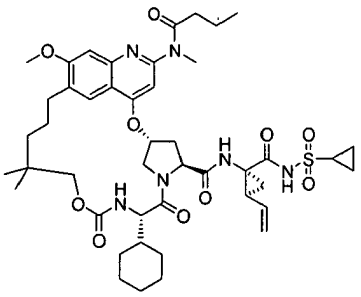
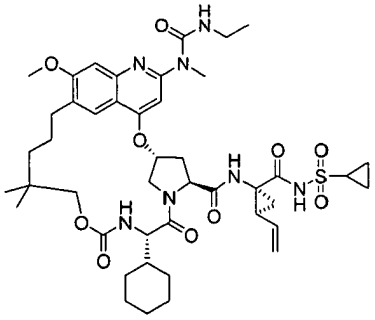
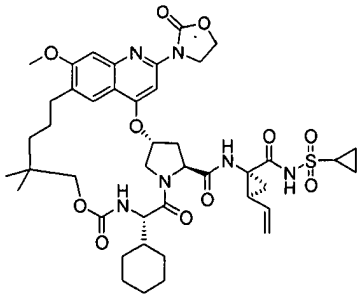
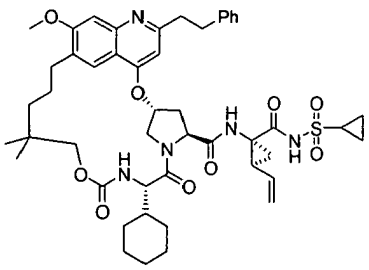
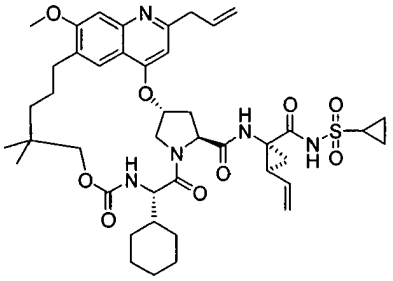

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

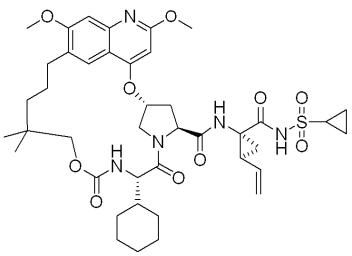
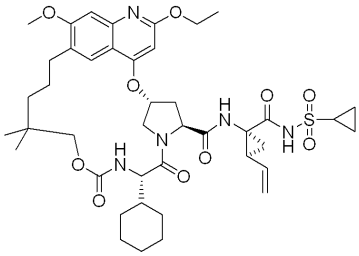

,

,

,

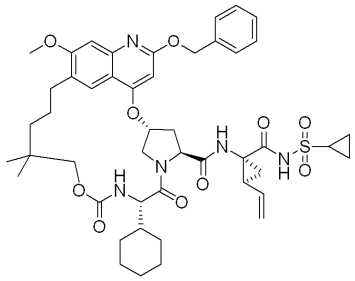
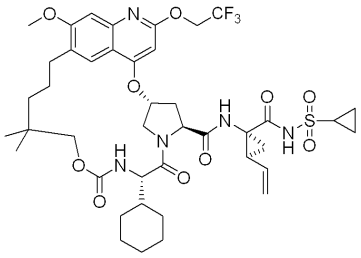
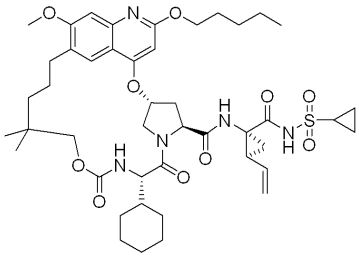

,

,

,


及び

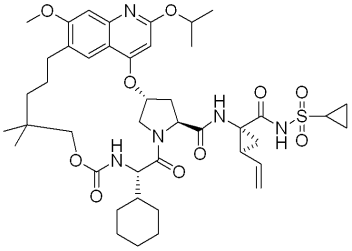
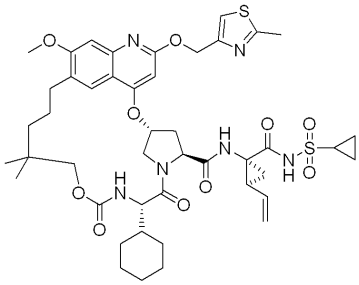
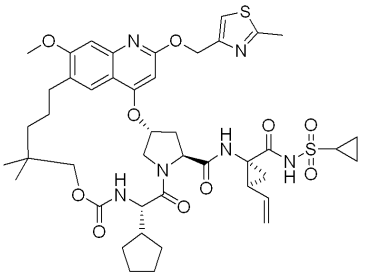
からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物または医薬として許容される該化合物の塩。

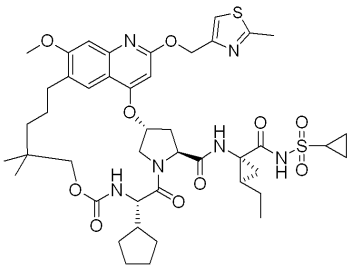
【請求項２３】

以下の


,

,


,

,

,

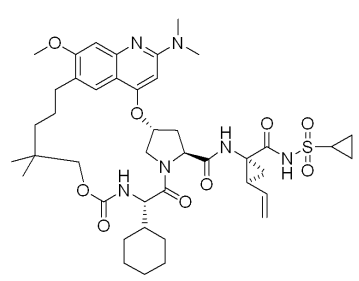
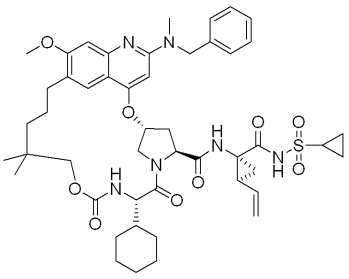
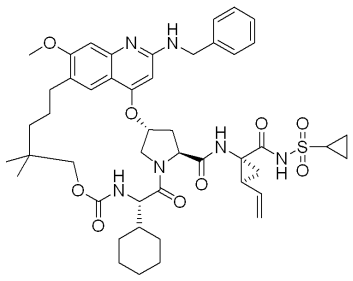
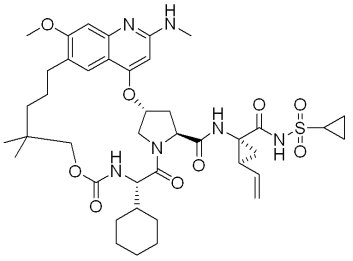
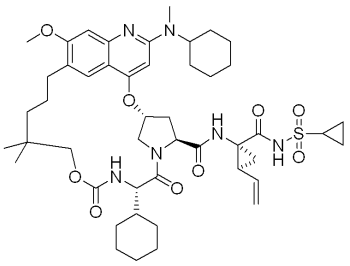
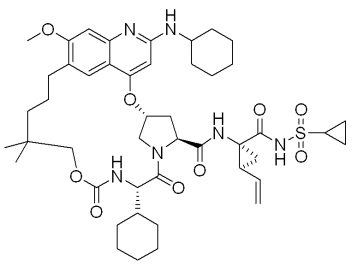
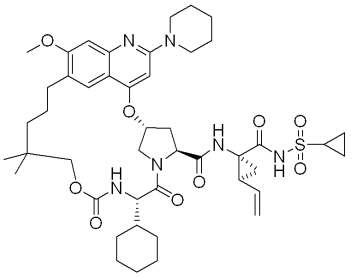

,

,

,


,

10

20

30


,

,

,

,

,

及び


からなる群から選択される、請求項２に記載の化合物または医薬として許容される該化合物の塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）ＮＳ３プロテアーゼの阻害剤として有用な大環状化合物、これらの合成およびＨＣＶ感染を治療または予防するためのこれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）感染は、慢性肝疾患、例えば肝硬変および肝細胞癌をもたらす重要な健康上の問題であり、感染者は相当数に及び、世界人口の２－１５％と推定される。米国疾病予防管理センターによれば、米国だけで３９０万人が感染していると推定され、これはヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）感染者数のほぼ５倍である。世界保健機構によれば、全世界の感染者数は１億７０００万人を上回り、毎年少なくとも３００万人から４００万人が感染している。感染すると、約２０％の人々はウイルスを除去するが、残りはＨＣＶを終生保有する。慢性感染者の１０％から２０％は、肝臓を破壊する肝硬変または癌を最終的に発症する。ウイルス性疾患は性的に伝染し、汚染した血液および血液製剤、汚染した注射針により非経口的に伝染し、感染母体またはキャリヤー母体からこれらの子孫へと垂直伝染する。

【０００３】

ＨＣＶ感染のための現行の治療は、組換えインターフェロン－α単独またはヌクレオシドアナログのリバビリンとの組合せによる免疫療法に制限されており、臨床上の利点が限られている。さらに、ＨＣＶのためのワクチンは確立されていない。したがって、慢性ＨＣＶ感染に有効に抵抗する改善された治療剤が緊急に必要とされている。ＨＣＶ感染の治

療技術の現状は、以下の参照文献において議論されている：Ｂ．Ｄｙｍｏｃｋら、「Ｎｏｖｅｌ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＆ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ、１１：７９－９６頁（２０００）；Ｈ．Ｒｏｓｅｎら、「Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ ａｎｄ ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ ｆｏｒ ｆｕｔｕｒｅ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ」、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｔｏｄａｙ、５：３９３－３９９頁（１９９９）；Ｄ．Ｍｏｒａｄｐｏｕｒら、「Ｃｕｒｒｅｎｔ ａｎｄ ｅｖｏｌｖｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ」、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ．、１１：１１８９－１２０２頁（１９９９）；Ｒ．Ｂａｒｔｅｎｓｃｈｌａｇｅｒ、「Ｃａｎｄｉｄａｔｅ Ｔａｒｇｅｔｓ ｆｏｒ Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｖｉｒｕｓ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｉｎｔｅｒｖｉｒｏｌｏｇｙ、４０：３７８－３９３頁（１９９７）；Ｇ．Ｍ．ＬａｕｅｒおよびＢ．Ｄ．Ｗａｌｋｅｒ、「Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｖｉｒｕｓ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．、３４５：４１－５２頁（２００１）；Ｂ．Ｗ．Ｄｙｍｏｃｋ、「Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ、６：１３－４２頁（２００１）；およびＣ．Ｃｒａｂｂ、「Ｈａｒｄ－Ｗｏｎ Ａｄｖａｎｃｅｓ Ｓｐａｒｋ Ｅｘｃｉｔｅｍｅｎｔ ａｂｏｕｔ Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ」、Ｓｃｉｅｎｃｅ：５０６－５０７頁（２００１）。

【０００４】

ウイルスによりコードされる数種の酵素は治療介入のための推定標的であり、これらはメタロプロテアーゼ（ＮＳ２－３）、セリンプロテアーゼ（ＮＳ３）、ヘリカーゼ（ＮＳ３）およびＲＮＡ依存性ＲＮＡポリメラーゼ（ＮＳ５Ｂ）を含む。ＮＳ３プロテアーゼはＮＳ３タンパク質のＮ末端ドメイン内に位置しており、ＮＳ３／４Ａ部位での分子内開裂ならびにＮＳ４Ａ／４Ｂ、ＮＳ４Ｂ／５ＡおよびＮＳ５Ａ／５Ｂ境界での下流の分子間プロセッシングを担っているので、主要な薬物標的と考えられている。ＮＳ４Ａは、ＮＳ３プロテアーゼ活性のための補因子である。従来の研究により、ＮＳ３プロテアーゼを阻害する活性の程度を示す米国特許出願第２００５／００２０５０３号明細書、同第２００４／０２２９８１８号明細書および同第２００４／００２２９７７６号明細書において議論されているヘキサペプチドならびにトリペプチドのようなペプチドのクラスが同定されている。本発明の目的は、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼに対して活性を示すさらなる化合物を提供することである。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】米国特許出願公開第２００５／００２０５０３号明細書

【特許文献２】米国特許出願公開第２００４／０２２９８１８号明細書

【特許文献３】米国特許出願公開第２００４／００２２９７７６号明細書

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Ｂ．Ｄｙｍｏｃｋら、「Ｎｏｖｅｌ ａｐｐｒｏａｃｈｅｓ ｔｏ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ＆ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ、１１：７９－９６頁（２０００）

【非特許文献２】Ｈ．Ｒｏｓｅｎら、「Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ：ｃｕｒｒｅｎｔ ｕｎｄｅｒｓｔａｎｄｉｎｇ ａｎｄ ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ ｆｏｒ ｆｕｔｕｒｅ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ」、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｔｏｄａｙ、５：３９３－３９９頁（１９９９）

【非特許文献３】Ｄ．Ｍｏｒａｄｐｏｕｒら、「Ｃｕｒｒｅｎｔ ａｎｄ ｅｖｏｌｖｉ

ｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ」、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．Ｈｅｐａｔｏｌ．、１１：１１８９－１２０２頁（１９９９）
【非特許文献４】Ｒ．Ｂａｒｔｅｎｓｃｈｌａｇｅｒ、「Ｃａｎｄｉｄａｔｅ Ｔａｒｇｅｔｓ ｆｏｒ Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｖｉｒｕｓ－Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｉｎｔｅｒｖｉｒｏｌｏｇｙ、４０：３７８－３９３頁（１９９７）
【非特許文献５】Ｇ．Ｍ．ＬａｕｅｒおよびＢ．Ｄ．Ｗａｌｋｅｒ、「Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ Ｖｉｒｕｓ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．、３４５：４１－５２頁（２００１）
【非特許文献６】Ｂ．Ｗ．Ｄｙｍｏｃｋ、「Ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ ｆｏｒ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ ｖｉｒｕｓ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ」、Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ、６：１３－４２頁（２００１）
【非特許文献７】Ｃ．Ｃｒａｂｂ、「Ｈａｒｄ－Ｗｏｎ Ａｄｖａｎｃｅｓ Ｓｐａｒｋ Ｅｘｃｉｔｅｍｅｎｔ ａｂｏｕｔ Ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ」、Ｓｃｉｅｎｃｅ：５０６－５０７頁（２００１）

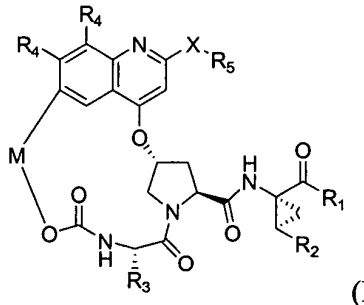
【発明の概要】

【０００７】

本発明は、式（Ｉ）の新規大環状化合物または医薬として許容されるこれらの塩もしくは水和物もしくはプロドラッグに関する。これらの化合物は、化合物または医薬として許容されるこれらの塩もしくは水和物として（適宜）または医薬組成物成分として、他のＨＣＶ抗ウイルス剤、抗感染剤、免疫調節剤、抗生物質またはワクチンと組み合わせるか否かを問わず、ＨＣＶ（Ｃ型肝炎ウイルス）ＮＳ３（非構造３）プロテアーゼの阻害、ＨＣＶ感染の１種以上の症状の予防または治療に有用である。さらに特定すると、本発明は、式（Ｉ）

【０００８】

【化１】



(I)

の化合物または医薬として許容されるこの塩、水和物もしくはプロドラッグ

［式中、

R_1は、ＯＨ、$NHSO_2R_6$、$NHSO_2NR_8R_9$または$NHP(O)R_{11}R_{12}$であり；

R_2は、C_1－C_4アルキルまたはC_2－C_4アルケニルであり、ここで、アルキルまたはアルケニルは、０個から３個のハロで置換されており；

R_3は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8）アルキル、アリール（C_1－C_8）アルキル、ＨｅｔまたはC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、各アルキル、シクロアルキルまたはアリールは、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、ＣＮ、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}および$CON(R_{10})_2$からなる群から選択される０個から３個の置換基で置換されており；

Ｈｅｔは、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個または２個のヘテロ原子を有する５員から６員の飽和環であり、ここで、環は、ハロ、ＯＲ$_{10}$、ＳＲ$_{10}$、Ｎ（Ｒ$_{10}$）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＮＲ$_{10}$ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、ＮＨＣＯＯＲ$_6$、ＮＨＣＯＲ$_6$、ＮＨＣＯＮＨＲ$_6$、ＣＯ$_2$Ｒ$_{10}$およびＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$から選択される０個から３個の置換基で置換されており；

各Ｒ$_4$は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロゲンまたはＯＲ$_{10}$であり；

Ｒ$_5$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$チオアルキルであり；ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、ヘテロアリールは、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり、ヘテロシクリルは、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ここで、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキルまたはアルキルは、ハロ、ＯＲ$_{10}$、ＳＲ$_{10}$、Ｎ（Ｒ$_7$）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、シクロアルコキシ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、ＮＲ$_{10}$ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_6$）$_2$、ＮＨＣＯＯＲ$_6$、ＮＨＣＯＲ$_6$、ＮＨＣＯＮＨＲ$_6$、ＣＯ$_2$Ｒ$_{10}$およびＣＯＮ（Ｒ$_{10}$）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており、ここで、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル置換基は、置換されていないかまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルもしくはアリールで置換されており；

各Ｒ$_6$は、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_5$）アルキル、アリール、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$）アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリル（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）であり、ここで、前記アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、０個から２個のＷ置換基またはＰ（Ｏ）Ｒ$_{11}$Ｒ$_{12}$で置換されており、ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり、各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり、各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；

Ｗは、Ｈ、ハロ、ＯＲ$_{10}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ＣＮ、ＣＦ$_3$、ＳＲ$_{10}$、ＳＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルまたはＮ（Ｒ$_7$）$_2$であり；

各Ｒ$_7$は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルまたはＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルであり；

Ｘは、Ｏ、ＮＨ、Ｎ（ＣＨ$_3$）、Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$）、Ｎ（Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）、ＣＨ$_2$またはＳであり；

またはＸ－Ｒ$_5$は、結合箇所がヘテロ原子であるヘテロシクリル環であり；

Ｍは、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニレンまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン）であり、ここで、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン、Ｃ$_2$－Ｃ$_8$アルケニレンまたは（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン）－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキレン）は、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）およびＮ（Ｒ$_4$）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよく；

Ｒ$_8$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_3$_Ｃ$_8$シクロアルキル（Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル）、アリール、アリール（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、ヘテロアリール

、ヘテロシクリル、ヘテロアリール（C_1－C_4アルキル）またはヘテロシクリル（C_1－C_8アルキル）であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_1－C_6アルキル、ハロ（C_1－C_6アルコキシ）、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、N（C_1－C_6アルキル）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C（O）R_{10}、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、S（O）（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}およびC（O）N（R_{10}）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ここで、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

R_9は、C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、C_1－C_8アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、アリール、アリール（C_1－C_4アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール（C_1－C_4アルキル）またはヘテロシクリル（C_1－C_8アルキル）であり、ここで、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、C_3－C_8シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、C_1－C_6アルキル、ハロ（C_1－C_6アルコキシ）、ハロ、OR_{10}、SR_{10}、$N(R_{10})_2$、N（C_1－C_6アルキル）O（C_1－C_6アルキル）、C_1－C_6アルキル、C（O）R_{10}、C_1－C_6ハロアルキル、NO_2、CN、CF_3、SO_2（C_1－C_6アルキル）、S（O）（C_1－C_6アルキル）、$NR_{10}SO_2R_6$、$SO_2N(R_6)_2$、$NHCOOR_6$、$NHCOR_6$、$NHCONHR_6$、CO_2R_{10}およびC（O）N（R_{10}）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、N、OおよびSから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ここで、前記シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

またはR_8およびR_9は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、N、OおよびSから選択される０個から２個の追加のヘテロ原子を含有する４員から８員の単環を形成してもよく；

各R_{10}は、独立して、HまたはC_1－C_6アルキルであり；

各R_{11}は、独立して、OR_{13}、N（R_{10}）－V－CO_2R_{10}、O－V－CO_2R_{10}、S－V－CO_2R_{10}、N（R_{10}）（R_{13}）、R_{14}またはN（R_{10}）SO_2R_6であり；

各R_{12}は、独立して、OR_{13}、N（R_{10}）－V－CO_2R_{10}、O－V－CO_2R_{10}、S－V－CO_2R_{10}またはN（R_{10}）（R_{13}）であり；

またはR_{11}およびR_{12}は、これらが結合しているリン原子と一緒になって、５員から７員の単環を形成してもよく；

各Ｖは、独立して、ＣＨ（Ｒ１５）またはＣ１－Ｃ４アルキレン－ＣＨ（Ｒ１５）であり；

各Ｒ１３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、アリール、アリール（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ヘテロアリール、ヘテロアリール（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル（Ｃ１－Ｃ４アルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ６、ＯＣ（Ｏ）Ｒ６、ＯＲ１０、ＳＲ１０、Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ（Ｏ）Ｒ１０、ＮＯ２、ＣＮ、ＣＦ３、ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＲ１０ＳＯ２Ｒ６、ＳＯ２Ｎ（Ｒ６）２、ＮＨＣＯＯＲ６、ＮＨＣＯＲ６、ＮＨＣＯＮＨＲ６、ＣＯ２Ｒ１０およびＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ここで、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよく；

Ｒ１４は、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールは、フェニルまたはナフチルであり、ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり、ここで、前記アリールまたはヘテロアリールは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ６、ＯＣ（Ｏ）Ｒ６、ＯＲ１０、ＳＲ１０、Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ（Ｏ）Ｒ１０、ＮＯ２、ＣＮ、ＣＦ３、ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＲ１０ＳＯ２Ｒ６、ＳＯ２Ｎ（Ｒ６）２、ＮＨＣＯＯＲ６、ＮＨＣＯＲ６、ＮＨＣＯＮＨＲ６、ＣＯ２Ｒ１０およびＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；

各Ｒ１５は、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロ、ＯＣ（Ｏ）ＯＲ６、ＯＣ（Ｏ）Ｒ６、ＯＲ１０、ＳＲ１０、Ｎ（Ｒ１０）２、Ｃ（Ｏ）Ｒ１０、ＮＯ２、ＣＮ、ＣＦ３、ＳＯ２（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｓ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＲ１０ＳＯ２Ｒ６、ＳＯ２Ｎ（Ｒ６）２、ＮＨＣＯＯＲ６、ＮＨＣＯＲ６、ＮＨＣＯＮＨＲ６、ＣＯ２Ｒ１０およびＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ１０）２からなる群から選択される０個から２個の置換基で置換されており；ここで、各アリールは、独立して、フェニルまたはナフチルであり；各ヘテロアリールは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を有する５員または６員の芳香族環であり；各ヘテロシクリルは、独立して、環の炭素または窒素を介して結合している、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個、２個、３個または４個のヘテロ原子を有する５員から７員の飽和または不飽和非芳香族環であり；ここで、シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの隣接する２個の置換基は一緒になって、Ｎ、ＯおよびＳから選択される０個から３個のヘテロ原子を含有する３員から６員環を形成してもよい。］に関する。

【０００９】

本発明はまた、本発明の化合物を含有する医薬組成物およびこのような医薬組成物を調製する方法を含む。本発明はさらに、ＨＣＶ感染の１種以上の症状を治療または予防する

方法を含む。

【００１０】

本発明の他の実施形態、態様および特徴は、さらに記載されまたは以下の詳細な説明、実施例および添付の特許請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

本発明は、上述の式（Ｉ）の化合物および医薬として許容されるこれらの塩または水和物を含む。これらの化合物およびこれらの医薬として許容される塩または水和物は、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤（例えば、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤）である。

【００１２】

式（Ｉ）の化合物の第１の実施形態において、R_1は$NHSO_2R_6$である。この実施形態の好ましいグループにおいて、R_6はC_3－C_6シクロアルキルである。この実施形態のより好ましいグループにおいて、R_6はシクロプロピルである。

【００１３】

式（Ｉ）の化合物の第２の実施形態において、R_2はC_2－C_4アルケニルである。この実施形態の好ましいグループにおいて、R_2は－ＣＨ＝CH_2である。

【００１４】

式（Ｉ）の化合物の第３の実施形態において、R_3はC_3－C_8シクロアルキルである。この実施形態の好ましいグループにおいて、R_3は、シクロヘキシルまたはシクロペンチルである。

【００１５】

式（Ｉ）の化合物の第４の実施形態において、R_4は、独立して、Ｈ、クロロ、ヨードまたは－Ｏ－（C_1－C_6アルキル）である。この実施形態の好ましいグループにおいて、R_4は、独立して、Ｈ、クロロ、ヨードまたは－OCH_3である。

【００１６】

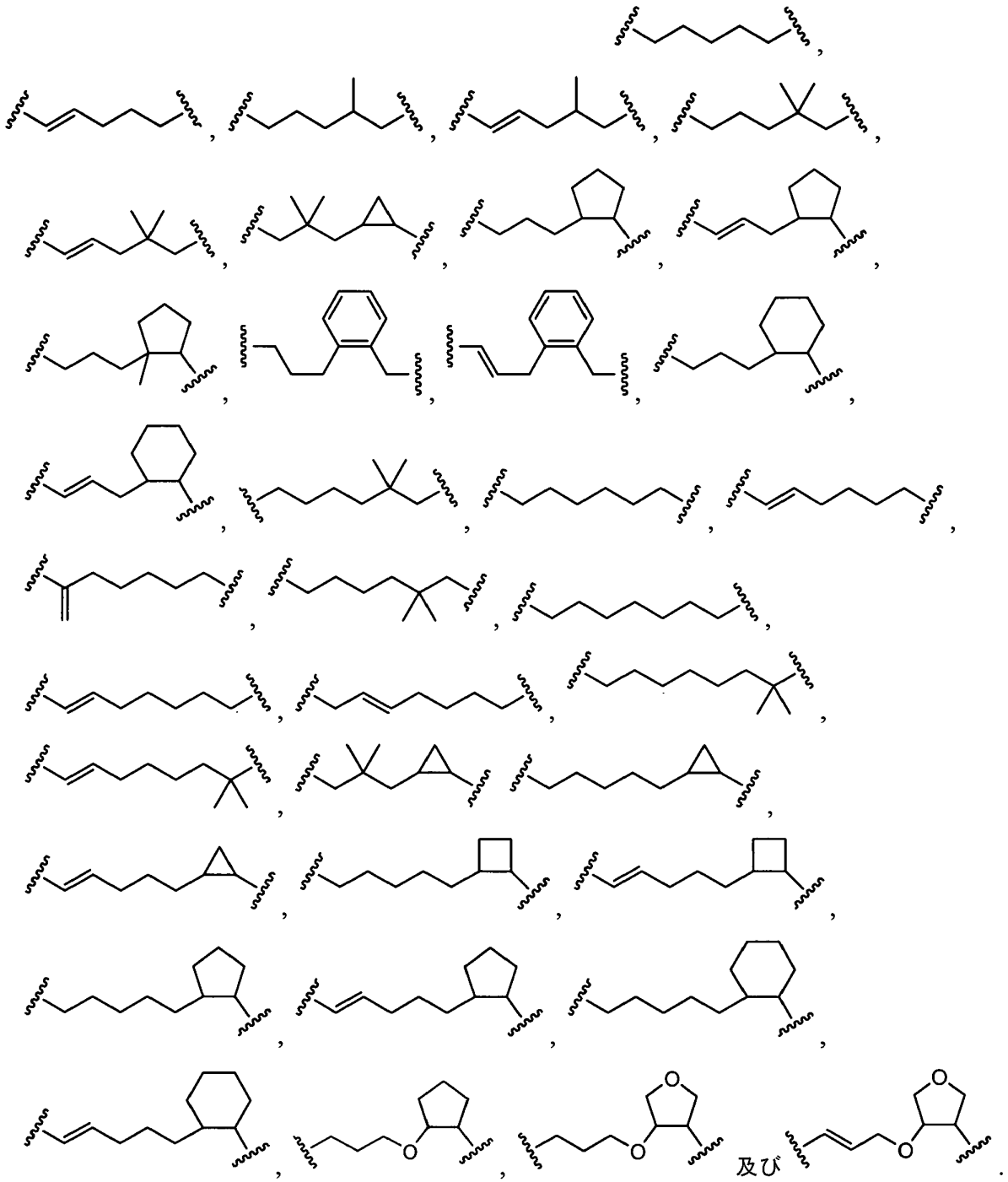
式（Ｉ）の化合物の第５の実施形態において、Ｘは、Ｏ、ＮＨまたはＮ（CH_3）である。

