

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6025977号
(P6025977)

(45) 発行日 平成28年11月16日 (2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日 (2016.10.21)

(51) Int.Cl.	F I
C 0 7 K 5/083 (2006.01)	C 0 7 K 5/083
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	C 1 2 N 9/99
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14

請求項の数 16 (全 406 頁)

(21) 出願番号	特願2015-520657 (P2015-520657)	(73) 特許権者	500029420
(86) (22) 出願日	平成25年7月2日 (2013.7.2)		ギリアード サイエンス、 インコー
(65) 公表番号	特表2015-523365 (P2015-523365A)		ポレイテッド
(43) 公表日	平成27年8月13日 (2015.8.13)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/049119		04, フォスター シティ, レイクサイ
(87) 国際公開番号	W02014/008285		ド ドライブ 333
(87) 国際公開日	平成26年1月9日 (2014.1.9)	(74) 代理人	100078282
審査請求日	平成27年11月10日 (2015.11.10)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/667, 806	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成24年7月3日 (2012.7.3)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/798, 524		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

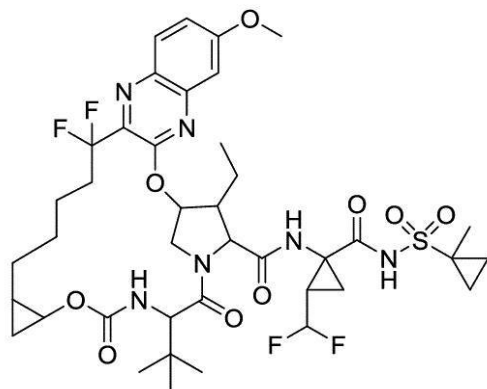
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルスの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I V a :

【化 3 3 1】



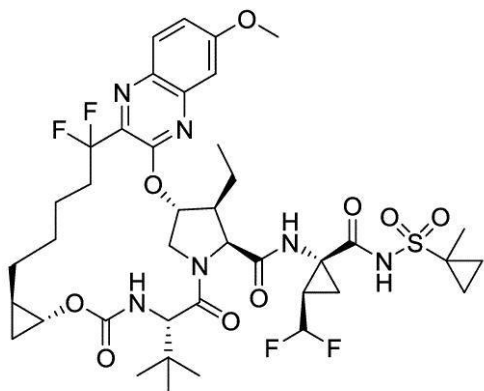
(IVa)

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

以下：

【化 3 3 2】



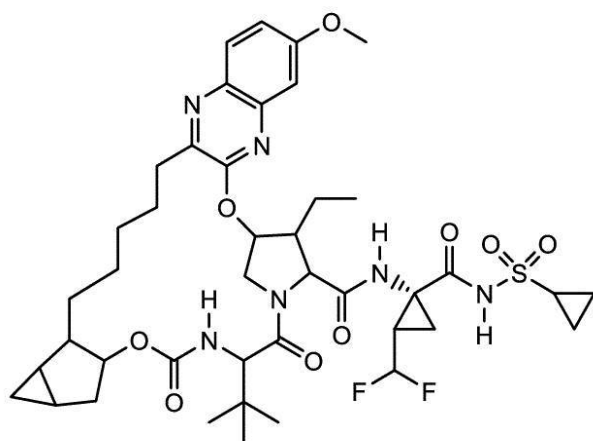
10

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 I V c :

【化 3 3 3】



(IVc)

20

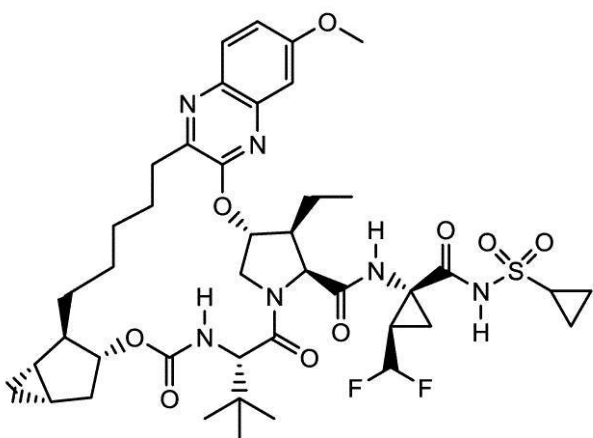
30

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

以下：

【化 3 3 4】



40

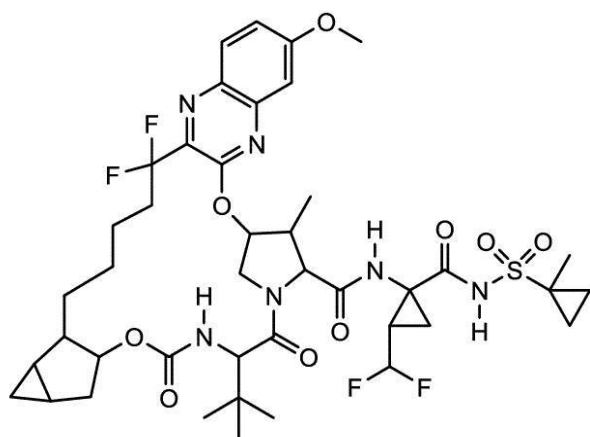
50

である、請求項 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 I V e :

【化 3 3 5】



(IVe)

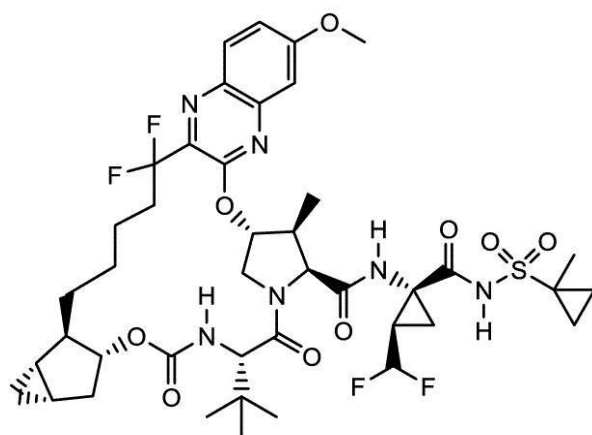
10

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

以下：

【化 3 3 6】



30

である、請求項 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

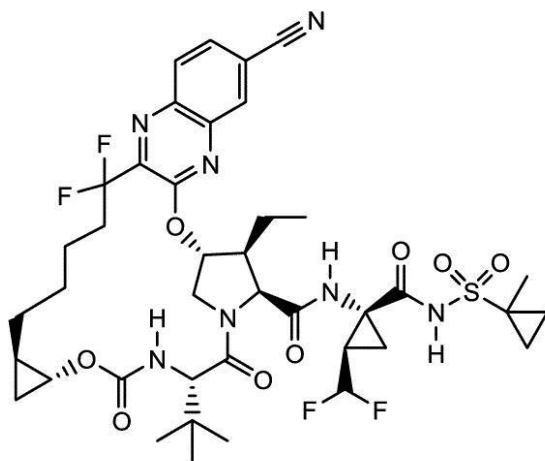
【請求項 7】

式 I V g :

CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)N(C2CC2)C(=O)N(C3CC3)S(=O)(=O)N4C(C4)C(F)C(F)C5=CC=C(C=C5)C#N

10

20



30

COc1ccc2nc(C(F)(F)CCCC[C@H]3C[C@@H](C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)O[C@H]4C[C@H](C(F)F)C[C@H]4C(=O)NS(=O)(=O)C5CC6CC6C5)cc2n1

40

50

である、化合物。

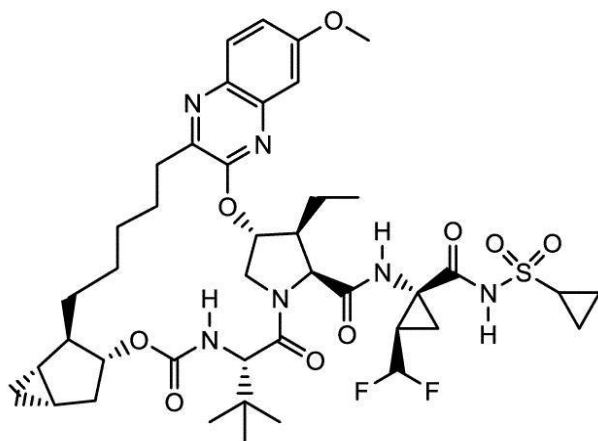
【請求項 1 0】

請求項 9 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 1 1】

以下：

【化 5 0 2】



10

20

である、化合物。

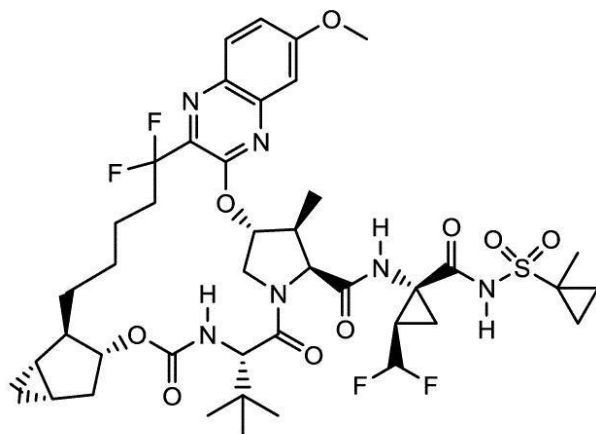
【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 1 3】

以下：

【化 5 0 3】



30

40

である、化合物。

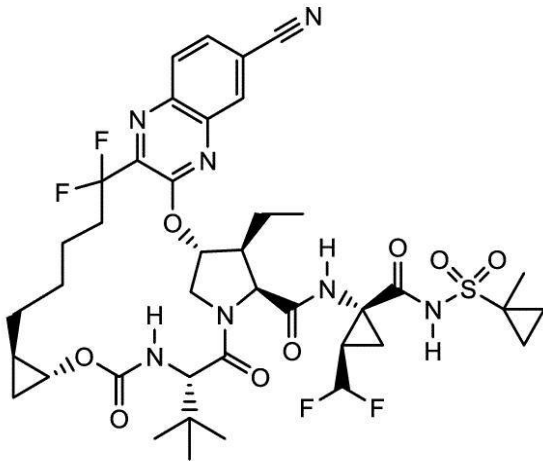
【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項 1 5】

以下：

【化 5 0 4】



10

である、化合物。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む、組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、2012年7月3日に提出された米国仮特許出願第61/667,806号および2013年3月15日に提出された米国仮特許出願第61/798,524号の利益を米国特許法§119(e)の下、主張する。これら両方の米国仮特許出願の全体が、参考として本明細書に援用される。

【0002】

30

分野

新規の低分子ウイルス複製阻害剤を開示し、また、そのような化合物を含有する組成物およびそのような化合物の投与を含む治療方法を開示する。

【背景技術】

【0003】

背景

フラビウイルス科ヘパシウイルス属のメンバーであるC型肝炎ウイルス(HCV)は世界的に、慢性肝臓疾患の主な原因である(Boyer, N. ら、J. Hepatol.、2000年、32巻、98~112頁)。そのため、現行の抗ウイルス研究の重要な焦点は、ヒトにおいて慢性HCV感染症を処置するための改良された方法の開発に向けられている(Ciesek, S.、von Hahn T.、およびManns, MP.、Clin. Liver Dis.、2011年、15巻、597~609頁; Soriano, V. ら、J. Antimicrob. Chemother.、2011年、66巻、1573~1686頁; Brody, H.、Nature Outlook、2011年、474巻、S1~S7; Gordon, C. P. ら、J. Med. Chem.、2005年、48巻、1~20頁; Maradpour, D. ら、Nat. Rev. Micro.、2007年、5巻、453~463頁)。

40

【0004】

慢性HCV感染症を有する患者のウイルス学的治癒は、慢性感染した患者における連日の莫大なウイルス産生量と、HCVの高い自発的変異性によって、実現が困難である(

50

Neumannら、Science 1998年、282巻、103～7頁；Fukimotoら、Hepatology、1996年、24巻、1351～4頁；Domingoら、Gene 1985年、40巻、1～8頁；Martelliら、J. Virol. 1992年、66巻、3225～9頁）。HCV処置は、HCVが遺伝的に多様であり、いくつかの異なる遺伝子型および多数のサブタイプとして発現するという事実によってさらに複雑になっている。例えば、HCVは現在、6種の主な遺伝子型（1～6と称される）、多くのサブタイプ（a、b、cなどと称される）、および約100種の株（1、2、3などとナンバリングされる）に分類されている。

【0005】

HCVは全世界に分布しており、遺伝子型1、2、および3は、米国、欧州、オーストラリア、および東アジア（日本、台湾、タイ、および中国）で優勢である。遺伝子型4は、中東、エジプト、および中央アフリカにおいて広く見出され、遺伝子型5および6は、主に南アフリカおよび東南アジアにおいてそれぞれ見出される（Simmonds, P. ら、J. Virol. 84巻：4597～4610頁、2010年）。

【0006】

リバビリン、ヌクレオシド類似体、およびインターフェロン-α（IFN）の組合せが、ヒトにおける慢性HCV感染症の複数の遺伝子型を処置するために利用される。しかしながら、患者間で観察される様々な臨床応答と、このレジメンの毒性とによって、その有用性は限られている。HCVプロテアーゼ阻害剤（テラプレビルまたはボセプレビル）をリバビリンおよびIFNレジメンに加えることによって、処置後12週でのウイルス陰性化（SVR12）率がかなり改善する。しかしながら、このレジメンは、現在、遺伝子型1の患者にのみ認可されており、毒性および他の副作用が残っている。

【0007】

HCV感染症のうちの複数の遺伝子型を処置するために指向作用性抗ウイルス剤を使用することは、別の遺伝子型に対しては、様々な抗ウイルス剤の活性によって、チャレンジであることが判明している。HCVプロテアーゼ阻害剤のin vitro活性は往々にして、HCV遺伝子型1と比較すると、HCV遺伝子型2および3に対しては損なわれている（例えば、Summa, V. ら、Antimicrobial Agents and Chemotherapyの表1、2012年、56巻、4161～4167頁；Gottwein, J. ら、Gastroenterology、2011年、141巻、1067～1079頁を参照されたい）。対応して、臨床有効性も、HCV遺伝子型にわたって高度に変異性であることが判明している。例えば、HCV遺伝子型1および2に対しては高度に有効な療法が、遺伝子型3に対しては限定的な臨床有効性を有する場合もあり、臨床有効性を有さない場合もある（Moreno, C. ら、Poster 895、61st AASLD Meeting、Boston、MA、USA、2010年10月29日～11月2日；Graham, F. ら、Gastroenterology、2011年、141巻、881～889頁；Foster, G. R. ら、EASL 45th Annual Meeting、2010年4月14～18日、Vienna、オーストリア）。場合によっては、抗ウイルス剤は、遺伝子型1に対しては良好な臨床有効性を有するが、遺伝子型2および3に対しては、より低く、かつより様々な臨床有効性を有する（Reiser, M. ら、Hepatology、2005年、41巻、832～835頁）。遺伝子型3の患者における低い有効性を克服するために、かなり多い用量の抗ウイルス剤が、ウイルス量の実質的な低減を達成するために必要とされることがある（Fraser, I. P. ら、Abstract #48、HEP DART 2011、Koloa、HI、2011年12月）。

【0008】

ウイルス耐性を受けにくい抗ウイルス剤も必要である。例えば、HCVプロテアーゼにおける155および168位での耐性変異は往々にして、HCVプロテアーゼ阻害剤の抗ウイルス有効性のかなりの低下をもたらす（Mani, N.、Ann Forum Collab HIV Res.、2012年、14巻、1～8頁；Romano, KP

10

20

30

40

50

ら、PNAS、2010年、107巻、20986～20991頁；Lenz O、Antimicrobial agents and chemotherapy、2010年、54巻、1878～1887頁）。

【0009】

現行のHCV療法の限界を考慮すると、より有効な抗HCV療法を開発することが必要とされる。複数のHCV遺伝子型およびサブタイプに対して有効な療法を提供することも有用であろう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

10

【非特許文献1】Boyer, N. ら、J Hepatol.、2000年、32巻、98～112頁

【非特許文献2】Ciesek, S.、von Hahn T.、およびManns, MP.、Clin. Liver Dis.、2011年、15巻、597～609頁

【非特許文献3】Soriano, V. ら、J. Antimicrob. Chemother.、2011年、66巻、1573～1686頁

【非特許文献4】Brody, H.、Nature Outlook、2011年、474巻、S1～S7

【非特許文献5】Gordon, C. P. ら、J. Med. Chem. 2005年、48巻、1～20頁

20

【非特許文献6】Maradpour, D. ら、Nat. Rev. Micro. 2007年、5巻、453～463頁

【非特許文献7】Neumann ら、Science 1998年、282巻、103～7頁

【非特許文献8】Fukimoto ら、Hepatology、1996年、24巻、1351～4頁

【非特許文献9】Domingo ら、Gene 1985年、40巻、1～8頁

【非特許文献10】Martell ら、J. Virol. 1992年、66巻、3225～9頁

【非特許文献11】Simmonds, P. ら、J Virol. 84巻：4597～4610頁、2010年

30

【非特許文献12】Summa, V. ら、Antimicrobial Agents and Chemotherapy、2012年、56巻、4161～4167頁

【非特許文献13】Gottwein, J. ら、Gastroenterology、2011年、141巻、1067～1079頁

【非特許文献14】Graham, F. ら、Gastroenterology、2011年、141巻、881～889頁

【非特許文献15】Reiser, M. ら、Hepatology、2005年、41巻、832～835頁

【非特許文献16】Mani, N.、Ann Forum Collab HIV Res.、2012年、14巻、1～8頁

40

【非特許文献17】Romano, KP ら、PNAS、2010年、107巻、20986～20991頁

【非特許文献18】Lenz O、Antimicrobial agents and chemotherapy、2010年、54巻、1878～1887頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）NS3プロテアーゼを阻害する新規化合物を開示する。あ

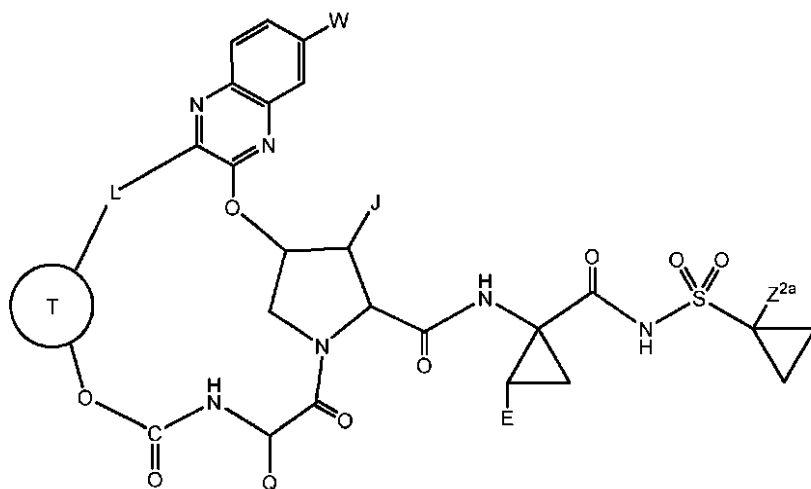
50

る特定の実施形態では、開示する化合物は、C型肝炎ウイルスのうちの複数の遺伝子型を阻害する。これらの化合物は、HCV感染症および関連症状を処置するのに有用である。

【0012】

一実施形態では、式(IV)の化合物

【化1】



10

(IV)

20

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Jは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルは、ハロゲン、 $-OH$ 、アリール、またはシアノで必要に応じて置換されており、

【化2】

Ⓓ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_5$ カルボシクリレンであり、ここで、上記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはシアノで必要に応じて置換されているか、または

30

【化3】

Ⓓ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび化合物の残りに結合している $C_5 \sim C_8$ 二環式カルボシクリレンであり、

Lは、1～4個のハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ アルケニレン、または $-(CH_2)_3$ -シクロプロピルであり、

40

Qは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

Eは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $C_2 \sim C_3$ アルケニルであり、

Wは、H、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、またはシアノであり、

Z^{2a} は、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、もしくはシアノである。

【0013】

式(IV)のさらなる実施形態では、

【化 4】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、上記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されている。

【0014】

式 (I V) のさらなる実施形態では、

【化 5】

(T)

10

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、上記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルで必要に応じて置換されている。

【0015】

式 (I V) のさらなる実施形態では、

【化 6】

(T)

は、シクロプロピレンである。

20

【0016】

式 (I V) のさらなる実施形態では、

【化 7】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_6 \sim C_8$ 架橋二環式カルボシクリレンまたは $C_6 \sim C_8$ 縮合二環式カルボシクリレンである。

【0017】

式 (I V) のさらなる実施形態では、L は、1 ～ 4 個のハロゲンで置換されている $C_3 \sim C_6$ アルキレンである。式 (I V) の別の実施形態では、L は、2 個のハロゲンで置換されている C_5 アルキレンである。一部の実施形態では、ハロゲンはそれぞれフルオロである。

30

【0018】

式 (I V) のさらなる実施形態では、L は、 $C_3 \sim C_6$ アルキレンである。

【0019】

式 (I V) のさらなる実施形態では、L は、 C_5 アルキレンである。

【0020】

式 (I V) のさらなる実施形態では、Q は、 t -ブチルまたは $C_5 \sim C_6$ カルボシクリルである。

【0021】

40

式 (I V) のさらなる実施形態では、Q は、 t -ブチルである。

【0022】

式 (I V) のさらなる実施形態では、E は、1 ～ 3 個のハロゲン原子で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0023】

式 (I V) のさらなる実施形態では、E は、ジフルオロメチルである。

【0024】

式 (I V) のさらなる実施形態では、W は、水素、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、またはシアノである。

【0025】

50

式 (I V) のさらなる実施形態では、Wは、メトキシである。

【0026】

式 (I V) のさらなる実施形態では、Z^{2a}は、水素またはメチルである。

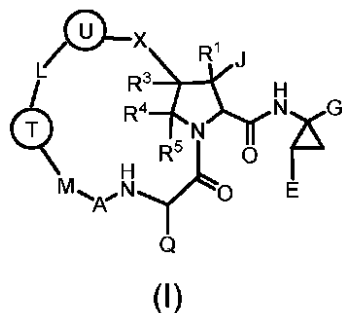
【0027】

式 (I V) のさらなる実施形態では、Z^{2a}は、メチルである。

【0028】

一実施形態では、式 (I) の化合物

【化8】



10

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Jは、J¹、J²、J³、J⁴、J⁵、J⁶、J⁷、J⁸、またはJ⁹であり、

20

【化9】

Ⓓ

は、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、T⁶、T⁷、T⁸、T⁹、T¹⁰、T¹¹、T¹²、T¹³、またはT¹⁴であり、

Lは、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷、L⁸、L⁹、またはL¹⁰であり、

、

Xは、-O-、-CH₂-、-OC(O)-、-C(O)O-、-C(O)-、-SO₂-、-S(O)-、-N(R¹⁶)-、-S-、=N-O-、または結合であり、

Aは、-C(O)-、-S(O)₂-、6~10員のアリーレン、5~10員のヘテロアリーレン、または4~10員のヘテロシクレンであり、ここで、上記アリーレン、ヘテロシクレン、またはヘテロアリーレンのいずれかは、1~4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

30

Mは、結合、C₁~C₆アルキレン、-O-、または-N(R¹⁶)-であり、

R¹は、HまたはFであり、

R³、R⁴、およびR⁵は、それぞれ独立に、HまたはZ¹から選択され、

Qは、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵、Q⁶、またはQ⁷であり、

Eは、E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、またはE⁶であり、

Gは、-CO₂H、-CONHSO₂Z²、テトラゾリル、-CONHP(O)(R¹⁶)₂、-P(O)(OH)(R¹⁶)、および-P(O)(R¹⁶)₂であり、

40

【化10】

Ⓔ

は、U¹、U²、U³、U⁴、U⁵、U⁶、またはU⁷であり、

J¹はハロゲンであり、

J²は-OHであり、かつR¹はHであり、

J³は-NR¹⁷R¹⁸であり、かつR¹はHであり、

J⁴はC₁~C₈アルキルであり、

J⁵は、1~4個のZ³基で置換されているC₁~C₈アルキルであり、

J⁶は、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃~C₈カルボシクリルで

50

あり、

J⁷は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₀アリール、5～10員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

J⁸は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₁～C₈アルコキシであり、かつR¹はHであり、

J⁹は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃～C₈カルボシクリルオキシ(carbocyclyloxy)であり、かつR¹はHであり、

T¹は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、

T²は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のC₁～C₈アルキル基で置換されており、

T³は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のハロゲン原子で置換されており、上記カルボシクリレンは、1～4個のC₁～C₆アルキル基で必要に応じて置換されており、

T⁴は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、C₁～C₈アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、上記アルキル基は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

T⁵は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、

T⁶は、炭素原子を介してLに結合しており、かつN原子を介してMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T⁷は、炭素原子を介してMに結合しており、かつN原子を介してLに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T⁸は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T⁹は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂スピロ二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記スピロ二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T¹⁰は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂縮合二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記縮合二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T¹¹は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂架橋二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記架橋二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T¹²は、2個の非隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₄～C₈カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T¹³は、2個の隣接原子を介してLおよびMに結合している5～8員の縮合、架橋、またはスピロ二環式ヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T¹⁴は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L¹は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、

L^2 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、上記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンは、1～4個のハロゲンで置換されているか、または上記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1～4個のハロゲンで置換されており、

L^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、上記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンは、1～4個の Z^4 基で置換されているか、または上記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1～4個の Z^4 基で置換されており、かつそれぞれが、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L^4 は、一緒になってスピロ $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル基を形成している2個のジェミナルの $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、 L^4 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

L^5 は、O、S、またはN原子によって

【化11】

①

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

L^6 は、炭素原子によって

【化12】

②

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個の Z^4 基で必要に応じて置換されており、

L^7 は、炭素原子によって

【化13】

③

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個の Z^4 基で必要に応じて置換されており、

L^8 は $L^{8A} - L^{8B} - L^{8C}$ であり、ここで、 L^{8A} および L^{8C} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または結合から選択され、 L^{8B} は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、 L^{8A} および L^{8C} は、2個の異なる環原子で L^{8B} に結合しており、 L^{8B} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

L^9 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_8$ アルキニレンであり、

L^{10} は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルの Z^1 基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_3 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、 L^{10} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

U^1 は、1～4個のW基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{14}$ 員のアリーレンであり、

U^2 は、1～4個のW基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ 員のカルボシクリレンであり、

U^3 は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクリレンであり、

U^4 は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは

10

20

30

40

50

、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁵は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁶は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

10

U⁷は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

Wは、独立に、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、またはW⁷であり、

W¹は、オキソ、ハロゲン、-OR⁶、C₁～C₆アルキル、-CN、-CF₃、-SR⁶、-C(O)₂R⁶、-C(O)N(R⁶)₂、-C(O)R⁶、-N(R⁶)C(O)R⁶、-SO₂(C₁～C₆アルキル)、-S(O)(C₁～C₆アルキル)、C₃～C₈カルボシクリル、C₃～C₈シクロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、-N(R⁶)₂、-NR⁶(C₁～C₆アルキル)O(C₁～C₆アルキル)、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、-NR⁶SO₂R⁶、-SO₂N(R⁶)₂、-NHCOOR⁶、-NHCONHR⁶、C₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または-O(4～10員のヘテロシクリル)であり、ここで、上記W¹のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

20

各R⁶は、H、C₆～C₁₀アリール、またはC₁～C₆アルキルから独立に選択され、ここで、上記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、-OH、-O(C₁～C₆アルキル)、-SH、-S(C₁～C₆アルキル)、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-C(O)(C₁～C₆アルキル)、-SO₂N(C₁～C₆アルキル)₂、-NHCOO(C₁～C₆アルキル)、-NHCO(C₁～C₆アルキル)、-NHCONH(C₁～C₆アルキル)、-CO₂(C₁～C₆アルキル)、または-C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

30

W²は、5～14員のヘテロアリールまたはC₆～C₁₀アリールで置換されているC₁～C₆アルコキシであり、ここで、上記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4個のZ¹基で置換されており、

W³は、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリールで置換されているC₂～C₆アルキニルであり、ここで、上記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

40

W⁴は-SF₅であり、

W⁵は-O(C₂～C₆アルキル)OR^{2 2}であり、ここで、R^{2 2}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

W⁶は-O(C₂～C₆アルキル)NR^{1 6}R^{2 2}であり、ここで、R^{2 2}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロア

50

リール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

W^7 は-O(5～14員のヘテロアリール)であり、ここで、上記-O(5～14員のヘテロアリール)は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

E^1 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

E^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

E^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

E^4 は $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニルであり、

E^5 は $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

E^6 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

10

Q^1 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^1 がHではない場合、上記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される1～3個の置換基で必要に応じて置換されており、

Q^2 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

20

Q^3 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

Q^5 は、N、O、またはSから選択される1個のヘテロ原子を有する4員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

Q^6 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^6 は、1個のオキソ基と、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される0～3個の置換基とで置換されており、

30

Q^7 は $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、ここで、 Q^7 は、4～8個のF原子で置換されており、 Q^7 の各炭素は、0～2個のF原子で置換されており、

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

40

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシク

50

リル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{16}$ または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{16} は、独立に、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクリル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

10

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクリル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ ($\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルコキシ、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル)、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル) $_2$ であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4個のハロゲン原子または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

20

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、 H 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクリル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、上記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

30

各 Z^2 は、独立に、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクリル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ 、または $-\text{OR}^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^{2a} 基で必要に応じて置換されており、

40

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ カルボシクリル、 $\text{C}_5\sim\text{C}_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル)アリール、 $-(\text{C}_2\sim\text{C}_8$ アルキニル)ヘテロアリール、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、ハロ($\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ)、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルコキシ、 $-\text{S}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル)、または $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル) $_2$ であり、こ

50

ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

10

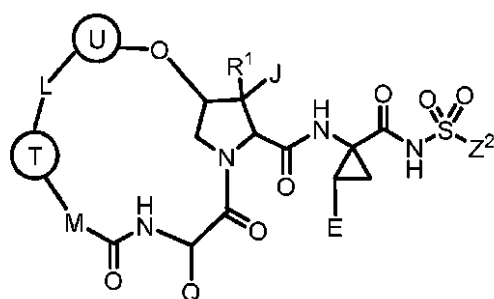
各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている。

【0029】

別の実施形態では、式(II)の化合物

20

【化14】



(II)

30

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Mは $-O-$ であり、

Jは、 J^1 、 J^2 、 J^3 、 J^4 、 J^5 、 J^6 、 J^7 、 J^8 、または J^9 であり、

【化15】

(T)

は、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 、 T^{13} 、または T^{14} であり、

40

Lは、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 L^8 、 L^9 、または L^{10} であり、

R^1 は、HまたはFであり、

Qは、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、または Q^7 であり、

Eは、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、または E^6 であり、

【化16】

(U)

は、 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、 U^6 、または U^7 であり、

J^1 はハロゲンであり、

50

J² は—OHであり、かつR¹ はHであり、
 J³ は—NR¹⁷R¹⁸であり、かつR¹ はHであり、
 J⁴ はC₁～C₈ アルキルであり、
 J⁵ は、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されているC₁～C₈ アルキルであり、
 J⁶ は、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されているC₃～C₈ カルボシクリルで
 あり、

J⁷ は、C₆～C₁₀ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘ
 テロシクリルであり、これらのいずれもが、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されて
 おり、

J⁸ は、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されているC₁～C₈ アルコキシであり 10
 、かつR¹ はHであり、

J⁹ は、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されているC₃～C₈ カルボシクリルオ
 キシであり、かつR¹ はHであり、

T¹ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈ カルボシクリレ
 ンであり、

T² は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈ カルボシクリレ
 ンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のC₁～C₈ アルキル基で必要に
 応じて置換されており、

T³ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈ カルボシクリレ
 ンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のハロゲン原子で必要に応じて置 20
 換されており、上記カルボシクリレンは、1～4個のC₁～C₆ アルキル基で必要に応じ
 て置換されており、

T⁴ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈ カルボシクリレ
 ンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、C₁～C₈ アルキル基で必要に応じて置換
 されており、ここで、上記アルキル基は、1～4個のZ³ 基で必要に応じて置換されてお
 り、

T⁵ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクレ
 ンであり、

T⁷ は、炭素原子を介してMに結合しており、かつN原子を介してLに結合している4 30
 ～10員のヘテロシクレンであり、ここで、上記ヘテロシクレンは、1～4個のZ¹ 基で
 必要に応じて置換されており、

T⁸ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクレ
 ンであり、ここで、上記ヘテロシクレンは、1～4個のZ¹ 基で必要に応じて置換されて
 おり、

T⁹ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂ スピロ二環式
 カルボシクリレンであり、ここで、上記スピロ二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹
 基で必要に応じて置換されており、

T¹⁰ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂ 縮合二環式
 カルボシクリレンであり、ここで、上記縮合二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹
 基で必要に応じて置換されており、 40

T¹¹ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂ 架橋二環式
 カルボシクリレンであり、ここで、上記架橋二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹
 基で必要に応じて置換されており、

T¹² は、2個の非隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₄～C₈ カルボシク
 リレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のZ¹ 基で必要に応じて置換
 されており、

T¹³ は、2個の隣接原子を介してLおよびMに結合している5～8員の縮合、架橋、
 またはスピロ二環式ヘテロシクレンであり、ここで、上記ヘテロシクレンは、1～4個の
 Z¹ 基で必要に応じて置換されており、

T¹⁴ は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈ カルボシクリ 50

レンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L¹は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、

L²は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、上記C₁～C₈アルキレンは、1～4個のハロゲンで置換されているか、または上記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のハロゲンで置換されており、

L³は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、上記C₁～C₈アルキレンは、1～4個のZ⁴基で置換されているか、または上記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のZ⁴基で置換されており、かつそれぞれが、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L⁴は、一緒になってスピロC₃～C₈カルボシクリル基を形成している2個のジェミナルのC₁～C₄アルキル基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、L⁴は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁵は、O、S、またはN原子によって

【化17】

Ⓣ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

L⁶は、炭素原子によって

【化18】

Ⓣ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁷は、炭素原子によって

【化19】

Ⓣ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁸はL^{8A}—L^{8B}—L^{8C}であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、それぞれ独立に、C₁～C₆アルキレン、C₁～C₆ヘテロアルキレン、C₂～C₆アルケニレン、または結合から選択され、L^{8B}は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、2個の異なる環原子でL^{8B}に結合しており、L^{8B}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁹は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₂～C₈アルキニレンであり、

L¹⁰は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルのZ¹基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₃～C₈アルケニレンであり、ここで、L¹⁰は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U¹は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₄員のアリーレンであり、

各U²は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₃～C₈員のカルボシクリレンであり、

各U³は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個の

10

20

30

40

50

W基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクレンであり、

U⁴は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁵は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁶は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁷は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

各Wは、独立に、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、またはW⁷であり、

各W¹は、オキソ、ハロゲン、—OR⁶、C₁～C₆アルキル、—CN、—CF₃、—SR⁶、—C(O)₂R⁶、—C(O)N(R⁶)₂、—C(O)R⁶、—N(R⁶)C(O)R⁶、—SO₂(C₁～C₆アルキル)、—S(O)(C₁～C₆アルキル)、C₃～C₈カルボシクリル、C₃～C₈シクロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、—N(R⁶)₂、—NR⁶(C₁～C₆アルキル)O(C₁～C₆アルキル)、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、—NR⁶SO₂R⁶、—SO₂N(R⁶)₂、—NHCOOR⁶、—NHCONHR⁶、C₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または—O(4～10員のヘテロシクリル)であり、ここで、上記W¹のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個のZ^{1c}基で必要に応じて置換されており、

各R⁶は、H、C₆～C₁₀アリール、またはC₁～C₆アルキルから独立に選択され、ここで、上記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、—OH、—O(C₁～C₆アルキル)、—SH、—S(C₁～C₆アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₆アルキル)、—N(C₁～C₆アルキル)₂、—C(O)(C₁～C₆アルキル)、—SO₂N(C₁～C₆アルキル)₂、—NHCOO(C₁～C₆アルキル)、—NHCO(C₁～C₆アルキル)、—NHCONH(C₁～C₆アルキル)、—CO₂(C₁～C₆アルキル)、または—C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

各W²は、5～14員のヘテロアリールまたはC₆～C₁₀アリールで置換されているC₁～C₆アルコキシであり、ここで、上記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4個のZ^{1c}基で置換されており、

各W³は、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリールで置換されているC₂～C₆アルキニルであり、ここで、上記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

各W⁴は—SF₅であり、

各W⁵は—O(C₂～C₆アルキル)OR²²であり、ここで、R²²は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル、または4～10員のヘテロシクリルであり、

各 W^6 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{ アルキル})NR^{16}R^{22}$ であり、ここで、 R^{22} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

各 W^7 は $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり、ここで、上記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、かつ上記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ の2個の隣接置換基は一緒になって、N、O、またはSから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員環式環を形成してよく、

E^1 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

E^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

E^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

E^4 は $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニルであり、

E^5 は $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

E^6 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Q^1 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリル基から選択され、ここで、 Q^1 がHではない場合、上記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、および $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

Q^2 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

Q^3 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

Q^5 は、N、O、またはSから選択される1個のヘテロ原子を有する4員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

Q^6 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^6 は、1個のオキソ基と、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される0～3個の置換基とで置換されており、

Q^7 は $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、ここで、 Q^7 は、4～8個のF原子で置換されており、 Q^7 の各炭素は、0～2個のF原子で置換されており、

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}$

10

20

30

40

50

R^{18} 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

10

各 R^{16} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

20

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-S(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、または $-S(O)_2N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

30

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、上記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

40

各 Z^2 は、独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-NR^{17}R^{18}$ 、または $-OR^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^{2a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル

50

ル、 $-(C_2 \sim C_8 \text{ アルキニル})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_8 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

10

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

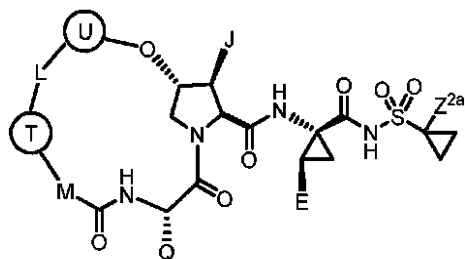
各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている。

20

【0030】

さらなる実施形態では、式(III)の化合物

【化20】



(III)

30

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Mは $-O-$ であり、

40

Jは、 J^1 、 J^2 、 J^3 、 J^4 、 J^5 、 J^6 、 J^7 、 J^8 、または J^9 であり、

【化21】



は、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 、 T^{13} 、または T^{14} であり、

Lは、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 L^8 、 L^9 、または L^{10} であり、

、

Qは、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、または Q^7 であり、

Eは、 E^1 、 E^2 、 E^3 、または E^4 であり、

50

【化 2 2】

Ⓢ

は、 U^1 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、 U^6 、または U^7 から選択され、

J^1 はハロゲンであり、

J^2 は $-OH$ であり、

J^3 は $-NR^{17}R^{18}$ であり、

J^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

J^5 は、1～4個の Z^3 基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

J^6 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、 10

J^7 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、これらの基のいずれもが、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

J^8 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルコキシであり、

J^9 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルオキシであり、

T^1 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、 20

T^2 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個の $C_1 \sim C_8$ アルキル基で置換されており、

T^3 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個のハロゲン原子で置換されており、上記カルボシクリレンは、1～4個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で必要に応じて置換されており、

T^4 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基で置換されており、ここで、上記アルキル基は、1～4個の Z^3 基で置換されており、 30

T^5 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、

T^7 は、炭素原子を介してMに結合しており、かつN原子を介してLに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^8 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、上記ヘテロシクリレンは、1～4個の Z^1 基で置換されており、

T^9 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_5 \sim C_{12}$ スピロ二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記スピロ二環式カルボシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、 40

T^{10} は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_5 \sim C_{12}$ 縮合二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記縮合二環式カルボシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{11} は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_5 \sim C_{12}$ 架橋二環式カルボシクリレンであり、ここで、上記架橋二環式カルボシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{12} は、2個の非隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_4 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、上記カルボシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{13} は、2個の隣接原子を介してLおよびMに結合している5～8員の縮合、架橋、 50

またはスピロ二環式ヘテロシクリンであり、ここで、上記ヘテロシクリンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 4}は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリンであり、ここで、上記カルボシクリンは、1～4個のZ⁴基で置換されており、

L¹は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、

L²は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、上記C₁～C₈アルキレンまたは上記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のハロゲンで置換されており、

L³は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、上記C₁～C₈アルキレンまたは上記C₂～C₈アルケニレンは、上記C₁～C₈アルキレンまたは上記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L⁴は、一緒になってスピロC₃～C₈カルボシクリル基を形成している2個のジェミナルのC₁～C₄アルキル基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、L⁴は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁵は、O、S、またはN原子によって

【化23】

①

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

L⁶は、炭素原子によって

【化24】

②

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁷は、炭素原子によって

【化25】

③

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、上記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁸はL^{8A}—L^{8B}—L^{8C}であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、それぞれ独立に、C₁～C₆アルキレン、C₁～C₆ヘテロアルキレン、C₂～C₆アルケニレン、または結合であり、L^{8B}は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、2個の異なる環原子でL^{8B}に結合しており、L^{8B}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁹は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₂～C₈アルキニレンであり、

L¹⁰は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルのZ¹基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₃～C₈アルケニレンであり、ここで、L¹⁰は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U¹は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₄員のアリーレンであり、

U³は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW

10

20

30

40

50

基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクレンであり、

U⁴は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁵は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁶は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

10

U⁷は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、上記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

各Wは、独立に、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、またはW⁷であり、

各W¹は、独立に、オキソ、ハロゲン、—OR⁶、C₁～C₆アルキル、—CN、—CF₃、—SR⁶、—C(O)₂R⁶、—C(O)N(R⁶)₂、—C(O)R⁶、—N(R⁶)C(O)R⁶、—SO₂(C₁～C₆アルキル)、—S(O)(C₁～C₆アルキル)、C₃～C₈カルボシクリル、C₃～C₈シクロアルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、—N(R⁶)₂、—NR⁶(C₁～C₆アルキル)O(C₁～C₆アルキル)、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、—NR⁶SO₂R⁶、—SO₂N(R⁶)₂、—NHCOOR⁶、—NHCONHR⁶、C₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または—O(4～10員のヘテロシクリル)であり、ここで、上記W¹のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

20

各R⁶は、独立に、H、C₆～C₁₀アリール、またはC₁～C₆アルキルであり、ここで、上記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、C₁～C₆アルキル、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、—OH、—O(C₁～C₆アルキル)、—SH、—S(C₁～C₆アルキル)、—NH₂、—NH(C₁～C₆アルキル)、—N(C₁～C₆アルキル)₂、—C(O)(C₁～C₆アルキル)、—SO₂N(C₁～C₆アルキル)₂、—NHCOO(C₁～C₆アルキル)、—NHCO(C₁～C₆アルキル)、—NHCONH(C₁～C₆アルキル)、—CO₂(C₁～C₆アルキル)、または—C(O)N(C₁～C₆アルキル)₂から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

30

各W²は、5～14員のヘテロアリールまたはC₆～C₁₀アリールで置換されているC₁～C₆アルコキシであり、ここで、上記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4個のZ¹基で置換されており、

40

各W³は、C₆～C₁₀アリール、C₃～C₈カルボシクリル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリール基で置換されているC₂～C₆アルキニル基であり、ここで、上記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

各W⁴は—SF₅であり、

各W⁵は—O(C₂～C₆アルキル)OR²であり、ここで、R²は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリー

50

ル、または4～10員のヘテロシクリル基であり、

各 W^6 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{ アルキル})NR^{16}R^{22}$ であり、ここで、 R^{22} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されているアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、

各 W^7 は $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり、ここで、上記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、かつ上記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ の2個の隣接置換基は一緒になって、N、O、またはSから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員環式環を形成してよく、

E^1 は、

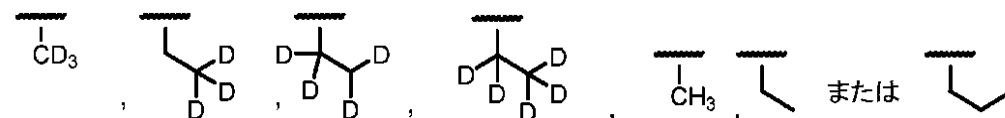
【化26】



であり、

E^2 は、

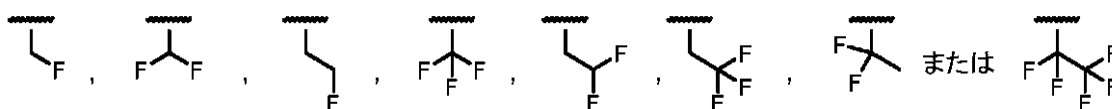
【化27】



であり、

E^3 は、

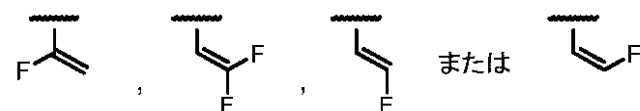
【化28】



であり、

E^4 は、

【化29】



であり、

Q^1 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリル基であり、ここで、 Q^1 がHではない場合、上記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

Q^2 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

Q^3 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

10

20

30

40

50

Q^5 は、N、O、またはSから選択される1個のヘテロ原子を有する4員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

Q^7 は、4～8個のF原子で置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、かつ Q^7 の各炭素は、0～2個のF原子で置換されており、

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

10

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

20

各 R^{16} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

30

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-S(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、または $-S(O)_2N(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

40

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、

50

または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、上記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^2 は、独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-NR^{17}R^{18}$ 、または $-OR^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^{2a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-(C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、または $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている。

【0031】

一実施形態は、式I、II、III、またはIV(IVa～IVhのいずれか1つなど)の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物を提供する。

【0032】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症(例えば、HCVウイルス感染症)の処置を必要とする患者(例えば、ヒトなどの哺乳動物)において、フラビウイルス科ウイルス感染症(例えば、HCVウイルス感染症)を処置するための方法を提供する。この方法は、式I、II、III、またはIV(IVa～IVhのいずれか1つなど)の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0033】

一実施形態は、HCVウイルスの増殖の阻害、HCVの処置、またはHCV症状の発症の遅延を必要とする患者(例えば、ヒトなどの哺乳動物)において、HCVウイルスの増

10

20

30

40

50

殖を阻害するか、HCVを処置するか、またはHCV症状の発症を遅延させる方法を提供する。この方法は、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0034】

一実施形態は、医学的療法において使用するための（例えば、HCVウイルス感染症などのフラビウイルス科ウイルス感染症の処置またはHCVウイルスの増殖の処置もしくはHCV症状の発症の遅延を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）において、HCVウイルス感染症などのフラビウイルス科ウイルス感染症の処置において、またはHCVウイルスの増殖の処置もしくはHCV症状の発症の遅延において使用するための）式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

10

【0035】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）もしくはHCVウイルス増殖の処置またはHCV症状の発症の遅延を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてフラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）もしくはHCVウイルス増殖を処置するか、またはHCV症状の発症を遅延させるための医薬品を製造する際に使用するための、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0036】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス、HCVウイルスの増殖を予防的もしくは治療的処置する際に使用するための、またはHCV症状の発症を遅延させる治療的処置の際に使用するための、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0037】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）の予防的または治療的処置において使用するための式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0038】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）のための医薬品を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）におけるフラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）のための医薬品を製造するための式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0039】

一実施形態は、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは塩を調製するのに有用な、本明細書において開示するプロセスおよび中間体を提供する。

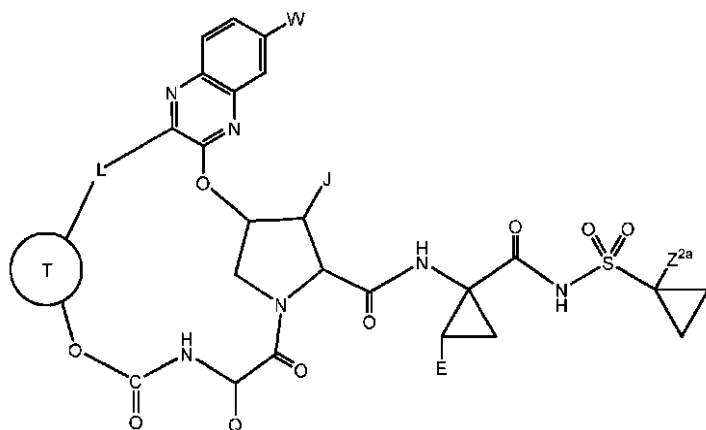
40

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式（IV）の化合物

【化 3 2 4】



(IV)

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

Jは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルは、1～4個のハロゲン、 $-OH$ 、アリール、またはシアノで必要に応じて置換されており、

【化 3 2 5】

(T)

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_5$ カルボシクリレンであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_5$ カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されているか、または

【化 3 2 6】

(T)

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_5 \sim C_8$ 二環式カルボシクリレン、または2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレン (carbocyclene) は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されており、

Lは、1～4個のハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ アルケニレン、または $-(CH_2)_3$ -シクロプロピレンであり、

Qは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、またはシアノで必要に応じて置換されている $C_2 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

Eは、1～3個のハロゲンで必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $C_2 \sim C_3$ アルケニルであり、

Wは、H、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、またはシアノであり、

Z^{2a} は、Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルである、

化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩

°

(項目 2)

J が $C_1 \sim C_3$ アルキルである、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 3)

J がメチルまたはエチルである、項目 1 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 4)

【化 3 2 7】

T

10

が、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されている、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5)

【化 3 2 8】

T

20

が、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、前記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルで必要に応じて置換されている、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6)

【化 3 2 9】

T

30

がシクロプロピレンである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7)

【化 3 3 0】

T

が、2 個の隣接炭素を介して L および式 I V の化合物の残りに結合している $C_6 \sim C_8$ 架橋二環式カルボシクリレンまたは $C_6 \sim C_8$ 縮合二環式カルボシクリレンである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 8)

L が、1 ～ 4 個のハロゲンで置換されている $C_3 \sim C_6$ アルキレンである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 9)

L が、2 個のハロゲンで置換されている C_5 アルキレンである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学

50

的に許容される塩。

(項目 1 0)

L が $C_3 \sim C_6$ アルキレンである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 1)

L が C_5 アルキレンである、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 2)

前記ハロゲンがそれぞれフルオロである、項目 8 または項目 9 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

10

(項目 1 3)

Q が、 t -ブチルまたは $C_5 \sim C_6$ カルボシクリルである、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 4)

Q が t -ブチルである、項目 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 5)

E が、1 ～ 3 個のハロゲン原子で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルである、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

20

(項目 1 6)

E がジフルオロメチルである、項目 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 7)

W が、水素、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、またはシアノである、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 1 8)

W がメトキシである、項目 1 から 1 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

30

(項目 1 9)

Z^{2a} が、水素またはメチルである、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

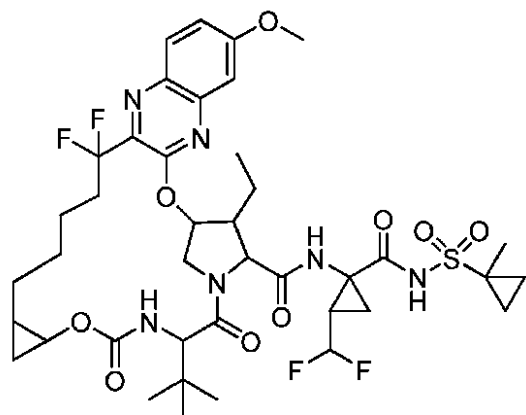
(項目 2 0)

Z^{2a} がメチルである、項目 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

式 I V a の化合物

【化 3 3 1】



(IVa)

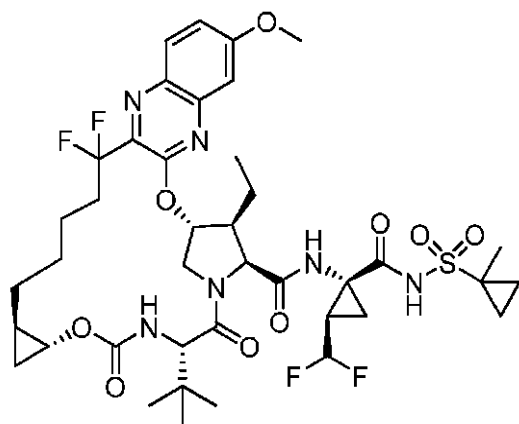
10

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 2)

式 I V b の化合物

【化 3 3 2】



(IVb)

20

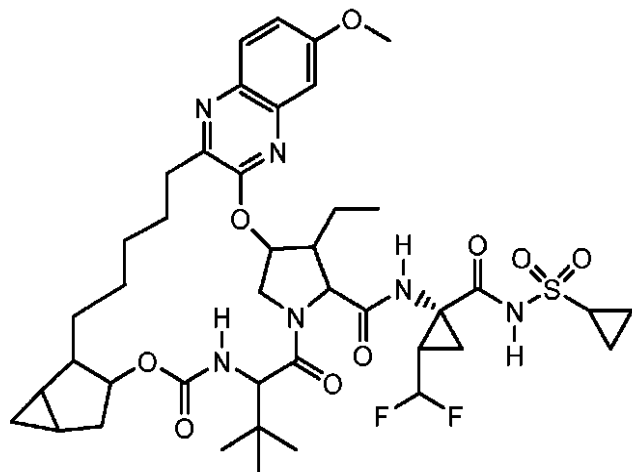
30

またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 3)

式 I V c の化合物

【化 3 3 3】



(IVc)

40

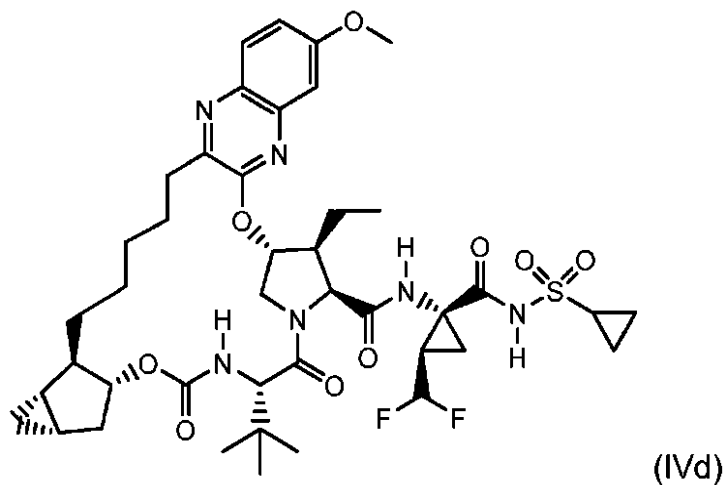
50

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 4)

式 I V d の化合物

【化 3 3 4】



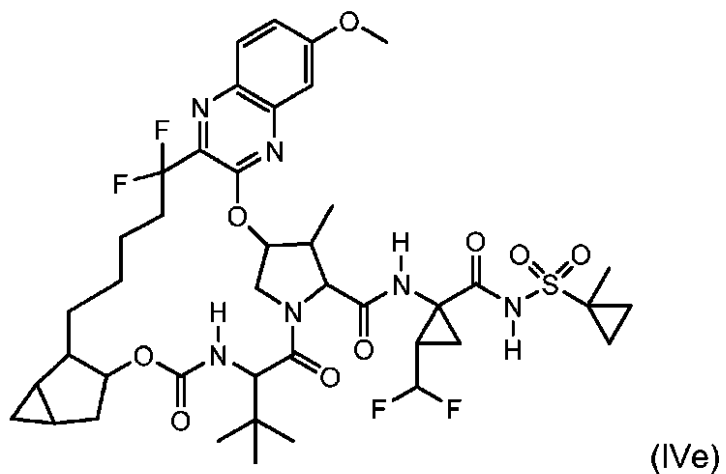
10

またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 5)

式 I V e の化合物

【化 3 3 5】



30

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 2 6)

式 I V f の化合物

40

(IVf)

10

またはその薬学的に許容される塩。

(項目 27)

式 I V g の化合物

CC1(C)C(=O)N(C1)C(=O)N(C(C)(C)C)C(=O)O[C@H]2C[C@H](C)C[C@@H]2C3=NC(=C4C(=C(C#N)C=C4)N=CN3C(=C5C(F)(F)CCCC5)O2)C(F)(F)F

(IVg)

20

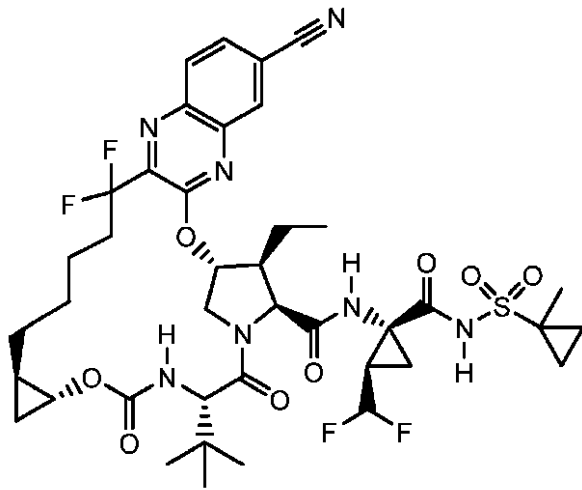
30

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 28)

式 I V h の化合物

【化 3 3 8】



(IVh)

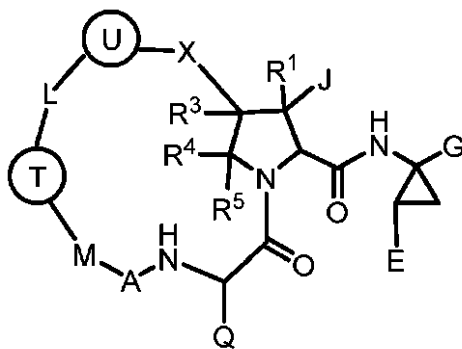
10

またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 9)

式 (I) の化合物

【化 3 3 9】



(I)

20

30

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

J は、 J^1 、 J^2 、 J^3 、 J^4 、 J^5 、 J^6 、 J^7 、 J^8 、または J^9 であり、

【化 3 4 0】



40

は、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 、 T^{13} 、または T^{14} であり、

L は、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^6 、 L^7 、 L^8 、 L^9 、または L^{10} であり、

X は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{16})-$ 、 $-S-$ 、 $=N-O-$ 、または結合であり、

A は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、6～10 員のアリーレン、5～10 員のヘテロアリーレン、または 4～10 員のヘテロシクレンであり、ここで、前記アリーレン、ヘテロシクレン、またはヘテロアリーレンのいずれかは、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

50

Mは、結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $-O-$ 、または $-N(R^{16})-$ であり、
 R^1 は、HまたはFであり、
 R^3 、 R^4 、および R^5 は、それぞれ独立に、Hまたは Z^1 から選択され、
 Q は、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 、または Q^7 であり、
 E は、 E^1 、 E^2 、 E^3 、 E^4 、 E^5 、または E^6 であり、
 G は、 $-CO_2H$ 、 $-CONHSO_2Z^2$ 、テトラゾリル、 $-CONHP(O)(R^{16})_2$ 、 $-P(O)(OH)(R^{16})$ 、および $-P(O)(R^{16})_2$ であり、
 【化341】

U

10

は、 U^1 、 U^2 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、 U^6 、または U^7 であり、
 J^1 はハロゲンであり、
 J^2 は $-OH$ であり、かつ R^1 はHであり、
 J^3 は $-NR^{17}R^{18}$ であり、かつ R^1 はHであり、
 J^4 は $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
 J^5 は、1～4個の Z^3 基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
 J^6 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、
 J^7 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、
 J^8 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルコキシであり、かつ R^1 はHであり、
 J^9 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルオキシであり、かつ R^1 はHであり、
 T^1 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、
 T^2 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1～4個の $C_1 \sim C_8$ アルキル基で置換されており、
 T^3 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1～4個のハロゲン原子で置換されており、前記カルボシクリレンは、1～4個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で必要に応じて置換されており、
 T^4 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、前記アルキル基は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、
 T^5 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、
 T^6 は、炭素原子を介してLに結合しており、かつN原子を介してMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 T^7 は、炭素原子を介してMに結合しており、かつN原子を介してLに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 T^8 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している4～10員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 T^9 は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合している $C_5 \sim C_{12}$ スピロ二環式

20

30

40

50

カルボシクリレンであり、ここで、前記スピロ二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 0}は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂縮合二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記縮合二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 1}は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₅～C₁₂架橋二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記架橋二環式カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 2}は、2個の非隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₄～C₈カルボシクリレン(carbocylene)であり、ここで、前記カルボシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 3}は、2個の隣接原子を介してLおよびMに結合している5～8員の縮合、架橋、またはスピロ二環式ヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

T^{1 4}は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L¹は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、

L²は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、前記C₁～C₈アルキレンは、1～4個のハロゲンで置換されているか、または前記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のハロゲンで置換されており、

L³は、C₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、前記C₁～C₈アルキレンは、1～4個のZ⁴基で置換されているか、または前記C₂～C₈アルケニレンは、1～4個のZ⁴基で置換されており、かつそれぞれが、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L⁴は、一緒になってスピロC₃～C₈カルボシクリル基を形成している2個のジェミナルのC₁～C₄アルキル基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₂～C₈アルケニレンであり、ここで、L⁴は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁵は、O、S、またはN原子によって

【化342】

Ⓓ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

L⁶は、炭素原子によって

【化343】

Ⓓ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁷は、炭素原子によって

【化344】

Ⓓ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであ

り、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個の Z^4 基で必要に応じて置換されており、

L^8 は $L^{8A}-L^{8B}-L^{8C}$ であり、ここで、 L^{8A} および L^{8C} は、それぞれ独立に、 $C_1\sim C_6$ アルキレン、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキレン、 $C_2\sim C_6$ アルケニレン、または結合から選択され、 L^{8B} は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、 L^{8A} および L^{8C} は、2個の異なる環原子で L^{8B} に結合しており、 L^{8B} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

L^9 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_2\sim C_8$ アルキニレンであり、

L^{10} は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルの Z^1 基で置換されている $C_1\sim C_8$ アルキレンまたは $C_3\sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、 L^{10} は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

U^1 は、1～4個のW基で必要に応じて置換されている $C_6\sim C_{14}$ 員のアリーレンであり、

U^2 は、1～4個のW基で必要に応じて置換されている $C_3\sim C_8$ 員のカルボシクリレンであり、

U^3 は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクリレンであり、

U^4 は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U^5 は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U^6 は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U^7 は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

Wは、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 であり、

W^1 は、オキソ、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(O)_2R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-SO_2(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、 $C_3\sim C_8$ カルボシクリル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6(C_1\sim C_6\text{アルキル})O(C_1\sim C_6\text{アルキル})$ 、ハロ($C_1\sim C_6$ アルコキシ)、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NHCOOR^6$ 、 $-NHCONHR^6$ 、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または $-O$ (4～10員のヘテロシクリル)であり、ここで、前記 W^1 のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^6 は、H、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、または $C_1\sim C_6$ アルキルから独立に選択され、ここで、前記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_6\sim C_{10}$ アリール、 $C_3\sim C_8$ カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員

10

20

30

40

50

のヘテロシクリル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SH$ 、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-SO_2N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHCO$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHCONH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $-C(O)N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_2$ から独立に選択される 1～4 個の置換基で必要に応じて置換されており、

W^2 は、5～14 員のヘテロアリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、ここで、前記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4 個の Z^1 基で置換されており、

W^3 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、4～10 員のヘテロシクリル、または 5～14 員のヘテロアリールで置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、ここで、前記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

W^4 は $-SF_5$ であり、

W^5 は $-O$ ($C_2 \sim C_6$ アルキル) $OR^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、または 4～10 員のヘテロシクリルであり、前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

W^6 は $-O$ ($C_2 \sim C_6$ アルキル) $NR^{1,6}R^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、または 4～10 員のヘテロシクリルであり、前記アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

W^7 は $-O$ (5～14 員のヘテロアリール) であり、ここで、前記 $-O$ (5～14 員のヘテロアリール) は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

E^1 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

E^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

E^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

E^4 は $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニルであり、

E^5 は $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

E^6 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Q^1 は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6 員のヘテロアリール、または 5～6 員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^1 が H ではない場合、前記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{1,7}R^{1,8}$ 、 $-NHCOOR^{1,6}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{1,6}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される 1～3 個の置換基で必要に応じて置換されており、

Q^2 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

Q^3 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

Q^5 は、 N 、 O 、または S から選択される 1 個のヘテロ原子を有する 4 員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、アルキルまたは 1～4 個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

10

20

30

40

50

Q^6 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6 員のヘテロアリール、または5～6 員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^6 は、1 個のオキソ基と、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHC(O)Z^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される0～3 個の置換基とで置換されており、

Q^7 は $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、ここで、 Q^7 は、4～8 個の F 原子で置換されており、 Q^7 の各炭素は、0～2 個の F 原子で置換されており、

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{16} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、または4～10 員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-C(O)N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル) $_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(O)O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-NHC(O)$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-NHC(O)NH$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-S$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、または $-S(O)_2N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル) $_2$ であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4 個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

10

20

30

40

50

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されているか、または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、前記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^2 は、独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-NR^{17}R^{18}$ 、または $-OR^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^2 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-(C_2 \sim C_8 \text{ アルキニル})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_8 \text{ アルキニル})$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている、化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目30)

Aが、 $-C(O)-$ 、6～10員のアリーレン、または5～6員のヘテロアリーレンであり、ここで、前記アリーレンまたはヘテロアリーレンが、1～4個のハロゲンまたはハロアルキル基で必要に応じて置換されている、項目29に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、薬学的に許容される塩。

(項目31)

10

20

30

40

50

Mが－O－または結合である、項目29または30に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目32)

Gが、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$ である、項目29～31のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目33)

R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの一つが Z^1 であり、その他の二つがHである、項目29～32のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目34)

R^3 、 R^4 、および R^5 がそれぞれHである、項目29～32のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

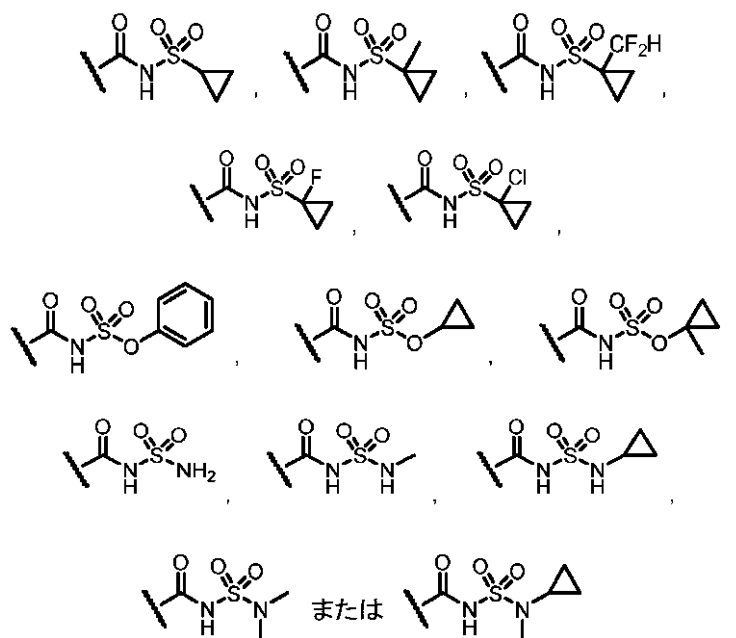
(項目35)

Xが、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、または直接結合である、項目29～34のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目36)

Gが、

【化345】



である、項目29～35のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目37)

式(I I)の化合物

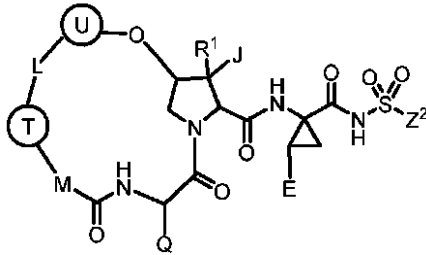
10

20

30

40

【化 3 4 6】



(II)

10

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩であつて、式中、

Mは-O-であり、

Jは、J¹、J²、J³、J⁴、J⁵、J⁶、J⁷、J⁸、またはJ⁹であり、

【化 3 4 7】

Ⓓ

20

は、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、T⁷、T⁸、T⁹、T¹⁰、T¹¹、T¹²、T¹³、またはT¹⁴であり、

Lは、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷、L⁸、L⁹、またはL¹⁰であり、

R¹は、HまたはFであり、

Qは、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵、Q⁶、またはQ⁷であり、

Eは、E¹、E²、E³、E⁴、E⁵、またはE⁶であり、

【化 3 4 8】

Ⓔ

30

は、U¹、U²、U³、U⁴、U⁵、U⁶、またはU⁷であり、

J¹はハロゲンであり、

J²は-OHであり、かつR¹はHであり、

J³は-NR¹⁷R¹⁸であり、かつR¹はHであり、

J⁴はC₁~C₈アルキルであり、

J⁵は、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₁~C₈アルキルであり、

J⁶は、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃~C₈カルボシクリルであり、

J⁷は、C₆~C₁₀アリール、5~14員のヘテロアリール、または4~10員のヘテロシクリルであり、前記C₆~C₁₀アリール、5~14員のヘテロアリール、4~10員のヘテロシクリルのいずれも、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

J⁸は、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₁~C₈アルコキシであり、かつR¹はHであり、

J⁹は、1~4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃~C₈カルボシクリルオキシであり、かつR¹はHであり、

T¹は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃~C₈カルボシクリレンであり、

T²は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃~C₈カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1~4個のC₁~C₈アルキル基で必要に

40

50

応じて置換されており、

T^3 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個のハロゲン原子で必要に応じて置換されており、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で必要に応じて置換されており、

T^4 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基で必要に応じて置換されており、ここで、前記アルキル基は、1 ～ 4 個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

T^5 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、

T^7 は、炭素原子を介して M に結合しており、かつ N 原子を介して L に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^8 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^9 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ スピロ二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記スピロ二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{10} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ 縮合二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記縮合二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{11} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ 架橋二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記架橋二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{12} は、2 個の非隣接炭素を介して L および M に結合している $C_4 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{13} は、2 個の隣接原子を介して L および M に結合している 5 ～ 8 員の縮合、架橋、またはスピロ二環式ヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{14} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^4 基で必要に応じて置換されており、

L^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、

L^2 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンは、1 ～ 4 個のハロゲンで置換されているか、または前記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1 ～ 4 個のハロゲンで置換されており、

L^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンは、1 ～ 4 個の Z^4 基で置換されているか、または前記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1 ～ 4 個の Z^4 基で置換されており、かつそれぞれが、1 ～ 4 個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L^4 は、一緒になってスピロ $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル基を形成している 2 個のジェミナルの $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、 L^4 は、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

L^5 は、O、S、または N 原子によって

【化 349】

Ⓓ

10

20

30

40

50

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

L⁶は、炭素原子によって

【化350】

Ⓣ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁷は、炭素原子によって

【化351】

Ⓣ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁸はL^{8A}—L^{8B}—L^{8C}であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、それぞれ独立に、C₁～C₆アルキレン、C₁～C₆ヘテロアルキレン、C₂～C₆アルケニレン、または結合から選択され、L^{8B}は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、2個の異なる環原子でL^{8B}に結合しており、L^{8B}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁹は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₇～C₈アルキニレンであり、

L¹⁰は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルのZ¹基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₃～C₈アルケニレンであり、ここで、L¹⁰は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U¹は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₄員のアリーレンであり、

各U²は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₃～C₈員のカルボシクリレンであり、

各U³は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクリレンであり、

U⁴は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁵は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁶は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁷は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8

10

20

30

40

50

～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリールは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

各Wは、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 であり、

各 W^1 は、オキソ、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(O)_2R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NHCOOR^6$ 、 $-NHCONHR^6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または $-O$ (4～10員のヘテロシクリル)であり、ここで、前記 W^1 のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 R^6 は、H、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立に選択され、ここで、前記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})_2$ から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

各 W^2 は、5～14員のヘテロアリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、ここで、前記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4個の Z^1 基で置換されており、

各 W^3 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリールで置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、ここで、前記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 W^4 は $-SF_5$ であり、

各 W^5 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{アルキル})OR^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

各 W^6 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{アルキル})NR^{1,6}R^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、

各 W^7 は $-O$ (5～14員のヘテロアリール)であり、ここで、前記 $-O$ (5～14員のヘテロアリール)は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、かつ前記 $-O$ (5～14員のヘテロアリール)の2個の隣接置換基は一緒になって、N、O、またはSから独立に選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員環式環を形成してよく、

E^1 は $C_2 \sim C_6$ アルケニルであり、

E^2 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

E^3 は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

E^4 は $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニルであり、

E^5 は $C_3 \sim C_6$ カルボシクリルであり、

10

20

30

40

50

E^6 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、または $-OCF_2H$ で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

Q^1 は、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリル基から選択され、ここで、 Q^1 が H ではない場合、前記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、および $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

Q^2 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

Q^3 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

Q^5 は、 N 、 O 、または S から選択される1個のヘテロ原子を有する4員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、1～4個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

Q^6 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6員のヘテロアリール、または5～6員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^6 は、1個のオキソ基と、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ 、または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される0～3個の置換基とで置換されており、

Q^7 は $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、ここで、 Q^7 は、4～8個の F 原子で置換されており、 Q^7 の各炭素は、0～2個の F 原子で置換されており、

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必

10

20

30

40

50

要に応じて置換されており、

各 R^{16} は、独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-C(O)N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)₂、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)₂、 $-NHC(O)O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-NHC(O)$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-NHC(O)NH$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-S$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)、または $-S(O)_2N$ ($C_1 \sim C_8$ アルキル)₂であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、 H 、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、前記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^2 は、独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-NR^{17}R^{18}$ 、または $-OR^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^{2a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)アリール、 $-(C_2 \sim C_8$ アルキニル)ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(O)N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)₂、 $-NH_2$ 、 $-NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)₂、 $-NHC(O)O$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NHC(O)NH$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $-S$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、または $-SO_2N$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)₂であり、ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-N$

10

20

30

40

50

$R^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

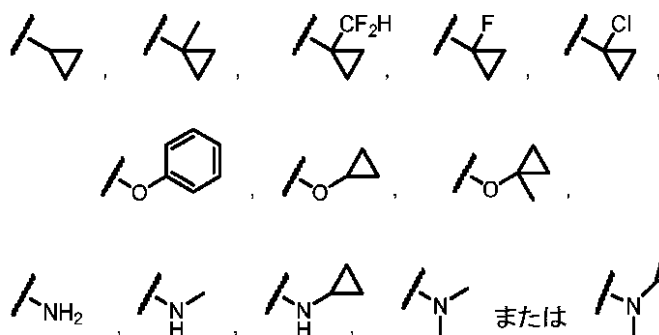
各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている、化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩

10

(項目38)

Z^2 が、

【化352】



20

である、項目37に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目39)

E が、 E^1 、 E^2 、 E^3 、または E^4 である、項目37または38に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

30

(項目40)

【化353】

Ⓓ

が、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、または T^{14} である、項目37から39のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

40

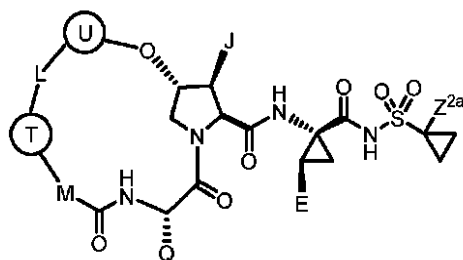
(項目41)

L が、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、または L^6 である、項目37から40のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目42)

式(III)の化合物

【化 3 5 4】



(III)

10

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩であって、式中、

Mは—O—であり、

Jは、J¹、J²、J³、J⁴、J⁵、J⁶、J⁷、J⁸、またはJ⁹であり、

【化 3 5 5】

Ⓣ

20

は、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、T⁷、T⁸、T⁹、T¹⁰、T¹¹、T¹²、T¹³、またはT¹⁴であり、

Lは、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷、L⁸、L⁹、またはL¹⁰であり、

Qは、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵、またはQ⁷であり、

Eは、E¹、E²、E³、またはE⁴であり、

【化 3 5 6】

Ⓤ

30

は、U¹、U³、U⁴、U⁵、U⁶、またはU⁷から選択され、

J¹はハロゲンであり、

J²は—OHであり、

J³は—NR¹⁷R¹⁸であり、

J⁴はC₁～C₈アルキルであり、

J⁵は、1～4個のZ³基で置換されているC₁～C₈アルキルであり、

J⁶は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃～C₈カルボシクリルであり、

J⁷は、C₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、前記基のいずれも、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されており、

40

J⁸は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₁～C₈アルコキシであり、

J⁹は、1～4個のZ³基で必要に応じて置換されているC₃～C₈カルボシクリルオキシであり、

T¹は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、

T²は、2個の隣接炭素を介してLおよびMに結合しているC₃～C₈カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1～4個のC₁～C₈アルキル基で置換されており、

50

T^3 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個のハロゲン原子で置換されており、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキル基で必要に応じて置換されており、

T^4 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基で置換されており、ここで、前記アルキル基は、1 ～ 4 個の Z^3 基で置換されており、

T^5 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、

T^7 は、炭素原子を介して M に結合しており、かつ N 原子を介して L に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^8 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している 4 ～ 10 員のヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で置換されており、

T^9 は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ スピロ二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記スピロ二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{10} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ 縮合二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記縮合二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{11} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_5 \sim C_{12}$ 架橋二環式カルボシクリレンであり、ここで、前記架橋二環式カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{12} は、2 個の非隣接炭素を介して L および M に結合している $C_4 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{13} は、2 個の隣接原子を介して L および M に結合している 5 ～ 8 員の縮合、架橋、またはスピロ二環式ヘテロシクリレンであり、ここで、前記ヘテロシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

T^{14} は、2 個の隣接炭素を介して L および M に結合している $C_3 \sim C_8$ カルボシクリレンであり、ここで、前記カルボシクリレンは、1 ～ 4 個の Z^4 基で置換されており、

L^1 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、

L^2 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは前記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1 ～ 4 個のハロゲンで置換されており、

L^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは前記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、前記 $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは前記 $C_2 \sim C_8$ アルケニレンは、1 ～ 4 個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

L^4 は、一緒になってスピロ $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル基を形成している 2 個のジェミナルの $C_1 \sim C_4$ アルキル基で置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_8$ アルケニレンであり、ここで、 L^4 は、1 ～ 4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

L^5 は、O、S、または N 原子によって

【化 357】

Ⓣ

に連結されている 2 ～ 8 員のヘテロアルキレンまたは 4 ～ 8 員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1 ～ 4 個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

L⁶は、炭素原子によって
【化 3 5 8】

Ⓓ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは5～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のハロゲン原子で置換され、そして、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁷は、炭素原子によって
【化 3 5 9】

Ⓓ

に連結されている2～8員のヘテロアルキレンまたは4～8員のヘテロアルケニレンであり、前記ヘテロアルキレンまたはヘテロアルケニレンは、1～4個のZ⁴基で必要に応じて置換されており、

L⁸はL^{8A}—L^{8B}—L^{8C}であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、それぞれ独立に、C₁～C₆アルキレン、C₁～C₆ヘテロアルキレン、C₂～C₆アルケニレン、または結合であり、L^{8B}は、N、O、またはSから選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員の飽和または不飽和環であり、ここで、L^{8A}およびL^{8C}は、2個の異なる環原子でL^{8B}に結合しており、L^{8B}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

L⁹は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されているC₂～C₈アルキニレンであり、

L¹⁰は、一緒になって4～8員のスピロヘテロシクリル基を形成している2個のジェミナルのZ¹基で置換されているC₁～C₈アルキレンまたはC₃～C₈アルケニレンであり、ここで、L¹⁰は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U¹は、1～4個のW基で必要に応じて置換されているC₆～C₁₄員のアリーレンであり、

U³は、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されている4～14員のヘテロシクリレンであり、

U⁴は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子を含有する5または6員の単環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁵は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、または3個のヘテロ原子環原子を含有する8、9、または10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁶は、N、O、またはSから独立に選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環原子を含有する11～14員の縮合三環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～4個のW基で必要に応じて置換されており、

U⁷は、N、O、またはSから独立に選択される4個のヘテロ原子環原子を含有する8～10員の縮合二環式ヘテロアリーレンであり、ここで、前記ヘテロアリーレンは、CまたはNから選択される1個または複数の環原子上に位置する1～2個のW基で必要に応じて置換されており、

各Wは、独立に、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、またはW⁷であり、

各W¹は、独立に、オキソ、ハロゲン、—OR⁶、C₁～C₆アルキル、—CN、—CF₃、—SR⁶、—C(O)₂R⁶、—C(O)N(R⁶)₂、—C(O)R⁶、—N(

10

20

30

40

50

R^6) $C(O)R^6$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NHCOOR^6$ 、 $-NHCONHR^6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、または $-O(4 \sim 10 \text{ 員のヘテロシクリル})$ であり、ここで、前記 W^1 のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 R^6 は、独立に、 H 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、前記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から独立に選択される1～4個の置換基で必要に応じて置換されており、

各 W^2 は、5～14員のヘテロアリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、ここで、前記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4個の Z^1 基で置換されており、

各 W^3 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリール基で置換されている $C_2 \sim C_6$ アルキニル基であり、ここで、前記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、

各 W^4 は $-SF_5$ であり、

各 W^5 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{ アルキル})OR^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリル基であり、

各 W^6 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{ アルキル})NR^{1,6}R^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されているアリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル基であり、

各 W^7 は $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ であり、ここで、前記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ は、1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、かつ前記 $-O(5 \sim 14 \text{ 員のヘテロアリール})$ の2個の隣接置換基は一緒になって、 N 、 O 、または S から独立に選択される0～3個のヘテロ原子を含有する3～6員環式環を形成してよく、

E^1 は、
【化360】



であり、

E^2 は、

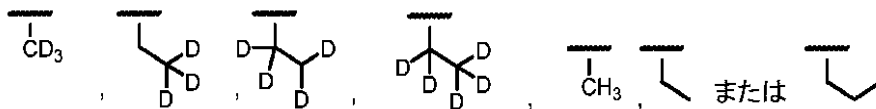
10

20

30

40

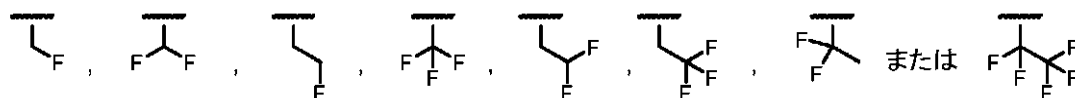
【化 3 6 1】



であり、

 E^3 は、

【化 3 6 2】

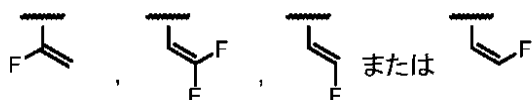


10

であり、

 E^4 は、

【化 3 6 3】



20

であり、

Q^1 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～6 員のヘテロアリール、または 5～6 員のヘテロシクリル基であり、ここで、 Q^1 が H ではない場合、前記 Q^1 は、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-N(R^6)_2$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SO_2$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-S(O)$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^6SO_2Z^2$ 、 $-SO_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NHCOOR^{16}$ 、 $-NHCOZ^2$ 、 $-NHCONHR^{16}$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-C(O)R^6$ または $-CON(R^6)_2$ から独立に選択される 1～4 個の置換基で必要に応じて置換されており、

30

Q^2 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ スピロ二環式カルボシクリルであり、

Q^3 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 縮合二環式カルボシクリルであり、

Q^4 は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_5 \sim C_{10}$ 架橋二環式カルボシクリルであり、

Q^5 は、N、O、または S から選択される 1 個のヘテロ原子を有する 4 員のヘテロシクリルであり、ここで、 Q^5 は、1～4 個の Z^3 基で必要に応じて置換されており、

Q^7 は、4～8 個の F 原子で置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、かつ Q^7 の各炭素は、0～2 個の F 原子で置換されており、

40

各 Z^1 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^1 の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシ

50

リル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)R^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{16}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}S(O)_2OR^{16}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-OC(O)R^{16}$ 、 $-OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)R^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ または $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$ であり、ここで、 Z^{1a} の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^{16} は、独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{16} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{1c} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)N(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリルオキシ、 $-S(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})$ 、または $-S(O)_2N(C_1 \sim C_8 \text{アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{1c} の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルコキシ部分は、1～4個のハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

R^{17} および R^{18} は、それぞれ独立に、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリルであり、ここで、 R^{17} または R^{18} の任意のアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されているか、または R^{17} および R^{18} は、それらが結合している窒素と一緒に、4～7員のヘテロシクリル基を形成しており、ここで、前記4～7員のヘテロシクリル基は、1～4個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^2 は、独立に、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-NR^{17}R^{18}$ 、または $-OR^{16}$ であり、ここで、 Z^2 の任意のアルキル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個の Z^{2a} 基で必要に応じて置換されており、

各 Z^{2a} は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-(C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ アリール、 $-(C_2 \sim C_8 \text{アルキニル})$ ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

$-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(O)NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$)、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ であり、ここで、 Z^{2a} の任意のアルキル、アルキニル、カルボシクリル、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部分は、1～4個のハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で必要に応じて置換されており、

各 Z^3 は、独立に、オキソ、ハロゲン、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^3 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されており、

各 Z^4 は、独立に、オキソ、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14員のヘテロアリール、4～10員のヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、または $-SO_2R^{16}$ であり、ここで、 Z^4 の任意のアルケニル、アルキニル、カルボシクリル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリル部分は、1～4個のハロゲンで必要に応じて置換されている、化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目43)

Jが、 J^1 、 J^4 、 J^5 、または J^8 である、項目42に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

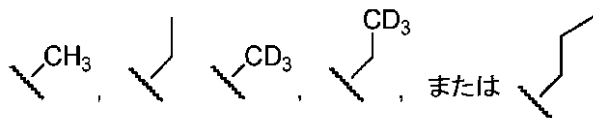
(項目44)

Jが J^4 である、項目42に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目45)

Jが J^4 であり、 J^4 が、

【化364】



である、項目42に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目46)

Jが J^4 であり、 J^4 が、

【化365】



である、項目42に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目47)

J が J⁴ であり、J⁴ が、
【化 3 6 6】



である、項目 4 2 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物も
 しくは薬学的に許容される塩。

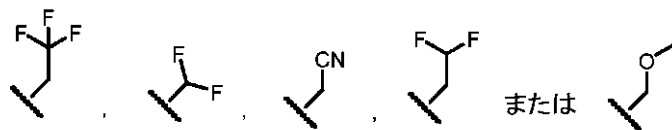
(項目 4 8)

J が J⁵ である、項目 4 2 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体
の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

10

(項目 4 9)

J が J⁵ であり、J⁵ が、
【化 3 6 7】



20

である、項目 4 2 に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物も
 しくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 0)

【化 3 6 8】

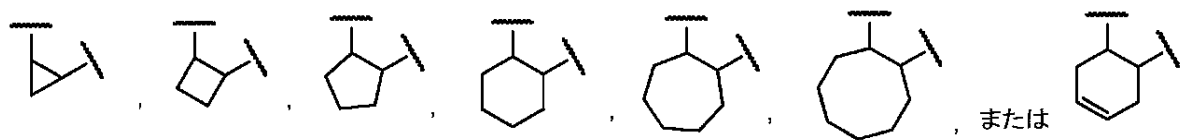


が、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵、T⁸、T⁹、T¹⁰、T¹¹、または T¹² であり

、
T¹ が、

30

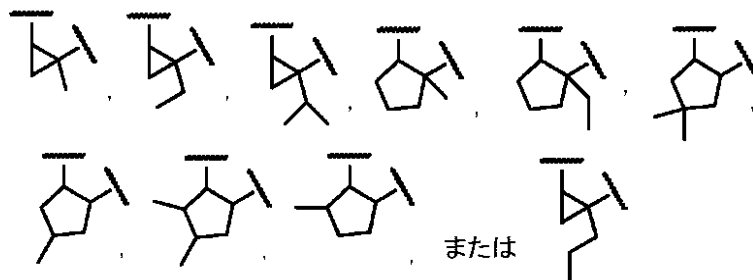
【化 3 6 9】



であり、
T² が、

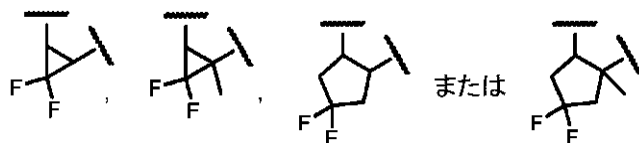
【化 3 7 0】

40

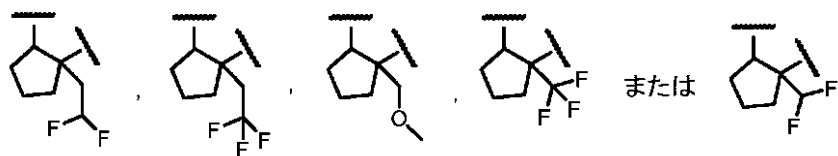
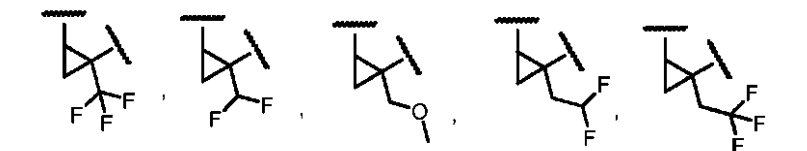


50

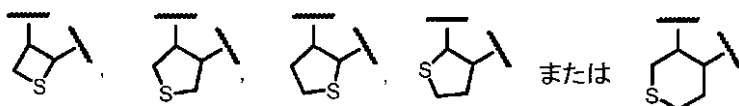
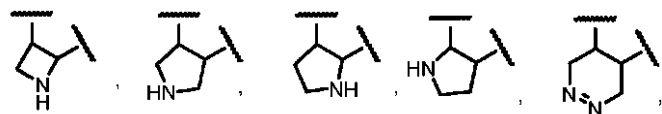
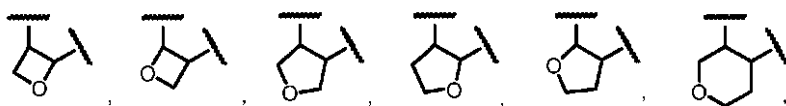
であり、
 T^3 が、
 【化 3 7 1】



であり、
 T^4 が、
 【化 3 7 2】



であり、
 T^5 が、
 【化 3 7 3】



であり、
 T^8 が、

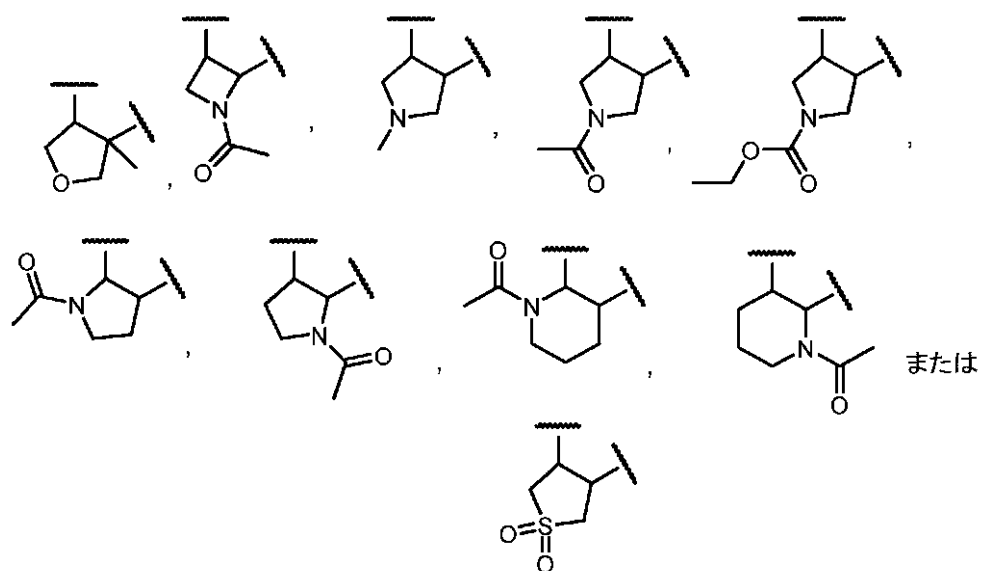
10

20

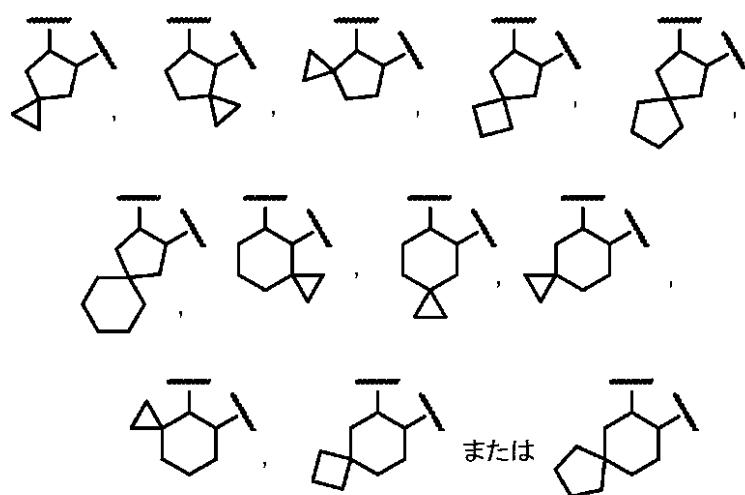
30

40

【化 3 7 4】

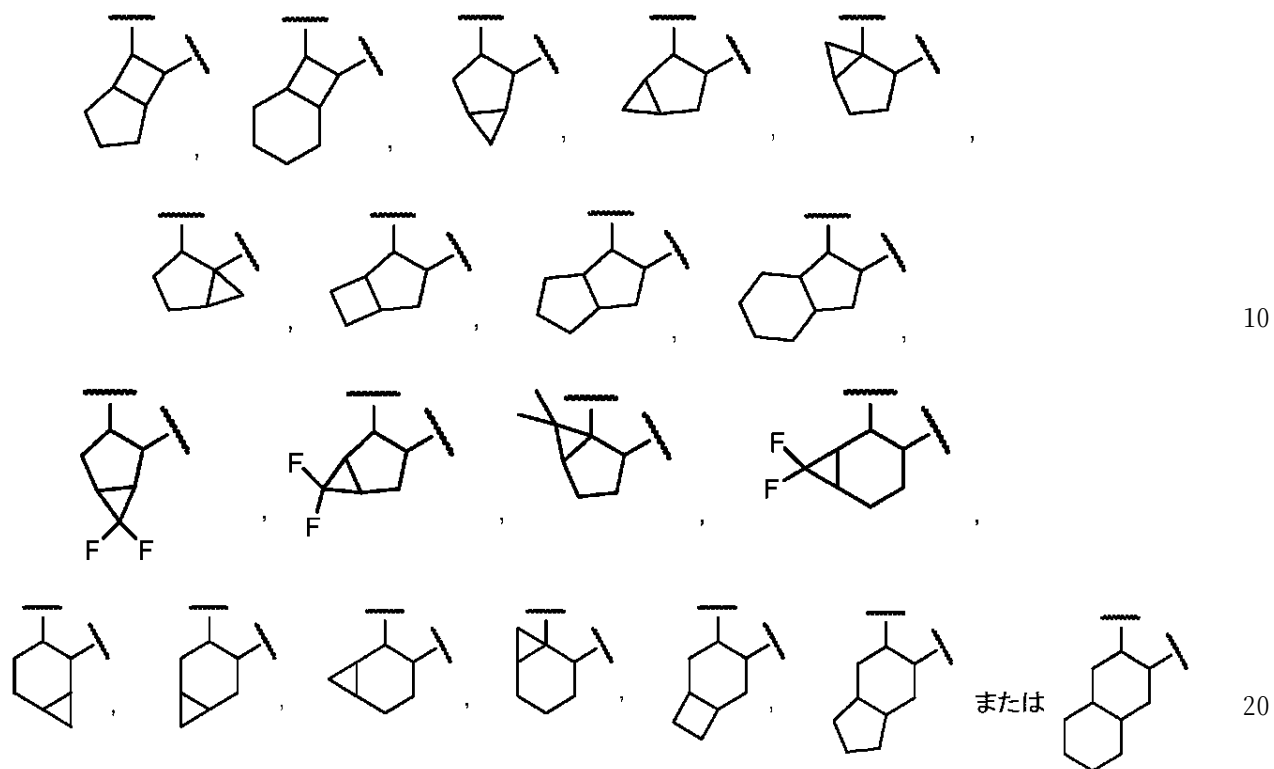


であり、
 T^9 が、
 【化 3 7 5】

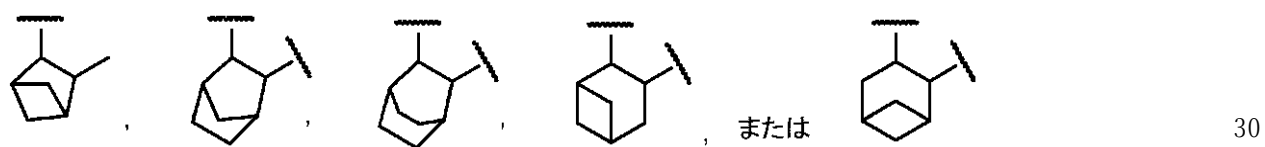


であり、
 T^{10} が、

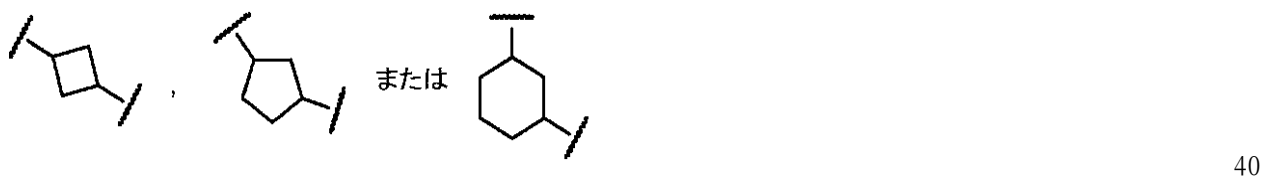
【化 3 7 6】



であり、
 T^{11} が、
 【化 3 7 7】



であり、
 T^{12} が、
 【化 3 7 8】

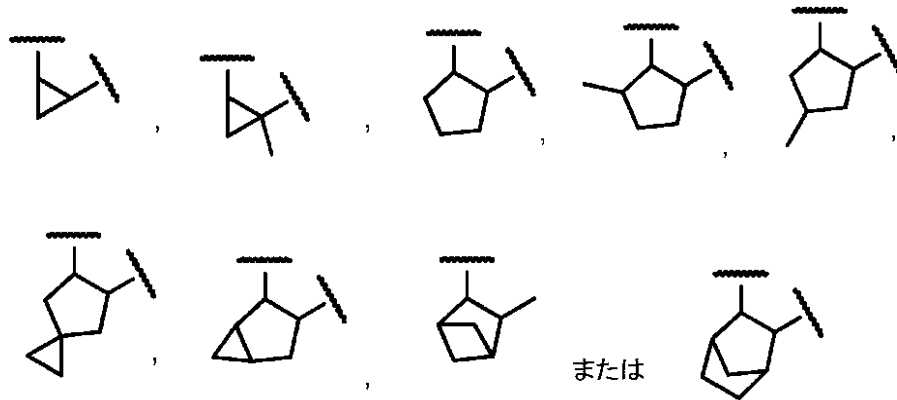


である、項目 4 2 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
 立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 1)

【化 3 7 9】

⑦ が、



10

である、項目 4 2 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 2)

【化 3 8 0】

20

⑦ が、



である、項目 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 3)

【化 3 8 1】

30

⑦ が、



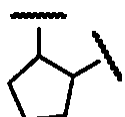
である、項目 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 4)

【化 3 8 2】

40

⑦ が、



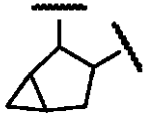
50

である、項目 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 5)

【化 3 8 3】

① が、



10

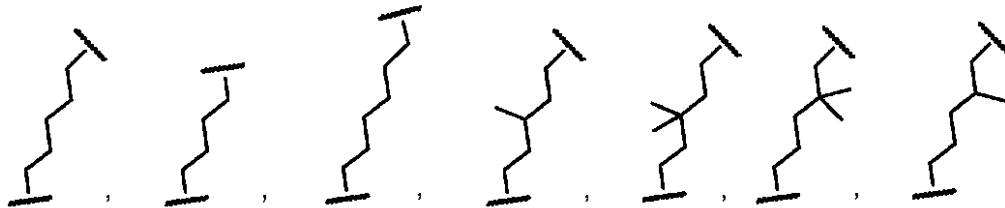
である、項目 4 2 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 6)

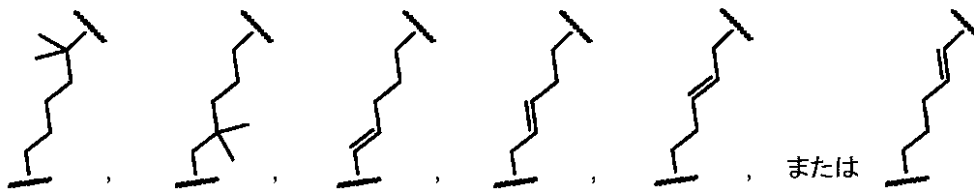
L が、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷、L⁸、または L⁹ であり、

L¹ が、

【化 3 8 4】



20

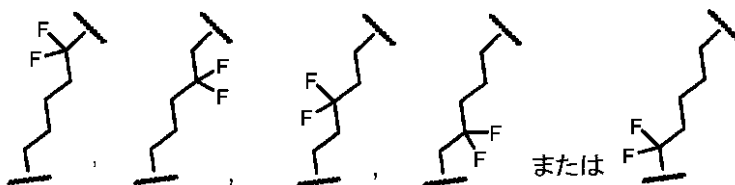


30

であり、

L² が、

【化 3 8 5】

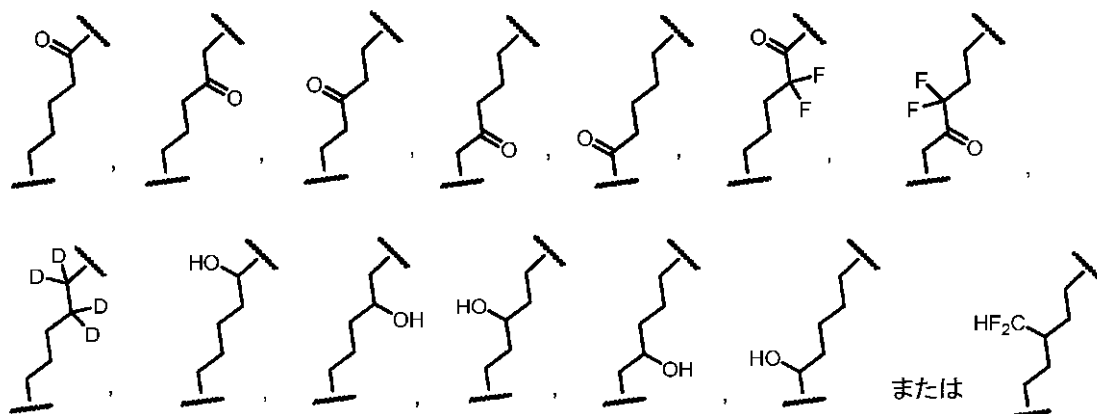


40

であり、

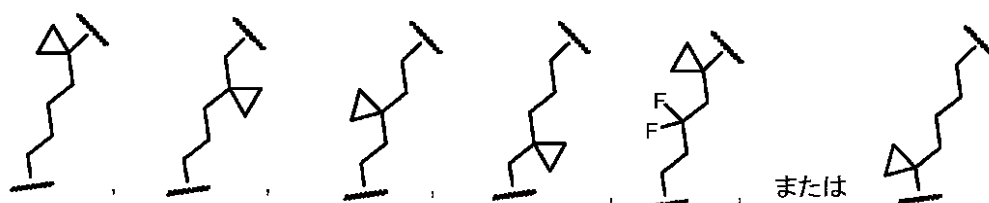
L³ が、

【化 3 8 6】



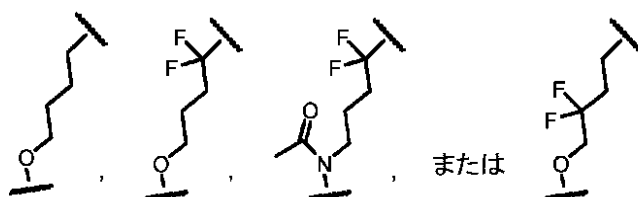
であり、
 L^4 が、

【化 3 8 7】



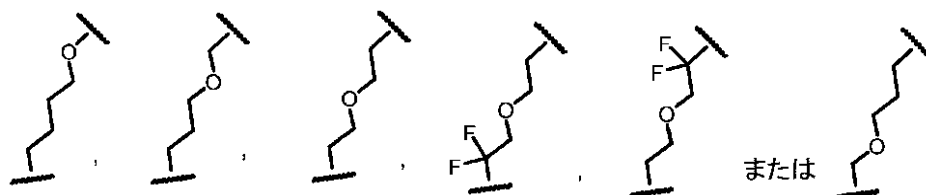
であり、
 L^5 が、

【化 3 8 8】



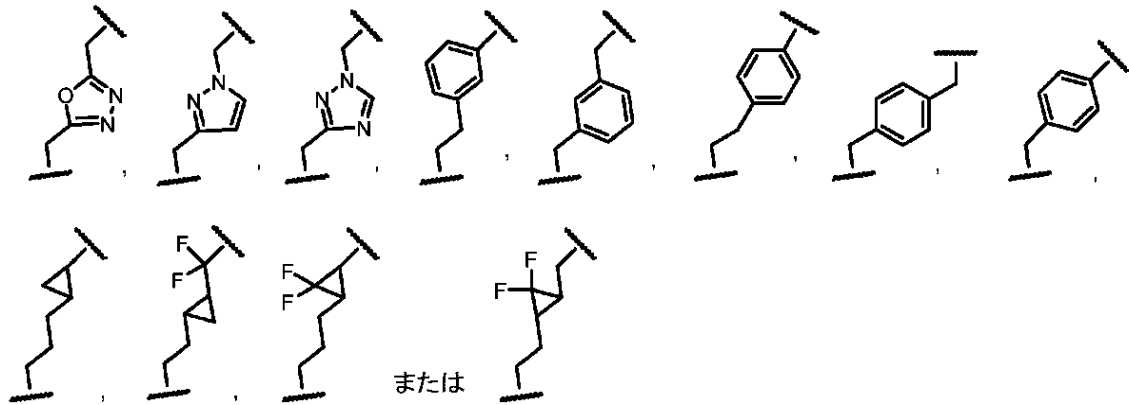
であり、
 L^6 が、

【化 3 8 9】



であり、
 L^7 が、

【化 3 9 0】



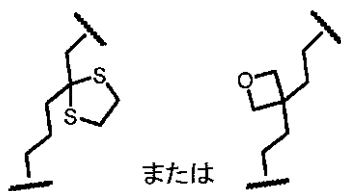
であり、
 L^8 が、

【化 3 9 1】



であり、
 L^9 が、

【化 3 9 2】



である、項目 4 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
 は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 7)

L が、

【化 3 9 3】

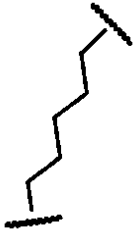


である、項目 4 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
 は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 8)

L が、

【化 3 9 4】



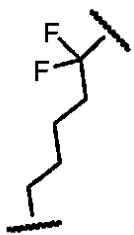
10

である、項目 4 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 5 9)

L が、

【化 3 9 5】



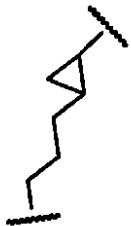
20

である、項目 4 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 0)

L が、

【化 3 9 6】



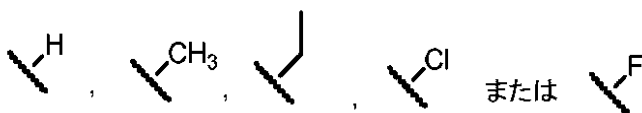
30

である、項目 4 2 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 1)

Z^{2 a} が、

【化 3 9 7】



40

である、項目 4 2 から 6 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは

50

は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 2)

Z^{2a} が、

【化 3 9 8】



である、項目 4 2 から 6 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 3)

Z^{2a} が、

【化 3 9 9】



である、項目 4 2 から 6 0 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 4)

【化 4 0 0】



が、 U^1 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、または U^6 であり、ここで、各 U^1 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、または U^6 は、任意の置換可能位置で 1～3 個の W で必要に応じて置換されており、各 W は、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 であり、

各 W^1 が、独立に、オキソ、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(O)_2R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NHCOOR^6$ 、 $-NHCONHR^6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、または $-O(4 \sim 10 \text{ 員のヘテロシクリル})$ であり、ここで、前記 W^1 のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^{1c} 基で必要に応じて置換されており、

各 R^6 が、独立に、H、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、前記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から独立に選択される 1～4 個の置換基で必要に応じて置換されており、

各 W^2 が、5～14 員のヘテロアリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、ここで、前記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4 個の Z^{1c} 基で置換されており、

各 W^3 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、

C₁～C₆ ハロアルキル、4～10員のヘテロシクリル、または5～14員のヘテロアリールで置換されているC₂～C₈ アルキニルであり、ここで、前記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

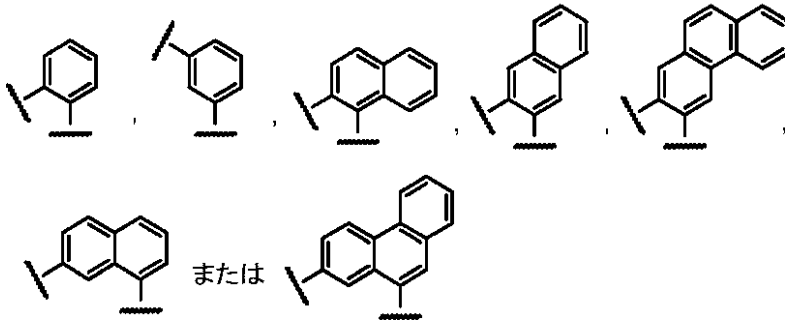
各W⁴が-SF₅であり、

各W⁵が-O(C₂～C₆アルキル)OR^{2 2}であり、ここで、R^{2 2}は、C₆～C₁₀アリール、5～14員のヘテロアリール、または4～10員のヘテロシクリル基であり、R^{2 2}は、1～4個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U¹が、

【化401】

10

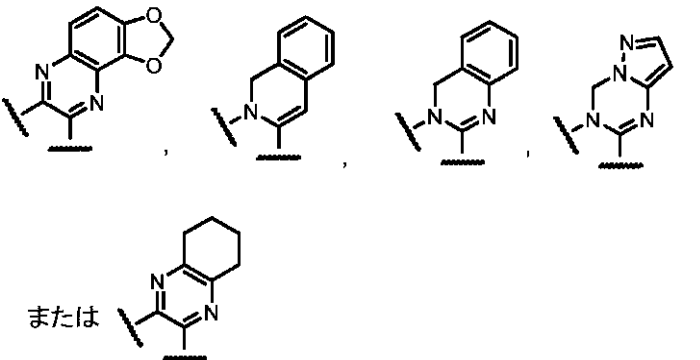


20

であり、ここで、U¹は、1～2個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U³が、

【化402】

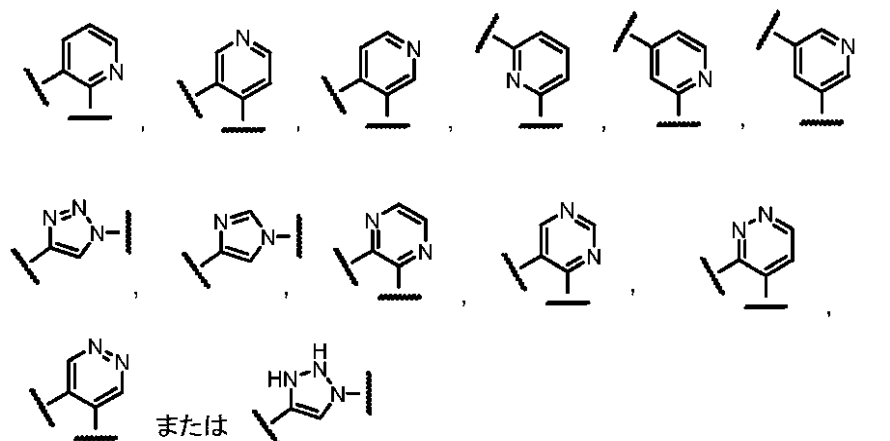


30

であり、ここで、U³は、1～2個のZ¹基で必要に応じて置換されており、

U⁴が、

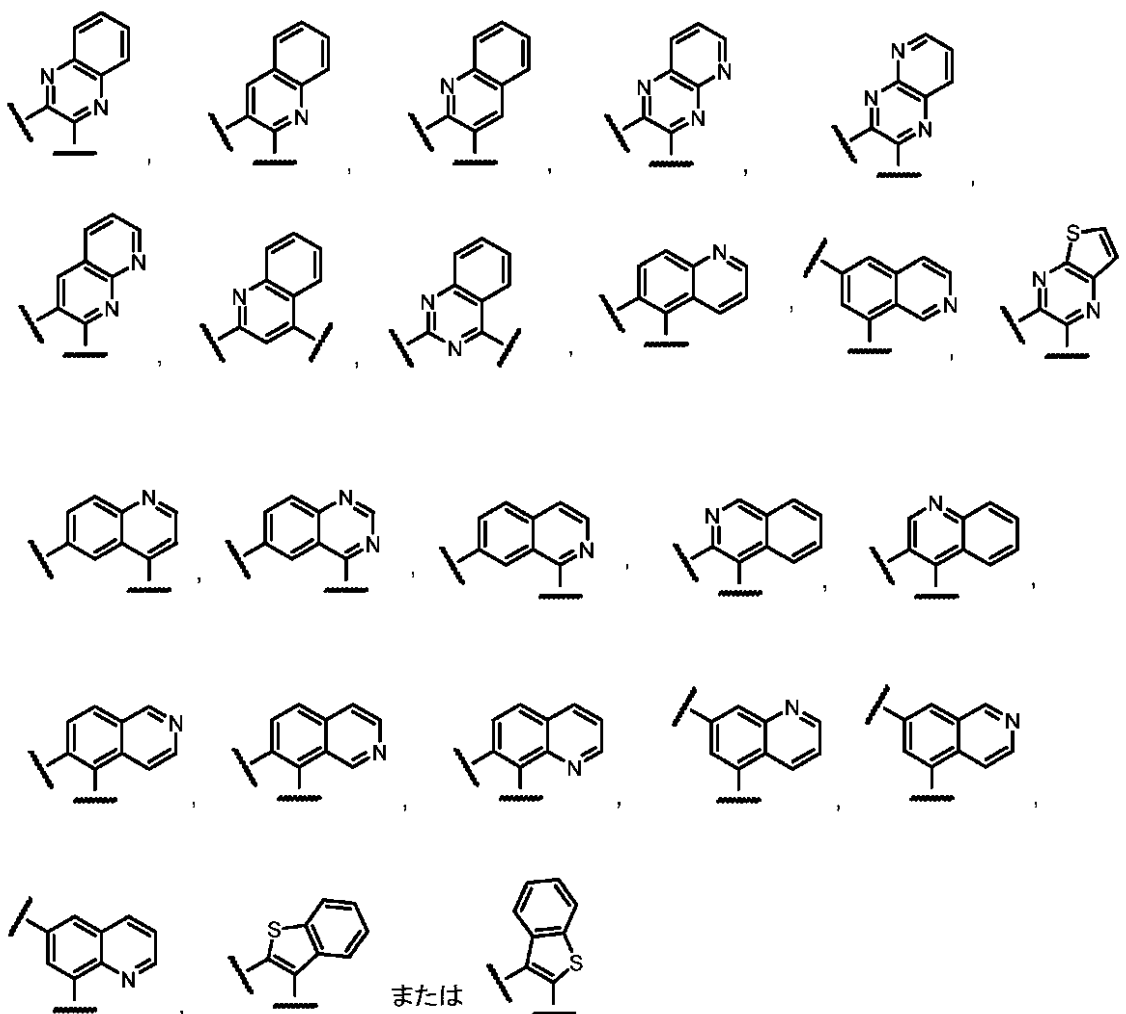
【化 4 0 3】



10

であり、ここで、 U^4 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 U^5 が、

【化 4 0 4】



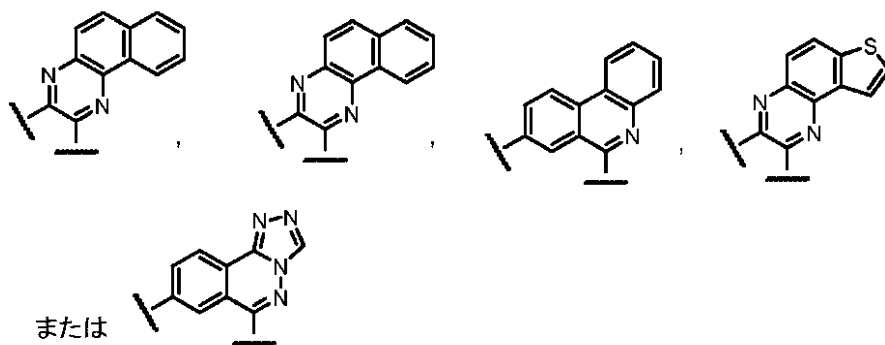
20

30

40

であり、ここで、 U^5 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、
 U^6 が、

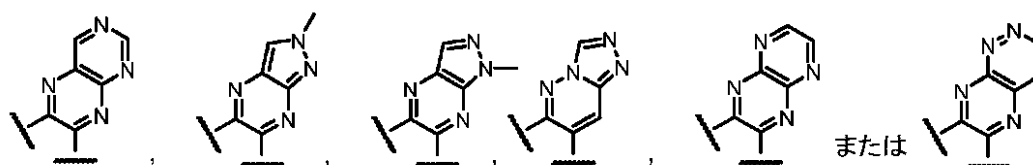
【化 4 0 5】



10

であり、ここで、 U^6 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されており、 U^7 が、

【化 4 0 6】



20

であり、ここで、 U^7 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている、項目 4 2 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 5)

【化 4 0 7】

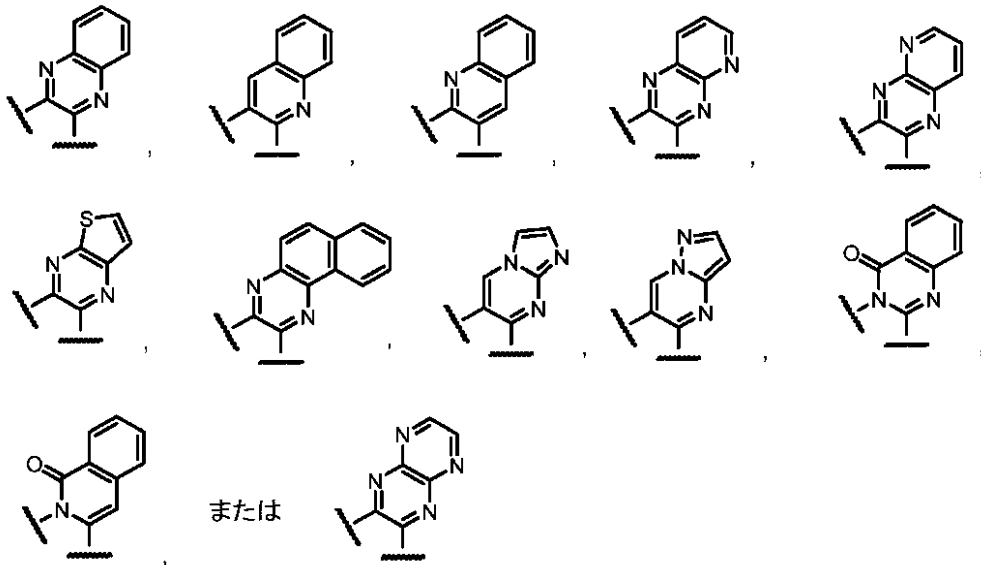


30

が、任意の置換可能位置で、1 個または 2 個の W で必要に応じて置換されており、各 W が、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 であり、

【化 4 0 8】

① が、



10

20

である、項目 4 2 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 6)

【化 4 0 9】

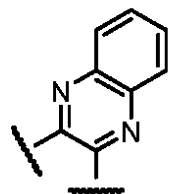
①

が、任意の置換可能位置で、1 個の W で必要に応じて置換されており、各 W が、独立に、
W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、または W⁷ であり、

【化 4 1 0】

30

① が、

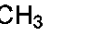
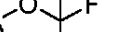


40

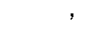
である、項目 4 2 から 6 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 7)

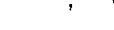
各 W が、独立に、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、W⁶、または W⁷ であり、
W¹ が、
















,

,

,

,

または


$$\frac{\text{であり、}}{W^2 \text{ が、}} \quad 20$$

Chemical structures of three monomers are shown, separated by commas. The first monomer is 2-methyl-2H-pyrazole-5-ylmethoxy, the second is 2-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-ylmethoxy, and the third is 2-methyl-2H-pyridine-5-ylmethoxy. Each monomer consists of a five-membered heterocyclic ring with a methyl group at the 2-position and a methoxy group at the 5-position, connected to a polymer backbone via the oxygen atom.

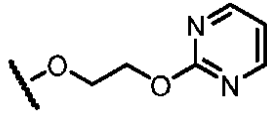
であり、
W³が、



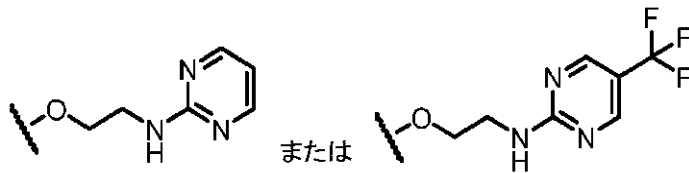
 または
 

であり、
W⁵が、

【化 4 1 4】

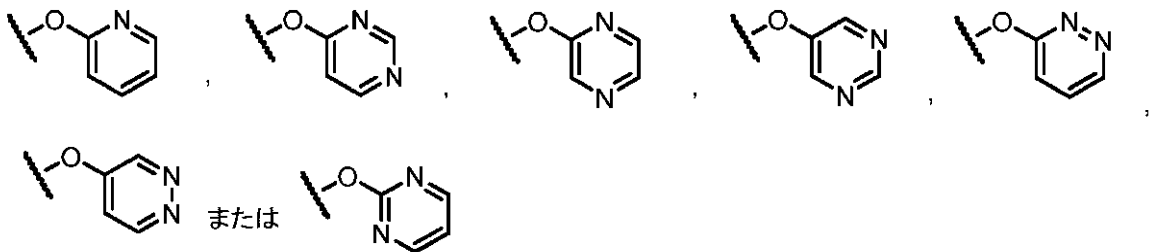


であり、
W⁶ が、
 【化 4 1 5】



10

であり、
W⁷ が、
 【化 4 1 6】



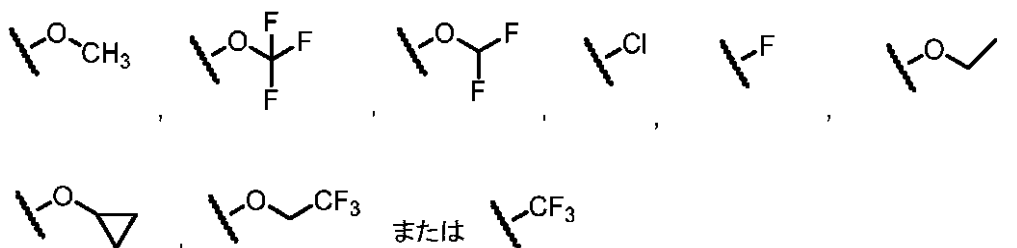
20

である、項目 4 2 から 6 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
 は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

30

(項目 6 8)

W が、
 【化 4 1 7】



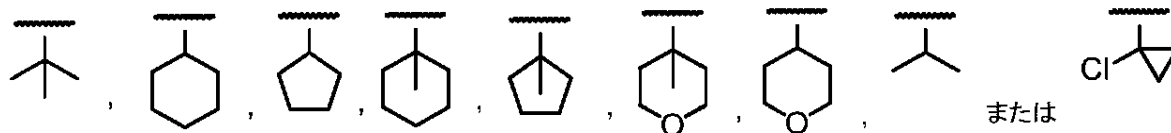
40

である、項目 4 0 から 6 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
 は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 6 9)

Q が、Q¹、Q²、Q³、Q⁴、Q⁵、または Q⁷ であり、
Q¹ が、

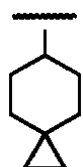
【化 4 1 8】



であり、

 Q^2 が、

【化 4 1 9】

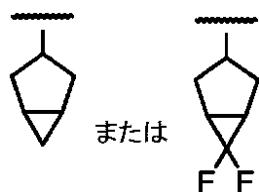


10

であり、

 Q^3 が、

【化 4 2 0】

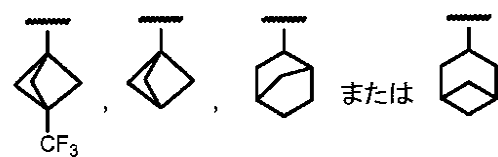


20

であり、

 Q^4 が、

【化 4 2 1】

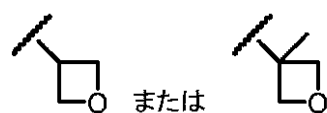


30

であり、

 Q^5 が、

【化 4 2 2】

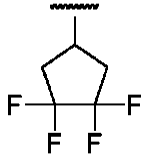


40

であり、

 Q^7 が、

【化 4 2 3】

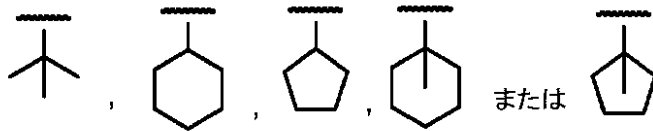


である、項目 4 2 から 6 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 0)

Q が、

【化 4 2 4】



である、項目 4 2 から 6 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 1)

Q が、

【化 4 2 5】



である、項目 4 2 から 6 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 2)

E が、

【化 4 2 6】



である、項目 4 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 3)

E が、

【化 4 2 7】



である、項目 4 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 4)

E が、

【化 4 2 8】



である、項目 4 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

(項目 7 5)

E が、

【化 4 2 9】

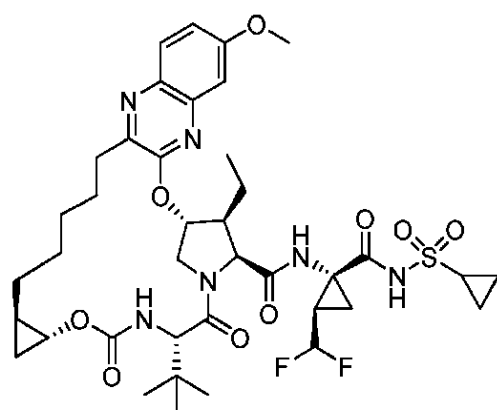
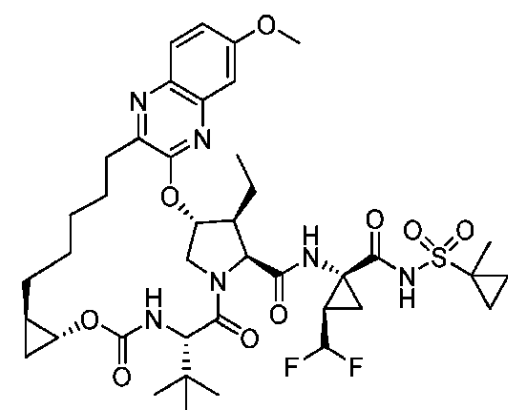


である、項目 4 2 から 7 1 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体もしくは
は立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩。

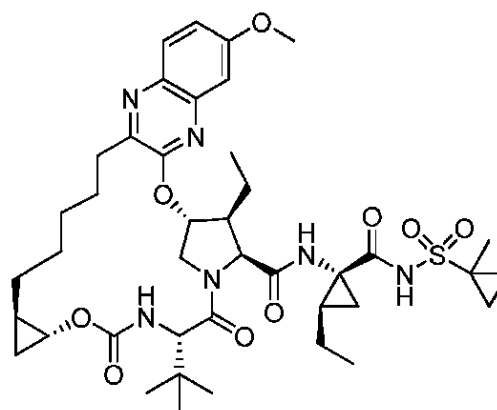
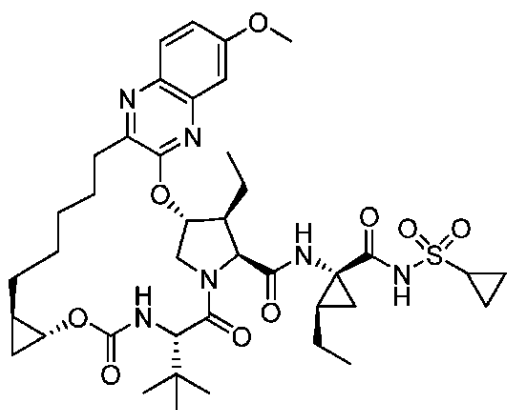
(項目 7 6)

以下の

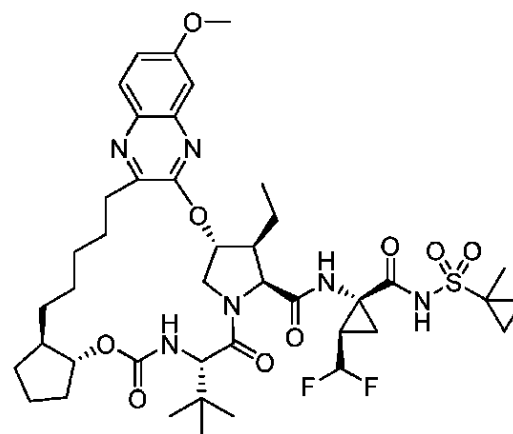
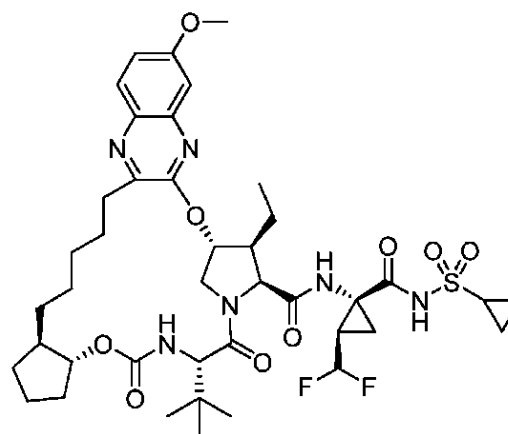
【化 4 3 0 - 1】



10

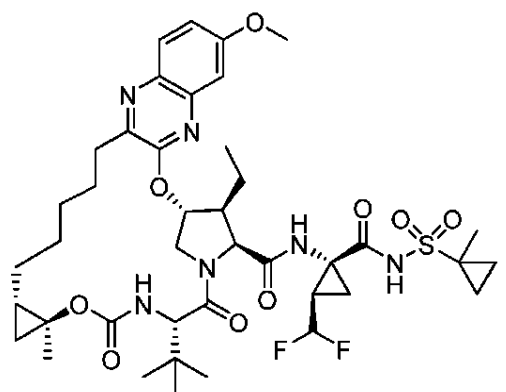
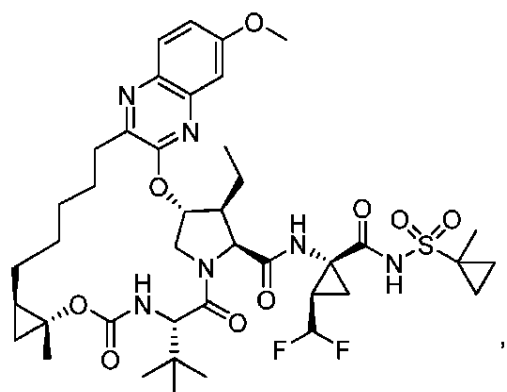


20

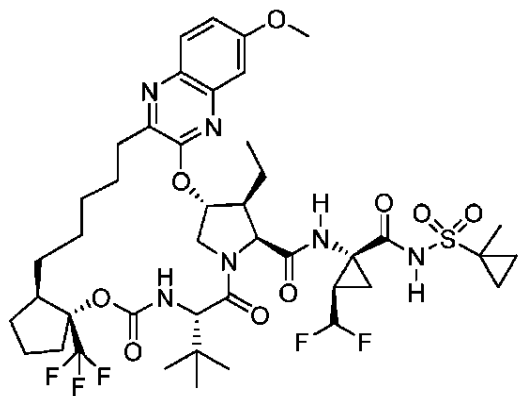
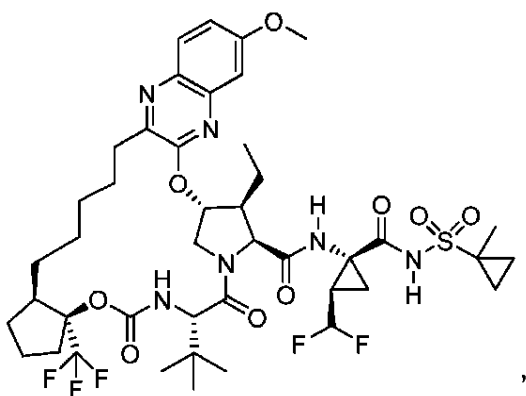


30

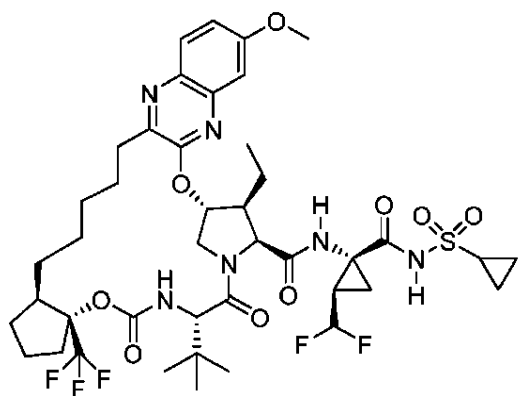
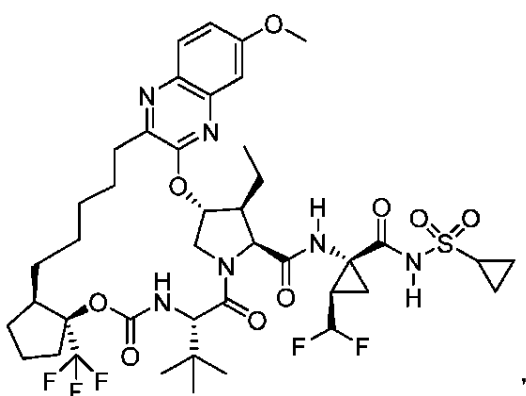
【化 4 3 0 - 2】



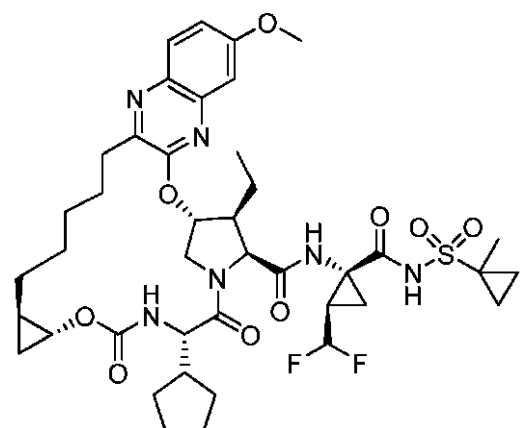
10



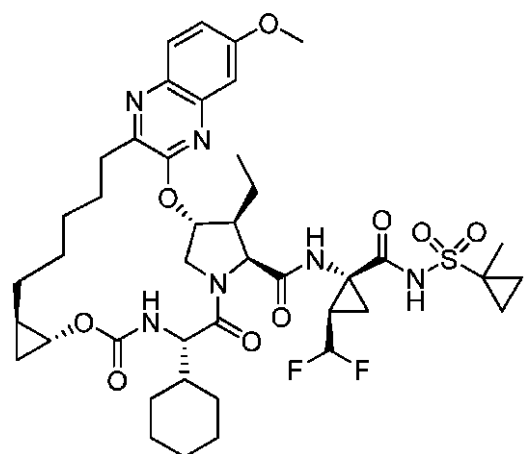
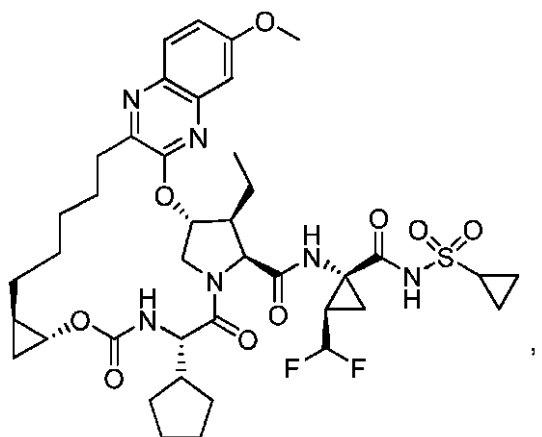
20



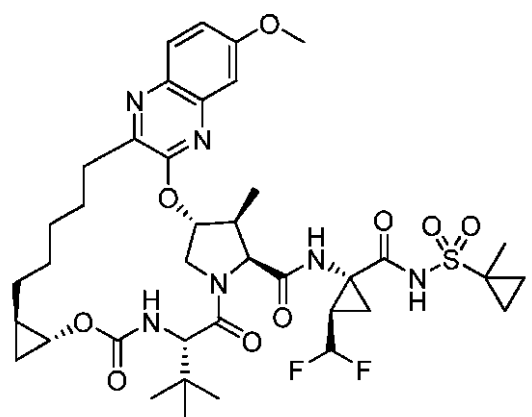
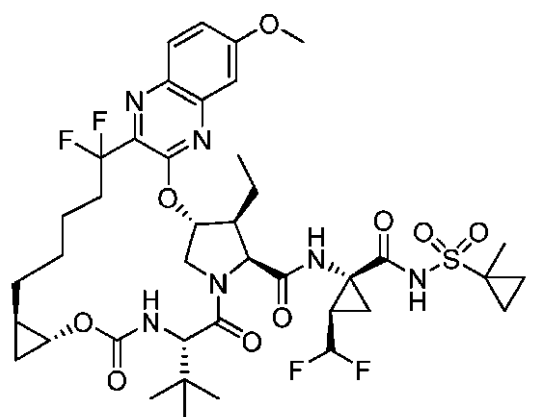
30

COC1=CC=C2N=C(NC(=O)NC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C(F)F)[C@H]3CC[C@H]3NS(=O)(=O)C4CC4)C(=O)N2C1CCCC[C@H]5C6CCC(CC6)C(=O)N[C@@H]5C7CC[C@H](C7)OC8=CN=C9C(=C(C=C8)OC)N=N9

10

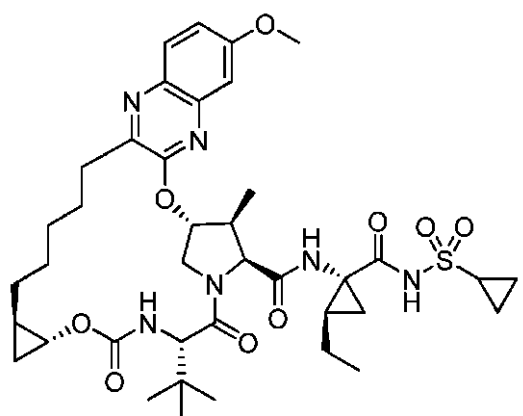
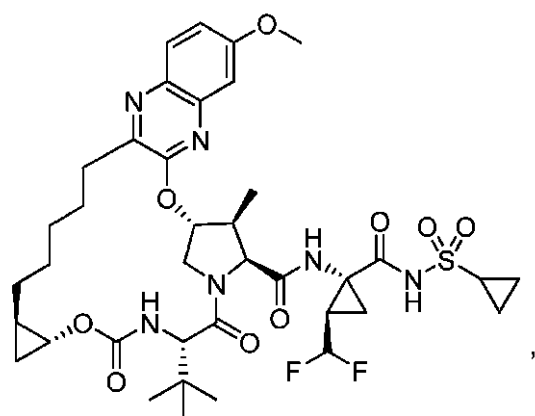


20

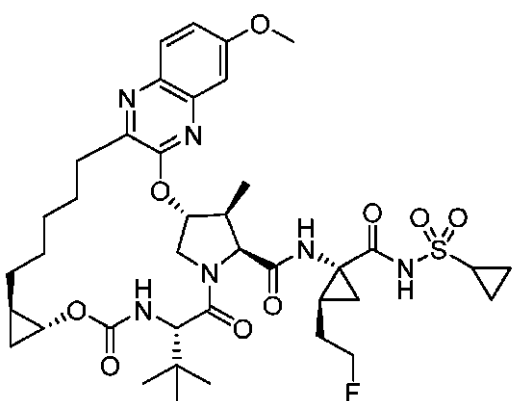
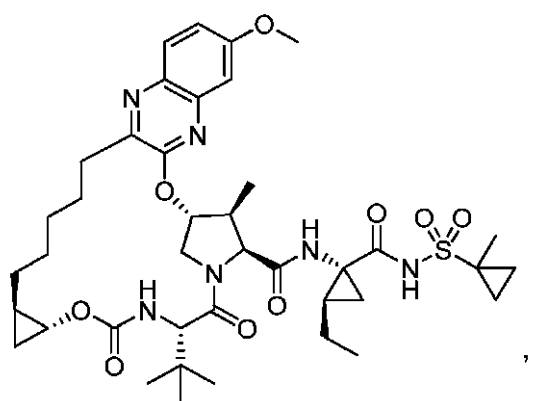


30

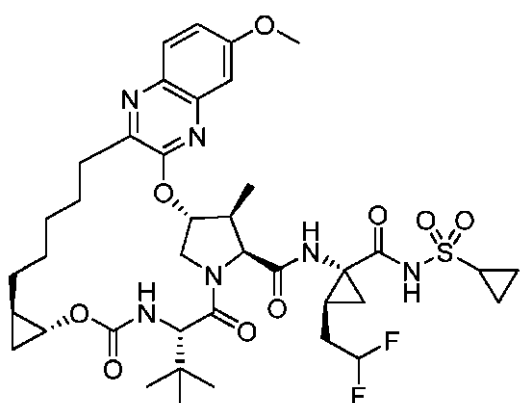
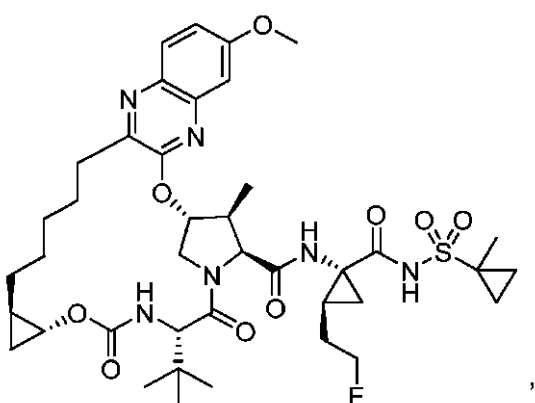
【化 4 3 0 - 4】



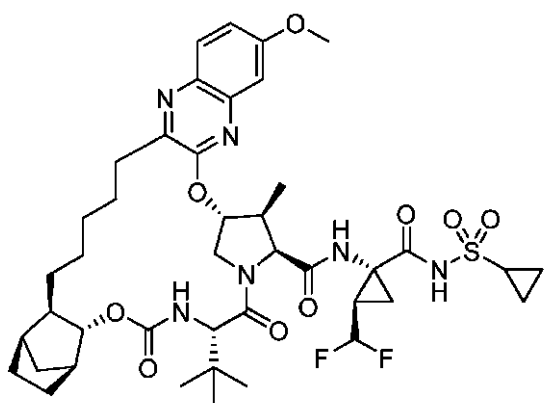
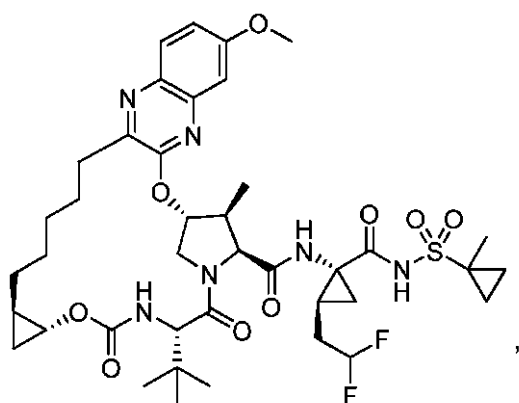
10



20

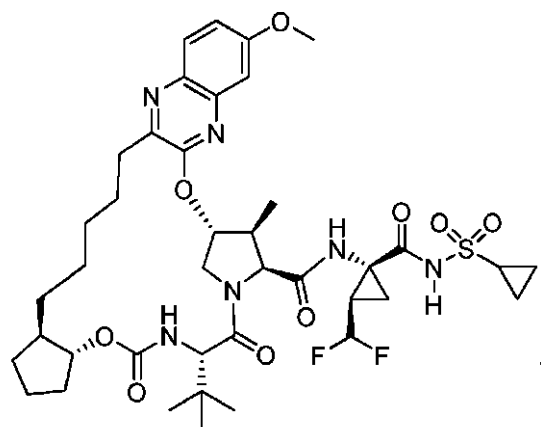
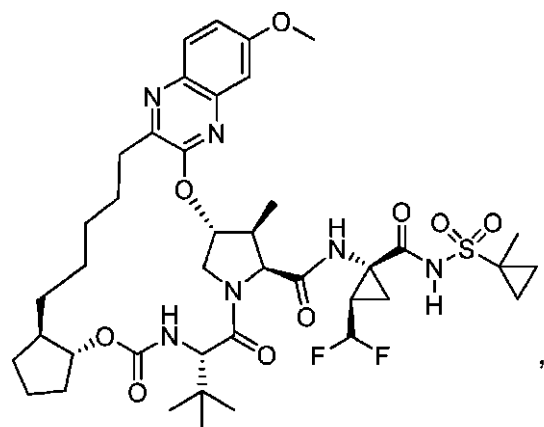


30

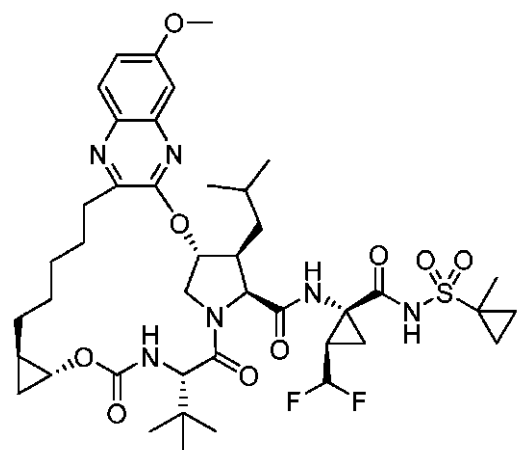
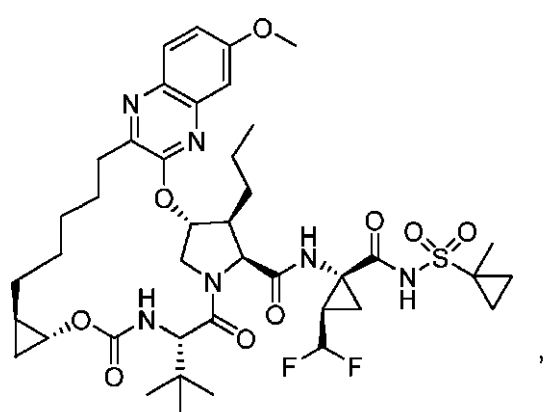


40

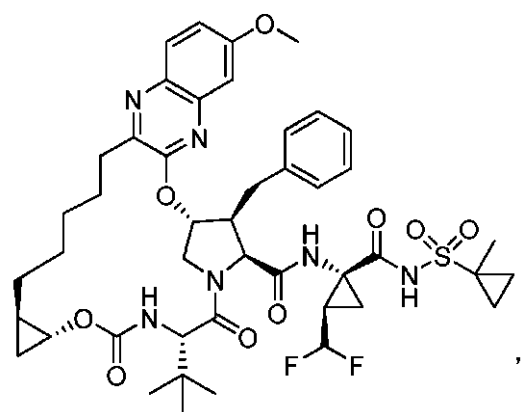
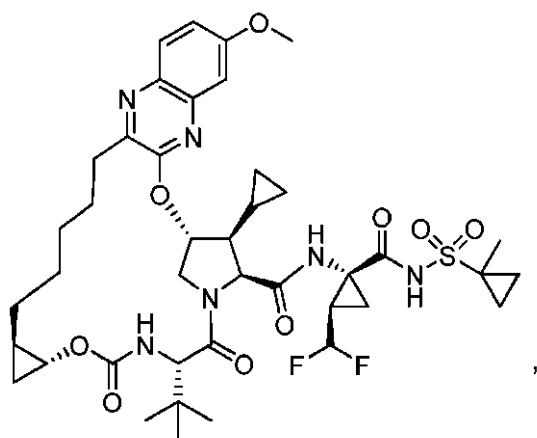
【化 4 3 0 - 5】



10



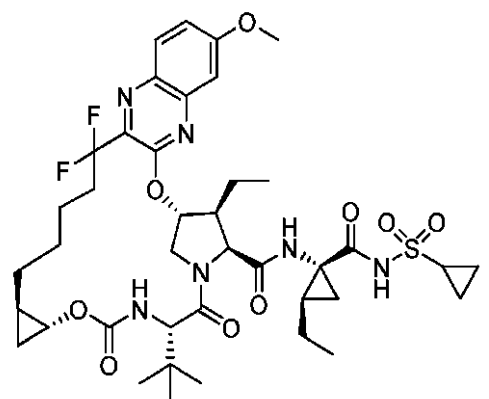
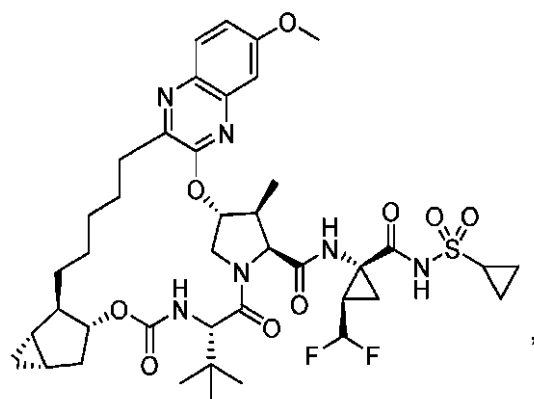
20



