

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5574982号
(P5574982)

(45) 発行日 平成26年8月20日 (2014. 8. 20)

(24) 登録日 平成26年7月11日 (2014. 7. 11)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 7

C O 7 D 519/00 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/4709 (2006. 01)

C O 7 D 519/00 3 O 1

A 6 1 K 31/4738 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4709

A 6 1 K 31/517 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4738

請求項の数 119 (全 215 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-545032 (P2010-545032)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月3日 (2009. 2. 3)
 (65) 公表番号 特表2011-520772 (P2011-520772A)
 (43) 公表日 平成23年7月21日 (2011. 7. 21)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/000688
 (87) 国際公開番号 W02009/099596
 (87) 国際公開日 平成21年8月13日 (2009. 8. 13)
 審査請求日 平成24年2月1日 (2012. 2. 1)
 (31) 優先権主張番号 61/026, 086
 (32) 優先日 平成20年2月4日 (2008. 2. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/083, 867
 (32) 優先日 平成20年7月25日 (2008. 7. 25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 508186554
 イデニク プハルマセウティカルス、イン
 コーポレイテッド
 アメリカ合衆国 02139 マサチュー
 セッツ州 ケンブリッジ ハムプシレ ス
 トリート 60
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 クフリストプヘ クラウデ パルスイ
 フランス共和国 エフ - 34830 ジャ
 クオウ ルエ デス セドレス 6

最終頁に続く

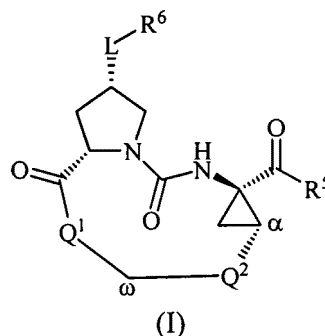
(54) 【発明の名称】 大環状セリンプロテアーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式Iの化合物：

【化 1】



10

又はそれらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物：

(式中：

R^5 が、-OH、-NR⁸R⁹、-NHS(O)₂R⁸、-NHS(O)₂NR⁸R⁹、-NHC(O)R⁸、-NHC(O)NR⁸R⁹、-C(O)R⁹、又は-C(O)NR⁸R⁹であり；ここで：

各R⁸が独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シク

20

ロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン、 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 、又は $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで：

R^{8a} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ

各 R^{8b} が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-S(O)_kR^{11}$ 、 $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、若しくは $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{8a} 及び R^{8b} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；かつ

各 R^9 が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

R^8 及び R^9 が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；

R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；

Lが、結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、X、若しくは $-(CR^{6a}R^{6b})_pX$ であり；ここで、pが、1、2、若しくは3の整数であり； R^{6a} 及び R^{6b} が各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、若しくはアルコキシであり；かつ、Xが、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-S(O)_kNR^{14}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ 、 $-P(O)(OR^{14})-$ 、若しくは $-OP(O)(OR^{14})-$ であり、ここで R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；かつ、各kが独立して、1又は2の整数であり；

Q^1 が、 $-O-$ 、 $-N(R^{17})-$ 、 $-C(R^{18}R^{19})-$ 若しくは $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ であり；ここで、

R^{17} 及び R^{18} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；かつ

各 R^{19} が独立して、 $-R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ 、若しくは $-S(O)_kR^{20}$ であり；ここで、 R^{20} 、 R^{21} 、及び R^{22} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{21} 及び R^{22} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{18} 及び R^{19} が、それらが結合するC又はN原子と共に、 C_{3-7} シクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

Q^2 が、各々任意にO、N、及びSから独立して選択された1～3個のヘテロ原子を鎖内に含む、 C_{3-9} アルキレン、 C_{3-9} アルケニレン、若しくは C_{3-9} アルキニレンであり；かつ

各kが、独立して1又は2の整数であり；

ここでアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アリール、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクリル、及びヘテロアリエールの各々が、シアノ、ハロ、又はニトロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$

、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ から各々独立して選択された1個以上の基により任意に置換され；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が、独立して水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換された、ヘテロシクリルを形成し；

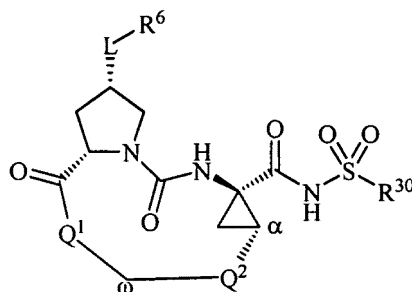
ここで各Qは、シアノ、ハロ、又はニトロ； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ からなる群から独立して選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h の各々が独立して、水素； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^f 及び R^g が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成する。)

10

【請求項2】

式IIの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化2】



(II)

20

(式中：

30

R^{30} が、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、若しくは $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ であり、ここで：

R^{30a} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} の各々が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ

各 R^{30b} が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、若しくは $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} が、各々独立して水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合するN原子と共に1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成するか；又は

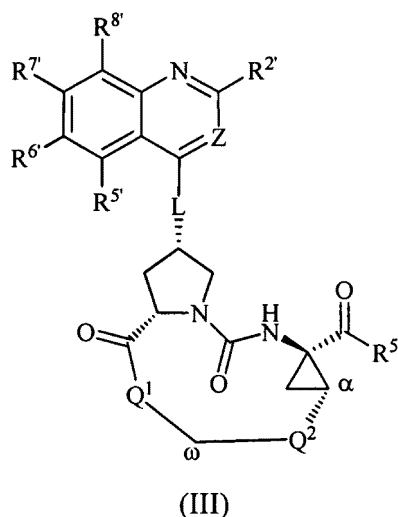
40

R^{30a} 及び R^{30b} が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換されたヘテロシクリル若しくはヘテロアリールを形成する。)

【請求項3】

50

式IIIの構造を有する、請求項1記載の化合物：
【化3】



10

(式中：

Zが、 $\text{CR}^{3'}$ 又はNであり；かつ

$\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{3'}$ 、 $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、及び $\text{R}^{8'}$ が各々独立して：

20

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、若しくはニトロ；

1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

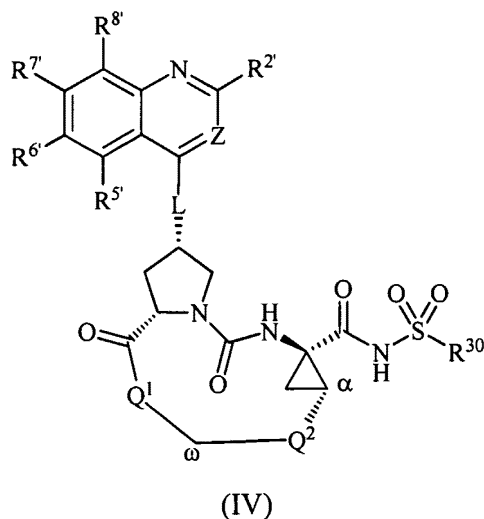
$-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、若しくは $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；若しくは、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。)

30

【請求項4】

式IVの構造を有する、請求項2記載の化合物：

【化 4】



10

(式中：

Zが、CR^{3'}又はNであり；かつR^{2'}、R^{3'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}が各々独立して；

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、若しくはニトロ；

20

1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^b、-NR^aS(O)₂R^b、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、若しくは-S(O)₂R^aであり；ここで、R^a、R^b、R^c、及びR^dの各々が独立して、水素；若しくは、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、R^b及びR^cが、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。)

30

【請求項 5】

Q²が、C₃₋₉アルキレンである、請求項1〜4のいずれか一項記載の化合物。

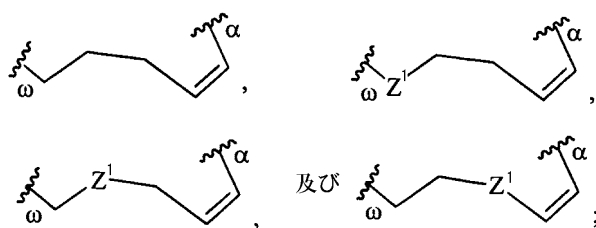
【請求項 6】

Q²が、C₃₋₉アルケニレン又はC₃₋₉アルキニレンである、請求項1〜4のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

Q²が、下記式からなる群から選択される、請求項1〜4のいずれか一項記載の化合物：

【化 5】



40

(式中：

Z¹が、-O-、-S-、又は-N(R^Z)-であり、ここで、R^Zが、水素、C₁₋₆アルキル、アリール

50

、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{Za}$ 、 $-C(O)OR^{Za}$ 、 $-C(O)NR^{Zb}R^{Zc}$ 、 $-S(O)_2NR^{Zb}R^{Zc}$ 、 $-S(O)_2R^{Za}$ であり；かつ

R^{Za} 、 R^{Zb} 、及び R^{Zc} が各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

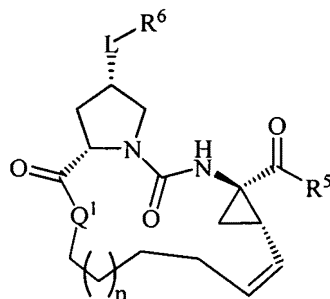
R^{Zb} 及び R^{Zc} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各々が独立して、1個以上の置換基Qにより任意に置換され、各Qが独立して、シアノ、ハロ、オキソ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^f$ 、 $-NR^eS(O)_2R^f$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、及び $-S(O)_2NR^fR^g$ からなる群から選択され、ここで R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^f 及び R^g が、それらが一緒に結合されているN原子と共に連結され、ヘテロシクリルを形成する。)

【請求項 8】

式Vの構造を有する、請求項1記載の化合物：

【化 6】



(V)

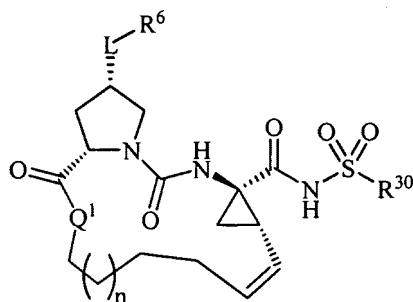
(式中：

n が、0、1、2、3、4、又は5の整数である。)

【請求項 9】

式VIの構造を有する、請求項2記載の化合物：

【化 7】



(VI)

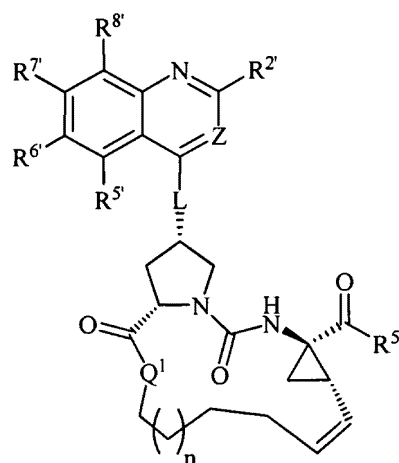
(式中：

n が、0、1、2、3、4、又は5の整数である。)

【請求項 10】

式VIIの構造を有する、請求項3記載の化合物：

【化 8】



(VII)

10

(式中：

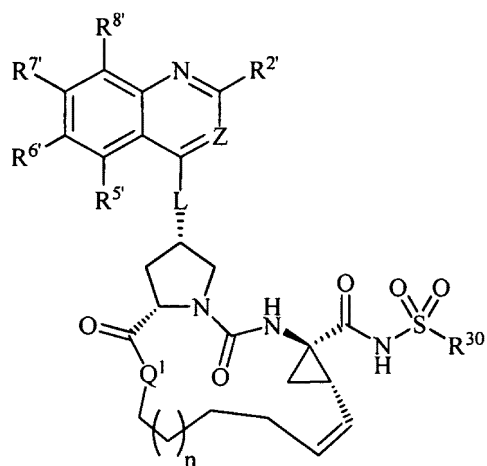
nが、0、1、2、3、4、又は5の整数である。)

20

【請求項 11】

式VIIIの構造を有する、請求項4記載の化合物：

【化 9】



(VIII)

30

(式中：

nが、0、1、2、3、4、又は5の整数である。)

40

【請求項 12】

R⁶が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項1、2、及び5～9のいずれか一項記載の化合物。

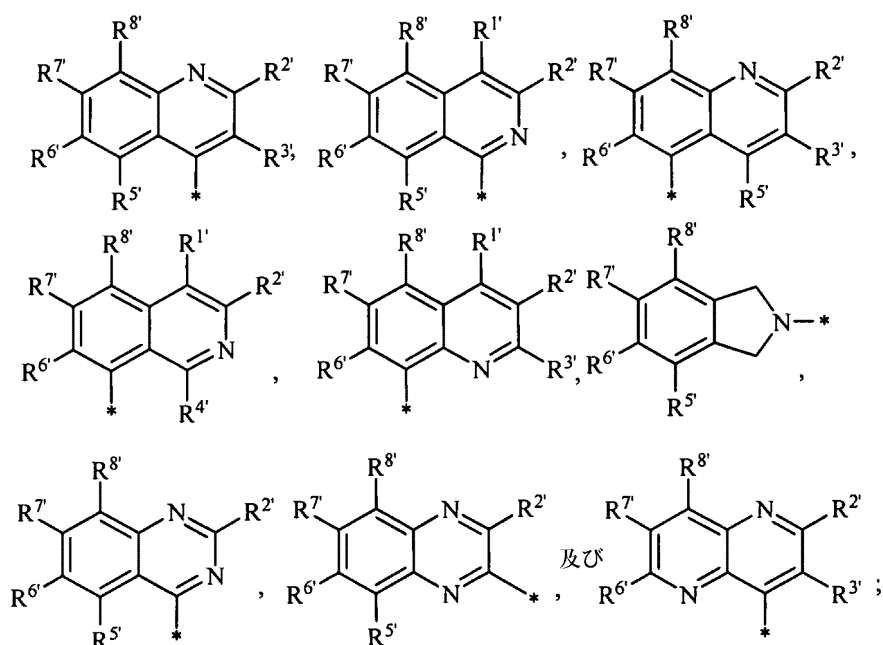
【請求項 13】

R⁶が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項12記載の化合物。

【請求項 14】

R⁶が、下記式からなる群から選択される、請求項12記載の化合物：

【化 10】



10

20

(式中：

$R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ の各々が独立して：

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、又はニトロ；

1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、若しくは $-S(O)_2R^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；又は、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。)

30

【請求項 15】

Q^1 が、-O-である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 16】

Q^1 が、 $-C(R^{18}R^{19})-$ である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

40

【請求項 17】

R^{18} 及び R^{19} が各々独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである、請求項16記載の化合物。

【請求項 18】

R^{18} 及び R^{19} が、水素である、請求項16記載の化合物。

【請求項 19】

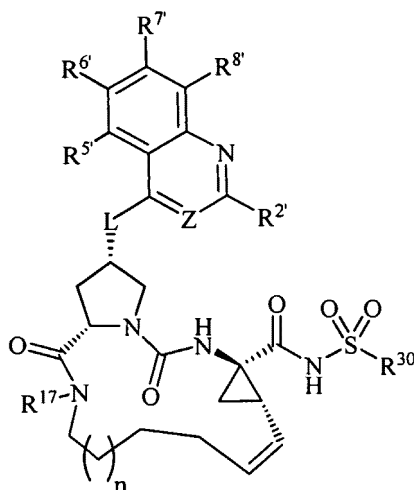
Q^1 が、 $-N(R^{17})-$ である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

式IXの構造を有する、請求項11記載の化合物；

50

【化 1 1】



(IX)

10

。

【請求項 2 1】

R¹⁷が、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである、請求項19又は20記載の化合物。

20

【請求項 2 2】

R¹⁷が、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルである、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 3】

R¹⁷が、水素又はメチルである、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 4】

R¹⁷が、メチルである、請求項21記載の化合物。

【請求項 2 5】

Q¹が、-CR¹⁷(NR¹⁸R¹⁹)-である、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

30

【請求項 2 6】

R¹⁷及びR¹⁸が各々独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルである、請求項25記載の化合物。

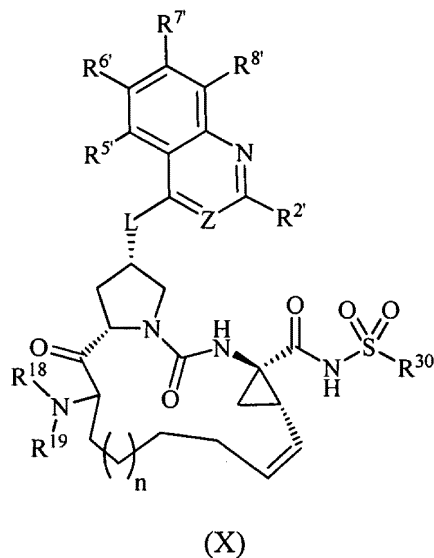
【請求項 2 7】

R¹⁷が、水素である、請求項25記載の化合物。

【請求項 2 8】

式Xの構造を有する、請求項11記載の化合物：

【化 1 2】



10

。

【請求項 2 9】

R^{18} が、水素又はメチルである、請求項25～28のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項 3 0】

R^{19} が、水素、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、又は $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ である、請求項25～29のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^{19} が、 $-C(O)OR^{20}$ である、請求項30記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^{20} が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである、請求項30又は31記載の化合物。

【請求項 3 3】

R^{20} が、 C_{1-6} アルキルである、請求項32記載の化合物。

30

【請求項 3 4】

R^{20} が、*t*-ブチルである、請求項32記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^{20} が、 C_{6-14} アリールである、請求項32記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^{20} が、ベンジルである、請求項32記載の化合物。

【請求項 3 7】

$R^{2'}$ が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである、請求項3～7、10、11、及び14～36のいずれか一項記載の化合物。

40

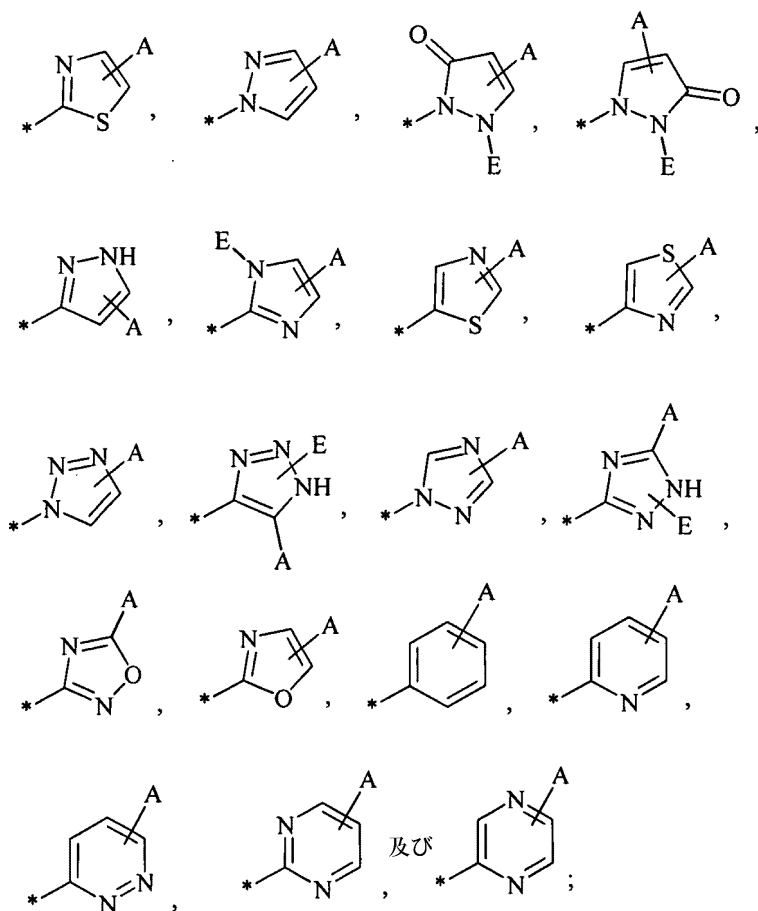
【請求項 3 8】

$R^{2'}$ が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{6-14} アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである、請求項37記載の化合物。

【請求項 3 9】

$R^{2'}$ が、下記式からなる群から選択される、請求項37記載の化合物：

【化 1 3】



10

20

(式中：

各Aが独立して、水素、ハロ、シアノ、又はニトロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、又は $-S(O)_2R^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；かつ

30

各Eが独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、又は $-S(O)_2R^a$ であり；ここで R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。)

40

【請求項 4 0】

50

Aが、水素、ハロ、シアノ、若しくはニトロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルである、請求項39記載の化合物。

【請求項41】

Aが、水素、又は1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₁₋₆アルキルである、請求項39記載の化合物。

【請求項42】

Aが、水素、メチル、トリフルオロメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、又はエチニルである、請求項39記載の化合物。

【請求項43】

Aが、イソプロピルである、請求項39記載の化合物。

【請求項44】

Aが、トリフルオロメチルである、請求項39記載の化合物。

【請求項45】

Aが、-NR^bR^cである、請求項39記載の化合物。

【請求項46】

Aが、イソプロピルアミノである、請求項39記載の化合物。

【請求項47】

Eが、水素；又は、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールである、請求項39～46のいずれか一項記載の化合物。

【請求項48】

Eが、水素又はメチルである、請求項47記載の化合物。

【請求項49】

Eが、水素である、請求項47記載の化合物。

【請求項50】

R^{7'}が、水素、シアノ、又はハロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、-OR^aであり、ここでR^aが、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項3～7、10、11、及び14～49のいずれか一項記載の化合物。

【請求項51】

R^{7'}が、水素、ハロ、又は-OR^aである、請求項50記載の化合物。

【請求項52】

R^{7'}が、-OR^aである、請求項50記載の化合物。

【請求項53】

R^aが、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、又はC₆₋₁₄アリールである、請求項51又は52記載の化合物。

【請求項54】

R^aが、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₁₋₆アルキルである、請求項53記載の化合物。

【請求項55】

R^{7'}が、メトキシ、ジフルオロメトキシ、又はトリフルオロメトキシである、請求項53記載の化合物。

【請求項56】

R^{7'}が、メタンスルホンアミドである、請求項3～7、10、11、及び14～49のいずれか一項記載の化合物。

【請求項57】

$R^{8'}$ が、水素、ヒドロキシル、シアノ、又はハロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項3～7、10、11、及び14～56のいずれか一項記載の化合物。

【請求項58】

$R^{8'}$ が、水素、ハロ、又は1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである、請求項57記載の化合物。