【００１７】

式（Ｉ）の化合物の第６の実施形態において、Ｍは、（C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）およびＮ（R_4）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基を有する）C_1－C_8アルキレン、C_2－C_8アルケニレンまたは（C_1－C_8アルキレン）－Ｏ－（C_1－C_8アルキレン）であり、ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよい。この実施形態の好ましいグループにおいて、Ｍは、（C_1－C_8アルキル、C_3－C_8シクロアルキル（C_1－C_8アルキル）、アリール（C_1－C_8アルキル）およびＮ（R_4）$_2$からなる群から選択される０個から４個の置換基を有する）C_5－C_8アルキレンであり、ここで、Ｍの隣接する２個の置換基は一緒になって３員から６員環を形成してもよい。この実施形態のより好ましいグループにおいて、Ｍは、－（CH_2）$_3$Ｃ（CH_3）$_2$$CH_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_5$、－（$CH_2$）$_7$－、－$CH_2$ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_4$－、－（$CH_2$）$_6$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_4$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_3$Ｃ（$CH_3$）$_2$$CH_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_3$－、－（$CH_2$）$_5$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_3$－、－（$CH_2$）$_4$－、－（$CH_2$）$_3$－、－ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_2$Ｃ（$CH_3$）$_2$$CH_2$－、－（$CH_2$）$_4$Ｃ（$CH_3$）$_2$$CH_2$－、－Ｃ（＝$CH_2$）（$CH_2$）$_5$－、－Ｃ（＝$CH_2$）（$CH_2$）$_3$－、－$CH_2$ＣＨ＝ＣＨ（$CH_2$）$_3$－からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、Ｍは、

【００１８】

【化２】



からなる群から選択される。

【００１９】

式（Ｉ）の化合物の第７の実施形態において、R_5は、C_1－C_8アルキルまたはC_3－C_8シクロアルキルであり、ここで、前記アルキルまたはシクロアルキルは、アリール、ヘテロシクリルまたはCF_3からなる群から選択される１個から４個の置換基で置換されていてもよく、ここで、前記ヘテロシクリル置換基は、置換されていないかまたはCH_3で置換されている。この実施形態のより好ましいグループにおいて、R_5は、C_1－C_5アルキルまたはC_5－C_6シクロアルキルであり、ここで、前記アルキルまたはシクロアルキルは、フェニル、チアゾリルまたはCF_3からなる群から選択される１個の置換基で場合により置換されていてもよく、ここで、前記チアゾリル置換基は、置換されていないかまたはCH_3で置換されている。

【００２０】

式（Ｉ）の化合物の第８の実施形態において、－Ｘ－Ｒ$_5$は、結合箇所が窒素原子であるピペリジン環である。

【００２１】

式（Ｉ）の化合物のさらなる実施形態は、実施形態の任意の下位群の組合せを含む上述の第１から第８の実施形態のいくつかまたはすべての組合せを提供する。

【００２２】

本発明の別の実施形態は、実施例１－１６において説明されている化合物からなる群から選択される、化合物または医薬として許容されるこの塩、水和物もしくはプロドラッグである。

【００２３】

本発明の他の実施形態は、以下のものを含む：

（ａ）式（Ｉ）の化合物の有効量および医薬として許容される担体を含む医薬組成物。

【００２４】

（ｂ）ＨＣＶ抗ウイルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される第２の治療剤をさらに含む、（ａ）の医薬組成物。

【００２５】

（ｃ）ＨＣＶ抗ウイルス剤が、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤およびＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス剤である、（ｂ）の医薬組成物。

【００２６】

（ｄ）（ｉ）式（Ｉ）の化合物および（ｉｉ）ＨＣＶ抗ウイルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される第２の治療剤であり；式（Ｉ）の化合物および第２の治療剤が、それぞれ、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害するためにまたはＨＣＶによる感染を治療もしくは予防するために有効な合剤量で使用される、医薬合剤。

【００２７】

（ｅ）ＨＣＶ抗ウイルス剤が、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤およびＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス剤である、（ｄ）の合剤。

【００２８】

（ｆ）対象に式（Ｉ）の化合物の有効量を投与することを含む、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼの阻害が必要とされる対象においてＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害する方法。

【００２９】

（ｇ）対象に式（Ｉ）の化合物の有効量を投与することを含む、ＨＣＶによる感染の予防または治療が必要とされる対象においてＨＣＶによる感染を予防または治療する方法。

【００３０】

（ｈ）式（Ｉ）の化合物を、ＨＣＶ抗ウイルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される少なくとも１種の第２の治療剤の有効量と組み合わせて投与する、（ｇ）の方法。

【００３１】

（ｉ）ＨＣＶ抗ウイルス剤が、ＨＣＶプロテアーゼ阻害剤およびＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤からなる群から選択される抗ウイルス剤である、（ｈ）の方法。

【００３２】

（ｊ）対象に（ａ）、（ｂ）もしくは（ｃ）の医薬組成物または（ｄ）もしくは（ｅ）の合剤を投与することを含む、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼの阻害が必要とされる対象においてＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害する方法。

【００３３】

（ｋ）対象に（ａ）、（ｂ）もしくは（ｃ）の医薬組成物または（ｄ）もしくは（ｅ）の合剤を投与することを含む、ＨＣＶによる感染の予防または治療が必要とされる対象においてＨＣＶによる感染を予防または治療する方法。

【００３４】

本発明はまた、（ｉ）（ａ）ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼの阻害においてまたは（ｂ）ＨＣＶ感染の治療および／もしくはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度の軽減におい

て使用するための、（ｉｉ）（ａ）ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害するまたは（ｂ）ＨＣＶ感染を治療および／もしくはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度を軽減する医薬品として使用するためのまたは（ｉｉｉ）（ａ）ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害するまたは（ｂ）ＨＣＶ感染を治療および／もしくはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度を軽減する医薬品の調製に使用するための、本発明の化合物を含む。これらの使用において、本発明の化合物は、ＨＣＶ抗ウイルス剤、抗感染剤および免疫調節剤から選択される１種以上の第２の治療剤と任意選択で組み合わせて使用することができる。

【００３５】

本発明の追加の実施形態は、使用する本発明の化合物が、上述の化合物の実施形態、態様、クラス、下位クラスまたは特徴部の１つの化合物である、（ａ）－（ｋ）に上述した医薬組成物、合剤および方法ならびに、前段落に記載した使用を含む。これらのすべての実施形態において、化合物は任意選択で医薬として許容される塩または水和物の形態で適宜使用することができる。

【００３６】

上述の化合物の実施形態において、各実施形態と１つ以上の他の実施形態との組合せが安定な化合物を提供し、実施形態の説明と一致する範囲で、各実施形態を１つ以上の他の実施形態と組み合わせることができると解されるべきである。さらに、上記（ａ）から（ｋ）に提供した組成物および方法の実施形態は、実施形態の組合せから生ずるような実施形態を含む化合物のすべての実施形態を含むと解されると解されるべきである。

【００３７】

本明細書において使用するとおり、明示するまでもないが、すべての範囲は内包的であり、すべての下位範囲は、このような範囲内に含まれる。例えば、「１個から３個のヘテロ原子」を含有すると記載されているヘテロアリール環は、環が１個、２個または３個のヘテロ原子を含有し得ることを意味する。さらに、本明細書において使用する用語「または」は、適宜組み合わせることができる代替物を示す；すなわち、用語「または」は、それぞれ列記されている代替物を別々に含み、これらの組合せをも含む。

【００３８】

本明細書において使用するとおり、用語「アルキル」は、規定範囲の炭素原子数を有する任意の直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。したがって、例えば、「C_{1-6}アルキル」（または「C_1－C_6アルキル」）は、すべてのヘキシルアルキルおよびペンチルアルキル異性体、ならびにｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。別の例として、「C_{1-4}アルキル」は、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルおよびｔ－ブチル、ｎ－プロピルおよびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。アルキル基は、示されるとおりに置換されていてよい。

【００３９】

用語「ハロゲン化されている」は、水素原子がハロゲンで置き換えられている基または分子を意味する。同様に、用語「ハロアルキル」は、ハロゲン化されているアルキル基を意味する。用語「ハロゲン」（または「ハロ」）は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の原子を意味する（代替的に、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードと称する。）。

【００４０】

用語「アルコキシ」は、「アルキル－Ｏ－」基を意味する。アルコキシ基は、示されるとおりに置換されていてよい。

【００４１】

用語「アルキレン」は、規定範囲の炭素原子数を有する任意の直鎖または分枝鎖アルキレン基（または代替的に「アルカンジイル」）を意味する。したがって、例えば、「－C_{1-6}アルキレン－」は、任意のC_1からC_6の直鎖または分枝鎖アルキレンを意味する。本発明に関して特に有利なアルキレンのクラスは、－$(CH_2)_{1-6}$－であり、特に有利な下位クラスは、－$(CH_2)_{1-4}$－、－$(CH_2)_{1-3}$－、－$(CH_2)_{1-2}$－および－CH_2－を含む。アルキレン－ＣＨ（CH_3）－も有利である。アルキレン

基は、示されるとおりに置換されていてよい。

【００４２】

用語「シクロアルキル」は、規定範囲の炭素原子数を有する任意のアルカンまたはアルケンの環を意味する。したがって、例えば、「C_{3-8}シクロアルキル」（または「C_3－C_8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、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを意味する。用語「シクロアルコキシ」は、「－Ｏ－シクロアルキル」基を意味する。シクロアルキル基は、示されるとおりに置換されていてよい。

【００４３】

用語「アリール」は、芳香族の炭素単環および炭素多環系を意味し、「アレーン」とも称され、ここで、多環系の個々の炭素環は、縮合しているまたは単結合を介して互いに結合している。好適なアリール基は、フェニル、ナフチルおよびビフェニレニルを含む。アリール基は、示されるとおりに置換されていてよい。

【００４４】

特に記載のない限り、用語「複素環」（およびこの変形、例えば「複素環式」または「ヘテロシクリル」）は、広く、（ｉ）安定な４員から８員の飽和または不飽和単環、（ｉｉ）安定な７員から１２員の二環系または（ｉｉｉ）安定な１１員から１５員の三環系を意味し、ここで、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）の各環は、（１個または複数の）他の環から独立しておりまたは（１個または複数の）他の環に縮合しており、各環は飽和または不飽和であり、単環、二環系または三環系は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１個以上のヘテロ原子（例えば、１個から６個のヘテロ原子または１個から４個のヘテロ原子）と、残りの炭素原子とを含有し（単環は、一般に、少なくとも１個の炭素原子を含有し、二環系および三環系は、一般に、少なくとも２個の炭素原子を含有する。）；ここで、１個以上の任意の窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、１個以上の任意の窒素ヘテロ原子は第４級化されていてもよい。特に規定がない限り、複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子で結合していることができ、但し、結合は安定な構造を生じさせる。複素環基は、示されるとおりに置換されていることができ、特に規定がない限り、置換基は、ヘテロ原子か炭素原子かを問わず、環の任意の原子に結合していることができ、但し、安定な化学構造をもたらす。

【００４５】

飽和複素環は、複素環の下位群を形成する。別段の記載がない限り、用語「飽和複素環式」は、一般に、環系全体（単環式か多環式かを問わず）が飽和である上記定義の複素環を意味する。用語「飽和複素環」は、炭素原子と、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択される１個以上のヘテロ原子とからなる、４員から８員の飽和単環、安定な７員から１２員の二環系または安定な１１員から１５員の三環系を意味する。代表例は、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニルまたはテトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）を含む。

【００４６】

不飽和複素環は、複素環の別の下位群を形成する。別段の記載がない限り、用語「不飽和複素環式」は、一般に、環系全体（単環式か多環式かを問わず）が飽和ではない、すなわちこのような環が不飽和または部分的に不飽和のいずれかである上記定義の複素環を意味する。別段の記載がない限り、用語「ヘテロ芳香族環」または「ヘテロアリール」は、炭素原子と、Ｎ、ＯおよびＳから選択される１個以上のヘテロ原子とからなる、安定な５員または６員の単環式芳香族環、安定な７員から１２員の二環系または安定な１１員から１５員の三環系を意味する。少なくとも１個の窒素原子を含有する置換されているヘテロ芳香族環（例えば、ピリジン）の場合において、このような置換は、Ｎ－オキシド形成をもたらす置換であり得る。ヘテロ芳香族環の代表例は、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル（またはチオフェニル）、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキ

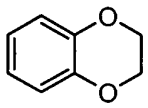
サゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびチアジアゾリルを含む。

【００４７】

二環式複素環の代表例は、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾ－１，４－ジオキシニル（すなわち、

【００４８】

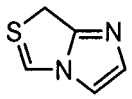
【化３】



）、イミダゾ（２，１－ｂ）（１，３）チアゾール（すなわち、

【００４９】

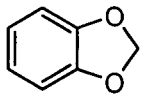
【化４】



）およびベンゾ－１，３－ジオキソリル（すなわち、

【００５０】

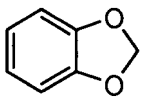
【化５】



）を含む。本明細書において一定の文脈において、

【００５１】

【化６】



は、代替的に、置換基として隣接する２個の炭素原子に結合しているメチレンジオキシを有するフェニルと称される。

【００５２】

「置換されていない」とのみまたは「置換」とのみ特に記載されていない限り、アルキル、シクロアルキル、アリールおよび複素環基は置換されていないかまたは置換されている。本明細書において使用されているとおり、用語「置換されているアルキル」、「置換されているC_3－C_{10}シクロアルキル」、「置換されているアリール」および「置換されている複素環」は、化合物の残部への結合箇所に加えて１個から３個の置換基を含有する環式基を含むものとする。好ましくは、置換基は、限定されるものではないが、ハロ、C_1－C_{20}アルキル、－CF_3、－NH_2、－N（C_1－C_6アルキル）$_2$、－NO_2、オキソ、－CN、－N_3、－OH、－O（C_1－C_6アルキル）、C_3－C_{10}シクロアルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、（C_0－C_6アルキル）S（O）$_{0-2}$－、アリール－S（O）$_{0-2}$－、（C_0－C_6アルキル）S（O）$_{0-2}$（C_0－C_6アルキル）－、（C_0－C_6アルキル）C（O）NH－、H_2N－C（NH）－、－O（C_1－C_6アルキル）CF_3、（C_0－C_6アルキル）C（O）－、（C_0－C_6アルキル）OC（O）－、（C_0－C_6アルキル）O（C_1－C_6アルキル）－、（C_0－C_6アルキル）C（O）$_{1-2}$（C_0－C_6アルキル）－、（C_0－C_6アルキル）OC（O）NH－、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル

、ハロ－アリール、ハロ－アラルキル、ハロ－複素環、ハロ－ヘテロシクリルアルキル、シアノ－アリール、シアノ－アラルキル、シアノ－複素環およびシアノ－ヘテロシクリルアルキルを含む群から選択される。

【００５３】

任意の可変部（例えば、Ｒ^{7}およびＲ^{10}）が任意の成分中または式（Ｉ）中または本発明の化合物を示し、記載する他の任意の式中に２箇所以上出現する場合、出現毎のこの定義は他のすべての出現時のこの定義から独立している。また、置換基および／または可変部の組合せは、このような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【００５４】

別段の記載がない限り、規定の置換基による置換は、環（例えばアリール、ヘテロ芳香族環または飽和複素環）の任意の原子上で可能であり、但し、このような環置換が化学的に許容され、安定な化合物をもたらす。「安定な」化合物は、調製、単離することができ、本明細書に記載する目的（例えば、対象への治療または予防投与）のための化合物の使用を許容するのに十分な時間にわたって構造および特性が実質的に不変のままであるまたは不変のままにさせることができる化合物である。

【００５５】

置換基および置換基パターンの選択の結果として、ある種の本発明の化合物は不斉中心を有することがあり、立体異性体の混合物または個々のジアステレオマー、もしくはエナンチオマーとして生ずることができる。これらの化合物のすべての異性体の形態は、単離されているか混合物中かを問わず、本発明の範囲内である。

【００５６】

当業者に自明のとおり、ある種の本発明の化合物は互変異性体として存在することができる。本発明において、式（Ｉ）の化合物への言及は、化合物自体または任意の１種のこの互変異性体自体、もしくは２種以上の互変異性体の混合物を意味する。

【００５７】

本発明の化合物は、ＨＣＶプロテアーゼ（例えば、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ）の阻害ならびにＨＣＶ感染の治療および／またはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度の軽減に有用である。例えば、本発明の化合物は、輸血、体液交換、咬傷、偶発的な針刺または手術中の患者血液への曝露による過去のＨＣＶ曝露が疑われた後の、ＨＣＶによる感染の治療に有用である。

【００５８】

本発明の化合物は、抗ウイルス化合物のスクリーニングアッセイの調製および実施に有用である。例えば、本発明の化合物は、より強力な抗ウイルス化合物のための優れたスクリーニングツールである酵素突然変異体を単離するのに有用である。さらに、本発明の化合物は、例えば競合阻害により、他の抗ウイルス剤のＨＣＶプロテアーゼへの結合部位を確立または決定するのに有用である。したがって、本発明の化合物はこれらの目的のために販売すべき市販品であり得る。

【００５９】

本発明の化合物は、医薬として許容される塩の形態で投与することができる。用語「医薬として許容される塩」は、親化合物の有効性を有し、生物学的または他の点で不所望ではない（例えば、このレシピエントに対して毒性でもなく、他の点で有害でもない。）塩を意味する。好適な塩は、例えば本発明の化合物の溶液と、医薬として許容される酸、例えば塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸または安息香酸の溶液とを混合することにより形成することができる酸付加塩を含む。本発明の化合物の多くは酸性部分を有し、この場合、好適な医薬として許容されるこの塩は、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムまたはカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩）および好適な有機リガンドと形成される塩、例えば、第４級アンモニウム塩を含むことができる。また、酸（－ＣＯＯＨ）またはアルコール基が存在する場合において、化合物の溶解度または加水分解特性を変化させるために医薬として許容されるエステルを使用することができる。

【００６０】
本発明の化合物に関して、用語「投与」およびこの変形（例えば、化合物を「投与する」）は、化合物または化合物のプロドラッグを治療が必要とされる個体に提供することを意味する。本発明の化合物またはこのプロドラッグを、１種以上の他の活性剤（例えば、ＨＣＶ感染の治療に有用な抗ウイルス剤）と組み合わせて提供する場合、「投与」およびこの変形は、それぞれ、化合物または塩（または水和物）および他の薬剤の同時提供および逐次提供を含むと解される。
【００６１】
本明細書において使用するとおり、用語「プロドラッグ」は、これが投与される個体の体内において酵素、化学薬品または代謝プロセスの作用により活性薬物形態または化合物に変換される不活性薬物形態または化合物を包含するものとする。
【００６２】
本明細書において使用するとおり、用語「組成物」は、特定の成分を含む生成物および特定の成分を組み合わせることにより直接的または間接的に生ずる任意の生成物を包含するものとする。
【００６３】
「医薬として許容される」は、医薬組成物の成分が互いに適合可能でなければならず、このレシピエントに有害であってはならないことを意味する。
【００６４】
本明細書で使用する用語「対象」（代替的に、本明細書において「患者」と称する。）は、治療、観察または実験の目的とされている動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。
【００６５】
本明細書で使用する用語「有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医学者により求められている組織、系、動物またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬薬剤の有効量を意味する。一実施形態において、有効量は、治療中の疾患または病態の１種以上の症状を緩和するための「治療有効量」である。別の実施形態において、有効量は、疾患または病態の１種以上の症状の重症度、可能性もしくは出現を軽減するための「予防有効量」である。用語はまた、本明細書において、ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害し、これにより求められている応答を誘発するのに十分な活性化合物の量（すなわち、「阻害有効量」）を含む。活性化合物（すなわち、活性成分）を塩として投与する場合、活性成分の量は、化合物の遊離酸または遊離塩基の形態の量である。
【００６６】
ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害ならびにＨＣＶ感染を治療および／またはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度を軽減する目的のために、本発明の化合物は、任意選択で塩または水和物の形態で、活性剤と活性剤の作用部位とを接触させる任意の手段により投与することができる。これらは、医薬品関連で使用可能な任意の慣用の手段により個々の治療剤としてまたは治療剤と組み合わせて投与することができる。これらは単独で投与することができるが、一般に、選択される投与経路および標準的な医薬実務に基づいて選択される医薬担体とともに投与する。本発明の化合物は、例えば、化合物の有効量、ならびに医薬として許容される慣用の非毒性の担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する単位投与量の医薬組成物の形態で、経口投与、非経口投与（皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、胸骨内注射または輸液技術を含む。）、吸入投与（例えば、スプレー形態）または直腸投与することができる。経口投与に好適な液体製剤（例えば、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤など）は、当該分野において公知の技術により調製することができ、任意の通常の媒体、例えば水、グリコール、油、アルコールなどを使用することができる。経口投与に好適な固体製剤（例えば、散剤、ピル剤、カプセル剤および錠剤）は、当該分野において公知の技術により調製することができ、デンプン、糖、カオリン、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などのような固体賦形剤を使用することができる。非経口組成物は、当該分野に

おいて公知の技術により調製することができ、一般に、担体としての滅菌水と、任意選択で他の成分、例えば溶解助剤とを使用することができる。注射用溶液は、当該分野において公知の方法により調製することができ、ここで、担体は、食塩溶液、グルコース溶液または食塩とグルコースとの混合物を含有する溶液を含む。本発明の医薬組成物の調製に使用するのに好適な方法および前記組成物に使用するのに好適な成分に関するさらなる詳細については、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１８版（Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ編、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、１９９０）に提供されている。

【００６７】

本発明の化合物は、０．００１から１０００ｍｇ／ｋｇ哺乳動物（例えば、ヒト）体重／日の投与量範囲で、単回用量または分割用量で経口投与することができる。一投与量範囲は、経口において単回用量または分割用量で０．０１から５００ｍｇ／ｋｇ体重／日である。別の投与量範囲は、経口において単回または分割用量で０．１から１００ｍｇ／ｋｇ体重／日である。経口投与のために、組成物は、治療すべき患者への投与量を症状により調節するために１．０ｍｇから５００ｍｇの活性成分、特に１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、７５ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇおよび５００ｍｇの活性成分を含有する錠剤またはカプセル剤の形態で提供することができる。任意の特定患者についての具体的な用量レベルおよび投与頻度は変動することがあり、使用する規定の化合物の活性、この化合物の代謝安定性および作用時間、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与様式および時間、排泄速度、薬物の組合せ、特定の病態の重症度ならびに治療を受ける宿主などを含む種々の因子に依存する。

【００６８】

上述のとおり、本発明はまた、本発明の化合物を、１種以上の治療剤と組み合わせることによりＨＣＶＮＳ３プロテアーゼを阻害する方法、ＨＣＶ複製を阻害する方法またはＨＣＶ感染を治療および／またはＨＣＶ感染の症状の可能性もしくは重症度を軽減する方法、ならびに本発明の化合物およびＨＣＶ抗ウイルス剤、免疫調節剤および抗感染剤からなる群から選択される１種以上の治療剤を含有する医薬組成物に関する。ＨＣＶに対して活性なこのような治療剤は、限定されるものではないが、リバビリン、レボビリン、ビラミジン、チモシンアルファ－１、Ｒ７０２５（増強インターフェロン（Ｒｏｃｈｅ））、インターフェロン－β、インターフェロン－α、ペグ化インターフェロン－α（ペグインターフェロン－α）、インターフェロン－αとリバビリンとの合剤、ペグインターフェロン－αとリバビリンとの合剤、インターフェロン－αとレボビリンと合剤およびペグインターフェロン－αとレボビリンとの合剤を含む。インターフェロン－αは、限定されるものではないが、組換えインターフェロン－α２ａ（例えば、Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ、Ｎｕｔｌｅｙ、ＮＪから入手可能なＲＯＦＥＲＯＮインターフェロン）、ペグ化インターフェロン－α２ａ（ＰＥＧＡＳＹＳ、インターフェロン－α２ｂ（例えば、Ｓｃｈｅｒｉｎｇ Ｃｏｒｐ．、Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ、ＮＪから入手可能なＩＮＴＲＯＮ－Ａインターフェロン）、ペグ化インターフェロン－α２ｂ（ＰＥＧＩＮＴＲＯＮ、組換えコンセンサスインターフェロン（例えば、インターフェロンａｌｐｈａｃｏｎ－１）、アルブフェロン（ヒト血清アルブミン結合型インターフェロン－α（Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｏｍｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ））および精製インターフェロン－α製品を含む。Ａｍｇｅｎの組換えコンセンサスインターフェロンは、商品名ＩＮＦＥＲＧＥＮ（登録商標）を有する。レボビリンは、リバビリンと類似の免疫調節活性を示すリバビリンのＬ－エナンチオマーである。ビラミジンは、国際特許出願公開第０１／６０３７９号パンフレットに開示されているリバビリンのアナログを表す。本発明の方法によれば、合剤の個々の成分は治療過程の間の異なる時点で別々に投与することができまたは分割もしくは単回の合剤形態で同時に投与することができる。