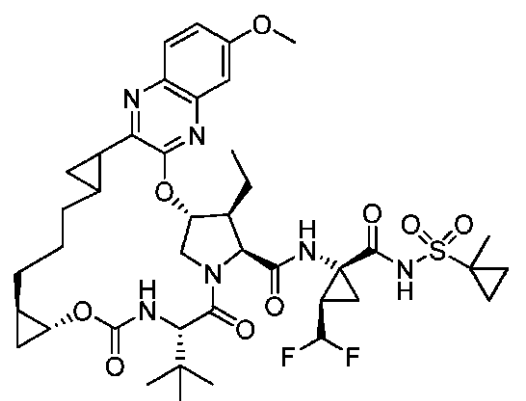
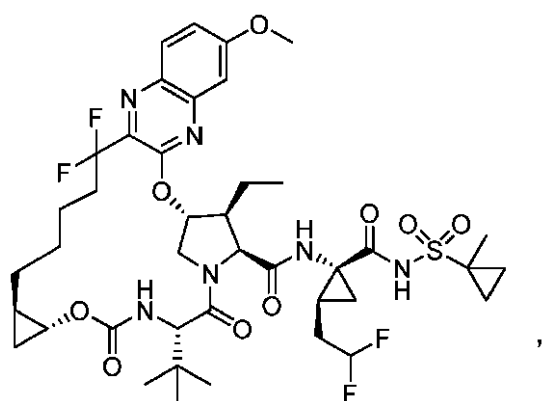
30

40

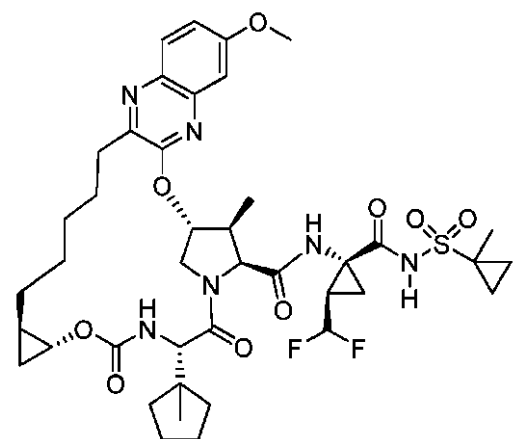
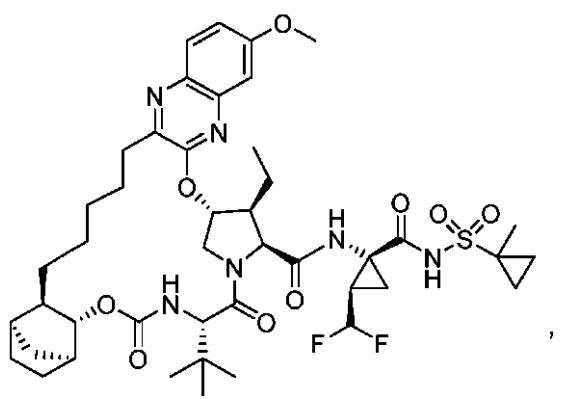
【化 4 3 0 - 6】



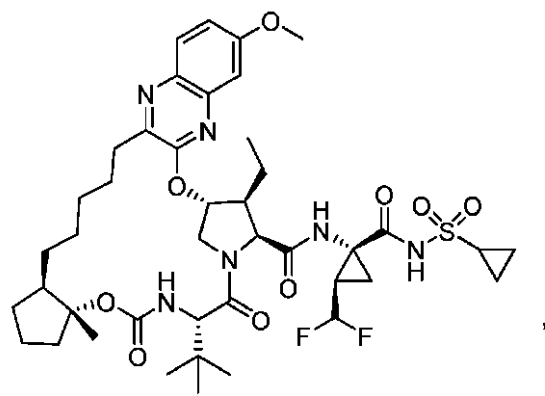
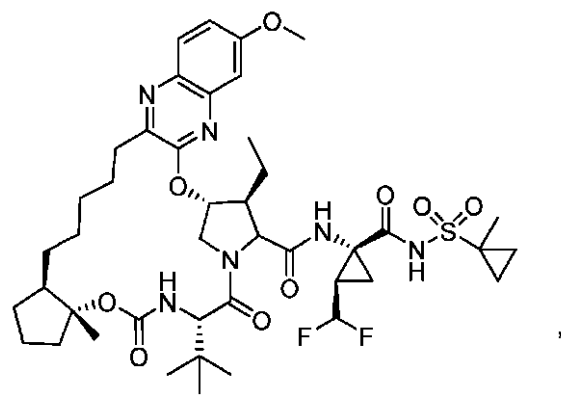
10



20

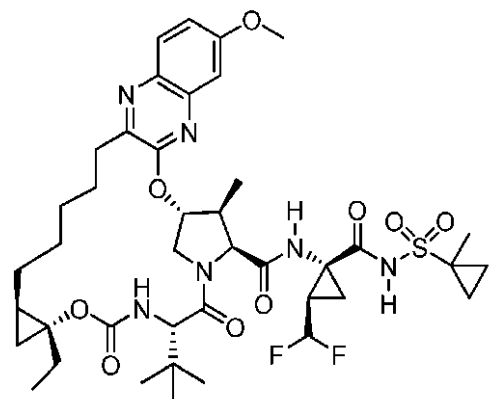
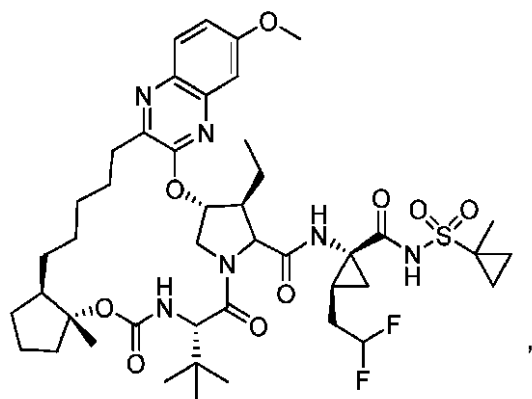


30

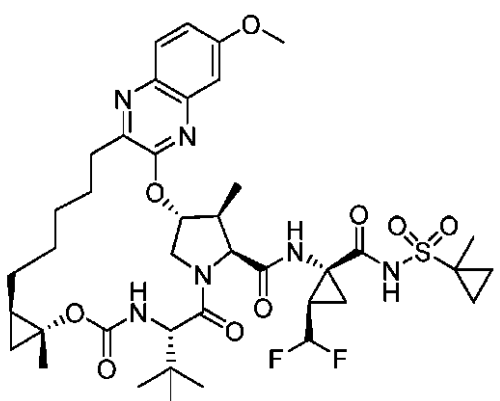
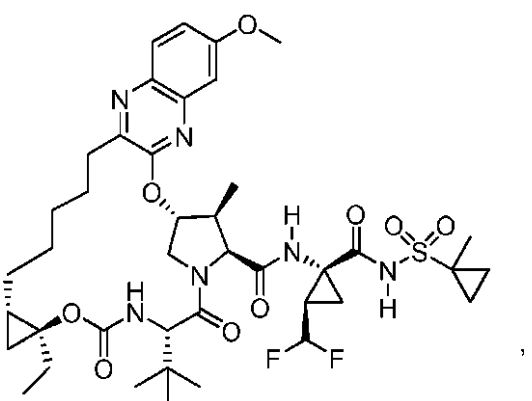


40

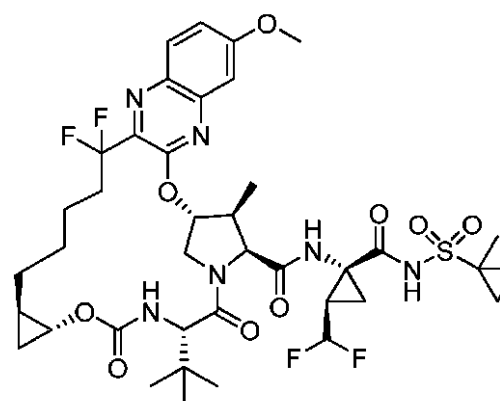
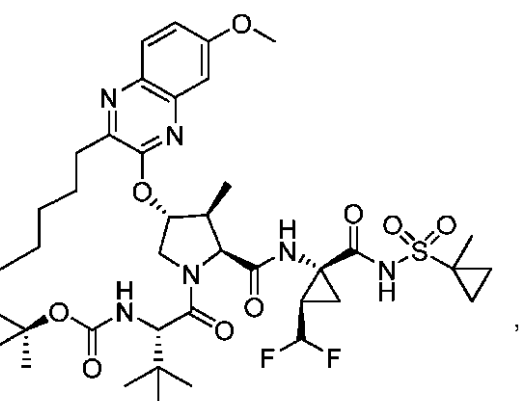
【化 4 3 0 - 7】



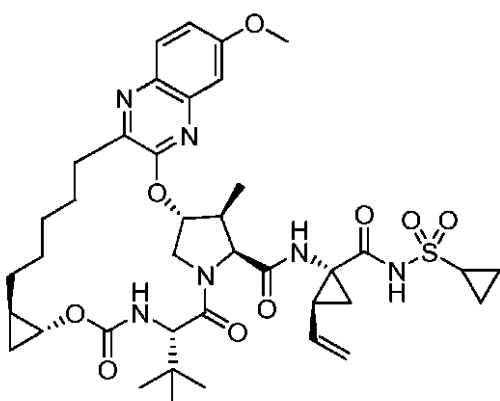
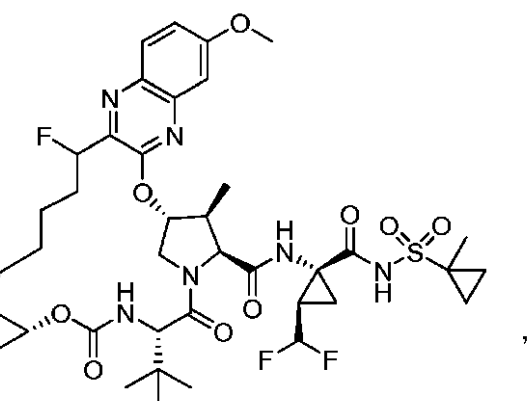
10



20

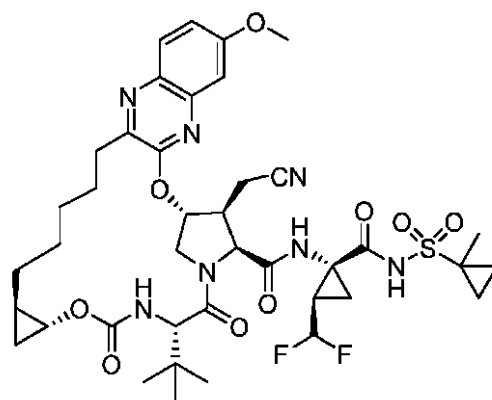
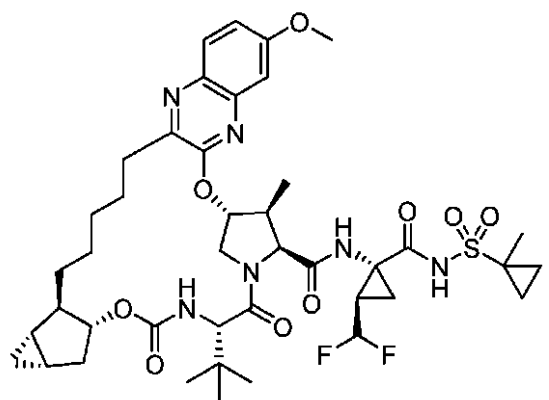


30

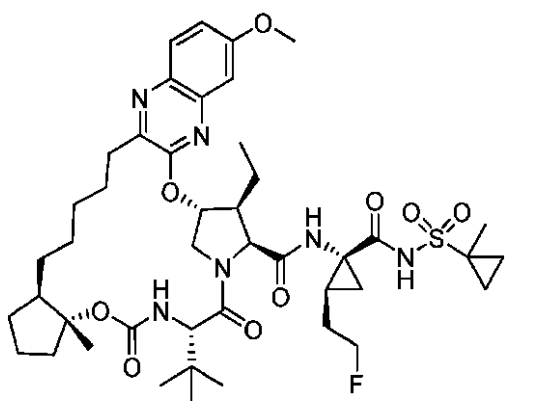
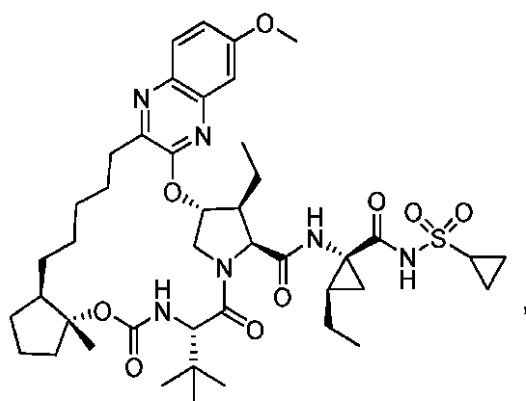


40

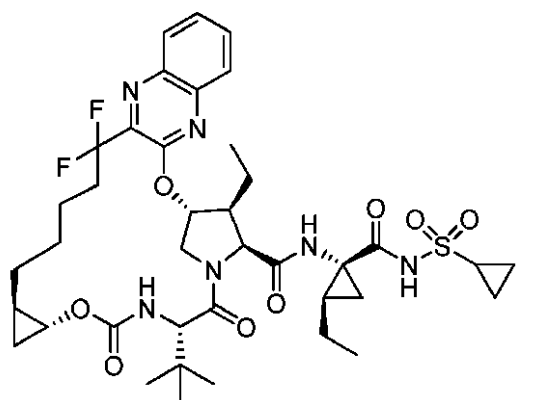
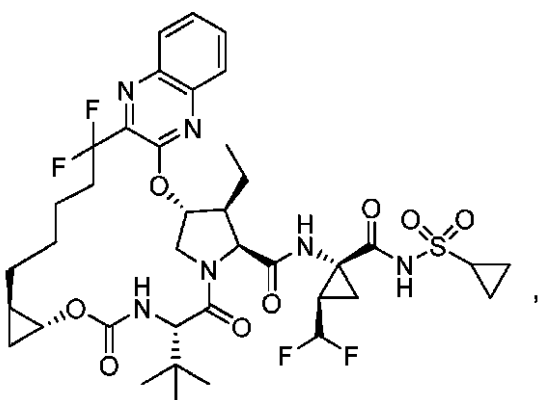
【化 4 3 0 - 8】



10

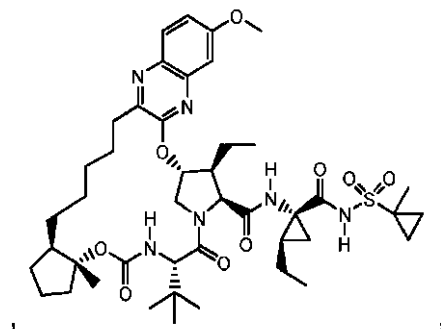
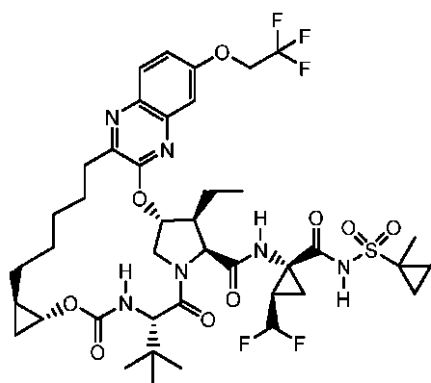


20

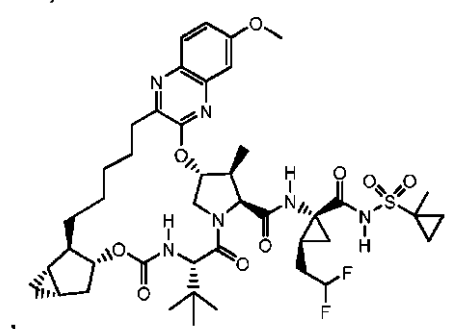
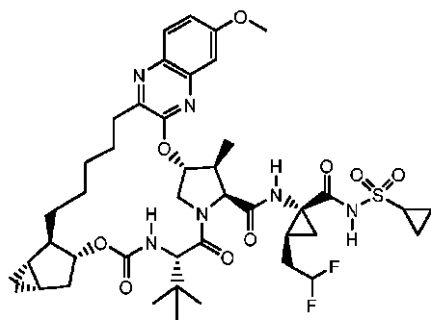


30

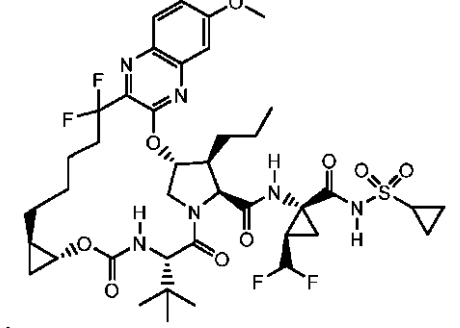
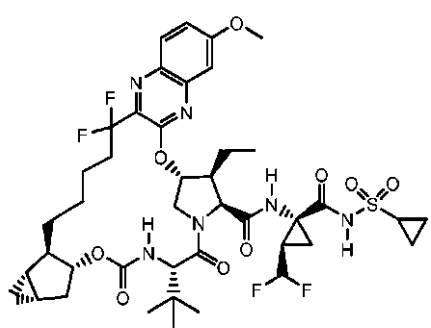
【化 4 3 0 - 9】



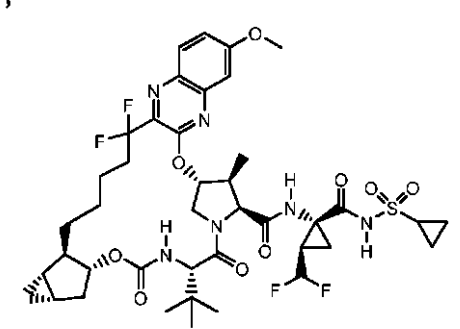
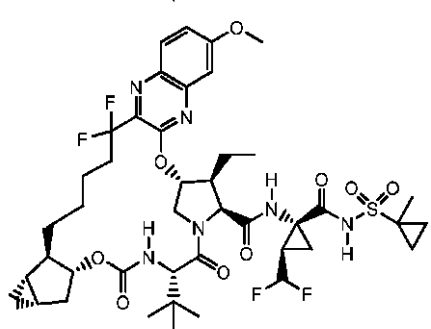
10



20



30



[illegible]CC(C)(C)C(=O)N[C@@H](C1CC1)C(=O)N[C@@H](C2CC2)C(=O)NS(=O)(=O)C3(C)CC3C(F)F[C@H](C(F)F)C(=O)N[C@@H](C4CC4)C(=O)N[C@@H](C5CC5)C(=O)N[C@@H](C6CC6)C(=O)N[C@@H](C7CC7)C(=O)N[C@@H](C8CC8)C(=O)N[C@@H](C9CC9)C(=O)N[C@@H](C10CC10)C(=O)N[C@@H](C11CC11)C(=O)N[C@@H](C12CC12)C(=O)N[C@@H](C13CC13)C(=O)N[C@@H](C14CC14)C(=O)N[C@@H](C15CC15)C(=O)N[C@@H](C16CC16)C(=O)N[C@@H](C17CC17)C(=O)N[C@@H](C18CC18)C(=O)N[C@@H](C19CC19)C(=O)N[C@@H](C20CC20)C(=O)N[C@@H](C21CC21)C(=O)N[C@@H](C22CC22)C(=O)N[C@@H](C23CC23)C(=O)N[C@@H](C24CC24)C(=O)N[C@@H](C25CC25)C(=O)N[C@@H](C26CC26)C(=O)N[C@@H](C27CC27)C(=O)N[C@@H](C28CC28)C(=O)N[C@@H](C29CC29)C(=O)N[C@@H](C30CC30)C(=O)N[C@@H](C31CC31)C(=O)N[C@@H](C32CC32)C(=O)N[C@@H](C33CC33)C(=O)N[C@@H](C34CC34)C(=O)N[C@@H](C35CC35)C(=O)N[C@@H](C36CC36)C(=O)N[C@@H](C37CC37)C(=O)N[C@@H](C38CC38)C(=O)N[C@@H](C39CC39)C(=O)N[C@@H](C40CC40)C(=O)N[C@@H](C41CC41)C(=O)N[C@@H](C42CC42)C(=O)N[C@@H](C43CC43)C(=O)N[C@@H](C44CC44)C(=O)N[C@@H](C45CC45)C(=O)N[C@@H](C46CC46)C(=O)N[C@@H](C47CC47)C(=O)N[C@@H](C48CC48)C(=O)N[C@@H](C49CC49)C(=O)N[C@@H](C50CC50)C(=O)N[C@@H](C51CC51)C(=O)N[C@@H](C52CC52)C(=O)N[C@@H](C53CC53)C(=O)N[C@@H](C54CC54)C(=O)N[C@@H](C55CC55)C(=O)N[C@@H](C56CC56)C(=O)N[C@@H](C57CC57)C(=O)N[C@@H](C58CC58)C(=O)N[C@@H](C59CC59)C(=O)N[C@@H](C60CC60)C(=O)N[C@@H](C61CC61)C(=O)N[C@@H](C62CC62)C(=O)N[C@@H](C63CC63)C(=O)N[C@@H](C64CC64)C(=O)N[C@@H](C65CC65)C(=O)N[C@@H](C66CC66)C(=O)N[C@@H](C67CC67)C(=O)N[C@@H](C68CC68)C(=O)N[C@@H](C69CC69)C(=O)N[C@@H](C70CC70)C(=O)N[C@@H](C71CC71)C(=O)N[C@@H](C72CC72)C(=O)N[C@@H](C73CC73)C(=O)N[C@@H](C74CC74)C(=O)N[C@@H](C75CC75)C(=O)N[C@@H](C76CC76)C(=O)N[C@@H](C77CC77)C(=O)N[C@@H](C78CC78)C(=O)N[C@@H](C79CC79)C(=O)N[C@@H](C80CC80)C(=O)N[C@@H](C81CC81)C(=O)N[C@@H](C82CC82)C(=O)N[C@@H](C83CC83)C(=O)N[C@@H](C84CC84)C(=O)N[C@@H](C85CC85)C(=O)N[C@@H](C86CC86)C(=O)N[C@@H](C87CC87)C(=O)N[C@@H](C88CC88)C(=O)N[C@@H](C89CC89)C(=O)N[C@@H](C90CC90)C(=O)N[C@@H](C91CC91)C(=O)N[C@@H](C92CC92)C(=O)N[C@@H](C93CC93)C(=O)N[C@@H](C94CC94)C(=O)N[C@@H](C95CC95)C(=O)N[C@@H](C96CC96)C(=O)N[C@@H](C97CC97)C(=O)N[C@@H](C98CC98)C(=O)N[C@@H](C99CC99)C(=O)N[C@@H](C100CC100)C(=O)N[C@@H](C101CC101)C(=O)N[C@@H](C102CC102)C(=O)N[C@@H](C103CC103)C(=O)N[C@@H](C104CC104)C(=O)N[C@@H](C105CC105)C(=O)N[C@@H](C106CC106)C(=O)N[C@@H](C107CC107)C(=O)N[C@@H](C108CC108)C(=O)N[C@@H](C109CC109)C(=O)N[C@@H](C110CC110)C(=O)N[C@@H](C111CC111)C(=O)N[C@@H](C112CC112)C(=O)N[C@@H](C113CC113)C(=O)N[C@@H](C114CC114)C(=O)N[C@@H](C115CC115)C(=O)N[C@@H](C116CC116)C(=O)N[C@@H](C117CC117)C(=O)N[C@@H](C118CC118)C(=O)N[C@@H](C119CC119)C(=O)N[C@@H](C120CC120)C(=O)N[C@@H](C121CC121)C(=O)N[C@@H](C122CC122)C(=O)N[C@@H](C123CC123)C(=O)N[C@@H](C124CC124)C(=O)N[C@@H](C125CC125)C(=O)N[C@@H](C126CC126)C(=O)N[C@@H](C127CC127)C(=O)N[C@@H](C128CC128)C(=O)N[C@@H](C129CC129)C(=O)N[C@@H](C130CC130)C(=O)N[C@@H](C131CC131)C(=O)N[C@@H](C132CC132)C(=O)N[C@@H](C133CC133)C(=O)N[C@@H](C134CC134)C(=O)N[C@@H](C135CC135)C(=O)N[C@@H](C136CC136)C(=O)N[C@@H](C137CC137)C(=O)N[C@@H](C138CC138)C(=O)N[C@@H](C139CC139)C(=O)N[C@@H](C140CC140)C(=O)N[C@@H](C141CC141)C(=O)N[C@@H](C142CC142)C(=O)N[C@@H](C143CC143)C(=O)N[C@@H](C144CC144)C(=O)N[C@@H](C145CC145)C(=O)N[C@@H](C146CC146)C(=O)N[C@@H](C147CC147)C(=O)N[C@@H](C148CC148)C(=O)N[C@@H](C149CC149)C(=O)N[C@@H](C150CC150)C(=O)N[C@@H](C151CC151)C(=O)N[C@@H](C152CC152)C(=O)N[C@@H](C153CC153)C(=O)N[C@@H](C154CC154)C(=O)N[C@@H](C155CC155)C(=O)N[C@@H](C156CC156)C(=O)N[C@@H](C157CC157)C(=O)N[C@@H](C158CC158)C(=O)N[C@@H](C159CC159)C(=O)N[C@@H](C160CC160)C(=O)N[C@@H](C161CC161)C(=O)N[C@@H](C162CC162)C(=O)N[C@@H](C163CC163)C(=O)N[C@@H](C164CC164)C(=O)N[C@@H](C165CC165)C(=O)N[C@@H](C166CC166)C(=O)N[C@@H](C167CC167)C(=O)N[C@@H](C168CC168)C(=O)N[C@@H](C169CC169)C(=O)N[C@@H](C170CC170)C(=O)N[C@@H](C171CC171)C(=O)N[C@@H](C172CC172)C(=O)N[C@@H](C173CC173)C(=O)N[C@@H](C174CC174)C(=O)N[C@@H](C175CC175)C(=O)N[C@@H](C176CC176)C(=O)N[C@@H](C177CC177)C(=O)N[C@@H](C178CC178)C(=O)N[C@@H](C179CC179)C(=O)N[C@@H](C180CC180)C(=O)N[C@@H](C181CC181)C(=O)N[C@@H](C182CC182)C(=O)N[C@@H](C183CC183)C(=O)N[C@@H](C184CC184)C(=O)N[C@@H](C185CC185)C(=O)N[C@@H](C186CC186)C(=O)N[C@@H](C187CC187)C(=O)N[C@@H](C188CC188)C(=O)N[C@@H](C189CC189)C(=O)N[C@@H](C190CC190)C(=O)N[C@@H](C191CC191)C(=O)N[C@@H](C192CC192)C(=O)N[C@@H](C193CC193)C(=O)N[C@@H](C194CC194)C(=O)N[C@@H](C195CC195)C(=O)N[C@@H](C196CC196)C(=O)N[C@@H](C197CC197)C(=O)N[C@@H](C198CC198)C(=O)N[C@@H](C199CC199)C(=O)N[C@@H](C200CC200)C(=O)N[C@@H](C201CC201)C(=O)N[C@@H](C202CC202)C(=O)N[C@@H](C203CC203)C(=O)N[C@@H](C204CC204)C(=O)N[C@@H](C205CC205)C(=O)N[C@@H](C206CC206)C(=O)N[C@@H](C207CC207)C(=O)N[C@@H](C208CC208)C(=O)N[C@@H](C209CC209)C(=O)N[C@@H](C210CC210)C(=O)N[C@@H](C211CC211)C(=O)N[C@@H](C212CC212)C(=O)N[C@@H](C213CC213)C(=O)N[C@@H](C214CC214)C(=O)N[C@@H](C215CC215)C(=O)N[C@@H](C216CC216)C(=O)N[C@@H](C217CC217)C(=O)N[C@@H](C218CC218)C(=O)N[C@@H](C219CC219)C(=O)N[C@@H](C220CC220)C(=O)N[C@@H](C221CC221)C(=O)N[C@@H](C222CC222)C(=O)N[C@@H](C223CC223)C(=O)N[C@@H](C224CC224)C(=O)N[C@@H](C225CC225)C(=O)N[C@@H](C2COc1ccc2nc3CCCC[C@H](C3=N2)O[C@@H]4C[C@H](C)[C@@H](C(=O)N[C@H]5C[C@H](C(F)(F)F)C5)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)O[C@H]6CCCCC6

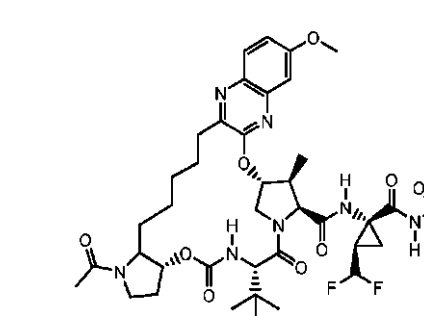
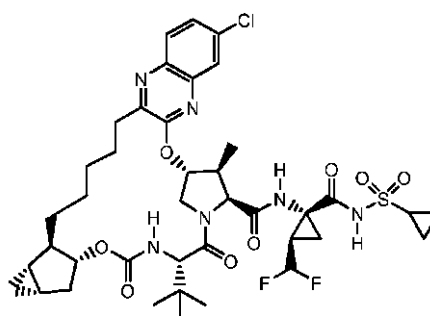
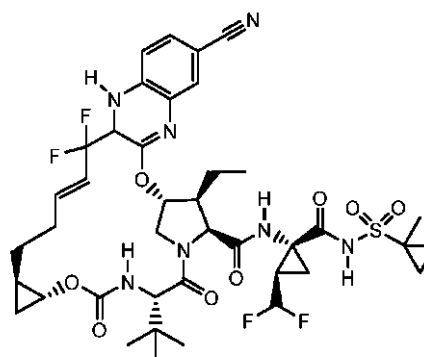
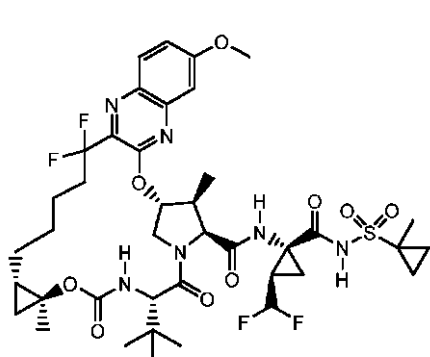
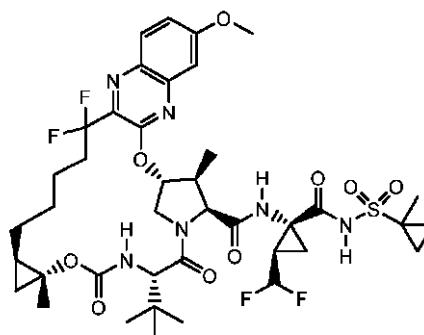
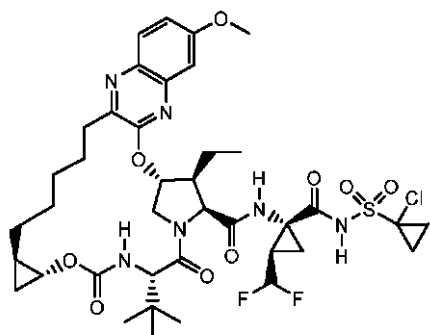
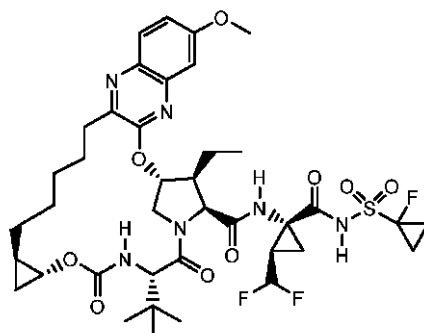
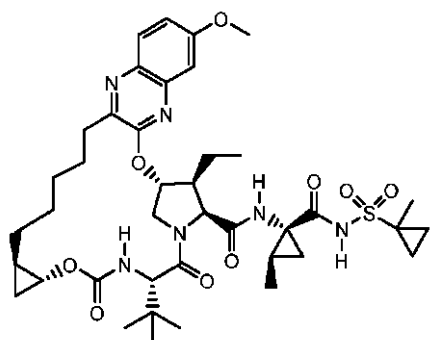
The chemical structure of compound 10 is a complex macrocycle. It features a bicyclic sulfonamide moiety (a cyclopropane fused to a five-membered ring containing a sulfonamide group) linked via an amide bond to a fluorinated cyclopropane ring. This cyclopropane is further connected to a piperidine ring, which is substituted with a 4-methoxyphenyl group. The piperidine ring is also linked to a long alkyl chain that forms part of the macrocycle. The structure is highly branched and contains multiple functional groups, including amides, sulfonamides, and a methoxy group.

COc1ccc2nc(C(F)(F)F)nc2c1C(=O)O[C@H]3C[C@@H](C(=O)N[C@@H]4C[C@H](C(F)(F)F)C[C@H]4C5C(=O)N[C@@H](C5)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)O[C@H]6CCCC[C@H]6C)C3

Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a cyclopentane ring, a piperidine ring, a pyridine ring, and a sulfonamide group. The structure is highly substituted, including a cyclopentane ring with a methyl group and a sulfonamide group, a piperidine ring with a methyl group and a sulfonamide group, and a pyridine ring with a methyl group and a sulfonamide group.

[illegible]

【化 4 3 0 - 1 1】



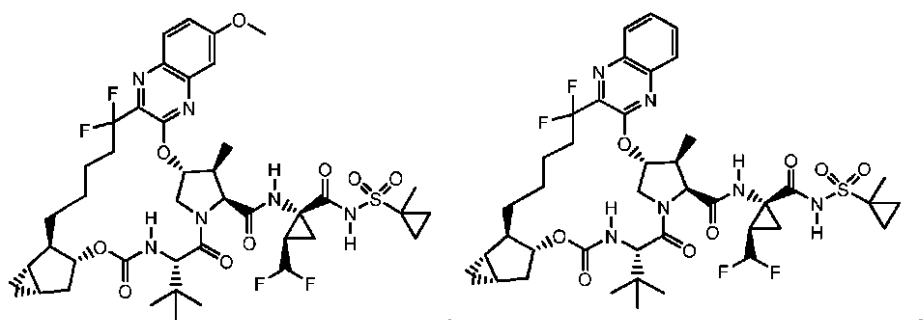
10

20

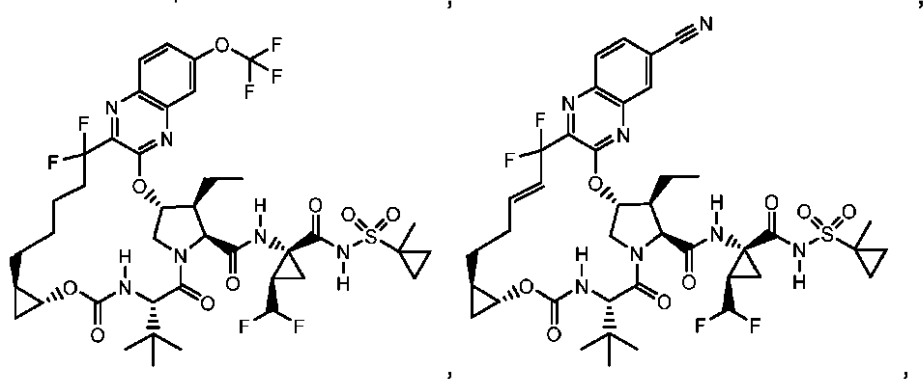
30

40

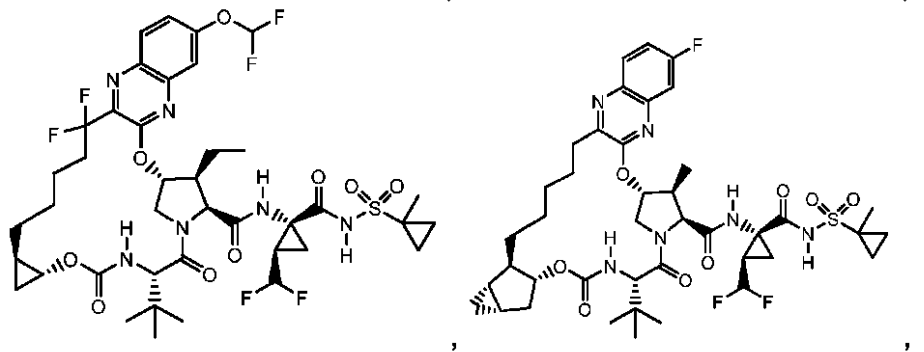
【化 4 3 0 - 1 2】



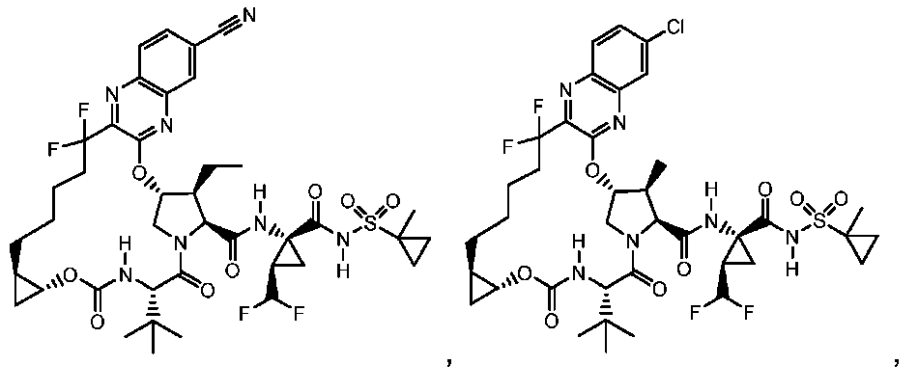
10



20

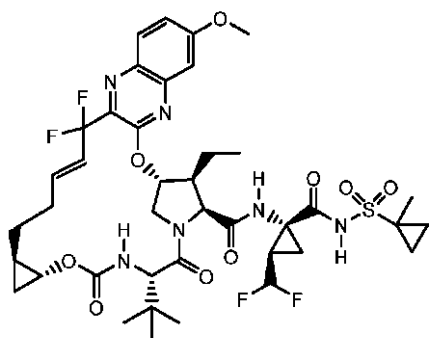


30

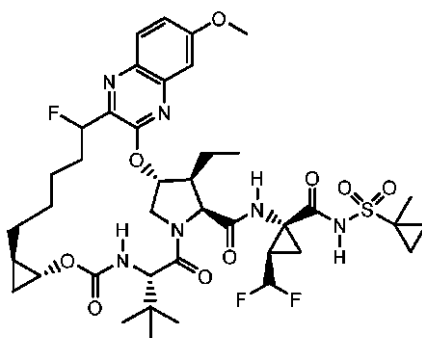


40

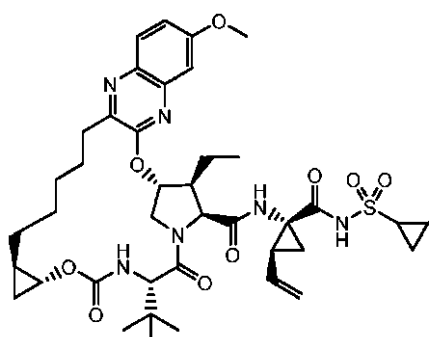
【化 4 3 0 - 1 3】



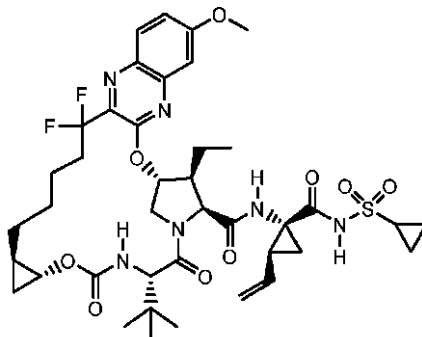
,



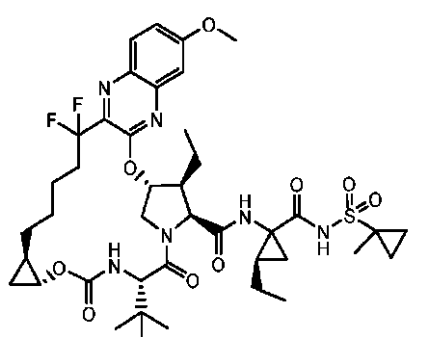
10



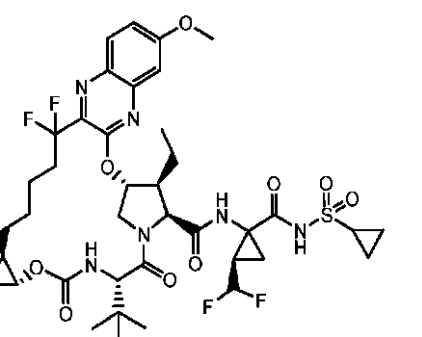
,



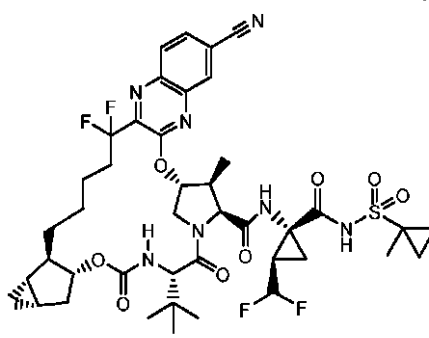
20



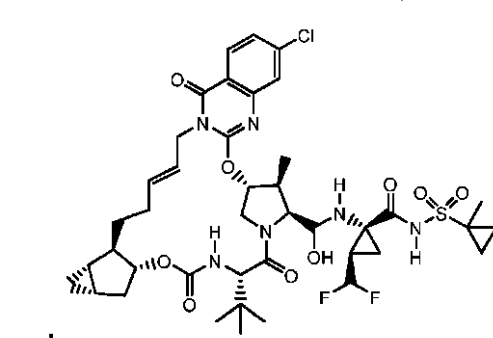
,



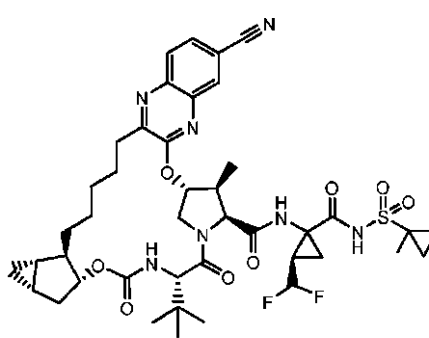
30



,



, および



,

40

からなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 7 7)

50

項目 1 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物。

(項目 7 8)

C 型肝炎ウイルス感染症の処置を必要とする患者において C 型肝炎ウイルス感染症を処置する方法であって、前記患者に、治療有効量の項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 7 7 もしくは 7 8 に記載の薬学的組成物を投与することを含む方法。

(項目 7 9)

医学的療法において使用するための、項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8 0)

C 型肝炎ウイルス感染症の処置において使用するための、項目 7 7 に記載の薬学的組成物。

(項目 8 1)

C 型肝炎ウイルス感染症を予防的または治療的に処置するための、項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 8 2)

哺乳動物において C 型肝炎ウイルス感染症を処置するための医薬品を製造するための、項目 1 から 7 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(項目 8 3)

項目 1 ～ 7 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含み、少なくとも 1 種の追加の治療剤をさらに含む薬学的組成物。

(項目 8 4)

前記追加の治療剤が、インターフェロン、リバビリン類似体、N S 5 a 阻害剤、N S 4 b 阻害剤、N S 3 プロテアーゼ阻害剤、N S 5 b 阻害剤、アルファグロコシダーゼ 1 阻害剤、肝臓保護剤、H C V の非スクレオシド阻害剤、または C 型肝炎ウイルス感染症を処置するための他の薬物である、項目 8 3 に記載の薬学的組成物。

【 0 0 4 0 】

他の実施形態、目的、特徴、および利点を、以下の実施形態の詳細な説明において明示するが、一部は説明から明らかであるか、または特許請求の範囲に記載の発明の実施によって分かることもある。これらの目的および利点は、記載した説明およびその特許請求の範囲において特に挙げたプロセスおよび組成物によって実現および達成される。上述の要旨は、この要旨が本明細書において開示する実施形態の一部の簡単かつ一般的な梗概とみなされるべきであり、読者にとって単に有益かつ便利であるように提示するものであり、かつ添付の特許請求の範囲によって法的に認められる範囲、または同等の範囲を何らかの形で制限することを意図したものではないという理解のもとに作成されている。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 1 】

詳細な説明

本発明は、様々な形態で実施することが可能であり、いくつかの実施形態についての以下の記載は、本開示は、特許請求の範囲に記載された主題の例とみなされるべきであり、添付の特許請求の範囲を、例示されている具体的な実施形態に限定することを意図したものではないという理解のもとに作成されている。本開示を通じて使用する見出しは、便宜的に提示されているだけであり、特許請求の範囲を何らかの形で制限するものとして解釈されるべきではない。どのような見出しのもとに例示される実施形態であっても、他のどのような見出しのもとに例示される実施形態と組み合わせることができる。

【 0 0 4 2 】

略語

10

20

30

40

50

以下の略語が、本明細書を通じて使用され、これらは次の意味を有する。

°C = 摂氏温度

Å = オングストローム

Ac = アセチル

AcOH = 酢酸

aq = 水性

Ar = アルゴン

atm = 気圧

BEP = 2-ブロモ-1-エチルピリジニウムテトラフルオロボレート

ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド

10

Bn = ベンジル

Boc = tert-ブトキシカルボニル

Boc₂O = 二炭酸ジ-tert-ブチル

bp = 沸点

BS = 4-ブロモフェニルスルホニル

Bu = ブチル

calcd = 計算値

CBS = Corey-Bakshi-Shibata

CBZ = Cbz = カルボキシベンジル

CDI = 1, 1'-カルボニルジイミダゾール

20

cm = センチメートル

COMU = (1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチル

アミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート

DABCO = 1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン

DBU = 1, 8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン

DCE = 1, 2-ジクロロエタン

DCM = ジクロロメタン

DDQ = 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノベンゾキノン

DIAD = ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

ジオキサン = 1, 4-ジオキサン

30

DIPA = N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン

DMF = N, N-ジメチルホルムアミド

DMAp = 4-ジメチルアミノピリジン

DMPU = 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン

DMSO = ジメチルスルホキシド

dppf = 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

DSC = N, N'-ジスクシンイミジルカルボネート

EA = EtOAc = 酢酸エチル

EC₅₀ = 最大半量有効濃度

40

EDC = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

Et = エチル

Et₂O = ジエチルエーテル

EtOAc = 酢酸エチル

EtOH = エタノール

equiv = 当量

F-NMR = フッ素核磁気共鳴分光法

g = グラム

h = hr = 時間

HATU = O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テト

50

ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
H C V = C 型肝炎ウイルス	
H E P E S = ヒドロキシエチルピペラジンエタンスルホン酸	
H e x = h e x = ヘキサン	
H M D S = ヘキサメチルジシラザン (アジド)	
H M P A = ヘキサメチルホスホルアミド	
¹ H - N M R = 陽子核磁気共鳴分光法	
H O A c = 酢酸	
H O B T = ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C = 高圧液体クロマトグラフィー	10
H z = ヘルツ	
I P A = イソプロピルアルコール	
i = イソ	
J = 結合定数	
K H M D S = カリウムビス (トリメチルシリル) アミド	
L = リットル	
L C M S - E S I ⁺ = 液体クロマトグラフィー質量分析計 (エレクトロスプレーイオン化)	
L i H M D S = リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	20
M = モル濃度 (m o l / L)	
m C P B A = メタークロロベルオキシ安息香酸	
M e = メチル	
M e C N = A C N = アセトニトリル	
M e O H = メタノール	
M e T H F = 2 - メチルテトラヒドロフラン	
m g = ミリグラム	
M H z = メガヘルツ	
m L = ミリリットル	
m m o l = ミリモル	
m i n = 分	30
M T B E = メチル t e r t - ブチルエーテル	
M s = メタンスルホニル	
M s C l = 塩化メタンスルホニル	
M S = 分子ふるい	
M S A = メチルスルホン酸	
n = ノルマル	
N = 規定濃度	
N C S = N - クロロスクシンイミド	
N M M = N - メチルモルホリン	
N M O = N - メチルモルホリン - N - オキシド	40
N M P = N - メチルピロリジノン	
o / n = 一晩	
P C R = ポリメラーゼ連鎖反応	
P f = 9 - フェニル - 9 H - フルオレン - 9 - イル	
P G = 保護基	
P E = 石油エーテル	
P h = フェニル	
P h M e = トルエン	
p M = ピコモル	
P M B = 4 - メトキシベンジル	50

P r = プロピル	
P d (d p p f) C l ₂ = P d C l ₂ (d p p f) = P d C l ₂ d p p f = (1, 1' -	
ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) ジクロロパラジウム (I I)	
P P h ₃ = トリフェニルホスフィン	
R e t T i m e = 保持時間	
r t = 室温	
s a t = s a t . = 飽和	
s e c = 第二級	
S _N 1 = 単分子求核置換	
S _N 2 = 二分子求核置換	10
S _N A r = 芳香族求核置換	
t = t e r t = 第三級	
T B A F = テトラ- n -ブチルアンモニウムフルオリド	
T B S = T B D M S = t e r t -ブチルジメチルシリル	
T B T U = 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	
T E A = トリエチルアミン	
t e m p = 温度	
T E M P O = (2, 2, 6, 6 -テトラメチルピペリジン-1-イル) オキシル	
T f = トリフルオロメタンスルホニル	20
T F A = トリフルオロ酢酸	
T H F = テトラヒドロフラン	
T I P S = トリイソプロピルシリル	
T L C = 薄層クロマトグラフィー	
T M S = トリメチルシリル	
T M S O T f = トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート	
T P A P = テトラプロピルアンモニウムペルルテネート	
T r = トリフェニルメチル	
T s = パラートルエンスルホニル	
w t = 重量	30
w / w = 重量 / 重量比	

【0043】

定義

別段に述べない限り、以下の用語および語句は、本明細書で使用する場合、以下の意味を有することが意図されている。

【0044】

環式基（例えば、シクロアルキル、カルボシクリル、二環式カルボシクリル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル）が数値または数値範囲によって限定されている場合、その数値は、その環式基を構成する、任意のヘテロ原子を含めた原子の数を指している。したがって、例えば、4～8員のヘテロシクリル基は、4、5、6、7、または8個の環原子を有する。

【0045】

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和部位、例えば、(s p²)炭素-(s p²)炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖ヒドロカルビルを指す。例えば、アルケニル基は、2～8個の炭素原子（すなわち、C₂～C₈アルケニル）または2～6個の炭素原子（すなわち、C₂～C₆アルケニル）を有することができる。適切なアルケニル基の例には、これらだけに限定されないが、エチレンまたはビニル(-CH=CH₂)およびアリル(-CH₂CH=CH₂)が含まれる。

【0046】

「アルケニレン」は、親アルケンの同じ、または2個の異なる炭素原子から2個の水素

10

20

30

40

50

原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有するアルケンを指す。例示的なアルケニレンラジカルには、これらだけに限定されないが、1, 2-エチニレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$) またはプロパー 1-エニレン ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) が含まれる。

【0047】

「アルコキシ」は、R が本明細書において定義したとおりのアルキルである $\text{RO}-$ である。アルコキシ基の非限定的な例には、メトキシ、エトキシ、およびプロポキシが含まれる。

【0048】

「アルキル」は、飽和の直鎖または分枝鎖ヒドロカルビルラジカルを指す。例えば、アルキル基は、1～8 個の炭素原子（すなわち、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_8)$ アルキル）または 1～6 個の炭素原子（すなわち、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル）または 1～4 個の炭素原子を有することができる。アルキル基の例には、これらだけに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルが含まれる。

【0049】

「アルキレン」は、親アルカンの同じ、または 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有するアルキルを指す。アルキレンラジカルの例には、これらだけに限定されないが、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびブチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) が含まれる。

【0050】

「アルキニル」は、少なくとも 1 個の不飽和部位、例えば、 (sp) 炭素- (sp) 炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。例えば、アルキニル基は、2～8 個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキン) または 2～6 個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル) を有することができる。アルキニル基の例には、これらだけに限定されないが、アセチレニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) およびプロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) 基が含まれる。

【0051】

「アルキニレン」は、親アルキンの同じ、または 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有するアルキニルを指す。典型的なアルキニレンラジカルには、これらだけに限定されないが、アセチレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロパルギレン ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、および 1-ペンチニレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) が含まれる。

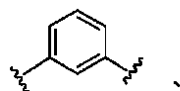
【0052】

「アリール」は、単一的全炭素芳香環、または環のうちの少なくとも 1 個が芳香族である多重縮合 (multiple condensed) 全炭素環系 (例えば、縮合多環式環系) を指す。例えば、アリール基は、6～20 個の炭素原子、6～14 個の炭素原子、または 6～12 個の炭素原子を有することができる。上で定義したとおりの多重縮合環系の結合点は、環の芳香族またはカルボシクリル部分を含めた、その環系の任意の位置にあってよいことを理解されたい。アリール基の例には、これらだけに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、およびインダニルが含まれる。

【0053】

「アリーレン」は、親アリールの 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有する、本明細書において定義したとおりのアリールを指す。典型的なアリーレンラジカルには、これらだけに限定されないが、フェニレン、例えば、

【化 30】



およびナフチレン、例えば、

10

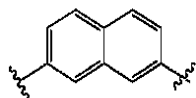
20

30

40

50

【化 3 1】



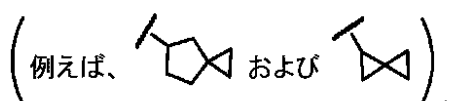
が含まれる。

【0054】

「二環式カルボシクリル」は、環炭素を介して結合している5～14員の飽和または部分不飽和二環式縮合、架橋、またはスピロ環炭化水素を指す。スピロ二環式カルボシクリルでは、2個の環は、単一の共通する炭素原子を共有している。縮合二環式カルボシクリルでは、2個の環は、2個の共通する隣接炭素原子を共有している。架橋二環式カルボシクリルでは、2個の環は、3個以上の共通する非隣接炭素原子を共有している。二環式カルボシクリル基の例には、これらだけに限定されないが、2個のカルボシクリル環が1個の共通する原子を共有しているスピロ二環式カルボシクリル基

10

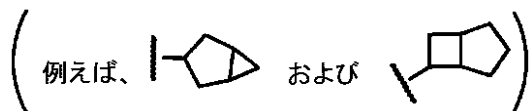
【化 3 2】



2個のカルボシクリル環が2個の共通する原子を共有している縮合二環式カルボシクリル基

【化 3 3】

20



および2個のカルボシクリル環が3個以上（3、4、5、または6個など）の共通する原子を共有している架橋二環式カルボシクリル基

【化 3 4】



30

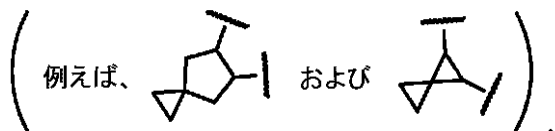
が含まれる。

【0055】

「二環式カルボシクリレン」は、親二環式カルボシクリルの同じ、または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することにより得られる2個の一価ラジカル中心を有する、上で定義したとおりの二環式カルボシクリルを指す。二環式カルボシクリレン基の例には、これらだけに限定されないが、2個のカルボシクリル環が1個の共通する原子を共有しているスピロ二環式カルボシクリレン基

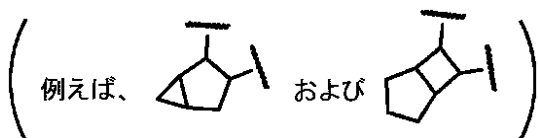
【化 3 5】

40



2個のカルボシクリル環が2個の共通する原子を共有している縮合二環式カルボシクリレン基

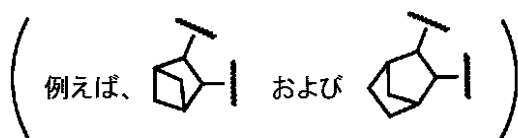
【化 3 6】



50

および 2 個のカルボシクリル環が 3 個以上（3、4、5、または 6 個など）の共通原子を共有している架橋二環式カルボシクリレン基

【化 3 7】



が含まれる。

【0056】

「カルボシクリルオキシ」は、R が本明細書において定義したとおりのカルボシクリルである R O- である。

【0057】

「二環式カルボシクリルオキシ」は、R が本明細書において定義したとおりの二環式カルボシクリルである R O- である。

【0058】

「カルボシクリル」および「炭素環」は、環炭素を介して結合している 1 個の飽和または部分不飽和環構造を含有するヒドロカルビル基を指す。様々な実施形態において、カルボシクリルは、飽和または部分不飽和 C₃ ~ C₁₂ 環式部分を指し、その例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれる。

【0059】

「カルボシクリレン」（ならびに「カルボシクリレン (carbocyclene)」）は、親カルボシクリルの同じ、または 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有する、本明細書において定義したとおりのカルボシクリルを指す。カルボシクリレンの例には、これらだけに限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、およびシクロヘキシレンが含まれる。

【0060】

「カルボシクリルアルキル」は、アルキル基に結合しており、環炭素またはアルキル炭素を介して結合している 1 個の飽和または部分不飽和環構造を含有するヒドロカルビル基を指す。様々な実施形態では、カルボシクリルアルキルは、飽和または部分不飽和 C_r ~ C₁₂ カルボシクリルアルキル部分を指し、その例には、シクロプロピルアルキル、シクロブチルアルキル、シクロプロピルエチル、およびシクロプロピルプロピルが含まれる。

【0061】

「カルボシクリルアルキレン」は、親シクロアルキルアルキルの同じ、または 2 個の異なる炭素原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有する、本明細書において定義したとおりのカルボシクリルアルキルを指す。シクロアルキレンの例には、これらだけに限定されないが、シクロプロピルメチレンおよびシクロプロピルメチレンが含まれる。

【0062】

「シクロアルキル」は、環炭素を介して結合している 1 個の飽和環構造を含有するヒドロカルビル基を指す。様々な実施形態において、シクロアルキルは飽和 C₃ ~ C₁₂ 環式部分を指し、その例には、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が含まれる。

【0063】

「シクロアルコキシ」は、R が本明細書において定義したとおりのシクロアルキルである R O- を指す。

【0064】

「直接結合」は、2 個の原子間の共有結合を指す。

【0065】

10

20

30

40

50

「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ（-Cl）、ブロモ（-Br）、フルオロ（-F）、またはヨード（-I）を指す。

【0066】

「ハロアルケニル」は、1個または複数のハロゲン原子で置換されている、本明細書において定義したとおりのアルケニル基を指す。

【0067】

「ハロアルコキシ」は、1個または複数のハロゲン原子で置換されている、本明細書において定義したとおりのアルコキシを指す。

【0068】

「ハロアルキル」は、アルキル基の1個または複数の水素原子がハロゲン原子で置き換えられているアルキル基を指す。ハロアルキル基の例には、これらだけに限定されないが、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、および $-CH_2CF_3$ が含まれる。

【0069】

「ハロアルキレン」は、1個または複数のハロゲン原子で置換されている、本明細書において定義したとおりのアルキレン基を指す。

【0070】

「ヘテロアルキル」は、1個または複数の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換えられている、本明細書において定義したとおりのアルキル基を指す。

【0071】

「ヘテロアルキレン」は、1個または複数の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換えられている、本明細書において定義したとおりのアルキレン基を指す。

【0072】

「ヘテロアルケニル」は、1個または複数の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換えられている、本明細書において定義したとおりのアルケニル基を指す。

【0073】

「ヘテロアルケニレン」は、親ヘテロアルケニル基の同じ、または2個の異なる原子から2個の水素原子を除去することにより得られる2個の一価ラジカル中心を有する、上で定義したとおりのヘテロアルケニル基を指す。

【0074】

「ヘテロアリール」は、炭素以外の、少なくとも1個の原子を環中に有し、その原子が、酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される単一の芳香環を指す。この用語にはまた、少なくとも1個のそのような芳香環を有する多重縮合環系も含まれる。例えば、ヘテロアリールには、6個までの原子を各環中に有する単環式、二環式、または三環式環であって、少なくとも1個の環が芳香族であり、かつ酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1~4個のヘテロ原子を環中に含有する環が含まれる。多重縮合環系の環は、原子価要件が許す場合には、縮合、スピロ、および架橋結合を介して互いに連結されていてよい。ヘテロアリールの非限定的な例には、ピリジル、チエニル、フラニル、ピリミジル、イミダゾリル、ピラニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソインドリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、チアナフテニル、およびピラジニルが含まれる。ヘテロアリールの結合は、芳香環を介してか、またはヘテロアリールが二環式または三環式であり、かつ環のうちの1個が芳香族でないか、もしくはヘテロ原子を含有してなければ、非芳香環もしくはヘテロ原子を含有しない環を介して起こり得る。「ヘテロアリール」には、任意の窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体も含まれると理解される。

【0075】

「ヘテロアリーレン」は、親ヘテロアリール基の同じ、または2個の異なる炭素原子から2個の水素原子を除去することによってか、または1個の炭素原子から1個の水素を除

10

20

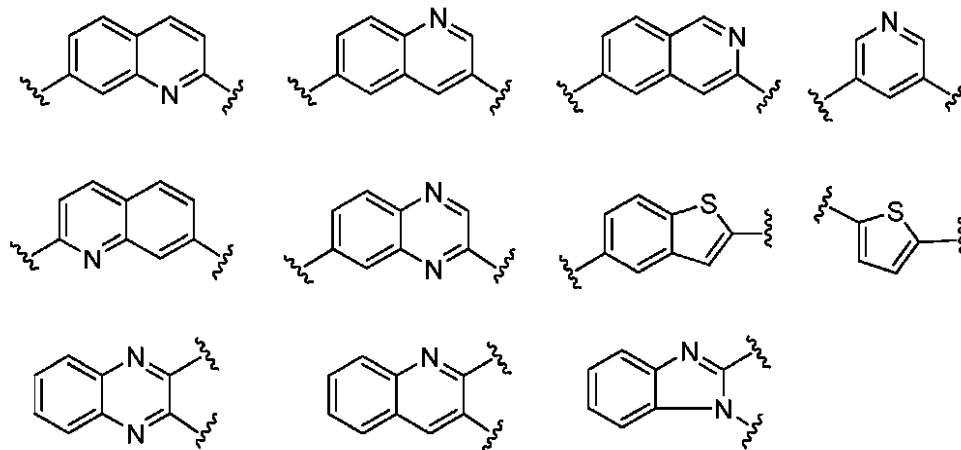
30

40

50

去しかつ 1 個の窒素原子から 1 個の水素原子を除去することによって得られる 2 個の一価ラジカル中心を有する、上で定義したとおりのヘテロアリアルを指す。ヘテロアリーレン基の非限定的な例は、

【化 3 8】



10

である。

【0076】

「ヘテロシクリル」は、2～14 個の環炭素原子と、環炭素原子に加えて、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1～4 個のヘテロ原子とからなる飽和または部分不飽和単環式、二環式、または三環式基を指す。二環式または三環式ヘテロシクリル基は、縮合、架橋、またはスピロ環接続性を有してよい。様々な実施形態において、複素環基は、別の部分に炭素を介して、またはヘテロ原子を介して結合している。ヘテロシクリルの例には、限定ではないが、アゼチジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロイソキノリニル、1,4-ジオキサニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、クロマニル、ジヒドロピラノキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピラノキノリニル、およびテトラヒドロチエニル、ならびにそれらの N-オキシドが含まれる。スピロ二環式ヘテロシクリル基は、二環式ヘテロシクリル基の 2 個の環が 1 個の共通する原子を共有している二環式ヘテロシクリル基を指す。縮合二環式二環式ヘテロシクリル基は、二環式ヘテロシクリル基の 2 個の環が 2 個の共通する原子を共有している二環式ヘテロシクリル基を指す。架橋二環式ヘテロシクリル基は、二環式ヘテロシクリル基の 2 個の環が 3 個以上（3、4、5、または 6 個など）の共通する原子を共有している二環式ヘテロシクリル基を指す。

20

30

40

【0077】

「ヘテロシクレン」は、親複素環の同じ、もしくは 2 個の異なる炭素原子、1 個の炭素および 1 個のヘテロ原子、または 2 個のヘテロ原子から 2 個の水素原子を除去することにより得られる 2 個の一価ラジカル中心を有する、本明細書において定義したとおりのヘテロシクリルを指す。

【0078】

「プロドラッグ」は、生物系に投与されると、自発的な化学反応（複数可）、酵素に触媒される化学反応（複数可）、光分解、および／または代謝による化学反応（複数可）の

50

結果として、薬物物質または活性成分を生成する任意の化合物を指す。したがって、プロドラッグは、治療的に活性な化合物の、共有結合によって修飾された類似体または潜在的形態である。プロドラッグの非限定的な例には、エステル部分、第四級アンモニウム部分、およびグリコール部分などが含まれる。

【0079】

用語「必要に応じて置換されている」は、すべての置換基が水素であるか、またはその部分の水素のうちの1個または複数が非水素置換基によって置き換えられている部分を指し、すなわち、必要に応じて置換されている部分は、置換されているか、または非置換であるかのいずれかである。

【0080】

「脱離基 (LG)」は、化学反応での置き換えまたは置換に対して活性な化合物の部分を指す。そのような置き換えまたは置換が起こる例には、これらだけに限定されないが、二分子求核置換 (S_N2)、単分子求核置換 (S_N1)、芳香族求核置換 (S_NAr)、および遷移金属触媒クロスカップリングが含まれる。脱離基の例には、これらだけに限定されないが、ハロゲン原子 (例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$) およびスルホネート (例えば、メシレート ($-OM$)、トシレート ($-OT$)、またはトリフレート ($-OTf$)) が含まれる。当業者であれば、様々な化学的脱離基および活性化のための戦略を認識し、特定の化学反応、その基が結合している官能基、および置き換えまたは置換反応に影響を及ぼすために使用する化学試薬に基づき、脱離基として作用するであろう適切な部分を理解するであろう。非限定的な例として、一部の状況では、ハロゲン原子 (例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$) が、遷移金属および塩基などの別の試薬によって触媒される反応 (例えば、ハロゲン化アリールとアリールボロン酸との Pd 触媒鈴木カップリング) において脱離基として役立つ。

【0081】**立体異性体**

本明細書において使用する立体化学の定義および規則は一般に、S. P. Parker 編、McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984年) McGraw-Hill Book Company、New York; ならびに Eliel, E. および Wilen, S.、Stereochemistry of Organic Compounds (1994年) John Wiley & Sons, Inc.、New York に従っている。

【0082】

用語「キラル」は、鏡像対を重ね合わせることができないという特性を有する分子を指し、用語「アキラル」は、それらの鏡像対を重ね合わせることができる分子を指す。

【0083】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。異性体には、立体異性体、鏡像異性体、およびジアステレオ異性体が含まれる。

【0084】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2個の不斉原子を有するが、互いの鏡像ではない立体異性体を指す。

【0085】

「鏡像異性体」は、互いに重ね合わせることのできない鏡像である立体異性体の対である。鏡像異性体の対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は、適宜、ラセミ混合物を示すために使用される。

【0086】

用語「立体異性体」は、同一の化学的構成を有するが、空間における原子または基の配置に関しては異なる化合物を指す。

【0087】

本明細書において開示する化合物は、キラル中心、例えば、キラル炭素原子を有することがある。したがってそのような化合物には、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、および

10

20

30

40

50

アトロプ異性体を含めたすべての立体異性体のラセミ混合物が含まれる。加えて、本明細書において開示する化合物には、任意またはすべての不斉キラル原子において富化または分割された光学異性体が含まれる。言い換えると、記載から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提示される。ラセミ混合物およびジアステレオ異性体混合物の両方、ならびにその鏡像異性体対またはジアステレオ異性体対を実質的に含有しない単離または合成された個々の光学異性体もすべて、本発明の範囲内である。ラセミ混合物は、例えば、光学的に活性な補助剤、例えば、酸または塩基と共に形成されたジアステレオマー塩を分離し、続いて、光学活性物質に再び変換するなどの周知の技法を介して、実質的に光学的に純粋な個々の異性体に分離することができる。所望の出発物質の適切な立体異性体から開始する立体特異的反応によって、所望の光学異性体を合成することも

10

【0088】

本明細書において開示する化合物について、結合が非立体化学的様式で（例えば、平面で）示されている場合、結合が付されている原子はすべての立体化学の可能性を含むことを理解されたい。結合が立体化学的様式（例えば、太字、太いくさび形、点線、または点線のくさび形）で示されている場合、立体化学的結合が付されている原子は、別段に特記されていない限り、示されている通りの立体化学を有することも理解されたい。したがって、一実施形態では、本明細書において開示する化合物は、50%超が、単一の鏡像異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも80%が、単一の鏡像異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも90%が、単一の鏡像異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも98%が、単一の鏡像異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも99%が、単一の鏡像異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、50%超が、単一のジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも80%が、単一のジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも90%が、単一のジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも98%が、単一のジアステレオ異性体である。別の実施形態では、本明細書において開示する化合物は、少なくとも99%が、単一のジアステレオ異性体である。

20

30

【0089】

互変異性体

本明細書において開示する化合物は、ある特定の場合には、互変異性体としても存在し得る。一つの非局在化共鳴構造しか描かれていない場合があるが、そのような形態の全てが本発明の範囲内と企図される。例えば、エンーアミン互変異性体は、プリン、ピリミジン、イミダゾール、グアニジン、アミジン、およびテトラゾール系について存在し得、それらの起こり得るすべての互変異性形態が、本発明の範囲内である。

【0090】

同位体

本発明には、任意またはすべての原子において、1種または複数種の同位体（例えば、ジュウテリウム（ ^2H または D ）であるが、これに限定されない）で、天然に存在する同位体比を超えて富化されていてよい特許請求の範囲に記載の任意の化合物も含まれることは、当業者には理解される。非限定的な例として、 $-\text{CH}_3$ 基は $-\text{CD}_3$ によって置き換えられていてよい。

40

【0091】

ラジカル、置換基、および範囲について以下にあげる具体的な値は単なる例示であり、それらは、ラジカルおよび置換基について定義した範囲内の他の規定値または他の値を排除するものではない。

【0092】

保護基

50

ある特定の実施形態では、保護基には、プロドラッグ部分および化学的保護基が含まれる。保護基を、略語「PG」で表すことがある。

【0093】

「保護基」(「PG」)は、官能基の特性または化合物の全体としての特性を隠すか、または改変する化合物の部分を目指す。化学的保護基および保護/脱保護のための戦略は、当技術分野で周知である。例えば、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis、4th edition; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey、2007年を参照されたい。他にもKocienski, P. J. Protecting Groups、3rd edition; Georg Thieme Verlag Stuttgart: New York、2005年、特にChapter 1のProtecting Groups: An Overview、1~48頁、Chapter 2のCarbonyl Protecting Groups、49~118頁、Chapter 3のDiol Protecting Groups、119~186頁、Chapter 4のHydroxyl Protecting Groups、187~364頁、Chapter 5のThiol Protecting Groups、365~392頁を参照されたい。保護基は、特定の官能基の反応性を隠すために、例えば、順番どおりに、かつ計画されたとおりに化学結合を作製および破壊して、所望の化学反応の効率を助けるために利用されることが多い。

10

20

【0094】

化合物の官能基を保護することで、極性、親油性(疎水性)などの、保護された官能基の反応性以外の物理的特性と、通常の実験ツールによって測定され得る他の特性とが変化する。化学的に保護された中間体それ自体は、生物学的に活性でも不活性でもよい。

【0095】

ある特定の実施形態では、合成手順の間、保護された基との副反応を防ぐために、保護基を必要に応じて利用する。そうした場合に保護する適切な基の選択と、化学的保護基「PG」の性質とは、防ぐべき反応の化学作用(例えば、酸性、塩基性、酸化性、還元性、または他の条件)および意図されている合成方向に依存する。化合物が複数のPGで置換されている場合、PGは、同じである必要はなく、一般に同じではない。一般に、PGは、カルボキシル、ヒドロキシル、チオ、またはアミノ基などの官能基を保護するために、したがって、副反応を防ぐか、またはそれとは別に、合成効率を促進するために使用される。遊離の脱保護された基を得るための脱保護の順序は、意図されている合成方向および遭遇する反応条件に依存し、当業者が決定するおりの任意の順序で起こり得る。

30

【0096】

塩および水和物

本明細書において開示する化合物の薬学的に許容される塩の例には、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウム、および NX_4^+ (式中、Xは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである)などの適切な塩基に由来する塩が含まれる。窒素原子またはアミノ基の薬学的に許容される塩には、例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、およびコハク酸などの有機カルボン酸;メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸などの有機スルホン酸;ならびに塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、およびスルファミン酸などの無機酸の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に許容される塩には、 Na^+ および NX_4^+ (式中、各Xは、独立に、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される)などの適切なカチオンと組み合わせた上記化合物のアニオンが含まれる。

40

【0097】

治療用途では、本明細書において開示する化合物の活性成分の塩は、典型的には、薬学的に許容される。すなわち、それらの塩は、生理学的に許容される酸または塩基に由来す

50

る塩であろう。しかしながら、薬学的に許容されない酸または塩基の塩も、例えば、式 I、I I、I I I、または I V (I V a ~ I V h のいずれか 1 つなど) の化合物または立体異性体もしくは立体異性体の混合物、あるいは本明細書において開示する別の化合物の調製または精製において有用であり得る。生理学的に許容される酸または塩基に由来するかどうかにかかわらず、すべての塩が本発明の範囲内である。

【0098】

金属塩は典型的には、金属水酸化物を本明細書において開示する化合物と反応させることによって調製される。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含有する塩である。可溶性の低い金属塩は、適切な金属化合物を加えることによって、より可溶性の高い塩の溶液から沈殿させることができる。

10

【0099】

加えて、ある特定の有機および無機酸、例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、または有機スルホン酸を、アミンなどの塩基中心に酸付加することによって、塩を形成することができる。最後に、本明細書に記載の組成物は、本明細書において開示する化合物をその非イオン化形態で、ならびに双性イオン形態で、かつ化学量論的量の水との組み合わせで水和物の形として含むことを理解されたい。

【0100】

実施形態

ある特定の実施形態では、A は、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、6 ~ 10 員のアリーレン、または 5 ~ 6 員のヘテロアリーレン基であり、ここで、上記アリーレンまたはヘテロアリーレンは、1 ~ 4 個のハロゲンまたはハロアルキル基で必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、A は $-\text{C}(\text{O})-$ である。

20

【0101】

ある特定の実施形態では、M は、 $-\text{O}-$ または結合である。一部の実施形態では、M は $-\text{O}-$ である。

【0102】

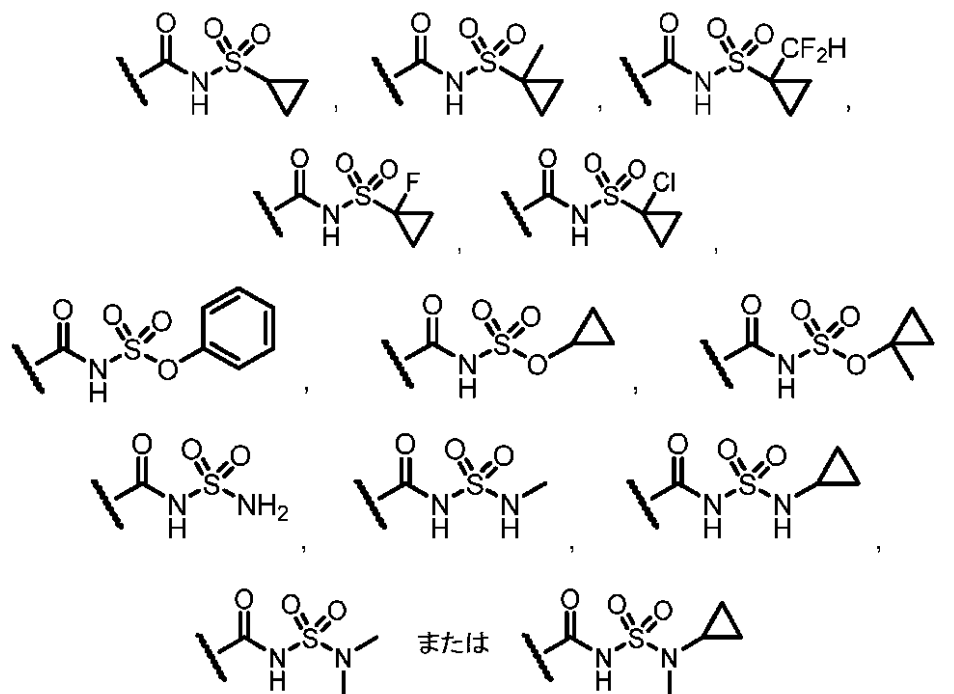
ある特定の実施形態では、G は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$ である。一部の実施形態では、G は $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$ である。一部の実施形態では、G は $-\text{CONHSO}_2\text{Z}^2$ であり、 Z^2 は、メチルで必要に応じて置換されているシクロプロピルである。

30

【0103】

ある特定の実施形態では、G は、

【化 3 9】

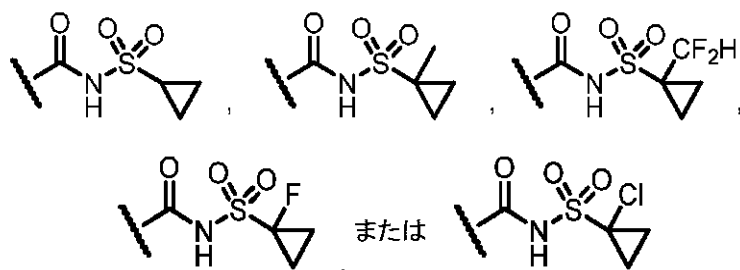


である。

【0104】

一部の実施形態では、Gは、

【化 4 0】

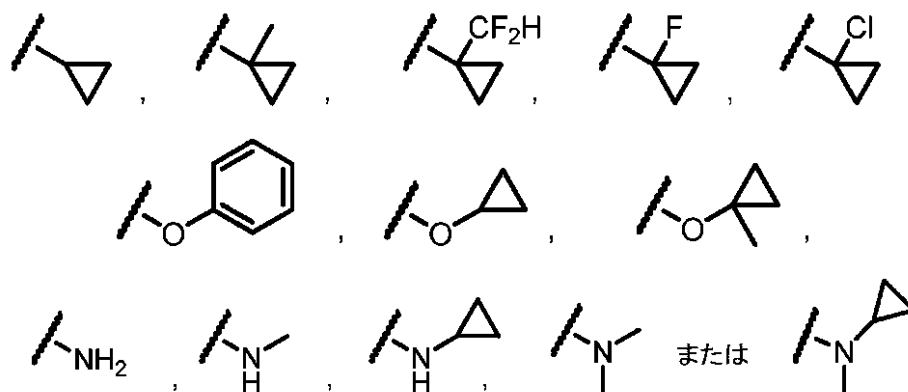


である。

【0105】

ある特定の実施形態では、Z²は、

【化 4 1】



である。

【0106】

ある特定の実施形態では、Z²は、

10

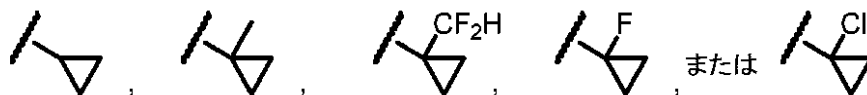
20

30

40

50

【化 4 2】

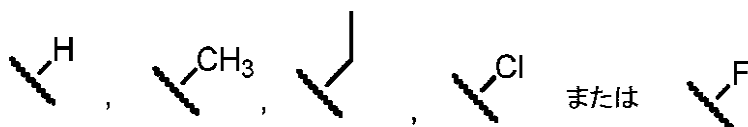


である。

【0107】

ある特定の実施形態では、 Z^{2a} は、水素、ハロゲン、またはメチルである。一部の実施形態では、 Z^{2a} は、

【化 4 3】

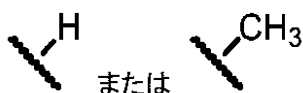


である。

【0108】

他の実施形態では、 Z^{2a} は、

【化 4 4】



(すなわち、水素またはメチル) である。

【0109】

他の実施形態では、 Z^{2a} は、

【化 4 5】



である。

【0110】

いっそうさらなる実施形態では、 Z^{2a} は、

【化 4 6】



(すなわち、メチル) である。

【0111】

ある特定の実施形態では、 R^3 、 R^4 、および R^5 のうちの一つは Z^1 であり、その他の二つは H である。一部の実施形態では、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ、H である。

【0112】

ある特定の実施形態では、X は、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、または直接結合である。一部の実施形態では、X は $-O-$ である。

【0113】

ある特定の実施形態では、X は、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、または直接結合である。ある特定の他の実施形態では、X は $-O-$ である。

【0114】

ある特定の実施形態では、

10

20

30

40

【化 4 7】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh など) の化合物の残りに結合している C₃~C₆ カルボシクリレンであり、ここで、上記 C₃~C₅ カルボシクリレンは、C₁~C₄ アルキルまたは C₁~C₃ ハロアルキルが必要に応じて置換されている。

【0115】

ある特定の実施形態では、

【化 4 8】

10

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh のいずれか 1 つなど) の化合物の残りに結合している C₃~C₆ カルボシクリレンであり、ここで、C₃~C₅ カルボシクリレンは、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルが必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、

【化 4 9】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh のいずれか 1 つなど) の化合物の残りに結合している C₃~C₆ カルボシクリレンである。

20

【0116】

ある特定の実施形態では、

【化 5 0】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh のいずれか 1 つなど) の化合物の残りに結合している C₃~C₆ シクロアルキルであり、ここで、C₃~C₅ シクロアルキルは、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルが必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、

30

【化 5 1】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh のいずれか 1 つなど) の化合物の残りに結合している C₃~C₆ シクロアルキルである。

【0117】

ある特定の実施形態では、

【化 5 2】

(T)

40

は、メチルまたはトリフルオロメチルが必要に応じて置換されているシクロプロピルである。

【0118】

ある特定の実施形態では、

【化 5 3】

(T)

は、2 個の隣接炭素を介して L および式 I、II、III、または IV (IVa~IVh のいずれか 1 つなど) の化合物の残りに結合している C₆~C₈ 架橋二環式カルボシクリ

50

レンまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋縮合カルボシクリレンである。

【0119】

ある特定の実施形態では、

【化54】

①

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物の残りに結合している $C_6 \sim C_8$ 架橋二環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋縮合シクロアルキルである。

【0120】

一部の実施形態では、

【化55】

①

は、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、または T^{12} である。ある特定の実施形態では、

【化56】

①

は、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、または T^{14} である。一部の実施形態では、

【化57】

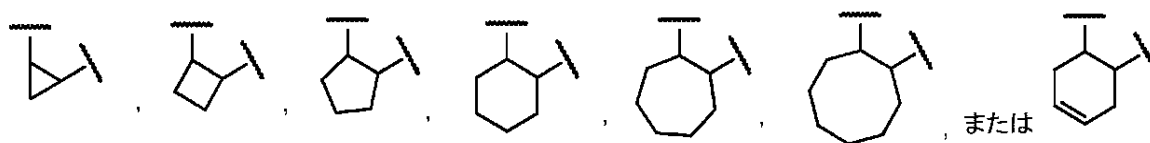
①

は、同じか、または異なる1～4個の Z^1 基で必要に応じて置換されている T^1 、 T^2 、または T^3 である。

【0121】

一部の実施形態では、 T^1 は、

【化58】

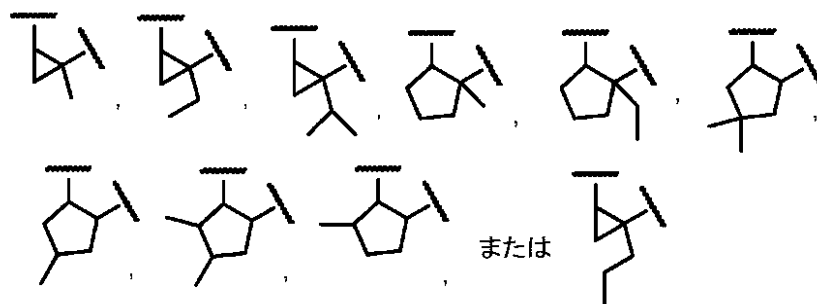


である。

【0122】

一部の実施形態では、 T^2 は、

【化59】



である。

【0123】

一部の実施形態では、 T^3 は、

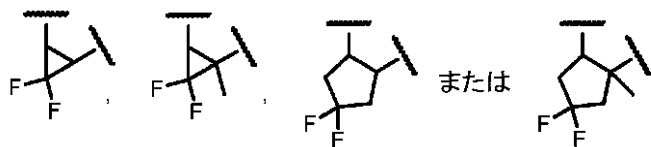
10

20

30

40

【化 6 0】

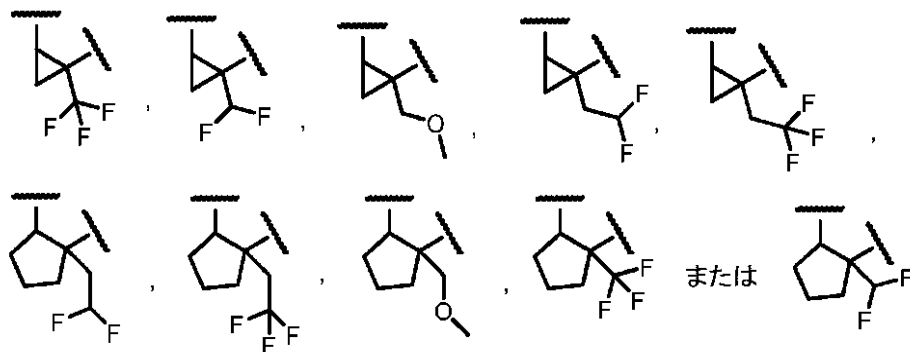


である。

【0 1 2 4】

一部の実施形態では、 T^4 は、

【化 6 1】

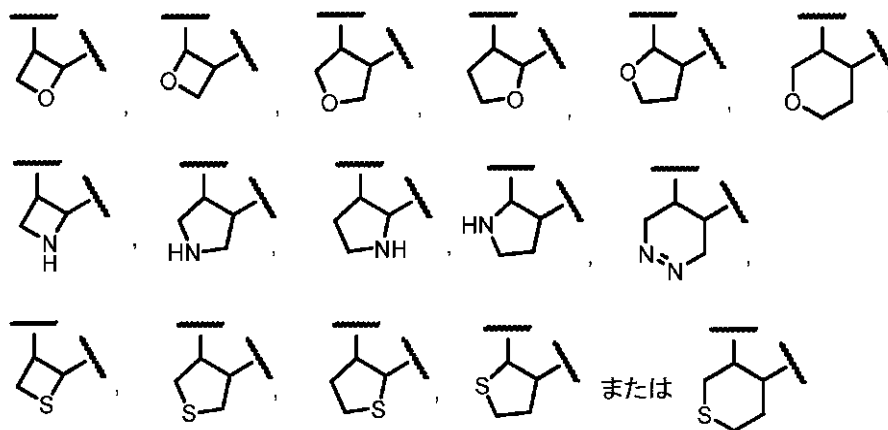


である。

【0 1 2 5】

一部の実施形態では、 T^5 は、

【化 6 2】

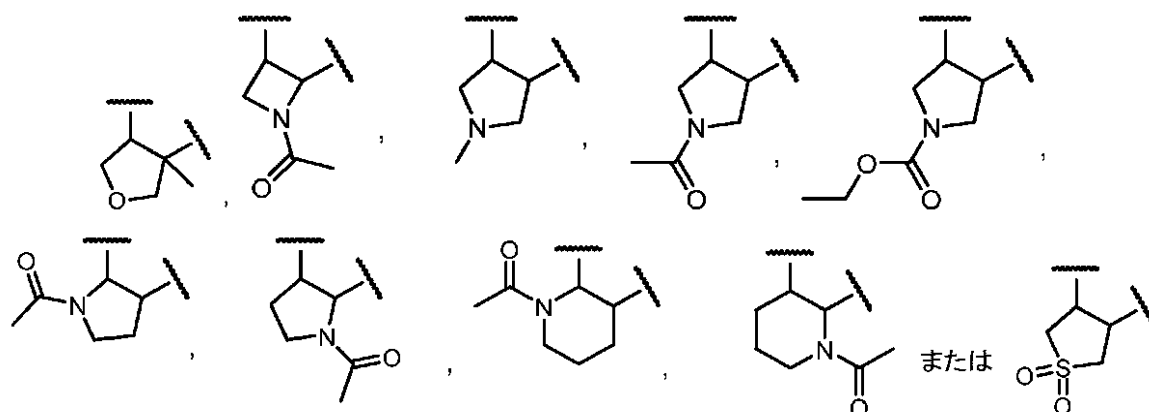


である。

【0 1 2 6】

一部の実施形態では、 T^8 は、

【化 6 3】

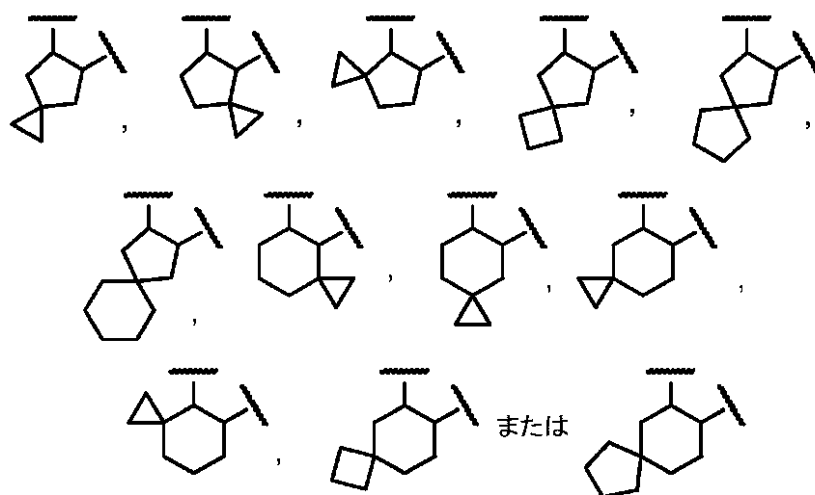


である。

【0127】

一部の実施形態では、 T^9 は、

【化 6 4】

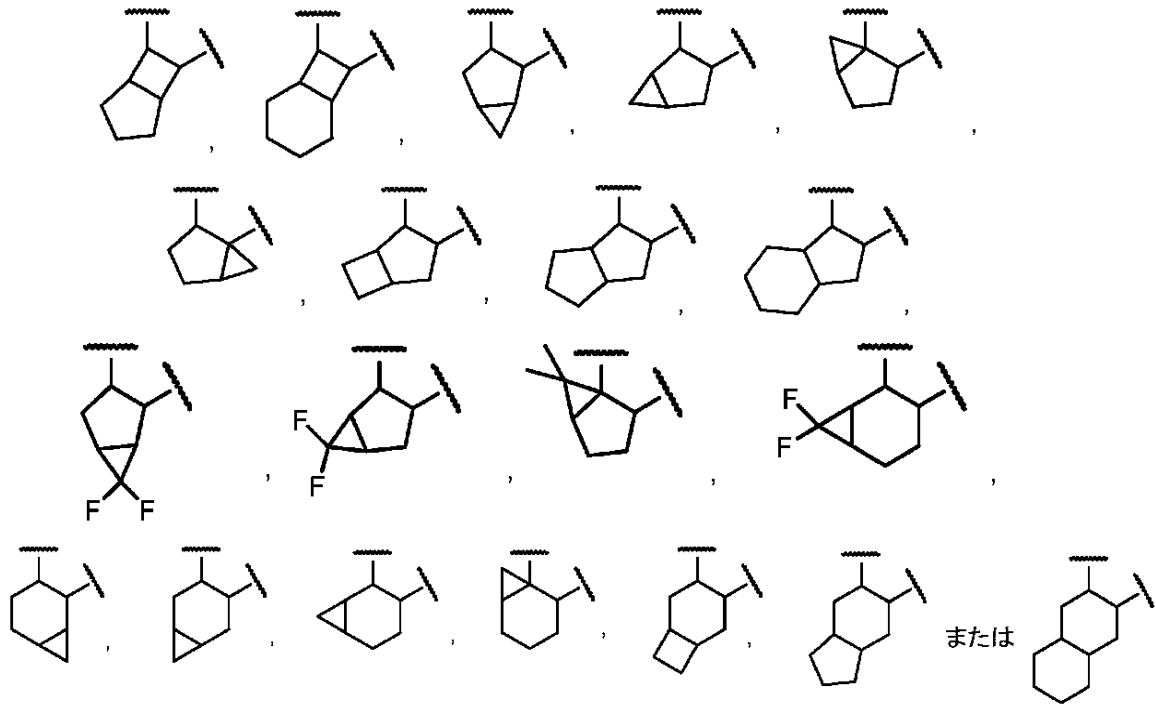


である。

【0128】

一部の実施形態では、 T^{10} は、

【化 6 5】



10

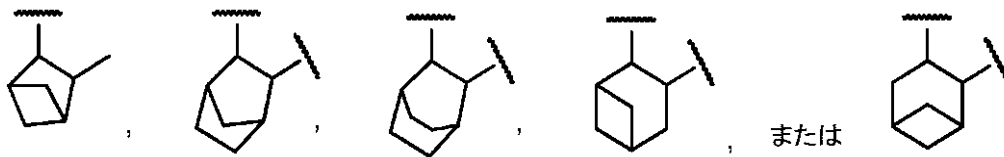
20

である。

【0 1 2 9】

一部の実施形態では、 T^{11} は、

【化 6 6】

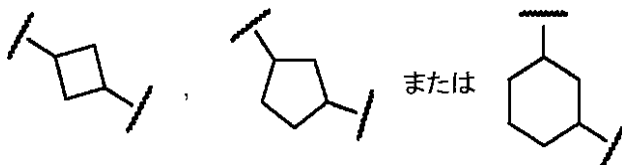


である。

【0 1 3 0】

一部の実施形態では、 T^{12} は、

【化 6 7】



である。

【0 1 3 1】

他の実施形態では、

【化 6 8】

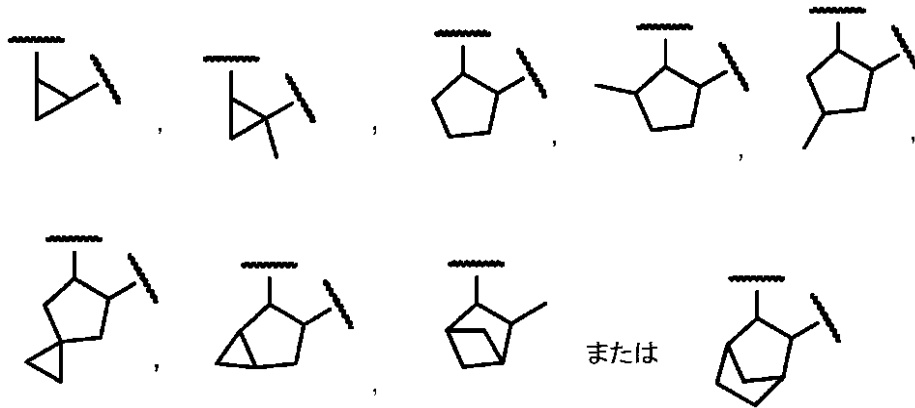
①

は、

30

40

【化 6 9】



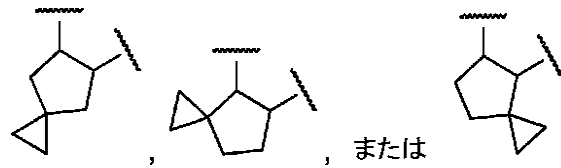
10

である。

【0 1 3 2】

ある特定の実施形態では、 T^1 は、

【化 7 0】



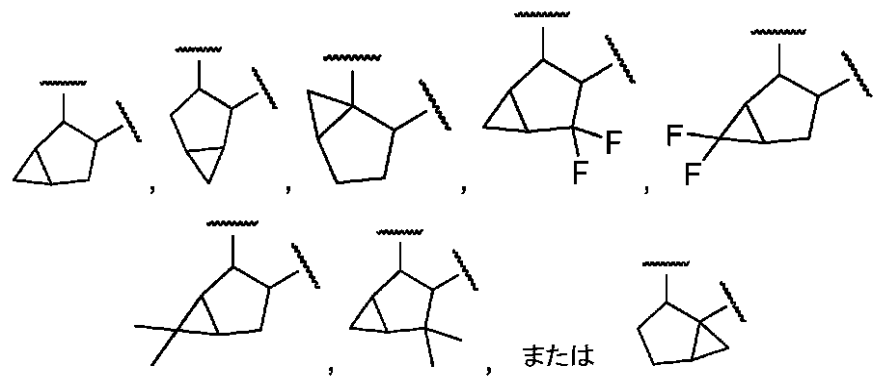
20

である。

【0 1 3 3】

ある特定の実施形態では、 T^2 は、

【化 7 1】



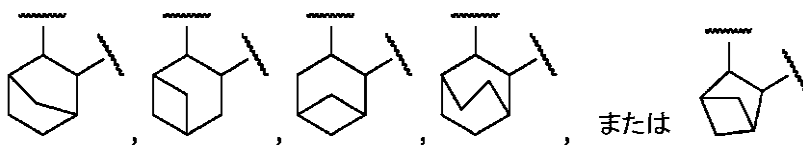
30

である。

【0 1 3 4】

ある特定の実施形態では、 T^3 は、

【化 7 2】



40

である。

【0 1 3 5】

ある特定の実施形態では、

【化 7 3】

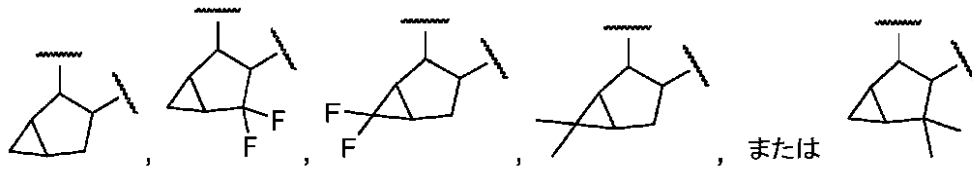
⑦

は、同じか、または異なる 1 ～ 4 個の Z¹ 基で必要に応じて置換されている T² である。

【0 1 3 6】

ある特定の実施形態では、T² は、

【化 7 4】



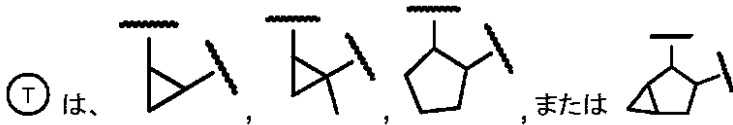
10

である。

【0 1 3 7】

ある特定の実施形態では、

【化 7 5】



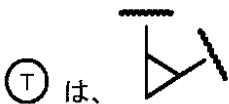
20

である。

【0 1 3 8】

他の実施形態では、

【化 7 6】

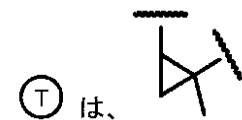


である。

【0 1 3 9】

他の実施形態では、

【化 7 7】

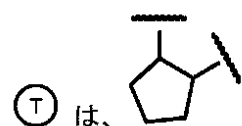


である。

【0 1 4 0】

他の実施形態では、

【化 7 8】



である。

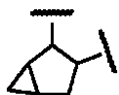
【0 1 4 1】

ある特定の実施形態では、T² は、

30

40

【化 7 9】

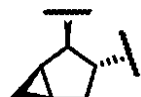


である。

【0 1 4 2】

ある特定の実施形態では、 T^2 は、

【化 8 0】

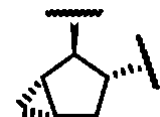


である。

【0 1 4 3】

ある特定の実施形態では、 T^2 は、

【化 8 1】



(ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニレンの立体異性体) である。

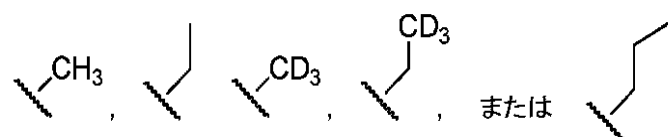
【0 1 4 4】

ある特定の実施形態では、 J は、 J^1 、 J^4 、 J^5 、または J^8 である。他の実施形態では、 J は J^4 である。ある特定の実施形態では、 J は J^5 である。

【0 1 4 5】

さらなる実施形態では、 J^4 は、

【化 8 2】

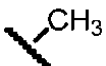


である。

【0 1 4 6】

他の実施形態では、 J は、

【化 8 3】



である。

【0 1 4 7】

他の実施形態では、 J は、

【化 8 4】



である。

【0 1 4 8】

他の実施形態では、 J^5 は、

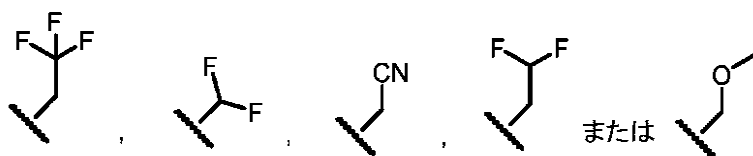
10

20

30

40

【化 8 5】



である。

【0 1 4 9】

ある特定の実施形態では、JはC₁～C₃アルキルである。ある特定の実施形態では、Jは、メチルまたはエチルである。さらに他の実施形態では、Jは—CH₂—CH₃である。

10

【0 1 5 0】

一部の実施形態では、Lは、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、L⁶、L⁷、L⁸、またはL⁹である。一実施形態では、Lは、L¹、L²、L³、L⁴、L⁵、またはL⁶である。ある特定の実施形態では、Lは、L¹またはL²である。

【0 1 5 1】

一部の実施形態では、Lは、1～4個のハロゲンで置換されているC₃～C₆アルキレンである。

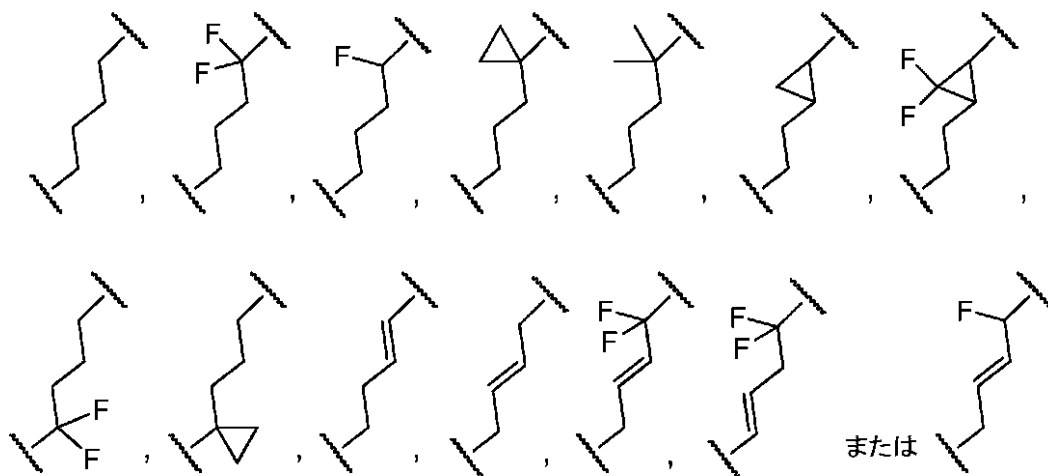
【0 1 5 2】

一部の実施形態では、Lは、2個のハロゲンで置換されているC₅アルキレンである。一部の実施形態では、Lのハロゲンはそれぞれ、フルオロである。

20

ある特定の実施形態では、Lは、

【化 8 6】



30

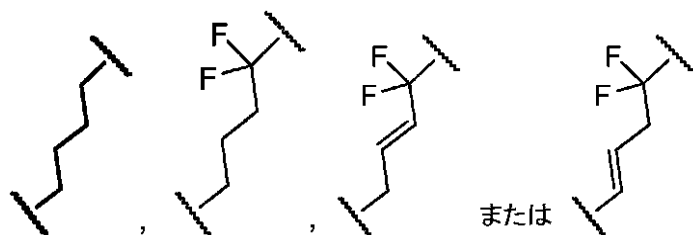
である。

【0 1 5 3】

ある特定の他の実施形態では、Lは、

40

【化 8 7】

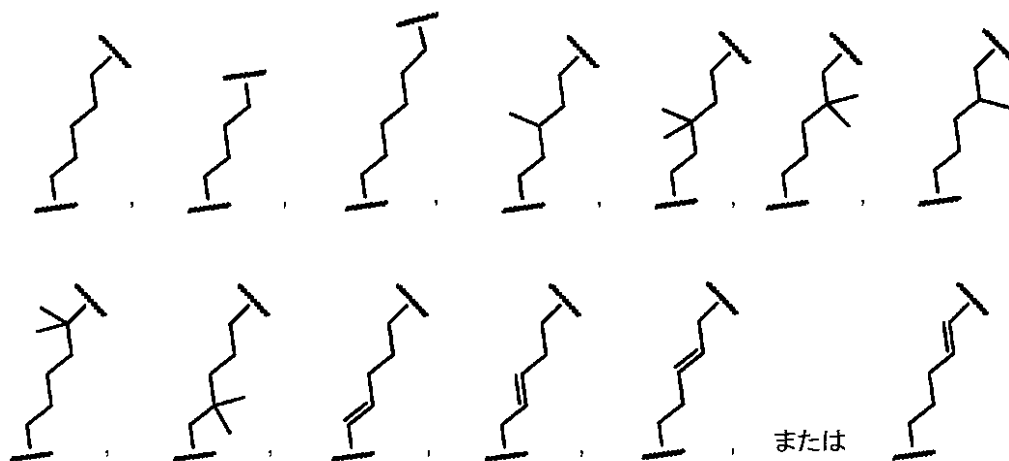


である。

【0 1 5 4】

50

一部の実施形態では、 L^1 は、
【化 8 8】

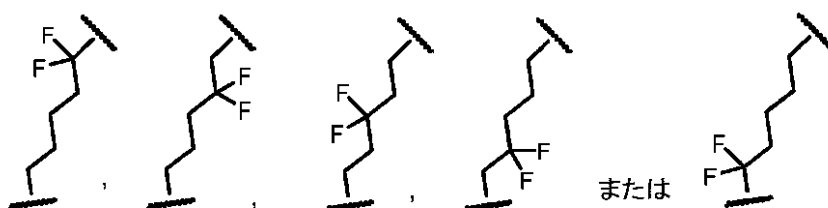


10

である。

【0155】

一部の実施形態では、 L^2 は、
【化 8 9】

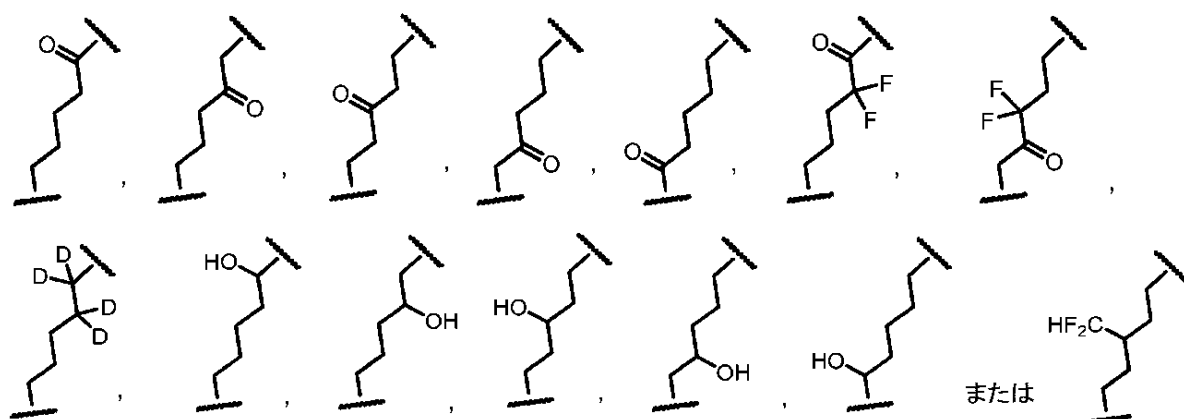


20

である。

【0156】

一部の実施形態では、 L^3 は、
【化 9 0】



30

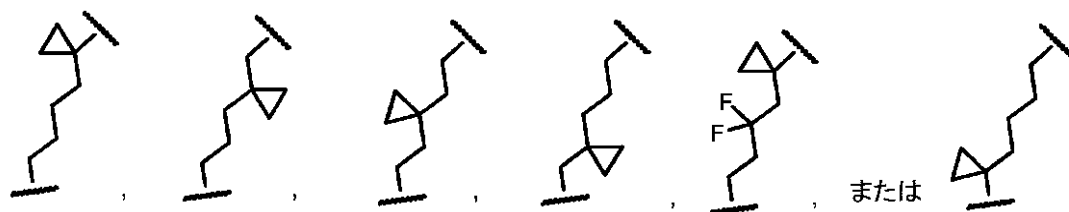
である。

【0157】

一部の実施形態では、 L^4 は、

40

【化 9 1】



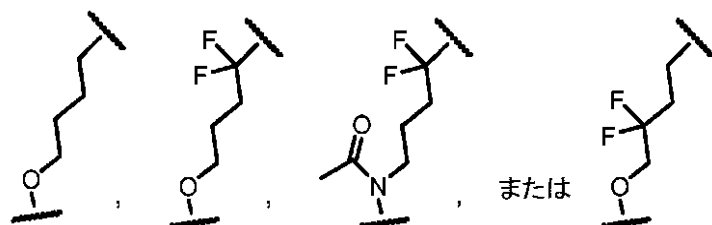
である。

【0158】

10

一部の実施形態では、L⁵は、

【化 9 2】



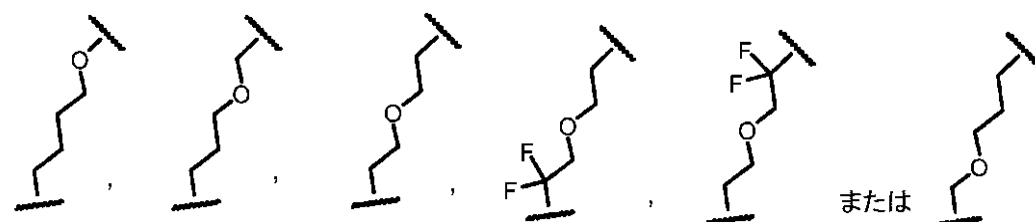
である。

20

【0159】

一部の実施形態では、L⁶は、

【化 9 3】



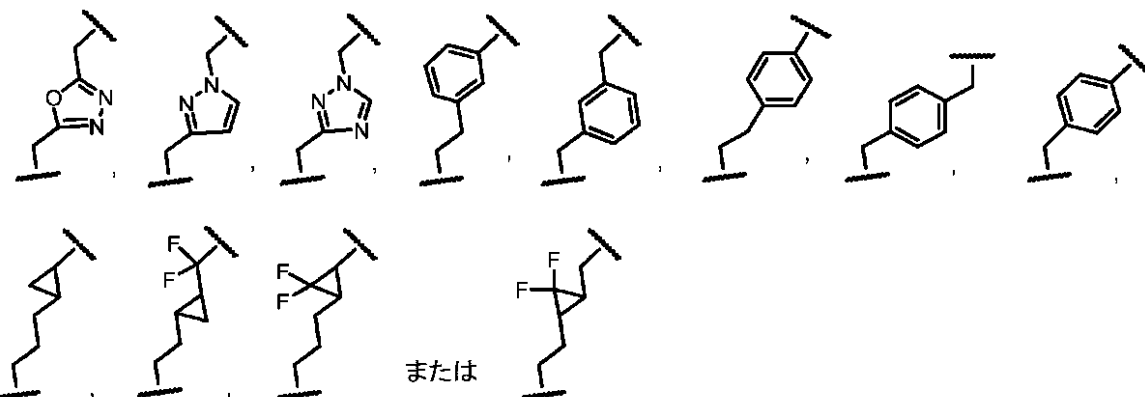
30

である。

【0160】

一部の実施形態では、L⁷は、

【化 9 4】



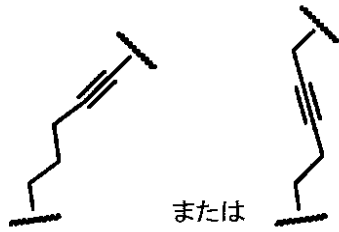
40

である。

【0161】

一部の実施形態では、L⁸は、

【化 9 5】

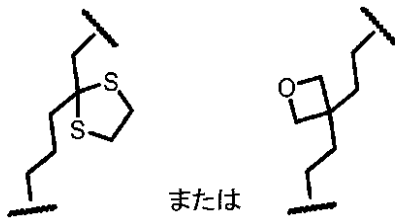


である。

10

一部の実施形態では、L⁹は、

【化 9 6】



である。

20

【0 1 6 2】

他の実施形態では、Lは、

【化 9 7】



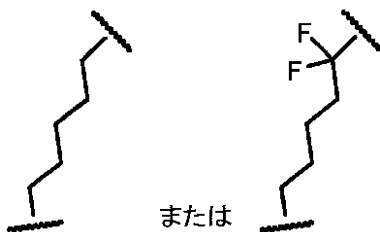
である。

30

【0 1 6 3】

さらなる実施形態では、Lは、

【化 9 8】



である。

40

【0 1 6 4】

さらなる実施形態では、Lは、

【化 9 9】



50

である。

【0165】

なおさらなる実施形態では、Lは、

【化100】



10

である。

【0166】

他の実施形態では、Lは、

【化101】



20

である。

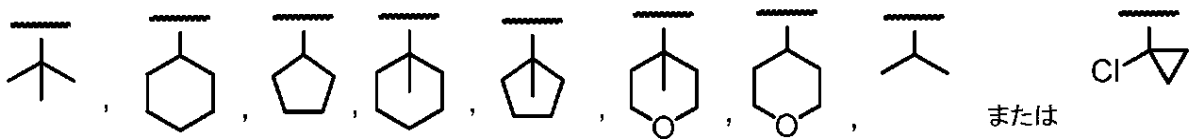
【0167】

一部の実施形態では、Qは、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、または Q^7 である。

【0168】

一部の実施形態では、 Q^1 は、

【化102】



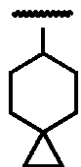
30

である。

【0169】

一部の実施形態では、 Q^2 は、

【化103】



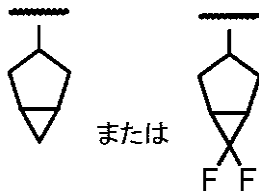
40

である。

【0170】

一部の実施形態では、 Q^3 は、

【化 1 0 4】

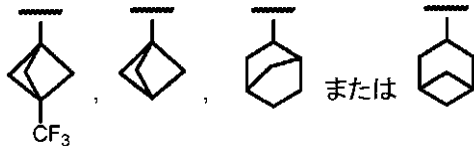


である。

【0 1 7 1】

一部の実施形態では、 Q^4 は、

【化 1 0 5】

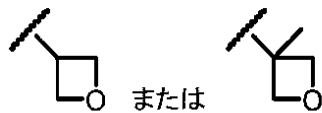


である。

【0 1 7 2】

一部の実施形態では、 Q^5 は、

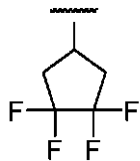
【化 1 0 6】



である。

一部の実施形態では、 Q^7 は、

【化 1 0 7】

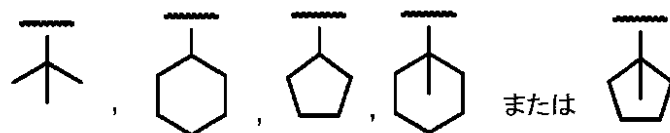


である。

【0 1 7 3】

他の実施形態では、 Q は、

【化 1 0 8】



である。

【0 1 7 4】

ある特定の実施形態では、 Q は Q^1 である。ある特定の他の実施形態では、 Q は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_3 \sim 6$ カルボシクリルである。さらなる実施形態では、 Q は、

【化 1 0 9】



(すなわち、 t -ブチル) である。一部の実施形態では、 Q は、 t -ブチルまたは $C_5 \sim$

10

20

30

40

50

C₆ シクロアルキルである。

【0175】

ある特定の実施形態では、E は、E¹、E²、E³、または E⁴ である。ある特定の実施形態では、E は E³ である。

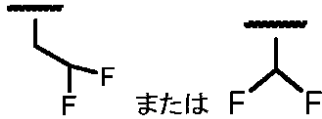
【0176】

ある特定の実施形態では、E は、1～3 個のハロゲン原子で必要に応じて置換されている C₁～C₃ アルキルである。ある特定の実施形態では、E はジフルオロメチルである。

【0177】

ある特定の他の実施形態では、E は、

【化110】



10

である。

【0178】

一部の実施形態では、E は、

【化111】



20

である。

【0179】

他の実施形態では、E は、

【化112】

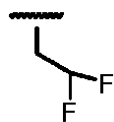


である。

【0180】

他の実施形態では、E は、

【化113】



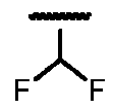
30

である。

【0181】

他の実施形態では、E は、

【化114】



40

である。

【0182】

ある特定の実施形態では、

【化115】



は、同じか、または異なる 1～4 個の W 基で必要に応じて置換されている二環式ヘテロア
リールである。

50

【0183】

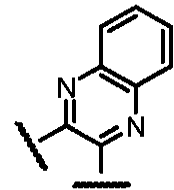
ある特定の他の実施形態では、

【化116】



は、同じか、または異なる 1～4 個の W 基で必要に応じて置換されている

【化117】



10

である。

【0184】

ある特定の実施形態では、

【化118】



は、1 個の W 基で置換されている。

20

【0185】

一部の実施形態では、

【化119】



は、 U^1 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、または U^6 であり、ここで、各 U^1 、 U^3 、 U^4 、 U^5 、または U^6 は、任意の置換可能位置で 1～3 個の W で必要に応じて置換されており、各 W は、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 である。

【0186】

ある特定の実施形態では、 W^1 は、オキソ、ハロゲン、 $-OR^6$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR^6$ 、 $-C(O)_2R^6$ 、 $-C(O)N(R^6)_2$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-N(R^6)C(O)R^6$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-N(R^6)_2$ 、 $-NR^6(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^6)_2$ 、 $-NHCOOR^6$ 、 $-NHCONHR^6$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、または $-O$ (4～10 員のヘテロシクリル) であり、ここで、上記 W^1 のアルキル、カルボシクリル、シクロアルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

30

40

【0187】

ある特定の実施形態では、各 R^6 は、独立に、H、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、上記アリールまたはアルキルは、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、5～14 員のヘテロアリール、4～10 員のヘテロシクリル、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SH$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHCOO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCONH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、または $-C(O)N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ から独立に選択され

50

る 1～4 個の置換基で必要に応じて置換されている。

【0188】

ある特定の実施形態では、 W^2 は、5～14 員のヘテロアリールまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリールで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり、ここで、上記ヘテロアリールまたはアリールは、1～4 個の Z^1 基で置換されている。

【0189】

ある特定の実施形態では、 W^3 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、4～10 員のヘテロシクリル、または 5～14 員のヘテロアリール基で置換されている $C_2 \sim C_8$ アルキニル基であり、ここで、上記アリール、カルボシクリル、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリール基は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

10

【0190】

一部の実施形態では、 W^4 は $-SF_5$ である。

【0191】

一部の実施形態では、 W^5 は $-O(C_2 \sim C_6 \text{ アルキル})OR^{2,2}$ であり、ここで、 $R^{2,2}$ は、1～4 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～14 員のヘテロアリール、または 4～10 員のヘテロシクリル基である。

【0192】

ある特定の実施形態では、 W は、水素、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、またはシアノである。

20

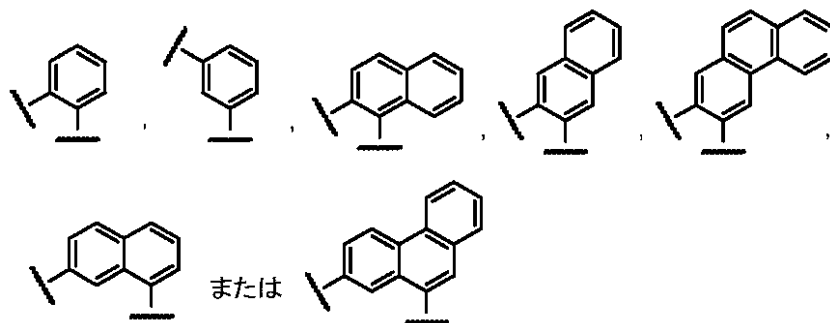
【0193】

ある特定の実施形態では、 W はメトキシである。

【0194】

一部の実施形態では、 U^1 は、

【化120】



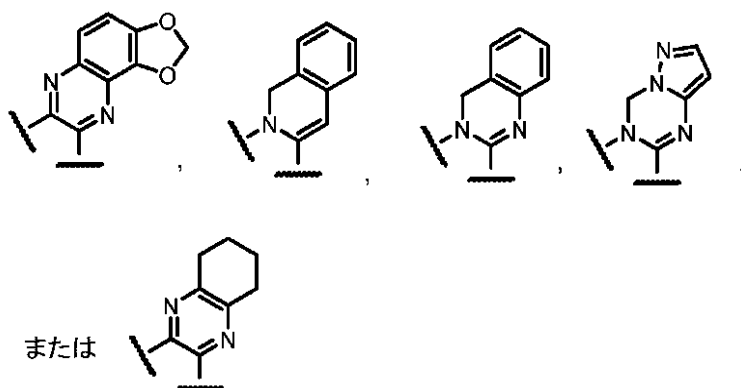
30

であり、ここで、各 U^1 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0195】

一部の実施形態では、 U^3 は、

【化121】



40

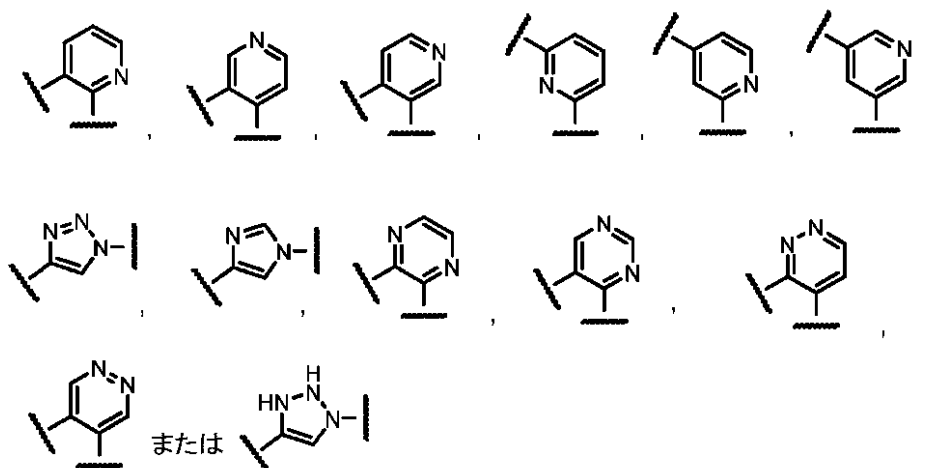
であり、ここで、各 U^3 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

50

【0196】

一部の実施形態では、 U^4 は、

【化122】



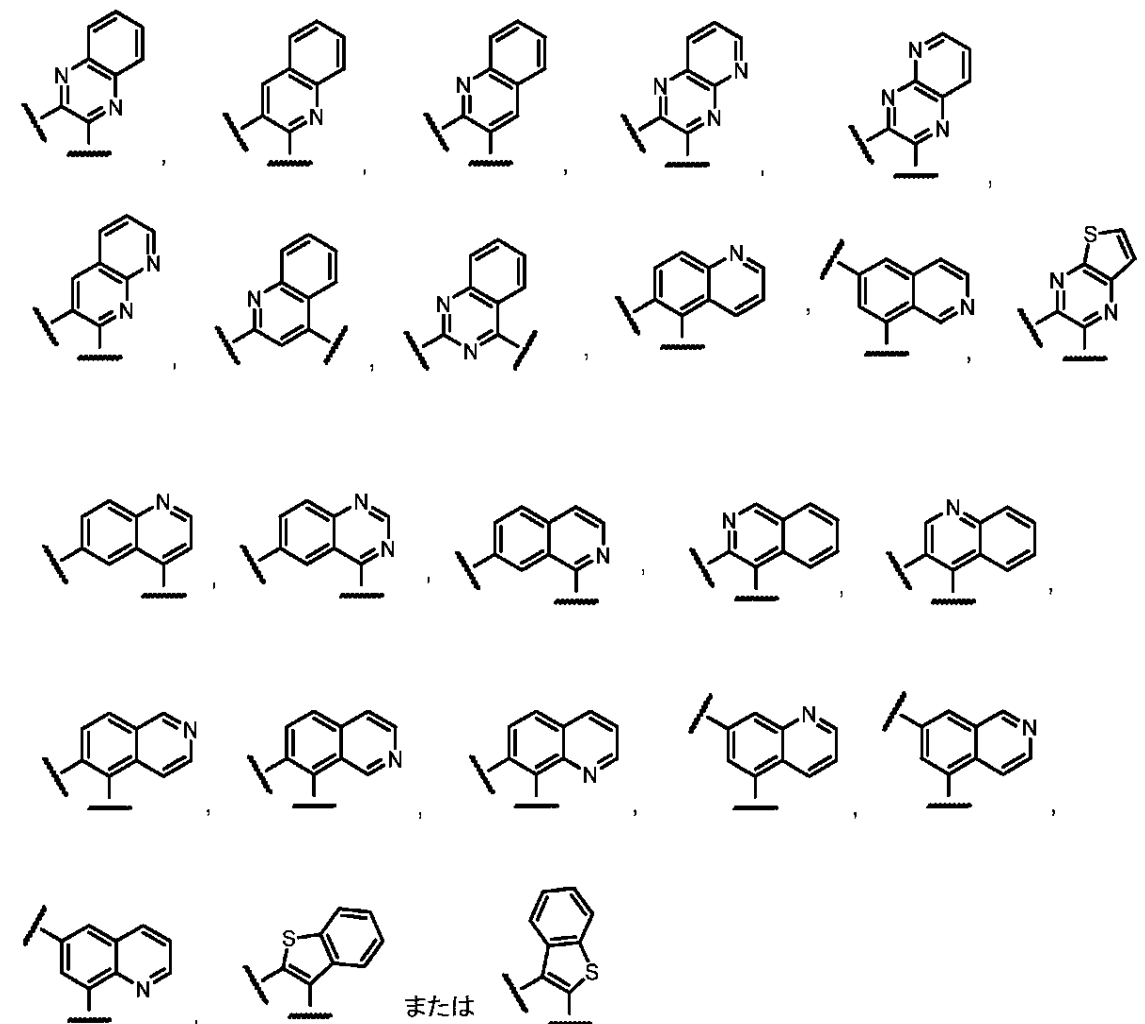
10

であり、ここで、各 U^4 は、1～2個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0197】

一部の実施形態では、 U^5 は、

【化123】



20

30

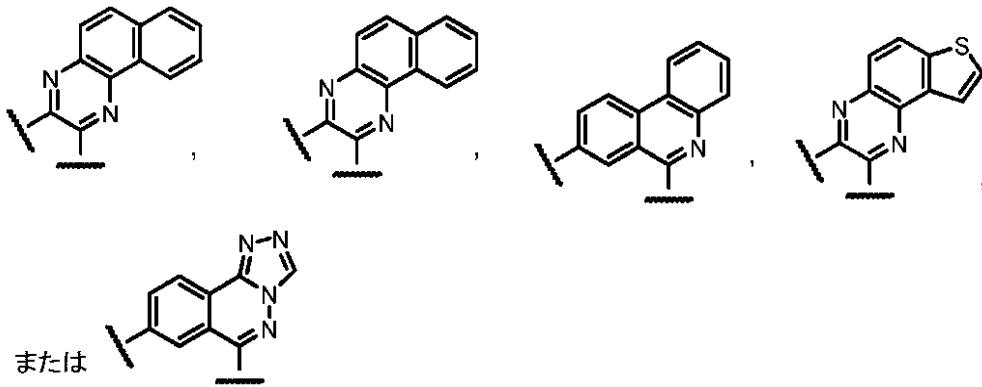
40

であり、ここで、各 U^5 は、1～2個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。

【0198】

50

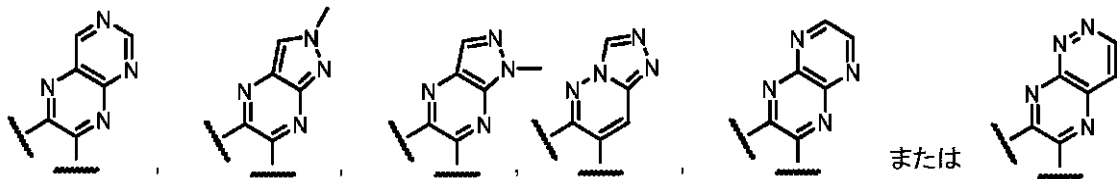
一部の実施形態では、 U^6 は、
【化 1 2 4】



10

であり、ここで、各 U^6 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。
【0 1 9 9】

一部の実施形態では、 U^7 は、
【化 1 2 5】



20

であり、ここで、各 U^7 は、1～2 個の Z^1 基で必要に応じて置換されている。
【0 2 0 0】

他の実施形態では、
【化 1 2 6】

①

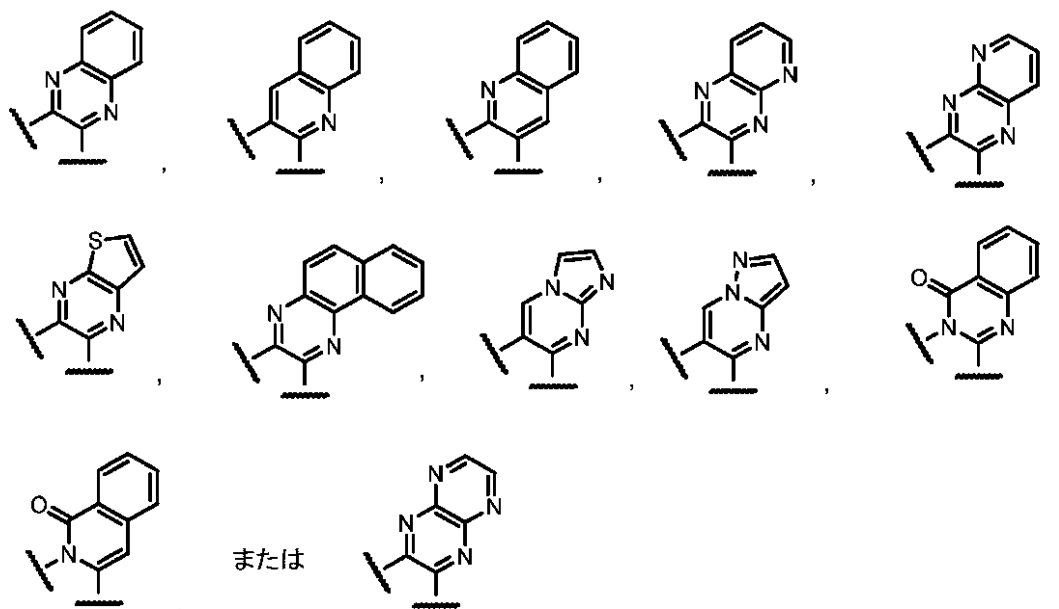
は、任意の置換可能位置で 1 個または 2 個の W で必要に応じて置換されており、各 W は、
【化 1 2 7】

30

②

は、

【化 1 2 8】



10

である。

【0 2 0 1】

20

他の実施形態では、

【化 1 2 9】

①

は、任意の置換可能位置で 1 個の W で必要に応じて置換されており、各 W は、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 であり、ここで、

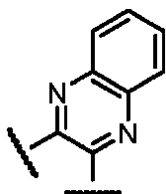
【化 1 3 0】

①

は、

30

【化 1 3 1】



である。

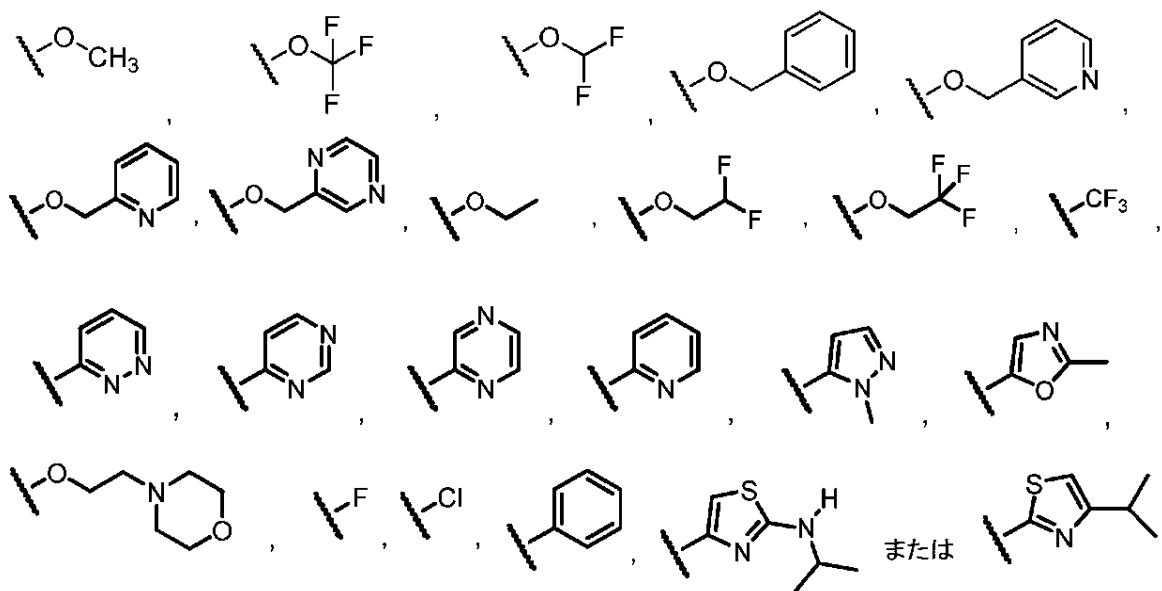
【0 2 0 2】

他の実施形態では、各 W は、独立に、 W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、または W^7 である。 40

【0 2 0 3】

一部の実施形態では、 W^1 は、

【化 1 3 2】

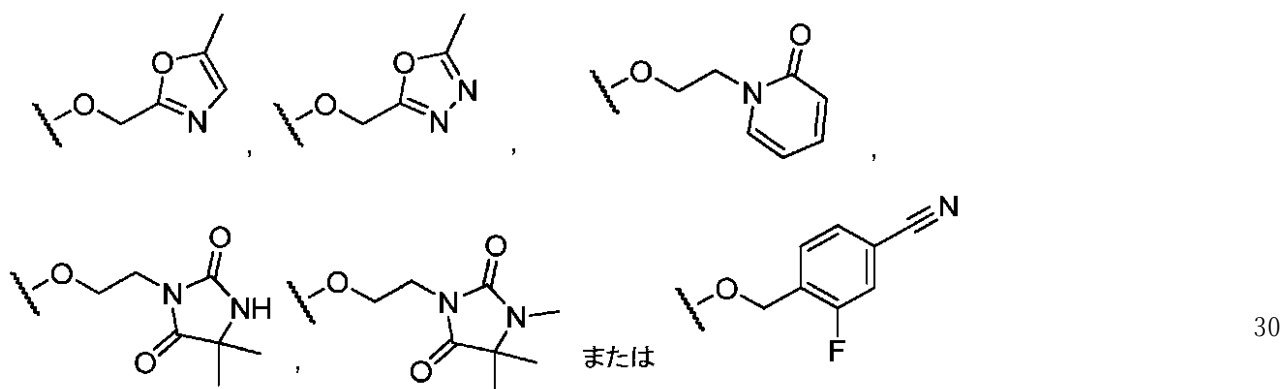


である。

【 0 2 0 4 】

一部の実施形態では、 W^2 は、

【化 1 3 3】

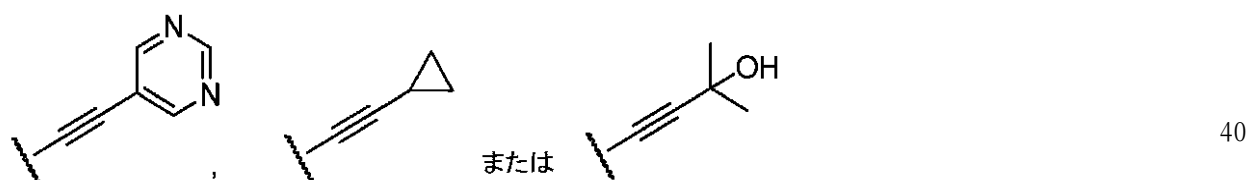


である。

【 0 2 0 5 】

一部の実施形態では、 W^3 は、

【化 1 3 4】



である。

【 0 2 0 6 】

一部の実施形態では、 W^5 は、

【化 1 3 5】

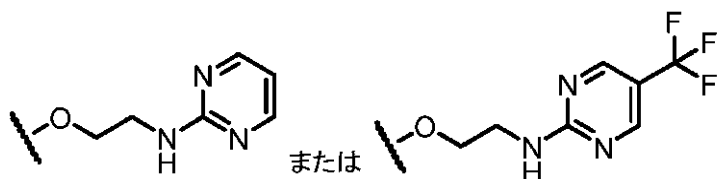


である。

【0207】

一部の実施形態では、W⁶は、

【化136】



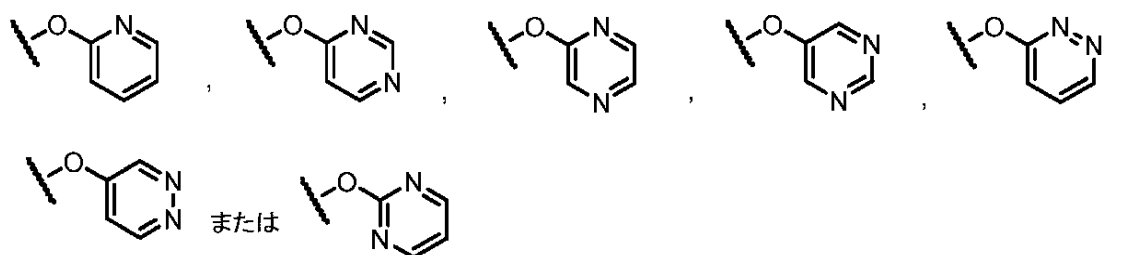
10

である。

【0208】

一部の実施形態では、W⁷は、

【化137】



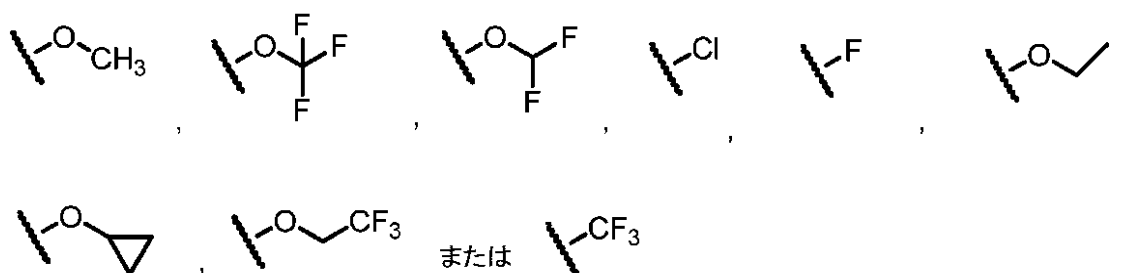
20

である。

【0209】

他の実施形態では、Wは、

【化138】



30

である。

【0210】

ある特定の実施形態では、各Wは、独立に、ハロゲンまたはC₁～C₄アルコキシである。

【0211】

特定の実施形態では、Jは、メチルまたはエチルであり、Eは、1～2個のハロゲン原子で置換されており、Lは、1～2個のハロゲン原子で置換されており、Tは非置換である。

40

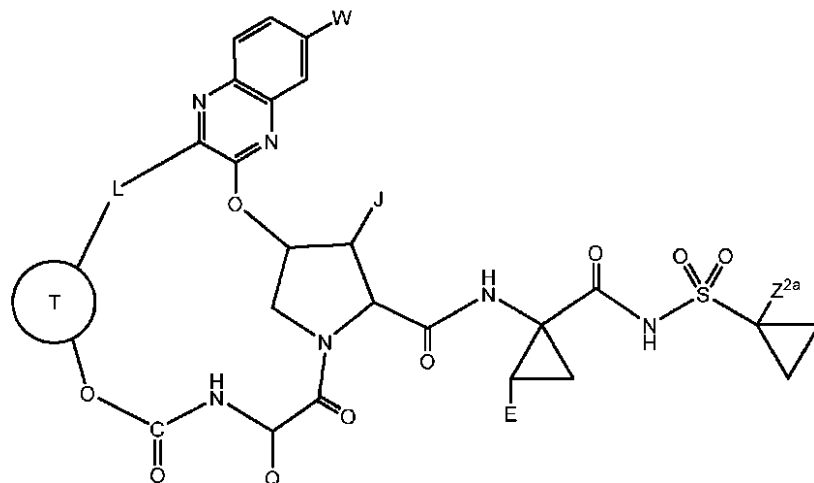
【0212】

さらなる実施形態では、Jは、メチルまたはエチルであり、EはC₁～C₃ハロアルキルであり、Lは、C₅-アルキルまたはC₅-アルケニルである。

【0213】

別の実施形態では、式(IV)の化合物

【化 1 3 9】



(IV)

またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Jは、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₆カルボシクリルであり、ここで、C₁～C₄アルキルまたはC₃～C₆カルボシクリルは、ハロゲン、－OH、アリール、またはシアノで必要に応じて置換されており、

【化 1 4 0】

Ⓓ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび化合物の残りに結合しているC₃～C₅カルボシクリレンであり、ここで、上記C₃～C₅カルボシクリレンは、C₁～C₄アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、ハロゲン、－OH、もしくはシアノで必要に応じて置換されているか、または

【化 1 4 1】

Ⓓ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび化合物の残りに結合しているC₅～C₈二環式カルボシクリレンであるか、または

【化 1 4 2】

Ⓓ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合しているC₃～C₆カルボシクリレンであり、ここで、上記C₃～C₆シクリレンは、C₁～C₄アルキルまたはC₁～C₃ハロアルキルで必要に応じて置換されており、

Lは、1～4個のハロゲン、－OH、またはシアノで必要に応じて置換されているC₃～C₆アルキレン、C₃～C₆アルケニレン、または－(CH₂)₃－シクロプロピレンであり、

Qは、C₁～C₃アルキル、ハロゲン、－OH、またはシアノで必要に応じて置換されているC₂～C₄アルキルまたはC₃～C₆カルボシクリルであり、

Eは、C₁～C₃アルキル、ハロゲン、－OH、またはシアノで必要に応じて置換されているC₁～C₃アルキルまたはC₂～C₃アルケニルであり、

Wは、H、－OH、－O(C₁～C₃)アルキル、－O(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、またはシアノであり、

Z^{2a}は、HまたはC₁～C₃アルキル、ハロゲン、－OH、もしくはシアノである。

【0214】

式（IV）のさらなる実施形態では、Jは、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0215】

式（IV）のさらなる実施形態では、Jは、メチルまたはエチルである。

【0216】

式（IV）のさらなる実施形態では、

【化143】

Ⓣ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、上記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルで必要に応じて置換されている。

10

【0217】

式（IV）のさらなる実施形態では、

【化144】

Ⓣ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンであり、ここで、上記 $C_3 \sim C_6$ カルボシクリレンは、メチル、エチル、またはトリフルオロメチルで必要に応じて置換されている。

20

【0218】

式（IV）のさらなる実施形態では、

【化145】

Ⓣ

は、シクロプロピレンである。

【0219】

式（IV）のさらなる実施形態では、

【化146】

Ⓣ

は、2個の隣接炭素を介してLおよび式IVの化合物の残りに結合している $C_6 \sim C_8$ 架橋二環式カルボシクリレンまたは $C_6 \sim C_8$ 縮合二環式カルボシクリレンである。

30

【0220】

式（IV）のさらなる実施形態では、Lは、1～4個のハロゲンで置換されている $C_3 \sim C_6$ アルキレンである。式（IV）の別の実施形態では、Lは、2個のハロゲンで置換されている C_5 アルキレンである。一部の実施形態では、ハロゲンは、それぞれフルオロである。

【0221】

式（IV）のさらなる実施形態では、Lは、 $C_3 \sim C_6$ アルキレンである。

40

【0222】

式（IV）のさらなる実施形態では、Lは、 C_5 アルキレンである。

【0223】

式（IV）のさらなる実施形態では、Qは、*t*-ブチルまたは $C_5 \sim C_6$ カルボシクリレンである。

【0224】

式（IV）のさらなる実施形態では、Qは、*t*-ブチルである。

【0225】

式（IV）のさらなる実施形態では、Eは、1～3個のハロゲン原子で必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

50

【0226】

式(I V)のさらなる実施形態では、Eはジフルオロメチルである。

【0227】

式(I V)のさらなる実施形態では、Wは、水素、 $-O(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、またはシアノである。

【0228】

式(I V)のさらなる実施形態では、Wはメトキシである。

【0229】

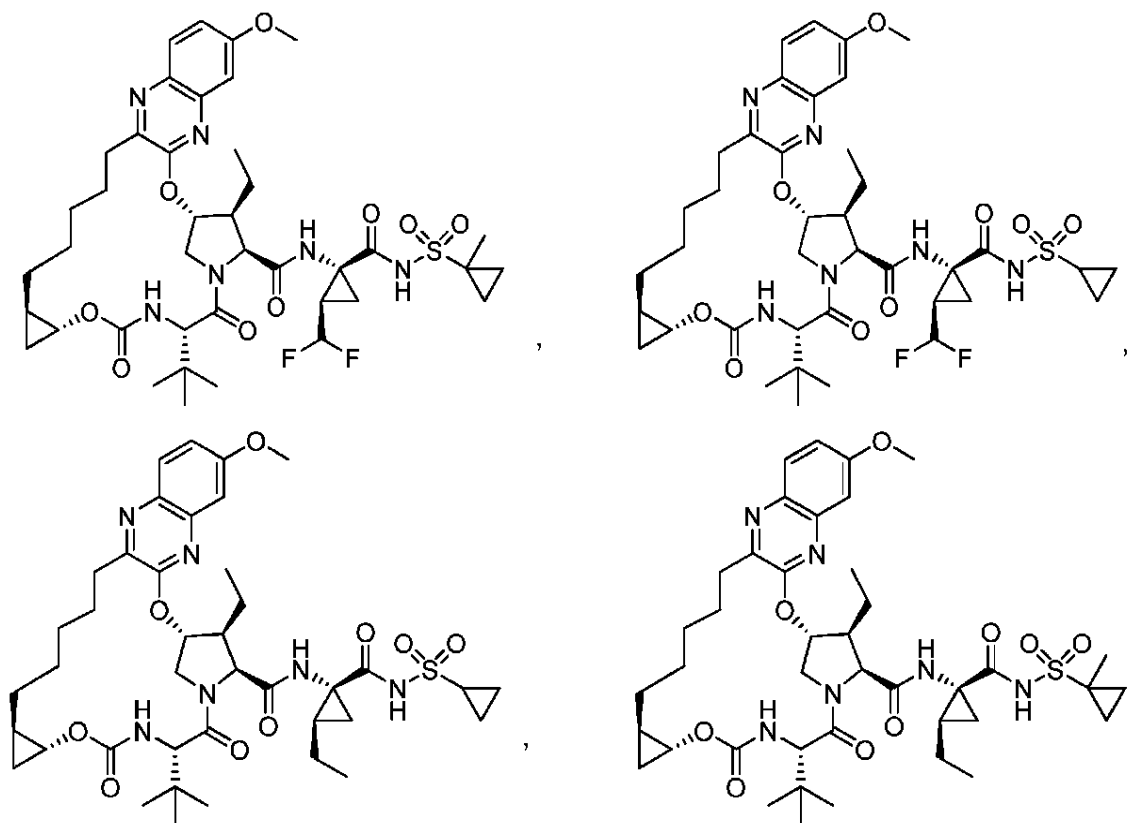
式(I V)のさらなる実施形態では、 Z^{2a} は、水素またはメチルである。

【0230】

式(I V)のさらなる実施形態では、 Z^{2a} はメチルである。

さらに、

【化147-1】

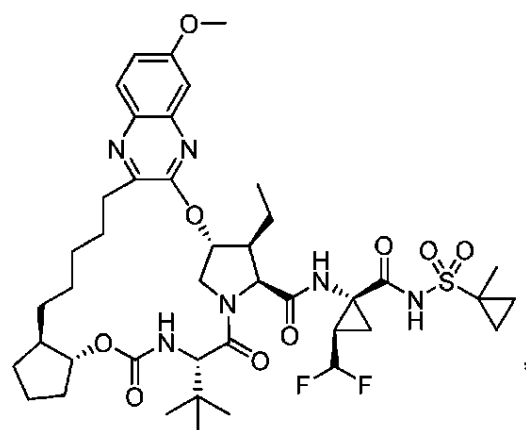
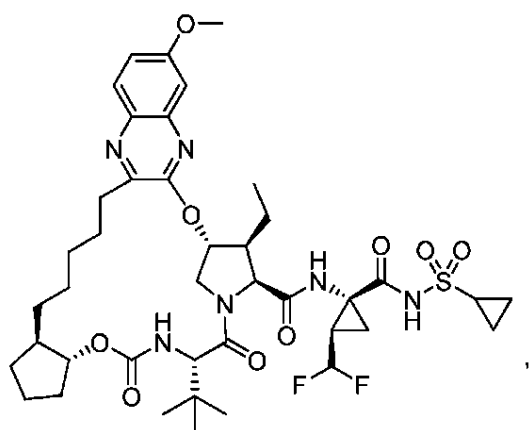


10

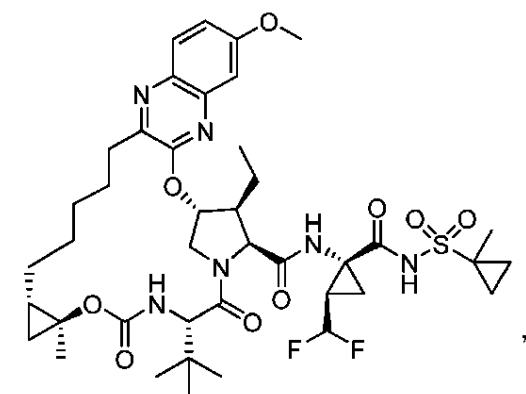
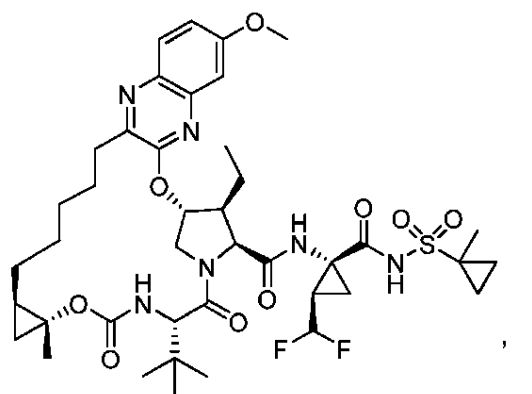
20