【請求項59】

$R^{8'}$ が、メチルである、請求項57記載の化合物。

【請求項60】

$R^{6'}$ が、水素、シアノ、又はハロ；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a が、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである、請求項3～7、10、11、及び14～59のいずれか一項記載の化合物。

【請求項61】

$R^{6'}$ が、水素、ハロ、又は $-OR^a$ である、請求項60記載の化合物。

【請求項62】

R^a が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{6-14} アリールである、請求項61記載の化合物。

【請求項63】

$R^{6'}$ が、メトキシである、請求項61記載の化合物。

【請求項64】

$R^{6'}$ が、クロロである、請求項61記載の化合物。

【請求項65】

$R^{5'}$ が、水素又は $-OR^a$ である、請求項3～7、10、11、及び14～64のいずれか一項記載の化合物。

【請求項66】

$R^{5'}$ が、メトキシである、請求項65記載の化合物。

【請求項67】

$R^{3'}$ が、水素である、請求項3～7、10、11、及び14～66のいずれか一項記載の化合物。

【請求項68】

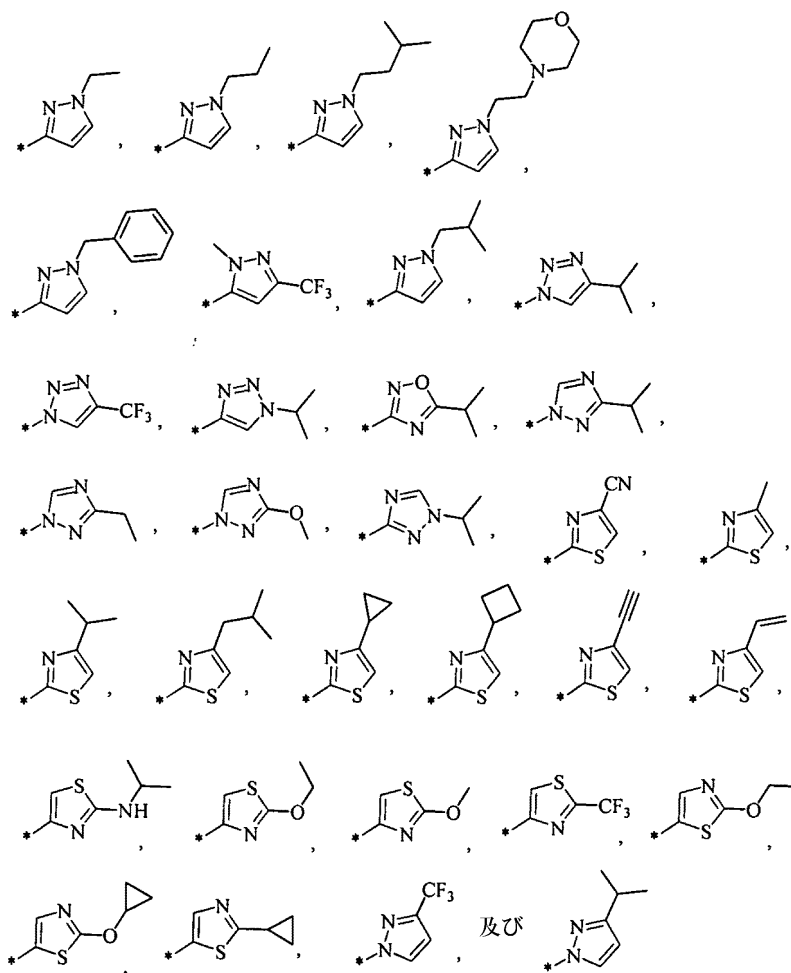
$R^{2'}$ が、下記式からなる群から選択される、請求項3～7、10、11、14～36、及び50～67のいずれか一項記載の化合物：

10

20

30

【化 1 4】



10

20

。

【請求項 6 9】

30

Lが、結合；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキレン、若しくは C_{3-7} シクロアルキレン；又は、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_p-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-S(O)_k-$ 、又は $-S(O)_kNR^{15}-$ であり；ここで、pが、1、2、又は3の整数である、請求項1～68のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7 0】

Lが、結合である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 1】

Lが、 $-O-$ 又は $-NR^{14}-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 2】

Lが、1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキレンである、請求項69記載の化合物。

40

【請求項 7 3】

Lが、メチレンである、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 4】

Lが、エチレンである、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 5】

Lが、 $-(CH_2)_p-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 6】

Lが、 $-(CH_2)_pCF_2-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 7】

50

Lが、 $-\text{CF}_2-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 8】

Lが、 $-\text{C}(0)-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 7 9】

Lが、 $-\text{C}(0)\text{O}-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 8 0】

Lが、 $-\text{C}(0)\text{NR}^{14}-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 8 1】

R^{14} が、水素又は C_{1-6} アルキルである、請求項71又は80記載の化合物。

【請求項 8 2】

Lが、 $-\text{C}(0)\text{NH}-$ である、請求項69記載の化合物。

【請求項 8 3】

nが、1、2、又は3である、請求項8～82のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 4】

R^5 が、 $-\text{OH}$ である、請求項1、3、5～8、10、及び12～83のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 5】

R^5 が、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^8$ である、請求項1、3、5～8、10、及び12～83のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 8 6】

R^8 が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、若しくは C_{3-7} シクロアルキル；又は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $-\text{CHR}^{8c}\text{CHR}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、若しくは $-\text{CH}_2\text{CR}^{8c}\text{R}^{8d}\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ である、請求項85記載の化合物。

【請求項 8 7】

R^8 が、1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである、請求項85記載の化合物。

【請求項 8 8】

R^8 が、メチル、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項85記載の化合物。

【請求項 8 9】

R^{30} が、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、若しくは C_{3-7} シクロアルキル；又は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、若しくは $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ である、請求項2、4～7、9、及び11～88のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9 0】

R^{30} が、1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 1】

R^{30} が、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、1-エチニルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである、請求項89記載の化合物。

【請求項 9 2】

Zが、 CH である、請求項3～7、10、11、及び15～91のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9 3】

Zが、 N である、請求項3～7、10、11、及び15～91のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9 4】

下記式の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項4記載の化合物：

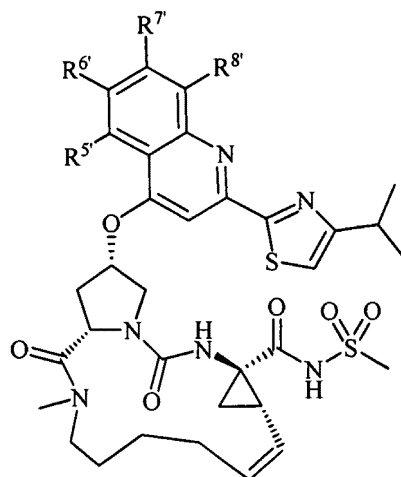
10

20

30

40

【化 1 5】



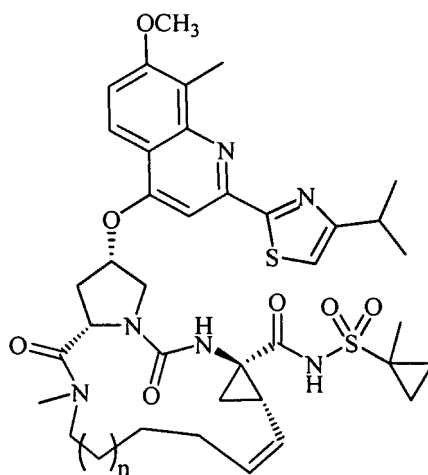
- 63a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 63b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$;
 63c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$;
 63d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$;
 63e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 63f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$;
 63g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$; 及び
 63h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$;

。

【請求項 9 5】

下記式の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項4記載の化合物：

【化 1 6】



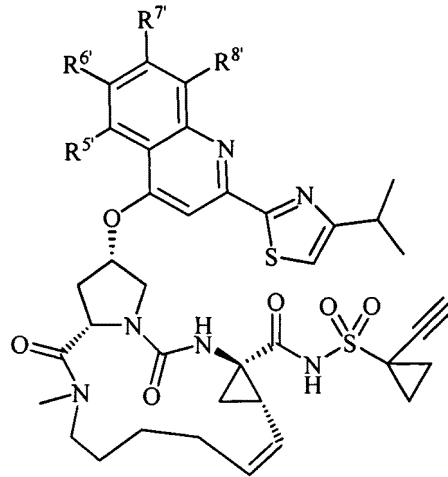
- 76a: $n = 2$; 及び
 76b: $n = 3$;

。

【請求項 9 6】

下記式の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項4記載の化合物：

【化 1 7】



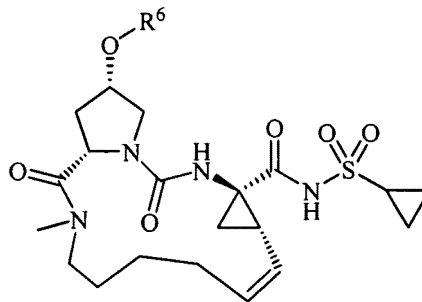
- 83a: $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$;
 83b: $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = CH_3$;
 83c: $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = F$;
 83d: $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Cl$;
 83e: $R^5 = OCH_3, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = H$;
 83f: $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = H, R^8 = CH_3$;
 83g: $R^5 = H, R^6 = OCH_3, R^7 = Cl, R^8 = H$; 及び
 83h: $R^5 = H, R^6 = H, R^7 = OCH_3, R^8 = Br$;

。

【請求項 9 7】

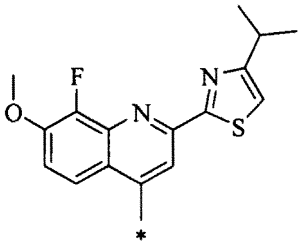
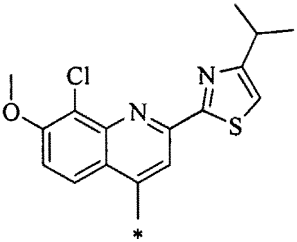
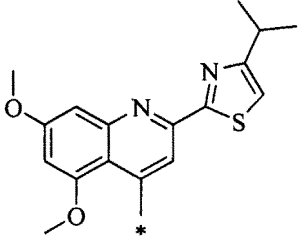
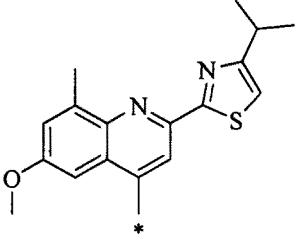
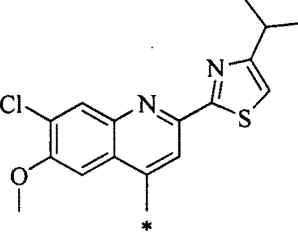
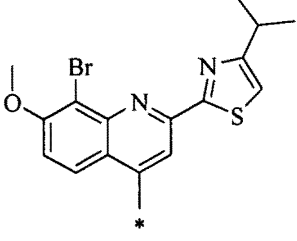
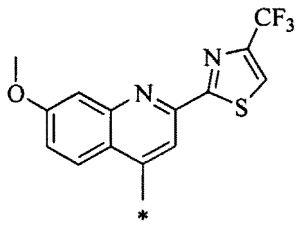
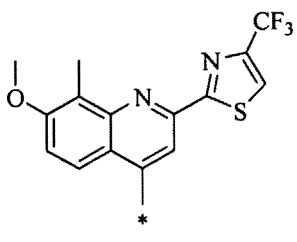
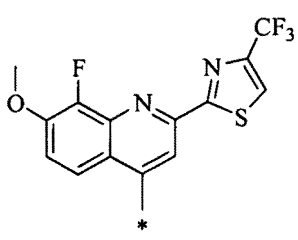
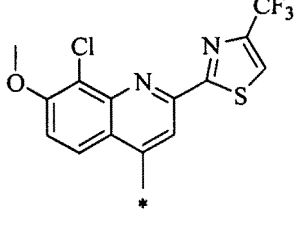
下記式の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項4記載の化合物：

【化 1 8】



【表 1】

化合物 番号	R^6	化合物 番号	R^6
62a		62b	

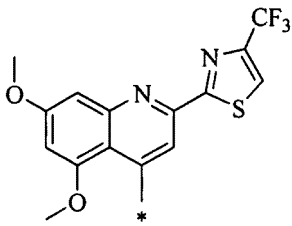
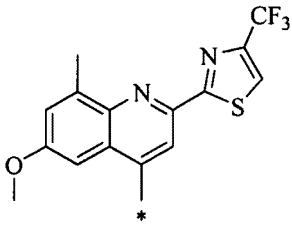
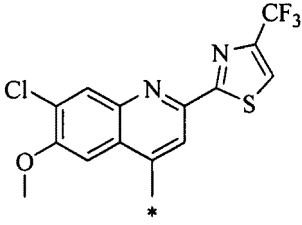
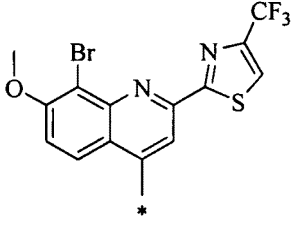
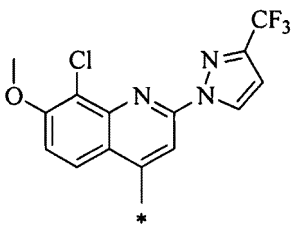
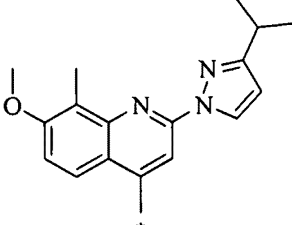
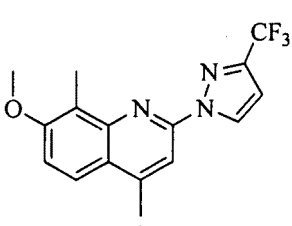
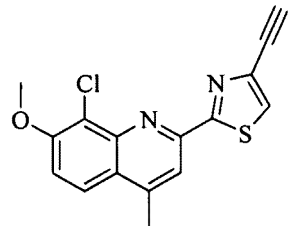
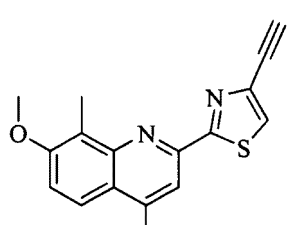
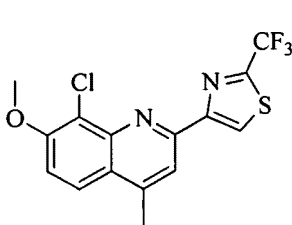
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
62c		62d	
62e		62f	
62g		62h	
69a		69b	
69c		69d	

10

20

30

40

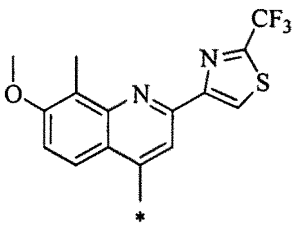
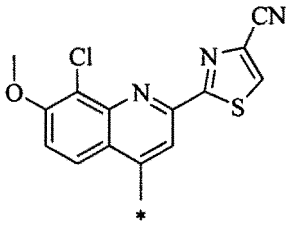
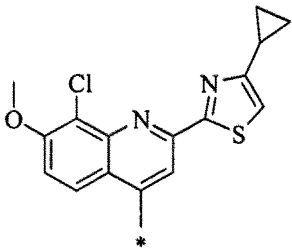
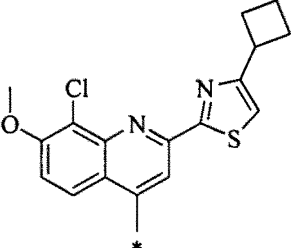
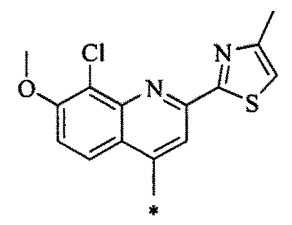
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
69e		69f	
69g		69h	
91e		91f	
91g		G ₁	
G ₃		O ₁	

10

20

30

40

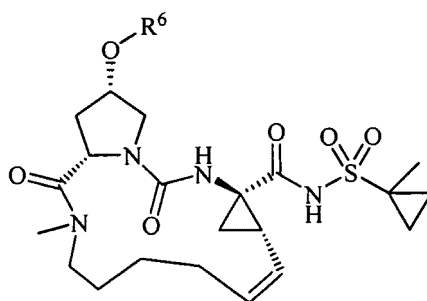
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
O ₃		T ₁	
AC ₁		AC ₂	
AN			

(表中、記号＊は、結合の位置を示す。)

【請求項 9 8】

下記式の化合物、並びにそれらの医薬として許容し得る塩、及び溶媒和物からなる群から選択される、請求項4記載の化合物：

【化 1 9】



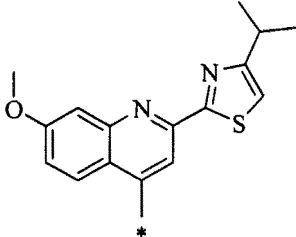
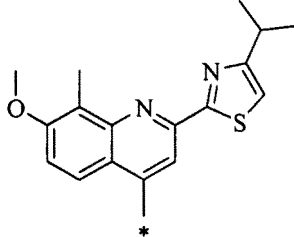
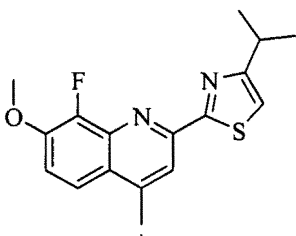
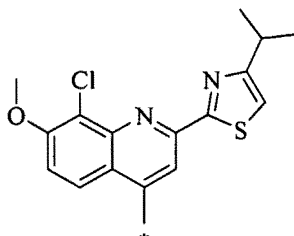
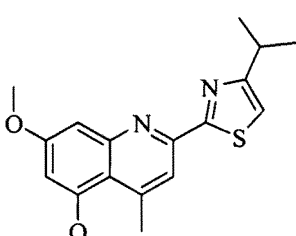
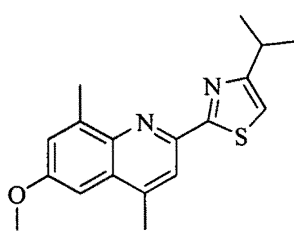
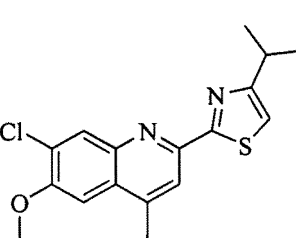
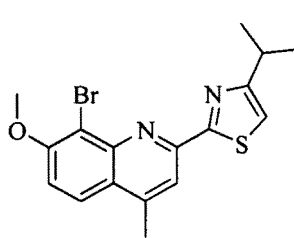
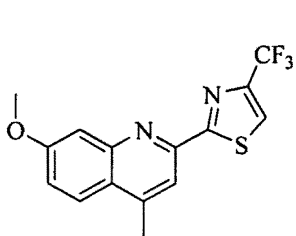
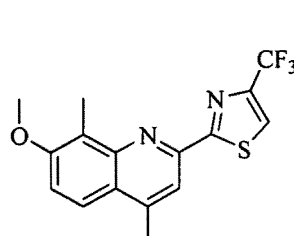
10

20

30

40

【表 2】

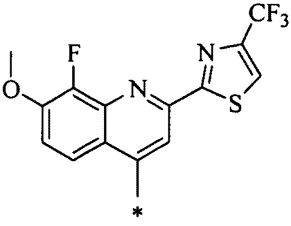
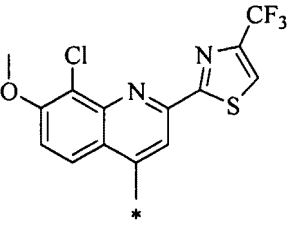
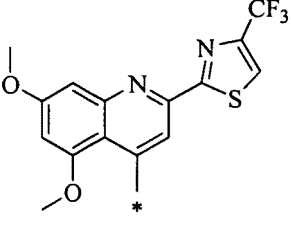
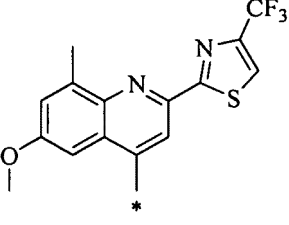
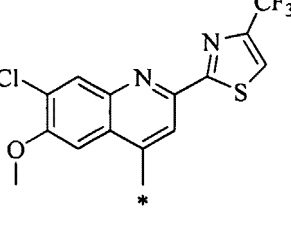
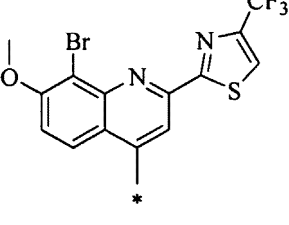
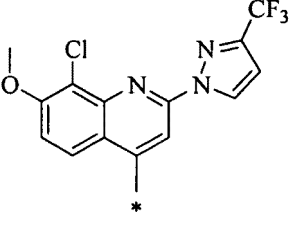
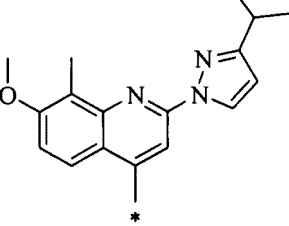
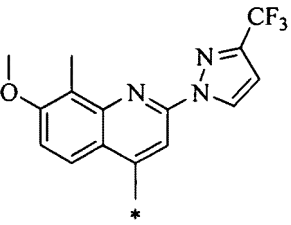
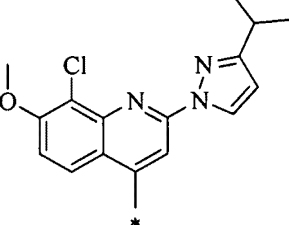
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
56a		56b	
56c		56d	
56e		56f	
56g		56h	
68a		68b	