【００６９】

ＨＣＶ感染の治療のために、本発明の化合物を、ＨＣＶＮＳ３セリンプロテアーゼの阻

害剤である薬剤と組み合わせて投与することができる。ＨＣＶＮＳ３セリンプロテアーゼは必須ウイルス酵素であり、ＨＣＶ複製の阻害のための優れた標的であると記載されている。基質および非基質ベースのＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤の両方が、国際特許出願公開第９８／２２４９６号パンフレット、同第９８／４６６３０号パンフレット、同第９９／０７７３３号パンフレット、同第９９／０７７３４号パンフレット、同第９９／３８８８８号パンフレット、同第９９／５０２３０号パンフレット、同第９９／６４４４２号パンフレット、同第００／０９５４３号パンフレット、同第００／５９９２９号パンフレット、同第０２／４８１１６号パンフレットおよび同第０２／４８１７２号パンフレット、英国特許第ＧＢ２３３７２６２号明細書および米国特許第６，３２３，１８０号明細書に開示されている。

【００７０】

リバビリン、レボビリンおよびビラミジンは、細胞内酵素のイノシン一リン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＭＰＤＨ）の阻害を介してグアニンヌクレオチドの細胞内プールを調節することによりこれらの抗ＨＣＶ効果を発揮し得る。ＩＭＰＤＨは、デノボグアニンヌクレオチド生合成における生合成経路についての律速酵素である。リバビリンは、容易に細胞内リン酸化され、一リン酸誘導体はＩＭＰＤＨの阻害剤である。したがって、ＩＭＰＤＨの阻害はＨＣＶ複製の阻害剤の発見に有用な別の標的を表す。したがって、本発明の化合物を、ＩＭＰＤＨの阻害剤、例えば国際特許出願公開第９７／４１２１１号パンフレットおよび同第０１／００６２２号パンフレットに開示されているＶＸ－４９７；別のＩＭＰＤＨ阻害剤、同第００／２５７８０号パンフレットに開示されているもの；またはミコフェノール酸モフェチルと組み合わせて投与することができる。Ａ．Ｃ．ＡｌｌｉｓｏｎおよびＥ．Ｍ．Ｅｕｇｕｉ、４４（補遺）Ａｇｅｎｔｓ Ａｃｔｉｏｎ １６５頁（１９９３）を参照のこと。

【００７１】

ＨＣＶ感染の治療のために、本発明の化合物を、抗ウイルス剤のアマンタジン（１－アミノアダマンタン）と組み合わせて投与することもできる［この薬剤の包括的な説明については、Ｊ．Ｋｉｒｓｃｈｂａｕｍ、Ａｎａｌ．Ｐｒｏｆｉｌｅｓ Ｄｒｕｇ Ｓｕｂｓ．１２：１－３６頁（１９８３）を参照のこと］。

【００７２】

ＨＣＶ感染の治療のために、本発明の化合物を、抗ウイルス剤のポリメラーゼ阻害剤Ｒ７１２８（Ｒｏｃｈｅ）と組み合わせて投与することもできる。

【００７３】

本発明の化合物は、ＨＣＶ感染の治療のために、Ｒ．Ｅ．Ｈａｒｒｙ－Ｏ’Ｋｕｒｕら、６２ Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１７５４－１７５９頁（１９９７）；Ｍ．Ｓ．Ｗｏｌｆｅら、３６ Ｔｅｔ．Ｌｅｔｔ．７６１１－７６１４頁（１９９５）；米国特許第３，４８０，６１３号明細書；国際特許出願公開第０１／９０１２１号パンフレット、同第０１／９２２８２号パンフレット、同第０２／３２９２０号パンフレット、同第０４／００２９９９号パンフレット、同第０４／００３０００号パンフレットおよび同第０４／００２４２２号パンフレット（それぞれの内容は参照により全体として組み込む。）に開示されている抗ウイルス剤の２’－Ｃ－分枝鎖リボヌクレオシドと組み合わせることもできる。このような２’－Ｃ－分枝鎖リボヌクレオシドは、限定されるものではないが、２’－Ｃ－メチル－シチジン、２’－Ｃ－メチル－ウリジン、２’－Ｃ－メチル－アデノシン、２’－Ｃ－メチル－グアノシンおよび９－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－２，６－ジアミノプリン、ならびにリボースＣ－２’、Ｃ－３’およびＣ－５’ヒドロキシルの対応するアミノ酸エステルおよび置換されていてもよい５’リン酸誘導体の対応する環式１，３－プロパンジオールエステルを含む。

【００７４】

本発明の化合物は、ＨＣＶ感染の治療のために、抗ＨＣＶ特性を有する他のヌクレオシド、例えば国際特許出願公開第０２／５１４２５号パンフレット（譲受人Ｍｉｔｓｕｂｉｓｈｉ Ｐｈａｒｍａ Ｃｏｒｐ．）；同第０１／７９２４６号パンフレット、同第０２

／３２９２０号パンフレット、同第０２／４８１６５号パンフレットおよび同第２００５／００３１４７号パンフレット（７７頁の化合物３－６として示されているＲ１６５６、（２’Ｒ）－２’－デオキシ－２’－フルオロ－２’－Ｃ－メチルシチジンを含む。）；同第０１／６８６６３号パンフレット；同第９９／４３６９１号パンフレット；同第０２／１８４０４号パンフレットおよび同第２００６／０２１３４１号パンフレット、ならびに米国特許出願公開第２００５／００３８２４０号明細書（４’－アジドヌクレオシド、例えばＲ１６２６、４’－アジドシチジンを含む。）；米国特許出願公開第２００２／００１９３６３号明細書、同第２００３／０２３６２１６号明細書、同第２００４／０００６００７号明細書および同第２００４／００６３６５８号明細書；ならびに国際特許出願公開第０２／１００４１５号パンフレット、同第０３／０２６５８９号パンフレット、同第０３／０２６６７５号パンフレット、同第０３／０９３２９０号パンフレット、同第０４／０１１４７８号パンフレット、同第０４／０１３３００号パンフレットおよび同第０４／０２８４８１号パンフレット（それぞれの内容は参照により全体として本明細書に組み込む。）に開示されているものと組み合わせることもできる。

【００７５】

ＨＣＶ感染の治療のために、本発明の化合物を、ＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼの阻害剤である薬剤と組み合わせて投与することもできる。組合せ療法として使用することができるこのようなＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤は、限定されるものではないが、国際特許出願公開第０２／０５７２８７号パンフレット、同第０２／０５７４２５号パンフレット、同第０３／０６８２４４号パンフレット、同第２００４／０００８５８号パンフレット、同第０４／００３１３８号パンフレットおよび同第２００４／００７５１２号パンフレット；米国特許第６，７７７，３９２号明細書および米国特許出願公開第２００４／００６７９０１号明細書（それぞれの内容は参照により全体として本明細書に組み込む。）に開示されているものを含む。このような他のＨＣＶポリメラーゼ阻害剤は、限定されるものではないが、バロピシタビン（ＮＭ－２８３；Ｉｄｅｎｉｘ）および２’－Ｆ－２’－ベーターメチルシチジン（国際特許出願公第２００５／００３１４７号パンフレットをも参照のこと。）を含む。

【００７６】

一実施形態において、本発明のＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて使用されるヌクレオシドＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤は、以下の化合物：４－アミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－メチルアミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－ジメチルアミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－シクロプロピルアミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－ビニル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－ヒドロキシメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－フルオロメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－５－メチル－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－カルボン酸；４－アミノ－５－ブロモ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－５－クロロ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－５－フルオロ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；２，４－ジアミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；２－アミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；２－アミノ－４－シクロ

プロピルアミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；２－アミノ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン；４－アミノ－７－（２－Ｃ－エチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２－Ｃ，２－Ｏ－ジメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン；２－アミノ－５－メチル－７－（２－Ｃ，２－Ｏ－ジメチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン；４－アミノ－７－（３－デオキシ－２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（３－デオキシ－２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－アラビノフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－２－フルオロ－７－（２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（３－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（３－Ｃ－メチル－β－Ｄ－キシロフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（２，４－ジ－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；４－アミノ－７－（３－デオキシ－３－フルオロ－２－Ｃ－メチル－β－Ｄ－リボフラノシル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；および対応する５’－トリホスフェート；または医薬として許容されるこれらの塩から選択される。

【００７７】

本発明の化合物は、ＨＣＶ感染の治療のために、ＨＣＶポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、例えば国際特許出願公開第０１／７７０９１号パンフレット；同第０１／４７８８３号パンフレット；同第０２／０４４２５号パンフレット；同第０２／０６２４６号パンフレット；同第０２／２０４９７号パンフレット；同第２００５／０１６９２７号パンフレット（特に、ＪＴＫ００３）（それぞれの内容は参照により全体として本明細書に組み込む。）に開示されているもの；およびＨＣＶ－７９６（Ｖｉｒｏｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ．）と組み合わせることもできる。

【００７８】

一実施形態において、本発明のＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤と組み合わせて使用される非ヌクレオシドＨＣＶＮＳ５Ｂポリメラーゼ阻害剤は、以下の化合物：１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－（２－モルホリン－４－イルエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；メチル（｛［（１４－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－イル）カルボニル］アミノ｝スルホニル）アセテート；（｛［（１４－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－イル）カルボニル］アミノ｝スルホニル）酢酸；１４－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－３－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボキサミド；３－クロロ－１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン１１－カルボン酸；Ｎ’－（１１－カルボキシ－１４－シクロヘキシル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ［１，２－ｅ］［１，５］ベンゾオキサゾシン－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメ

チルエタン－１，２－ジアミニウムビス（トリフルオロアセテート）；１４－シクロヘキシル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－インドロ［１，２－ｅ］［１，５］ベンゾオキサゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－メチル－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－３－メトキシ－６－メチル－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－３－メトキシ－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－［３－（ジメチルアミノ）プロピル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－７－オキソ－６－（２－ピペリジン－１－イルエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－（２－モルホリン－４－イルエチル）－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジエチルアミノ）エチル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－（１－メチルピペリジン－４－イル）－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－７－オキソ－６－（２－ピペリジン－１－イルエチル）－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボキサミド；１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－Ｎ－［（ジメチルアミノ）スルホニル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボキサミド；１４－シクロペンチル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－７－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；６－アリル－１４－シクロヘキシル－３－メトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロペンチル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１４－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－５，６，７，８－テトラヒドロインドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾシン－１１－カルボン酸；１３－シクロヘキシル－５－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３’，２’：６，７］［１，４］ジアゾシノ［１，８－ａ］インドール－１０－カルボン酸；１５－シクロヘキシル－６－［２－（ジメチルアミノ）エチル］－７－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２，６］ベンゾジアゾニン－１２－カルボン酸；１５－シクロヘキシル－８－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－インドロ［２，１－ａ］［２，５］ベンゾジアゾニン－１２－カルボン酸；１３－シクロヘキシル－６－オキソ－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－インドロ［１，２－ｄ］［１，４］ベンゾジアゼピン－１０－カルボン酸；および医薬として許容されるこれらの塩から選択される。

【００７９】

本発明のＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害活性は、当該分野において公知のアッセイを使用して試験することができる。このようなアッセイの１つは、以下に記載され、国際特許出願公開第２００６／１０２０８７号パンフレットに記載されているＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ時間分割蛍光（ＴＲＦ）アッセイである。このようなアッセイの他の例は、例えば国際特許出願公開第２００５／０４６７１２号パンフレットに記載されている。ＨＣＶＮＳ３プロテアーゼ阻害剤、例えば本明細書に記載されているものは、５０μＭ未満、例えば１０μＭ未満、１００ｎＭ未満のＫｉを有する。Ｋｉは、ＮＳ３プロテアーゼアッセイ

により決定する。アッセイは、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１５０ｍＭのＮａＣｌ、１５％のグリセロール、０．１５％のＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００、１０ｍＭのＤＴＴおよび０．１％のＰＥＧ８０００を含有するアッセイ緩衝液中で１００μｌの最終容量で実施する。ＮＳ３プロテアーゼは、種々の濃度の阻害剤とＤＭＳＯ中で３０分間プレインキュベートする。反応は、ＴＲＦペプチド基質（最終濃度１００ｎＭ）を添加することにより開始させる。ＮＳ３に媒介される基質の加水分解は、１００μｌの５００ｍＭのＭＥＳ（ｐＨ５．５）により室温で１時間後にクエンチさせる。生成物の蛍光は、ＶＩＣＴＯＲ Ｖ２またはＦＵＳＩＯＮ蛍光光度計（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ Ｌｉｆｅ ａｎｄ Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）のいずれかを使用して、励起３４０ｎｍおよび発光６１５ｎｍで、４００μ秒の遅延で検出する。種々の酵素形態の試験濃度は、シグナルとバックグラウンドとの比（Ｓ／Ｂ）が１０－３０になるように選択する。IC_{50}値は、標準的な４パラメータフィットをデータに使用して得る。K_i値は、以下の式

$$IC_{50}=K_i(1+[S]/K_M) \quad \text{式（1）}$$

（式中、［Ｓ］は、反応における基質ペプチドの濃度であり、K_Mは、ミカエリス定数である。）を使用してIC_{50}値から得る。Ｐ．Ｇａｌｌｉｎａｒｉら、３８ ＢＩＯＣＨＥＭ．５６２０－５６３２頁（１９９９）；Ｐ．Ｇａｌｌｉｒａｒｉら、７２ Ｊ．ＶＩＲＯＬ．６７５８－６７６９頁（１９９８）；Ｍ．Ｔａｌｉａｎｉら、２４０ ＡＮＡＬ．ＢＩＯＣＨＥＭ．６０－６７頁（１９９６）を参照のこと。

【００８０】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物を製造する方法を含む。本発明の化合物は、容易に入手可能な出発物質、試薬および慣用の合成手順を使用して、以下の反応スキームおよび実施例またはこれらの変更により容易に調製することができる。これらの反応において、より詳細には記載しないが、これ自体当業者に公知の変法を使用することも可能である。さらに、本発明の化合物を調製する他の方法は、以下の反応スキームおよび実施例に照らして当業者にとって自明である。特に記載のない限り、すべての可変部は、上記定義のとおりである。以下の反応スキームおよび実施例は、本発明およびこの実施を例示するものにすぎない。

【００８１】

合成の一般説明：

本発明の化合物は、一般スキーム１－３に略述されているとおりに合成することができる。R_1がＣＯＮＨＰ（Ｏ）$R_{11}R_{12}$または Ｐ（Ｏ）$R_{11}R_{12}$である化合物は、国際特許出願公開２００６／０２０２７６号パンフレットに記載された方法と類似の方法により作製することができる。

【００８２】

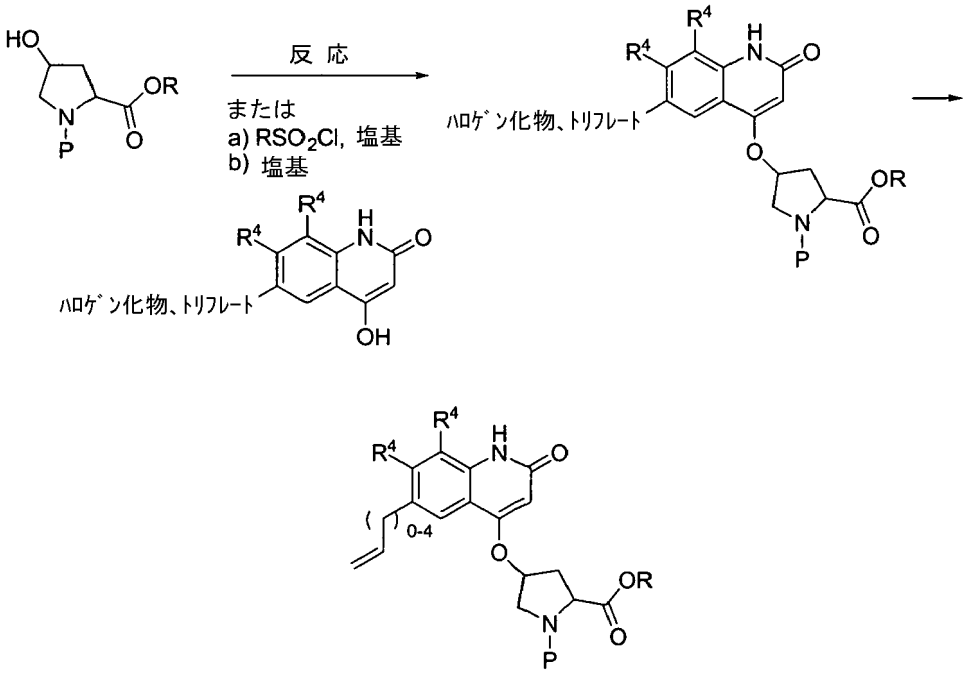
スキーム１は、分子のプロリン部分の合成を略述する。適切に保護されている４－ヒドロキシプロリン誘導体（例えば、カルバメート保護されている窒素）およびエステル保護されている酸を、Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ反応（Ｍｉｔｓｕｎｏｂｕ、Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ １－２８（１９８１））を介して単一段階において適切に置換されている４－ヒドロキシキノリノンと反応させることができる。代替的に、第１段階においてアルコールを酸スカベンジャーとしてのアミン塩基を有する溶媒において適切な塩化スルホニルと反応させることにより、脱離基、例えばメシレート、ベンゼンスルホネート、トルエンスルホネートまたは４－ブロモベンゼンスルホネートに変換させる２段階方法を利用することができる。第２段階において、脱離基を、有機または無機塩基（例えば、K_2CO_3またはCs_2CO_3）のいずれかを有する多くの有機溶媒（例えば、ＤＭＦ、アセトニトリルまたはＮ－メチルピロリジノン）中で適切に置換されているキノリンで置換する。キノリン上のアルケニル官能基は、この段階または後の段階で、ハロゲン化物置換基、例えば臭化物もしくはヨウ化物または他の官能基、例えばトリフレートの有機金属試薬、例えばビニルまたはアリルトリアルキルスズとのパラジウム触媒反応により導入することができる。代替的に、アルケニル官能基は、保護プロリノールとの反応の前に導入することができる。スキ

ーム１において、Ｐは保護基であり、Ｒは、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００８３】

【化７】

スキーム１



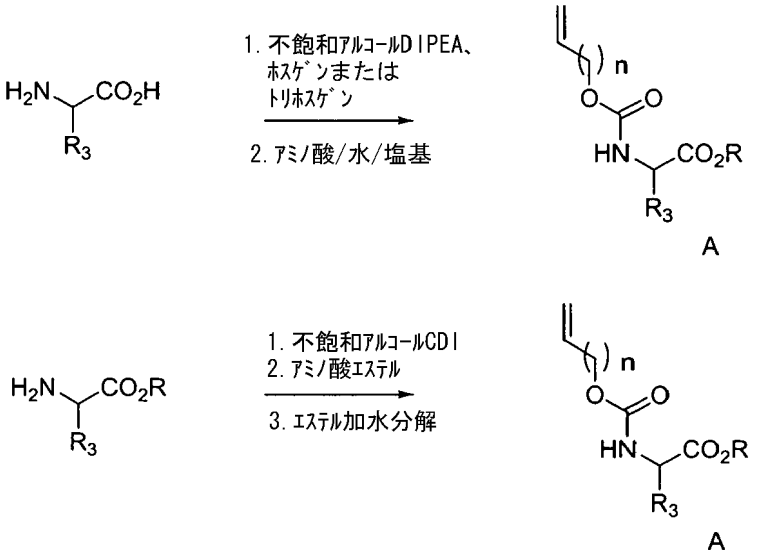
【００８４】

スキーム２は、オレフィン含有アミノ酸部分の合成を記載する。カルバメート誘導体Ａは適切な不飽和アルコールから、有機溶媒、例えばジオキサン中でホスゲンまたはトリホスゲンによりアルコールを活性化し、次いで、例えば水酸化ナトリウムにより塩基性化されたアミノ酸の水溶液を添加することにより調製することができる。同じ中間体は、オレフィン含有アルコールを有機溶媒中でカルボニルジイミダゾール（またはホスゲン、トリホスゲンもしくはジホスゲン）と反応させ、次いでアミノエステルを添加することにより調製することもできる。次いで、エステルを当業者に公知の塩基性条件範囲（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９９）下で加水分解する。スキーム２において、Ｒは、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００８５】

【化８】

スキーム２



【００８６】

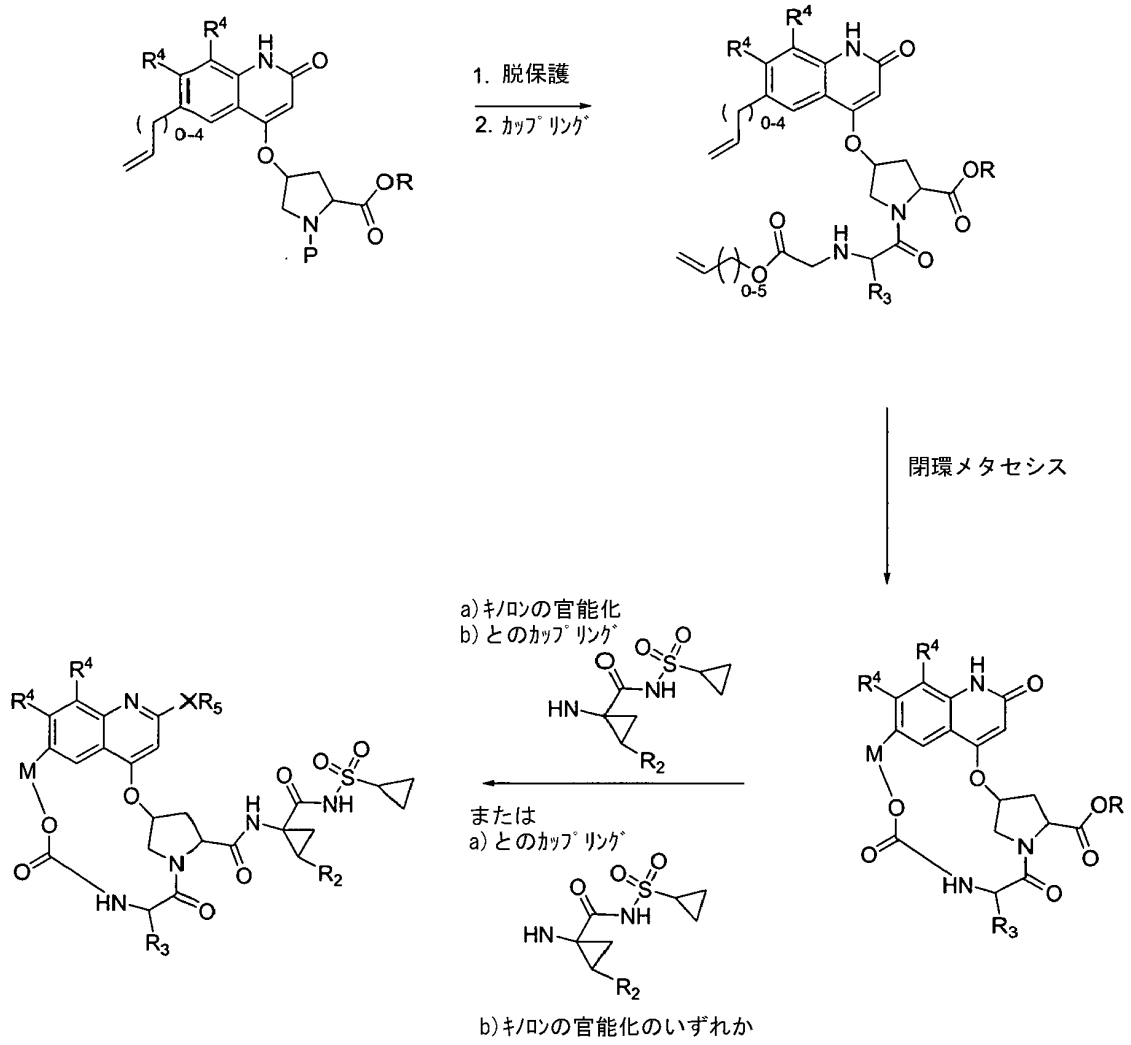
プロリン部分上のカルバメート保護基の脱保護は、当業者に公知の種々の方法（Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９９）により実施することができる。スキーム３において、Ｐは保護基であり、Ｒは、ＨまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。

【００８７】

本発明の化合物の合成を完了させるために、アミノ酸誘導体Ａを、広範なペプチドカップリング試薬、例えばＤＣＣ、ＥＤＣ、ＢＯＰ、ＴＢＴＵなどを利用してプロリン誘導体にカップリングすることができる。次いで、大環状化を、適切な溶媒、例えばＤＣＭ、ＤＣＥまたはトルエン中でこの目的のために文献に記載された種々の触媒を使用するオレフィンメタセシスにより達成する。この工程では、閉環メタセシスにおいて生成されるオレフィン結合を場合により水素化して飽和結合を生じさせまたは代替手段、例えばシクロプロパン化において官能化することができる。次いで、プロリンエステルを塩基性条件下で加水分解し、シクロプロピルアミノ酸エステル（分子の適切なアルケニルまたはアルキルシクロプロパン部分は、上述のとおりに調製することができる（Ｌｌｉｎａｓ－Ｂｒｕｎｅｔら、米国特許第６３２３１８０号明細書）。）またはアシルスルホンアミドとカップリングさせることができる。キノリンの適切な官能化は、例えばハロゲン化アルキル、トリフレート、メシレートによるアルキル化により、次いで所望の化合物を得る。キノリンの官能化は、対応するトリフレートに最初に変換し、次いでトリフレートを適切なアミンと反応させることにより実施することもできる。カップリングおよびキノリン官能化の段階は、順序を逆にして実施することもできる。

【００８８】

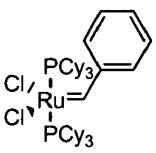
【化９】
スキーム３



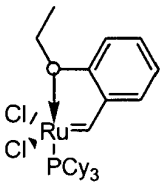
【００８９】
オレフィンメタセシス触媒は、以下のルテニウムベースの化学種を含む：Ｆ．Ｍｉｌｌｅｒら、１１８　Ｊ．ＡＭ．ＣＨＥＭ．ＳＯＣ．９６０６頁（１９９６）；Ｇ．Ｋｉｎｇｓｂｕｒｙら、１２１　Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．７９１頁（１９９９）；Ｈ．Ｓｃｈｏｌｌら、１　ＯＲＧ．ＬＥＴＴ．９５３頁（１９９９）；米国特許出願公開第２００２／０１０７１３８号明細書；Ｋ．Ｆｕｒｓｔｎｅｒら、６４　Ｊ．ＯＲＧ．ＣＨＥＭ．８２７５頁（１９９９）。閉環メタセシスにおけるこれらの触媒の有用性は、文献において十分公知である（例えば、ＴｒｎｋａおよびＧｒｕｂｂｓ、３４　ＡＣＣ．ＣＨＥＭ．ＲＥＳ．１８頁（２００１）。

【００９０】

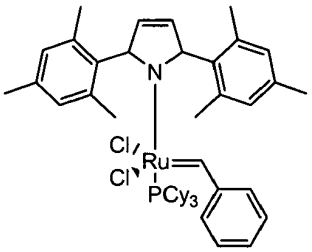
【化１０】



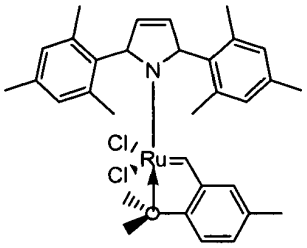
F



G

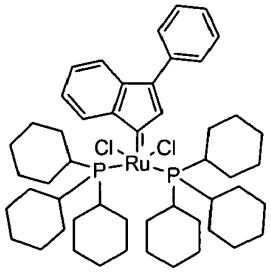


H

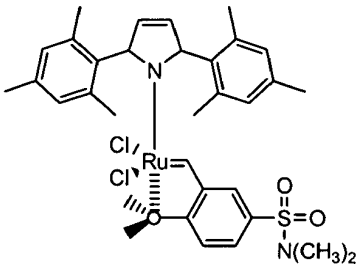


J

(Zhan触媒1A、
Zannan Pharma Ltd.)