30

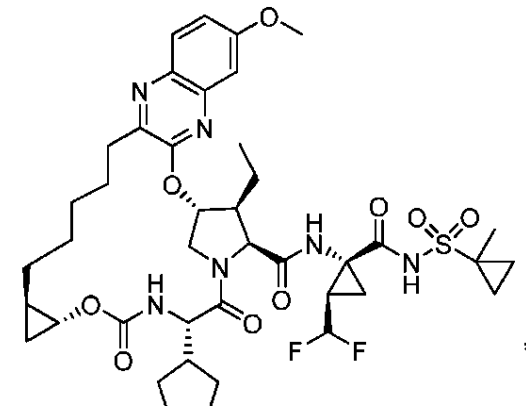
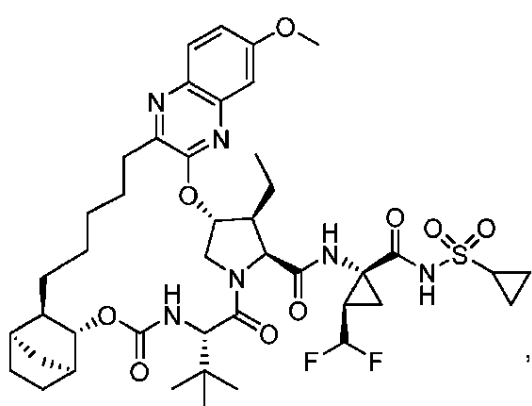
【化 1 4 7 - 2】



10

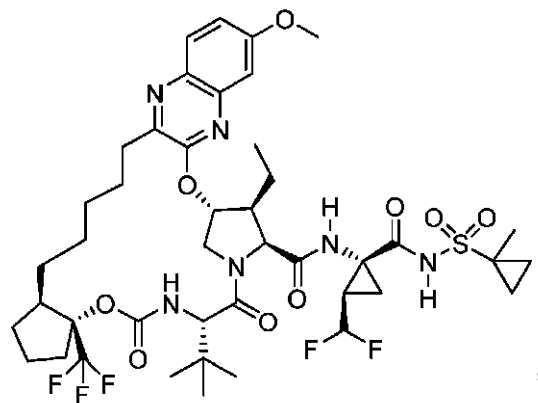
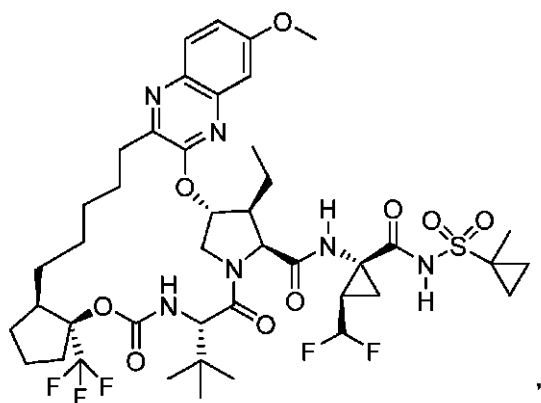


20

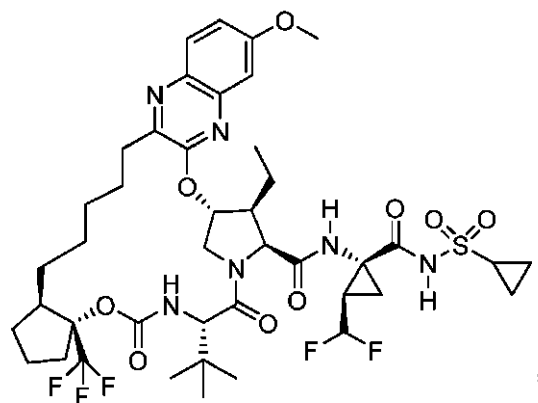
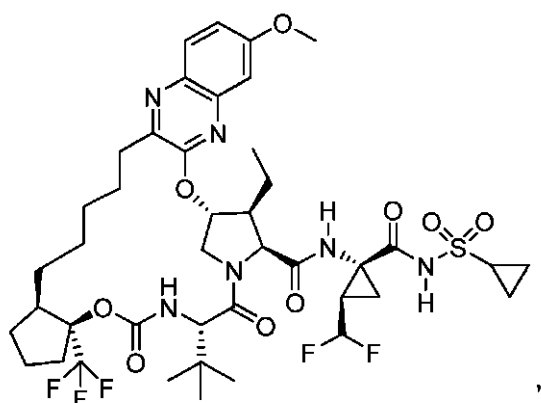


30

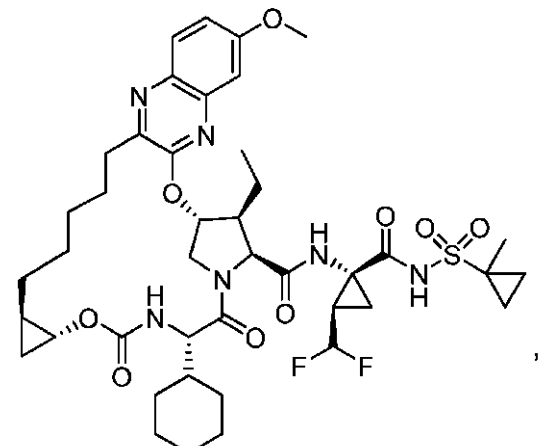
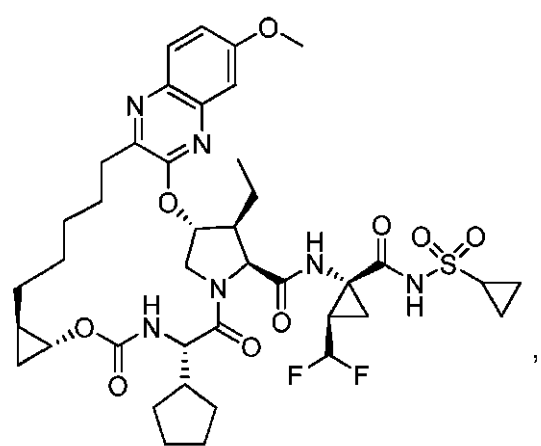
【化 1 4 7 - 3】



10

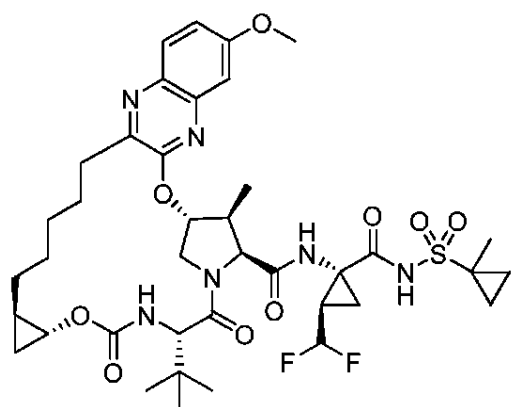
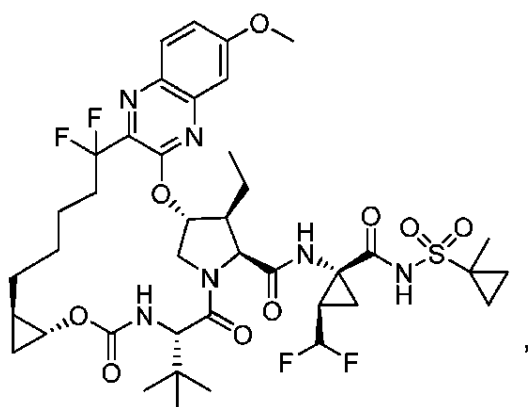


20

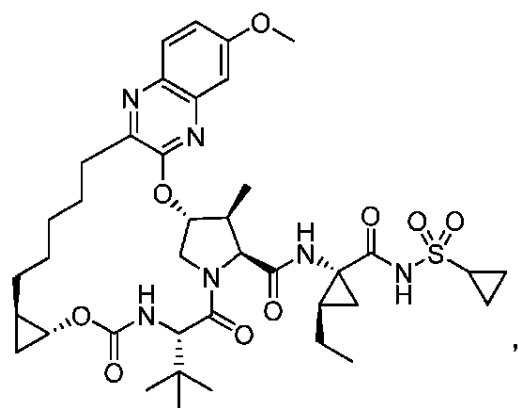
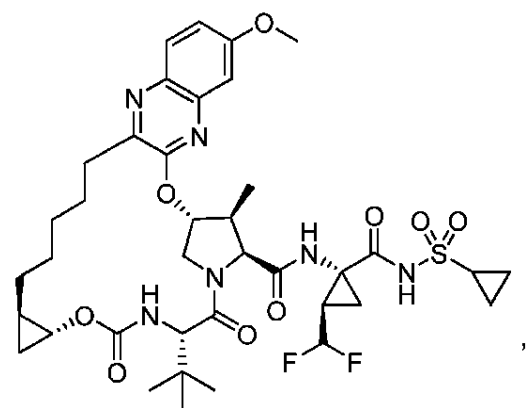


30

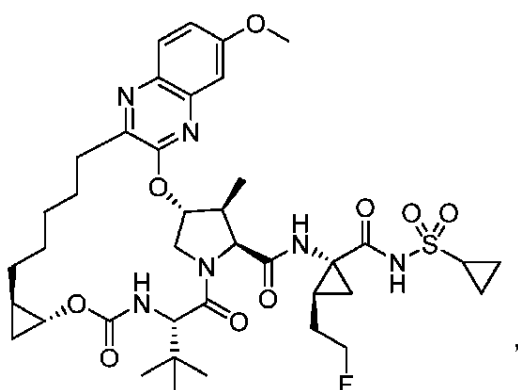
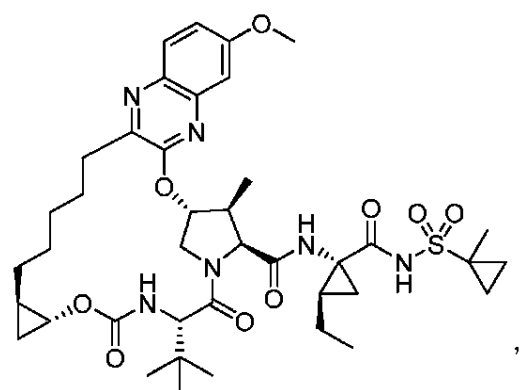
【化 1 4 7 - 4】



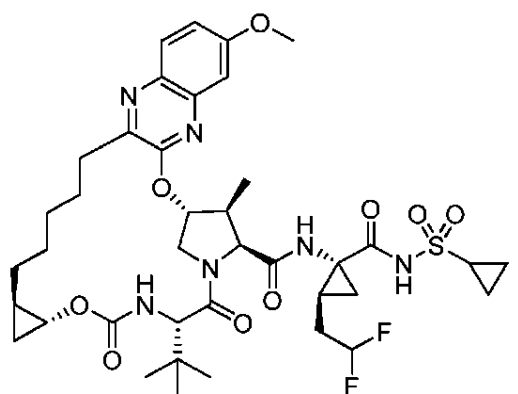
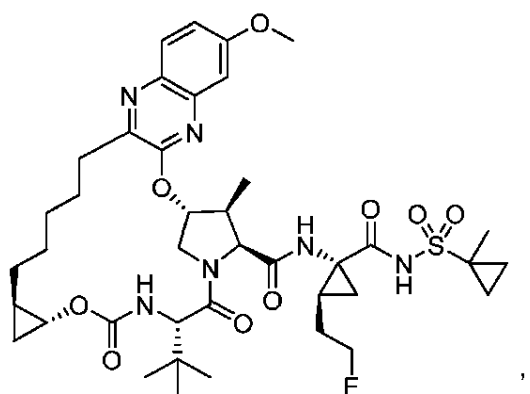
10



20

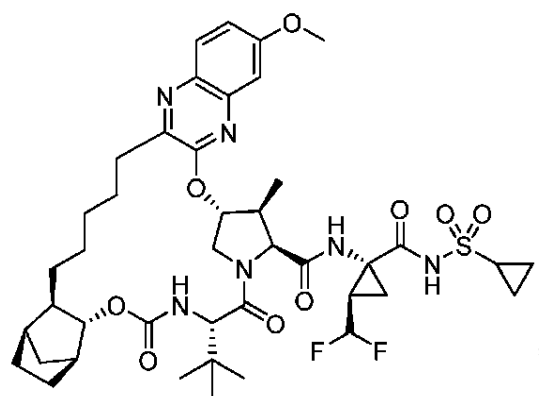
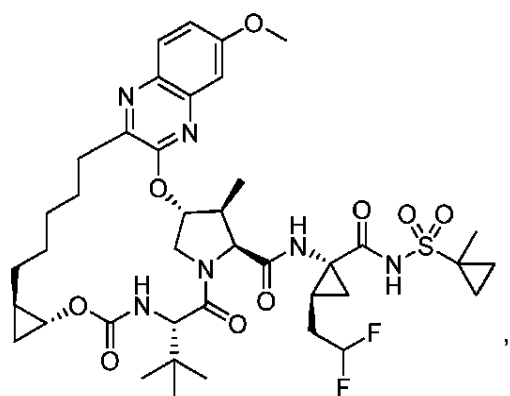


30

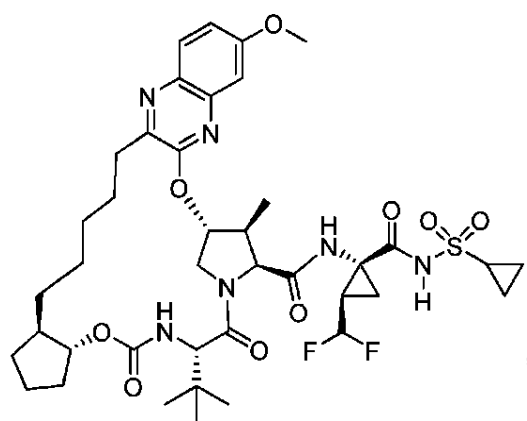
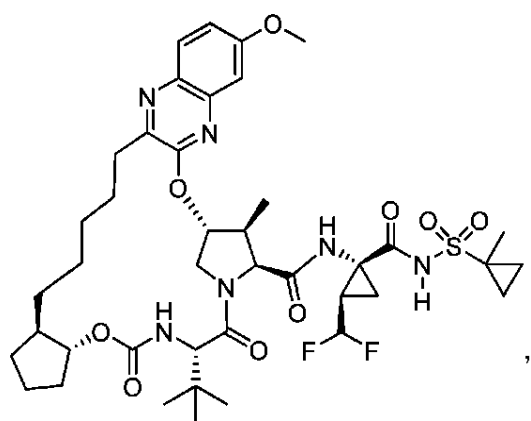


40

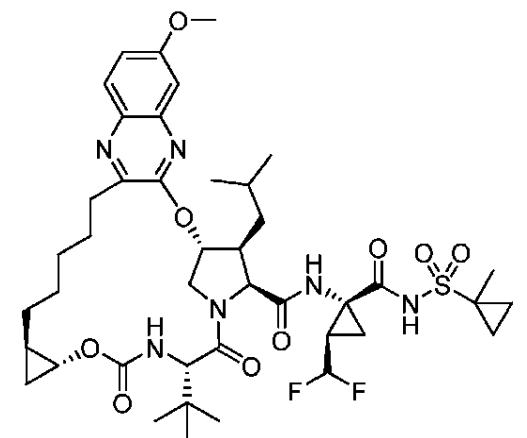
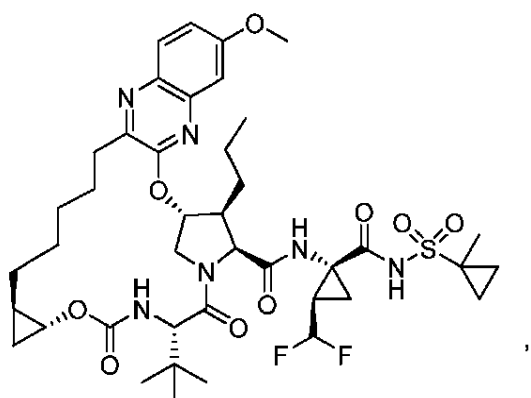
【化 1 4 7 - 5】



10

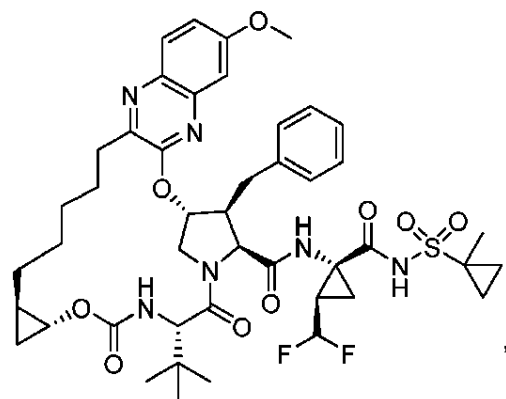
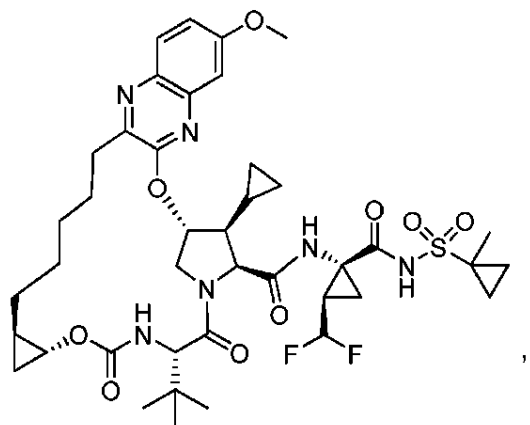


20

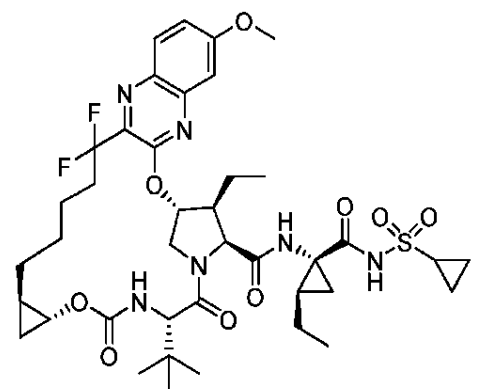
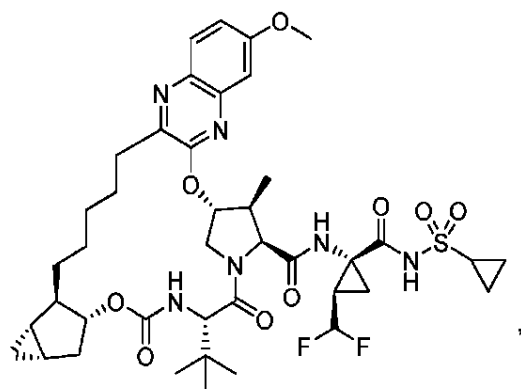


30

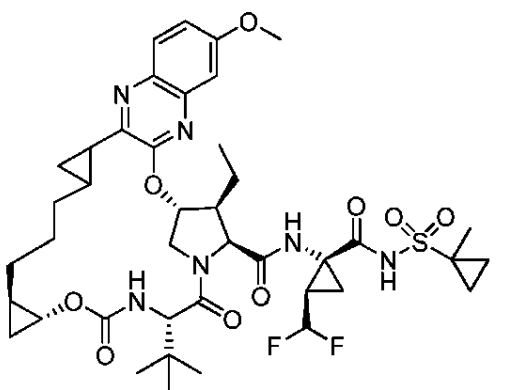
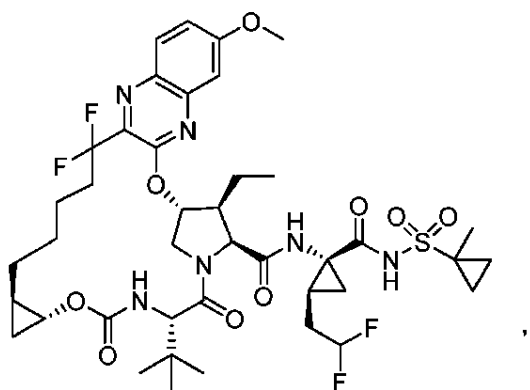
【化 1 4 7 - 6】



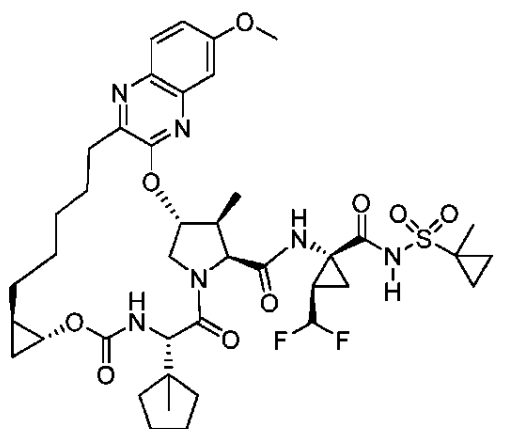
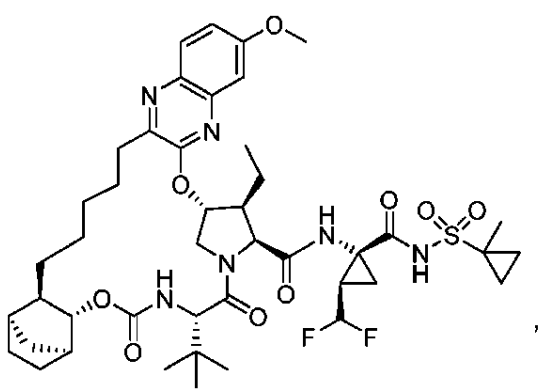
10



20

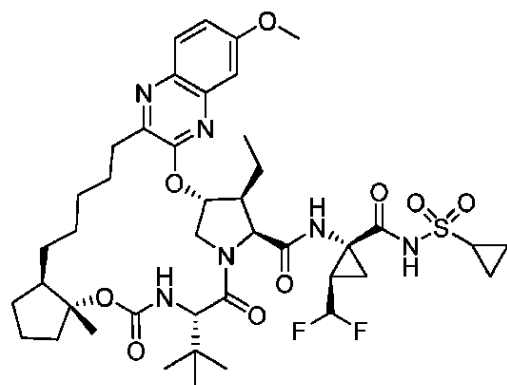
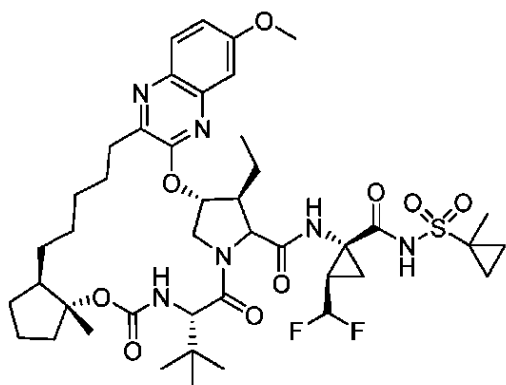


30

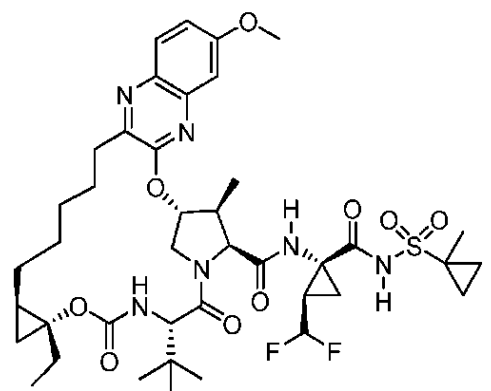
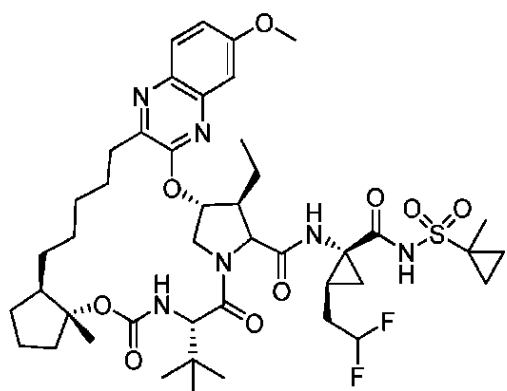


40

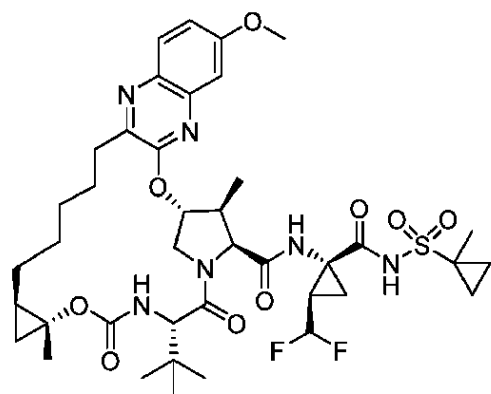
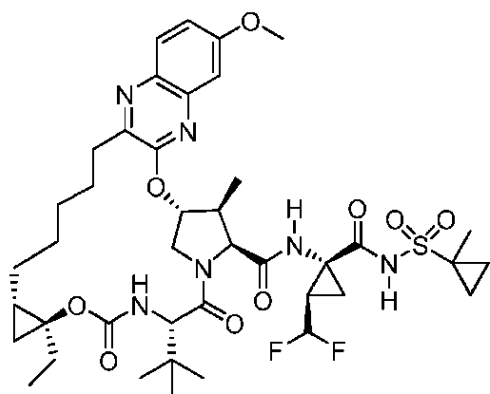
【化 1 4 7 - 7】



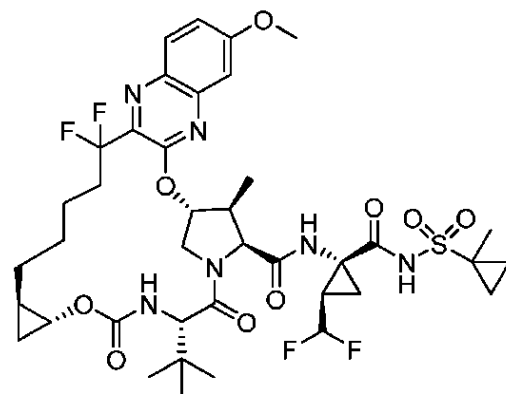
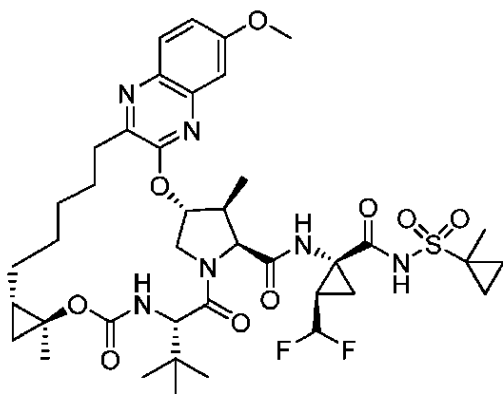
10



20

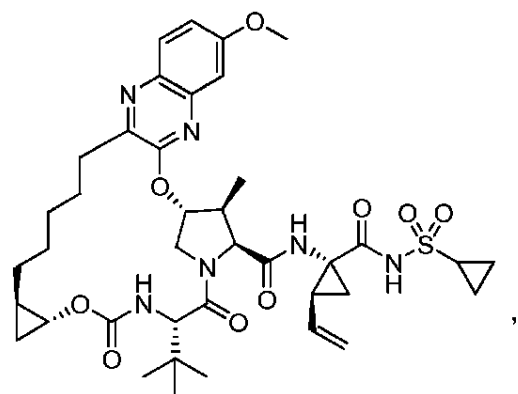
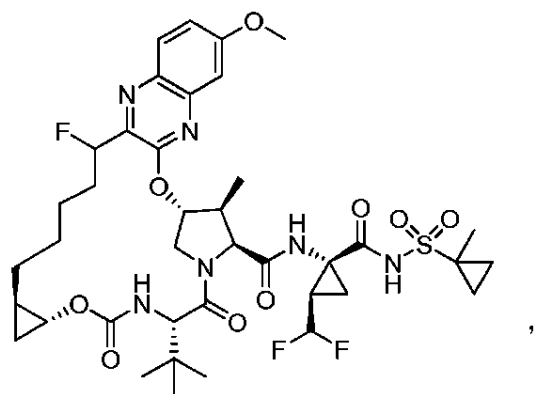


30

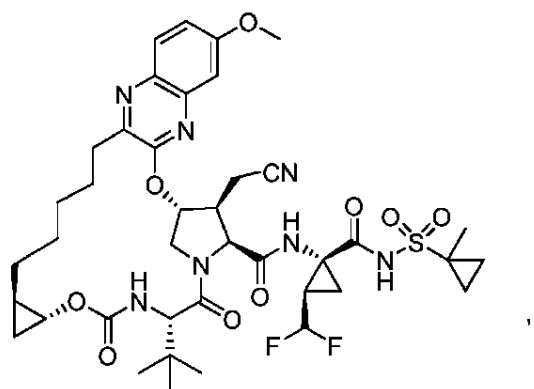
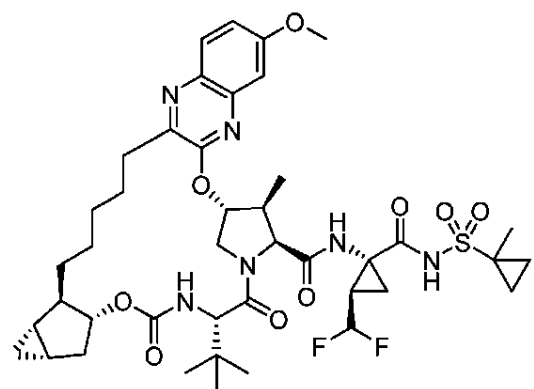


40

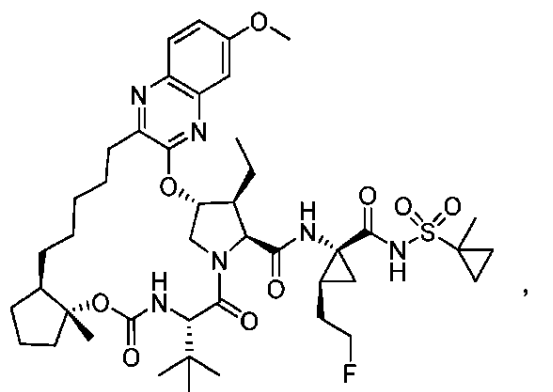
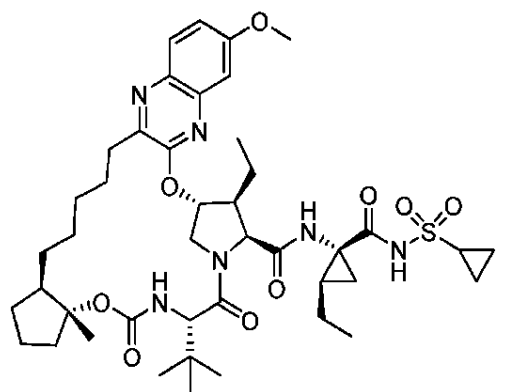
【化 1 4 7 - 8】



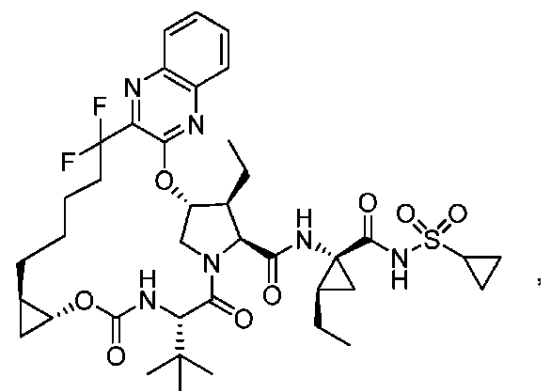
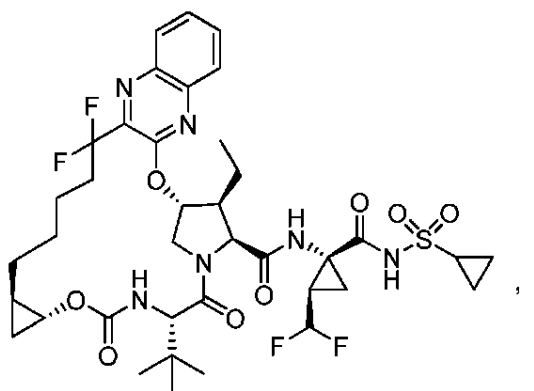
10



20

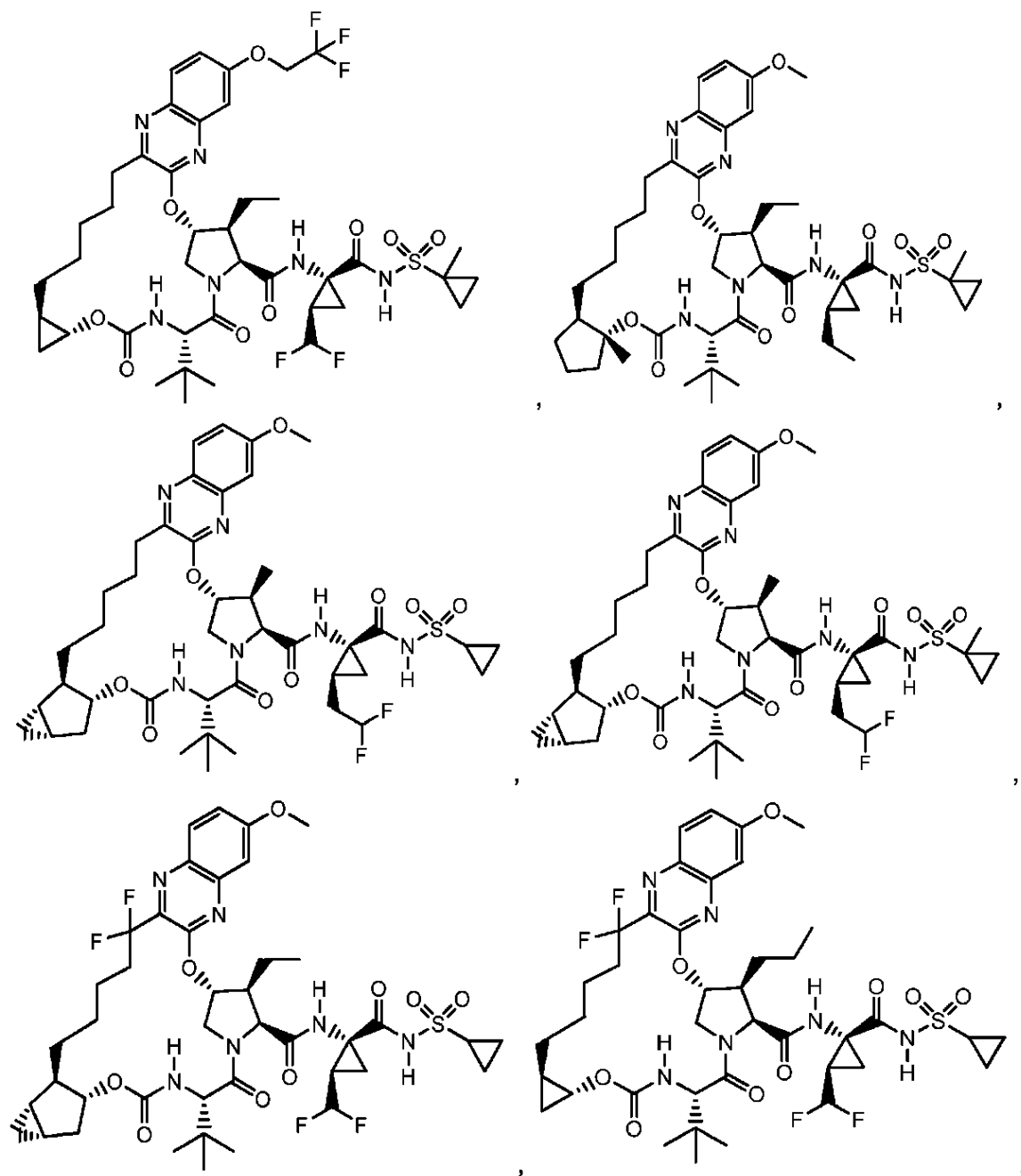


30

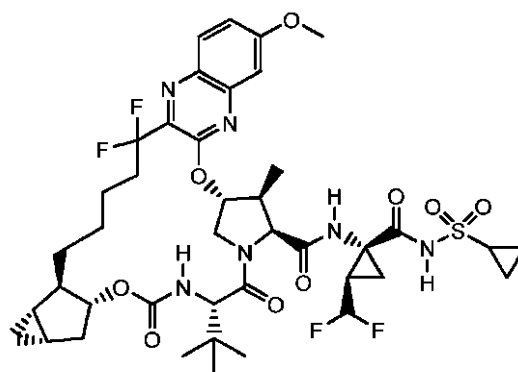
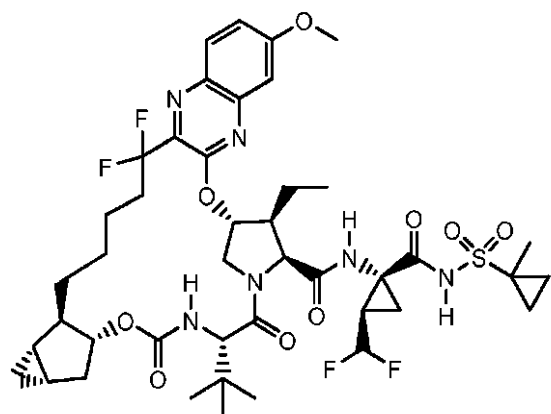


40

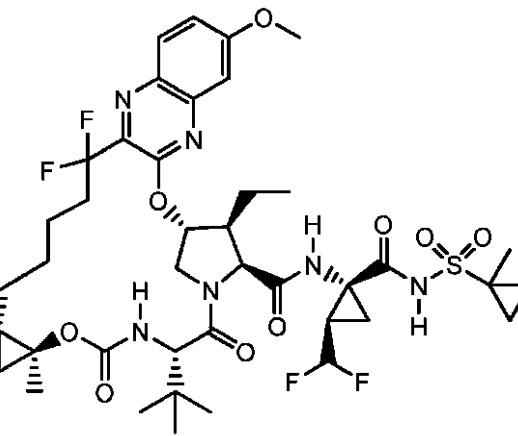
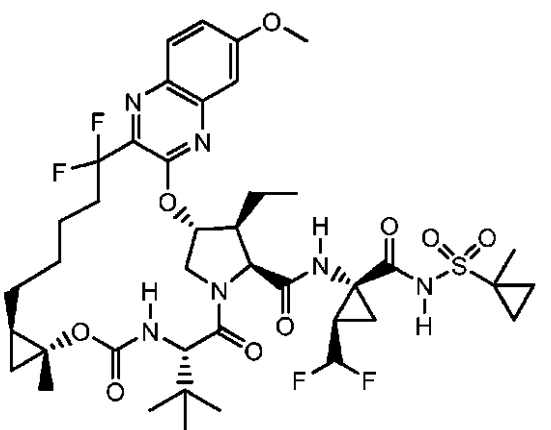
【化 1 4 7 - 9】



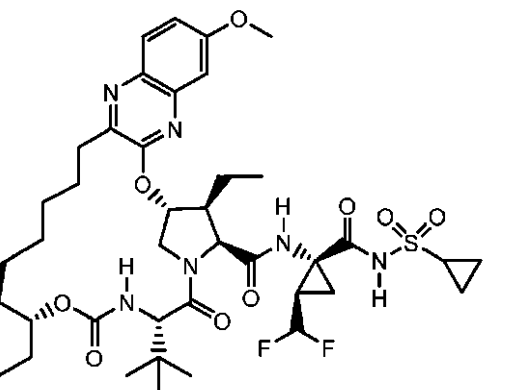
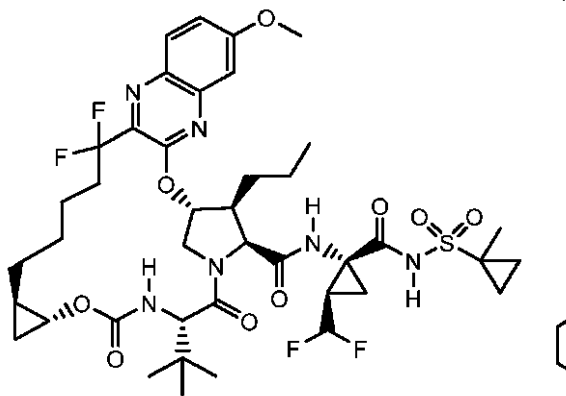
【化 1 4 7 - 1 0】



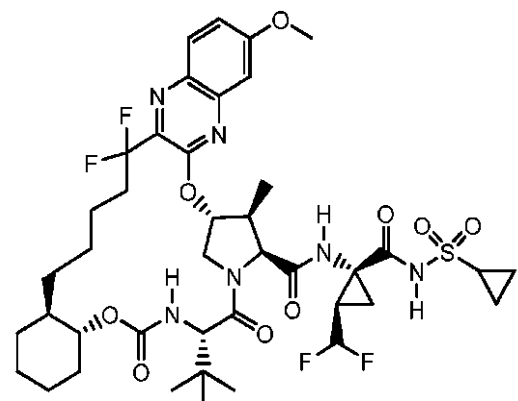
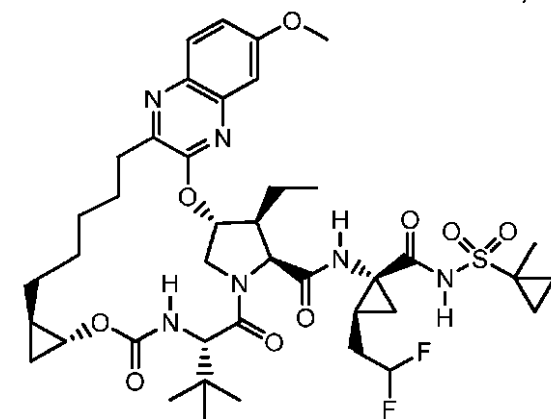
10



20

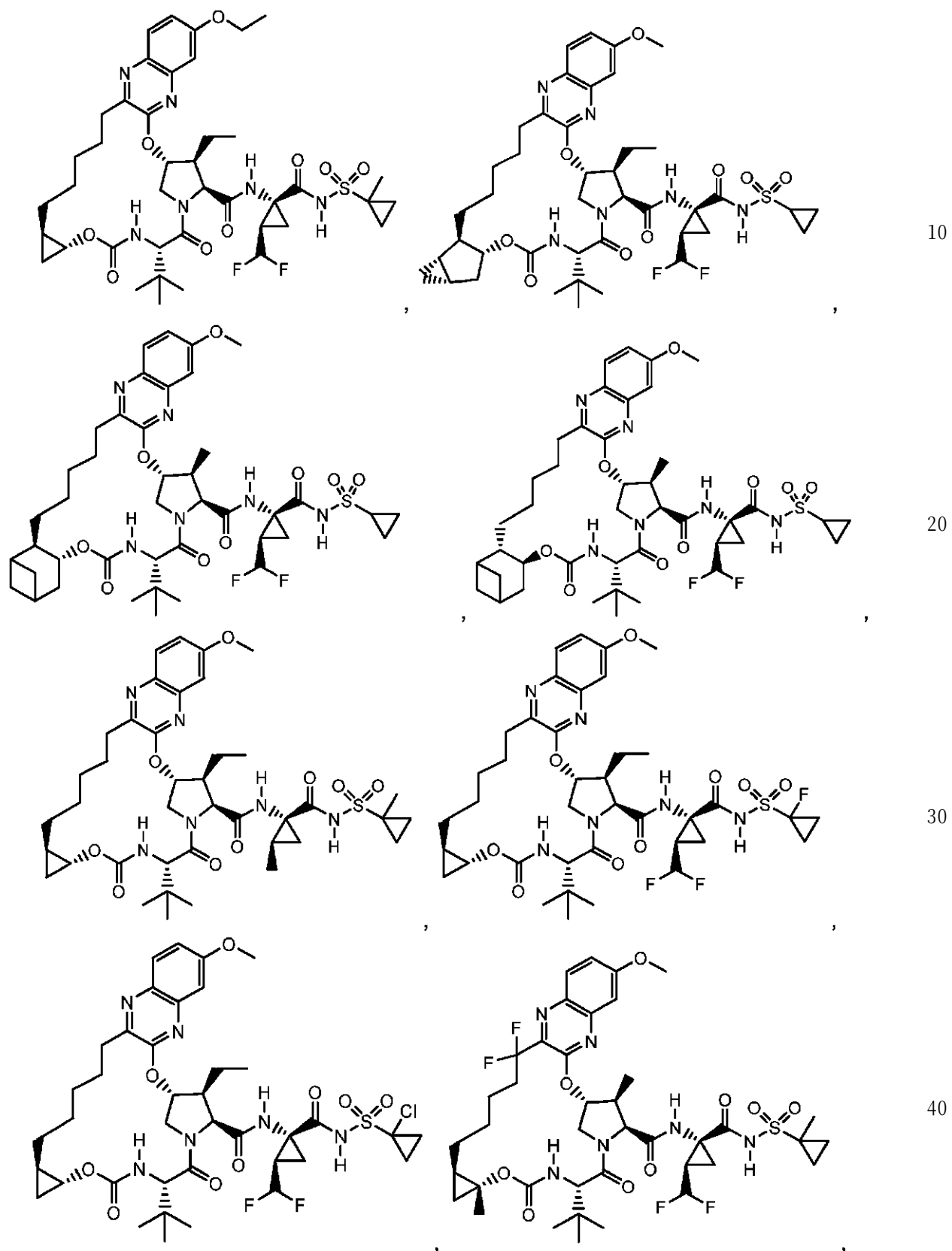


30

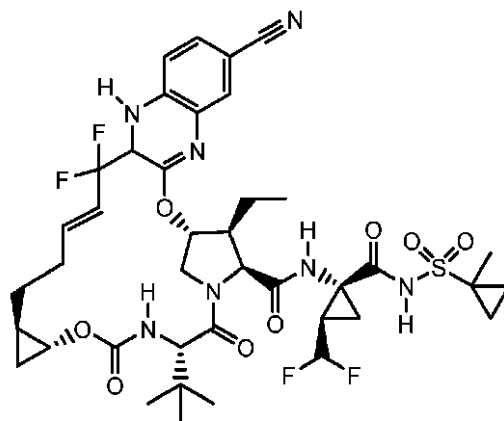
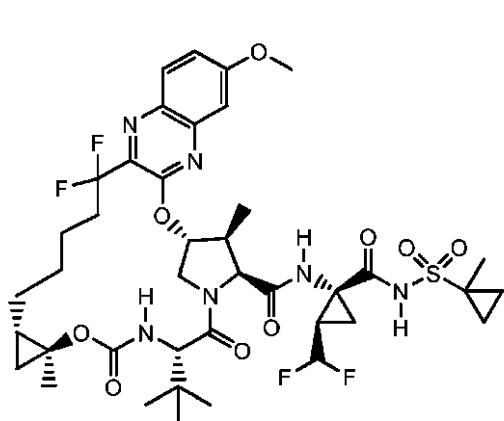


40

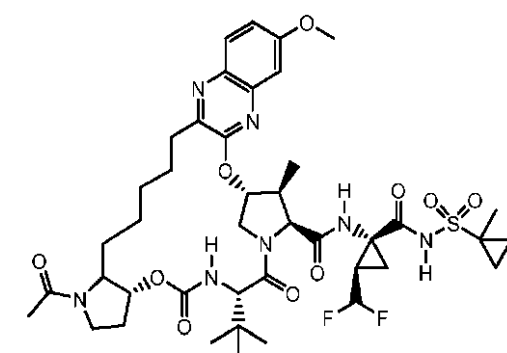
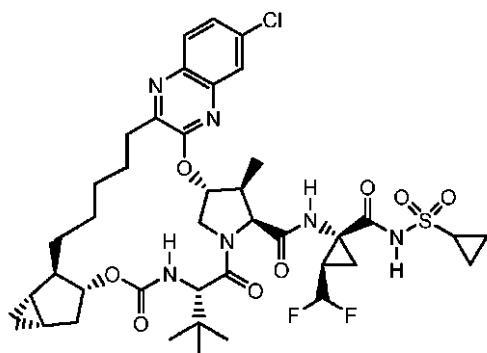
【化 1 4 7 - 1 1】



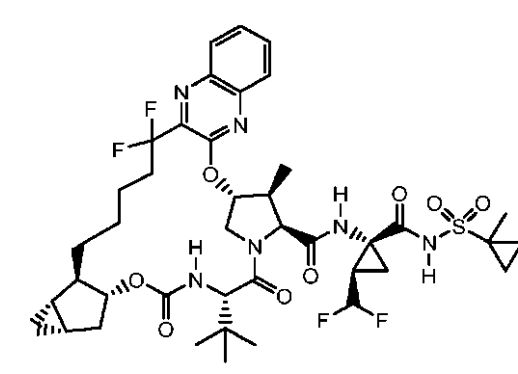
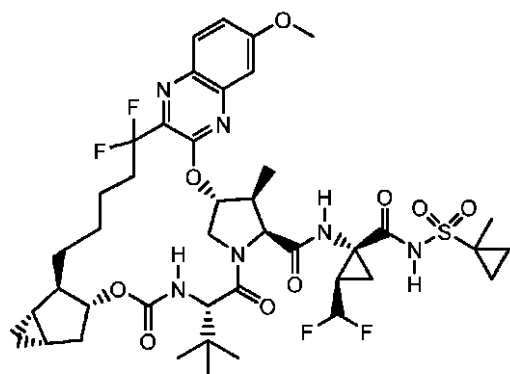
【化 1 4 7 - 1 2】



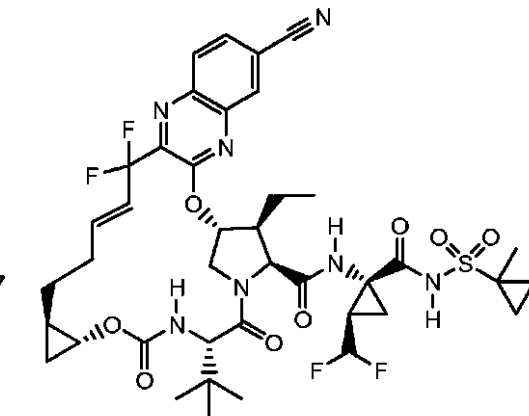
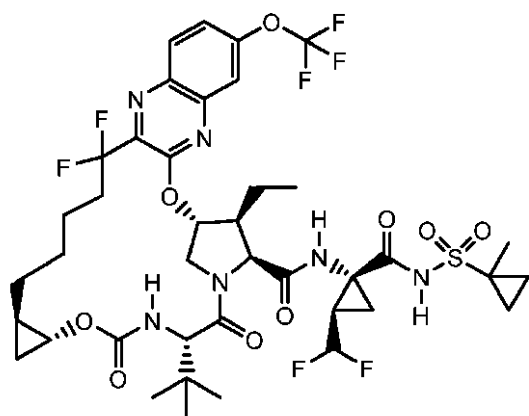
10



20

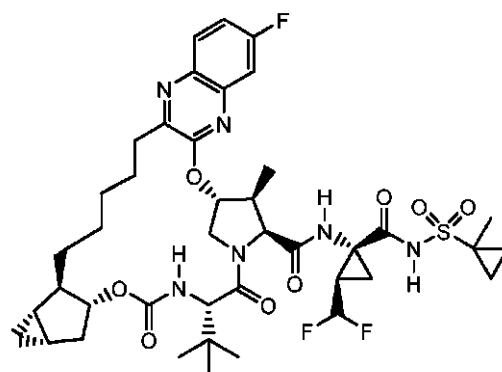
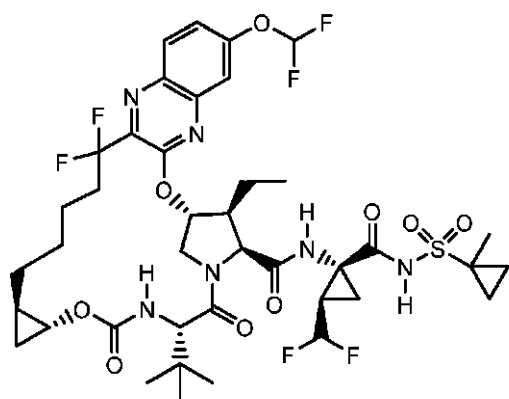


30

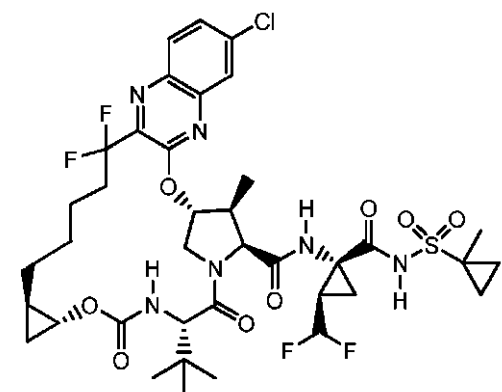
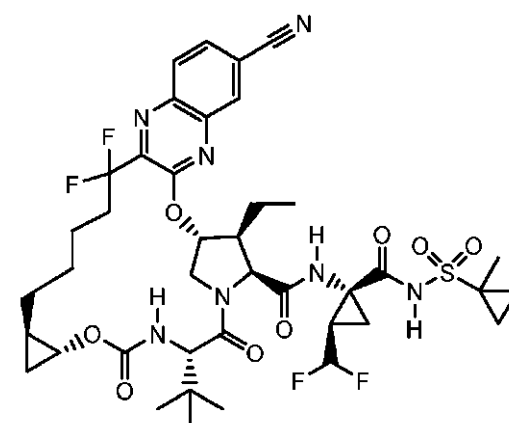


40

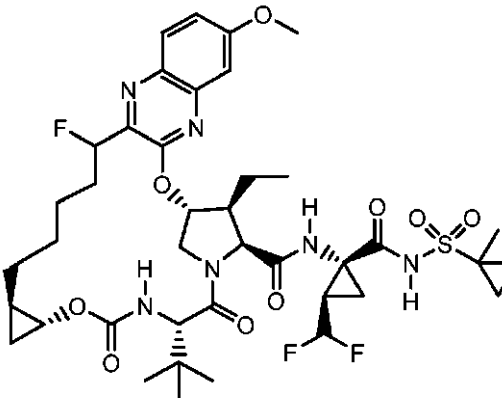
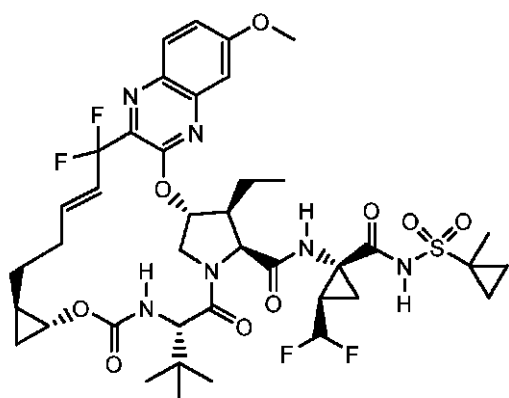
【化 1 4 7 - 1 3】



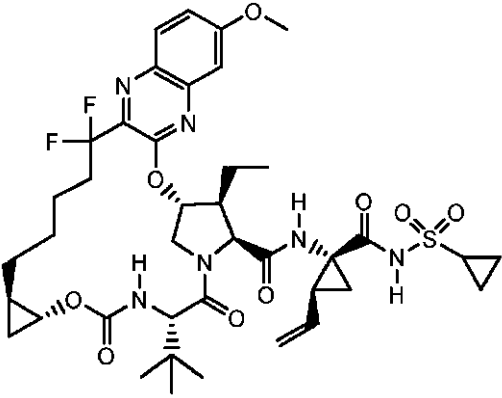
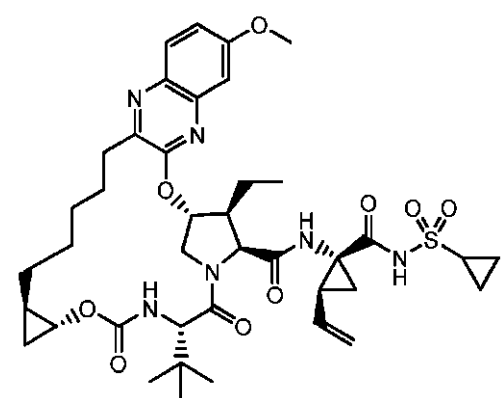
10



20

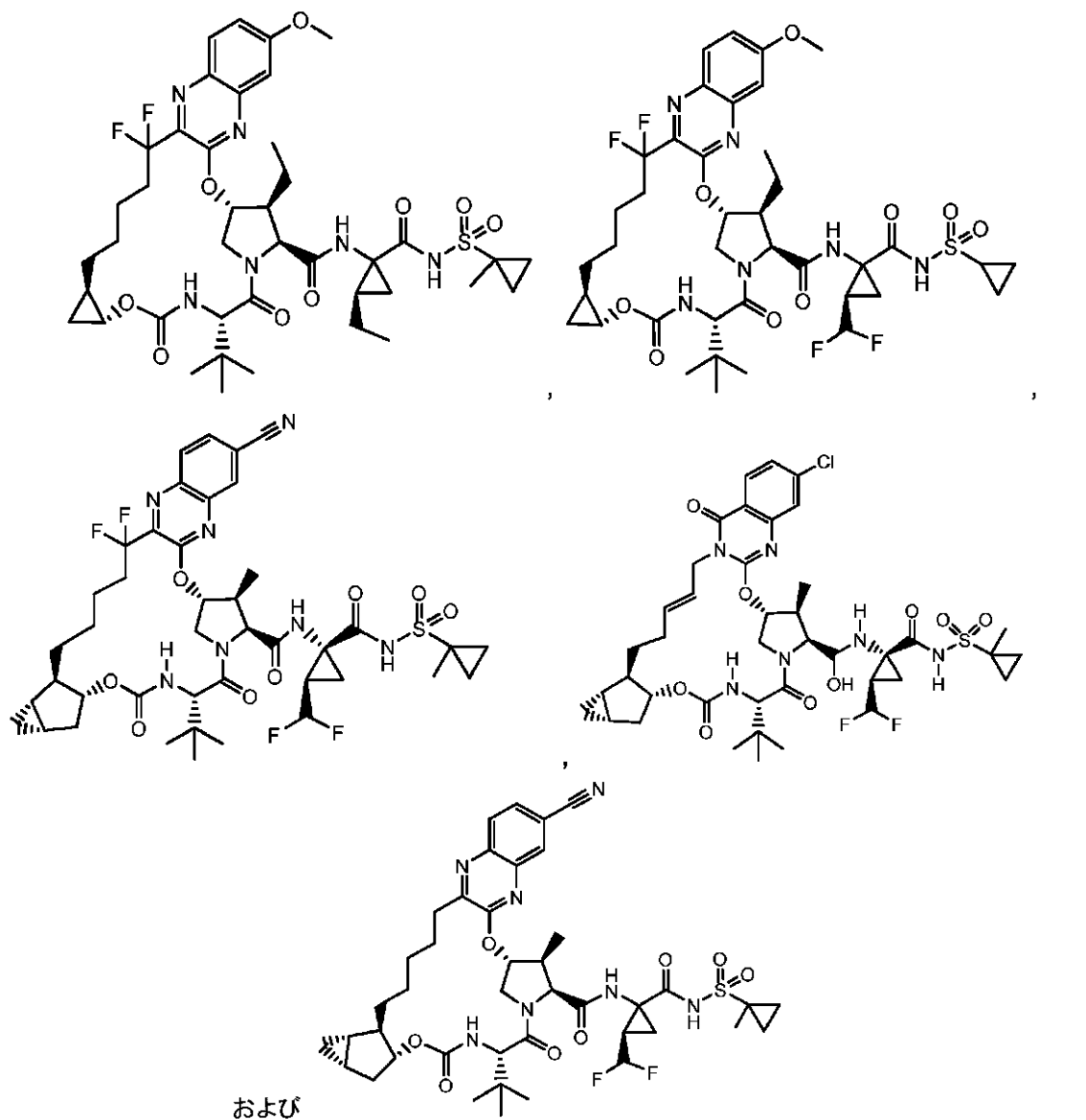


30



40

【化 1 4 7 - 1 4】

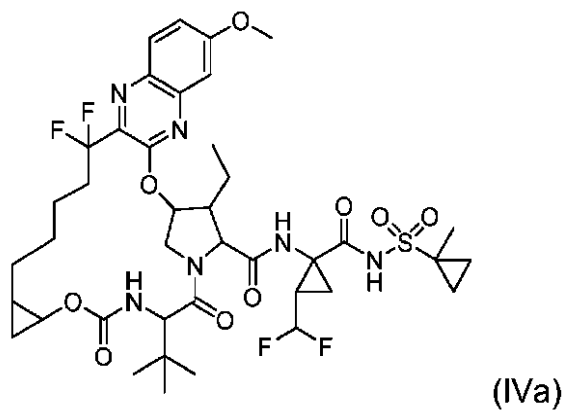


からなる群から選択される化合物を提供する。

【 0 2 3 1】

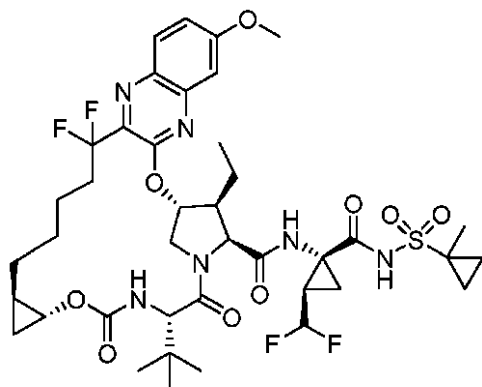
一実施形態では、式 I V a の化合物

【化 1 4 8】



またはその薬学的に許容される塩を提供する。

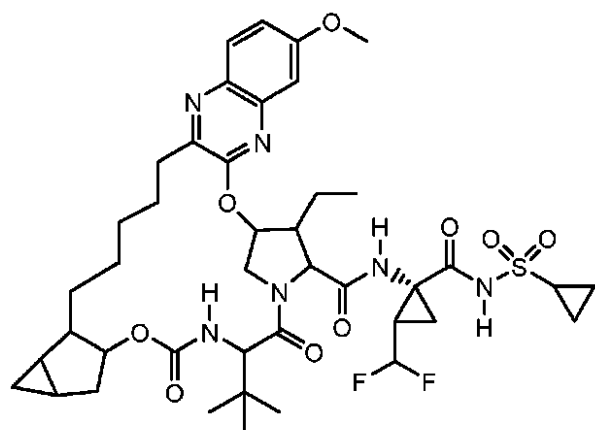
【化 1 4 9】



(IVb)

【 0 2 3 3 】

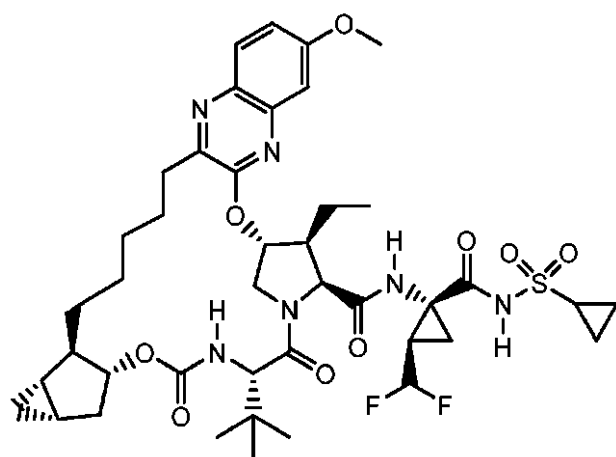
【化 1 5 0】



(IVc)

【 0 2 3 4 】

【化 1 5 1】

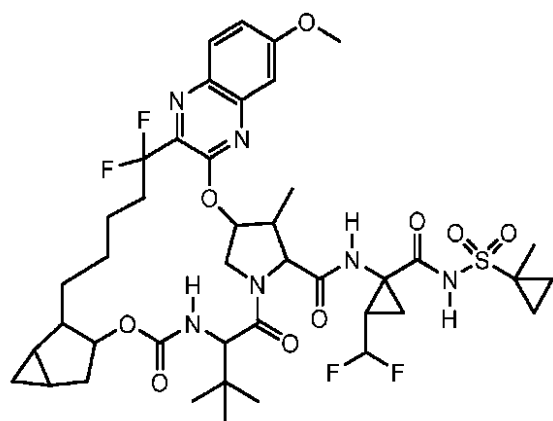


(IVd)

【 0 2 3 5 】

50

【化 1 5 2】



(IVe)

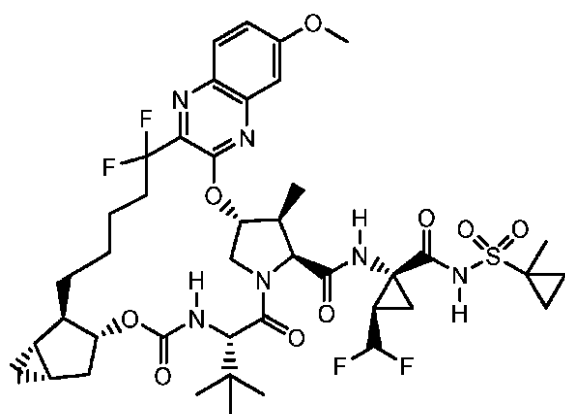
10

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 3 6】

一実施形態では、式 I V f の化合物

【化 1 5 3】



(IVf)

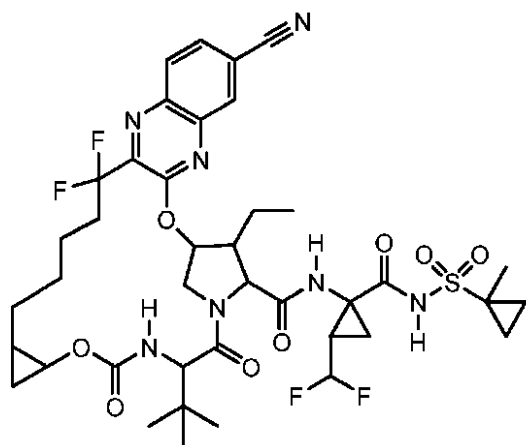
20

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 3 7】

一実施形態では、式 I V g の化合物

【化 1 5 4】



(IVg)

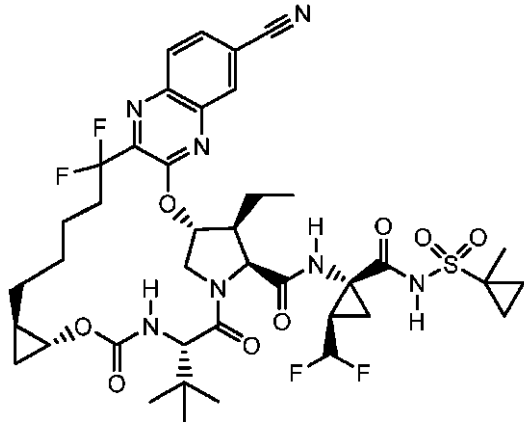
40

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 3 8】

一実施形態では、式 I V h の化合物

【化 1 5 5】



(IVh)

またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 3 9】

一実施形態では、式 I V a、I V b、I V c、I V d、I V e、I V f、I V g、もしくは I V h のいずれか 1 つの化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 4 0】

処置方法

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、H C V ウイルス感染症）の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）において、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、H C V ウイルス感染症）を処置するための方法を提供する。この方法は、式 I、I I、I I I、または I V（I V a～I V h のいずれか 1 つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0 2 4 1】

一実施形態は、H C V ウイルスの増殖の阻害、H C V 感染症の処置、または H C V 症状の発症の遅延を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）において、H C V ウイルスの増殖を阻害するか、H C V 感染症を処置するか、または H C V 症状の発症を遅延させる方法を提供する。この方法は、式 I、I I、I I I、または I V（I V a～I V h のいずれか 1 つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0 2 4 2】

一実施形態は、医学的療法において使用するための（例えば、患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてフラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、H C V ウイルス感染症）もしくは H C V ウイルスの増殖を処置するか、または H C V 症状の発症を遅延させる際に使用するための）式 I、I I、I I I、もしくは I V（I V a～I V h のいずれか 1 つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 4 3】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、H C V ウイルス感染症）もしくは H C V ウイルス増殖の処置または H C V 症状の発症の遅延を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてフラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、H C V ウイルス感染症）もしくは H C V ウイルス増殖を処置するか、または H C V 症状の発症を遅延させるための医薬品を製造する際に使用するための、式 I、I I、I I I、または I V（I V a～I V h のいずれか 1 つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0 2 4 4】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス、H C V ウイルスの増殖を予防的もしくは治

10

20

30

40

50

療的処置する際に使用するための、またはHCV症状の発症を遅延させる治療的処置の際に使用するための、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0245】

一実施形態は、フラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）の予防的または治療的処置において使用するための式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0246】

一実施形態は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるフラビウイルス科ウイルス感染症（例えば、HCVウイルス感染症）のための医薬品を製造するための式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0247】

ある特定の実施形態では、慢性C型肝炎感染症を処置する方法を提供する。この方法は、それを必要とする患者に、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0248】

ある特定の実施形態では、処置を受けたことのない（*treatment-naive*）患者においてC型肝炎感染症を処置する方法を提供する。この方法は、処置を受けたことのない患者に、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0249】

ある特定の実施形態では、処置を受けたことのある患者においてC型肝炎感染症を処置する方法を提供する。この方法は、処置を受けたことのある患者に、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む。

【0250】

ある特定の実施形態では、インターフェロン不適格か、またはインターフェロン不耐容の患者においてC型肝炎感染症を処置する方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0251】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の処置方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に、一定の継続期間にわたって投与することを含む。一部の実施形態では、一定の継続期間は、4週間、6週間、8週間、10週間、または12週間である。他の実施形態では、一定の継続期間は12週間以下である。

【0252】

一部の実施形態では、この化合物を約12週間にわたって投与する。さらなる実施形態では、この化合物を約12週間もしくはそれより未満、約10週間もしくはそれ未満、約8週間もしくはそれ未満、約6週間もしくはそれ未満、または約4週間もしくはそれ未満にわたって投与する。

【0253】

この化合物は、1日1回、1日2回、1日おき、週に2回、週に3回、週に4回、また

10

20

30

40

50

は週に5回投与することができる

【0254】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載の処置方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を、HCV遺伝子型（GT）1、2、3、4、5、または6に感染しているものに投与することを含む（すなわち、GT1、2、3、4、5、または6HCV感染症を処置するための方法）。

【0255】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型1に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

10

【0256】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型2に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0257】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型3に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

20

【0258】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型4に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

30

【0259】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型5に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

【0260】

一実施形態は、HCV感染症の処置を必要とする患者（例えば、ヒトなどの哺乳動物）においてHCV感染症を処置するための方法であって、患者がHCV遺伝子型6に感染している方法を提供する。この方法は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む。

40

【0261】

本明細書に記載の処置方法では、投与ステップは、治療有効量の式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を、処置を必要とする患者に投与することを含む。

【0262】

ある特定の実施形態では、HCVの活性を阻害する方法を提供する。そのような方法は

50

、H C Vの含有が疑われる試料を、本明細書において開示する化合物または組成物で処置するステップを含む。

【0263】

一実施形態では、本明細書において開示する化合物は、H C Vの阻害剤として作用するか、そのような阻害剤の中間体として作用するか、または下記のとりの他の有用性を有する。

【0264】

ある特定の実施形態では、肝臓において結合する化合物は、様々な程度の可逆性で結合し得る。

【0265】

一実施形態では、H C Vを処置するための方法は、本明細書において開示する化合物を試料に添加することを含む。この添加ステップは、上記のとりの任意の投与方法を含む。

【0266】

所望の場合には、化合物を適用した後のH C Vの活性を、H C V活性を検出する直接および間接的方法を含めた任意の方法によって観察することができる。H C V活性を決定する定量的、定性的、および半定量的方法のすべてが企図される。上記のスクリーニング方法のうちの典型的な方法を利用するが、生体の生理学的特性の観察などの任意の他の方法も利用することができる。

【0267】

多くの生体がH C Vを含む。本発明の化合物は、動物またはヒトにおけるH C V活性化に関連する状態を処置または予防する際に有用である。

【0268】

薬学的製剤

「薬学的に許容される」は、医薬調製物中での使用に適しているか、そのような使用について安全であると一般にみなされているか、そのような使用について中央政府もしくは州政府の規制当局によって公的に認可されているか、または動物、より詳細にはヒトにおいて使用するために米国薬局方もしくは他の一般に認められている薬局方に列挙されていることを意味する。

【0269】

「薬学的に許容される担体」は、薬学的に許容され、かつ、本発明の化合物が共に投与される、希釈剤、アジュバント、賦形剤、もしくは担体、または他の成分を指す。

【0270】

本発明の化合物を、通常の実施に従って選択される従来の担体（例えば、不活性成分または賦形剤物質）を用いて製剤化する。錠剤は、流動促進剤、充填剤、および結合剤などを含めた賦形剤を含有する。水性製剤は滅菌形態で調製し、経口投与以外による送達が目図される場合には、一般に、等張性である。すべての製剤が、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」（1986年）に明示されている賦形剤などの賦形剤を必要に応じて含有する。賦形剤には、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、EDTAなどのキレート剤、デキストリンなどの炭水化物、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、およびステアリン酸などが含まれる。一実施形態は、製剤を、固体経口剤形を含めた固体剤形として提供する。製剤のpHは、約3～約11の範囲であるが、通常は約7～10である。

【0271】

活性成分を単独で投与することが可能であるが、それらを薬学的製剤（組成物）として提供することが好ましいことがある。獣医学およびヒトでの使用の両方について、本発明の製剤は、上で定義したとりの少なくとも1種の活性成分を、そのための1種または複数種の許容される担体、および必要に応じて他の治療成分と一緒に含む。この担体（複数種可）は、製剤の他の成分と適合性であり、かつそのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味において「許容され」なければならない。

10

20

30

40

50

【0272】

製剤には、上述の投与経路に適したものが含まれる。この製剤を、好都合に単位剤形で提供することができ、製薬分野で周知の方法のいずれかによって調製することができる。技法および製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA) において見出される。そのような方法は、1種または複数種の補助成分を構成する、不活性成分（例えば、担体、医薬品賦形剤など）と活性成分を会合させるステップを含む。一般に、製剤を、活性成分を液体担体もしくは微粉の固体担体またはそれら両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要な場合には、生成物を成形することによって調製する。

【0273】

ある特定の実施形態では、経口投与に適した製剤を、所定の量の活性成分をそれぞれ含有するカプセル剤、カシェ剤、または錠剤などの別個の単位として提供する。

【0274】

ある特定の実施形態では、薬学的製剤は、1種または複数種の本発明の化合物を、1種または複数種の薬学的に許容される担体または賦形剤、および必要に応じて他の治療剤と一緒に含む。活性成分を含有する薬学的製剤は、意図されている投与方法に適した任意の形態であってよい。経口使用で使用する場合には、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、シロップ剤、またはエリキシル剤を調製することができる。経口使用が意図されている組成物は、薬学的組成物を製造するために当技術分野で公知の任意の方法にしたがって調製することができ、そのような組成物は、嗜好性のある調製物を得るために、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、および保存剤を含めた1種または複数種の剤を含有することがある。錠剤を製造するのに適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された形で活性成分を含有する錠剤が許容される。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなどの滑沢剤であってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または、胃腸管での崩壊および吸着を遅延させ、それによって、長期間にわたる持続作用を得るためのマイクロカプセル化を含めた公知の技法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を単独で、またはワックスと共に使用することができる。

【0275】

剤形を作製するために不活性成分と組み合わせる活性成分の量は、処置を受ける宿主および特定の投与様式に応じて様々である。例えば、一部の実施形態では、ヒトに経口投与するための剤形は、適切で好都合な量の担体物質（例えば、不活性成分または賦形剤物質）を用いて製剤化される活性物質約1～1000mgを含有する。ある特定の実施形態では、担体物質は、組成物全体のうちの約5～約95%（重量：重量）で変わる。一部の実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を約1～800mg、1～600mg、1～400mg、1～200mg、1～100mg、または1～50mg含有する。一部の実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は、約400mg以下の、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物もしくは薬学的に許容される塩を約100mg含有する。

【0276】

上で特に述べた成分に加えて、本明細書において開示する製剤は、該当する製剤の種類を顧慮して当技術分野で慣用の他の剤を含むことができ、例えば、経口投与に適した製剤は、矯味矯臭剤を含んでよいことは理解すべきである。

【0277】

上で定義したとおりの少なくとも1種の活性成分を獣医学用担体と一緒に含む獣医学用組成物をさらに提供する。

【0278】

獣医学用担体は、組成物を投与する目的に対して有用な物質であり、その他の点では獣医学分野で不活性か、または許容され、かつ活性成分と適合性である固体、液体、または気体の物質であってよい。これらの獣医学用組成物は、経口、非経口、または任意の他の所望の経路によって投与することができる。

10

【0279】

活性成分の有効な用量は少なくとも、処置を受ける状態の性質、毒性、その化合物が予防的に使用されているのかどうか（比較的低い用量）、送達方法、および薬学的製剤に依存し、臨床医によって、従来の用量漸増研究を使用して決定される。

【0280】

投与経路

1種または複数種の式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物（本明細書で活性成分と称される）またはその薬学的に許容される塩を、処置を受ける状態に適した任意の経路によって投与する。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、腔および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外を含む）などが含まれる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態と共に変わり得ることは分かるであろう。本発明の化合物の利点は、それらが経口で生物学的に利用可能であること、経口投与することができることである。したがって、一実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は経口剤形である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載の薬学的組成物は経口固体剤形である。

20

【0281】

当業者であれば、許容し得る安定な薬学的組成物に製剤化することができる薬学的に有用な化合物を提供するのに十分に安定な化合物を提供する目的で、本明細書に記載の一般式の化合物の置換基および他の部分を選択すべきであることは分かるであろう。そのような安定性を有する化合物が、本発明の範囲内に該当すると企図されている。上記の定義および置換基のいずれの組合せも、実行不可能な種または化合物をもたらすべきではないことを、当業者は理解すべきである。

30

【0282】

併用療法

さらに別の実施形態では、本出願は、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも1種の追加の治療剤（すなわち、活性成分）および薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせた形で含む薬学的組成物を開示する。ある特定の実施形態では、追加の治療剤には、追加の抗ウイルス剤が含まれる。

40

【0283】

本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用される追加の治療剤には、限定ではないが、本発明の化合物と組み合わせて使用したときに治療効果を有する任意の剤が含まれる。そのような組合せを、処置を受ける状態、成分の交差反応性、および組合せの薬物特性に基づき選択する。例えば、ある特定の実施形態では、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物と組み合わせて使用する治療剤には、限定ではないが、次のもののうちの1種または複数種が含まれる：インターフェロン、リバビリン類似体、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5a阻害剤、NS5b阻害剤、アルファグルコシダーゼ阻害剤、肝臓保護剤（hepatoprotectants）、HCVの非ヌクレオシド阻害剤、ヌクレオシド類似体、およびHCV感染症を処置するための他

50

の薬物。一部の実施形態では、追加の治療剤には、限定ではないが、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5a阻害剤、および／またはNS5b阻害剤が含まれる。一部の実施形態では、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその薬学的に許容される塩と、NS3プロテアーゼ阻害剤、NS5a阻害剤、および／またはNS5b阻害剤のうちの1種または複数種とを含む薬学的組成物を提供する。一部の実施形態では、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）またはその薬学的に許容される塩と、NS5a阻害剤および／またはNS5b阻害剤のうちの1種または複数種とを含む薬学的組成物を提供する。ある特定の実施形態では、式I、II、III、またはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物と、1種または複数種の追加の抗ウイルス剤とを含む薬学的組成物であって、追加の抗ウイルス剤がインターフェロンでも、リバビリンでも、リバビリン類似体でもない薬学的組成物を提供する。さらなる実施形態では、式I、II、III、もしくはIV（IVa～IVhのいずれか1つなど）の化合物またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物と、1種または複数種の追加の抗ウイルス剤とを含む薬学的組成物であって、追加の抗ウイルス剤がリバビリンでもリバビリン類似体でもない薬学的組成物を提供する。

10

【0284】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示する化合物を、1種または複数種の他の活性成分（例えば、1種または複数種の追加の抗ウイルス剤）と、患者に同時または逐次投与するための単位的剤形の形で組み合わせる。併用療法は、同時または逐次レジメンとして投与することができる。逐次投与する場合、組合せを2回投与またはそれより多い回数（3回以上）の投与で投与する。ある特定の実施形態では、活性成分を、（1）組合せ薬学的組成物の形で共製剤化し、そして同時に投与するかもしれない送達するか、（2）別々の薬学的組成物として交替もしくは並行して送達するか、または（3）いくつかの他のレジメンにより送達する。交替療法で送達する場合、活性成分を逐次、例えば、別々の錠剤、丸剤、またはカプセル剤で、または別々のシリンジ中の異なる注射によって投与または送達する。一般に、交替療法の間、各活性成分の有効な投薬量を逐次、すなわち連続して投与するが、併用療法では、2種もしくは2種超の活性成分の有効な投薬量を一緒に投与する。

20

【0285】

例示的なインターフェロンには、限定ではないが、ペグ化rIFN-α2b（PEG-Intron）、ペグ化rIFN-α2a（Pegasys）、rIFN-α2b（Intron A）、rIFN-α2a（Roferon-A）、インターフェロンアルファ（MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、スバリン（subarin）、インターフェロンアルファコン-1（Infergen）、インターフェロンアルファ-n1（Wellferon）、インターフェロンアルファ-n3（Alferon）、インターフェロン-ベータ（Avonex、DL-8234）、インターフェロン-オメガ（オメガDURON、Biomed 510）、アルブインターフェロンアルファ-2b（Albupferon）、IFN-α XL、BLX-883（Locteron）、DA-3021、グリコシル化インターフェロンアルファ-2b（AVI-005）、PEG-Infergen、ペグ化インターフェロン ラムダ（ペグ化IL-29）、またはベレロフォン、IFN-α XL、rIFN-α 2a、コンセンサスIFN-α、インフェルゲン、レビフ、ペグ化IFN-β、経口インターフェロンアルファ、フェロン、レアフェロン、インターマックスアルファ、r-IFN-β、およびインフェルゲン+アクティミューンが含まれる。

30

40

【0286】

例示的なリバビリン類似体には、限定ではないが、リバビリン（Rebetol、Copegus）、レボビリンVX-497、およびタリバビリン（Viramidine）が含まれる。

【0287】

50

例示的なNS5A阻害剤には、限定ではないが、レジパスビル（GS-5885）、GS-5816、JNJ-47910382、ダクラタスビル（BMS-790052）、ABT-267、MK-8742、EDP-239、IDX-719、PPI-668、GSK-2336805、ACH-3102、A-831、A-689、AZD-2836（A-831）、AZD-7295（A-689）、およびBMS-790052が含まれる。

【0288】

例示的なNS5B阻害剤には、限定ではないが、ポリメラーゼ阻害剤であるソホスブビル（GS-7977）、テゴブビル（GS-9190）、GS-9669、TMC647055、ABT-333、ABT-072、セトロブビル（ANA-598）、フィリブビル（PF-868554）、VX-222、IDX-375、IDX-184、IDX-102、BI-207127、ヴァロピシタビン（NM-283）、R1626、PSI-6130（R1656）、PSI-7851、BCX-4678、ネスブビル（HCV-796）、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、GSK625433、XTL-2125、VCH-916、JTK-652、MK-3281、VBY-708、A848837、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、BMS-791325、およびBILB-1941が含まれる。

【0289】

例示的なNS3プロテアーゼ阻害剤には、限定ではないが、GS-9451、GS-9256、シメプレビル（TMC-435）、ABT-450、ボセプレビル（SCH-503034）、ナルラプレビル（SCH-900518）、バニプレビル（MK-7009）、MK-5172、ダノプレビル（ITMN-191）、ソバプレビル（ACH-1625）、ネセプレビル（ACH-2684）、テラプレビル（VX-950）、VX-813、VX-500、ファルダプレビル（BI-201335）、アスナプレビル（BMS-650032）、BMS-605339、VBY-376、PHX-1766、YH5531、BILN-2065、およびBILN-2061が含まれる。

【0290】

例示的なアルファグルコシダーゼ1阻害剤には、限定ではないが、セルゴシビル（MX-3253）、ミグリトール、およびUT-231Bが含まれる。

【0291】

例示的な肝臓保護剤には、限定ではないが、IDN-6556、ME3738、Mit oQ、およびLB-84451が含まれる。

【0292】

HCVの例示的な非ヌクレオシド阻害剤には、限定ではないが、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体が含まれる。

【0293】

例示的なヌクレオシド類似体には、限定ではないが、リバビリン、ピラミジン、レボピリン、L-ヌクレオシド、またはイサトリビンが含まれ、上記インターフェロンは、 α -インターフェロンまたはペグ化インターフェロンである。

【0294】

HCV感染症を処置するための例示的な他の薬物には、限定ではないが、イミキモド、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848（DSP-3025）、PF-04878691、およびSM-360320、シクロフィリン（cyclophilin）阻害剤（例えば、DEBIO-025、SCY-635、またはNIM811）、またはHCV IRES阻害剤（例えば、MCI-067）；エメリカサン（IDN-6556）、ME-3738、GS-9450（LB-84451）、シリビリン、またはMit oQ、BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、およびロキシスロマ

10

20

30

40

50

イシンが含まれる。

【0295】

HCV感染症を処置するための追加の例示的な他の薬物には、限定ではないが、ザダキシ、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ビロスタット）、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975（イサトリビン）、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811が含まれる。

【0296】

HCV感染症を処置するためのなおさらなる例示的な他の薬物には、限定ではないが、チモシナルファ1（Zadaxin）、ニタゾキサニド（Alinea、NTZ）、BIVN-401（ビロスタット）、PYN-17（アルチレックス）、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、GS-9525、KRN-7000、シバシル、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、Bavituximab、MDX-1106（ONO-4538）、Oglufanide、FK-788、VX-497（メリメポジブ）、DEBIO-025、ANA-975（イサトリビン）、XTL-6865、またはNIM811が含まれる。

【0297】

一般合成手順

本明細書において提供するスキーム、手順、および実施例では、本明細書において開示する化合物、ならびにそれらの化合物を調製するために使用する中間体の合成を記載する。本明細書に記載の個々のステップを組み合わせることができることを理解されたい。また、化合物の別々のバッチを合わせ、次いで、それを次の合成ステップにさらに進めることができることを理解されたい。

【0298】

次のスキームでは、本明細書において開示する化合物を調製するのに有用な方法を記載する。

【0299】

L_F は、「リンカー断片」（すなわち、 L に対する前駆体）であり、ここで、

【化156】

(T)

に対して遠位にある L_F の位置で結合した不飽和炭素-炭素結合（例えば、アルケンまたはアルキン）は、非限定的な例として、金属触媒反応を促進して、 L_F と U との連結をもたらす、 L 基を形成する。そのような連結をもたらす金属触媒反応の非限定的な例には、 Ru によって触媒される閉環メタセシスまたは Pd によって触媒されるクロスカップリング反応（例えば、根岸、Heck、または菌頭カップリング）が含まれる。

【0300】

^1H 核磁気共鳴（NMR）スペクトルはすべてのケースにおいて、提示された構造と一致した。特徴的な化学シフト（ δ ）は、主要なピークを指名するための通常の略語を使用して（例えば s 、一重線； d 、二重線； t 、三重線； q 、四重線； m 、多重線； br 、ブロード）、テトラメチルシランからの低磁場の度合いを百万分率で示す。次の略語を、核磁気共鳴実験で使用する一般的な溶媒のために使用している： $CDCl_3$ 、重水素化クロロホルム； CD_3OD 、過重水素化メタノール（perdeuteromethanol）； CD_3CN 、過重水素化アセトニトリル（perdeuteroacetonitrile）； d_6 -DMSO、過重水素化ジメチルスルホキシド（perdeuterodimethylsulfoxide）。質量スペクトルを、エレクトロスプレーイオン化

(ESI)を備えたThermo ScientificまたはAgilent Technologies質量分析計を使用して得た。質量を、例えば、化合物のイオン ($[M]^+$ によって表す)、化合物と水素イオン ($[M+H]^+$ によって表す)、ナトリウムイオン ($[M+Na]^+$ によって表す)などの別のイオンとから形成されるイオン、脱プロトン化合物 ($[M-H]^-$ によって表す)など、イオンが失われることによって化合物から形成されるイオンの質量電荷比 (m/z)として報告する。分析用HPLC測定を、Agilent Technologies Series 1100 HPLCで、Phenomenex Kinetex C18、 $2.6\mu m$ $100\text{\AA}$ 、 $4.6\times 100\text{ mm}$ カラムを使用し、 1.5 mL/分 の流速で、 0.55 分間の 2% 溶媒B、 8 分間かけて 98% 溶媒Bへの勾配、 0.40 分間の 98% 溶媒Bでの維持、その後の 0.02 分間かけての 2% 溶媒Bへの戻し、および 2.03 分間の 2% 溶媒Bでの維持 (溶媒A=MilliQ濾過 $H_2O+0.1\%$ TFA、溶媒B=MeCN+ 0.1% TFA)からなる溶離プログラムを用いて行った。用語「薄層クロマトグラフィー (TLC)」は、シリカゲル $60F_{254}$ プレートを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを指す。化合物の保持係数 (R_f) は、TLCプレート上での化合物の移動距離を、溶媒フロントの移動距離で割ったものである。「先に溶出」および「後に溶出」などの用語は、化合物が溶離する順番、または固体固定相/液体溶媒移動相をベースとするクロマトグラフィー法 (例えば、順相シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相高圧液体クロマトグラフィー (HPLC)) から回収される順番を指す。

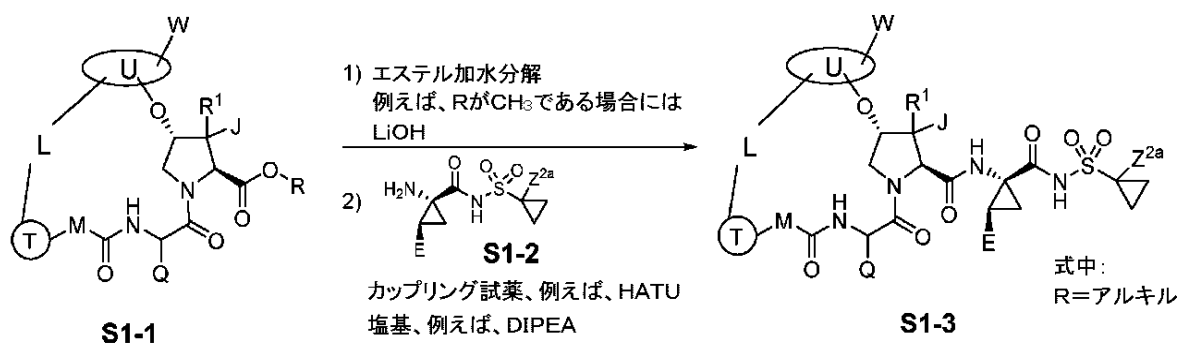
10

【0301】

20

スキーム 1

【化157】



30

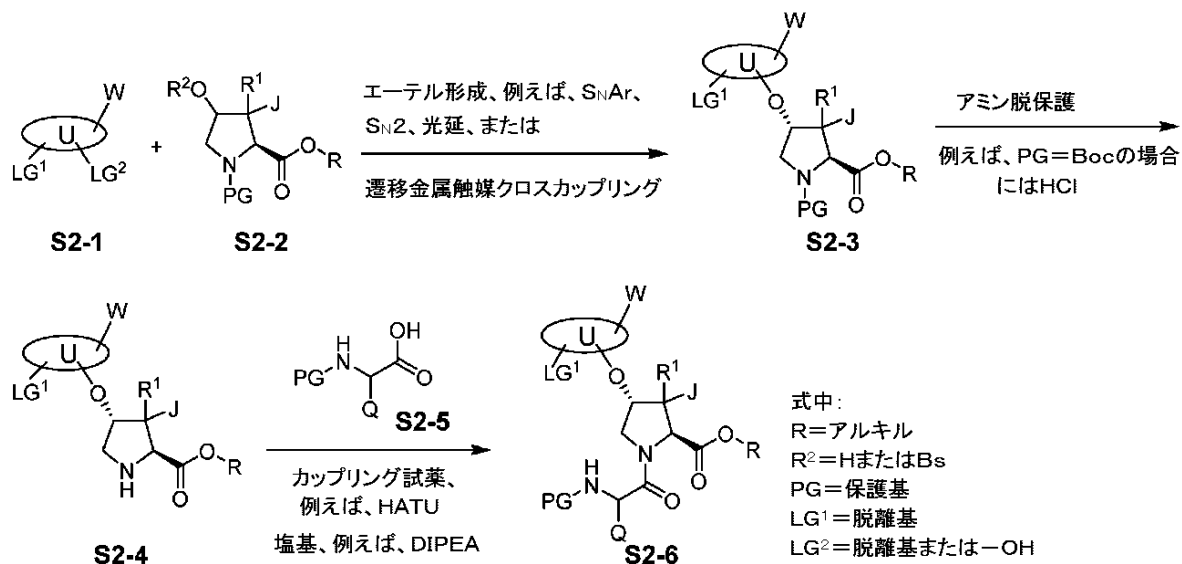
スキーム 1 は、S1-3に至る一般経路を示しており、式中、J、 R^1 、R、M、L、T、U、W、およびQは、本明細書において定義したとおりであり、 Z^{2a} は、式IVまたはIIIにおいて定義したとおりであるか、あるいはHまたは式IもしくはIIにおいて定義したとおりの Z^{2a} である。スキーム 1では、エステル中間体S1-1を、Rが $C_1\sim C_3$ アルキル (例えば、メチル) である場合には水酸化リチウムなどの塩基で、またはRがtert-ブチルである場合にはトリフルオロ酢酸などの酸で加水分解する。次いで、エステル加水分解の生成物をカップリング反応 (例えば、HATUなどのペプチドカップリング剤およびDIPEAなどの塩基を使用) によって中間体S1-2とカップリン

40

【0302】

スキーム 2

【化 1 5 8】



10

スキーム 2 は、中間体 S 2 - 6 の一般合成を示しており、式中、U、W、 R^1 、J、および Q は本明細書において定義したとおりである。スキーム 2 では、適切に置換および保護したプロリン種 S 2 - 2 を、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ （例えば、 R^2 が H であり、かつ LG^2 がハロゲンである場合には、 Cs_2CO_3 および S 2 - 1 で処理）、 $\text{S}_{\text{N}}2$ （例えば、S 2 - 2 を
 ブロシレート（b r o s y l a t e）（ R^2 が Bs である）にあらかじめ変換し、続いて、 LG^2 が -OH である S 2 - 1 および D A B C O などの塩基で処理）、光延反応（例えば、S 2 - 2 を D I A D およびトリフェニルホスフィンで処理、続いて、 LG^2 が -OH である S 2 - 1 で処理）、または金属触媒クロスカップリング反応（ LG^2 はハロゲンであり、 R^2 は H である）などのエーテル化反応にかけて、中間体 S 2 - 3 を生成する。中間体 S 2 - 3 を脱保護して（例えば、PG が B o c である場合には、ジオキサン中 4 N の H C l）、中間体 S 2 - 4 を作製する。S 2 - 4 の処理の前に、ペプチドカップリング剤または他のカルボン酸活性化方法を使用して S 2 - 5 のカルボン酸を活性化させることによって、アミド結合を形成して、中間体 S 2 - 6 を得る。

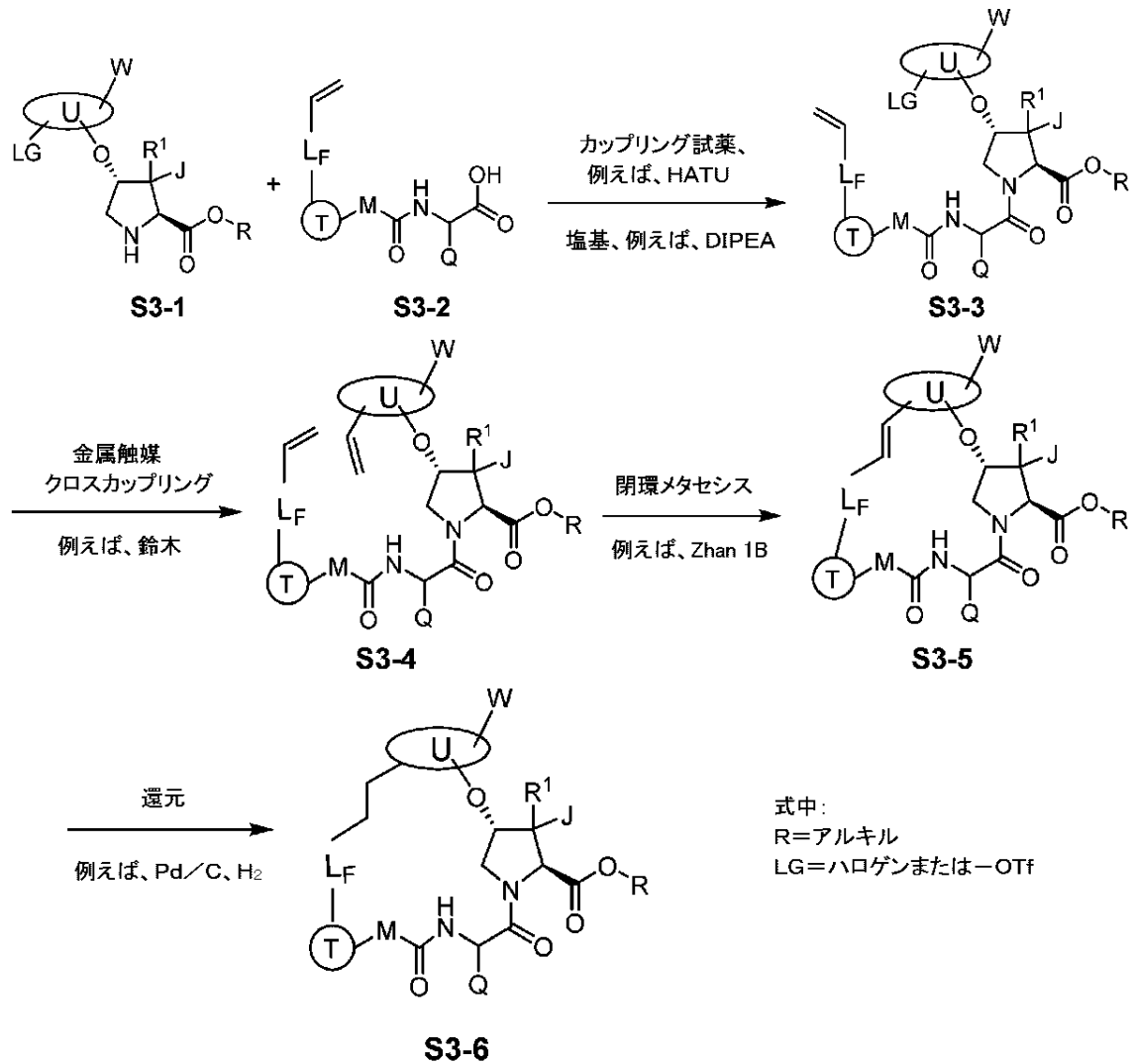
20

【0 3 0 3】

スキーム 3

30

【化 1 5 9】



【0304】

スキーム 4

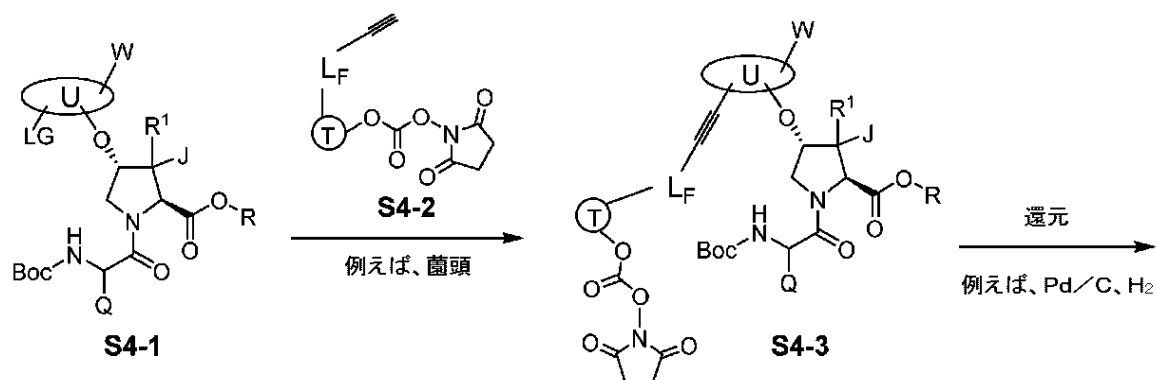
10

20

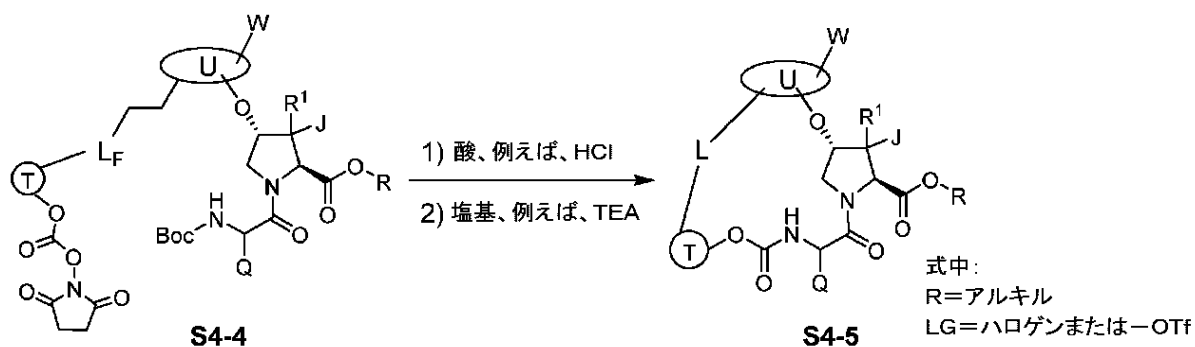
30

40

【化 1 6 0】



10



20

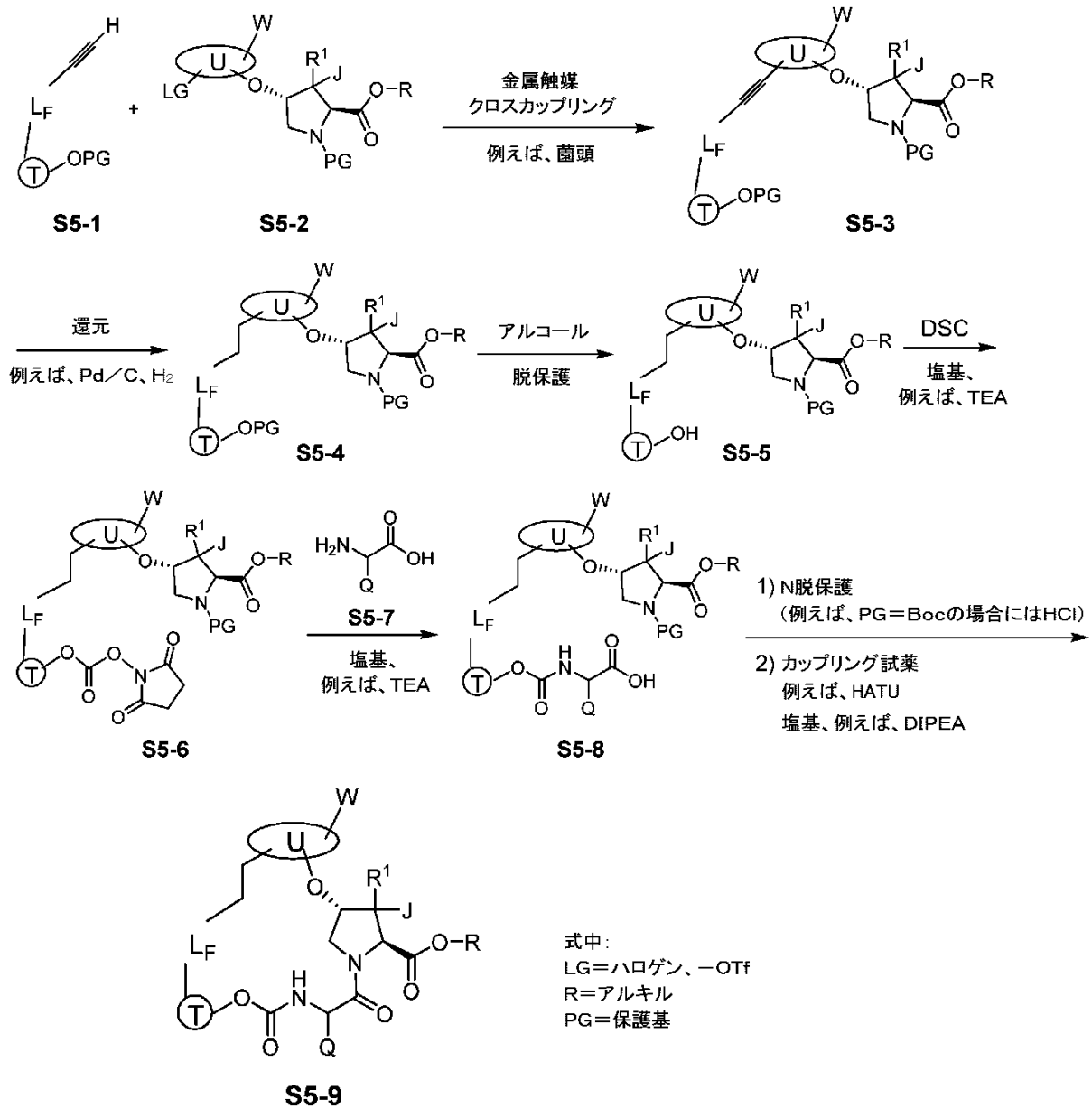
スキーム 4 は、中間体 S 4 - 5 の一般合成を示しており、式中、 $L_F - CH_2 - CH_2$ は L であり、U、W、 R^1 、J、Q、Q、および L は、本明細書において定義したとおりである。スキーム 4 では、中間体 S 4 - 1 を、Boc などの保護基で保護する。S 4 - 1 を、中間体 S 4 - 2 との遷移金属触媒クロスカップリング（例えば、菌頭カップリング）にかけて、中間体 S 4 - 3 を得る。中間体 S 4 - 3 の三重結合を水素化（例えば、 H_2 、触媒量の 10% Pd/C）によって単結合に還元して、中間体 S 4 - 4 を得る。Boc-アミンを脱保護し、続いて、塩基性条件（例えば、トリエチルアミン）下でカップリングさせて、中間体 S 4 - 5 を得る。

30

【0 3 0 5】

スキーム 5

【化 1 6 1】



スキーム 5 は、中間体 S5-9 の一般合成を示しており、式中、 $\text{L}_\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ は L であり、U、W、 R^1 、J、Q、T、および L は、本明細書において定義したとおりである。スキーム 5 では、中間体 S5-1 を、中間体 S5-2 との金属触媒クロスカップリング（菌頭反応など）にかけて、中間体 S5-3 を得る。水素化（例えば、触媒量の 10% Pd/C で H_2 を使用）などによる適切な条件下で中間体 S5-3 の三重結合を単結合に還元して、中間体 S5-4 を得る。アルコールを脱保護して S5-5 を得、続いて、活性化させて（例えば、塩基性条件下、例えば、トリエチルアミン下での DSC）、中間体 S5-6 を得る。S5-6 および S5-7 を塩基性条件下でカップリングさせて、S5-8 を得る。プロリン窒素を脱保護し（例えば、PG=Boc の場合には、ジオキサン中の HCl）、続いて、マクロラクタム化して（例えば、塩基性条件下で HATU などのカップリング剤）、中間体 S5-9 を得る。

【0306】

スキーム 6

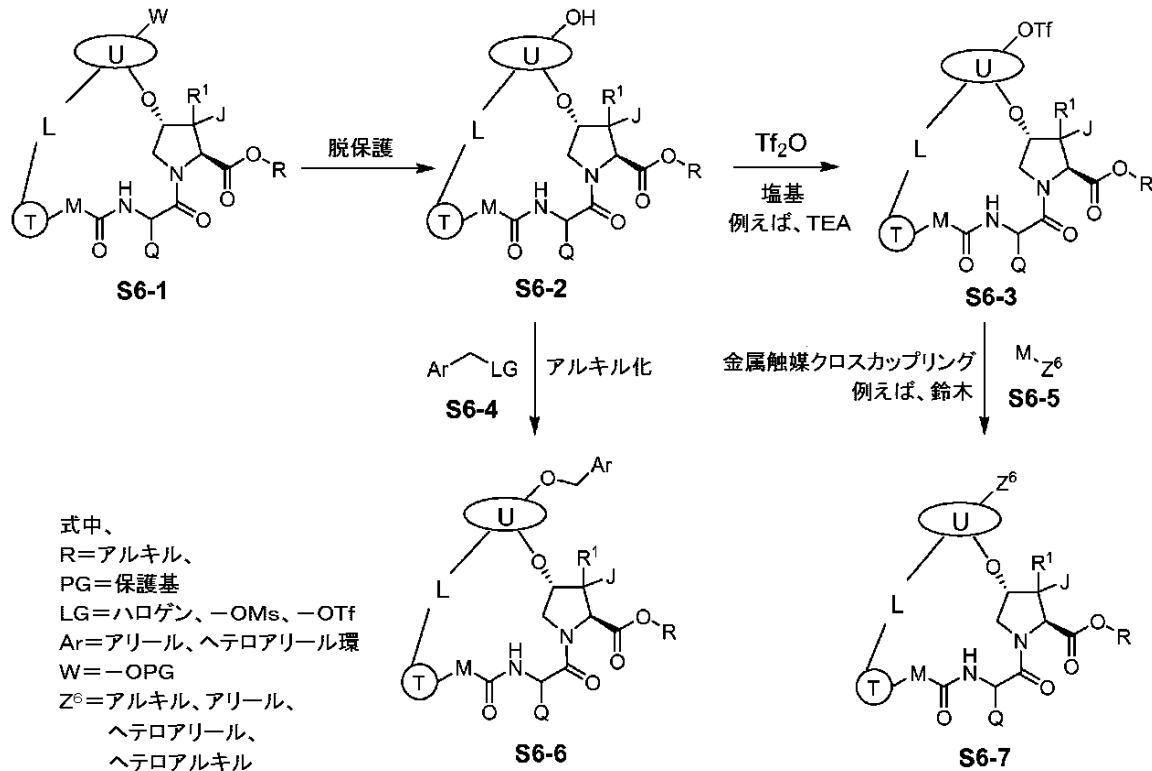
10

20

30

40

【化 1 6 2】



10

20

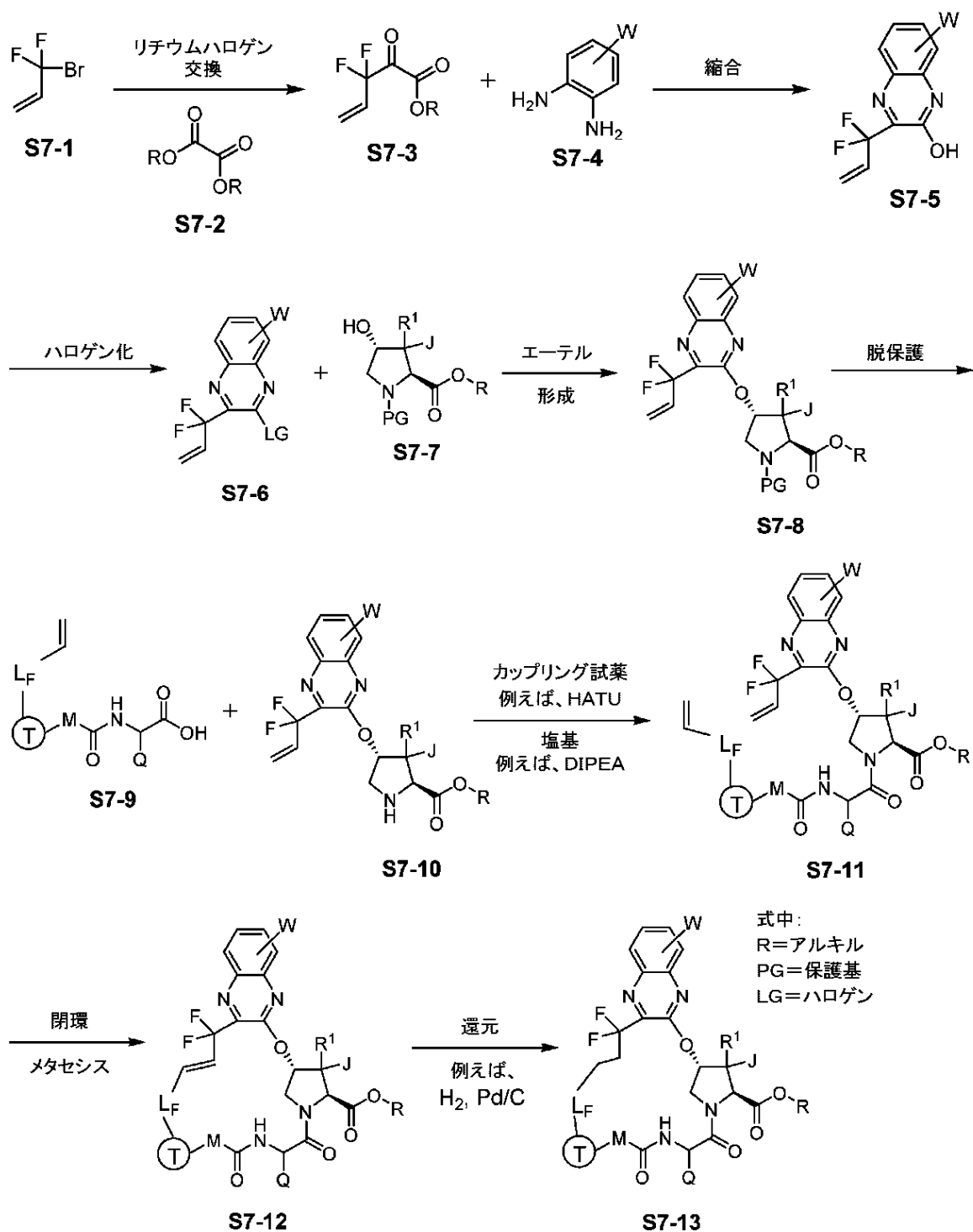
スキーム 6 は、中間体 S 6 - 6 および S 6 - 7 の一般合成を示しており、式中、U、R¹、J、Q、M、T、および L は、本明細書において定義したとおりである。スキーム 6 の中間体 S 6 - 1 では、W は O P G であり、ここで、P G は保護基である。S 6 - 1 を初めに脱保護して、中間体 S 6 - 2 を得る。S 6 - 4 などの適切な求電子試薬で中間体 S 6 - 2 をアルキル化して、中間体 S 6 - 6 を得る。S 6 - 2 をトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させて、S 6 - 3 を得、次いでこれを、S 6 - 5 などの適切な求核性カップリングパートナーとの金属触媒クロスカップリング（例えば、菌頭または鈴木反応）に

30

【 0 3 0 7】

スキーム 7

【化 1 6 3】



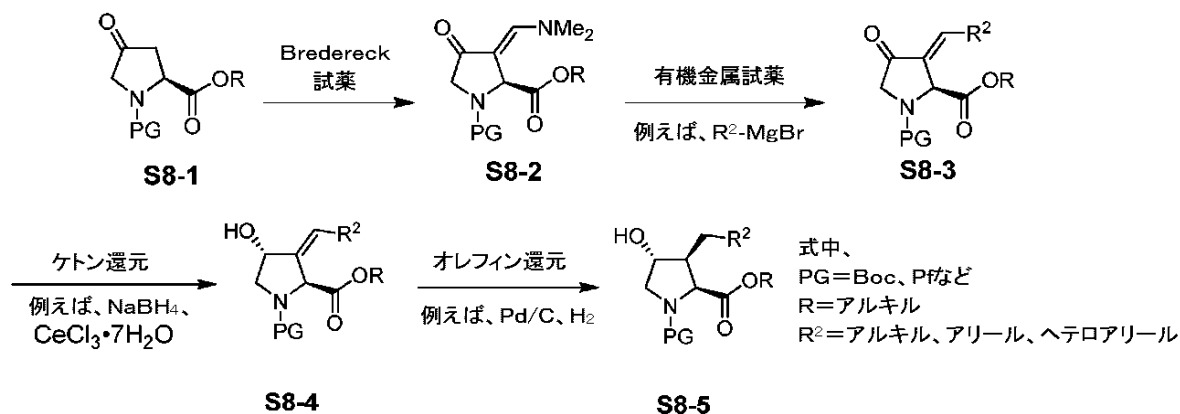
スキーム 7 は、中間体 S7-13 の一般合成を示しており、式中、 $\text{L}_\text{F}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CF}_2$ は L であり、W、 R^1 、J、Q、M、および T は本明細書において定義したとおりである。S7-13 では、L は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルである。スキーム 7 では、中間体 S7-1 を初めに、リチウムハロゲン交換を経て、次いで、中間体 S7-2 で処理して、中間体 S7-3 を生成し、次いでこれを、中間体 S7-4 と縮合させて、キノキサリン中間体 S7-5 を得る。S7-5 をハロゲン化して（例えば、 POCl_3 ）、中間体 S7-6 を得る。中間体 S7-6 を、 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応（例えば、 Cs_2CO_3 ）によって、エーテル形成により中間体 S7-7 に結合させて、中間体 S7-8 を生成する。中間体 S7-8 の N-PG を脱保護して、S7-10 を得る。中間体 S7-9 および中間体 S7-10 のアミド結合カップリング反応（例えば、EDC および HOBt、または HATU、NMM、DIPEA）によって、中間体 S7-11 を得る。S7-11 の閉環メタセシスによっ

て、中間体 S 7-12 を生成する。二重結合の還元（例えば、炭素上のパラジウムで水素化）によって、中間体 S 7-13 を得る。

【0308】

スキーム 8

【化164】



10

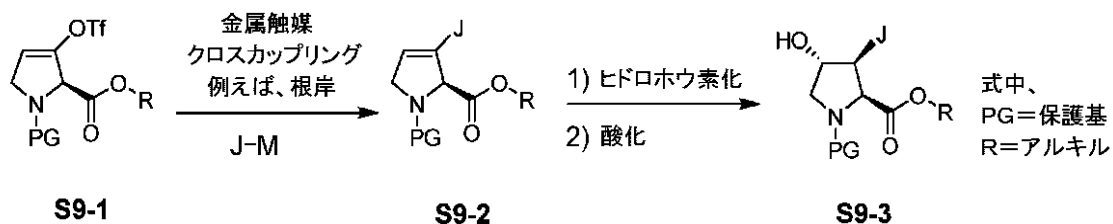
スキーム 8 は、中間体 S 8-5 の一般合成を示しており、この際、適切に保護した 4-オキソピロリン S 8-1 を Brederick 試薬と反応させて、エナミノン S 8-2 を生成する。有機金属種を加えて、エノン S 8-3 を得、これを、立体選択的手法（例えば、Luche 還元または CBS 還元）での還元にかけて、ヒドロキシル中間体 S 8-4 にする。その後のオレフィン還元によって、3-置換ヒドロキシピロリン中間体 S 8-5 を得る。

20

【0309】

スキーム 9

【化165】



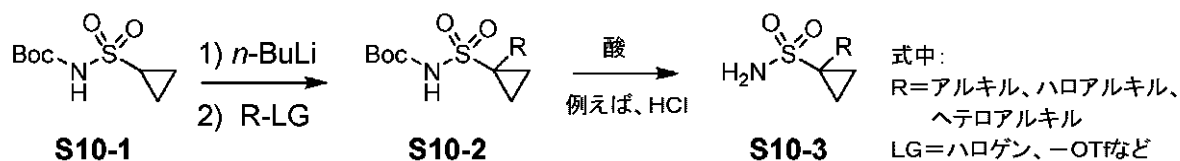
30

スキーム 9 は、中間体 S 9-3 の一般合成を示しており、この際、ビニルトリフレート S 9-1（例えば、Kamenicka, T. M. ら、Tetrahedron Letters、2001 年、8571 頁の方法によって調製）を、金属触媒クロスカップリング（例えば、根岸カップリング）にかけて、中間体 S 9-2 を生成する。中間体 S 9-2 のヒドロホウ素化およびその後の酸化によって、中間体 S 9-3 を得る。

【0310】

スキーム 10

【化166】



40

スキーム 10 は、置換スルホンアミド中間体 S 10-3 の一般合成を示している。tert-ブチルシクロプロピルスルホニルカルバメート S 10-1 を脱プロトン化し（例えば、n-BuLi）、求電子試薬（例えば、アルキルハライド）と反応させて、保護され

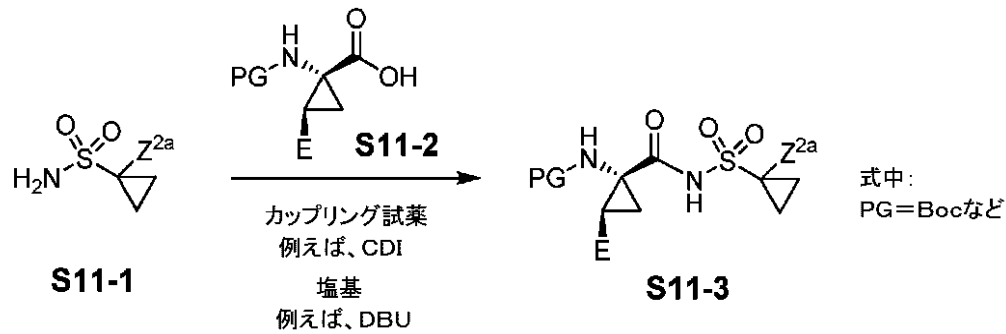
50

た置換スルホンアミド中間体 S 1 0 - 2 を得、次いでこれを脱保護して（例えば、ジオキサン中 4 N の H C l ）、中間体 S 1 0 - 3 を得る。

【 0 3 1 1 】

スキーム 1 1

【化 1 6 7 】



10

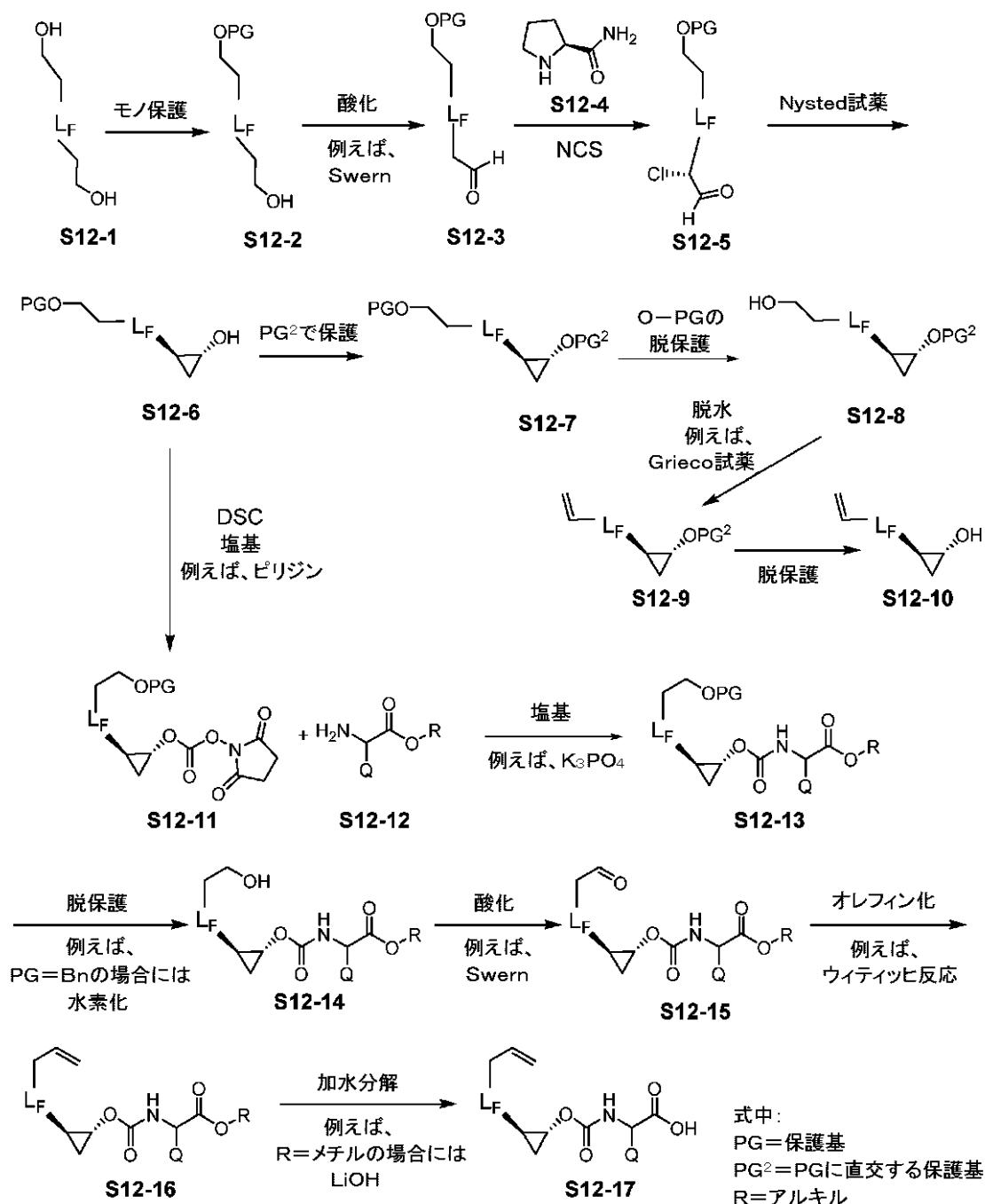
スキーム 1 1 は、中間体 S 1 1 - 3 の一般合成を示しており、式中、E は本明細書において定義したとおりである。スキーム 1 1 では、C D I などのカップリング剤および D B U などの塩基を使用して、スルホンアミド S 1 1 - 1 を、保護されているアミノ酸 S 1 1 - 2 にカップリングさせる。

【 0 3 1 2 】

スキーム 1 2

20

【化 1 6 8】



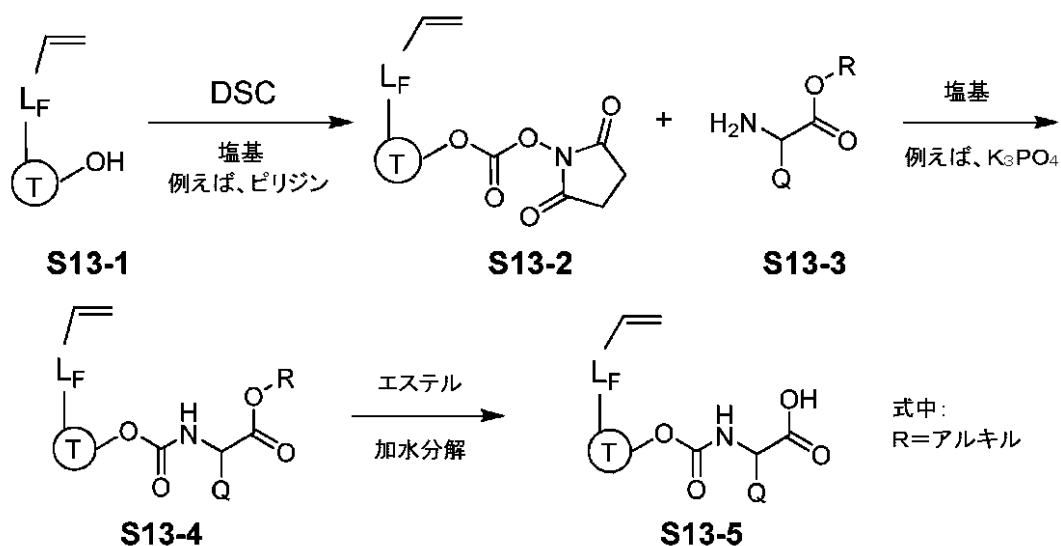
スキーム 12 は、中間体 S12-10 および S12-17 の一般合成を示しており、式中、 L_F は $C_1 \sim C_3$ アルキレンである。スキーム 12 では、合成を両方とも、中間体 S12-1 のモノ保護から開始して、S12-2 を生じさせ、続いて、酸化させて（例えば、Swern 酸化）、中間体 S12-3 を得る。エナンチオ選択的アルファ塩素化（例えば、有機分子触媒 S12-4 および NCS）によって、クロロアルデヒド S12-5 を得る。S12-5 をビス-亜鉛イオメタン（bis-zinciomethane）誘導体（例えば、Nysted 試薬）と反応させて、シクロプロパン中間体 S12-6 を得る。中間体 S12-6 を直交保護して、中間体 S12-7 を得る。S12-7 の $-OPG$ を脱保護して、中間体 S12-8 を得、その後、これを脱水して（例えば、Grieco 試薬）中間体 S12-9 にし、最後に、 $O-PG^2$ を除去して、中間体 S12-10 を得る。別法では、中間体 S12-6 を活性化させて（例えば、DSC およびピリジンなどの塩基）、中間体 S12-11 を得、これを中間体 S12-12 とカップリングさせて、カルバメート中間体 S12-13 を得る。中間体 S12-13 を脱保護して、中間体 S12-1

4を得、次いでこれを酸化させて（例えば、S w e r n酸化）、アルデヒド中間体S 1 2－1 5を得る。中間体S 1 2－1 5をオレフィン化させて（例えば、ウィティッヒ反応）、中間体S 1 2－1 6を得る。エステル加水分解（例えば、Rがメチルである場合にはL i O H、R = t e r t－ブチルの場合にはT F A）によって、中間体S 1 2－1 7を得る。

【0 3 1 3】

スキーム 1 3

【化 1 6 9】

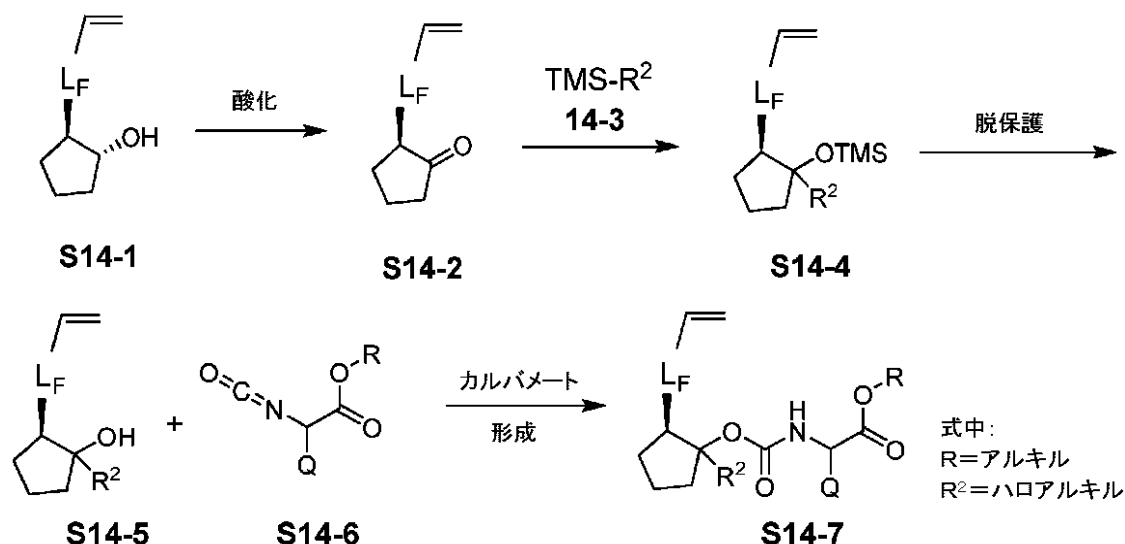


スキーム 1 3 は、中間体 S 1 3－5 の一般合成を示しており、式中、Q および T は本明細書において定義したとおりであり、L_F は C₁～C₃ アルキレンである。中間体 S 1 3－1 を活性化させ（例えば、D S C）、続いて、塩基性条件下で中間体 S 1 3－2 とアミノ酸エステル中間体 S 1 3－3 との間でカルバメートを形成して、エステル中間体 S 1 3－4 を得る。エステル加水分解（例えば、R = メチルの場合には L i O H、または R = t e r t－ブチルの場合には T F A）によって、中間体 S 1 3－5 を得る。

【0 3 1 4】

スキーム 1 4

【化 1 7 0】



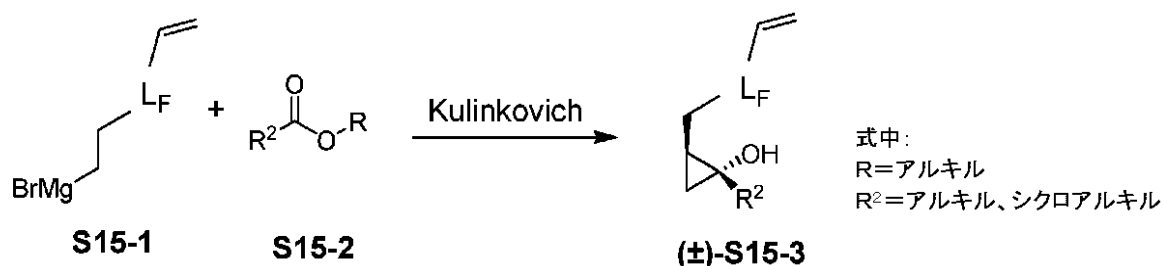
スキーム 1 4 は、中間体 S 1 4－7 の一般合成を示しており、式中、Q は本明細書において定義したとおりであり、L_F は C₁～C₃ アルキレンである。中間体 S 1 4－1 の酸化（例えば、デス－マーチンペルヨージナン）によって、ケトン S 1 4－2 を生じさせる

。適切な試薬（ CsF など）が存在する状態で、 S14-2 を S14-3 （例えば、 R^2 は $-\text{CF}_3$ である）で処理して、中間体 S14-4 を得る。 S14-4 の脱保護（例えば、 TBAF ）によって、 S14-5 を得、次いでこれを、イソシアネート S14-6 に付加して、中間体 S14-7 を得る。

【0315】

スキーム15

【化171】



10

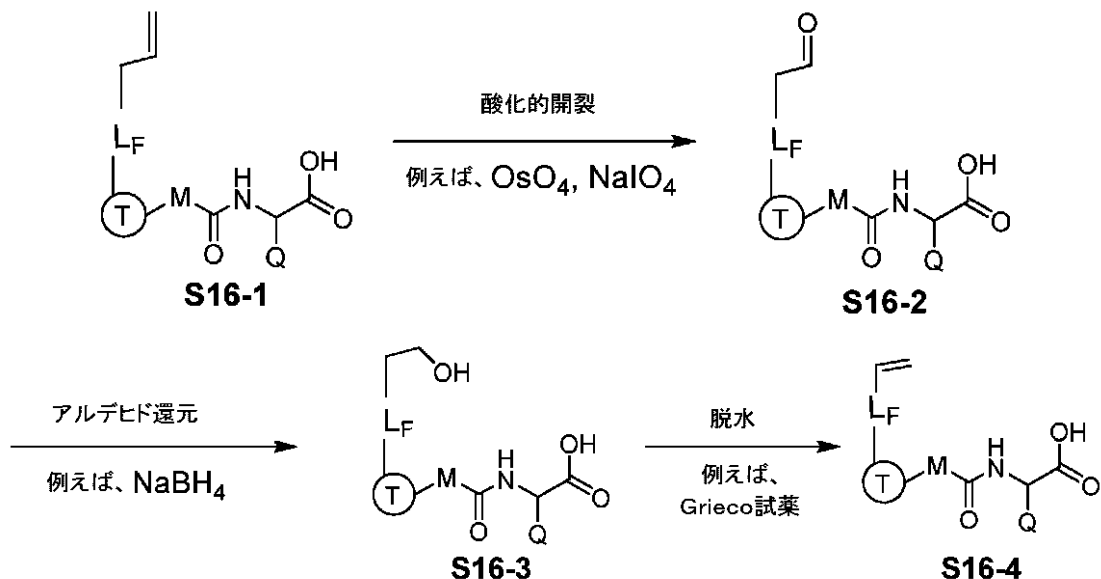
スキーム15は、Kulinkovich, O. G. および Kananovich, D. G., Eur. J. Org. Chem. 2007、2007年、2121頁に記載されているとおりの標準的な手順に従って、グリニャール試薬 S15-1 およびエステル S15-2 のKulinkovich反応から生成される中間体 $(\pm)\text{-S15-3}$ の一般合成を示している。

20

【0316】

スキーム16

【化172】



30

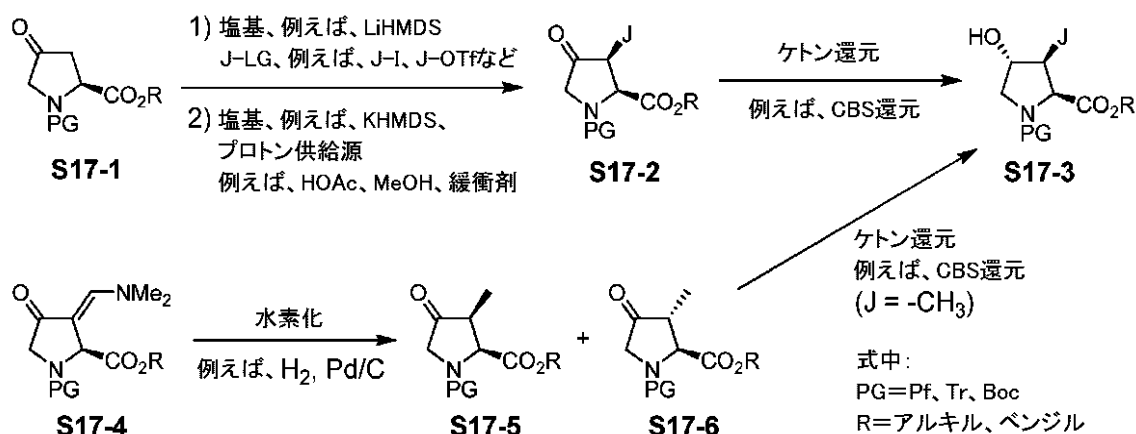
スキーム16は、中間体 S16-4 の一般合成を示しており、式中、 Q 、 M 、および T は、本明細書において定義したとおりであり、 L_F は $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキレンである。スキーム16では、オレフィン S16-1 を酸化の開裂（例えば、 OsO_4 、 NaIO_4 ）にかけてアルデヒド S16-2 にし、次いでこれを還元してアルコール S16-3 にし（例えば、 NaBH_4 ）、最後に、脱水して（例えば、Grieco脱離）、中間体 S16-4 を得る。

40

【0317】

スキーム17

【化 1 7 3】



10

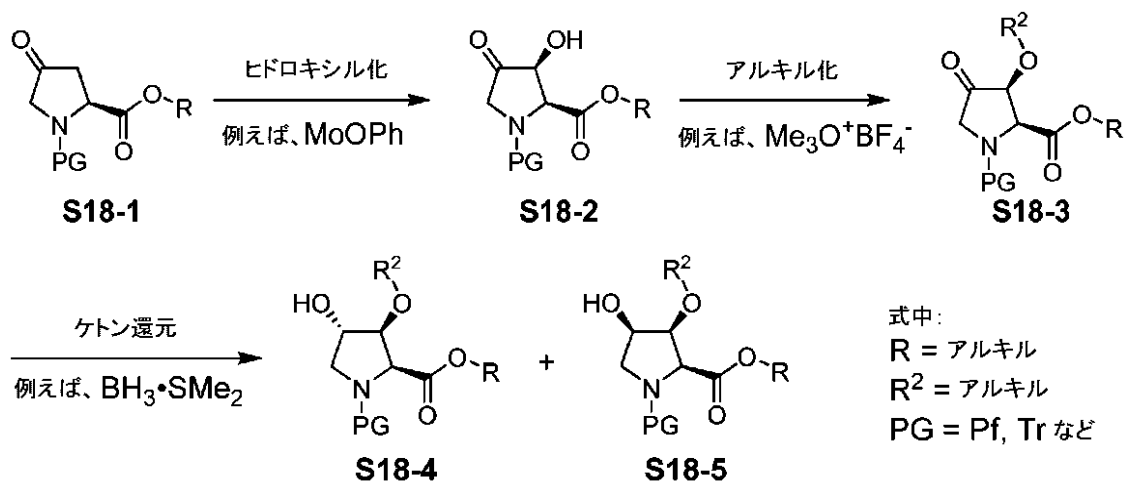
スキーム 17 は、中間体 S 17-3 を生じさせるための 2 つの一般合成ストラテジーを示しており、式中、J は本明細書において定義したとおりである。スキーム 17 では、適切に保護された 4-オキソプロリン S 17-1 を脱プロトン化し、アルキル化する（例えば、LiHMDS、続いて J-LG）。記載されているプロトコル（Blanco, M-J. ら、J. Org. Chem.、1999 年、64 巻、8786 頁）に基づき、塩基を用いての第 2 の脱プロトン化、続く、低温での再プロトン化によって、立体的富化（stereoenriched）中間体 S 17-2 を生成する。立体選択的手法（例えば、CBS 還元）でケトンを還元して、アルコール S 17-3 を得る。J がメチルである場合、スキーム 17 は、別の一般合成を示しており、この際、中間体 S 17-4 を水素化して、S 17-5 および S 17-6 の混合物を生成する。立体選択的手法での S 17-5 のケトン還元（例えば、CBS 還元）によって、J がメチルである中間体 S 17-3 を得る。

20

【0318】

スキーム 18

【化 1 7 4】



30

40

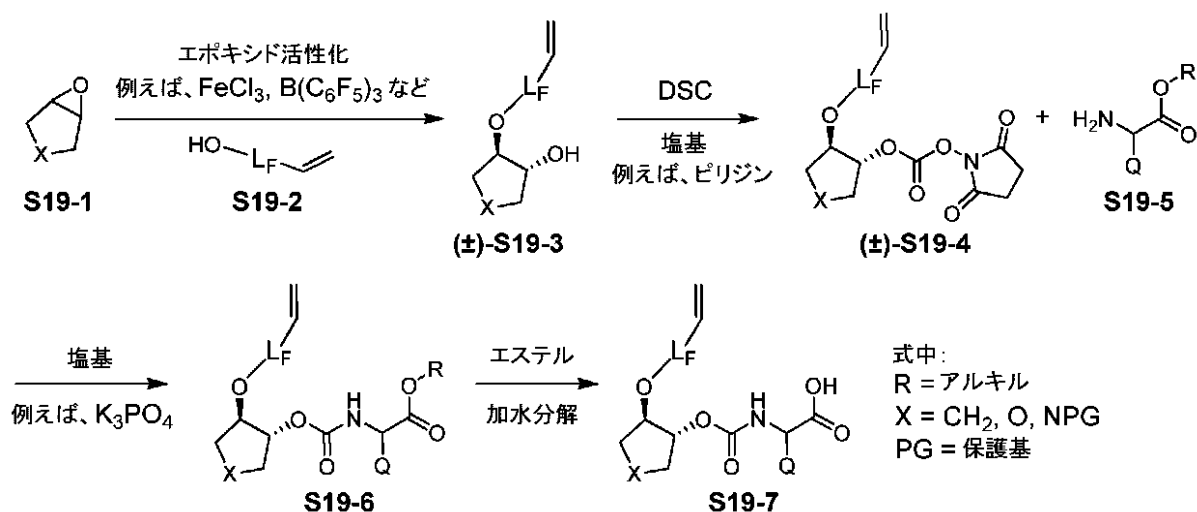
【0319】

スキーム 18 は、中間体 S 18-4 および S 18-5 の一般合成を示しており、この際、適切に保護された 4-オキソプロリン S 18-1 を立体選択的手法（例えば、MoOPh）で水酸化して、中間体 S 18-2 を得、その後、これをアルキル化剤（例えば、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム）と反応させて、中間体 S 18-3 を得る。ケトンの還元（例えば、BH₃·SMe₂ 錯体）によって、中間体 S 18-4 および S 18-5 を得る。

【0320】

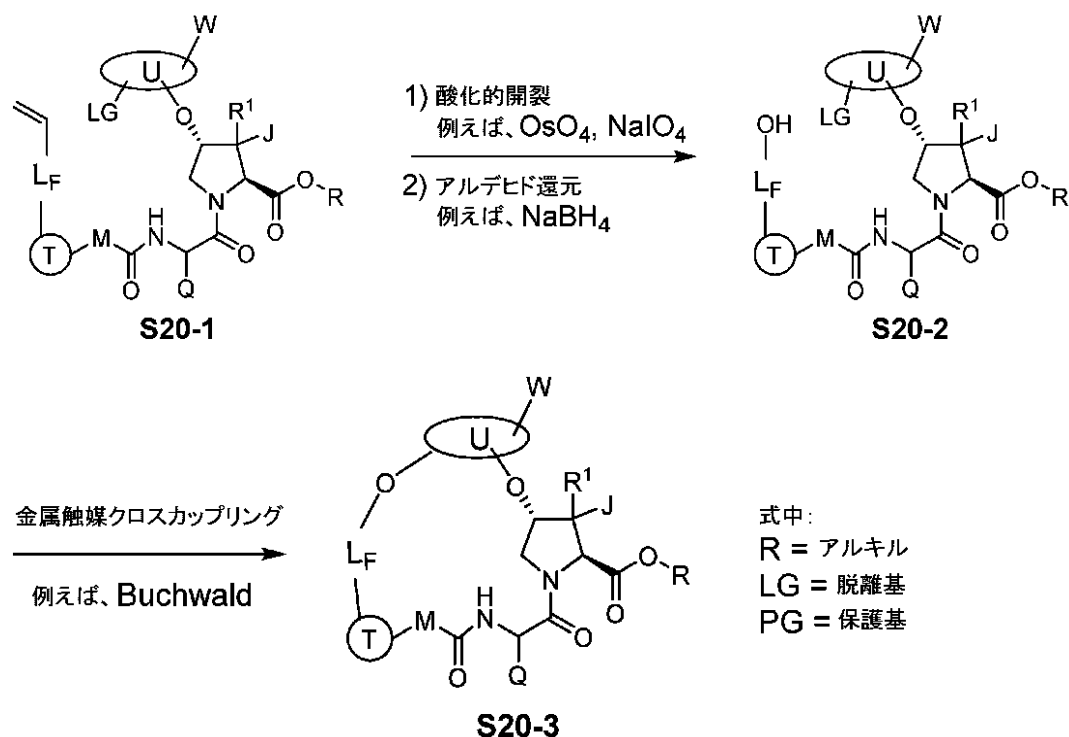
50

スキーム 19
【化 175】



【0321】

スキーム 20
【化 176】



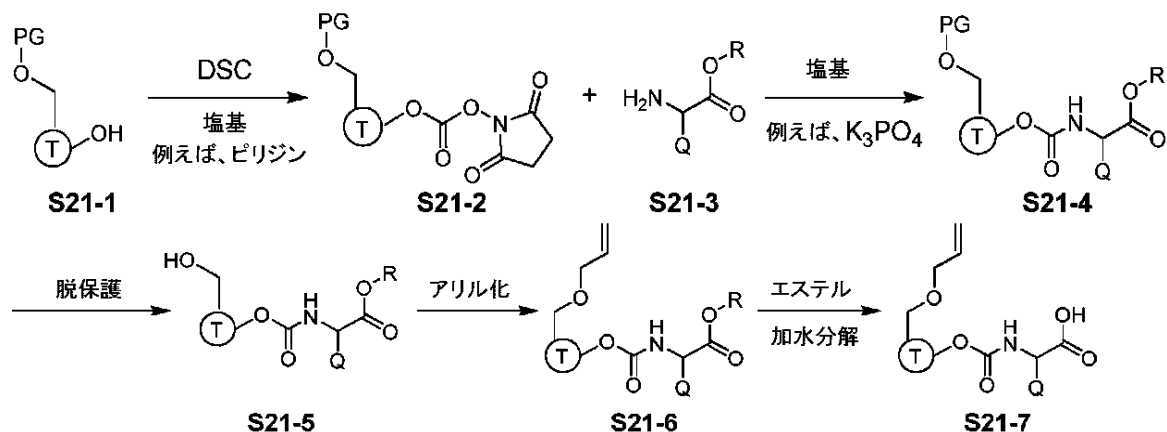
スキーム 20 は、中間体 S 20-3 の一般合成を示しており、式中、L_F-O は F であり、U、W、R¹、J、Q、M、T、および L は本明細書において定義したとおりである。スキーム 20 では、中間体 S 20-1 を初めに、オレフィンの酸化的開裂 (例えば、O

SO_4 、 NaIO_4) にか、その後、結果として生じたアルデヒドを還元して（例えば、 NaBH_4 ）、中間体 S20-2 を得る。遷移金属触媒クロスカップリングによって、中間体 S20-3 を得る。

【0322】

スキーム 21

【化177】



式中:

R = アルキル

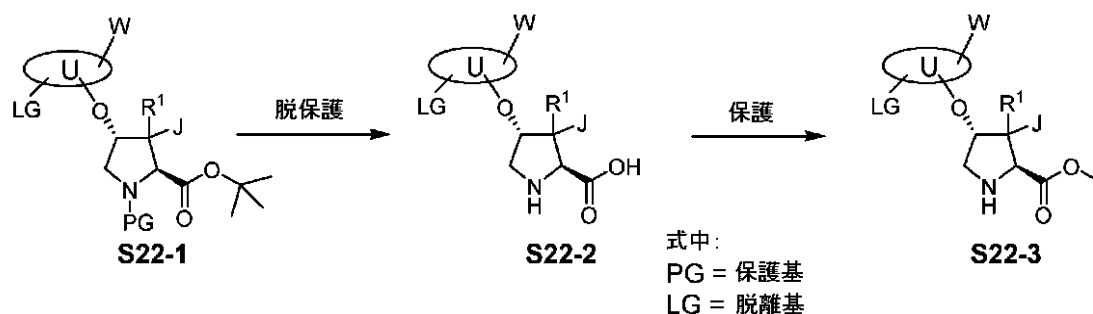
PG = 保護基

スキーム 21 は、中間体 S21-7 の一般合成を示しており、式中、Q および T は、本明細書において定義したとおりである。スキーム 21 では、モノ保護されているジオール S21-1 を活性化させ（例えば、DSC）、続いて、アミノエステル中間体 S21-3 とカップリングさせて、カルバメート中間体 S21-4 を得る。次いで、中間体 S21-4 を脱保護して、アルコール官能基を露出させ（中間体 S21-5）、次いでこれをアリル化して、中間体 S21-6 を得る。次いで、中間体 S21-6 をエステル加水分解にかけて（例えば、R = メチルの場合には LiOH 、または R = tert-ブチルの場合には TFA ）、中間体 S21-7 を得る。