10

20

30

40

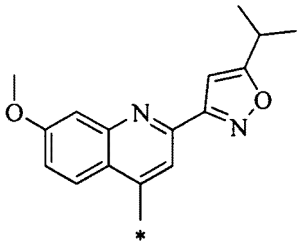
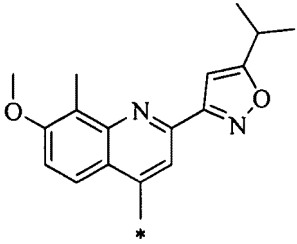
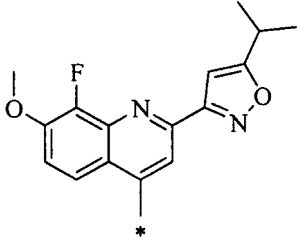
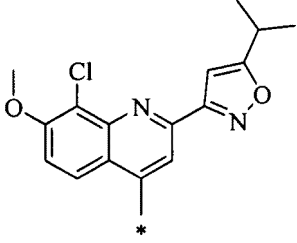
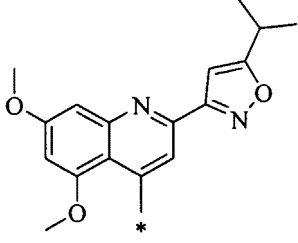
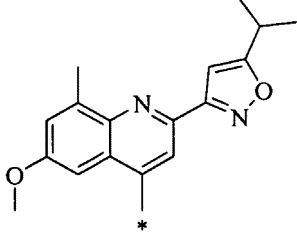
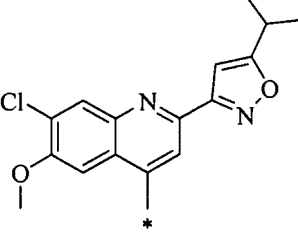
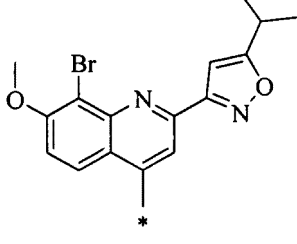
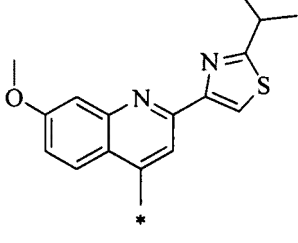
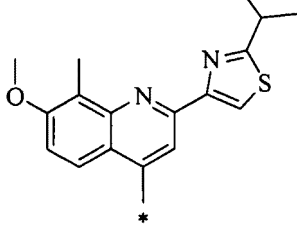
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
68c		68d	
68e		68f	
68g		68h	
91a		91b	
91c		91d	

10

20

30

40

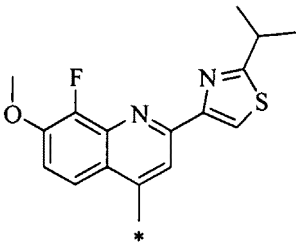
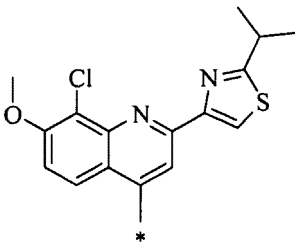
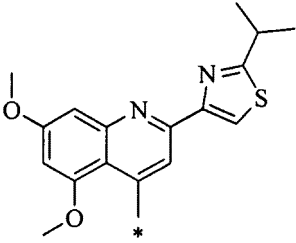
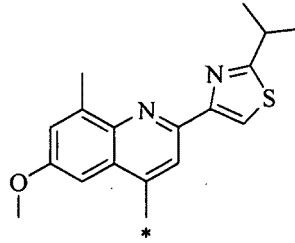
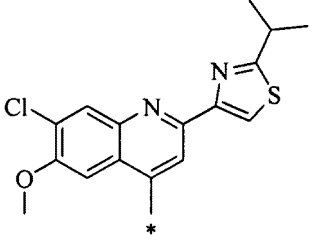
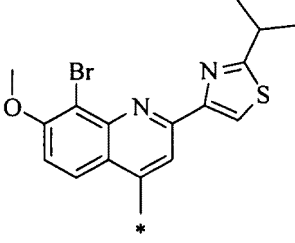
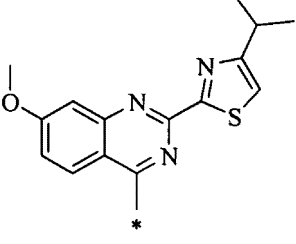
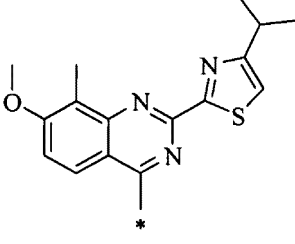
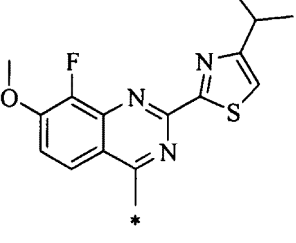
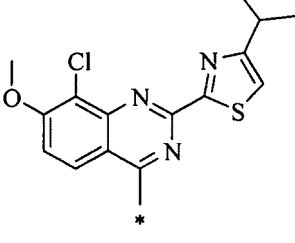
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
96a		96b	
96c		96d	
96e		96f	
96g		96h	
101a		101b	

10

20

30

40

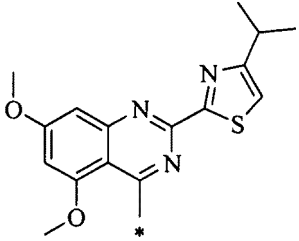
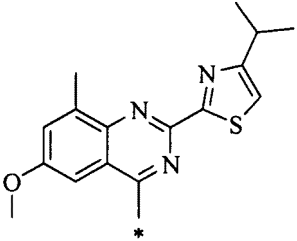
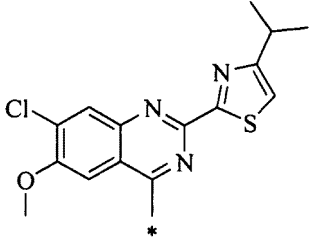
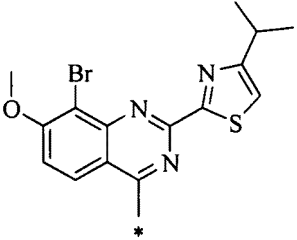
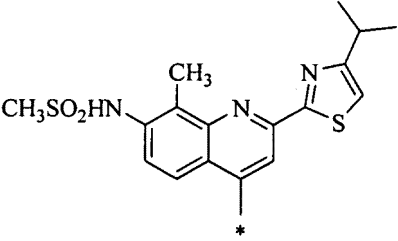
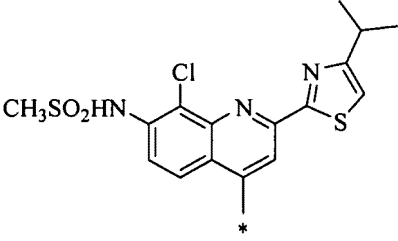
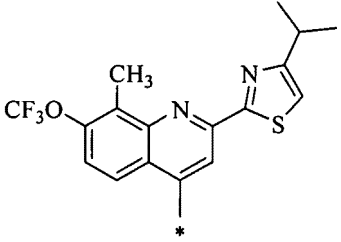
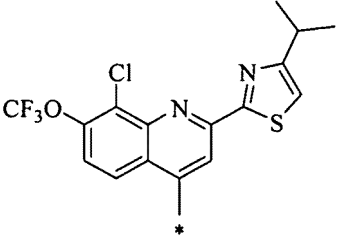
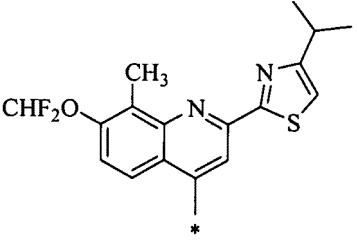
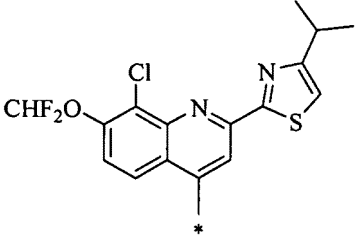
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
101c		101d	
101e		101f	
101g		101h	
110a		110b	
110c		110d	

10

20

30

40

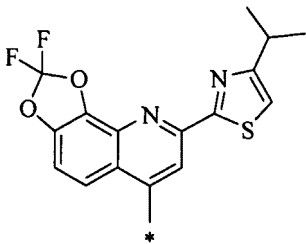
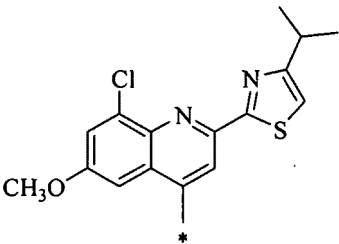
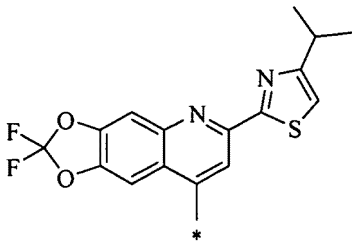
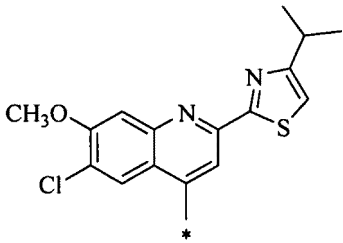
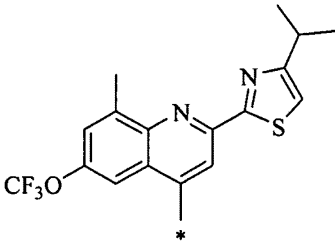
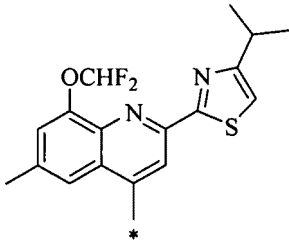
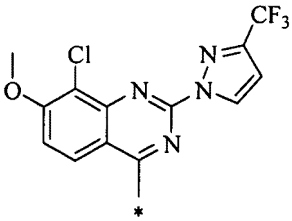
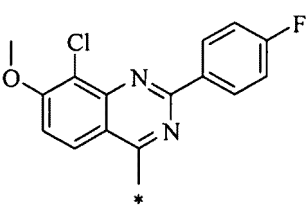
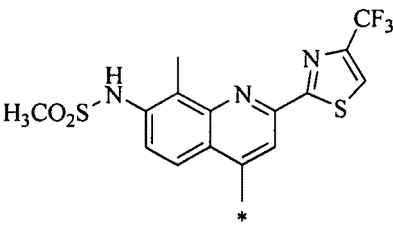
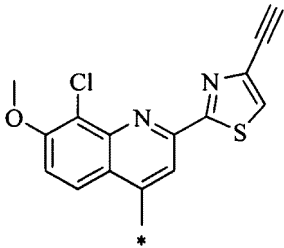
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
110e		110f	
110g		110h	
121		122	
123		124	
125		126	

10

20

30

40

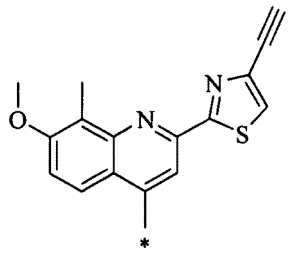
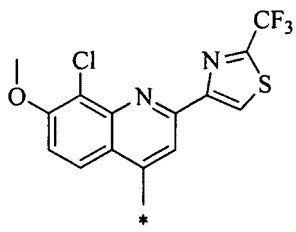
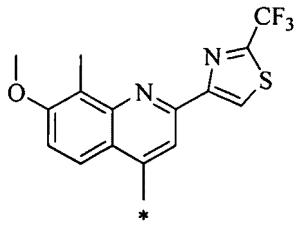
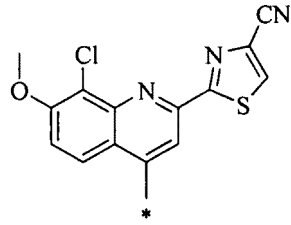
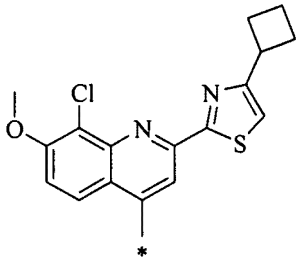
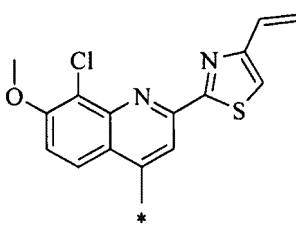
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		G ₂	

10

20

30

40

化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
G ₄		O ₂	
O ₄		T ₂	
AC ₃		AH	

(表中、記号＊は、結合の位置を示す。)

【請求項 99】

請求項1～98のいずれか一項記載の化合物を含む医薬組成物。

【請求項 100】

第二の抗ウイルス薬をさらに含む、請求項99記載の医薬組成物。

【請求項 101】

前記第二の抗ウイルス薬が、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナトレンキノン、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、リオトキシシン、アセルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存性翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から選択される、請求項100記載の医薬組成物。

【請求項 102】

前記第二の抗ウイルス薬がインターフェロンである、請求項100記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記インターフェロンが、ペグ化したインターフェロンα2a、インターフェロンアルファコン1、天然インターフェロン、アルブフェロン、インターフェロンβ-1a、ωインターフェロン、インターフェロンα、インターフェロンγ、インターフェロンτ、インターフェロンδ、及びインターフェロンγ-1bからなる群から選択される、請求項102記載の医薬組成物。

【請求項 104】

前記組成物が、単回用量の投与のために製剤される、請求項99～103のいずれか一項記

10

20

30

40

50

載の医薬組成物。

【請求項105】

前記組成物が、経口剤形、非経口剤形、又は静脈内剤形として製剤される、請求項99～104のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項106】

前記経口剤形が、錠剤又はカプセル剤である、請求項105記載の医薬組成物。

【請求項107】

約0.5mg～約1,000mgの前記化合物を含む、請求項99～106のいずれか一項記載の医薬組成物。

【請求項108】

HCV感染を治療又は予防するための医薬の製造における、請求項1～98のいずれか一項記載の化合物又は請求項99～107のいずれか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項109】

HCV感染と関連した肝疾患又は肝障害の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解するための医薬の製造における、請求項1～98のいずれか一項記載の化合物又は請求項99～107のいずれか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項110】

前記医薬が第二の抗ウイルス薬と組み合わせて製造される、請求項108又は109記載の使用。

【請求項111】

前記第二の抗ウイルス薬が、インターフェロン、リバビリン、アマンタジン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナトレンキノン、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、リオトキシシン、アセルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存性翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から選択される、請求項110記載の使用。

【請求項112】

前記第二の抗ウイルス薬がインターフェロンである、請求項110記載の使用。

【請求項113】

前記インターフェロンが、ペグ化したインターフェロン α 2a、インターフェロンアルファコン1、天然インターフェロン、アルブフェロン、インターフェロン β -1a、 ω インターフェロン、インターフェロン α 、インターフェロン γ 、インターフェロン τ 、インターフェロン δ 、及びインターフェロン γ -1bからなる群から選択される、請求項112記載の使用。

【請求項114】

宿主におけるウイルスの複製を阻害するための医薬の製造における、請求項1～98のいずれか一項記載の化合物又は請求項99～107のいずれか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項115】

前記宿主がヒトである、請求項114記載の使用。

【請求項116】

前記宿主が細胞である、請求項114記載の使用。

【請求項117】

ウイルスの複製を阻害するための医薬の製造における、請求項1～98のいずれか一項記載の化合物又は請求項99～107のいずれか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項118】

セリンプロテアーゼの活性を阻害するための医薬の製造における、請求項1～98のいずれか一項記載の化合物又は請求項99～107のいずれか一項記載の医薬組成物の使用。

【請求項119】

前記セリンプロテアーゼが、HCV NS3プロテアーゼである、請求項118記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年2月4日に出願された米国特許仮出願第61/026,086号、及び2008年7月25日に出願された第61/083,867号の優先権の恩恵を主張するものであり、それらの各々の開示はその全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

(分野)

大環状セリンプロテアーゼ阻害剤化合物、該化合物を含む医薬組成物、及びそれらの製造方法が本明細書に提供される。また、HCV感染の治療を必要とする宿主における該治療のためのそれらの使用方法が提供される。

10

【背景技術】

【0002】

(背景)

C型肝炎ウイルス(HCV)は、輸血後肝炎の少なくとも80%及び実質的な割合の散発性急性肝炎の原因となることが公知である(Houghtonらの文献(Science 1989, 244, 362-364); Thomasの文献(Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2000, 25-41))。また、予備試験の証拠によって、「特発性」慢性肝炎、「原因不明の」硬変症、及びおそらくB型肝炎ウイルスのような他の肝炎ウイルスと関連していない肝細胞癌の多くの症例においてHCVが関係しているとみなされている(Di Besceglieらの文献(Scientific American, 1999, October, 80-85); Boyerらの文献(J. Hepatol. 2000, 32, 98-112))。

20

【0003】

HCVは、ほぼ9.4kbのプラス鎖の一本鎖RNAゲノムを含有する被包したウイルスである(Katoらの文献(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9524-9528); Katoの文献(Acta Medica Okayama, 2001, 55, 133-159))。ウイルスゲノムは、5'非翻訳領域(UTR)、ほぼ3011個のアミノ酸のポリタンパク質前駆体をコードする長いオープンリーディングフレーム、及び短い3'UTRからなる。5'UTRは、HCVゲノムの最も高度に保存された部分であり、ポリタンパク質の翻訳の開始及び制御に重要である。HCVゲノムの翻訳は、配列内リボソーム進入(internal ribosome entry)として公知のキャップ独立性機構によって開始される。この機構は、配列内リボソーム進入部位(IRES)として公知のRNA配列へのリボソームの結合を包含する。近年、RNAシュードノット構造が、HCV IRESの必須構造要素であることが決定された。ウイルス構造タンパク質には、ヌクレオカプシド中心タンパク質(C)並びに2つのエンベロープ糖タンパク質であるE1及びE2が含まれる。また、HCVは、2つのプロテイナーゼ、すなわちNS2-NS3領域によってコードされる亜鉛依存性メタロプロテイナーゼ及びNS3領域においてコードされるセリンプロテイナーゼをコードする。これらのプロテイナーゼは、前駆体ポリタンパク質の特異的領域を成熟ペプチドへ切断するのに必要とされる。非構造タンパク質5のカルボキシル半分であるNS5Bは、RNA依存性RNAポリメラーゼを含有する。残りの非構造タンパク質NS4A及びNS4Bの機能、並びにNS5A(非構造タンパク質5のアミノ末端半分)の機能は、わかっていないままである。

30

【0004】

今のところ、最も効果的なHCV治療法は、患者の約40%において持続的な効能をもたらす α -インターフェロンとリバビリンとの組み合わせを採用している(Poynardらの文献(Lancet 1998, 352, 1426-1432))。近年の臨床結果は、ペグ化した α -インターフェロンが、単一治療法として、修飾されていない α -インターフェロンよりも優れていることを示している。しかしながら、ペグ化した α -インターフェロンとリバビリンとの組み合わせを包含する実験的な治療計画を使用してさえ、かなりの人数の患者では、ウイルス負荷の持続的な減少がない(Mannsらの文献(Lancet 2001, 358, 958-965); Friedらの文献(N. Engl. J. Med. 2002, 347, 975-982); Hadziyannisらの文献(Ann. Intern. Med. 2004, 140, 346-355))。このように、HCV感染の治療のための効果的な治療薬を開発する必要性があることは明白でありかつまだ対処されていない。

40

【発明の概要】

50

【0005】

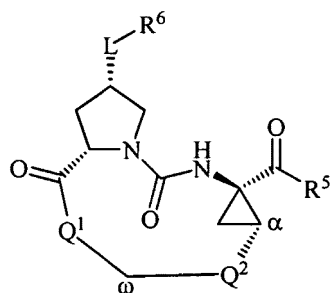
(本開示の要約)

大環状セリンプロテアーゼ阻害剤化合物、該化合物を含む医薬組成物、及びそれらの調製方法が本明細書に提供される。また、HCV感染の治療を要する宿主における該治療のための該化合物の使用方法が提供される。

【0006】

一実施態様において、式Iの化合物：

【化1】



(I)

又はそれらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが本明細書に提供される：

(式中：

R^5 が、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHC(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、又は $-C(O)NR^8R^9$ であり；ここで：

各 R^8 が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン、 $-CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CH(R^{8c})NR^{8a}R^{8b}$ 、 $-CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 、又は $-CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで：

R^{8a} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ

各 R^{8b} が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-S(O)_kR^{11}$ 、 $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、若しくは $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{8a} 及び R^{8b} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；かつ

各 R^9 が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

R^8 及び R^9 が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；

R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；

L が、結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 X 、若しくは $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ であり；ここで、 p が、1、2、若しくは3の整数であり； R^{6a} 及び R^{6b} が各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、若しくはアルコキシであり；かつ、 X が、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-S(O)_kNR^{14}-$ 、 $-P(O)(OR^{14})-$ 、若しくは $-OP(O)(OR^{14})-$ であり、ここで R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} の各々が独立

10

20

30

40

50

して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；

Q^1 が、 $-O-$ 、 $-N(R^{17})-$ 、 $-C(R^{18}R^{19})-$ 若しくは $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ であり；ここで、

R^{17} 及び R^{18} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；かつ

各 R^{19} が独立して、 $-R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ 、若しくは $-S(O)_kR^{20}$ であり；ここで、 R^{20} 、 R^{21} 、及び R^{22} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{21} 及び R^{22} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{18} 及び R^{19} が、それらが結合するC又はN原子と共に、 C_{3-7} シクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

Q^2 が、各々任意にO、N、及びSから独立して選択された1～3個のヘテロ原子を鎖内に含む、 C_{3-9} アルキレン、 C_{3-9} アルケニレン、若しくは C_{3-9} アルキニレンであり；かつ

各kが、独立して1又は2の整数であり；

ここでアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アリール、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクリル、及びヘテロアリーの各々が、シアノ、ハロ、又はニトロ；各々任意に1個以上の、一実施態様において1、2、3若しくは4個の、置換基Qにより置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、若しくは $-S(O)_2R^a$ から各々独立して選択された1個以上の基により任意に置換され；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が、独立して水素；1個以上の、一実施態様において1、2、3若しくは4個の、置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の、一実施態様において1、2、3若しくは4個の、置換基Qにより任意に置換された、ヘテロシクリルを形成し；

ここで各Qは、シアノ、ハロ、又はニトロ； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^f$ 、 $-NR^eS(O)_2R^f$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、若しくは $-S(O)_2R^e$ からなる群から独立して選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h の各々が独立して、水素； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^f 及び R^g が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成する。)

【0007】

また、本明細書に開示される化合物、例えば、それらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式Iの化合物を、1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体との組み合わせで含む医薬組成物も本明細書に提供される。

【0008】

更に、治療的有效量の本明細書に開示される化合物、例えば、それらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式Iの化合物を対象へ投与する