K



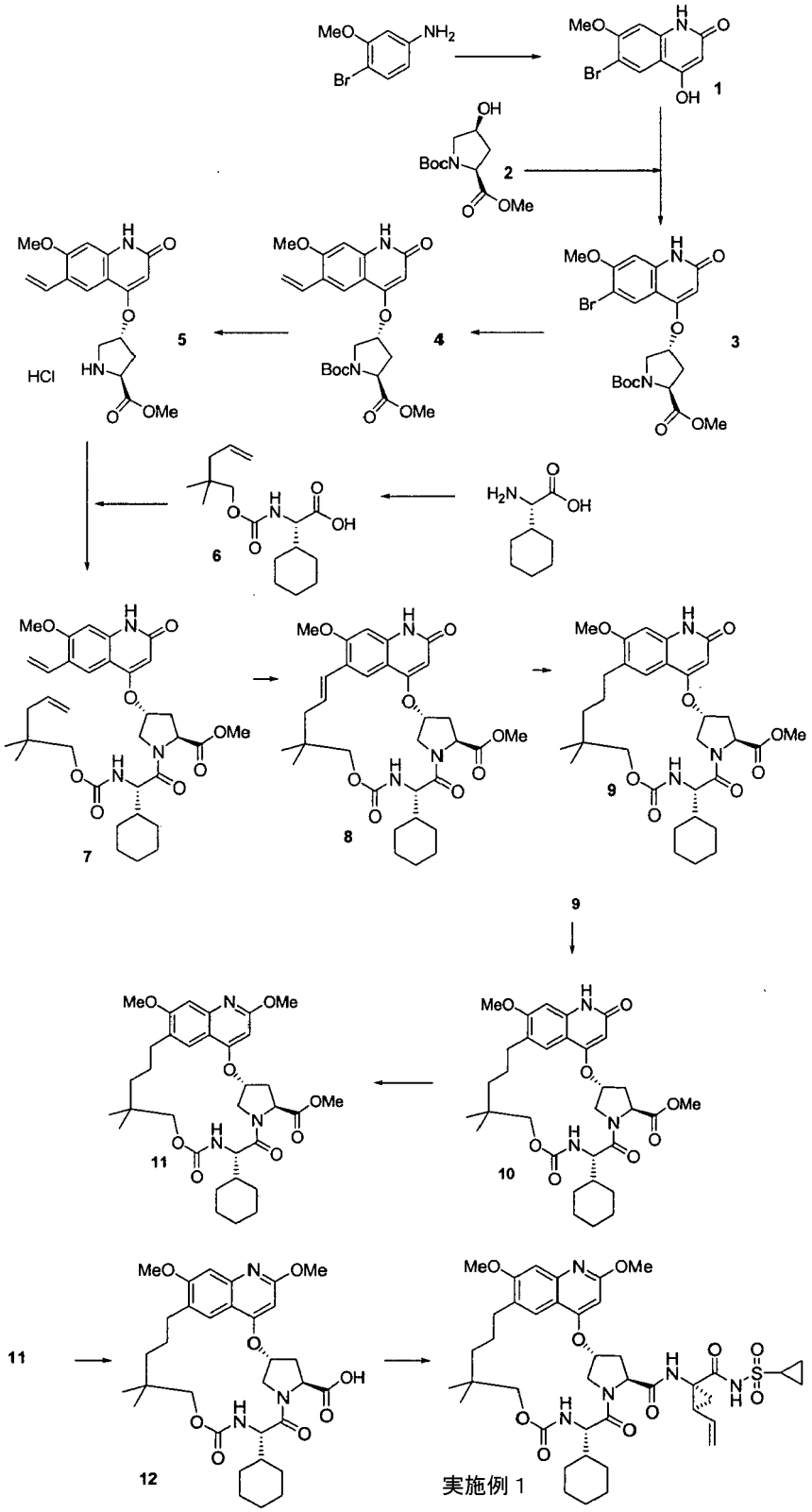
Zhanルテニウムメタセシス触媒RC-303
(Zhan触媒1B、RC-303、
Zannan Pharma Ltd.)

【００９１】

スキーム４は、実施例１における特定の化合物を製造するための合成スキームを例示する。

【００９２】

【化１１】
スキーム４



【００９３】
略語一覧
ＢＯＰ　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
$Br_2BH-SMe$　ジブロモボラン－メチルスルフィド錯体
ｎ－ＢｕＬｉ　ｎ－ブチルリチウム

$CDCl_3$	ジュウテリオ－トリクロロメタン
ＣＤＩ	Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール
Cs_2CO_3	炭酸セシウム
ＤＣＣ	ジシクロヘキシルカルボジイミド
ＤＣＥ	ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＡＤ	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＤＩＥＡ	ジエチルアミン
ＤＩＰＡ	ジエチルプロピルアミン
ＤＭＦ	ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＰＰＦ（またはｄｐｐｆ）	１，１’－ビド（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＥＤＣ	Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ’－エチルカルボジイミド
Et_2O	ジエチルエーテル
Et_3N	トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ	酢酸エチル
ＥｔＯＨ	エタノール
H_2	水素または水素雰囲気
ＨＡＴＵ	Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ	塩酸
$(HF)_3$－Et_3N	トリエチルアミントリヒドロフルオリド
ＩＰＡ	イソプロパノール
$KHSO_4$	重硫酸カリウム
K_2CO_3	炭酸カリウム
ＬＡＨ	水素化アルミニウムリチウム
ＬｉＯＨ	水酸化リチウム
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
$MgSO_4$	硫酸マグネシウム
N_2	窒素または窒素雰囲気
$NaHCO_3$	炭酸水素ナトリウム（重炭酸ナトリウム）
ＮａＯＨ	水酸化ナトリウム
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム（無水物）
ＮＩＳ	Ｎ－ヨードスクシンイミド
$Pd(Ph_3P)_4$	テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）
$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－ＤＣＭアダクト	ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタンアダクト
$POCl_3$	三塩化ホスホリル
PPh_3	トリフェニルホスフィン
ＰｈＭｅ	トルエン
ＲＴ	室温、約２５℃
ＴＢＴＵ	Ｏ－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
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
Tf_2O	トリフレート無水物
ＴｆＯＨ	トリフルオロメタンスルホン酸

ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン

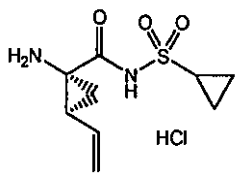
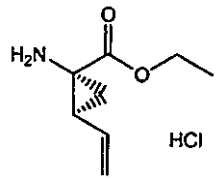
【００９４】

中間体の合成

中間体Ａ

【００９５】

【表１】

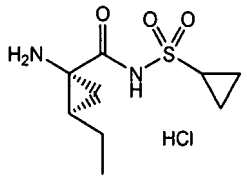
中間体#	構造	名称	参考文献
A1		(1R, 2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩	米国特許第6, 995, 174号明細書
A2		エチル(1R, 2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート塩酸塩	米国特許第6, 323, 180号明細書

【００９６】

中間体Ａ３：（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－２－エチルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩

【００９７】

【化１２】

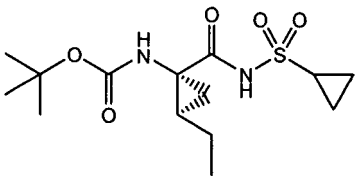


【００９８】

段階１：ｔ－ブチル（（１Ｒ，２Ｒ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－エチルシクロプロピル）カルバメート

【００９９】

【化１３】



【０１００】

水素化容器に、ｔ－ブチル（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）カルバメート（１６４ｇ、０．５０ｍｏｌ）（米国特許第６，９９５，１７４号明細書）および５％のＲｕ／Ｃ（乾燥、７．５重量％、１２．４ｇ）のＭｅＯＨ（１０００ｍＬ）スラリーを入れ、攪拌した。容器をN_2下（２０ｐｓｉ）に置き、大気圧（３×）に圧抜きして、残留酸素を除去した。次いで、容器をH_2（５０ｐｓｉ）下に置いた。２０時間後、容器を大気圧に圧抜きした。次いで、反応スラリーを反応容器の外に移し、ＳＯＬＫＡ　ＦＬＯＫ（３４ｇ、１００ｍＬのＭｅＯＨにより湿潤）に通して濾過して澄明な淡褐色溶液を生じさせた。ＳＯＬＫＡ

ＦＬＯＫを、ＭｅＯＨ（２００ｍＬ×２）によりリンスした。合わせたＭｅＯＨ溶液を減圧下で濃縮して、粗製生成物を白色固体（１５３ｇ）として生じさせた。粗製生成物をＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）中でスラリー化し、４０℃に加温し、３０分間熟成させた。次いで、溶液に種晶を入れ、３０分間熟成させ、ヘプタン（５００ｍＬ）を添加漏斗を介して３０分間かけて添加した。部分的に結晶化した固体をＲＴに冷却し、一晩熟成させ、この後に追加のヘプタン（５００ｍＬ）を添加した。１時間後、追加のヘプタン（２５０ｍＬ）を添加漏斗を介して添加し、白色スラリーを１時間熟成させた。溶液を濾過し、固体をヘプタン／ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ、４：１）によりリンスし、減圧下で乾燥させてｔ－ブチル（（１Ｒ，２Ｒ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－エチルシクロプロピル）カルバメート（１２５．９ｇ）を生じさせた。

【０１０１】

段階２：（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－Ｎ－（シクロプロピルスルホニル）－２－エチルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩（中間体Ａ３）

段階１からの生成物（９２ｇ、０．２８ｍｏｌ）のＤＣＭ（１２００ｍＬ）中溶液を、０℃に冷却し、ＨＣｌを溶液に通して１０分間曝気した。次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を２時間攪拌した。N_2を反応混合物に通して５分間曝気し、揮発物を蒸発させた。残留物をＤＣＭ（３×）により共沸させてオフホワイトの粉末（７５ｇ）を生じさせた。ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$計算値＝２３３；実測値２３３。

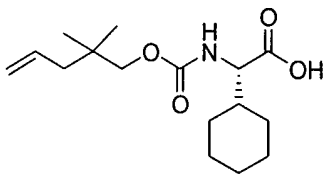
【０１０２】

中間体Ｂ

中間体Ｂ１：（２Ｓ）－シクロヘキシル（｛［（２，２－ジメチルペンター４－エン－１－イル）オキシ］カルボニル｝アミノ）酢酸

【０１０３】

【化１４】

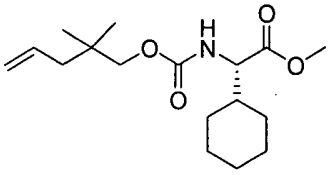


【０１０４】

段階１：メチル（２Ｓ）－シクロヘキシル（｛［（２，２－ジメチルペンター４－エン－１－イル）オキシ］カルボニル｝アミノ）アセテート

【０１０５】

【化１５】



【０１０６】

ＣＤＩ（１．４２ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）を、水浴により冷却した２，２－ジメチルペンター４－エン－１－オール［参照：Ｅ．Ａｌｅｘａｎｄｅｒ　Ｈｉｌｌら、４６（６）Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１１７７－１１８２頁（１９８１）］（１．００ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２ｍＬ）中溶液に添加した。混合物をＲＴで３０分間攪拌した。次いで、メチル（２Ｓ）－アミノ（シクロヘキシル）アセテート塩酸塩（１．８２ｇ、８．７６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃に１６時間加熱し、次いでＲＴに冷却した。反応混合物をＥｔＯＡｃおよび水／１ＮのＨＣｌに配した。有機層を水（３×）およびブラインにより抽出した。次いで、有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をシリカゲル（勾配溶出、０－１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題生

成物（２．０４ｇ、収率７５％）を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$３１２．５。

【０１０７】

段階２：（２Ｓ）－シクロヘキシル（｛［（２，２－ジメチルペンター４－エン－１－イル）オキシ］カルボニル｝アミノ）酢酸

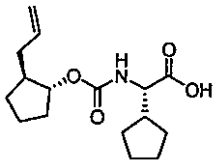
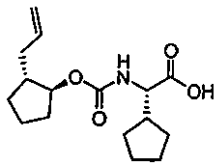
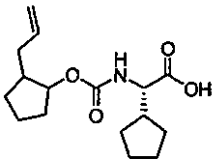
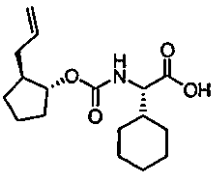
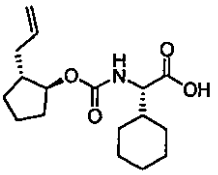
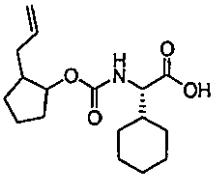
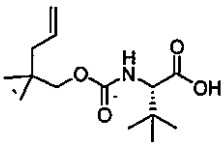
ＬｉＯＨ（１３．０ｇ、３１０ｍｍｏｌ）を、メチル（２Ｓ）－シクロヘキシル（｛［（２，２－ジメチルペンター４－エン－１－イル）オキシ］カルボニル｝アミノ）アセテート（１９．３ｇ、６１．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）および水（２５ｍＬ）中溶液に添加した。混合物をＲＴで１８時間攪拌し、濃縮してＭｅＯＨおよびＴＨＦを除去した。水性混合物をEt_2Oにより抽出した。ｐＨを４ＮのＨＣｌによりｐＨ２に調節し、混合物をEt_2O（２×）により抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して中間体Ｂ１（１５．８ｇ、収率８６％）を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$２９８．４。

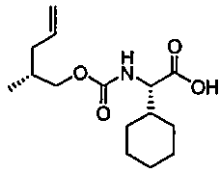
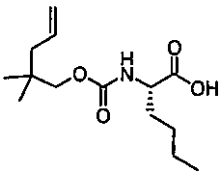
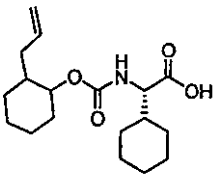
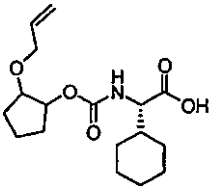
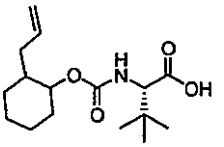
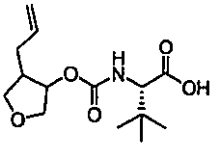
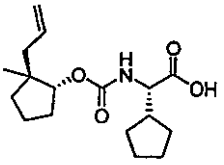
【０１０８】

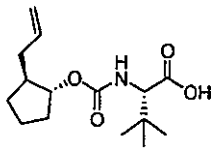
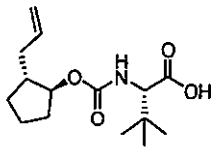
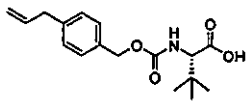
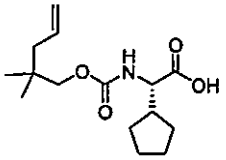
以下の中間体Ｂは、中間体Ｂ１のために記載されている手順により適切なアミノ酸およびアルコールを使用して調製した。

【０１０９】

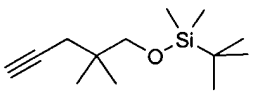
【表２】

中間体	アミノ酸	アルコール	構造	名称	LRMS $(M+H)^+$
B2	L-シクロペンチルグリシン	(1R,2S)-2-アリルシクロペンタノール		(2S)-[({[(1R,2S)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロペンチル)酢酸	296.2
B3	L-シクロペンチルグリシン	(1S,2R)-2-アリルシクロペンタノール		(2S)-[({[(1S,2R)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロペンチル)酢酸	296.2
B4	L-シクロペンチルグリシン	シス-2-アリルシクロペンタノール		(2S)-[({[(シス)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロペンチル)酢酸	296.2
B5	L-シクロヘキシルグリシン	(1R,2S)-2-アリルシクロペンタノール（「pentnol」は「pentanol」として訳しました。）		(2S)-[({[(1R,2S)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸	310.2
B6	L-シクロヘキシルグリシン	(1S,2R)-2-アリルシクロペンタノール		(2S)-[({[(1S,2R)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸	310.2
B7	L-シクロヘキシルグリシン	シス-2-アリルシクロペンタノール		(2S)-[({[(シス)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸	310.2
B8	L-t-ブチルグリシン	2,2-ジメチルペント-4-エン-1-オール		N-{[(2,2-ジメチルペント-4-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-L-バリン	272.2

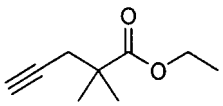
中間体	アミノ酸	アルコール	構造	名称	LRMS $(M+H)^+$
B9	L-シクロヘキシルグリシン	(2R)-2-メチルペント-4-エン-1-オール		(2S)-シクロヘキシル[({[(2R)-2-メチルペント-4-エン-1-イル]オキシ}カルボニル)アミノ]酢酸	284.2
B10	L-n-ブチルグリシン	2,2-ジメチルペント-4-エン-1-オール		N-{[(2,2-ジメチルペント-4-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}-L-ノルロイシン	272.2
B11	L-シクロヘキシルグリシン	トランス-2-アリルシクロヘキサノール		(2S)-[({[(トランス)-2-アリルシクロヘキシル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸	324.2
B12	L-シクロヘキシルグリシン	トランス-2-(アリルオキシ)シクロペンタノール		(2S)-[({[(トランス)-2-(アリルオキシ)シクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロヘキシル)酢酸	326.2
B13	L-t-ブチルグリシン	トランス-2-アリルシクロヘキサノール		N-{[(トランス-2-アリルシクロヘキシル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-L-バリン	298.2
B14	L-t-ブチルグリシン	トランス-4-アリルテトラヒドロフラン-3-オール		N-{[(トランス-4-アリルテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-L-バリン	286.2
B15	L-シクロペンチルグリシン	(1R,2Sおよび1S,2R)-2-アリル-2-メチルシクロペンタノール		(2S)-[({[(1R,2Sおよび1S,2R)-2-アリル-2-メチルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)アミノ](シクロペンチル)酢酸	310.2

中間体	アミノ酸	アルコール	構造	名称	LRMS (M+H)+
B16	L-t-ブチルグリシン	(1R,2S)-2-アリルシクロペンタノール		N-({[(1R,2S)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)-3-メチル-L-バリン	284.2
B17	L-t-ブチルグリシン	(1S,2R)-2-アリルシクロペンタノール		N-({[(1S,2R)-2-アリルシクロペンチル]オキシ}カルボニル)-3-メチル-L-バリン	284.2
B18	L-t-ブチルグリシン	(4-アリルフェニル)メタノール		N-{[(4-アリルベンジル)オキシ]カルボニル}-3-メチル-L-バリン	306.2
B20	L-シクロペンチルグリシン	2,2-ジメチルペント-4-エン-1-オール		(2S)-シクロペンチル({[(2,2-ジメチルペント-4-エン-1-イル)オキシ]カルボニル}アミノ)酢酸	284.2

【０１１０】
中間体Ｂ２１：ｔ－ブチル［（２，２－ジメチルペンター４－イン－１－イル）オキシ］ジメチルシラン
【０１１１】
【化１６】



【０１１２】
段階１：エチル２，２－ジメチルペンター４－イノエート
【０１１３】
【化１７】

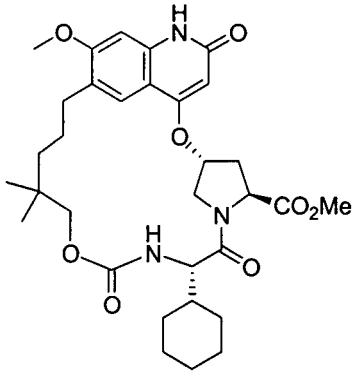


【０１１４】
ｎ－ＢｕＬｉ（１９９ｍＬ、４９８ｍｍｏｌ）のヘキサン中２．５Ｍ溶液を、ＤＩＰＡ（７４．３ｍＬ、５２１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５００ｍＬ）中撹拌溶液に－７５℃で窒素下でゆっくりと添加した。溶液を２０分間撹拌し、エチルイソブチレート（６４ｍＬ、４７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中溶液を溶液に１．５時間にわたり滴加した。溶液を０℃に加温し、－７５℃に再冷却し、次いで臭化プロパルギル（５３．６ｍＬ、４９８ｍｍｏｌ）のＰｈＭｅ中８０％溶液を滴加した。反応溶液を２２℃にゆっくりと加温し、２０時間撹拌し、次いで水（１５０ｍＬ）によりクエンチさせた。水層をエーテル（２×２００ｍＬ）により抽出した。合わせた有機層を水（１５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）により洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル６０上でクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中０から２５％のＥｔＯＡｃにより溶出させて表題生成物を生じさせた。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；２．４１（ｓ，２Ｈ）；１．９８（ｓ，１Ｈ）；１．２５（ｓ，６Ｈ）；１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。

【０１１５】
段階２：２，２－ジメチルペンター４－イン－１－オール
【０１１６】
【化１８】

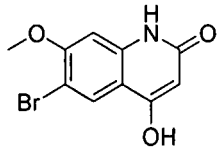


【０１１７】
ＬＡＨ（４１６ｍＬ、４１６ｍｍｏｌ）のＥｔ$_2$Ｏ中１Ｍ溶液を、エチル２，２－ジメチルペンター４－イノエート（６４．１ｇ、４１６ｍｍｏｌ）の無水Ｅｔ$_2$Ｏ（４１６ｍＬ）中撹拌溶液に－７５℃で窒素下で３０分間にわたりゆっくりと添加した。反応溶液を２２℃で３時間撹拌し、次いで－７５℃に冷却し、水（１６ｍＬ）、３ＭのＮａＯＨ（２０ｍＬ）、水（４８ｍＬ）によりクエンチさせ、次いでＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して表題生成物を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．４４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）；２．１７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）；２．０１（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）；１．５８（ｓ，１Ｈ）；０．９９（ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０１１８】
段階３：ｔ－ブチル［（２，２－ジメチルペンター４－イン－１－イル）オキシ］ジメチルシラン
イミダゾール（５８．３ｇ、８５７ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルジメチルクロロシラン（６４．６ｇ、４２９ｍｍｏｌ）を、２，２－ジメチルペンター４－イン－１－オール（４３．７ｇ、３９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１９５ｍＬ）中撹拌溶液に添加し、次いで溶液を２２℃でＮ$_2$下で２０時間撹拌した。反応溶液をエーテル（３×３００ｍＬ）により抽出し、水（１００ｍＬ）、ブライン（７５ｍＬ）により洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル６０（３３０ｇ）上でクロマトグラフィーにかけ、ヘキサンにより溶出させて表題生成物を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ３．２９（ｓ，２Ｈ）；２．１０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ）；１．９１（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ）；０．９０（ｓ，６Ｈ）；０．８６（ｓ，９Ｈ）；０．００（ｓ，６Ｈ）ｐｐｍ。
【０１１９】
中間体Ｃ
中間体Ｃ１：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５，１９，２０－ドデカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレート
【０１２０】
【化１９】



【０１２１】
段階１：６－ブロモ－４－ヒドロキシ－７－メトキシキノリン－２（１Ｈ）－オン

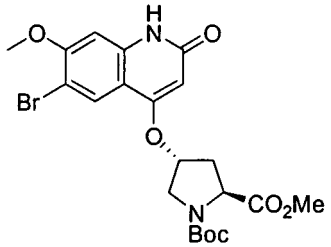
【０１２２】
【化２０】



【０１２３】
ＰＯＣｌ$_3$（５．０７ｍＬ、５４．４ｍｍｏｌ）を、４－ブロモ－３－メトキシアニリン（１０ｇ、４９．５ｍｍｏｌ）およびマロン酸（５．１５ｇ、４９．５ｍｍｏｌ）の混合物に十分混合しながら添加し、次いで混合物を１０５℃に加熱した。５分後、反応物は激しく泡立ち始め、最終的に硬質泡状物を形成し；加熱を１時間継続した。冷却後、水（２００ｍＬ）を添加し、混合物を３０分間攪拌した。固体を濾別し、水により洗浄した。２ＮのＮａＯＨ（３００ｍＬ）を固体に添加し、攪拌を一晩継続した。残留固体を濾別し；次いでＥｔＯＨ（５ｍＬ）を濾液に添加し；次いで塩基性層を濃縮ＨＣｌによりｐＨ２に酸性化した。次いで、得られた固体を濾別し、水により洗浄した。次いで、固体をフラスコに移し、残留水をＥｔＯＨ（２００ｍＬ×２）によりストリッピングすることにより除去した。次いで、固体を高真空下でさらに１５時間乾燥させて８．７５ｇ（６６％）の表題化合物をオフホワイトの固体として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$２７０．２／２７２．２。

【０１２４】
段階２：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［（６－ブロモ－７－メトキシ－２－オキソ－１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）オキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０１２５】
【化２１】

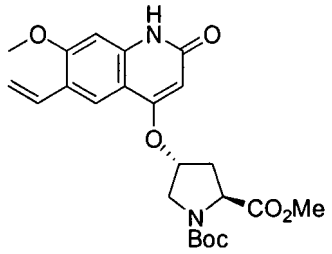


【０１２６】
Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（８．４２ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）を、１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［（４－ブロモフェニル）スルホニル］オキシ｝ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）および段階１からの生成物（３．４９ｇ、１２．９２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（８６ｍｌ）中溶液にＮ$_2$下で添加した。次いで、混合物を６０℃に６．５時間加熱し、ＲＴに冷却し、水およびＥｔＯＡｃに配した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗製生成物（６．５ｇ）をシリカ（勾配溶出、０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、次いで０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）上で精製して表題化合物（２．２６ｇ）を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（（Ｍ－Ｂｏｃ）＋Ｈ）$^+$３９７．３／３９９．３。