【0323】

スキーム 22

【化178】



スキーム 22 は、中間体 S22-3 の一般合成を示しており、式中、U、W、 R^1 、J、および Q は、本明細書において定義したとおりである。スキーム 22 では、中間体 S22-1 を全体的に脱保護して、アミノ酸中間体 S22-2 を得る。次いで、中間体 S22-2 の酸官能基を、塩基に対して不安定なカルボン酸エステル（例えば、メチルエステル）である中間体 S22-3 に変換する。

【0324】

選択した中間体の調製

中間体 A1 の調製。

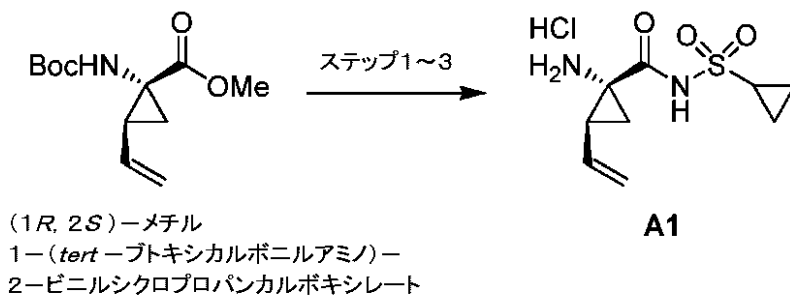
10

20

30

40

【化 1 7 9】



10

【0 3 2 5】

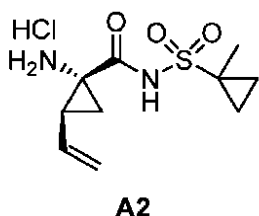
ステップ1~3。中間体A1の調製：中間体A1は、国際特許公開第2008/064066号（これ以降、「WO'066」とする）（75~76頁）の実施例2.12に詳述されている手順を用い、(1*R*, 2*S*)-エチル1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレートの代わりに(1*R*, 2*S*)-メチル1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート（Beaulieu, P. L. ら、J. Org. Chem.、2005年、70巻、5869頁に従って調製した）を使用して調製した。

【0 3 2 6】

中間体A2の調製。

20

【化 1 8 0】



【0 3 2 7】

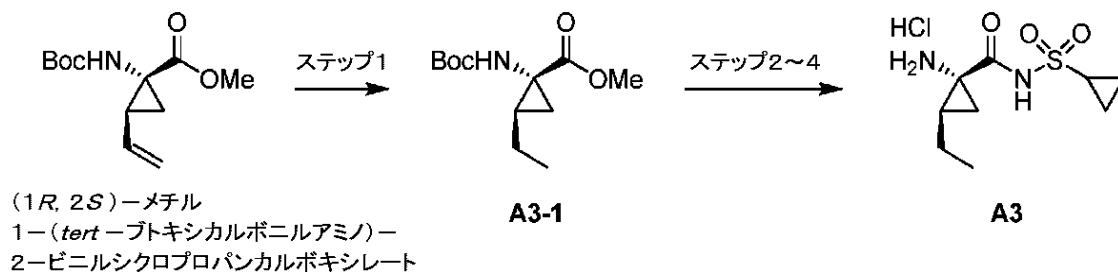
中間体A2は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド（WO'066、47頁の実施例1.2に従って調製した）を使用して、中間体A1と同様に調製した。

30

【0 3 2 8】

中間体A3の調製。

【化 1 8 1】



40

ステップ1。A3-1の調製：シクロプロパンエステルA3-1は、国際特許公開番号WO2009/005677（これ以降、「WO'677」とする）（176頁）の実施例26に詳述されている手順を使用し、(1*R*, 2*S*)-メチル1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート（Beaulieu, P. L. ら、J. Org. Chem.、2005年、70巻、5869頁に従って調製した）から調製した。

【0 3 2 9】

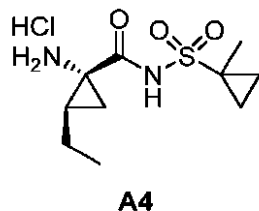
50

ステップ 2～4。中間体 A 3 の調製：中間体 A 3 は、(1 R, 2 S) - エチル 1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ビニルシクロプロパン - カルボキシレート の代わりに A 3 - 1 を使用して、WO ' 0 6 6 の実施例 2 . 1 2 (7 5 ~ 7 6 頁) の (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩と同様に調製した。

【0330】

中間体 A 4 の調製。

【化182】



10

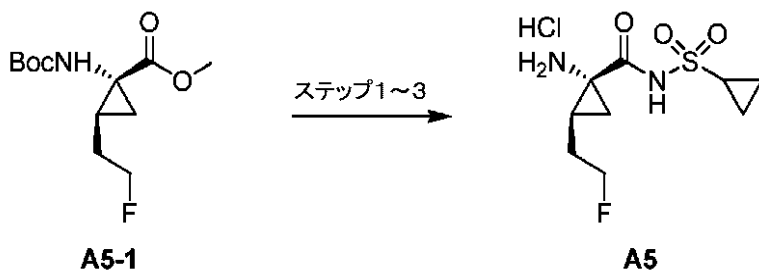
【0331】

中間体 A 4 は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド (WO ' 0 6 6、47 頁の実施例 1 . 2 に従って調製した) を使用して、中間体 A 3 と同様に調製した。

【0332】

中間体 A 5 の調製。

【化183】



30

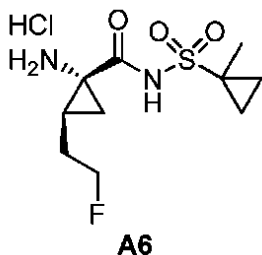
【0333】

ステップ 1～3。中間体 A 5 の調製：中間体 A 5 は、(1 R, 2 S) - エチル 1 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキシレート の代わりに A 5 - 1 (WO ' 6 7 7、265 頁の実施例 1 0 4 に従って調製した) を使用して、WO ' 0 6 6 の実施例 2 . 1 2 (7 5 ~ 7 6 頁) の (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパン - カルボキサミド塩酸塩と同様に調製した。

【0334】

中間体 A 6 の調製。

【化184】



40

【0335】

中間体 A 6 は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに 1 - メチルシクロプロパン -

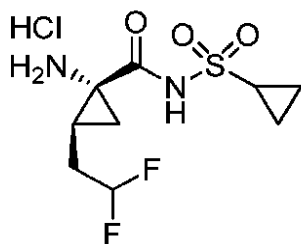
50

1-スルホンアミド (WO ' 0 6 6、47頁の実施例1. 2に従って調製した) を使用して、中間体A5と同様に調製した。

【0336】

中間体A7の調製。

【化185】



A7

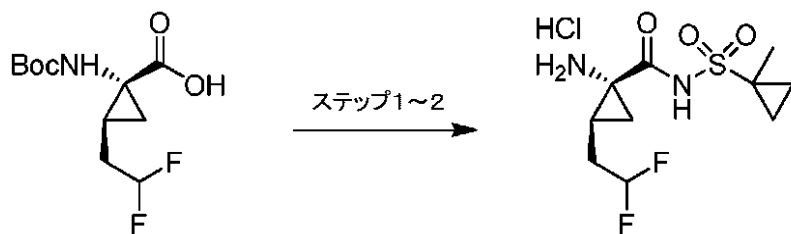
【0337】

中間体A7は、米国特許公開第2009/274652号(これ以降、「US ' 652」とする)、72~73頁の実施例97. 1. 6に従って調製した。

【0338】

中間体A8の調製。

【化186】



A8-1

A8

【0339】

ステップ1~2。中間体A8の調製：中間体A8は、(1R, 2S)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸の代わりにA8-1 (US ' 652、72~3頁の実施例97. 1. 4に詳述されている手順に従って調製した) を使用し、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド (WO ' 0 6 6、47頁の実施例1. 2に従って調製した) を使用して、WO ' 0 6 6の実施例2. 12 (75~76頁) の(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と同様に調製した。A8-1 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.22 (br s, 1H), 6.05-5.75 (m, 1H), 5.38 (br s, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.52 (m, 9H), 1.42 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 0.85 (m, 2H)。

【0340】

中間体A9の調製。

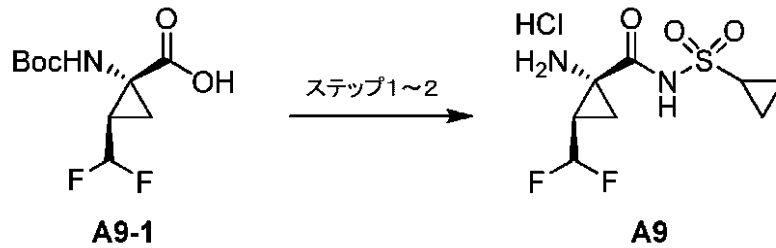
10

20

30

40

【化 1 8 7】



【0 3 4 1】

10

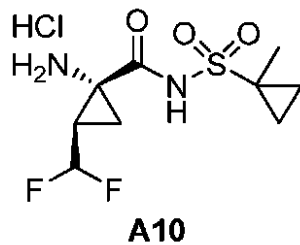
ステップ 1 ~ 2。中間体 A 9 の調製：中間体 A 9 は、(1 R, 2 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボン酸の代わりに A 9 - 1 (国際特許公開第 2 0 0 9 / 1 3 4 9 8 7 号、7 5 ~ 7 7 頁の実施例 1 のステップ 1 L - 1 O に従って調製した) を使用して、WO ' 0 6 6 の実施例 2 . 1 2 (7 5 ~ 7 6 頁) の (1 R, 2 S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパン - カルボキサミド塩酸塩と同様に調製した。

【0 3 4 2】

中間体 A 1 0 の調製。

【化 1 8 8】

20



【0 3 4 3】

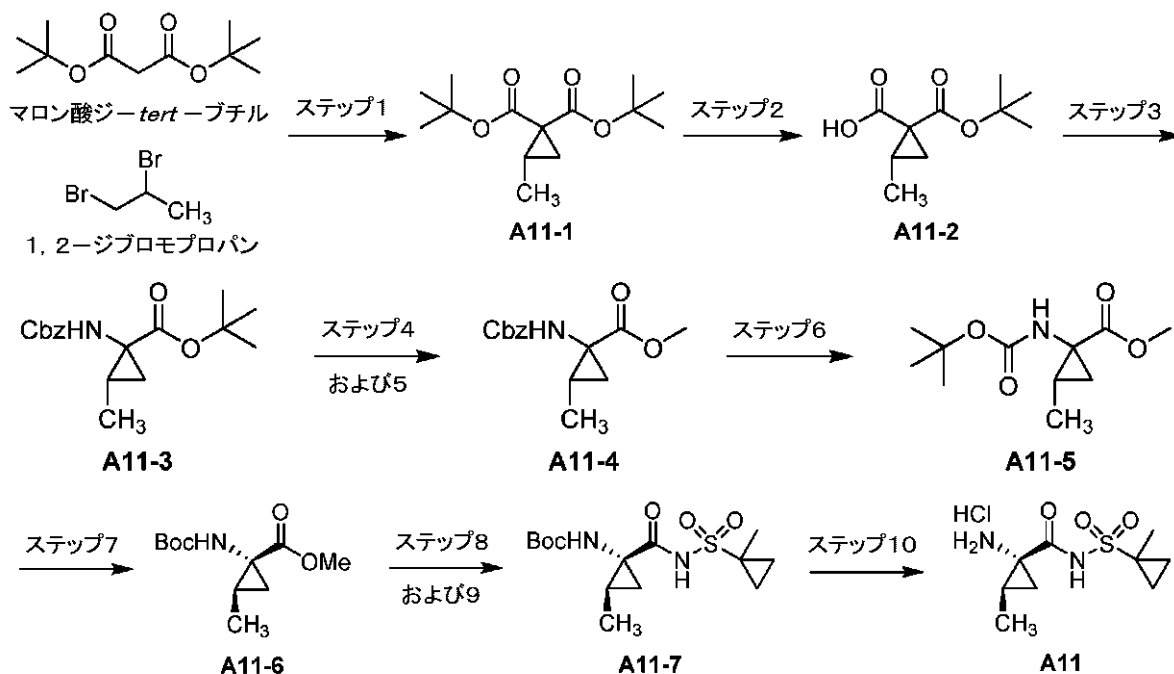
中間体 A 1 0 は、シクロプロパンスルホンアミドの代わりに 1 - メチルシクロプロパン - 1 - スルホンアミド (WO ' 0 6 6、4 7 頁の実施例 1 . 2 に従って調製した) を使用して、中間体 A 9 と同様に調製した。

30

【0 3 4 4】

中間体 A 1 1 の調製。

【化 1 8 9】



10

【0 3 4 5】

ステップ1。A11-1の調製：NaOH（46.2 g、水中50% w/w）の溶液に、 BnEt_3NCl （10.5 g、46 mmol）、マロン酸ジ-tert-ブチル（10 g、46 mmol）、および1, 2-ジブロモプロパン（14 g、69.3 mmol）を室温で添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、DCM（3×100 mL）で抽出した。有機層を水（80 mL）およびブライン（50 mL）により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥した。真空で濃縮するとA11-1が生成し、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 1.83–1.62（m, 1H）； 1.42（s, 9H）； 1.40（s, 9H）； 1.24–1.05（m, 2H）； 1.03–1.02（d, 3H）。

20

【0 3 4 6】

ステップ2。A11-2の調製：エーテル（1.2 L）中のt-BuOK（175 g、1.56 mol）の混合物に、0℃で水（3.4 mL）を添加し、続いてジエステルA11-1（91 g、0.35 mol）を添加した。この混合物を室温で3日攪拌し、次に、氷水によりクエンチした。この水層をエーテル（2×400 mL）で抽出し、クエン酸により酸性にし、次に、EA（3×400 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水（2×100 mL）、ブライン（200 mL）により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して真空で濃縮するとA11-2が生成し、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.60（s, 1H）； 1.70–1.64（s, 1H）； 1.37（s, 9H）； 1.19–1.13（m, 1H）； 1.03–1.00（m, 4H）。

30

40

【0 3 4 7】

ステップ3。A11-3の調製：THF（200 mL）中のA11-2（33.5 g、0.17 mol）およびトリエチルアミン（70 mL）の混合物に、0℃でクロロギ酸エチル（22 mL）を添加した。混合物を0℃で1時間攪拌した。この混合物に、0℃で水（100 mL）中のアジ化ナトリウム（54 g、0.83 mol、4.9当量）を添加し、この混合物を40分間攪拌した。この混合物をEA（2×400 mL）で抽出して水（100 mL）、ブライン（100 mL）により洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して真空で濃縮すると残渣が生成し、これをトルエン（100 mL）に溶かし、ベンジルアルコール（50 mL）により処理した。次に、この混合物を70℃で2時間加熱し、室温に冷却して炭酸水素ナトリウムを用いてpH 8に調整し、次にエーテル（3×200 mL）で抽

50

出した。次に、水層を1N HClを用いてpH5に調整し、EA(2×300mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物を水(100mL)、ブライン(80mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して真空中で濃縮すると、CBZ保護アミンA11-3(16g)が得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用する。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85(s, 1H); 7.28-7.15(m, 5H); 4.97-5.03(m, 2H); 1.33(s, 9H); 1.33-1.17(m, 2H); 1.10(d, J=6.8Hz, 3H); 0.90-1.00(m, 1H)。

【0348】

ステップ4および5。A11-4の調製：Cbz保護アミンA11-3(16g、52mmol)のDCM(250mL)溶液に、室温でTFA(250mL、3.24mol)を滴下添加し、この混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を真空中で濃縮し、水性炭酸ナトリウムを使用してpH8~9に調整し、エーテル(3×80mL)により洗浄した。次に、この水相を1N HClを使用してpH5~6に調整し、EA(2×300mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル相を水(80mL)、ブライン(80mL)により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮するとわずかに黄色油状物として13g得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。この物質(8.0g、32mmol)をメタノール(200mL)に溶かし、0℃で塩化チオニル(15mL)により処理し、次に室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮し、シリカ上のフラッシュクロマトグラフィー(溶離液PE/EA10:1~5:1)によって精製すると、メチルエステルA11-4(6g)が得られた。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.97(s, 1H); 7.37-7.26(m, 5H); 4.99(s, 2H); 3.61(s, 3H); 1.48-1.45(m, 1H); 1.17-1.08(m, 2H); 1.06-1.04(d, 3H)。

【0349】

ステップ6。A11-5の調製：CbzカルボキサミドA11-4(36g、0.15mol)、Boc₂O(40g、0.18mol)、およびPd/C(3.6g、10%w/w)をH₂下、メタノール中で混合し、32℃で一晩撹拌した。この反応混合物を濾過して触媒を除去し、追加のBoc₂O(40g、0.18mol)およびPd/C(3.6g、10%w/w)を添加し、この反応物を室温で週末にわたって撹拌しながらH₂雰囲気下に置いた。反応混合物を濾過して触媒を除去して真空中で濃縮し、シリカ上のフラッシュクロマトグラフィー(溶離液PE/EA20:1~10:1)によって精製すると、Boc保護アミンA11-5が生成した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48(s, 1H), 3.59(s, 3H), 1.43-1.41(m, 1H), 1.34(s, 9H), 1.21-1.18(m, 1H), 1.07-1.01(m, 4H)。

【0350】

ステップ7。A11-6の調製：NaH₂PO₄(1.9g)の水溶液(160mL)に、40℃でアルカラーゼ(2.4U/g、16mL)を添加した。この混合物を水性50%水酸化ナトリウムによりpH8に調整した。この緩衝液に30分間かけて、DMSO(32mL)中のA11-5(2.80g)を滴下添加した。この混合物を40℃で撹拌し、50%NaOHを添加することにより、19時間、pH8に維持した。この混合物を室温に冷却してエーテル(3×100mL)で抽出し、有機相を飽和NaHCO₃(2×40mL)、水(2×40mL)、ブライン(40mL)で洗浄して、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮するとA11-6が生成した。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 5.18(br s, 1H); 3.71(s, 3H); 1.43-1.18(m, 2H); 1.34(s, 9H); 1.07-1.01(m, 4H)。chromegaChiral CC3カラム(0.46cm(I.D.)×25cm(L)、3μL注入、80/20ヘキサン/IPA、

10

20

30

40

50

1 mL/分、34℃、220 nMでUV検出)を使用した生成物の分析により、鏡像異性体過剰率が99.4% (所望のものがRT=5.238分、望ましくないものがRT=6.745分)と決定した。

【0351】

ステップ8および9。A11-7の調製：MeOH (50 mL) / 水 (50 mL) に、室温で固体のLiOH・H₂O (19.1 g、455 mmol) に溶かす。一旦LiOHがすべて溶解すると、メチルエステルA11-6 (10.4 g、45.5 mmol) をTHF 100 mL に溶かし、反応混合物に添加し、一晩激しく攪拌する。得られた溶液を水 (150 mL) により希釈し、12 M HClを用いてpH約3に調整し、EtOAcで抽出する。合わせた有機層をブラインにより洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して真空で濃縮すると、白色微粉末 (9.2 g) が生成する。この物質 (1.5 g、7 mmol) をTHF (30 mL) に溶かし、CDI (1.47 g、9.1 mmol) により処理する。得られた溶液を65℃に2時間加熱し、室温に冷却してDBU (2.1 mL、13.9 mmol) および1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド (1.4 g、10.5 mmol) により処理した。得られた溶液を室温で一晩攪拌する。1 M HClの添加を使用してpHを約1に調整した後、THFの大部分を真空で除去する。得られたスラリーをEtOAcで抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄して無水MgSO₄で乾燥し、真空で濃縮するとアシルスルホンアミドA11-7が2.29 g生成する。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+Na]⁺ 計算値C₁₄H₂₄N₂NaO₅S : 355.41 ; 測定値 : 355.84。

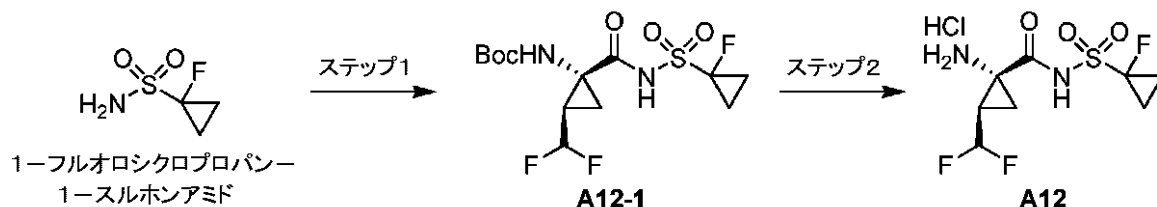
【0352】

ステップ10。中間体A11の調製。ジオキサン (1 mL) 中のアシルスルホンアミドA11-7 (0.25 g、0.75 mmol) をHCl (ジオキサン中4 M、2.8 mL、11.2 mmol) により室温で処理する。4時間後、この反応物を真空で濃縮すると0.20 gの中間体A-11が生成し、これをさらに精製することなく、引き続き使用する。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.87-1.84 (m, 0.5 H) ; 1.77-1.65 (m, 1.5 H) ; 1.58-1.46 (m, 2 H) ; 1.54 (d, J=8 Hz, 3 H) ; 1.34-1.26 (m, 3+1 H) ; 1.02-0.92 (m, 1 H) ; 0.83-0.77 (m, 1 H)。

【0353】

中間体A12の調製。

【化190】



【0354】

ステップ1。A12-1の調製：カルボン酸A9-1 (1 g、4 mmol) のTHF (15 mL) 溶液が入っている容器をCDI (0.84 g、5.2 mmol) により処理し、密封して2時間、75℃に加熱した。濁りのない黄褐色溶液を半分に分け、さらに精製することなく、中間体A12の調製におけるステップ1の残り、ならびに以下に詳述されている中間体A13の調製のために引き続き使用する。この溶液を1-フルオロシクロプロパン-1-スルホンアミド (0.42 g、3 mmol ; 国際特許公開第2009/14730号、107~110頁の実施例7のステップ1、4、および9に従って調製した) 、およびDBU (0.6 mL、4 mmol) により処理し、室温で一晩攪拌する。この溶液を1 M HClを用いて酸性にしてpHを約1にし、真空で濃縮してTHFの大部分を除去した。この水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をブラインにより洗浄して無

水 MgSO_4 で乾燥し、真空で濃縮して乾固させると A12-1 が 0.73 g 得られ、これをさらに精製することなく使用した。

【0355】

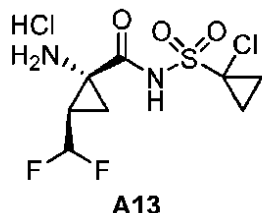
ステップ2。中間体 A12 の調製：アシルスルホンアミド A12-1 (0.25 g、0.67 mmol) をジオキサン 1 mL に溶かし、HCl (ジオキサン中 4 M、2.5 mL、11 mmol) により処理した。この反応物を室温で 2 時間攪拌し、真空で濃縮して乾固させると、定量的収率の中間体 A12 が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.04 (td, $J_{\text{H-F}} = 55.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H); 2.25–2.14 (m, 1H); 1.78–1.62 (m, 2H); 1.52–1.38 (m, 4H).

10

【0356】

中間体 A13 の調製。

【化191】



20

【0357】

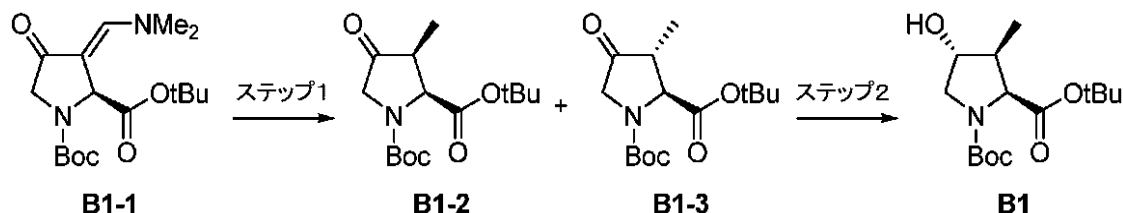
中間体 A13 は、ステップ1において、1-クロロシクロプロパン-1-スルホンアミドの代わりに1-クロロシクロプロパン-1-スルホンアミド (Li, Jら、Synlett、2006年、5巻、725～728頁によって調製した) を使用して、中間体 A12 と同様に調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.03 (td, $J_{\text{H-F}} = 54.8$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 2.32–2.18 (m, 1H); 2.06–1.92 (m, 2H); 1.80–1.68 (m, 2+1H); 1.56–1.44 (m, 1H); 1.44–1.37 (m, 1H).

【0358】

30

中間体 B1 の調製。

【化192】



【0359】

40

ステップ1および2。中間体 B1 の調製：エナミノン B1-1 (4.0 g、11.8 mmol、Camplo, M. ら、Tetrahedron、2005年、61巻、3725頁に従って調製した) をアセトン (120 mL) に溶解させ、反応容器を Ar によりパージした。Pd/C (10 重量% Pd、820 mg) を 1 回で添加し、この反応容器を H_2 により 2 回パージした。この反応物を 1 atm の H_2 下、室温で 15 時間攪拌し、次に、アセトンを用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中 30% EtOAc を用いてシリカゲルプラグにより濾過すると、ケトン B1-2 および B1-3 の約 2:1 混合物 (3.48 g) が白色固体として得られた。この混合物 (3.37 g、11.3 mmol) を Ar 下、THF (100 mL) に溶解させた。(R) – (+) – 2-メチル-CBS-オキサザボロリジンの 1 M トルエン溶液 (11.3 mL、11.3

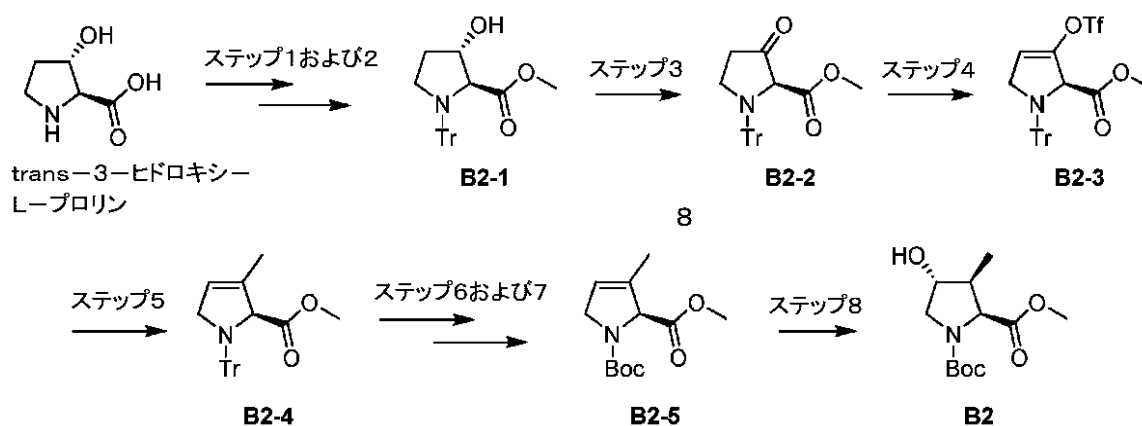
50

mmol) を1回で添加し、得られた溶液を -78°C に冷却した。次に、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ の1M CH_2Cl_2 溶液(11.3 mL)を5分間かけて滴下添加した。得られた溶液を20分間攪拌し、冷浴から取り出した。さらに15分後に、この反応物を周囲温度の水浴中に置いた。さらに7分後、 MeOH (20 mL)を滴下添加することにより、この反応をクエンチした。この反応混合物をさらに2.5時間攪拌した後、濃縮して EtOAc (300 mL)に溶解させ、0.2M HCl (200 mL)により洗浄した。相を分離し、水相を EtOAc (100 mL)で抽出した。合わせた有機相を濾過して固体を除去し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮した。粗製残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、シリカゲル20 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中25~40% EtOAc)により精製すると、中間体B1と他のジアステレオ生成物が一部分離された。混合したフラクションを貯めておき、シリカゲル9 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると、少量のジアステレオマー成分が混入した中間体B1が、白色固体(1.96 g)として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 観察された回転異性体) δ 4.25–4.15 (m, 1H), 4.13–4.04 (m, 1H), 3.91–3.79 (m, 1H), 3.28–3.09 (m, 1H), 2.41–2.23 (m, 1H), 2.04 (bs, 1H), 1.51–1.39 (m, 18H), 1.09–1.01 (m, 3H).

【0360】

中間体B2の調製。

【化193】



【0361】

ステップ1および2。B2-1の調製: trans-3-ヒドロキシ-L-プロリン(571 mg, 4.35 mmol, Chem-Impex International, Inc.)を MeOH に懸濁させ、 0°C に冷却した。塩化チオニル(1.6 mL, 22 mmol)を5分間かけて添加し、この溶液を室温まで温めた。この反応混合物を24時間攪拌した後、減圧下で濃縮するとメチルエステルが得られ、これをさらに精製することなく、続けた。粗製エステルを DCM (22 mL)に懸濁させ、 TEA (1.3 mL, 9.57 mmol)により処理した。この攪拌混合物を 0°C に冷却し、塩化トリチル(1.21 g, 4.35 mmol)を添加した。この反応混合物を一晩かけて徐々に室温にし、次に水性飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れた。水層を DCM により3回抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/Hex)によって精製すると、アルコールB2-1(1.27 g)が得られた。

【0362】

ステップ3。B2-2の調製: アルコールB2-1(1.23 g, 3.18 mmol)および4 ÅMS 2 gを DCM (16 mL)に懸濁させ、 NMO (560 mg, 4.78 mmol)および TPAP (76 mg, 0.218 mmol)で処理した。この混合物を

30分間攪拌した後、短いシリカパッドで濾過し、50% EtOAc/Hexにより溶出した。この濾液を濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（10%~30% EtOAc/Hex）によって精製すると、ケトンB2-2（0.99g）が得られた。

【0363】

ステップ4。B2-3の調製：LiHMDS（THF中1.0M、5.8mL、5.8mmol）をTHF（22mL）に添加し、この攪拌溶液を-78℃に冷却した。THF（6mL）中のケトンB2-2（2.14g、5.55mmol）の室温溶液を、カニューレにより5分間かけて滴下添加した。次に、B2-2が入っているフラスコをTHF（4mL）ですすぎ、このすすぎ液をカニューレにより反応混合物に滴下添加した。35分後、この反応混合物に、シリンジによりTHF（6mL）中のN-（5-クロロ-2-ピリジル）ビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（2.40g、6.11mmol）を5分間かけて滴下添加した。さらに1時間後、この反応混合物を室温まで温めた。さらに30分後、H₂O 20mLを添加することにより反応をクエンチし、Et₂Oにより希釈した。この有機溶液を10% NaOHにより洗浄してK₂CO₃で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。この粗製残渣を、1% TEA/Hexであらかじめ平衡化したシリカカラムにロードした。この物質をシリカゲルクロマトグラフィー（1% TEAを加えた0~15% EtOAc/Hex）によって精製すると、エノールトリフレートB2-3（1.89g）が得られた。

【0364】

ステップ5。B2-4の調製：エノールトリフレートB2-3（957mg、1.85mmol）をTHF（9mL）に溶解させ、Pd（PPh₃）₄（107mg、0.0925mmol）およびジメチル亜鉛（PhMe中2.0M、1.9mL、3.7mmol）により処理した。この反応混合物を室温で5時間攪拌し、次に、さらなるジメチル亜鉛（PhMe中2.0M、1.9mL、3.7mmol）を添加し、この反応物を15分間50℃に加熱した。室温に冷却した後、この混合物をEt₂Oにより希釈した。この有機溶液を10% NaOHにより2回洗浄し、次にMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。この粗製残渣B2-4をさらに精製することなく、続けた。

【0365】

ステップ6および7。B2-5の調製：化合物B2-4（1.85mmol、理論量）を1:1 MeOH/DCM（20mL）に溶解させ、HCl（ジオキサン中4.0M、2mL、8.0mmol）により処理した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮し、粗製物質をさらに精製することなく続けた。粗生成物であるアミン塩酸塩をBoc₂O（2.02g、9.25mmol）、DCM（18mL）、MeOH（1.8mL）、およびTEA（0.52mL、3.7mmol）で処理した。室温で2時間攪拌した後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、10% HCl、水性飽和NaHCO₃、およびブラインにより洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15%~40% EtOAc/Hex）によって精製すると、カルバメートB2-5（331mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₂H₂₀NO₄：242.14；測定値：243.26。

【0366】

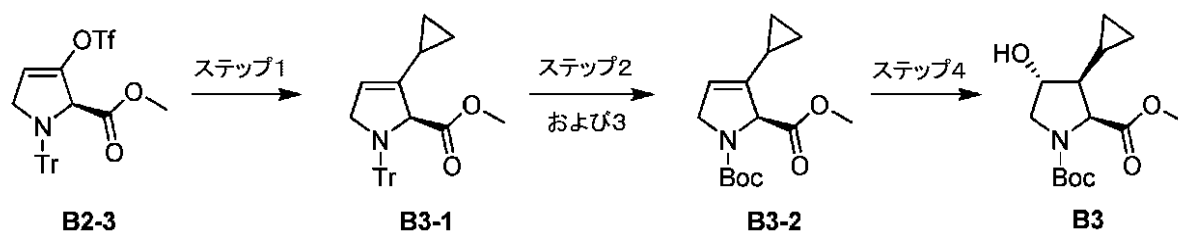
ステップ8。中間体B2の調製：カルバメートB2-5（345mg、1.43mmol）をTHF（7mL）に溶解させ、0℃に冷却した。BH₃・SMe₂錯体（THF中2.0M、0.79mL、1.58mmol）を滴下添加し、この反応混合物を徐々に室温にした。15時間後、H₂Oを滴下添加することにより反応をクエンチし（気泡発生が止まるまで添加した）、次に0℃に冷却した。過酸化水素（H₂O中30% w/w、0.73mL、7.2mmol）およびNaOH（H₂O中2.0M、0.86mL、1.72mmol）を素早く連続して添加し、この攪拌混合物を35分間50℃に加熱した。次に、この混合物をEt₂Oにより希釈し、H₂O、水性飽和NaHCO₃、およびブラインで連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。中間体B

2をさらに精製することなく、後の反応に使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₂H₂₂NO₅ : 260.15 ; 測定値 : 259.99。

【0367】

中間体B3の調製。

【化194】



10

【0368】

ステップ1。B3-1の調製：エノールトリフレートB2-3 (91mg、0.176mmol)をTHF (1.7mL)に溶解させ、臭化シクロプロピル亜鉛 (THF中0.5M、1.7mL、0.85mmol) およびPd(PPh₃)₄ (20mg、0.018mmol)により処理した。攪拌した反応混合物を50℃に2時間加熱し、次に室温に冷却して、EtOAcにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃ およびブラインにより連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0%~20% EtOAc/Hex) によっ

20

【0369】

ステップ2および3。B3-2の調製：ビニルシクロプロパンB3-1 (43mg、0.11mmol)を1:1 MeOH/DCM (10mL)に溶解させ、HCl (ジオキサン中4.0M、1mL、4.0mmol)により処理した。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、濃縮し、この粗製物質をさらに精製することなく、続けた。ステップ2の粗生成物をBoc₂O (229mg、1.05mmol)、DMAP (13mg、0.105mmol)、DCM (5mL)、およびTEA (0.293mL、2.10mmol)で処理した。この反応混合物を室温で5時間攪拌した後、EtOAcにより希釈し、10%HCl、水性飽和NaHCO₃により2回、およびブラインにより洗浄した。この有機溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10%~30% EtOAc/Hex) によって精製すると、カルバメートB3-2 (20mg)が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-(t-Bu)+H]⁺ 計算値 C₁₀H₁₄NO₄ : 212.09 ; 測定値 : 211.91。

30

【0370】

ステップ4。中間体B3の調製：カルバメートB3-2 (152mg、0.569mmol)をTHF (5.7mL)に溶解させ、0℃に冷却した。BH₃·SMe₂ 錯体 (THF中2.0M、0.31mL、0.63mmol)を滴下添加し、この反応混合物を徐々に室温にした。20時間後、H₂Oを滴下添加することにより反応をクエンチし (気泡発生が止まるまで添加した)、次に0℃に冷却した。過酸化水素 (H₂O中30% w/w、0.29mL、2.85mmol) およびNaOH (H₂O中2.0M、0.43mL、0.86mmol)を素早く連続して添加し、この攪拌混合物を30分間50℃に加熱した。次に、この混合物をEt₂Oにより希釈し、H₂O、水性飽和NaHCO₃、およびブラインで連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。中間体B3をさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-(t-Bu)+H]⁺ 計算値 C₁₀H₁₆NO₅ : 230.10 ; 測定値 : 230.03。

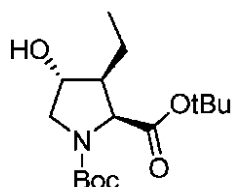
40

【0371】

50

中間体 B 4 の調製。

【化 1 9 5】



(2*S*, 3*S*, 4*R*)-ジ-*tert*-ブチル
3-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-
1, 2-ジカルボキシレート

B4

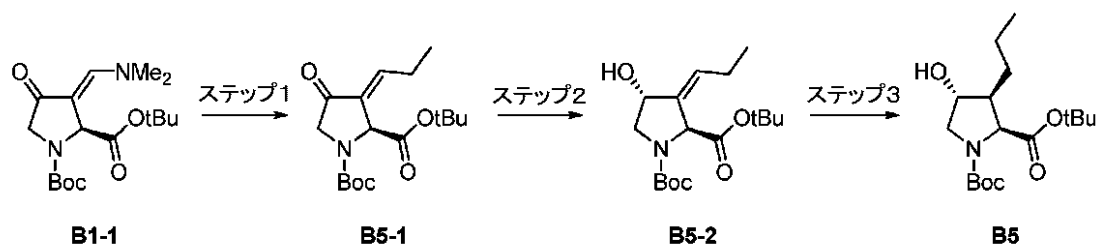
【0 3 7 2】

中間体 B 4 ((2*S*, 3*S*, 4*R*)-ジ-*tert*-ブチル 3-エチル-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート)は、Camplo, M. ら、Tetrahedron、2005年、61巻、3725頁に従って調製した。

【0 3 7 3】

中間体 B 5 の調製。

【化 1 9 6】



【0 3 7 4】

ステップ 1。エノン B 5-2 の調製：アルゴン雰囲気下、B 1-1 のテトラヒドロフラン (7.35 mL) 溶液に、-78℃でエチルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 3 M、1.47 mL、4.41 mmol) をシリンジにより添加した。2.5 時間後、この反応混合物を 30 分間かけて室温まで温め、この時点で、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) により希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (20 mL、2 回) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、中間体 B 5-1 (308.8 mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₇H₂₈NO₅ : 326.2 ; 測定値 : 326.2。

【0 3 7 5】

ステップ 2。B 5-2 の調製：アルゴン雰囲気下、エノン B 5-1 (308 mg、0.95 mmol) のメタノール (4.7 mL) 溶液に、室温で塩化セリウム (III) 七水和物 (566 mg、1.52 mmol) を添加した。得られた混合物を -78℃に冷却し、固体の水素化ホウ素ナトリウム (57.7 mg、1.52 mmol) を添加した。1 時間後、この反応混合物を 0℃まで温め、水性飽和塩化アンモニウム (20 mL) を添加した。得られた混合物を酢酸エチル (20 mL、2 回) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空中で濃縮すると、アリールアルコール B 5-2 (319.3 mg) が無色油状物として得られ、これを精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₇H₂₉NO₅ : 328.2 ; 測定値 : 328.2。

【0 3 7 6】

ステップ 3。中間体 B 5 の調製：アルゴン雰囲気下、アルコール B 5-2 (319 mg、0.98 mmol) のエタノール (4.9 mL) 溶液に、室温で Pd/C (10%、1

10

20

30

40

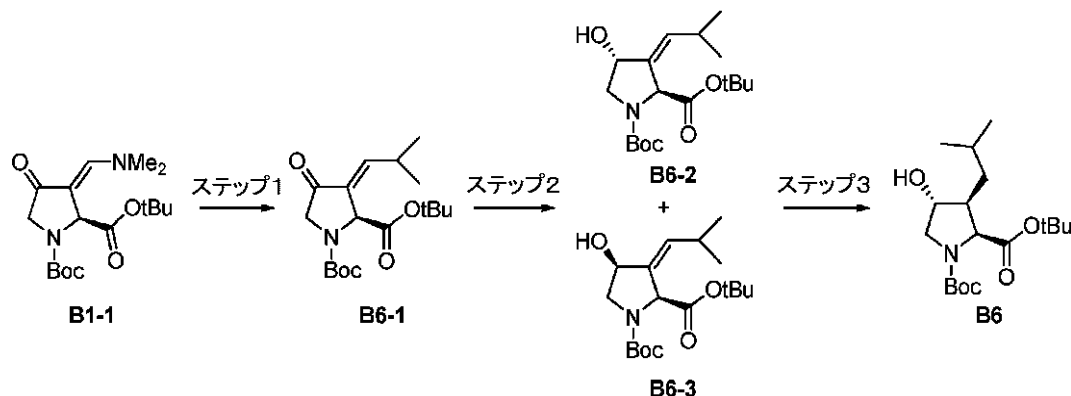
50

0.3.9 mg、0.097 mmol) を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、この反応混合物を室温で激しく攪拌した。16時間後、この反応混合物を酢酸エチル (25 mL) により希釈し、酢酸エチル洗浄液 (10 mL、3回) を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空で濃縮すると中間体 B5 (188 mg) が得られ、これを精製することなく、次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₁₇H₃₂NO₅: 330.2; 測定値: 330.3。

【0377】

中間体 B6 の調製。

【化197】



【0378】

ステップ1。B6-1の調製：アルゴン下、B1-1 (1.02 g、3.00 mmol) の-78℃に冷却したエーテル (60 mL) 溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミド (MeTHF中2.9 M、3.2 mL、9.3 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌した。反応混合物を水性飽和NH₄Clによりクエンチし、エーテルで3回抽出した。合わせた有機物を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%酢酸エチル) によって精製すると、B6-1 (743 mg) が薄黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.60 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 5.14 および 5.06 (回転異性体, d, J=2.4 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (d, J=8.8 Hz, 6H)。

【0379】

ステップ2。B6-2およびB6-3の調製：アルゴン下、B6-1 (740 mg、2.18 mmol) のメタノール (47 mL) 溶液に、室温でCeCl₃·7H₂O (1.32 g、3.50 mmol) を添加した。-78℃に冷却した後、水素化ホウ素ナトリウム (127 mg、3.34 mmol) を小分けにしてゆっくりと添加した。2時間後、反応混合物を0℃に温めた。15分後、反応混合物を水性飽和NH₄Clによりクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して濾過し、減圧下で濃縮すると、B6-2 (主) とB6-3 (副) の約3:1混合物が無色膜状物 (738 mg) として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.68-5.48 (m, 1H), 4.90-4.31 (m, 2H), 4.05-3.15 (m, 2H), 2.90-2.61 (m, 1H), 1.50-1.39 (br s, 18H), 1.02 (d, J=9.2 Hz, 6H)。

【0380】

ステップ3。中間体 B6 の調製：B6-2とB6-3 (341 mg、1.00 mmol) の約3:1混合物を酢酸エチル 28 mL に溶解させた。次に、パラジウム担持炭素 (10重量%、109 mg、0.11 mmol) を加え、混合物を水素雰囲気下、19時間水

10

20

30

40

50

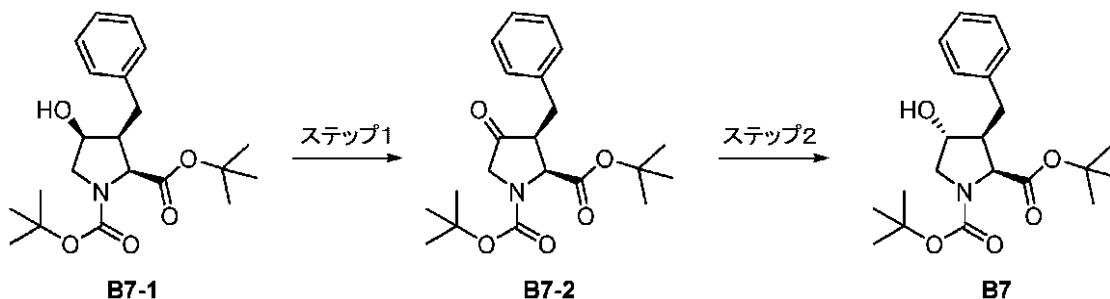
素化した。次に、混合物をセライトで濾過して酢酸エチルにより洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）によって精製すると、中間体B6（141mg）が無色油状物として得られた。¹H NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 4.31–4.17（m，2H），3.97–3.85（m，1H），3.21–3.07（m，1H），2.35–2.18（m，1H），1.92–1.78（m，1H），1.47–1.37（m，18H），1.35–1.19（m，2H），0.94（d，J=8.8Hz，6H）。

【0381】

中間体B7の調製。

10

【化198】



【0382】

20

ステップ1。B7-2の調製：アルゴン雰囲気下、アルコールB7-1（500mg、1.33mmol；Barreling，P.ら、Tetrahedron、1995年、51巻、4195頁に従って調製した）のDCM（6.65mL）溶液に、デスマーチンペルヨージナン（564mg、1.33mmol）を室温で添加した。2時間後、この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって直接精製すると、ケトンB7-2（431mg）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₁H₃₀NO₅：376.2；測定値：376.2。

【0383】

ステップ2。中間体B7の調製：アルゴン雰囲気下、中間体B7-2（410mg、1.09mmol）および（R）-（+）-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン（Aldrich、トルエン中1M、1.09mL、1.09mmol）のTHF（5.45mL）溶液に、-78℃でBH₃・THF（トルエン中1M、2.18mL、2.18mmol）を添加した。1時間後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（15mL）によりクエンチし、得られた混合物を室温まで温めた。相を分離し、水相をDCMにより2回（20mL）抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって精製すると、中間体B7（390.9mg、4：1ジアステレオ混合物）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₁H₃₂NO₅：378.2；測定値：378.5。

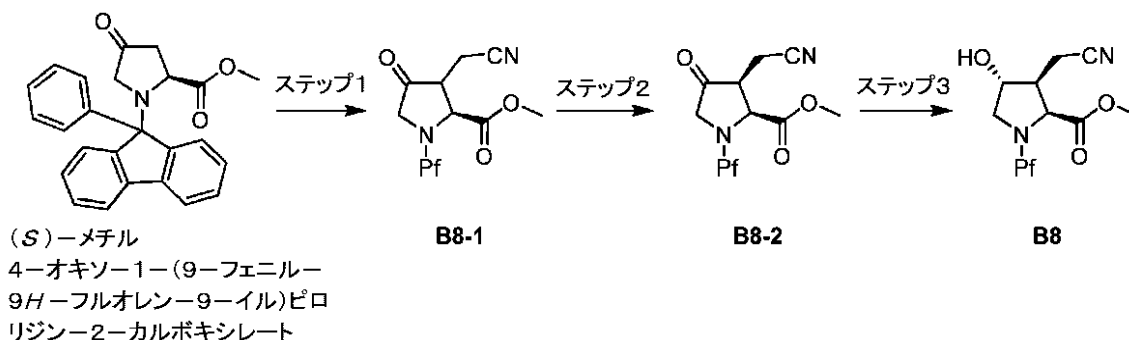
30

40

【0384】

中間体B8の調製。

【化 199】



10

【0385】

ステップ1。B8-1の調製。(S)-メチル4-オキソ-1-(9-フェニル-9H-フルオレン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート(383mg、1mmol、Sardina, F. J., Blanco, M.-J. J. Org. Chem.、1996年、61巻、4748頁において記載されている通り調製した)の冷(-78℃)THF/HMPA(3.8mL/0.4mL)溶液に、n-BuLi(0.44mL、1.1mmol、ヘキサン中2.5M)を添加した。得られた溶液を-78℃~-50℃で1.5時間攪拌し、次にプロモアセトニトリル(0.2mL、3mmol)を添加した。温度を-10℃に到達させながら(4時間)、反応混合物を攪拌した。この反応混合物に、水性飽和NH₄Cl(1mL)およびEtOAc(15mL)を入れた。有機層を分離し、水層をEtOAc(10mL)で抽出した。両方の有機層を合わせ、H₂Oおよびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、ジアステレオ混合物B8-1(170mg)が無色油状物として得られた。

20

【0386】

ステップ2。B8-2の調製：B8-1(140mg、0.33mmol)の冷(-78℃)THF/DMPU(1.5mL/0.75mL)溶液に、KHMDs(0.4mL、0.4mmol、THF中1M)を添加した。得られた溶液を-78℃で1.5時間攪拌した。次に、HOAc(0.1mL)を添加した。この反応混合物に、水性飽和NH₄Cl(1mL)およびEtOAc(15mL)を入れた。有機層を分離し、水層をEtOAc(10mL)で抽出した。両方の有機層を合わせ、H₂Oおよびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、ケトンB8-2(120mg)が無色油状物として得られた。

30

【0387】

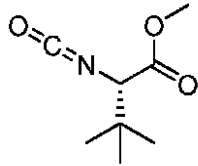
ステップ3。中間体B8の調製。オーブンで乾燥し、窒素を流したフラスコに、BH₃・THF(0.28mL、0.28mmol)を添加し、続いて(R)-(+)-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン(0.012mL、0.03mmol、トルエン中1.0M)を添加した。B8-2(120mg、0.28mmol)のTHF(0.5mL)溶液を滴下添加した。この反応混合物を室温で60分間攪拌し、次に、水性1.0M HCl(0.2mL)を添加することによりクエンチした。EtOAc(20mL)を添加し、有機相を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。有機層を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、中間体B8(100mg)が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺(m/z)：[M]⁺計算値C₂₇H₂₄N₂O₃：424.49；測定値：424.77。

40

【0388】

中間体C1の調製。

【化 2 0 0】



メチル
3-メチル-N-(オキシ
メチレン)-L-バリネート

C1

10

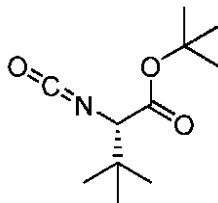
【0 3 8 9】

メチル 3-メチル-N-(オキシメチレン)-L-バリネート (中間体 C 1) は、国際特許公開第 2 0 1 0 / 1 1 5 6 6 号 (これ以降、「WO ' 5 6 6」とする)、1 4 頁の中間体 B 1 のステップ 3 に従って調製した。

【0 3 9 0】

中間体 C 2 の調製。

【化 2 0 1】



tert-ブチル
3-メチル-N-(オキシ
メチレン)-L-バリネート

C2

20

【0 3 9 1】

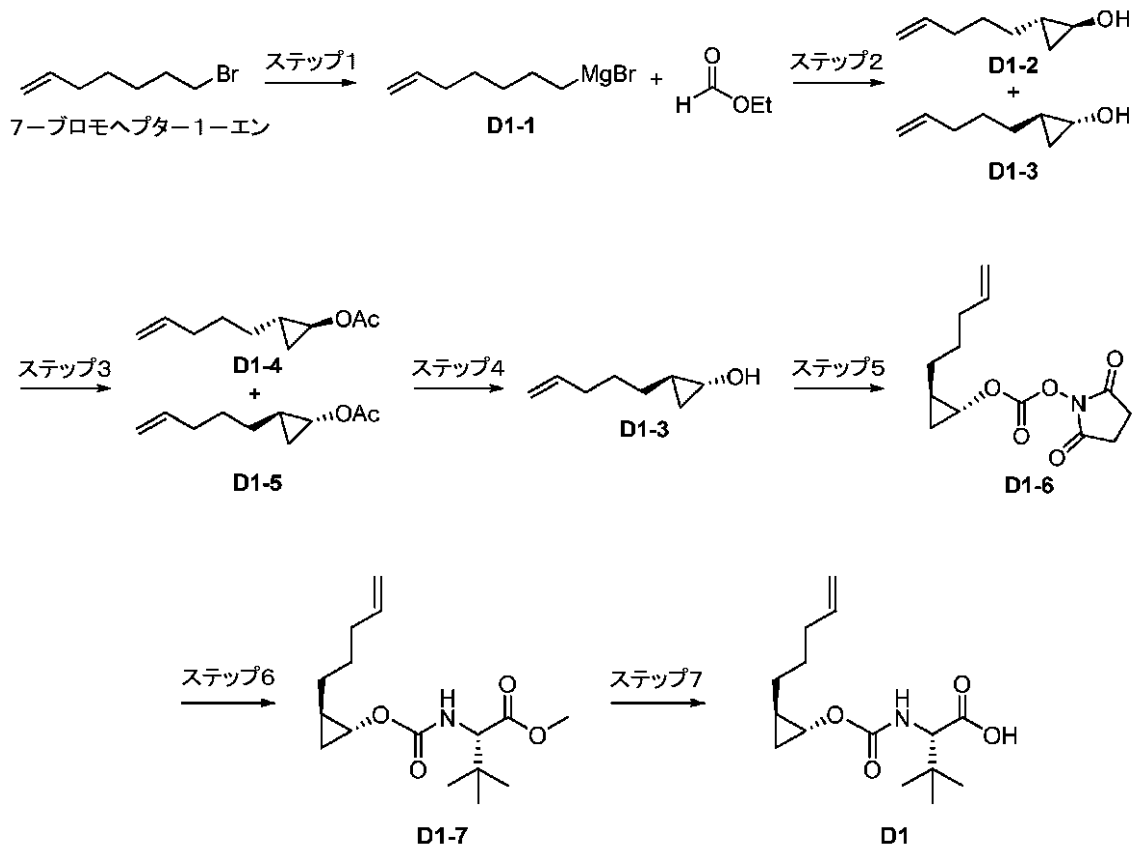
中間体 C 2 (*tert*-ブチル 3-メチル-N-(オキシメチレン)-L-バリネート) は、WO ' 5 6 6、1 4 頁の中間体 B 1 のステップ 3 において、メチル 3-メチル-L-バリネートの代わりに *tert*-ブチル 3-メチル-L-バリネート (B a c h e m A G) を使用して、中間体 C 1 と同様の方法で調製した。

30

【0 3 9 2】

中間体 D 1 の調製。

【化 2 0 2】



10

20

【0 3 9 3】

ステップ1および2. *trans*-シクロプロパノールD1-2とD1-3の混合物の調製: Mg (32.2 g, 1.34 mol) を含有する三つ口丸底フラスコに、THF (1000 mL) を入れた。7-ブROMOヘプター1-エン (216 g, 1.22 mol) のTHF (600 mL) 溶液を滴下漏斗に入れた。この反応物に、ヨウ素の結晶1粒、および7-ブROMOヘプター1-エン溶液20 mLを添加した。この溶液を加熱して還流し、7-ブROMOヘプター1-エン溶液の残りを滴下添加した。添加の終了後、この混合物をさらに2時間還流し、次に室温に冷却するとグリニャール試薬D1-1の溶液が生成し、この溶液を次に、室温で、ギ酸エチル (30 g, 0.41 mol) およびTi(Oi-Pr)₄ (115.2 g, 0.41 mol) のTHF (1200 mL) 溶液に滴下添加した。この混合物を一晩攪拌した後、1600 mLの水性10% H₂SO₄に注ぎ入れ、MTBE (1500 mL、3回) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、31.0 gの*trans*-シクロプロピルアルコールD1-2とD1-3の混合物が黄色油状物として得られた。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 5.77–5.70 (m, 1H), 4.96–4.86 (m, 2H), 3.15–3.12 (m, 1H), 2.03–1.98 (m, 2H), 1.75 (br s, 1H), 1.45–1.37 (m, 2H), 1.20–1.15 (m, 1H), 1.06–1.01 (m, 1H), 0.89–0.82 (m, 1H), 0.63–0.59 (m, 1H), 0.24 (q, J = 6.0 Hz, 1H).

30

40

【0 3 9 4】

ステップ3. 酢酸シクロプロピルD1-4およびD1-5の混合物の調製: 1000 mL 丸底フラスコに、*trans*-シクロプロピルアルコールD1-2とD1-3の混合物 (60.3 g, 0.48 mol)、DCM (700 mL)、およびTEA (62.9 g, 0.62 mol) を添加した後、この溶液をアセトン/氷浴中、<5℃の内部温度まで冷

50

却した。この溶液に、内部温度を $<10^{\circ}\text{C}$ に維持しながら、塩化アセチル(41.3 g、 0.53mol)を30分間かけて滴下添加した。次に、得られたスラリーを室温まで温め、2時間攪拌した。この反応混合物を水350 mLにより希釈した。二相混合物を分液漏斗に移し、水層を除去した。有機層を水性2N HCl(480 mL)、次に水性飽和 NaHCO_3 (500 mL)により洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥した。この溶媒を真空中で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、D1-4とD1-5の混合物(56.3 g)が黄色油状物として得られた。TLC情報(P/EtOAc = 5/1)、 R_f (出発原料) = 0.4; R_f (生成物) = 0.8。

【0395】

ステップ4。D1-3の調製：1000 mL丸底フラスコに、水性0.1M リン酸緩衝液(pH7)で飽和させたMTBE(680 mL)中のD1-4とD1-5の混合物(39 g、 0.23mol)の溶液を添加した。このフラスコを氷浴に置き、加水分解反応の間、およそ 10°C の内部温度に維持し、Novozyme 435を3.0 g添加することにより、この反応を開始した。転化率が約40%に達するまで 10°C でおよそ6時間反応させた。この反応混合物を濾過し、固体に固定化した酵素をMTBE 200 mLにより3回洗浄した。得られたMTBE溶液を真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、D1-3(11.3 g)が黄色油状物として得られた。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.80–5.75 (m, 1H), 5.02–4.91 (m, 2H), 3.20–3.17 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 3H), 1.50–1.43 (m, 2H), 1.26–1.22 (m, 1H), 1.17–1.08 (m, 1H), 0.7–0.89 (m, 1H), 0.70–0.65 (m, 1H), 0.32–0.27 (m, 1H)。

【0396】

ステップ5。D1-6の調製：シクロプロパノールD1-3(17.7 g、 0.140mol)を 0°C でMeCN(300 mL)に溶解させた。この溶液に、DSC(72.0 g、 0.280mol)およびTEA(42.42 g、 0.420mol)を添加した。この反応混合物を 40°C に温めて一晩攪拌し、次に、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、D1-6(25.8 g)が黄色固体として得られた。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 5.84–5.77 (m, 1H), 5.05–4.96 (m, 2H), 4.09–4.03 (d, $J = 24\text{Hz}$, 1H), 2.86 (s, 4H), 2.12–2.06 (m, 2H), 1.58–1.51 (m, 2H), 1.33–1.27 (m, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.68–0.62 (m, 1H)。

【0397】

ステップ6。D1-7の調製：D1-6(10 g、 0.0374mol)のTHF(374 mL)溶液に、L-tert-ロイシンメチルエステル塩酸塩(10.2 g、 0.056mol)およびTEA(11.3 g、 0.112mol)を添加した。この溶液を 40°C で一晩攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣をEtOAcにより希釈して水およびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、D1-7(10.2 g)が黄色油状物として得られた。LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 298.2; 測定値: 298.0。

【0398】

ステップ7。中間体D1の調製。MeOH/H₂O(447 mL/223 mL)の2:1混合物中のD1-7(20 g、 0.067mol)の溶液をLiOH $\cdot$ H₂O(11.3 g、 0.269mol)により処理し、次に 60°C で4時間加熱した。この反応混合物を冷却して体積が半分になるまで濃縮し、MTBEで抽出した。次に、この水溶液を水性1N HCl(400 mL)を用いて酸性にし、EtOAc(400 mL $\times$ 3)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると中間

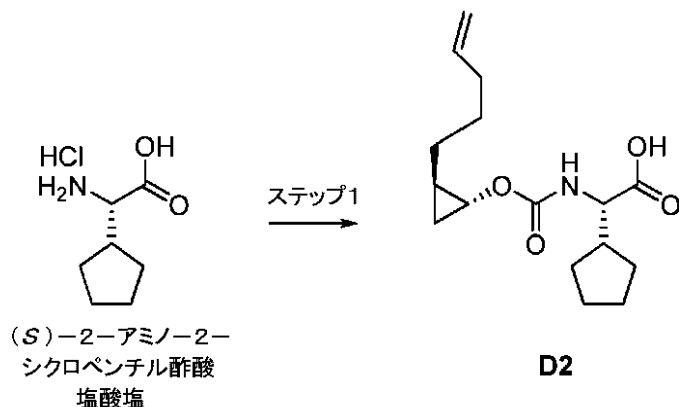
体 D 1 (18 g) が得られた。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 10.5–9.4 (br, 1H), 5.82–5.71 (m, 1H), 5.20–5.17 (m, 1H), 4.99–4.91 (m, 2H), 4.19–4.16 (m, 1H), 3.86–3.68 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.53–1.32 (m, 2H), 1.30–1.20 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 1H), 1.11–0.99 (s, 9H), 0.80–0.75 (m, 1H), 0.49–0.47 (m, 1H).

【0399】

中間体 D 2 の調製。

10

【化203】



20

【0400】

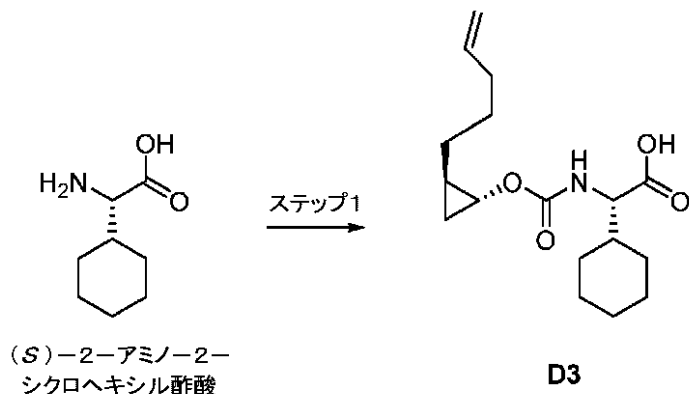
ステップ1. 中間体 D 2 の調製: THF (20 mL) 中の D 1-6 (600 mg、2.25 mmol) および (S)-2-アミノ-2-シクロペンチル酢酸塩酸塩 (386 mg、2.7 mmol、Betapharma Inc.) の懸濁液に蒸留水 (6 mL) およびトリエチルアミン (0.94 mL、6.74 mmol) を添加した。均一溶液を約18時間攪拌した。THFを蒸発させて、水性残渣を水 (20 mL) により希釈した。この混合物を1N NaOH (pH > 10) により塩基性化し、次に、酢酸エチルにより2回 (20 mL) 洗浄した。次に、水相を1N HClにより酸性 (pH < 2) にし、得られた溶液を酢酸エチルで2回 (20 mL) 抽出した。合わせた有機相を無水 MgSO_4 で乾燥して濃縮すると、中間体 D 2 (500 mg) が褐色油状物として得られた。これを精製することなく、後のステップに使用した。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 296.2; 測定値: 296.3。

30

【0401】

中間体 D 3 の調製。

【化204】



40

【0402】

ステップ1. 中間体 D 3 の調製: 水 (15 mL) 中の D 1-6 (800 mg、3 mmol)

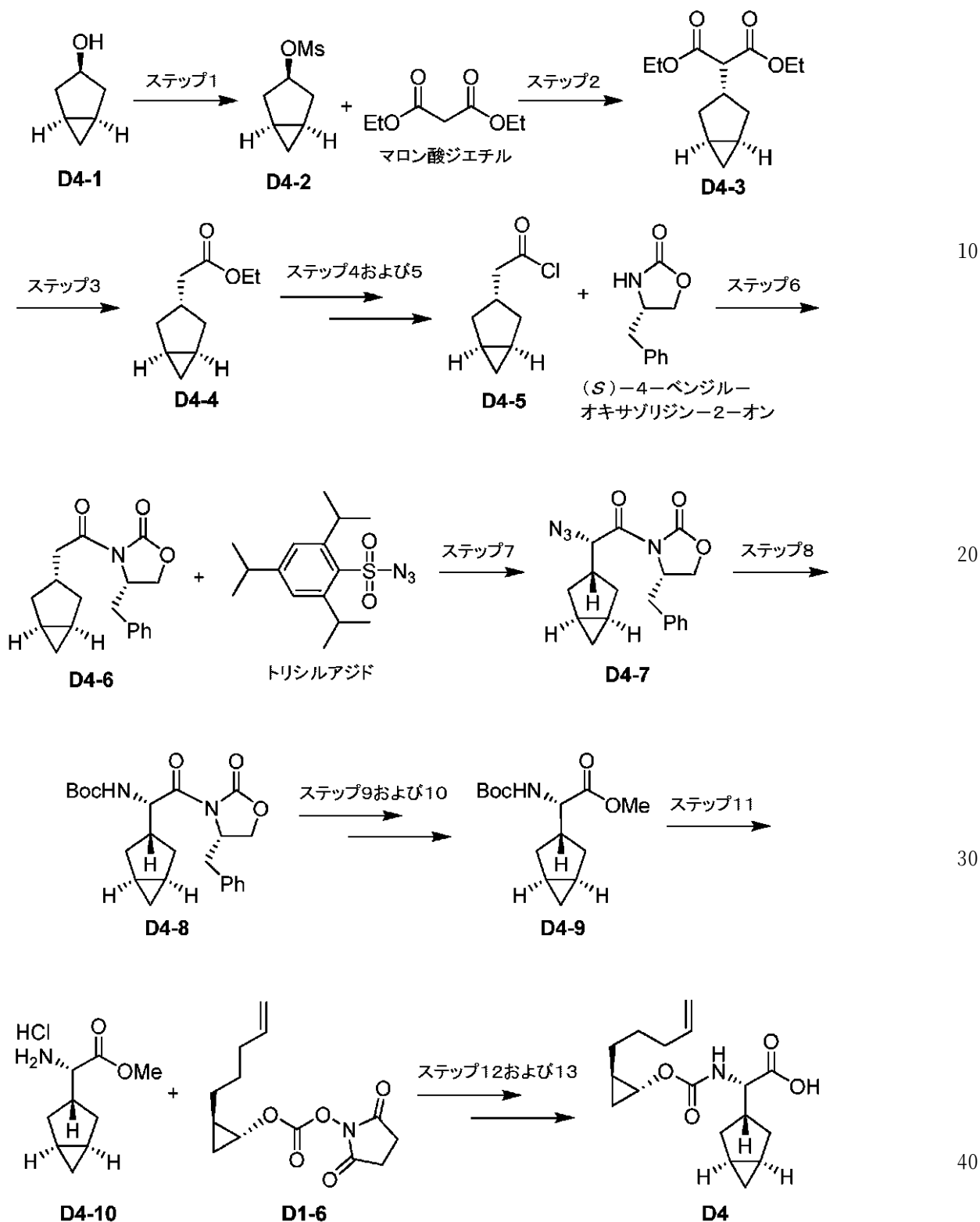
50

1) および (S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル酢酸 (519 mg、3.3 mmol; Alfa Aesar) の懸濁液に K_3PO_4 (1.27 g、6 mmol) を添加した。均一溶液を室温で5時間撹拌した。反応混合物に水 (15 mL) および EtOAc (15 mL) を入れた。有機層を分離し、水層を EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、1N HCl、 H_2O およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。この有機溶液を濃縮すると、中間体 D3 (850 mg) が油状物として得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $C_{17}H_{28}NO_4$: 310.4; 測定値: 310.3。

【0403】

中間体 D4 の調製。

【化 2 0 5】



【0404】

ステップ1。D4-2の調製：二環式アルコールD4-1（2.9g、29.5mmol、米国特許第8,178,491B2号（これ以降、「US'491」とする）、192頁）の項目Aの中間体1に従って調製した）をDCM（60mL）に溶解させ、TEA（8.2mL、59mmol）を添加した。この攪拌混合物を0℃に冷却し、MsCl（3.4mL、44mmol）を添加した。反応混合物を室温まで徐々に温めた。18時間後、この反応混合物をH₂Oに注ぎ入れた。水層をDCMで抽出（2×）し、次に、合わ

せた有機物を MgSO_4 で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（20%～50% EtOAc/Hex）によって精製すると、D4-2（3.73 g）が得られた。

【0405】

ステップ2。D4-3の調製： NaH （1.69 g、42.3 mmol）をTHF（100 mL）に懸濁させ、この混合物を0℃に冷却した。マロン酸ジエチル（6.4 mL、47 mmol）を4分間かけて滴下添加し、この攪拌混合物を室温まで温めた。さらに1時間後、THF（20 mL）中のメシレートD4-2（3.73 g、21.2 mmol）を添加し、この反応混合物を15時間加熱して還流した。この時間の後、この反応混合物を室温に冷却し、水性飽和 NaHCO_3 に注ぎ入れた。水層をEtOAcで抽出（2×）した。次に、この有機物を MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（0%～15% EtOAc/Hex）によって精製すると、D4-3（4.64 g）が得られた。

10

【0406】

ステップ3。D4-4の調製：マロン酸エステルD4-3（4.64 g、19.3 mmol）をDMSO（20 mL）に溶解させ、次に NaCl （1.24 g、21.2 mmol）および水（0.694 mL、38.6 mmol）を添加した。この攪拌混合物を170℃に48時間加熱し、次に室温まで冷却して、 Et_2O により希釈した。この有機溶液を H_2O により2回、次にブラインにより洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（5%～15% EtOAc/Hex）によって精製すると、D4-4（2.83 g）が得られた。

20

【0407】

ステップ4および5。D4-5の調製：エチルエステルD4-4（2.83 g、16.8 mmol）および LiOH （ H_2O 中1 M、34 mL、34 mmol）の EtOH （68 mL）溶液を室温で一晩攪拌し、次に、減圧下で濃縮し EtOH を除去した。残存物質を H_2O により希釈し、 DCM により2回洗浄した。水相を10% HCl により酸性にしてpHを1～2にし、次に、 DCM により3回抽出した。この DCM 溶液を MgSO_4 で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた粗製カルボン酸を DCM （100 mL）に溶解させ、DMF（5滴）により処理した。塩化オキサリル（2.2 mL、25 mmol）を注意深く添加した。一晩攪拌した後、この反応混合物を減圧下で濃縮するとD4-5が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。

30

【0408】

ステップ6。D4-6の調製：（S）-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン（3.57 g、20.2 mmol）をTHF（80 mL）に溶解させ、-78℃に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ （ヘキサン中1.6 M、12.6 mL、20.2 mmol）を7分間かけて滴下添加し、この反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。次に、リチウム化したオキサゾリジノン含有しているこの溶液を、-78℃の酸塩化物D4-5（16.8 mmol）のTHF（80 mL）溶液に、カニューレによって6分間かけて添加した。この反応混合物を-78℃でさらに30分間攪拌した後、水性1 M NaHSO_4 を添加することによりクエンチした。水相をEtOAcで抽出し、有機層を MgSO_4 で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（10%～40% EtOAc/Hex）によって精製すると、D4-6（4.32 g）が得られた。 LCMS-ESI^+ （m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ：300.16；測定値：300.14。

40

【0409】

ステップ7。D4-7の調製： KHMDs （ PhMe 中0.5 M、3.4 mL、1.7 mmol）のTHF（5 mL）溶液を-78℃に冷却し、それとは別のTHF（5 mL）中のオキサゾリジノンD4-6（465 mg、1.55 mmol）の-78℃溶液をカニューレにより滴下添加した。30分後、トリシルアジド（576 mg、1.86 mmol）のTHF（5 mL）溶液（-78℃）をカニューレにより添加した。3分後、 AcOH

50

(0.41 mL、7.13 mmol) を添加することにより反応をクエンチし、この反応混合物を2時間、30℃に加熱した。冷却後、この混合物をブラインに注ぎ入れた。水層をDCMにより3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(4%~25% EtOAc/Hex)によって精製すると、アジドD4-7(367 mg)が得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値C₁₈H₂₁N₄O₃: 341.16; 測定値: 341.10。

【0410】

ステップ8。D4-8の調製: アジドD4-7(367 mg、1.08 mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(471 mg、2.16 mmol)をEtOAc(20 mL)に溶解させた。10% Pd/C(197 mg)を添加し、雰囲気をH₂に置き換えた。この懸濁液を1 atmのH₂下で20時間攪拌し、次にセライトで濾過して減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(15%~30% EtOAc/Hex)によって精製すると、D4-8(376 mg)が得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M-(t-Bu)+H]⁺ 計算値C₁₉H₂₃N₂O₅: 359.16; 測定値: 359.43。

【0411】

ステップ9および10。D4-9の調製: カルバメートD4-8(376 mg、0.907 mmol)をTHF(9 mL)に溶解させ、0℃に冷却した。H₂O₂(H₂O中30%、0.463 mL、4.54 mmol)およびLiOH(H₂O中1 M、2.7 mL、2.7 mmol)を添加した。この反応物を0℃でさらに2時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた濃縮物をH₂Oに注ぎ入れ、この水溶液をEt₂Oにより2回洗浄し、次に、酸性にしてpHを1~2にし、DCMにより3回抽出した。合わせた抽出物をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた粗製残渣をDCM(8 mL)およびMeOH(1 mL)に溶解させ、トリメチルシリルジアゾメタン(ヘキサン中2 M、0.9 mL、1.8 mmol)により処理した。室温で40分間攪拌した後、10% AcOH/MeOHを添加することによりこの反応をクエンチし、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(4%~25% EtOAc/Hex)によって精製すると、D4-9(167 mg)が得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ 4.98 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J=7.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.77-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (m, 2H), 0.28 (dd, J=7.2 Hz, 13.3 Hz, 1H), 0.13 (d, J=3.7 Hz, 1H)。

【0412】

ステップ11。D4-10の調製: カルバメートD4-9(223 mg、0.828 mmol)をDCM(4 mL)に溶解させ、HCl(ジオキサン中4.0 M、1 mL、4.0 mmol)により処理した。室温で17時間攪拌した後、この反応混合物を減圧下で濃縮するとアミン塩酸塩D4-10が得られ、これを精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値C₉H₁₆NO₂: 170.12; 測定値: 170.04。

【0413】

ステップ12および13。中間体D4の調製: H₂O(1.4 mL)中のアミン塩酸塩D4-10(0.828 mmol、理論量)を、新しく調製したD1-6(1.35 mmol)のDMF(1.4 mL)溶液により処理した。K₃PO₄(703 mg、3.31 mmol)を添加し、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAcにより希釈した後、有機層を水性10% HClおよびブラインにより洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0%~25% EtOAc/Hex)によって精製すると、期待したカルバメート(239 mg)が得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値C₁₈H₂₈NO₄: 322.19。

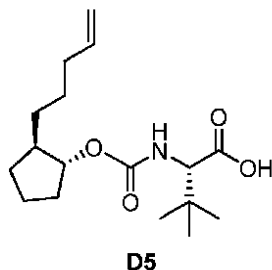
20; 測定値: 323.00。この物質 (239 mg、0.744 mmol) を MeOH に溶解させ、LiOH (H₂O 中 1.0 M、5.0 mL、5.0 mmol) により処理した。室温で 1 時間攪拌した後、MeOH を減圧下で除去した。水溶液を水性 10% HCl により酸性にして pH を 1~2 にし、DCM により 3 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮すると、中間体 D4 (229 mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₁₇H₂₆NO₄: 308.2; 測定値: 307.9。

【 0 4 1 4 】

中間体 D 5 の調製。

【化 2 0 6】

10



【 0 4 1 5 】

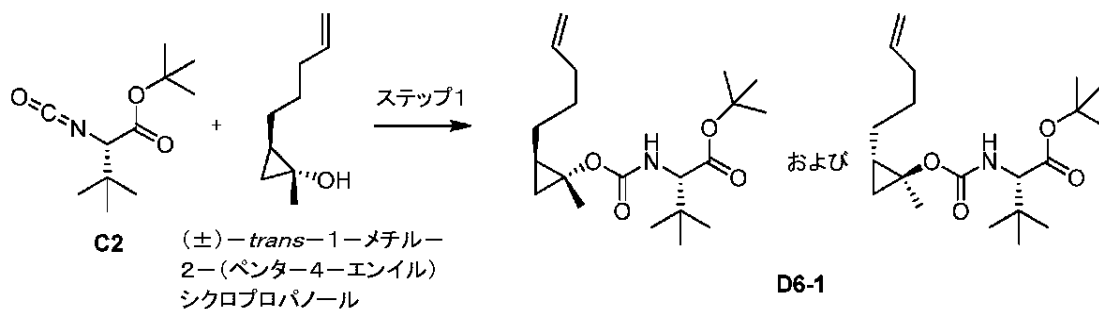
中間体D5は、Li, H. らのSynlett、2011年、10巻、1454頁において詳述されている手順に従って調製した。

20

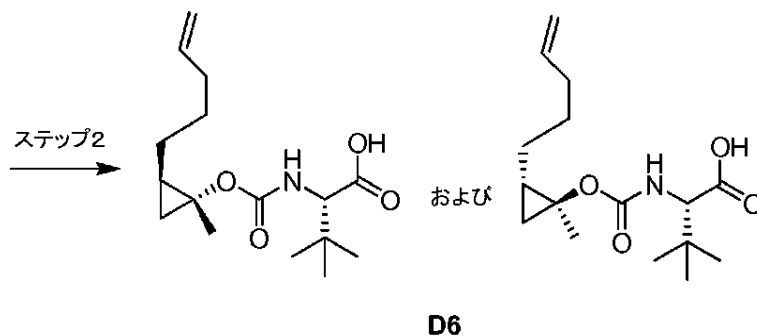
【 0 4 1 6 】

中間体混合物 D 6 の調製。

【化 2 0 7】



30



40

【 0 4 1 7 】

ステップ1。カルバメートのジアステレオ混合物D6-1の調製：中間体C2（1.34g、6.31mmol）、（±）-trans-1-メチル-2-（ペンター4-エニル）シクロプロパノール（590mg、4.208mmol；WO2011014487、36頁の中間体C3に関する手順に従って調製した）、DMAP（514mg、4.21mmol）、およびDIPEA（2.93mL、16.83mmol）をトルエン（14mL）中で混合した。反応物を90℃で18時間加熱した。この反応物をEt₂O（2

50

5 mL) および水性 1 N HCl (75 mL) により希釈して十分に攪拌し、有機物を除去した。水層をエーテル (50 mL) により 3 回抽出し、有機物を合わせてブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製油状物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、1 : 1 ジアステレオ混合物 D6-1 が透明な油状物 (820 mg) として得られた。LCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+Na]⁺ 計算値 C₂₀H₃₅NNaO₄ : 376.3 ; 測定値 : 376.2。

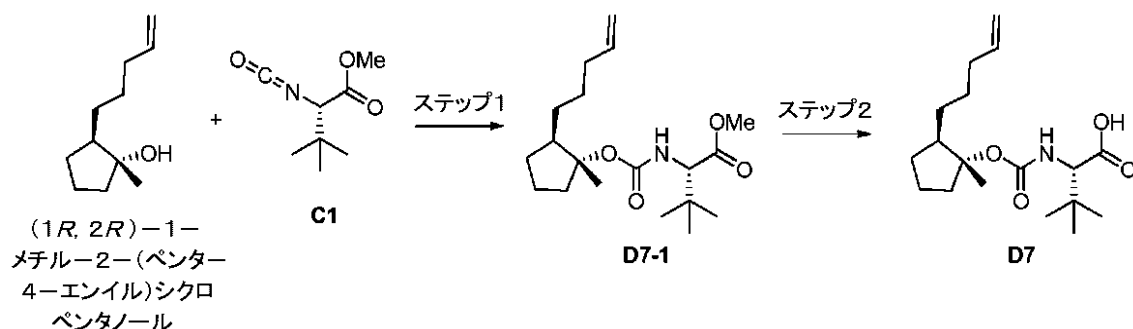
【0418】

ステップ 2。ジアステレオ中間体混合物 D6 の調製。ジアステレオ混合物 D6-1 を DCM (2 mL) に溶かし、室温で TFA (2 mL) により処理した。1.5 時間後、反応物を真空中で濃縮し、クロロホルムを用いて繰り返し共蒸発させて残存 TFA を除去し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、中間体 D6 の 1 : 1 ジアステレオ混合物が褐色油状物 (536 mg) として得られた。LCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+Na]⁺ 計算値 C₁₆H₂₇NNaO₄ : 320.2 ; 測定値 : 320.1。

【0419】

中間体 D7 の調製。

【化208】



【0420】

ステップ 1。D7-1 の調製 : (1R, 2R)-1-メチル-2-(ペンター4-エンイル)シクロペンタノール (220.9 mg、1.313 mmol ; 国際特許公開第 2008/057209 号 (これ以降、「WO '209」とする)、45 頁の中間体 B26 に関する手順に従って調製した) および中間体 C1 (337.1 mg、1.969 mmol) を、トルエン (4.4 mL) 中、DIPEA (0.91 mL、5.252 mmol) および DMAP (160.4 mg、1.313 mmol) により処理した。この混合物を 85 °C で 21 時間加熱した。溶液をエーテル (80 mL) により希釈した。溶液を水性 1 N HCl (30 mL) およびブライン (30 mL) により連続して洗浄した。得られた有機層を Na₂SO₄ で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去した後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 13% 酢酸エチル) によって精製すると、D7-1 (249.5 mg、0.735 mmol) が無色油状物として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 各回転異性体は全 H 値 × 存在分率として表わしている) δ 5.76–5.92 (m, 1H), 5.12 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3 x 4/10 H), 3.73 (s, 3 x 6/10 H), 1.80–2.15 (m, 7H), 1.04–1.74 (m, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.04 (s, 9 x 4/10 H), 0.97 (s, 9 x 6/10 H)。

【0421】

ステップ 2。中間体 D7 の調製 : エステル D7-1 (249.5 mg、0.735 mmol) を、MeOH/THF (4 mL/4 mL) 中、水性 2 M LiOH 水溶液 (2 mL、4.0 mmol) により室温で 25 時間処理した。次に、この反応混合物を水性 1 N HCl (5 mL) および水性ブライン (25 mL) により処理して、わずかに酸性にした

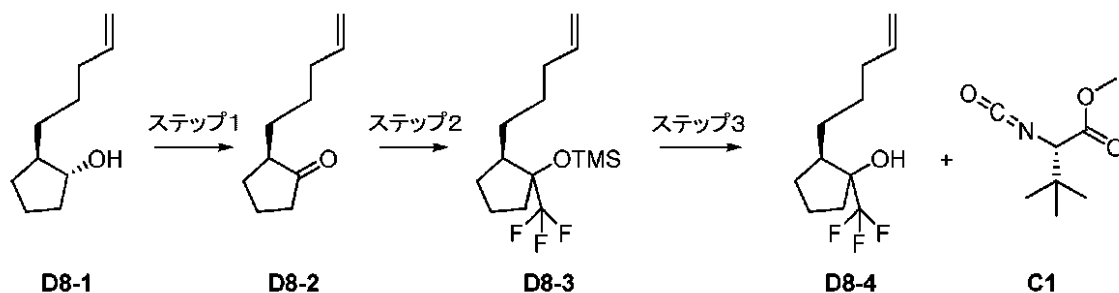
。この混合物を CH_2Cl_2 (30 mL) により3回抽出した。有機層を水性ブライン (30 mL) により洗浄した。得られた有機層を Na_2SO_4 で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去した後、溶媒を減圧下で除去すると、中間体D7 (191.2 mg、0.587 mmol) が無色油状物として得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (br s, 1 H), 5.72–5.90 (m, 1 H), 5.12 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 4.94 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 1.80–2.16 (m, 7 H), 1.04–1.74 (m, 6 H), 1.35 (s, 3 H), 1.02 (s, 9 H).

10

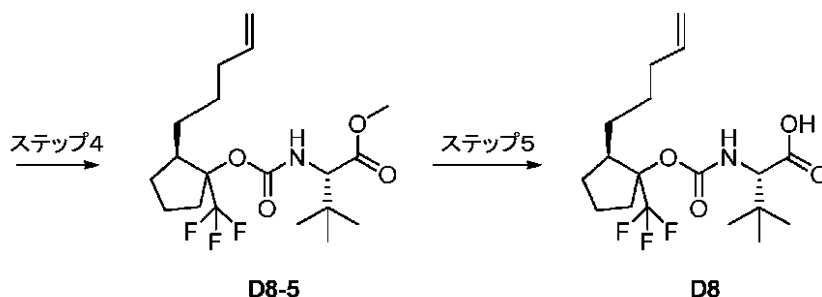
【0422】

中間体混合物D8の調製。

【化209】



20



30

【0423】

ステップ1。D8-2の調製：アルゴン雰囲気下、中間体D8-1 (500 mg、3.24 mmol、WO '209、36頁に従って調製した) の DCM (6.65 mL) 溶液に、デスマーチンペルヨージナン (1.37 g、3.24 mmol) を室温で添加した。6時間後、この反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって直接精製すると、ケトンD8-2 (252 mg) が無色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddt, $J=16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1 H), 5.05–4.92 (m, 2 H), 2.38–1.93 (m, 7 H), 1.87–1.68 (m, 2 H), 1.60–1.37 (m, 3 H), 1.35–1.20 (m, 1 H).

40

【0424】

ステップ2。ジアステレオ混合物D8-3の調製：アルゴン雰囲気下、ケトンD8-2 (385 mg、2.53 mmol) および TMSCF_3 (749 μL 、5.07 mmol) の THF (2.3 mL) 溶液に、 CsF (7.0 mg、46 μmol) を室温で添加した。2.5時間後、この反応混合物を水 (10 mL) により希釈し、得られた混合物を DCM (10 mL) により2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、シリルエーテルD8-3 (714 mg、

50

1 : 1 ジアステレオ混合物) が無色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.67 (ddt, $J=13.3, 10.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.91–4.76 (m, 2H), 2.02–1.00 (m, 13H), 0.00 (s, 9H).

【0425】

ステップ3. ジアステレオ混合物 D8-4 の調製: アルゴン雰囲気下、D8-3 (700 mg, 2.38 mmol) の THF (11.9 mL) 溶液に、室温で TBAF (THF 中 1 M, 2.38 mL, 2.38 mmol) を添加した。30 分後、この反応混合物をジクロロメタン (100 mL) により希釈した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (75 mL) により洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、アルコール D8-4 (418 mg, 1:1 ジアステレオ混合物) が無色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (dt, $J=16.8, 6.6$ Hz, 1H), 5.09–4.88 (m, 2H), 2.20–1.91 (m, 4H), 1.86–1.08 (m, 10H).

【0426】

ステップ4. ジアステレオ混合物 D8-5 の調製: アルゴン雰囲気下、D8-4 (380 mg, 1.72 mmol)、中間体 C1 (295.7 mg, 1.72 mmol)、DIPEA (1.20 mL, 6.88 mmol)、および DMAP (210 mg, 1.72 mmol) のトルエン (8.6 mL) 溶液を 85°C に加熱した。20 時間後、この反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 mL) により希釈した。得られた混合物を 1 N HCl 溶液 (50 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL)、およびブライン (50 mL) により洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、カルバメート D8-5 (550 mg, 1:1 ジアステレオ混合物) が無色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddt, $J=16.7, 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.06–4.89 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.84–2.29 (m, 2H), 2.27–1.89 (m, 3H), 1.85–1.12 (m, 8H), 0.98 (s, 9H).

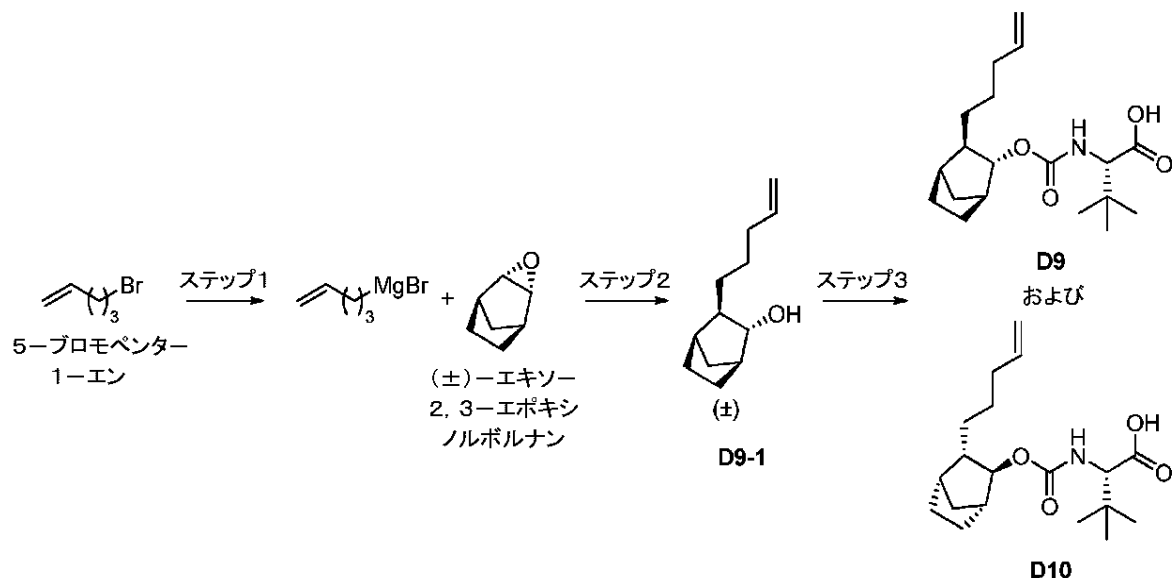
【0427】

ステップ5. ジアステレオ中間体混合物 D8 の調製: アルゴン雰囲気下、カルバメート D8-5 (500 mg, 1.27 mmol) の DCE (6.4 mL) 溶液に、室温で水酸化トリメチルスズ (2.30 g, 12.7 mmol) を添加し、得られた混合物を 65°C に加熱した。21 時間後、この反応混合物を室温に冷却し、1 N HCl 溶液 (50 mL) により希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮すると、中間体 D8 (575 mg, 1:1 ジアステレオ混合物) が無色油状物として得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90–5.71 (m, 1H), 5.32 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.07–4.89 (m, 2H), 4.16 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.83–2.30 (m, 2H), 2.27–1.87 (m, 3H), 1.83–1.12 (m, 8H), 1.04 (s, 9H).

【0428】

D9 と D10 の中間体混合物の調製。

【化 2 1 0】



10

【0 4 2 9】

ステップ1 および 2。ラセミ体 D9-1 の調製：還流冷却器を装備した二つ口フラスコにマグネシウム金属（1.32 g、54.3 mmol）を添加し、この容器に Ar を流した。THF（42 mL）を添加し、続いてヨウ素（約 5 mg）を添加した。攪拌懸濁液を 45℃ まで加熱し、5-ブロモペンター1-エン（1.2 g、8.1 mmol）を一度に添加した。数分間攪拌した後、温和な還流を維持するのに十分な速度で追加の 5-ブロモペンター1-エン（5.5 g、37 mmol）を添加した。得られた混合物を 50℃ で 15 分間攪拌し、次に周囲温度まで冷却し、以下のステップに直ちに使用した。アルゴン下、THF（24 mL）中の CuI（630 mg、3.3 mmol）の懸濁液を -5℃ に冷却した。ステップ1において調製したペンター4-エニルマグネシウムブロミド（約 0.95 M、20 mL、19 mmol）のアリコート を 5 分間かけて添加し、得られた混合物をさらに 15 分間攪拌した。次に、この反応混合物を -20℃ に冷却し、（±）-エキソ-2,3-エポキシノルボルナン（1.5 g、14 mmol）を THF（5 mL）溶液として 1 分間かけて添加した。2つの追加分の THF（それぞれ 2.5 mL）を使用して、移送が完全となるのを確実にし、得られた混合物を 20 分間攪拌した。次に、この反応物を冷浴から取り出し、室温まで温めた。さらに 1.75 時間攪拌した後、水性飽和 NH₄Cl（5 mL）によりこの反応をクエンチし、EtOAc（100 mL）および H₂O（100 mL）を用いてセライトにより濾過した。相を分離し、有機相を Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、濃縮すると（±）-D9-1 が無色残渣（813 mg）として得られた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 5.90–5.67（m, 1 H）, 5.04–4.86（m, 2 H）, 3.12（s, 1 H）, 2.20–1.92（m, 5 H）, 1.69–1.57（m, 1 H）, 1.55–1.12（m, 9 H）, 1.03–0.84（m, 1 H）。

20

30

40

【0 4 3 0】

ステップ3。D9とD10のジアステレオ中間体混合物の調製：アルコール混合物（±）-D9-1（813 mg、4.51 mmol）を DMF（4.5 mL）に溶解させた。ピリジン（370 μL、4.5 mmol）を添加し、続いて DSC（1.5 g、5.8 mmol）を添加した。この反応混合物を 45℃ に加熱し、4 時間攪拌した。次に、この反応混合物を 0℃ に冷却し、2 分間かけて水（4.5 mL）を滴下添加した。この反応混合物を 5 分間攪拌し、冷浴から取り出した。さらに 5 分後、この反応混合物を 0℃ に冷却し、L-tert-ロイシン（835 mg、6.37 mmol）および K₃PO₄（2.70 g、12.7 mmol）を添加した。この混合物を 10 分間攪拌し、冷浴から取り出した。さらに 24 時間攪拌した後、この混合物を EtOAc（30 mL）により希釈し、水

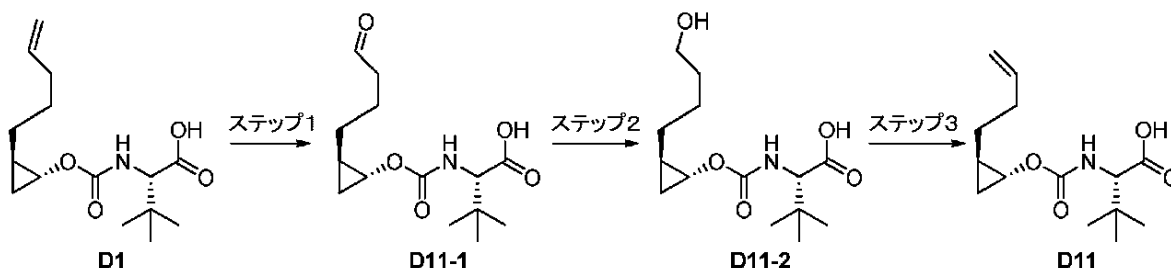
50

性 1 M HCl (15 mL) を用いて酸性にし、水性 0.2 M HCl (15 mL) により希釈した。相を分離し、有機相を水性 0.2 M HCl (2×20 mL) により洗浄して、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮すると D9 と D10 のジアステレオ中間体混合物 (1.64 g) が得られた。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ 計算値 C₁₉H₃₀NO₄ : 336.2 ; 測定値 : 336.0。

【0431】

中間体 D11 の調製。

【化211】



10

【0432】

ステップ1。D11-1 の調製：THF (24 mL) および水 (12 mL) 中の D1 (1.0 g、3.53 mmol)、過ヨウ素酸ナトリウム (2.26 g、10.59 mmol) の混合物に、Os-EnCat (商標) 40 (担持量 0.25 mmol/g、282 mg、0.071 mmol、Sigma-Aldrich) を添加した。この混合物を3日間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、この混合物を濾過した。濾過ケーキを水 (全体積 400 mL) および酢酸エチル (全体積 600 mL) により洗浄した。濾液の層を分離した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮すると D11-1 (1.56 g) が得られ、これをさらに精製することなく使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₄H₂₄NO₅ : 286.2 測定値 : 286.1。

20

【0433】

ステップ2。D11-2 の調製：D11-1 (3.05 g、10.7 mmol) の MeOH (50 mL) 溶液に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (809 mg、21.4 mmol) を小分けにして添加した。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル (50 mL) およびブライン (50 mL) により希釈し、これらの層を分離した。酢酸エチル 25 mL を2回用いて、有機相を抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。粗生成物の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の EtOAc : 10%~100%) により精製すると D11-2 (380 mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₄H₂₆NO₅ : 288.2 ; 測定値 : 288.1。

30

【0434】

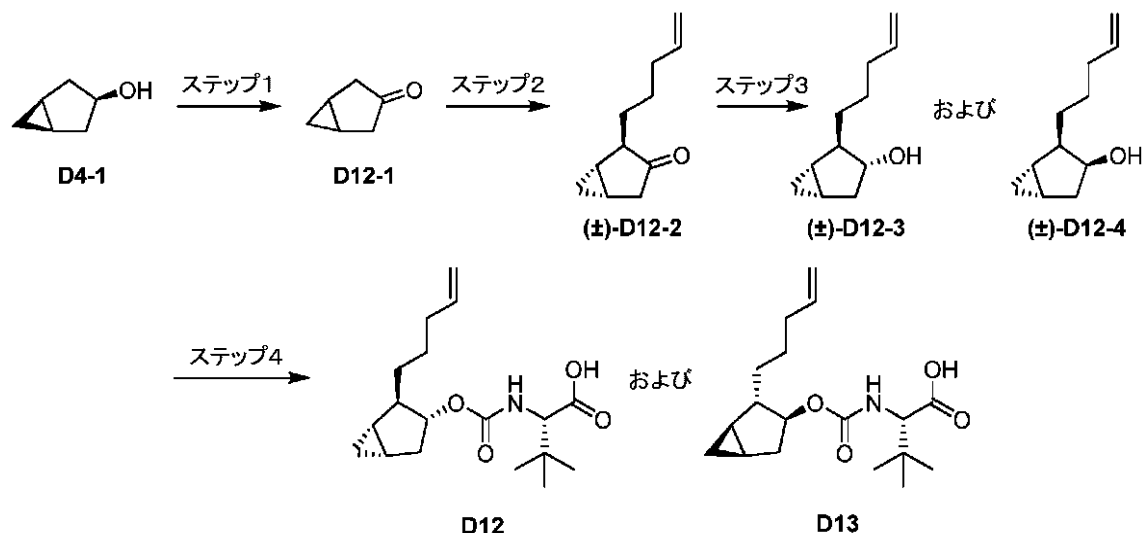
ステップ3。中間体 D11 の調製：D11-2 (283 mg、0.98 mmol) の THF (2.8 mL) 溶液に、0℃で1-ニトロ-2-セレンシアナトベンゼン (336 mg、1.47 mmol) およびトリブチルホスフィン (363 μL、1.47 mmol) を添加した。冷却浴を除去し、混合物を室温で25分間攪拌した。この反応物を0℃に再度冷却し、30%過酸化水素溶液 (0.665 mL、5.85 mmol) により処理し、室温で1時間攪拌し、次に60℃で1時間加熱した。反応物を EtOAc により希釈し、所望の生成物を水性炭酸水素ナトリウムに抽出した。この炭酸水素塩による抽出物を 2 N HCl を用いて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮すると、中間体 D11 (136 mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₄H₂₄NO₄ : 270.2 ; 測定値 : 270.1。

40

【0435】

D12 と D13 の中間体混合物の調製。

【化 2 1 2】



10

【0 4 3 6】

ステップ1：D12-1の調製： $K_2Cr_2O_7$ （121g、0.41mol）の H_2O （1.5L）溶液に、室温で H_2SO_4 （143g、1.46mol）を滴下添加し、この混合物を1時間攪拌した。次に、この混合物を0℃に冷却し、MTBE（1.5L）中のD4-1（80g、0.814mol；US '491、192頁の項目Aの中間体1に従って調製した）を滴下添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。水相をMTBE（3×500mL）で抽出し、 $MgSO_4$ で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。粗生成物を蒸留（20mmHg、bp：60～62℃）により精製すると、D12-1が淡黄色液体（60g）として得られた。 ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ）
 δ 2.57–2.63（m，2H），2.14–2.19（d， $J=20$ Hz，2H），1.52–1.57（m，2H），0.89–0.94（m，1H），–0.05 – –0.02（m，1H）。

20

【0 4 3 7】

ステップ2：(±)-D12-2の調製：Ar下、THF（4.4mL）およびHMPA（1.8mL）の混合物を–78℃に冷却した。THF中のLiHMDSの1M溶液（2.2mL、2.2mmol）を添加した。ケトンD12-1（202mg、2.10mmol）をTHF溶液（2mL）として、1分間かけて添加し、追加のTHF（2×1mL）により洗浄して、完全な移送を確実にした。25分後、5-ヨードペンター1-エン（Jin，J.ら、J. Org. Chem. 2007年、72巻、5098～5103頁に従って調製した）（880mg、4.5mmol）をシリンジにより30秒間かけて添加した。10分後、この反応物を–45℃の冷浴中に置き、1.5時間かけて–30℃まで温めた。水性飽和 NH_4Cl （15mL）によりこの反応をクエンチし、EtOAc（30mL）および H_2O （15mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30mL）で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0%～15% EtOAc）によって精製すると、無色油状物の(+/-)-D12-2（162mg）が得られた。 ^1H NMR（400MHz， $CDCl_3$ ）
 δ 5.82–5.67（m，1H），5.03–4.87（m，2H），2.61–2.51（m，1H），2.11（d， $J=19.1$ Hz，1H），2.08–1.99（m，3H），1.61–1.40（m，5H），1.36–1.28（m，1H），0.92–0.81（m，1H），–0.03 – –0.11（m，1H）。

30

40

【0 4 3 8】

ステップ3：(±)-D12-3および(±)-D12-4の調製：(±)-D12-2

50

2 (142 mg、0.865 mmol) の THF (4 mL) 溶液を -78°C に冷却した。LiBHET₃ (1.3 mL、1.3 mmol) の 1 M THF 溶液を 30 秒間かけて滴下添加した。この反応物を 15 分間攪拌し、冷浴から取り出した。室温まで温めた後 (15 分間)、水性飽和 NH₄Cl (1 mL) によりこの反応をクエンチした。得られた混合物を Et₂O (20 mL) および H₂O (20 mL) により希釈した。相を分離し、水相を Et₂O (20 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過して濃縮し、粗製残渣にした。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~10% EtOAc) により精製すると、ジアステレオマー (±)-D12-3 と (±)-D12-4 の混合物が 133 mg 得られた。2 回の実験から合わせた物質 (253 mg) をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0%~15% EtOAc) によってさらに精製すると、

(±)-D12-3 (150 mg) および (±)-D12-4 (58 mg) が無色油状物として得られた。¹H NMR : (±)-D12-3 (300 MHz, CDCl₃) δ 5.91-5.69 (m, 1H), 5.07-4.88 (m, 2H), 3.97 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 3H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.62 (d, J=14.1 Hz, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 3H), 1.16-1.06 (m, 1H), 0.60-0.43 (m, 2H). ¹H NMR : (±)-D12-4 (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95-5.73 (m, 1H), 5.09-4.88 (m, 2H), 4.05-3.86 (m, 1H), 2.17-1.84 (m, 4H), 1.72-1.34 (m, 5H), 1.28-1.08 (m, 3H), 0.49-0.36 (m, 1H), 0.21-0.11 (m, 1H).

10

20

【0439】

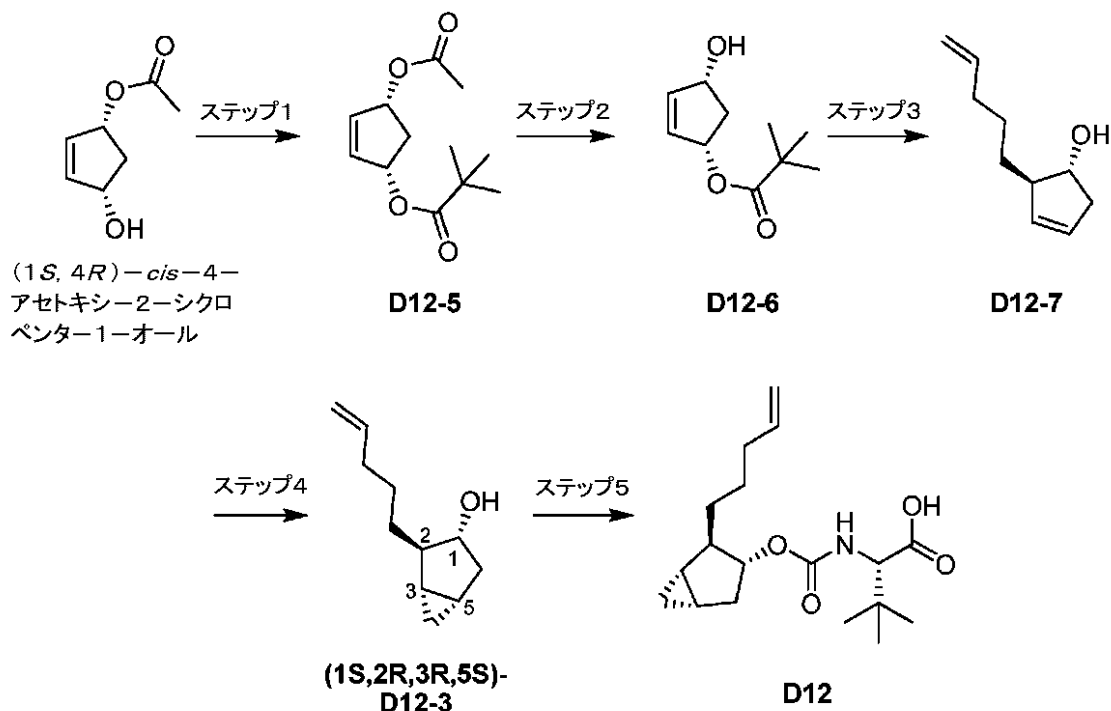
ステップ 4 : D12 と D13 のジアステレオ中間体混合物の調製 : (±)-D12-3 (150 mg、0.90 mmol) の混合物を DMF (1.0 mL) に溶解させた。ピリジン (75 μL、0.92 mmol) および DSC (302 mg、1.18 mmol) を添加し、この反応物を 45°C で 21.5 時間攪拌した。次に、反応物を氷水浴に置き、H₂O (1.0 mL) をシリンジにより 1 分間かけて滴下添加した。この混合物を冷浴から取り出し、5 分間攪拌した。この混合物を氷水浴中で再冷却し、L-tert-ロイシン (154 mg、1.17 mmol) を添加し、次いで K₃PO₄ (502 mg、2.36 mmol) を添加した。この反応混合物を冷浴から取り出し、室温で 24 時間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc (40 mL) および水性 1 M HCl (20 mL) により希釈した。相を分離し、水相を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水性 0.2 M HCl (2×20 mL) により洗浄して MgSO₄ で乾燥、濾過して濃縮すると D12 と D13 のジアステレオ中間体混合物 (300 mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁻ (m/z) : [M-H]⁻ 計算値 C₁₈H₂₈NO₄ : 322.2 ; 測定値 : 322.0)。

30

【0440】

中間体 D12 の調製。

【化 2 1 3】



10

20

【0 4 4 1】

ステップ1：D12-5の調製：アルゴン雰囲気下、(1*S*, 4*R*)-*cis*-4-アセトキシ-2-シクロペンター-1-オール (Aldrich、10 g、70.4 mmol)、トリエチルアミン (48.8 mL、350 mmol)、およびDMAP (4.29 g、35.2 mmol) のジクロロメタン (352 mL) 溶液に、シリンジにより0℃で塩化ピバロイル (10.8 mL、87.75 mmol) を滴下添加した。2時間後、この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) により希釈し、ジクロロメタン (2×500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮するとD12-5 (15.0 g) が無色油状物として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.08 (br s, 2H), 5.54 (td, J=8.0, 4.1 Hz, 2H), 2.88 (dt, J=14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.69 (dt, J=14.7, 4.1 Hz, 1H), 1.20 (s, 9H)。

30

【0 4 4 2】

ステップ2：D12-6の調製：アルゴン雰囲気下、D12-5 (15.0 g、70.4 mmol) のメタノール (352 mL) 溶液に、室温で炭酸カリウム (9.73 g、70.4 mmol) を添加した。5時間後、この反応混合物を濾過し、真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (500 mL) に溶解させ、得られた混合物を水 (500 mL) およびブライン (500 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製すると、D12-6 (12.0 g) が無色油状物として得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.11 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 5.97 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 2.82 (dt, J=14.6, 7.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.61 (dt, J=14.5, 4.0 Hz, 1H), 1.20 (s, J=3.8 Hz, 9H)。

40

【0 4 4 3】

ステップ3：D12-7の調製：アルゴン雰囲気下、シアン化銅 (I) (5.10 g、57.0 mmol) のジエチルエーテル (95 mL) 溶液に、0℃でペンター-4-エニルマグネシウムブロミド (Novel Chemical Solutions、THF中

50

0.5 M、11.4 mL、57.0 mmol) をカニューレにより30分間かけて滴下添加した。10分後、D12-6 (3.50 g、19.0 mmol) のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を、カニューレによってゆっくり添加した。次に、この反応混合物を室温までゆっくり温めた。16時間後、得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (400 mL) によりクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル (2×400 mL) に抽出した。合わせた有機相をブライン (400 mL) により洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製すると、D12-7 (2.4 g) が無色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, J=16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.69 (dd, J=5.8, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 5.00 (dd, J=17.1, 1.3 Hz, 1H), 4.94 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.12-4.05 (m, 1H), 2.69 (ddd, J=17.2, 6.4, 1.5 Hz, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.24 (d, J=17.2 Hz, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.52-1.19 (m, 6H).

【0444】

ステップ4: (1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3の調製: アルゴン雰囲気下、D12-7 (20 mg、0.13 mmol) およびジエチル亜鉛 (ヘキサン中1 M、132 μL、0.132 mmol) のジエチルエーテル (0.66 mL) 溶液に、ジヨードメタン (21 μL、0.26 mmol) を室温で添加した。2時間後、この反応混合物を1 N HCl 水溶液 (0.66 mL) によりクエンチした。5分後、得られた黄色混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) により希釈し、得られた混合物をジクロロメタン (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム溶液で乾燥し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製すると、(1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3 (10 mg) が無色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (ddt, J=16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.02 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J=11.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J=6.7 Hz, 1H), 2.19-2.02 (m, 3H), 1.82 (t, J=7.2 Hz, 1H), 1.64 (d, J=14.2 Hz, 1H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 4H), 1.19-1.08 (m, 1H), 0.62-0.47 (m, 2H).

【0445】

ステップ5: 中間体D12の調製: アルコール (1S, 2R, 3R, 5S)-D12-3 (0.450 g、2.7 mmol) をDMF (2.7 mL) に溶かし、続いてDSC (0.92 g、3.52 mmol) およびピリジン (0.22 mL、2.8 mmol) により処理した。次に、反応物を一晩50℃に加熱した。次に、この反応物を0℃に冷却し、1分間かけて水 (5.5 mL) を滴下添加した。得られた不透明な懸濁液を室温で10分間攪拌した後、0℃に再冷却した。次に、この反応物を続いてtert-ロイシン (0.462 g、3.5 mmol) およびK₃PO₄ (1.5 g、7.0 mmol) により処理し、激しく攪拌しながら一晩、室温まで温めた。得られた不透明な懸濁液をEtOAcおよび水性1 M HCl により希釈した。追加のHCl (12 M) を滴下添加し、pH 約3に調整した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機物をブラインにより洗浄して無水MgSO₄ で乾燥した。真空での濃縮後、中間体D12が無色粘性油状物として得られ (1.72 g)、これは少量のDMFおよびEtOAcが混入している。この物質をさらに精製することなく、後の反応に使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₁₈H₃₀NO₄: 324.2; 測定値: 324.7。

【0446】

10

20

30

40

50

【化 2 1 4】



【 0 4 4 7 】

20

【 0 4 4 8 】

30

【化 2 1 5】



【 0 4 4 9 】

50

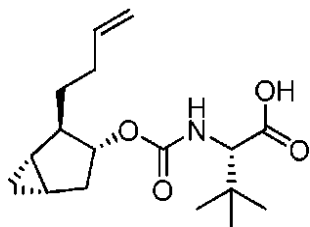
カゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製すると、（±）-D15-1（3.03 g、50%）が無色油状物として得られた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 5.77（ddt, J=16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H）, 5.03-4.86（m, 2H）, 2.04（q, J=6.1 Hz, 2H）, 1.75-1.14（m, 6H）, 1.04（t, J=7.4 Hz, 3H）, 1.01-0.91（m, 1H）, 0.89-0.71（m, 2H）, 0.02（t, J=5.5 Hz, 1H）.

【0450】

ステップ2. ジアステレオ中間体混合物D15の調製：ラセミアルコール混合物（±）-D15-1（2.00 g、13.0 mmol）をDMF（13.0 mL）に溶解させた。ピリジン（1.05 mL、13.0 mmol）を添加し、続いてDSC（4.00 g、15.6 mmol）を添加した。この反応混合物を50℃に加熱し、20時間撹拌した。次に、この反応混合物を室温に冷却し、水（13 mL）を2分間かけて滴下添加した。次に、L-tert-ロイシン（2.17 g、13.0 mmol）およびK₃PO₄（8.28 g、39.0 mmol）を添加し、この反応混合物を50℃に温めた。5時間後、この反応混合物を室温に冷却し、水（500 mL）により希釈した。得られた混合物をジクロロメタン（100 mL）により洗浄した。次に、水相を2 N HCl水溶液を用いて酸性にしてpH2にし、DCM（2×400 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮すると、ジアステレオ中間体混合物D15（4.5 g）が、淡橙色油状物として得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。

中間体D16の調製：

【化216】



D16

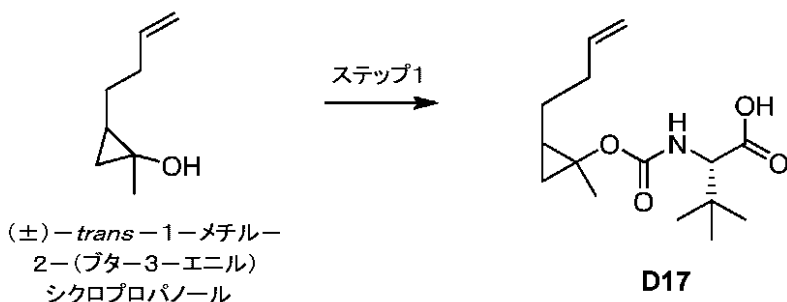
【0451】

中間体D16は、ステップ3において、ペンター4-エニルマグネシウムブロミドの代わりにブター3-エニルマグネシウムブロミドを使用して、中間体D12の調製と同様の方法で調製した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₇H₂₈NO₄：310.2；測定値：310.8。

【0452】

中間体D17の調製：

【化217】



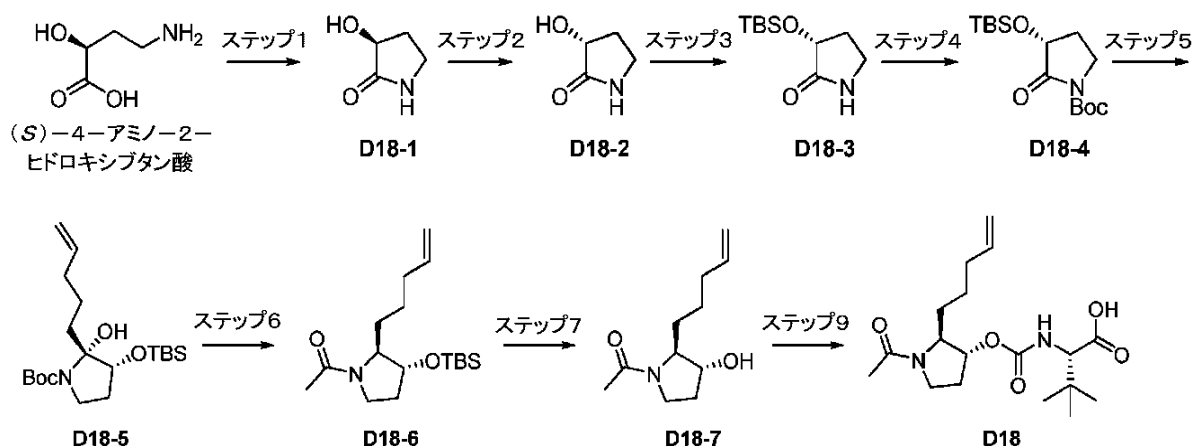
ステップ1. 中間体混合物D17の調製。国際特許公開第2012/40040号（これ以降「WO'040」とする）、38頁の中間体B2に関する手順に従って調製した、

(±)-trans-1-メチル-2-(ブタ-3-エニル)シクロプロパノール(900 mg、13 mmol)をDMF(6 mL)に溶解させた。ピリジン(577 μ L、7.13 mmol)を添加し、続いてDSC(2.37 g、9.27 mmol)を添加した。この反応混合物を40℃に加熱し、18時間撹拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、5分間かけて水(6 mL)を滴下添加した。この反応混合物を5分間撹拌し、冷浴から取り出した。さらに5分後、この反応混合物を0℃に冷却し、L-tert-ロイシン(1.21 g、9.27 mmol)および K_3PO_4 (4.69 g、22.1 mmol)を添加した。この混合物を10分間撹拌し、冷浴から取り出した。さらに6時間撹拌した後、この混合物をEtOAc(30 mL)により希釈し、水性1M HCl(25 mL)を用いて酸性にし、水性0.2M HCl(25 mL)により希釈した。相を分離し、有機相を水性0.2M HCl(2×20 mL)により洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮するとカルバメートD17のジアステレオ混合物(2.10 g)が得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+Na]⁺計算値 $C_{15}H_{25}NNaO_4$: 306.2; 測定値: 306.1。

【0453】

中間体D18の調製:

【化218】



ステップ1。D18-1の調製:(WO2011013141に従って調製した)(S)-4-アミノ-2-ヒドロキシシブタン酸(15 g、126 mmol)のメタノール(95 mL)溶液に濃硫酸(8 mL)を添加し、この反応物を加熱して還流した。18時間後、得られた混合物を室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル(95 mL)によりスラリーにし、D18-1を吸引濾過により収集した。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.69 (br s, 1H), 4.31 (ddd, J=9.2, 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.49 (d, J=5.6 Hz, 1H), 3.41 (tt, J=9.2, 1.7 Hz, 1H), 3.33 (td, J=9.4, 6.5 Hz, 1H), 2.81 (br s, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H), 2.09 (dq, J=12.9, 9.1 Hz, 1H)。

【0454】

ステップ2。D18-2の調製:アルゴン雰囲気下、D18-1(4.5 g、44 mmol)、4-ニトロ安息香酸(8.19 g、49 mmol)、およびトリフェニルホスフィン(22.4 g、132 mmol)のテトラヒドロフラン(220 mL)溶液に、23℃でジイソプロピルアゾジカルボキシレート(12.1 mL、61.6 mmol)をシリンジにより滴下添加した。20時間後、得られた濁りのある橙色反応混合物を真空で濃縮し、メタノール(200 mL)を添加し、続いて炭酸カリウム(15 g、109 mmol)を添加し、この反応物を23℃で撹拌した。さらに5時間後、得られた混合物をクロロホルム(200 mL)により希釈し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、粗製残渣を水(1

50 mL) および 1 N 塩酸水溶液 (50 mL) 中に溶かした。この水層を酢酸エチル (3 × 200 mL) により洗浄して有機副生成物を除去し、真空で濃縮すると粗製 D18-2 が得られ、これを次のステップに直接使用した。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 4.28 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.43-3.20 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 1.96 (dq, J=12.7, 8.7 Hz, 1H)。

【0455】

ステップ3。D18-3の調製：アルゴン雰囲気下、粗製 D18-2 (5 g、49.5 mmol) および イミダゾール (3.4 g、49.5 mmol) の DMF (247 mL) 溶液に、0 °C で TBSCl (7.5 g、49.5 mmol) を添加した。得られた混合物を 23 °C に温めた。7 時間後、追加のイミダゾール (7 g、102 mmol) および TBSCl (16 g、106 mmol) を逐次添加した。さらに 16 時間後、得られた混合物を 1 N 塩酸水溶液 (1 L) により希釈し、酢酸エチル (1 L) で抽出した。有機層を分けてブライン (1 L) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、D18-3 が得られた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (s, 1H), 4.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

【0456】

ステップ4。D18-4の調製：アルゴン雰囲気下、D18-3 (1.00 g、4.65 mmol)、DMAP (57.8 mg、0.465 mmol)、および トリエチルアミン (1.29 mL、9.3 mmol) のジクロロメタン (23.3 mL) 溶液に、23 °C で ジーtert-ブチルジカーボネート (1.5 g、6.97 mmol) を添加した。20 時間後、この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって直接精製すると、D18-4 が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (dd, J=9.4, 7.9 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J=11.0, 8.9, 2.2 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.92 (dq, J=12.2, 9.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。

【0457】

ステップ5。D18-5の調製：アルゴン雰囲気下、D18-4 (700 mg、2.22 mmol) のテトラヒドロフラン (11.1 mL) 溶液に、-78 °C で ペンタ-4-エニルマグネシウムブロミド (Novel Chemical Solutions、2-MeTHF 中 0.5 M、4.89 mL、2.44 mmol) をシリンジにより滴下添加した。1 時間後、この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) によりクエンチし、室温まで温めた。得られた混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (100 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、D18-5 が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.77-5.62 (m, 1H), 4.95 (d, J=15.8 Hz, 1H), 4.92 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.26 (見かけ t, J=8.4 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.41 (td, J=10.4, 6.7 Hz, 1H), 2.48 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 1H),

1. 60 (五重線, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1. 47 (s, 9H),
0. 85 (s, 9H), 0. 11 (s, 3H), 0. 07 (s, 3H)

【0458】

ステップ6。D18-6の調製：アルゴン雰囲気下、D18-5 (740mg、1. 92mmol) およびトリエチルシラン (6. 10mL、38. 4mmol) のジクロロメタン (9. 6mL) 溶液に、 -78°C で三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (308 μL 、2. 50mmol) をシリンジにより滴下添加した。1時間後、この反応混合物を室温まで温めた。さらに4時間後、この反応を飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL) によりクエンチし、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (50mL) により希釈した。得られた混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空中で濃縮すると、粗製遊離アミンが得られ、これを次のステップに直接使用した。アルゴン雰囲気下、粗製遊離アミンおよびトリエチルアミン (535 μL 、3. 84mmol) のテトラヒドロフラン (9. 6mL) 溶液に、室温で無水酢酸 (146. 5 μL 、1. 55mmol) を添加した。1時間後、得られた混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) により精製すると、D18-6 (所望の1-((2S, 3R)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(ペンター4-エニル)ピロリジン-1-イル)エタノンジアステレオマーを優先的に含む(favoring)2:1ジアステレオ混合物)が得られた。¹H NMR (400MHz, CDCl_3 , 副ジアステレオマーは*で示す) δ 5. 80-5. 64 (m, 1H, 1H*), 5. 01-4. 82 (m, 2H, 2H*), 4. 10 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H*), 4. 04 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 3. 82 (dd, $J = 10.3, 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 3. 66-3. 56 (m, 1H*), 3. 55-3. 29 (m, 2H, 1H*), 3. 24-3. 16 (m, 1H*), 2. 37-2. 25 (m, 1H*), 2. 08-1. 88 (m, 2H, 1H*), 2. 03 (s, 3H*), 2. 00 (s, 3H), 1. 81-1. 61 (m, 2H, 2H*), 1. 50-1. 01 (m, 4H, 4H*), 0. 85 (s, 9H*), 0. 80 (s, 9H), 0. 10 (s, 3H*), 0. 09 (s, 3H*), 0. 00 (br s, 6H).

【0459】

ステップ7。D18-7の調製：アルゴン雰囲気下、D18-6 (338mg、1. 08mmol) のテトラヒドロフラン (21mL) 溶液に、 0°C でTBFAF (テトラヒドロフラン中1M、21mL、21mmol) を添加した。17時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) により直接精製すると、D18-7 (102mg、所望の11-((2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(ペンター4-エニル)ピロリジン-1-イル)エタノンジアステレオマーを優先的に含む2:1ジアステレオ混合物)が得られた。¹H NMR (400MHz, CDCl_3 , 副ジアステレオマーは*で示す) δ 5. 84-5. 70 (m, 1H, 1H*), 5. 06-4. 91 (m, 2H, 2H*), 4. 25 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H*), 4. 20 (d, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 3. 98 (dd, $J = 9.2, 4.2 \text{ Hz}$, 1H), 3. 76-3. 68 (m, 1H*), 3. 67-3. 59 (m, 1H, 1H*), 3. 55-3. 46 (m, 1H, 2H*), 3. 02-2. 94 (m, 1H), 2. 22-1. 85 (m, 2H, 2H*), 2. 10 (s, 3H*), 2. 07 (s, 3H), 1. 82-1. 59 (m, 2H, 2H*), 1. 55-1. 13 (m, 4H, 4H*).

【0460】

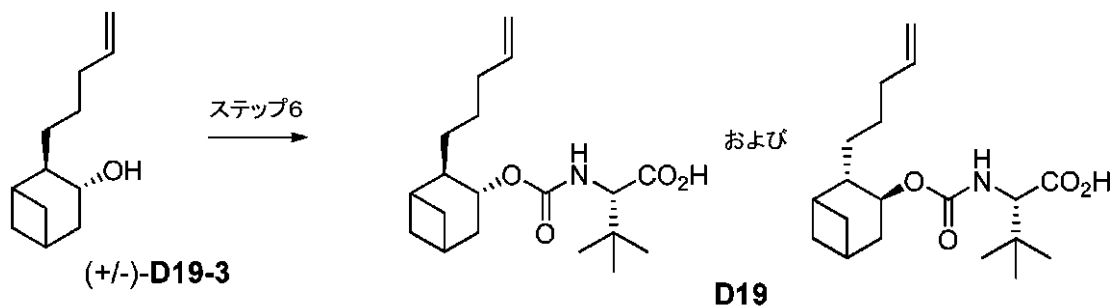
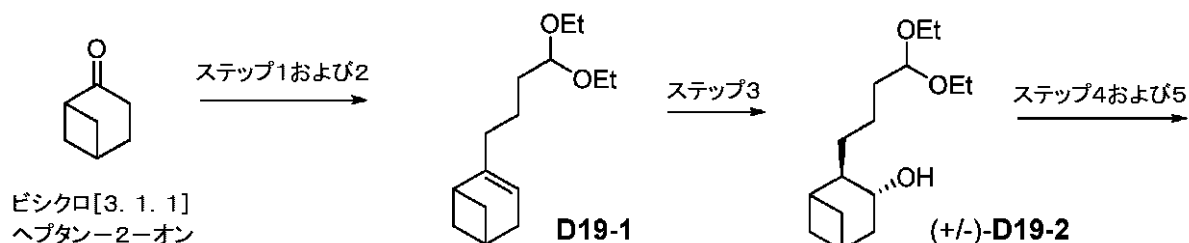
ステップ8。D18-8の調製：D18-7 (102mg、0. 518mmol) およびピリジン (8 μL 、0. 104mmol) の溶液に、室温でDSC (159. 2mg、

0.621 mmol) を添加し、得られた混合物を 45 °C に加熱した。16 時間後、この反応混合物を室温に冷却し、水 (518 μ L)、L-tert-ロイシン (86.5 mg、0.518 mmol)、および K_3PO_4 (330 mg、1.55 mmol) を逐次添加し、得られた混合物を 50 °C に加熱した。6 時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、1 N 塩酸水溶液 (10 mL) により希釈した。得られた混合物をジクロロメタン (2 $\times$ 10 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮すると D18-8 (所望の (S)-2-((2S, 3R)-1-アセチル-2-(ペンタ-4-エニル)ピロリジン-3-イルオキシ)カルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を優先的に含む 2:1 ジアステレオ混合物) が得られた。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 副ジアステレオマーは * で示す) δ 5.85–5.65 (m, 1H, 1H*), 5.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1H*), 5.34 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.07–4.87 (m, 3H, 3H*), 4.16–4.03 (m, 1H, 1H*), 3.83–3.45 (m, 3H, 3H*), 2.30–1.95 (m, 8H), 2.30–1.95 (m, 2H, 3H*), 1.82–1.65 (m, 2H, 1H*), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H*), 1.58–1.13 (m, 4H, 4H*), 1.01 (br s, 9H, 9H*).

【0461】

中間体混合物 D19 の調製。

【化219】



【0462】

ステップ1および2: D19-1の調製: Ar下、KHMD S (10 mL、10 mmol) の 1.0 M THF 溶液を THF (10 mL) により希釈し、得られた溶液を CO_2 :アセトン浴中、-78 °C に冷却した。ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-オン (1.0 g、9.1 mmol、Yinら、J. Org. Chem. 1985年、50巻、531頁を参照されたい) を THF (5 mL) 溶液として2分間かけて添加し、追加の THF (2 $\times$ 2.5 mL) を用いて洗浄し、完全な移送を確実にした。得られた混合物を30分間攪拌し、N-(5-クロロ-2-ピリジル)ビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (3.8 g、9.7 mmol) を THF (10 mL) 溶液として2分間かけて添加し、追加の THF (2 $\times$ 2.5 mL) を用いて洗浄した。得られた混合物を5分間攪拌し、冷浴から取り出した。さらに30分間攪拌した後、この反応物を Et_2O (70 mL) および水性 1 M HCl (50 mL) により希釈した。相を分離し、有機相を水性 1 M NaOH (2 $\times$ 30 mL) により洗浄した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。これをヘキサン中 30% EtOAc を用いてシリカ

プラグにより濾過すると、粗製残渣（1.24 g）が得られ、これを以下のステップに直接使用した。ステップ2：Ar下、氷水浴中で冷却した3-ブテナールジエチルアセタール（1.4 mL、8.3 mmol）の溶液に、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン（15.9 mL、7.95 mmol）の0.5 M THF溶液を3分間かけて添加した。この冷浴が一晩で効果を失うようにしながら、この反応物を20時間攪拌した。次に、NaOH（2.9 mL、8.7 mmol）の3 M水溶液を添加し、20分間攪拌した後、得られた溶液全部を、ステップ1からの生成物（約5.16 mmol）およびPdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（420 mg、0.51 mmol）が入っているフラスコに移送した。得られた混合物を60℃に加熱した。14時間攪拌した後、反応混合物をEt₂O（50 mL）およびH₂O（50 mL）により希釈した。相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（EtOAc中1% Et₃Nであらかじめ平衡化した後、ヘキサン中0%~10% EtOAc）により精製すると、中間体D19-1が得られた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 5.36-5.28（m, 1H）, 4.59（t, J=5.6 Hz, 1H）, 3.73-3.58（m, 2H）, 3.54-3.39（m, 2H）, 2.72-2.60（m, 1H）, 2.45-2.34（m, 3H）, 2.23-2.08（m, 4H）, 1.89-1.76（m, 2H）, 1.67（dt, J=16.1, 6.9 Hz, 2H）, 1.58-1.47（m, 2H）, 1.23（t, J=7.0 Hz, 6H）。

【0463】

ステップ3：D19-2の調製：オレフィンD19-1（660 mg、2.77 mmol）のTHF（25 mL）溶液を氷水浴中で冷却した。次に、BH₃・Me₂SをCH₂Cl₂中の1 M溶液（2.9 mL、2.9 mmol）として、1分間かけて添加した。得られた溶液を氷水浴中で2時間攪拌し、次に室温まで温めた。さらに3時間攪拌した後、この反応混合物を氷水浴中で再冷却し、水性2 M NaOH（7 mL）、続いて水性30% H₂O₂（7 mL）により希釈した。冷浴の効果を徐々に失わせながら、得られた混合物をさらに16時間攪拌した。この混合物をEt₂O（100 mL）とH₂O（50 mL）との間で分配し、相を分離して有機相を水性0.5 M NaOH（50 mL）により洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%~40% EtOAc）によって精製すると、中間体D19-2が570 mg得られた。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 4.60（t, J=5.6 Hz, 1H）, 3.76-3.60（m, 3H）, 3.58-3.42（m, 2H）, 2.39-2.05（m, 4H）, 1.91-1.48（m, 9H）, 1.43-1.35（m, 1H）, 1.25（t, J=7.0 Hz, 6H）, 1.06-0.98（m, 1H）。

【0464】

ステップ4および5：D19-3の調製：アセタールD19-2（360 mg、1.4 mmol）をTHF（8 mL）およびH₂O（2 mL）に溶解させた。パラトルエンスルホン酸一水和物（40 mg、0.2 mmol）を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。この反応物をEt₂O（50 mL）およびH₂O（30 mL）により希釈し、相を分離した。水相をEt₂O（30 mL）で抽出し、合わせた有機相を水性飽和NaHCO₃（15 mL）により洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これを以下のステップで直ちに使用した。ステップ5：Ar下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（1.66 g、4.6 mmol）をTHF（40 mL）に懸濁させ、CO₂/アセトン浴により-78℃に冷却した。NaHMDSの1 M THF溶液（4.2 mL、4.2 mmol）を滴下法で添加し、得られた黄色懸濁液を5分間攪拌した。この混合物を冷浴から取り出し、さらに30分間攪拌を続けた。次に、この混合物を-78℃に再冷却し、前のステップに由来する粗製残渣（約1.4 mmol）をTHF（5 mL）溶液として5分間かけて添加し、追加のTHF（2×2.5 mL）

を用いて洗浄し、完全な移送を確実にした。得られた混合物を5分間攪拌し、次に、氷水浴中に置き、さらに1時間攪拌した。水性飽和 NH_4Cl (20 mL) によりこの反応をクエンチし、 Et_2O (30 mL) および H_2O (20 mL) により希釈した。相を分離し、有機相を MgSO_4 で乾燥して濾過し、シリカゲル5 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~30% EtOAc) により精製すると、D19-3が得られた。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01–5.81 (m, 1H), 5.22–5.05 (m, 2H), 3.79–3.66 (m, 1H), 2.43–2.25 (m, 2H), 2.24–2.04 (m, 4H), 1.83–1.16 (m, 10H)。

【0465】

10

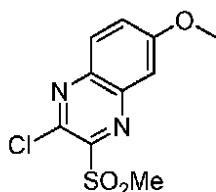
ステップ6：中間体D19-3 (270 mg、1.5 mmol) をDMF (2.0 mL) に溶解させた。ピリジン (125 μL 、1.5 mmol) およびDSC (500 mg、1.9 mmol) を添加し、この反応物を45℃で15時間攪拌した。次に、反応物を氷水浴中に置き、 H_2O (2.0 mL) を30秒間かけて滴下添加した。この混合物を冷浴から取り出し、10分間攪拌した。この混合物を氷水浴中で再冷却し、L-tert-ロイシン (259 mg、1.97 mmol) を添加し、次いで K_3PO_4 (835 mg、3.93 mmol) を添加した。この反応混合物を冷浴から取り出し、室温で5.25時間攪拌した。次に、この混合物を EtOAc (40 mL)、水性1M HCl (20 mL)、および H_2O (15 mL) により希釈した。相を分離し、水相を EtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水性0.2M HCl (2×25 mL) により洗浄して、 Na_2SO_4 で乾燥、濾過して濃縮するとD19のジアステレオマー混合物 (505 mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_4$: 338.2 ; 測定値 : 337.8。

20

【0466】

中間体E1の調製。

【化220】



30

2-クロロ-6-メトキシ-3-
(メチルスルホニル)キノキサリン

E1

【0467】

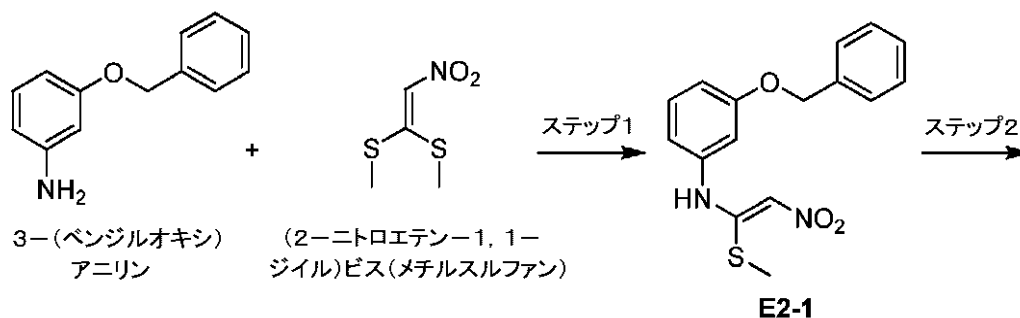
中間体E1 (2-クロロ-6-メトキシ-3-(メチルスルホニル)キノキサリン) は、Mahata, P. K. ら、Org. Lett. 2005年、7巻、2169頁に従って調製した。

【0468】

40

中間体E2の調製。

【化 2 2 1】



10

【0469】

ステップ1。E2-1の調製：丸底フラスコで、エタノール（40 mL）中の3-(ベンジルオキシ)アニリン（4.025 g、20.20 mmol）および1,1-ビス(メチルチオ)-2-ニトロエチレン（3.338 g、20.20 mmol）を一定の攪拌を行いながら、24時間還流した。次に、この反応混合物を氷浴中で冷却し、エーテル（150 mL）により希釈した。この混合物を濾過してエーテルで洗浄すると、E2-1（3.32 g）が黄色固体として得られ、これを以下のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₆H₁₇N₂O₃S : 317.1 ; 測定値 : 317.1。

【0470】

ステップ2。E2-2の調製：MeCN（25 mL）中のE2-1（3.32 g、10.49 mmol）の懸濁液に、一定の攪拌を行いながら、15分間かけて、POCl₃（2.93 mL、31.5 mmol）を滴下添加した。この反応混合物を80℃に温めて、5時間攪拌した。次に、反応物を周囲温度に冷却して氷冷飽和NaHCO₃水溶液により中和し、CH₂Cl₂（100 mL）で3回抽出し、水、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。この溶媒を減圧下で除去した。粗製物質をCH₂Cl₂を用いてシリカプラグを通して溶出した。溶媒を減圧下で除去し、固体をMeCNにより洗浄すると、E2-2（1.56 g）がオフホワイト固体として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₆H₁₄ClN₂OS : 317.1 ; 測定値 : 317.3。

【0471】

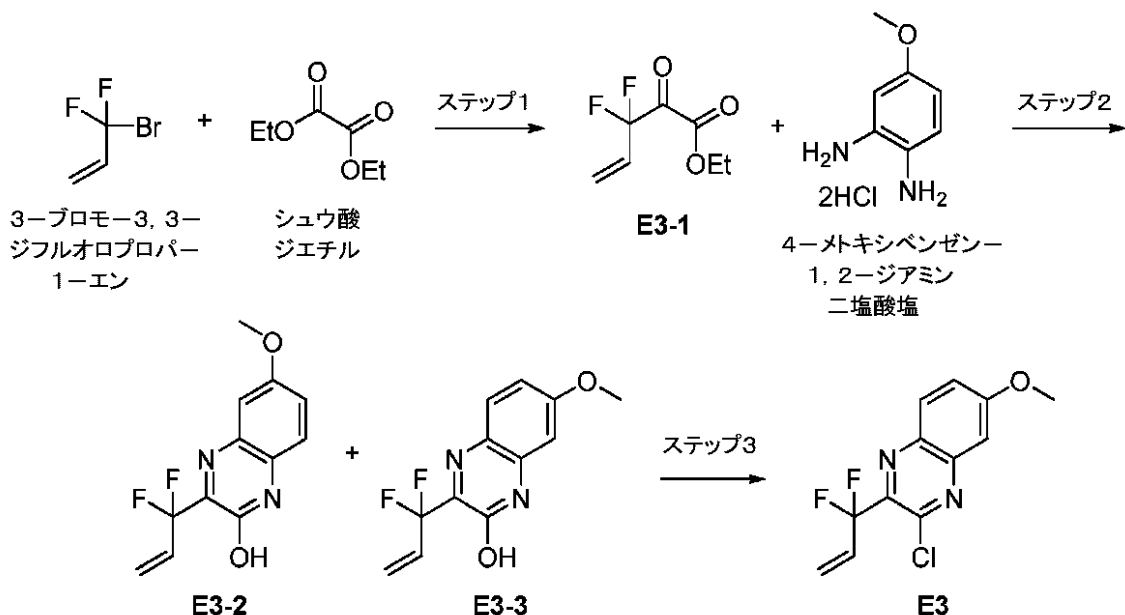
ステップ3。中間体E2の調製。CH₂Cl₂（40 mL）中のE2-2（1.56 g、4.92 mmol）の攪拌溶液に、0℃でmCPBA（1.87 g、10.83 mmol）のCH₂Cl₂（40 mL）溶液を30分間かけて滴下添加した。この反応混合物をさらに周囲温度で5時間攪拌した。次に、この混合物を氷冷水性飽和NaHCO₃に注ぎ入れ、CH₂Cl₂により分配した。次に、有機層を引き続き水、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗製物質をCH₂Cl₂を用いて順相クロマトグラフィーにより精製すると、表題化合物の中間体E2が淡黄色固体として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₆H₁₄ClN₂O₃S : 349.0 ; 測定値 : 349.0。

50

【0472】

中間体 E 3 の調製。

【化222】



10

20

【0473】

ステップ1。E3-1の調製：THF（380 mL）、ジエチルエーテル（90 mL）およびn-ペンタン（90 mL）中の3-ブロモ-3,3-ジフルオロプロパ-1-エン（25.0 g、159 mmol）およびシュウ酸ジエチル（21.6 mL、159 mmol）の溶液に、 -100°C で30分間かけてn-ブチルリチウム（ヘキサン中2.5 M、67 mL、167.6 mmol）を滴下添加した。反応混合物を -95°C で1時間、および -78°C で2時間攪拌し、水性 NH_4Cl （水150 mL中に11 g）によりクエンチした。この混合物をエーテルで抽出した（3回）。有機層を水性1 N HCl 、ブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮すると、粗製残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の EtOAc ：0%~40%）によって精製すると、E3-1（7.0 g）が得られた。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 5.98–6.18（m, 1H）, 5.78（dd, $J=0.9\text{ Hz}$, 1.3 Hz, 1H）, 5.60（dd, $J=0.9\text{ Hz}$, 1.1 Hz, 1H）, 4.38（q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H）, 1.37（t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H）。

30

【0474】

ステップ2。E3-2およびE3-3の調製：E3-1（14.0 g、78.6 mmol）および4-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン二塩酸塩（15.08 g、71.4 mmol）の EtOH （360 mL）溶液に、室温でトリエチルアミン（19.9 mL、142.8 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮した。ジクロロメタン（30 mL）中でスラリーにして濾過すると、沈殿種として、E3-2と共に位置異性体が一部分離した。（濾過およびその後のクロマトグラフィーから総収量16.5 g）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 11.940（br s, 1H）, 7.850（d, $J=9\text{ Hz}$, 1H）, 6.985（dd, $J=3\text{ Hz}$, 9 Hz, 1H）, 6.754（d, $J=2\text{ Hz}$, 1H）, 6.625–6.498（m, 1H）, 5.907（dt, $J=17$, 2 Hz, 1H）, 5.601（d, $J=11\text{ Hz}$, 1H）, 3.938（s, 3H）。この混合物をスラリーにして濾過し、もう一度濃縮し、次にシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の EtOAc ：5%~34%）によって精製すると、E3-3（2.07 g）が第1の溶出成分として得られた。 ^1H NMR（4

40

50

00 MHz, CDCl_3) δ 12.05 (br s, 1H), 7.850 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.986 (dd, $J=3$ Hz, 9 Hz, 1H), 6.761 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6.597–6.526 (m, 1H), 5.91 (dt, $J=17$, 2 Hz, 1H), 5.601 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.939 (s, 3H).

【0475】

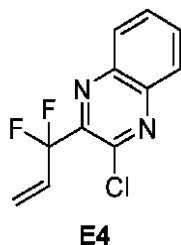
ステップ3。中間体E3の調製：E3-3 (2.07 g, 8.2 mmol) のDMF (1 mL) 溶液を POCl_3 (0.8 mL) により処理し、65℃で2.5時間加熱した。この反応物を EtOAc により希釈し、氷水に注ぎ入れることによりクエンチした。続いて、有機相を水性飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮すると、2.1 g の中間体E3が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.028 (d, $J=10$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=3$ Hz, 9 Hz, 1H), 7.32 (d, $J=3$ Hz, 1H), 6.549–6.478 (m, 1H), 5.86 (dt, $J=17$, 2 Hz, 1H), 5.67 (d, $J=11$ Hz, 1H), 3.981 (s, 3H).

10

【0476】

中間体E4の調製。

【化223】



20

【0477】

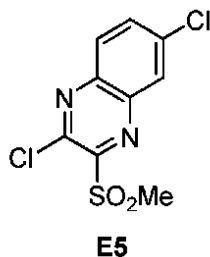
中間体E4 (2-クロロ-3-(1,1-ジフルオロアル)キノキサリン) は、ステップ2において4-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン二塩酸塩の代わりに1,2-ジアミノベンゼンを使用して、中間体E3と同様の方法で調製した。

30

【0478】

中間体E5の調製。

【化224】



40

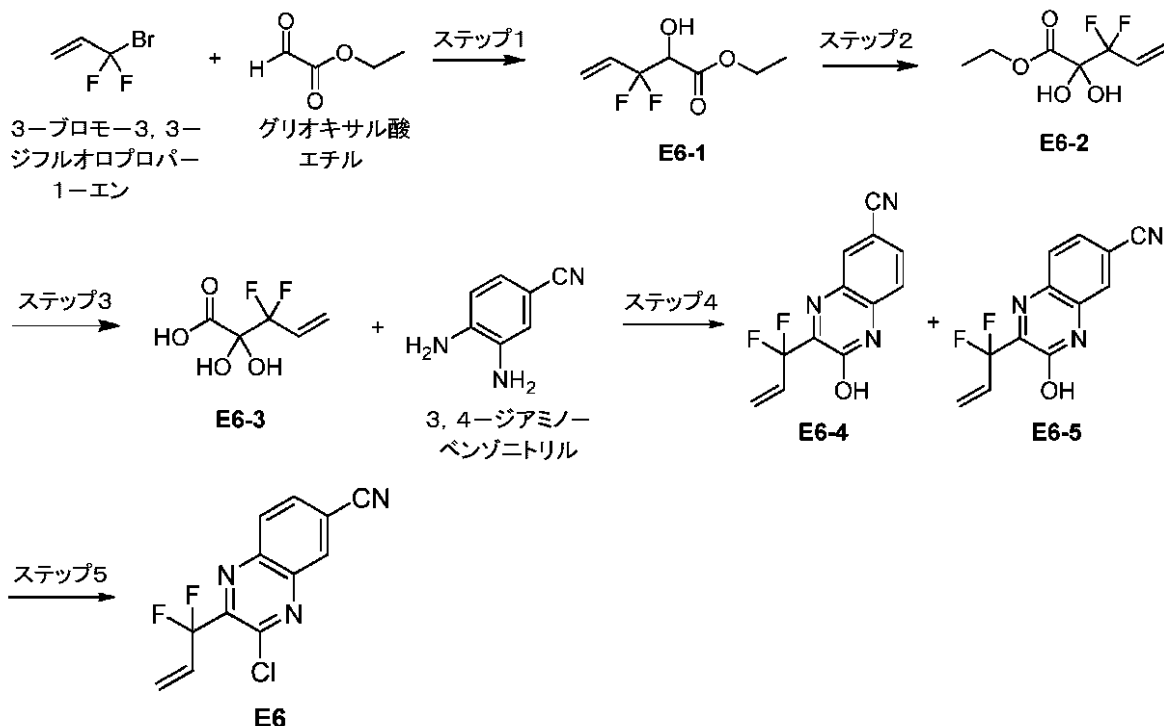
【0479】

中間体E5 (2,6-ジクロロ-3-(メチルスルホニル)キノキサリン) は、Mahata, P. K. ら、Org. Lett. 2005年、7巻、2169頁に従って調製した。

【0480】

中間体E6の調製。

【化 2 2 5】



10

20

【0 4 8 1】

ステップ1。E6-1の調製：1 Lの三口丸底フラスコに、DMF（360 mL）および水（90 mL）中の3-ブロモ-3, 3-ジフルオロプロペ-1-エン（25 g、159.3 mmol）の溶液を入れた。得られた溶液を2-オキソ酢酸エチル（33 mL、トルエン中1 M）およびIn（25 g）により処理した。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に、エーテル（3×300 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水性飽和NH₄Cl（1×100 mL）およびブライン（1×100 mL）により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して真空中で濃縮すると、E6-1が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。

30

【0 4 8 2】

ステップ2。E6-2の調製。オーバーヘッド攪拌器および内部温度プローブを装備した、2 Lの三口フラスコ中で、ヒドロキシエステルE6-1（58.1 g、323 mmol）にDCM（700 mL）を添加した。次に、このフラスコに20℃で、TEMPO（5.4 g、35 mmol）、緩衝溶液（水100 mLあたり、4.2 gのNaHCO₃および0.53 gのNa₂CO₃を溶解することにより調製した。700 mL、7 v）、およびNaOCl（Clorox 6.15重量%、422 mL、395 mmol）を逐次添加した。2時間後、この有機層を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した（2×300 mL）。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃縮するとE6-2が得られた。¹H-NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 5.98–6.18（m, 1 H）, 5.78（dd, J=0.9 Hz, 1.3 Hz, 1 H）, 5.60（dd, J=0.9 Hz, 1.1 Hz, 1 H）, 4.38（q, J=6.9 Hz, 2 H）, 1.37（t, J=7.2 Hz, 3 H）。

40

【0 4 8 3】

ステップ3。E6-3の調製。THF（725 mL）および水（131 mL）中の3, 3-ジフルオロ-2, 2-ジヒドロキシペンター-4-エノン酸エチルE6-2（57.4 g、292 mmol）の溶液に、20℃でLiOH・H₂O（22 g、529 mmol）を添加した。2.5時間後、この反応混合物を真空中で濃縮した。固体残渣を水（300 mL）中に懸濁させ、得られた混合物を、濃塩酸水溶液を用いて酸性にしてpH=1にした。固体がすべて溶解するまで（約1.5時間）、得られた混合物を攪拌し、次に塩化ナト

50

リウムをこの溶液が飽和するまで添加した。得られた溶液をMTBE (2×500 mL) および酢酸エチル (2×500 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥して、真空中で濃縮した。この粗製橙色固体残渣をDCM (100 mL) に懸濁させ、この固体が細かく分布するまで攪拌した後、ヘキサン (75 mL) を滴下漏斗によりゆっくりと添加した。得られた固体を、中程度のフリット付き漏斗を通す吸引濾過をすることにより収集し、1:1のジクロロメタン/ヘキサン (2×10 mL) により洗浄すると、所望の生成物が得られた。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.3 . 17 (bs, 1H), 6.18–6.01 (m, 1H), 5.64–5.52 (m, 2H).