10

20

30

40

50

ことを含む、HCV感染を治療又は予防する方法が、本明細書に提供される。

【0009】

加えて、治療的有効量の本明細書に開示される化合物、例えば、それらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式Iの化合物を対象へ投与することを、HCV感染と関連した肝疾患又は肝障害の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法が本明細書に提供される。

【0010】

宿主へ、本明細書に開示される治療的有効量の化合物、例えば、それらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式Iの化合物を投与することを含む、該宿主におけるウイルスの複製を阻害する方法が本明細書に提供される。

10

【0011】

セリンプロテアーゼを、本明細書に開示される化合物、例えば、それらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む式Iの化合物と接触させることを含む、セリンプロテアーゼの活性を阻害する方法が本明細書に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0012】

(詳細な記述)

20

本明細書に示される開示の理解を容易にするために、いくつかの用語を以下に定義する。

【0013】

一般的に、本明細書に使用される命名法並びに本明細書に記載される有機化学、医化学、及び薬理学における検査法は、当技術分野で周知かつ普遍的に採用されるものである。別段に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示の属する技術分野の当業者によって普遍的に理解されるのと同じ意味を一般的に有する。本明細書で使用される用語について複数の定義がある場合、別段の記載がなければ、本章における定義が優勢である。

【0014】

30

「対象」という用語は、霊長類(例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスを含むがこれらに限定されるわけではない動物を指す。「対象」及び「患者」という用語は、例えば、ヒト対象のような哺乳動物対象に関して引用により本明細書中で互換可能に使用される。

【0015】

「宿主」という用語は、細胞、細胞系、及びヒトのような動物を含むがこれらに限定されるわけではない、ウイルスが複製できる単細胞性又は多細胞性の生物体を指す。

【0016】

「治療する」、「治療すること」、及び「治療」という用語は、障害、疾患、もしくは容態、又は該障害、疾患、もしくは容態と関連した1つ以上の症状を軽減し又は排除すること；又は該障害、疾患、もしくは容態自体の原因を緩和しもしくは根絶することを含むよう意味される。

40

【0017】

「予防する」、「予防すること」、及び「予防」という用語は、障害、疾患、又は容態、及び/又はその付随症状の開始を遅延させ及び/又は除外し；対象が疾患を獲得するのを防止し；又は対象が障害、疾患、もしくは容態を獲得する危険性を低下させる方法を含むよう意味される。

【0018】

「治療的有効量」という用語は、投与されるときに、治療されている最中の障害、疾患、又は容態の1つ以上の症状の発達を予防するのに又は該症状をある程度まで軽減するの

50

に十分な化合物の量を含むよう意味される。また、「治療的有効量」という用語は、研究者、獣医、医師、又は臨床医によって探求されている最中の細胞、組織、系統、動物、又はヒトの生物学的又は医学的応答を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【0019】

「IC₅₀」という用語は、最大の応答を測定するアッセイにおける該応答の50%阻害に必要な化合物の量、濃度、又は薬用量を指す。

【0020】

「医薬として許容し得る担体」、「医薬として許容し得る賦形剤」、「生理学的に許容し得る担体」、又は「生理学的に許容し得る賦形剤」という用語は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は被包材料のような、医薬として許容し得る材料、組成物、又は媒体を指す。一実施態様において、各構成要素は、医薬製剤の他の成分と適合性があり、かつ妥当な利益/危険の割合と比例した過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、又は他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の細胞、組織又は臓器と接触して使用するのに適しているという意味で「医薬として許容し得る」。Remingtonの文献「医薬の科学及び実際第21版(The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition)」(Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005); Roweら編「医薬賦形剤のハンドブック第5版(Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition)」(The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005); 並びにAsh及びAsh編「医薬添加物のハンドブック第3版(Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition)」(Gower Publishing Company: 2007); Gibson編「医薬の予備処方及び処方(Pharmaceutical Preformulation and Formulation)」(CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)を参照されたい。

【0021】

「約」又は「ほぼ」という用語は、当業者によって決定される特定の値について許容し得る誤差を意味し、該誤差は、該値がどのように測定され又は決定されるかに一部依存する。ある実施態様において、「約」又は「ほぼ」という用語は、1、2、3、又は4標準偏差内を意味する。ある実施態様において、「約」又は「ほぼ」という用語は、付与された値又は範囲の50%内、20%内、15%内、10%内、9%内、8%内、7%内、6%内、5%内、4%内、3%内、2%内、1%内、0.5%内、又は0.05%内を意味する。

【0022】

「活性成分」及び「活性物質」という用語は、容態、障害又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるために単独で又は1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤との組み合わせで対象へ投与される化合物を指す。本明細書で使用されるように、「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載されている化合物の光学活性のある異性体であり得る。

【0023】

「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」という用語は、容態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させるために対象へ投与される化合物又はその医薬組成物を指す。

【0024】

「放出制御賦形剤」という用語は、従来の即時放出剤形と比較して、剤形からの活性物質の放出の時間又は場所を一次機能が修飾する賦形剤を指す。

【0025】

「非放出制御賦形剤」という用語は、従来の即時放出剤形と比較して、剤形からの活性物質の放出の時間又は場所を修飾することを一次機能が含まない賦形剤を指す。

【0026】

「アルキル」という用語は、直鎖又は分岐鎖の飽和一価炭化水素ラジカルををいい、ここでアルキレンは、本明細書に説明されたように任意に置換されてよい。また、「アルキル」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルキルを包含する。ある実施態様において、アルキルは、1~20(C₁₋₂₀)、1~15(C₁₋₁₅)、1~10(C₁₋₁₀)、もしくは

10

20

30

40

50

は1~6(C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖飽和一価炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、もしくは3~6(C_{3-6})の炭素原子からなる分岐鎖飽和一価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖 C_{1-6} アルキル基及び分岐鎖 C_{3-6} アルキル基はまた、「低級アルキル」と呼ばれる。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル(すべての異性体形態を含む。)、n-プロピル、イソプロピル、ブチル(すべての異性体形態を含む。)、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル(すべての異性体形態を含む。)、及びヘキシル(すべての異性体形態を含む。)が含まれるが、これらに限定されるわけではない。例えば、 C_{1-6} アルキルは、1~6の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素ラジカル又は3~6の炭素原子の分岐鎖飽和一価炭化水素ラジカルを指す。

【0027】

「アルキレン」という用語は、直鎖又は分岐鎖飽和二価炭化水素ラジカルを指し、ここで、アルキレンは本明細書に説明されたように任意に置換され得る。「アルキレン」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルキレンを包含する。ある実施態様において、アルキレンは、1~20(C_{1-20})、1~15(C_{1-15})、1~10(C_{1-10})、もしくは1~6(C_{1-6})の炭素原子を有する直鎖飽和二価炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、もしくは3~6(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖飽和二価炭化水素ラジカルである。本明細書で使用されるように、直鎖 C_{1-6} アルキレン基及び分岐鎖 C_{3-6} アルキレン基はまた、「低級アルキレン」と呼ばれる。アルキレン基の例には、メチレン、エチレン、プロピレン(すべての異性体形態を含む。)、n-プロピレン、イソプロピレン、ブチレン(すべての異性体形態を含む。)、n-ブチレン、イソブチレン、t-ブチレン、ペンチレン(すべての異性体形態を含む。)、及びヘキシレン(すべての異性体形態を含む。)が含まれるが、これらに限定されるわけではない。例えば、 C_{1-6} アルキレンは、1~6の炭素原子からなる直鎖飽和二価炭化水素ラジカル又は3~6の炭素原子からなる分岐鎖飽和二価炭化水素ラジカルを指す。

【0028】

「アルケニル」という用語は、1つ以上の、一実施態様において1~5の炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。アルケニルは、本明細書に記載されるように、任意に置換され得る。また、「アルケニル」という用語は、当業者によって正しく認識されるように、「シス」及び「トランス」立体配置、又はそれに代わるものとして、「Z」及び「E」立体配置を有するラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、「アルケニル」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルケニルを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニルは、2~6の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素ラジカル、又は3~6の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素ラジカルを指す。ある実施態様において、アルケニルは、2~20(C_{2-20})、2~15(C_{2-15})、2~10(C_{2-10})、もしくは2~6(C_{2-6})の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、もしくは3~6(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素ラジカルである。アルケニル基の例には、エテニル、プロペン-1-イル、プロペン-2-イル、アリル、ブテニル、及び4-メチルブテニルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0029】

「アルケニレン」という用語は、1つ以上の、一実施態様において1~5の炭素-炭素二重結合を含む直鎖又は分岐鎖二価炭化水素ラジカルを指す。アルケニレンは、本明細書に記載されるように任意に置換され得る。同様に、「アルケニレン」という語はまた、「シス」及び「トランス」立体配置、又はそれに代わるものとして、「E」及び「Z」立体配置を有するラジカルを包含する。本明細書で使用されるように、「アルケニレン」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルケニレンを包含する。例えば、 C_{2-6} アルケニレンは、2~6の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素ラジカル、又は3~6の炭素原子の分岐鎖不飽和二価炭化水素ラジカルを指す。ある実施態様において、アルケニレンは、2~20(C_{2-20})、2~15(C_{2-15})、2~10(C_{2-10})、もしくは2~6(C_{2-6})の炭素原子の直鎖二価炭化水素ラジカル、又は3~20(C_{3-20})、3~15(C_{3-15})、3~10(C_{3-10})、もしくは3~6(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖二価炭化水素ラジカルである。アルケニレン基の例には、エテニレ

10

20

30

40

50

ン、アリレン、プロペニレン、ブテニレン、及び4-メチルブテニレンが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0030】

「アルキニル」という用語は、1つ以上の、一実施態様において1～5の炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖一価炭化水素ラジカルを指す。アルキニルは、本明細書に記載されるように、任意に置換され得る。また、「アルキニル」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルキニルを包含する。ある実施態様において、アルキニルは、2～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、もしくは2～6(C_{2-6})の炭素原子の直鎖一価炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、もしくは3～6(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖一価炭化水素ラジカルである。アルキニル基の例には、エチニル(-C≡CH)及びプロパルギル(-CH₂C≡CH)が含まれるが、これらに限定されるわけではない。例えば、 C_{2-6} アルキニルは、2～6の炭素原子の直鎖不飽和一価炭化水素ラジカル、又は3～6の炭素原子の分岐鎖不飽和一価炭化水素ラジカルを指す。

10

【0031】

「アルキニレン」という用語は、1つ以上の、一実施態様において1～5の炭素-炭素三重結合を含む直鎖又は分岐鎖二価炭化水素ラジカルを指す。アルキニレンは、本明細書に記載されるように、任意に置換され得る。また、「アルキニレン」という用語は、別段の指定がなければ、直鎖及び分岐鎖の両アルキニレンを包含する。ある実施態様において、アルキニレンは、2～20(C_{2-20})、2～15(C_{2-15})、2～10(C_{2-10})、もしくは2～6(C_{2-6})の炭素原子の直鎖二価炭化水素ラジカル、又は3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、もしくは3～6(C_{3-6})の炭素原子の分岐鎖二価炭化水素ラジカルである。アルキニレン基の例には、エチニレン(-C≡C-)及びプロパルギレン(-CH₂C≡C-)が含まれるが、これらに限定されるわけではない。例えば、 C_{2-6} アルキニレンは、2～6の炭素原子の直鎖不飽和二価炭化水素ラジカル、又は3～6の炭素原子の分岐鎖不飽和二価炭化水素ラジカルを指す。

20

【0032】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書に記載されるように任意に置換され得る環状飽和架橋結合型又は非架橋結合型一価炭化水素ラジカルを指す。ある実施態様において、シクロアルキルは、3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～7(C_{3-7})の炭素原子を有する。シクロアルキル基の例には、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、デカリニル、及びアダマンチルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

30

【0033】

「シクロアルキレン」という用語は、本明細書に記載されるように任意に置換され得る環状飽和架橋結合型又は非架橋結合型二価炭化水素ラジカルを指す。ある実施態様において、シクロアルキレンは、3～20(C_{3-20})、3～15(C_{3-15})、3～10(C_{3-10})、又は3～7(C_{3-7})の炭素原子を有する。シクロアルキレン基の例には、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン、デカリニレン、及びアダマンチレンが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0034】

「アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む、単環芳香族基及び/又は多環の一価芳香族基を指す。ある実施態様において、アリールは、6～20(C_{6-20})、6～15(C_{6-15})、又は6～10(C_{6-10})の環原子を有する。アリール基の例には、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アズレニル、アントリル、フェナントリル、ピレニル、ビフェニル、及びテルフェニルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。また、アリールは、二環又は三環の炭素環を指し、ここで、環の1つは芳香族であり、該環のその他は、飽和し得、部分的に飽和し得、又は芳香族であり得、例えば、ジヒドロナフチル、インデニル、インダニル、又はテトラヒドロナフチル(テトラリニル)であり得る。ある実施態様において、アリールは、本明細書において記載されるような1個以上の置換基Qにより任意に置換され得る。

40

【0035】

50

「アリーレン」という用語は、少なくとも1つの芳香族炭化水素環を含む、単環及び/又は多環の二価芳香族基を指す。ある実施態様において、アリーレンは、6~20(C_{6-20})、6~15(C_{6-15})、又は6~10(C_{6-10})の環原子を有する。アリーレン基の例には、フェニレン、ナフチレン、フルオレニレン、アズレニレン、アントリレン、フェナントリレン、ピレニレン、ピフェニレン、及びテルフェニレンが含まれるが、これらに限定されるわけではない。また、アリーレンは、二環又は三環の炭素環を指し、ここで、環の1つは芳香族であり、該環のその他は、飽和し得、部分的に飽和し得、又は芳香族であり得、例えば、ジヒドロナフチレン、インデニレン、インダニレン、又はテトラヒドロナフチレン(テトラリニル)であり得る。ある実施態様において、アリーレンは、本明細書に記載されるように任意に置換され得る。

10

【0036】

「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも1つの芳香環を含む単環芳香族基及び/又は多環芳香族基を指し、ここで芳香環の少なくとも1つは、O、S、及びNから独立して選択されるヘテロ原子を少なくとも1つ含む。ヘテロアリール基の各環は、1個又は2個のO原子、1個又は2個のS原子、及び/又は1個~4個のN原子を含有することができ、但し、各環におけるヘテロ原子の総数が4個以下であり、かつ各環は少なくとも1個の炭素原子を含有する。ある実施態様において、ヘテロアリールは、5~20の、5~15の、又は5~10の環原子を有する。単環のヘテロアリール基の例には、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チエニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、及びトリアジニルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。二環のヘテロアリール基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、シノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、プリニル、ピロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、ジヒドロイソインドリル、及びテトラヒドロキノリニルが含まれるが、これらに限定されるわけではない。三環のヘテロアリール基の例には、カルバゾリル、ベンズインドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、及びキサンテニルを含むが、これらに限定されるわけではない。ある実施態様において、ヘテロアリールは、本明細書において記載されるような1個以上の置換基Qにより任意に置換され得る。

20

30

【0037】

「ヘテロシクリル」又は「複素環」という用語は、単環非芳香族環系及び/又は多環の環系を指し、ここで、非芳香族環原子の1つ以上はO、S、又はNから独立して選択されるヘテロ原子であり；かつ残りの環原子は炭素原子である。ある実施態様において、ヘテロシクリル基又は複素環基は、3~20の、3~15の、3~10の、3~8の、4~7の、又は5~6の環原子を有する。ある実施態様において、ヘテロシクリルは、単環、二環、三環、又は四環の環系であり、これは縮合又は架橋された環系を含み得、かつここで窒素又はイオウ原子は任意に酸化され得、窒素原子は任意に四級化され得、かつ一部の環は、部分的又は完全に飽和された、又は芳香族であり得る。ヘテロシクリルは、任意のヘテロ原子又は炭素原子で主構造に結合され、安定した化合物の生成を生じることができる。複素環ラジカルの例は、アクリジニル、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソオキサジニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾピラニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオピラニル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、 β -カルボリニル、カルバゾリル、クロマニル、クロモニル、シンノリニル、クマリニル、デカヒドロイソキノリニル、ジベンゾフラニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ジヒドロベンズイソオキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラジニル、

40

50

ジヒドロピリジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、1,4-ジチアニル、フラノニル、フラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、イソクロマニル、イソクマリニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリジニル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリル、オキシラニル、ペリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリドピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、テトラゾリル、チアジアゾロピリミジニル、チアジアゾリル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、トリアジニル、トリアゾリル、及び1,3,5-トリチアニルを含むが、これらに限定されるものではない。ある実施態様において、複素環は、本明細書において記載されるような1個以上の置換基Qにより任意に置換され得る。

10

20

【0038】

「アルコキシ」という用語は、-ORラジカルを指し、ここで、Rは、本明細書で各々定義されるように、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、n-プロポキシ、2-プロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、シクロヘキシルオキシ、フェノキシ、ベンゾキシ、及び2-ナフチルオキシを含むが、これらに限定されるわけではない。ある実施態様において、アルコキシも、本明細書において記載されるように任意に置換され得る。

【0039】

「アシル」という用語は、-C(O)Rラジカルを指し、ここで、Rは、本明細書で各々定義されるように、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。アシル基の例には、アセチル、プロピニル、ブタノイル、イソブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ドデカノイル、テトラデカノイル、ヘキサデカノイル、オクタデカノイル、エイコサノイル、ドコサノイル、ミリストレオイル、パルミトレオイル、オレオイル、リノレオイル、アラキドノイル、ベンゾイル、ピリジニルカルボニル、及びフロイルを含むが、これらに限定されるわけではない。ある実施態様において、アシルも、本明細書において記載されるように任意に置換され得る。

30

【0040】

「ハロゲン」、「ハロゲン化物」又は「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及び/又はヨウ素を指す。

40

【0041】

「任意に置換された」という用語は、アルキル基、アルキレン基、アルケニル基、アルケニレン基、アルキニル基、アルキニレン基、シクロアルキル基、シクロアルキレン基、アリール基、アリーレン基、ヘテロアリール基、又はヘテロシクリル基のような基が、例えば、1個以上の、一実施態様において1、2、3、若しくは4個の置換基Qにより各々任意に置換される、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、シクロアルキル、シクロアルキレン、アリール、アリーレン、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；ハロ、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO₂)、-SR^a、-S(O)R^a、-S(O)₂R^a、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c

50

、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)R^bR^c$ 、又は $-NR^aS(O)_2R^bR^c$ から独立して選択される1個以上の置換基により置換され得；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d は各々独立して、例えば水素；1個以上の、一実施態様において1、2、3、若しくは4個の置換基Qにより各々任意に置換される、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；又は R^b 及び R^c は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の、一実施態様において1、2、3、若しくは4個の置換基Qにより任意に置換される、ヘテロシクリルを形成する。本明細書で使用されるように、置換できる基はすべて、別段の指定がなければ「任意に置換される」。

10

【0042】

一実施態様において、各Qは、シアノ、ハロ、及びニトロ； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリル；並びに、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^f$ 、 $-NR^eS(O)_2R^f$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、及び $-S(O)_2R^e$ からなる群から独立して選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h は、各々独立して水素； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^f 及び R^g は、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成する。

20

【0043】

ある実施態様において、「光学活性のある」及び「鏡像異性的に活性のある」は、約50%以上の、約70%以上の、約80%以上の、約90%以上の、約91%以上の、約92%以上の、約93%以上の、又は約94%以上の、約95%以上の、約96%以上の、約97%以上の、約98%以上の、約99%以上の、又は約99.5%以上の、約99.8%以上の鏡像異性体過剰を有する分子の集合を指す。ある実施態様において、化合物は、問題のラセミ化合物の総重量に基づいた約95%以上の所望の鏡像異性体及び約5%以下のあまり好ましくない鏡像異性体を含む。

【0044】

30

光学活性のある化合物を述べる上で、接頭辞R及びSは、分子のキラル中心の周りの該分子の絶対配置を示すために使用される。(+)及び(-)は、化合物の光学回転、すなわち偏光面が光学活性のある化合物によって回転する方向を示すために使用される。(-)の接頭辞は、化合物が左旋性であること、すなわち該化合物が偏光面を左に又は反時計回りに回転させることを示す。(+)の接頭辞は、化合物が右旋性であること、すなわち該化合物が偏光面を右に又は時計回りに回転させることを示す。しかしながら、光学回転の符号である(+)及び(-)は、分子の絶対配置R及びSに関連するものではない。

【0045】

「溶媒和物」という用語は、非共有結合分子間力によって結合した化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒をさらに含む、本明細書に提供される化合物又はその塩を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

40

【0046】

(化合物)

HCVは、約3010個のアミノ酸を有する巨大なポリタンパク質をコードしている、長さが約9.6kbである、プラス鎖の1本鎖RNAゲノムである。この前駆体ポリタンパク質はその後、コアタンパク質C、並びにエンベロープ糖タンパク質E1及びE2を含む、一連の構造タンパク質へ；並びに、宿主シグナルペプチダーゼにより、NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、及びNS5B、及び2種のウイルスプロテアーゼにより、NS2-3及びNS3を含む、非構造タンパク質へ、プロセッシングを受ける。NS3タンパク質は、そのN-末端にトリプシン-様セリンプロテアーゼドメインを含むのに対し、そのC-末端ドメインはヘリカーゼ活性を有する。HC

50

V NS3セリンプロテアーゼは、ウイルス複製におけるその死活的役割のために、新規抗-HCV療法の開発のための薬物標的として積極的に追求されている。

【0047】

既報のHCV NS3プロテアーゼの阻害剤は、線状及び環状ペプチド及びペプチド模倣物質、並びに非ペプチド分子を含む(Llinas-Brunetらの文献、Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1713-1718; Steinkuhlerらの文献、Biochemistry, 1998, 37, 8899-8905; 米国特許：第5,538,865号；第5,990,276号；第6,143,715号；第6,265,380号；第6,323,180号；第6,329,379号；第6,410,531号；第6,420,380号；第6,534,523号；第6,608,027号；第6,642,204号；第6,653,295号；第6,727,366号；第6,838,475号；第6,846,802号；第6,867,185号；第6,869,964号；第6,872,805号；第6,878,722号；第6,908,901号；第6,911,428号；第6,995,174号；第7,012,066号；第7,041,698号；第7,091,184号；第7,169,760号；第7,176,208号；第7,208,600号；米国特許出願公開：2002/0016294、2002/0016442；2002/0032175；2002/0037998；2004/0229777；2005/0090450；2005/0153877；2005/176648；2006/0046956；2007/0021330；2007/0021351；2007/0049536；2007/0054842；2007/0060510；2007/0060565；2007/0072809；2007/0078081；2007/0078122；2007/0093414；2007/0093430；2007/0099825；2007/0099929；2007/0105781；WO 98/17679；WO 98/22496；WO 99/07734；WO 00/09543；WO 00/59929；WO 02/08187；WO 02/08251；WO 02/08256；WO 02/08198；WO 02/48116；WO 02/48157；WO 02/48172；WO 02/60926；WO 03/53349；WO 03/64416；WO 03/64455；WO 03/64456；WO 03/66103；WO 03/99274；WO 03/99316；WO 2004/032827；WO 2004/043339；WO 2005/037214；WO 2005/037860；WO 2006/000085；WO 2006/119061；WO 2006/122188；WO 2007/001406；WO 2007/014925；WO 2007/014926；WO 2007/015824、及びWO 2007/056120)。しかし、本明細書のいずれかの参考文献の引用は、そのような参考文献が本開示に対する先行技術であることを認めるものではない。