【０１２７】
段階３：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［（７－メトキシ－２－オキソ－６－ビニル－１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）オキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０１２８】

【化２２】



【０１２９】

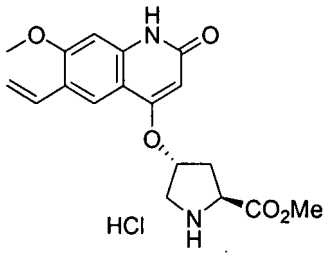
カリウムビニルトリフルオロボレート（０．９１３ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．９５０ｍＬ、６．８２ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－ＤＣＭアダクト（０．１８６ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を、段階２からの生成物（２．２６ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（４５ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を１時間加熱還流した。揮発物を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃおよび水に配した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去し；粗製物質をシリカ（勾配溶出、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）上で精製して表題化合物（２．０ｇ）を生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（（Ｍ－Ｂｏｃ）＋Ｈ）$^+$３４５．３。

【０１３０】

段階４：メチル（４Ｒ）－４－［（７－メトキシ－２－オキソ－６－ビニル－１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）オキシ］－Ｌ－プロリネート塩酸塩

【０１３１】

【化２３】



【０１３２】

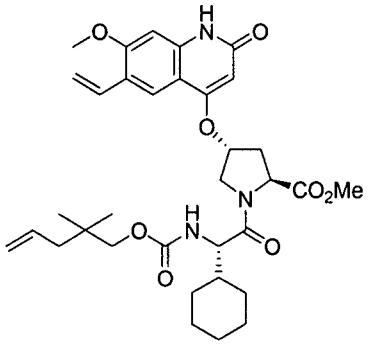
ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ）（２３ｍＬ、９１ｍｍｏｌ）を、段階３からの生成物（２．０２ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）にＲＴで添加した。１．５時間後、溶媒を真空中で除去し、残留物をEt_2Oにより共沸させて表題化合物（１．７３ｇ）を黄褐色固体として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$３４５．４。

【０１３３】

段階５：メチル（４Ｒ）－１－［（２Ｓ）－２－シクロヘキシル－２－（｛［（２，２－ジメチルペンター４－エン－１－イル）オキシ］カルボニル｝アミノ）アセチル］－４－［（７－メトキシ－２－オキソ－６－ビニル－１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）オキシ］－Ｌ－プロリネート

【０１３４】

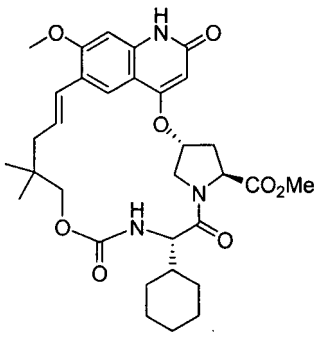
【化２４】



【０１３５】
ＤＩＥＡ（１．１６ｍＬ、６．６２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．０９０ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）を、段階４からの生成物（０．８４ｇ、２．２０６ｍｍｏｌ）および中間体Ｂ１（０．６９ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に添加した。１５分後、１ＮのＨＣｌおよびＥｔＯＡｃを添加し；有機層を水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去した。粗製生成物をシリカ上でクロマトグラフィー（勾配溶出、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）にかけて１．６５ｇの混ざりもののある物質を得、混ざりもののある物質をＥｔＯＡｃ中に溶解させ、１ＮのＨＣｌ（４×）、水およびブラインにより洗浄した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して１．１３ｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６２４．６。

【０１３６】
段階６：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ，１４Ｅ）－７－シクロヘキシル－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１９，２０－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレート

【０１３７】
【化２５】



【０１３８】
段階５からの生成物（１．６１ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５２０ｍＬ）中溶液をガス抜きし（１５分間N_2曝気）し、Ｚｈａｎ１Ｂ触媒（０．１８９ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）を添加した。ＲＴで２４時間攪拌し、８時間還流攪拌した後、反応混合物を冷却し、溶媒を真空中で除去し、粗製生成物をシリカ（勾配溶出、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）上で精製して１．５３ｇの表題化合物を緑色を帯びた固体として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５９６．５。

【０１３９】
段階７：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５，１９，２０－ドデカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－

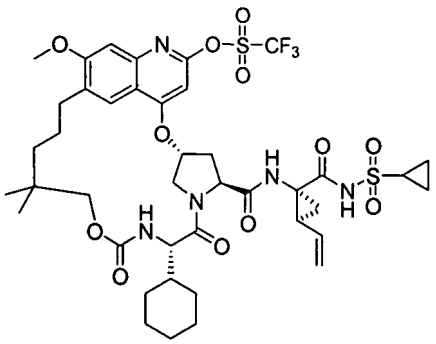
カルボキシレート
Ｐｄ／Ｃ（０．１３７ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を、段階６からの生成物（１．５３ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２６ｍＬ）中溶液に$Ｎ_2$下で添加した。次いで、雰囲気を$Ｈ_2$と交換し、混合物を２日間攪拌した。追加のＰｄ／Ｃ（０．１３７ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を添加し、攪拌をさらに２日間継続した。次いで、反応混合物をガラスウールに通して濾過し、反応混合物をＥｔＯＡｃにより洗浄した。溶媒を真空中で除去して１．４２ｇの表題化合物を黄褐色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δ９．８７（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｓ，１Ｈ）、６．５１（ｓ，１Ｈ）、５．７７（ｓ，１Ｈ）、５．２９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１１（ｓ，１Ｈ）、４．６６（ｄｄ，Ｊ＝１０．２５，７．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．５７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．４０（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．９３（ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、３．３０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．９８（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．８９（ｍ，２Ｈ）、１．７５（ｍ，３Ｈ）、１．６７（ｍ，１Ｈ）、１．４７－１．０３（ｍ，８Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｍ，１Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５９８．５。

【０１４０】

中間体Ｃ２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－４－｛［（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）アミノ］カルボニル｝－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－２０－イルトリフルオロメタンスルホネート

【０１４１】

【化２６】

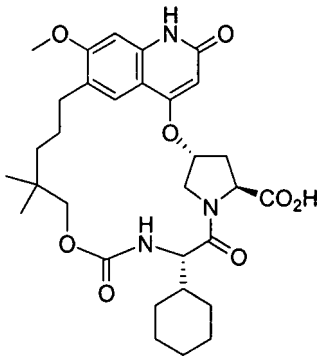


【０１４２】

段階１：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５，１９，２０－ドデカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボン酸

【０１４３】

【化２７】



【０１４４】

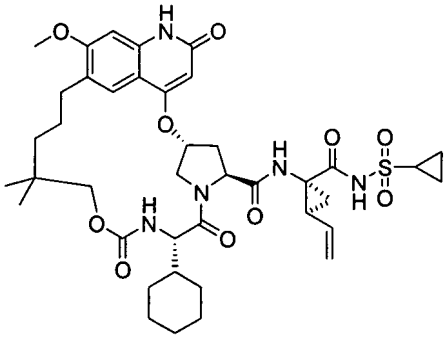
ＬｉＯＨ－一水和物（１．４ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ１（２ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中溶液に添加した。１０分後、１ＮのＨＣｌおよびＥｔ$_2$Ｏを添加し、固体を沈殿させた。固体を濾過により除去し；有機相を濾液から分離し、１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中に溶解させた後に固体と合わせた。次いで、溶液をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して表題化合物（１．９ｇ）を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５８４．５。

【０１４５】

段階２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５，１９，２０－ドデカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０１４６】

【化２８】



【０１４７】

中間体Ａ１（１．１１ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１．７４ｍＬ、９．９７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．５８ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）を、段階１からの生成物（１．９４ｇ、３．３２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。１８時間後、混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$およびＥｔＯＡｃ中に注いだ。有機層を１ＮのＨＣｌ、水およびブラインにより洗浄した。次いで、有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカ（勾配溶出、０－５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）上で精製して表題化合物（２．１２ｇ）を生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$７９６．７。

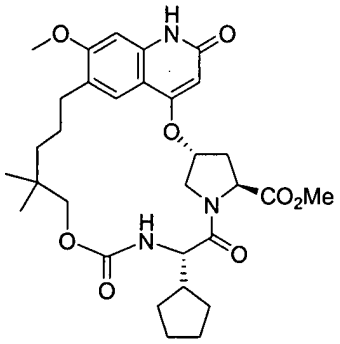
【０１４８】

段階３：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－４－｛［（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）アミノ］カルボニル｝－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，

１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－２０－イルトリフルオロメタンスルホネート
ピリジン（０．２１５ｍＬ、２．６６ｍｍｏｌ）およびTf_2O（０．４５ｍＬ、２．６６ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却した段階２からの生成物（２．１２ｇ、２．６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に添加した。１８時間後、反応混合物を水性$NaHCO_3$およびEt_2Oにより抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカ上でクロマトグラフィー（勾配溶出、１０－６５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）にかけて混ざりもののある生成物を得、混ざりもののある生成物をシリカ（勾配溶出、１．５－３％アセトン／ＤＣＭ）上で再精製し、逆相クロマトグラフィー（勾配溶出、４０－９５％ＭｅＣＮ／水中０．１５％ＴＨＦ）により再精製して表題化合物を白色固体（１．１ｇ）として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$９２８．６。

【０１４９】
中間体Ｃ３：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロペンチル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０，２２－トリオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２４－テトラエン－５－カルボキシレート

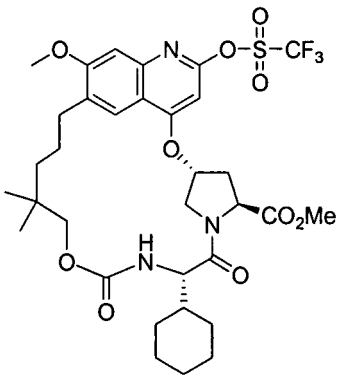
【０１５０】
【化２９】



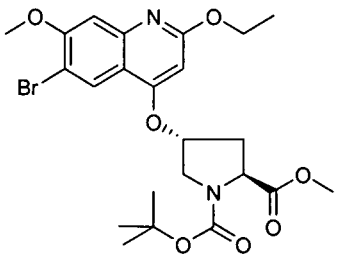
【０１５１】
段階１：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロペンチル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０，２２－トリオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２４－テトラエン－５－カルボキシレート
表題化合物を中間体Ｃ１のための手順により調製したが、段階５において中間体Ｂ２０を使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．５６（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、６．５０（ｓ，１Ｈ）、５．７７（ｓ，１Ｈ）、５．３４（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１０（ｓ，１Ｈ）、４．６５（ｍ，２Ｈ）、４．４３（ｍ，２Ｈ）、３．９３（ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、３．９（ｍ，１Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、３．７２（ｍ，２Ｈ）、３．３０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．０（ｍ，１Ｈ）、２．７４（ｍ，１Ｈ）、２．３２（ｍ，１Ｈ）、２．１２（ｍ，２Ｈ）、１．８４（ｍ，２Ｈ）、１．６８－１．５（ｍ，５Ｈ）、１．４－１．３（ｍ，５Ｈ）、１．２６　１．２６（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，１Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５８４．５；$C_{31}H_{42}N_3O_8$についての計算値：５８４．３。

【０１５２】
中間体Ｃ４：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２２－｛［（トリフルオロメチル）スルホニル］オキシ｝－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２４），１７，１９，２０，２２，２４－ヘキサエン－５－カルボキシレート

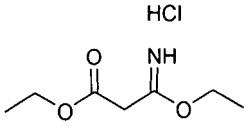
【０１５３】
【化３０】



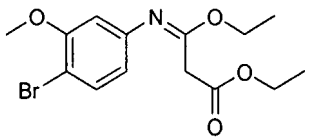
【０１５４】
ピリジン（０．２１８ｍｌ、２．６９ｍｍｏｌ）、次いでＴｆ$_2$Ｏ（０．１３７ｍｌ、０．８０８ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却した中間体Ｃ１（３２２ｍｇ、０．５３９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８ｍＬ）中溶液に滴加した。１時間後、Ｅｔ$_2$Ｏおよび水性ＮａＨＣＯ$_3$を添加し；有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去した。粗製生成物をシリカ（勾配溶出、１２ｇ、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して３５７ｍｇの表題化合物を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．６３（ｓ，１Ｈ）、７．２０（ｓ，１Ｈ）、６．３５（ｓ，１Ｈ）、５．２５（ｍ，２Ｈ）、４．６８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，８．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．３８（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．３２（ｄ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．０（ｍ，１Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、３．３１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．１１（ｍ，１Ｈ）、２．７４（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｍ，２Ｈ）、１．９０（ｍ，２Ｈ）、１．８０（ｍ，４Ｈ）、１．６５（ｍ，３Ｈ）、１．４２（ｍ，２Ｈ）、１．２５（ｍ，５Ｈ）、１．０９（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$７３０．４；Ｃ$_{33}$Ｈ$_{43}$Ｆ$_3$Ｎ$_3$Ｏ$_{10}$Ｓについての計算値：７２９．３。
【０１５５】
中間体Ｃ５：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［（６－ブロモ－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－イル）オキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート
【０１５６】
【化３１】



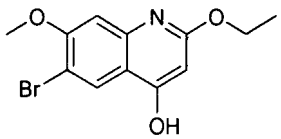
【０１５７】
段階１：エチル３－エトキシ－３－イミノプロパノエート塩酸塩
【０１５８】
【化３２】



【０１５９】
０℃のエチルシアノアセテート（３０ｍＬ、２８１ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（１８．１ｍＬ、２７８ｍｍｏｌ）の無水Ｅｔ$_2$Ｏ（２８．１ｍＬ）中撹拌溶液を、ＨＣｌガスにより飽和するまで曝気した。反応物を２２℃で２０時間撹拌し、次いで濃縮して表題生成物を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ４．７３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；４．２４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；３．８９（ｓ，２Ｈ）；１．５１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）；１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。
【０１６０】
段階２：エチル（３Ｅ）－３－［（４－ブロモ－３－メトキシフェニル）イミノ］－３－エトキシプロパノエート
【０１６１】
【化３３】



【０１６２】
エチル３－エトキシ－３－イミノプロパノエート塩酸塩（５４．２ｇ、２７７ｍｍｏｌ）および４－ブロモ－３－メトキシアニリン（５６．０ｇ、２７７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５００ｍＬ）中混合物を、窒素下で２２℃で２０時間撹拌した。混合物を濾過し、濃縮し、次いでエーテル（１００ｍＬ）中で撹拌し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル６０上でクロマトグラフィー（勾配溶出、ヘキサン中０－５０％ＥｔＯＡｃ）にかけて表題生成物を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；６．４３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；６．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．４＆２．４Ｈｚ，１Ｈ）；４．２８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；４．１５（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；３．８５（ｓ，２Ｈ）；３．２１（ｓ，２Ｈ）；１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）；１．２６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ３４４．０［（Ｍ＋Ｈ）$^+$；Ｃ$_{14}$Ｈ$_{19}$ＢｒＮＯ$_4$についての計算値：３４４．０］。
【０１６３】
段階３：６－ブロモ－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－オール
【０１６４】
【化３４】



【０１６５】
エチル（３Ｅ）－３－［（４－ブロモ－３－メトキシフェニル）イミノ］－３－エトキシプロパノエート（３０．０ｇ、８７ｍｍｏｌ）のＤＯＷＴＨＥＲＭ（３０ｍＬ）中溶液を、ＤＯＷＴＨＥＲＭ（３００ｍＬ）の撹拌溶液に２５０℃で添加した。得られた溶液を２５０℃で５分間撹拌し、ＲＴに冷却し、濾過し、ケークをヘキサン（３×５０ｍＬ）により洗浄し、次いで乾燥させて表題生成物を生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．２５（ｓ，１Ｈ）；６．９２（ｓ，１Ｈ）；５．８０（ｓ，１Ｈ）；４．２７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；３．９７（ｓ，３Ｈ）；１．４６（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ２９８．０［（Ｍ＋Ｈ）$^+$；Ｃ$_{12}$Ｈ$_{13}$ＢｒＮＯ$_3$についての計算値：２９８．０］。
【０１６６】
段階４：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［（６－ブロモ－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－イル）オキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレー

ト
１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－｛［（４－ブロモフェニル）スルホニル］オキシ｝ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２５．０ｇ、５３．８ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－オール（１６．１ｇ、５３．８ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（５２．６ｇ、１６２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（３００ｍＬ）中懸濁液を、７５℃でN_2下で２時間攪拌した。２２℃で、反応物を水（５００ｍＬ）により希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）により抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ層を水（３×１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）により洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル６０上でクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中０から５０％のＥｔＯＡｃにより溶出させて表題生成物を生じさせた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．１３（ｓ，１Ｈ）；７．１６（ｓ，１Ｈ）；６．０２（ｓ，１Ｈ）；５．０５（ｍ，１Ｈ）；４．４９（ｍ，３Ｈ）；４．００（ｓ，３Ｈ）；３．９１（ｍ，２Ｈ）；３．７８（ｓ，３Ｈ）；２．６７（ｍ，１Ｈ）；２．３７（ｍ，１Ｈ）；１．４７（ｓ，３Ｈ）；１．４４（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５２５．０［（Ｍ＋Ｈ）$^+$；$C_{23}H_{30}BrN_2O_7$についての計算値：２９８．０］。

【実施例】

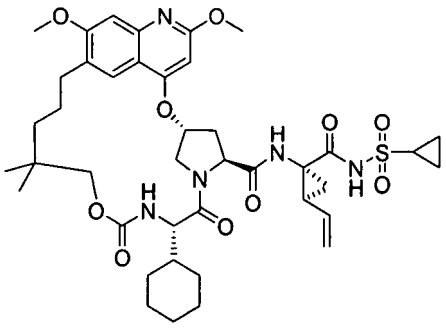
【０１６７】

（実施例１）

（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０，２３－ジメトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０１６８】

【化３５】

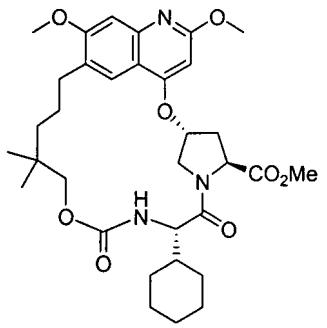


【０１６９】

段階１：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０，２３－ジメトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレート

【０１７０】

【化３６】



【０１７１】

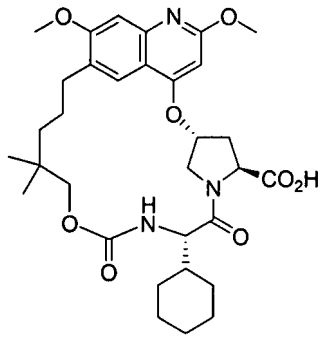
トリメチルオキソニウムトリフルオロボレート（１２．９９ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ１（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に添加した。次いで、混合物をＲＴで５時間攪拌し、水性$NaHCO_3$およびDCMに配した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して４２ｍｇの表題化合物を出発物質との８５：１５の混合物として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６１２．７。

【０１７２】

段階２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０，２３－ジメトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボン酸

【０１７３】

【化３７】



【０１７４】

ＬｉＯＨ（２７．４ｍｇ、０．６５４ｍｍｏｌ）を、段階１からの生成物（４０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液に添加した。３０分後、Et_2Oおよび１ＮのＨＣｌを添加した。これにより固体を沈澱させ、濾過した後、固体を１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭにより溶解させた。次いで、有機層（Et_2O層およびＤＣＭ／ＭｅＯＨ）を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して４６ｍｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５９８．６。

【０１７５】

段階３：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０，２３－ジメトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

ＤＩＥＡ（０．０５４ｍＬ、０．３０８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５２．７ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）を、段階２からの生成物（４６ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）および中間体Ａ１（３０．８ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）中溶液に添加し

た。反応混合物をＲＴで５分間攪拌し、次いで逆相クロマトグラフィー（CH_3CN／水／０．０５％ＴＦＡ）により直接精製して２７ｍｇの表題化合物を白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ９．３０（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｓ，１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．１１（ｓ，１Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、５．７２（ｍ，２Ｈ）、５．２６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．１１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．４４（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２５（ｍ，１Ｈ）、４．２２（ｓ，３Ｈ）、４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９（ｓ，３Ｈ）、３．２８（ｍ，１Ｈ）、３．１５（ｍ，１Ｈ）、２．９５（ｍ，１Ｈ）、２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．３３－２．１４（ｍ，３Ｈ）、１．８９（ｍ，３Ｈ）、１．７７－１．５０（ｍ，６Ｈ）、１．４８－１．２０（ｍ，８Ｈ）、１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｍ，１Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$８１０．６。

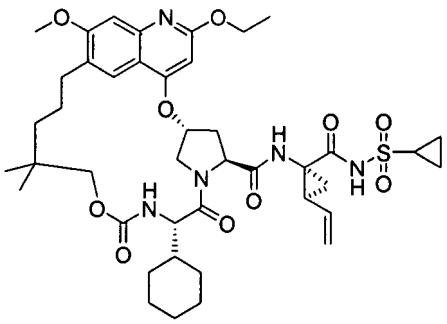
【０１７６】

（実施例２）

（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０１７７】

【化３８】

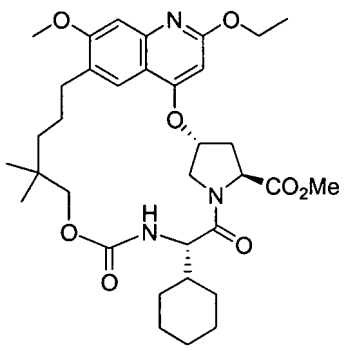


【０１７８】

段階１：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０－エトキシ－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレート

【０１７９】

【化３９】



【０１８０】

K_2CO_3（１１１ｍｇ、０．８０３ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ１（８０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に添加し、次いでヨウ化エチル（０．０２２ｍＬ、０．２６８ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を７０℃に３時間加熱し、ＲＴに冷却し、水、Et_2OおよびＥｔＯＡｃを添加した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して９０ｍｇの表題化合物を、対応するＮ－アルキル化生成物のメチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－１９－エチル－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９，２０－トリオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５，１９，２０－ドデカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレートとの約１：１の混合物として生じさせた。混合物を次の段階に直接使用した。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６２６．５。

【０１８１】

段階２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－{［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル}－２－ビニルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

表題化合物を、実施例１の段階２および３の手順により段階１の生成物から調製した。^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ９．３２（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｓ，１Ｈ）、７．１０（ｓ，１Ｈ）、６．９４（ｓ，１Ｈ）、５．８５（ｓ，１Ｈ）、５．７５（ｍ，１Ｈ）、２．９８（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．６３（ｍ，３Ｈ）、４．４３（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．０９（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｓ，３Ｈ）、３．２７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．１６（ｍ，１Ｈ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）、２．５９（ｍ，１Ｈ）、２．３３（ｍ，１Ｈ）、２．２６（ｍ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，１Ｈ）、２．０３（ｓ，１Ｈ）、１．８８（ｍ，２Ｈ）、１．７９－１．４６（ｍ，９Ｈ）、１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３３－１．２０（ｍ，７Ｈ）、１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｍ，１Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$８２４．７。

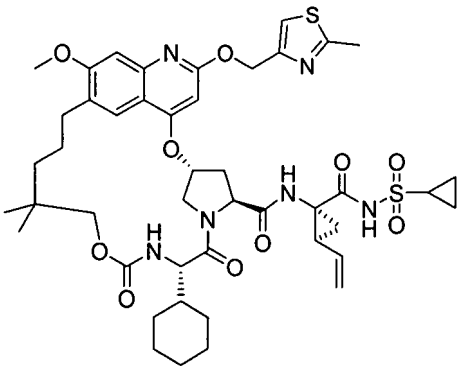
【０１８２】

（実施例３）

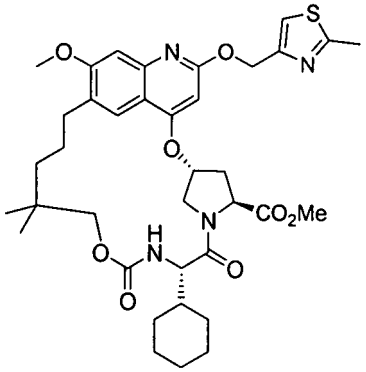
（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－{［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル}－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－２２－［（２－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）メトキシ］－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．$1^{3,6}$．$0^{20,24}$］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

【０１８３】

【化４０】



【０１８４】
段階１：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－２２－［（２－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）メトキシ］－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキシレート
【０１８５】
【化４１】

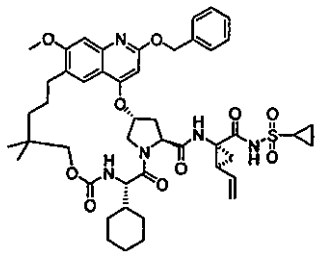
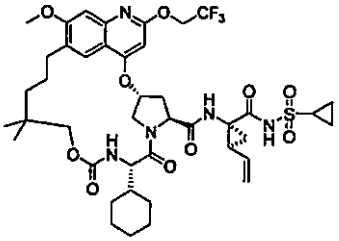


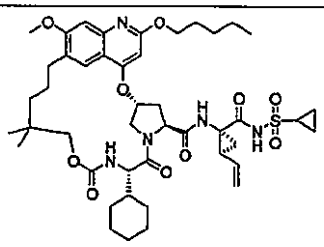
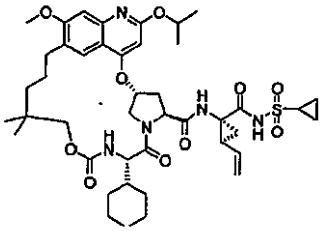
【０１８６】
酸化銀（１００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）および４－（クロロメチル）－２－メチル－１，３－チアゾール（３３ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ３（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に添加した。次いで、混合物を１００℃に１５時間加熱し、ＥｔＯＡｃにより希釈し、ガラスウールのパッドに通して濾過した。次いで、混合物を水およびブラインにより抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去した。次いで、粗製物質をシリカ（勾配溶出、０－７０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して５５ｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$７０９．５；$C_{37}H_{49}N_4O_8S$についての計算値：７０９．３。
【０１８７】
段階２：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－２２－［（２－メチル－１，３－チアゾール－４－イル）メトキシ］－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサム
表題化合物を、実施例１の段階２および３により調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ９．３１（ｓ，１Ｈ）、７．７６（ｓ，１Ｈ）、７．６９（ｓ，１Ｈ）、７．１０（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）、５．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、５．７３（ｍ，１Ｈ）、５．６５（ｍ，２Ｈ）、５．２７（ｄｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１．５ｈｚ，１Ｈ）、４．６８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．４３（ｄｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，７Ｈｚ，１Ｈ）、４．３２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．１０（ｄｄ，ｊ＝１２．０Ｈｚ，２．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．０（ｓ，３Ｈ）、３．１６（ｍ，２Ｈ）、２．９５（ｍ，１Ｈ）、２．７１（ｓ，３Ｈ）、２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．３６（ｍ，１Ｈ）、２．２８（ｍ，１Ｈ）、２．１８（ｍ，１Ｈ）、１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．７７－１．５１（ｍ，７Ｈ）、１．４－１．２（ｍ，９Ｈ）、１．１（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、１．０（ｍ，２Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$９０７．５；$C_{45}H_{59}N_6O_{10}S_2$についての計算値：９０７．４。
【０１８８】
以下の化合物は、実施例２または実施例３により、段階１のヨウ化エチルに代えて適切