【0484】

ステップ4。E6-4およびE6-5の調製：E6-3 (0.5 g、3.3 mmol) のEtOH (12 mL) 溶液を3,4-ジアミノベンズニトリル (0.47 g、3.5 mmol) により処理した。この反応混合物を80℃で1時間加熱し、次に、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上に吸収させ、次に、カラムクロマトグラフィーによって精製すると、E6-4 (0.5 g) が第1の溶出成分として得られた。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 6.49 (m, 1H), 5.80 (dt, 1H), 5.60 (d, 1H)。E6-5 (0.2 g) は、第2の溶出成分として回収した。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.49 (m, 1H), 5.80 (dt, 1H), 5.59 (d, 1H).

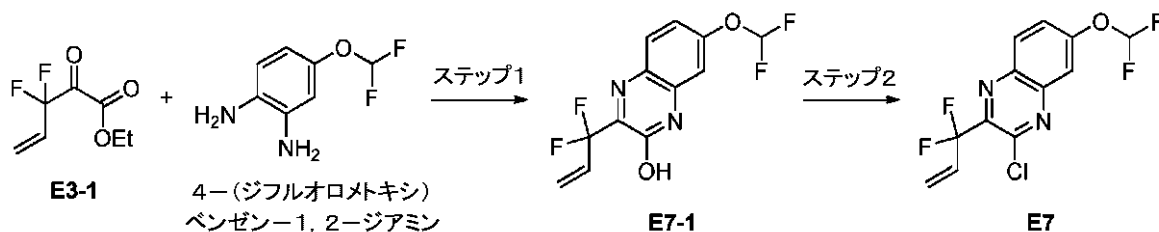
【0485】

ステップ5。中間体E6の調製：E6-4 (0.5 g、2 mmol) のDMF (4.5 mL) 溶液をPOCl₃ (3 mL) により処理し、65℃で3時間加熱した。この反応物をEtOAcにより希釈し、氷水に注ぎ入れることによりクエンチした。続いて、有機相を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して真空中で濃縮すると0.48 gの中間体E6 (3-クロロ-2-(1,1-ジフルオロアシル)キノキサリン-6-カルボニトリル) が得られた。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.84 (dt, 1H), 5.72 (d, 1H).

【0486】

中間体E7の調製。

【化226】



ステップ1。E7-1の調製：E3-1 (1.84 g、10.93 mmol) および4-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン (1.90 g、10.93 mmol、WO2003035065、511頁の参照実施例30yに従って調製した) のDMF (40 mL) 溶液に、室温でDIPEA (9.5 mL、54.65 mmol) およびHATU (6.23 g、16.4 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で24時間攪拌し、酢酸エチル (100 mL) により希釈して水 (100 mL) およびブライン (50 mL) により洗浄した。混合物を真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中のEtOAc: 20%~60%) により精製すると、E7-1 (800 mg) が、類似した質量スペクトルを有する2種のうちの後に溶出したフラクションとして得られ

た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₂H₉F₄N₂O : 289.2 ; 測定値 : 289.0。

【0487】

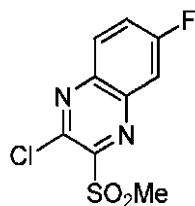
ステップ2 : 中間体E7の調製 : ヒドロキシキノキサリンE7-1 (800mg、2.8mmol)、POCl₃ (1.65mL、3.0mmol) およびDMF (10mL) を室温で混合し、次に65℃に2.5時間加熱し、2.5時間経過した時点で追加のPOCl₃ (0.2mL、0.36mmol) を添加した。反応物を65℃でさらに3時間加熱し、次いで室温まで冷却した。冷水 (30mL) を添加することにより反応物をクエンチし、酢酸エチル (50mL) 中に溶かして水性飽和Na₂CO₃ (100mL)、次いでブライン (50mL) により洗浄し、無水MgSO₄ で乾燥した。得られた溶液を真空中で濃縮すると中間体E7 (859mg) が得られ、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₂H₈ClF₄N₂O : 307.0 ; 測定値 : 307.0。

10

【0488】

中間体E8の調製。

【化227】



E8

20

【0489】

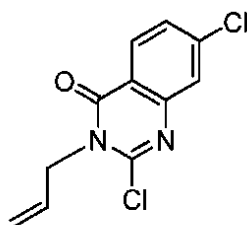
中間体E8 (2-クロロ-6-フルオロ-3-(メチルスルホニル)キノキサリン) は、Mahata, P. K. ら、Org. Lett. 2005年、7巻、2169頁に従って調製した。

【0490】

中間体E9の調製。

30

【化228】



E9

【0491】

2,7-ジクロロ-3-(プロパー2-エン-1-イル)キナゾリン-4(3H)-オン (中間体E9) は、WO '040、53~4頁の中間体D5のステップ3に従って調製した。

40

【実施例】

【0492】

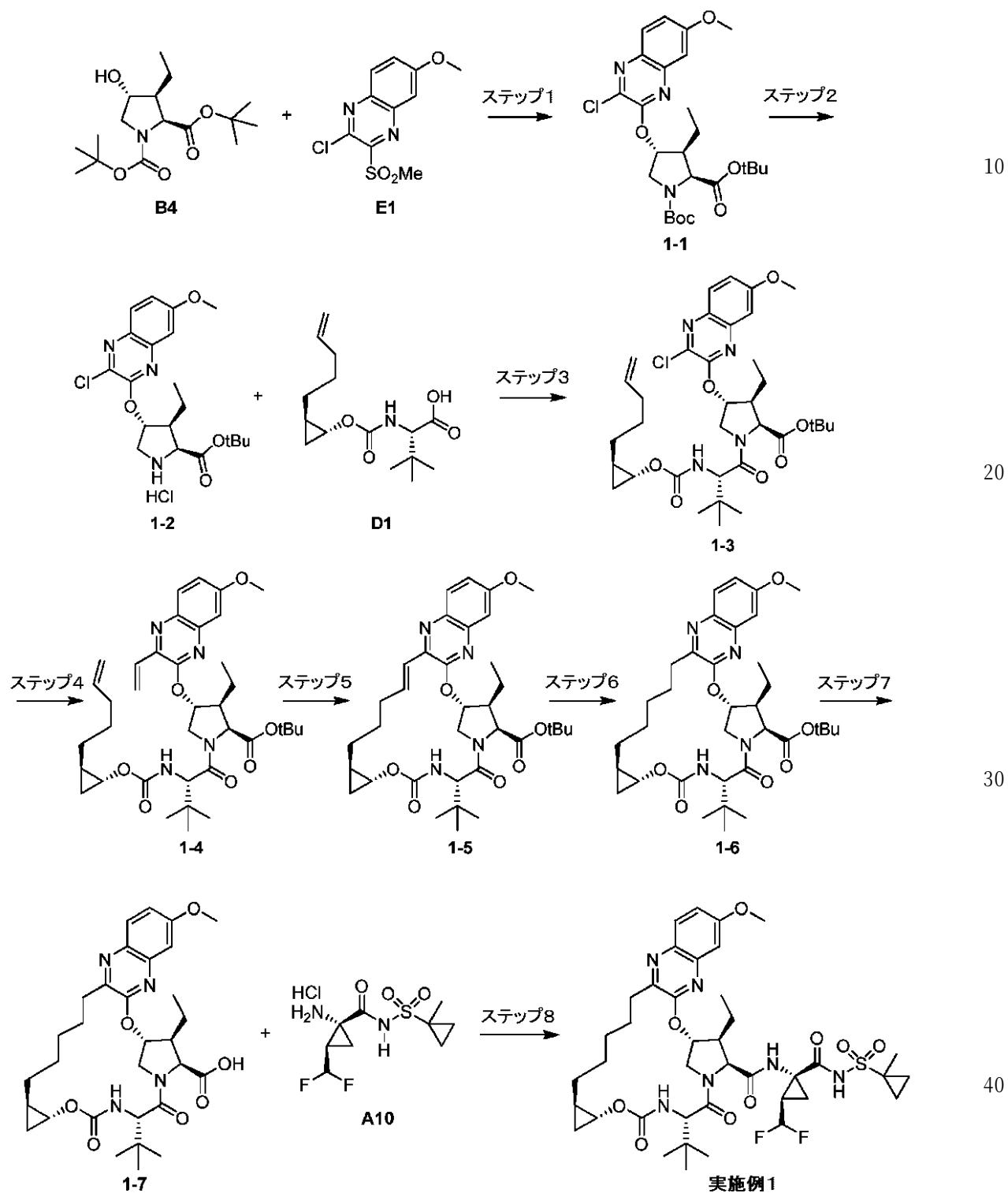
実施例の調製

(実施例1) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル] - 9-エチル-14-メトキシ-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,2

50

2, 2, 2 a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化229】



【0493】

ステップ1。1-1の調製：Ar雰囲気下、MeCN（40mL）中に、中間体B4（2.03g、6.44mmol）、中間体E1（1.6g、5.85mmol）、および炭酸セシウム（3.15g、9.66mmol）を含有している混合物を室温で16時間激しく攪拌した。次に、この反応物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、1-1が白色固体

(2.5 g)として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M-Boc+2H]⁺ 計算値C₂₀H₂₇ClN₃O₄ : 408.9 ; 測定値 : 408.6。

【0494】

ステップ2。1-2の調製：1-1 (2.5 g、4.92 mmol) のジオキサン (10 mL) 溶液に、ジオキサン中の塩酸 (4 M、25 mL、98.4 mmol) を添加し、この反応物を室温で5時間攪拌した。粗製反応物を真空中で濃縮すると1-2が白色固体 (2.49 g) として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M]⁺ 計算値C₂₀H₂₆ClN₃O₄ : 407.9 ; 測定値 : 407.9。

【0495】

ステップ3。1-3の調製：1-2 (2.49 g、5.61 mmol)、中間体D1 (1.75 mg、6.17 mmol) およびDIPEA (3.9 mL、22.44 mmol) のDMF (35 mL) 溶液にCOMU (3.12 g、7.29 mmol) を添加し、この反応物を室温で3時間攪拌した。この反応物を5%クエン酸水溶液によりクエンチしてEtOAcで抽出し、続いてブラインで洗浄して無水MgSO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると1-3が橙色発泡体 (2.31 g) として生成し、これをさらに精製することなく使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M]⁺ 計算値C₃₅H₄₉ClN₄O₇ : 673.3 ; 測定値 : 673.7。

【0496】

ステップ4。1-4の調製：1-3 (2.31 g、3.43 mmol)、TEA (0.72 mL、5.15 mmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (0.69 mg、5.15 mmol) のEtOH (35 mL) 溶液に、PdCl₂ (dppf) (0.25 g、0.34 mmol、Frontier Scientific) を添加した。この反応物にアルゴンを通気し、2時間80℃に加熱した。この反応物を直接シリカゲルに吸着させ、シリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製すると、1-4が黄色油状物 (1.95 g) として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₇H₅₃N₄O₇ : 665.4 ; 測定値 : 665.3。

【0497】

ステップ5。1-5の調製：1-4 (1.95 g、2.93 mmol) のDCE (58 mL) 溶液に、Zhan 1B触媒 (0.215 g、0.29 mmol、Strem) を添加し、この反応物にArを15分間通気した。反応物を80℃に1.5時間加熱し、室温まで冷却して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、1-5が黄色油状物 (1.47 g ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₅H₄₉N₄O₇ : 637.4 ; 測定値 : 637.3) として生成した。

【0498】

ステップ6。1-6の調製：1-5 (0.97 g、1.52 mmol) のEtOH (15 mL) 溶液をPd/C (10重量% Pd、0.162 g) により処理した。雰囲気の水素に置き換えて、室温で2時間攪拌した。反応物をセライトにより濾過し、このパッドをEtOAcにより洗浄して濃縮すると、1-6が褐色発泡状固体 (0.803 g) として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₅H₅₁N₄O₇ : 639.4 ; 測定値 : 639.3。

【0499】

ステップ7。1-7の調製：1-6 (0.803 g、1.26 mmol) のDCM (10 mL) 溶液にTFA (5 mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。追加のTFA (2 mL) を添加し、この反応物をさらに1.5時間攪拌した。反応物を濃縮すると褐色油状物になり、これをEtOAc (35 mL) に溶かした。有機溶液を水により洗浄した。層を分離した後、水層のpHが約7~8に達するまで、水性飽和NaHCO₃を攪拌しながら添加した。層を再度分離し、水層をEtOAcにより2回抽出した。合わせた有機物を水性1 Mクエン酸、ブラインにより洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると1-6が褐色発泡性固体 (0.719 g) として得られ、これをさらに精製することなく

10

20

30

40

50

引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₁H₄₃N₄O₇ : 583.3 ; 測定値 : 583.4。

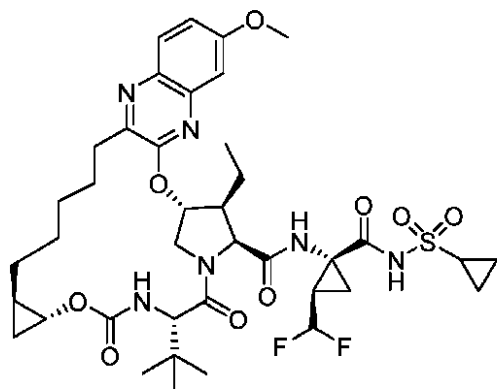
【0500】

ステップ8。実施例1の調製：1-7 (0.200 g, 0.343 mmol)、中間体 A10 (0.157 g, 0.515 mmol)、DMAP (0.063 g, 0.51 mmol)、および DIPEA (0.3 mL, 1.72 mmol) の DMF (3 mL) 溶液に、HATU (0.235 g, 0.617 mmol) を添加し、この反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を MeCN により希釈し、逆相 HPLC (Gemini、30~100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA) により直接精製して凍結乾燥すると、実施例1 (118.6 mg) が固体の TFA 塩として得られた。HPLC 分析による保持時間：8.63 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S : 833.4 ; 測定値 : 833.5。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.19 (s, 1H) ; 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H) ; 7.23 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H) ; 7.15 (d, J=2.4 Hz, 1H) ; 5.89 (d, J=3.6 Hz, 1H) ; 5.83 (td, J_{H-F}=55.6 Hz, J=6.4 Hz, 1H) ; 4.56 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 4.40 (s, 1H) 4.38 (見かけ d, J=7.2 Hz, 1H) ; 4.16 (dd, J=12, 4 Hz, 1H) ; 3.93 (s, 3H) ; 3.75 (dt, J=7.2, 4 Hz, 1H) ; 3.00-2.91 (m, 1H) ; 2.81 (td, J=12, 4.4 Hz, 1H) ; 2.63-2.54 (m, 1H) ; 2.01 (br s, 2H) ; 1.88-1.64 (m, 3H) ; 1.66-1.33 (m, 11H) 1.52 (s, 3H) ; 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; 1.10 (s, 9H) ; 1.02-0.96 (m, 2H) ; 0.96-0.88 (m, 2H) ; 0.78-0.68 (m, 1H) ; 0.55-0.46 (m, 1H)。

【0501】

(実施例2) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-9-エチル-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化230】



実施例2

【0502】

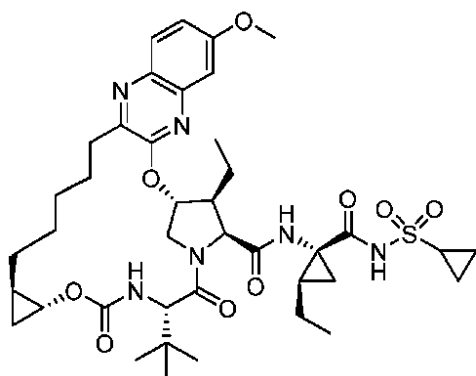
実施例2は、実施例1と同様の方法で、ステップ8において中間体A10の代わりに中

間体A 9を使用して調製した。実施例 2 は、T F A 塩としておよそ 8 5 %の純度で単離された (3 7 . 9 mg)。H P L C 分析による保持時間: 8 . 5 4 分。L C M S - E S I ⁺ (m/z): [M+H] ⁺ 計算値 C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S: 819 . 35; 測定値: 819 . 51。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10 . 26 (s, 1H); 7 . 90 (d, J=9 . 2 Hz, 1H); 7 . 26 (dd, J=9 . 2, 2 . 4 Hz, 1H); 7 . 10 (d, J=2 . 4 Hz, 1H); 6 . 68 (br s, 1H); 6 . 01 (td, J_{H-F}=55 . 6 Hz, J=6 . 8 Hz, 1H); 5 . 87 (d, J=3 . 6 Hz, 1H); 5 . 38 (d, J=10 Hz, 1H); 4 . 50-4 . 40 (m, 3H); 4 . 10 (dd, J=12, 3 . 6 Hz, 1H); 3 . 95 (s, 3H); 3 . 79-3 . 72 (m, 1H); 2 . 96-2 . 82 (m, 3H); 2 . 63-2 . 56 (m, 1H); 2 . 14 (t, J=6 . 8 Hz, 1H); 1 . 98-1 . 86 (m, 1H); 1 . 84-1 . 28 (m, 13H); 1 . 23 (t, J=7 . 2 Hz, 3H); 1 . 16-0 . 92 (m, 3H); 1 . 09 (s, 9H); 0 . 74-0 . 64 (m, 1H); 0 . 48 (q, J=6 . 4 Hz, 1H) .

【0503】

(実施例 3) (1 a R, 5 S, 8 S, 9 S, 10 R, 22 a R) - 5 - t e r t - ブチル - N - { (1 R, 2 R) - 1 - [(シクロプロピルスルホニル) カルバモイル] - 2 - エチルシクロプロピル} - 9 - エチル - 14 - メトキシ - 3, 6 - ジオキソ - 1, 1 a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22 a - テトラデカヒドロ - 8 H - 7, 10 - メタノシクロプロパ [18, 19] [1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12 - b] キノキサリン - 8 - カルボキサミドの調製。

【化231】



実施例 3

【0504】

実施例 3 は、実施例 1 と同様の方法で、ステップ 8 において中間体 A 10 の代わりに中間体 A 3 を使用して調製した。実施例 3 は、T F A 塩としておよそ 8 8 %の純度で単離された (0 . 035 g)。H P L C 分析による保持時間: 8 . 63 分。L C M S - E S I ⁺ (m/z): [M+H] ⁺ 計算値 C₄₀H₅₇N₆O₉S: 797 . 4; 測定値: 797 . 5。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8 . 98 (s, 1H); 7 . 80 (d, J=9 . 2 Hz, 1H); 7 . 23 (d, J=9 . 2, 2 . 8 Hz, 1H); 7 . 15 (d, J=2 . 8 Hz, 1H); 5 . 89 (d, J=3 . 6 Hz, 1H); 4 . 58 (d, J=7 . 6 Hz, 1H); 4 . 41-4 . 32 (m, 2H); 4 . 16 (dd, J=12 . 4 Hz, 3 . 6 Hz, 1H); 3 . 93 (s, 3H); 3 . 74 (dt, J=6 . 8, 2 . 8 Hz, 1H); 3 . 20-2 . 91 (m, 2H); 2 . 86-2 . 76 (m, 1H); 2 . 61-2 . 53 (m, 1H); 1 . 88-1 . 68 (m, 4H); 1 . 66-1 . 34 (m, 9H); 1 . 34-1 . 20

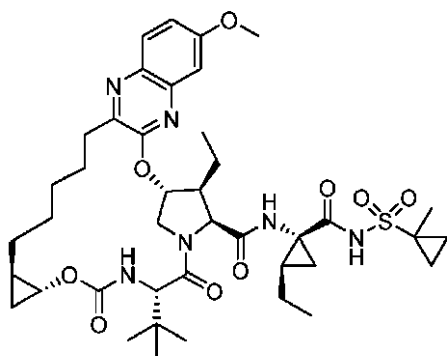
(m, 5H); 1.18–1.04 (m, 3H); 1.10 (s, 9H); 1.00–0.92 (m, 7H); 0.79–0.69 (m, 1H); 0.50 (b r d, J=7.2 Hz, 1H).

【0505】

(実施例4) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–9–エチル–N–[(1R, 2R)–2–エチル–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

10

【化232】



実施例 4

20

【0506】

実施例4は、実施例1と同様の方法で、ステップ8において中間体A10の代わりに中間体A4を使用して調製した。実施例4は、TFA塩としておよそ88%の純度で単離された(0.018g)。HPLC分析による保持時間: 8.75。LCMS–ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₁H₅₉N₆O₉S: 811.4; 測定値: 811.6。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H); 7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H); 7.23 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H); 7.16 (d, J=2.8 Hz, 1H); 5.90 (d, J=3.6 Hz, 1H); 4.59 (d, J=6.8 Hz, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.37 (d, J=11.6 Hz, 1H); 4.16 (dd, J=11.6, 6.8 Hz, 1H); 3.93 (s, 3H); 3.74 (dt, J=6.8, 3.6 Hz, 1H); 3.10–2.91 (m, 1H); 2.90–2.7 (m, 1H); 2.63–2.55 (m, 1H); 1.86–1.69 (m, 3H); 1.65–1.36 (m, 13H); 1.52 (s, 3H); 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H); 1.16–1.06 (m, 2H); 1.10 (s, 9H); 1.02–0.85 (m, 7H); 0.79–0.68 (m, 1H); 0.50 (b r d, J=6.8 Hz, 1H).

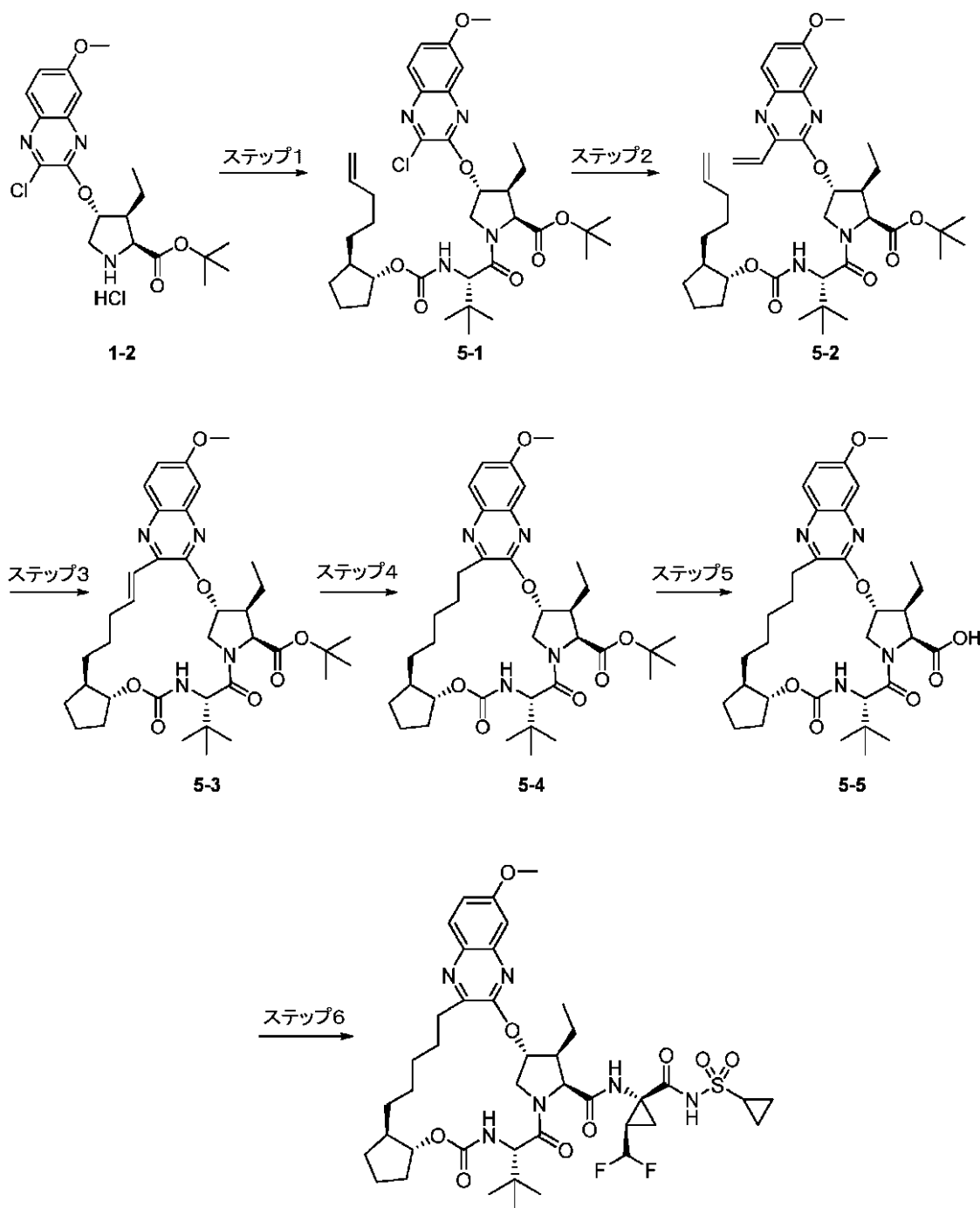
30

40

【0507】

(実施例5) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)–7–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–1–[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]–2–(ジフルオロメチル)シクロプロピル]–11–エチル–16–メトキシ–5, 8–ジオキソ–1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a–ヘキサデカヒドロ–10H–9, 12–メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–10–カルボキサミドの調製。

【化 2 3 3】



【0508】

ステップ1。5-1の調製：アルゴン下、DMF（12 mL）中の1-2（533 mg、1.20 mmol）と中間体D5（414 mg、1.33 mmol）の混合物に、HATU（555 mg、1.46 mmol、Oakwood）およびDIPEA（1.10 mL、6.35 mmol）を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～35%酢酸エチル）によって精製すると、5-1（713 mg）が白色固体として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₄ClN₄O₇：701.36；測定値：701.58。

【0509】

ステップ2。5-2の調製：EtOH（11 mL）中の5-1（710 mg、1.01

10

20

30

40

50

mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(213mg、1.59mmol)、およびトリエチルアミン(0.210mL、1.52mmol)の脱酸素混合物に、室温でPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(94mg、0.115mmol、Strem)を添加した。アルゴン下、この反応混合物を78℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、この反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、乾燥(MgSO₄)して濾過し、減圧下で濃縮すると5-2(699mg)が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₃₉H₅₇N₄O₇: 693.41; 測定値: 693.47。

【0510】

10

ステップ3。5-3の調製: DCE(200mL)中の5-2(699mg、1.01mmol)およびZhan 1B触媒(81mg、0.111mmol、Strem)の混合物を、アルゴン下、25分間脱酸素した。次に、この混合物を95℃で45分間加熱した。反応混合物を95℃でさらに10分間加熱し、室温まで冷却して、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0~30%酢酸エチル)によって精製すると、5-3(336mg)が薄褐色固体として得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₃₇H₅₃N₄O₇: 665.38; 測定値: 665.53。

【0511】

ステップ4。5-4の調製: エタノール(8mL)および酢酸エチル(3.5mL)中の5-3(330mg、0.497mmol)の溶液に、パラジウム担持炭素(10重量% Pd、102mg、0.096mmol)を添加した。混合物を水素雰囲気下で100分間攪拌し、次に、セライトで濾過し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると、5-4(64mg)が薄黄色~褐色固体膜状物として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₃₇H₅₅N₄O₇: 667.40; 測定値: 667.52。

20

【0512】

ステップ5。5-5の調製: アルゴン下、5-4(329mg、0.494mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、室温でTMSOTf(0.53mL、2.91mmol)を滴下添加した。1時間後、追加のTMSOTf(0.3mL)を添加した。さらに1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた膜状物をトルエン(12mL)に溶かし、減圧下で濃縮した。この処理を2回繰り返して行い、5-5(301mg)が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₃₃H₄₇N₄O₇: 611.34; 測定値: 611.46。

30

【0513】

ステップ6。実施例5の調製: アルゴン下、MeCN(6.6mL)中の5-5(134mg、0.22mmol)および中間体A9(95mg、0.328mmol)の混合物に、HATU(129mg、0.339mmol)およびDIPEA(0.22mL、1.27mmol)を添加した。5時間攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取逆相HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中15~100%アセトニトリル)によって精製すると、凍結乾燥後に、実施例5(43mg)が薄黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 9.11分。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847.38; 測定値: 847.62。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.31(s, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 7.23(dd, J=15.4, 2.8Hz, 1H), 7.19(d, J=2.8Hz, 1H), 5.87(td, J_{H-F}=56Hz, J=6Hz, 1H), 5.87-5.83(m, 50

40

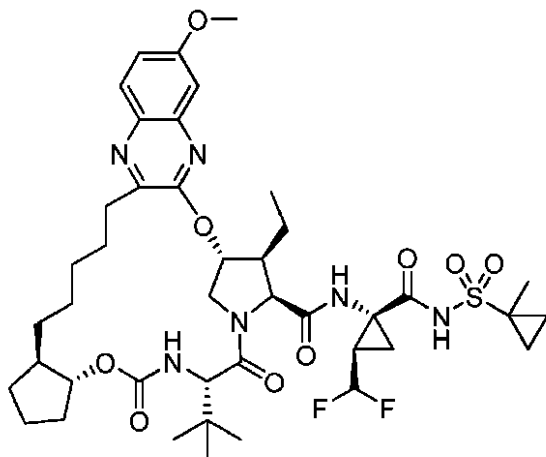
50

1 H), 4.59 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 4.38 (s, 1 H), 4.23–4.14 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.06–2.94 (m, 2 H), 2.77–2.67 (m, 1 H), 2.65–2.58 (m, 1 H), 2.07–2.01 (m, 2 H), 1.98–1.74 (m, 4 H), 1.72–1.52 (m, 4 H), 1.50–1.20 (m, 12 H), 1.18–1.02 (m, 8 H), 1.06 (s, 9 H).

【0514】

(実施例6) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)–7–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–11–エチル–16–メトキシ–5, 8–ジオキソ–1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a–ヘキサデカヒドロ–10H–9, 12–メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–10–カルボキサミドの調製。

【化234】



実施例6

【0515】

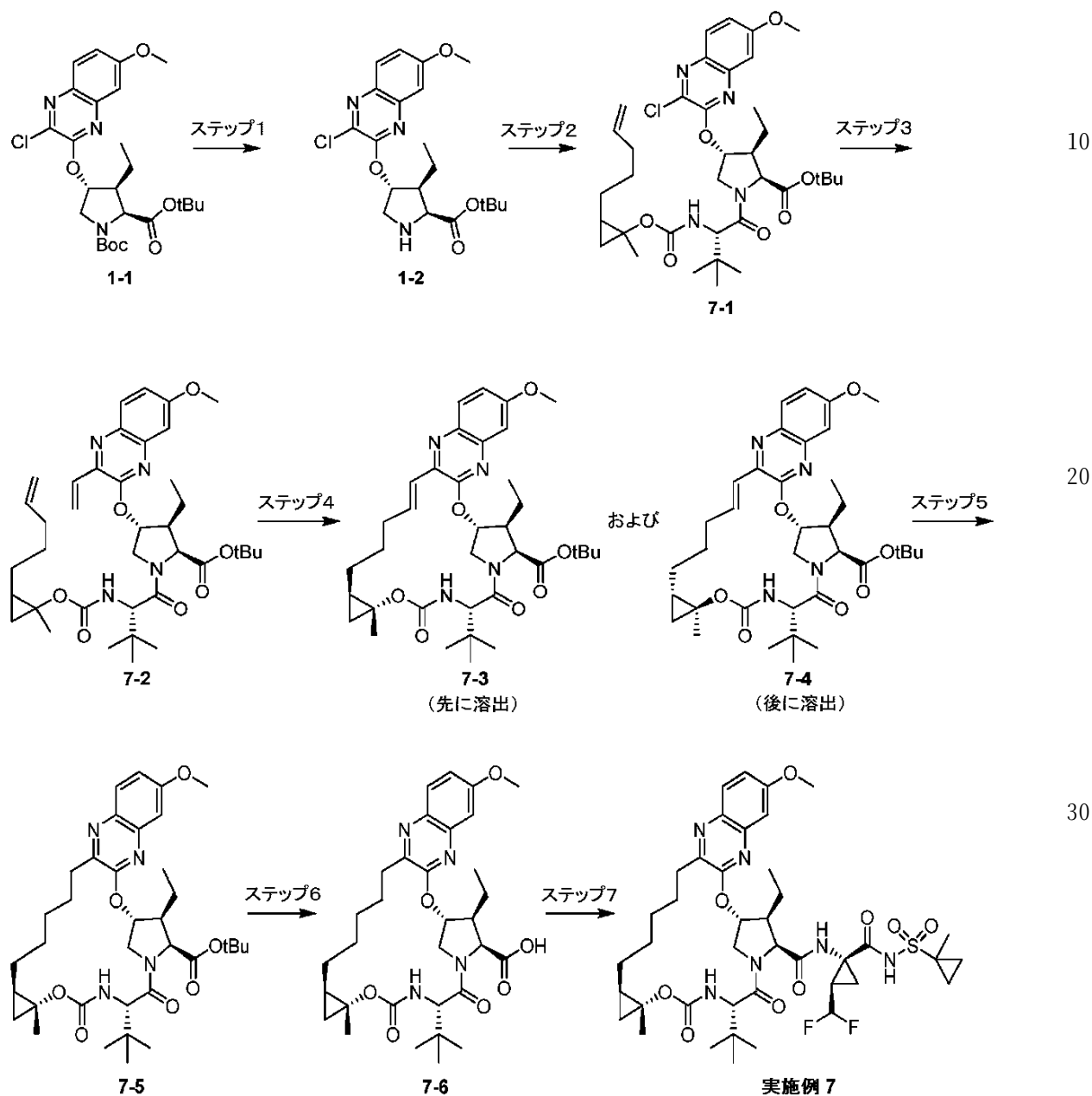
実施例6は、実施例5と同様の方法で、ステップ6において中間体A9の代わりに中間体A10を使用して調製した。実施例6は、白色固体として単離された(29mg)。HPLC分析による保持時間：9.26分。LCMS–ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S：861.40；測定値：861.20。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1 H), 7.82 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 7.13–7.06 (m, 1 H), 6.48 (s, 1 H), 5.95 (td, $J_{H-F}=56$ Hz, $J=6$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 5.33 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 4.95–4.91 (m, 1 H), 4.38–4.31 (m, 2 H), 4.10–3.88 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.98–2.89 (m, 1 H), 2.67–2.59 (m, 1 H), 2.05–1.65 (m, 4 H), 1.64–1.21 (m, 12 H), 1.40 (s, 3 H), 1.17–0.80 (m, 12 H), 1.09 (s, 9 H).

【0516】

(実施例7) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9–エチル–14–メトキシ–

1a-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化235】



【0517】

ステップ1。1-2（遊離塩基）の調製：酢酸t-ブチル：DCM（3.5 mL）の4：1混合物が入っているフラスコに、カルバメート1-1（350 mg、0.689 mmol）を添加した。次に、この溶液にメタンスルホン酸（447 μ L、6.89 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で20分間攪拌し、次に塩化メチレン（20 mL）および水性飽和炭酸水素ナトリウム（20 mL）により希釈した。ガスの発生が止まるまでこの溶液を攪拌し、次に有機物を除去して水層を塩化メチレン（20 mL）により2回抽出した。次に合わせた有機物をブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。得られた白色固体1-2（遊離塩基、280 mg）をさらに精製することなく、この後の反応に使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ：408.2；測定値：408.1。

【0518】

ステップ2。混合物7-1の調製：アミン1-2（281mg、0.689mmol）をジアステレオ中間体混合物D6（266mg、0.895mmol）、DIPEA（600μL、3.45mmol）、およびDMF（2mL）と混合した。次に、反応混合物にHATU（340mg、0.895mmol）を添加し、この混合物を40℃で5時間攪拌した。次に、反応混合物を水（10mL）により希釈し、塩化メチレン（10mL）に溶かした。有機物を分離し、水層を塩化メチレン（10mL）により1回抽出した。次に、合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。次に、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、7-1が1：1ジアステレオ混合物（280mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₂ClN₄O₇：687.4；測定値：687.3。

10

【0519】

ステップ3。7-2の調製：エタノール（2mL）中の7-1（280mg、0.407mmol）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（55mg、0.733mmol）、およびトリエチルアミン（91μL、0.651mmol）の脱気混合物に、室温でPd（dppf）Cl₂（29mg、0.0407mmol）を添加した。N₂下、反応混合物を80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物をトルエン（10mL）により希釈し、真空中で濃縮して少量の溶媒にし、トルエン（1mL）に再希釈した。次に、混合物をシリカカラム上に直接ロードし、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、7-2が1：1ジアステレオ混合物として得られ、これを完全に濃縮して乾固させることなく、次のステップを続けた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₅N₄O₇：679.4；測定値：679.4。

20

【0520】

ステップ4。7-3および7-4の調製：ジアステレオ混合物7-2（276mg、0.407mmol）およびZhan 1B触媒（32mg、0.0407mmol、Strem）をDCE（80mL）に溶解させ、N₂下で25分間脱気した。次に、この混合物を1時間、100℃に加熱した。次に、反応物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0%~30%酢酸エチル）によって精製すると、単一ジアステレオマー7-3（20mg、先に溶出したフラクション）および7-4（25mg、後に溶出したフラクション）が、薄褐色残渣として得られた。先に溶出したフラクション：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁N₄O₇：651.4；測定値：651.3。後に溶出したフラクション：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁N₄O₇：651.4；測定値：651.3。

30

【0521】

ステップ5。7-5の調製：酢酸エチルおよびジオキサンの1：1混合物（2mL）中の7-3（20mg、0.0307mmol）の溶液に、パラジウム担持炭素（10%w/w、25mg）を添加した。混合物を水素雰囲気下で30分間攪拌し、次にセライトラグを通して濾過し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると、7-5（16mg）が薄褐色膜状物として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₃N₄O₇：653.4；測定値：653.4。

40

【0522】

ステップ6。7-6の調製：中間体7-5（16mg、0.023mmol）をジオキサン（2mL）中の2M HClに溶解させ、マイクロ波反応器により80℃で1.5時間加熱した。次に、反応混合物を真空中で濃縮すると、7-6（15mg）が褐色残渣として得られ、これをさらに精製することなく、その後のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₄N₄O₇：597.3；測定値：597.3。

【0523】

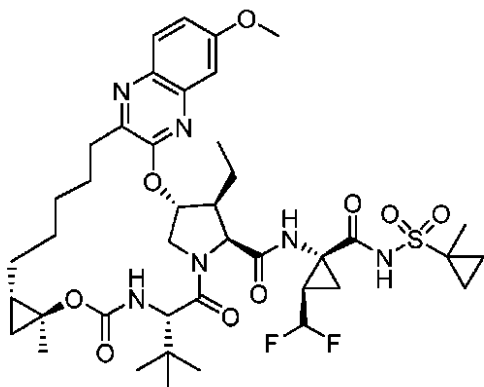
50

ステップ7。実施例7の調製：DMF（1 mL）中の7-6（15 mg、0.025 mmol）およびA10（11.5 mg、0.0377 mmol）の混合物に、HATU（11.9 mg、0.031 mmol）およびDIPEA（22 μ L、0.126 mmol）を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、水性1N HClを用いて酸性にしてpH1にし、塩化メチレン（15 mL）で3回抽出した。合わせた有機物を水、ブラインにより洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中5~100%アセトニトリル）、次いでシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、実施例7（4.3 mg）が白色固体膜状物として得られた。HPLC分析による保持時間：9.07分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S：847.4；測定値：847.4。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）
 δ 9.88（s, 1H）, 7.83（d, J=9.1 Hz, 1H）, 7.20（dd, J=9.1 Hz, 2.8 Hz, 1H）, 7.07（d, J=2.7 Hz, 1H）, 6.56（s, 1H）, 5.98（td, J_{H-F}=55.7, J=6.7 Hz, 1H）, 5.95（d, J=9.6, 1H）, 5.32（d, J=9.6 Hz, 1H）, 4.45（dd, J=13.0 Hz, 9.6 Hz, 2H）, 4.32（d, J=9.7 Hz, 1H）, 4.13（dd, J=15.5 Hz, 8.8 Hz, 1H）, 3.93（s, 3H）, 2.99-2.84（m, 1H）, 2.82-2.68（m, 1H）, 2.62-2.47（m, 1H）, 2.16-2.02（m, 1H）, 2.00-1.85（m, 1H）, 1.84-1.69（m, 1H）, 1.70-1.15（m, 11H）, 1.52（s, 3H）, 1.50（s, 3H）, 1.20（t, J=7.3 Hz, 3H）, 1.14-0.77（m, 5H）, 1.09（s, 9H）, 0.11（m, 1H）。

【0524】

（実施例8）（1a S, 5 S, 8 S, 9 S, 10 R, 22 a S）-5-tert-ブチル-N-〔（1 R, 2 R）-2-（ジフルオロメチル）-1-〔（1-メチルシクロプロピル）スルホニル〕カルバモイル〕シクロプロピル]-9-エチル-14-メトキシ-1a-メチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化236】



実施例 8

【0525】

実施例8は、実施例7と同様の方法で、ステップ5において先に溶出した7-3の代わりに、後に溶出した7-4を使用して調製した。実施例7は、白色固体として単離された（2.9 mg）。HPLC分析による保持時間：9.09分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S：847.4；測定値：847.4。

4。

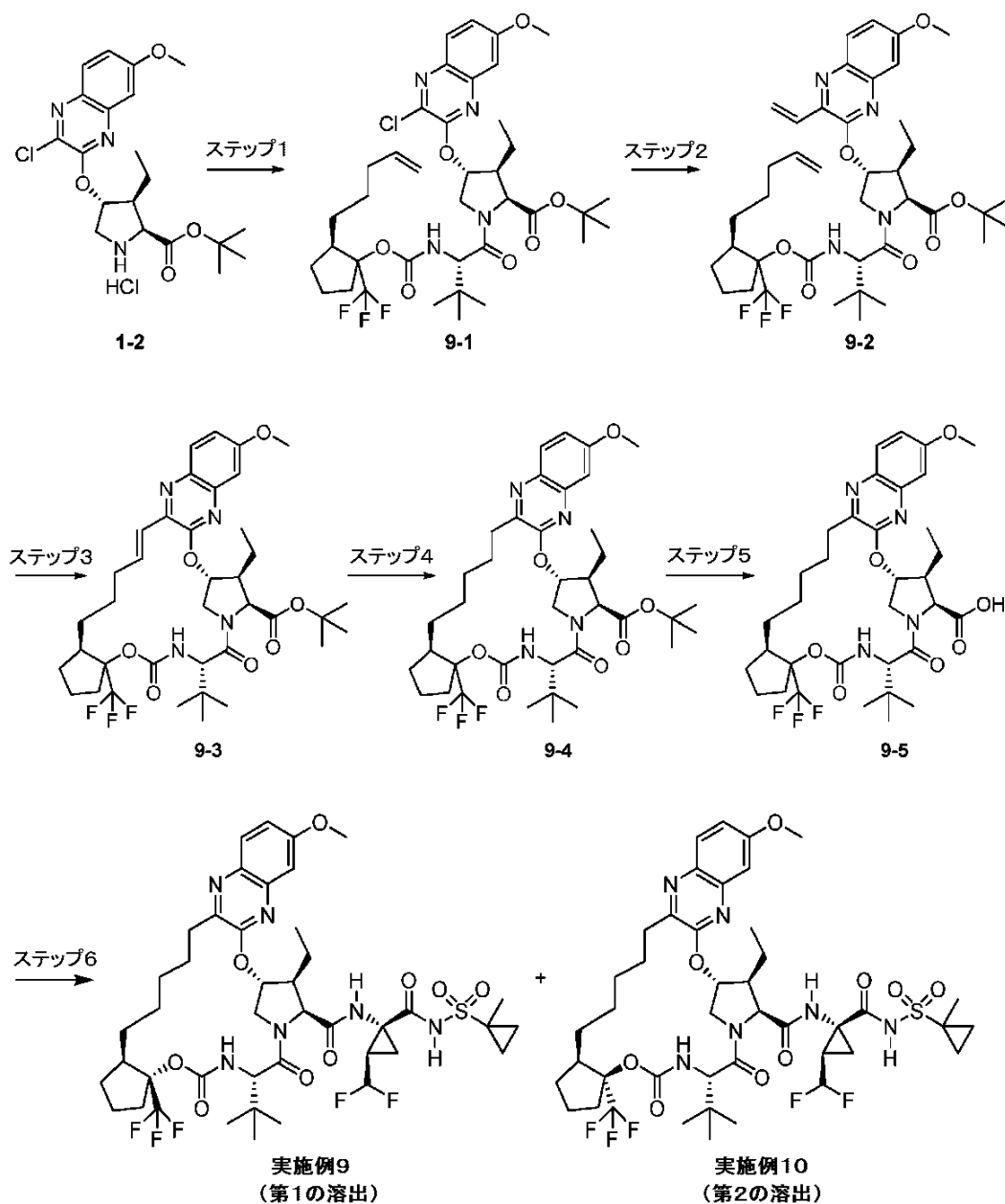
【0526】

(実施例9および10) (7S, 10S, 11S, 12R) - 7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル) スルホニル] カルバモイル} シクロプロピル] - 11-エチル-16-メトキシ-5, 8-ジオキソ-3aR-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b] キノキサリン-10-カルボキサミド、および(7S, 10S, 11S, 12R) - 7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフル

10

オロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル) スルホニル] カルバモイル} シクロプロピル] - 11-エチル-16-メトキシ-5, 8-ジオキソ-3aS-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b] キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

【化 2 3 7】



【0527】

ステップ1。9-1の調製：アルゴン雰囲気下、中間体D8（322mg、0.85mmol）および1-2（316mg、0.78mmol）のMeCN（3.9mL）溶液に、HATU（323mg、0.85mmol）、次いでDIPEA（678μL、3.90mmol）を室温で添加した。2時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって精製すると、アミド9-1（476mg、1：1ジアステレオ混合物）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₃ClF₃N₄O₇：769.4；測定値：769.5。

【0528】

ステップ2。9-2の調製：9-1（470mg、612μmol）、TEA（128μL、918μmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（123mg、918μmol）のEtOH（3.06mL）溶液に、PdCl₂（dppf）（50mg、61μmol）を添加した。この反応混合物をアルゴンにより10分間脱酸素し、78℃に加熱した。1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリ

カゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって精製すると、ビニルキノキサリン9-2（329mg、1：1ジアステレオ混合物）が黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₆F₃N₄O₇：761.4；測定値：761.6。

【0529】

ステップ3。9-3の調製：9-2（329mg、485μmol）のDCE（97mL）溶液に、Zhan 1B触媒（35mg、49μmol、Strem）を添加し、この反応混合物をアルゴンで10分間脱酸素した。次に、反応混合物を100℃に加熱した。30分後、この反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって精製すると、マクロ環9-3（301mg、7：4ジアステレオ混合物）が薄黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₂F₃N₄O₇S：733.4；測定値：733.5。

10

【0530】

ステップ4。9-4の調製：アルゴン雰囲気下、9-3（300mg、410μmol）のエタノール（2.00mL）溶液に、室温でPd/C（10重量%Pd、43mg、41μmol）を添加した。反応物の雰囲気を水素ガスに置き換え、この反応混合物を室温で激しく攪拌した。30分後、この反応混合物を酢酸エチル（10mL）により希釈し、酢酸エチル洗浄液（3×5mL）を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮するとマクロ環9-4（295mg、7：4ジアステレオ混合物）が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₄F₃N₄O₇：735.4；測定値：735.5。

20

【0531】

ステップ5。9-5の調製：アルゴン雰囲気下、9-4（295mg、401μmol）のDCM（2mL）溶液に、室温でTMSOTf（72.6μL、401mmol）を添加した。1.5時間後、追加のTMSOTf（362.9μL、2.00mmol）を添加した。1時間後、追加のTMSOTf（362.9μL、2.00mmol）を添加した。2時間後、0.25N NaOH水溶液（0℃に事前冷却した。3mL）に、この反応混合物をゆっくりと添加した。得られた混合物を1N HCl水溶液（5mL）により希釈し、DCM（3×5mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮すると、カルボン酸9-5（353mg、7：4ジアステレオ混合物）が黄褐色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₅F₃N₄O₇：679.3；測定値：679.5。

30

ステップ6。実施例9および実施例10の調製：アルゴン雰囲気下、酸9-5（150mg、220μmol）および中間体A10（101mg、330μmol）のMeCN（1.1mL）溶液に、室温でHATU（127mg、330μmol）を添加し、次いでDIPEA（191μL、1.10mmol）を添加した。1時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）により精製した。所望の生成物が入っているフラクションを合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（0～50%アセトン／ヘキサンのグラジエント）によって再精製すると、第1の溶出物が得られた。

40

【0532】

白色粉末としての実施例9（40mg）、および白色粉末としての第2の溶出した実施例10（70mg）。第1の溶出した実施例9：HPLC分析による保持時間：9.42分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₃H₅₈F₅N₆O₉S：929.4；測定値：929.5。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 9.83（s, 1H），7.92（d, J=9.1Hz, 1H），7.19（dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H），7.13（d, J=2.6Hz, 1H），5.99（br s, 1H），5.96（td, J_H-

50

^{F} 55.5, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.22-4.04 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.12-2.89 (m, 1H), 2.71-2.51 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15-1.82 (m, 4H), 1.83-1.34 (m, 8H), 1.36-0.98 (m, 12H), 1.26 (s, 9H), 0.92-0.79 (m, 4H). 第2の溶出した実施例10: HPLC分析による保持時間: 9.55分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $C_{43}H_{58}F_5N_6O_9S$: 929.4; 測定値: 929.5。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (s, 1H), 7.91 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 5.98-5.91 (m, 1H), 5.83 (td, J_{H-F} 55.5, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 4.32 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (br d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.86-2.37 (m, 2H), 2.14-1.79 (m, 2H), 1.78-1.38 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.35-1.08 (m, 8H), 1.25 (s, 9H), 1.05 (br s, 3H), 0.93-0.68 (m, 6H).

【0533】

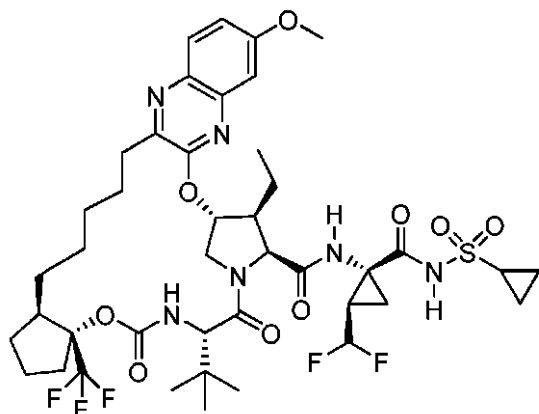
(実施例11および12) (7S, 10S, 11S, 12R)-7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-11-エチル-16-メトキシ-5, 8-ジオキソ-3aR-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキサミド、および(7S, 10S, 11S, 12R)-7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-11-エチル-16-メトキシ-5, 8-ジオキソ-3aS-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

10

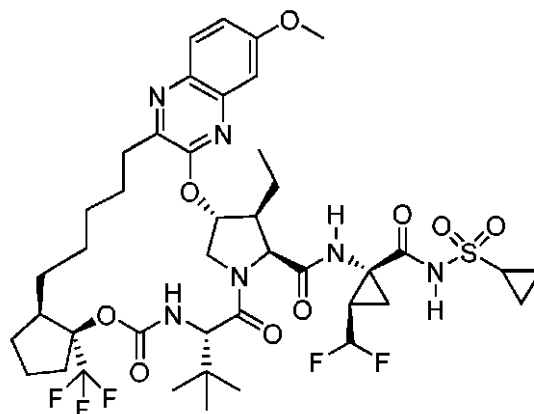
20

30

【化 2 3 8】



実施例11
(第1の溶出)



実施例12
(第2の溶出)

10

【0 5 3 4】

実施例11および実施例12の調製：アルゴン雰囲気下、酸9-5（150mg、220 μmol ）および中間体A9（96mg、330 μmol ）のMeCN（1.1mL）溶液に、室温でHATU（127mg、330 μmol ）を添加し、次いでDIPEA（191 μL 、1.10mmol）を添加した。1時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～50%アセトン／ヘキサンのグラジエント）により精製した。所望の生成物が入っているフラクションを合わせ、シリカゲルクロマトグラフィー（0～50%アセトン／ヘキサンのグラジエント）により再精製すると、第1の溶出した実施例11（29mg）が白色粉末として、第2の溶出した実施例12（60.2mg）が白色粉末として得られた。第1の溶出した実施例11：HPLC分析による保持時間：9.44分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S：915.4；測定値：915.6。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 10.17（br s, 1H）, 7.83（d, J=9.1Hz, 1H）, 7.21（dd, J=9.1, 2.7Hz, 1H）, 7.17-7.07（m, 1H）, 5.99（br s, 1H）, 5.97（td, J_{H-F} 55.5, J=6.6Hz, 1H）, 5.82（d, J=9.8Hz, 1H）, 4.55（d, J=7.2Hz, 1H）, 4.39（d, J=10.0Hz, 1H）, 4.20-4.03（m, 2H）, 3.95（s, J=5.9Hz, 3H）, 2.97-2.82（m, 2H）, 2.79-2.49（m, 3H）, 2.24-1.81（m, 8H）, 1.80-1.11（m, 12H）, 1.10-0.98（m, 4H）, 1.07（s, 9H）, 0.95-0.81（m, 3H）。第2の溶出した実施例12：HPLC分析による保持時間：9.48分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₆F₅N₆O₉S：915.4；測定値：915.6。¹H NMR（400MHz, CDCl₃） δ 10.07（s, 1H）, 7.93（d, J=9.6Hz, 1H）, 7.28-7.20（m, 1H）, 7.16（s, 1H）, 6.17-5.68（m, 3H）, 4.67-4.55（m, 1H）, 4.37-4.23（m, 2H）, 4.17-4.05（m, 1H）, 3.97（s, 3H）, 3.75-3.66（m, 1H）, 3.22-3.04（m, 1H）, 3.02-2.31（m, 6H）, 2.30-1.83（m, 10H）, 1.85-1.13（m, 13H）, 1.06（s, 9H）, 0.95-0.79（m, 1H）。

20

30

40

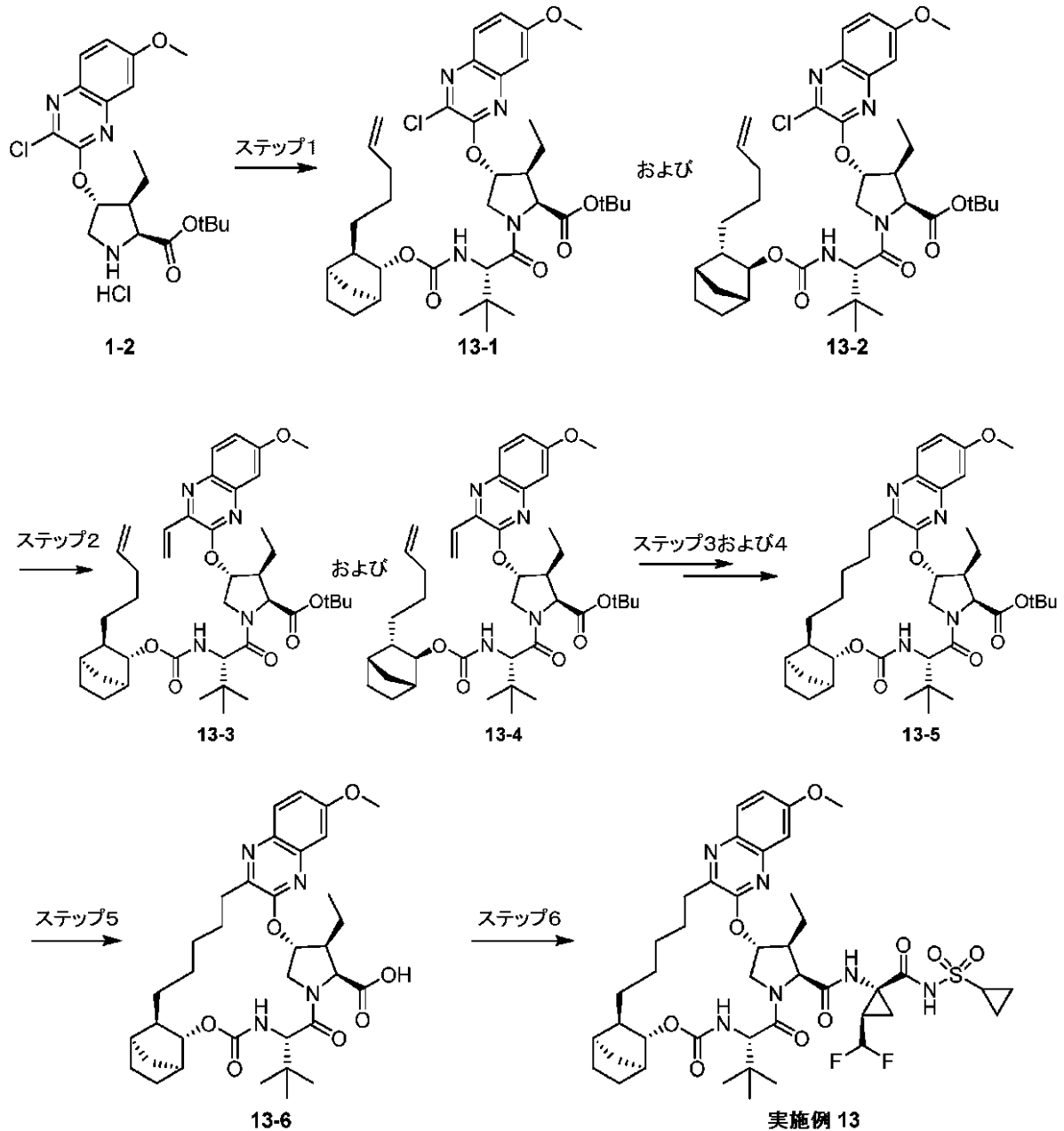
【0 5 3 5】

（実施例13）（1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR）-8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カ

50

ルバモイル] - 2 - (ジフルオロメチル) シクロプロピル] - 12 - エチル - 17 - メトキシ - 6, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a - ヘキサデカヒドロ - 1H, 11H - 1, 4 : 10, 13 - ジメタノキノキサリノ [2, 3 - k] [1, 10, 3, 6] ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン - 11 - カルボキサミドの調製。

【化 239】



【0536】

ステップ1。13-1と13-2のジアステレオマー混合物の調製：1-2 (354 mg、0.87 mmol)、D9およびD10の中間体混合物 (323 mg、0.96 mmol)、およびBEP (263 mg、0.96 mmol；TCI America) の溶液に、DIPEA (0.45 mL、2.61 mmol) を添加し、この反応物を50℃で2時間攪拌した。飽和NaHCO₃水溶液により反応をクエンチしてEtOAcで抽出し、有機相をブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% EtOAc/ヘキサン) によって精製すると、ジアステレオマー13-1と13-2の分離できない混合物 (338 mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₉H₅₆ClN₄O₇ : 727.3

8 ; 測定値 : 727.46。

【0537】

ステップ2。13-3と13-4のジアステレオマー混合物の調製：13-1および13-2の混合物（338mg、0.46mmol）、TEA（0.10mL、0.69mmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（93mg、0.69mmol）のEtOH（30mL）溶液に、PdCl₂（dppf）（38mg、0.046mmol、Strem Chemicals）を添加した。この反応物をN₂により10分間脱酸素し、1時間80℃に加熱した。飽和NaHCO₃水溶液により反応をクエンチしてEtOAcで抽出し、続いてブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを使用して精製すると、ジアステレオマー13-3と13-4の分離できない混合物（285mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₉N₄O₇：719.44；測定値：719.70。

【0538】

ステップ3および4。13-5の調製：ジアステレオ混合物13-3および13-4（285mg、0.40mmol）のDCE（100mL）溶液に、Zhan 1B触媒（30mg、0.04mmol、Strem）を添加し、この反応物をN₂で30分間脱酸素した。反応物を100℃に45分間加熱し、室温に冷却して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、マクロ環状オレフィン生成物が（125mg；LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₅N₄O₇：691.41；測定値：691.58）生成し、これをEtOH（6mL）に溶かし、Pd/C（10%、120mg）により処理した。雰囲気水を水素に置き換えて、室温で1.5時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、EtOAcにより洗浄して濃縮すると、13-5が油状物（125mg）として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₇N₄O₇：693.42；測定値：693.46。

【0539】

ステップ5。13-6の調製：13-5（50mg、0.072mmol）のDCM（4mL）溶液にTFA（1mL）を添加し、室温で6時間攪拌した。反応物をEtOAcにより希釈し、H₂O、水性緩衝液（pH7）により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮すると、13-6が残渣として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₉N₄O₇：637.36；測定値：637.40。

【0540】

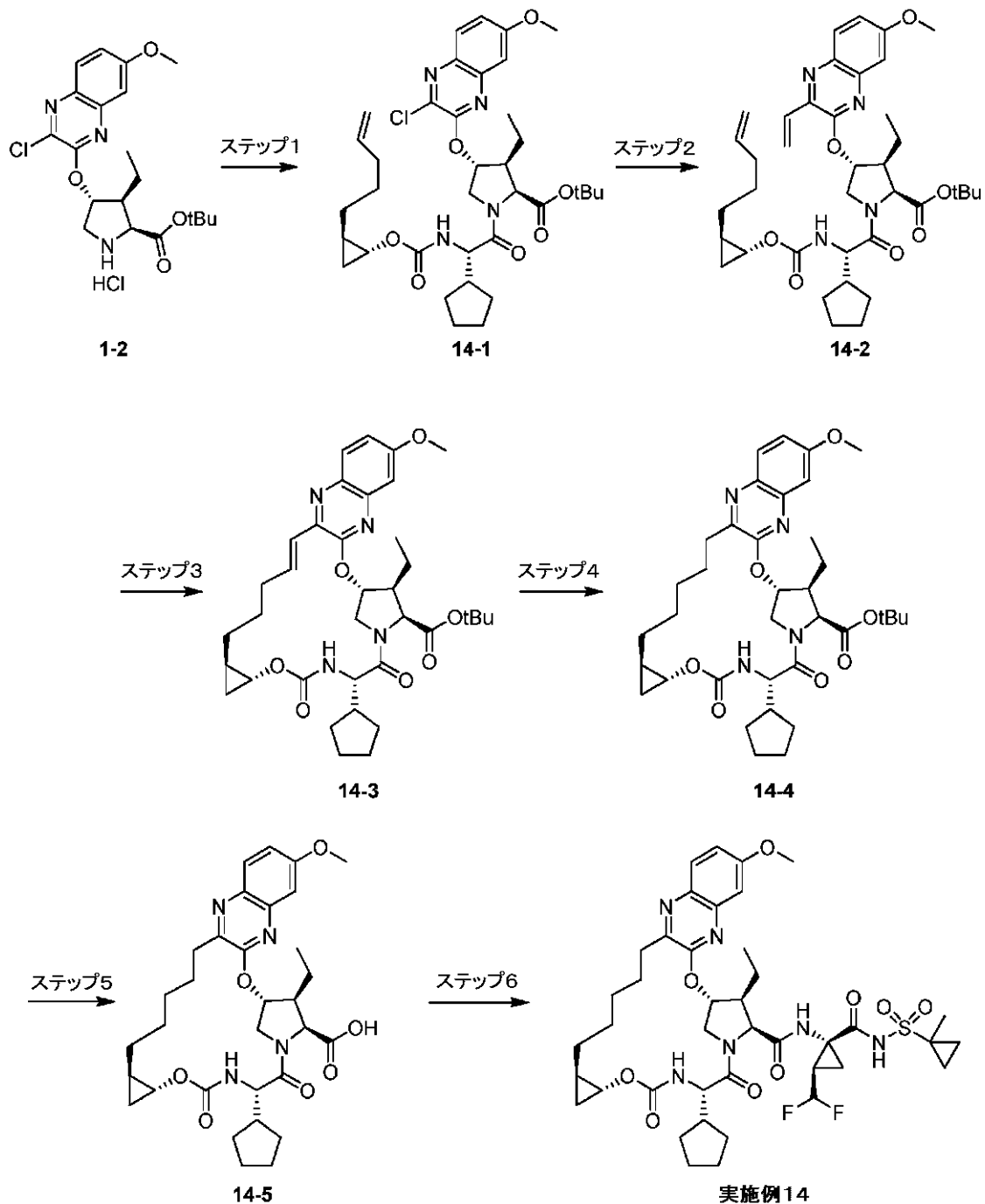
ステップ6。実施例13の調製：13-6（46mg、0.072mmol）、中間体A9（28mg、0.11mmol）、TBTU（34mg、0.10mmol）、およびDMAP（13mg、0.11mmol）のDCM（5mL）溶液に、DIPEA（0.038mL、0.22mmol）を添加し、この反応物を室温で16時間攪拌した。水により反応をクエンチしてEtOAcにより希釈し、水性飽和NaHCO₃、ブラインにより洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。粗製物質を、逆相HPLC（Gemini、30~85%MeCN/H₂O+0.1%TFA）により精製して凍結乾燥すると、実施例13（14.5mg）がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間：9.39分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S：873.40；測定値：873.42。¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 9.28（s, 1H）, 7.82（d, J=9.2Hz, 1H）, 7.26（dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H）, 7.19（d, J=2.8Hz, 1H）, 6.04-5.74（m, 2H）, 5.50（s, 1H）, 4.55（d, J=7.6Hz, 1H）, 4.47（s, 1H）, 4.26-4.16（m, 2H）, 3.94（s, 3H）, 3.03-2.95（m, 2H）, 2.78-2.66（m, 2H）, 2.17（br, 2H）, 2.05（s, 3H）, 1.90-1.85

(m, 1H), 1.76–1.74 (m, 2H), 1.61–1.21 (m, 20H), 1.15–1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.93–0.90 (m, 1H).

【0541】

(実施例14) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–シクロペンチル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9–エチル–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

【化240】



10

20

30

40

50

【0542】

ステップ1。14-1の調製：1-2（223mg、0.50mmol）および中間体D2（221mg、0.75mmol）のアセトニトリル（5mL）溶液に、HATU（306mg、0.80mmol）、次いでDIPEA（0.43mL、2.5mmol）を室温で添加した。19時間後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を酢酸エチル（15mL）により希釈した。得られた溶液を水性1M HCl（10mL）により洗浄した。水層を酢酸エチル（2×10mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（15mL）により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサングラジエント）によって精製すると、14-1（173mg）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₀ClN₄O₇：685.33；測定値：685.49。

10

【0543】

ステップ2。14-2の調製：14-1（173mg、0.25mmol）のEtOH（3mL）溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（51mg、0.38mmol）、PdCl₂（dppf）（21mg、0.025mmol）、およびTEA（0.053mL、0.38mmol）を逐次添加し、得られた混合物を80℃に加熱した。1時間後、追加のビニルトリフルオロホウ酸カリウム（17mg、0.12mmol）を添加し、80℃で撹拌を続けた。2.5時間後、追加のビニルトリフルオロホウ酸カリウム（8mg、0.06mmol）を添加し、この反応物を80℃でさらに10分間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル（20mL）により希釈して、ブライン（20mL）により洗浄した。水層を酢酸エチル（10mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮すると、14-2が残渣として得られ、これを精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₃N₄O₇：677.38；測定値：677.50。

20

【0544】

ステップ3。14-3の調製：14-2の脱酸素DCE（0.006M）溶液に、Zhan 1B触媒（18mg、0.025mmol、Strem）を添加し、この反応物をArでさらに10分間脱酸素した。反応物を100℃に加熱した。1.5時間後、Zhan 1B触媒（9mg、0.012mmol）を添加し、この反応物をさらに30分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、4～5mLの体積まで濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィーによって直接精製すると、14-3が褐色油状物（70mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₄₉N₄O₇：649.35；測定値：649.50。

30

【0545】

ステップ4。14-4の調製：アルゴン下、14-3（70mg、0.11mmol）のEtOH（5mL）溶液にPd/C（10重量%Pd、12mg）を添加した。雰囲気の水素に置き換えて、この反応物を室温で16時間撹拌した。反応物をセライトで濾過し、EtOHにより洗浄して濃縮すると、14-4が褐色油状物として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁N₄O₇：651.37；測定値：651.60。

40

【0546】

ステップ5。14-5の調製：14-4（70mg、0.11mmol）のDCM（3mL）溶液にTMSOTf（0.103mL、0.53mmol）を添加し、この反応物を室温で1時間撹拌した。反応物を濃縮すると14-5が得られ、これを精製することなく、次のステップのために使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₃N₄O₇：595.31；測定値：595.43。

【0547】

ステップ6。実施例14の調製：14-5（36.8mg、0.06mmol）および中間体A10（28mg、0.09mmol）のアセトニトリル（1.5mL）溶液に、

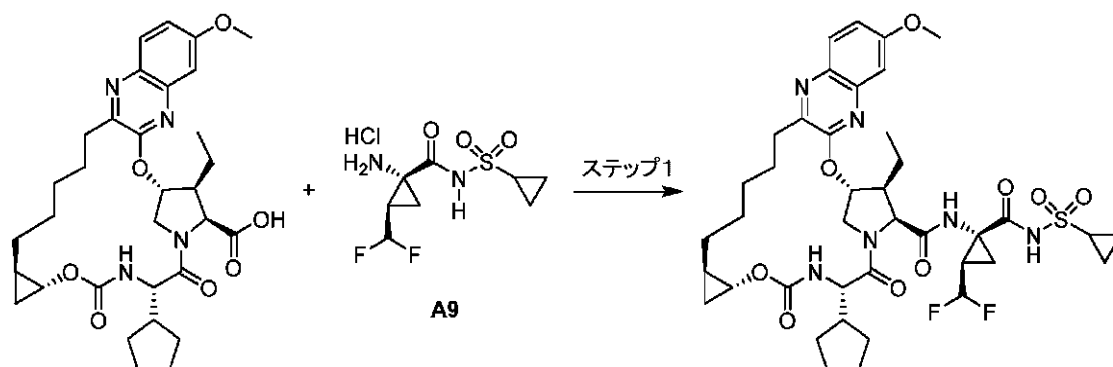
50

HATU (38 mg、0.1 mmol)、次いでDIPEA (0.065 mL、0.37 mmol) を室温で添加した。20分後、反応混合物を、逆相HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、15~100% MeCN/H₂O+0.1% TFA) により直接精製して凍結乾燥すると、実施例14が黄色固体 (24 mg) としてTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 9.03分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845.4; 測定値: 845.6。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.31 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.03-5.66 (m, 2H), 4.53 (dd, J=13.2, 9.6 Hz, 2H), 4.18 (dd, J=17.2, 7.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (dt, J=6.8, 2.8 Hz, 1H), 3.13 (五重線, J=1.7 Hz, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.80-1.41 (m, 17H), 1.40-1.28 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.03-0.87 (m, 4H), 0.76-0.68 (m, 1H), 0.51-0.44 (m, 1H)。

【0548】

(実施例15) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-シクロペンチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-9-エチル-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化241】



14-5

実施例 15

【0549】

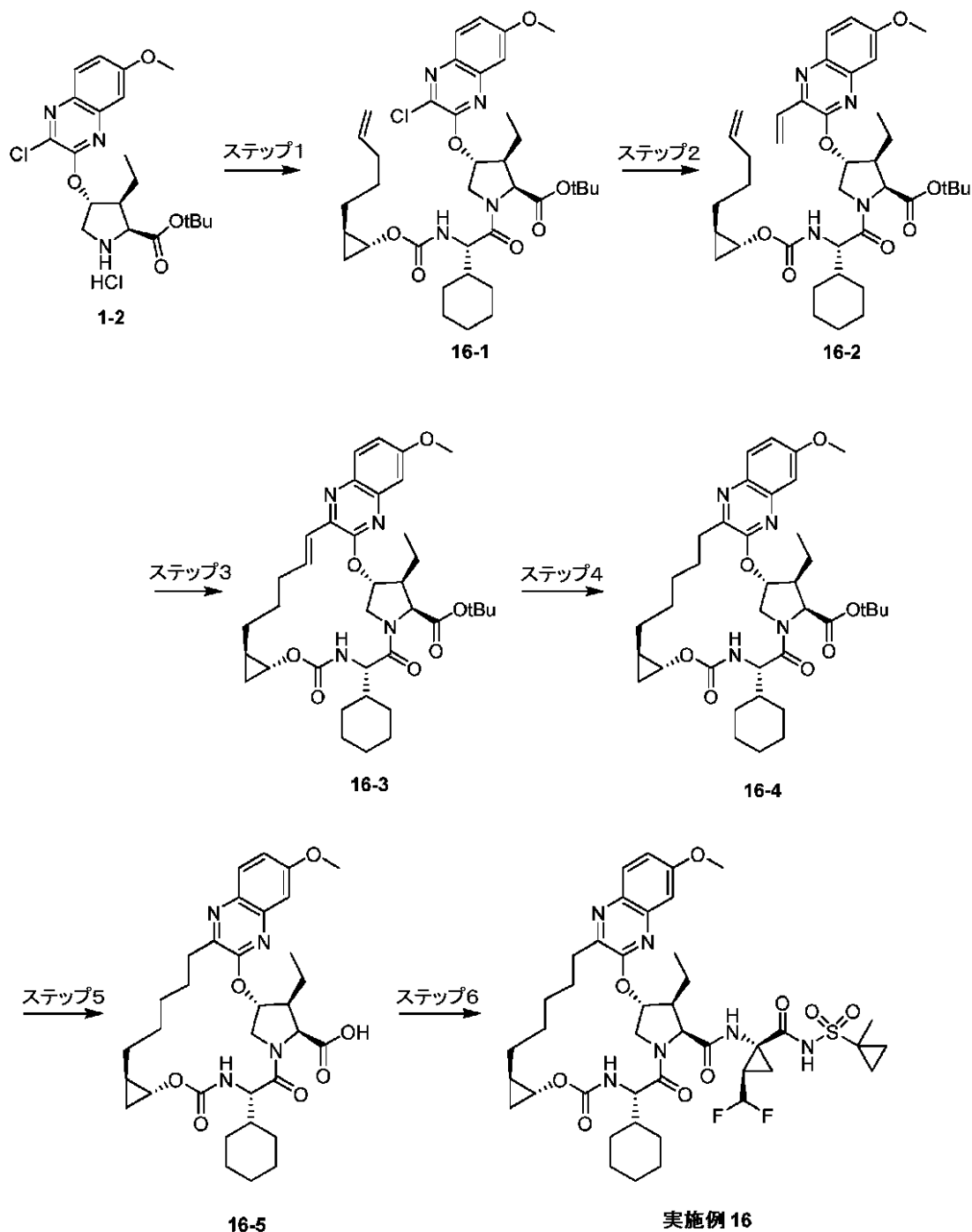
ステップ1。実施例15の調製: 14-5 (27 mg、0.045 mmol) および中間体A9 (20 mg、0.067 mmol) のアセトニトリル (1.3 mL) 溶液に、HATU (27 mg、0.072 mmol)、次いでDIPEA (0.047 mL、0.27 mmol) を室温で添加した。20分後、反応混合物を、逆相HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、15~100% MeCN/H₂O+0.1% TFA) により直接精製して凍結乾燥すると、実施例15が黄色固体 (18.6 mg) としてTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 8.89分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S: 831.4; 測定値: 83

1. 6. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.32 (s, 1H), 7.79 (d, $J=9.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=9.1, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.03–5.66 (m, 2H), 4.53 (t, $J=10.0\text{ Hz}$, 2H), 4.22–4.14 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (dt, $J=6.5, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.13 (五重線, 1.6 Hz, 1H), 3.04–2.92 (m, 3H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.63–2.55 (m, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.05–2.02 (m, 2H), 1.99–1.86 (m, 3H), 1.84–1.42 (m, 12H), 1.41–1.25 (m, 4H), 1.22 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.15–1.03 (m, 3H), 1.01–0.90 (m, 2H), 0.76–0.68 (m, 1H), 0.49–0.45 (m, 1H).

【0550】

(実施例16) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–シクロヘキシル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9–エチル–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

【化 2 4 2】



【0551】

ステップ1。16-1の調製：中間体D3（190mg、0.60mmol）および1-2（264mg、0.60mmol）のDMF（5mL）溶液に、DIPEA（0.31mL、1.8mmol）、次いでCOMU（257mg、0.60mmol）を室温で添加した。2時間後、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を酢酸エチル（15mL）により希釈した。得られた溶液を10%クエン酸水溶液により洗浄した。水層を酢酸エチル（2×10mL）で抽出し、合わせた有機層をブライン（15mL）により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、16-1（260mg）が無色油状物として得られた。LCMS-E^{SI}⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₁ClN₄O₇：700.28；測定値：700.03。

【0552】

10

20

30

40

50

ステップ2。16-2の調製：16-1（260mg、0.37mmol）のEtOH（5mL）溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（75mg、0.56mmol）、PdCl₂（dppf）（30mg、0.037mmol）、およびTEA（0.079mL、0.56mmol）を逐次添加した。この反応物をArにより12分間脱酸素し、2時間78℃に加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル（20mL）により希釈して、ブライン（20mL）により洗浄した。水層を酢酸エチル（10mL）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮すると、粗製残渣が得られた。得られた粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、16-2が黄色油状物（250mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₄N₄O₇：691.87；測定値：691.54。

10

【0553】

ステップ3。16-3の調製：16-2（250mg、0.36mmol）の脱酸素DCCE溶液（0.005M）に、Zhan 1B触媒（26mg、0.036mmol、Strem）を添加し、この反応物をArでさらに10分間脱酸素した。反応物を70℃に2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって直接精製すると、16-3が黄色油状物として得られた（250mg）。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₀N₄O₇：663.82；測定値：663.42。

【0554】

ステップ4。16-4の調製：アルゴン下、16-3（200mg、0.3mmol）のEtOAc（10mL）溶液にPd/C（10重量%Pd、100mg）を添加した。雰囲気水を水素に置き換えて、この反応物を室温で1.5時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、EtOHにより洗浄して濃縮すると、16-4が油状物（180mg）として得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₂N₄O₇：665.83；測定値：665.36。

20

ステップ5。16-5の調製：16-4（165mg、0.25mmol）のDCM（5mL）溶液にTFA（2mL）を添加し、この反応物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、反応物を酢酸エチル（15mL）により希釈した。得られた溶液を水性飽和NaHCO₃により洗浄して濃縮すると16-5が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₄N₄O₇：609.73；測定値：609.47。

30

【0555】

ステップ6。実施例16の調製：16-5（70mg、0.12mmol）および中間体A10（65mg、0.21mmol）のDCM（1mL）溶液に、DIPEA（0.08mL、0.46mmol）、次いでHATU（88mg、0.23mmol）を添加した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物をEtOAcにより希釈し、水性NH₄Clおよびブラインにより洗浄した。粗製物質を、逆相HPLC（Geminiカラム、58~98%MeCN/H₂O+0.1%TFA）により精製して凍結乾燥すると、実施例16（40mg）がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間：9.21分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₆F₂N₆O₉S：859.99；測定値：859.60。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 9.28（s, 1H），7.76（d, J=9.2Hz, 1H），7.18（d, J=9.2Hz, 1H），7.10（s, 1H），5.97-5.82（m, 2H），4.88（m, 2H），4.51-4.46（m, 3H），4.19-4.11（m, 3H），3.90（s, 3H），3.70-3.29（m, 6H），2.97-2.52（m, 3H），2.06-1.41（m, 20H），1.39-1.17（m, 4H），1.09-0.89（m, 4H），0.65（m, 1H），0.46-0.44（m, 1H）。

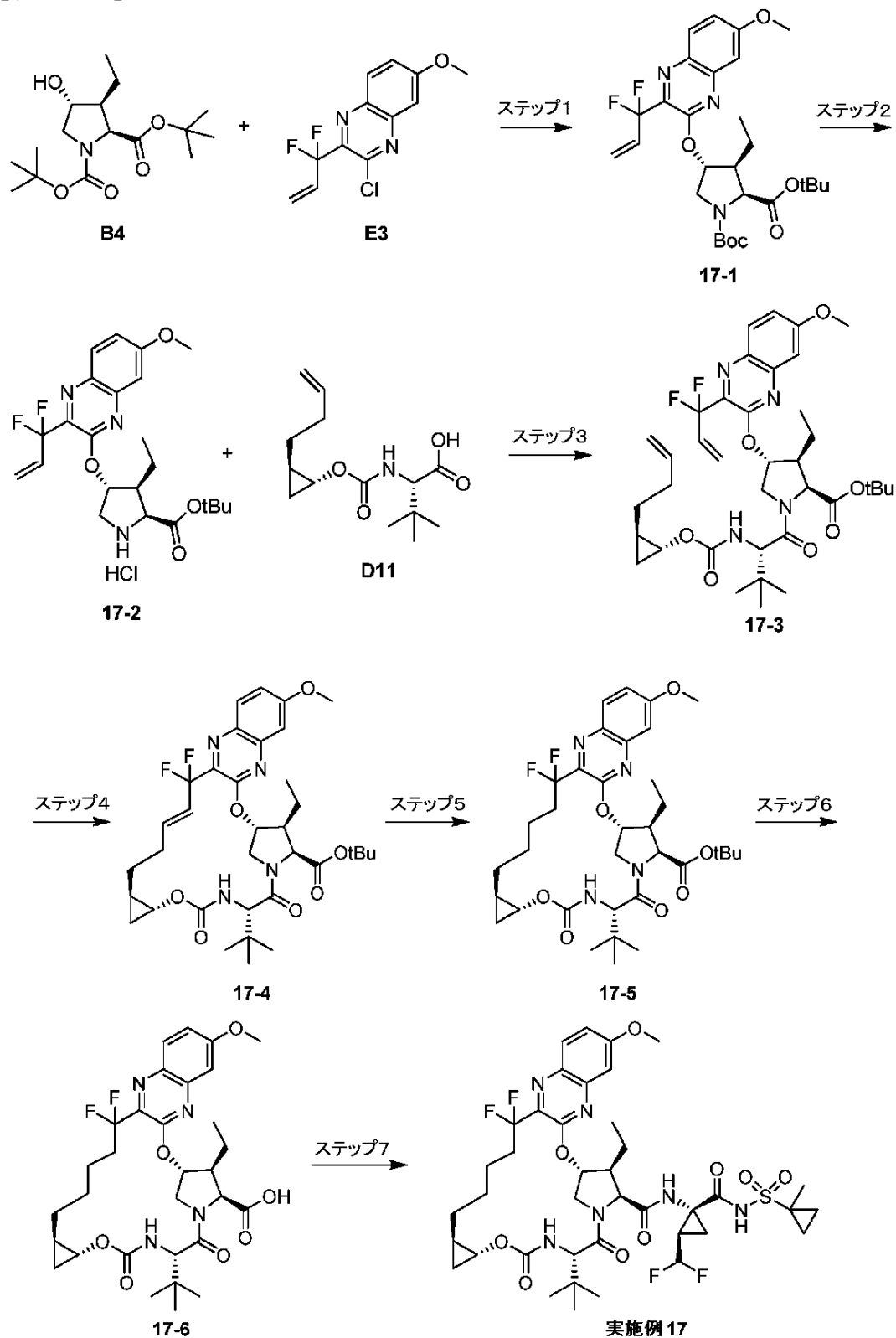
40

【0556】

50

(実施例 17) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 243】



10

20

30

40

50

【0557】

ステップ1および2。17-2の調製：MeCN（2.5 mL）中の、中間体B4（273 mg、0.865 mmol）、中間体E3（234 mg、0.865 mmol）、および炭酸セシウム（310 mg、0.952 mmol）の混合物を85℃で36時間加熱した。代替方法では、DMFを溶媒として使用した。水（10 mL）を添加し、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮すると、17-1が得られ、これをさらに精製することなく、またはクロマトグラフィー精製後に、引き続き使用した。残渣をジオキサン中の4N HCl（35当量）により室温で2.5時間、処理した。ジエチルエーテルを添加すると、17-2の塩酸塩が沈殿した。この塩を吸引濾過により収集し、減圧下で乾燥した（375 mg）。代替方法では、脱保護をt BuOAcおよびDCM中、MSAの存在下で行った。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺ 計算値C₂₃H₃₀F₂N₃O₄：450.2；測定値：450.1。

10

【0558】

ステップ3。17-3の調製：DMF（3 mL）中の、17-2（370 mg、0.761 mmol）、中間体D11（205 mg、0.761 mmol）、HATU（347 mg、0.914 mmol）、およびDIPEA（0.795 mL、4.57 mmol）の混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を水（100 mL）により希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。この粗生成物の混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中EtOAc：30%）により精製すると、17-3（236 mg）が得られた。代替方法では、NMMの存在下、DMF中

20

【0559】

ステップ4。17-4の調製：17-3（236 mg、0.34 mmol）のDCE（67 mL）溶液を40分間アルゴンにより脱酸素した。Zhan 1B触媒（25 mg、0.034 mmol、Strem）を添加し、この反応物を100℃の油浴中で40分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中のEtOAc：5%～65%）によって精製すると、17-4（229 mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M-F]⁺ 計算値C₃₅H₄₆FN₄O₇：653.3；測定値：653.2。

30

【0560】

ステップ5。17-5の調製：17-4（229 mg、0.34 mmol）のエタノール（50 mL）溶液を10重量%のPd/C（含水（wet））220 mg上で、水素ガス1 atmにて2.5時間水素化した。セライトによる濾過、および減圧下での濃縮により、17-5（184 mg）の粗製残渣が得られた。代替方法では、Rhの存在下、水素ガスで水素化した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺ 計算値C₃₅H₄₉F₂N₄O₇：675.4；測定値：675.3。

【0561】

ステップ6。17-6の調製：DCM（2 mL）中のエステル17-5（184 mg、0.27 mmol）をTFA（1 mL）により処理し、室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次に水と酢酸エチルの間で分配した。有機相を水により洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮すると17-6（153 mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺ 計算値C₃₁H₄₁F₂N₄O₇：619.3；測定値：619.2。

40

【0562】

ステップ7。実施例17の調製：DMF（1.5 mL）中の、カルボン酸17-6（153 mg、0.247 mmol）、中間体A10（90 mg、0.297 mmol）、HATU（113 mg、0.297 mmol）、DMAP（45 mg、0.37 mmol）、およびDIPEA（0.215 mL、1.24 mmol）の混合物を室温で40分間撹

50

拌した。混合物を水性 2 N HCl (2 mL) により希釈し、ジクロロメタンで抽出した。
 。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。この粗生成物の混合物をシリカ
 ゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 EtOAc : 30% ~ 95%) により精製すると、
 実施例 17 (95 mg) が得られた。HPLC 分析による保持時間 : 8.79 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S : 869.3
 ; 測定値 : 869.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.94
 8 (br s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.2
 9 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.8
 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.97 (td, J_{H-F}
 = 5.2 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 3.6 Hz, 1
 H), 5.322 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 (見かけ d,
 J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (見かけ s, 1H), 4.34 (見
 かけ d, J = 10 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 12.0, 3.6
 Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H)
 , 3.67 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.06 (m, 1
 H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m,
 3H), 1.50 (s, 3H), 1.56-1.42 (m, 4H), 1
 .25 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.09
 (s, 9H), 1.10-0.93 (m, 2H), 0.85 (m, 2H
), 0.69 (m, 1H), 0.49 (m, 1H)。

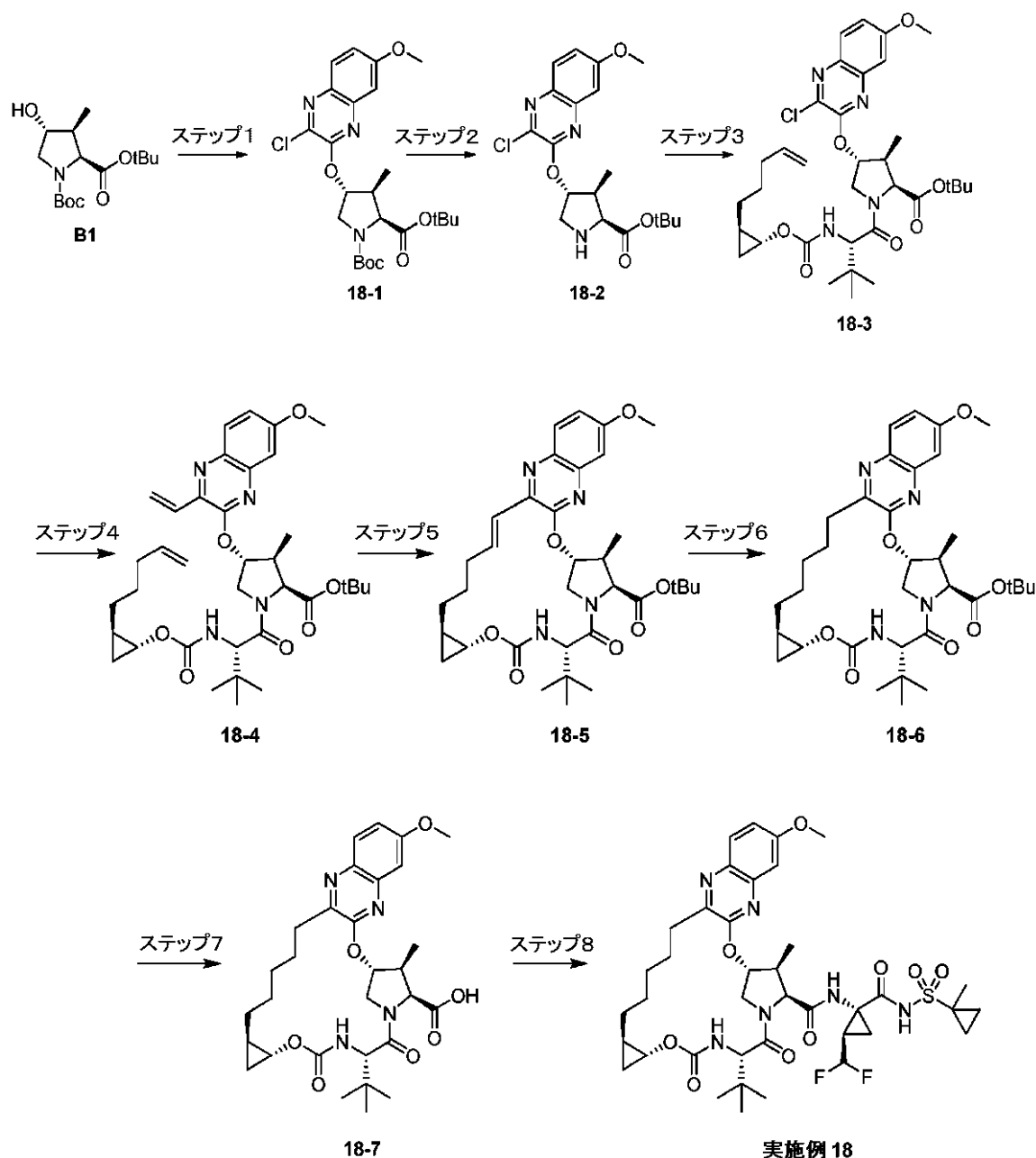
10

20

【0563】

(実施例 18) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブ
 チル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロ
 プロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル] - 14-メトキシ-9-メチル
 -3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21,
 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19]
 [1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン
 -8-カルボキサミドの調製。

【化 2 4 4】



【0564】

ステップ1。18-1の調製：Ar下、中間体B1（1.94g、6.44mmol）をMeCN（30mL）に溶解させた。中間体E1（2.02g、7.4mmol）およびCs₂CO₃（7.5mmol）を添加し、得られた混合物を室温で8時間攪拌した。追加の中間体E1（200mg、0.73mmol）およびCs₂CO₃（245mg、0.75mmol）を添加し、この反応混合物をさらに15時間攪拌した。反応混合物をEtOAcを用いてセライトを通して濾過し、濃縮した。得られた粗製残渣をCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル12g上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中5%～20% EtOAc）によって精製すると、18-1が白色発泡体（2.63g）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₄H₃₃ClN₃O₆：494.2；測定値：494.1。

【0565】

ステップ2。18-2の調製：置換キノキサリン18-1（905mg、1.84mmol）を酢酸tert-ブチル（7mL）およびCH₂Cl₂（1.75mL）に溶解させた。MeSO₃H（600μL、9.2mmol）を45秒間かけて滴下添加し、得ら

れた黄色溶液を室温で50分間攪拌した。追加の MeSO_3H (100 μL 、1.5 mmol) を滴下法で添加し、この反応物をさらに10分間攪拌した。反応混合物を、 EtOAc (20 mL) および水性飽和 NaHCO_3 (30 mL) の攪拌混合物に移送した。相を分離し、水相を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮するとアミン18-2が無色残渣 (680 mg) として得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 394.2; 測定値: 394.2。

【0566】

ステップ3。18-3の調製: アミン18-2 (680 mg、1.73 mmol) および中間体D1 (600 mg、2.1 mmol) をDMF (10 mL) に溶解させた。DIPEA (925 μL 、5.30 mmol) を添加し、続いてHATU (880 mg、2.3 mmol) を添加した。反応物を室温で110分間攪拌し、水性飽和 NaHCO_3 (30 mL) および EtOAc (30 mL) により希釈した。相を分離し、有機相を半飽和ブライン (2 $\times$ 40 mL) により洗浄して無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、粗製残渣にした。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~20% EtOAc) により精製すると、18-3が無色残渣 (703 mg) として得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 659.3; 測定値: 659.4。

【0567】

ステップ4。18-4の調製: EtOH (11 mL) 中の、18-3 (703 mg、1.07 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (48 mg、0.059 mmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (290 mg、2.16 mmol) の攪拌した不均一混合物にアルゴンを15分間通気した。トリエチルアミン (320 μL 、2.3 mmol) を添加し、この混合物を70分間75℃に加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、 EtOAc (40 mL) および半飽和ブライン (30 mL) により希釈した。相を分離し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~20%~30% EtOAc) により精製すると、18-4が黄色残渣 (490 mg) として得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 651.4; 測定値: 651.3。

【0568】

ステップ5。18-5の調製: 18-4 (490 mg、0.179 mmol) をDCE (250 mL) に溶解させ、この溶液にArを15分間通気した。Zhan 1B触媒 (66 mg、0.090 mmol、Strem) をDCE (5 mL) 溶液として添加し、得られた溶液をAr下、105分間85℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、シリカゲル (7.5 g) 上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~30% EtOAc) により精製すると、18-5がアモルファス残渣 (290 mg) として得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623.3; 測定値: 623.3。

【0569】

ステップ6。18-6の調製: オレフィン18-5 (290 mg、0.072 mmol) を EtOAc (5.5 mL) および EtOH (5.5 mL) に溶解させ、反応容器にArをパージした。 Pd/C (10重量% Pd、92 mg) を1回で添加し、この反応容器を H_2 により2回パージした。反応物を1 atmの H_2 下、室温で1.5時間攪拌し、セライトパッドを通して濾過して濃縮すると18-6の粗製残渣が得られ、これをさらに精製することなく使用した (LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7$: 625.4; 測定値: 625.0)。

【0570】

ステップ7。18-7の調製: Ar下、18-6 (0.466 mmol) を CH_2Cl_2 (4.3 mL) に溶解させた。 TMSOTf (210 μL 、1.16 mmol) を30秒間かけて滴下添加した。反応物を65分間攪拌し、 TMSOTf (50 μL 、0.28

10

20

30

40

50

mmol) の追加分を添加した。反応物をさらに100分間攪拌し、TMSOTf (100 μ L、0.55 mmol) の追加分を添加した。反応物をさらに105分間攪拌し、真空中で濃縮した。得られた粗製残渣をCH₂Cl₂ (20 mL) に溶解させ、水性0.2 M NaOH (10 mL) を添加した。この混合物を5分間攪拌し、水性1 M HCl (20 mL) により酸性にした。相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄ で乾燥して濾過し、濃縮すると18-7が褐色固体 (273 mg) として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₀H₄₁N₄O₇ : 569.3 ; 測定値 : 568.9。

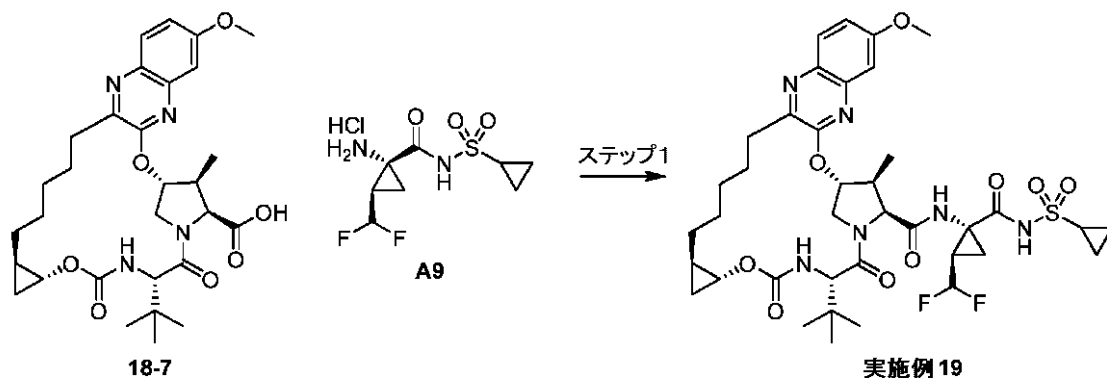
【0571】

ステップ8。実施例18の調製：MeCN (1.3 mL) 中の酸18-7 (28 mg、0.049 mmol) および中間体A10 (26.5 mg、0.087 mmol) の懸濁液に、DIPEA (55 μ L、0.31 mmol) を添加した。得られた溶液に、HATU (30.5 mg、0.080 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、中間体A10 (3 mg、0.01 mmol) の追加分を添加した。さらに15分間攪拌した後、この反応物をEtOAc (30 mL) および水性1 M HCl (20 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~40%アセトン) により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例18が白色アモルファス固体 (26.4 mg) として得られた。HPLC分析による保持時間：8.42分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S : 819.4 ; 測定値 : 819.1。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.14-5.70 (m, 1H), 5.65 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 4.53-4.40 (m, 3H), 4.12 (dd, J=11.9, 4.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.06-2.64 (m, 4H), 2.10-1.35 (m, 13H), 1.13 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.04-0.65 (m, 6H), 0.52-0.41 (m, 1H)。

【0572】

(実施例19) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 2 4 5】



10

【0 5 7 3】

ステップ1。実施例19の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（8.8 mg、0.015 mmol）および中間体A9（7.4 mg、0.025 mmol）の懸濁液に、DIPEA（14 μL、0.08 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（9.1 mg、0.024 mmol）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、中間体A9（5 mg、0.02 mmol）およびHATU（5 mg、0.01 mmol）の追加分を添加した。さらに1.5時間後、この反応物をEtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（10 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～40%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例19が白色アモルファス固体（8.5 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.69分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₁F₂N₆O₉S：805.3；測定値：805.2。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 10.12（s, 1H），7.83（d, J = 9.1 Hz, 1H），7.19（dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H），7.09（d, J = 2.7 Hz, 1H），6.77（s, 1H），6.25–5.76（m, 1H），5.57（d, J = 3.7 Hz, 1H），5.51（d, J = 9.9 Hz, 1H），4.49–4.37（m, 3H），4.13（dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H），3.94（s, 3H），3.79–3.72（m, 1H），3.01–2.69（m, 4H），2.13–2.06（m, 1H），2.01–1.22（m, 9H），1.14（d, J = 7.2 Hz, 3H），1.09（s, 9H），1.06–0.82（m, 6H），0.76–0.62（m, 1H），0.54–0.41（m, 1H）。

20

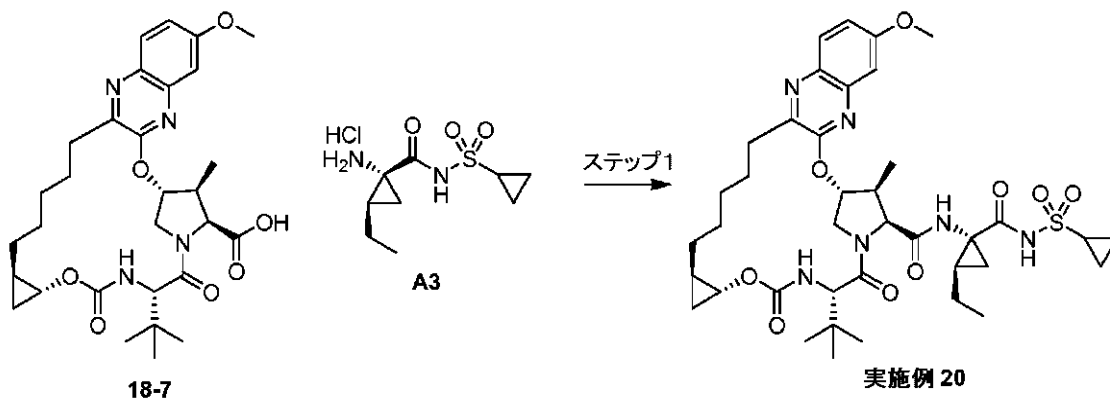
30

【0 5 7 4】

（実施例20）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-（（1R, 2R）-1-〔（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 4 6】



10

【0575】

ステップ1。実施例20の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（10 mg、0.018 mmol）および中間体A3（6.3 mg、0.023 mmol）の懸濁液に、DIPEA（15 μL、0.086 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（9.0 mg、0.024 mmol）を添加した。反応物を室温で2.5時間攪拌し、中間体A3（6.5 mg、0.024 mmol）の追加分を添加した。さらに45分後、この反応物をEtOAc（2 mL）および水性1 M HCl（1.5 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（4 × 1.5 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%～25%～30%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例20が白色アモルファス固体（8.0 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.40分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₅N₆O₉S：783.4；測定値：783.2。¹H NMR（300 MHz, CDCl₃）δ 9.98（s, 1H）, 7.83（d, J=9.1 Hz, 1H）, 7.19（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H）, 7.09（d, J=2.7 Hz, 1H）, 6.42（s, 1H）, 5.57（d, J=3.8 Hz, 1H）, 5.36（d, J=9.9 Hz, 1H）, 4.48-4.34（m, 3H）, 4.11（dd, J=11.8, 4.1 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.79-3.72（m, 1H）, 2.98-2.68（m, 4H）, 1.95-0.80（m, 33H）, 0.76-0.61（m, 1H）, 0.53-0.41（m, 1H）。

20

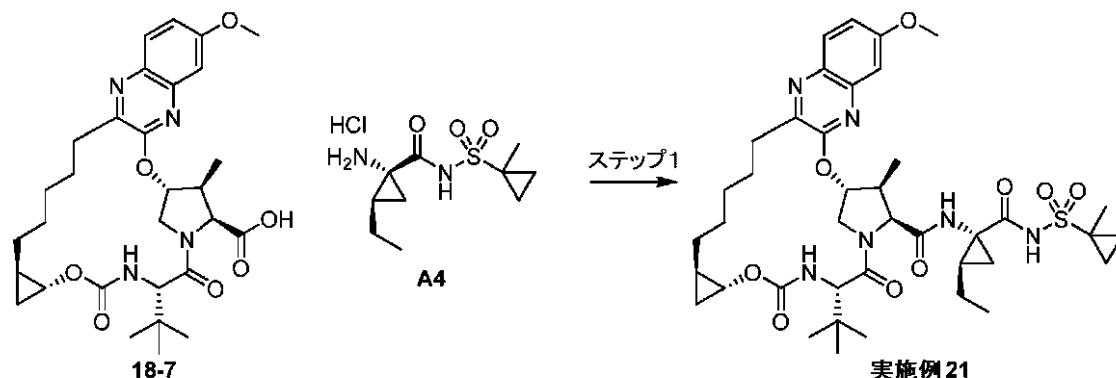
30

【0576】

（実施例21）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 4 7】



10

【0 5 7 7】

ステップ1。実施例21の調製：MeCN（2.5 mL）中の酸18-7（94.9 mg、0.167 mmol）および中間体A4（74.5 mg、0.263 mmol）の懸濁液に、DIPEA（180 μ L、1.0 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（9.0 mg、0.024 mmol）を添加した。反応物を室温で110分間攪拌し、中間体A4（31 mg、0.11 mmol）およびDIPEA（50 μ L、0.29 mmol）の追加分を添加した。さらに40分後、この反応物をEtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（20 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～40%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例21が白色アモルファス固体（102.1 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.83分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₇N₆O₉S：797.4；測定値：797.5。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.76（s, 1H）, 7.80（d, J=9.1 Hz, 1H）, 7.17（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H）, 7.07（d, J=2.7 Hz, 1H）, 6.92（s, 1H）, 5.58–5.42（m, 2H）, 4.48–4.36（m, 3H）, 4.09（dd, J=11.8, 4.2 Hz, 1H）, 3.92（s, 3H）, 3.79–3.74（m, 1H）, 2.97–2.66（m, 4H）, 1.80–0.88（m, 33H）, 0.84–0.77（m, 1H）, 0.77–0.61（m, 2H）, 0.52–0.40（m, 1H）。

20

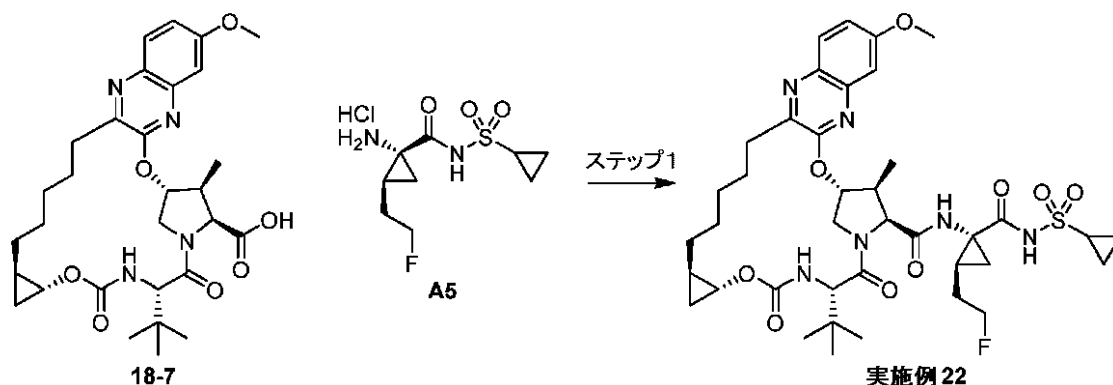
30

【0 5 7 8】

（実施例22）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(2-フルオロエチル)シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 4 8】



10

【0 5 7 9】

ステップ1。実施例22の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（30.1 mg、0.0529 mmol）および中間体A5（35 mg、0.12 mmol）の懸濁液に、DIPEA（85 μ L、0.49 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（34.5 mg、0.0907 mmol）を添加した。反応物を室温で90分間攪拌し、EtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル2 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%～55%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例22が白色アモルファス固体（35.5 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.54分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₄FN₆O₉S：801.4；測定値：801.3。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.95（s, 1H），7.82（d, J=9.1 Hz, 1H），7.19（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H），7.08（d, J=2.7 Hz, 1H），6.68（s, 1H），5.56（d, J=3.9 Hz, 1H），5.43（d, J=9.9 Hz, 1H），4.57-4.29（m, 5H），4.12（dd, J=11.8, 4.1 Hz, 1H），3.93（s, 3H），3.78-3.71（m, 1H），2.97-2.67（m, 4H），2.12-1.25（m, 14H），1.15（d, J=7.4 Hz, 3H），1.10（s, 9H），1.06-0.89（m, 4H），0.76-0.62（m, 1H），0.53-0.42（m, 1H）。

20

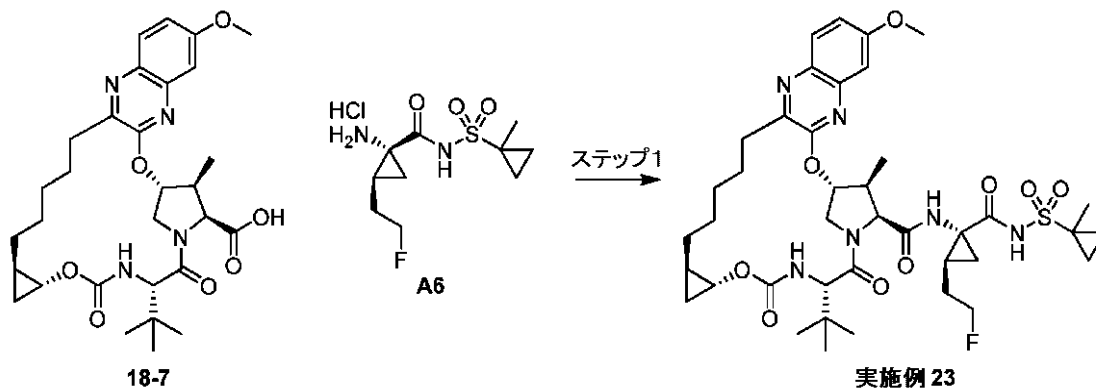
30

【0 5 8 0】

（実施例23）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-〔（1R, 2S）-2-（2-フルオロエチル）-1-〔〔（1-メチルシクロプロピル）スルホニル〕カルバモイル〕シクロプロピル〕-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ〔18,19〕〔1,10,3,6〕ジオキサジアザシクロノナデシノ〔11,12-b〕キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 4 9】



10

【0 5 8 1】

ステップ1。実施例23の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（30.5 mg、0.0536 mmol）および中間体A6（24.8 mg、0.0824 mmol）の懸濁液に、DIPEA（60 μ L、0.34 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（32.3 mg、0.0850 mmol）を添加した。反応物を室温で75分間攪拌し、中間体A6（9 mg、0.03 mmol）の追加分を添加した。さらに75分後、この反応物をEtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル2 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%～55%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例23が白色アモルファス固体（37.1 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.64分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₆FN₆O₉S：815.4；測定値：815.6。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 9.63（s, 1H），7.83（d, J=9.1 Hz, 1H），7.20（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H），7.10（d, J=2.7 Hz, 1H），6.75（s, 1H），5.56（d, J=3.9 Hz, 1H），5.50（d, J=10.0 Hz, 1H），4.56-4.34（m, 5H），4.13（dd, J=11.8, 4.2 Hz, 1H），3.95（s, 3H），3.82-3.75（m, 1H），2.98-2.70（m, 4H），2.07-2.00（m, 1H），2.00-1.93（m, 1H），1.88-1.44（m, 12H），1.32-1.26（m, 1H），1.17（d, J=7.4 Hz, 3H），1.12（d, J=10.6 Hz, 9H），1.07-0.83（m, 4H），0.81-0.65（m, 2H），0.52-0.44（m, 1H）。

20

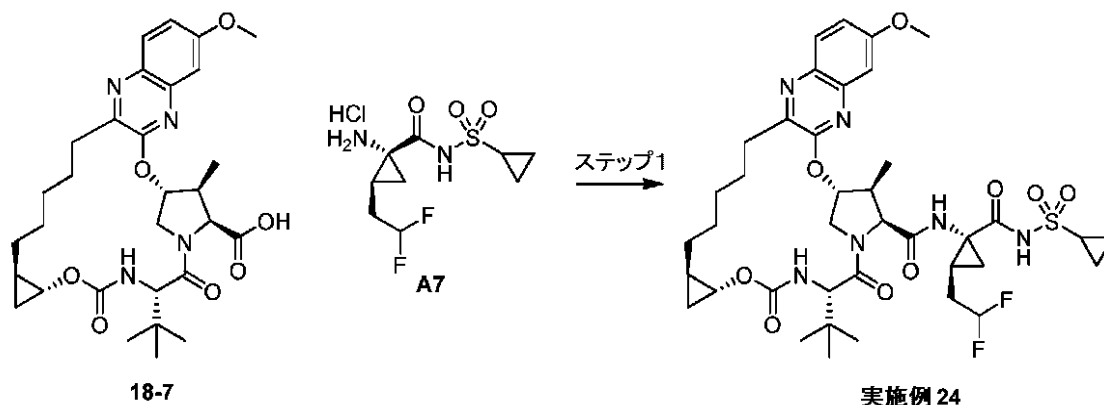
30

【0 5 8 2】

（実施例24）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 5 0】



10

【0 5 8 3】

ステップ1。実施例24の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（30.2 mg、0.0531 mmol）および中間体A7（25.9 mg、0.0850 mmol）の懸濁液に、DIPEA（60 μL、0.34 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（32 mg、0.084 mmol）を添加した。反応物を室温で75分間攪拌し、中間体A7（3.0 mg、0.0098 mmol）の追加分を添加した。さらに30分後、この反応物をEtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル2 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%～55%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例24が白色アモルファス固体（35.5 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.62分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₃F₂N₆O₉S：819.4；測定値：819.2。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.99（s, 1H）, 7.82（d, J=9.1 Hz, 1H）, 7.19（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H）, 7.08（d, J=2.7 Hz, 1H）, 6.69（s, 1H）, 5.99–5.64（m, 1H）, 5.56（d, J=3.9 Hz, 1H）, 5.40（d, J=10.0 Hz, 1H）, 4.47–4.39（m, 3H）, 4.14–4.08（m, 1H）, 3.93（s, 3H）, 3.78–3.72（m, 1H）, 2.96–2.67（m, 4H）, 2.29–2.16（m, 2H）, 1.83–1.24（m, 12H）, 1.15（d, J=7.4 Hz, 3H）, 1.09（s, 9H）, 1.05–0.82（m, 4H）, 0.74–0.63（m, 1H）, 0.53–0.42（m, 1H）。

20

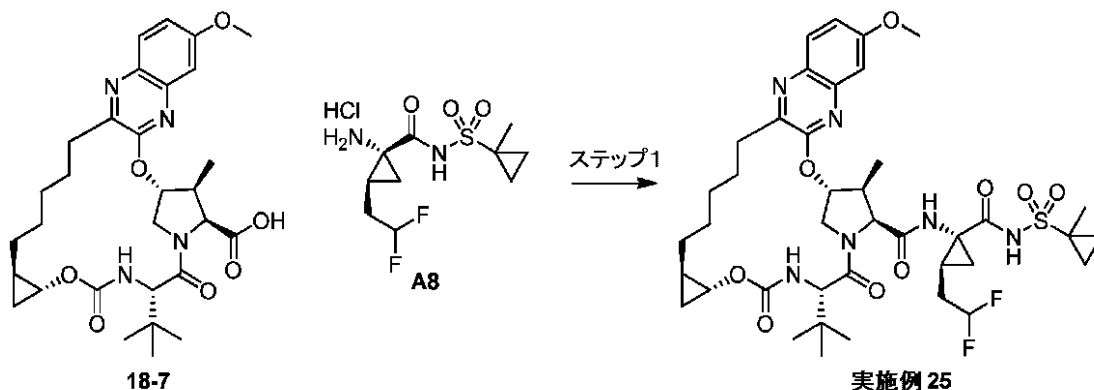
30

【0 5 8 4】

（実施例25）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 5 1】



10

【0 5 8 5】

ステップ1。実施例25の調製：MeCN（0.5 mL）中の酸18-7（30.3 mg、0.0532 mmol）および中間体A8（28.3 mg、0.0887 mmol）の懸濁液に、DIPEA（60 μL、0.34 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（32.4 mg、0.0852 mmol）を添加した。反応物を室温で2.5時間攪拌し、EtOAc（30 mL）、水性0.2 M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30 mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル2 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%～55%アセトン）により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例25が白色アモルファス固体（33.9 mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：8.66分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S：833.4；測定値：833.4。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.62（s, 1H），7.82（d, J=9.1 Hz, 1H），7.18（dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H），7.08（d, J=2.7 Hz, 1H），6.64（s, 1H），6.04–5.66（m, 1H），5.54（d, J=4.0 Hz, 1H），5.47（d, J=10.0 Hz, 1H），4.50–4.38（m, 3H），4.11（dd, J=11.8, 4.2 Hz, 1H），3.93（s, 3H），3.82–3.71（m, 1H），2.98–2.68（m, 4H），2.27–2.11（m, 2H），1.96–1.41（m, 12H），1.32（dd, J=9.6, 5.4 Hz, 1H），1.15（d, J=7.4 Hz, 3H），1.10（s, 9H），1.05–0.64（m, 6H），0.51–0.42（m, 1H）。

20

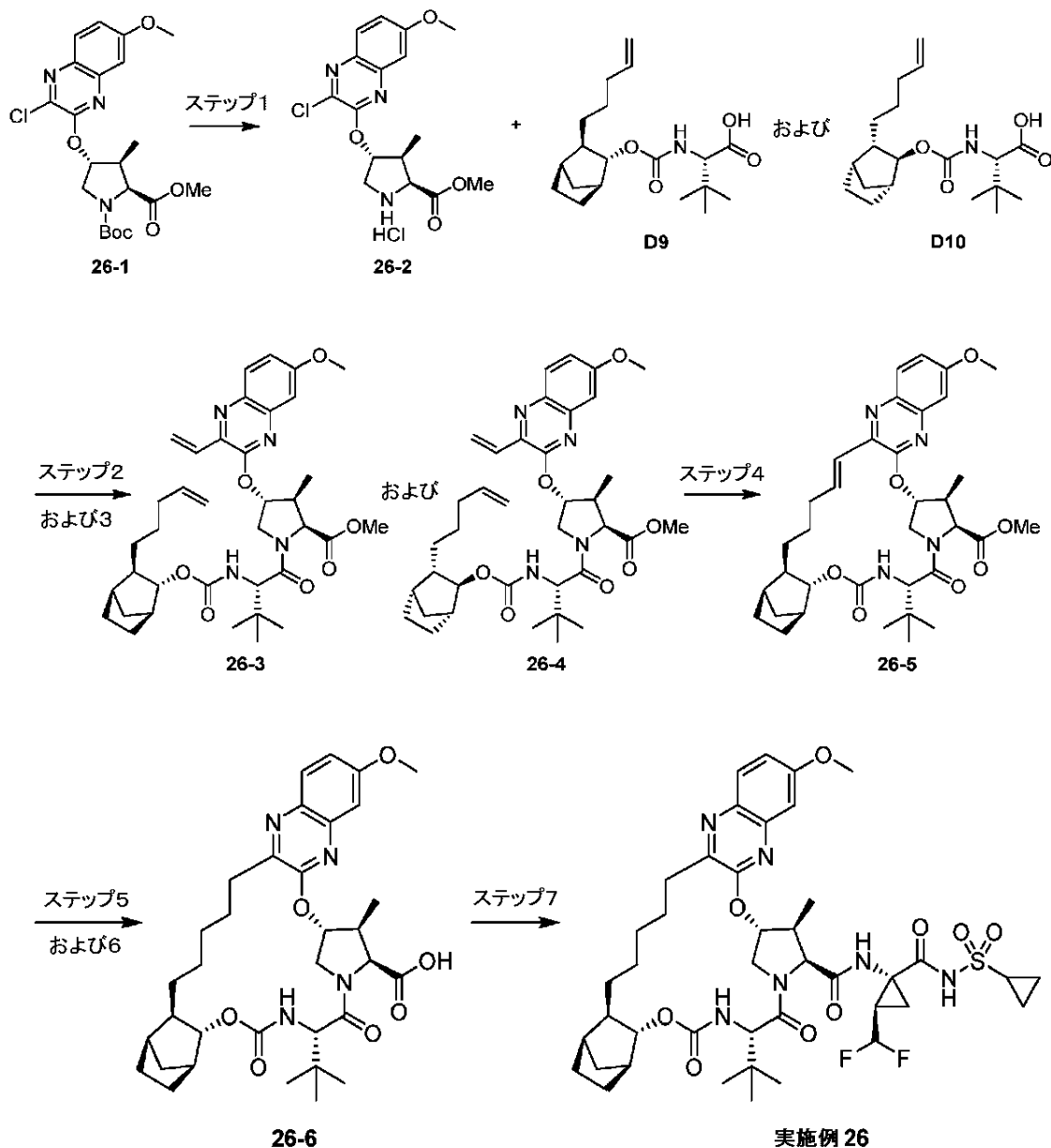
30

【0 5 8 6】

（実施例26）（1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR）-8-tert-ブチル-N-〔（1R, 2R）-1-〔（シクロプロピルスルホニル）カルバモイル〕-2-（ジフルオロメチル）シクロプロピル〕-17-メトキシ-12-メチル-6, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a-ヘキサデカヒドロ-1H, 11H-1, 4：10, 13-ジメタノキノキサリノ〔2, 3-k〕〔1, 10, 3, 6〕ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 5 2】



【0587】

ステップ1。26-2の調製：26-1（311mg、0.710mmol；ステップ1において中間体B1の代わりに中間体B2を使用して、実施例18の18-1と同様に調製した）のジオキサン（1.8mL）溶液に、ジオキサン中4M HCl（1.8mL、7.2mmol）を添加した。反応物を室温で15.5時間攪拌し、次に減圧下で濃縮すると26-2が白色アモルファス固体として得られ、これをさらに精製することなく、以下のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₆H₁₉ClN₃O₄：352.1；測定値：352.2。

【0588】

ステップ2および3。26-3および26-4のジアステレオ混合物の調製：アミン塩酸塩26-2（0.710mmol）を、D9とD10の中間体混合物の1：1混合物（266mg、0.788mmol）およびDIPEA（600μL、3.4mmol）と共にDMF（4.5mL）に溶解させた。HATU（360mg、0.95mmol）を一度に添加した。この反応物を室温で1.75時間攪拌し、水性飽和NaHCO₃（20mL）、水（10mL）、およびEtOAc（30mL）により希釈した。相を分離し、

有機相を水（30 mL）およびブライン（5 mL）の混合物により2回洗浄した。有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～30% EtOAc）によって精製すると、無色残渣（380 mg；LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{ClN}_4\text{O}_7$ ：671.3；測定値：671.6）が得られた。EtOH（7 mL）中の、上述の残渣、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （35 mg、0.043 mmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（156 mg、1.16 mmol）の攪拌した不均一混合物にアルゴンを数分間通気した。トリエチルアミン（170 μL 、1.2 mmol）を添加し、この混合物を70℃に55分間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、EtOAc（40 mL）により希釈して水（30 mL）より洗浄した。有機物を無水 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮すると残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15%～30% EtOAc）によって精製すると、26-3と26-4のジアステレオ混合物が黄色残渣（277 mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$ ：663.4；測定値：663.3。

【0589】

ステップ4。26-5の調製：26-3と26-4のジアステレオ混合物（277 mg、0.419 mmol）をDCE（140 mL）に溶解させ、この溶液にArを15分間通気した。Zhan 1B触媒（37 mg、0.050 mmol、Strem）を添加し、得られた溶液をAr下、85℃で1.5時間攪拌した。次に、反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%～50% EtOAc）により精製すると、26-5がアモルファス残渣（105 mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$ ：635.3；測定値：635.3。

【0590】

ステップ5および6。26-6の調製：1：1のEtOAc：EtOH（4 mL）中の26-5（105 mg、0.165 mmol）溶液にPd/C（10重量% Pd、43 mg）を添加した。反応容器に H_2 を2回パージし、1 atmの H_2 下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドを通して濾過して濃縮すると、粗製残渣（106 mg；LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7$ ：637.4；測定値：637.3）が得られた。次に、この残渣をTHF（0.8 mL）に溶解させた。MeOH（0.4 mL）、水（0.4 mL）、およびLiOH $\cdot\text{H}_2\text{O}$ （67 mg、1.6 mmol）を添加し、この混合物を45℃で14.5時間攪拌した。水性1N HCl（1.3 mL）により滴下して反応をクエンチし、 CH_2Cl_2 （30 mL）および水性1N HCl（20 mL）により希釈した。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 （30 mL）で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥して濾過し、濃縮すると26-6が残渣（93.8 mg）として得られ、これをステップ7において直接使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$ ：623.3；測定値：623.3。

【0591】

ステップ7。実施例26の調製：MeCN中の酸26-6（93.8 mg、0.151 mmol）および中間体A9（58 mg、0.20 mmol）の懸濁液に、DIPEA（120 μL 、0.69 mmol）を添加した。得られた溶液に、HATU（73.5 mg、0.193 mmol）を添加した。反応物を室温で100分間攪拌し、中間体A9（6 mg、0.02 mmol）の追加分を添加した。さらに30分後、追加の中間体A9（9 mg、0.03 mmol）、HATU（9 mg、0.02 mmol）およびDIPEA（10 μL 、0.06 mmol）を添加した。反応物をさらに50分間攪拌し、EtOAc（25 mL）、水性0.2M HCl（20 mL）およびブライン（10 mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（25 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中25%～40% アセトン）により精製すると、アモルファス残渣が得ら

10

20

30

40

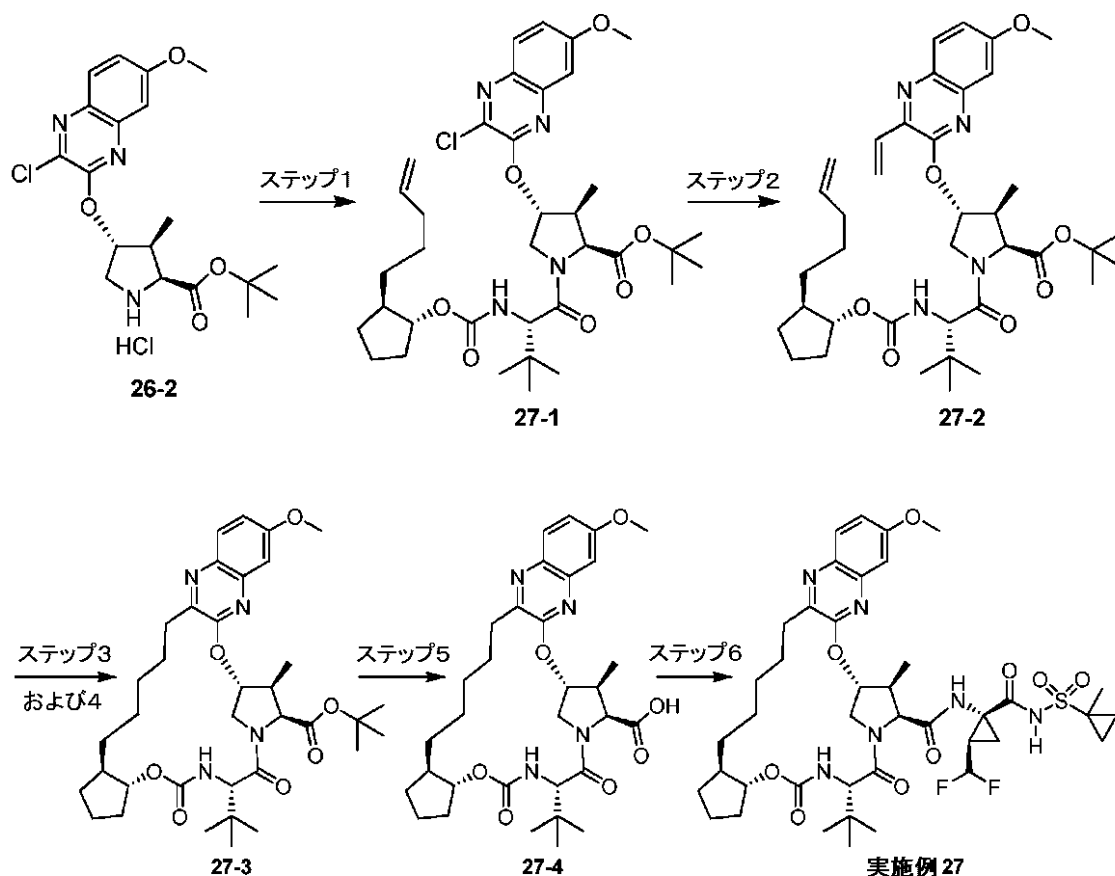
50

れ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例26が白色アモルファス固体（113mg）として得られた。HPLC分析による保持時間：9.19分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S：859.4；測定値：859.2。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 10.02（s, 1H），7.80（d, J=9.1Hz, 1H），7.21-7.15（m, 2H），7.07（d, J=2.7Hz, 1H），6.13-5.79（m, 1H），5.63（d, J=10.1Hz, 1H），5.50-5.45（m, 1H），4.51（d, J=10.1Hz, 1H），4.44（d, J=7.4Hz, 1H），4.25（s, 1H），4.18-4.12（m, 2H），3.93（s, 3H），3.02-2.77（m, 3H），2.66-2.57（m, 1H），2.18-0.90（m, 36H）。

【0592】

（実施例27）（3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR）-7-tert-ブチル-N-〔（1R, 2R）-2-（ジフルオロメチル）-1-〔〔（1-メチルシクロプロピル）スルホニル〕カルバモイル〕シクロプロピル〕-16-メトキシ-11-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ〔18, 19〕〔1, 10, 3, 6〕ジオキサジアザシクロノナデシノ〔11, 12-b〕キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

【化253】



【0593】

ステップ1. 27-1の調製：アミン塩酸塩26-2（217mg、0.504mmol）を、BEP（207mg、0.756mmol）、中間体D5（283mg、0.909mmol）、EtOAc（9mL）、NMP（1mL）、およびDIPEA（0.44mL、2.5mmol）により処理し、次に50℃に加熱した。1.5時間後、この反

応混合物をEtOAcにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（9%~40% EtOAc/Hex）によって精製すると、アミド27-1（235mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₂ClN₄O₇：687.35；測定値：688.13。

【0594】

ステップ2。27-2の調製：アミド27-1（235mg、0.342mmol）を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（69mg、0.513mmol）、Pd(dppf)Cl₂・DCM（28mg、0.0342mmol）、EtOH（3.4mL）、およびTEA（0.072mL、0.513mmol）により処理し、次に加熱して還流した。50分後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oおよびブラインにより洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（9%~40% EtOAc/Hex）によって精製すると、ビニルキノキサリン27-2（219mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₅N₄O₇：679.41；測定値：679.49。

【0595】

ステップ3および4。27-3の調製：ビニルキノキサリン27-2（219mg、0.323mmol）をDCE（65mL）に懸濁させ、Zhan 1B触媒（41mg、0.065mmol、Strem）により処理した。N₂を17分間バブリングすることにより、この懸濁液を脱酸素し、次に、90分間加熱して還流した。次に、この反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15%~50% EtOAc/Hex）によって精製すると、所望のマクロ環（165mg；LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁N₄O₇：651.38；測定値：651.40）が得られた。ステップ3のマクロ環状生成物をEtOH（10mL）およびEtOAc（2mL）に溶解させ、10重量% Pd/C（95mg）により処理した。風船からの水素を懸濁液に1分間バブリングし、この混合物をH₂（1atm）下で、さらに1.5時間撹拌した。この反応混合物をセライトで濾過して減圧下で濃縮すると、所望のマクロ環27-3が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₃N₄O₇：653.39；測定値：653.32。

【0596】

ステップ5。27-4の調製：ステップ4の粗生成物をDCMに溶解させ、TMSOTf（0.23mL、1.3mmol）により処理した。この反応混合物を室温で1時間15分撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をDCMに再度溶解させ、ピペットにより水性1M NaOHが入っている分液漏斗に添加した。この混合物を1分間激しく撹拌し、次に水性10% HClにより酸性にしてpHを1~2にした。水層をDCMにより3回抽出し、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、カルボン酸27-4（119mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₅N₄O₇：597.33；測定値：597.40。

【0597】

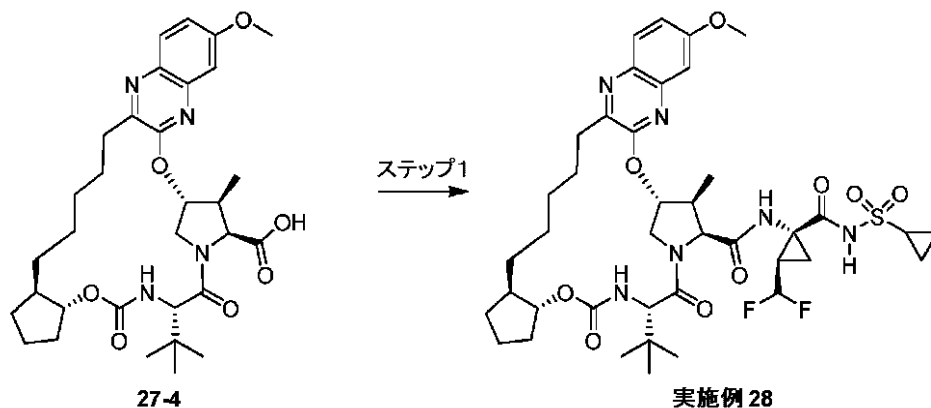
ステップ6。実施例27の調製：カルボン酸27-4（105mg、0.177mmol）および中間体A10（65mg、0.212mmol）をTBTU（68mg、0.212mmol）、DMAP（26mg、0.212mmol）、DCM（1.8mL）、およびDIPEA（0.31mL、1.8mmol）により処理した。この反応混合物を室温で30分間撹拌し、次に、さらなるアミンA10（40mg、0.131mmol）を添加して、この反応混合物を加熱して還流した。さらに1.25時間後、この混合物を減圧下で濃縮した。粗製残渣をHPLCによって精製すると、およそ90%の純度で実施例27（80mg）がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間：9.06分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S

: 8.47.39; 測定値: 8.47.69. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.23 (s, 1H), 7.87–7.72 (m, 1H), 7.31–7.14 (m, 2H), 5.84 (td, $J=55.6$, 6.5 Hz, 1H), 5.58 (d, $J=22.6$ Hz, 1H), 4.94–4.81 (m, 1H), 4.37 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.29–4.10 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.01 (ddd, $J=15.1$, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.84 (p, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.75 (ddd, $J=13.3$, 10.2, 6.0 Hz, 1H), 2.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 1.97–1.74 (m, 4H), 1.73–1.55 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.48–1.21 (m, 8H), 1.19–1.02 (m, 14H), 0.99–0.80 (m, 2H).

【0598】

(実施例28) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)–7–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–1–[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]–2–(ジフルオロメチル)シクロプロピル]–16–メトキシ–11–メチル–5, 8–ジオキソ–1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a–ヘキサデカヒドロ–10H–9, 12–メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–10–カルボキサミドの調製。

【化254】



【0599】

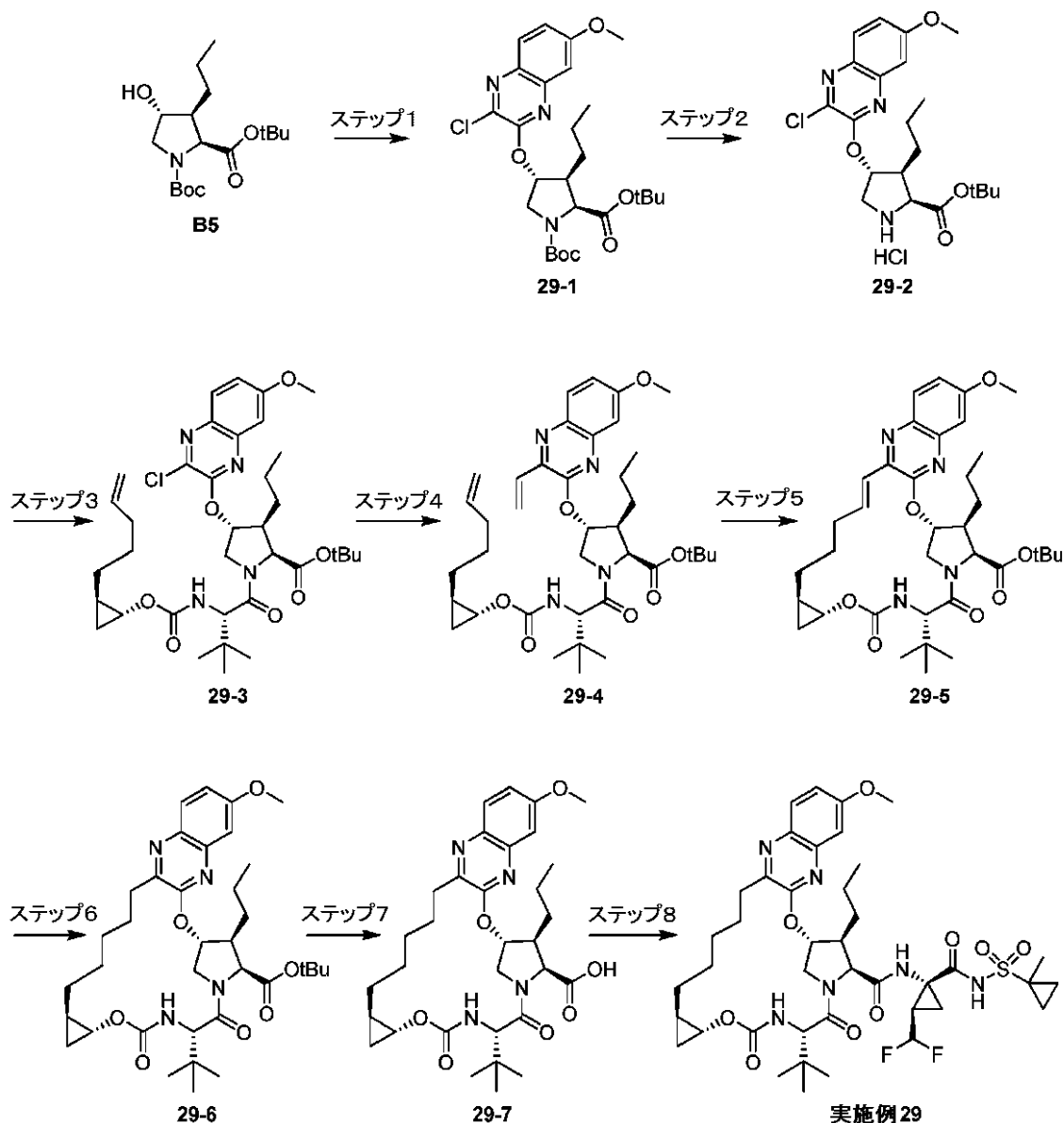
ステップ1. カルボン酸27–4 (20 mg、0.034 mmol) および中間体A9 (35 mg、0.12 mmol) をTBTU (22 mg、0.067 mmol)、DMA P (8 mg、0.07 mmol)、DCM (1 mL)、およびDIPEA (0.117 mL、0.674 mmol) により処理した。この反応混合物を室温で15時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製残渣をHPLCによって精製すると、およそ90%の純度で実施例28 (22 mg) がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 8.90分。LCMS–ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 833.37; 測定値: 833.61. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.23 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34–7.10 (m, 2H), 5.86 (td, $J=55.8$, 6.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.54 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=16.5$ Hz, 1H), 4.28–4.07 (m, 2H), 3.95 (d, $J=17.8$ Hz, 3H), 3.08–2.91 (m, 2H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J=13.3$, 10.3, 6.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.97–1.74 (m, 4H), 1.64 (ddd, $J=18.7$, 11.6, 4.0 Hz, 4H), 1.49–1.19 (m, 11H), 1

. 18-0.94 (m, 14H), 0.94-0.80 (m, 1H).

【0600】

(実施例29) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-9-プロピル-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化255】



【0601】

ステップ1. 29-1の調製：アルゴン雰囲気下、中間体B5 (188mg、0.57mmol) および中間体E1 (233mg、0.86mmol) のMeCN (2.85mL) 溶液に、炭酸セシウム (280mg、9.18mmol) を室温で添加した。19時間後、次に、この反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、置換キノキサリン29-1 (240mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₂₆H₃₇ClN

10

20

30

40

50

${}^3\text{O}_6$: 522.2 ; 測定値 : 522.3。

【0602】

ステップ2。29-2の調製：29-1 (240 mg、0.46 mmol) のジオキサン (1 mL) 溶液に、ジオキサン中の4 M塩酸 (4 mL、1 mmol) を添加し、この反応物を室温で攪拌した。15時間後、この反応混合物を真空中で濃縮するとアミン塩酸塩29-2 (200 mg) がオフホワイト固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 422.2 ; 測定値 : 422.2。

【0603】

ステップ3。29-3の調製：アルゴン雰囲気下、29-2 (200 mg、0.46 mmol) および中間体D1 (170 mg、0.51 mmol) のMeCN (2.3 mL) 溶液に、HATU (192 mg、0.51 mmol)、次いでDIPEA (400 μL、2.30 mmol) を室温で添加した。1.5時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、アミド29-3 (67 mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 687.3 ; 測定値 : 687.5。

【0604】

ステップ4。29-4の調製：29-3 (67 mg、98 μmol)、TEA (20 μL、150 μmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (19.7 mg、150 μmol) のEtOH (500 μL) 溶液に、PdCl₂(dppf) (8 mg、9.8 μmol) を添加した。この反応混合物をアルゴンにより10分間脱酸素し、78℃に加熱した。40分後、この反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、ビニルキノキサリン29-4 (40.2 mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679.4 ; 測定値 : 679.6。

【0605】

ステップ5。29-5の調製：29-4 (40 mg、59 μmol) のDCE (11.8 mL) 溶液に、Zhan 1B触媒 (4 mg、6 μmol、Strem) を添加し、この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。次に、この反応混合物を100℃に加熱した。1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、マクロ環29-5 (31 mg) が薄黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7$: 651.4 ; 測定値 : 651.5。

【0606】

ステップ6。29-6の調製：アルゴン雰囲気下、マクロ環29-5 (31 mg、47 μmol) のエタノール (500 μL) 溶液に、室温でPd/C (10重量%、5 mg、5 μmol) を添加した。反応容器を排気し、1 atmの水素ガスを再充てん (3×) し、この反応混合物を室温で激しく攪拌した。1時間後、この反応混合物を酢酸エチル (10 mL) により希釈し、酢酸エチル洗浄液 (3×5 mL) を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮するとマクロ環29-6 (31 mg) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 653.4 ; 測定値 : 653.5。

【0607】

ステップ7。29-7の調製：アルゴン雰囲気下、29-6 (31 mg、47 μmol) のDCM (0.5 mL) 溶液に、室温でTMSOTf (44 μL、0.25 mmol) を添加した。25分後、この反応混合物を真空中で濃縮し、トルエン (2×2 mL) から共沸により乾燥すると、カルボン酸29-7 (35 mg) が黄色油状物として得られ、これ

10

20

30

40

50

をさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₂H₄₅N₄O₇ : 597.3 ; 測定値 : 597.4。

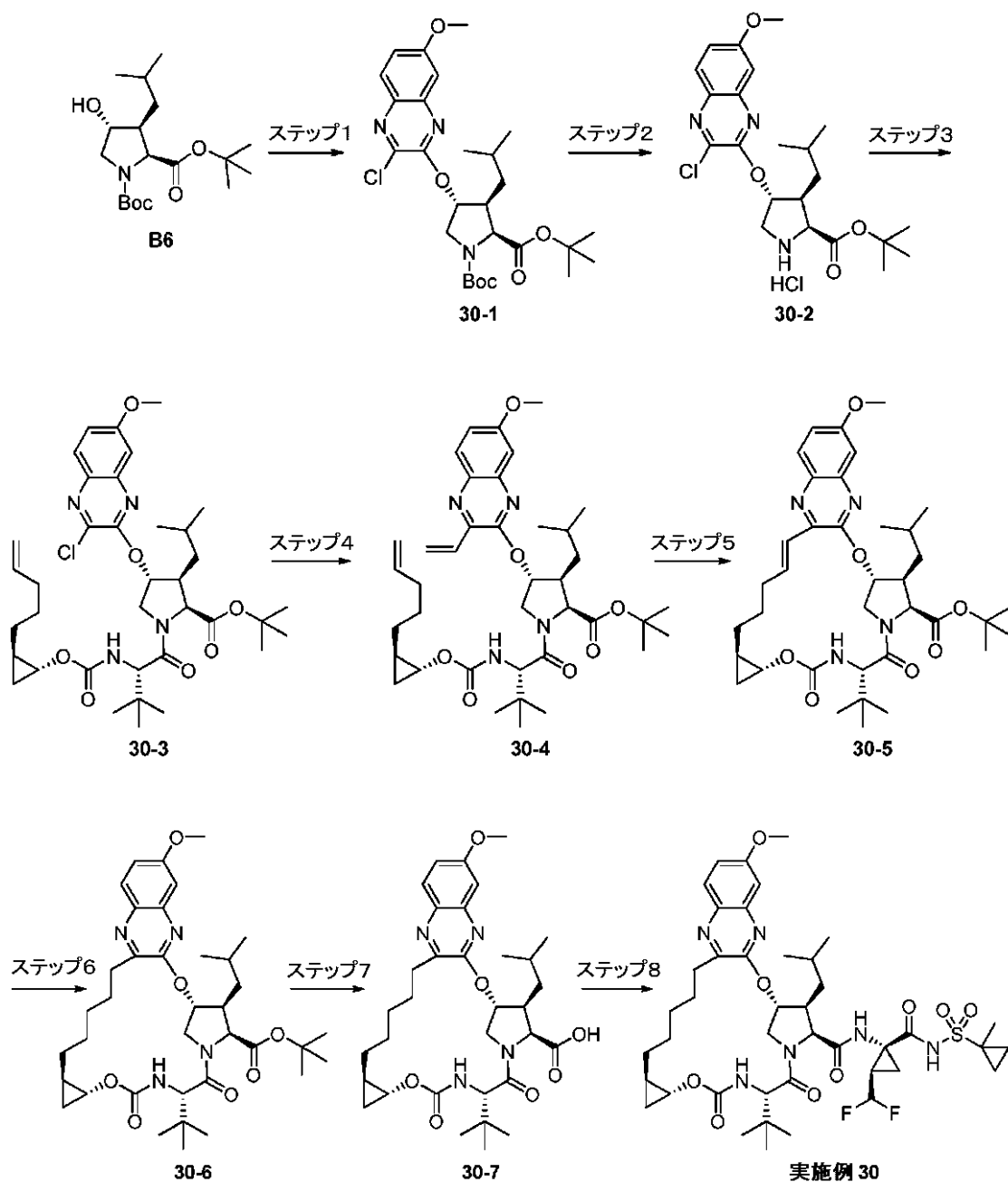
【0608】

ステップ8。実施例29の調製：アルゴン雰囲気下、29-7 (35 mg、49 μmol) および中間体A10 (22 mg、74 μmol) のMeCN (245 μL) 溶液に、室温でHATU (28 mg、74 μmol) を添加し、次いでDIPEA (43 μL、250 μmol) を添加した。3時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、5~100% MeCN/H₂O、0.1%トリフルオロ酢酸調節剤) により精製して凍結乾燥すると、実施例29 (22.3 mg) が白色粉末のTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間：8.81分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S : 847.4 ; 測定値 : 847.5。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.97 (td, J_{H-F}=5.5 Hz, J=7.2 Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 5.41 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.66-4.34 (m, 3H), 4.13 (見かけ d, J=11.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.09-2.65 (m, 5H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.87-1.34 (m, 8H), 1.52 (s, 3H), 1.12 (s, 9H), 0.8-0.84 (m, 10H), 0.76-0.62 (m, 1H), 0.50 (dd, J=12.6, 6.6 Hz, 1H)。

【0609】

(実施例30) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-9-(2-メチルプロピル)-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 2 5 6】



【0610】

ステップ1. 30-1の調製：アルゴン下、アセトニトリル（3.3 mL）中の中間体 B6（139 mg、0.405 mmol）、中間体 E1（170 mg、0.625 mmol）、および炭酸セシウム（203 mg、0.623 mmol）の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過して酢酸エチルにより洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、30-1（170 mg）が透明膜状物として得られた。LCMS-E SI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値 C₂₇H₃₉ClN₃O₆：536.24；測定値：536.31。

【0611】

ステップ2. 30-2の調製：30-1（168 mg、0.314 mmol）のジオキサン（3.3 mL）溶液に、室温でジオキサン中の塩化水素の溶液（4.0 M、0.16 mL、0.64 mmol）を添加した。30分後、追加の4当量のHClを添加し、混合物を一晩攪拌した。次に、追加の25当量のHClを添加した。30分後、追加の19当

量のHClを添加した。1時間後、追加の29当量のHClを添加した。30分後、反応混合物を減圧下で濃縮すると、30-2 (148 mg、85%純度) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₂H₃₁ClN₃O₄ : 436.19 ; 測定値 : 436.25。

【0612】

ステップ3。30-3の調製：アルゴン下、DMF (3.5 mL) 中の30-2 (148 mg、0.315 mmol) および中間体D1 (99 mg、0.348 mmol) の混合物に、HATU (144 mg、0.379 mmol、Oakwood) およびDIPEA (0.28 mL、1.58 mmol) を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (3×)。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄して乾燥 (MgSO₄) し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) によって精製すると、30-3 (136 mg) が白色固体として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₄ClN₄O₇ : 701.36 ; 測定値 : 701.47。

【0613】

ステップ4。30-4の調製：エタノール (2.1 mL) 中の30-3 (135 mg、0.193 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (41 mg、0.306 mmol)、およびトリエチルアミン (0.040 mL、0.289 mmol) の脱気混合物に、室温でPd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (35 mg、0.043 mmol) を添加した。アルゴン下、反応混合物を78℃で45分間加熱した後、室温まで冷却した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した (3回)。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して濾過し、減圧下で濃縮すると30-4 (133 mg) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₇N₄O₇ : 693.41 ; 測定値 : 693.48。

【0614】

ステップ5。30-5の調製：DCE (38 mL) 中の30-4 (133 mg、0.192 mmol) およびZhan 1B触媒 (16 mg、0.022 mmol、Strem) の混合物を、アルゴン下、25分間脱酸素した。次に、この混合物を95℃で50分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50%酢酸エチル) によって精製すると、30-5 (70 mg) が薄黄色膜状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₃N₄O₇ : 665.38 ; 測定値 : 665.50。

【0615】

ステップ6。30-6の調製：30-5 (69 mg、0.104 mmol) のエタノール (3 mL) 溶液に、パラジウム担持炭素 (10重量% Pd、22 mg、0.0208 mmol) を添加した。次に、混合物を水素雰囲気下で1時間攪拌し、次に、セライトで濾過し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると、30-6 (64 mg) が薄黄色-褐色固体膜状物として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₅N₄O₇ : 667.40 ; 測定値 : 667.43。

【0616】

ステップ7。30-7の調製：アルゴン下、30-6 (30 mg、0.045 mmol) のジクロロメタン (1.2 mL) 溶液に、室温でTMSOTf (0.050 mL、0.274 mmol) を滴下添加した。45分後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた膜状物をトルエン (5 mL) に溶かし、減圧下で濃縮した。この処理を2回繰り返して行くと、30-7 (27 mg) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₃H₄₇N₄O₇ : 611.34 ; 測定値 : 611.41。

【0617】

10

20

30

40

50

ステップ8。実施例30の調製：アルゴン下、アセトニトリル（2.2 mL）中の30-7（27 mg、0.045 mmol）および中間体A10（22 mg、0.072 mmol）の混合物に、HATU（28 mg、0.074 mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.050 mL、0.281 mmol）を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した（3×）。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、乾燥（MgSO₄）し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）および分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中15～100%アセトニトリル）によって精製すると、凍結乾燥後に、実施例30のトリフルオロ酢酸塩（18 mg）が薄黄色固体として得られた。HPLC分析による保持時間：8.96分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S：861.40；測定値：861.30。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 9.17（s, 1H）, 7.80（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.23（dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1H）, 7.14（d, J=2.8 Hz, 1H）, 5.81（td, J_{H-F}=56 Hz, J=7.6 Hz, 1H）; 5.77（d, J=3.2 Hz, 1H）, 4.55（d, J=7.2 Hz, 1H）, 4.39（t, J=5.6 Hz, 2H）, 4.16（dd, J=11.8, 4 Hz, 1H）, 3.91（s, 3H）, 3.79-3.71（m, 1H）, 2.98-2.90（m, 1H）, 2.84（dd, J=12.6, 4.8 Hz, 1H）, 2.79-2.72（m, 1H）, 2.06-1.91（m, 3H）, 1.77（m, 3H）, 1.64-1.44（m, 6H）, 1.51（s, 3H）, 1.44-1.32（m, 3H）, 1.15-1.07（m, 1H）, 1.10（s, 9H）, 1.06-0.96（m, 3H）, 1.04-1.01（m, 6H）, 0.93-0.89（m, 2H）, 0.79-0.68（m, 1H）, 0.52-0.47（m, 1H）.