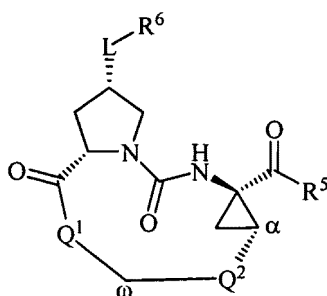
【0048】

一実施態様においてHCVセリンプロテアーゼ阻害剤としての活性を有することができる、HCV感染の治療に有用な化合物が本明細書に提供される。また、該化合物を含む医薬組成物、該化合物の製造方法、及び治療を必要とする宿主におけるHCV感染の治療のための該化合物の使用方法が、本明細書に提供される。

【0049】

一実施態様において、式Iの化合物：

【化2】



(I)

又はそれらの単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはそれらのジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが、本明細書において提供される：

(式中：

R^5 が、 $-OH$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NHS(O)_2R^8$ 、 $-NHS(O)_2NR^8R^9$ 、 $-NHC(O)R^8$ 、 $-NHC(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、又は $-C(O)NR^8R^9$ であり；ここで：

各 R^8 が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン、 $-CH_2NR^8aR^8b$ 、 $-CH(R^8c)NR^8aR^8b$ 、 $-CHR^8cCHR^8dNR^8aR^8b$ 、又は $-CH_2CR^8cR^8dN$

$R^{8a}R^{8b}$ であり、ここで：

R^{8a} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} が各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ

各 R^{8b} が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-S(O)_kR^{11}$ 、 $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、若しくは $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{8a} 及び R^{8b} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；かつ

各 R^9 が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

R^8 及び R^9 が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成し；

R^6 が、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；

Lが、結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、X、若しくは $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ であり；ここで、pが、1、2、若しくは3の整数であり； R^{6a} 及び R^{6b} が各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、若しくはアルコキシであり；かつ、Xが、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ 、 $-S(O)_k-$ 、 $-S(O)_kNR^{14}-$ 、 $-P(O)(OR^{14})-$ 、若しくは $-OP(O)(OR^{14})-$ であり、ここで R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり；

Q^1 が、 $-O-$ 、 $-N(R^{17})-$ 、 $-C(R^{18}R^{19})-$ 若しくは $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ であり；ここで、

R^{17} 及び R^{18} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；かつ

各 R^{19} が独立して、 $-R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ 、若しくは $-S(O)_kR^{20}$ であり；ここで、 R^{20} 、 R^{21} 、及び R^{22} の各々が独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{21} 及び R^{22} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{18} 及び R^{19} が、それらが結合するC又はN原子と共に、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し；

Q^2 が、各々任意にO、N、及びSから独立して選択された1~3個のヘテロ原子を鎖内に含む、 C_{3-9} アルキレン、 C_{3-9} アルケニレン、若しくは C_{3-9} アルキニレンであり；かつ

各kが、独立して1又は2の整数であり；

ここでアルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アリール、シクロアルキル、シクロアルキレン、ヘテロシクリル、及びヘテロアリーの各々が、シアノ、ハロ、又はニトロ；1個以上の、一実施態様において1、2、3又は4個の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、若しくは $-S(O)_2R^a$ から各々独立して選択された1個以上の基により任意に置換され；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が、独立して水素；1個以上の、一実施態様において1、2、3又は4個の置換基Qにより

10

20

30

40

50

各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の、一実施態様において1、2、3又は4個の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成するか；

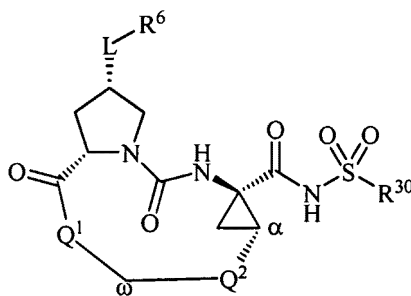
ここで各Qは、シアノ、ハロ、又はニトロ； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^f$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^f$ 、 $-NR^eS(O)_2R^f$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、若しくは $-S(O)_2R^e$ からなる群から独立して選択され；ここで、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^h の各々が独立して、水素； C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^f 及び R^g が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリルを形成する。)

10

【0050】

更に別の実施態様において、式Iの化合物は、式IIの構造を有する：

【化3】



(II)

20

(式中：

R^6 、L、 Q^1 、及び Q^2 は、各々本明細書において定義されたものであり；かつ

30

R^{30} が、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、 $-CH_2NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}$ 、 $-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ 、若しくは $-CH_2CR^{30c}R^{30d}NR^{30a}R^{30b}$ であり、ここで：

R^{30a} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} の各々が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ

各 R^{30b} が独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル； $-S(O)_kR^{11}$ 、 $-S(O)_kNR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、若しくは $-C(=NR^{13})NR^{11}R^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} が、各々独立して水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} が、それらが結合するN原子と共に1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成するか；又は

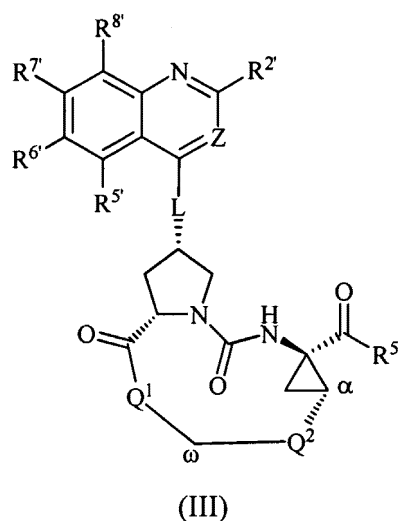
40

R^{30a} 及び R^{30b} が、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換されたヘテロシクリル若しくはヘテロアリールを形成する。)

【0051】

50

更に別の実施態様において、式Iの化合物は、式IIIの構造を有する：
【化 4】



10

(式中：

R^5 、 L 、 Q^1 、及び Q^2 は、各々本明細書において定義されたものであり；かつ

Z が、 $CR^{3'}$ 又は N であり；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ が各々独立して；

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、若しくはニトロ；

本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

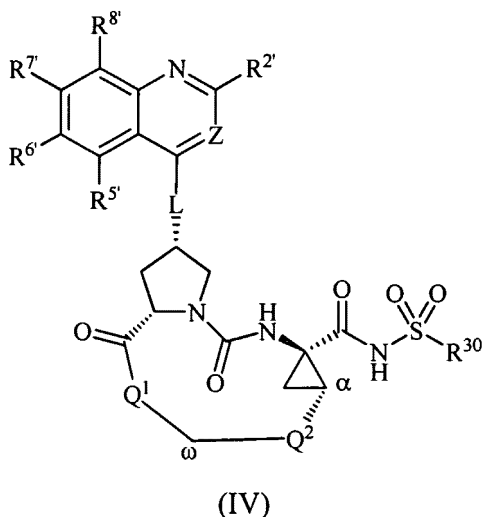
$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、若しくは $-S(O)_2R^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合する N 原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。)

30

【0052】

更に別の実施態様において、式Iの化合物は、式IVの構造を有する：

【化5】



10

(式中、 R^{30} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、及び Z は、各々本明細書において定義されたものである。)

【0053】

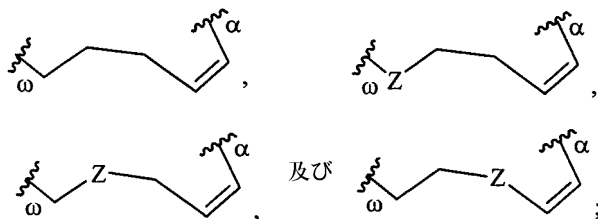
ある実施態様において、 Q^2 は、 C_{3-9} アルキレンである。ある実施態様において、 Q^2 は、 C_{3-9} アルケニレンである。ある実施態様において、 Q^2 は、シス又はトランス立体配置のいずれかで1個の炭素-炭素二重結合を有する、 C_{3-9} アルキニレンである。ある実施態様において、 Q^2 は、シス立体配置で1個の炭素-炭素二重結合を有する、 C_{3-9} アルケニレンである。ある実施態様において、 Q^2 は、 C_{3-9} アルキニレンである。

20

【0054】

ある実施態様において、 Q^2 は、下記式からなる群から選択される：

【化6】



30

(式中：

Z が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $-N(R^Z)-$ であり、ここで、 R^Z が、水素、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{Za}$ 、 $-C(O)OR^{Za}$ 、 $-C(O)NR^{Zb}R^{Zc}$ 、 $-S(O)_2NR^{Zb}R^{Zc}$ 、若しくは $-S(O)_2R^{Za}$ であり；かつ

R^{Za} 、 R^{Zb} 、及び R^{Zc} が各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は

40

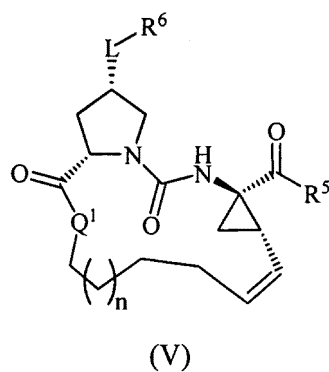
R^{Zb} 及び R^{Zc} が、それらが結合するN原子と共にヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各々が独立して、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換される。)

【0055】

一実施態様において、式Iの化合物は、式Vの構造を有する：

【化 7】



10

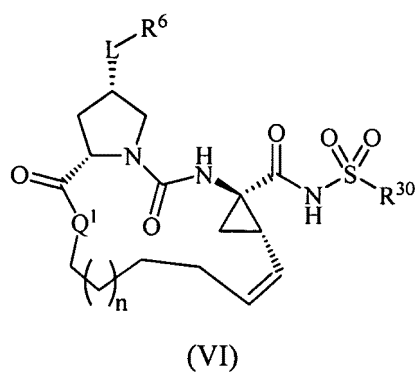
(式中：

R^5 、 R^6 、 L 、及び Q^1 は各々、本明細書に定義されており；かつ、 n は、0、1、2、3、4、又は5の整数である。)

【0056】

更に別の実施態様において、式Vの化合物は、式VIの構造を有する：

【化 8】



20

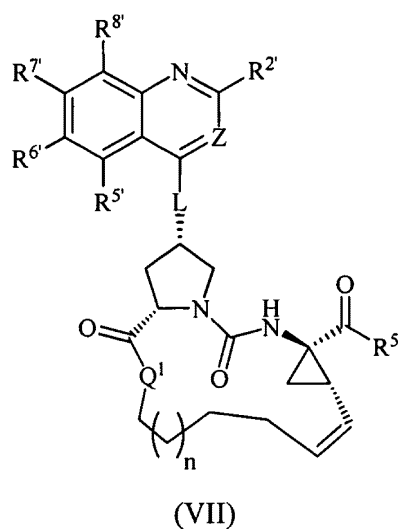
(式中：

R^6 、 R^{30} 、 L 、 Q^1 、及び n は、各々本明細書に定義されている。)

【0057】

更に別の実施態様において、式Vの化合物は、式VIIの構造を有する：

【化 9】



40

50

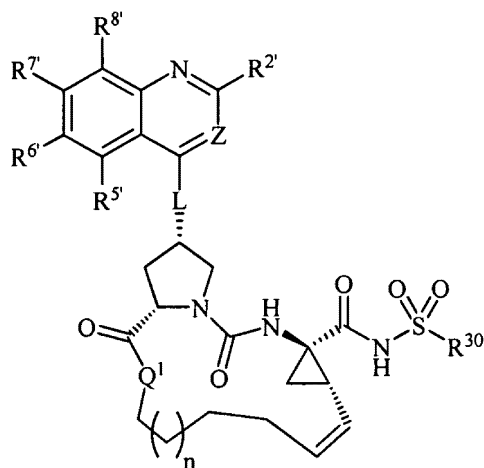
(式中：

R^5 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Z 、及び n は、各々本明細書に定義されている。)

【0058】

更に別の実施態様において、式Vの化合物は、式VIIIの構造を有する：

【化10】



(VIII)

(式中：

R^{30} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Z 、及び n は、各々本明細書に定義されている。)

【0059】

式I、II、III、IV、V、VI、VII、及びVIIIにおける基 R^5 、 R^6 、 R^{30} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 、 Q^1 、 Q^2 、及び n は、更に本明細書において定義されている。本明細書に提供された実施態様の全ての組合せは、本発明の開示の範囲内である。

【0060】

ある実施態様において、 n は、0、1、2、3、4、又は5である。ある実施態様において、 n は0である。ある実施態様において、 n は1である。ある実施態様において、 n は2である。ある実施態様において、 n は3である。ある実施態様において、 n は4である。ある実施態様において、 n は5である。

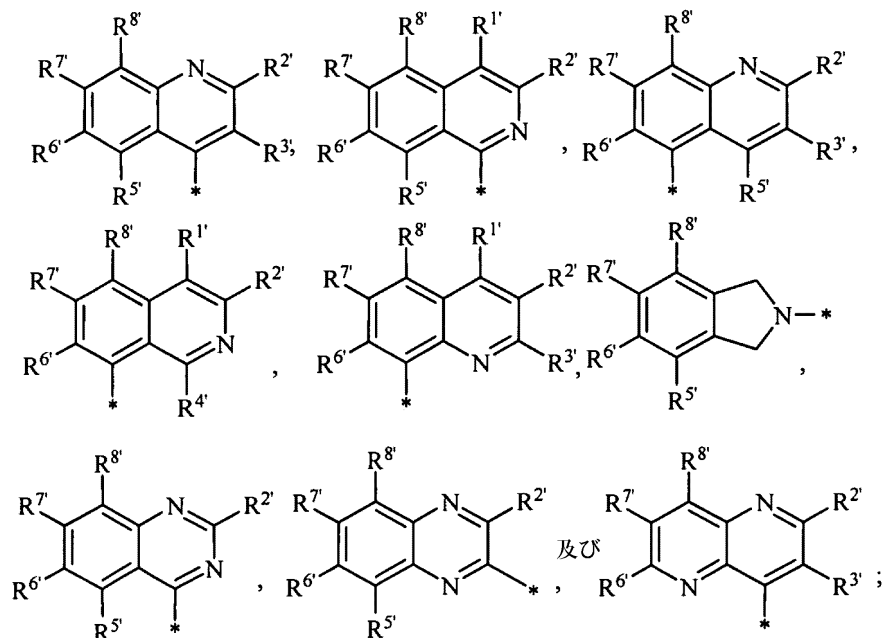
【0061】

ある実施態様において、 R^6 は水素である。ある実施態様において、 R^6 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{2-6} アルケニルである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{2-6} アルキニルである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^6 は、1個以上の置換基 Q により任意に置換されたヘテロシクリルである。

【0062】

ある実施態様において、 R^6 は、下記式からなる群から選択される：

【化 1 1】



10

(式中：

20

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、各々本明細書において定義されており；

$R^{1'}$ は独立して：

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、若しくはニトロ；

各々本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^b$ 、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、若しくは $-S(O)_2R^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々が独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c が、それらが結合するN原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

かつ各星印(*)は、結合点を表している。)

【0063】

ある実施態様において、 $R^{2'}$ は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 $R^{2'}$ は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。

40

【0064】

ある実施態様において、 $R^{2'}$ は、下記式からなる群から選択される：

10



30

40

50

【 0 0 6 5 】

ある実施態様において、Aは、水素、ハロ、シアノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各々は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換される。

【0066】

ある実施態様において、Aは、水素、ハロ、シアノ、又はニトロ；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミン(すなわち、 $-NR^bR^c$ 、ここで R^b は水素であり、かつ R^c は C_{1-6} アルキルである)、又はジ(C_{1-6} アルキル)アミノ(すなわち、 $-NR^bR^c$ 、ここで R^b 及び R^c は各々独立して C_{1-6} アルキルである)である。

10

【0067】

ある実施態様において、Aは、水素、又は本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、Aは水素である。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{2-6} アルケニルである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{2-6} アルキニルである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、ヘテロアリールである。ある実施態様において、Aは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、ヘテロシクリルである。ある実施態様において、Aは、 $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に説明されたものである。ある実施態様において、Aは、 $-NR^bR^c$ であり、ここで R^b 及び R^c は各々本明細書に説明されたものである。ある実施態様において、Aは、イソプロピルアミノである。

20

【0068】

ある実施態様において、Aは、水素、シアノ、フルオロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、トリフルオロメチル、エテニル、エチニル、シクロプロピル、シクロブチル、ベンジル、2-モルホリン-4-イル-エチル、メトキシ、エトキシ、又はイソプロピルアミノである。ある実施態様において、Aは、水素、シアノ、メチル、イソプロピル、イソブチル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、エチニル(eththnyl)、メトキシ、エトキシ、又はイソプロピルアミノである。

30

【0069】

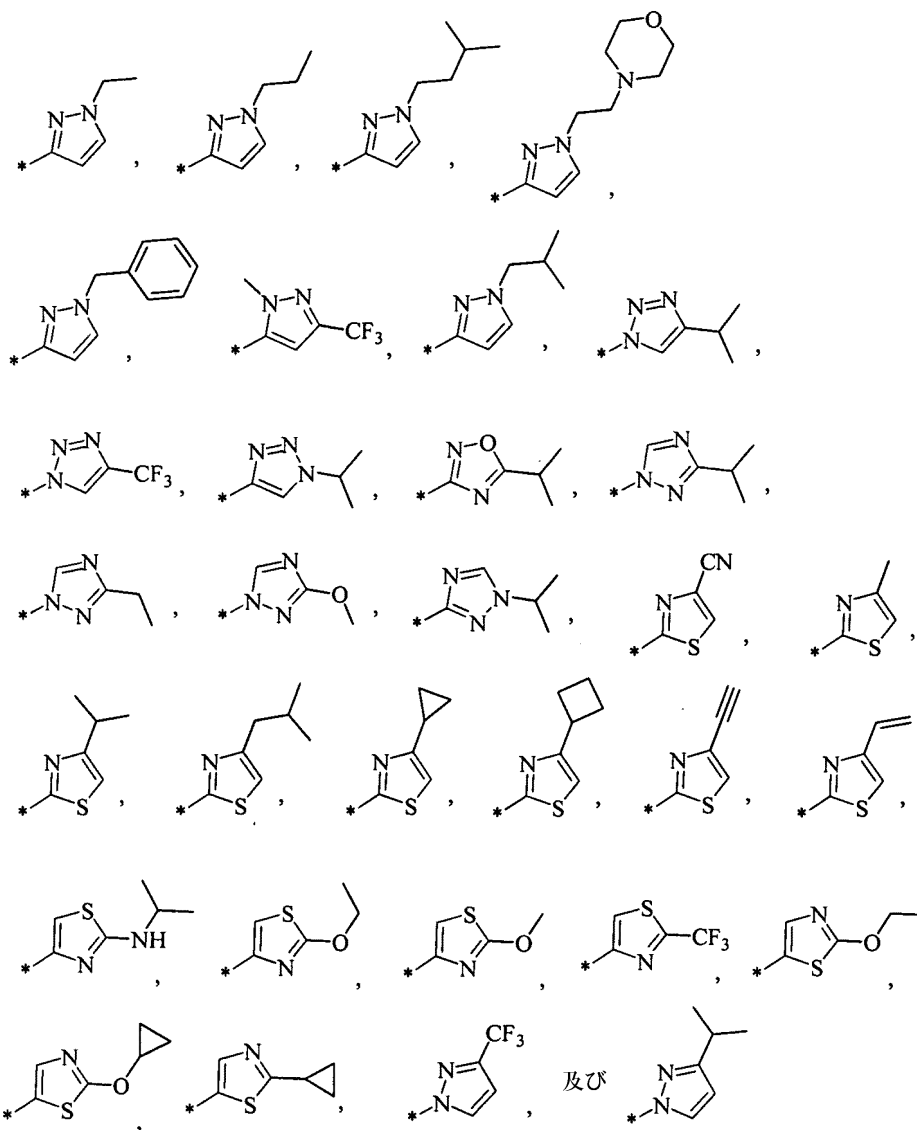
ある実施態様において、Eは、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリールであり、ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルの各々は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されている。ある実施態様において、Eは、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、イソブチル、イソペンチル、トリフルオロメチル、ベンジル、2-モルホリン-4-イル-エチル、シクロブチル、エチニル、メトキシ、エトキシ、又はイソプロピルアミノである。ある実施態様において、Eは、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ベンジル、又は2-モルホリン-4-イル-エチルである。

40

【0070】

ある実施態様において、 $R^{2'}$ は、下記からなる群から選択される：

【化 1 3】



【0071】

ある実施態様において、Lは結合である。ある実施態様において、Lは、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキレンである。

【0072】

ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、X、及びpは各々本明細書に定義されている。ある実施態様において、 R^{6a} 及び R^{6b} は、各々独立して水素又はハロである。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pO-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(0)-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $(CR^{6a}R^{6b})_pC(0)O-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(0)-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pOC(0)O-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pC(0)NR^{14}-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(0)-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、 $-(CR^{6a}R^{6b})_pNR^{14}C(0)NR^{15}-$ であり、ここで R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{14} 、 R^{15} 、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-