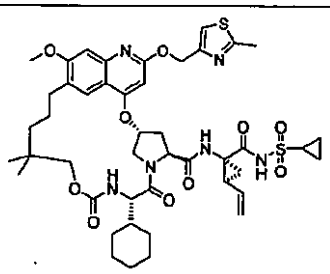
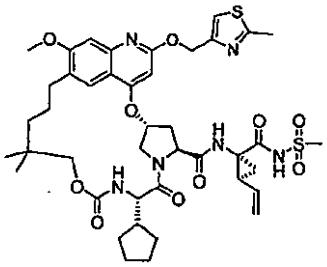
なアルキル化剤および適切な中間体Ｃを使用して調製した。

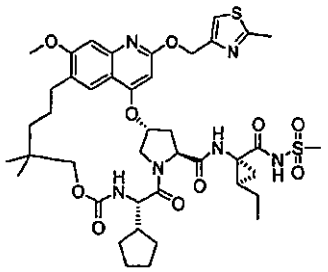
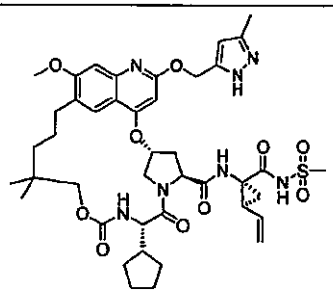
【０１８９】

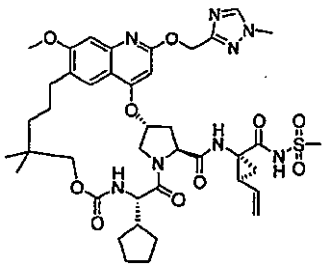
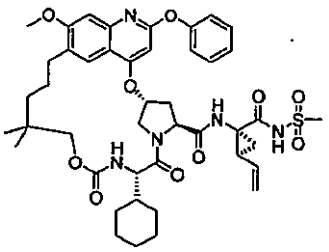
【表３】

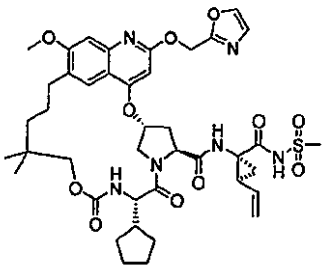
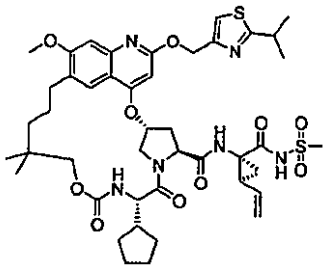
実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS (M+H)+
4		(2R,4S,7S)-20-(ベンジルオキシ)-7-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12,12-ジメチル-6,9-ジオキソ-3,4,6,7,8,9,12,13,14,15-デカヒドロ-2H,11H-16,18-(エタンジイリデン)-2,5-メタノピリド[4,3-k][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	C1	臭化ベンジル	実施例2	886.8
5		(2R,4S,7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12,12-ジメチル-6,9-ジオキソ-20-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3,4,6,7,8,9,12,13,14,15-デカヒドロ-2H,11H-16,18-(エタンジイリデン)-2,5-メタノピリド[4,3-k][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	C1	2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート	実施例2	878.7

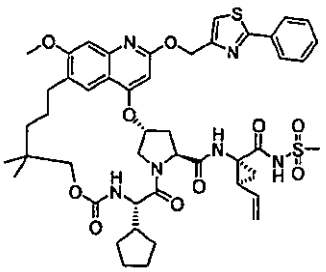
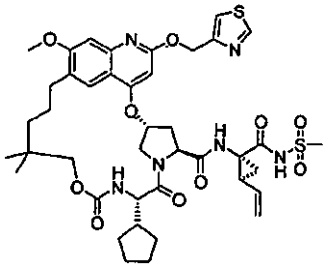
実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS (M+H)+
6		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-20-(ペンチルオキシ)-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	C1	ペンチルヨージド	実施例2	866.8
7		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-20-イソプロポキシ-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	C1	2-ヨードプロパン	実施例2	838.6

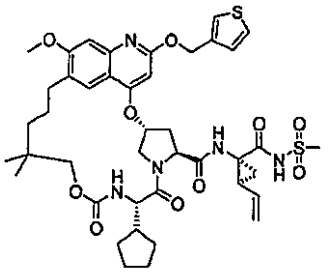
実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS (M+H)+
8		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-20-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	C1	4-(クロロメチル)-2-メチル-1, 3-チアゾール	実施例2	907. 7
9		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-22-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	4-(クロロメチル)-2-メチル-1, 3-チアゾール	実施例3	893. 5

実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS $(M+H)^+$
10		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2R)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-エチルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-22-[(2-メチル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	4-(クロロメチル)-2-メチル-1, 3-チアゾール	実施例3	895. 6
11		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-22-[(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	5-(クロロメチル)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール	実施例3	890. 6

実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS $(M+H)^+$
12		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-22-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メトキシ]-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	3-(クロロメチル)-1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール	実施例3	877. 5
13		(3R, 5S, 8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-22-フェノキシ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C1	ジフェニルヨードニウム塩酸塩	実施例2	872. 4

実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS $(M+H)^+$
14		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-22-(1, 3-オキサゾール-2-イルメトキシ)-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	2-(クロロメチル)-1, 3-オキサゾール	実施例3	863. 3
15		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-[(2-イソプロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	4-(クロロメチル)-2-イソプロピル-1, 3-チアゾール	実施例3	921. 3

実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS $(M+H)^+$
16		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-22-[(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)メトキシ]-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	4-(クロロメチル)-2-フェニル-1, 3-チアゾール	実施例3	955. 3
17		(3R, 5S, 8S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-22-(1, 3-チアゾール-4-イルメトキシ)-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	4-(クロロメチル)-1, 3-チアゾール	実施例3	879. 3

実施例	構造	名称	中間体	アルキル化剤	手順	LRMS (M+H)+
18		(3R,5S,8S)-8-シクロペンチル-N-((1R,2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-22-(3-チエニルメトキシ)-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	C3	3-(クロロメチル)チオフェン	実施例3	878.3

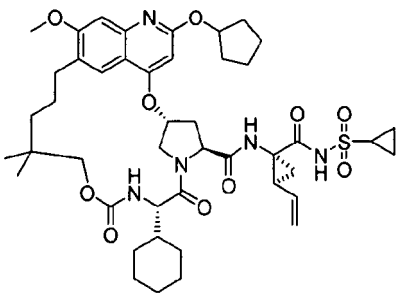
【０１９０】

（実施例１９）

（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０１９１】

【化４２】

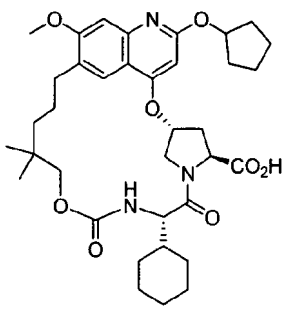


【０１９２】

段階１：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０－（シクロペンチルオキシ）－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボン酸

【０１９３】

【化４３】



【０１９４】

Ph_3P（８８ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（０．０６５ｍｌ、０．３３５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ１（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノール（０．０３０ｍＬ、０．３３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に添加した。反応混合物をＲＴで１８時間攪拌し、次いで水（０．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）を添加し、次いでＬｉＯＨ（５２．７ｍｇ、１．２５５ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、１ＮのＨＣｌおよびEt_2Oを添加し；生成物を沈澱させ、固体を濾別し、１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ中に溶解させ、濃縮して２９ｍｇの表題化合物を白色固体として生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６５２．５。

【０１９５】

段階２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０－（シクロペンチルオキシ）－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

表題化合物を、実施例１の段階３の手順により段階１からの生成物から調製した。^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ９．３１（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｓ，１Ｈ）、７．０８（ｓ，１Ｈ）、６．９０（ｓ，１Ｈ）、５．８６（ｓ，１Ｈ）、５．７５（ｍ，１Ｈ）、５．４８（ｍ，１Ｈ）、５．２８（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．６６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．４５（ｍ，１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．０８（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｓ，３Ｈ）、３．２７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．１７（ｍ，１Ｈ）、２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．６５（ｓ，１Ｈ）、２．５７（ｍ，１Ｈ）、２．２９（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｍ，２Ｈ）、２．０７－１．４９（ｍ，１６Ｈ）、１．４０（ｍ，１Ｈ）、１．３４－１．２０（ｍ，８Ｈ）、１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｍ，１Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$８６４．６。

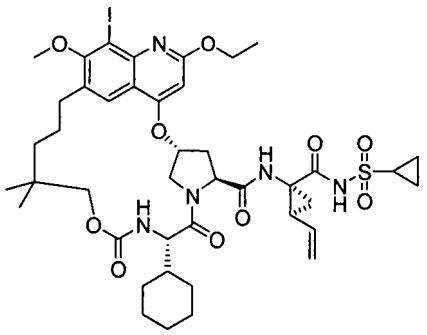
【０１９６】

（実施例２０）

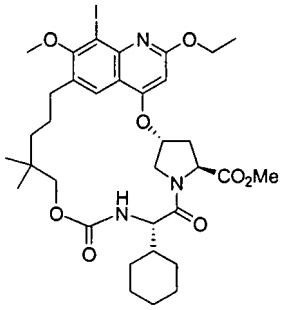
（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２２－ヨード－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０１９７】

【化４４】



【０１９８】
段階１：メチル（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－２０－エトキシ－２２－ヨード－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－エテノ－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキシレート
【０１９９】
【化４５】



【０２００】
ＴｆＯＨ（０．１８ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）、次いでＮＩＳ（４９ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、実施例２の段階１からの生成物（６２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に添加した。５分後、水性$NaHCO_3$を添加し；有機層を分離し、$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去した。残留物を逆相クロマトグラフィー（５－９５％ＭｅＣＮ／０．１５％水性ＴＦＡ）により精製して表題化合物（５２ｍｇ）を黄色固体として得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$７５２．４。
【０２０１】
段階２：（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２２－ヨード－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド
表題化合物を、実施例１の段階２および３の手順により段階１の生成物から調製した。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：１０．０５（ｓ，１Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、６．７９（ｓ，１Ｈ）、６．１３（ｓ，１Ｈ）、５．７５（ｍ，１Ｈ）、５．３３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、５．２１（ｍ，２Ｈ）、４．７０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ）、４．６０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、４．４０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．３５（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．２５（ｍ，１Ｈ）、３．９８（ｍ，１Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、３．３０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ）、３．０５（ｍ，１Ｈ）、２．９１（ｍ，１Ｈ）、２．５４（ｍ，１Ｈ）、２．３９（ｍ，２Ｈ）、２．２－１．８６（ｍ，４Ｈ）、１．８－１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．４７（ｔ，Ｊ

＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）、１．４３－１．１６（ｍ，８Ｈ）、１．０３（ｍ，６Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$９５０．５。

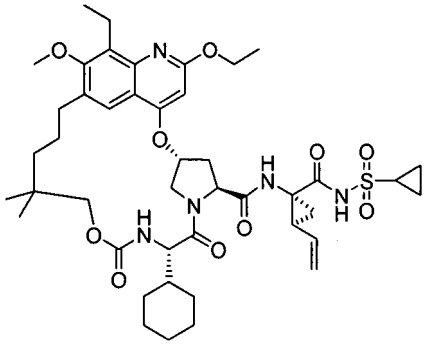
【０２０２】

（実施例２１）

（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２２－エトキシ－１９－エチル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

【０２０３】

【化４６】

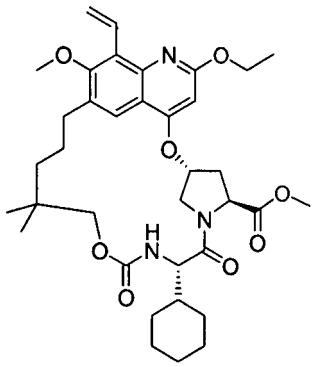


【０２０４】

段階１：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－２２－エトキシ－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－１９－ビニル－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキシレート

【０２０５】

【化４７】



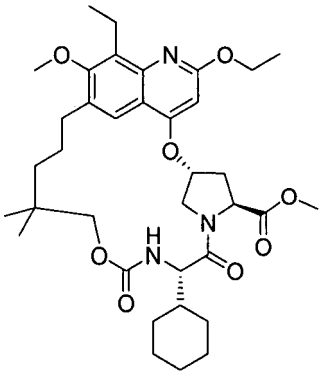
【０２０６】

ビニルトリブチルスズ（０．０１４ｍＬ、０．０４７ｍＬ）およびＰｄ（Ｐｈ$_{3}$Ｐ）$_{4}$（５ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を、実施例２０の段階１からの生成物（３５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）のＰｈＭｅ（５ｍＬ）中溶液に添加した。混合物を９５℃に２時間加熱し；溶媒を真空中で除去し；粗製物質をシリカ（勾配溶出、５－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して２５ｍｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$６５２．５；Ｃ$_{36}$Ｈ$_{50}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{8}$についての計算値：６５２．４。

【０２０７】

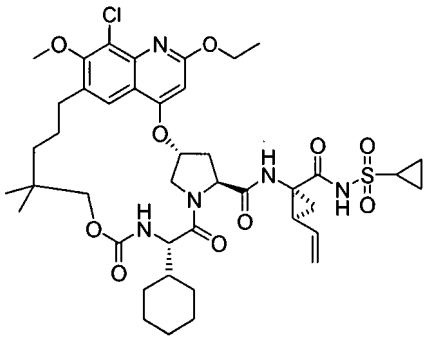
段階２：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－２２－エトキシ－１９－エチル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］

ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキシレート
【０２０８】
【化４８】



【０２０９】
０％Ｐｄ／Ｃ（４ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を、段階１からの生成物（２５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）中溶液に添加し、混合物をH_2下に置いた。１８時間後、混合物をガラスウールのパッドに通して濾過し、溶媒を真空中で除去した。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６５４．５；$C_{36}H_{52}N_3O_8$についての計算値：６５４．４。
【０２１０】
段階３：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２２－エトキシ－１９－エチル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド
表題化合物を、実施例１からの段階２および３により調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ７．５７（ｓ，１Ｈ）、６．３０（ｓ，１Ｈ）、５．８２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、５．３４（ｓ，１Ｈ）、５．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、４．９９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．５７（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．４８（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．４６（ｍ，１Ｈ）、４．３２（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、３．１１（ｍ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）、２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．２９（ｍ，３Ｈ）、１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．７６（ｍ，７Ｈ）、１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．５２－１．４２（ｍ，３Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．３０（ｍ，７Ｈ）、１．０７（ｍ，５Ｈ）、０．８７（ｍ，２Ｈ）、０．８１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$８５２．４；$C_{44}H_{62}N_5O_{10}S$についての計算値：８５２．４。
【０２１１】
（実施例２２）
（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－１９－クロロ－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２２－エトキシ－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド
【０２１２】

【化４９】



【０２１３】

表題化合物を、実施例２０により段階１においてＮ－クロロスクシンイミドを使用して調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１０．０５（ｓ，１Ｈ）、７．５４（ｓ，１Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、６．１４（ｓ，１Ｈ）、５．７４（ｍ，１Ｈ）、５．３１（ｍ，１Ｈ）、５．２１（ｍ，２Ｈ）、５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．６９（ｍ，１Ｈ）、４．５８（ｍ，１Ｈ）、４．４０－４．３１（ｍ，２Ｈ）、４．２９－４．２０（ｍ，１Ｈ）、３．９７（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、３．０４（ｍ，１Ｈ）、２．９２（ｍ，１Ｈ）、２．５４（ｍ，１Ｈ）、２．４２（ｍ，１Ｈ）、２．３０（ｍ，１Ｈ）、２．００（ｍ，２Ｈ）、１．９２（ｍ，２Ｈ）、１．８０－１．６１（ｍ，４Ｈ）、１．５７（ｓ，６Ｈ）、１．５２（ｍ，３Ｈ）、１．４０－１．０９（ｍ，７Ｈ）、１．０３（ｍ，４Ｈ）、０．８９（ｍ，２Ｈ）、０．８０（ｍ，２Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８５８．３；Ｃ$_{42}$Ｈ$_{57}$ＣｌＮ$_{5}$Ｏ$_{10}$Ｓについての計算値：８５８．３。

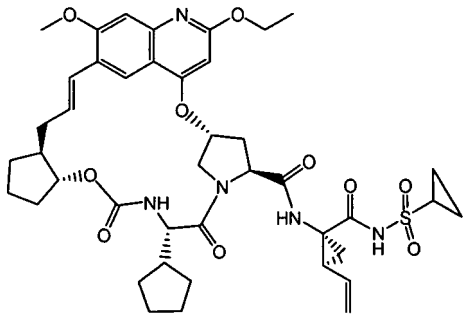
【０２１４】

（実施例２３）

（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｒ，１６Ｓ，１８Ｅ）－８－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２５－エトキシ－２１－メトキシ－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２４－トリアザペンタシクロ［１８．６．２．１^{3,6}．０^{12,16}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２７），１８，２０，２２，２３，２５，２７－ヘプタエン－５－カルボキサミド

【０２１５】

【化５０】

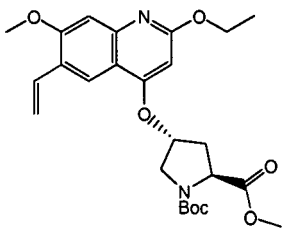


【０２１６】

段階１：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－［（２－エトキシ－７－メトキシ－６－ビニルキノリン－４－イル）オキシ］ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０２１７】

【化５１】



【０２１８】

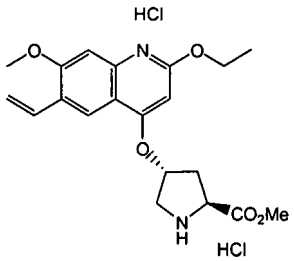
Et_3N（２．１８９ｍＬ、１５．７０ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－ＤＣＭアダクト（０．４２７ｇ、０．５２３ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ５（５．５０ｇ、１０．４７ｍｍｏｌ）およびカリウムビニルトリフルオロボレート（２．１０３ｇ、１５．７０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０５ｍＬ）中溶液に添加した。反応物を３時間加熱還流した。ＥｔＯＨを真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ中に取り、水により洗浄した。次いで、有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗製生成物をシリカ（勾配溶出、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して３．９０ｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$４７３．１；$C_{25}H_{33}N_2O_7$についての計算値：４７３．２。

【０２１９】

段階２：メチル（４Ｒ）－４－［（２－エトキシ－７－メトキシ－６－ビニルキノリン－４－イル）オキシ］－Ｌ－プロリネート二塩酸塩

【０２２０】

【化５２】



【０２２１】

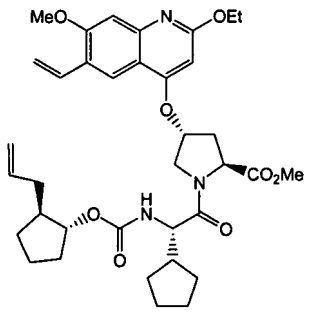
ＨＣｌ（ガス）を、段階１からの生成物（３．９０ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（８３ｍＬ）中溶液に通して１０分間曝気した。溶液を１時間攪拌し、ＤＣＭを真空中で除去して３．５５ｇの表題化合物を白色粉末として生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ－２（ＨＣｌ））$^+$３７３．１；$C_{20}H_{25}N_2O_5$についての計算値：３７３．２。

【０２２２】

段階３：メチル（４Ｒ）－１－｛（２Ｓ）－２－［（｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－アリルシクロペンチル］オキシ｝カルボニル）アミノ］－２－シクロペンチルアセチル｝－４－［（２－エトキシ－７－メトキシ－６－ビニルキノリン－４－イル）オキシ］－Ｌ－プロリネート

【０２２３】

【化５３】



【０２２４】

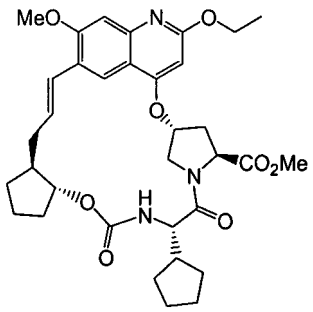
中間体Ｂ２（３．２０ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（９．４６ｍＬ、５４．２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４．９４ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を、段階２からの生成物（４．５２ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中溶液に添加した。１時間後、混合物を水およびＥｔＯＡｃにより抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、粗製生成物をシリカ（勾配溶出、０－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６５０．１；$C_{36}H_{48}N_3O_8$についての計算値：６５０．３。

【０２２５】

段階４：メチル（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１４ａＲ，１７ａＳ，１９Ｅ）－１１－シクロペンチル－３－エトキシ－２３－メトキシ－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１４ａ，１５，１６，１７，１７ａ，１８－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，２１－（エタンジイリデン）－６，９－メタノシクロペンタ［ｒ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボキシレート

【０２２６】

【化５４】



【０２２７】

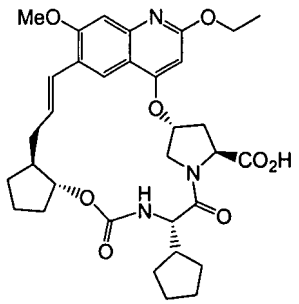
Ｚｈａｎ１ｂ触媒（６６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を、段階３の生成物の一部（２．８５ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（５００ｍＬ）中溶液に添加した。反応物を７０℃に４時間加熱し、次いでＲＴに冷却した。ＲＴで１７時間後、反応物を真空中で濃縮し、粗製生成物をシリカ（勾配溶出、０－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して２．４８ｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６２２．１；$C_{34}H_{44}N_3O_8$についての計算値：６２２．３。

【０２２８】

段階５：（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１４ａＲ，１７ａＳ，１９Ｅ）－１１－シクロペンチル－３－エトキシ－２３－メトキシ－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１４ａ，１５，１６，１７，１７ａ，１８－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，２１－（エタンジイリデン）－６，９－メタノシクロペンタ［ｒ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボン酸

【０２２９】

【化５５】

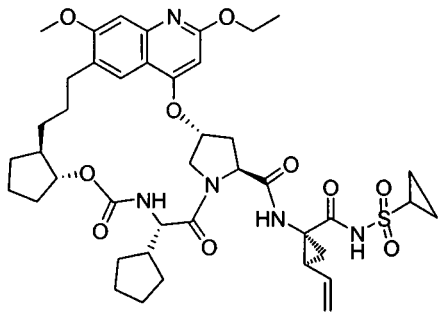


【０２３０】
ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（８３７ｍｇ、１９．９４ｍｍｏｌ）を、段階４からの生成物の一部（２．４８ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（４．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）中溶液に添加した。１時間後、１ＮのＨＣｌおよびＥｔ$_2$Ｏを添加した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃにより洗浄した。合わせた有機層をＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して２．４２ｇの表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６０８．１；Ｃ$_{33}$Ｈ$_{42}$Ｎ$_3$Ｏ$_8$についての計算値：６０８．３。
【０２３１】
段階６：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｒ，１６Ｓ，１８Ｅ）－８－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２５－エトキシ－２１－メトキシ－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２４－トリアザペンタシクロ［１８．６．２．１^{3,6}．０^{12,16}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２７），１８，２０，２２，２３，２５，２７－ヘプタエン－５－カルボキサミド
中間体Ａ１（３７９ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（８２１ｍＬ、４．７４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２７８ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を、段階５からの生成物の一部（１．７９ｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に添加した。１５時間後、混合物をＥｔＯＡｃおよび１ＮのＨＣｌに配した。有機層を分離し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。粗製生成物を逆相ＨＰＬＣ（Ｃ－１８）、０．１５％水性ＴＦＡ中３０－９５％ＭｅＣＮにより精製し、ＭｅＣＮ／水により溶出させ、シリカ（勾配溶出、０－１０％アセトン／ＤＣＭ）上で精製して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$８２０．１；Ｃ$_{42}$Ｈ$_{54}$Ｎ$_5$Ｏ$_{10}$Ｓについての計算値：８２０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ）（ＣＤ$_3$ＯＤ）δ８．１７（ｓ，１Ｈ）、７．１６（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．０７（ｓ，１Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ）、６．３２（ｍ，１Ｈ）、６．２４（ｓ，１Ｈ）、５．７２（ｍ，１Ｈ）、５．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、５．２５（ｄｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．２１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．４０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，６．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．１４（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，３．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．９６（ｍ，１Ｈ）２．５９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，６．５Ｈｚ，１Ｈ）、２．３－２．０（ｍ，８Ｈ）、２．０－１．５（ｍ，１２Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．４－１．１５（ｍ，７Ｈ）、１．０７（ｍ，２Ｈ）、０．９（ｍ，１Ｈ）。
【０２３２】
（実施例２４）
（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｒ，１６Ｒ）－８－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２５－エトキシ－２１－メトキシ－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２４－トリアザペンタシクロ［１８．６．２．１^{3,6}．０^{12,16}．０^{23,27}］ノナコサ－１（２７），２０，２２，２３，２５，２７－ヘキサエン－５－カル

ボキサミド

【０２３３】

【化５６】

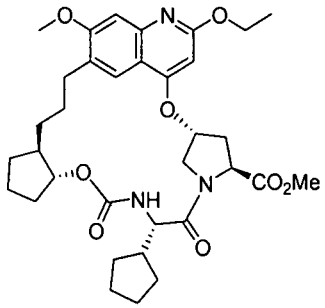


【０２３４】

段階１：メチル（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１４ａＲ，１７ａＲ）－１１－シクロペンチル－３－エトキシ－２３－メトキシ－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１４ａ，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１９，２０－テトラデカヒドロ－６Ｈ－１，２１－エテノ－６，９－メタノシクロペンタ［ｒ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボキシレート

【０２３５】

【化５７】



【０２３６】

窒素下のＰｄ／Ｃ（１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を、実施例２３の段階４からの生成物の一部（１５０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中溶液に添加した。次いで、反応物をH_2下に一晩置いた。反応は、翌朝未完了であった。溶液を濾過してパラジウムを除去し、同じ反応条件に再度供した。３時間後、反応物を濾過し、溶媒を真空中で除去して１００ｍｇの表題化合物を白色固体として生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$６２４．２；$C_{34}H_{46}N_3O_8$についての計算値：６２４．３。