【0618】

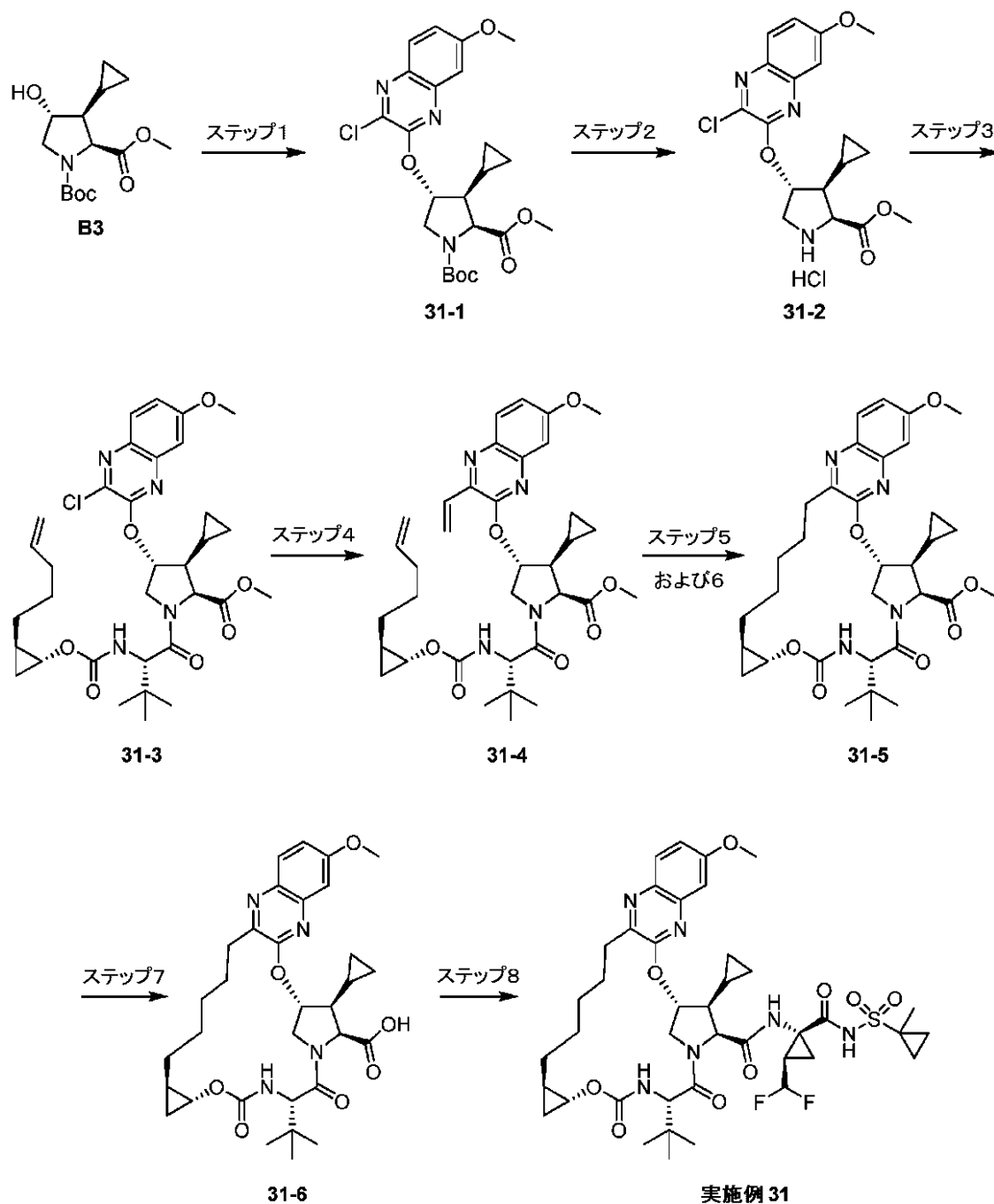
（実施例31）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-9-シクロプロピル-N-〔（1R, 2R）-2-（ジフルオロメチル）-1-〔（1-メチルシクロプロピル）スルホニル〕カルバモイル〕シクロプロピル]-14-メトキシ-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

10

20

30

【化 2 5 7】



10

20

30

【0619】

ステップ1。31-1の調製：中間体B3の未精製試料を中間体E1（217mg、0.797mmol）、MeCN（5.7mL）、およびCs₂CO₃（371mg、1.14mmol）により処理した。この反応混合物を室温で17時間攪拌した後、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（20%~40% EtOAc/Hex）によって精製すると、キノキサリン31-1（143mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M-Boc+2H]⁺ 計算値C₁₈H₂₁ClN₃O₄：378.12；測定値：378.59。

40

【0620】

ステップ2。31-2の調製：キノキサリン31-1（143mg、0.299mmol）をDCM（10mL）に溶解させ、HCl（ジオキサン中4.0M、5mL、20.0mmol）により処理した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮し、粗製31-2をさらに精製することなく、続けた。

50

【0621】

ステップ3。31-3の調製：粗製アミン塩酸塩31-2を、BEP（115mg、0.419mmol）、中間体D1（120mg、0.423mmol）、EtOAc（9mL）、NMP（1mL）、およびDIPEA（0.37mL、2.1mmol）により処理し、次に50℃に加熱した。1.5時間後、この反応混合物をEt₂Oにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15%～30% EtOAc/Hex）によって精製すると、アミド31-3（166mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₄ClN₄O₇：643.29；測定値：643.48。

10

【0622】

ステップ4。31-4の調製：アミド31-3（166mg、0.258mmol）を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（52mg、0.387mmol）、Pd(dppf)Cl₂·DCM（21mg、0.0258mmol）、EtOH（2.6mL）、およびTEA（0.054mL）により処理し、次に加熱して還流した。50分後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、H₂Oおよびブラインにより洗浄した。有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15%～40% EtOAc/Hex）によって精製すると、ビニルキノキサリン31-4（145mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₇N₄O₇：635.34；測定値：635.58。

20

【0623】

ステップ5および6。31-5の調製：ビニルキノキサリン31-4（145mg、0.228mmol）をDCE（46mL）に懸濁させ、Zhan 1B触媒（33mg、0.0456mmol、Strem）により処理した。N₂を22分間バブリングすることにより、この懸濁液を脱酸素し、次に、50分間加熱して還流した。次に、この反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（25%～35% EtOAc/Hex）によって精製すると、所望のマクロ環（54mg；LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₃N₄O₇：607.31；測定値：607.67）が得られた。ステップ5のマクロ環状生成物をEtOH（10mL）に溶解させ、10% Pd/C（45mg）により処理した。風船からの水素を懸濁液に1分間バブリングし、水素化（1atm）をさらに1.5時間続けた。この反応混合物をセライトで濾過して減圧下で濃縮すると、所望のマクロ環31-5が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₅N₄O₇：609.33；測定値：609.95。

30

【0624】

ステップ7。31-6の調製：粗生成物31-5をTHFに溶解させ、LiOH（H₂O中1.0M、5mL、5mmol）により処理した。この反応混合物を室温で3日間撹拌した後、20時間、加熱して還流した。次に、この混合物をH₂Oに注ぎ入れ、10% HClを用いて酸性にし、pHを約1～2にした。水層をDCMにより3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（80%～100% EtOAc/Hex）によって精製すると、カルボン酸31-6（24mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₃N₄O₇：595.31；測定値：595.12。

40

【0625】

ステップ8。実施例31の調製：カルボン酸31-6（24mg、0.040mmol）および中間体A10（25mg、0.081mmol）をTB TU（23mg、0.081mmol）、DMA P（10mg、0.081mmol）、DCM（2mL）、およびDIPEA（0.070mL、0.40mmol）により処理した。この反応混合物を室温で15時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製残渣をHPLCによって精製すると、およそ90%の純度で実施例31（13mg、34%）がTFA塩として得られた。H

50

PLC分析による保持時間：8.92分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺
 計算値C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S : 845.37 ; 測定値 : 845.67。¹H NMR
 (400MHz, CD₃OD) δ 9.13 (s, 1H), 7.79 (d,
 J=9.1Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.1, 2.7Hz,
 1H), 7.13 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.05-5.65 (m,
 2H), 4.55 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.47 (d,
 J=11.7Hz, 2H), 4.27 (dd, J=12.0, 3.7Hz,
 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (dd, J=6.8, 2.8Hz,
 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.80 (td, J=13.2,
 4.1Hz, 1H), 1.98 (d, J=28.8Hz, 2H),
 1.92-1.67 (m, 4H), 1.65-1.41 (m, 10H),
 1.33 (d, J=27.7Hz, 3H), 1.20-1.06 (m, 9H),
 1.04-0.84 (m, 6H), 0.82-0.62 (m, 3H),
 0.61-0.41 (m, 2H), 0.06 (dd, J=9.2, 4.9Hz,
 1H)。

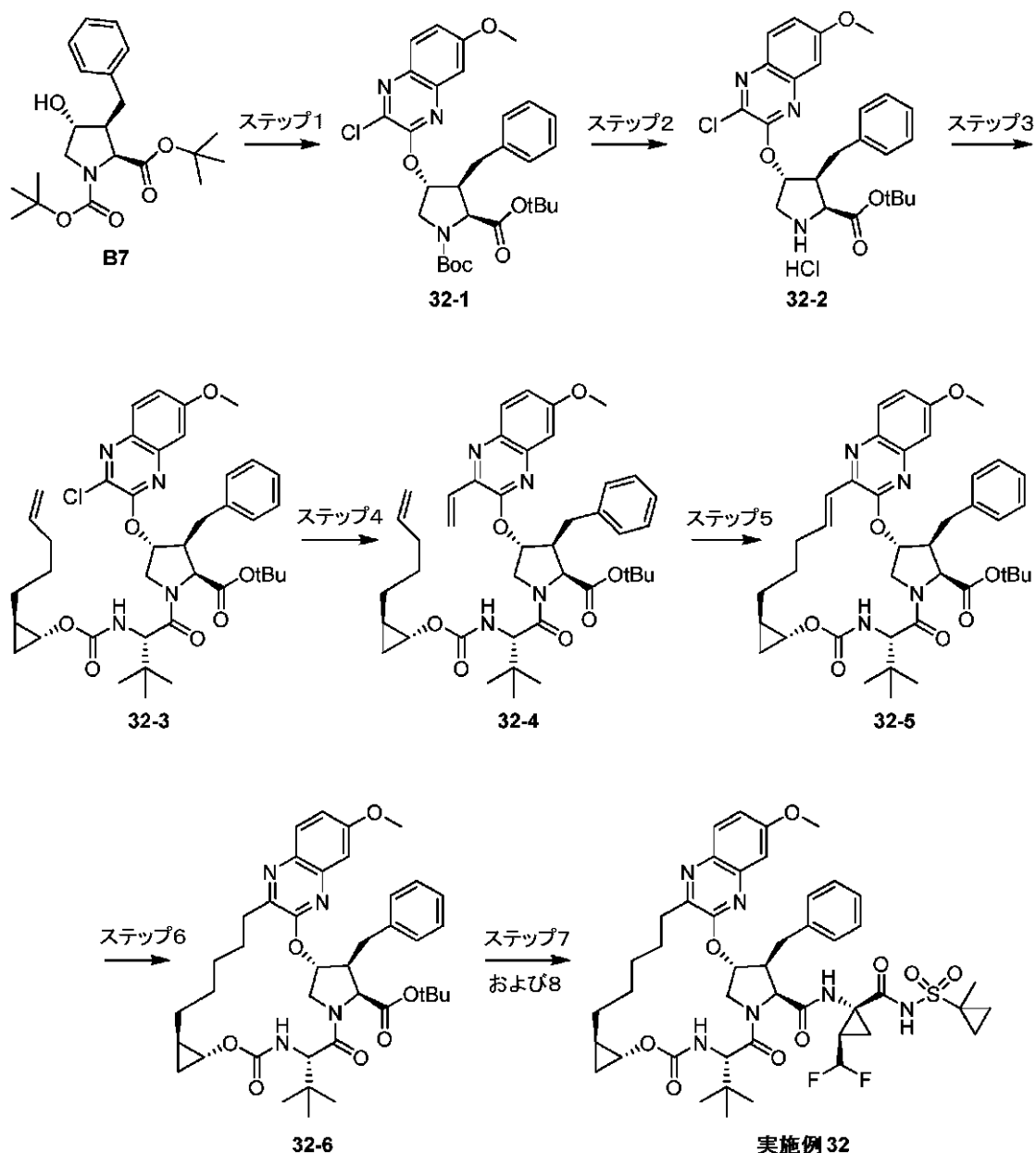
10

【0626】

(実施例32) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 9-ベンジル-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

20

【化 2 5 8】



【0627】

ステップ1。32-1の調製：アルゴン雰囲気下、中間体B7（390mg、1.00mmol）および中間体E1（272mg、1.00mmol）のMeCN（5mL）溶液に、炭酸セシウム（390mg、1.00mmol）を室温で添加した。24時間後、この反応混合物を酢酸エチル（50mL）により希釈した。得られた混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50mL）およびブライン（50mL）により洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサンのグラジエント）によって精製すると、キノキサリン32-1（550mg）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₀H₃₇ClN₃O₆：570.2；測定値：570.2。

【0628】

ステップ2。32-2の調製：32-1（549mg、0.96mmol）のジオキサン（2mL）溶液に、ジオキサン中の4M塩酸（2mL、1mmol）を添加し、この反応物を室温で撹拌した。24時間後、この反応混合物を真空で濃縮するとアミン塩酸塩32-2（461mg）がオフホワイト固体として得られ、これをさらに精製することなく

次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₅H₂₉ClN₃O₄ : 470. 2 ; 測定値 : 470. 2。

【0629】

ステップ3。32-3の調製：アルゴン雰囲気下、32-2 (461mg、0.96mmol) および中間体D1 (369mg、1.10mmol) のMeCN (5mL) 溶液に、室温でHATU (418mg、1.10mmol) を添加し、次いでDIPEA (869μL、5.00mmol) を添加した。24時間後、反応混合物を真空で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、32-3 (202.6mg) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₂ClN₄O₇ : 735. 3 ; 測定値 : 735. 4。

10

【0630】

ステップ4。32-4の調製：32-3 (202mg、276μmol)、TEA (56μL、414μmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (56mg、414μmol) のEtOH (2.76mL) 溶液に、PdCl₂ (dppf) (22.5mg、27.6μmol) を添加した。この反応混合物をアルゴンにより10分間脱気し、78℃に加熱した。1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、32-4 (163mg) が黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₅N₄O₇ : 727. 4 ; 測定値 : 727. 5。

20

【0631】

ステップ5。32-5の調製：32-4 (163mg、220μmol) のDCE (44mL) 溶液に、Zhan 1B触媒 (16mg、22μmol、Strem) を添加し、この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。次に、反応混合物を100℃に加熱した。45分後、この反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、32-5 (125mg) が薄黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₁N₄O₇ : 699. 4 ; 測定値 : 699. 4。

30

【0632】

ステップ6。32-6の調製：アルゴン雰囲気下、マクロ環32-5 (124mg、178μmol) のエタノール (890μL) 溶液に、室温でPd/C (10重量% Pd、19mg、18μmol) を添加した。反応容器を排気し、水素ガスにより再充てん (3×) し、この反応混合物を1atmのH₂下で室温で激しく攪拌した。2.5時間後、この反応混合物を酢酸エチル (5mL) により希釈し、酢酸エチル洗浄液 (3×5mL) を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空で濃縮すると32-6 (139mg) が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₃N₄O₇ : 701. 4 ; 測定値 : 701. 5。

40

【0633】

ステップ7および8。実施例32の調製：アルゴン雰囲気下、32-6 (124mg、178μmol) のDCM (3mL) 溶液に、室温でTFA (2mL) を添加した。3時間後、この反応混合物を真空で濃縮し、トルエン (2×2mL) から共沸により乾燥すると、所望のカルボン酸が黄色油状物として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。(126mg ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₄₅N₄O₇ : 645. 3 ; 測定値 : 645. 4)。アルゴン雰囲気下、このカルボン酸 (120mg、178μmol) および中間体A10 (119mg、392μmol) のMeCN (1mL) 溶液に、HATU (151mg、392μmol)、次いでDIPEA (155μL、890μmol) を室温で添加した。30分後、この反応

50

混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）のグラジエントにより精製した。所望の生成物が入っているフラクションを合わせ、分取HPLC（Gemini 5u C18 110 Åカラム、5～100%MeCN／H₂O、0.1%トリフルオロ酢酸調節剤）により再精製して凍結乾燥すると、実施例32のTFA塩（23mg）が白色粉末として得られた。HPLC分析による保持時間：8.81分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₅H₅₇F₂N₆O₉S：895.4；測定値：895.6。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）δ 9.24（s, 1H）, 7.73（d, J=9.1Hz, 1H）, 7.47-7.27（m, 4H）, 7.21-7.12（m, 1H）, 6.65（d, J=2.9Hz, 1H）, 5.83（td, J_{H-F}=5.5Hz, J=7.2Hz, 1H）, 5.77（br s, 1H）, 4.63（d, J=6.9Hz, 2H）, 4.50-4.28（m, 3H）, 3.93（s, 2H）, 3.79-3.71（m, 1H）, 3.11-2.99（m, 1H）, 2.97-2.85（m, 1H）, 2.82-2.61（m, 3H）, 1.92（br s, 2H）, 1.82-1.70（m, 2H）, 1.63-1.44（m, 4H）, 1.52（s, 3H）, 1.15（s, 9H）, 1.04（br s, 2H）, 1.02-0.96（m, 2H）, 0.95-0.88（m, 4H）, 0.78-0.66（m, 1H）, 0.56-0.46（m, 1H）.

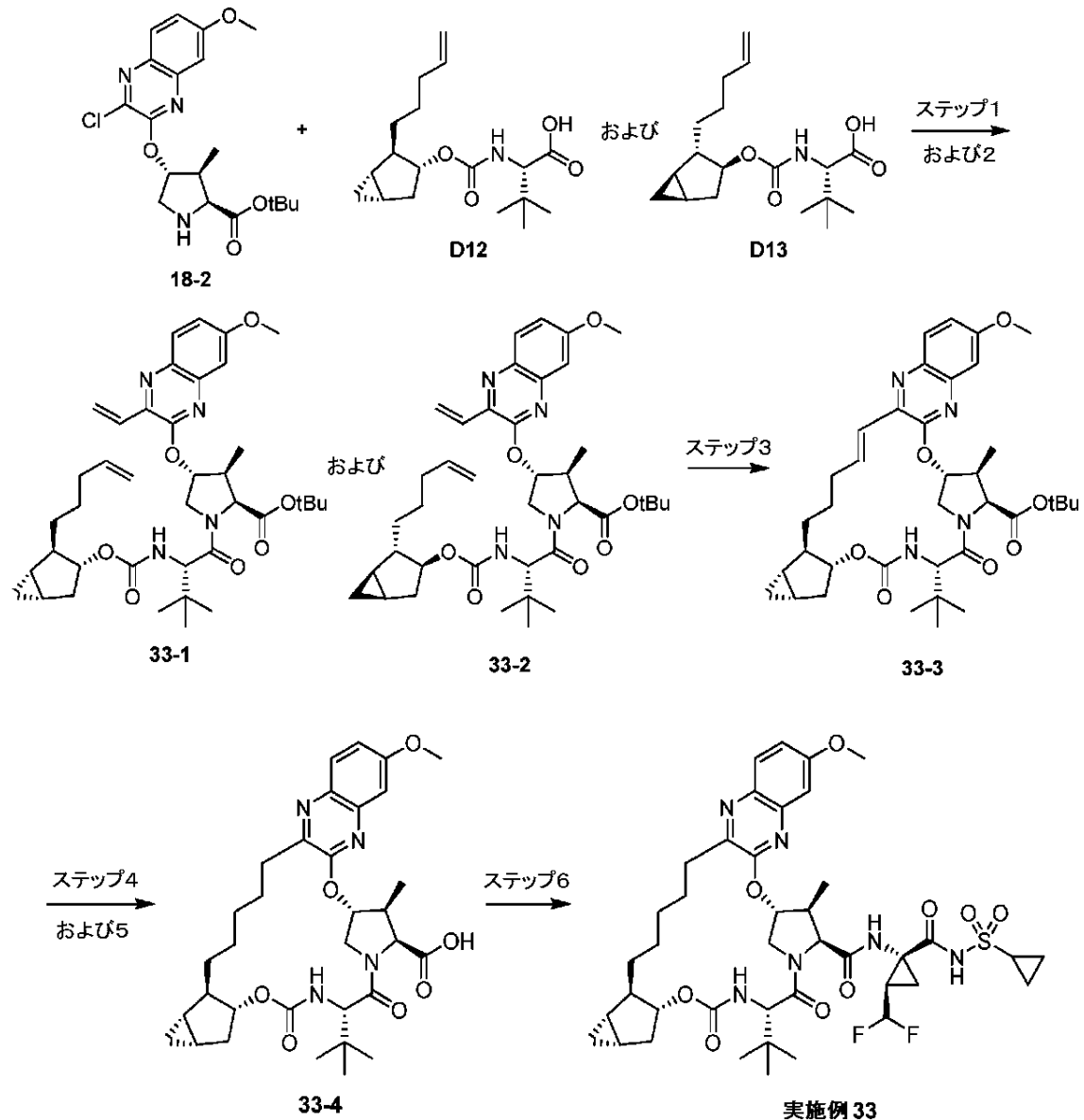
【0634】

（実施例33）（1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS）-6-tert-ブチル-N-[(1S, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-15-メトキシ-10-メチル-4,7-ジオキソ-1a,2,2a,4,5,6,7,10,11,19,20,21,22,23,23a,23b-ヘキサデカヒドロ-1H,9H-8,11-メタノシクロプロパ[4',5']シクロペンタ[1',2':18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

10

20

【化 2 5 9】



【0 6 3 5】

ステップ1および2。33-1と33-2のジアステレオ混合物の調製：キノキサリン18-2（220mg、0.56mmol）を、D12とD13の1：1ジアステレオマー中間体混合物（208mg、0.643mmol）と共に、MeCN（5mL）に溶解させた。DIPEA（280μL、1.6mmol）およびHATU（360mg、0.95mmol）を添加し、この反応物を室温で1.25時間攪拌した。次に、反応物をEtOAc（30mL）、水性飽和NaHCO₃（15mL）、H₂O（10mL）、およびブライン（10mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（30mL）で抽出した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣となり、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル（5g）上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～30%EtOAc）により精製すると、白色発泡体（352mg；LCMS-ESI⁺：（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₂ClN₄O₇：699.4；測定値：699.1）が得られた。EtOH（5mL）中の、この残渣、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（30.7mg、0.0376mmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（135mg、1.01mmol）の攪拌した不均一混合物にアルゴンを数分間通気した。トリエチルアミン（160μL、1.1mmol）を添加し、この混合物を1時間、75℃に加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷

却し、EtOAc (30 mL)、H₂O (15 mL)、およびブライン (15 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (30 mL) で抽出した。有機物を無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル (3 g) 上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~40% EtOAc) により精製すると、33-1と33-2の分離できない混合物が黄色残渣 (258 mg) として生成した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₉H₅₅N₄O₇ : 691.4 ; 測定値 : 691.7。

【0636】

ステップ3。33-3の調製：33-1と33-2のジアステレオ混合物 (258 mg、0.373 mmol) をDCE (125 mL) に溶解させ、この溶液にArを10分間通気した。Zhan 1B触媒 (41 mg、0.056 mmol、Strem) をDCE (3.3 mL) 溶液として添加し、得られた溶液をAr下、105分間85℃で撹拌した。次に、反応混合物をシリカゲル (5 g) 上で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0%~25% EtOAc) により精製すると、マクロ環33-3がアモルファス残渣 (81.9 mg) として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₇H₅₁N₄O₇ : 663.4 ; 測定値 : 663.3。

【0637】

ステップ4および5。33-4の調製：1:1のEtOAc:EtOH (4 mL) 中の33-3 (81.9 mg、0.124 mmol) 溶液にPd/C (10重量% Pd、19 mg) を添加した。反応容器をH₂で2回パージし、1 atmのH₂下、室温で2.5時間撹拌した。この反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂ (1.2 mL) に溶解させ、TMSOTf (90 μL、0.50 mmol) を添加した。この混合物を室温で4.5時間撹拌した。次に、この反応物を真空中で濃縮し、CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解させた。水性0.2 M NaOH (5 mL) を添加し、二相混合物を室温で5分間撹拌した。次に、水性1 M HCl (20 mL) によりこの混合物を酸性にし、CH₂Cl₂ (20 mL) により希釈した。相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると33-4が粗製残渣 (76.1 mg) として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₃H₄₅N₄O₇ : 609.3 ; 測定値 : 608.9。

【0638】

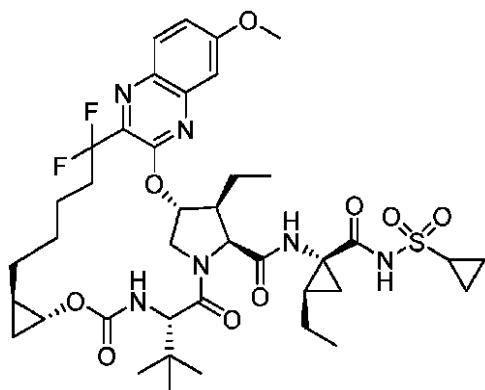
ステップ6。実施例33の調製：MeCN (800 μL) 中の酸33-4 (43 mg、0.072 mmol) および中間体A9 (40.9 mg、0.14 mmol) の懸濁液に、DIPEA (100 μL、0.57 mmol) を添加した。得られた溶液にHATU (37 mg、0.097 mmol) を添加し、この反応物を室温で15時間撹拌した。次に、この反応物をEtOAc (20 mL)、水性0.2 M HCl (10 mL)、およびブライン (10 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (20 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲル2 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中15%~55% アセトン) により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例33が白色アモルファス固体 (29.6 mg) として得られた。HPLC分析による保持時間：9.07分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S : 845.4 ; 測定値 : 845.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.21-5.76 (m, 1H), 5.65 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.29 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.99 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.47-4.29 (m, 4H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)

, 2.99-2.85 (m, 2H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.01-0.95 (m, 29H), 0.56-0.45 (m, 1H), 0.45-0.35 (m, 1H).

【0639】

(実施例34) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル] - 2-エチルシクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化260】



実施例34

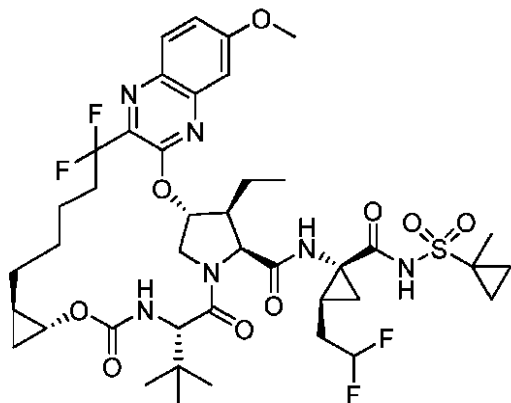
【0640】

実施例34は、実施例17と同様の方法で、ステップ7において中間体A10の代わりに中間体A3を使用して調製した。実施例34は、およそ95%の純度で単離された(5.7mg)。HPLC分析による保持時間: 8.81分。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833.4; 測定値: 833.25。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.027 (br s, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.92 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.30 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 3H), 4.08 (dd, J=11.6, 4.0Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.86-1.40 (m, 11H), 1.34-1.14 (m, 7H), 1.09 (s, 9H), 1.10-0.82 (m, 6H), 0.72 (m, 1H), 0.48 (m, 1H).

【0641】

(実施例35) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2S) - 2-(2, 2-ジフルオロエチル) - 1-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル]シクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 2 6 1】



実施例 35

10

【0 6 4 2】

実施例 35 は、実施例 17 と同様の方法で、ステップ 7 において中間体 A 10 の代わりに中間体 A 8 を使用して調製した。実施例 35 は、およそ 90% の純度で単離された (12.8 mg)。HPLC 分析による保持時間：8.78 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S : 883.4 ; 測定値 : 883.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (br s, 1H), 7.98 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 5.91 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.84 (tt, J_{H-F}=5.6 Hz, J=3.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 4.34 (見かけ d, J=9.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 7H), 1.54-1.40 (m, 5H), 1.36-1.18 (m, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.49 (m, 1H)。

20

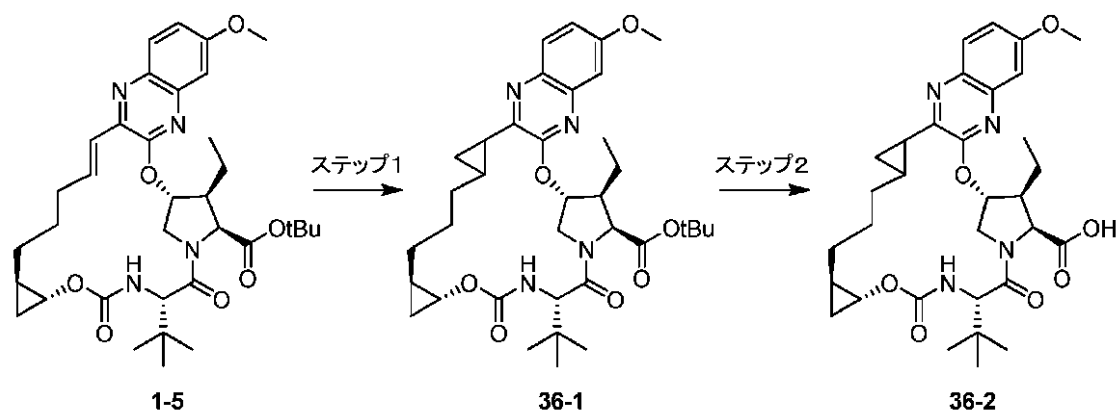
30

【0 6 4 3】

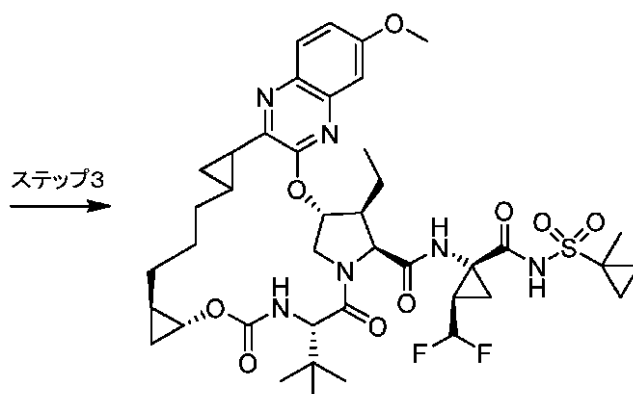
(実施例 36) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 21aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-14-メトキシ-3,6-ジオキソ-1a,3,4,5,6,9,10,17b,18,18a,19,20,21,21a-テトラデカヒドロ-1H,8H-7,10-メタノジシクロプロパ[13,14:18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 2 6 2】



10



実施例 36

20

【0 6 4 4】

ステップ1. 36-1の調製：ヨウ化トリメチルスルホニウム（72 mg、0.32 mmol）のDMSO/THF（1：1、2 mL）溶液に水素化ナトリウム（60%、12 mg、0.32 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。THF（3 mL）中のマクロ環1-5（103 mg、0.16 mmol）を滴下添加した。この混合物を65℃に加熱して、16時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却した後、EtOAc/H₂Oにより希釈してEtOAcで抽出し、無水MgSO₄で乾燥して真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～25% EtOAc/ヘキサン）によって精製すると、36-1（27 mg）が残渣として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁N₄O₇：651.38；測定値：651.52。

30

【0 6 4 5】

ステップ2. 36-2の調製：36-1（26 mg、0.04 mmol）のDCM（1 mL）溶液にTMSOTf（0.036 mL、0.2 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。この反応物を攪拌中の1N NaOH（2 mL）にピペット操作により移送した。10分後、この混合物をDCMにより希釈し、水性1N HClを用いて酸性にしてpH 3にした。水層をDCMで抽出した後、合わせた有機物を無水MgSO₄で乾燥して真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～10% EtOAc/MeOH）によって精製すると、36-2（24 mg）が残渣として得られ、これをさらに精製することなく使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₃N₄O₇：595.31；測定値：595.43。

40

【0 6 4 6】

ステップ3. 実施例36の調製：36-2（24 mg、0.041 mmol）、中間体A10（16 mg、0.053 mmol）、TBTU（19 mg、0.06 mmol）、およびDMAP（8 mg、0.06 mmol）のDCM（2 mL）溶液に、DIPEA（

50

0.021 mL、0.12 mmol) を添加し、この反応物を室温で16時間攪拌した。追加の中間体A10 (16 mg、0.053 mmol)、TBTU (19 mg、0.06 mmol)、DMAP (8 mg、0.06 mmol)、およびDIPEA (0.021 mL、0.12 mmol) を添加し、この反応物を室温で4時間攪拌した。水により反応をクエンチしてEtOAcにより希釈し、水性飽和NaHCO₃、ブラインにより洗浄して、無水MgSO₄で乾燥して真空中で濃縮した。粗製物質を、逆相HPLC (Gemini、45~85% MeCN/H₂O+0.1% TFA) により精製して凍結乾燥すると、実施例36 (3 mg) がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 9.06分。LCMS-E SI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₁H₅₅F₂N₆O₉S: 845.37; 測定値: 845.43。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)

10

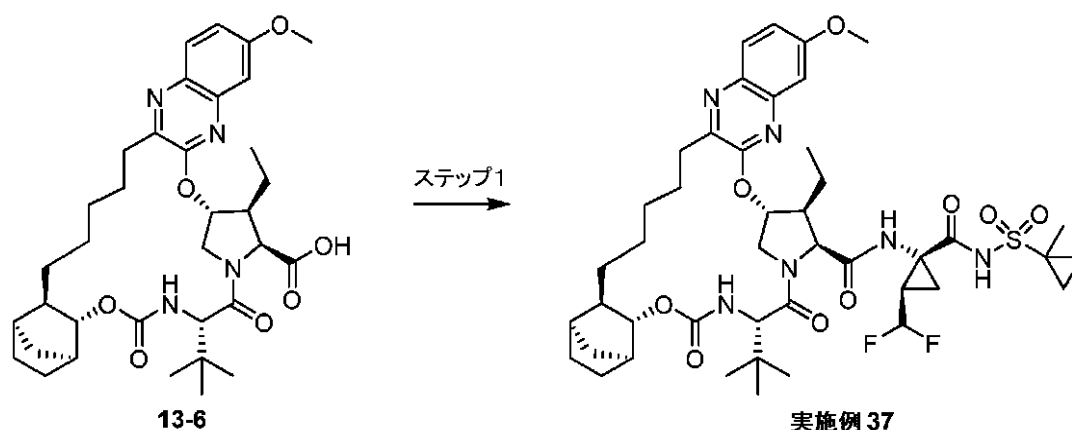
δ 9.31 (s, 1H), 7.72 (d, J=10 Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 5.60-5.82 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 4.72 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26-4.22 (dd, J=11.6, 4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.68 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.54-1.15 (m, 11H), 1.09 (s, 9H), 0.95-0.86 (m, 8H), 0.47 (m, 1H).

20

【0647】

(実施例37) (1R, 4S, 4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR) - 8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-12-エチル-17-メトキシ-6, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a-ヘキサデカヒドロ-1H, 11H-1, 4:10, 13-ジメタノキノキサリノ[2, 3-k][1, 10, 3, 6]ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製。

【化263】



30

実施例 37

40

【0648】

ステップ1。実施例37の調製: 13-6 (76 mg、0.12 mmol)、中間体A10 (44 mg、0.14 mmol)、HATU (55 mg、0.14 mmol)、およびDMAP (21 mg、0.18 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、DIPEA (0.11 mL、0.6 mmol) を添加し、この反応物を室温で16時間攪拌した。追加の中間体A10 (44 mg、0.14 mmol)、HATU (55 mg、0.14 mmol)、DMAP (21 mg、0.18 mmol)、次いでDIPEA (0.11 mL、0.6 mmol) を添加し、この反応物を40℃で50時間攪拌した。水により反応をクエンチしてEtOAcにより希釈し、水性飽和NaHCO₃、ブラインにより洗浄して、無水MgSO₄で乾燥して真空中で濃縮した。粗製物質を、逆相HPLC (Gemini、45

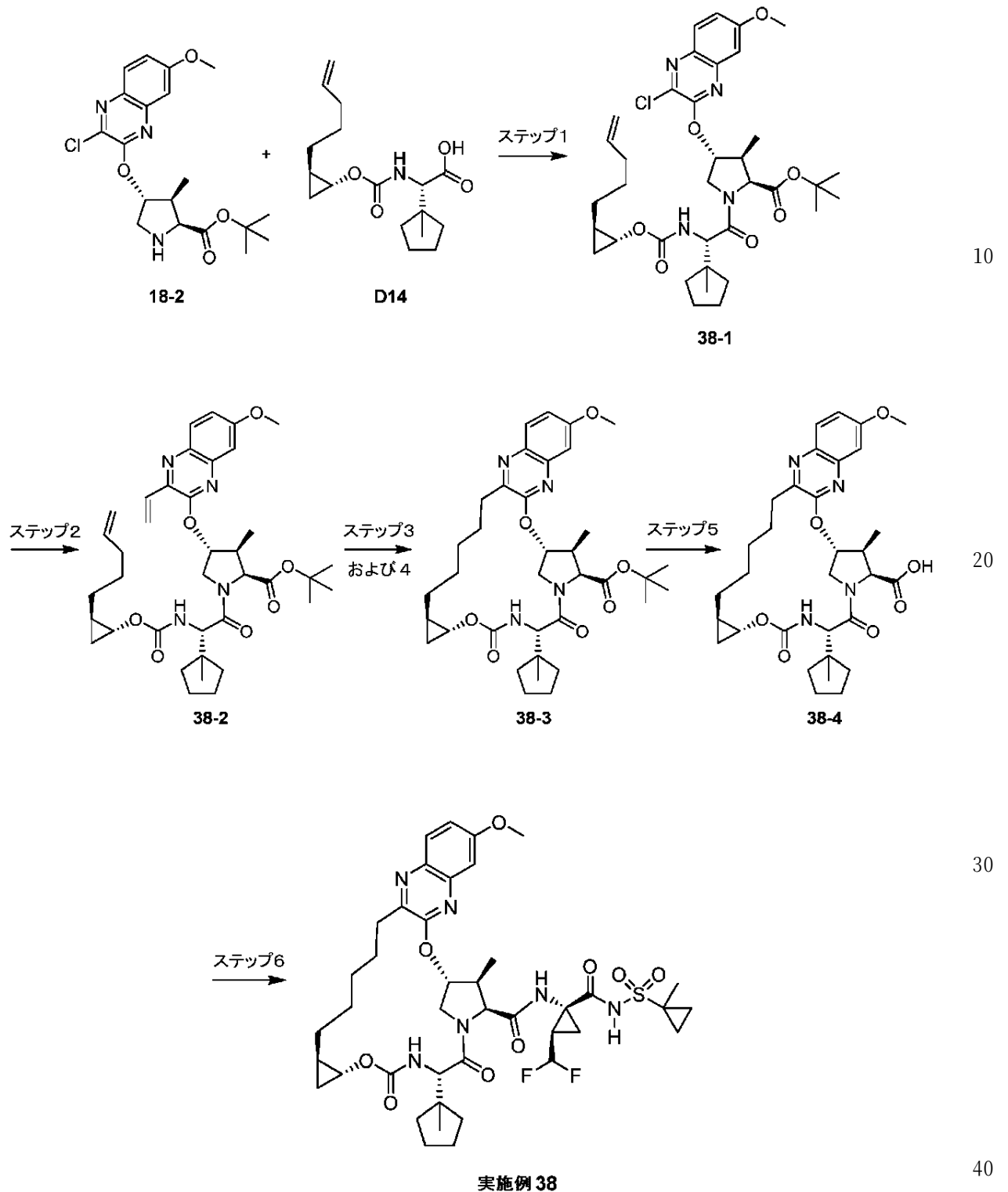
50

～85%MeCN/H₂O+0.1%TFA)により精製して凍結乾燥すると、実施例37(30mg)がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間:9.44分。
 LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₄₄H₆₁F₂N₆O₉S:887.42;測定値:887.50。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ
 9.24(s, 1H), 7.76(d, J=9.2Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.12(m, 1H),
 5.95-5.66(m, 2H), 5.43(s, 1H), 4.51(d, J=7.6Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.20-4.10(m, 2H),
 3.88(s, 3H), 2.94-2.88(m, 1H), 2.73-2.63(m, 2H), 2.11(br, 2H), 2.02-0.83(m, 41H)。

【0649】

(実施例38)(1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-9-メチル-5-(1-メチルシクロペンチル)-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

【化 2 6 4】



【0 6 5 0】

ステップ1. 38-1の調製：アミン18-2（192mg、0.487mmol）を、BEP（246mg、0.898mmol）、中間体D14（278mg、0.898mmol）、EtOAc（9mL）、NMP（1mL）、およびDIPEA（0.42mL、2.4mmol）により処理し、次に50℃に加熱した。1時間後、この反応混合物をEtOAcにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃およびブラインにより連続して洗浄し、次に、MgSO₄で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（15%～35% EtOAc/Hex）によって精製すると、アミド38-1（264mg）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺

計算値 $C_{36}H_{50}ClN_4O_7$: 685.34 ; 測定値 : 685.82。

【0651】

ステップ2。38-2の調製：アミド38-1 (264mg、0.385mmol) を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (82mg、0.615mmol)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (33mg、0.041mmol)、EtOH (4.0mL)、およびTEA (0.086mL、0.62mmol) により処理し、次に加熱して還流した。55分後、この反応混合物をEtOAcにより希釈し、 H_2O およびブラインにより洗浄した。有機物を無水 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15%~30% EtOAc/Hex) によって精製すると、ビニルキノキサリン38-2 (168mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $C_{38}H_{53}N_4O_7$: 677.39 ; 測定値 : 677.38。

10

【0652】

ステップ3および4。38-3の調製：ビニルキノキサリン38-2 (225mg、0.332mmol) をDCE (66mL) に懸濁させ、Zhan 1B触媒 (42mg、0.067mmol、Strem) により処理した。 N_2 を28分間バブリングすることにより、この懸濁液を脱気し、次に、90分間加熱して還流した。次に、この反応混合物をセライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15%~30% EtOAc/Hex) によって精製すると、所望のマクロ環 (168mg ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $C_{36}H_{49}N_4O_7$: 649.36 ; 測定値 : 649.33) が得られた。マクロ環をEtOH (25mL) およびEtOAc (5mL) に溶解させ、Pd/C (10重量% Pd、95mg) により処理した。風船からの水素を懸濁液に1分間バブリングし、反応物を H_2 雰囲気下、さらに1.5時間攪拌した。完了すると、反応混合物をセライトで濾過して真空中で濃縮すると、所望のマクロ環38-3が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $C_{36}H_{51}N_4O_7$: 651.38 ; 測定値 : 651.42。

20

【0653】

ステップ5。38-4の調製：前のステップに由来する未精製38-3をDCM (10mL) に溶解させ、TMSOTf (0.23mL、1.3mmol) により処理した。この反応混合物を室温で1時間15分攪拌した後、真空中で濃縮した。残渣をDCMに再度溶解させ、ピペット操作により水性1M NaOHに移送した。この混合物を1分間激しく攪拌し、次に水性10% HClにより酸性にしてpHを約1~2にした。水層をDCMにより3回抽出し、合わせた有機物を無水 $MgSO_4$ で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (0%~20% MeOH/EtOAc) によって精製すると、カルボン酸38-4 (131mg) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $C_{32}H_{43}N_4O_7$: 595.31 ; 測定値 : 595.29。

30

【0654】

ステップ6。実施例38の調製：カルボン酸38-4 (131mg、0.220mmol) および中間体A10 (81mg、0.264mmol) をTBTU (85mg、0.264mmol)、DMAP (32mg、0.264mmol)、DCM (2.6mL)、およびDIPEA (0.38mL、2.2mmol) により処理した。この反応混合物を室温で14時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製残渣をHPLCによって精製すると、およそ90%の純度で実施例38 (74mg) がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間 : 8.93分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $C_{41}H_{55}F_2N_6O_9S$: 845.37 ; 測定値 : 845.57。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.20 (dd, J=9.0Hz, 2.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.8Hz, 1H), 5.81 (td, J=55.9, 6.6Hz, 1H), 5.59 (d, J=3.5Hz, 1H),

40

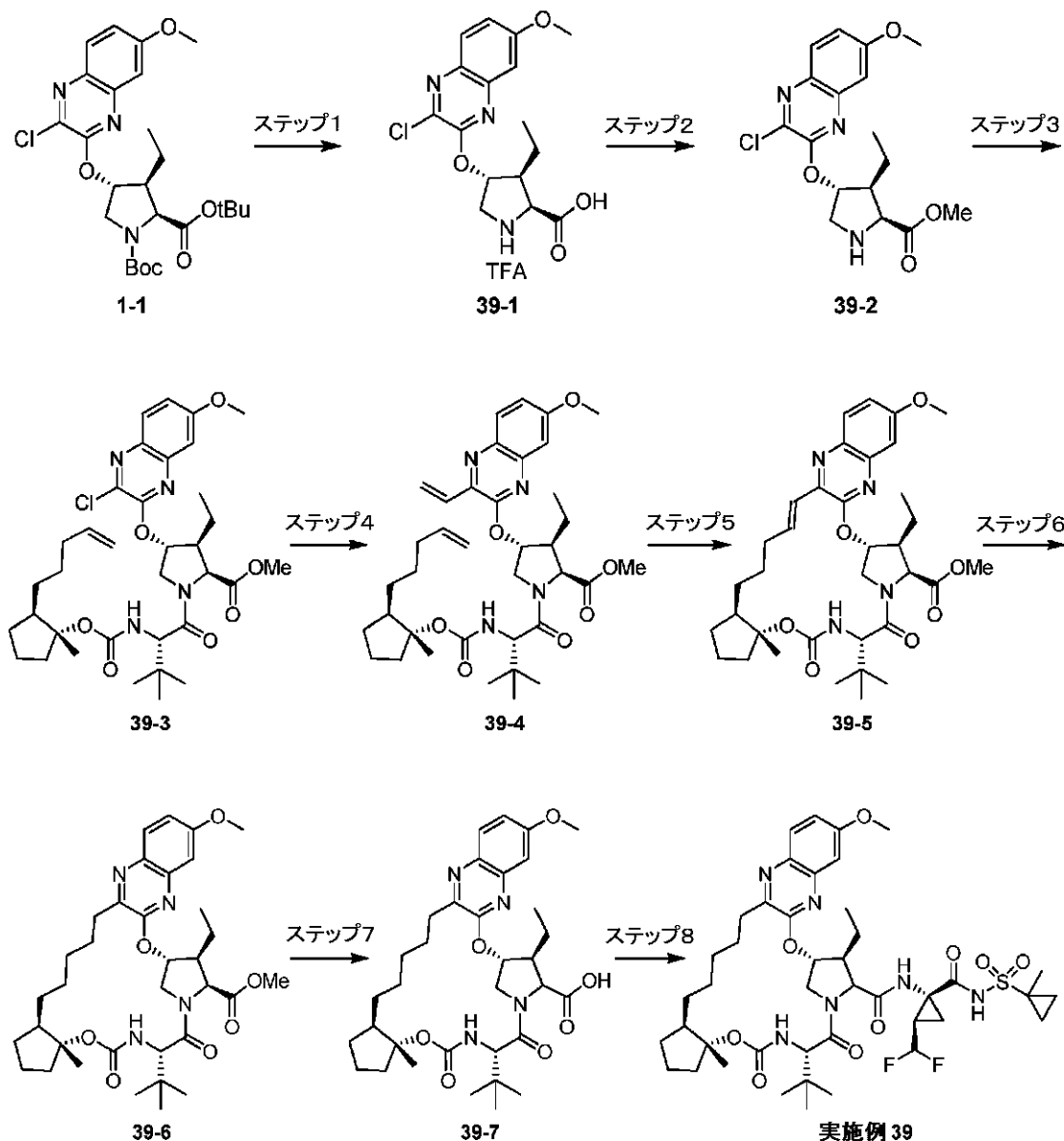
50

4.52 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J=11.9\text{ Hz}$, 3.9 Hz , 1H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 2.97–2.90 (m, 1H), 2.85–2.75 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.85–1.41 (m, 21H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.91 (t, $J=4.3\text{ Hz}$, 2H), 0.70 (m, 1H), 0.48 (m, 1H).

【0655】

(実施例39) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)–7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)–2-(ジフルオロメチル)–1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–11-エチル–16-メトキシ–3a-メチル–5, 8-ジオキソ–1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ–10H–9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデン[11, 12-b]キノキサリン–10-カルボキサミドの調製。

【化265】



【0656】

10

20

30

40

50

ステップ1。39-1の調製：キノキサリンエーテル1-1（588.7mg、1.159mmol）をTFA（5mL）に溶解させた。この溶液を室温で3時間攪拌した。TFAを真空で除去すると、39-1のTFA塩（631.2mg）が無色粉末として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₆H₁₉ClN₃O₄：352.1；測定値：352.1。

【0657】

ステップ2。39-2の調製：39-1のTFA塩（631.2mg、1.159mmol）をCH₂Cl₂/MeOH（3mL/3mL）に溶解させた。この溶液にTMSCHN₂（2Mヘキサン、3mL、5.177mmol）の溶液を室温で添加した。この溶液を30分間攪拌すると懸濁液が生成し、これをフリット付きガラス漏斗により濾過して固体を除去した。濾液を真空で濃縮すると残渣が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー（100%酢酸エチル）によって精製すると、メチルエステル39-2（213.0mg）が無色結晶として生成した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₇H₂₁ClN₃O₄：366.1；測定値：366.1。

【0658】

ステップ3。39-3の調製：中間体D7（191.2mg、0.587mmol）およびメチルエステル39-2（414.1mg、1.132mmol）を、DMF（8mL）中、HATU（860.0mg、2.264mmol）およびDIPEA（0.59mL、3.396mmol）により室温で4時間処理した。H₂O（50mL）により反応をクエンチし、EtOAc（50mLで3回）で抽出した。合わせた有機物をブライン（50mL）により洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去した後、溶媒を真空で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%酢酸エチル）によって精製すると、所望のアミド39-3（573.9mg）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+Na]⁺計算値C₃₃H₄₉ClN₄NaO₇：695.3；測定値：695.3。

【0659】

ステップ4。39-4の調製：窒素雰囲気下、アミド39-3（573.9mg、0.8524mmol）、トリフルオロビニルホウ酸カリウム（171.3mg、1.279mmol）およびPdCl₂dppf・CH₂Cl₂（62.4mg、0.085mmol）を、EtOH（8mL）中のEt₃N（0.18mL、1.279mmol）により処理し、30分間穏やかに還流した。この反応物をPhMe（30mL）により希釈し、溶媒を真空で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%酢酸エチル）によって精製すると、所望のビニルキノキサリン39-4（542.0mg、0.8152mmol）が橙色発泡体として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₂N₄NaO₇：687.4；測定値：687.3。

【0660】

ステップ5。39-5の調製：ビニルキノキサリン39-4（542.0mg、0.8152mmol）を、DCE（41mL）中、Zhan 1b触媒（59.8mg、0.08mmol、Strem）により処理した。この混合物を80℃で1時間加熱した。追加のZhan 1b触媒（59.8mg、0.08mmol、Strem）を添加し、この混合物を80℃でさらに30分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%酢酸エチル）によって精製すると、マクロ環39-5（401.0mg、0.6297mmol）が橙色油状物として生成した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₉N₄O₇：637.4；測定値：637.3。

【0661】

ステップ6。39-6の調製：マクロ環39-5（401.0mg、0.6297mmol）を1,4-ジオキサン（15mL）に溶かし、水素雰囲気下、Pd/C（10重量%Pd、200.0mg）およびMgO（200.0mg）により処理して攪拌した。この混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（80mL）を使用して

セライト (5 g) を通して濾過した。溶媒を真空で除去するとマクロ環 39-6 (425.3 mg) が淡橙色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₅H₅₁N₄O₇ : 639.4 ; 測定値 : 639.3。

【0662】

ステップ7。39-7の調製：マクロ環 39-6 (74.8 mg、0.110 mmol) を MeOH/THF (4 mL/4 mL) 中、室温で8時間、50℃で2時間、次に60℃で3時間、水性 2 M LiOH 水溶液 (1.6 mL、3.15 mmol) により処理した。氷水浴を使用してこの混合物を0℃に冷却した。この混合物にブライン (30 mL) を添加した。全部を CH₂Cl₂ (30 mL で3回) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去した後、溶媒を真空で除去すると、カルボン酸 39-7 (370.6 mg、0.5932 mmol) が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₄H₄₉N₄O₇ : 625.4 ; 測定値 : 625.3。

【0663】

ステップ8。実施例39の調製：カルボン酸 39-7 (100.0 mg、0.1601 mmol) および中間体 A10 (73.2 mg、0.2401 mmol) を、DMF (3 mL) 中、HATU (91.3 mg、0.2401 mmol) および DIPEA (0.14 mL、0.8005 mmol) により室温で5時間処理した。H₂O (30 mL) により反応をクエンチし、EtOAc (30 mL で3回) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥した。濾過により乾燥剤を除去した後、溶媒を真空で除去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 25~100% 酢酸エチル) によって精製した。所望の生成物が入っているフラクションを真空で濃縮し、残渣を超臨界流体カラムクロマトグラフィー (DAICEL Chiralpak IC 10×250 mm、18.9 mL/分、35% MeOH、15 atm、40℃) によってさらに精製すると、実施例39 (80.5 mg、0.0920 mmol、57%) が無色粉末として得られた。HPLC 分析による保持時間 : 9.35 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₃H₆₁F₂N₆O₉S : 875.4 ; 測定値 : 875.4。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.74-6.30 (m, 3H), 4.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.22 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.16-3.30 (m, 1H), 2.50-2.77 (m, 2H), 2.20-0.60 (m, 21H), 1.35 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.02 (s, 9H)。

【0664】

(実施例40) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-11-エチル-16-メトキシ-3a-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製

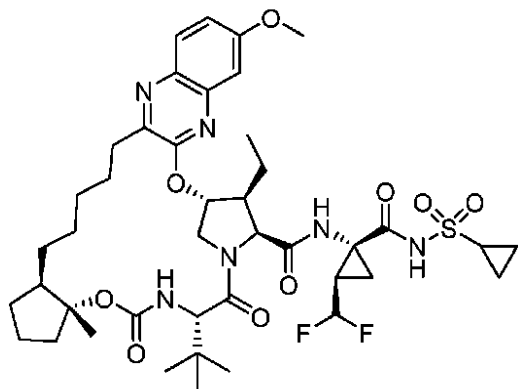
10

20

30

40

【化 2 6 6】



実施例 40

10

【0 6 6 5】

実施例 40 は、実施例 39 と同様の方法で、ステップ 8 において中間体 A10 の代わりに中間体 A9 を使用して調製した。実施例 40 は、およそ 92% の純度で単離された (70.9 mg)。HPLC 分析による保持時間：9.24 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S : 861.4 ; 測定値 : 861.4。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.60-6.10 (m, 3H), 4.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.2 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12-3.28 (m, 1H), 2.89-3.05 (m, 1H), 2.50-2.76 (m, 2H), 2.30-0.80 (m, 19H), 1.36 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 9H)。

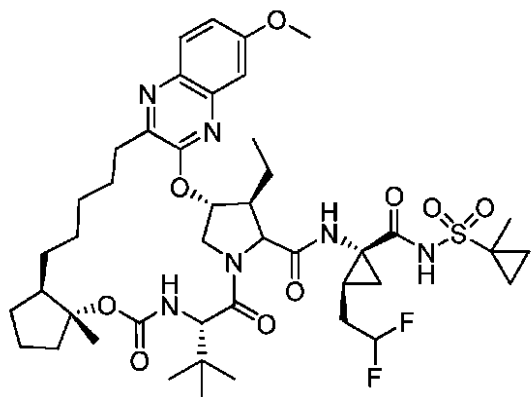
20

【0 6 6 6】

(実施例 41) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR) - 7-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-11-エチル-16-メトキシ-3a-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

30

【化 2 6 7】



実施例 41

【0 6 6 7】

実施例 41 は、実施例 39 と同様の方法で、ステップ 8 において中間体 A10 の代わりに中間体 A8 を使用して調製した。実施例 41 は、およそ 92% の純度で単離された (4.3 mg)。HPLC 分析による保持時間：9.36 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S : 889.4 ; 測定値 : 889.5。
¹H NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 7.83 (d, J=7.83 Hz, 1H), 7.19–7.30 (m, 1H), 5.74–6.30 (m, 3H), 4.70 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.0, 9.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.10–3.26 (m, 1H), 2.56–2.80 (m, 2H), 2.30–0.80 (m, 25H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H)。

【0 6 6 8】

(実施例 42 および実施例 43) (1a S, 5 S, 8 S, 9 S, 10 R, 22 a S) – 5-tert-ブチル-N-[(1 R, 2 R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-1a-エチル-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミド、および (1a R, 5 S, 8 S, 9 S, 10 R, 22 a R) – 5-tert-ブチル-N-[(1 R, 2 R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-1a-エチル-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

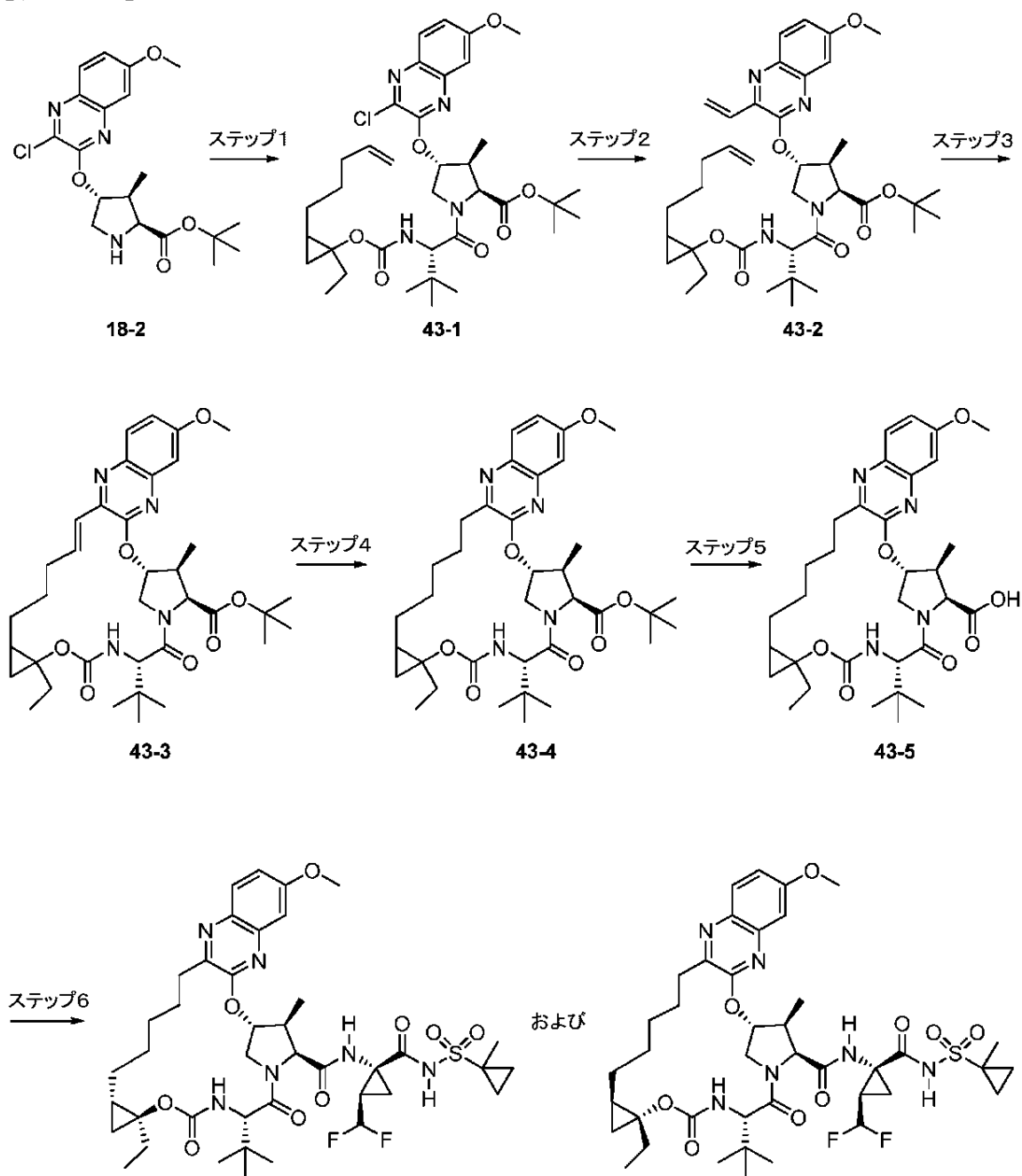
10

20

30

40

【化 2 6 8】



実施例 42

実施例 43

【0669】

ステップ1. 43-1の調製：アルゴン雰囲気下、中間体混合物D15（281mg、0.81mmol）および中間体18-2（290mg、0.74mmol）のMeCN（3.7mL）溶液に、HATU（308mg、0.81mmol）、次いでDIPEA（640μL、3.68mmol）を室温で添加した。17時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製すると、43-1（121mg、1：1ジアステレオ混合物）が無色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₂ClN₄O₇：687.3；測定値：687.5。

【0670】

ステップ2. 43-2の調製：ジアステレオ混合物43-1（121mg、176μmol）、TEA（38μL、264μmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（35.4mg、264μmol）のEtOH（0.88mL）溶液に、PdCl₂（

d p p f) (14.4 mg、17.6 μmol) を添加した。この反応混合物をアルゴンにより10分間脱気し、78℃に加熱した。25分後、この反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製すると、43-2(105 mg、1:1ジアステレオ混合物)が黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₅₅N₄O₇: 679.4; 測定値: 679.5。

【0671】

ステップ3。43-3の調製: ジアステレオ混合物43-2(105 mg、155 μmol)のDCE(31 mL)溶液に、Zhan 1B触媒(11.3 mg、15.5 μmol 、Strem)を添加し、この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。次に、反応混合物を100℃に加熱した。15分後、この反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製すると、43-3(52.3 mg、1:1ジアステレオ混合物)が薄黄色油状物として得られた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₁N₄O₇: 651.4; 測定値: 651.5。

【0672】

ステップ4。43-4の調製: アルゴン雰囲気下、ジアステレオ混合物43-3(52 mg、80 μmol)のエタノール(0.4 mL)溶液に、室温でPd/C(10重量% Pd、9 mg、8 μmol)を添加した。この雰囲気水を水素に置き換え、反応混合物を室温で激しく攪拌した。45分後、この反応混合物を酢酸エチル(1 mL)により希釈し、酢酸エチル洗浄液(3×1 mL)を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空中で濃縮すると43-4(49 mg、1:1ジアステレオ混合物)が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₂N₄O₇: 653.4; 測定値: 653.6。

【0673】

ステップ5。43-5の調製: アルゴン雰囲気下、ジアステレオ混合物43-4(49 mg、67 μmol)のDCM(0.5 mL)溶液に、室温でTMSOTf(60 μL 、0.34 mmol)を添加した。3時間後、0.25 N NaOH水溶液(0℃に事前冷却したもの、1 mL)に上記の反応混合物をゆっくりと添加した。得られた混合物を1 N HCl水溶液(5 mL)により希釈し、DCM(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮すると、43-5(71 mg、1:1ジアステレオ混合物)が黄褐色固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₂H₄₅N₄O₇: 597.3; 測定値: 597.5。

【0674】

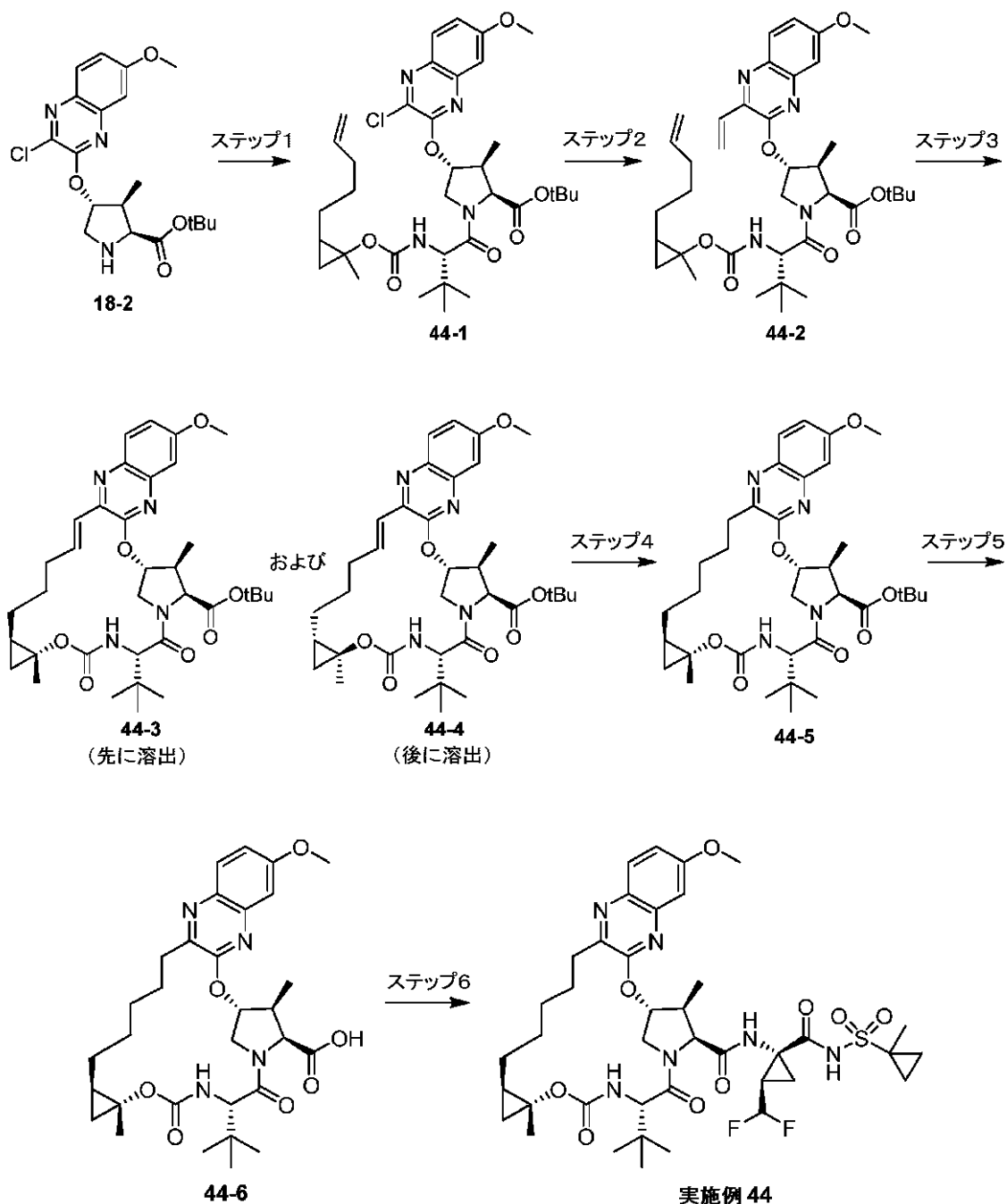
ステップ6。実施例42および実施例43の調製: アルゴン雰囲気下、ジアステレオ混合物43-5(71 mg、約67 μmol)および中間体A10(54 mg、178 μmol)のMeCN(1.00 mL)溶液に、室温でHATU(69 mg、178 μmol)を添加し、次いでDIPEA(155 μL 、0.89 mmol)を添加した。1時間後、この反応混合物を真空中で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)により精製した。所望の生成物が入っているフラクションを合わせ、分取HPLC(Gemini 5u C18 110 Åカラム、50~100% MeCN/H₂O、0.1%トリフルオロ酢酸調節剤)により再精製して凍結乾燥すると、実施例42(10 mg)および実施例43(10 mg)がオフホワイト粉末として得られた。実施例42: HPLC分析による保持時間: 9.04分。[M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847.4; 測定値: 847.6。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 2H), 5.70 (td, J=55.8, 6.4 Hz, 1H), 5.65 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.55-4.42 (m, 1H), 4.

2.0–4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17–3.08 (m, 1H), 2.85–2.72 (m, 1H), 2.71–2.59 (m, 1H), 2.18–2.06 (m, 1H), 2.03–1.83 (m, 4H), 1.80–1.53 (m, 5H), 1.50 (br s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40–1.31 (m, 1H), 1.33–1.09 (m, 5H), 1.06 (s, 9H), 1.05–0.95 (m, 6H), 0.92–0.73 (m, 3H). 実施例43: HPLC分析による保持時間: 9.17分。[M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S: 847.4; 測定値: 847.6。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.14–7.09 (m, 2H), 5.68 (td, J_{H-F}=55.5, 6.7Hz, 1H), 5.59 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.45 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.29 (d, J=12.1Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.08 (dd, J=12.1, 4.3Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.90–2.79 (m, 1H), 2.79–2.70 (m, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 1H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.75–1.62 (m, 1H), 1.61–1.42 (m, 5H), 1.44 (br s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.34–1.02 (m, 8H), 1.00 (s, 9H), 0.99–0.89 (m, 5H), 0.85–0.74 (m, 3H).

【0675】

(実施例44) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–14–メトキシ–1a, 9–ジメチル–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

【化 2 6 9】



【0676】

ステップ1. 44-1の調製：アルゴン下、アセトニトリル（12 mL）中の18-2（429 mg、1.09 mmol）および中間体混合物D6（395 mg、1.33 mmol）の混合物に、HATU（544 mg、1.43 mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.83 mL、4.76 mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、44-1（545 mg、1:1ジアステレオマー混合物）が白色固体として生成した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₅₀ClN₄O₇：673.33；測定値：673.47。

【0677】

ステップ2. 44-2の調製：EtOH（9 mL）中の44-1（542 mg、0.805 mmol）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（168 mg、1.25 mmol）

10

20

30

40

50

、およびトリエチルアミン (0.170 mL、1.21 mmol) の脱酸素混合物に、室温で Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (74 mg、0.091 mmol、Strem) を添加した。アルゴン下、反応混合物を 78℃ で 75 分間加熱した。室温まで冷却した後、トルエン (6 mL) を添加して反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~35% 酢酸エチル) によって精製すると、44-2 (438 mg; 1:1 ジアステレオマー混合物) が黄色膜状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₃N₄O₇: 665.38; 測定値: 665.55。

【0678】

ステップ 3。44-3 および 44-4 の調製: DCE (131 mL) 中の、ジアステレオ混合物 44-2 (437 mg、0.658 mmol) および Zhan 1B 触媒 (81 mg、0.072 mmol、Strem) を、アルゴン下、25 分間脱酸素した。次に、この混合物を 95℃ で 50 分間加熱した。追加の Zhan 1B 触媒 (7 mg) を添加し、この反応混合物を 95℃ で 10 分間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~40% 酢酸エチル) によって精製すると、単一ジアステレオマー 44-3 (143 mg、先に溶出した成分) が薄黄色膜状物として、44-4 (118 mg、後に溶出した成分) が薄黄色固体として得られた。先に溶出した 44-3: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₅H₄₉N₄O₇: 637.35; 測定値: 637.45。後に溶出した 44-4: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₅H₄₉N₄O₇: 637.35; 測定値: 637.59。

【0679】

ステップ 4。44-5 の調製: 44-3 (143 mg、0.225 mmol) のエタノール (6 mL) 溶液に、パラジウム担持炭素 (10 重量% Pd、48 mg、0.045 mmol) を添加した。雰囲気水を水素に置き換えて、この反応物を 90 分間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると、44-5 (130 mg) が褐色固体膜状物として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₅H₅₁N₄O₇: 639.37; 測定値: 639.53。

【0680】

ステップ 5。44-6 の調製: アルゴン下、44-5 (130 mg、1.27 mmol) のジクロロメタン (3.8 mL) 溶液に、室温で TMSOTf (0.53 mL、2.91 mmol) を滴下添加した。1 時間後、追加の TMSOTf (0.22 mL) を添加した。さらに 1 時間後、TMSOTf (0.20 mL) を添加した。40 分後、TMSOTf (0.25 mL) を添加した。1 時間後、反応混合物をジクロロメタン (10 mL) に溶かし、攪拌しながら水性 1N HCl (20 mL) を添加することによりクエンチした。層を分離して水層をジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空中で濃縮すると、44-6 (113 mg) がオフホワイト固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₁H₄₃N₄O₇: 583.31; 測定値: 583.45。

【0681】

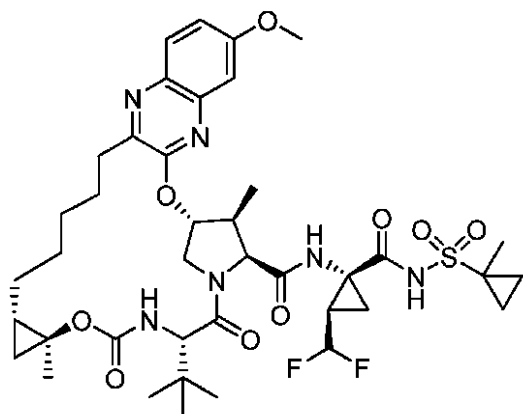
ステップ 6。実施例 44 の調製: アルゴン下、MeCN (1.5 mL) 中の 44-6 (51 mg、0.088 mmol) および中間体 A10 (49 mg、0.161 mmol) の混合物に、HATU (53 mg、0.139 mmol) および DIPEA (0.080 mL、0.459 mmol) を添加した。一晩攪拌した後、追加の中間体 A10 (13 mg) を添加した。1 時間後、反応混合物を酢酸エチル (15 mL) に溶かし、水性 1N HCl (20 mL) に注ぎ入れた。層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~40% 酢酸

エチル)によって精製すると、実施例44(41mg)がオフホワイト固体として得られた。HPLC分析による保持時間: 8.86分。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833.36; 測定値: 833.51。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 7.79(d, J=10Hz, 1H), 7.28-7.21(m, 2H), 6.77(d, J=8.4Hz, 1H), 5.81(td, J_{H-F}=56Hz, J=6.4Hz, 1H), 5.73-5.70(m, 1H), 4.56(d, J=7.2Hz, 1H), 4.40(d, J=11.6Hz, 1H), 4.26-4.16(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.05-2.91(m, 1H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.06-1.94(m, 2H), 1.88-1.74(m, 1H), 1.72-1.58(m, 3H), 1.58-1.44(m, 4H), 1.53(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.43-1.36(m, 1H), 1.12-1.02(m, 2H), 1.09(s, 9H), 1.07(d, J=4Hz, 3H), 1.00-0.94(m, 2H), 0.92-0.84(m, 3H), 0.16-0.11(m, 1H).

【0682】

(実施例45)(1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-1a, 9-ジメチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化270】



実施例45

【0683】

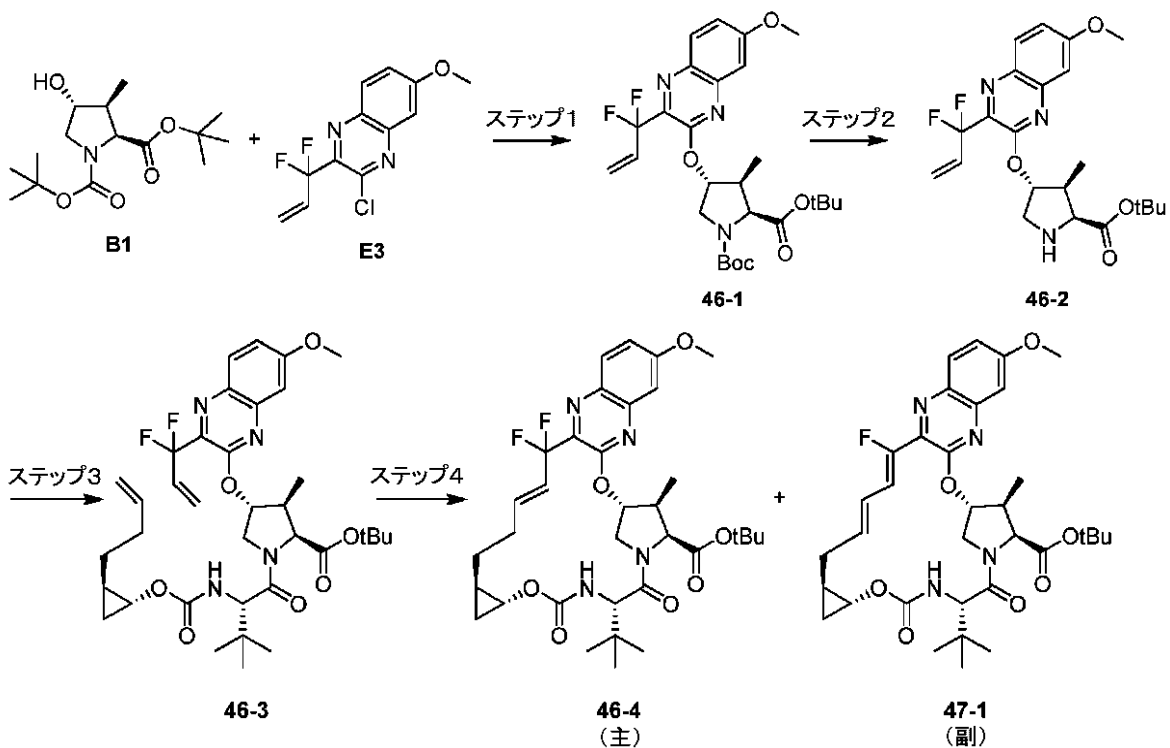
実施例45は、ステップ4における先に溶出した44-3の代わりに、後に溶出した44-4を使用して、実施例44と同様の方法で調製した。実施例45は、オフホワイト固体として単離された(23mg)。HPLC分析による保持時間: 8.92分。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₀H₅₅F₂N₆O₉S: 833.36; 測定値: 833.54。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 7.79(d, J=9.2Hz, 1H), 7.25-7.19(m, 2H), 6.55(d, J=5.2Hz, 1H), 5.78(td, J_{H-F}=61Hz, J=6Hz, 1H), 5.52-5.48(m, 1H), 4.58(d, J=6.4Hz, 1H), 4.52(d, J=12Hz, 1H), 4.17-4.10(m, 1H), 4.04(d, J=6.4Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.22-3.14(m, 1H), 2.88-2.

8.0 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 1H), 2.08–1.90 (m, 2H), 1.76–1.64 (m, 1H), 1.63–1.50 (m, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.47–1.36 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.18–1.06 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.07 (m, 3H), 1.00–0.80 (m, 4H), 0.10–0.04 (m, 1H).

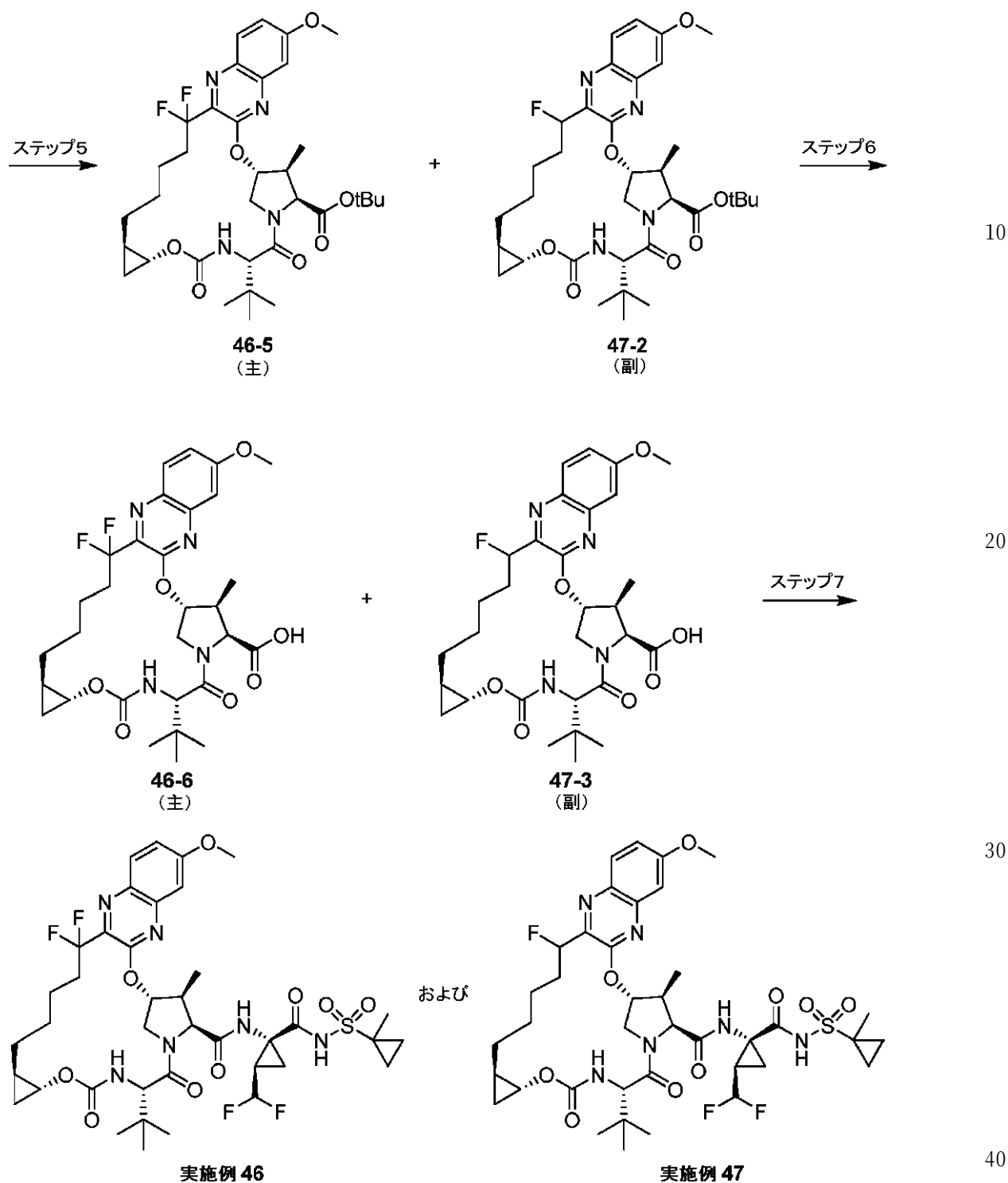
【0684】

(実施例46および47) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)–2-(ジフルオロメチル)–1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–18, 18-ジフルオロ–14-メトキシ–9-メチル–3, 6-ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ–8H–7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン–8-カルボキサミド、および(1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)–2-(ジフルオロメチル)–1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–18-フルオロ–14-メトキシ–9-メチル–3, 6-ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ–8H–7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン–8-カルボキサミドの調製。

【化271-1】



【化 2 7 1 - 2】



【0685】

ステップ1. 46-1の調製：アルゴン下、DMF（7 mL）中の中間体B1（627 mg、2.08 mmol）、中間体E3（548 mg、1.91 mmol）、および炭酸セシウム（744 mg、2.28 mmol）の混合物を85℃で36時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（30 mL）に注ぎ入れ、水性物を酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機物を水、ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、46-1（891 mg）が白色固体として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₇H₃₆F₂N₃

O₆ : 536.25 ; 測定値 : 536.35。

【0686】

ステップ2。46-2の調製：キノキサリンエーテル46-1（478mg、0.893mmol）を、室温で酢酸tert-ブチル（4.2mL）およびジクロロメタン（1.1mL）に溶解させた。MeSO₃H（0.30mL、4.67mmol）を滴下添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAc（20mL）および水性飽和NaHCO₃（30mL）の攪拌混合物に、反応混合物を移送した。相を分離し、水相をEtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮するとアミン46-2が黄色固体膜状物（346mg）として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₂H₂₈F₂N₃O₄：436.20；測定値：436.29。

10

【0687】

ステップ3。46-3の調製：アルゴン下、アセトニトリル（9mL）中の46-2（345mg、0.793mmol）および中間体D11（260mg、0.965mmol）の混合物に、HATU（396mg、1.04mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.57mL、3.29mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0~40%酢酸エチル）によって精製すると、46-3（545mg）が透明な固体膜状物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₆H₄₉F₂N₄O₇：687.35；測定値：687.57。

20

【0688】

ステップ4。46-4の調製：DCE（140mL）中の46-3（480mg、0.699mmol）およびZhan 1B触媒（61mg、0.083mmol、Strem）の混合物を、アルゴンにより18分間脱酸素した。次に、この混合物を95℃で70分間加熱した。追加のZhan 1B触媒（20mg）を添加し、混合物を95℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0~35%酢酸エチル）によって精製すると、分離できない46-4（主）とおおよそ15%の47-1（副；合計233mg）の混合物がオフホワイト固体として得られた。主成分46-4：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₅F₂N₄O₇S：665.38；測定値：665.50。副成分47-1：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₄FN₄O₇：639.31；測定値：639.49。

30

【0689】

ステップ5。46-5と47-2の混合物の調製：前のステップに由来する46-4と47-1の混合物（232mg、0.353mmol）のエタノール（9mL）溶液に、パラジウム担持炭素（10重量%Pd、70mg、0.066mmol）を添加した。雰囲気水を水素に置き換えて、7時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると46-5（主）と47-2（副；合計216mg）の混合物がオフホワイト固体として得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。主成分46-5：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₇F₂N₄O₇：661.33；測定値：661.52。副成分47-2：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₈FN₄O₇：643.34；測定値：643.57。

40

【0690】

ステップ6。46-6と47-3の混合物の調製：アルゴン下、前のステップに由来する46-5と47-2の混合物（215mg、0.326mmol）のジクロロメタン（6.5mL）溶液に、室温でTMSOTf（0.35mL、1.90mmol）を滴下添加した。1時間後、追加のTMSOTf（0.18mL）を添加した。さらに1時間後、TMSOTf（0.30mL）を添加した。2時間後、TMSOTf（0.18mL）を添加した。1時間後、追加のTMSOTf（0.18mL）を添加した。45分後、反応

50

混合物をジクロロメタン（25 mL）に溶かし、攪拌しながら水性1N HCl（30 mL）を添加することによりクエンチした。水層をジクロロメタン（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮すると、46-6（主）と47-3（副；合計187 mg）の分離できない混合物が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。主成分46-6：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₀H₃₉F₂N₄O₇：605.27；測定値：605.44。副成分47-3：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₀H₃₉FN₄O₇：587.28；測定値：587.38。

【0691】

ステップ7。実施例46および実施例47の調製：アルゴン下、アセトニトリル（6.5 mL）中の、前のステップに由来する46-6と47-3の混合物（150 mg、0.248 mmol）、および中間体A10（150 mg、0.496 mmol）に、HATU（160 mg、0.421 mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.25 mL、1.44 mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、酢酸エチル（30 mL）に溶かし、水性1N HCl（30 mL）に注ぎ入れた。水層を酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を水およびブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）および分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中50～100%アセトニトリル）によって精製すると、実施例46のトリフルオロ酢酸塩（107 mg）が薄黄色固体として、実施例47の1：1ジアステレオマー混合物のトリフルオロ酢酸塩（12 mg）が薄黄色固体として得られた。実施例46：HPLC分析による保持時間：8.60分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S：855.33；測定値：855.63。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 9.23（s, 1H），7.94（d, J=9.2 Hz, 1H），7.31（dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H），7.28（d, J=2.8 Hz, 1H），5.78（td, J_{H-F}=6.6 Hz, J=6.8 Hz, 1H），5.68-5.66（m, 1H），4.57（d, J=6.4 Hz, 1H），4.41（d, J=12 Hz, 1H），4.35（s, 1H），4.22-4.16（dd, J=12, 4 Hz, 1H），3.97（s, 3H），3.72-3.66（m, 1H），2.86-2.76（m, 1H），2.64-2.48（m, 1H），2.11-1.94（m, 3H），1.86-1.74（m, 3H），1.73-1.62（m, 1H），1.58-1.54（m, 2H），1.50（s, 3H），1.49-1.44（m, 1H），1.42-1.38（m, 1H），1.11-1.04（m, 4H），1.09（s, 9H），1.02-0.94（m, 2H），0.93-0.86（m, 2H），0.78-0.66（m, 1H），0.54-0.46（m, 1H）。実施例47（1：1ジアステレオマー混合物）：HPLC分析による保持時間：8.45分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S：837.34；測定値：837.63。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 9.13（s, 1H），7.89（d, J=8.8 Hz, 1H），7.27（dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H），7.24（d, J=2.8 Hz, 1H），5.99-5.43（m, 1H），5.79（td, J_{H-F}=5.5 Hz, J=6.8 Hz, 1H），5.53-5.50（m, 1H），4.57-4.44（m, 2H），4.11（s, 1H），4.35（s, 1H），4.22-4.13（dd, J=12.4, 4 Hz, 1H），3.95（s, 3H），3.83-3.79（m, 1H），2.94-2.80（m, 2H），2.28-2.14（m, 1H），2.06-1.96（m, 2H），1.88-1.69（m, 4H），1.58-1.54（m, 2H），1.51（s, 3H），1.44-1.36（m

10

20

30

40

50

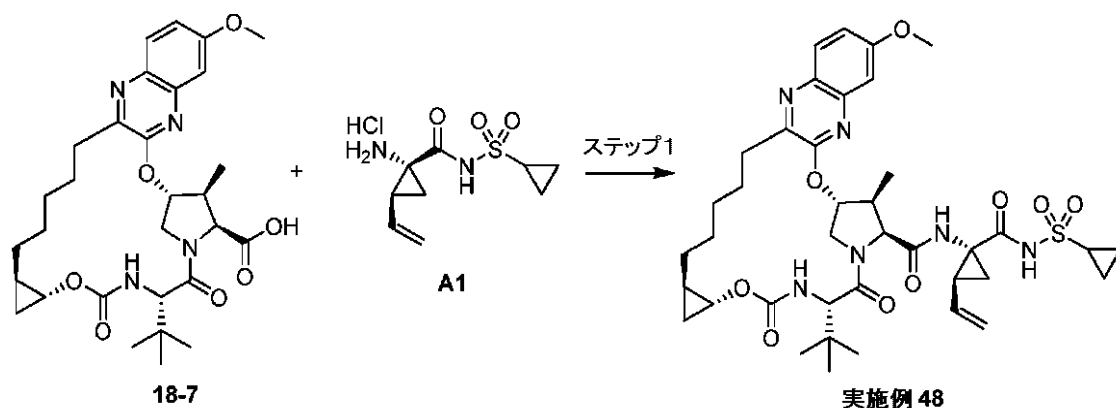
, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 4H), 1.10 (s, 9H), 1.02-0.86 (m, 4H), 0.74-0.64 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 1H).

【0692】

(実施例48) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-{(1R, 2S)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-エテニルシクロプロピル}-14-メトキシ-9-メチル-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

10

【化272】



20

【0693】

ステップ1. 実施例48の調製: MeCN (0.4 mL) 中の酸18-7 (9.7 mg、0.017 mmol) および中間体A1 (13 mg、0.049 mmol) の懸濁液に、DIPEA (40 μL、0.23 mmol) を添加した。得られた溶液に、HATU (12.5 mg、0.033 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (2 mL)、水性0.2 M HCl (1 mL) およびブライン (1 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (3×2 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られ、これをCH₂Cl₂に溶解させてシリカゲル1 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~50%アセトン) により精製すると残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例48が白色アモルファス固体 (8.4 mg) として得られた。HPLC分析による保持時間: 8.52分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₉H₅₃N₆O₉S: 781.4; 測定値: 781.2。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.86-5.72 (m, 1H), 5.57 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J=9.9 Hz, 1H), 5.27-5.15 (m, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 3H), 4.12 (dd, J=11.8, 4.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 4H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.94 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 1H), 1.87-1.24 (m, 9H), 1.17 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.04-0.91 (m, 5H), 0.75-0.65 (m, 1H), 0.52-0.42 (m, J=6.0 Hz, 1H).

30

40

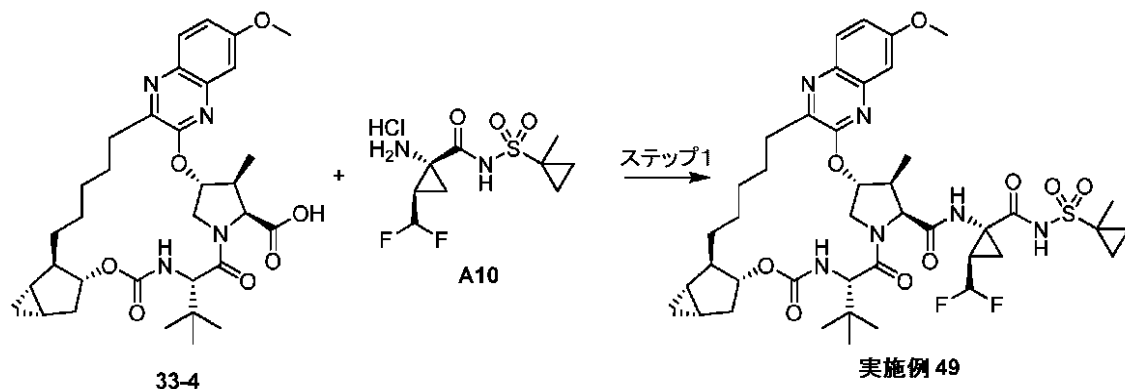
50

【0694】

(実施例49) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 23a R, 23b S) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-15-メトキシ-10-メチル-4,7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

【化273】

10



20

【0695】

ステップ1. 実施例49の調製: MeCN (700 μ L) 中の酸33-4 (30 mg, 0.049 mmol) および中間体A10 (31 mg, 0.10 mmol) の懸濁液に、DIPEA (70 μ L, 0.40 mmol) を添加した。得られた溶液にHATU (32 mg, 0.084 mmol) を添加し、この反応物を室温で1.5時間攪拌した。次に、中間体A10 (6 mg, 0.02 mmol) の追加分を添加した。反応物をさらに30分間攪拌し、次に、EtOAc (30 mL)、水性0.2 M HCl (15 mL) およびブライン (15 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲル2 g上に吸着させた。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~50%アセトン) により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例49が白色アモルファス固体 (30.5 mg) として得られた。HPLC分析による保持時間: 9.15分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S: 859.4; 測定値: 859.2。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.14-5.71 (m, 1H), 5.61 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.42-4.31 (m, 2H), 4.12 (dd, J=11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.00-2.63 (m, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.81-0.95 (m, 26H), 0.92-0.75 (m, 3H), 0.57-0.45 (m, 1H), 0.44-0.36 (m, 1H)。

30

40

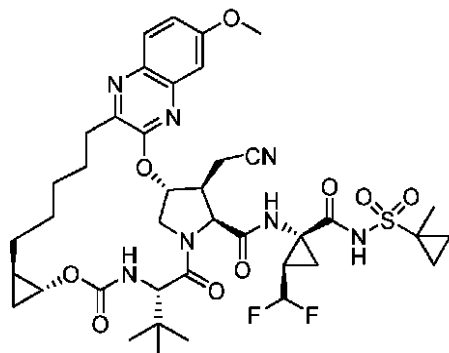
【0696】

(実施例50) (1a R, 5 S, 8 S, 9 S, 10 R, 22a R) - 5-tert-ブチル-9-(シアノメチル)-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-

50

{ [(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-14-メトキシ-3,6-ジオキソ-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-テトラデカヒドロ-8H-7,10-メタノシクロプロパ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化274】



実施例 50

10

【0697】

実施例50は、実施例1と同様の方法で、ステップ1において中間体B4の代わりに中間体B8を使用して調製した。実施例50を逆相HPLC(Geminiカラム、58～98%ACN/H₂O+0.1%TFA)により精製して凍結乾燥すると、固体(5mg)がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間:8.29分。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₁F₂N₇O₉S:844.94;測定値:844.58。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.71(s, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(m, 2H), 6.25(m, 1H), 6.08-5.80(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.29(m, 2H), 4.13(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.65(m, 1H), 3.06-2.83(m, 4H), 2.55(m, 1H), 2.14-1.47(m, 17H), 1.03(s, 9H), 0.92(m, 4H), 0.65(m, 1H), 0.45-0.43(m, 1H).

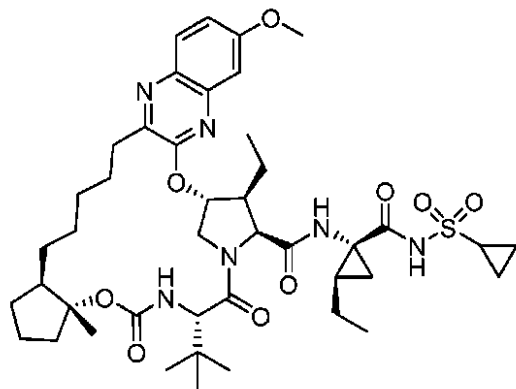
20

30

【0698】

(実施例51)(3aR,7S,10S,11S,12R,24aR)-7-tert-ブチル-N-{(1R,2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-エチルシクロプロピル}-11-エチル-16-メトキシ-3a-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9,12-メタノシクロペンタ[18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

【化 2 7 5】



実施例 51

10

【0 6 9 9】

実施例 51 は、実施例 39 と同様の方法で、ステップ 8 において中間体 A10 の代わりに中間体 A3 を使用して調製した。実施例 51 は、およそ 96.5% の純度で単離された (12.3 mg)。HPLC 分析による保持時間：9.38 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₃H₆₃N₆O₉S : 839.4 ; 測定値 : 839.5。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.98–7.08 (m, 2H), 6.53 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.57–5.83 (m, 2H), 4.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.24 (dd, J=10.8, 6.0 Hz, 1H), 4.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.82 (dd, J=10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.93–3.10 (m, 1H), 2.80–2.90 (m, 2H), 2.30–2.58 (m, 2H), 0.60–2.10 (m, 32H), 0.84 (s, 9H).

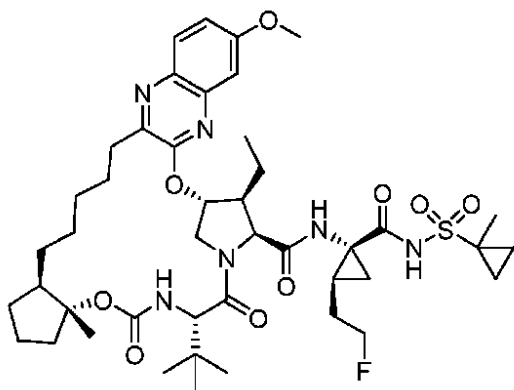
20

【0 7 0 0】

(実施例 52) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR) - 7-tert-ブチル-11-エチル-N-[(1R, 2S)-2-(2-フルオロエチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-16-メトキシ-3a-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製。

30

【化 2 7 6】



実施例 52

40

【0 7 0 1】

実施例 52 は、実施例 39 と同様の方法で、ステップ 8 において中間体 A10 の代わりに中間体 A6 を使用して調製した。実施例 52 は、およそ 96.5% の純度で単離された

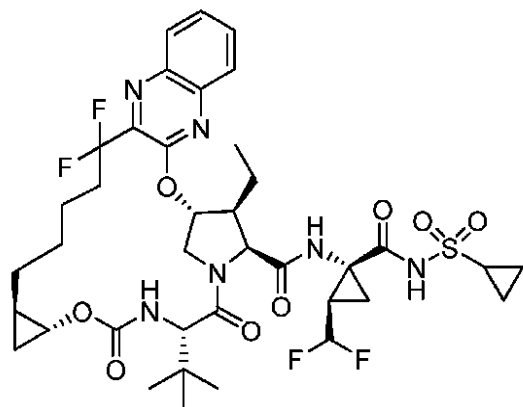
50

(12.3 mg)。HPLC分析による保持時間：8.60分。HPLC分析による保持時間：9.31分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₄H₆₄FN₆O₉S : 871.4 ; 測定値 : 871.5。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1H), 5.75-6.02 (m, 2H), 4.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.54 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.36-4.49 (m, 1H), 4.23 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.28-3.16 (m, 1H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.30-0.80 (m, 35H), 1.04 (s, 9H)。

【0702】

(実施例53) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル] - 2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化277】



実施例 53

【0703】

実施例53は、ステップ1において中間体E3の代わりに中間体E4を使用し、かつステップ7において中間体A10の代わりに中間体A9を使用して、実施例17と同様に調製した。実施例53は、白色固体として単離された(8.8 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₈H₄₈F₄N₆O₈S : 825.32 ; 測定値 : 825.75。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.91-7.74 (m, 2H), 7.69 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.48 (t, J=10.3 Hz, 2H), 4.36 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J=12.1, 3.6 Hz, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.08-2.75 (m, 1H), 2.58-2.38 (m, 1H), 2.14 (t, J=6.8 Hz, 1H), 1.95-1.67 (m, 4H), 1.47 (tt, J=13.9, 7.1 Hz, 4H), 1.35 (s, 2H), 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.15-0.64 (m, 19H), 0.51 (q, J=6.4 Hz, 1H)。

【0704】

10

20

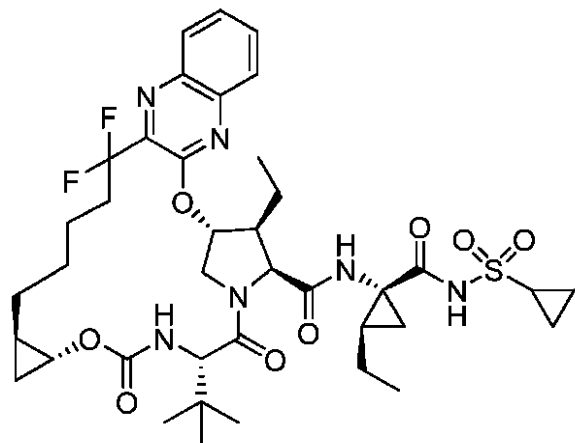
30

40

50

(実施例 54) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル] - 2-エチルシクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 278】



実施例 54

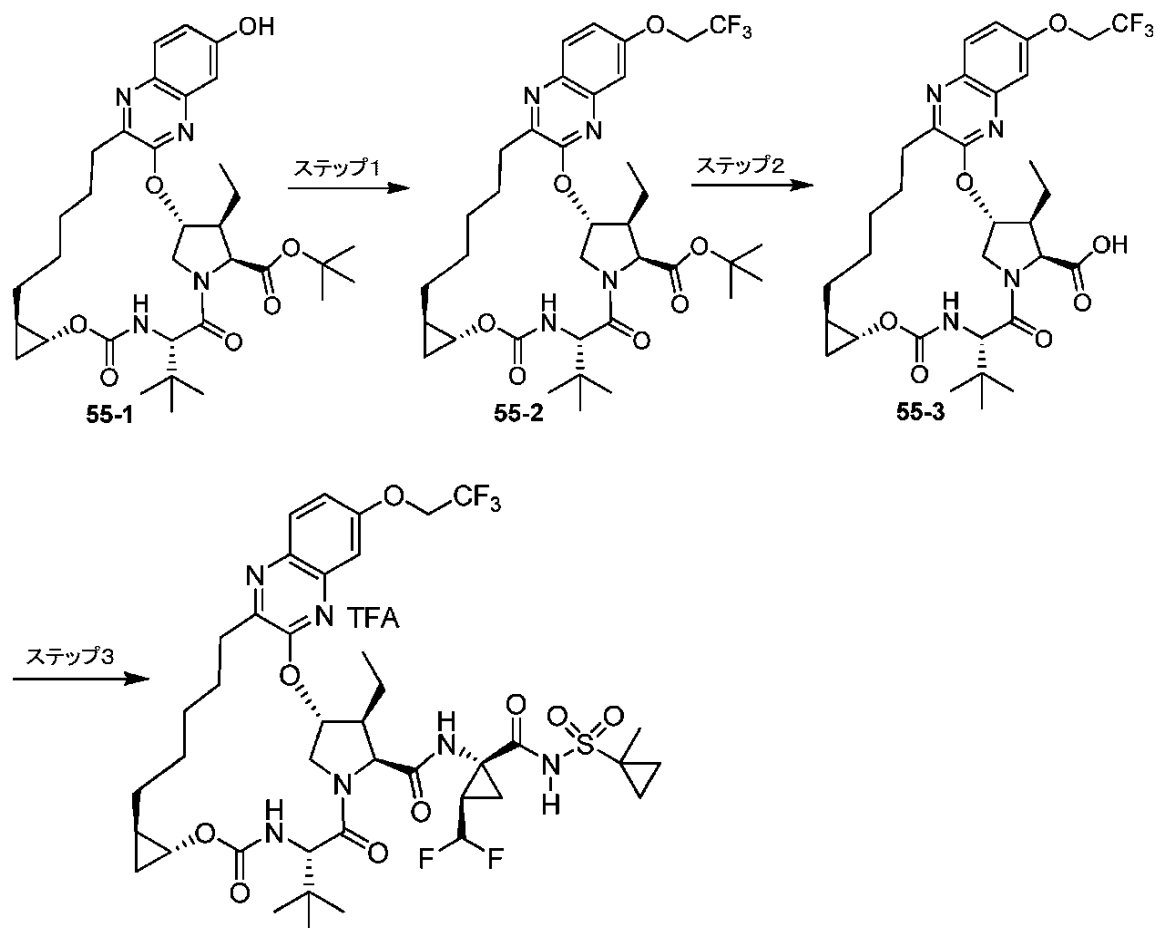
【0705】

実施例 54 は、中間体 A9 を中間体 A3 で置き換え、実施例 53 と同様に調製した。実施例 54 は、白色固体として単離された (10.0 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₂F₂N₆O₈S : 803.35 ; 測定値 : 803.79。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.95 (d, J=3.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J=9.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=13.8, 9.7 Hz, 2H), 4.09 (dd, J=12.0, 3.6 Hz, 2H), 3.71-3.57 (m, 1H), 2.53 (dd, J=21.4, 14.6 Hz, 1H), 1.85-1.39 (m, 10H), 1.38-0.96 (m, 20H), 1.01 (dd, J=17.2, 9.5 Hz, 3H), 1.04-0.78 (m, 6H), 0.70 (s, 1H), 0.49 (dd, J=12.7, 6.3 Hz, 1H)。

【0706】

(実施例 55) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル]シクロプロピル] - 9-エチル-3, 6-ジオキソ-14-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 2 7 9】



実施例 55

【0707】

中間体 55-1 は、ステップ 1 において中間体 E 1 の代わりに中間体 E 2 を使用して、実施例 1 のステップ 1 から 6 に従うことにより調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₄H₄₉N₄O₇ : 625.36 ; 測定値 : 625.25。

【0708】

ステップ 1。55-2 の調製。キノキサリノール 55-1 (24 mg、0.038 mmol) を DMF (2 mL) に懸濁させ、Cs₂CO₃ (63 mg、0.19 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸 2, 2, 2-トリフルオロエチル (0.055 mL、0.38 mmol) により処理した。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次に EtOAc により希釈した。有機層を H₂O およびブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮すると、55-2 が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₀F₃N₄O₇ : 707.36 ; 測定値 : 707.38。

【0709】

ステップ 2。55-3 の調製。トリフルオロエチルエーテル 55-2 (0.038 mmol、理論量) を、室温で DCM (4 mL) および TMSOTf (0.14 mL、0.77 mmol) により処理した。1 時間後、この反応物を 1M NaOH (2 mL) を添加することによりクエンチした。この混合物を 5 分間激しく攪拌した後、この混合物を分液漏斗に注ぎ入れ、次いで 10% HCl (20 mL) を分液漏斗に注ぎ入れた。水層を DCM (3×) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮すると、55-3 が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₂H₄₂F₃N₄O₇ : 651.30 ; 測定値 : 651.18。

【0710】

ステップ3。実施例55の調製。カルボン酸(carboxylic acid) 55-3 (0.038 mmol、理論量)を中間体A10 (23 mg、0.077 mmol)、TBTU (25 mg、0.077 mmol)、DMAP (9 mg、0.077 mmol)、DCM (1 mL)、およびDIPEA (0.134 mL、0.768 mmol)により処理した。この反応混合物を室温で20時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して逆相HPLCによって精製すると、実施例55がTFA塩(7 mg、3ステップにわたって18%)として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₄F₅N₆O₉S: 901.36; 測定値: 902.08。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.02–5.63 (m, 2H), 4.76–4.62 (m, 2H), 4.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.39 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.15 (dt, J=17.2, 8.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=6.7, 2.8 Hz, 1H), 3.05–2.89 (m, 1H), 2.82 (td, J=13.2, 4.2 Hz, 1H), 2.65–2.50 (m, 1H), 2.02 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.78 (dt, J=23.5, 10.7 Hz, 3H), 1.68–1.26 (m, 14H), 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.97 (d, J=2.5 Hz, 2H), 0.95–0.84 (m, 2H), 0.71 (s, 1H), 0.51 (t, J=9.8 Hz, 1H).

10

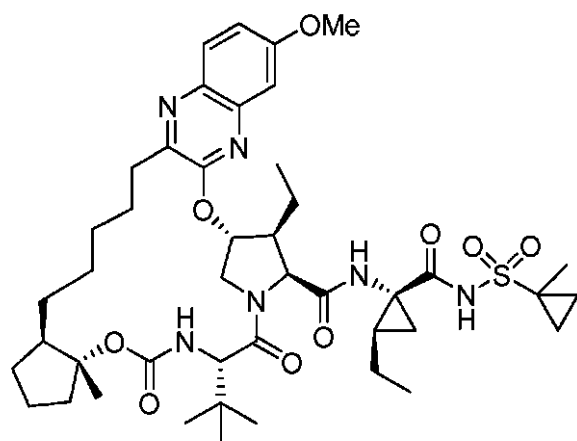
20

【0711】

(実施例56) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R, 24aR)-7-tert-ブチル-11-エチル-N-[(1R, 2R)-2-エチル-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-16-メトキシ-3a-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 3, 3a, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 20, 21, 22, 23, 24, 24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9, 12-メタノシクロペンタ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製

30

【化280】



実施例 56

40

【0712】

実施例56は、実施例39と同様の方法で、ステップ8において中間体A3の代わりに中間体A9を使用して調製した。実施例56が単離された(8.8 mg、0.0103 mmol、53.7%)。HPLC分析による保持時間: 9.56分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₄₄H₆₅N₆O₉S: 853.45; 測定値: 85

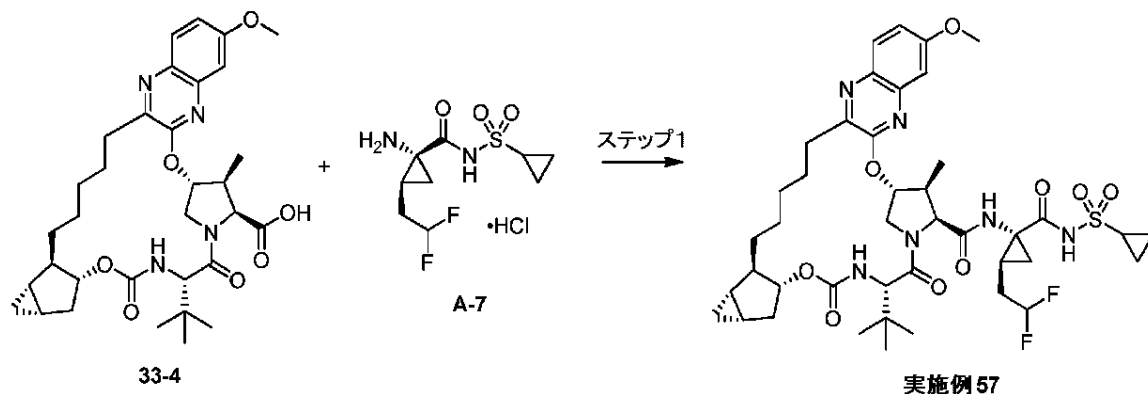
50

3. 5. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7. 81 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 7. 20–7. 30 (m, 2H), 6. 73 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 5. 76–6. 01 (m, 2H), 4. 75 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 4. 46 (dd, $J=12.0$, 6. 0 Hz, 1H), 4. 23 (d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4. 00–4. 08 (m, 1H), 3. 95 (s, 3H), 2. 50–2. 78 (m, 3H), 0. 80–2. 30 (m, 30H), 1. 54 (s, 3H), 1. 35 (s, 3H), 1. 05 (s, 9H).

【0713】

(実施例57) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 23a R, 23b S) – 6 – tert – ブチル – N – [(1 R, 2 S) – 1 – [(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル] – 2 – (2, 2 – ジフルオロエチル)シクロプロピル] – 15 – メトキシ – 10 – メチル – 4, 7 – ジオキソ – 1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b – ヘキサデカヒドロ – 1H, 9H – 8, 11 – メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12 – b]キノキサリン – 9 – カルボキサミドの調製。

【化281】



【0714】

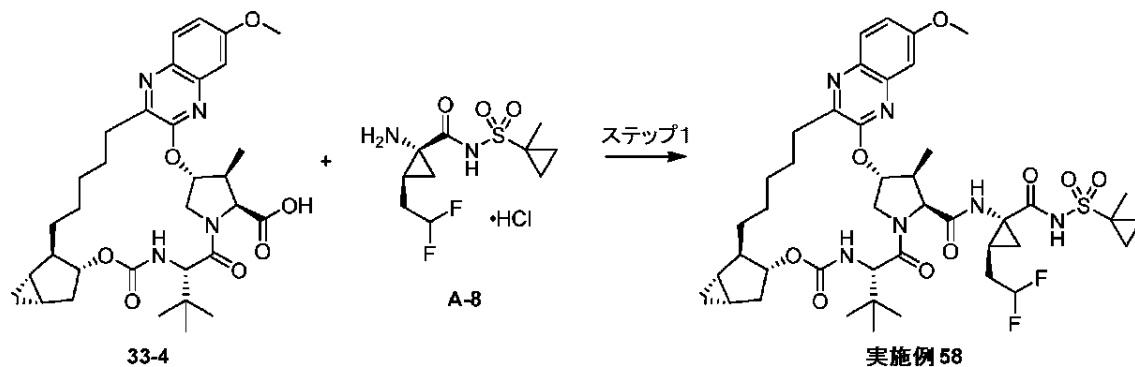
ステップ1。実施例57の調製。MeCN (500 μL) 中の酸33-4 (14. 9 mg、0. 0245 mmol) およびアミン塩酸塩A-7 (16. 3 mg、0. 0535 mmol) の懸濁液に、DIPEA (40 μL 、0. 23 mmol) を添加した。得られた溶液にHATU (15. 5 mg、0. 0408 mmol) を添加し、この反応物を室温で17時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAc (2 mL)、水性0. 2 M HCl (1. 5 mL)、およびブライン (1. 5 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (4 $\times$ 1. 5 mL) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、シリカゲル1. 5 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~40%アセトン) により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例57が得られた。LCMS – ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ 計算値 $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859. 4; 測定値: 859. 0. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10. 00 (s, 1H), 7. 82 (d, $J=9.1$, 2. 7 Hz, 1H), 7. 09 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6. 75 (s, 1H), 6. 07–5. 57 (m, 2H), 5. 26 (d, $J=9.8\text{ Hz}$, 1H), 5. 01 (d, $J=7.4\text{ Hz}$, 1H), 4. 50–4. 29 (m, 3H), 4. 12 (dd, $J=11.7$, 3. 9 Hz, 1H), 3. 93 (s, 3H), 3. 00–2. 62 (m, 4H), 2. 34–0. 96 (m, 33H), 0. 95–0. 78 (m, 1H), 0. 51 (dd, $J=13.0$

, 7.9 Hz, 1H), 0.39 (d, J=4.2 Hz, 1H).

【0715】

(実施例58) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-15-メトキシ-10-メチル-4,7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2': 18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製

【化282】



【0716】

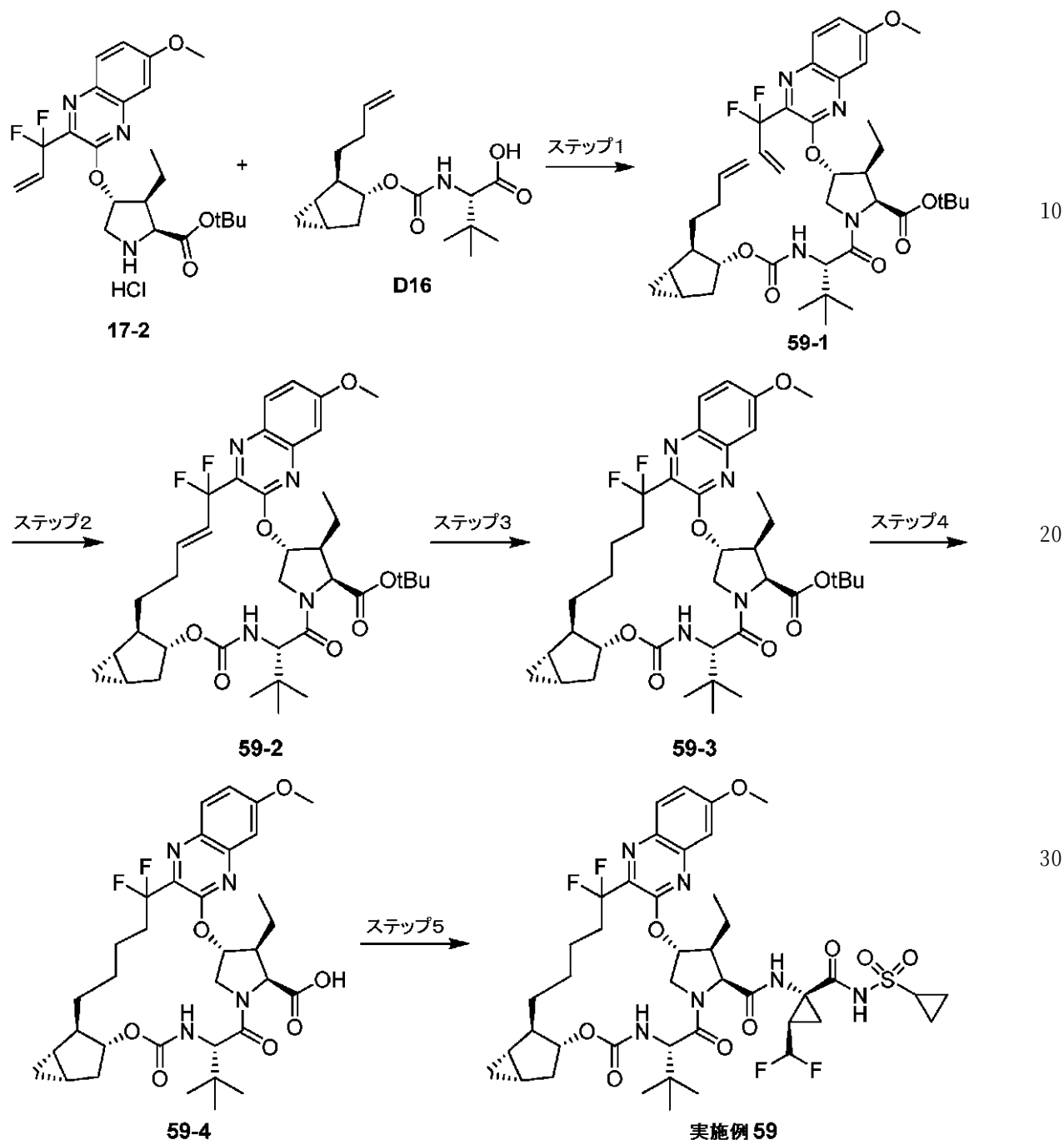
ステップ1. 実施例58の調製。MeCN (500 μ L) 中の酸33-4 (14.5 mg、0.0238 mmol) およびアミン塩酸塩A-8 (16.0 mg、0.0502 mmol) の懸濁液に、DIPEA (40 μ L、0.23 mmol) を添加した。得られた溶液にHATU (15.5 mg、0.0408 mmol) を添加し、この反応物を室温で17時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAc (2 mL)、水性0.2 M HCl (1.5 mL)、およびブライン (1.5 mL) により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc (4 $\times$ 1.5 mL) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲル1.5 g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中10%~40%アセトン) により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例58が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₃H₅₉F₂N₆O₉S: 873.4; 測定値: 873.3. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.12-5.54 (m, 2H), 5.25 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.13 (dd, J=11.7, 4.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.03-2.65 (m, 4H), 2.34-0.97 (m, 33H), 0.94-0.76 (m, 3H), 0.60-0.45 (m, 1H), 0.45-0.34 (m, 1H).

【0717】

(実施例59) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-10-エチル-19, 19-ジフルオロ-15-メトキシ-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':

18, 19] [1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-b] キノキサリナー９-カルボキサミドの調製。

【化283】



【0718】

ステップ1。59-1の調製。続いて、中間体D16 (0.50 g、1.6 mmol) のDMF (7 mL) 溶液をCOMU (0.80 g、1.9 mmol)、DIPEA (1.2 mL、6.7 mmol) および中間体17-2 (0.65 g、1.3 mmol) により処理し、室温で一晩攪拌した。1 Mクエン酸溶液 (5 mL) により反応をクエンチし、EAで抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄して無水MgSO₄で乾燥し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (15~100% EA/hex) によって精製すると、59-1が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₅F₂N₄O₇: 741.88; 測定値: 741.51。

【0719】

40

50

ステップ2。59-2の調製。59-1 (0.51 g、0.69 mmol) のDCE (140 mL) 溶液をアルゴンで30分間通気した後、Zhan 1 B触媒 (0.051 g、0.07 mmol) を添加する。反応物を45分間85℃に加熱し、さらなるZhan 1 B触媒を添加した。さらに30分後、反応物を室温まで冷却して真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (5~100% EA/hex) によって精製すると、59-2が生成した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₅₁F₂N₄O₇ : 713.83 ; 測定値 : 713.54。

【0720】

ステップ3。59-3の調製。59-2の溶液をEtOH (8 mL) に溶かした。Pd/C (0.072 g、10% w/w) を添加し、雰囲気をH₂に置き換えた。1時間後、追加の触媒を添加した。4時間後、EAおよび追加の触媒を添加した。さらに3時間後、反応物を濾過して真空中で濃縮し、残渣をEtOH (8 mL) に溶かし、0.5 g Pd/C (10% w/w) により処理して、雰囲気をH₂に置き換えた。この反応物を一晩攪拌し、次に、先に記載した通り、再度後処理を行うと、59-3が生成し、これをさらに精製することなく、引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₅₃F₂N₄O₇ : 715.85 ; 測定値 : 715.52。

【0721】

ステップ4。59-4の調製。59-3 (0.40 g、0.56 mmol) のDCM (1.5 mL) 溶液を、室温でTFA (2.5 mL) により処理した。1.5時間後、この反応物を真空中で濃縮した。残渣をEAに溶かし、水性飽和NaHCO₃、ブラインにより洗浄し、次に無水MgSO₄で乾燥した。真空中で濃縮すると59-4が生成し、これをさらに精製することなく、引き続いて使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₄H₄₅F₂N₄O₇ : 659.74 ; 測定値 : 659.56。

【0722】

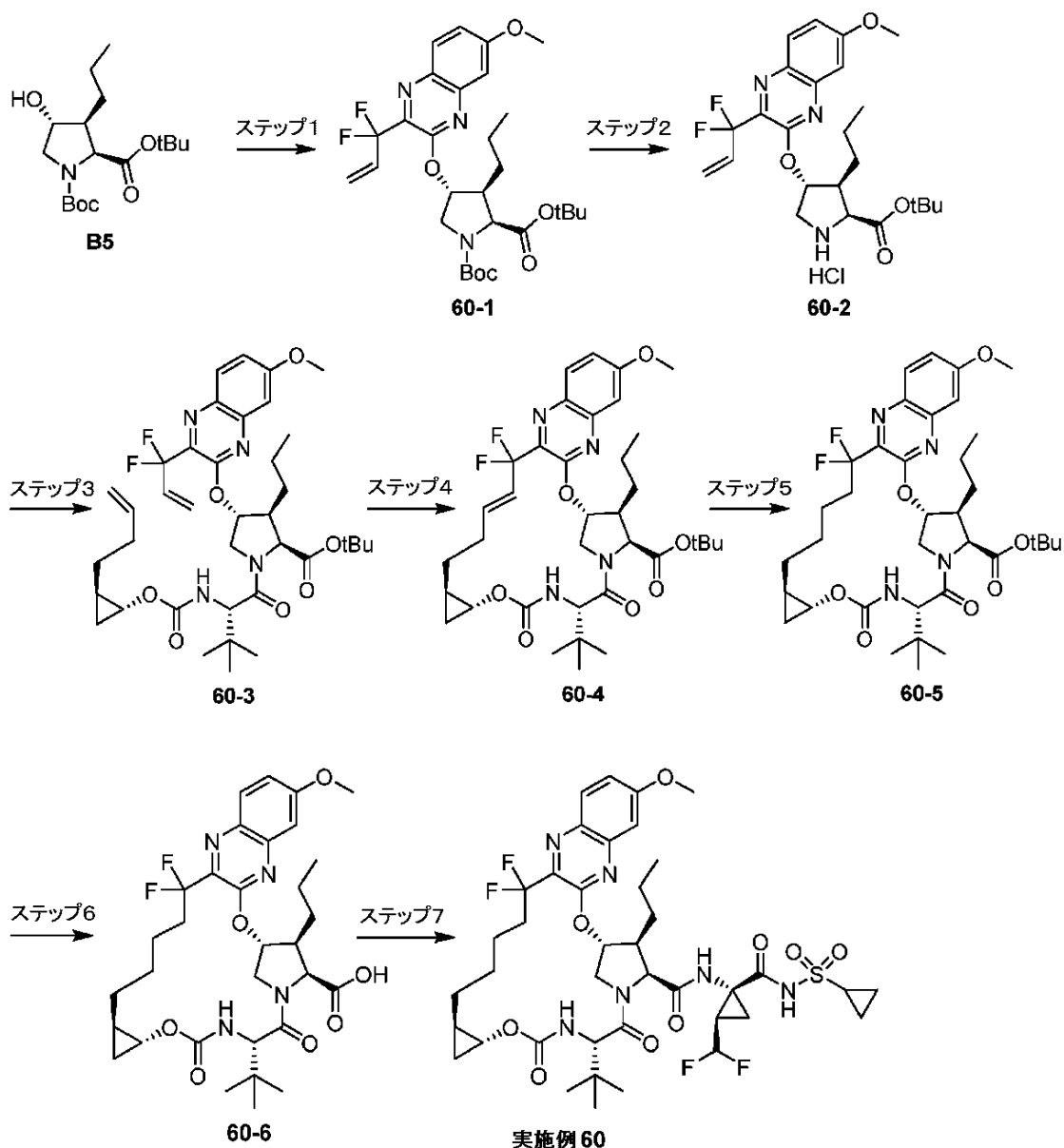
ステップ5。実施例59の調製：続いて、59-4 (0.20 g、0.30 mmol) のDMF (2 mL) 溶液を、HATU (0.21 g、0.55 mmol)、DIPEA (0.27 mL、1.5 mmol)、DMAP (0.056 g、0.46 mmol)、および中間体A9 (0.13 g、0.46 mmol) により処理し、室温で5時間攪拌した。この反応混合物を分取HPLCにより精製すると、実施例59のTFA塩が生成する。HPLC分析による保持時間：9.20分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S : 895.98 ; 測定値 : 895.60。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.31 (s, 1H) ; 7.94 (d, J=9.2 Hz, 1H) ; 7.32 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H) ; 7.21 (d, J=2.4 Hz, 1H) ; 5.98 (br s, 1H) ; 5.85 (td, J_{H-F}=55.2 Hz, J=6 Hz, 1H) ; 4.94 (d, J=7.6 Hz, 1H) ; 4.58 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 4.35 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 4.33 (br s, 1H) ; 4.18 (dd, J=12, 3.6 Hz, 1H) ; 3.97 (br s, 3H) ; 2.98 (m, 1H) ; 2.64-2.41 (m, 2H) ; 2.22 (m, 1H) ; 2.15-1.92 (m, 4H) ; 1.84-1.22 (m, 14H) ; 1.18 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; 1.14-0.98 (m, 2H) ; 1.08 (s, 9H) ; 0.60-0.48 (m, 2H)。

【0723】

(実施例60) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-9-プロピル-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]

キノキサリンー８ーカルボキサミドの調製。

【化２８４】



【0724】

ステップ1。60-1の調製：アルゴン雰囲気下、中間体B5（160mg、0.590mmol）および中間体E3（194mg、0.590mmol）のMeCN（2.95mL）溶液に、炭酸セシウム（192mg、0.590mmol）を室温で添加した。24時間後、次に、この反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）によって精製すると、置換キノキサリン60-1が得られた。LCMS-E SI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₉H₄₀F₂N₃O₆：564.28；測定値：564.44。

【0725】

ステップ2。60-2の調製：60-1（193mg、0.343mmol）の酢酸tert-ブチル（1.36mL）溶液に、メタンスルホン酸（111μL、1.72mmol）のジクロロメタン（0.34mL）溶液を添加し、この反応物を室温で攪拌した。2時間後、この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（20mL）により希釈し、得られた混合物を酢酸エチル（2×20mL）で抽出した。合わせた有機物を無水硫酸ナト

リウムで乾燥して真空で濃縮すると、アミン塩酸塩 60-2 が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₄H₃₂F₂N₃O₄ : 464.23 ; 測定値 : 464.35。

【0726】

ステップ3。60-3の調製：アルゴン雰囲気下、60-2 (133mg、0.289mmol) および中間体D11 (133mg、0.412mmol) のMeCN (1.7mL) 溶液に、室温でHATU (157mg、0.412mmol) を添加し、次いでDIPEA (298μL、1.72mmol) を添加した。1時間後、反応混合物を真空で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、アミド60-3が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₅₃F₂N₄O₇ : 715.38 ; 測定値 : 715.55。

【0727】

ステップ4。60-4の調製：60-3 (188mg、264μmol) のDCE (52.8mL) 溶液に、Zhan 1B触媒 (19.4mg、26.4μmol) を添加し、この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した。次に、反応混合物を100℃に加熱した。1時間後、反応混合物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって精製すると、マクロ環60-4が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₄₉F₂N₄O₇ : 687.35 ; 測定値 : 687.54。

【0728】

ステップ5。60-5の調製：アルゴン雰囲気下、マクロ環60-4 (119mg、173μmol) のエタノール (1.0mL) 溶液に、室温でPd/C (10重量%、18.4mg、17.3μmol) を添加した。反応容器を排気し、1atmの水素ガスで再充てん (3×) し、この反応混合物を室温で激しく攪拌した。1時間後、この反応混合物を酢酸エチル洗浄液 (3×2mL) を用いてセライトパッドを通して濾過した。濾液を真空で濃縮するとマクロ環60-5が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₁F₂N₄O₇ : 689.36 ; 測定値 : 689.56。

【0729】

ステップ6。60-6の調製：アルゴン雰囲気下、60-5 (150mg、218μmol) のDCM (1.1mL) 溶液に室温でTMSOTf (197μL、1.09mmol) を添加した。2時間後、この反応混合物を、0℃に事前冷却した0.5N NaOH溶液 (5mL) の溶液に移送した。得られた混合物を1N HCl溶液により酸性にしてpH=2とし、ジクロロメタン (3×5mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥して真空で濃縮すると、カルボン酸60-6が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに直接使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₂H₄₃F₂N₄O₇ : 633.30 ; 測定値 : 633.49。

【0730】

ステップ7。実施例60の調製：アルゴン雰囲気下、60-6 (100mg、158μmol) および中間体A9 (69.0mg、237μmol) のMeCN (790μL) 溶液に、室温でHATU (91.5mg、237μmol) を添加し、次いでDIPEA (137μL、790μmol) を添加した。3時間後、反応混合物を真空で濃縮し、分取HPLC (Gemini 5u C18 110Åカラム、5~100%MeCN/H₂O、0.1%トリフルオロ酢酸調節剤) により精製して凍結乾燥すると、実施例60がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間 : 8.89分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S : 869.35 ; 測定値 : 859.66。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.29 (br s, 1H), 7.94 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.31 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 5.87 (b

10

20

30

40

50

r s, 1H), 5.84 (td, $J_{H-F} = 55.8 \text{ Hz}$, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.9$, 3.4 Hz , 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.68 (br s, 1H), 3.01–2.91 (m, 1H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.61–2.43 (m, 1H), 2.02 (br s, 4H), 1.88–1.59 (m, 4H), 1.59–1.35 (m, 4H), 1.33–1.20 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.04–0.95 (見かけ t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 5H), 0.79–0.65 (m, 1H), 0.49 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 1H).

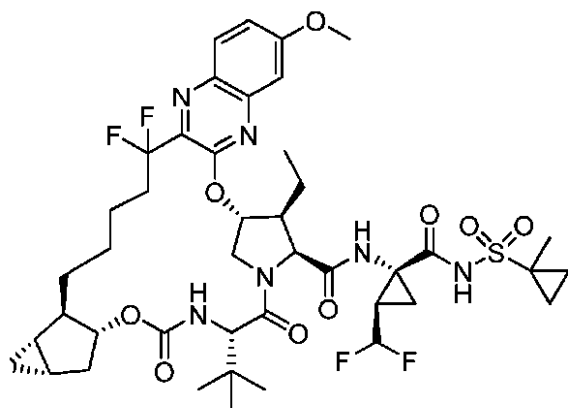
10

【0731】

(実施例61) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) – 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-10-エチル-19, 19-ジフルオロ-15-メトキシ-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

【化285】

20



実施例 61

30

【0732】

実施例61は、ステップ5において中間体A9の代わりに中間体A10を使用して、実施例59と同様に調製した。実施例61のTFA塩が単離された。HPLC分析による保持時間：9.28分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₃H₅₇F₄N₆O₉S : 909.38 ; 測定値 : 909.59。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.28 (s, 1H); 7.95 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H); 7.33 (dd, $J = 9.2$, 2.4 Hz , 1H); 7.23 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H); 6.0 (br s, 1H); 5.83 (br s, 1H); 5.83 (td, $J_{H-F} = 55 \text{ Hz}$, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H); 4.94 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H); 4.61 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H); 4.34 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H); 4.32 (br s, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.97 (s, 3H); 2.63–2.47 (m, 2H); 2.28–2.17 (m, 1H); 2.12–1.96 (m, 4H); 1.83–1.26 (m, 14H); 1.53 (s, 3H); 1.19 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H); 1.08 (s, 9H); 0.94–0.88 (m, 2H); 0.62–0.48 (m, 2H).

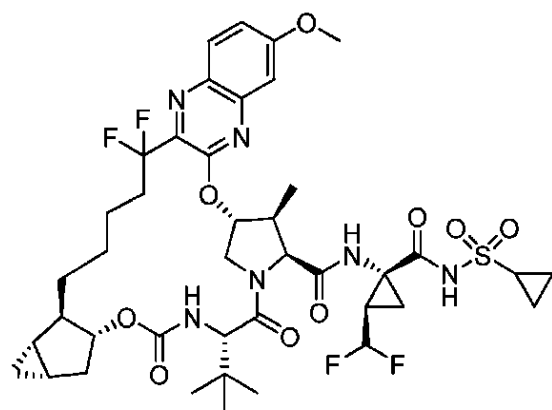
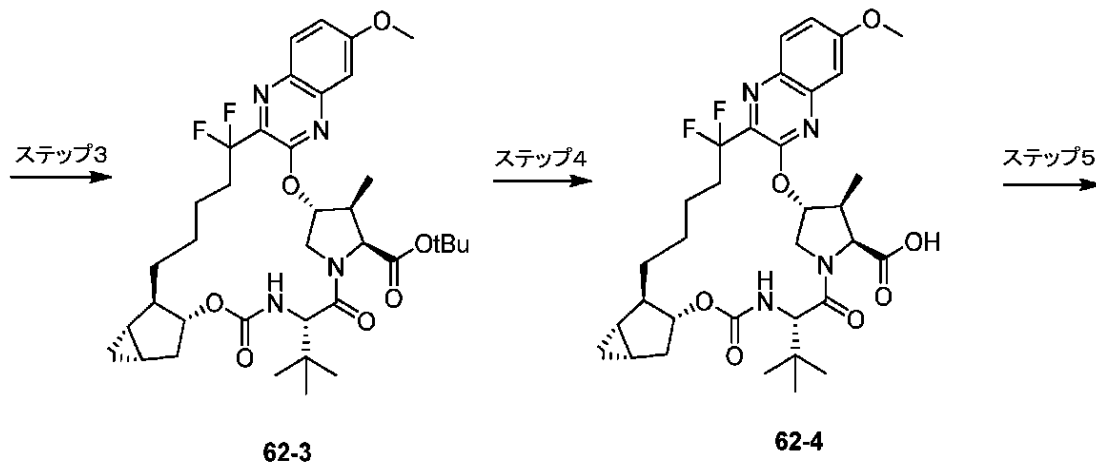
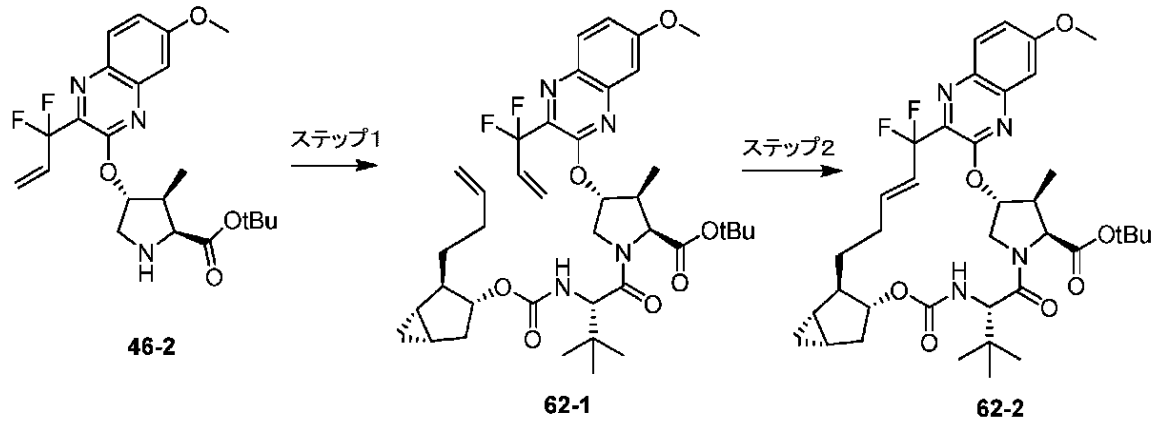
40

50

【0733】

(実施例62) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 23a R, 23b S)
)-6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-19, 19-ジフルオロ-15-メトキシ-10-メチル-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2': 18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製

【化286】



実施例 62

【0734】

10

20

30

40

50

ステップ1。実施例62-1の調製：アルゴン下、アセトニトリル（10 mL）中の46-2（186 mg、0.428 mmol）および中間体D16（157 mg、0.508 mmol）の混合物に、HATU（214 mg、0.563 mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.30 mL、1.72 mmol）を添加した。反応混合物を一晩撹拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、中間体62-1が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₃F₂N₄O₇：727.38；測定値：727.51。

【0735】

ステップ2。62-2の調製：DCE（75 mL）中の62-1（275 mg、0.378 mmol）およびZhan 1B触媒（34 mg、0.046 mmol、Strem）の混合物を、アルゴンにより17分間脱酸素した。次に、混合物を80分間加熱して還流した。追加のZhan 1B触媒（8 mg）を添加し、混合物を20分間還流して撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～25%酢酸エチル）によって精製すると、中間体62-2が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₄₉F₂N₄O₇：699.35；測定値：669.50。

【0736】

ステップ3。62-3の混合物の調製：62-2（207 mg、0.297 mmol）のエタノール（7 mL）溶液に、パラジウム担持炭素（10重量% Pd、60 mg、0.057 mmol）を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、混合物を一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると中間体62-3が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₁F₂N₄O₇：701.36；測定値：701.65。

【0737】

ステップ4。62-4の調製：62-3（202 mg、0.289 mmol）のジクロロメタン（4.5 mL）溶液に、TFA（1.6 mL、20.9 mmol）をゆっくり添加した。3.5時間後、混合物を減圧下で濃縮し、ほぼ乾固させた。得られた残渣を酢酸エチル（30 mL）に溶かし、水（20 mL）、飽和NaHCO₃（水性）（20 mL）により洗浄し、分離した。水層を酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（30 mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮すると、中間体62-4が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₃F₂N₄O₇：645.30；測定値：645.53。

【0738】

ステップ5。実施例62の調製：アルゴン下、アセトニトリル（6 mL）中の62-4（120 mg、0.186 mmol）および中間体A9（110 mg、0.379 mmol）の混合物に、HATU（113 mg、0.297 mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.17 mL、0.978 mmol）を添加した。反応混合物を一晩撹拌した後、酢酸エチル（30 mL）に溶かし、水性1N HCl（20 mL）により洗浄した。水層を酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を50%ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）および分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中50～100%アセトニトリル）によって精製すると、実施例62のトリフルオロ酢酸塩が得られた。HPLC分析による保持時間：9.03分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₃F₄N₆O₉S：881.35；測定値：881.57。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 9.27（s, 1H），7.94（d, J=8.8 Hz, 1H），7.33（dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H），7.27（d,

10

20

30

40

50

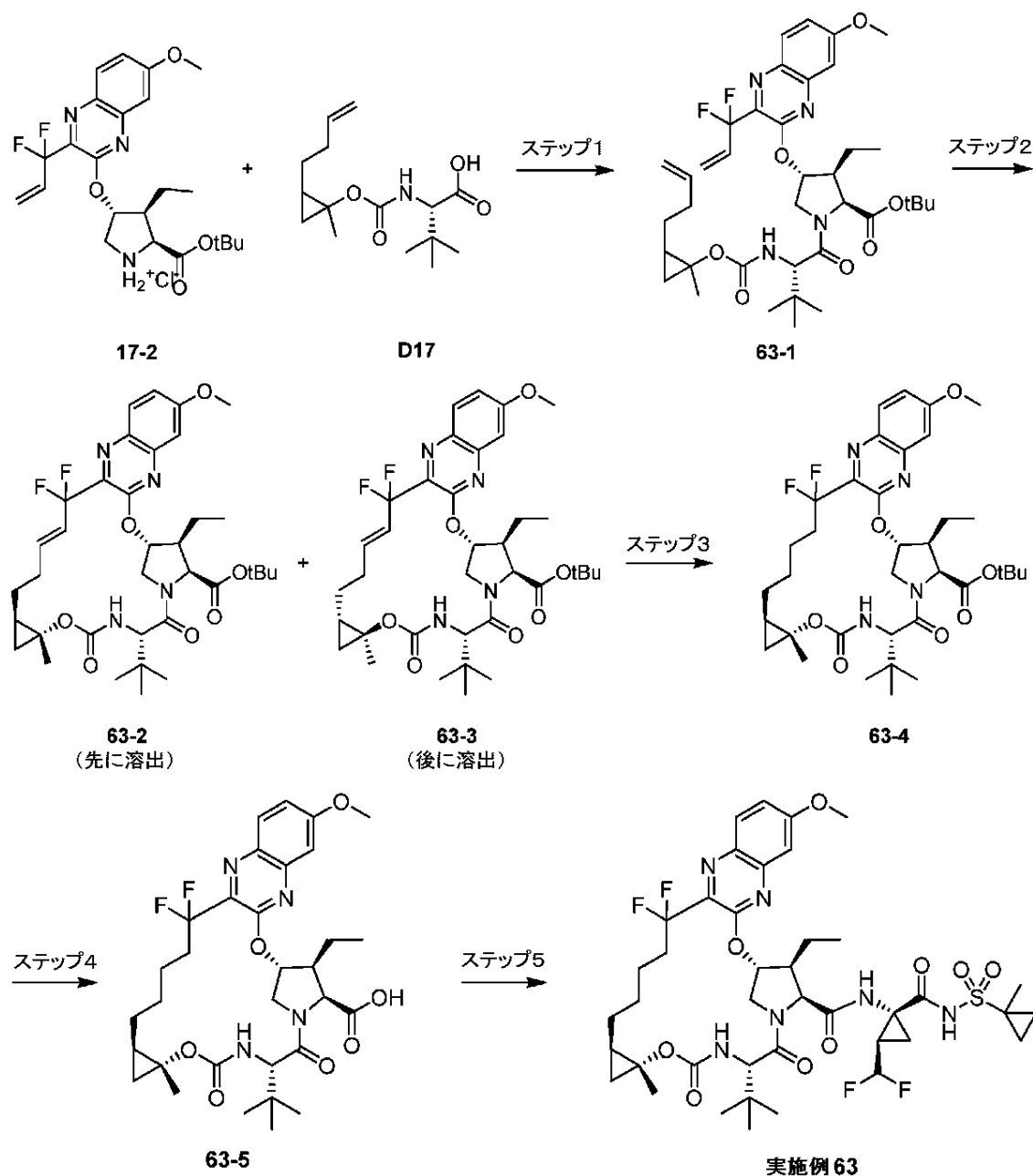
$J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.84 (td, $J_{\text{H}-\text{F}} = 56 \text{ Hz}$, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.75 (d, $J = 3.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.94 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.55 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.35 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1 H), 4.32 (s, 1 H), $4.22-4.16$ (dd, $J = 12$, 4 Hz , 1 H), 3.97 (s, 3 H), $3.01-2.94$ (m, 1 H), $2.81-2.72$ (m, 1 H), $2.66-2.40$ (m, 1 H), $2.36-2.28$ (m, 1 H), $2.10-1.94$ (m, 4 H), $1.82-1.72$ (m, 2 H), $1.70-1.22$ (m, 10 H), $1.14-1.02$ (m, 7 H), 1.10 (s, 9 H), $0.61-0.49$ (m, 2 H).

10

【0739】

(実施例63) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-1a-メチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

【化 2 8 7】



【0740】

ステップ1。63-1の調製：アミン塩酸塩17-2（500mg、1.03mmol）を中間体混合物D17（378.5mg、1.34mmol）、DIPEA（1.8mL、10.3mmol）、およびDMF（3mL）と混合した。次に、反応混合物にHATU（587.1mg、1.55mmol）を添加し、この混合物を室温で18時間攪拌した。次に、反応混合物を水（20mL）および1N HCl（10.5mL）により希釈し、塩化メチレン（20mL）に溶かした。有機物を分離し、水層を3回塩化メチレン（10mL）で抽出した。次に、合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。次に、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、63-1が1：1ジアステレオ混合物として得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₈H₅₃F₂N₄O₇：715.4；測定値：715.4。

【0741】

ステップ2。63-2および63-3の調製：ジアステレオ混合物63-1（496mg、0.695mmol）およびZhan 1B触媒（53.8mg、0.0695mmol）

10

20

30

40

50

ol、Strem)を無水DCE(140mL)に溶解させ、N₂を30分間通気した。次に、この混合物を90分間で100℃に加熱し、Zhan 1B触媒の追加分を添加した(54mg、0.695mmol、Strem)。次に、反応物を室温まで冷却し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中0%~40%酢酸エチル)によって精製すると、単一ジアステレオマー63-2(先に溶出したフラクション)および63-3(後に溶出したフラクション)が得られた。先に溶出したフラクション:LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₃₆H₄₉F₂N₄O₇:687.4;測定値:687.2。後に溶出したフラクション:LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₃₆H₄₉F₂N₄O₇:687.4;測定値:687.3。

10

【0742】

ステップ3。63-4の調製:63-2(155mg、0.226mmol)のエタノール(3mL)溶液に、パラジウム担持炭素(10%w/w、155mg)を添加した。混合物を水素雰囲気下、1時間攪拌し、次にセライトプラグを通して濾過し、酢酸エチルにより洗浄した。濾液を減圧下で濃縮すると63-4が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₃₆H₅₁F₂N₄O₇:689.4;測定値:689.3。

【0743】

ステップ6。63-5の調製:1:1のTFA:DCM(6mL)の混合物に、中間体63-4(153.5mg、0.222mmol)を溶解させ、室温で3時間攪拌した。次に、反応混合物を真空で濃縮すると63-5が得られ、これをさらに精製することなく、その後のステップに使用した。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₃₂H₄₄N₄O₇:633.3;測定値:633.2。

20

【0744】

ステップ7。実施例63の調製:DMF(1mL)中の63-5(140.5mg、0.222mmol)およびA10(100mg、0.316mmol)の混合物に、HATU(99.2mg、0.261mmol)およびDIPEA(271μL、2.1mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水に注ぎ入れ、水性1N HClを用いて酸性にしてpH1にし、塩化メチレン(15mL)で3回抽出した。合わせた有機物を水、ブラインにより洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取逆相HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中5~100%アセトニトリル)によって精製すると、実施例63が得られた。HPLC分析による保持時間:8.951分。LCMS-ESI⁺(m/z):[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S:883.4;測定値:883.2。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.96(d, J=9.2Hz, 1H), 7.33(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.23(d, J=2.7Hz, 1H), 6.03(d, J=3.9Hz, 1H), 5.80(td, J=55.8, 6.7Hz, 1H), 4.61(d, J=6.9Hz, 1H), 4.46(d, J=12.2Hz, 1H), 4.26-4.14(m, 2H), 4.01-3.91(m, 3H), 2.65-2.47(m, 2H), 2.11-1.85(m, 5H), 1.84-1.61(m, 3H), 1.61-1.46(m, 10H), 1.46-1.32(m, 3H), 1.33-1.17(m, 4H), 1.09(d, J=15.9Hz, 10H), 1.04-0.95(m, 1H), 0.94-0.84(m, 2H), 0.21-0.12(m, 1H)。

30

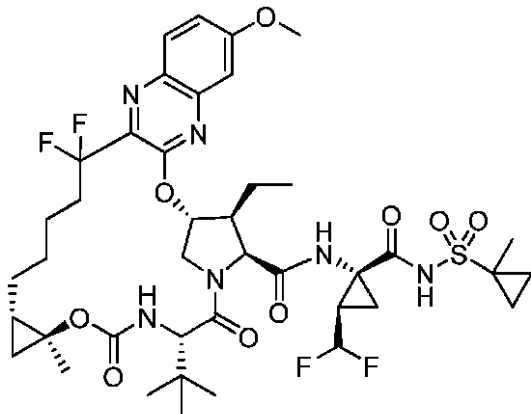
40

【0745】

(実施例64)(1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-1a-メチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5,

50

6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製
【化288】



実施例64

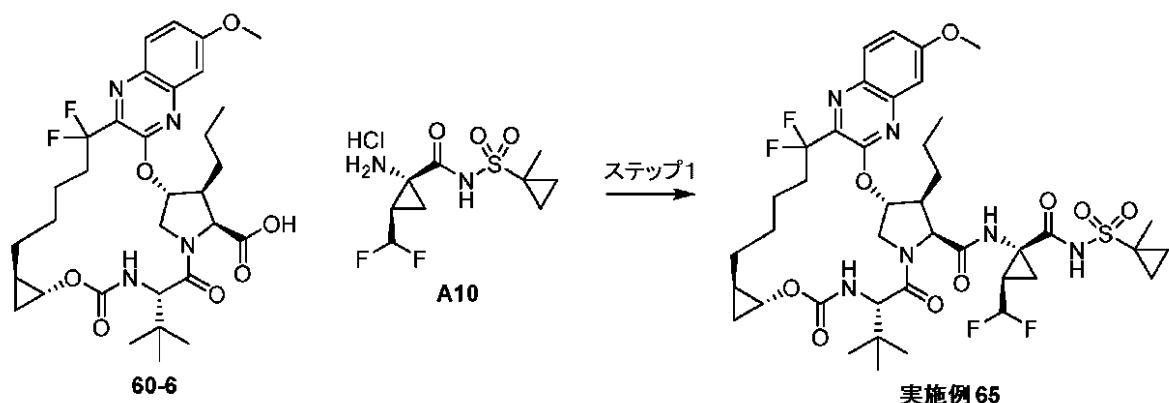
【0746】

実施例64は、実施例63と同様の方法で、ステップ3において先に溶出した63-2の代わりに、後に溶出した63-3を使用して調製した。次に、実施例64が単離された。HPLC分析による保持時間：8.535分。LCMS-ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺計算値C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S：883.4；測定値：883.3。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.97(d, J=8.9Hz, 1H), 7.45-7.16(m, 2H), 5.97-5.52(m, 2H), 4.74(d, J=7.6Hz, 1H), 4.50-4.16(m, 1H), 4.06-3.86(m, 5H), 2.77-2.57(m, 1H), 2.51-2.18(m, 2H), 2.16-1.86(m, 5H), 1.75-1.32(m, 16H), 1.33-1.03(m, 14H), 1.02-0.76(m, 2H), 0.42-0.09(m, 1H).