10

20

30

40

50

(CR^{6a}R^{6b})_pC(=NR¹⁴)NR¹⁵-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、R¹⁵、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pNR¹⁴C(=NR¹⁵)-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、R¹⁵、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pNR¹⁴C(=NR¹⁵)NR¹⁶-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_k-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、k、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pS(O)_kNR¹⁴-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、k、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pNR¹⁴S(O)_k-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、k、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pNR¹⁴S(O)_kNR¹⁵-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、R¹⁵、k、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pP(O)OR¹⁴-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、k、及びpは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは、-(CR^{6a}R^{6b})_pOP(O)OR¹⁴-であり、ここでR^{6a}、R^{6b}、R¹⁴、k、及びpは各々本明細書において定義されている。

【0073】

ある実施態様において、Lは、-(CH₂)_p-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-CH₂-である。ある実施態様において、Lは、-(CH₂)_pCF₂-又は-CF₂(CH₂)_p-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-CF₂-である。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pO-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pC(O)-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pC(O)O-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pOC(O)-であり、ここでpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pC(O)NR¹⁴-であり、ここでR¹⁴及びpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pNR¹⁴C(O)-であり、ここでR¹⁴及びpは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-(CH₂)_pNR¹⁴C(O)NR¹⁵-であり、ここでR¹⁴、R¹⁵及びpは本明細書において定義されている。

【0074】

ある実施態様において、pは1である。ある実施態様において、pは2である。ある実施態様において、pは3である。

【0075】

ある実施態様において、Lは、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₂₋₆アルキレンである。ある実施態様において、Lは、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₂₋₆アルキニレンである。ある実施態様において、Lは、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキレンである。

【0076】

ある実施態様において、Lは-X-であり、ここでXは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-O-である。ある実施態様において、Lは-C(O)-である。ある実施態様において、Lは-C(O)O-である。ある実施態様において、Lは-OC(O)-である。ある実施態様において、Lは-OC(O)O-である。ある実施態様において、Lは-C(O)NR¹⁴-であり、ここでR¹⁴は本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-C(=NR¹⁴)NR¹⁵-であり、ここでR¹⁴及びR¹⁵は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴-であり、ここでR¹⁴は本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴C(O)-であり、ここでR¹⁴は本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴C(O)NR¹⁵-であり、ここでR¹⁴及びR¹⁵は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴C(=NR¹⁵)-であり、ここでR¹⁴及びR¹⁵は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴C(=NR¹⁵)NR¹⁶-であり、ここでR¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、LはNR¹⁴S(O)_k-であり、ここでR¹⁴及びkは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは-NR¹⁴S(O)_kNR¹⁵-であり、ここでk、R¹⁴、及びR¹⁵は各

10

20

30

40

50

々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは $-S(O)_k-$ であり、ここでkは本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは $-S(O)_kNR^{14}-$ であり、ここで R^{14} 及びkは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは $-P(O)(OR^{14})-$ であり、ここで R^{14} は本明細書において定義されている。ある実施態様において、Lは $-OP(O)(OR^{14})-$ であり、ここで R^{14} は本明細書において定義されている。

【0077】

ある実施態様において、 R^{14} 及び R^{15} の各々は独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{14} 及び R^{15} の各々は独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{14} 及び R^{15} は水素である。

10

【0078】

ある実施態様において、 $R^{3'}$ は水素である。ある実施態様において、 $R^{5'}$ は水素である。ある実施態様において、 $R^{3'}$ 及び $R^{5'}$ は水素である。ある実施態様において、 $R^{5'}$ はメトキシである。

【0079】

ある実施態様において、 $R^{6'}$ は、水素、ヒドロキシル、シアノ、又はハロ；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に各々置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。

20

【0080】

ある実施態様において、 $R^{6'}$ は、ハロ又は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定義されている。ある実施態様において、 $R^{6'}$ は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書に定義されている。ある実施態様において、 R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はメトキシである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はハロである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はクロロである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はフルオロである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ は水素である。

30

【0081】

ある実施態様において、 $R^{7'}$ は、水素、ヒドロキシル、シアノ、又はハロ；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。

40

【0082】

ある実施態様において、 $R^{7'}$ は、ハロ又は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 $R^{7'}$ は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、又は C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^a は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はメトキシである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はハロである。あ

50

る実施態様において、 $R^{7'}$ はクロロである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はフルオロである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ は水素である。

【0083】

ある実施態様において、 $R^{6'}$ は $-OR^a$ であり、かつ $R^{7'}$ は水素であり、ここで R^a は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はメトキシであり、かつ $R^{7'}$ は水素である。

【0084】

ある実施態様において、 $R^{6'}$ は水素であり、かつ $R^{7'}$ は $-OR^a$ であり、ここで R^a は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 $R^{6'}$ は水素であり、かつ $R^{7'}$ はメトキシである。

【0085】

ある実施態様において、 $R^{8'}$ は、水素、ヒドロキシル、シアノ、又はハロ；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a が、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ は、水素、ハロ、又は本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ は水素である。

【0086】

ある実施態様において、 $R^{8'}$ はハロである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ はフルオロである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ はクロロである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ はブロモである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ はヨードである。

【0087】

ある実施態様において、 $R^{8'}$ は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 $R^{8'}$ はメチルである。

【0088】

ある実施態様において、 $R^{5'}$ は、水素又はメトキシであり； $R^{6'}$ は、水素又はメトキシであり； $R^{7'}$ は、水素、クロロ、又はメトキシであり；かつ、 $R^{8'}$ は、水素、クロロ、フルオロ、ブロモ、又はメチルである。ある実施態様において、 $R^{5'}$ はメトキシであり、かつ $R^{7'}$ はフルオロである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はメトキシであり、かつ $R^{7'}$ はクロロである。ある実施態様において、 $R^{6'}$ はメトキシであり、かつ $R^{8'}$ はメチルである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はメトキシであり、かつ $R^{8'}$ はフルオロである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はメトキシであり、かつ $R^{8'}$ はクロロである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はメトキシであり、かつ $R^{8'}$ はブロモである。ある実施態様において、 $R^{7'}$ はメトキシであり、かつ $R^{8'}$ はメチルである。

【0089】

ある実施態様において、 $R^{1'}$ は水素である。

【0090】

ある実施態様において、 Q^1 は $-O-$ である。

【0091】

ある実施態様において、 Q^1 は $-N(R^{17})-$ であり、ここで R^{17} は本明細書において定義されている。一実施態様において、 R^{17} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。別の実施態様において、 R^{17} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである。更に別の実施態様において、 R^{17} は、水素、又は本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{17} は水素である。更

に別の実施態様において、 R^{17} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。また別の実施態様において、 R^{17} はメチルである。

【0092】

ある実施態様において、 Q^1 は、 $-C(R^{18}R^{19})-$ であり、ここで R^{18} 及び R^{19} は各々本明細書において定義されている。一実施態様において、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルである。別の実施態様において、 R^{18} は水素である。更に別の実施態様において、 R^{19} は水素である。更に別の実施態様において、 R^{18} 及び R^{19} は水素である。別の実施態様において、 R^{18} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{19} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。また別の実施態様において、 R^{18} 及び R^{19} は各々独立して、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。

10

【0093】

ある実施態様において、 Q^1 は $-C(R^{18}R^{19})-$ であり、ここで R^{18} 及び R^{19} はそれらが結合するC原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたシクロアルキルを形成する。

【0094】

ある実施態様において、 Q^1 は $-CR^{17}(NR^{18}R^{19})-$ であり、ここで R^{17} 、 R^{18} 、及び R^{19} は各々本明細書において定義されている。一実施態様において、 R^{17} 及び R^{18} は各々独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。別の実施態様において、 R^{17} は、水素、又は1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{17} は水素である。更に別の実施態様において、 R^{17} は、1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{17} はメチルである。一実施態様において、 R^{18} は、水素、又は1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{18} は水素である。更に別の実施態様において、 R^{18} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{18} はメチルである。更に別の実施態様において、 R^{17} 及び R^{18} は水素である。

20

30

【0095】

ある実施態様において、 R^{19} は、水素、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 、又は $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{20} 、 R^{21} 、及び R^{22} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{19} は水素である。ある実施態様において、 R^{19} は $-C(O)R^{20}$ であり、ここで R^{20} は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{19} は $-C(O)NR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{21} 及び R^{22} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{19} は $-C(=NR^{20})NR^{21}R^{22}$ であり、ここで R^{20} 、 R^{21} 、及び R^{22} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{21} 及び R^{22} は、それらが結合するN原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。

40

【0096】

ある実施態様において、 R^{19} は $-C(O)OR^{20}$ であり、ここで R^{20} は本明細書において定義されている。一実施態様において、 R^{20} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。更に別の実施態様において、 R^{20} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{20} はt-ブチルである。更に別の実施態様において、 R^{20} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。また別の実施態様において、 R^{20} はベンジルである。

50

【0097】

ある実施態様において、 R^{18} 及び R^{19} は、それらが結合するN原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。

【0098】

ある実施態様において、 R^5 は-OHである。

【0099】

ある実施態様において、 R^5 は- NR^8R^9 であり、ここで R^8 及び R^9 は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^8 及び R^9 は、それらが結合するN原子と共に、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成する。

10

【0100】

ある実施態様において、 R^5 は- $NHS(O)_kR^8$ であり、ここで R^8 及びkは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、- $CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、- $CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 、若しくは- $CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} は各々本明細書において定義されている。

【0101】

ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、- $CH_2NR^{8a}R^{8b}$ 、- $CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ 、若しくは- $CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^8 はメチルである。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^8 は、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、1-エチニルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^8 は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

20

30

【0102】

ある実施態様において、 R^8 は- $CH_2NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで R^{8a} 及び R^{8b} は、各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^8 は- $CHR^{8c}CHR^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^8 は- $CH_2CR^{8c}R^{8d}NR^{8a}R^{8b}$ であり、ここで R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、及び R^{8d} は各々本明細書において定義されている。

【0103】

ある実施態様において、 R^8 は、下記構造を有し：

【化14】



ここで R' は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ハロゲン、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。一実施態様において、 R' は C_{1-6} アルキルである。別の実施態様において、 R' は水素である。更に別の実施態様において、 R' はメチルである。更に別の実施態様において、 R' は C_{2-6} アルキニルである。

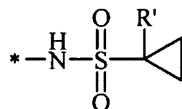
50

また別の実施態様において、R'はエチニルである。

【0104】

このように、R⁵が-NHS(O)₂R⁸である場合、R⁵は下記構造を有し：

【化15】



ここでR'は本明細書において定義されている。一実施態様において、R'はC₁₋₆アルキルである。別の実施態様において、R'は水素である。更に別の実施態様において、R'はメチルである。更に別の実施態様において、R'はC₂₋₆アルキニルである。また別の実施態様において、R'はエチニルである。

10

【0105】

ある実施態様において、R^{8a}は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、R^{8a}は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキルである。ある実施態様において、R^{8a}は水素である。ある実施態様において、R^{8a}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施態様において、R^{8a}はメチルである。ある実施態様において、R^{8a}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキルである。ある実施態様において、R^{8a}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₆₋₁₄アリールである。ある実施態様において、R^{8a}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、R^{8a}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

20

【0106】

ある実施態様において、R^{8b}は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、-S(O)_kR¹¹、-S(O)_kNR¹¹R¹²、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹²、又は-C(=NR¹¹)NR¹²R¹³であり、ここでR¹¹、R¹²、R¹³、及びkは各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、R^{8b}は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル若しくはC₃₋₇シクロアルキル；又は、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、若しくは-C(O)NR¹¹R¹²であり、ここでR¹¹及びR¹²は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、R^{8b}は水素である。ある実施態様において、R^{8b}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施態様において、R^{8b}は、メチル、エチル、又はイソプロピルである。ある実施態様において、R^{8b}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₃₋₇シクロアルキルである。ある実施態様において、R^{8b}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₆₋₁₄アリールである。ある実施態様において、R^{8b}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたフェニルである。ある実施態様において、R^{8b}は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキレンである。ある実施態様において、R^{8b}はベンジルである。ある実施態様において、R^{8b}は、-C(O)R¹¹であり、ここでR¹¹は本明細書において定義されている。ある実施態様において、R^{8b}は-C(O)R¹¹であり、かつR¹¹は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたC₁₋₆アルキルである。ある実施態様において、R^{8b}はアセチルである。ある実施態様において、R^{8b}は-C(O)OR¹¹であり、ここでR¹¹は本明細書において定義されている。ある実施態様において、R^{8b}は-C(O)OR¹¹であり、かつR¹¹は、本明細書に説明されたように1個以上の置

30

40

50

換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{8b} は、 $-C(O)O-t$ -ブチル(Boc)である。ある実施態様において、 R^{8b} は $-C(O)NR^{11}R^{12}$ であり、ここで R^{11} 及び R^{12} は、各々本明細書において定義されている。

【0107】

ある実施態様において、 R^{8c} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{8c} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{8c} は、水素である。ある実施態様において、 R^{8c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{8c} はメチルである。ある実施態様において、 R^{8c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{8c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{8c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{8c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

10

【0108】

ある実施態様において、 R^{8d} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{8d} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{8d} は水素である。ある実施態様において、 R^{8d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{8d} はメチルである。ある実施態様において、 R^{8d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{8d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{8d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{8d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

20

30

【0109】

ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、若しくは $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ であり、ここで R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} は、各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30} はメチルである。ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30} は、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{30} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

40

【0110】

ある実施態様において、 R^{30} は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ であり、ここで R^{30a} 及び R^{30b} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30} は、 $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$

50

であり、ここで R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} は各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30} は、 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ であり、ここで R^{30a} 、 R^{30b} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} は各々本明細書において定義されている。

【0111】

ある実施態様において、 R^{30} は下記構造を有し：

【化16】



10

ここで、 R' は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-14} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。一実施態様において、 R' は、 C_{1-6} アルキルである。別の実施態様において、 R' は水素である。更に別の実施態様において、 R' はメチルである。更に別の実施態様において、 R' は C_{2-6} アルキニルである。また別の実施態様において、 R' はエチニルである。

【0112】

ある実施態様において、 R^{30a} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{30a} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30a} は水素である。ある実施態様において、 R^{30a} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30a} はメチルである。ある実施態様において、 R^{30a} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30a} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{30a} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{30a} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換されたヘテロシクリルである。

20

30

【0113】

ある実施態様において、 R^{30b} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、若しくは $-\text{C}(=\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ であり、ここで R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び k は、各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30b} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{3-7} シクロアルキル；又は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、若しくは $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ であり、ここで R^{11} 及び R^{12} は、各々本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30b} は水素である。ある実施態様において、 R^{30b} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された、 C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、メチル、エチル、又はイソプロピルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{30b} は、1個以上の置換基 Q により任意に置換されたフェニルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、各々本明細書に説明されたように1個以上の置換基 Q により任意に置換された C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンである。ある実施態様において、 R^{30b} はベンジルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ であり、ここで R^{11} は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30b} は $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ であり、かつ R^{11} は、

40

50

本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30b} はアセチルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、 $-C(O)OR^{11}$ であり、ここで R^{11} は本明細書において定義されている。ある実施態様において、 R^{30b} は $-C(O)OR^{11}$ であり、かつ R^{11} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30b} は、 $-C(O)O-t$ -ブチル(Boc)である。ある実施態様において、 R^{30b} は $-C(O)NR^{11}R^{12}$ であり、ここで R^{11} 及び R^{12} は各々本明細書において定義されている。

【0114】

ある実施態様において、 R^{30c} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{30c} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30c} は水素である。ある実施態様において、 R^{30c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30c} はメチルである。ある実施態様において、 R^{30c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{30c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{30c} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

【0115】

ある実施態様において、 R^{30d} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである。ある実施態様において、 R^{30d} は、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30d} は水素である。ある実施態様において、 R^{30d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{1-6} アルキルである。ある実施態様において、 R^{30d} はメチルである。ある実施態様において、 R^{30d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{3-7} シクロアルキルである。ある実施態様において、 R^{30d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換された C_{6-14} アリールである。ある実施態様において、 R^{30d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロアリールである。ある実施態様において、 R^{30d} は、本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルである。

【0116】

ある実施態様において、kは1である。ある実施態様において、kは2である。

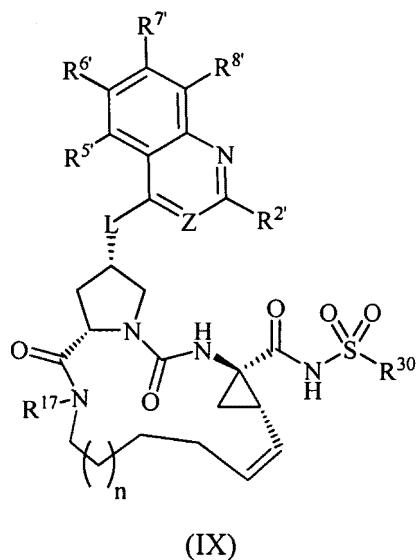
【0117】

ある実施態様において、Zは $CR^{3'}$ である。ある実施態様において、ZはCHである。ある実施態様において、ZはNである。

【0118】

一実施態様において、式(IX)の化合物が本明細書において提供される：

【化 1 7】



10

(式中：

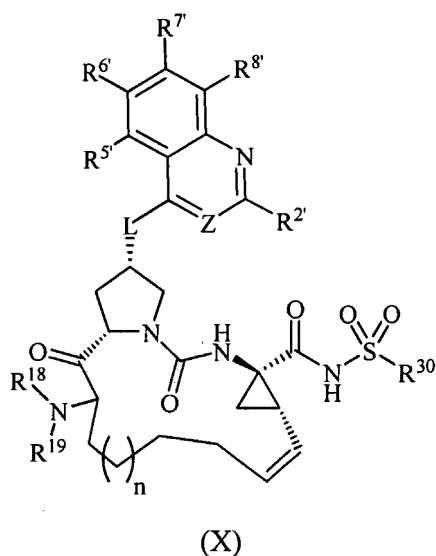
R^{17} 、 R^{30} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 及び n は、各々本明細書に定義され；かつ、 Z はCH又はNである。)。一実施態様において、 L は-O-である。別の実施態様において、 R^{17} はC₁₋₆アルキルである。更に別の実施態様において、 R^{17} はメチルである。更に別の実施態様において、 R^{17} はC₁₋₆アルキルであり、かつ L は-O-である。また別の実施態様において、 R^{17} はメチルであり、かつ L は-O-である。

20

【0 1 1 9】

更に別の実施態様において、式(X)の化合物が本明細書において提供される：

【化 1 8】



30

40

(式中：

R^{18} 、 R^{19} 、 R^{30} 、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、 L 及び n は、各々本明細書に定義され；かつ、 Z はCH又はNである。)。一実施態様において、 L は-O-である。別の実施態様において、 R^{18} は水素である。更に別の実施態様において、 R^{18} は水素であり、かつ L は-O-である。

【0 1 2 0】

一実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、
式中：

各 R^{17} は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

50

各 R^{30} は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又は C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレン；又は、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、 $-\text{CHR}^{30c}\text{CHR}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CR}^{30c}\text{R}^{30d}\text{NR}^{30a}\text{R}^{30b}$ であり、

ここで、 R^{30a} 、 R^{30c} 、及び R^{30d} の各々は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又は C_{6-14} アリール- C_{1-6} アルキレンであり；かつ、

各 R^{30b} は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル； $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、又は $-\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ であり；ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} の各々は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{30a} 及び R^{30b} は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

$R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ の各々は独立して；

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、又はニトロ；

1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；又は

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、又は $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ であり；ここで、 R^a 、 R^b 、 R^c 、及び R^d の各々は独立して、水素；本明細書に説明されたように1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；又は、 R^b 及び R^c は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

各Lは独立して、結合、 C_{1-6} アルキレン、 C_{3-7} シクロアルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、X、又は $-(\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b})_p\text{X}$ であり；ここで、pは、1、2、又は3の整数であり； R^{6a} 及び R^{6b} は各々独立して、水素、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、又はアルコキシであり；かつ、Xは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{NR}^{15})\text{NR}^{16}-$ 、 $-\text{NR}^{14}\text{S}(\text{O})_k\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_k\text{NR}^{14}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{14}-$ 、又は $-\text{OP}(\text{O})\text{OR}^{14}-$ であり、ここで R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} の各々は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ、

各nは独立して、0、1、2、3、4、又は5の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0121】

別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、
式中：

各 R^{17} は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各 R^{30} は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、若しくは C_{1-6} アル

10

20

30

40

50

キル-C₃₋₇シクロアルキレン；又は、-CH₂NR^{30a}R^{30b}、-CHR^{30c}NR^{30a}R^{30b}、-CHR^{30c}CHR^{30d}NR^{30a}R^{30b}、若しくは-CH₂CR^{30c}R^{30d}R^{30a}R^{30b}であり、ここで：

R^{30a}、R^{30c}、及びR^{30d}の各々は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、又はC₆₋₁₄アリール-C₁₋₆アルキレンであり；並びに、

各R^{30b}は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリル；-S(O)_kR¹¹、-S(O)_kNR¹¹R¹²、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹²、又は-C(=NR¹³)NR¹¹R¹²であり；かつ

10

ここでR¹¹、R¹²、及びR¹³の各々は独立して、水素；1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであるか；又は、R¹¹及びR¹²は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換された、ヘテロシクリルを形成するか；又は

R^{30a}及びR^{30b}は、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、ヘテロシクリル又はヘテロアリールを形成し；

R^{2'}、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}の各々は独立して：

水素、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、又はニトロ；

1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリル；又は

20

-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^bR^c、-C(NR^a)NR^bR^c、-OR^a、-OC(O)R^a、-OC(O)OR^a、-OC(O)NR^bR^c、-OC(=NR^a)NR^bR^c、-OS(O)R^a、-OS(O)₂R^a、-OS(O)NR^bR^c、-OS(O)₂NR^bR^c、-NR^bR^c、-NR^aC(O)R^b、-NR^aC(O)OR^b、-NR^aC(O)NR^bR^c、-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c、-NR^aS(O)R^b、-NR^aS(O)₂R^b、-NR^aS(O)NR^bR^c、-NR^aS(O)₂NR^bR^c、-SR^a、-S(O)R^a、又は-S(O)₂R^aであり；ここでR^a、R^b、R^c、及びR^dの各々は独立して、水素；本明細書に説明された1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、若しくはヘテロシクリルであるか；又は、R^b及びR^cは、それらが結合するN原子と共に、1個以上の置換基Qにより任意に置換されたヘテロシクリルを形成し；