【０２３７】

段階２：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｒ，１６Ｒ）－８－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２５－エトキシ－２１－メトキシ－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２４－トリアザペンタシクロ［１８．６．２．$1^{3,6}$．$0^{12,16}$．$0^{23,27}$］ノナコサ－１（２７），２０，２２，２３，２５，２７－ヘキサエン－５－カルボキサミド

段階１からの生成物を使用して、表題化合物を実施例２３の段階５および６により調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．２６（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、７．０７（ｓ，１Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、５．７７－５．６８（ｍ，２Ｈ）、５．２６（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．１１（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ，１Ｈ）、４．９７（ｂｓ，１Ｈ）、４．５８（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，１Ｈ）、４．４１－４．３７（ｍ，１Ｈ）、４．１５－４．０９（ｍ，２Ｈ）、４．００（ｓ，２Ｈ）、２．９７（ｍ，１Ｈ）、２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ）、２．３４（ｍ，２

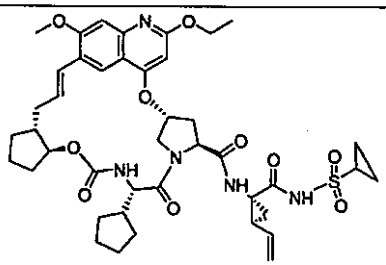
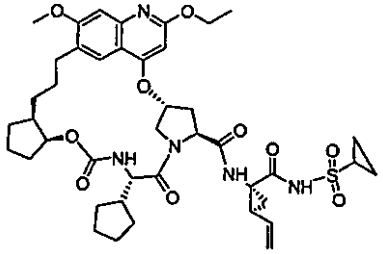
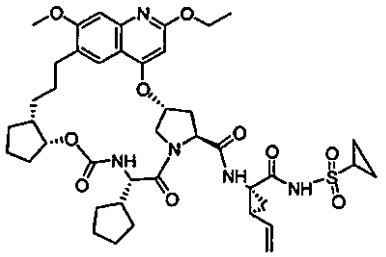
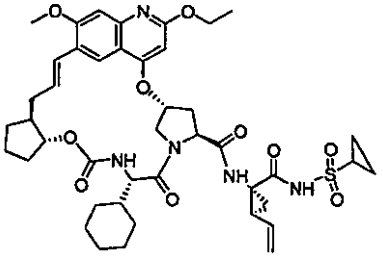
Ｈ）、２．１８－１．８８（ｍ，５Ｈ）、１．８７－１．７２（ｍ，８Ｈ）、１．５４（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，１Ｈ）、１．４０－１．２１（ｍ，７Ｈ）、１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．０９－０．８８（ｍ，２Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８２２．１；$C_{42}H_{56}N_5O_{10}S$についての計算値：８２２．３。

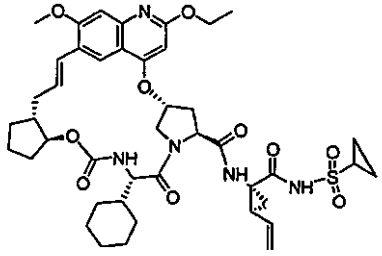
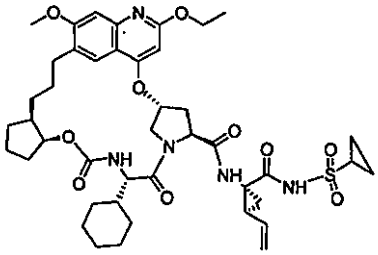
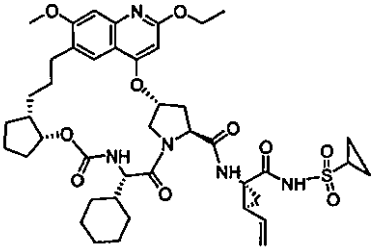
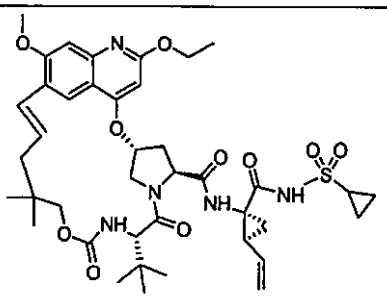
【０２３８】

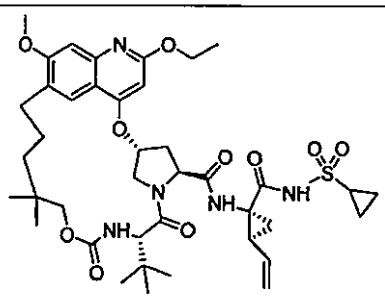
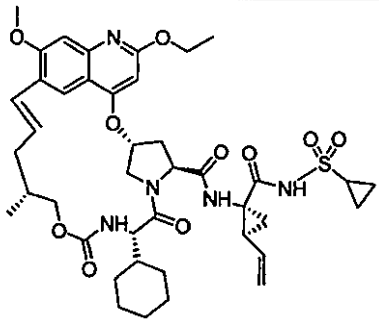
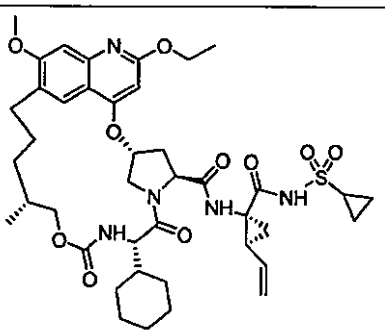
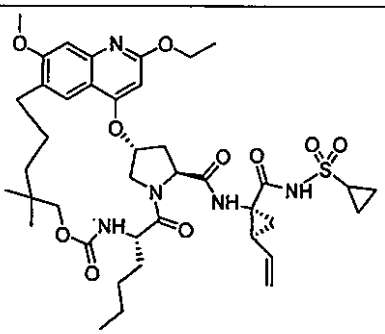
以下の化合物は、参照されている実施例の手順により、適切な中間体ＢおよびＣを使用して調製した。中間体Ｂ４、Ｂ７、Ｂ１１、Ｂ１２、Ｂ１３、Ｂ１４およびＢ１５を利用する化合物はジアステレオマーを生成し、ジアステレオマーは最終段階において逆相ＨＰＬＣにより分離した。

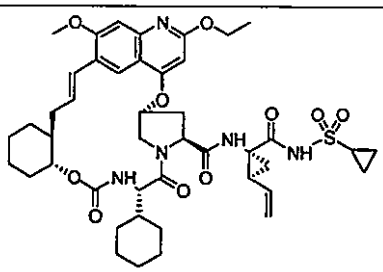
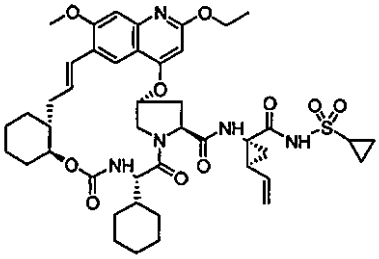
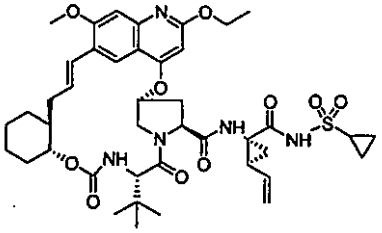
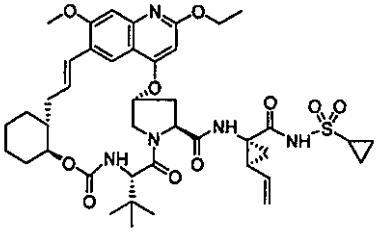
【０２３９】

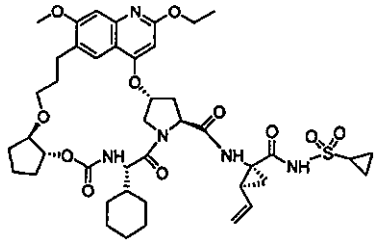
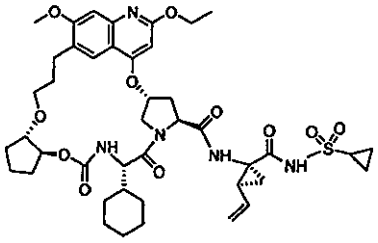
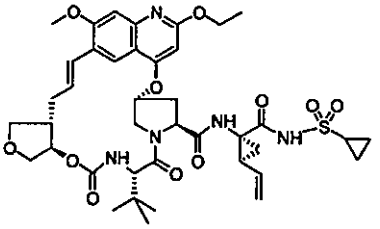
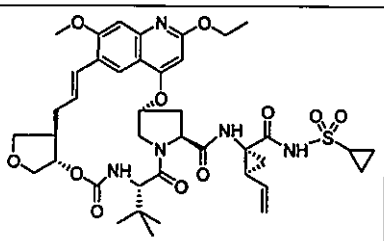
【表４】

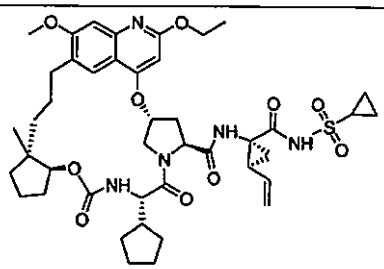
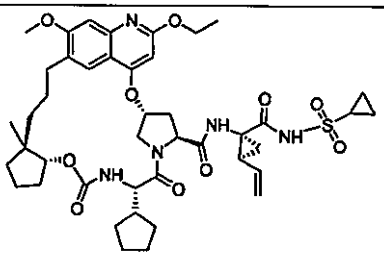
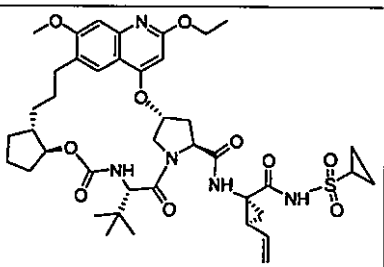
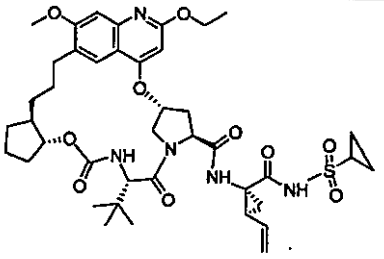
実施例	構造	名称	中間体 B/C	実施例	LRMS $(M+H)^+$
26		(3R, 5S, 8S, 12S, 16R, 18E)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 18, 20, 22, 23, 25, 27-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B3/C5	23	820. 0
27		(3R, 5S, 8S, 12S, 16R)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$ $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B4/C5	24	822. 3
28		(3R, 5S, 8S, 12R, 16S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$ $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B4/C5	24	822. 3
29		(3R, 5S, 8S, 12R, 16S, 18E)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$ $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 18, 20, 22, 23, 25, 27-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B7/C5	23	834. 4

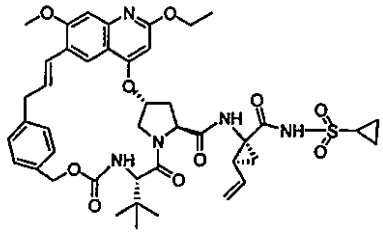
実施例	構造	名称	中間体 B/C	実施例	LRMS $(M+H)^+$
30		(3R, 5S, 8S, 12S, 16R, 18E)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 18, 20, 22, 23, 25, 27-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B7/C5	23	834. 5
31		(3R, 5S, 8S, 12S, 16R)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B7/C5	24	836. 5
32		(3R, 5S, 8S, 12R, 16S)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$ $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B7/C5	24	836. 5
33		(3R, 5S, 8S, 15E)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-エトキシ-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 15, 17, 19, 21, 24-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B8/C5	23	796. 5

実施例	構造	名称	中間体 B/C	実施例	LRMS $(M+H)^+$
34		(3R, 5S, 8S)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-エトキシ-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	B8/C5	24	798. 5
35		(3R, 5S, 8S, 13R, 15E)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-エトキシ-18-メトキシ-13-メチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 15, 17, 19, 21, 24-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B9/C5	23	808. 4
36		(3R, 5S, 8S, 13R)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-エトキシ-18-メトキシ-13-メチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	B9/C5	24	810. 5
37		(3R, 5S, 8S)-8-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-エトキシ-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{20,24}$]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	B10/C5	24	798. 4

実施例	構造	名称	中間体 B/C	実施例	LRMS $(M+H)^+$
38		(3R, 5S, 8S, 12R, 17S, 19E)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 25-トリアザペンタシクロ[19. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,17}$. $0^{24,28}$]トリアコンタ-1(28), 19, 21, 23, 24, 26, 28-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B11/C5	23	848. 4
39		(3R, 5S, 8S, 12S, 17R, 19E)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 25-トリアザペンタシクロ[19. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,17}$. $0^{24,28}$]トリアコンタ-1(28), 19, 21, 23, 24, 26, 28-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B11/C5	23	848. 5
40		(3R, 5S, 8S, 12R, 17S, 19E)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 25-トリアザペンタシクロ[19. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,17}$. $0^{24,28}$]トリアコンタ-1(28), 19, 21, 23, 24, 26, 28-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B13/C5	23	822. 4
41		(3R, 5S, 8S, 12S, 17R, 19E)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 25-トリアザペンタシクロ[19. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,17}$. $0^{24,28}$]トリアコンタ-1(28), 19, 21, 23, 24, 26, 28-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B13/C5	23	822. 4

実施例	構造	名称	中間体B/C	実施例	LRMS (M+H)+
42		(3R,5S,8S,12R,16R)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7,10-ジオキソ-2,11,17-トリオキサ-6,9,25-トリアザペンタシクロ[19.6.2.1^{3,6}.0^{12,16}.0^{24,28}]トリアコンタ-1(28),21,23,24,26,28-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B12/C5	24	852.1
43		(3R,5S,8S,12S,16S)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-26-エトキシ-22-メトキシ-7,10-ジオキソ-2,11,17-トリオキサ-6,9,25-トリアザペンタシクロ[19.6.2.1^{3,6}.0^{12,16}.0^{24,28}]トリアコンタ-1(28),21,23,24,26,28-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B12/C5	24	852.1
44		(3R,5S,8S,12R,16S,18E)-8-t-ブチル-N-((1R,2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル]-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7,10-ジオキソ-2,11,14-トリオキサ-6,9,24-トリアザペンタシクロ[18.6.2.1^{3,6}.0^{12,16}.0^{23,27}]ノナコサ-1(27),18,20,22,23,25,27-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B14/C5	23	810.5
45		(3R,5S,8S,12S,16R,18E)-8-t-ブチル-N-((1R,2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル]-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7,10-ジオキソ-2,11,14-トリオキサ-6,9,24-トリアザペンタシクロ[18.6.2.1^{3,6}.0^{12,16}.0^{23,27}]ノナコサ-1(27),18,20,22,23,25,27-ヘプタエン-5-カルボキサミド	B14/C5	23	810.5

実施例	構造	名称	中間体 B/C	実施例	LRMS (M+H)+
46		(3R, 5S, 8S, 12S, 16S)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-16-メチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(26), 20, 22, 24, 27-ペンタエン-5-カルボキサミド	B15/C5	24	836. 7
47		(3R, 5S, 8S, 12R, 16R)-8-シクロペンチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-16-メチル-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(26), 20, 22, 24, 27-ペンタエン-5-カルボキサミド	B15/C5	24	836. 7
48		(3R, 5S, 8S, 12S, 16S)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B17/C5	24	810. 5
49		(3R, 5S, 8S, 12R, 16R)-8-t-ブチル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7, 10-ジオキソ-2, 11-ジオキサ-6, 9, 24-トリアザペンタシクロ[18. 6. 2. $1^{3,6}$. $0^{12,16}$. $0^{23,27}$]ノナコサ-1(27), 20, 22, 23, 25, 27-ヘキサエン-5-カルボキサミド	B16/C5	24	810. 6

実施例	構造	名称	中間体B/C	実施例	LRMS (M+H)+
50		(3R,5S,8S,18E)-8-t-ブチル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-25-エトキシ-21-メトキシ-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,24-トリアザペンタシクロ[18.6.2.2^{13,16}.1^{3,6}.0^{23,27}]ヘントリアコンタ-1(27),13,15,18,20,22,23,25,27,29-デカエン-5-カルボキサミド	B18/C5	23	830.1

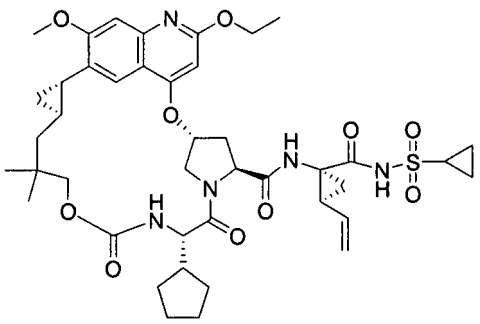
【０２４０】

（実施例５１）

（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１７ａＲ，１８ａＳ）－１１－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－３－エトキシ－２１－メトキシ－１６，１６－ジメチル－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１８ａ－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，１９－エテノ－６，９－メタノシクロプロパ［ｏ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボキサミド

【０２４１】

【化５８】

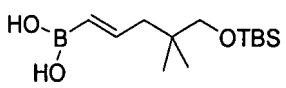


【０２４２】

段階１：（（１Ｅ）－５－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４，４－ジメチルペンター１－エン－１－イル）ボロン酸

【０２４３】

【化５９】



【０２４４】

$Br_2BH-SMe_2$（１５．３８ｍｌ、９３ｍｍｏｌ）を、ｔ－ブチル［（２，２－ジメチルペンター４－イン－１－イル）オキシ］ジメチルシラン（２０ｇ、８８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２６ｍｌ）中溶液に添加した。次いで、混合物をＲＴで２時間攪拌し、次いで０℃に冷却した。次いで、冷却溶液を、水性ＮａＯＨ（１９４ｍｌ、１９４ｍｍｏｌ）およびEt_2O（６００ｍＬ）の０℃溶液に添加した。混合物を水浴中でＲＴで３０分間攪拌した。次いで、有機層を分離し；水層をEt_2O（１×）により洗浄し；合わせた有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去して２１．８ｇの粗製物質を得、

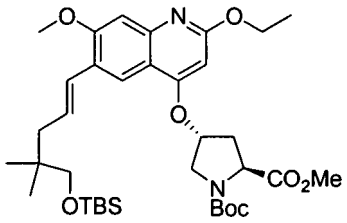
粗製物質を次の反応に直接使用した。

【０２４５】

段階２：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－｛［６－（（１Ｅ）－５－｛［ｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ｝－４，４－ジメチルペンター１－エン－１－イル）－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－イル］オキシ｝ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０２４６】

【化６０】



【０２４７】

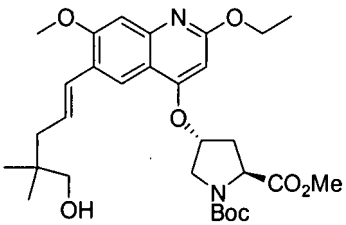
Cs_2CO_3（３６．７ｇ、１１２ｍｍｏｌ）および$Pd(Ph_3P)_4$（４．３３ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ５（１８．３８ｇ、６７．５ｍｍｏｌ）および段階１からの生成物（１９．７ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）のＰｈＭｅ（２８１ｍＬ）および水（９４ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を還流凝縮器下で加熱還流した。２１時間後、反応物を水およびＥｔＯＡｃにより希釈した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して粗製物質を生じさせ、粗製物質をシリカ（勾配溶出、０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題生成物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６７３．２；$C_{36}H_{57}N_2O_8Si$についての計算値：６７３．３。

【０２４８】

段階３：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－（｛２－エトキシ－６－［（１Ｅ）－５－ヒドロキシ－４，４－ジメチルペンター１－エン－１－イル］－７－メトキシキノリン－４－イル｝オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０２４９】

【化６１】



【０２５０】

$(HF)_3$－Et_3N（５２３ｍＬ、３２１０ｍｍｏｌ）を、段階２からの生成物（５４ｇ、８０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０２ｍＬ）中溶液に０℃で添加した。次いで、混合物をＲＴに加温した。１５時間後、溶媒を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）および水（４５０ｍＬ）中に取った。次いで、Na_2CO_3（５５３ｇ、５２１６ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。次いで、溶液を１５分間攪拌し、次いで有機層を１０％$NaHCO_3$（１×）およびブライン（１×）により抽出し、$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去した。元の水層をＥｔＯＡｃにより逆抽出し、第１の抽出物と合わせた。次いで、粗製物質をシリカ（勾配溶出、０－８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５５９．３；$C_{30}H_{43}N_2O_8$についての計算値：５５９．３。

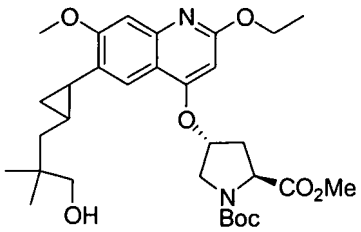
【０２５１】

段階４：１－ｔ－ブチル２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（｛２－エトキシ－６－［２

－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）シクロプロピル］－７－メトキシキノリン－４－イル｝オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート

【０２５２】

【化６２】



【０２５３】

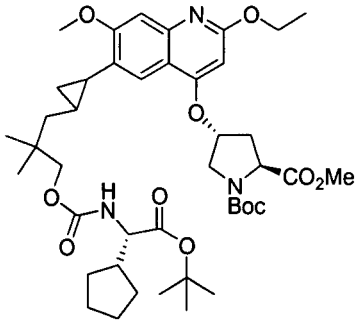
酢酸パラジウム（０．６７ｇ、２．９７ｍｏｌ）および新たに調製したジアゾメタン（３００ｍＬ、Et_2O中０．５Ｍ溶液、１５０ｍｍｏｌ）を、０℃に冷却した段階３からの生成物（１６．６ｇ、２９．７ｍｍｏｌ）のEt_2O（３００ｍＬ）中溶液に添加した。１５分後、N_2を混合物に通して１５分間曝気し、黒色の混合物をＣＥＬＩＴＥに通してEt_2Oを溶出剤として用いて濾過した。溶媒を真空中で除去し、残留物をEt_2O（３００ｍＬ）中に取り、０℃に冷却した。次いで、酢酸パラジウム（０．６７ｇ、２．９７ｍｏｌ）および新たに調製したジアゾメタン（１００ｍＬ、Et_2O中０．５Ｍ溶液、５０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、N_2を混合物に通して１５分間曝気し、黒色の混合物をＣＥＬＩＴＥに通してEt_2Oを溶出剤として用いて濾過した。溶媒を真空中で除去し、残留物をEt_2O（３００ｍＬ）中に取り、０℃に冷却した。次いで、酢酸パラジウム（０．６７ｇ、２．９７ｍｏｌ）および新たに調製したジアゾメタン（１００ｍＬ，Et_2O中０．５Ｍ溶液、５０ｍｍｏｌ）を添加した。１５分後、N_2を混合物に通して１５分間曝気し、黒色の混合物をＣＥＬＩＴＥに通してEt_2Oを溶出剤として用いて濾過した。溶媒を真空中で除去し、粗製生成物をシリカ（勾配溶出、０－６０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$５７３．２；$C_{31}H_{45}N_2O_8$についての計算値：５７３．３。

【０２５４】

段階５：メチル（４Ｒ）－４－｛［６－（２－｛３－［（｛［（１Ｓ）－２－ｔ－ブトキシ－１－シクロペンチル－２－オキソエチル］アミノ｝カルボニル）オキシ］－２，２－ジメチルプロピル｝シクロプロピル）－２－エトキシ－７－メトキシキノリン－４－イル］オキシ｝－Ｌ－プロリネート

【０２５５】

【化６３】



【０２５６】

４－ジメチルアミノピリジン（４．０７ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）および（αＳ）－α－イソシアナトシクロペンタン酢酸の１，１－ジメチルエチルエステル（１０．９ｇ、４８．４ｍｍｏｌ）を、段階４からの生成物（１９．１ｇ、３３．４ｍｍｏｌ）のＰｈＭｅ（３００ｍＬ）中溶液に添加した。１００℃で１８時間加熱した後、溶媒を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ中に溶解させ、水性１０％$KHSO_4$およびブラインにより洗浄し

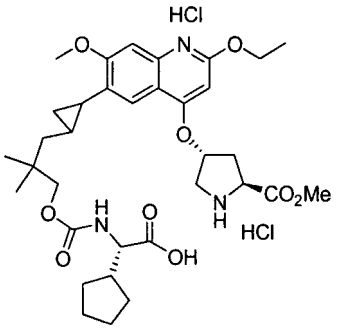
た。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去し、得られた油状物をシリカ（勾配溶出、５－４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して表題化合物を無色固体として生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$７９８．３；$C_{43}H_{64}N_3O_{11}$についての計算値：７９８．４。

【０２５７】

段階６：（２Ｓ）－シクロペンチル［（｛３－［２－（２－エトキシ－７－メトキシ－４－｛［（３Ｒ，５Ｓ）－５－（メトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル］オキシ｝キノリン－６－イル）シクロプロピル］－２，２－ジメチルプロポキシ｝カルボニル）アミノ］酢酸二塩酸塩

【０２５８】

【化６４】



【０２５９】

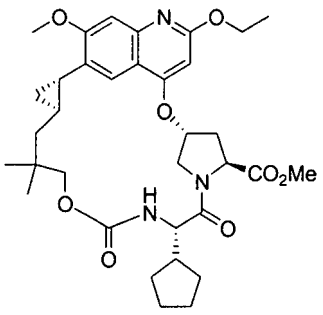
段階５からの生成物（２５．２ｇ、３１．６ｍｍｏｌ）のジオキサン中４．０ＮのＨＣｌ（４００ｍＬ）中溶液を、６時間撹拌した。N_2を溶液に通して１５分間曝気し、溶媒を真空中で濃縮して２０．３ｇの表題化合物を粘稠油状物として生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ－２（ＨＣｌ））$^+$６４２．３；$C_{34}H_{48}N_3O_9$についての計算値：６４２．３。

【０２６０】

段階７：メチル（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１７ａＲ，１８ａＳ）－１１－シクロペンチル－３－エトキシ－２１－メトキシ－１６，１６－ジメチル－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１８ａ－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，１９－（エタンジイリデン）－６，９－メタノシクロプロパ［ｏ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボキシレート

【０２６１】

【化６５】



【０２６２】

ジイソプロピルエチルアミン（１８．４ｇ、１４２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１６．２ｇ、４２．６ｍｍｏｌ）を、段階６の生成物（２０．３ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４Ｌ）中溶液に添加した。混合物を１８時間撹拌し；溶媒を真空中で蒸発させ；残留物をシリカ（３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）上で精製して１１．６ｇの１：１のジアステレオマー混合物を生じさせた。この混合物をヘキサン中２０％ＩＰＡ中に溶解させ、内径