【0747】

(実施例65)(1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-9-プロピル-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

【化289】



【0748】

ステップ1。実施例65の調製：アルゴン雰囲気下、60-6 (52 mg、82 μ mol) および中間体A10 (37.5 mg、123 μ mol) のMeCN (411 μ L) 溶液に、室温でHATU (47.5 mg、123 μ mol) を添加し、次いでDIPEA (73 μ L、411 μ mol) を添加した。20時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、5~100% MeCN/H₂O、0.1%トリフルオロ酢酸調節剤) により精製して凍結乾燥すると、実施例65がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間：8.99分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₁H₅₅F₄N₆O₉S : 883.36 ; 測定値 : 883.60。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.89 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.81 (td, J_{H-F}=5.5 Hz, J=6.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (dd, J=12.2, 3.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.63-2.45 (m, 1H), 2.01 (br s, 3H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.48-1.22 (m, 5H), 1.08 (s, 9H), 1.01 (見かけ t, J=7.3 Hz, 4H), 0.94-0.87 (m, 2H), 0.80-0.69 (m, 1H), 0.50 (d, J=7.1 Hz, 1H)。

【0749】

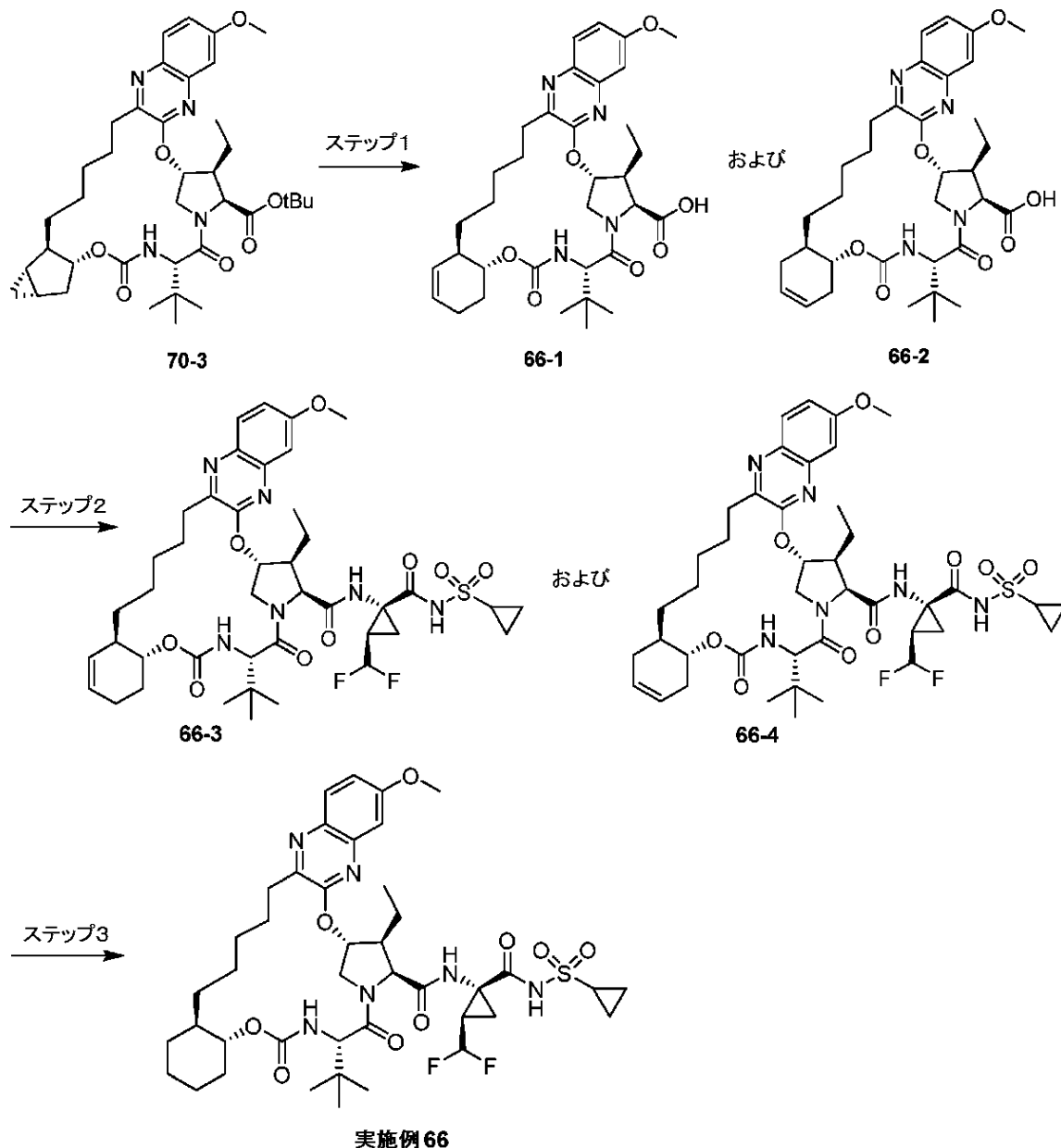
(実施例66) (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-12-エチル-17-メトキシ-6, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a-ヘキサデカヒドロ-1H, 11H-10, 13-メタノキノキサリノ[2, 3-k][1, 10, 3, 6]ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製。

10

20

30

【化 290】



【0750】

ステップ1。66-1および66-2の調製。中間体70-3 (283 mg、0.42 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に TMSOTf (380 μL 、2.1 mmol) を添加した。この反応混合物を2時間攪拌した後、攪拌中の1N NaOH (12 mL) に注ぎ入れた。この混合物を分液漏斗に移送し、1N HCl により酸性にしてpH 3にし、 CH_2Cl_2 で抽出して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~10% MeOH/EtOAc) によって精製すると、66-1と66-2の混合物が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623.34; 測定値: 623.66。

【0751】

ステップ2。66-3および66-4の調製。66-1および66-2 (58 mg、0.09 mmol)、中間体A9 (32 mg、0.11 mmol)、TBTU (42 mg、0.13 mmol)、およびDMAP (16 mg、0.14 mmol) のDMF (3 mL) 溶液に、DIPEA (47 μL 、0.27 mmol) を添加し、この反応物を室温で23時間攪拌した。水により反応をクエンチしてEtOAcにより希釈し、飽和 NaHCO_3

3、ブラインにより洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。粗製物質を逆相 HPLC (Gemini、30～85% ACN/H₂O + 0.1% TFA) によって精製し、凍結乾燥すると中間体 66-3 と 66-4 の混合物の TFA 塩が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S : 859.39 ; 測定値 : 859.65。

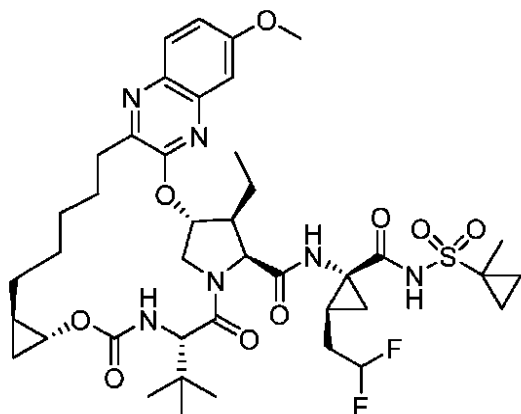
【0752】

ステップ3。実施例66の調製：66-3および66-4 (5mg、0.005mmol) を EtOH (2mL) に溶かし、Pd/C (10%、5mg) により処理した。雰囲気の水素に置き換えて、室温で2.5時間攪拌した。反応物をセライトで濾過して EtOAc により洗浄し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0～10% MeOH/EtOAc) によって精製し、凍結乾燥すると親化合物が得られた。HPLC 分析による保持時間：9.15分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₉F₂N₆O₉S : 862.01 ; 測定値 : 862.37。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94–7.73 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.05 (m, 2H), 4.83–4.74 (m, 1H), 4.70 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52–4.28 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.05–3.86 (m, 4H), 3.86–3.45 (m, 4H), 3.22–3.00 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.77–2.55 (m, 1H), 2.25 (t, J=7.3 Hz, 1H), 2.09–0.81 (m, 35H)。

【0753】

(実施例67) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) -5-tert-ブチル-N-[(1R, 2S)-2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化291】



実施例67

【0754】

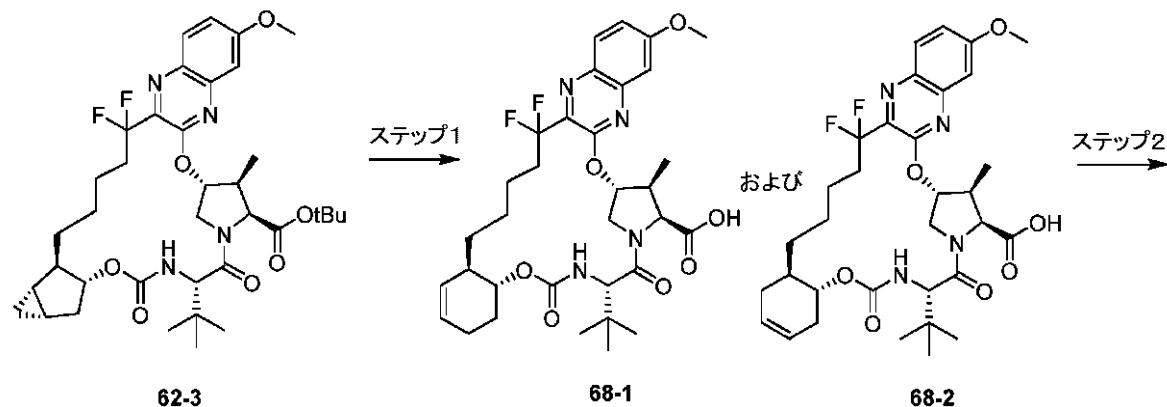
実施例67は、ステップ8において中間体A10の代わりに中間体A8を使用して、実施例1と同様に調製した。実施例67のTFA塩が単離された。HPLC 分析による保持時間：8.85分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S : 847.99 ; 測定値 : 847.64。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H) ; 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H) ; 7.23 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H) ; 7.15

(d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H); 5.89 (tt, $J_{\text{H-F}} = 5.4 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H); 5.89 (br s, 1H); 4.61 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H); 4.39 (br s, 1H); 4.37 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H); 4.16 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 7.2 Hz , 1H); 3.92 (s, 3H); 3.78-3.72 (m, 1H); 3.10-2.88 (m, 1H); 2.86-2.74 (td, $J = 12$, 4.4 Hz , 1H); 2.62-2.53 (m, 1H); 2.18-2.04 (m, 1H); 1.88-1.46 (m, 14H); 1.53 (s, 3H); 1.28-1.20 (m, 4H); 1.10 (s, 9H); 1.02-0.96 (m, 2H); 0.96-0.86 (m, 2H); 0.78-0.67 (m, 1H); 0.54-0.47 (m, 1H).

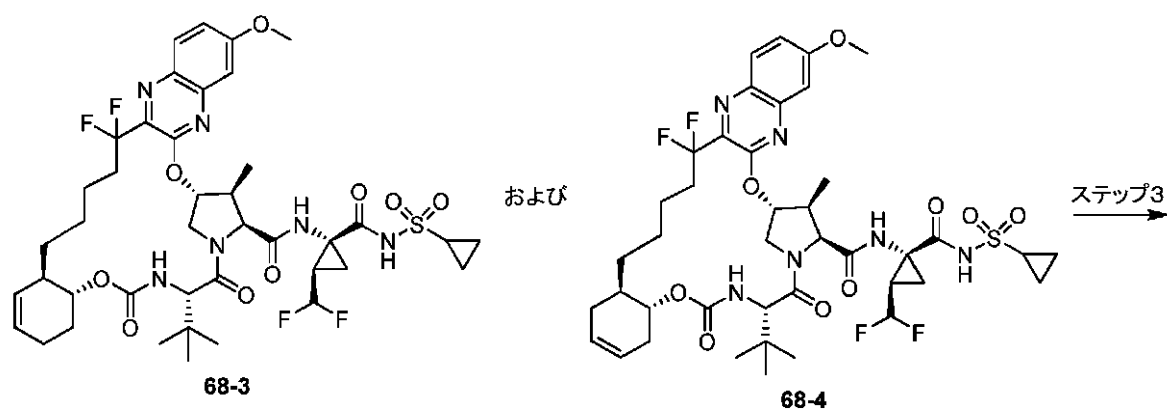
【0755】

(実施例68) (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aS)-8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-21, 21-ジフルオロ-17-メトキシ-12-メチル-6, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a-ヘキサデカヒドロ-1H, 11H-10, 13-メタノキノキサリノ[2, 3-k][1, 10, 3, 6]ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製

【化 2 9 2】



10



20



30

【0756】

ステップ1。68-1および68-2（混合物）の調製：中間体62-3（424mg、0.606mmol）のジクロロメタン（7mL）溶液に、室温でTMSOTf（0.6mL、3.3mmol）を添加した。1時間後、追加のTMSOTf（0.2mL）を添加した。合計3時間後、反応混合物を濃縮すると、異性体68-1と68-2の混合物が得られ、この混合物をさらに精製することなく、次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₃H₄₃F₂N₄O₇：645.30；測定値：645.49。

40

【0757】

ステップ2。68-3および68-4（混合物）の調製：アルゴン下、アセトニトリル（4mL）およびDMF（2mL）中の、前のステップに由来する68-1と68-2の混合物（176mg、0.273mmol）、および中間体A9（161mg、0.555mmol）に、HATU（209mg、0.550mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.25mL、1.43mmol）を添加した。1時間後、追加の中間体A

50

9 (100 mg) を添加した。2 時間後、反応混合物を酢酸エチル (30 mL) に溶かし、水性 1 N HCl (20 mL) により洗浄した。水層を酢酸エチルにより 3 回抽出した。合わせた有機物を 50 % ブラインにより洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 50 % 酢酸エチル) および分取逆相 HPLC (0.1 % トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中 50 ~ 100 % アセトニトリル) によって精製すると、68-3 および 68-4 の混合物のトリフルオロ酢酸塩が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 881.35 ; 測定値 : 881.50。

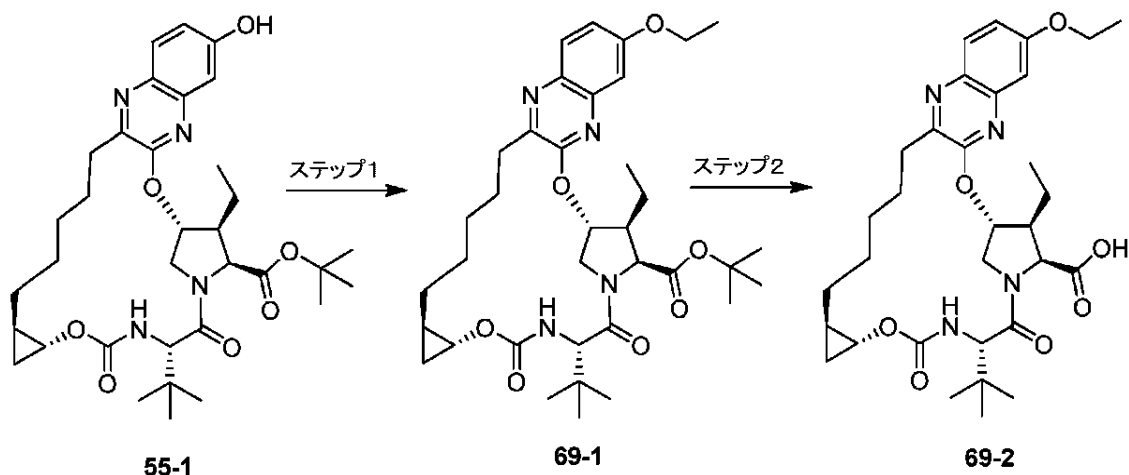
【0758】

ステップ 3。実施例 68 の調製：前のステップに由来する 68-3 と 68-4 の混合物 (4.5 mg、0.0045 mmol) のエタノール (1 mL) 溶液に、パラジウム担持炭素 (10 重量 % Pd、2 mg、0.0019 mmol) を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、混合物を 2 時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると、実施例 68 が得られた。HPLC 分析による保持時間 : 8.81 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 883.36 ; 測定値 : 883.64。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 7.94 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 6.13 (td, $J_{\text{H-F}} = 57$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.88-5.84 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 2H), 1.92-1.54 (m, 6H), 1.46-1.36 (m, 3H), 1.34-1.12 (m, 8H), 1.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.08-0.96 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.93-0.78 (m, 4H)。

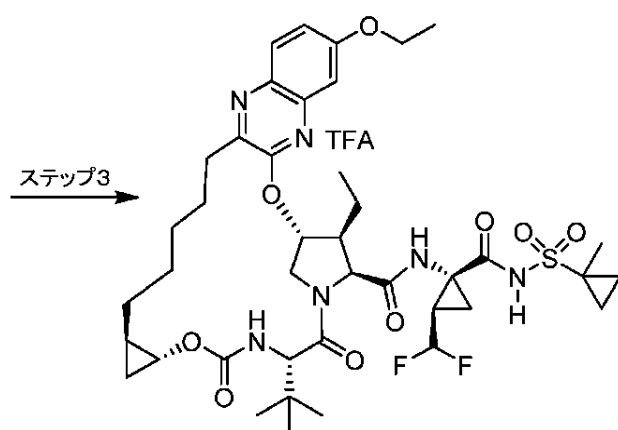
【0759】

(実施例 69) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル) スルホニル] カルバモイル} シクロプロピル] - 14-エトキシ-9-エチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ [18, 19] [1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-b] キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

【化 2 9 3】



10



実施例 69

20

【0760】

ステップ1. 69-2の調製。キノキサリノール55-1 (54mg、0.086mmol) をACN (2mL) に懸濁させ、Cs₂CO₃ (84mg、0.259mmol) およびブロモエタン (0.032mL、0.432mmol) により処理した。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を濾過し、粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、69-2が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₆H₅₂N₄O₇ : 652.38 ; 測定値 : 653.41。

30

【0761】

ステップ2. 69-3の調製。中間体69-2 (0.086mmol、理論量) を、室温でDCM (10mL) およびTMSOTf (1.0mL) により処理した。1時間後、LCMSによって、反応が完結したことを決定した。反応物を減圧下で濃縮すると69-3が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₂H₄₄N₄O₇ : 596.32 ; 測定値 : 597.38。

40

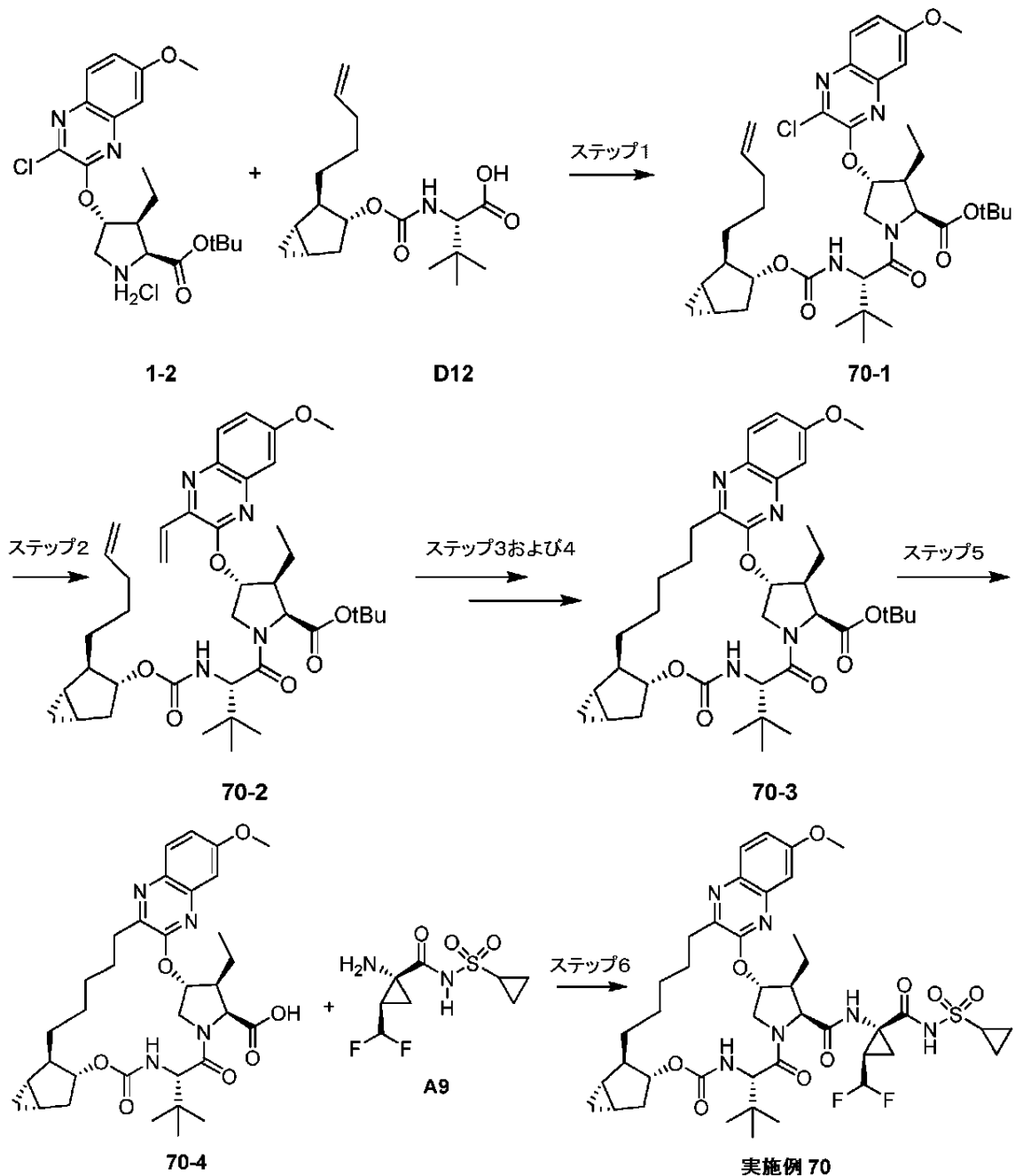
【0762】

ステップ3. 実施例69の調製。カルボン酸69-3 (0.086mmol、理論量) を中間体A10 (40mg、0.130mmol)、TBTU (47mg、0.147mmol)、DMAP (18mg、0.147mmol)、DCM (3mL)、およびDIPEA (0.075mL、0.432mmol) により処理した。この反応混合物を室温で20時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して逆相HPLCによって精製すると、実施例69がTFA塩として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₁H₅₆F₂N₆O₉S : 846.38 ; 測定値 : 847.75。

【0763】

50

(実施例 70) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 23a R, 23b S) - 6-tert-butyl-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-10-エチル-15-メトキシ-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製
【化 294】



【0764】

ステップ1。70-1の調製：1-2 (575mg、1.41mmol)、D12 (410mg、1.26mmol)、およびHATU (696mg、1.80mmol) のDMF (12mL) 溶液に、DIPEA (1.0mL、5.64mmol) を添加し、この反応物を室温で攪拌した。2時間攪拌した後、この反応物に追加のHATU (350mg、0.92mmol) およびDIPEA (0.5mL、2.8mmol) を添加し、この

10

20

30

40

50

混合物を14時間攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液により反応をクエンチして EtOAc で抽出し、続いてブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(10~30% EtOAc /ヘキサン)によって精製すると、中間体70-1が得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{ClN}_4\text{O}_7$: 713.37; 測定値: 713.95。

【0765】

ステップ2。70-2の調製: 70-1(542mg、0.76mmol)、TEA(0.16mL、1.14mmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(153mg、1.14mmol)の EtOH (10mL)溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (62mg、0.08mmol)を添加した。この反応物を N_2 により10分間脱気し、1時間80℃に加熱した。飽和 NaHCO_3 溶液により反応をクエンチして EtOAc で抽出し、続いてブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0~20% EtOAc /ヘキサン)を使用して精製すると、中間体70-2が得られた。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_7$: 705.42; 測定値: 705.05。

【0766】

ステップ3および4。70-3の調製: 70-2(470mg、0.66mmol)の DCE (100mL)溶液に、Zhan 1B触媒(49mg、0.07mmol)を添加し、この反応物を N_2 で30分間脱気した。反応物を100℃に1時間加熱し、室温まで冷却して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、生成物(358mg; LCMS-ESI^+ : (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_7$: 677.39; 測定値: 677.52)が得られ、これを EtOH (6mL)および EtOAc (2mL)に溶かし、 Pd/C (10%、350mg)により処理した。雰囲気水を水素に置き換えて、室温で1.5時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、 EtOAc により洗浄して濃縮し(358mgの中間体70-3)、これをさらに精製することなく引き続き使用した。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{38}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_7$: 679.41; 測定値: 679.44。

【0767】

ステップ5。70-4の調製: 70-3(100mg、0.15mmol)の DCM (1mL)溶液に TFA (1mL)を添加し、室温で2時間攪拌した。反応物を EtOAc により希釈して H_2O により洗浄し、飽和 NaHCO_3 溶液を用いて塩基性化してpH7とし、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮すると、中間体70-4の残渣が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7$: 623.34; 測定値: 623.44。

【0768】

ステップ6。実施例70の調製: 70-4(94mg、0.15mmol)、中間体A9(65mg、0.22mmol)、TBTU(87mg、0.27mmol)、およびDMAP(27mg、0.22mmol)の DCM (3mL)溶液に、DIPEA(0.13mL、0.75mmol)を添加し、この反応物を室温で2時間攪拌した。水により反応をクエンチして EtOAc により希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインにより洗浄して、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。粗製物質を、逆相HPLC(Gemini、30~85% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}+0.1\%\text{TFA}$)により精製して凍結乾燥すると、実施例70(23mg)が TFA 塩として得られた。

【0769】

HPLC分析による保持時間: 9.32分。 LCMS-ESI^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値 $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859.39; 測定値: 859.54。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 9.31(s, 1H), 7.83(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.26(dd, $J=9.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.09-5.68(m, 2H), 5.51(s, 1H), 5.07-4.97(m, 1H

10

20

30

40

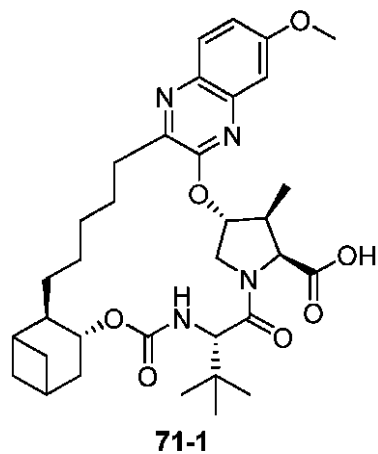
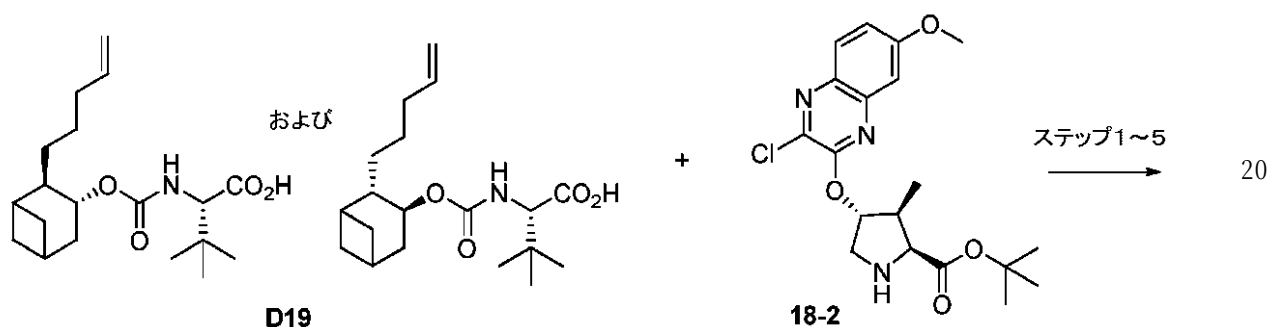
50

), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.22 (dd, $J=12.0$, 4.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.75 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.93-2.67 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.13-1.04 (m, 30H), 1.00 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.90 (m, 3H), 0.65-0.46 (m, 2H).

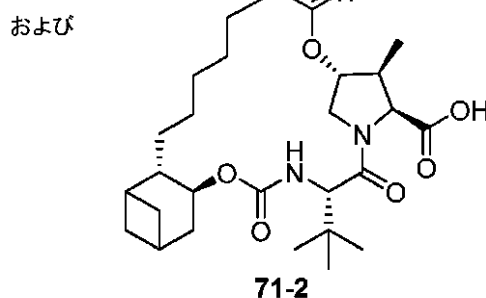
【0770】

(実施例71) (4aR, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aR)-8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-17-メトキシ-12-メチル-6, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 4a, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22, 23, 24, 25, 25a-ヘキサデカヒドロ-1H, 11H-1, 3:10, 13-ジメタノキノキサリノ[2, 3-k][1, 10, 3, 6]ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製

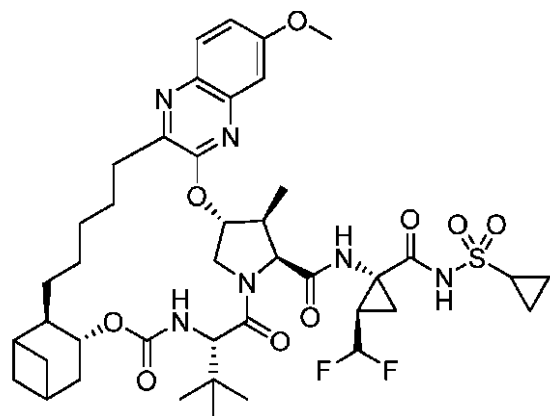
【化295】



迅速に溶出したもの由来



ゆっくりと溶出したもの由来



実施例 71

【0771】

ステップ1：アミン18-2（315mg、0.80mmol）、DIPEA（350μL、2.0mmol）、および酸D19の1：1混合物（270mg、0.80mmol）のMeCN（8mL）溶液に、HATU（400mg、1.05mmol）を添加した。得られた溶液を室温で2.5時間攪拌し、この時点でEtOAc（50mL）および水性0.2N HCl（30mL）により希釈した。相を分離し、有機相をMgSO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～30% EtOAc）により精製すると、無色油状物が474mg得られ、これを次のステップに直接使用した。

【0772】

ステップ2：EtOH（8mL）中の、ステップ1に由来する生成物（474mg、約0.65mmol）、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（40mg、0.049mmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（189mg、1.41mmol）の懸濁液をArにより数分間通気し、Et₃N（200μL、1.4mmol）を添加した。Ar下、得られた混合物を油浴によって75℃に加熱した。反応混合物を2.25時間攪拌した後、室温まで冷却し、EtOAc（35mL）および半飽和ブライン（20mL）により希釈した。相を分離し、有機相をNa₂SO₄で乾燥して濾過し、濃縮すると粗製残渣が得られた。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると黄色油状物が得られ、これを次のステップに直接使用した。

【0773】

ステップ3：ステップ3に由来する生成物（395mg、0.56mmol）の1, 2-DC E（180mL）溶液を、Arで10分間通気した。次に、Zhan 1Bメタセシス触媒（61mg、0.083mmol）をDC E（4mL）溶液として添加し、得られた溶液を85℃に加熱した。反応混合物を1.75時間攪拌した後、周囲温度まで冷却し、シリカゲル（5g）上で濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中10%～15%～25% EtOAc）によって精製すると、迅速に溶出した生成物（116mg）とゆっくりと溶出した生成物（84mg）が得られた。

【0774】

ステップ4～5（迅速に溶出したジアステレオマー）：ステップ3に由来する迅速に溶出した生成物を、1：1 EtOAc：EtOH（4mL）に溶解させた。Pd/C（10重量% Pd、45mg）を添加し、この反応容器を1atmのH₂で2回パージした。反応混合物を1atmのH₂下、2.5時間攪拌し、次に、EtOAcを用いて、セライトを通して濾過すると、粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂（1mL）に溶解させ、TFA（2mL）により処理した。反応混合物を2時間攪拌した後、真空中で濃縮し、EtOAc（15mL）と15%水性飽和NaHCO₃（10mL）の間で分配した。相を分離し、有機相をブライン（10mL）により洗浄して、Na₂SO₄で乾燥し、濾過すると71-1が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₇N₄O₇：623.3；測定値：623.2。

【0775】

ステップ4～5（ゆっくりと溶出したジアステレオマー）：ステップ3に由来するゆっくりと溶出した生成物を、EtOAc（1mL）およびEtOH（7mL）に溶解させた。Pd/C（10重量% Pd、85mg）を添加し、この反応容器を1atmのH₂で2回パージした。反応混合物を1atmのH₂下、3時間攪拌し、次に、EtOAcを用いて、セライトを通して濾過すると、粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂（1mL）に溶解させ、TFA（2mL）により処理した。反応混合物を2時間攪拌した後、真空中で濃縮し、EtOAc（15mL）と15%水性飽和NaHCO₃（10mL）の間で分配した。相を分離し、有機相をブライン（10mL）により洗浄して、Na₂SO₄で乾燥し、濾過すると71-2が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₄H₄₇N₄O₇：623.3；測定値：623.2。

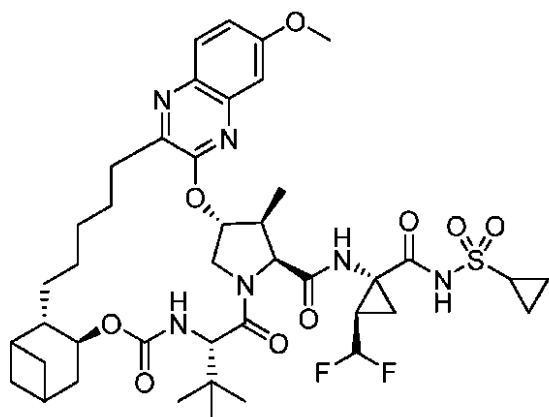
【0776】

ステップ6：実施例71の調製：MeCN（1mL）中の酸71-1（49mg、0.079mmol）およびアミン塩酸塩A9（41mg、0.14mmol）の懸濁液に、DIPEA（100μL、0.57mmol）を添加した。得られた溶液にHATU（45mg、0.12mmol）を添加し、この反応物を室温で14.5時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAc（20mL）、水性0.2M HCl（10mL）、およびブライン（10mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（20mL）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲル2g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中4%～45%アセトン）により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水およびMeCNから凍結乾燥すると、実施例71が得られた。LCMS-E⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₂H₅₇F₂N₆O₉S：859.4；測定値：859.1。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）δ 10.13（s, 1H），7.81（d, J=9.1Hz, 1H），7.63（s, 1H），7.19（dd, J=9.1, 2.8Hz, 1H），7.09（d, J=2.7Hz, 1H），5.97（td, J=55.5, 6.9Hz, 1H），5.59-5.45（m, 2H），4.96（dd, J=14.4, 6.2Hz, 1H），4.51（d, J=7.2Hz, 1H），4.42（d, J=9.8Hz, 1H），4.13（dt, J=12.0, 7.7Hz, 2H），3.93（s, 3H），2.99-2.63（m, 4H），2.40-2.23（m, 2H），2.15-0.83（m, 34H）。

【0777】

（実施例72）（4aS, 8S, 11S, 12S, 13R, 25aS）-8-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-17-メトキシ-12-メチル-6,9-ジオキソ-2,3,4,4a,6,7,8,9,12,13,21,22,23,24,25,25a-ヘキサデカヒドロ-1H,11H-1,3:10,13-ジメタノキノキサリノ[2,3-k][1,10,3,6]ベンゾジオキサジアザシクロノナデシン-11-カルボキサミドの調製。

【化296】



実施例 72

【0778】

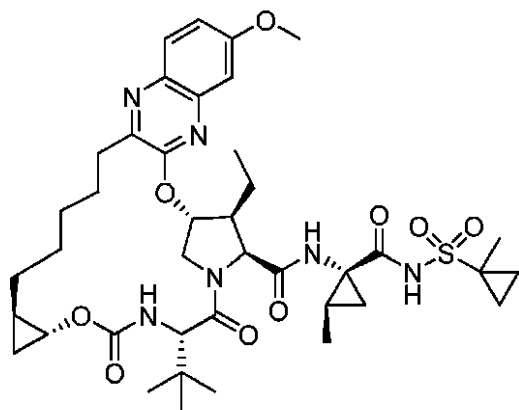
ステップ1：実施例72の調製：MeCN（1mL）中の酸71-2（49mg、0.079mmol）およびアミン塩酸塩A9（38mg、0.13mmol）の懸濁液に、DIPEA（100μL、0.57mmol）を添加した。得られた溶液にHATU（41mg、0.11mmol）を添加し、この反応物を室温で14.5時間攪拌した。次に、この反応物をEtOAc（20mL）、水性0.2M HCl（10mL）、およびブライン（10mL）により希釈した。相を分離し、水相をEtOAc（20mL）で抽出

した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過して濃縮すると粗製残渣が得られた。この残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、シリカゲル2g上で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中4%～45%アセトン）により精製すると、アモルファス残渣が得られ、これを水および MeCN から凍結乾燥すると、実施例72が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 859.4 ; 測定値 : 859.0。 ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.86 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.98-5.88 (m, 1H), 5.69 (td, J=55.4, 6.9Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.33 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.35 (dd, J=9.7, 7.0Hz, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.17-0.71 (m, 34H).

【0779】

(実施例73) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-9-エチル-14-メトキシ-N-[(1R, 2R)-2-メチル-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化297】



実施例73

【0780】

実施例73は、ステップ8において中間体A10の代わりに中間体A11を使用して、実施例1と同様に調製した。実施例73のTFA塩が単離された。HPLC分析による保持時間 : 8.72分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$: 797.98 ; 測定値 : 797.54。 ¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H); 7.79 (d, J=9.2Hz, 1H); 7.22 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H); 7.13 (d, J=2.4Hz, 1H); 5.87 (d, J=3.2Hz, 1H); 4.57 (d, J=7.2Hz, 1H); 4.39 (br s, 1H); 4.37 (br d, J=10Hz, 1H); 4.15 (dd, J=12, 4Hz, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.74 (m, 1H); 3.10-2.88 (m, 1H); 2.80 (td, J=12.4, 4Hz, 1H); 2.58 (m, 1H); 1.89-1.66 (m, 3H); 1.66-1.38 (m, 11H); 1.52 (s, 3H); 1.23 (

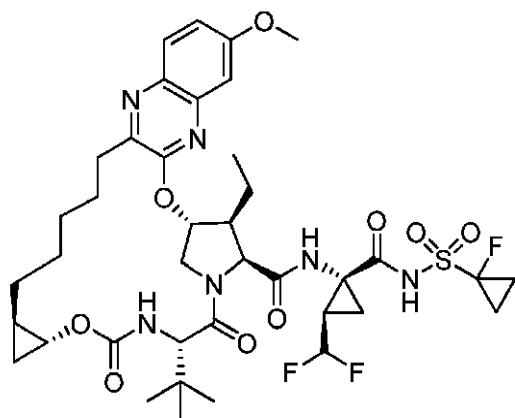
t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); 1.16 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H); 1.10 (s, 9H); 1.02–0.84 (m, 4H); 0.78–0.66 (m, 1H); 0.55–0.20 (m, 1H).

【0781】

(実施例74) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1–フルオロシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9–エチル–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

10

【化298】



実施例 74

20

【0782】

実施例74は、ステップ8において中間体A10の代わりに中間体A12を使用して、実施例1と同様に調製した。実施例74のTFA塩が単離された。HPLC分析による保持時間：8.81分。LCMS–ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺計算値C₃₉H₅₂F₃N₆O₉S：837.35；測定値：837.54。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.26 (s, 1H); 7.79 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H); 7.22 (dd, $J=9.2, 2.4\text{ Hz}$, 1H); 7.14 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H); 5.89 (d, $J=3.6\text{ Hz}$, 1H); 5.82 (td, $J_{\text{H-F}}=56\text{ Hz}$, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H); 4.56, (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H); 4.39 (s, 1H); 4.38 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H); 4.16 (dd, $J=12, 7.2\text{ Hz}$, 1H); 3.92 (s, 3H); 3.78–3.72 (m, 1H); 3.10–2.89 (m, 1H); 2.80 (td, $J=12, 4\text{ Hz}$, 1H); 2.63–2.54 (m, 1H); 2.02 (m, 2H); 1.95–1.66 (m, 3H); 1.66–1.36 (m, 9H); 1.22 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H); 1.14–1.04 (m, 2H); 1.09 (s, 9H); 1.04–0.92 (m, 2H); 0.78–0.68 (m, 1H); 0.57–0.46 (m, 1H).

30

40

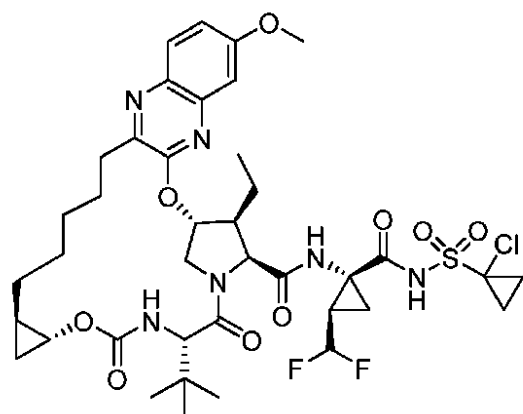
【0783】

(実施例75) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–N–[(1R, 2R)–1–{[(1–クロロシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}–2–(ジフルオロメチル)シクロプロピル]–9–エチル–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン

50

－８－カルボキサミドの調製。

【化 2 9 9】



実施例 75

10

【0 7 8 4】

実施例 75 は、ステップ 8 において中間体 A 10 の代わりに中間体 A 13 を使用して、実施例 1 と同様に調製した。実施例 75 の TFA 塩が単離された。HPLC 分析による保持時間：8.89 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₂ClF₂N₆O₉S : 853.32 ; 測定値 : 853.94。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.24 (s, 1H) ; 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H) ; 7.22 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H) ; 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1H) ; 5.88 (d, J=3.2 Hz, 1H) ; 5.84 (td, J_{H-F}=55.6 Hz, J=6.8 Hz, 1H) ; 4.57 (d, J=7.2 Hz, 1H) ; 4.39 (br s, 1H) ; 4.38 (d, J=12 Hz, 1H) ; 4.16 (dd, J=12, 7.2 Hz, 1H) ; 3.92 (s, 3H) ; 3.77-3.73 (m, 1H) ; 3.00-2.88 (m, 1H) ; 2.86-2.75 (m, 1H) ; 2.64-2.54 (m, 1H) ; 2.10-1.90 (m, 4H) ; 1.90-1.37 (m, 12H) ; 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; 1.10 (s, 9H) ; 1.02-0.96 (m, 2H) ; 0.78-0.64 (m, 1H) ; 0.56-0.45 (m, 1H) .

20

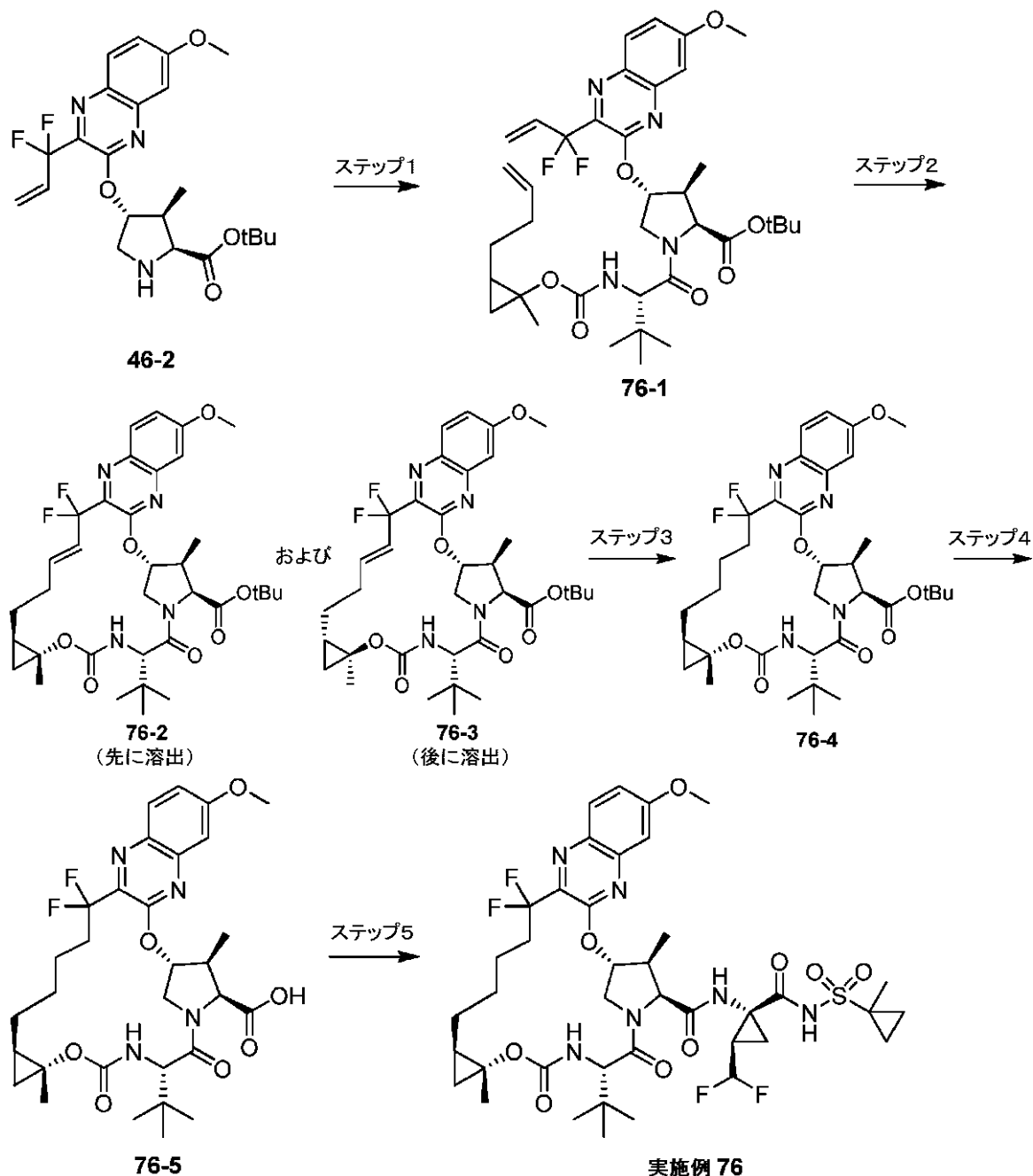
30

【0 7 8 5】

(実施例 76) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) -5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-1a, 9-ジメチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

40

【化 3 0 0】



【0786】

ステップ 1。76-1 の調製：アルゴン下、アセトニトリル（16 mL）中の 46-2（434 mg、0.998 mmol）および中間体 D17（350 mg、1.24 mmol）の混合物に、HATU（502 mg、1.32 mmol、Oakwood）および DIPEA（0.70 mL、4.02 mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～25% 酢酸エチル）によって精製すると、76-1 が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₁F₂N₄O₇ : 701.36 ; 測定値 : 701.57。

【0787】

ステップ 2。76-2 および 76-3 の調製：DCE（157 mL）中の、ジアステレオ混合物 76-1（550 mg、0.786 mmol）および Zhan 1B 触媒（69 mg、0.094 mmol、Strem）を、アルゴン下、25 分間脱酸素した。次に、

この混合物を90分間加熱して還流した。追加のZhan 1B触媒35mgを添加し、反応混合物を45分間加熱して還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～35%酢酸エチル）によって精製すると、単一ジアステレオマー76-2（先に溶出した成分）が白色固体膜状物として、76-3（後に溶出した成分）が褐色固体膜状物として得られた。先に溶出した76-2：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₇F₂N₄O₇：673.33；測定値：673.45。後に溶出した76-3：LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₇F₂N₄O₇：673.33；測定値：673.47。

【0788】

ステップ3。76-4の調製：76-2（175mg、0.260mmol）のエタノール（9mL）溶液に、パラジウム担持炭素（10重量%Pd、51mg、0.048mmol）を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、反応物を一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空で濃縮すると76-4が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₉F₂N₄O₇：675.35；測定値：675.53。

【0789】

ステップ4。76-5の調製：76-4（155mg、0.230mmol）のジクロロメタン（3.4mL）溶液に、TFA（1.2mL、15.6mmol）をゆっくり添加した。4時間後、混合物を減圧下で濃縮し、ほぼ乾固させた。得られた残渣を酢酸エチル（25mL）に溶かし、水（15mL）、飽和NaHCO₃（水性）（15mL）により洗浄し、分離した。水層を酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（30mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮すると、76-5が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₁H₄₁F₂N₄O₇：619.29；測定値：619.44。

【0790】

ステップ5。実施例76の調製：アルゴン下、MeCN（7.5mL）中の76-5（140mg、0.226mmol）および中間体A10（139mg、0.457mmol）の混合物に、HATU（160mg、0.421mmol）およびDIPEA（0.20mL、1.15mmol）を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、酢酸エチル（30mL）に溶かし、水性1N HCl（20mL）により洗浄した。層を分離し、水層を酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～45%酢酸エチル）および分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中50～100%アセトニトリル）によって精製すると、実施例76のトリフルオロ酢酸塩が得られた（HPLC分析による保持時間：8.80分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S：869.35；測定値：869.59。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）：9.19（s, 1H），7.94（d, J=9.2Hz, 1H），7.32（dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H），7.27（d, J=2.8Hz, 1H），5.78（td, J_{H-F}=56Hz, J=7.2Hz, 1H），5.76-5.74（m, 1H），4.56（d, J=6.4Hz, 1H），4.48（d, J=12Hz, 1H），4.27-4.19（m, 1H），4.22（s, 1H），3.97（s, 3H），2.76-2.70（m, 1H），2.62-2.43（m, 1H），2.14-1.94（m, 3H），1.90-1.80（m, 1H），1.80-1.62（m, 3H），1.56-1.52（m, 2H），1.51（s, 3H），1.49（s, 3H），1.41-1.36（m, 1H），1.27-1.18

10

20

30

40

50

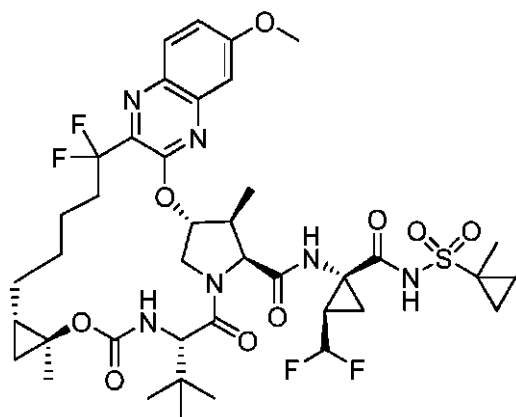
(m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.09–1.04 (m, 5H),
 1.03–0.94 (m, 2H), 0.87–0.81 (m, 3H),
 0.17–0.12 (m, 1H).

【0791】

(実施例77) (1aS, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aS)–5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)–2-(ジフルオロメチル)–1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–18, 18-ジフルオロ–14-メトキシ–1a, 9-ジメチル–3, 6-ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ–8H–7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン–8-カルボキサミドの調製。

10

【化301】



実施例 77

20

【0792】

実施例77は、実施例76と同様の方法で、ステップ3において先に溶出した76-2の代わりに、後に溶出した76-3を使用して調製した。次に、実施例76が単離された。HPLC分析による保持時間：8.46分。LCMS-ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺計算値C₄₀H₅₃F₄N₆O₉S：869.35；測定値：869.53。¹H NMR (400MHz, CD₃OD)：7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.58–6.54 (m, 1H), 5.75 (td, J_{H-F}=5.5Hz, J=6.8Hz, 1H), 5.54–5.50 (m, 1H), 4.65 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.46 (d, J=12.8Hz, 1H), 4.26–4.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.92–2.71 (m, 1H), 2.50–1.94 (m, 6H), 1.68–1.57 (m, 2H), 1.56–1.52 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50–1.47 (m, 1H), 1.46–1.38 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.27–1.18 (m, 2H), 1.17–1.01 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.94–0.82 (m, 4H), 0.17–0.12 (m, 1H).

30

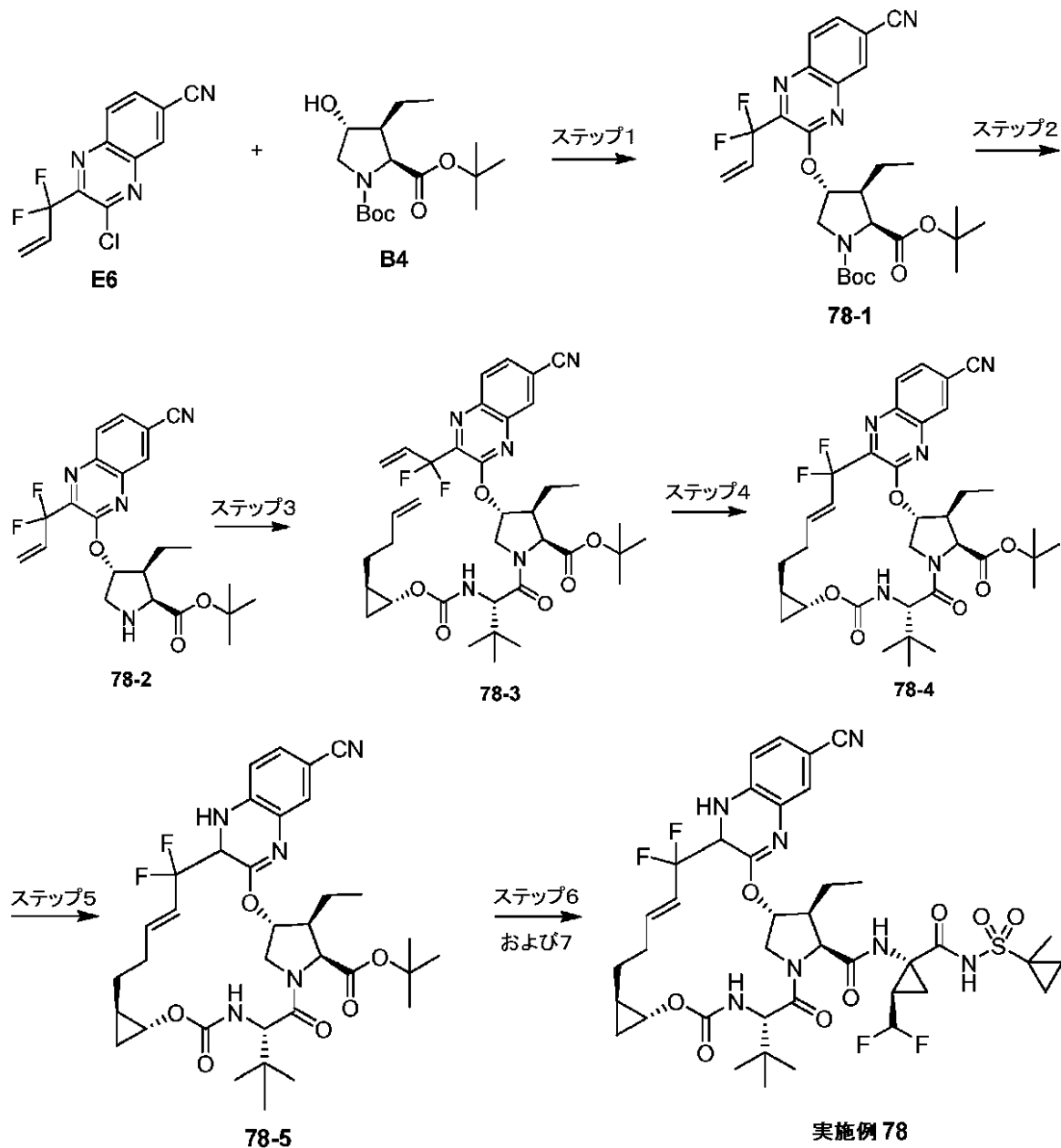
40

【0793】

(実施例78) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR)–5-tert-ブチル–14-シアノ–N-[(1R, 2R)–2-(ジフルオロメチル)–1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9-エチル–18, 18-ジフルオロ–3, 6-ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 17, 17a, 18, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ–8H–7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン–8-カルボキサミドの調製。

50

【化 3 0 2】



【0794】

ステップ1～4。中間体78-4は、E3の代わりにE6を使用し、中間体17-4と同様に調製した。

【0795】

ステップ5：78-4（90mg、0.135mmol）のEtOH（0.7mL）溶液にNaBH₄（21mg、0.54mmol）を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この時間の後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濃縮すると、中間体78-5が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-E SI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₅H₄₅F₂N₅O₆：669.76；測定値：669.73。

【0796】

ステップ6および7：実施例78の調製：78-5（35mg、0.31mmol）のDCM（0.4mL）溶液に、TFA（0.2mL）を添加し、この混合物を20℃で3時間攪拌した。溶媒を真空で除去すると残渣が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。DCM（0.3mL）中の、上記の残渣（33mg、0.05mmol）

10

20

30

40

50

) および中間体 A 10 (27 mg、0.1 mmol) の懸濁液に、TBTU (26 mg、
 0.08 mmol) および DIPEA (35 μ L、0.2 mmol) を室温で添加した。
 1 時間後、この溶液を逆相 HPLC (Gemini 5u C18 110 Å カラム、5
 0 ~ 100 % ACN / H₂O + 0.1 % TFA) により直接精製して凍結乾燥すると、実
 施例 78 の TFA 塩が得られた。HPLC 分析による保持時間：7.994 分。LCMS
 -ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S : 863.92
 ; 測定値 : 864.20。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.3
 5 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.
 64 (d, 1H), 6.01-5.82 (m, 2H), 5.41 (m,
 2H), 4.57-4.07 (m, 5H), 3.52 (m, 1H), 2.
 55-2.28 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.85
 (m, 1H), 1.69-1.37 (m, 9H), 1.33 (m, 2
 H), 1.06-0.87 (m, 16H), 0.70 (m, 2H), 0
 .49 (m, 1H).

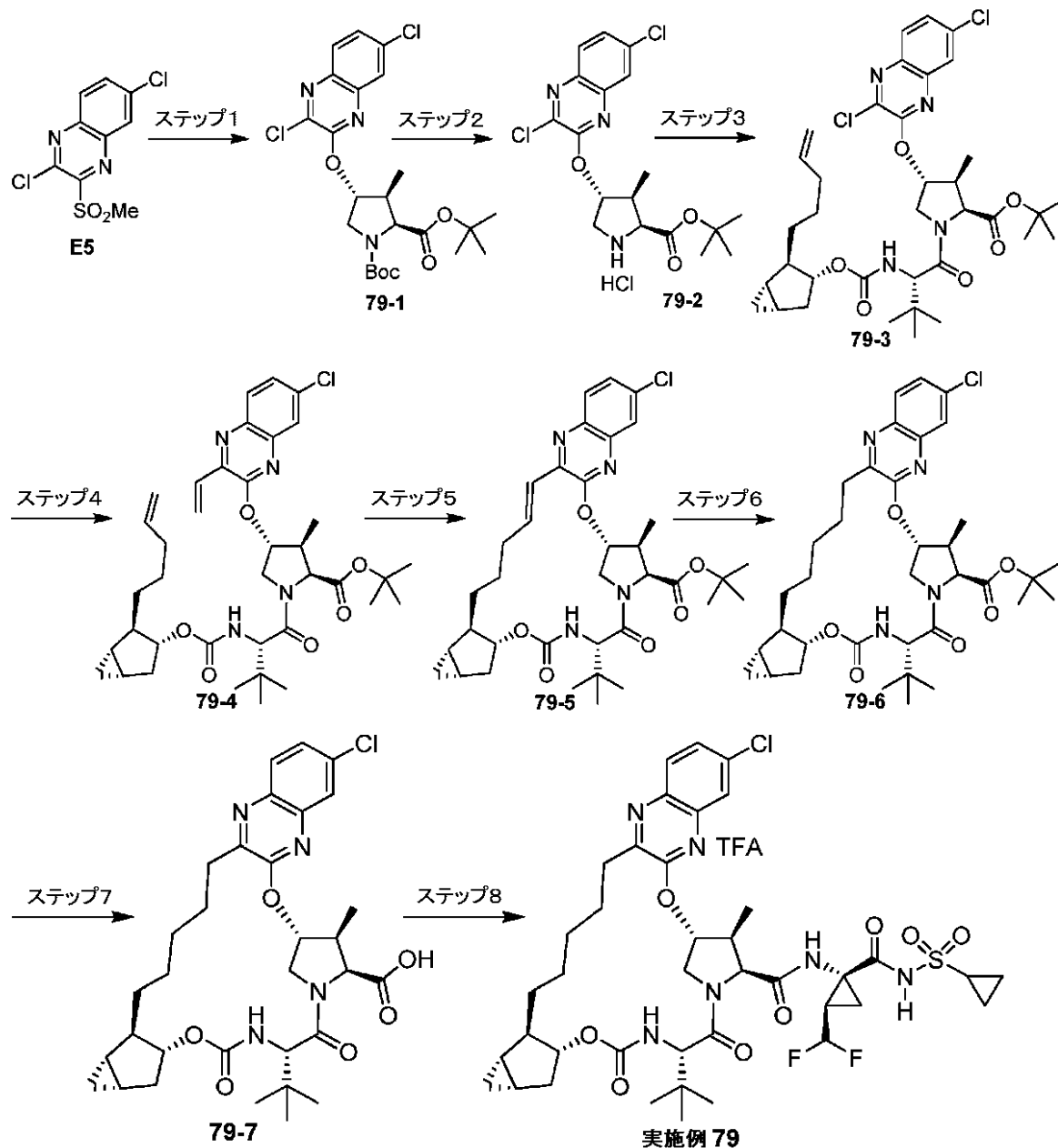
【0797】

(実施例 79) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 23a R, 23b S
) -6-tert-ブチル-15-クロロ-N-[(1R, 2R)-1-[(シクロプロ
 ピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-10-
 メチル-4,7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20
 , 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタ
 ノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2': 18, 19][1, 10, 3
 , 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキ
 サミドの調製。

10

20

【化 3 0 3】



【0798】

ステップ1。79-1の調製。スルホニルキノキサリンE5（920mg、3.32mmol）をMeCN（17mL）に懸濁させて、次に、中間体B1（1.00g、3.32mmol）およびCs₂CO₃により処理した。17時間後、この反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～30% EtOAc/Hex）によって精製すると、エーテル79-1が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M-Boc+2H]⁺計算値C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃：398.10；測定値：398.12。

【0799】

ステップ2。79-2の調製。カルバミン酸tert-ブチル79-1（513mg、1.03mmol）をDCM（10mL）に溶解させ、HCl（ジオキサン中4.0mL、5mL、20mmol）により処理した。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮するとアミン塩酸塩79-2が得られ、これを精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₈H₂₂Cl₂N₃O₃

: 398.10; 測定値: 398.16。

【0800】

ステップ3。79-3の調製。アミン塩酸塩79-2 (1.03 mmol、理論量) および中間体D12 (336 mg、1.04 mmol) を混合し、BEP (285 mg、1.04 mmol)、EtOAc (9 mL)、NMP (1 mL)、およびDIPEA (0.90 mL、5.2 mmol) により処理した。反応混合物を50℃で3時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。さらに15時間後、この反応混合物をEtOAcにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃ およびブラインにより洗浄し、次に、MgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~25% EtOAc/Hex) によって精製すると、アミド79-3が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₆H₄₉Cl₂N₄O₆: 703.30; 測定値: 703.91。

10

【0801】

ステップ4。79-4の調製。クロロキノキサリン79-3 (541 mg、0.769 mmol) を、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム (154 mg、1.15 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ ジクロロメタン付加物 (63 mg、0.077 mmol)、EtOH (8 mL)、およびトリエチルアミン (0.16 mL、1.15 mmol) により処理した。攪拌混合物を1時間加熱して還流し、次に室温まで冷却して、EtOAcにより希釈した。この有機溶液を水性飽和NaHCO₃ およびブラインにより洗浄し、次に、MgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~30% EtOAc/Hex) によって精製すると、ビニルキノキサリン79-4が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₈H₅₂ClN₄O₆: 695.36; 測定値: 695.10。

20

【0802】

ステップ5。79-5の調製。ビニルキノキサリン79-4 (390 mg、0.561 mmol) をDCE (112 mL) およびZhan-B触媒 (38 mg、0.0561 mmol) により処理した。N₂ を25分間バブリングすることによりこの攪拌混合物を脱気し、次に、Ar雰囲気下、加熱して還流した。1.5時間後、この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~30% EtOAc/Hex) によって精製すると、マクロ環79-5が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₆H₄₈ClN₄O₆: 667.33; 測定値: 667.86。

30

【0803】

ステップ6。79-6の調製。マクロ環79-5 (198 mg、0.297 mmol) をEtOAc (100 mL) および5% Rh/アルミナ (100 mg) により処理した。この溶液にH₂ ガスを1分間バブリングし、反応混合物をH₂ 雰囲気下、室温で攪拌した。45分後、さらに、5% Rh/アルミナ (200 mg) を添加した。再度、この溶液にH₂ ガスを1分間バブリングし、反応混合物をH₂ 雰囲気下、室温で攪拌した。さらに1時間後、この反応混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。物質(79-6)を精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₆H₅₀ClN₄O₆: 669.34; 測定値: 669.63。

40

【0804】

ステップ7。79-7の調製。マクロ環79-6 (0.297 mmol、理論量) をDCM (10 mL) およびTFA (10 mL) により処理した。この反応混合物を室温で14時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製残渣をEtOAcに溶解させ、有機溶液を水性飽和NaHCO₃ および1Mクエン酸により洗浄した。クエン酸洗浄後にブラインを添加し、形成したエマルジョンを破壊した。有機層をMgSO₄ で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (100% EtOAc) によって精製すると、純粋でない79-7が得られ、これをさらに精製することなく、続けた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₃₂H₄₂ClN₄O₆: 613

50

. 28 ; 測定値 : 613.22。

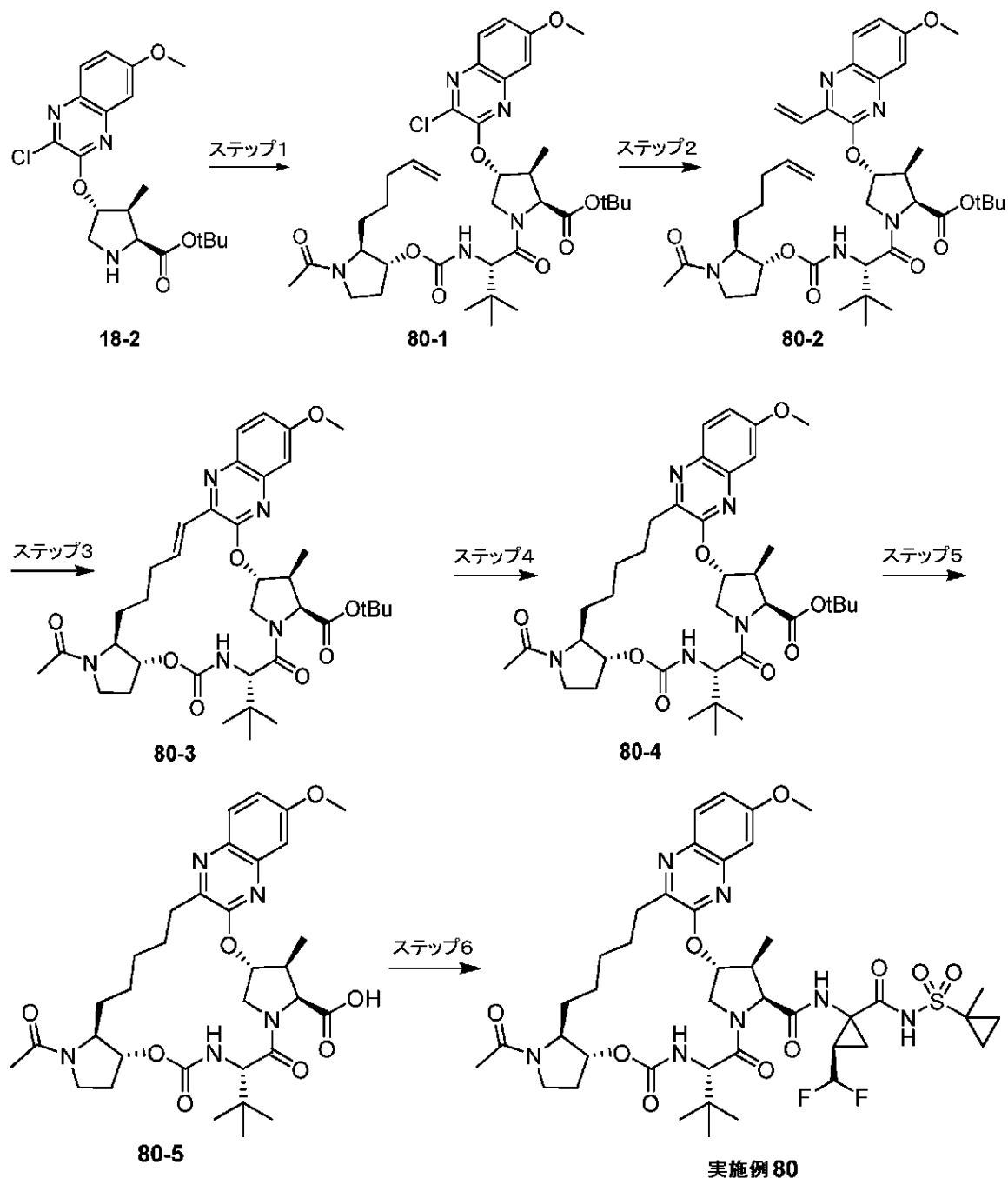
【0805】

ステップ8。実施例79の調製。カルボン酸79-7 (0.264 mmol、理論量) を中間体A9 (156 mg、0.537 mmol)、TBTU (170 mg、0.528 mmol)、DMAP (65 mg、0.528 mmol)、DCM (2 mL)、およびDIPEA (0.23 mL、1.3 mmol) により処理した。この反応混合物を室温で19時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。粗製残渣を逆相HPLCによって精製すると、実施例79がTFA塩として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₀H₅₂ClF₂N₆O₈S : 849.32 ; 測定値 : 849.16。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H), 7.86 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.77 (t, J=3.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.84 (td, J=55.7, 6.7 Hz, 1H), 5.62 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.98 (t, J=10.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J=9.3 Hz, 1H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.19 (dd, J=12.0, 3.9 Hz, 1H), 3.34 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.99 (tt, J=8.2, 4.8 Hz, 2H), 2.78 (ddt, J=21.6, 14.2, 5.7 Hz, 2H), 2.28-2.12 (m, 1H), 2.08-1.16 (m, 19H), 1.16-0.96 (m, 17H), 0.58 (dd, J=8.3, 4.1 Hz, 1H), 0.55-0.44 (m, 1H)。

【0806】

(実施例80) (3aR, 7S, 10S, 11S, 12R)-1-アセチル-7-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-16-メトキシ-11-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,21,22,23,24,24a-ヘキサデカヒドロ-10H-9,12-メタノピロロ[2',3':18,19][1,10,3,6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11,12-b]キノキサリン-10-カルボキサミドの調製

【化 3 0 4】



【0807】

ステップ1。80-1の調製：アミン18-2（195mg、0.495mmol）および中間体D18（192.8mg、0.544mmol）をDMF（10mL）に溶解させた。室温でDIPEA（430μL、2.48mmol）を添加し、続いてHATU（207mg、0.544mmol）を添加した。1.5時間後、反応混合物を真空で濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）によって直接精製すると、80-1（所望のものを優先的に含む、2：1のジアステレオマー比）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₃₇H₅₃ClN₅O₈：730.3；測定値：730.48。

【0808】

ステップ2。80-2の調製：EtOH（2.2mL）中の、80-1（314mg、0.431mmol）、PdCl₂（dppf）・CH₂Cl₂（35.2mg、0.043mmol）、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（86.6mg、0.646

mmol) の攪拌した不均一混合物にアルゴンを15分間通気した。トリエチルアミン (320 μ L、2.3 mmol) を添加し、この混合物を80℃に加熱した。40分後、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、トルエン (5 mL) により希釈した。得られた混合物を濃縮し、粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって直接精製すると、80-2 (所望のものを優先的に含む、2:1 のジアステレオマー比) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₆N₅O₈: 722.4; 測定値: 722.54。

【0809】

ステップ3。80-3の調製: 80-2 (228 mg、0.320 mmol) をDCM (64 mL) に溶解させ、この溶液にArを15分間通気した。Zhan 1B触媒 (23 mg、0.032 mmol) を添加し、得られた溶液をAr下、100℃で攪拌した。45分後、反応混合物を室温まで冷却して真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) によって直接精製すると、80-3 (所望のものを優先的に含む、5:2 のジアステレオマー比) が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₂N₅O₈: 694.37; 測定値: 694.53。

【0810】

ステップ4: 80-4の調製: オレフィン80-3 (164 mg、0.237 mmol) をエタノール (1.19 mL) に溶解させ、反応容器にArをバージした。Pd/C (10重量% Pd、25 mg) を1回で添加し、この反応容器をH₂により3回バージした。この反応物を1 atmのH₂下、室温で2時間攪拌し、酢酸エチル (10 mL) により希釈した。得られた混合物をセライトパッドを通して濾過し、濃縮すると、80-4の粗製残渣 (所望のものを優先的に含む、5:2 のジアステレオマー比) が得られ、これをさらに精製することなく使用した (LCMS-ESI⁺: (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₇H₅₄N₅O₈: 696.39; 測定値: 696.56)。

【0811】

ステップ5。80-5の調製: 80-4 (164 mg、240 μ mol) のDCM (1.2 mL) 溶液に、室温でTFA (0.45 mL) を添加した。7時間後、この反応混合物を酢酸エチル (50 mL) により希釈し、得られた混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) で抽出した。次に、濃塩酸により水層をゆっくりと酸性にしてpH=3とし、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をトルエン (3×5 mL) を用いて共沸により乾燥すると、80-5 (所望のものを優先的に含む、5:2 のジアステレオマー比) が得られ、これをさらに精製することなく使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₃₃H₄₆N₅O₈: 640.33; 測定値: 640.48。

【0812】

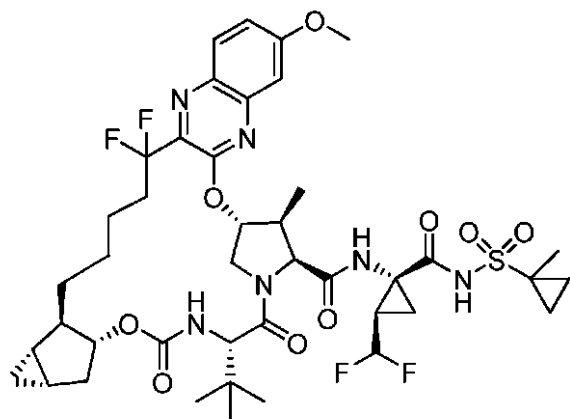
ステップ6。実施例80の調製: アルゴン雰囲気下、80-5 (140 mg、219 μ mol) および中間体A10 (133 mg、438 μ mol) のMeCN (1.1 mL) 溶液に、室温でHATU (169 mg、438 μ mol) を添加し、次いでDIPEA (190 μ L、1.09 mmol) を添加した。15時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、5~100% MeCN/H₂O、0.1% トリフルオロ酢酸調節剤) により精製して凍結乾燥すると、実施例80 (所望のものを優先的に含む、5:2 のジアステレオマー比) が薄黄色固体のTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 7.91分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₈F₂N₇O₁₀S: 890.39; 測定値: 890.64。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 副ジアステレオマーは*で示す) δ 9.18 (s, 1H), 9.14 (s, 1H*), 7.78 (br d, J=9.0 Hz, 1H, 1H*), 7.21 (br d, J=9.0 Hz, 1H, 1H*), 7.18 (br s, 1H, 1H*), 5.80 (br t d, J_{H-F}=55.8 Hz, J=6.8 Hz, 1H, 1H*)

), 5.64 (br s, 1H, 1H*), 5.23 (d, J=4.7 Hz, 1H*), 5.15 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J=6.7 Hz, 1H, 1H*), 4.46 (d, J=12.1 Hz, 1H*), 4.41 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H, 1H*), 4.22-4.07 (m, 1H, 1H*), 4.02-3.79 (m, 1H, 1H*) 3.92 (br s, 3H, 3H*), 3.73-3.52 (m, 2H, 2H*), 3.05-2.68 (m, 3H, 3H*), 2.40-2.21 (m, 1H, 1H*), 2.13-1.94 (m, 4H, 4H*), 1.83 (s, 2H, 2H*), 1.75-1.20 (m, 12H, 12H*), 1.12 (s, 9H*), 1.10 (s, 9H), 1.06 (br d, J=7.3 Hz, 3H, 3H*), 0.92-0.85 (m, 4H, 4H*).

【0813】

(実施例81) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-19, 19-ジフルオロ-15-メトキシ-10-メチル-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[1, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

【化305】



実施例81

【0814】

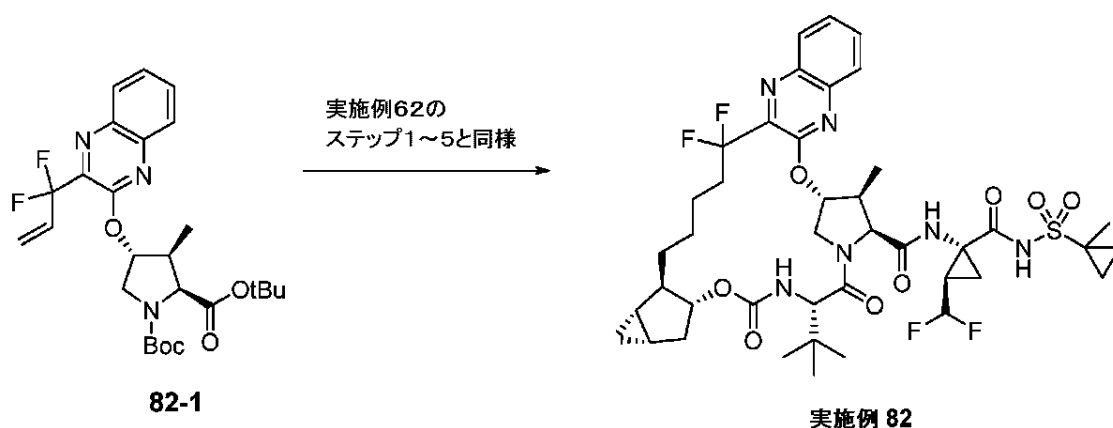
実施例81は、実施例62と同様の方法で、ステップ5において中間体A9の代わりに中間体A10を使用して調製した。実施例81が単離された。HPLC分析による保持時間：9.36分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₂H₅₅F₄N₆O₉S : 895.36 ; 測定値 : 895.59。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 9.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.80 (td, J_{H-F}=56 Hz, J=6.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22-4.16 (dd, J=12, 4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.82-1.64 (m, 3H), 1.60-1.54 (m, 3H), 1

. 53-1.46 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.44-1.26 (m, 5H), 1.08 (s, 9H), 1.07-0.98 (m, 4H), 0.94-0.84 (m, 3H), 0.60-0.48 (m, 2H)

【0815】

(実施例82) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-19, 19-ジフルオロ-10-メチル-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製

【化306】



【0816】

中間体82-1は、中間体46-2と同様の方法で、ステップ1における中間体E3をE4で置き換えて調製した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₂₆H₃₄F₂N₃O₅: 506.25; 測定値: 506.59。

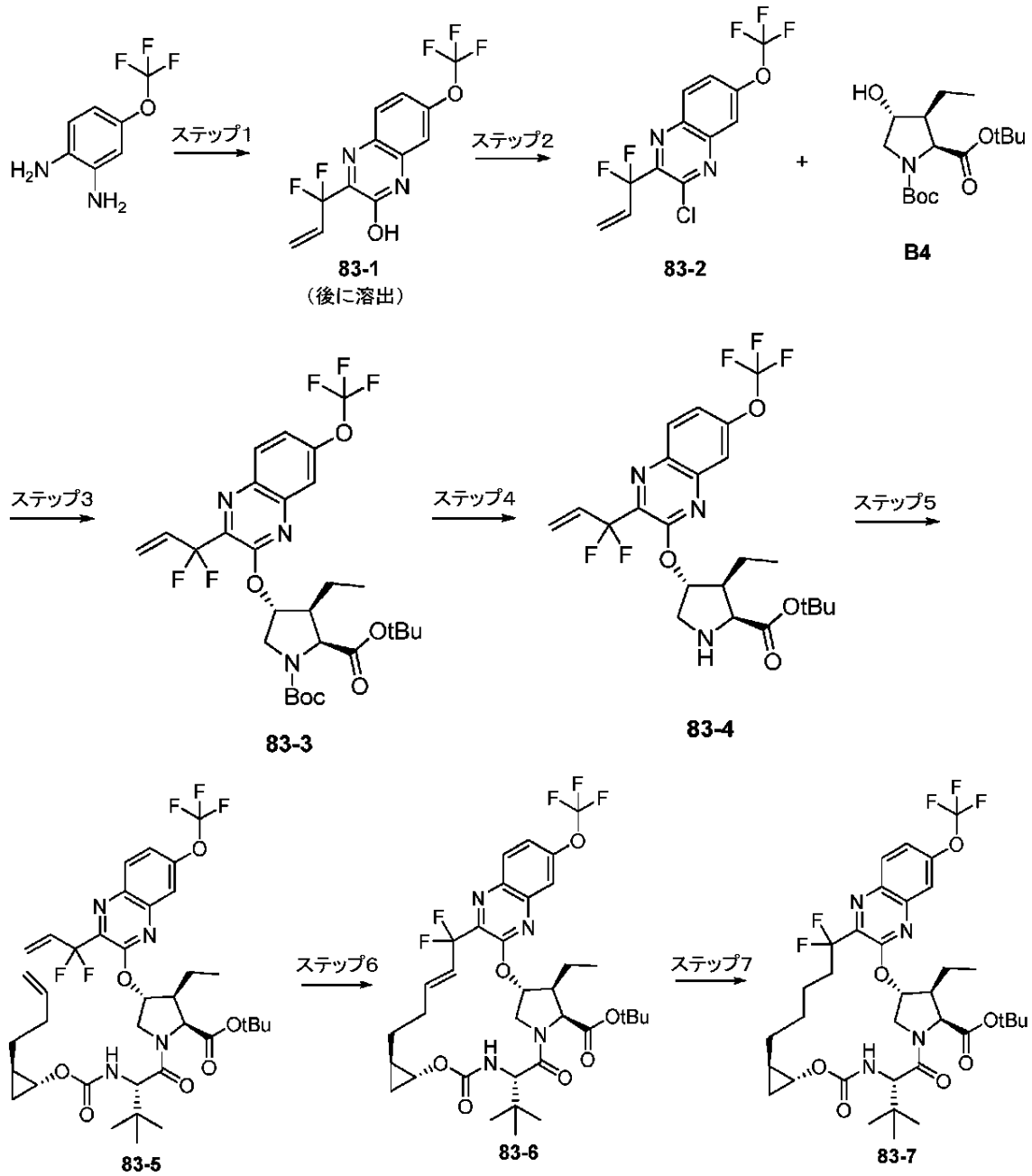
【0817】

実施例82は、実施例62と同様の方法で、ステップ1において中間体46-2の代わりに中間体82-1を使用して調製した。実施例82が単離された。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値C₄₁H₅₂F₄N₆O₈S: 864.35; 測定値: 865.43。¹H NMR (400MHz, cdcl₃) δ 9.82 (s, 1H), 7.89-7.72 (m, 2H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.12-5.65 (m, 2H), 5.34 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.90 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.45 (t, J=9.3Hz, 2H), 4.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.13-1.86 (m, 4H), 1.82-1.19 (m, 15H), 1.18-0.98 (m, 13H), 0.89-0.77 (m, 2H), 0.53 (dd, J=13.3, 8.1Hz, 1H), 0.43 (d, J=4.2Hz, 1H)。

【0818】

(実施例83) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-3, 6-ジオキソ-14-(トリフルオロメトキシ)-1, 1a, 3, 4, 5

, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。
【化307-1】

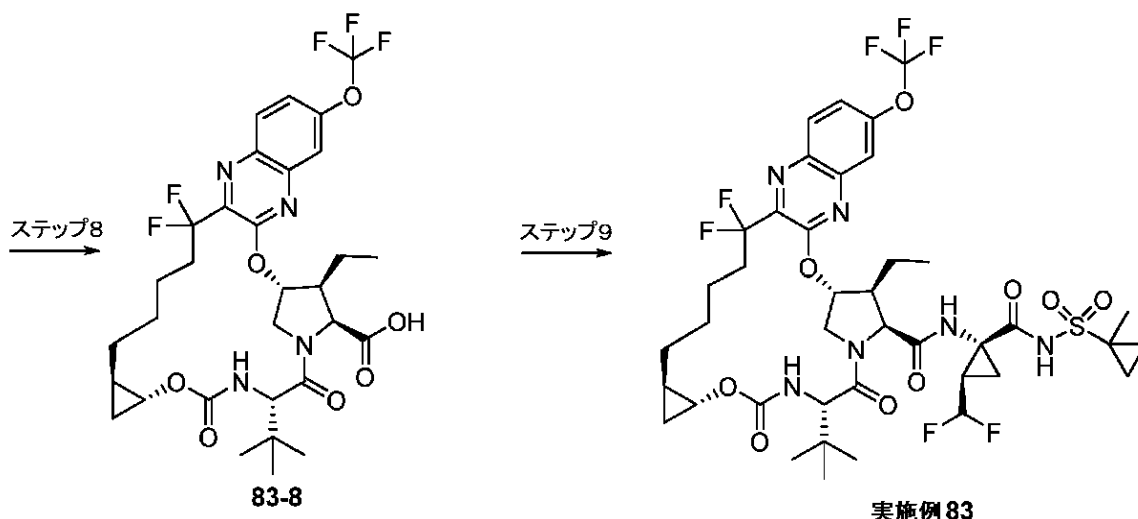


10

20

30

【化 3 0 7 - 2】



【0 8 1 9】

ステップ1。83-1の調製：3, 3-ジフルオロ-2-オキソペンター-4-エン酸（1.03 g、6.86 mmol）のDMF（10 mL）溶液に、HATU（3.06 g、8.05 mmol）をゆっくり添加した。次に、DMF（12 mL）中の4-（トリフルオロメトキシ）ベンゼン-1, 2-ジアミン（1.29 g、6.71 mmol）とDIEA（1.4 mL、8.05 mmol）の混合物を添加した。反応混合物を一晩撹拌した後、水（175 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（4×100 mL）で抽出した。合わせた有機物を50%ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～25%酢酸エチル）によって精製すると、中間体83-1（後に溶出した生成物）が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₂H₈F₅N₂O₂：307.04；測定値：307.29。

【0 8 2 0】

ステップ2。83-2の調製：83-1（924 mg、3.01 mmol）のDMF（2 mL）溶液をPOCl₃（0.56 mL、6.04 mmol）により処理し、80℃で2.5時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、EtOAc（25 mL）により希釈し、激しく撹拌しながら水（20 mL）にゆっくり添加した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。続いて、合わせた有機物を水性飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮すると、中間体83-2が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₁₂H₇ClF₅N₂O：324.01；測定値：324.13。

【0 8 2 1】

ステップ3。83-3の調製：DMF（12 mL）中の中間体83-2（460 mg、1.54 mmol）および中間体B4（564 mg、1.79 mmol）の混合物に、Cs₂CO₃（606 mg、1.86 mmol）を室温で添加した。反応混合物を85℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却した後、水（50 mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（4×40 mL）で抽出した。合わせた有機物を50%ブライン（90 mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、83-3が得られた。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₂₈H₃₅F₅N₃O₆：604.24；測定値：604.20。

【0 8 2 2】

ステップ4。83-4の調製：キノキサリンエーテル83-3（290 mg、0.647 mmol）を、室温で酢酸tert-ブチル（4.1 mL）およびジクロロメタン（1

． 1 mL) に溶解させた。MeSO₃H (0.25 mL、3.88 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAc (20 mL) と水性飽和NaHCO₃ (30 mL) の攪拌混合物に、反応混合物を移送した。相を分離し、水相をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して真空中で濃縮するとアミン83-4が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₂₃H₂₇F₅N₃O₄ : 504.18 ; 測定値 : 504.31。

【0823】

ステップ5。83-5の調製：アルゴン下、アセトニトリル (7 mL) 中の83-4 (258 mg、0.512 mmol) と中間体D11 (177 mg、0.657 mmol) の混合物に、HATU (260 mg、0.684 mmol、Oakwood) およびDIPEA (0.40 mL、2.30 mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~20% 酢酸エチル) によって精製すると、83-5が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₇H₄₈F₅N₄O₇ : 755.34 ; 測定値 : 755.49。

【0824】

ステップ6。83-6の調製：DCE (60 mL) 中の83-5 (215 mg、0.285 mmol) およびZhan 1B触媒 (29 mg、0.040 mmol、Strem) の混合物を、アルゴンにより15分間脱酸素した。次に、この混合物を90分間加熱して還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~40% 酢酸エチル) によって精製すると、83-6が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₅H₄₄F₅N₄O₇ : 727.31 ; 測定値 : 727.43。

【0825】

ステップ7。83-7の調製：83-6 (129 mg、0.178 mmol) のエタノール (9 mL) 溶液に、パラジウム担持炭素 (10重量% Pd、40 mg、0.038 mmol) を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、反応物を一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空中で濃縮すると残渣が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30% 酢酸エチル) によって精製すると、83-7が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₅H₄₆F₅N₄O₇ : 729.32 ; 測定値 : 729.45。

【0826】

ステップ8。83-8の調製：83-7 (79 mg、0.109 mmol) のジクロロメタン (1.8 mL) 溶液に、TFA (0.62 mL、8.09 mmol) をゆっくり添加した。4時間後、混合物を減圧下で濃縮し、ほぼ乾固させた。得られた残渣を酢酸エチル (10 mL) に溶かし、水 (8 mL)、飽和NaHCO₃ (水性) (8 mL) により洗浄し、分離した。水層を酢酸エチル (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空中で濃縮すると、83-8が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₁H₃₈F₅N₄O₇ : 673.26 ; 測定値 : 673.10。

【0827】

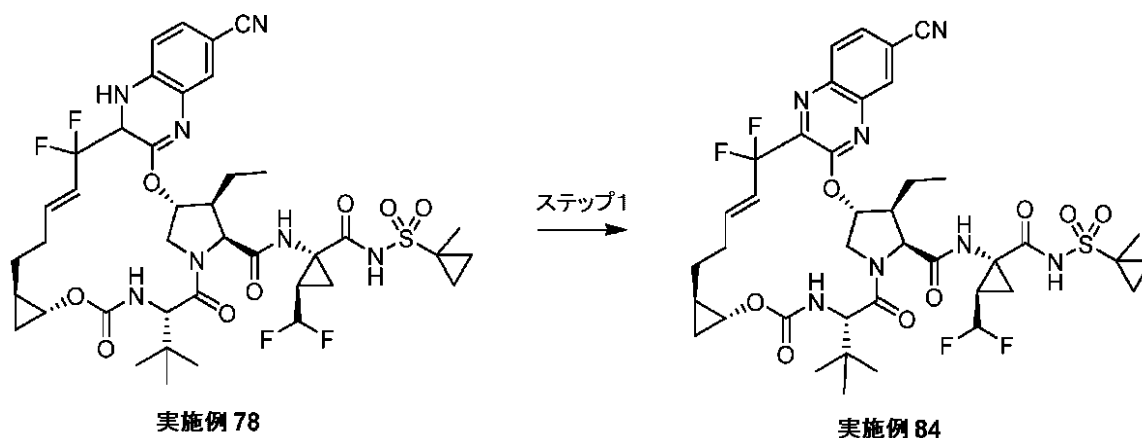
ステップ9。実施例83の調製：アルゴン下、アセトニトリル (4 mL) 中の83-8 (72 mg、0.107 mmol) と中間体A10 (66 mg、0.217 mmol) の混合物に、HATU (84 mg、0.221 mmol、Oakwood) およびDIPEA (0.095 mL、0.547 mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、酢酸エチル (20 mL) に溶かし、水性1N HCl (10 mL) により洗浄した。水層を酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を50% ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~50% 酢酸エチル) および分取逆相HPLC (0.1% トリフ

ルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中50～100%アセトニトリル)によって精製すると、実施例83のトリフルオロ酢酸塩が得られた。HPLC分析による保持時間: 9.12分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₀F₇N₆O₉S: 923.32; 測定値: 923.10。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.26 (s, 1H), 8.01–7.91 (m, 2H), 7.78–7.63 (m, 1H), 5.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.83 (td, J_{H-F}=61Hz, J=6.0Hz, 1H), 4.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.42 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.22–4.11 (m, 1H), 3.72–3.66 (m, 1H), 2.71–2.49 (m, 2H), 2.18–1.94 (m, 3H), 1.90–1.75 (m, 3H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.60–1.48 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50–1.24 (m, 4H), 1.22–1.18 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.07–0.84 (m, 5H), 0.81–0.64 (m, 1H), 0.54–0.44 (m, 1H).

【0828】

(実施例84) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR)–5-tert-ブチル–14-シアノ–N–[(1R, 2R)–2–(ジフルオロメチル)–1–{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]–9-エチル–18, 18-ジフルオロ–3, 6-ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 21, 22, 22a-ドデカヒドロ–8H–7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン–8-カルボキサミドの調製。

【化308】



【0829】

ステップ1: 実施例84の調製。粗製実施例78 (8.7mg, 0.01mmol)をACN (0.3mL)に再度溶解させ、DDQ (3.4mg, 0.015mmol)により処理した。10分後、この溶液を逆相HPLC (Gemini 5u C18 110 Åカラム、50～100% ACN/H₂O+0.1% TFA)により直接精製して凍結乾燥すると、実施例84のTFA塩が得られた。HPLC分析による保持時間: 8.385分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₄₇F₄N₇O₈S: 861.90; 測定値: 862.89。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.21 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 6.32 (m, 2H), 5.97–5.61 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.58–4.13 (m, 4H), 3.71–3.49 (m, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.00–1

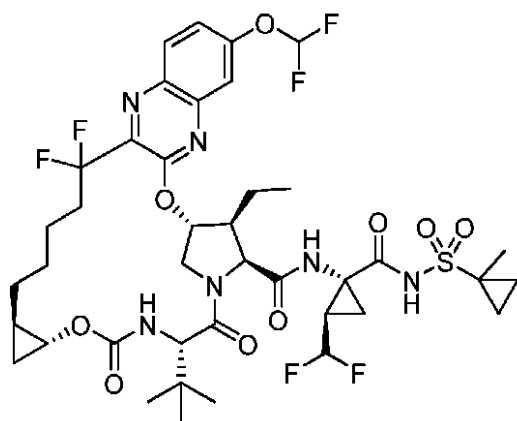
. 80 (m, 3H), 1.56-1.20 (m, 10H), 1.20 (m, 3H), 1.07 (m, 8H), 0.98-0.82 (m, 3H), 0.55 (m, 1H).

【0830】

(実施例85) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-14-(ジフルオロメトキシ)-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

10

【化309】



実施例85

20

【0831】

実施例85は、ステップ3において83-2の代わりに中間体E7を使用することにより、実施例83と同様に調製した。HPLC分析による保持時間：8.725分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₀F₆N₆O₉S : 904.92 ; 測定値 : 905.16。 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 9.23 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.03 (dd, 1H), 5.94-5.65 (m, 3H), 4.57-4.14 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 3H), 1.82-1.77 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.57-1.33 (m, 10H), 1.20 (m, 3H), 1.06-0.87 (m, 12H), 0.87 (m, 2H), 0.48 (m, 1H).

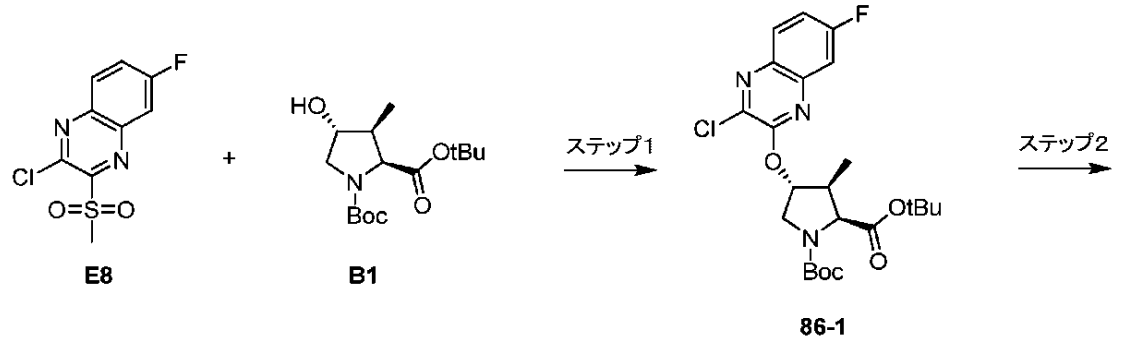
30

【0832】

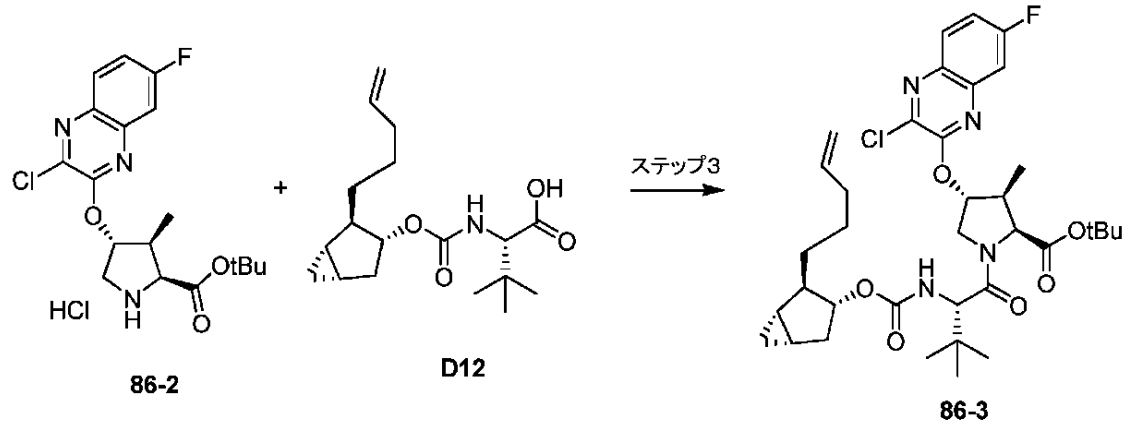
(実施例86) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-15-フルオロ-10-メチル-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

40

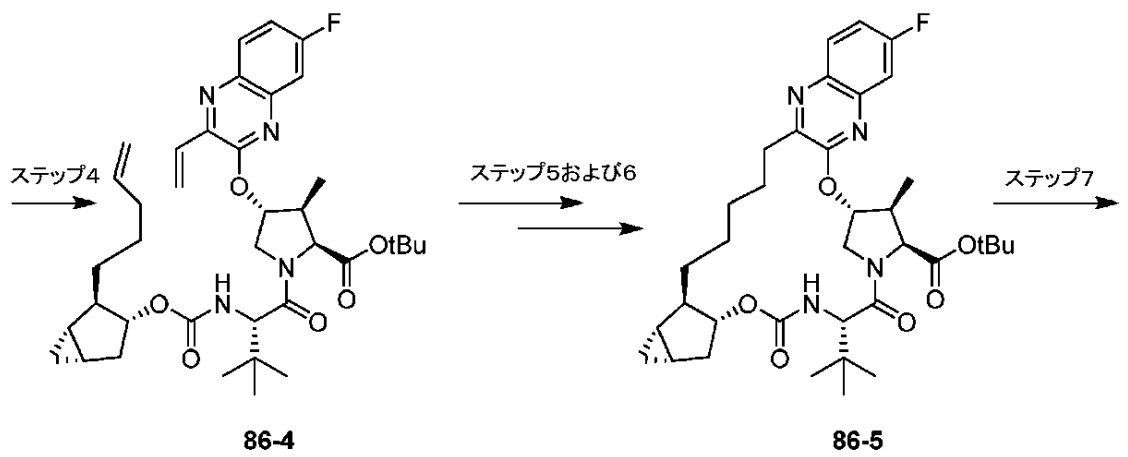
【化 3 1 0】



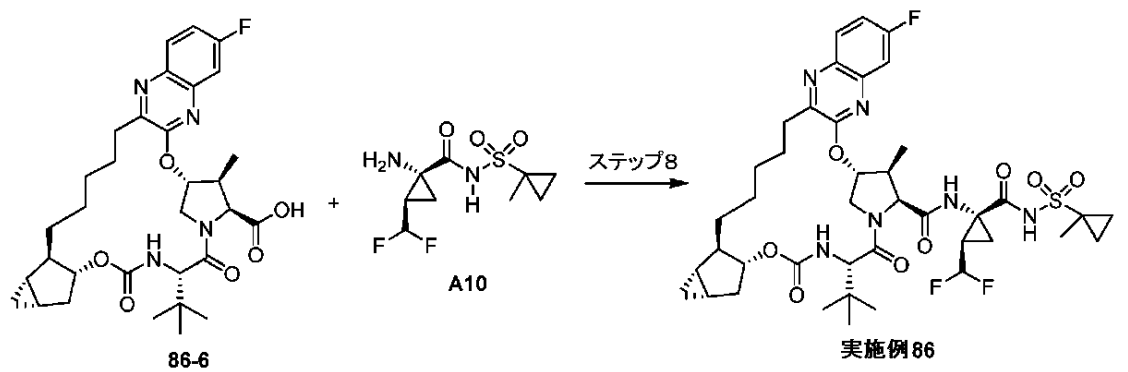
10



20



30



40

【 0 8 3 3】

ステップ1。86-1の調製：E8（1.5 g、5.75 mmol）およびB1（1.5 g、5.75 mmol）を反応させる。

50

9 g、6.34 mmol) の MeCN (50 mL) 溶液に、Cs₂CO₃ (3.09 g、9.49 mmol) を添加する。この反応混合物を室温で 60 時間攪拌した後、セライトで濾過し、濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (5~35% EtOAc/ヘキサン) によって精製すると、生成物 86-1 が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₃H₃₀ClFN₃O₅-Boc : 482.13 ; 測定値 : 382.04。

【0834】

ステップ 2。86-2 の調製 : 86-1 (747 mg、1.55 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に HCl (5 mL、ジオキサン中 4 M) を添加し、3 時間攪拌する。反応混合物を濃縮すると残渣が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₁₈H₂₃Cl₂FN₃O₃-HCl : 382.13 ; 測定値 : 382.08。

10

【0835】

ステップ 3。86-3 の調製 : EtOAc (9 mL) および NMP (1 mL) 中の、86-2 (397 mg、0.95 mmol)、D12 (308 mg、0.95 mmol)、および BEP (312 mg、1.14 mmol) の溶液に、DIPEA (0.7 mL、3.8 mmol) を添加し、この反応物を 50 °C で一晩攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液により反応をクエンチして EtOAc で抽出し、続いてブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルにより精製すると、86-3 が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₄₉ClFN₄O₆ : 687.33 ; 測定値 : 687.44。

20

【0836】

ステップ 4。86-4 の調製 : 86-3 (266 mg、0.39 mmol)、TEA (0.08 mL、0.58 mmol)、およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム (78 mg、0.58 mmol) の EtOH (8 mL) 溶液に、PdCl₂(dppf) (32 mg、0.04 mmol) を添加した。この反応物を N₂ により 10 分間脱気し、1 時間 75 °C に加熱した。飽和 NaHCO₃ 溶液により反応をクエンチして EtOAc で抽出し、続いてブラインで洗浄して硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0~25% EtOAc/ヘキサン) を使用して精製すると、86-4 が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₅₂FN₄O₆ : 679.39 ; 測定値 : 679.52。

30

【0837】

ステップ 5 および 6。86-5 の調製 : 86-4 (262 mg、0.38 mmol) の DCE (50 mL) 溶液に、Zhan 1B 触媒 (28 mg、0.04 mmol) を添加し、この反応物を N₂ で 25 分間脱気した。反応物を 100 °C に 1 時間加熱し、室温まで冷却して濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0~30% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製すると、オレフィン生成物 (182 mg ; LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₄₈FN₄O₆ : 651.36 ; 測定値 : 651.38) が得られ、これを EtOH (5 mL) および EtOAc (1 mL) に溶かし、Pd/C (10%、55 mg) により処理した。雰囲気水を水素に置き換えて、室温で 1.25 時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、EtOAc により洗浄して濃縮すると 86-5 が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₀FN₄O₆ : 653.37 ; 測定値 : 653.46。

40

【0838】

ステップ 7。86-6 の調製 : 86-5 (182 mg、0.28 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に TFA (3 mL) を添加し、室温で 18 時間攪拌した。反応物を EtOAc により希釈して H₂O により洗浄し、飽和 NaHCO₃ 溶液を用いて塩基性化して pH 7 とし、1 M クエン酸溶液により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮すると、86-6 の残渣が得られ、これをさらに精製することなく引き続き使用した。LCMS-ES

50

I^+ (m/z): $[M+H]^+$ 計算値 $C_{32}H_{42}FN_4O_6$: 597.31; 測定値: 597.15。

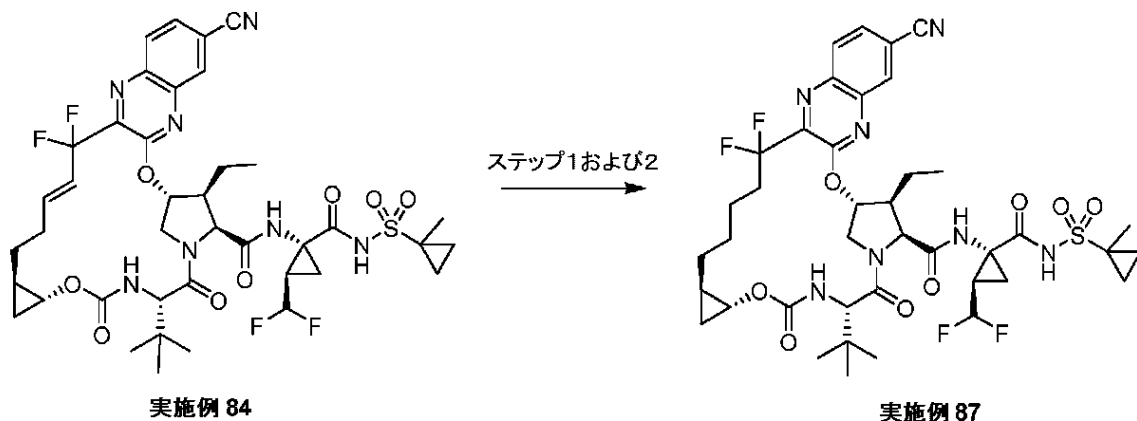
【0839】

ステップ8。実施例86の調製: 86-6 (24 mg, 0.04 mmol)、中間体A10 (18 mg, 0.06 mmol)、TBTU (23 mg, 0.07 mmol)、およびDMAP (7 mg, 0.06 mmol)のDMF (3 mL)溶液に、DIPEA (35 μ L, 0.20 mmol)を添加し、この反応物を室温で3時間攪拌した。追加の中間体A10 (18 mg, 0.06 mmol)、TBTU (23 mg, 0.07 mmol)、DMAP (7 mg, 0.06 mmol)、およびDIPEA (35 μ L, 0.20 mmol)を添加し、この反応物を室温で16時間攪拌した。粗製物質を、逆相HPLC (Gemini、30~85% ACN/ H_2O +0.1% TFA)により精製して凍結乾燥すると、実施例86がTFA塩として得られた。HPLC分析による保持時間: 9.25分。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ 計算値 $C_{41}H_{54}F_3N_6O_8S$: 847.37; 測定値: 847.18。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.13-7.84 (m, 2H), 7.59-7.21 (m, 2H), 6.07-5.58 (m, 2H), 5.00 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.20 (dd, $J=12.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.11-2.94 (m, 3H), 2.92-2.70 (m, 4H), 2.32-2.14 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.77 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.74-1.21 (m, 15H), 1.21-1.01 (m, 10H), 1.00-0.84 (m, 2H), 0.60 (m, 1H), 0.53 (m, 1H)。

【0840】

(実施例87) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-14-シアノ-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化311】



【0841】

ステップ1および2。実施例87の調製。実施例84 (100 mg, 0.11 mmol)のEtOAc (3 mL)溶液にPd/C (10重量% Pd, 30 mg)を添加した。反応容器を H_2 で2回パージし、1 atmの H_2 下、室温で6時間攪拌した。この時間の後、反応混合物をセライトパッドを通して濾過し、濃縮した。この反応によりキノキサリン

環が還元された。粗製物質をACN（5 mL）に再度溶解させ、DDQ（34 mg、0.15 mmol）により処理した。1時間後、この溶液を逆相HPLC（Gemini 5 μ C18 110 Åカラム、50～100% ACN/H₂O+0.1% TFA）により直接精製して凍結乾燥すると、実施例87のTFA塩が得られた。HPLC分析による保持時間：8.463分。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺計算値C₄₀H₄₉F₄N₇O₈S：863.92；測定値：864.18。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 9.24（s, 1H），8.27（d, 1H），8.20（d, 1H），7.91（dd, 1H），5.93–5.82（m, 3H），4.88（m, 1H），4.58–4.13（m, 5H），3.71–3.49（m, 3H），2.59（m, 2H），2.03–1.96（m, 3H），1.82–1.77（m, 3H），1.65–1.35（m, 11H），1.20（m, 3H），1.06–0.87（m, 8H），0.71（m, 2H），0.48（m, 1H）。

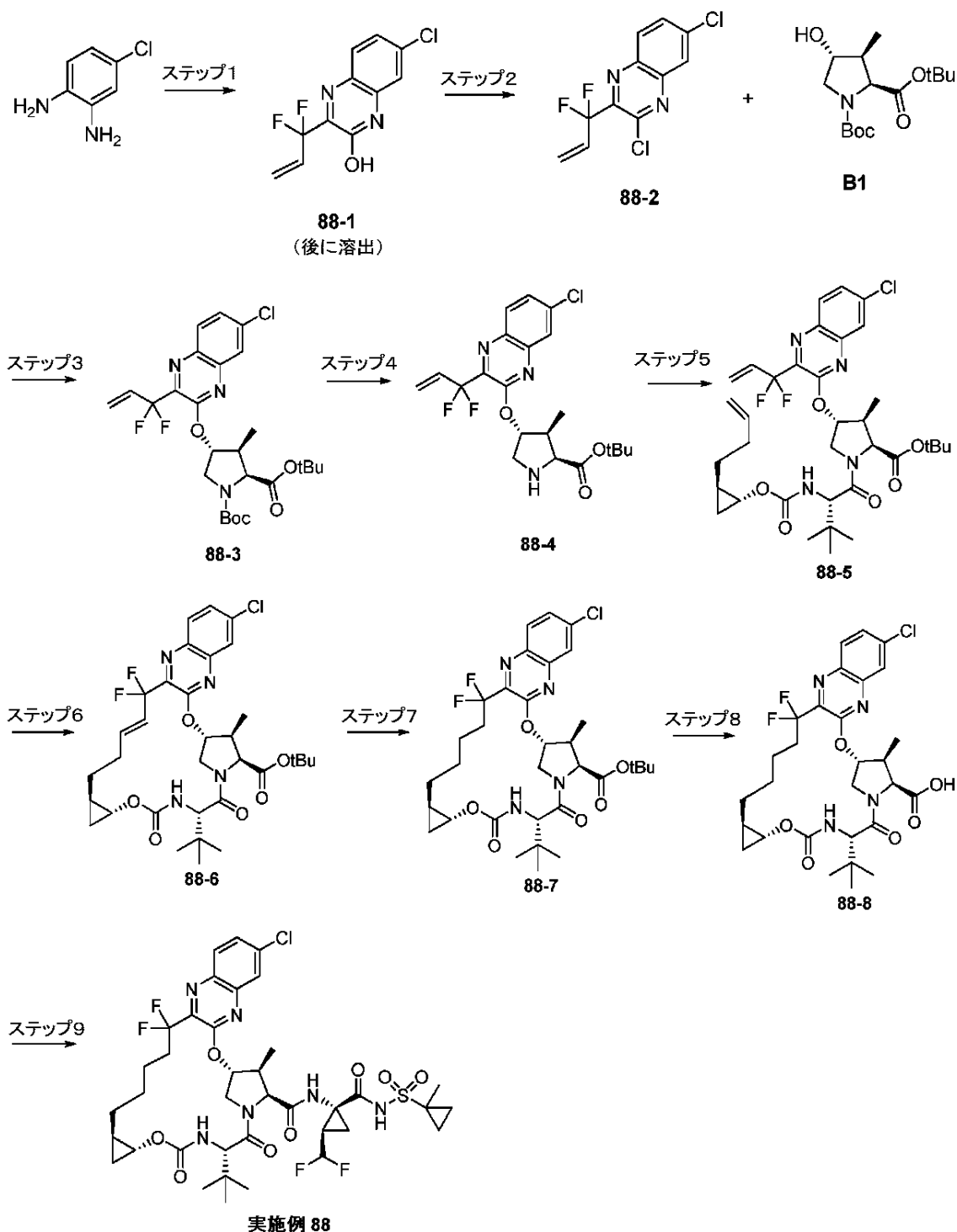
【0842】

（実施例88）（1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR）-5-tert-ブチル-14-クロロ-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-18, 18-ジフルオロ-9-メチル-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製

10

20

【化 3 1 2】



【0 8 4 3】

ステップ1. 88-1の調製：3, 3-ジフルオロ-2-オキソペンター-4-エン酸 (1.52 g、10.1 mmol) のDMF (14 mL) 溶液に、HATU (4.56 g、12 mmol) をゆっくり添加した。次に、DMF (20 mL) 中の4-クロロベンゼン-1, 2-ジアミン (1.43 g、10 mmol) とDIPEA (2.1 mL、12 mmol) の混合物を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、水性1N HCl (30 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (5×40 mL) で抽出した。合わせた有機物を無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~45%酢酸エチル) によって精製すると、中間体88-1が後に溶出する生成物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) :

10

20

30

40

50

δ 12.1 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.33–7.31 (m, 1H), 6.61–6.48 (m, 1H), 5.96–5.90 (m, 1H), 5.67–5.63 (m, 1H).

【0844】

ステップ2. 88-2の調製：中間体88-1 (648 mg、2.53 mmol) のDMF (2 mL) 溶液をPOCl₃ (0.49 mL、5.26 mmol) により処理し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、EtOAc (20 mL) により希釈し、激しく攪拌しながら水 (15 mL) にゆっくり添加した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。続いて、合わせた有機物を水性飽和炭酸水素ナトリウムおよびブラインにより洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧下で濃縮すると、中間体88-2が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.184 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=9.4, 2 Hz, 1H), 6.56–6.43 (m, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.70 (d, J=10.8 Hz, 1H).

10

【0845】

ステップ3. 88-3の調製：DMF (9 mL) 中の中間体88-2 (425 mg、1.54 mmol) および中間体B1 (570 mg、1.89 mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (660 mg、2.03 mmol) を室温で添加した。反応混合物を85℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却した後、水 (40 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (4×30 mL) で抽出した。合わせた有機物を50%ブライン (75 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧下で濃縮した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~20%酢酸エチル) によって精製すると、88-3が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₂₆H₃₃ClF₂N₃O₅ : 540.20 ; 測定値 : 540.12.

20

【0846】

ステップ4. 88-4の調製：キノキサリンエーテル88-3 (458 mg、0.848 mmol) を、室温で酢酸tert-ブチル (4.2 mL) およびジクロロメタン (1.2 mL) に溶解させた。MeSO₃H (0.30 mL、4.67 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。EtOAc (20 mL) および水性飽和NaHCO₃ (30 mL) の攪拌混合物に、反応混合物を移送した。相を分離し、水相をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄ で乾燥して濾過し、真空で濃縮するとアミン88-4が黄色固体膜状物として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₂₁H₂₅ClF₂N₃O₃ : 440.15 ; 測定値 : 440.29.

30

【0847】

ステップ5. 88-5の調製：アルゴン下、アセトニトリル (10 mL) 中の88-4 (320 mg、0.727 mmol) および中間体D11 (237 mg、0.880 mmol) の混合物に、HATU (360 mg、0.947 mmol、Oakwood) およびDIPEA (0.51 mL、2.91 mmol) を添加した。反応混合物を一晩攪拌した後、減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中0~20%酢酸エチル) によって精製すると、88-5が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₅H₄₆ClF₂N₄O₆ : 691.30 ; 測定値 : 691.50.

40

【0848】

ステップ6. 88-6の調製：DCE (100 mL) 中の88-5 (390 mg、0.564 mmol) およびZhan 1B触媒 (55 mg、0.075 mmol、Strem) の混合物を、アルゴンにより15分間脱酸素した。次に、この混合物を110分間加熱して還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、真空で濃縮した。得られた残渣をシ

50

リカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～25%酢酸エチル）によって精製すると、88-6が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₃H₄₂ClF₂N₄O₆ : 663.27 ; 測定値 : 663.33。

【0849】

ステップ7。88-7の混合物の調製：88-6（90mg、0.136mmol）のエタノール（9mL）溶液に、ロジウム担持アルミナ（5重量%Rh、31mg、0.015mmol）を添加した。この雰囲気の水素に置き換え、混合物を一晩撹拌した。反応物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。LC/MS分析により、約60%の出発原料が残存していることが示された。残渣のエタノール（8mL）溶液を、ロジウム担持アルミナ（5重量%Rh）（25mg）を利用する水素化条件に再度一晩さらした。反応物をセライトで濾過し、エタノールにより洗浄した。濾液を真空で濃縮すると残渣が得られ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%酢酸エチル）によって精製すると、88-7が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₃H₄₄ClF₂N₄O₆ : 665.28 ; 測定値 : 665.48。

【0850】

ステップ8。88-8の調製：88-7（52mg、0.078mmol）のジクロロメタン（2mL）溶液に、TFA（0.45mL、5.86mmol）をゆっくり添加した。3時間後、混合物を減圧下で濃縮し、ほぼ乾固させた。得られた残渣を酢酸エチル（10mL）に溶かし、水（8mL）、飽和NaHCO₃（水性）（8mL）により洗浄し、分離した。水層を酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機物をブライン（10mL）で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮すると、88-8が得られ、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₉H₃₆ClF₂N₄O₆ : 609.22 ; 測定値 : 609.42。

【0851】

ステップ9。実施例88の調製：アルゴン下、アセトニトリル（2.5mL）中の88-8（45mg、0.074mmol）および中間体A10（49mg、0.161mmol）の混合物に、HATU（58mg、0.153mmol、Oakwood）およびDIPEA（0.065mL、0.374mmol）を添加した。反応混合物を一晩撹拌した後、酢酸エチル（15mL）に溶かし、水性1N HCl（10mL）により洗浄した。水層を酢酸エチルにより3回抽出した。合わせた有機物を50%ブラインにより洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濾過し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%酢酸エチル）および分取逆相HPLC（0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中50～100%アセトニトリル）によって精製すると、実施例88のトリフルオロ酢酸塩が得られた。HPLC分析による保持時間：8.92分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₈H₄₈ClF₄N₆O₈S : 859.28 ; 測定値 : 859.42。¹H NMR（400MHz, CD₃OD）： δ 9.23 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.81 (td, J_{H-F}=56Hz, J=6.0Hz, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 4.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.43 (d, J=12Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.22-4.16 (dd, J=12, 4Hz, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.61-2.48 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 1.08-1.01 (m, 3H), 1.01-0.94 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.80-0.68 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 1H)。

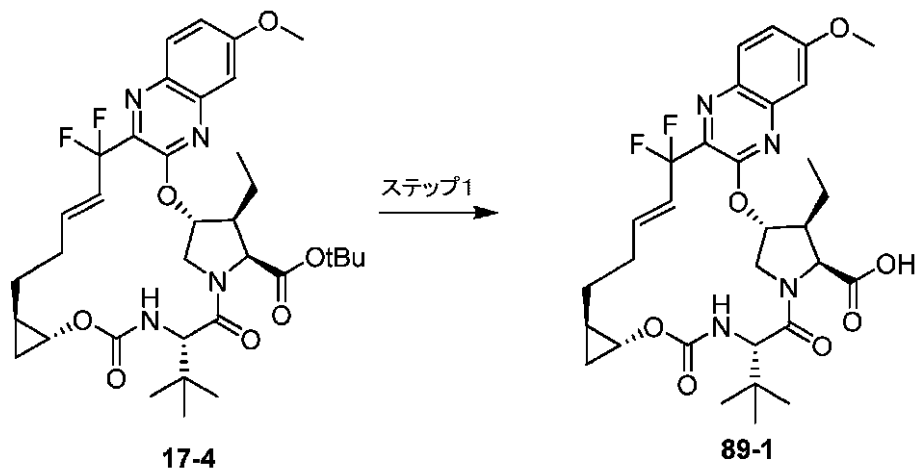
【0852】

(実施例89) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 19E, 22aR) - 5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R) - 2-(ジフルオロメチル) - 1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル] - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 21, 22, 22a-ドデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

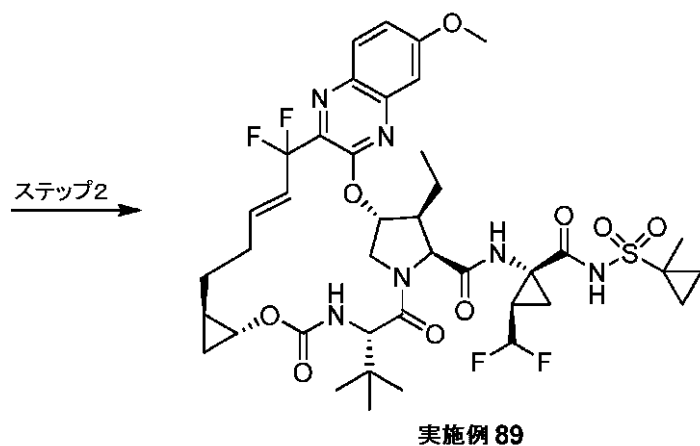
【0853】

【化313】

10



20



30

【0854】

ステップ1。89-1の調製：DCM (0.4 mL) 中の17-4 (95 mg、0.14 mmol) をTFA (0.4 mL) により処理し、室温で2時間撹拌した。反応混合物をDCM (5 mL) により希釈し、次に、水および飽和炭酸水素ナトリウムで処理してpH 6.5にした。層を分離し、有機相を水でもう一回洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮すると89-1が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₃₁H₃₉F₂N₄O₇ : 617.3 ; 測定値 : 616.7。

40

【0855】

ステップ2。実施例89の調製：DMF (0.4 mL) 中の、ステップ1に由来する89-1 (41 mg、0.066 mmol)、中間体A10 (24 mg、0.079 mmol)、HATU (30 mg、0.079 mmol)、およびDIPEA (0.057 mL、0.33 mmol) の混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を2N HCl (1 mL) により希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。粗生成物の混合物を分取逆相HPLC (0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中10~99%アセトニトリル) によって精製すると、実施例89が得られた。HP

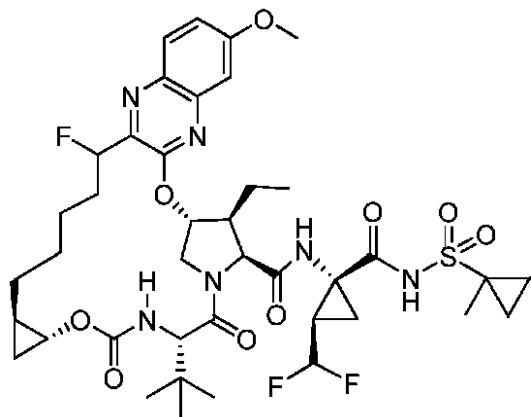
50

LC分析による保持時間：8.65分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₁F₄N₆O₉S : 867.3 ; 測定値：866.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.890 (s, 1H), 7.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.30-5.93 (m, 2H), 5.92 (td, J_{H-F}=52Hz, J=6.8Hz, 1H), 5.47 (d, J=10Hz, 1H), 4.53 (d, J=12Hz, 1H), 4.48 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.42 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.07 (dd, J=11.6, 3.2Hz, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.56-1.36 (m, 2H), 1.26 (m, 1H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 0.53 (m, 1H).

【0856】

(実施例90) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)-5-tert-ブチル-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-9-エチル-18-フルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化314】



実施例90

【0857】

分取逆相HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸緩衝剤を含む、水中60~88%アセトニトリル)により化合物17の合成のさらなる精製により、少量の副生成物として実施例93を単離することができた。HPLC分析による保持時間：8.64分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₄F₃N₆O₉S : 851.4 ; 測定値：851.4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.93 (br s, 1H), 7.88 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.91 (td, J_{H-F}=136Hz, J=8Hz, 1H), 5.81 (td, J_{H-F}=52Hz, J=8Hz, 1H), 5.30 (d, J=9.7Hz, 1H), 4.44 (d, J=12.0H

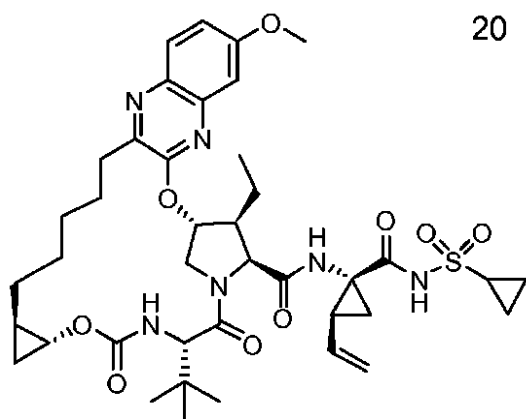
z, 1H), 4.38 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.71–1.52 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.21 (t, $J=8.0$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.05–0.90 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.66 (m, 1H), 0.48 (m, 1H).

【0858】

10

(実施例91) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR)–5–tert–ブチル–N–{(1R, 2S)–1–[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]–2–エテニルシクロプロピル}–9–エチル–14–メトキシ–3, 6–ジオキソ–1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a–テトラデカヒドロ–8H–7, 10–メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12–b]キノキサリン–8–カルボキサミドの調製。

【化315】



20

20

実施例91

30

実施例91は、ステップ8において中間体A10の代わりに中間体A1を使用して、実施例1と同様に調製した。実施例91のTFA塩が単離された。HPLC分析による保持時間：8.72分。LCMS–ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₅N₆O₉S : 795.96 ; 測定値 : 795.94。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.03 (s, 1H) ; 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) ; 7.24 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H) ; 7.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1H) ; 5.90 (d, $J=3.6$ Hz, 1H) ; 5.68 (m, 1H) ; 5.25 (d, $J=17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H) ; 5.10 (d, $J=11.2, 1.6$ Hz, 1H) ; 4.57 (d, $J=6.8$ Hz, 1H) ; 4.39 (br s, 1H) ; 4.37 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) ; 4.16 (dd, $J=12.8, 4.4$ Hz, 1H) ; 3.93 (s, 3H) ; 3.77–3.72 (m, 1H) ; 3.02–2.88 (m, 1H) ; 2.86–2.75 (m, 1H) ; 2.64–2.54 (m, 1H) ; 2.18 (q, $J=8.8$ Hz, 1H) ; 1.90–1.66 (m, 4H) ; 1.66–1.40 (m, 6H) ; 1.38–1.32 (m, 1H) ; 1.30–1.20 (m, 5H) ; 1.10 (s, 9H) ; 1.14–1.02 (m, 2H) ; 0.77–0.68 (m, 1H) ; 0.54–0.45 (m, 1H).

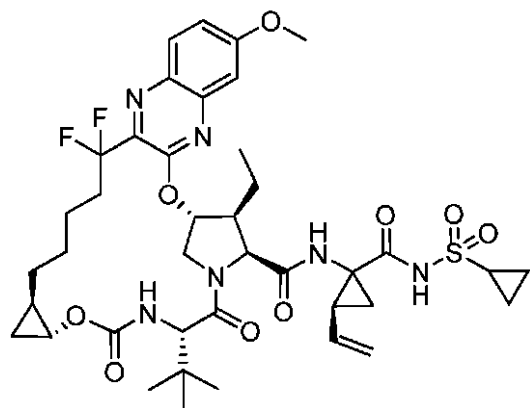
40

50

【0859】

(実施例92) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-N- { (1R, 2S) - 1- [(シクロプロピルスルホニル) カルバモイル] - 2-エチニルシクロプロピル } - 9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ [18, 19] [1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-b] キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化316】



実施例 92

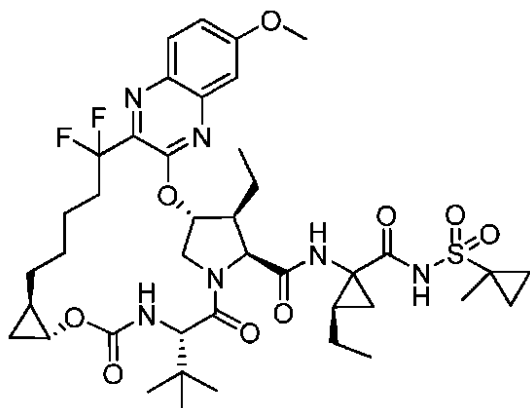
【0860】

実施例92は、実施例17と同様の方法で、ステップ7において中間体A10の代わりに中間体A1を使用して調製した。実施例92が単離された。HPLC分析による保持時間：8.75分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値C₄₀H₅₃F₂N₆O₉S : 831.36 ; 測定値 : 831.25。 ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 9.98 (s, 1H), 7.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.40-7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.91 (d, J=3.8 Hz, 1H), 5.86-5.64 (m, 1H), 5.34 (d, J=9.7 Hz, 1H), 5.21 (d, J=17.2 Hz, 1H), 5.10 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.53-4.26 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.73-3.57 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.64-2.37 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.88-1.55 (m, 4H), 1.55-1.12 (m, 10H), 1.07 (s, 9H), 1.02-0.78 (m, 5H), 0.78-0.61 (m, 1H), 0.47 (q, J=7.3, 6.2 Hz, 1H).

【0861】

(実施例93) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) - 5-tert-ブチル-9-エチル-N- [(2R) - 2-エチル-1- { [(1-メチルシクロプロピル) スルホニル] カルバモイル } シクロプロピル] - 18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ [18, 19] [1, 10, 3, 6] ジオキサジアザシクロノナデシノ [11, 12-b] キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 3 1 7】



実施例 93

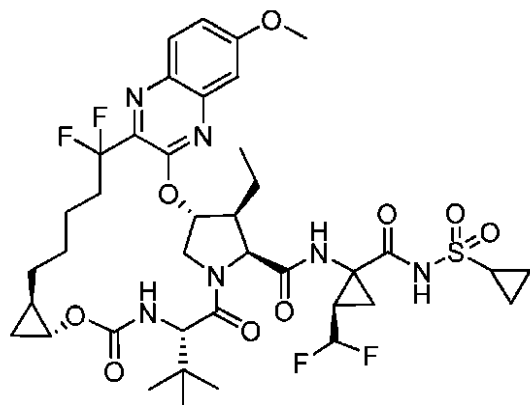
【0 8 6 2】

実施例 93 は、実施例 17 と同様の方法で、ステップ 7 において中間体 A 10 の代わりに中間体 A 4 を使用して調製した。実施例 93 が単離された。HPLC 分析による保持時間：8.03 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₇F₂N₆O₉S : 847.39 ; 測定値 : 846.99。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.41 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.35 (dd, J=35.7, 10.7 Hz, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.48 (m, 6H), 1.19 (m, 4H), 1.07 (s, 9H), 1.05-0.88 (m, 4H), 0.88-0.75 (m, 1H), 0.67 (m, 1H), 0.47 (m, 1H).

【0 8 6 3】

(実施例 94) (1aR, 5S, 8S, 9S, 10R, 22aR) -5-tert-ブチル-N-[(2R)-1-[(シクロプロピルスルホニル)カルバモイル]-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル]-9-エチル-18, 18-ジフルオロ-14-メトキシ-3, 6-ジオキソ-1, 1a, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 18, 19, 20, 21, 22, 22a-テトラドデカヒドロ-8H-7, 10-メタノシクロプロパ[18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-8-カルボキサミドの調製。

【化 3 1 8】

**実施例 94**

【0864】

実施例 94 は、実施例 17 と同様の方法で、ステップ 7 において中間体 A10 の代わりに中間体 A9 を使用して調製した。実施例 94 が単離された。HPLC 分析による保持時間：8.71 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₉H₅₁F₄N₆O₉S : 855.34 ; 測定値 : 855.26。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1H), 8.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=12 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.95 (td, J_{HF}=5.2 Hz, J=8 Hz, 1H), 5.50 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J=26.4, 10.7 Hz, 2H), 4.13 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.33 (m, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H), 1.00-0.95 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 0.51 (m, 1H).

【0865】

(実施例 95) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) - 6-tert-ブチル-15-シアノ-N-[(1R, 2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-19, 19-ジフルオロ-10-メチル-4, 7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

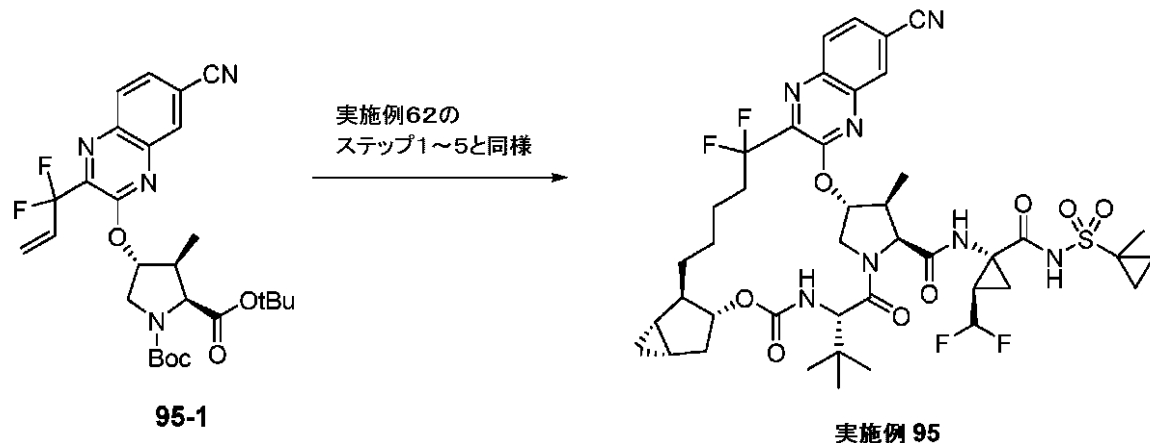
10

20

30

40

【化 3 1 9】



10

【0 8 6 6】

中間体 95-1 は、中間体 46-2 と同様の方法で、ステップ 1 において中間体 E 3 の代わりに中間体 E 6 を使用して調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₂₇H₃₃F₂N₄O₅ : 531.24 ; 測定値 : 531.2。

【0 8 6 7】

実施例 95 は、実施例 62 と同様の方法で、ステップ 1 において中間体 46-2 の代わりに中間体 95-1 を使用し、かつステップ 5 において中間体 A 9 の代わりに中間体 A 10 を使用して調製した。実施例 95 が単離された。HPLC 分析による保持時間 : 8.86 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₂H₅₂F₄N₇O₈S : 890.35 ; 測定値 : 889.94。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.29 (m, 3H), 5.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.38 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.30-1.08 (m, 4H), 0.99 (s, 5H), 0.89 (m, 3H), 0.69 (s, 10H), 0.64 (m, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.11 (m, 1H), 0.01 (m, 1H)。

20

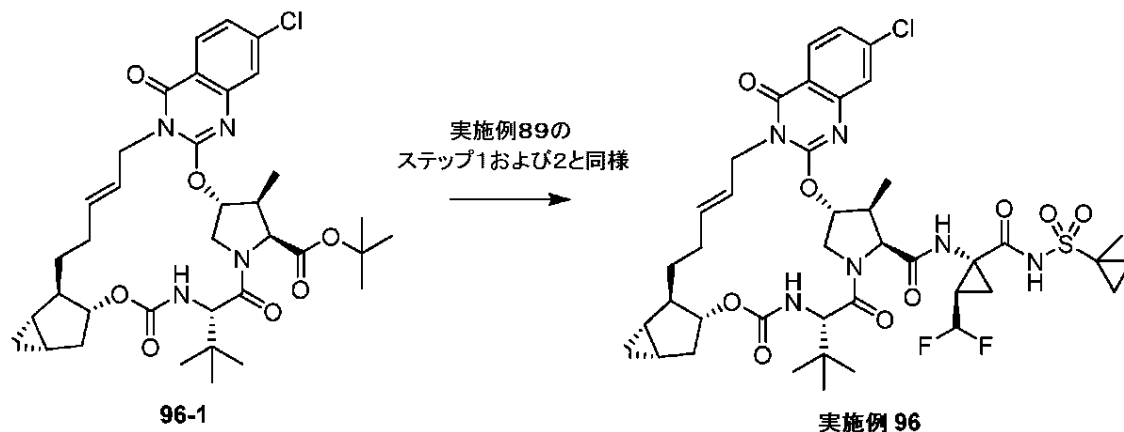
30

【0 8 6 8】

(実施例 96) (1a S, 2a R, 6 S, 9 S, 10 S, 11 R, 21 E, 24 a R, 24 b S) - 6-tert-ブチル-15-クロロ-N-[(1 R, 2 R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-10-メチル-4, 7, 18-トリオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 20, 23, 24, 24a, 24b-テトラデカヒドロ-1H, 9H, 18H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2': 18, 19][1, 10, 3, 6, 12]ジオキサトリアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キナゾリン-9-カルボキサミドの調製。

40

【化 3 2 0】



10

【0 8 6 9】

実施例 96 は、実施例 89 と同様の方法で、ステップ 1 において中間体 17-4 の代わりに中間体 96-1 を使用して調製した。中間体 96-1 は、実施例 17 の中間体 17-4 と同様の方法で、ステップ 1 において E3 の代わりに E9 を使用し、B4 の代わりに B1 を使用し、かつステップ 3 において中間体 D11 の代わりに中間体 D16 を使用して調製した。実施例 96 が単離された。HPLC 分析による保持時間：9.18 分。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₁H₅₂ClF₂N₆O₉S : 877.32 ; 測定値 : 877.61。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

δ 9.76 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.92 (m, 1H), 5.87-5.73 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.64-5.51 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.93 (m, 2H), 4.52-4.32 (m, 3H), 4.15-3.94 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.42-1.17 (m, 6H), 1.17-0.92 (m, 10H), 0.92-0.78 (m, 2H), 0.51-0.37 (m, 1H).

20

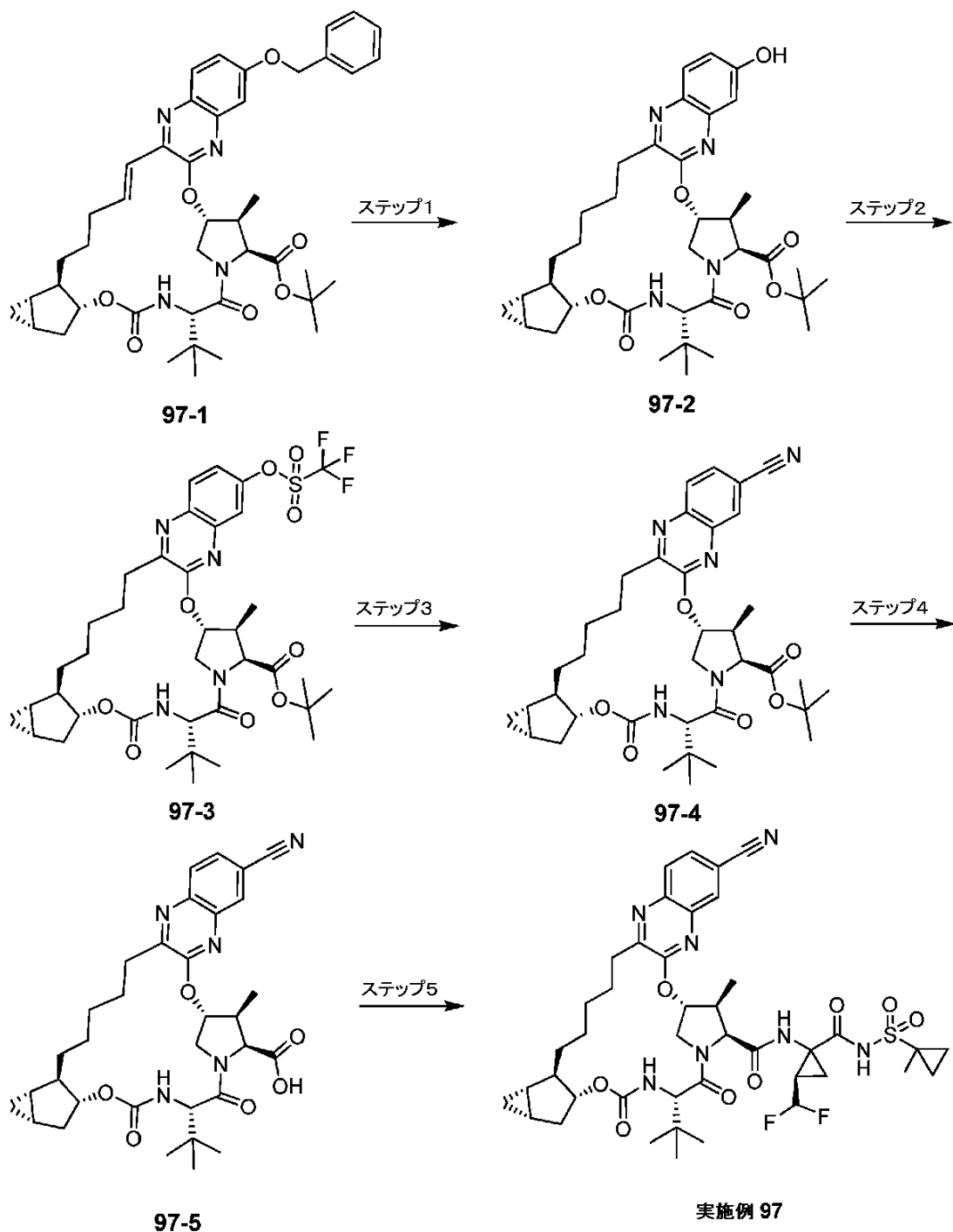
30

【0 8 7 0】

(実施例 97) (1aS, 2aR, 6S, 9S, 10S, 11R, 23aR, 23bS) -6-tert-ブチル-15-シアノ-N-[(2R)-2-(ジフルオロメチル)-1-{[(1-メチルシクロプロピル)スルホニル]カルバモイル}シクロプロピル]-10-メチル-4,7-ジオキソ-1a, 2, 2a, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 19, 20, 21, 22, 23, 23a, 23b-ヘキサデカヒドロ-1H, 9H-8, 11-メタノシクロプロパ[4', 5']シクロペンタ[1', 2':18, 19][1, 10, 3, 6]ジオキサジアザシクロノナデシノ[11, 12-b]キノキサリン-9-カルボキサミドの調製。

40

【化 3 2 1】



【0871】

中間体 97-1 は、中間体 79-5 と同様の方法で、ステップ 1 において E 5 の代わりに E 2 を使用して調製した。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₄₃H₅₅N₄O₇ : 739.41 ; 測定値 : 739.31。

【0872】

ステップ 1. 97-2 の調製。マクロ環状オレフィン 97-1 (0.84 g、1.14 mmol) をエタノール (114 mL) および酢酸エチル (114 mL) に溶解させた。アルゴンにより脱気した後、5% Pd/C (Degussa 型) 0.84 g を添加し、この混合物を 1 atm で 4 時間水素化した。セライトを通す濾過、濃縮、およびシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 40%~60% 酢酸エチルのグラジエント) により、中間体 97-2 が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 C₃₆H₅₁N₄O₇ : 651.38 ; 測定値 : 651.32。

【0873】

ステップ2. 97-3の調製。マクロ環フェノール97-2 (0.47 g, 0.73 mmol) およびトリエチルアミン (0.81 ml, 5.81 mmol) の氷冷DCM (3 mL) 溶液を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物の1 M塩化メチレン (0.18 ml, 1.09 mmol) 溶液で、滴下して処理した。反応物を2時間攪拌した後、水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水およびブラインにより洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濾過し、濃縮した。ヘキサン中5%~50%酢酸エチルのグラジエントを使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、第1の溶出ピークとして97-3が得られた (55 mg)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$: 783.33; 測定値: 782.96。

10

【0874】

ステップ3. 97-4の調製。DMF (2.6 mL) 中のマクロ環トリフレート97-3 (408 mg, 0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (30.11 mg, 0.03 mmol)、シアン化亜鉛 (98%, 61.21 mg, 0.52 mmol) の混合物を10分間脱気した。この反応物を80℃で1時間加熱した。追加のテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (60 mg) およびシアン化亜鉛 (120 mg) を添加し、加熱を30分間継続した。飽和塩化アンモニウム溶液により反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。ヘキサン中5%~70%酢酸エチルのグラジエントを使用して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、中間体97-4が得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6$: 660.38; 測定値: 660.10。

20

【0875】

ステップ4. 97-5の調製。97-4 (290 mg, 0.44 mmol) のDCM (1 mL) 溶液をTFA (0.5 mL) により処理し、一晩攪拌した。水を添加し、この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮した。ヘキサン中10%~70%酢酸エチルのグラジエントを使用して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製すると、中間体97-5 (216 mg) が白色固体として得られた。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{33}\text{H}_4\text{N}_5\text{O}_6$: 604.31; 測定値: 604.00。

30

【0876】

ステップ5. 実施例97の調製。97-5 (50 mg, 0.08 mmol)、HATU (37.79 mg, 0.1 mmol) の混合物をDMF (0.3 mL) 中で5分間攪拌し、次に、A10 (50 mg, 0.08 mmol) およびDIPEA (0.06 ml, 0.33 mmol) を添加した。室温で45分後では、反応は完了しなかった (LCMS)。さらにA10 (20 mg) を添加し、2時間攪拌した。1 N HCl (2 mL) を添加し、この混合物をDCMで抽出した。ヘキサン中30%~65%酢酸エチルのグラジエントを使用して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。合わせた生成物のフラクションは残留DMFを含有していた。水を添加すると、沈殿物が生じた (14 mg)。濾液を酢酸エチルで抽出し、抽出物を沈殿物と一緒にした。得られた溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過し、濃縮して減圧下で乾燥すると実施例97が得られた。HPLC分析による保持時間: 9.06分。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値 $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_8\text{S}$: 854.98; 測定値: 853.88。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6-5.65 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.70 (m, 5H), 2.28-2.08 (m, 1H), 2.04-1.30 (

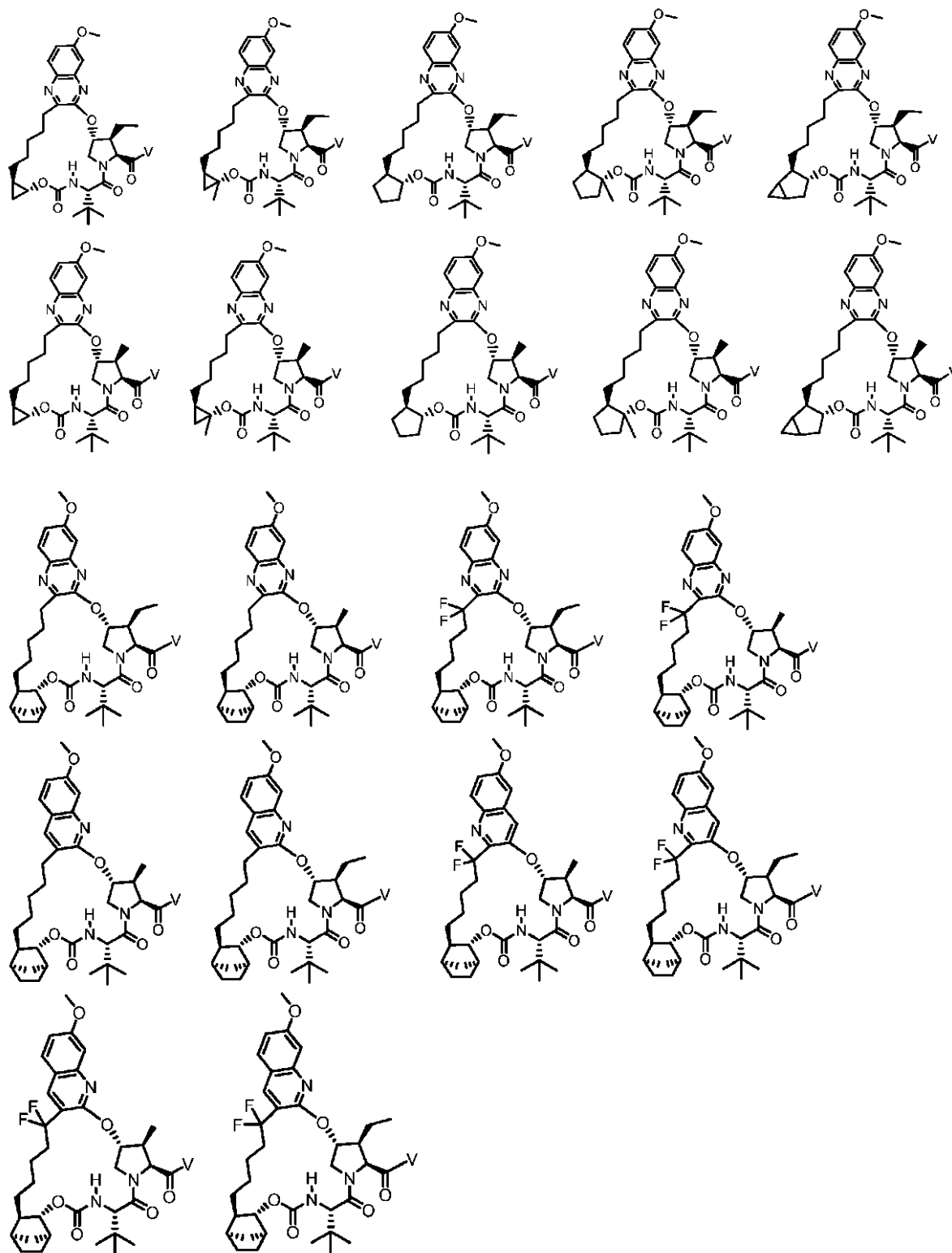
40

50

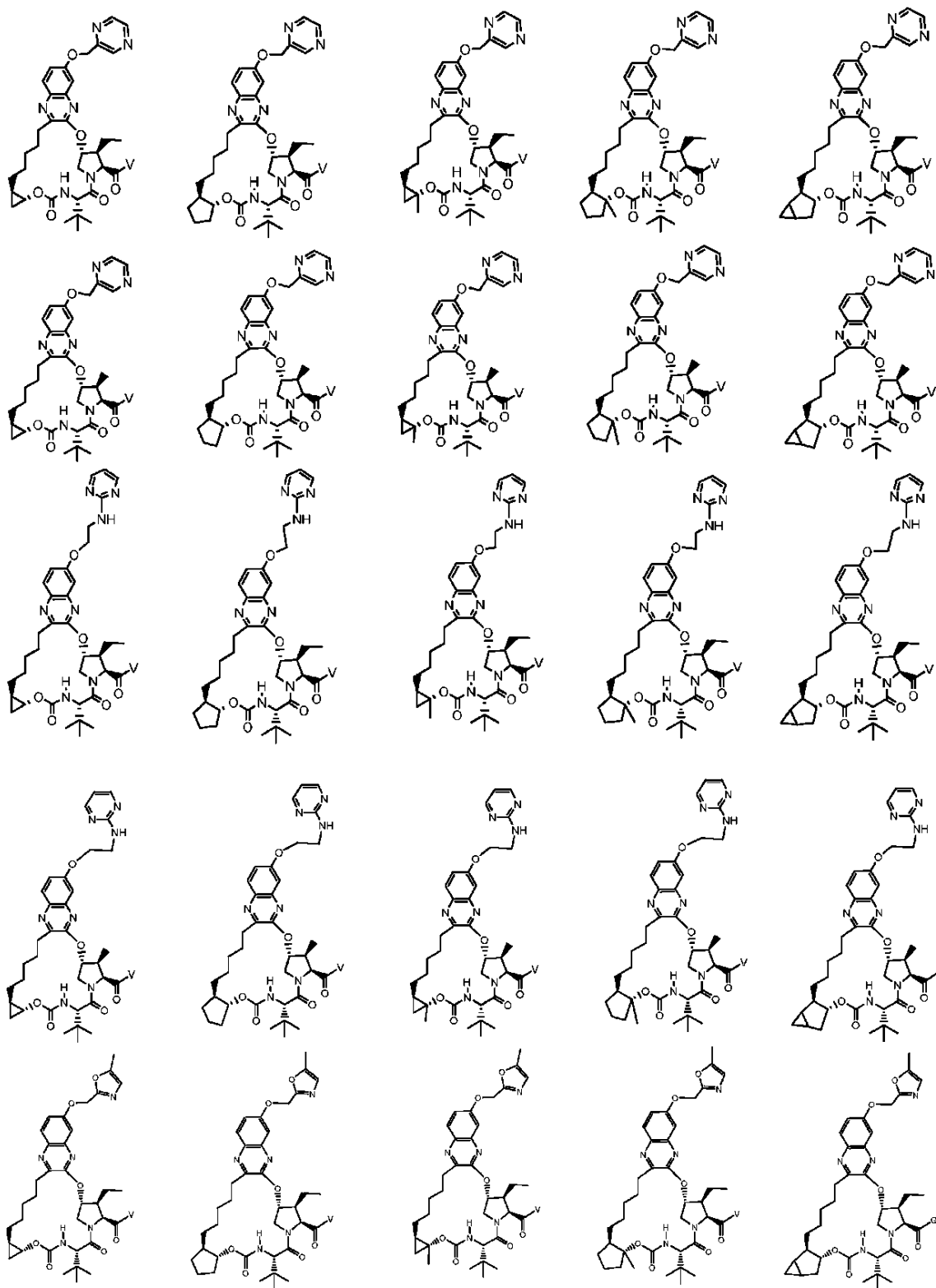
m, 12H), 1.29–1.09 (m, 9H), 1.08–0.96 (m, 4H), 0.85–0.67 (m, 3H), 0.43 (m, 1H), 0.34 (m, 1H), 0.19–0.03 (m, 1H).