30

各Lは独立して、結合、X、又は-(CR^{6a}R^{6b})_pX-であり；ここで、pは、1、2、又は3の整数であり；R^{6a}及びR^{6b}は各々独立して、水素又はハロであり；かつ、Xは、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)O-、-C(O)NR¹⁴-、-C(=NR¹⁴)NR¹⁵-、-NR¹⁴-、-NR¹⁴C(O)NR¹⁵-、-NR¹⁴C(=NR¹⁵)NR¹⁶-、-NR¹⁴S(O)_kNR¹⁵-、-S(O)_k-又は-S(O)_kNR¹⁴-であり、ここで各R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁶は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ、

各nは独立して、1、2、3、4、又は5の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0122】

40

更に別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、式中：

各R¹⁷は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各R³⁰は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、又はC₁₋₆アルキル-C₃₋₇シクロアルキレンであり；

各R^{2'}は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₆₋₁₄アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}の各々は独立して、水素、ハロ、シアノ、メタンスルホンアミド、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、C₁₋₆アルキル、若しくはC₃₋₇シクロ

50

アルキル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで各 R^a は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各Lは独立して、結合、X、又は $-(CR^{6a}R^{6b})_pX-$ であり；ここで、pは1、2、又は3の整数であり； R^{6a} 及び R^{6b} は各々独立して、水素又はハロであり；かつ、Xは、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、 $-C(=NR^{14})NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{14}C(O)NR^{15}-$ 、 $-NR^{14}C(=NR^{15})NR^{16}-$ 、 $-NR^{14}S(O)_kNR^{15}-$ 、 $-S(O)_k-$ 、又は $-S(O)_kNR^{14}-$ であり、ここで R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} の各々は独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ、

各nは独立して、1、2、3、4、又は5の整数である化合物が、本明細書に提供される。

10

【0123】

更に別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、
式中：

各 R^{17} は独立して、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

各 R^{30} は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{6-14} アリール、又は C_{1-6} アルキル- C_{3-7} シクロアルキレンであり；

各 $R^{2'}$ は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ の各々は独立して、水素、ハロ、シアノ、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで各 R^a は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

20

各Lは独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{14}-$ 、又は $-NR^{14}-$ であり、ここで R^{14} は、水素、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ

各nは独立して、1、2、3、4、又は5の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0124】

更に別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、
式中：

30

各 R^{17} は独立して、 C_{1-6} アルキルであり；

各 R^{30} は独立して、1個以上の置換基Qにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

各 $R^{2'}$ は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{6-14} アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり；

$R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及び $R^{8'}$ の各々は独立して、ハロ、シアノ、メタンスルホンアミド、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル、若しくは C_{3-7} シクロアルキル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで各 R^a は独立して、1個以上の置換基Qにより各々任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

Lは、 $-O-$ であり；

40

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ

各nは独立して、1、2、又は3の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0125】

更に別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、
式中：

各 R^{17} は独立して、 C_{1-6} アルキルであり；

各 R^{30} は独立して、 C_{1-6} アルキル若しくは C_{2-6} アルキニルにより任意に置換された、 C_{1-6} アルキル又は C_{3-7} シクロアルキルであり；

各 $R^{2'}$ は独立して、シアノ、フルオロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、エテニル、及びエチニルからなる群から選択される1個

50

以上の置換基により各々任意に置換された、 C_{6-14} アリール又はヘテロアリールであり；
 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及び $R^{8'}$ の各々は独立して、水素、ハロ、メタンスルホンアミド；1～3個のフルオロ基により任意に置換された、 C_{1-6} アルキル；又は、 $-OR^a$ であり、ここで R^a は、1～3個のフルオロ基により任意に置換された、 C_{1-6} アルキルであり；

Lは、 $-O-$ であり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ

各nは独立して、1、2、又は3の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0126】

更に別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、

式中：

各 R^{17} は独立して、メチル又はエチルであり；

各 R^{30} は独立して、メチル、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、又は1-エチルシクロプロピルであり；

各 $R^{2'}$ は独立して、フェニル、4-フルオロフェニル、2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル、2-イソプロピルチアゾール-4-イル、2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル、4-シアノチアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル、4-イソプロピルチアゾール-2-イル、4-シクロプロピルチアゾール-2-イル、4-シクロブチルチアゾール-2-イル、4-エチニルチアゾール-2-イル、4-エチニルチアゾール-2-イル、3-イソプロピルピラゾール-1-イル、3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル、又は5-イソプロピル-イソオキサゾール-3-イルであり；

各 $R^{5'}$ は独立して、水素又はメトキシであり；

各 $R^{6'}$ は独立して、水素、クロロ、又はメトキシであり；

各 $R^{7'}$ は独立して、水素、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、メタンスルホンアミド、又はクロロであり；

各 $R^{8'}$ は独立して、水素、メチル、ジフルオロメチル、フルオロ、クロロ、又はブロモであり；

Lは、 $-O-$ であり；

各Zは独立して、CH又はNであり；かつ

各nは独立して、1、2、又は3の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0127】

また別の実施態様において、下記の式IX又はXの化合物であって、

式中：

各 R^{17} は独立して、メチル又はエチルであり；

各 R^{30} は独立して、メチル、シクロプロピル、1-メチルシクロプロピル、又は1-エチルシクロプロピルであり；

各 $R^{2'}$ は独立して、フェニル、4-フルオロフェニル、2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル、2-イソプロピルチアゾール-4-イル、2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル、4-シアノチアゾール-2-イル、4-メチルチアゾール-2-イル、4-トリフルオロメチルチアゾール-2-イル、4-イソプロピルチアゾール-2-イル、4-シクロプロピルチアゾール-2-イル、4-シクロブチルチアゾール-2-イル、4-エチニルチアゾール-2-イル、4-エチニルチアゾール-2-イル、3-イソプロピルピラゾール-1-イル、3-トリフルオロメチルピラゾール-1-イル、又は5-イソプロピル-イソオキサゾール-3-イルであり；

各 $R^{5'}$ は独立して、水素又はメトキシであり；

各 $R^{6'}$ は独立して、水素又はメトキシであり；

各 $R^{7'}$ は独立して、水素、クロロ、又はメトキシであり；

各 $R^{8'}$ は独立して、水素、メチル、フルオロ、クロロ、又はブロモであり；

Lは、 $-O-$ であり；

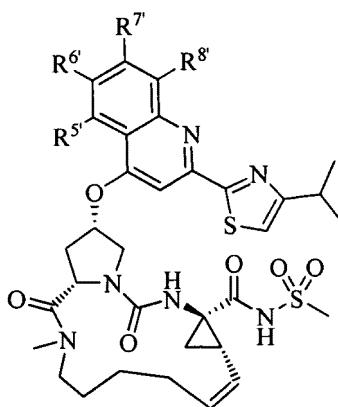
各Zは独立して、CH又はNであり；かつ

各nは独立して、1、2、又は3の整数である化合物が、本明細書に提供される。

【0128】

一実施態様において、下記からなる群から選択される化合物：

【化 19】



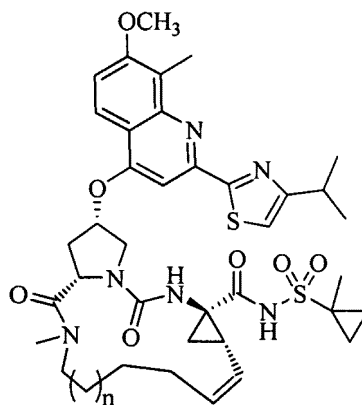
- 63a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 63b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$;
 63c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$;
 63d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$;
 63e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 63f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$;
 63g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$; 及び
 63h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$;

並びに、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが本明細書に提供される。

【0129】

別の実施態様において、下記からなる群から選択される化合物：

【化 20】



- 76a: $n = 1$; 及び
 76b: $n = 2$;

並びに、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが本明細書に提供される。

【0130】

更に別の実施態様において、下記からなる群から選択される化合物：

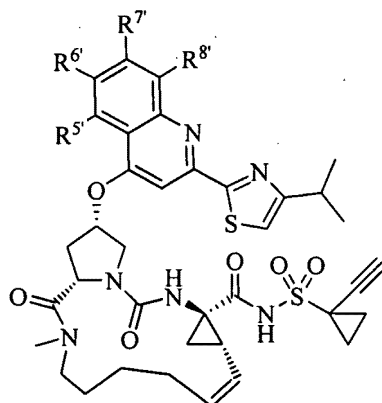
10

20

30

40

【化 2 1】



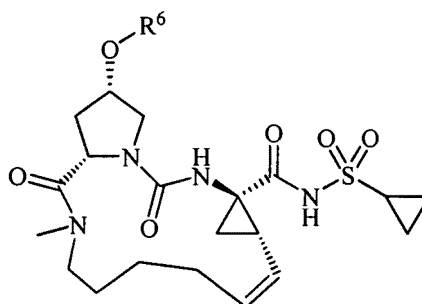
- 83a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 83b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$;
 83c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$;
 83d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$;
 83e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$;
 83f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$;
 83g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$; 及び
 83h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$;

並びに、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが本明細書に提供される。

【0 1 3 1】

更に別の実施態様において、式Iの化合物は、下記からなる群：

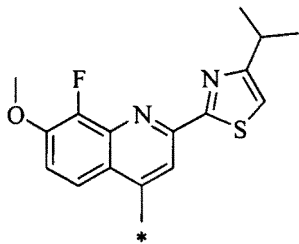
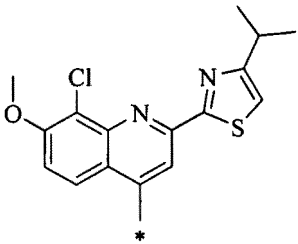
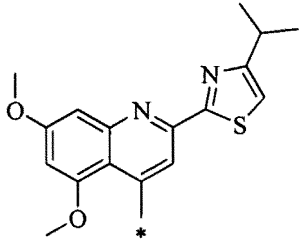
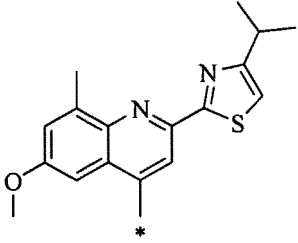
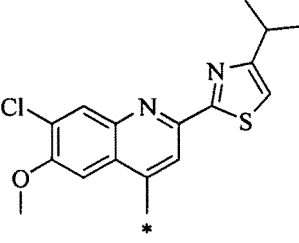
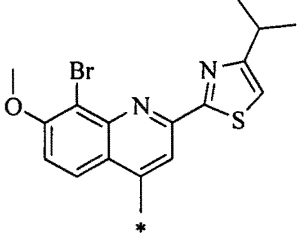
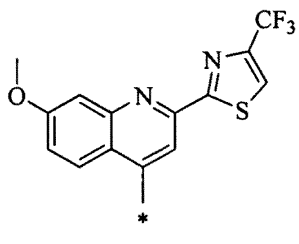
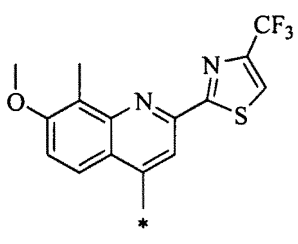
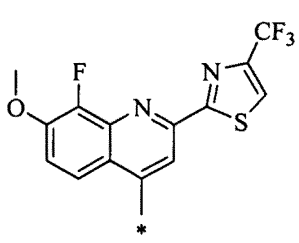
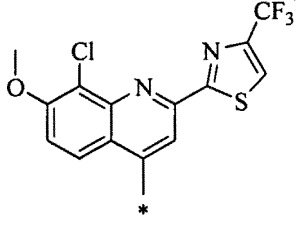
【化 2 2】



並びに、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグから選択される：

【表 1】

化合物 番号	R^6	化合物 番号	R^6
62a		62b	

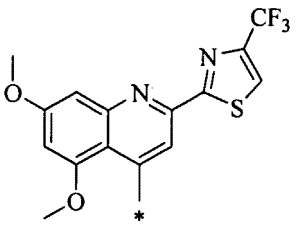
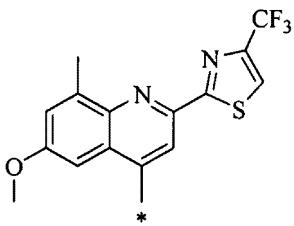
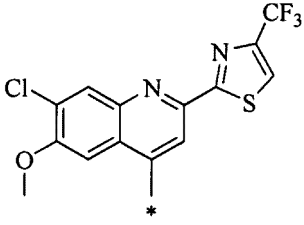
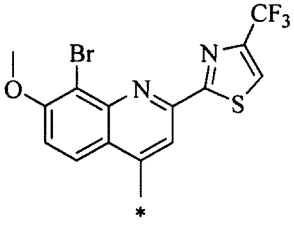
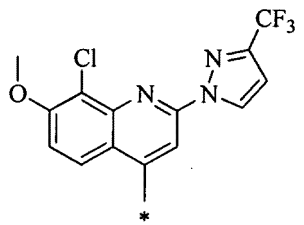
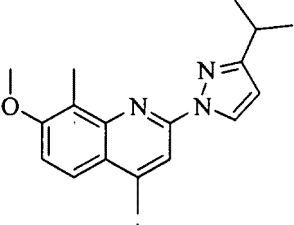
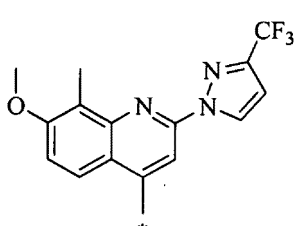
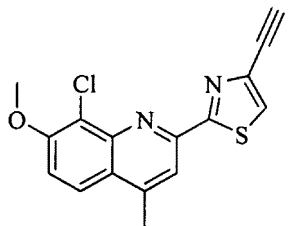
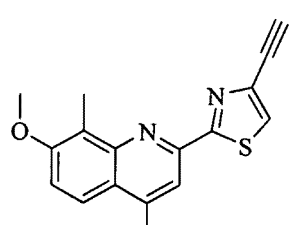
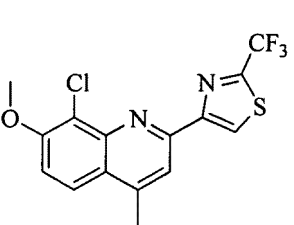
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
62c		62d	
62e		62f	
62g		62h	
69a		69b	
69c		69d	

10

20

30

40

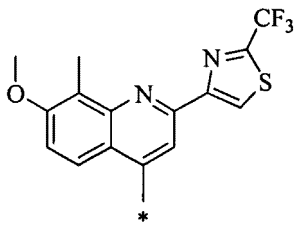
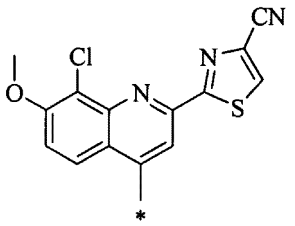
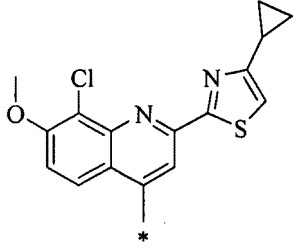
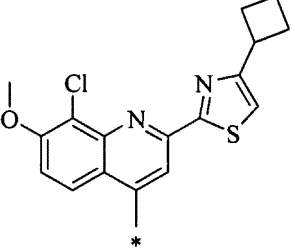
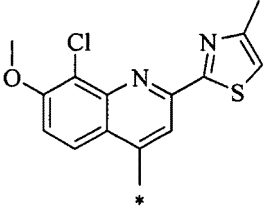
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
69e		69f	
69g		69h	
91e		91f	
91g		G ₁	
G ₃		O ₁	

10

20

30

40

化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
O ₃		T ₁	
AC ₁		AC ₂	
AN			

10

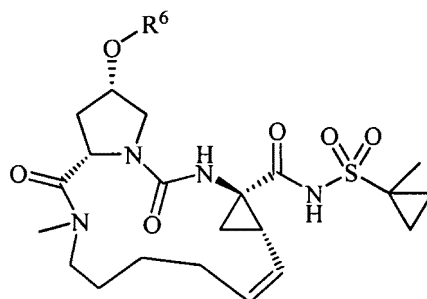
20

【0132】

また別の実施態様において、式Iの化合物は、下記からなる群：

【化23】

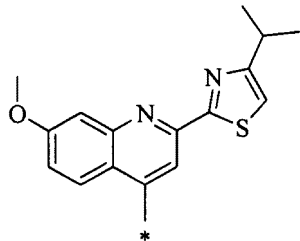
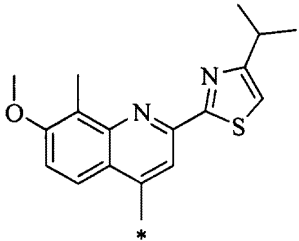
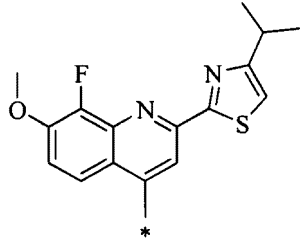
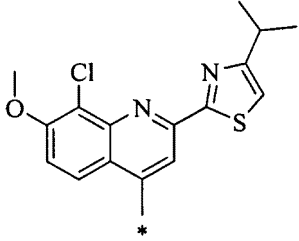
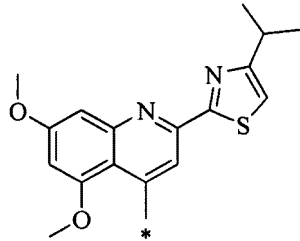
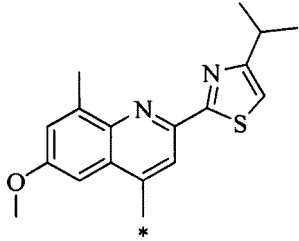
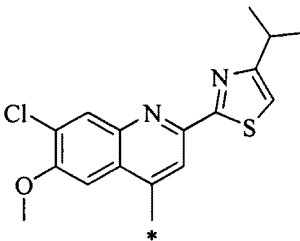
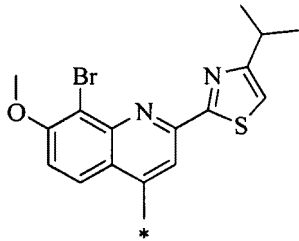
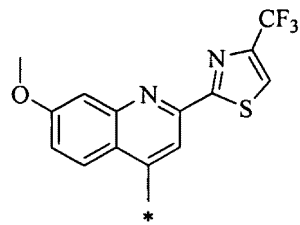
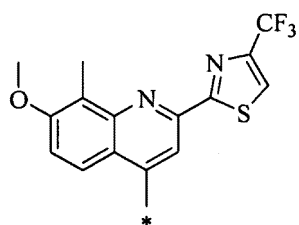
30



並びに、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグから選択され、ここで、記号*は結合点を示す：

40

【表 2】

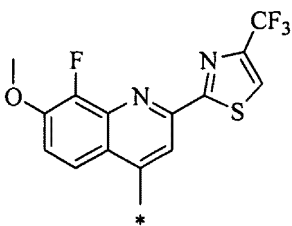
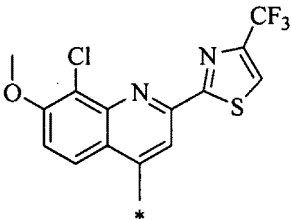
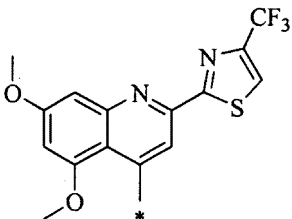
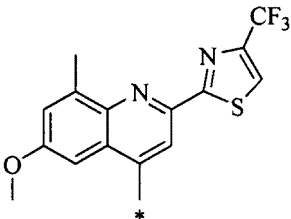
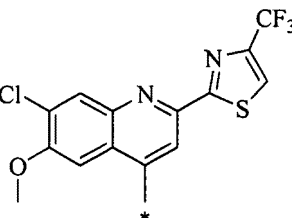
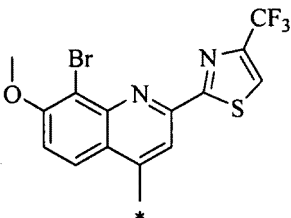
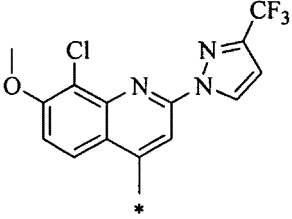
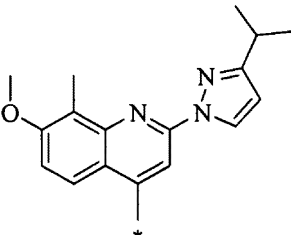
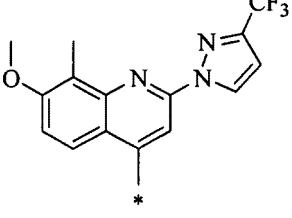
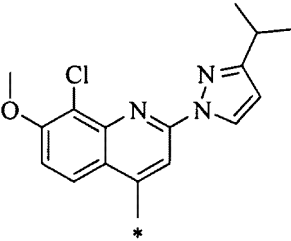
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
56a		56b	
56c		56d	
56e		56f	
56g		56h	
68a		68b	

10

20

30

40

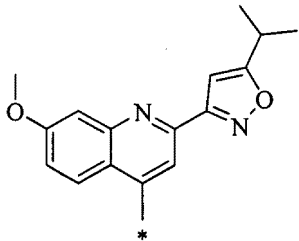
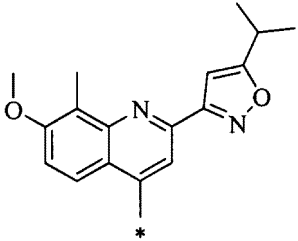
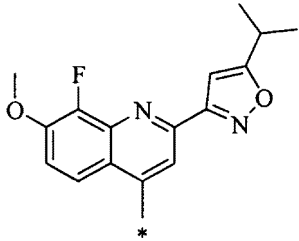
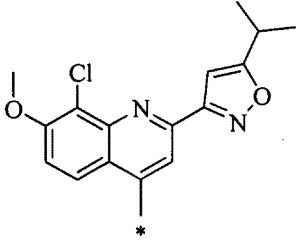
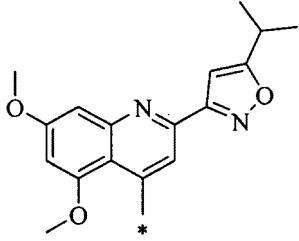
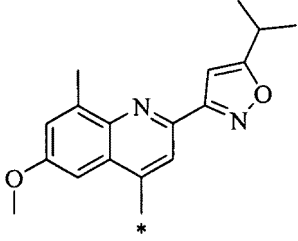
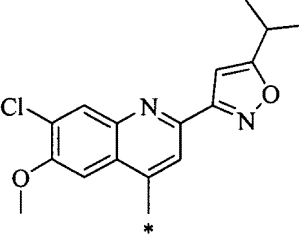
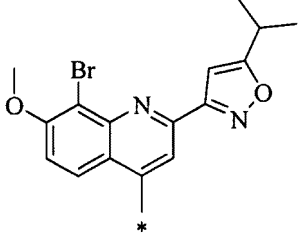
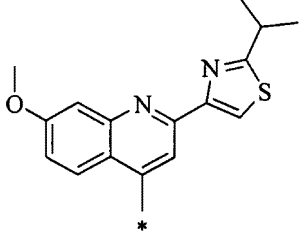
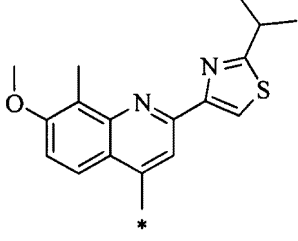
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
68c		68d	
68e		68f	
68g		68h	
91a		91b	
91c		91d	