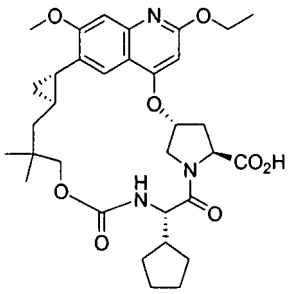
１０ｃｍ×長さ５０ｃｍ、２０μＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤカラム（２０％ＩＰＡ／ヘキサン）上で４回のインジェクションにおいて精製した。第１の溶出ジアステレオマーからの合わせたフラクションをプールし、真空中で蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃおよび水性１０％$KHSO_4$に配し；有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて表題化合物を単一のジアステレオマーとして生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６２４．３；$C_{34}H_{46}N_3O_8$についての計算値：６２４．３。

【０２６３】

段階８：（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１７ａＲ，１８ａＳ）－１１－シクロペンチル－３－エトキシ－２１－メトキシ－１６，１６－ジメチル－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１８ａ－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，１９－（エタンジイリデン）－６，９－メタノシクロプロパ［ｏ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボン酸

【０２６４】

【化６６】



【０２６５】

段階７からの生成物（４．５５ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（１．７５ｇ、７２．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／水（それぞれ８０ｍＬ）中溶液を、６５℃で３時間加熱した。反応混合物を１０％$KHSO_4$中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２×）により抽出した。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて表題のカルボン酸を生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^+$（Ｍ＋Ｈ）$^+$６１０．３；$C_{33}H_{44}N_3O_8$についての計算値：６１０．３。

【０２６６】

段階９：（６Ｒ，８Ｓ，１１Ｓ，１７ａＲ，１８ａＳ）－１１－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－３－エトキシ－２１－メトキシ－１６，１６－ジメチル－１０，１３－ジオキソ－７，８，１０，１１，１２，１３，１５，１６，１７，１７ａ，１８，１８ａ－ドデカヒドロ－６Ｈ－１，１９－エテノ－６，９－メタノシクロプロパ［ｏ］ピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－８－カルボキサミド

段階８からの生成物（０．９３ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、中間体Ａ１（０．４９ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．７６ｇ、２．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１．０７５ｍＬ、６．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中溶液を、２時間攪拌した。水（１００ｍＬ）および水性１０％$KHSO_4$をｐＨ約３になるまで添加し、得られた白色固体を濾別した。次いで、固体をＥｔＯＡｃ中に溶解させ、水性１０％$KHSO_4$（２×）により洗浄し、水層をＥｔＯＡｃにより逆抽出した。合わせた有機物をブラインにより洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して黄色ゴム状物を生じさせた。ゴム状物をシリカ（勾配溶出－ＤＣＭ中１から８％のＭｅＯＨ）上で精製して生成物を白色粉末として生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ）（CD_3OD）δ７．６２（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．１１（ｓ，１Ｈ）、６．２７（ｓ，１Ｈ）、５．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、５．３７（ｓ，１Ｈ）、５．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．０５（ｍ，２Ｈ）、４．４０（ｑ，Ｊ＝７Ｈｚ，２Ｈ）、４．３４（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．２９－４．２２（ｍ，２Ｈ）、４．０（ｂｒ，ｓ

，１Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）、３．５０（ｄ，Ｊ＝１１Ｈｚ．１Ｈ）、２．９５（ｂｒ，ｓ，１Ｈ）、２．４９（ｍ，１Ｈ）、２．１５（ｍ，１Ｈ）、１．９－１．６（ｍ，７Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝７Ｈｚ，３Ｈ）、１．３６－１．２２（ｍ，６Ｈ）、１．０（ｂｒ　ｓ，５Ｈ）、０．８８（ｂｒ　ｓ，４Ｈ）、０．６６（ｍ，１Ｈ）、０．２１（ｍ，１Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８２２．２；$C_{42}H_{56}N_5O_{10}S$についての計算値：８２２．３。

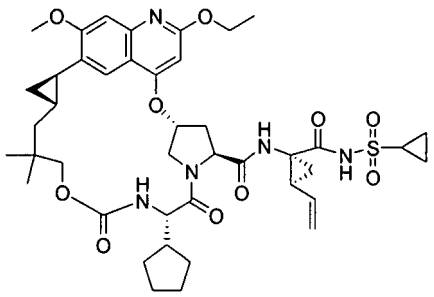
【０２６７】

（実施例５２）

（２Ｒ，４Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１６Ｒ）－１１－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２４－メトキシ－６，６－ジメチル－９，１２－ジオキソ－８，１７－ジオキサ－１０，１３，２１－トリアザペンタシクロ［１６．６．２．１^{13,16}．０^{2,4}．０^{22,26}］ヘプタコサ－１（２４），１８（２６），１９，２１，２２，２５－ヘキサエン－１４－カルボキサミド

【０２６８】

【化６７】

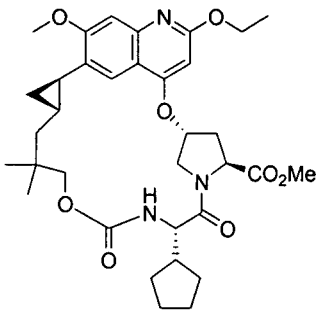


【０２６９】

段階１：メチル（２Ｒ，４Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１６Ｒ）－１１－シクロペンチル－２０－エトキシ－２４－メトキシ－６，６－ジメチル－９，１２－ジオキソ－８，１７－ジオキサ－１０，１３，２１－トリアザペンタシクロ［１６．６．２．１^{13,16}．０^{2,4}．０^{22,26}］ヘプタコサ－１（２４），１８（２６），１９，２１，２２，２５－ヘキサエン－１４－カルボキシレート

【０２７０】

【化６８】



【０２７１】

実施例５１の段階７からの第２の溶出ジアステレオマーの合わせたフラクションをプールし、真空中で蒸発させた。残留物をＥｔＯＡｃおよび水性１０％$KHSO_4$に配し；有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて表題化合物を単一のジアステレオマーとして生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$６２４．３；$C_{34}H_{46}N_3O_8$についての計算値：６２４．３。

【０２７２】

段階２：（２Ｒ，４Ｓ，１１Ｓ，１４Ｓ，１６Ｒ）－１１－シクロペンチル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニ

ルシクロプロピル）－２０－エトキシ－２４－メトキシ－６，６－ジメチル－９，１２－ジオキソ－８，１７－ジオキサ－１０，１３，２１－トリアザペンタシクロ［１６．６．２．１^{13,16}．０^{2,4}．０^{22,26}］ヘプタコサ－１（２４），１８（２６），１９，２１，２２，２５－ヘキサエン－１４－カルボキサミド

表題化合物を、実施例５１からの段階８および９により調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ）（CD_3OD）δ７．６３　９ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．１１（ｓ，１Ｈ）、６．２７（ｓ，１Ｈ）、５．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、５．３７（ｓ，１Ｈ）、５．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．５Ｈｚ，１Ｈ）、５．０５（ｍ，２Ｈ）、４．４０（ｑ，＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）、４．３４（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ）、４．２８（ｍ，１Ｈ）、４．２３（ｍ，１Ｈ）、４．０（ｍ，１Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）、３．５０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、２．９５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、２．４９（ｍ，２Ｈ）、２．１５（ｍ，４Ｈ）、１．９０－１．６２（ｍ，７Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）、１．３８－１．２２（ｍ，６Ｈ）、１．０６（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９１（ｓ，３Ｈ）、０．８７　９ｍ，２Ｈ）、０．６７（ｍ，１Ｈ）、０．２１（ｍ，１Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８２２．２；$C_{42}H_{56}N_5O_{10}S$についての計算値：８２２．３。

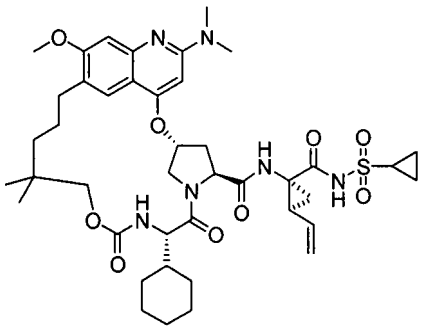
【０２７３】

（実施例５３）

（２Ｒ，４Ｓ，７Ｓ）－７－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－２０－（ジメチルアミノ）－２３－メトキシ－１２，１２－ジメチル－６，９－ジオキソ－３，４，６，７，８，９，１２，１３，１４，１５－デカヒドロ－２Ｈ，１１Ｈ－１６，１８－（エタンジイリデン）－２，５－メタノピリド［４，３－ｋ］［１，１０，３，６］ジオキサジアザシクロノナデシン－４－カルボキサミド

【０２７４】

【化６９】



【０２７５】

ジメチルアミン（０．２６９ｍＬ、ＭｅＯＨ中２Ｍ、０．５３９ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ２（５０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に添加した。次いで、混合物を１００℃に２時間加熱し、ＲＴに冷却し、逆相クロマトグラフィー（勾配溶出、３０－９５％ＭｅＣＮ／水中０．１５％ＴＦＡ）により直接精製して表題化合物を白色固体（１７ｍｇ）として生じさせた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）：δ９．３３（ｓ，１Ｈ）、７．６１（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、６．４９（ｓ，１Ｈ）、５．７５（ｍ，２Ｈ）、５．３０（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ）、５．１３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．６２（ｄ，Ｊ＝１１．５，１Ｈ）、４．４４（ｍ，１Ｈ）、４．３３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．２７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ）、４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９（ｓ，３Ｈ）、３．４１（ｓ，６Ｈ）、３．２８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）、３．１３（ｍ，１Ｈ）、２．９７（ｍ，１Ｈ）、２．５９（ｍ，１Ｈ）、２．３２（ｍ，１Ｈ）、２．１９（ｍ，２Ｈ）、１．９１（ｍ，３Ｈ）、１．７８－１．２１（ｍ，１５Ｈ）、１．１２（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、１．０１（ｍ，１Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８２

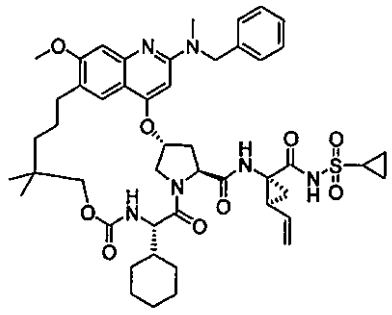
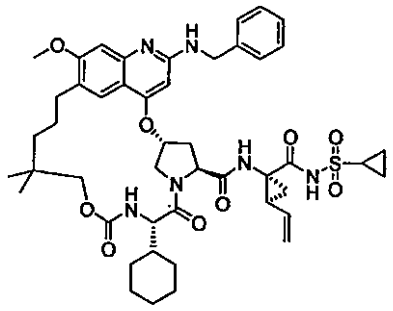
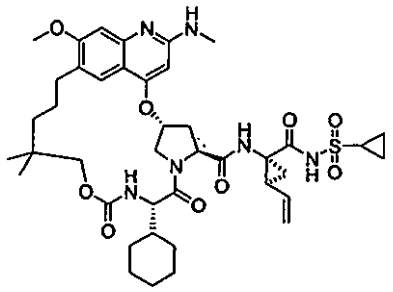
３．７。

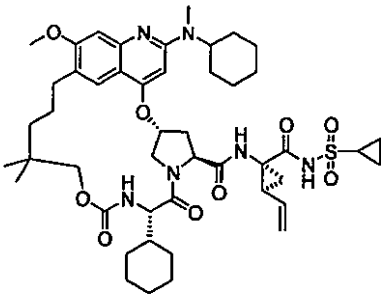
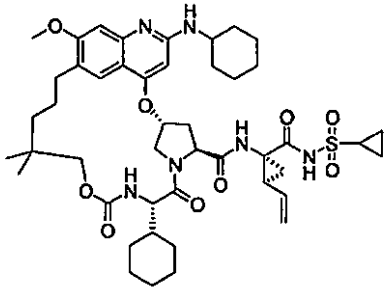
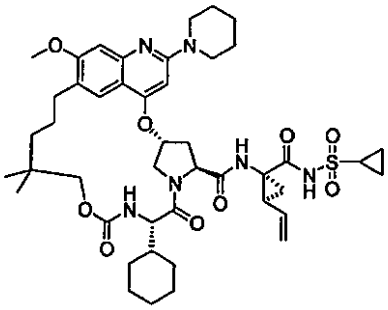
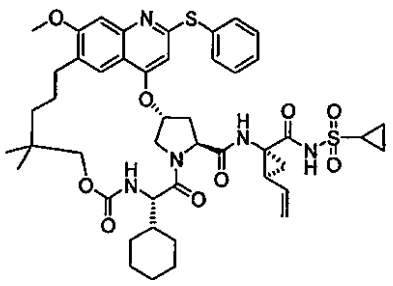
【０２７６】

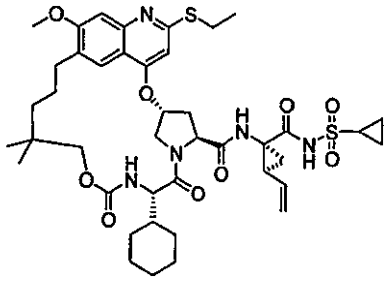
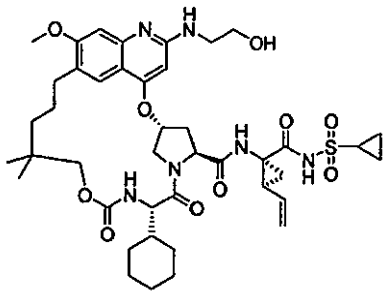
以下の化合物は、実施例１０により、ジメチルアミンに代えて適切なアミンを使用して調製した。

【０２７７】

【表５】

実施例	構造	名称	アミン	LRMS (M+H)$^+$
54		(2R, 4S, 7S)-20-[ベンジル(メチル)アミノ]-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k] [1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	N-メチルベンジルアミン	899.5
55		(2R, 4S, 7S)-20-(ベンジルアミノ)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k] [1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	ベンジルアミン	885.6
56		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-20-(メチルアミノ)-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k] [1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	メチルアミン	809.7

実施例	構造	名称	アミン	LRMS (M+H)+
57		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-20-[シクロヘキシル(メチル)アミノ]-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	N-メチルシクロヘキサンアミン	891.3
58		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-20-(シクロヘキシルアミノ)-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	シクロヘキシルアミン	877.2
59		(2R, 4S, 7S)-7-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-[[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-23-メトキシ-12, 12-ジメチル-6, 9-ジオキソ-20-ピペリジン-1-イル-3, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15-デカヒドロ-2H, 11H-16, 18-(エタンジイリデン)-2, 5-メタノピリド[4, 3-k][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシン-4-カルボキサミド	ピペリジン	863.7
60		(3R, 5S, 8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R, 2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13, 13-ジメチル-7, 10-ジオキソ-22-(フェニルチオ)-2, 11-ジオキサ-6, 9, 21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23), 17, 19, 21, 24-ペンタエン-5-カルボキサミド	チオフェノール	888.5

実施例	構造	名称	アミン	LRMS (M+H)+
61		(3R,5S,8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-(エチルチオ)-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	エタンチオール	840.3
62		(3R,5S,8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	2-アミノエタノール	839.5

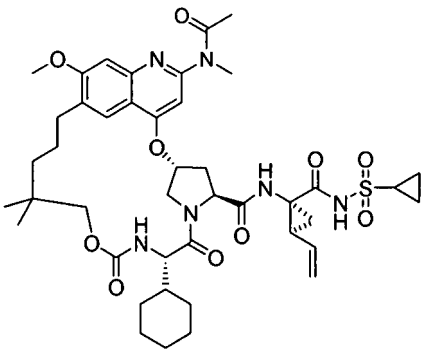
【０２７８】

（実施例６３）

（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－２２－［アセチル（メチル）アミノ］－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

【０２７９】

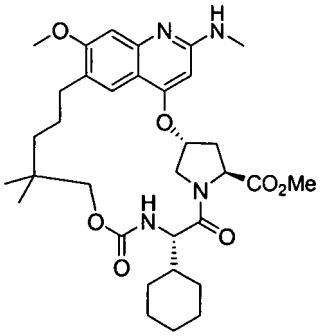
【化７０】



【０２８０】

段階１：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－２２－（メチルアミノ）－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキシレート

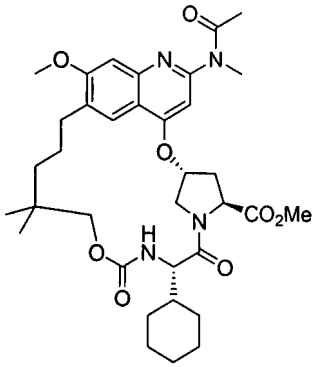
【０２８１】
【化７１】



【０２８２】
メチルアミン（０．６８５ｍＬ、１０Ｍ、１．３７ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ４（１００ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を１００℃に１５時間加熱した。残留物をＲＴに冷却し、分取ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ　ＬＵＮＡ、１００×３０ｍｍカラム、０．１５％水性ＴＦＡ中５から９５％のＭｅＣＮにより直接精製し、アセトニトリル／水＋０．１％ＴＦＡにより溶出させて、ＥｔＯＡｃおよび飽和重炭酸ナトリウムによる後処理後に表題化合物を生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$６１１．４；$C_{33}H_{47}N_4O_7$についての計算値：６１１．４。

【０２８３】
段階２：メチル（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－２２－［アセチル（メチル）アミノ］－８－シクロヘキシル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキシレート

【０２８４】
【化７２】



【０２８５】
Et_3N（０．００５ｍＬ、０．０４１ｍｍｏｌ）および無水酢酸（０．０１２ｍＬ，０．１２３ｍｍｏｌ）を、段階１からの生成物（２５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に添加した。２時間後、溶媒を真空中で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ中に取り、１０％$KHSO_4$により抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$６５３．４；$C_{35}H_{49}N_4O_8$についての計算値：６５３．４。

【０２８６】
段階３：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－２２－［アセチル（メチル）アミノ］－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．

２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

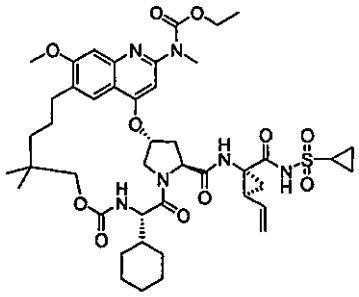
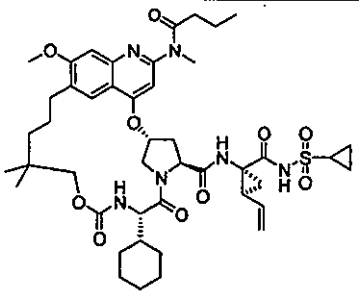
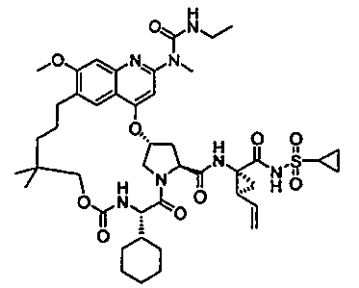
表題化合物を、実施例１の段階２および３により調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１２．１７（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｍ，１Ｈ）、７．６２（ｍ，１Ｈ）、７．５２（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．１６（ｍ，２Ｈ）、６．８４（ｍ，１Ｈ）、６．４５（ｓ，１Ｈ）、６．３６（ｓ，１Ｈ）、５．８９（ｍ，１Ｈ）、５．７９（ｍ，２Ｈ）、５．４６（ｍ，２Ｈ）、５．２９－５．０８（ｍ，５Ｈ）、４．９９（ｍ，２Ｈ）、４．６２（ｍ，１Ｈ）、４．３９（ｍ，２Ｈ）、４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．９１－３．８２（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、３．４９－３．３７（ｍ，２Ｈ）、３．１４（ｍ，１Ｈ）、３．０５（ｍ，１Ｈ）、２．７１－２．４１（ｍ，２Ｈ）、２．２１－２．１０（ｍ，３Ｈ）、１．９０－１．６９（ｍ，３Ｈ）、３．１３（ｓ，６Ｈ）、１．２０（ｍ，２Ｈ）、１．１０－１．０２（ｍ，４Ｈ）、０．９５－０．７９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８５１．５；Ｃ$_{43}$Ｈ$_{59}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{10}$Ｓについての計算値：８５１．４。

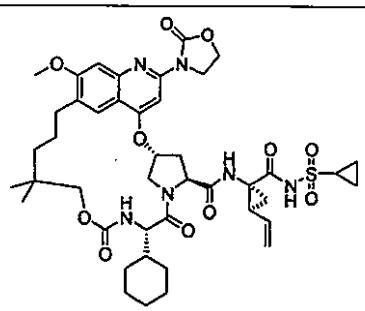
【０２８７】

以下の化合物は、実施例６３の手順により、メチルアミンおよび無水酢酸に代えて適切なアミンおよびアシル化試薬を使用して調製した。

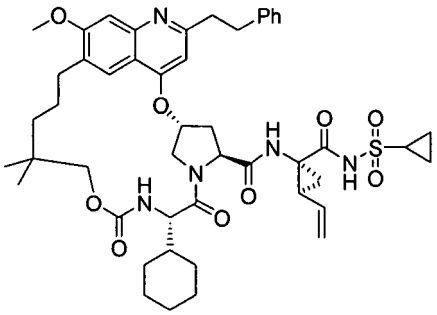
【０２８８】

【表６】

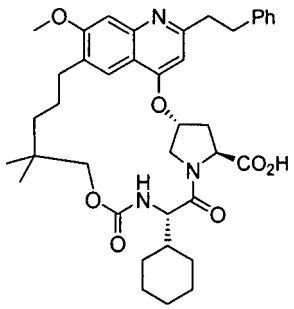
実施例	構造	名称	アミン／アシル化試薬	LRMS
64		エチル[(3R,5S,8S)-8-シクロヘキシル-5-{[((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)アミノ]カルボニル}-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-22-イル]メチルカルバメート	メチルアミン／エチルクロロホルメート	881.5
65		(3R,5S,8S)-22-[ブチリル(メチル)アミノ]-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	メチルアミン／ブタノイル塩酸塩	879.5
66		(3R,5S,8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-22-[[(エチルアミノ)カルボニル](メチル)アミノ]-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	メチルアミン／エチルイソシアネート	880.3

実施例	構造	名称	アミン／アシル化試薬	LRMS
67		(3R,5S,8S)-8-シクロヘキシル-N-((1R,2S)-1-{[(シクロプロピルスルホニル)アミノ]カルボニル}-2-ビニルシクロプロピル)-18-メトキシ-13,13-ジメチル-7,10-ジオキソ-22-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)-2,11-ジオキサ-6,9,21-トリアザテトラシクロ[15.6.2.1^{3,6}.0^{20,24}]ヘキサコサ-1(23),17,19,21,24-ペンタエン-5-カルボキサミド	1-アミノエタノール/CDI	865.4

【０２８９】
（実施例６８）
（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２２－（２－フェニルエチル）－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．$1^{3,6}$．$0^{20,24}$］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド
【０２９０】
【化７３】



【０２９１】
段階１：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２２－（２－フェニルエチル）－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．$1^{3,6}$．$0^{20,24}$］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボン酸
【０２９２】
【化７４】



【０２９３】
［（Ｅ）－２－フェニルビニル］ボロン酸（２２ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（$Ph_3P)_4$（５．５ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を、中間体Ｃ４（３５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（２５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液に添加した。次いで、混合物を７０℃に１時間加熱し、次いで１ＮのＨＣｌおよびEt_2Oにより抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ；溶媒を真空中で除去し；残留物をＴＨＦ（５ｍＬ）中に直接取った。１０％Ｐｄ／Ｃ（１０ｍｇ）をこの溶液に添加し、溶液をH_2下に３時間置いた。次いで、混合物をガラスウールのパッドに通して濾過し、溶媒を真空中で除去して表題化合物を得た。ＬＲＭＳ　ESI^+（Ｍ＋Ｈ）$^+$６７２．４；$C_{39}H_{50}N_3O_7$についての計算値：６７２．４。
【０２９４】
段階２：（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２２－（２－フェニルエ

チル）－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

表題化合物を、実施例１の段階３により調製した。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８８４．５、$C_{48}H_{62}N_5O_9S$についての計算値：８８４．４。

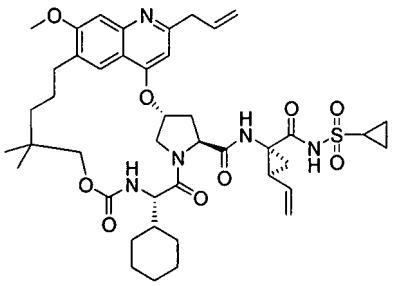
【０２９５】

（実施例６９）

（３Ｒ，５Ｓ，８Ｓ）－２２－アリル－８－シクロヘキシル－Ｎ－（（１Ｒ，２Ｓ）－１－｛［（シクロプロピルスルホニル）アミノ］カルボニル｝－２－ビニルシクロプロピル）－１８－メトキシ－１３，１３－ジメチル－７，１０－ジオキソ－２，１１－ジオキサ－６，９，２１－トリアザテトラシクロ［１５．６．２．１^{3,6}．０^{20,24}］ヘキサコサ－１（２３），１７，１９，２１，２４－ペンタエン－５－カルボキサミド

【０２９６】

【化７５】



【０２９７】

Ｐｄ（Ph_3P）$_4$（６．２３ｍｇ、５．３９μｍｏｌ）を、中間体Ｃ２（５０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、２－アリル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（２８．６ｍｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中混合物に添加した。次いで、混合物を７０℃に１時間加熱した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃにより希釈し、水、次いでブラインにより抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去した。残留物を分取ＨＰＬＣ逆相（Ｃ－１８）、１５０×２０ｍｍカラム、０．１５％水性ＴＦＡ中３０から９５％のＭｅＣＮにより精製し、アセトニトリル／水＋０．１％ＴＦＡにより溶出させて表題化合物を生じさせた。ＬＲＭＳ　ＥＳＩ$^{+}$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$８２０．７、$C_{43}H_{58}N_5O_9S$についての計算値：８２０．５。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
A61P 43/00 111

(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
(74)代理人 230105223
弁護士 城山 康文
(72)発明者 リバトン, ナイジエル・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 バツカ, ジヨゼフ・ピー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 マツコーリー, ジヨン・エイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ロマノ, ジヨゼフ・ジエイ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６
(72)発明者 ラツド, マイケル・テイー
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０７０６５－０９０７、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニユー・１２６

審査官 松原 寛子

(56)参考文献 国際公開第２００１／０７７１１３（WO, A1）
国際公開第２００３／０５３３４９（WO, A1）
国際公開第２００３／０６４４５５（WO, A1）
米国特許出願公開第２００４／０２６６６６８（US, A1）
J. Am. Chem. Soc., vol. 130, pages 4607-4609 (2008)
GRIFFITH,R.C., ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, ２００４年, V39, P223-237

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｋ ５／１２
Ｃ０７Ｋ ５／０８
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）