以下の化合物は、本開示の合成法を用いてか、または当分野において一般に周知の手段により作製され得る。

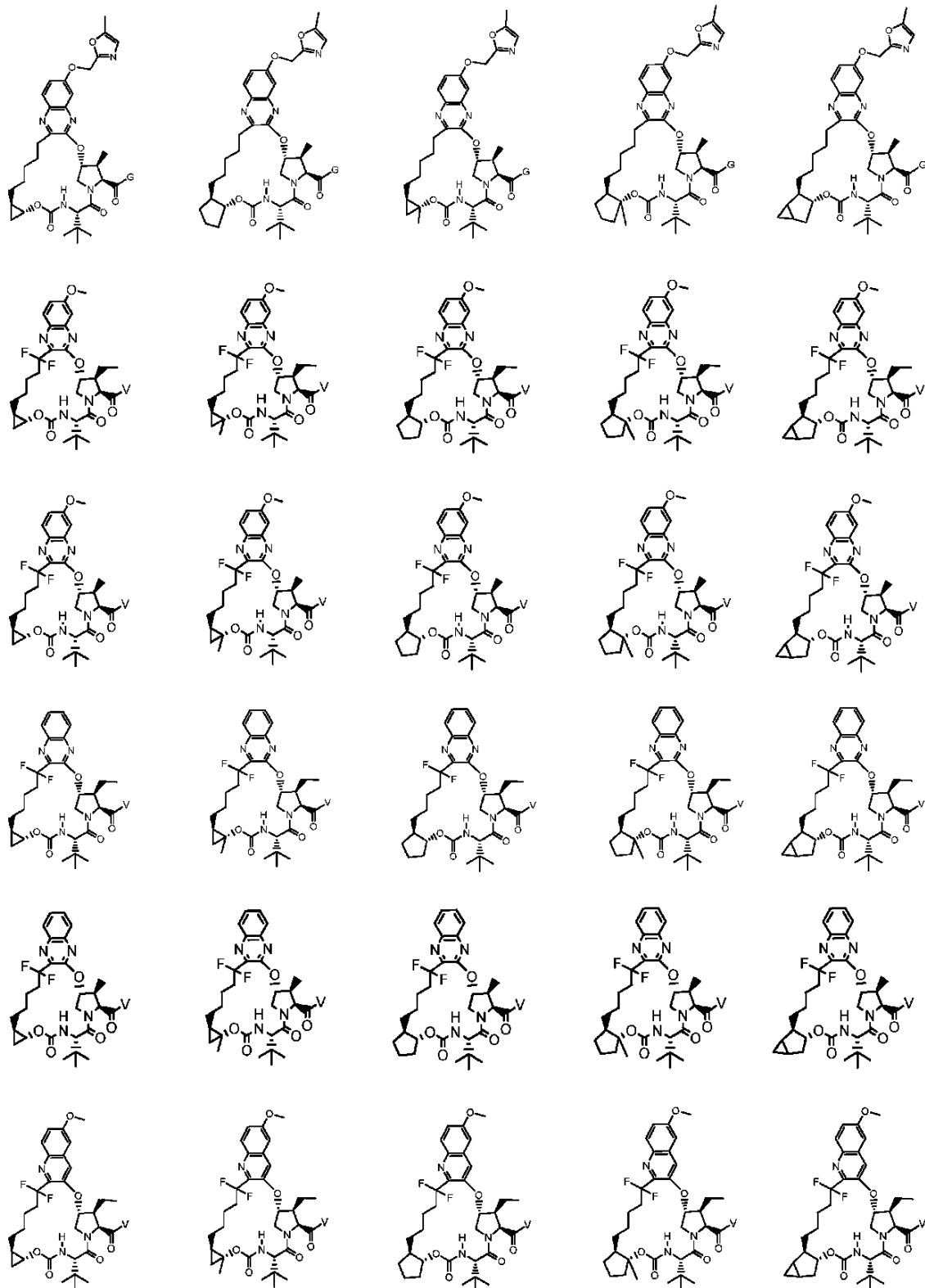
【化322-1】



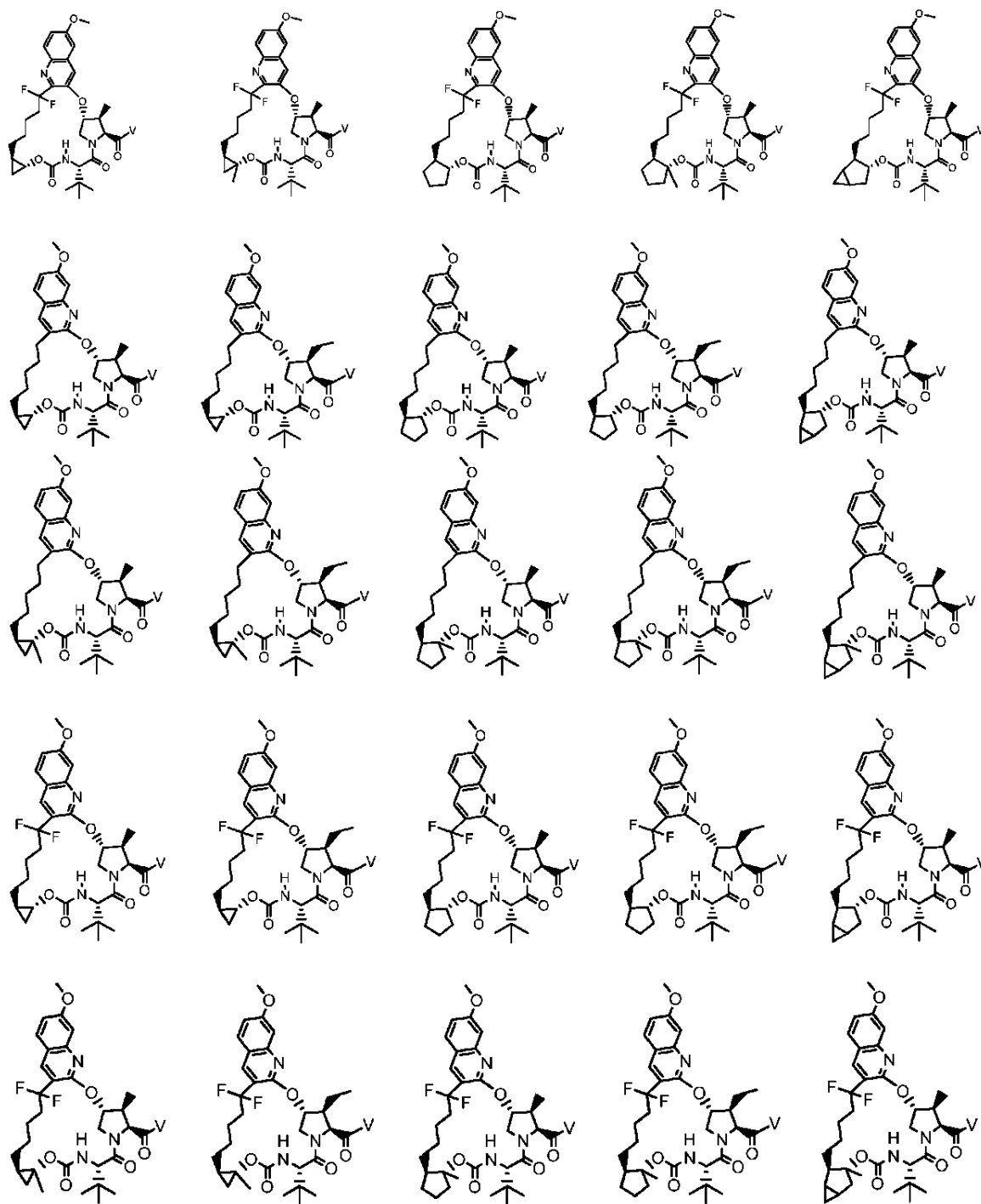
【化 3 2 2 - 2】



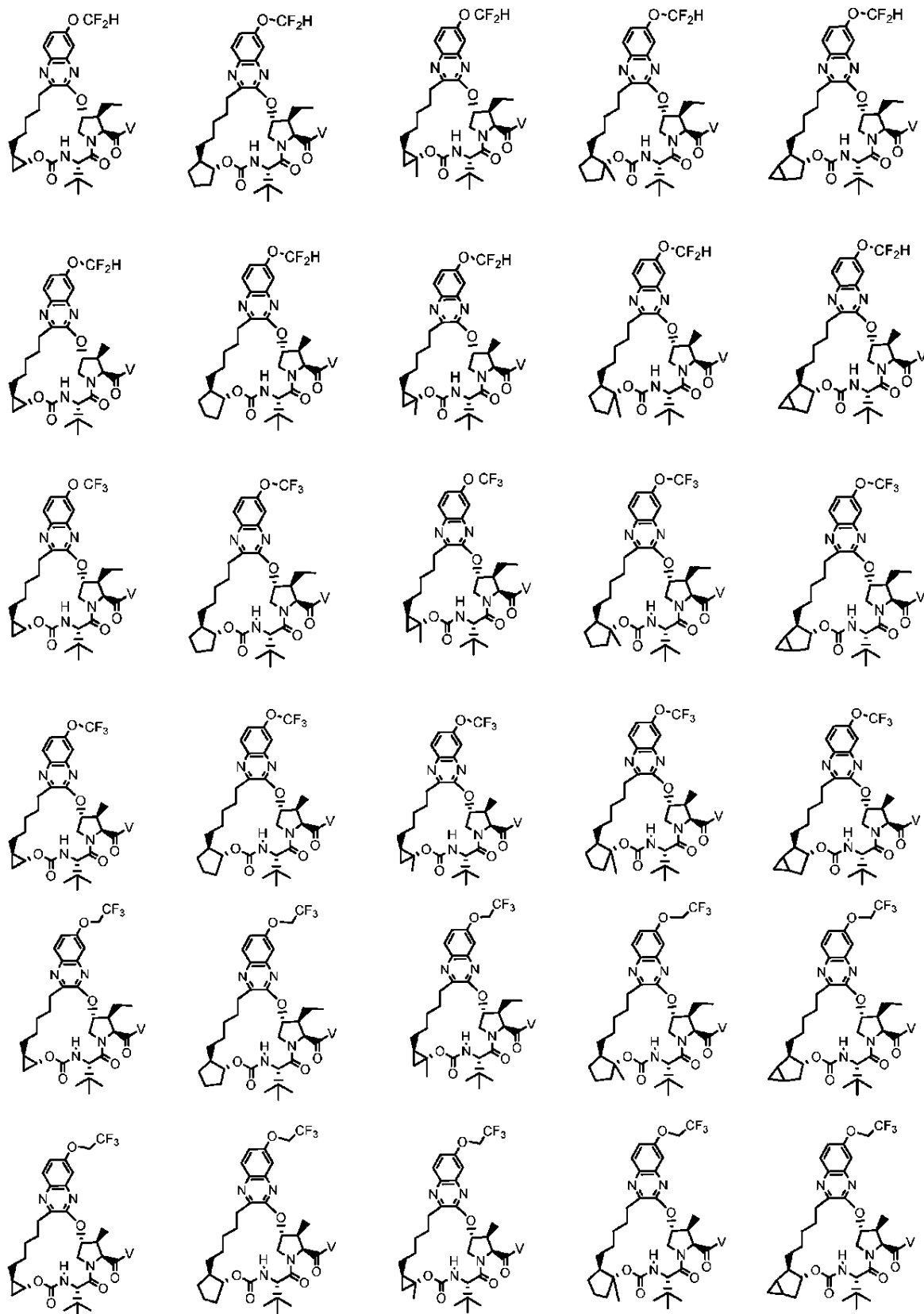
【化 3 2 2 - 3】



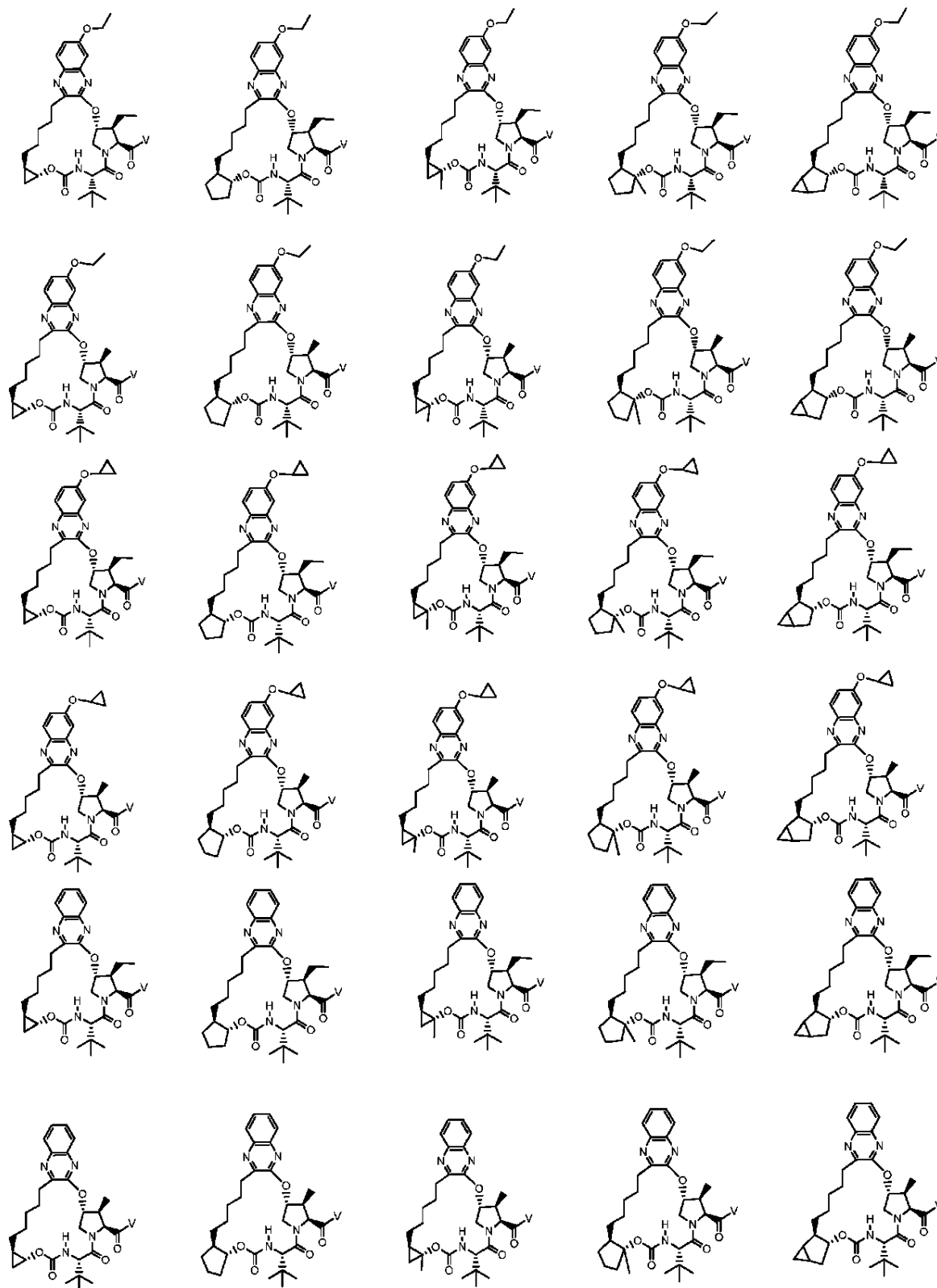
【化 3 2 2 - 4】



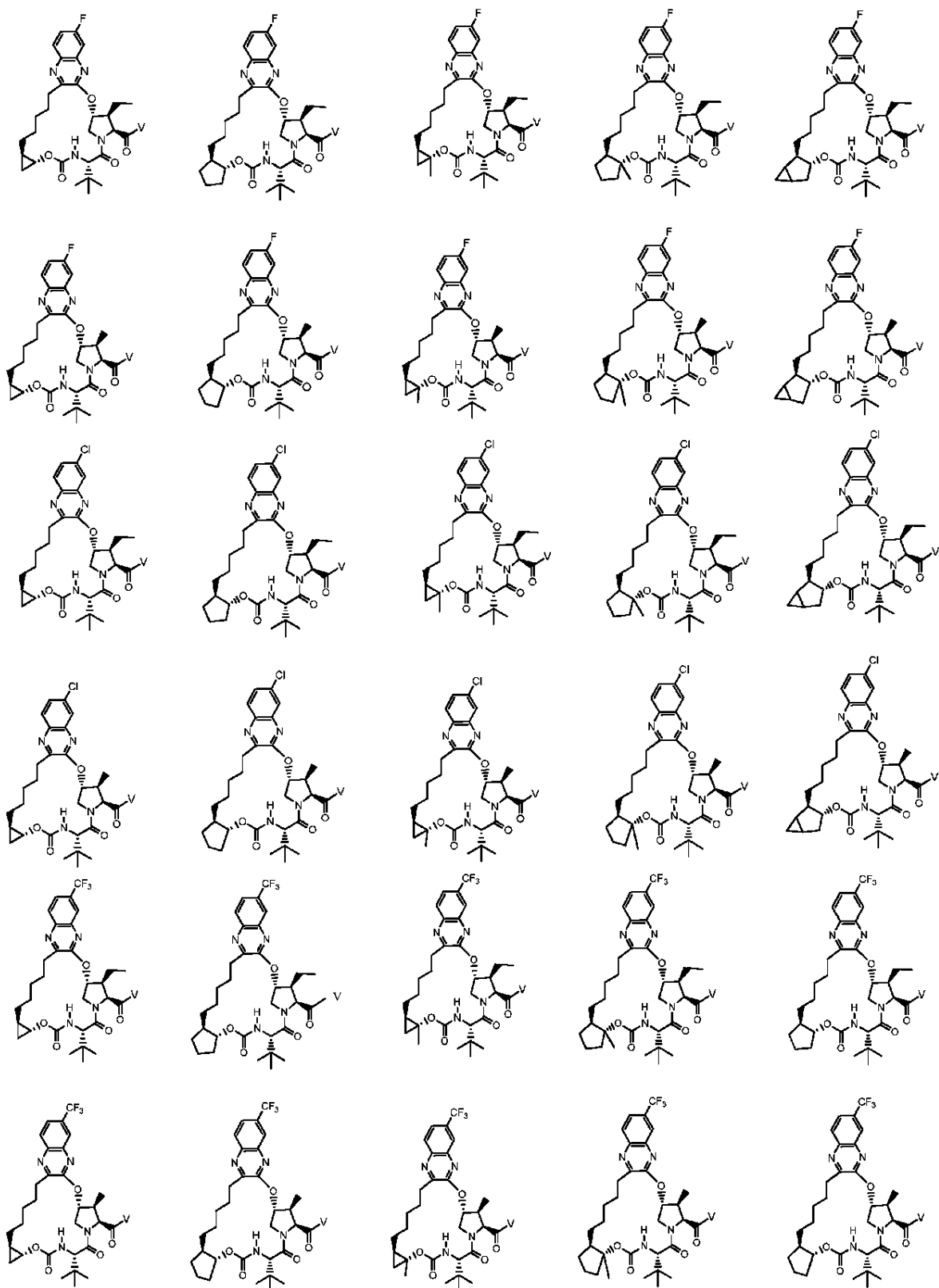
【化 3 2 2 - 5】



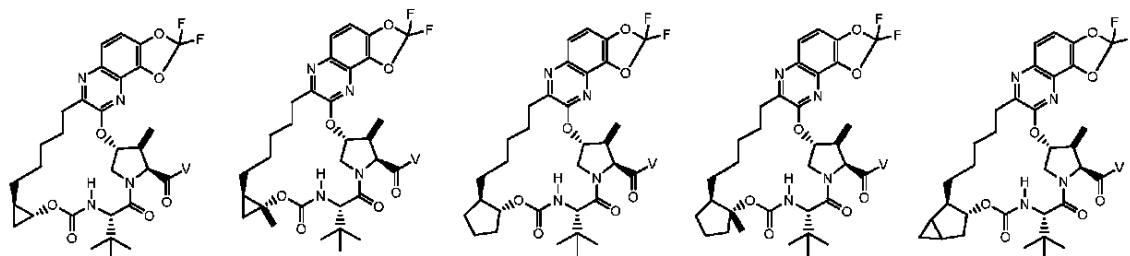
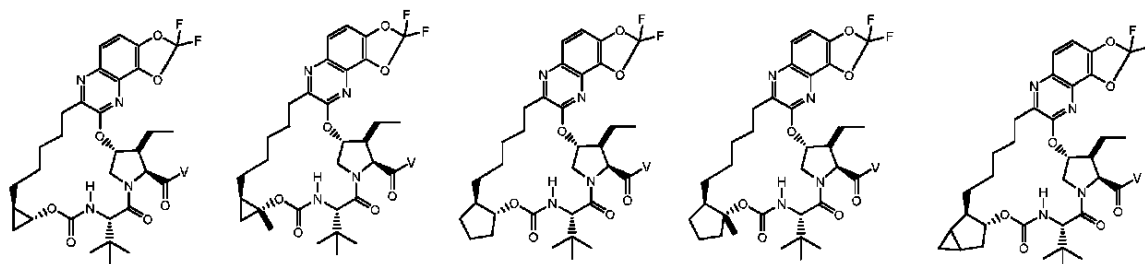
【化 3 2 2 - 6】



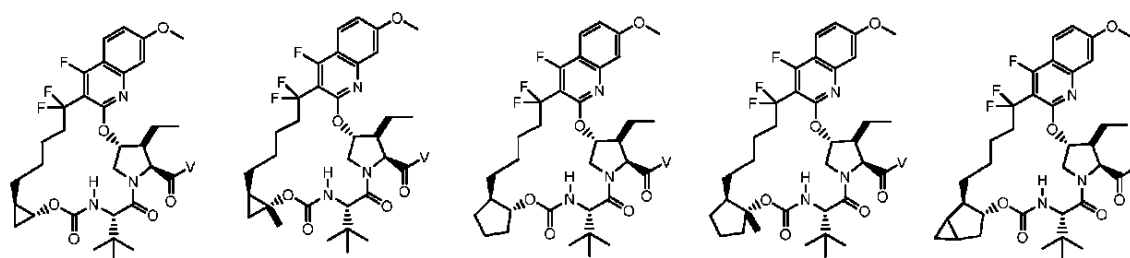
【化 3 2 2 - 7】



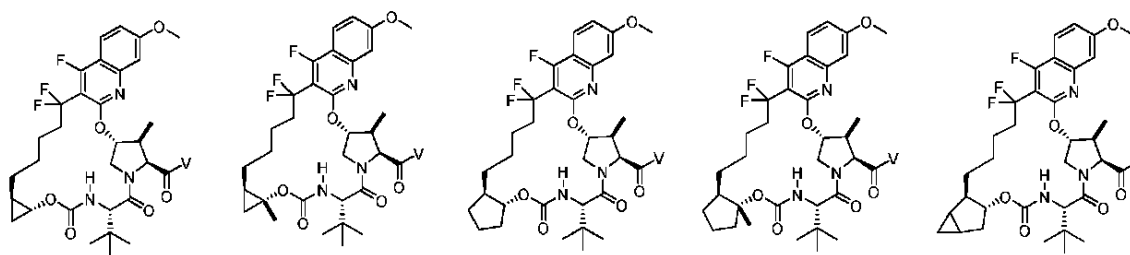
【化 3 2 2 - 8】



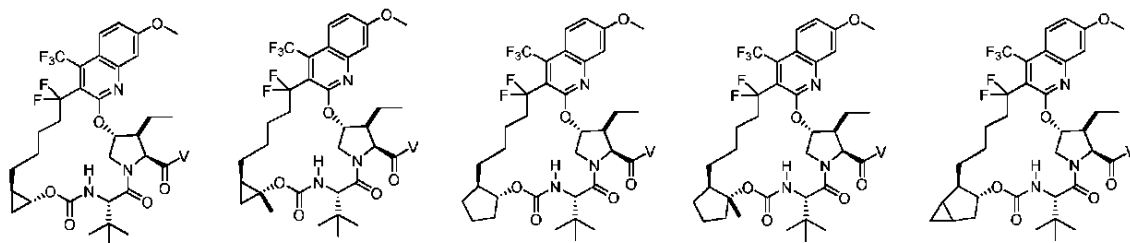
10



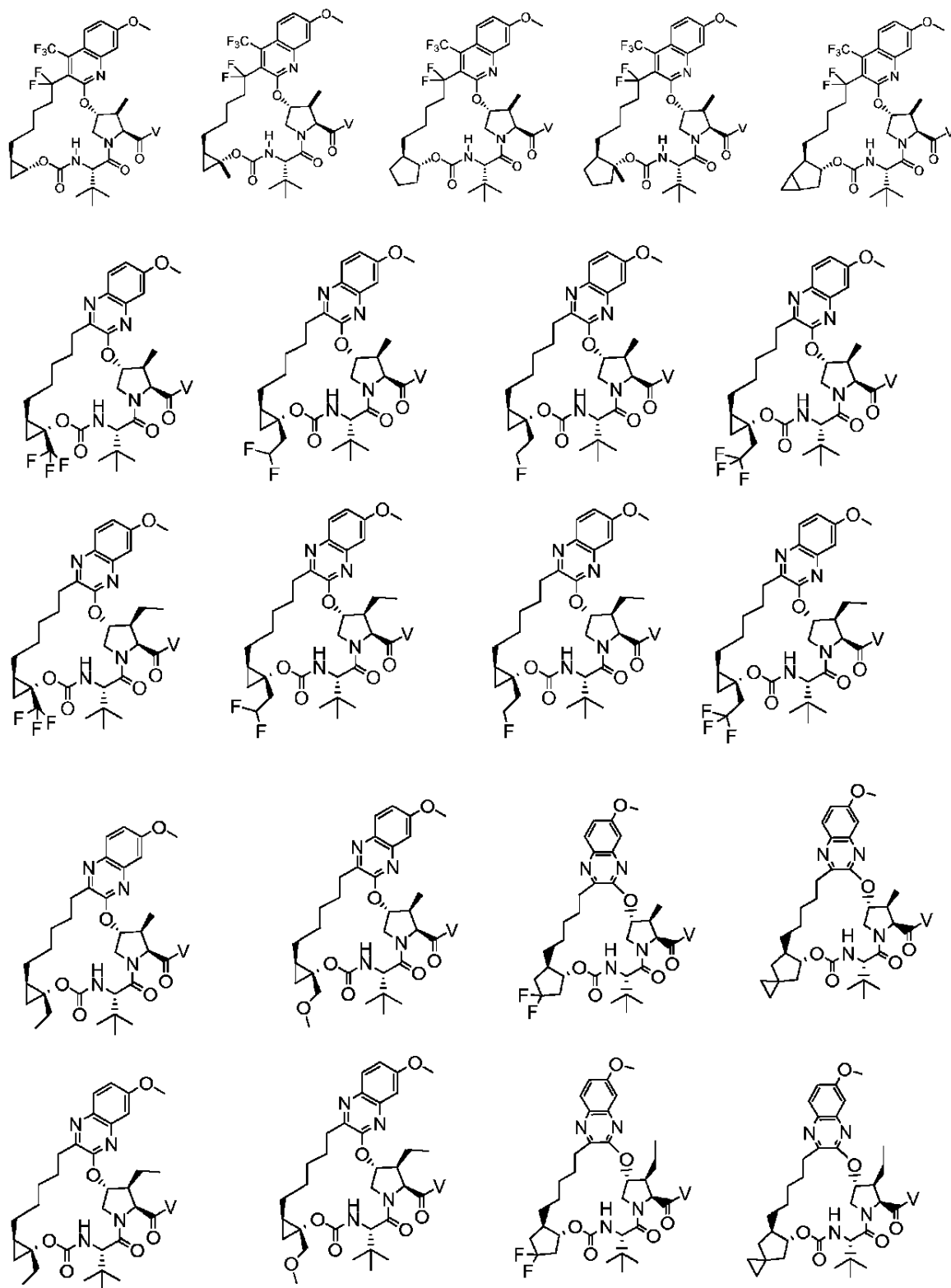
20



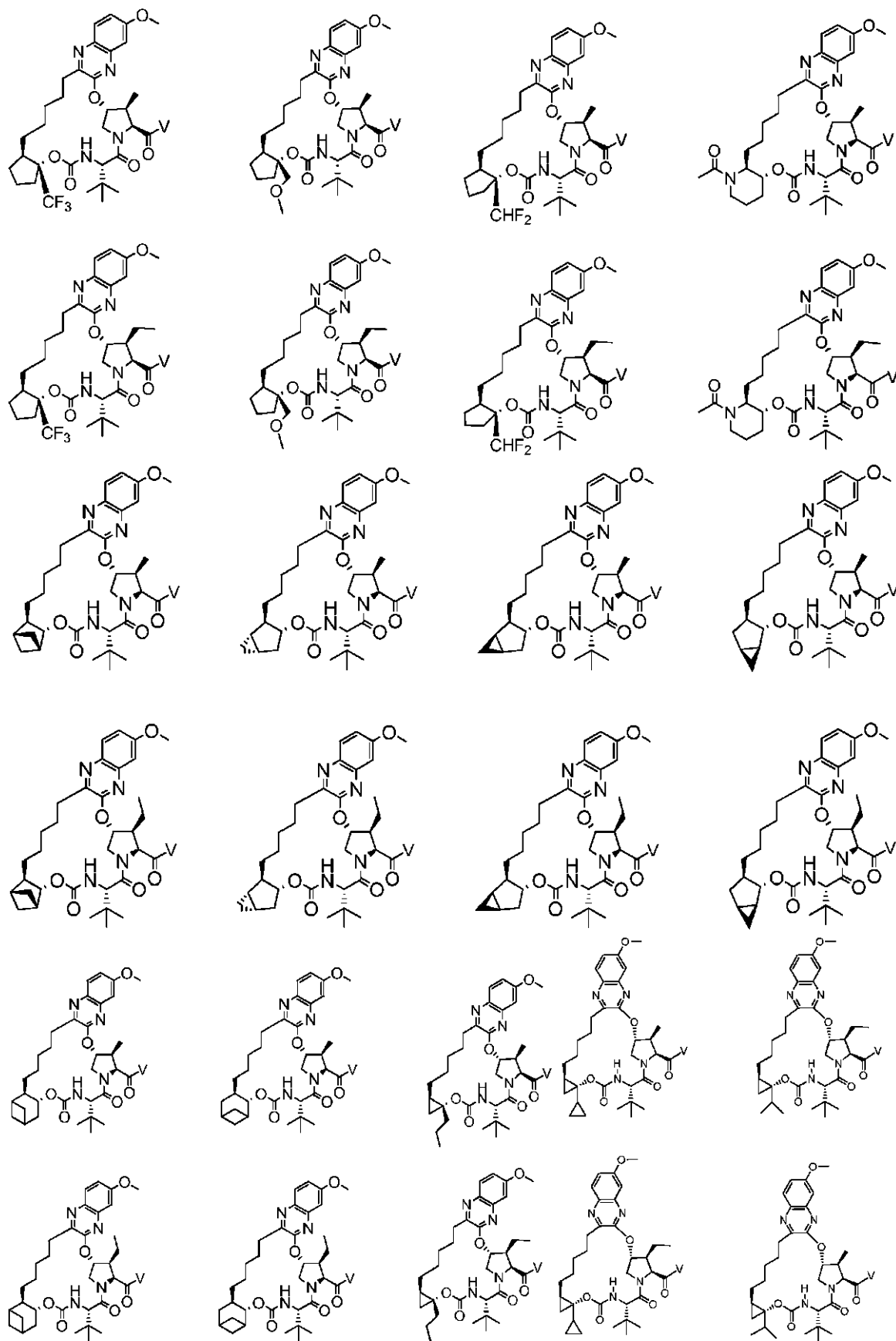
30



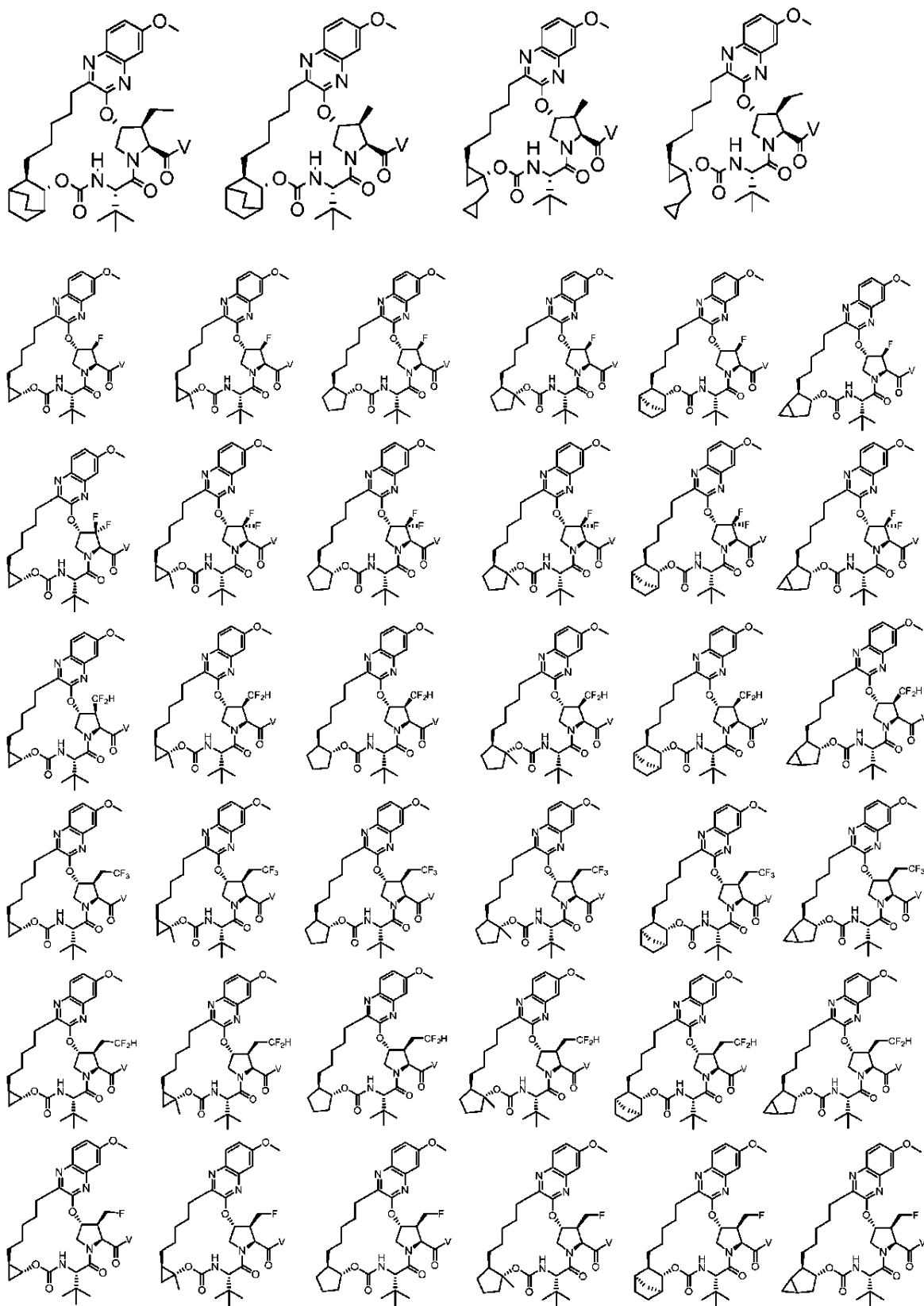
【化 3 2 2 - 9】



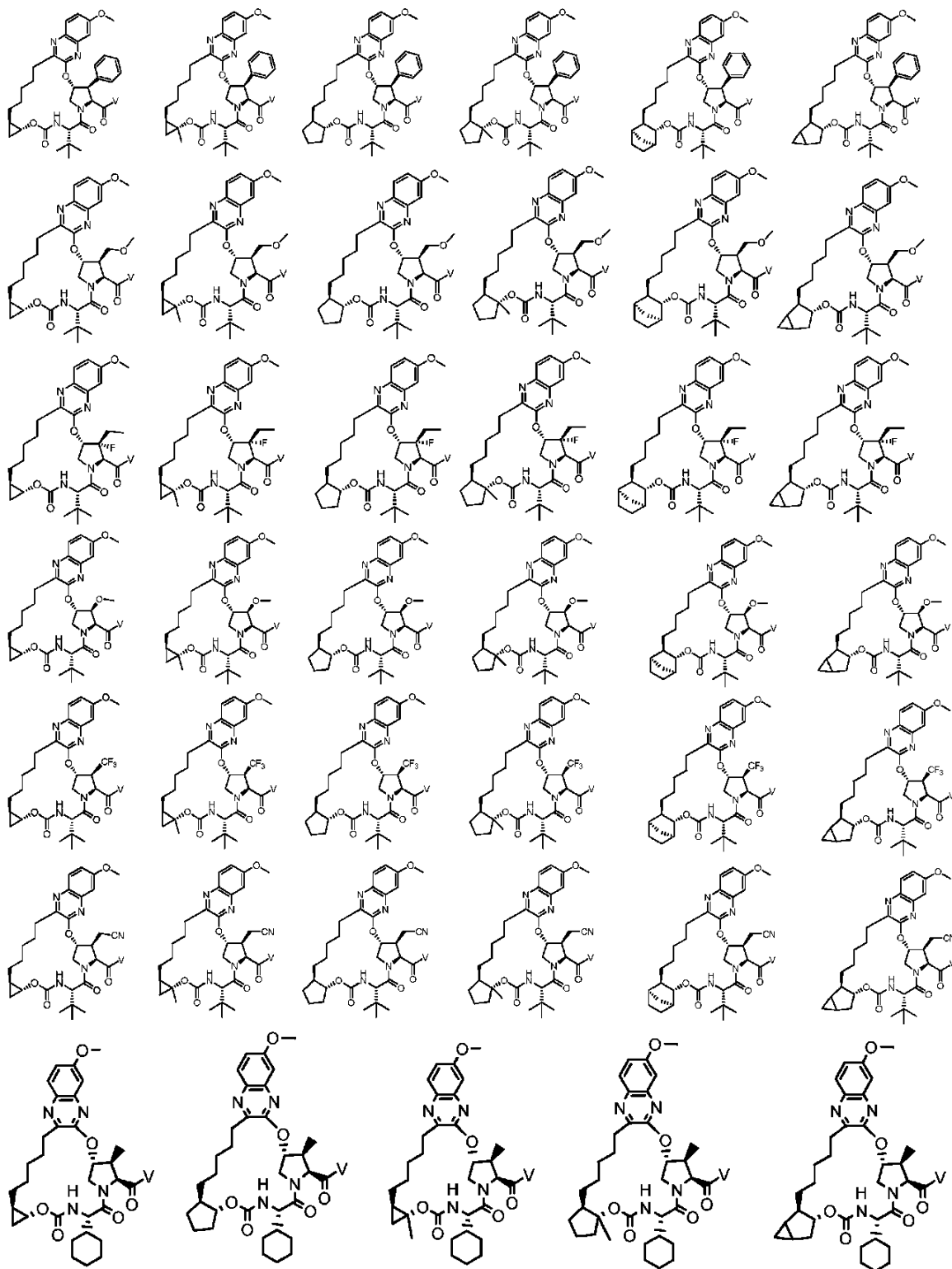
【化 3 2 2 - 1 0】



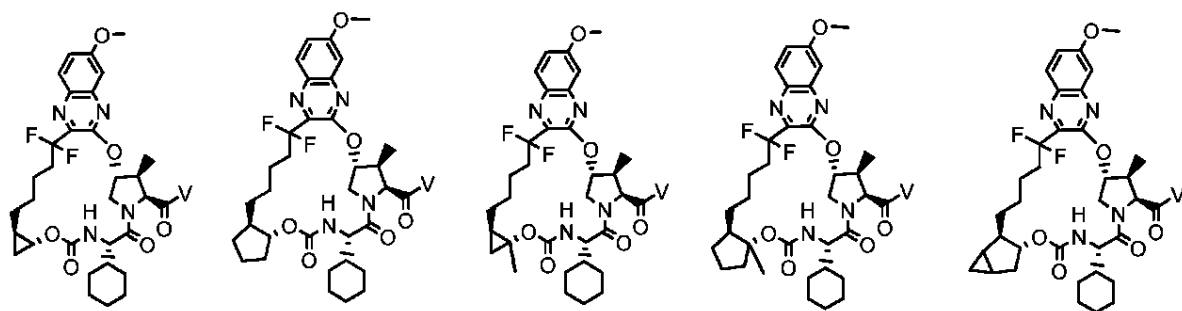
【化 3 2 2 - 1 1】



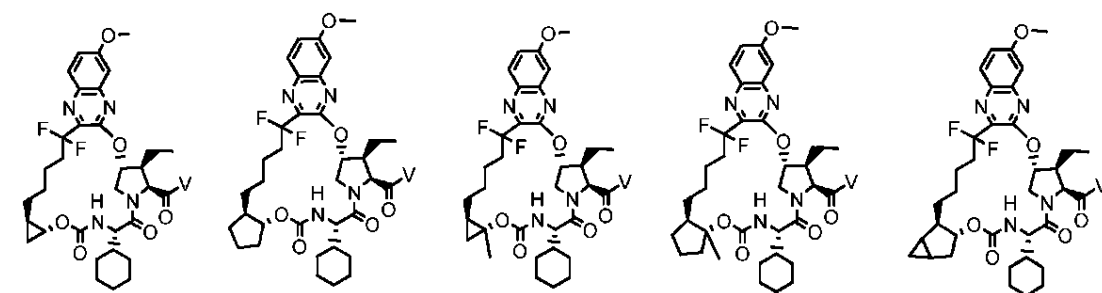
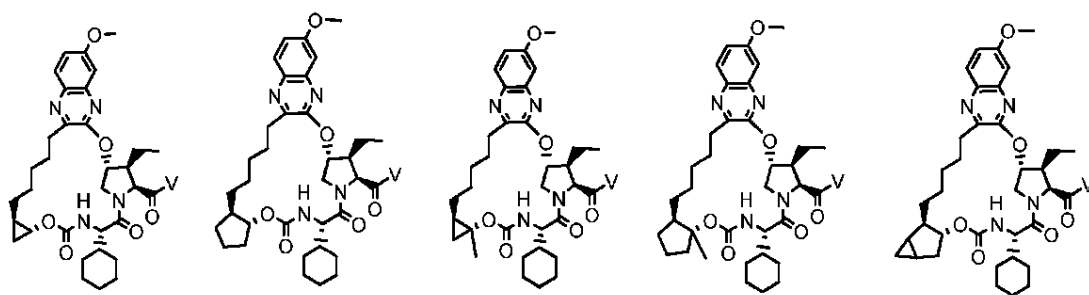
【化 3 2 2 - 1 2】



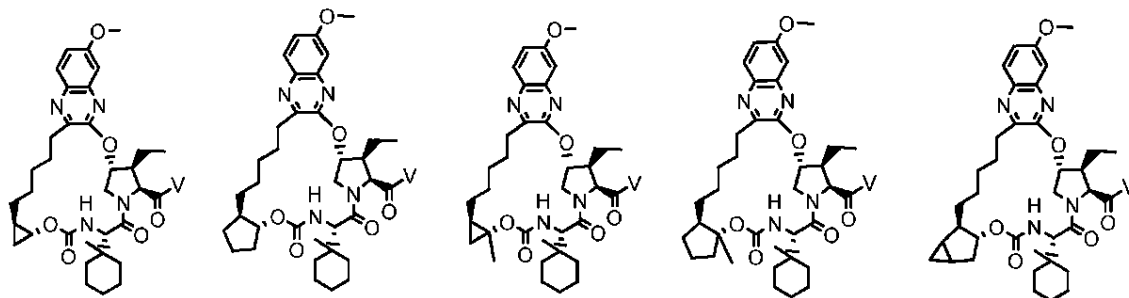
【化 3 2 2 - 1 3】



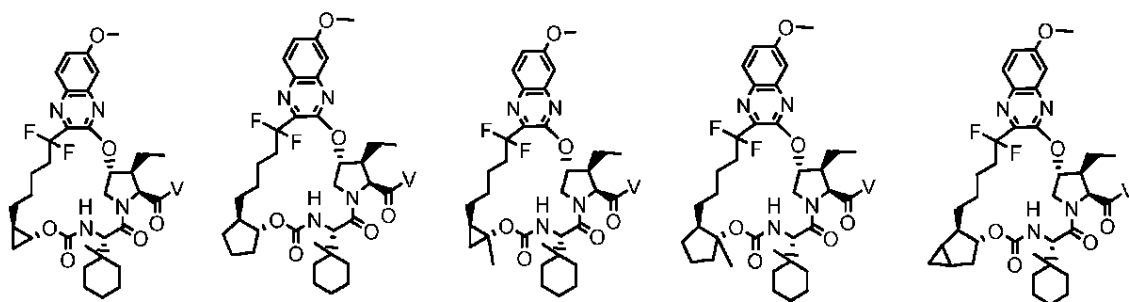
10



20

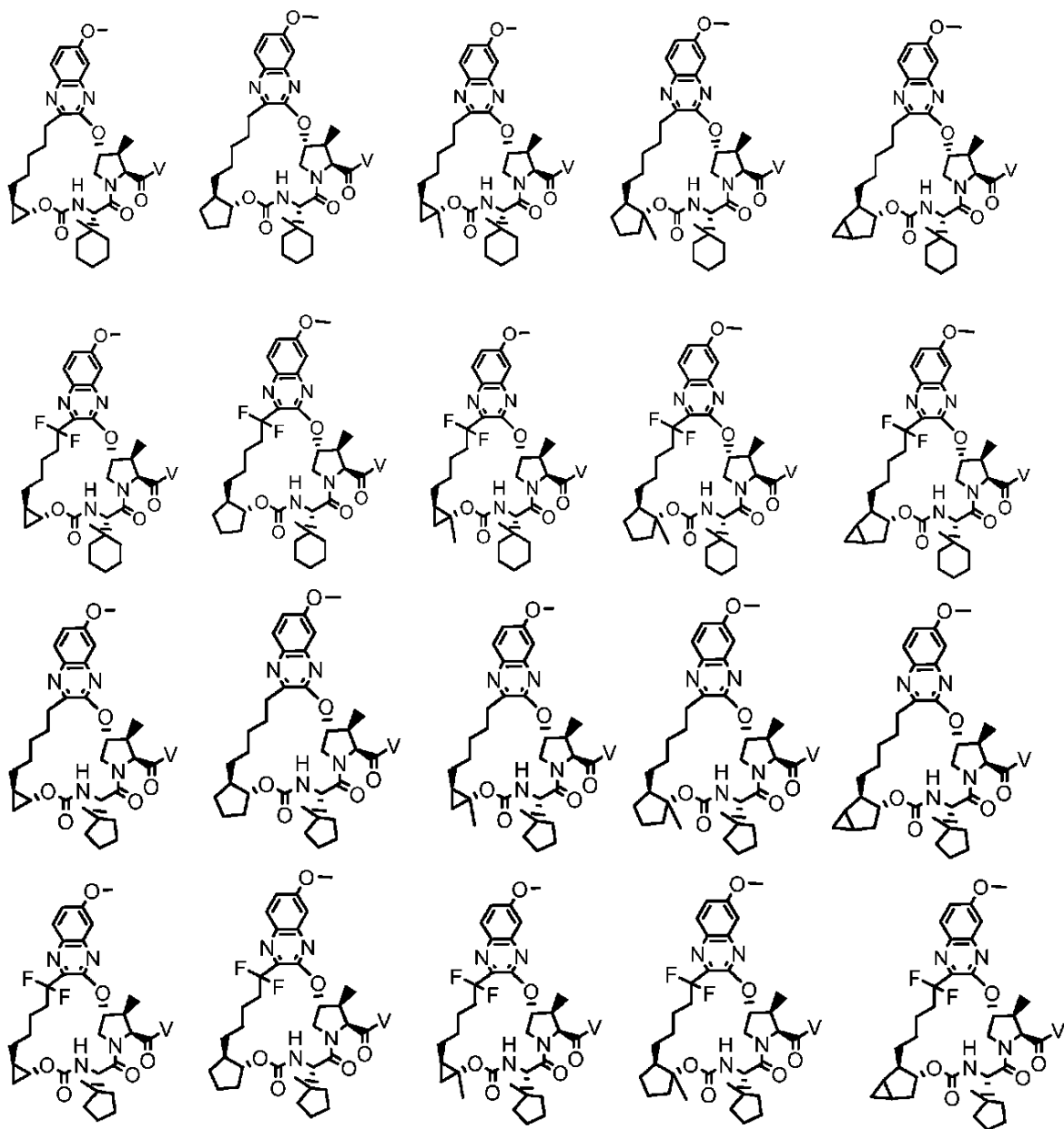


30

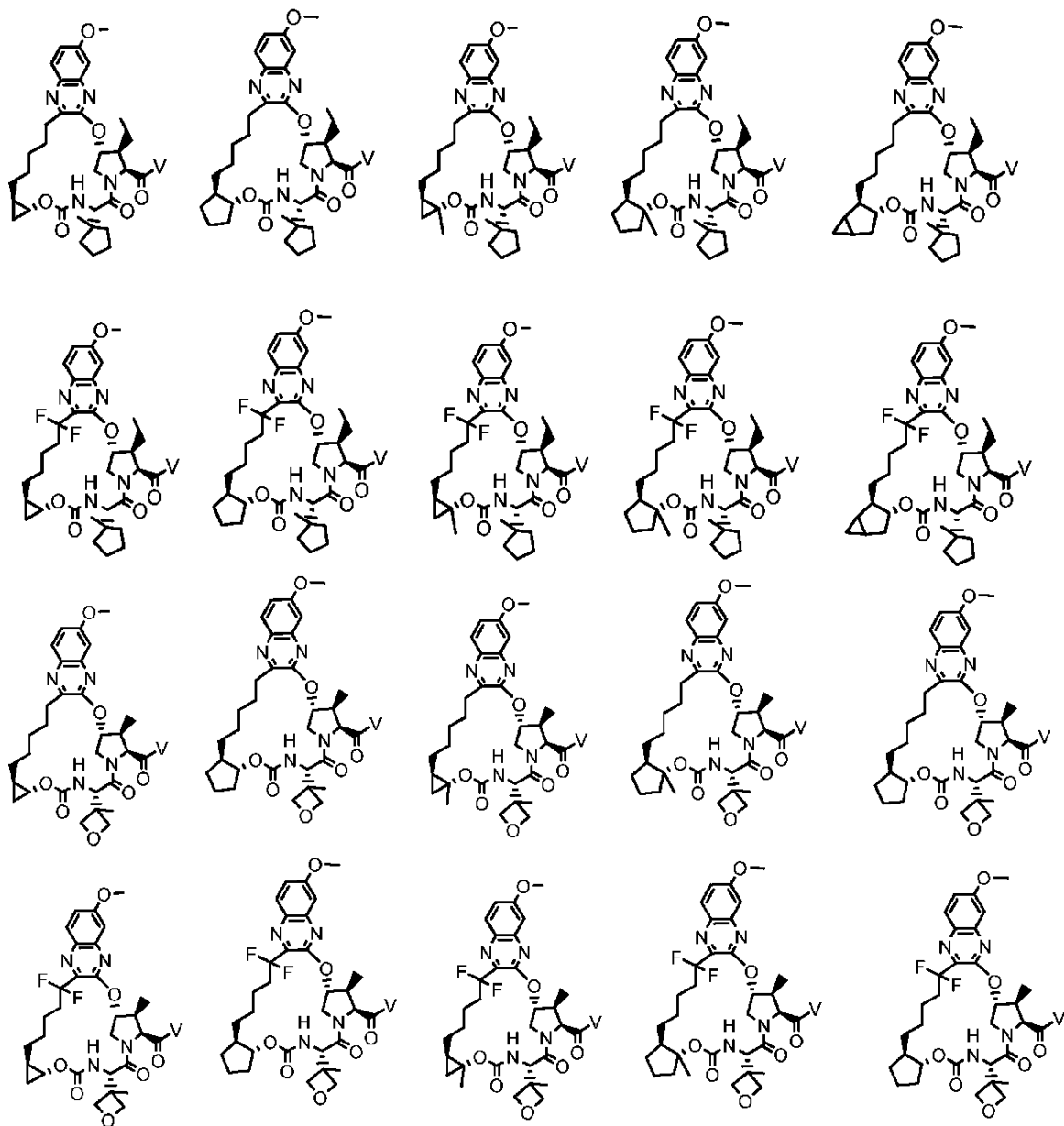


40

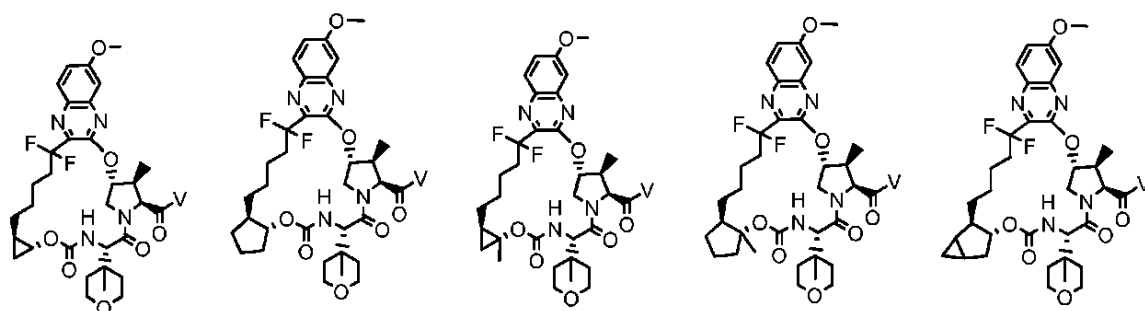
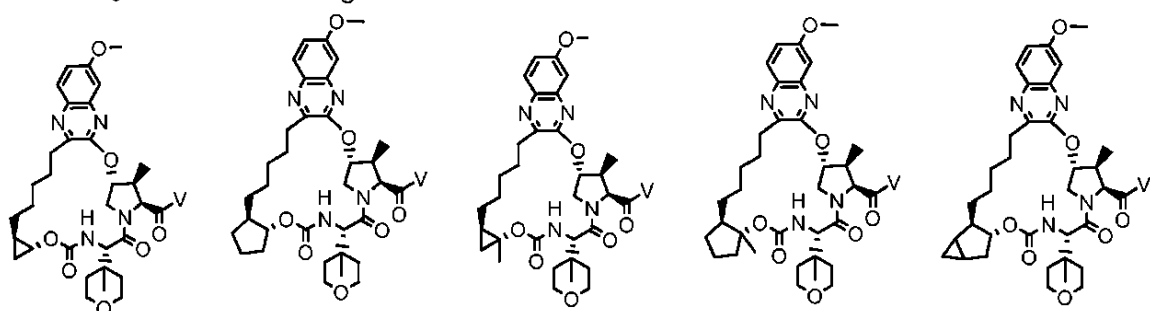
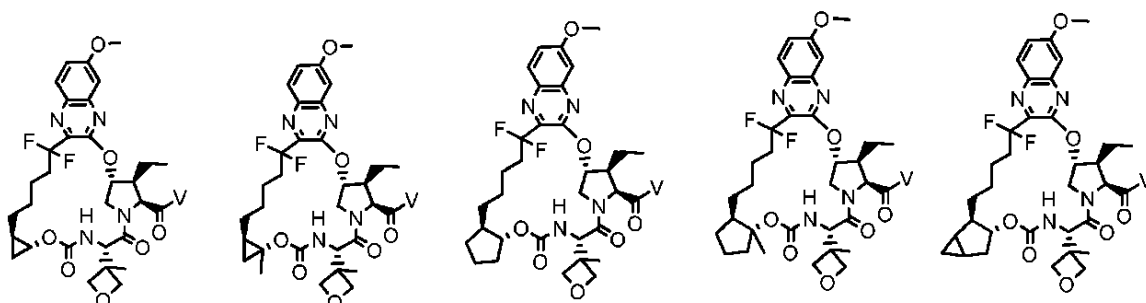
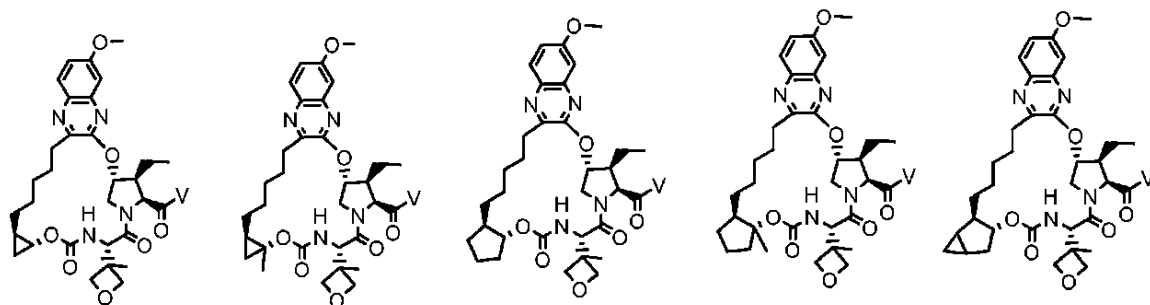
【化 3 2 2 - 1 4】



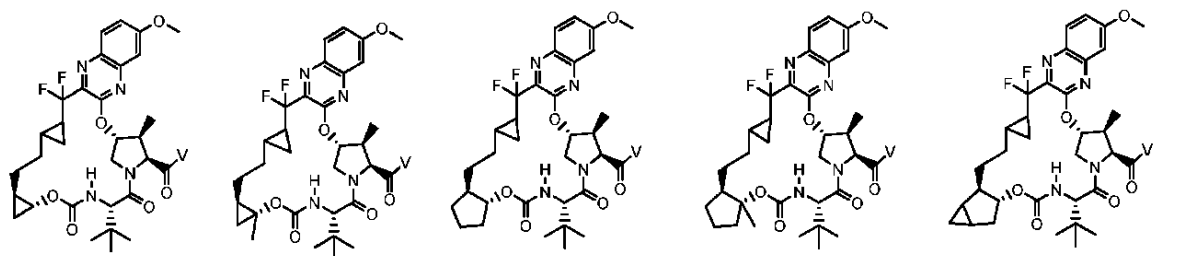
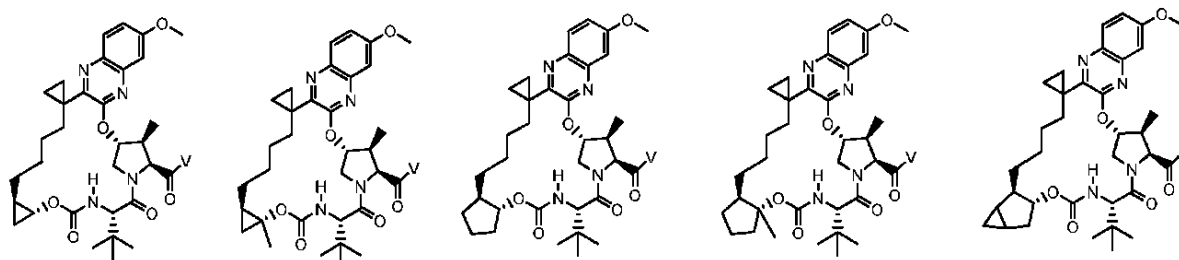
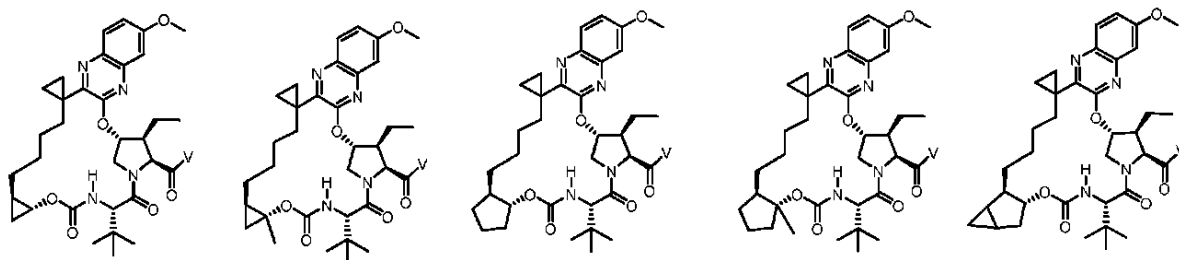
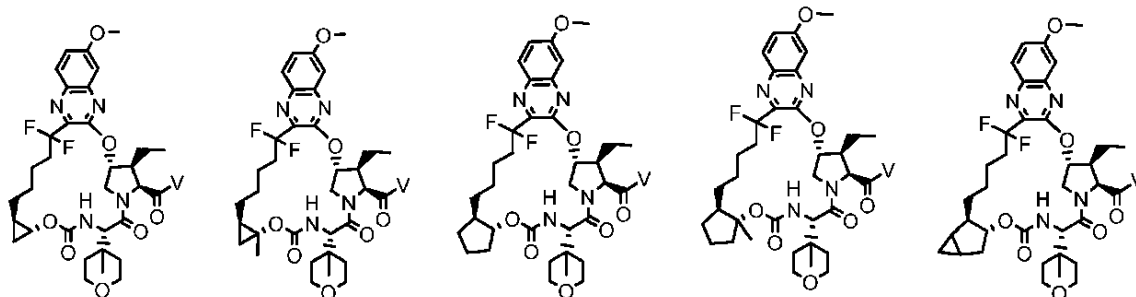
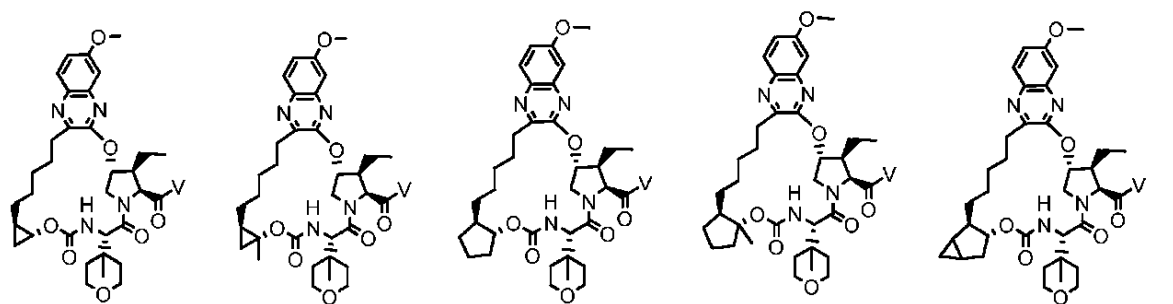
【化 3 2 2 - 1 5】



【化 3 2 2 - 1 6】



【化 3 2 2 - 1 7】



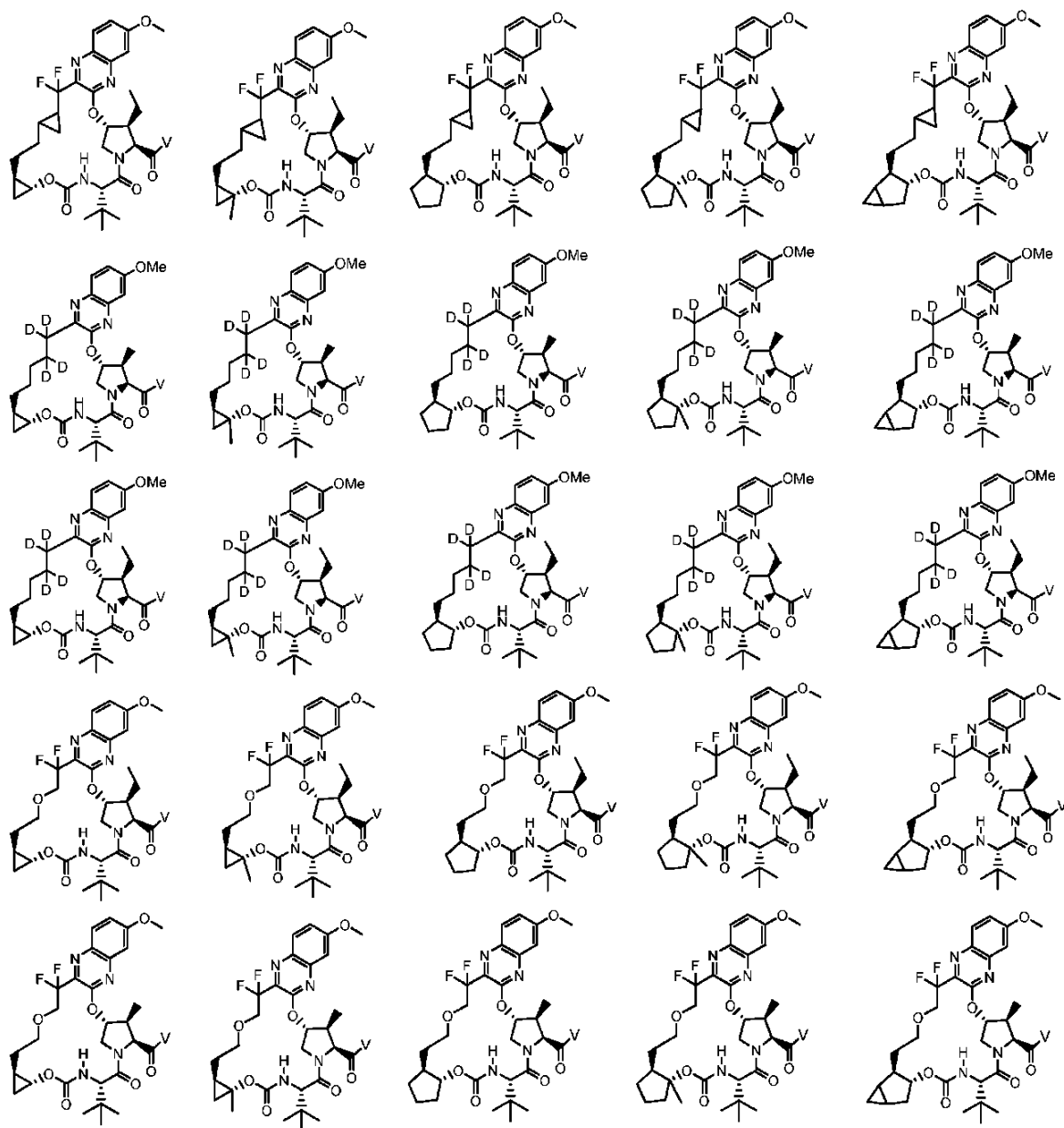
10

20

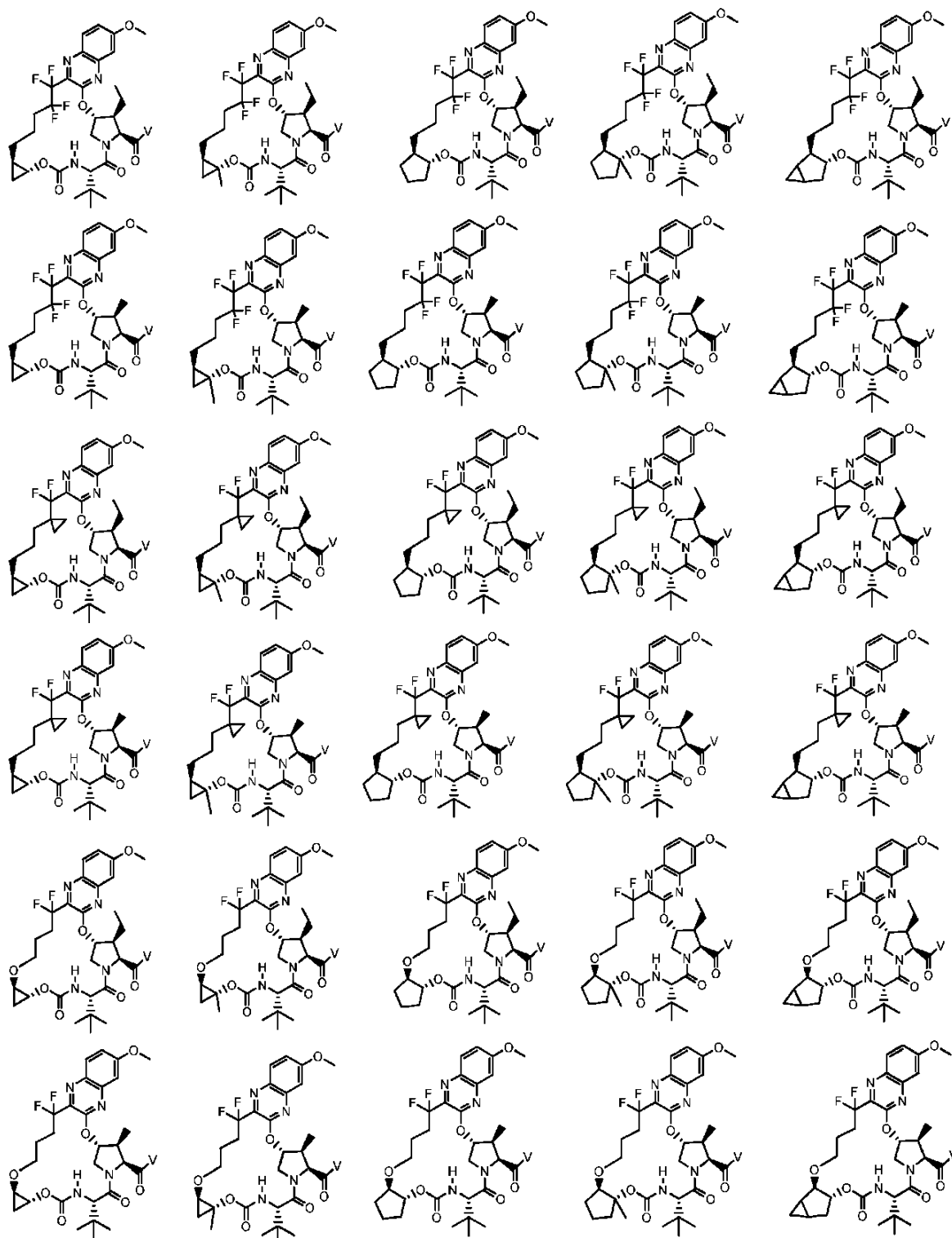
30

40

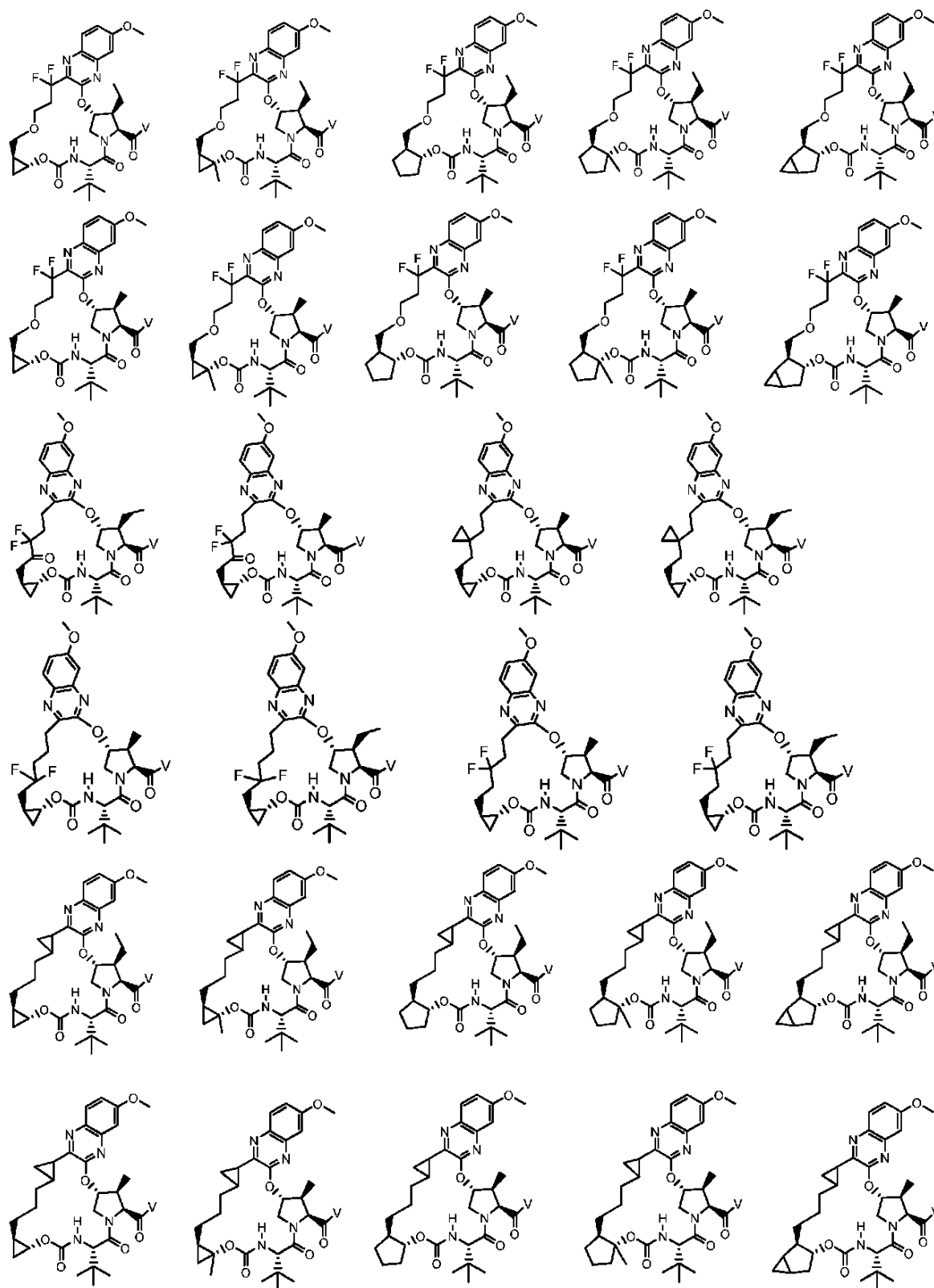
【化 3 2 2 - 1 8】



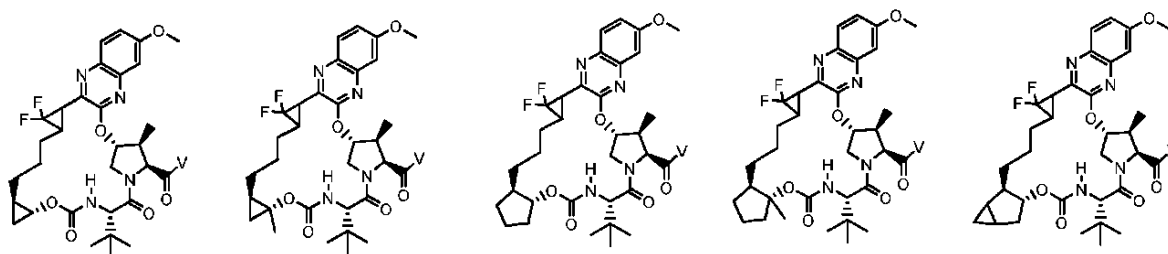
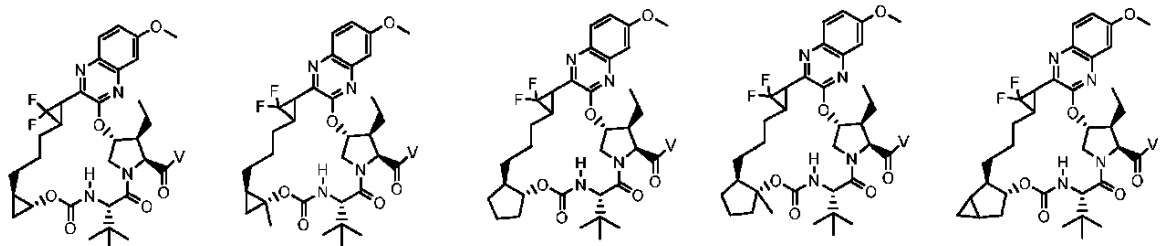
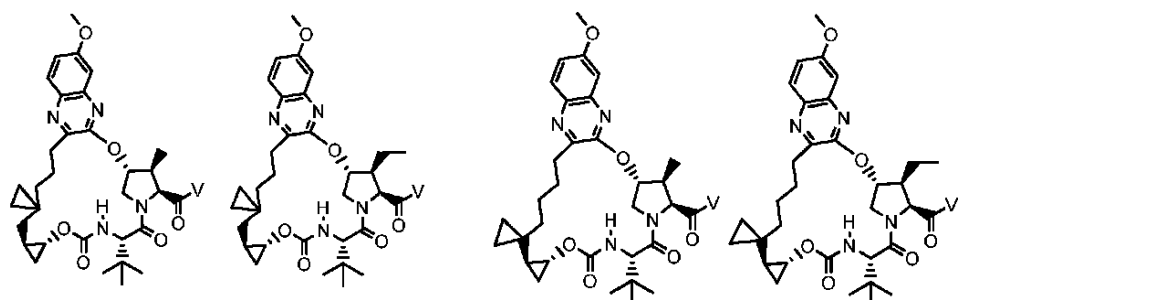
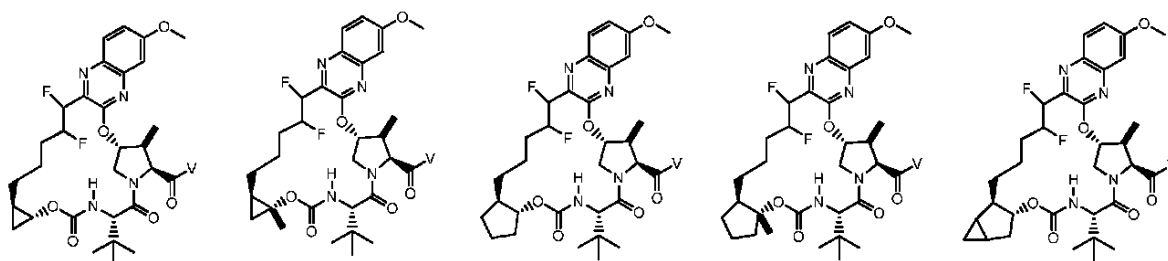
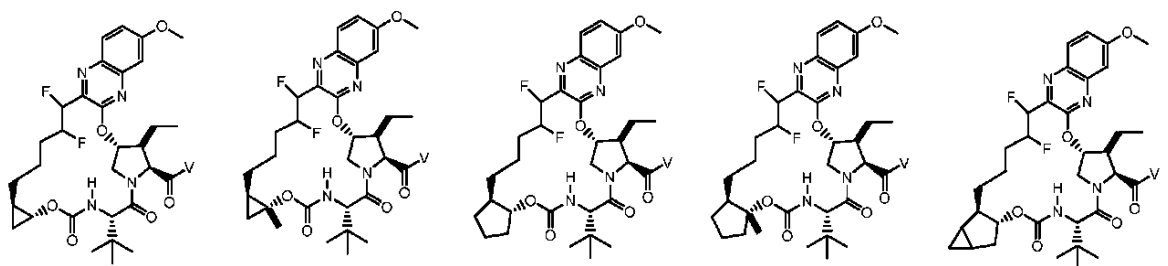
【化 3 2 2 - 1 9】



【化 3 2 2 - 2 0】



【化 3 2 2 - 2 1】



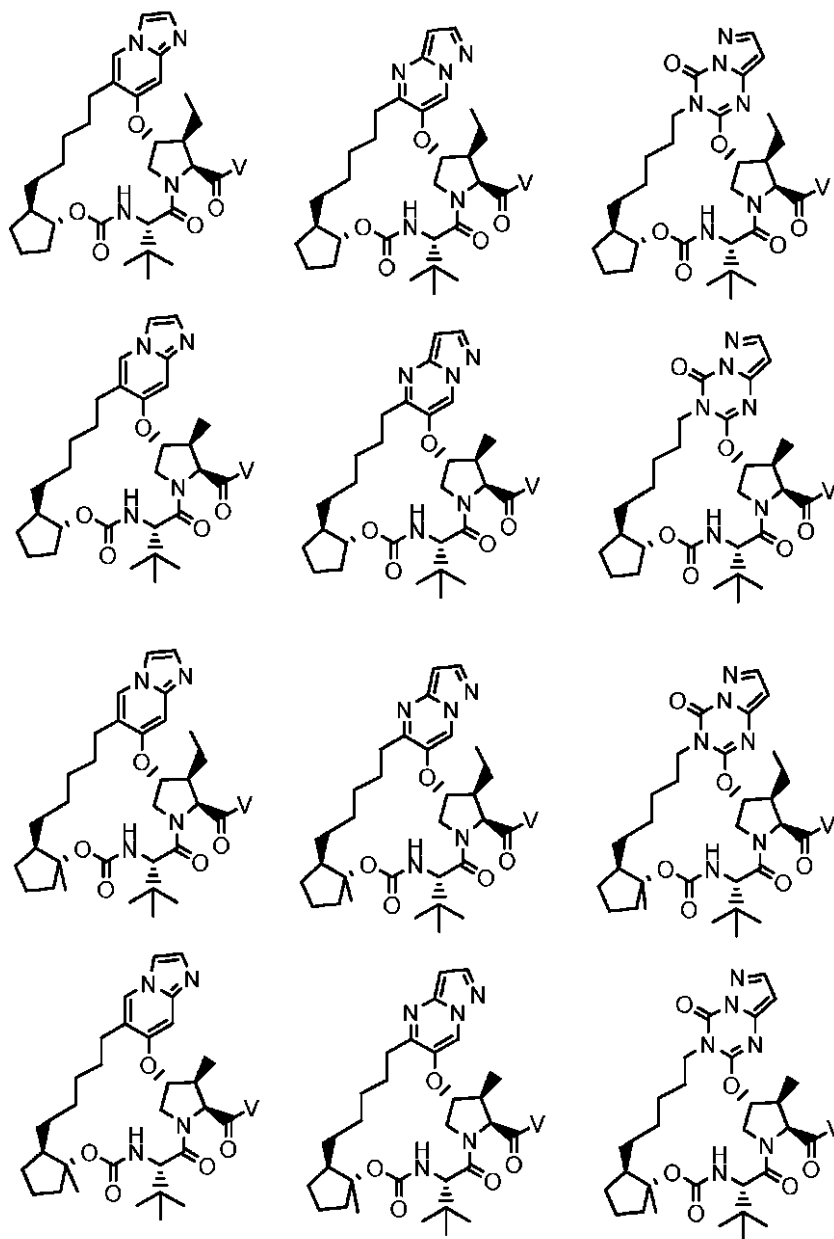
10

20

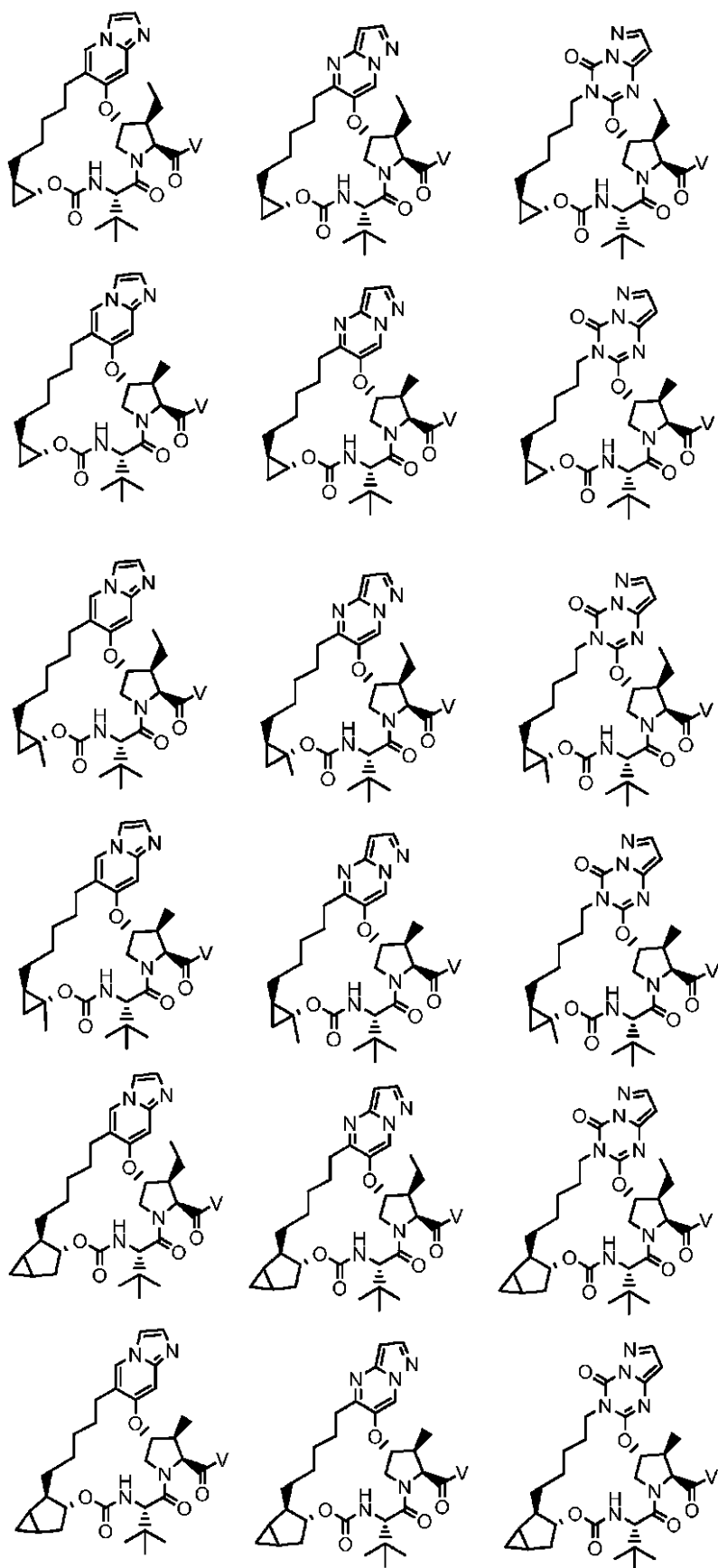
30

40

【化 3 2 2 - 2 2】



【化 3 2 2 - 2 3】



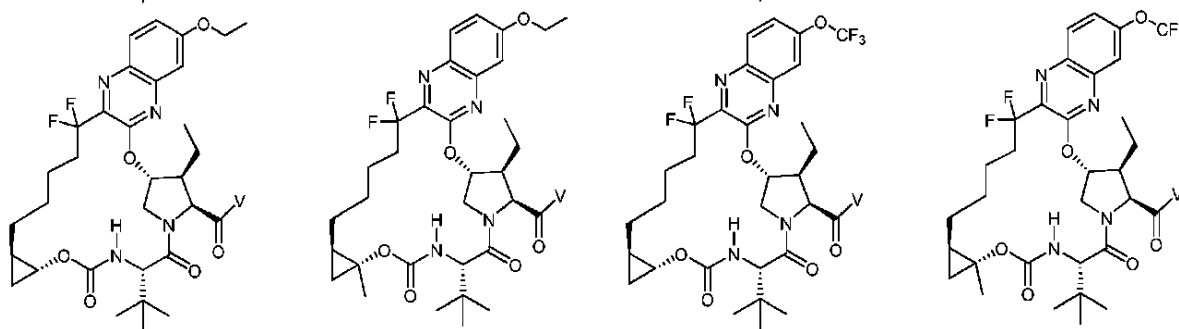
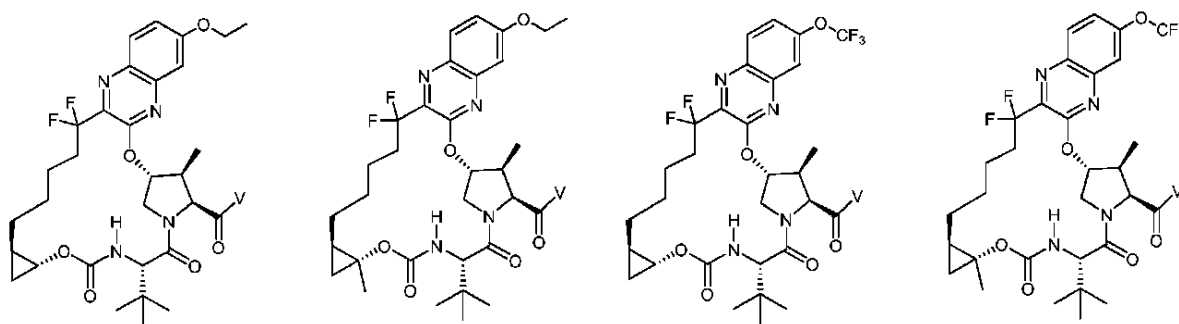
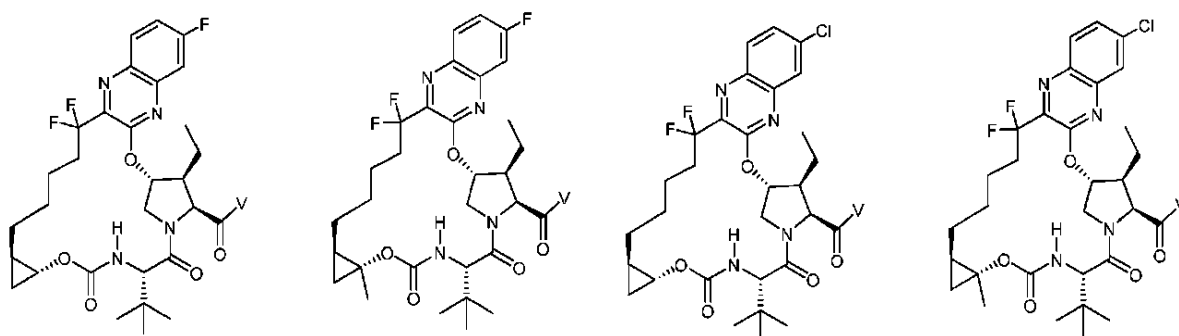
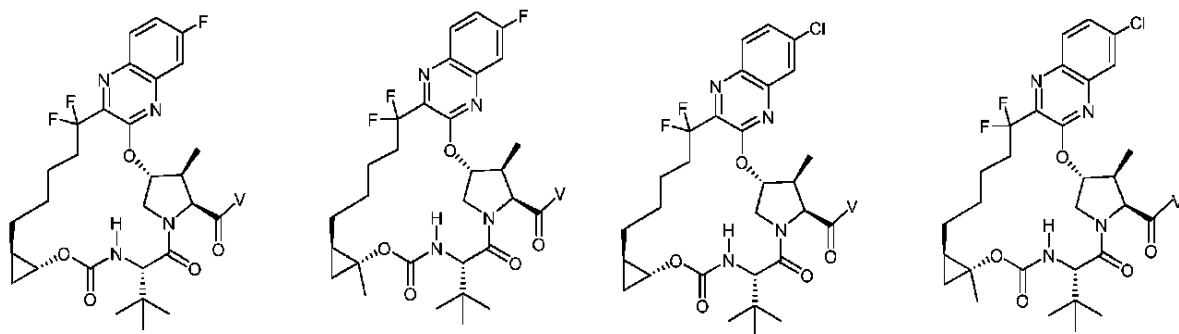
10

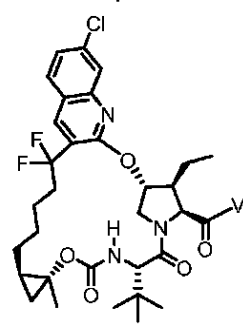
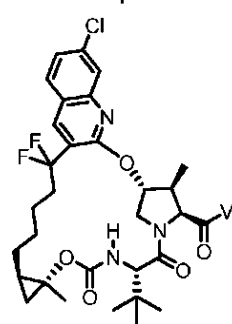
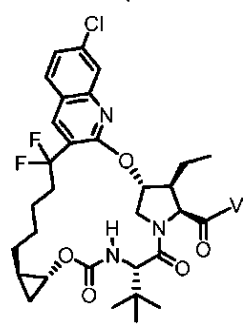
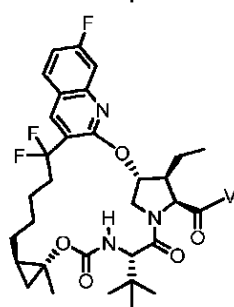
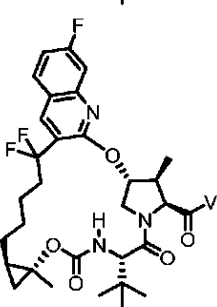
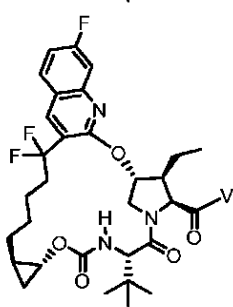
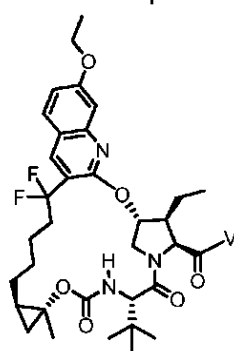
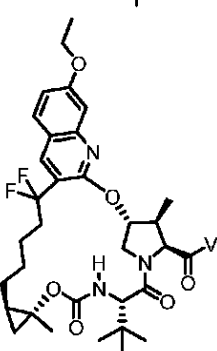
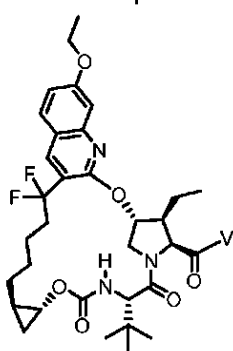
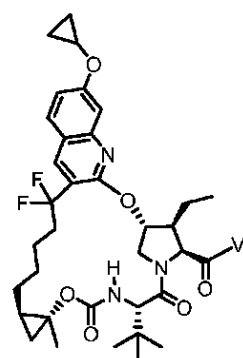
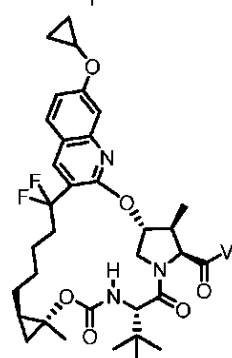
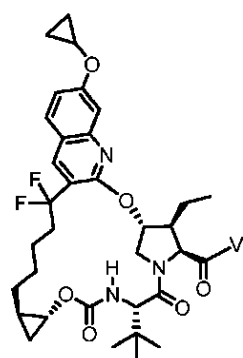
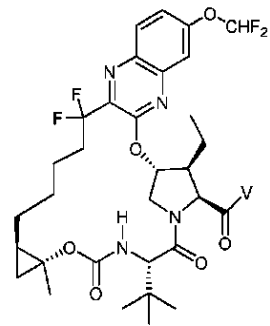
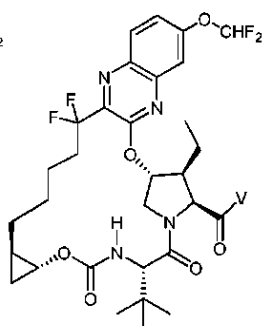
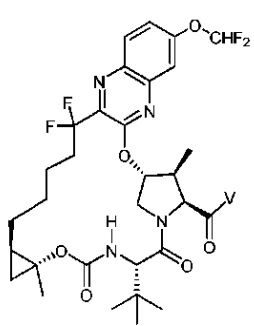
20

30

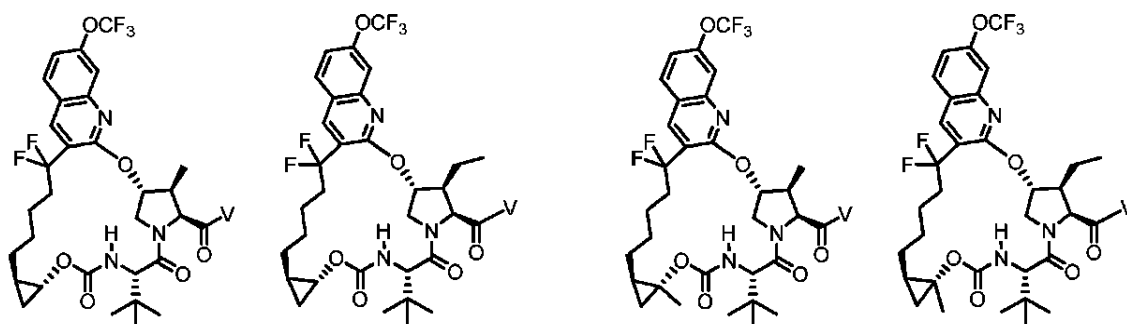
40

【化 3 2 2 - 2 4】

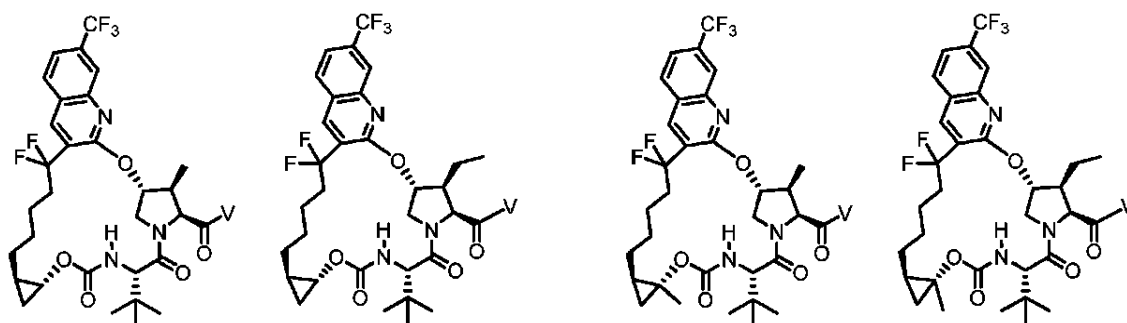




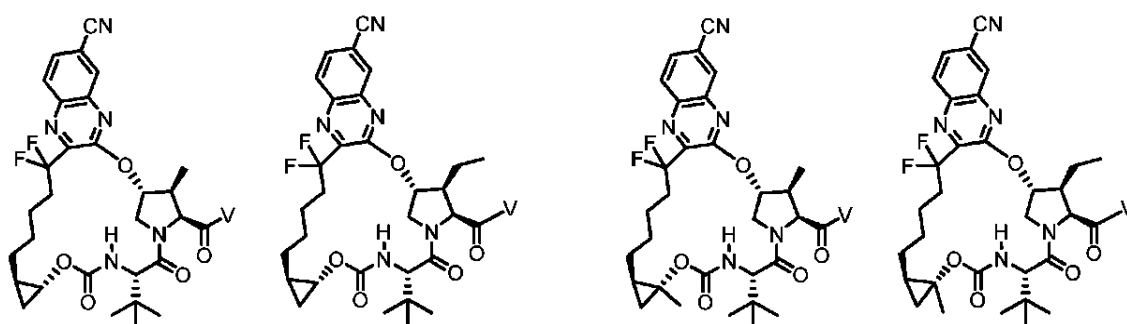
【化 3 2 2 - 2 6】



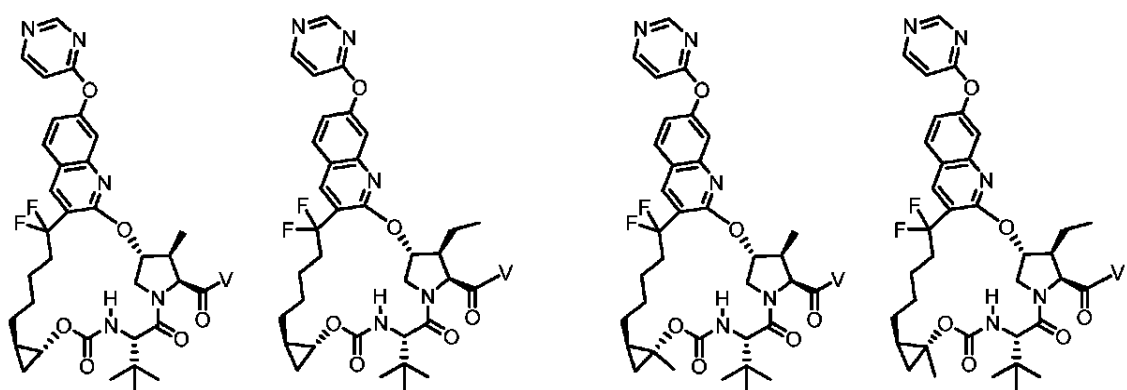
10



20

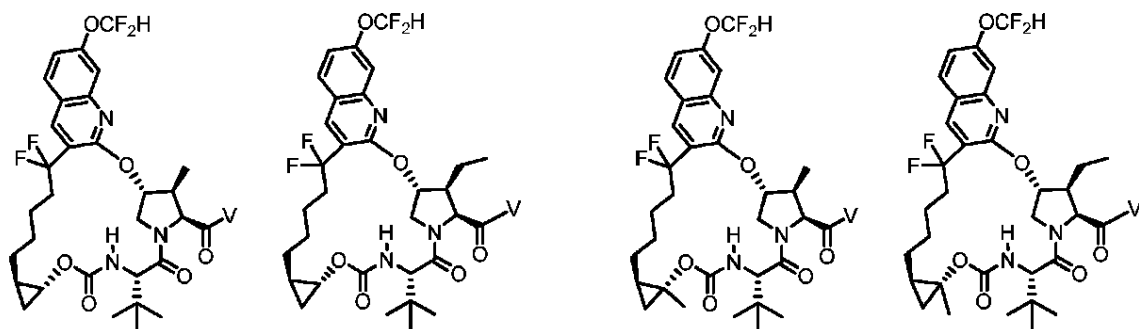


30

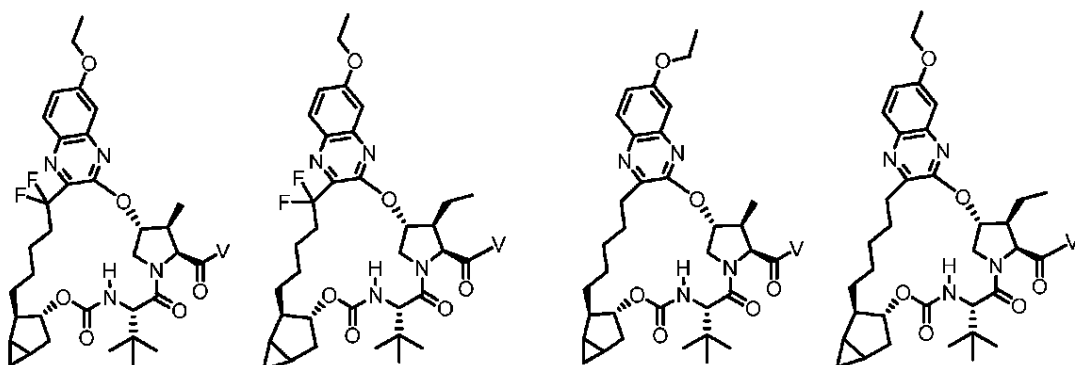


40

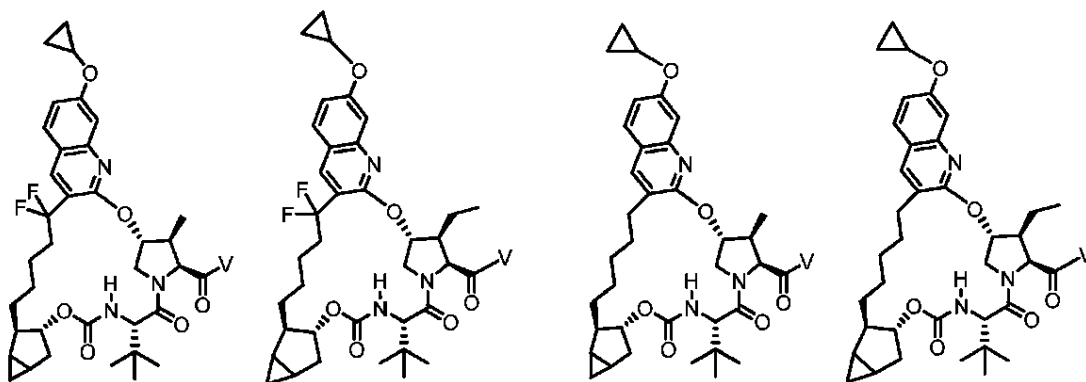
【化 3 2 2 - 2 7】



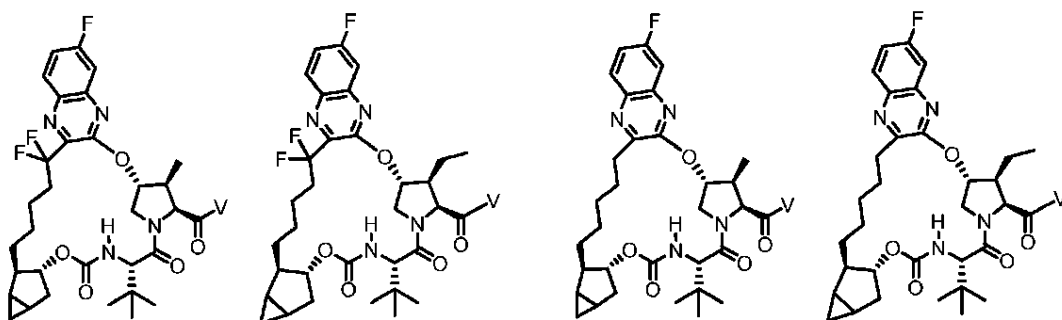
10



20

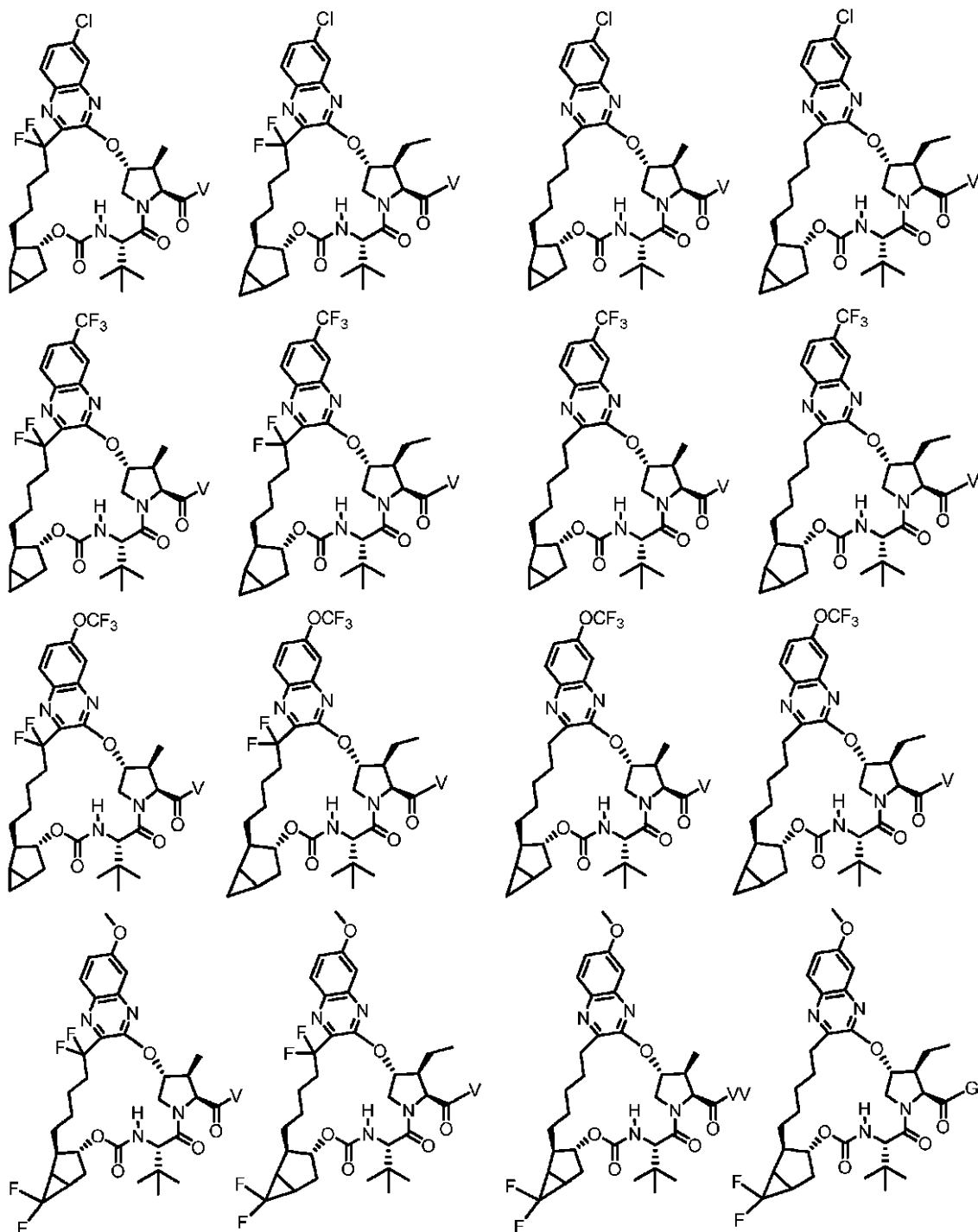


30

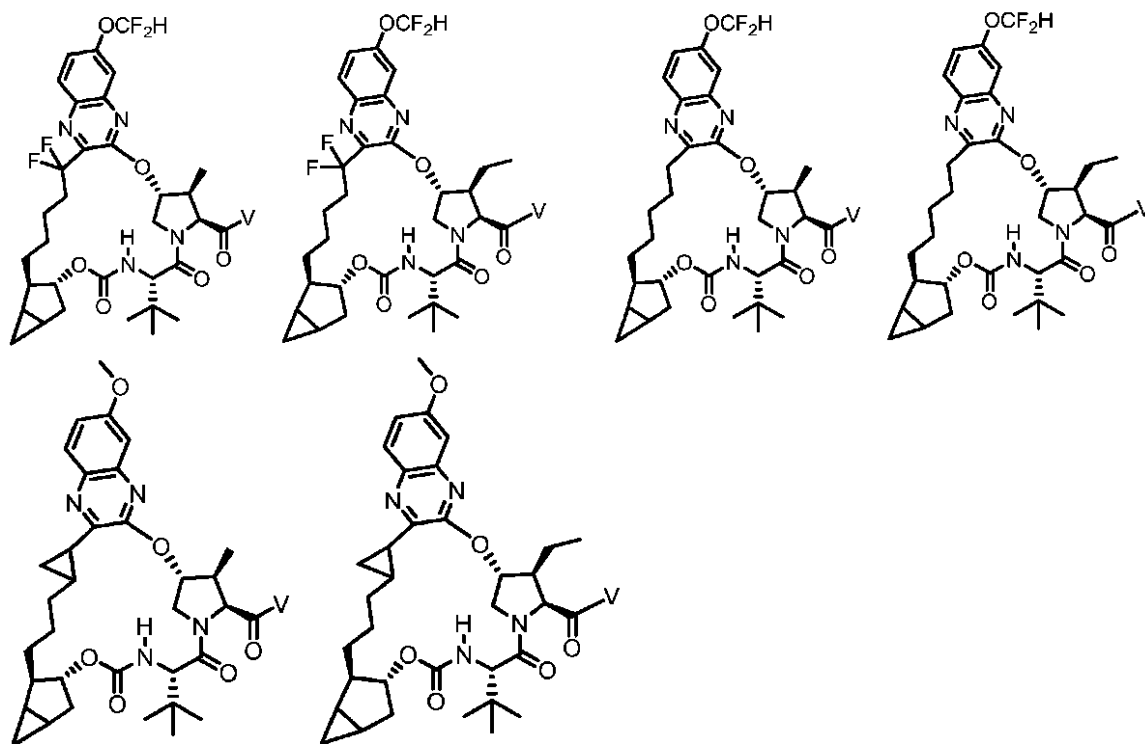


40

【化 3 2 2 - 2 8】



【化 3 2 2 - 2 9】

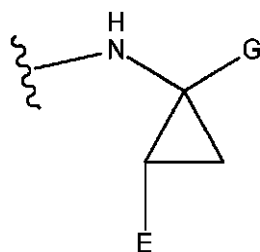


10

20

式中の V は、式

【化 3 2 3】



30

の構造であり、

E および G は、上記のものと同様に定義されている。

【0 8 7 7】

生物学的活性

遺伝子型 1 a、2 a、および 3 の NS 3 プロテアーゼの発現および精製

NS 3 プロテアーゼ発現プラスミドの生成

【0 8 7 8】

遺伝子型 1 b (con-1 株) HCV NS 3 プロテアーゼドメインのコード配列を、I 3 8 9 l u c - u b i - n e o / N S 3 - 3 ' / E T レプリコンをコードするプラスミド (Reblikon, Mainz, Germany) から PCR 増幅した。5' - P C R プライマーを、N 末端 K₃ ヘキサヒスチジンタグをコードし、かつインフレーム組換えタバコエッチウイルス (rTEV) プロテアーゼ切断部位を NS 3 コード配列に挿入するように設計した。結果として生じた DNA 断片を、pET 2 8 タンパク質発現ベクター (Invitrogen, Carlsbad, CA) にクローニングして、p 2 8 - N 6 H - T e v - N S 3 (1 8 1) 1 b を得た。

40

【0 8 7 9】

遺伝子型 3 の HCV プロテアーゼドメインのコード配列を、Titan One Tube RT-PCR Kit (Roche, Indianapolis, IN) と、QI Amp UltraSens Virus Kit (Qiagen, Valencia,

50

CA) を使用して HCV 陽性ヒト血清 (BBI Diagnostics、MA) から抽出した RNA とを使用する RT-PCR によって増幅した。5' PCR プライマーを、N 末端ヘキサヒスチジンタグをコードし、かつインフレーム rTEV プロテアーゼ切断部位を NS3 プロテアーゼコード配列に挿入するように設計した。結果として生じた DNA 断片を pET28 にクローニングして、発現ベクター p28-N6H-Tev-NS3 (181) 1a および p28-N6H-Tev-NS3 (181) 3 をそれぞれ得た。

【0880】

NS3 プロテアーゼタンパク質発現

BL21AI 細菌 (Invitrogen、Carlsbad、CA) を遺伝子型 1b または 3 の NS3 発現ベクターで形質転換させ、50 μ g/mL のカナマイシンを補充した新鮮な 2YT 培地 18 L を含有する 20 L 発酵容器 (Sartorius BBI System Inc.、Bethlehem、PA) に接種するために使用した。細胞密度が 1 の OD₆₀₀ に達したら、培養の温度を 37℃ から 28℃ まで下げ、30 μ M ZnSO₄、14 mM L-アラビノースおよび 1 mM イソプロピル β -D-チオガラクトシド (IPTG) 最終濃度を加えることによって、誘導をすぐに開始した。誘導から 4 時間後に、細胞を遠心分離によって採取し、NS3 タンパク質精製の前に、-80℃ にて凍結ペレットとして貯蔵した。

【0881】

NS3 プロテアーゼの精製

遺伝子型 1b の NS3 プロテアーゼの精製

細胞ペレットを解凍し、10 mL/g 細胞にて、50 mM トリス pH 7.6、300 mM NaCl、0.1% 3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート (CHAPS)、5% グリセロール、および 2 mM β -メルカプトエタノールを含有する溶解緩衝液中に再懸濁させた。次いで、細胞懸濁液を音波処理し、チーズクロスで濾過し、18,000 ポンド/in² にてマイクロフルイダイザー (microfluidizer) に 3 回通した。結果として生じた溶解産物を、15,500 rpm にて 45 分間にわたって遠心分離し、上清を、5 体積の Ni 緩衝液 A (50 mM トリス pH 7.6、300 mM NaCl、0.1% CHAPS、5% グリセロール、2 mM β -メルカプトエタノール、50 mM イミダゾール-HCl) であらかじめ平衡化しておいた HiStrap HP カラム (GE Lifesciences) にロードした。タンパク質を 0~100% 勾配の Ni 緩衝液 A + 500 mM イミダゾール-HCl で溶離し、画分を収集し、貯留した。HiStrap 貯留物を SP-A 緩衝液 (50 mM トリス pH 7.0、10% グリセロール、2 mM ジチオスレイトール (DTT)) で 1:10 希釈し、SP-A 緩衝液で平衡化しておいた HiTrap SP-HP カラム (GE Lifesciences) にロードした。NS3 プロテアーゼを 0~100% SP-B 緩衝液 (SP-A 緩衝液 + 1 M NaCl) 勾配で溶離した。NS3 含有 SP 画分の濃縮した貯留物をアリコートにし、液体窒素中でスナップ凍結し、-80℃ にて貯蔵した。

【0882】

遺伝子型 3 の NS3 プロテアーゼの精製

遺伝子型 3 の HCV NS3 プロテアーゼの発現から収集した細菌ペレットを溶解緩衝液 (150 mM NaCl および 1 mM フェニルメタンスルホニルフルオリド (PMSF)) を含有する 25 mM トリス、pH 7.5 緩衝液) 中で均質化し、18,000 ポンド/in² にてマイクロフルイダイザーに通した。均質化した細胞溶解産物を 30,000 $\times$ g にて 30 分間にわたって 4℃ で遠心分離した。結果として生じた P1 ペレットを洗浄緩衝液 I (1% CHAPS を含有する 25 mM トリス、pH 7.5) で洗浄し、続いて、10,000 $\times$ g にて 30 分間にわたって 4℃ で遠心分離した。結果として生じた P2 ペレットを洗浄緩衝液 II (2 M NaCl および 2 M 尿素を含有する 50 mM CAPS 緩衝液、pH 10.8) で洗浄し、続いて、30,000 $\times$ g にて数分間にわたって 4℃ にて遠心分離した。結果として生じた P3 ペレットを可溶性緩衝液 (150 mM NaCl および 8 M 尿素を含有する 25 mM トリス、pH 7.5 の 20 mL) に再懸濁させ、4℃

にて1時間にわたってインキュベートした。可溶化したタンパク質を0.45ミクロンフィルターに通した。タンパク質濃度を測定し、溶液を40mM DTTに調整し、4℃にて30分間にわたってインキュベートし、次いで、攪拌しながら、リフォールディング緩衝液(25mM トリス、pH 8.5、0.8M グアニジン-HCl、0.4M L-アルギニン、10mM ZnSO₄)中に迅速に入れて希釈した。タンパク質溶液を4℃にて一晩インキュベートして、リフォールディングさせた。リフォールディングしたプロテアーゼを30,000×gにて10分間遠心分離して、残りの沈殿物を除去した。次いで、最終タンパク質濃度を測定し、NS3プロテアーゼをアリコートにし、液体窒素中でスナップ凍結し、-80℃にて貯蔵した。

【0883】

遺伝子型1bおよび3aのNS3プロテアーゼでのK_i決定

【0884】

遺伝子型1bおよび3aウイルスの精製NS3プロテアーゼドメイン(アミノ酸1~181)を、上記のとおり生成した。内部クエンチした蛍光原デプシペプチド基質Ac-DEDE(Edans)-EEAbuΨ[COO]ASK(Dabcyl)-NH₂およびNS4Aタンパク質補因子の疎水性コア残基を含有する合成ペプチド(KKGSVVIVGRILISGRKK;NS4Aペプチド)をAnaspec, Inc. (San Jose, CA)から得た。他の化学物質および生化学物質は試薬グレード以上であり、標準的な供給元から購入した。

【0885】

反応を室温にて、50mM HEPES、40%グリセロール、0.05% Triton X-100、10mM DTT、および10%DMSOからなる緩衝液中で実行した。最終アッセイ溶液は、50pM NS3遺伝子型1bプロテアーゼまたは200pM遺伝子型3aプロテアーゼ、20μM NS4Aペプチド、および4μM基質(遺伝子型1b)または2μM基質(遺伝子型3a)を含有した。阻害剤濃度は、100nMから5pMまで3倍希釈で変化させ、阻害剤不含対照を含んだ。

【0886】

化合物希釈液をDMSO中、20×最終濃度にて作製した。反応混合物を96ウェルアッセイプレート中で調製した。アッセイ緩衝液中の酵素およびNS4Aペプチドの溶液(4×最終濃度にて両方の試薬を含む25μL体積)をアッセイ緩衝液45μLおよび、阻害剤またはDMSOのいずれか5μLと混合し、室温にて1時間にわたってあらかじめインキュベートした。反応を、基質溶液25μLを4×最終濃度にて加えることによって開始した。プレートを5~10秒間にわたって激しく混合し、反応を90分間進行させた。340nmの励起波長および490nmの発光波長を用いるTecan Infinite M1000またはPerkinElmer Envisionマルチモードプレートリーダーを使用して、蛍光を30秒ごとに、90から120分の反応時間の間に測定した。

【0887】

速度を、定常状態での進行曲線から、基質添加から90~120分後の時間枠において計算した。K_iを決定するために、速度を、阻害剤濃度の関数としてプロットし、GraphPad Prism5を使用して、データを式1(Morrison, J. F., Biochimica et Biophysica Acta 1969年、185巻、269~286頁)に当てはめ、K_i^{app}を計算した。酵素の活性画分を、既知の有効な阻害剤を用いての活性部位滴定によって決定した。K_iをK_i^{app}/(1+[S]/K_m)から計算した。遺伝子型1bおよび3aについての代表的な化合物のK_i結果(それぞれK_i 1BおよびK_i 3A)を表1において報告する。

10

20

30

40

【数 1】

$$\frac{v}{v_0} = \frac{[E]_t - [I]_t - K_i^{\text{app}} + \sqrt{([E]_t - [I]_t - K_i^{\text{app}})^2 + 4[E]_t K_i^{\text{app}}}}{2[E]_t} \quad (1)$$

【0888】

細胞ベースでの抗HCV活性の評価：

抗ウイルス効力（EC₅₀）を、安定サブゲノムHCVレプリコン細胞系および一過性形質転換HCVレプリコン細胞の両方で決定した。最大半量有効濃度（EC₅₀）という用語は、ベースラインと以下に規定する曝露時間後の最大との中間の応答を誘導する薬物濃度を指す。

10

【0889】

Lohmannら（Lohmann V、Korner F、Koch Jら、Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. Science、1999年；285巻：119～3頁）によって記載されているとおり、遺伝子型1a、1b、2a、3a、および4aのための安定サブゲノムHCVレプリコンをHuh-7由来細胞において樹立した。各安定細胞系は、選択可能なネオマイシン耐性遺伝子に融合しているヒト化ウミシイタケルシフェラーゼ（hRLuc）レポーター遺伝子を、続いて、HCVのEMCV IRESおよびNS3-NS5Bコード領域をコードするバイシストロニックなHCVレプリコンを含有する。このHCVレプリコンを構成的に発現する細胞の選択は、選択抗生物質、ネオマイシン（G418）が存在する状態で達成した。ルシフェラーゼ活性を、細胞内HCV複製レベルについてのマーカーとして測定した。

20

【0890】

遺伝子型1a安定レプリコンはH77 HCV株に由来し、適応変異P1496LおよびS2204Iを含有した。遺伝子型1b安定レプリコンはCon1 HCV株に由来し、適応変異E1202G、T1280I、およびK1846Tを含有した。遺伝子型2a安定レプリコンはJFH-1 HCV株に由来し、適応変異を必要としなかった。遺伝子型3a安定レプリコンはS52 HCV株に由来し、適応変異P1121L、A1198T、およびS2210I（遺伝子型1におけるS2204Iと同等）を含有した。遺伝子型4a安定レプリコンはED43 HCV株に由来し、適応変異Q1691RおよびS2204Iを含有した。すべてのレプリコン細胞系をHuh-7由来細胞中で増殖させ、10%ウシ胎児血清（FBS）および0.5mg/mL G418を補充したダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）中で維持した。

30

【0891】

一過性形質転換HCVレプリコンを、遺伝子型1a、1b、3a、および遺伝子型1bにおけるNS3/4aプロテアーゼ阻害剤耐性改変体D168Aまたは遺伝子型1aにおけるR155Kのために樹立した。一過性形質転換レプリコンはまた、バイシストロニックなサブゲノムレプリコンであるが、安定レプリコンには存在するネオマイシン選択可能マーカーを含有しない。これらのレプリコンは、ポリオウイルスIRESを、続いて、hRLucレポーター遺伝子、EMCV IRES、および最後にHCVのNS3-NS5Bコード領域をコードする。遺伝子型1a（H77）および1b（Con1）野生型レプリコンは、同じ株に由来し、上で挙げたのと同じ適応変異を含有した。遺伝子型3aの一過性レプリコンは上記のと通りのS52 HCV株に由来したが、僅かに異なる適応変異P1112L、K1615E、およびS2210Iを含有した。特に、安定遺伝子型3aレプリコンのプロテアーゼドメインにおける二次適応変異A1198T（A166T）をK1615E（K583E）と、NS3ヘリカーゼにおいて置き換えたが、この際、複製効率に対する作用はなかった。プロテアーゼドメイン中に位置するA166Tの除去によって、プロテアーゼドメインを標的とする阻害剤に対するこの改変体のインパクトを最小にし、これは、遺伝子型3aに対する野生型により近いプロテアーゼドメインを表して

40

50

いる。NS3／4プロテアーゼ阻害剤変異をコードする耐性レプリコンを1bまたは1a野生型NS3遺伝子に、部位特異的変異誘発によって導入した。すべての一過性レプリコンから*in vitro*で転写されたRNAを、未処置のHuh-7由来細胞系に電気穿孔法によって形質移入した。ルシフェラーゼ活性を、細胞内HCV複製レベルについてのマーカーとして測定した。

【0892】

EC₅₀アッセイを行うために、各HCVレプリコンからの細胞を384ウェルプレートに分配した。化合物をDMSOに、10mMの濃度にて溶解させ、DMSO中で、自動ピペット機器を使用して希釈した。3倍連続希釈した化合物を、自動機器を使用して細胞に直接添加した。DMSOを陰性（溶媒；阻害なし）対照として使用し、プロテアーゼ阻害剤；NS5A阻害剤、およびヌクレオシド阻害剤を含む3種のHCV阻害剤の組合せを濃度>100×EC₅₀にて、陽性対照（100%阻害）として使用した。72時間後に、細胞を溶解させ、ウミシイタケルシフェラーゼ活性を、製造者（Promega-Madison, WI）が推奨するとおりに定量化した。非線形回帰を、EC₅₀値を計算するためにを行った。

【0893】

結果を表1および2において示す：

【表1-1】

表1: 安定サブゲノムHCVレプリコン細胞系の生物学的活性値

実施例	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC ₅₀ 1A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 1B RLUC* (nM)	EC ₅₀ 2A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 3A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 4A RLUC* (nM)
1	0.03	0.07	4.4	3.9	4.1	46	3.1
2	0.01	0.04	4.0	3.1	3.9	77	2.7
3	0.18	0.56	11.7	9.8	28	546	10
4	0.17	0.56	10.7	9.6	16	271	7.9
5	0.04	0.17	8.7	7.4	11	405	6.9
6	0.20	0.62	35	36	34	1361	34
7	0.05	0.06	4.9	3.8	4.2	67	3.2
8	0.07	0.42	16	8.6	20	465	13
9	0.15	0.59	17	7.9	23	1268	11
10	0.16	0.52	30	22	49	978	26
11	0.23	0.88	28	17	34	1162	19
12	0.27	1.2	34	18	25	2013	21
13	0.04	0.18	13	9.5	26	685	11
14	0.07	0.24	9.7	6.8	7.0	308	7.3
15	0.05	0.30	11	6.8	9.8	550	7.8
16	0.09	0.21	12	7.4	6.2	201	8.1
17	0.04	0.06	3.9	3.3	3.7	15	2.9
18	0.03	0.10	3.9	2.6	5.0	70	2.8
19	0.02	0.13	4.0	2.6	4.6	89	3.1
20	0.12	0.53	8.1	5.2	19	392	5.9
21	0.10	0.45	6.8	4.7	12	263	6.2

【表 1 - 2】

実施例	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC ₅₀ 1A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 1B RLUC* (nM)	EC ₅₀ 2A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 3A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 4A RLUC* (nM)
22	0.07	1.3	15	7.5	27	727	11
23	0.08	1.1	13	7.5	23	587	9.9
24	0.05	0.92	12	7.5	20	663	9.2
25	0.05	0.39	8.8	6.3	13	409	7.1
26	0.05	0.17	6.3	4.3	12	297	6.0
27	0.03	0.08	6.6	5.2	6.7	266	6.1
28	0.03	0.08	6.7	4.6	6.2	266	4.1
29	0.06	0.12	10	8.9	11	137	7.2
30	0.14	0.63	55	35	47	2437	31
31	0.13	4.9	40	18	63	2071	20
32	0.18	0.87	59	30	35	2311	30
33	0.03	0.06	7.6	2.8	4.9	16	2.3
34	0.10	0.28	12	13	18	322	9.7
35	0.07	0.23	9.1	11	7.4	162	7.6
36	0.10	1.7	23	14	53	585	9.1
37	0.10	0.19	24	22	16	575	15
38	0.03	0.70	7.8	4.2	5.4	151	5.5
39	0.08	0.20	34	39	41	321	26
40	0.08	0.18	25	22	48	360	18
41	0.18	0.79	135	142	106	2606	135
42	0.10	0.75	20	16	17	343	14
43	0.06	0.16	4.9	3.8	5.2	92	3.6
44	0.03	0.08	3.1	2.1	2.9	53	2.2
45	0.04	0.48	21	8.3	24	549	13
46	0.03	0.05	3.1	2.7	3.8	17	2.5
47	0.07	0.19	3.8	3.6	12	58	4.2
48	0.07	0.09	2.0	1.8	9.7	73	2.2
49	0.04	0.07	3.7	4.1	5.2	20	3.5
50	63	100	4444	4444	379	19708	4444
51	0.31	0.84	40	39	103	1221	30
52	0.25	1.3	195	245	380	2307	161
53	0.03	0.09	51	7.7	13	18	2.8
54	0.11	0.50	33	18	76	260	13
55	0.09	0.20	13	3.8	12	140	3.5
56	0.38	1.0	41	37	57	1026	57
57	0.07	0.28	12	11	21	166	4.9
58	0.07	0.17	12	9.7	12	134	12
59	0.04	0.06	5.4	11	13	20	5.6
60	0.04	0.08	11	4.8	7.7	45	5.4

10

20

30

40

【表 1 - 3】

実施例	Ki 1B (nM)	Ki 3A (nM)	EC ₅₀ 1A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 1B RLUC* (nM)	EC ₅₀ 2A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 3A RLUC* (nM)	EC ₅₀ 4A RLUC* (nM)
61	0.06	0.09	13	10	8.7	28	11
62	0.04	0.03	3.4	3.0	5.0	8.5	2.4
63	0.03	0.01	4.2	2.9	3.2	11	3.2
64	0.07	1.2	100	38	48	671	34
65	0.08	0.07	12	8.4	7.7	30	8.1
66	0.04	0.06	37	20	105	1786	25
67	0.04	0.32	11	12	24	383	12
68	0.05	0.63	13	7.7	18	364	9.4
69	0.07	0.17	5.2	4.9	11	64	5.8
70	0.05	0.05	8.4	8.5	15	41	6.4
71	0.03	0.14	6.5	5.3	23	160	5.3
72	0.05	4.1	365	300	740	1819	383
73	0.11	0.82	7.9	7.5	22	178	7.2
74	0.03	0.12	8.0	5.0	18	374	8.3
75	0.03	0.12	9.9	6.4	18	240	10
76	0.03	0.06	2.4	2.2	2.4	9.0	1.9
77	nt	nt	23	12	29	741	16
78	0.21	0.82	267	394	195	1115	225
79	0.06	0.06	7.0	5.8	4.1	71	5.6
80	0.49	13	1127	344	748	44444	1182
81	0.04	0.05	4.0	3.6	3.6	12	4.3
82	0.03	0.04	8.5	9.3	4.7	25	10
83	0.09	0.48	62	58	19	1219	42
84	0.04	0.08	5.9	5.7	7.2	27	6.4
85	0.05	0.03	16	17	7.7	304	9.2
86	0.04	0.07	5.6	5.5	5.9	42	5.7
87	0.02	0.05	4.8	3.9	3.3	14	3.8
88	0.02	0.29	9.3	4.6	2.7	105	4.1
89	0.03	0.05	6.0	6.1	4.3	19	4.6
90	0.06	0.13	12	9.6	8.8	114	10.4
91	nt	nt	2.4	1.9	4.0	149	2.4
92	nt	nt	3.3	3.2	4.6	58	3.2
93	nt	nt	12	14	15	116	11
94	nt	nt	3.8	5.2	3.3	32	3.0
96	nt	nt	12	11	5.4	77	8.9
97	nt	nt	6.3	4.6	5.8	67	5.3

n t - 検査せず

* R U L C : ウミシイタケルシフェラーゼ

【 0 8 9 4 】

【表 2 - 1】

表2:一過性形質転換HCVレプリコン細胞系の生物学的活性値

	EC ₅₀ 3A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A R155K† (nM)	EC ₅₀ 1B WT* (nM)	EC ₅₀ 1B D168A‡ (nM)
1	17	3.2	4.9	2.2	17
2	nt	2.4	7.0	1.0	33
3	nt	6.6	32	3.5	128
4	68	7.1	20	6.5	66
5	nt	3.7	17	3.2	91
6	nt	26	58	11	216
7	14	3.8	6.7	2.3	20
8	nt	8.8	28	4.8	89
9	nt	12	208	2.5	360
10	nt	37	131	10	493
11	nt	20	159	9.4	605
12	nt	14	283	5.7	640
13	nt	8.6	59	3.1	209
14	nt	7.4	21	4.0	99
15	nt	6.5	20	3.0	182
16	nt	9.4	22	5.8	61
17	6.1	2.9	2.8	1.7	4.3
18	nt	2.3	5.0	1.2	24
19	nt	2.1	3.4	1.1	28
20	Nt	3.4	17	2.7	90
21	nt	4.1	15	3.8	70
22	nt	8.6	48	2.6	242
23	nt	9.5	36	3.6	173
24	nt	9.3	49	3.2	284
25	nt	4.4	17	3.6	116
26	nt	3.6	12	1.9	109
27	nt	6.0	20	4.3	70
28	nt	3.0	9	3.4	54

10

20

30

【表 2 - 2】

	EC ₅₀ 3A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A R155K† (nM)	EC ₅₀ 1B WT* (nM)	EC ₅₀ 1B D168A‡ (nM)
29	nt	4.8	11	3.1	48
30	nt	41	296	31	503
31	nt	27	154	6.6	805
32	nt	44	547	14	653
33	5.3	2.6	2.5	1.6	4.2
34	46	15	18	9	64
35	35	12	17	10	38
36	128	16	271	9.4	333
37	69	29	51	22	159
38	nt	4.5	8.4	2.8	25
39	89	23	63	16	105
40	156	17	74	8.6	129
41	539	164	505	154	715
42	nt	17	35	10	109
43	nt	3.8	8.7	2.4	41
44	7.0	2.4	4.0	1.4	15
45	nt	13	35	5.3	88
46	6.788	2.4	3.2	1.2	4.5
47	17	5.4	6.1	2.0	12
48	13	1.7	4.0	1.1	6.5
49	6.3	3.5	3.8	2.8	4.2
50	26825	4444	3830	4444	4444
51	265	28	92	24	318
52	538	150	516	161	887
53	15	5.3	5.6	2.0	11
54	147	19	27	10	123
55	71	8.0	32	2.3	53
56	226	63	168	59	252
57	54	12	17	7.5	48
58	38	12	18	14	23
59	15	10	6.8	6.8	6.4
60	9.8	5.8	8.6	2.3	15
61	13	12	10	9.3	6.7
62	4.0	3.5	2.7	1.5	2.0
63	6.9	4.1	4.0	2.1	3.4
64	256	37	50	17	104
65	17	9.4	8.1	6.4	11
66	735	35	240	14	396
67	107	14	42	10	86

10

20

30

40

【表 2 - 3】

	EC ₅₀ 3A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A WT* (nM)	EC ₅₀ 1A R155K† (nM)	EC ₅₀ 1B WT* (nM)	EC ₅₀ 1B D168A‡ (nM)
68	139	14	37	4.4	78
69	42	8.2	15	3.9	28
70	17	7.7	5.4	6.1	7.3
71	49	9.1	30	3.8	66
72	642	600	227	165	687
73	45	8.8	25	6.2	75
74	138	8.8	44	2.1	56
75	56	14	45	3.5	51
76	3.4	2.0	2.1	1.0	2.8
77	472	21	34	5.0	80
78	194	189	225	156	248
79	9.2	6.1	7.1	3.0	11
80	nt	403	2862	53	443
81	4.3	3.7	2.5	2.4	2.7
82	16	7.8	6.2	4.1	5.7
83	300	62	133	27	202
84	11	5.4	4.0	2.5	5.2
85	101	12	22	7.0	57
86	16	4.0	3.7	3.4	10
87	7.7	2.9	2.8	1.3	4.0
88	35	5.0	14	5.5	24
89	5.5	6.0	3.7	3.2	5.1
90	43	nt	nt	nt	nt
91	25	2.3	3.5	1.3	9.2
92	8.0	3.0	3.0	1.7	5.3
93	26	13	13	14	39
94	10	3.2	3.1	1.9	9.2
96	12	5.2	3.8	4.1	3.6
97	5.8	3.6	3.7	2.5	8.8

n t : 検査せず

* W T = 野生型

† 遺伝子型 1 a における N S 3 / 4 a プロテアーゼ阻害剤耐性改変体 R 1 5 5 K

‡ 遺伝子型 1 b における N S 3 / 4 a プロテアーゼ阻害剤耐性改変体 D 1 6 8 A

【 0 8 9 5 】

表 1 および 2 中のデータは、各化合物についての各アッセイの経時平均を表している。特定の化合物では、複数のアッセイをそのプロジェクトの期限にわたって行っている。したがって、表 1 および 2 において報告したデータは、優先権書類において報告したデータ、ならびに合間の期間に作成したデータを含む。

【 0 8 9 6 】

薬学的組成物

以下では、式 I、I I、I I I、または I V (I V a ~ I V h のいずれか 1 つなど) の

化合物（「化合物X」）を含有する、ヒトにおいて治療的または予防的に使用するための代表的な医薬剤形を例示する。

(i) 錠剤 1	mg / 錠剤	
化合物 X =	100.0	
ラクトース	77.5	
ポビドン	15.0	
クロスカルメロースナトリウム	12.0	
微結晶性セルロース	92.5	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	300.0	10
(ii) 錠剤 2	mg / 錠剤	
化合物 X =	20.0	
微結晶性セルロース	410.0	
デンプン	50.0	
デンプングリコール酸ナトリウム	15.0	
ステアリン酸マグネシウム	5.0	
	500.0	
(iii) カプセル剤	mg / カプセル剤	
化合物 X =	10.0	
コロイド状二酸化ケイ素	1.5	20
ラクトース	465.5	
α 化デンプン	120.0	
ステアリン酸マグネシウム	3.0	
	600.0	
(iv) 注射 (1 mg / ml)	mg / ml	
化合物 X = (遊離酸の形態)	1.0	
リン酸水素二ナトリウム	12.0	
リン酸二水素ナトリウム	0.7	
塩化ナトリウム	4.5	
1.0 N 水酸化ナトリウム溶液		30
(7.0 ~ 7.5 に pH 調整)	適量	
注射剤用水	1 mL まで 適量	

【0897】

上記の製剤は、薬学分野において周知の慣用の手順によって得ることができる。

【0898】

刊行物、特許、および特許文献を含めた参考文献はすべて、個別に参考として援用されているかのように、本明細書に参考として援用される。本発明を、様々な具体的かつ好ましい実施形態および技法を参照しつつ記載してきた。しかし、本発明の意図内および範囲内に留まりながら、多くの変形形態および改変形態を作製することができることは理解されるべきである。

【0899】

本開示の文脈（特に、以下の特許請求の範囲の文脈）における用語「a（1つの）」および「an（1つの）」および「the（その）」ならびに類似の言及の使用は、本明細書において別段に示さない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書に記載の方法はすべて、本明細書において別段に示さない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、任意の適切な順序で行うことができる。本明細書において提示されているあらゆる例または例示的な言い回し（例えば、～など、好ましい、好ましくは）の使用は、開示内容をさらに例示することを単に意図したものであって、特許請求の範囲の限定を示すものではない。本明細書中の言い回しは、特許請求の範囲にない何らかの要素を本開示の実施に必須の

10

20

30

40

50

ものとして示していると解釈されるべきではない。

【0900】

特許請求の範囲に記載の発明を実施するために最良と本発明者らに分かっている様式を含めた特許請求の範囲に記載の開示の代替的な実施形態を本明細書には記載している。これらのうち、開示した実施形態の変形形態は、上述の開示を読めば、当業者には明らかになる。本発明者らは、当業者がそのような変形形態を適宜（例えば、特徴または実施形態を変えて、または組み合わせて）利用することを予想しており、かつ本発明者らは、本発明が本明細書に具体的に記載されているのとは別に実施されることを意図している。

【0901】

したがって、本発明は、適用可能な法律が許す限り、本明細書に添付の特許請求の範囲に列挙されている主題のすべての変更形態および均等物を包含する。さらに、そのすべての可能な変形形態での上記の要素の任意の組合せが、本明細書において別段に示さない限り、または文脈によって別段に明確に否定されない限り、本発明に内包される。

【0902】

個々の数値の使用は、その値の前に言葉「約」または「およそ」があるかのように、概数として記載されている。同様に、本出願において特定されている様々な範囲における数値は、別段に明確に示されていない限り、述べている範囲内の最小値および最大値の両方の前に、言葉「約」または「およそ」があるかのように、概数として記載されている。このように、述べている範囲を超える変形形態およびその範囲未満の変形形態を、その範囲内の値と実質的に同じ結果を得るために使用することができる。本明細書で使用する場合、数値に言及する場合の用語「約」および「およそ」は、開示の主題が最も緊密に関連している分野または問題の範囲または要素に関連する分野の当業者にとって、それらの明白かつ普通の意味を有することとする。厳密な数値限界から広がる量は、多くの因子に依存している。例えば、考慮され得る因子のうちいくつかには、所与の変化量が特許請求の範囲に記載の主題の性能に対して有するであろう要素および／または作用の臨界、ならびに当業者に公知の他の検討事項が含まれる。本明細書で使用する場合、種々の数値について種々の量の有効数字を使用することは、言葉「約」または「およそ」の使用が、特定の数値または範囲を広げるのにどのように役立つかを限定することを意図したものではない。したがって、一般的に、「約」または「およそ」によって、数値は広がる。また、範囲の開示は、最小値および最大値の間のすべての値と、用語「約」または「およそ」の使用によって得られる範囲の広がりとを含めた連続範囲であることが意図されている。したがって、本明細書における値の範囲の言及は、本明細書において別段に示さない限り、範囲内に該当する各個別の値に個々に言及する速記法として役立つことを単に意図したものであり、各個別の値は、本明細書において個別に列挙されている場合と同様に、本明細書に組み込まれている。

【0903】

本明細書において開示するデータのいずれかによって形成されるか、またはそれに由来し得る任意の範囲、比、および比の範囲は、本開示のさらなる実施形態を表しており、かつそれらが明確に記載されているかのように本開示の一部として含まれることを理解されたい。これは、有限の上限および／または下限を含むか、または含まずに形成され得る範囲を包含する。したがって、特定の範囲、比、または比の範囲に最も緊密に関連している当業者であれば、そのような値が、本明細書において提示したデータに明白に由来し得ることが分かるであろう。

フロントページの続き

- (72)発明者 ビョルンソン, カイラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カナーレス, エダ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 コッテル, ジェロミー ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カルキ, カピル クマール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カタナ, アシュリー アン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 カトウ, ダリル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 小林 徹也
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リンク, ジョン オー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 マルティネス, ルーベン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フィリップス, バートン ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ピュン, ヒューン-ジュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 サンギ, マイケル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シュライアー, アダム ジェイムズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シーゲル, ダスティン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 テイラー, ジェイムズ ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 トラン, チン ベト
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

- (72)発明者 トレホ, マーティン, テレサ アレハンドラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ビビアン, ランダル ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヤン, ゼンユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ザブロッキ, ジェフ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジブフェル, シェイラ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 戸来 幸男

(56)参考文献 特表2011-528713 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S /
R E G I S T R Y / W P I D S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
P u b M e d