10

20

30

40

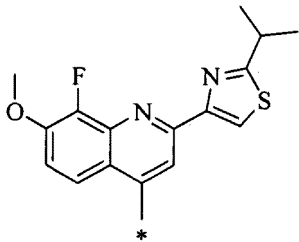
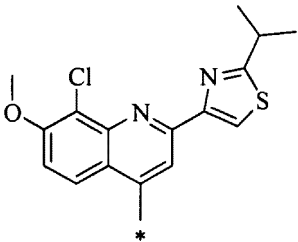
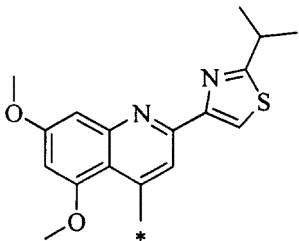
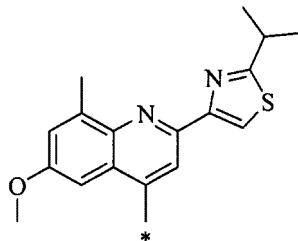
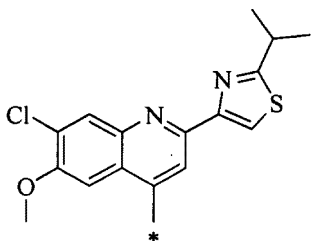
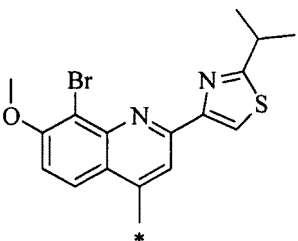
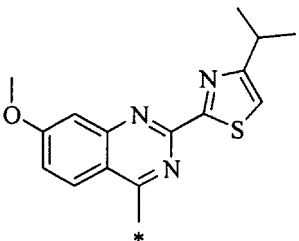
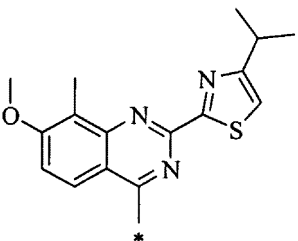
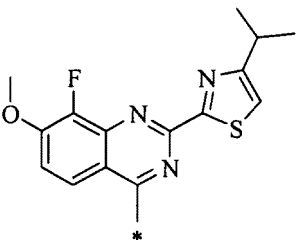
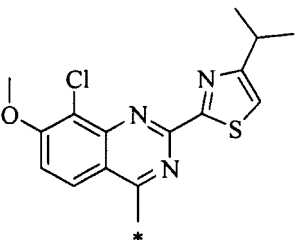
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
96a		96b	
96c		96d	
96e		96f	
96g		96h	
101a		101b	

10

20

30

40

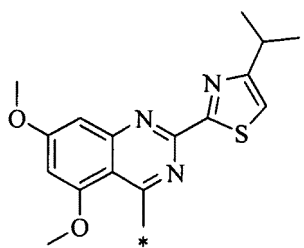
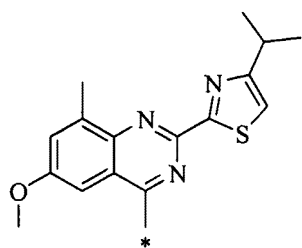
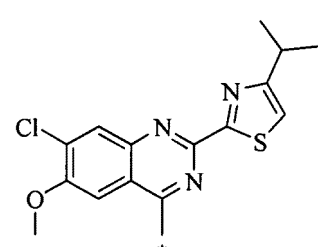
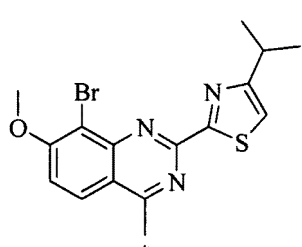
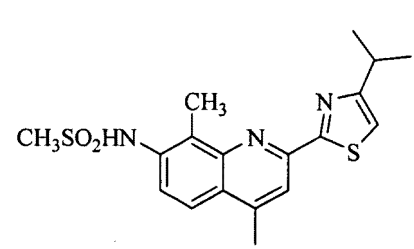
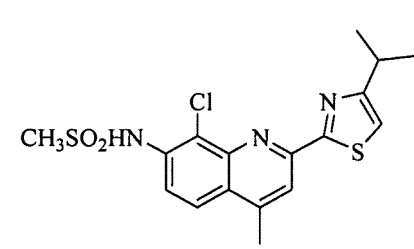
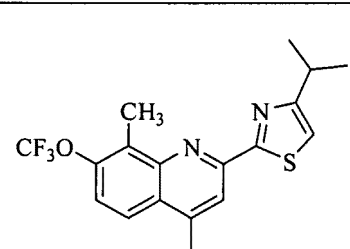
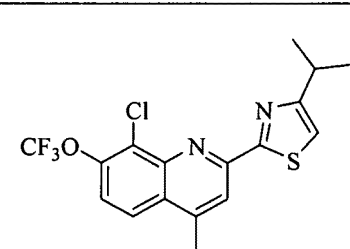
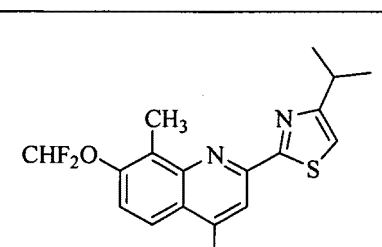
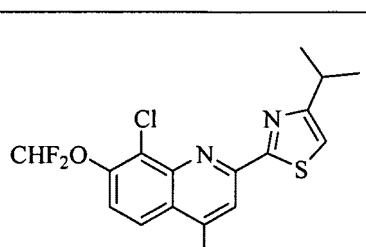
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
101c		101d	
101e		101f	
101g		101h	
110a		110b	
110c		110d	

10

20

30

40

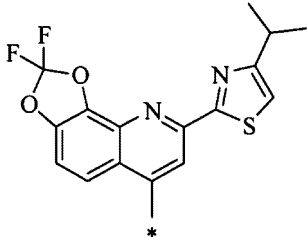
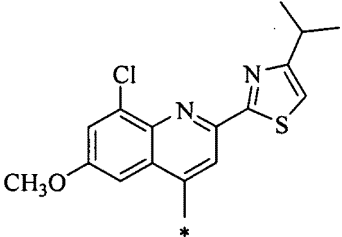
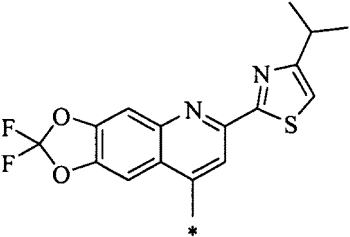
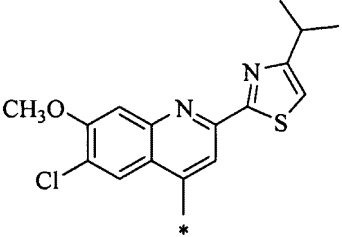
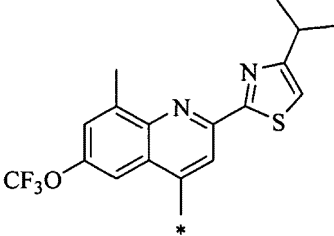
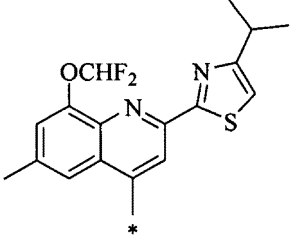
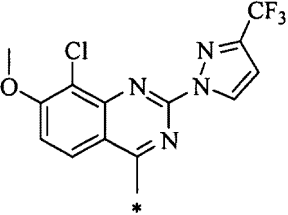
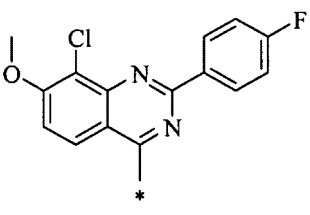
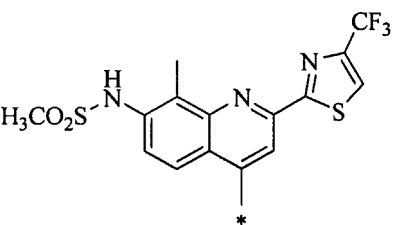
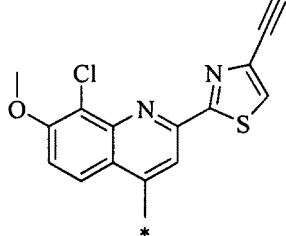
化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
110e		110f	
110g		110h	
121		122	
123		124	
125		126	

10

20

30

40

化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		G ₂	

10

20

30

40

化合物 番号	R ⁶	化合物 番号	R ⁶
G ₄		O ₂	
O ₄		T ₂	
AC ₃		AH	

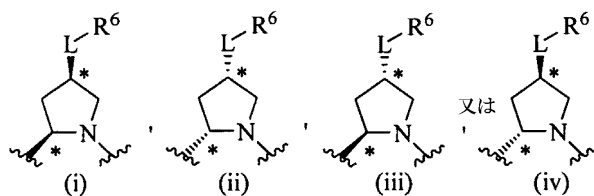
【0133】

本明細書に提供される化合物は、特定の立体化学が指定されない限り、すべての可能な立体異性体を包含するよう企図される。本明細書に提供される化合物が、アルケニル基又はアルケニレン基を含む場合、該化合物は、幾何シス/トランス(又はZ/E)異性体の1つ又は混合物として存在し得る。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互に変換可能な場合、該化合物は、単一の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在し得る。このことは、例えば、イミノ基、ケト基、又はオキシム基を含む化合物におけるプロトン互変異性の；又は芳香族部分を含む化合物におけるいわゆる原子価互変異性の形態をとることができる。その結果、単一の化合物が2種類以上の異性を呈し得るということになる。

【0134】

本明細書に提供される化合物内の大員環に縮合された複素環部分は、星印により示された2つの不斉中心を含む。結果として、この複素環部分は、下記に示されたように、2つのシス異性体(i)及び(ii)、並びに2つのトランス異性体(iii)及び(iv)を含む、4つの異なる立体異性の形態で存在することができる。

【化24】



【0135】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、シス立体配置(i)、(ii)、又はそれらの混合物である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、シス立体配置(i)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、シス立体配置(ii)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、シス立体配置(i)及び(ii)である。

【0136】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、トランス立体配置(iii)、(iv)、又はそれらの混合物である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、トランス立体配置(iii)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、トランス立体配置(iv)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、トランス立体配置(iii)及び(iv)である。

10

【0137】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(i)、(iii)、又はそれらの混合物である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(i)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(iii)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(i)及び(iii)である。

【0138】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(ii)、(iv)、又はそれらの混合物である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(ii)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(iv)である。ある実施態様において、本明細書に提供される化合物内の複素環部分は、立体配置(ii)及び(iv)である。

20

【0139】

特定の立体配置の複素環部分は、所望のキラリティを生じるキラル出発材料を選択することにより、容易に導入することができる。例えば、シス-4-ヒドロキシ-D-プロリン、シス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、及びトランス-4-L-プロリンを含む、市販されている様々なキラル4-ヒドロキシルプロリンが利用可能である。

【0140】

本明細書に提供される化合物は、単一の鏡像異性体又は単一のジアステレオマーのように鏡像異性体として純粋であり得るか、又はラセミ化合物の混合物、もしくはジアステレオマー混合物のように立体異性体の混合物であり得る。従って、当業者は、インビボでのエピマー化を受ける化合物に関して、その(R)形態にある化合物の投与がその(S)形態にある該化合物の投与と等価であることを認識するであろう。個々の鏡像異性体の調製/単離についての従来技術には、適切な光学的に純粋な前駆体からの合成、アキラルな出発材料からの非対称性合成、又は鏡像異性体混合物の分割、例えば、キラルクロマトグラフィー、再結晶、分割、ジアステレオマー塩形成、もしくはジアステレオマー付加物への誘導体化後の分離が含まれる。

30

【0141】

本明細書に提供される化合物が、酸性又は塩基性の部分を含む場合、医薬として許容し得る塩としても提供され得る(Bergeらの文献(J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19);並びにStahl及びWermuthの文献「医薬としての塩、特性、及び使用に関するハンドブック(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use)」(Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002参照))。

40

【0142】

医薬として許容し得る塩の調製において使用するのに適した酸には、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アシル化したアミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ホウ酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、

50

カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、サッカリン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0143】

医薬として許容し得る塩の調製において使用するのに適した塩基には、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、水酸化亜鉛、又は水酸化ナトリウムのような無機塩基；並びにL-アルギニン、ベネタミン、ベンザチン、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、ジメチルアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、2-(ジエチルアミノ)-エタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、イソプロピルアミン、N-メチル-グルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、L-リジン、モルフォリン、4-(2-ヒドロキシエチル)-モルフォリン、メチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、プロピルアミン、ピロリジン、1-(2-ヒドロキシエチル)-ピロリジン、ピリジン、キヌクリジン、キノリン、イソキノリン、第二級アミン、トリエタノールアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチル-D-グルカミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール、及びトロメタミンを含む、第一級、第二級、第三級、及び第四級の、脂肪族及び芳香族アミンのような有機塩基が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

20

【0144】

また、本明細書に提供される化合物は、該化合物の、例えば式Iの機能的誘導体であり、かつインビボで親化合物へ容易に変換可能であるプロドラッグとして提供され得る。プロドラッグは、いくつかの状況においては親化合物よりも投与するのが容易であり得るので、しばしば有用である。例えば、該プロドラッグは、経口投与によって生物学的に利用可能であり得るのに対し、親化合物はそうではない。また、プロドラッグは、親化合物よりも医薬組成物において高い溶解度を有し得る。プロドラッグは、酵素処理及び代謝性加水分解を含む多様な機構によって親薬物へと変換され得る。Harperの文献(Progress in Drug Research 1962, 4, 221-294)；Morozowichらの文献「プロドラッグ及び類似体を通じた生物医薬特性の設計(Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs)」(Roche編, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977)；Rocheの文献「薬物設計、理論及び適用における薬物における生物可逆性担体(Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application)」(APHA Acad. Pharm. Sci. 1987)；Bungaardの文献「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」(Elsevier, 1985)；Wangらの文献(Curr. Pharm. Design 1999, 5, 265-287)；Paulettiらの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1997, 27, 235-256)；Mizenらの文献(Pharm. Biotech. 1998, 11, 345-365)；Gaignaultらの文献(Pract. Med. Chem. 1996, 671-696)；Asgharnejadの文献「医薬システムにおける輸送過程(Transport Processes in Pharmaceutical Systems)」(Amidonら編, Marcel Dekker, 185-218, 2000)；Balantらの文献(Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1990, 15, 143-53)；Balimane及びSinkoの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 183-209)；Browneの文献(Clin. Neuropharmacol. 1997, 20, 1-12)；Bundgaardの文献(Arch. Pharm. Chem. 1979, 86, 1-39)；Bundgaardの文献(Controlled Drug Delivery 1987, 17, 179-96)；Bundgaardの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1992, 8, 1-38)；Fleisherらの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115-130)；Fleisherらの文献(Methods E

30

40

50

nyzmol. 1985, 112, 360–381) ; Farquharらの文献(J. Pharm. Sci. 1983, 72, 324–325) ; Freemanらの文献(J. Chem. Soc. , Chem. Commun. 1991, 875–877) ; Friis及びBundgaardの文献(Eur. J. Pharm. Sci. 1996, 4, 49–59) ; Gangwarらの文献(Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409–421) ; Nathwani及びWoodの文献(Drugs 1993, 45, 866–94) ; Sinhababu及びThakkerの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 241–273) ; Stellaらの文献(Drugs 1985, 29, 455–73) ; Tanらの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 117–151) ; Taylorの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 131–148) ; Valantino及びBorchardtの文献(Drug Discovery Today 1997, 2, 148–155) ; Wiebe及びKnausの文献(Adv. Drug Delivery Rev. 1999, 39, 63–80) ; 及びWallerらの文献(Br. J. Clin. Pharmac. 1989, 28, 497 - 507)を参照されたい。

10

【0145】

(合成方法)

本明細書に提供される化合物は、当業者に公知の方法によって調製でき、単離でき、又は得ることができる。例えば、式Iの化合物は、スキーム1に示されるとおり調製できる。

【0146】

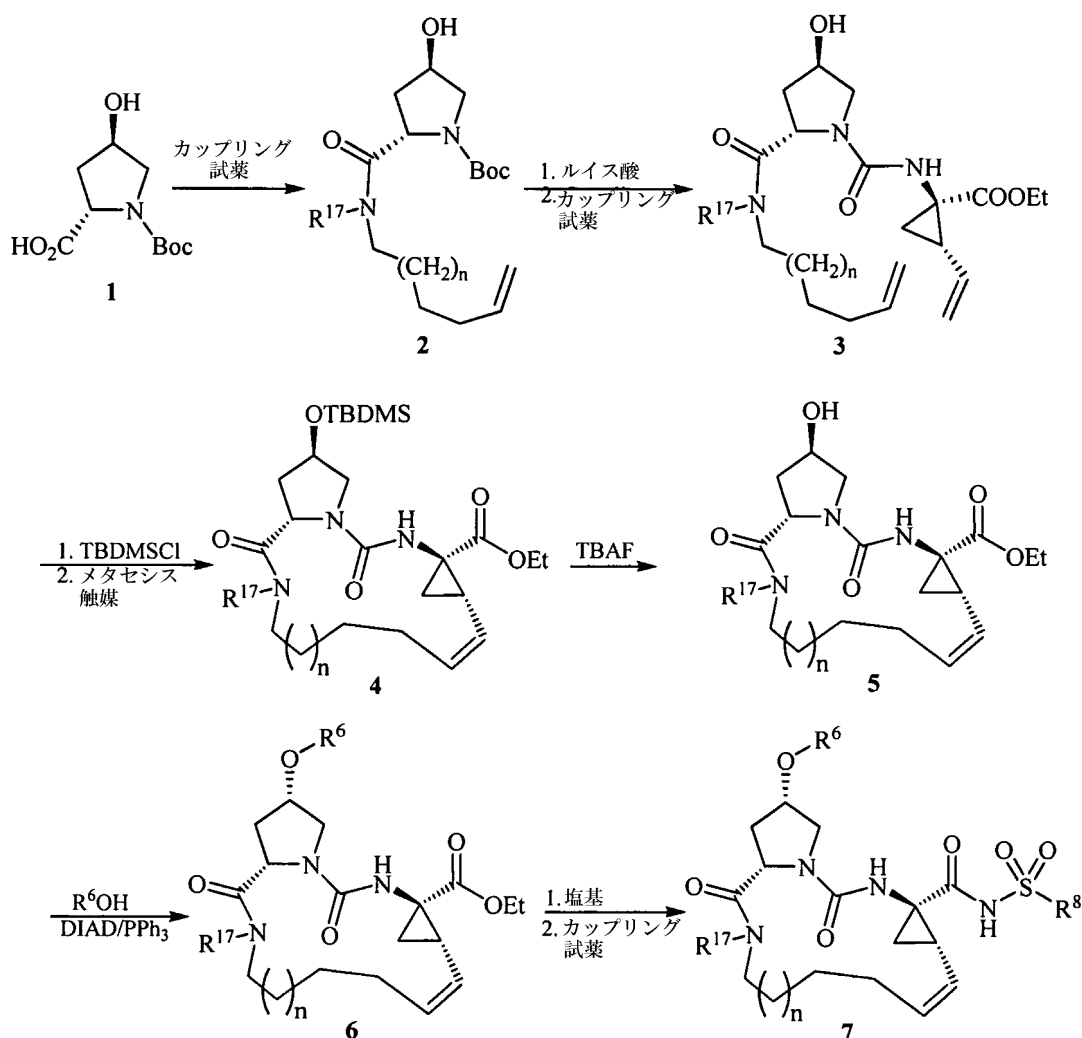
所望の立体化学のN-保護された4-ヒドロキシプロリン1は、末端炭素-炭素二重結合を持つアミンとカップリングし、アミド2を形成する。次に化合物2は、トリフルオロ酢酸のようなルイス酸による、そのプロリン部分上のN-保護基の除去により、遊離アミンへ転換され、引き続きシクロプロピルアミンとカップリングし、化合物3を生成し、これはその後TBDMSClのようなヒドロキシル保護基により保護され、かつメタセシス触媒の存在下環化され、大環状化合物4を生成する。化合物4のヒドロキシル保護基は除去され、遊離のヒドロキシル基を伴う化合物5を生成する。この時点で、ヒドロキシル基を伴うエステル、カーボネート、若しくはカルバメートを形成するためのカップリング反応、又はエーテル、アミン、若しくはチオエーテルを形成するための求核置換反応のような様々な化学を用い、様々なR⁶-L基が、ヒドロキシル位置に導入され得る。エーテル連結を形成するための求核置換反応が、スキーム1に図示されている。化合物5は、ミツノブ条件下でR⁶OHと反応し、ヒドロキシル基の位置で立体化学の反転により、本明細書に提供された式IのLとしてのオキシを伴う化合物6を生成する。化合物6のカルボキシル基からエチル保護基が除去され、遊離酸を生成し、これは様々なアミンと容易にカップリングし、スルホンアミド7のような、所望の大環状セリンプロテアーゼ阻害剤を形成する。

20

30

【化 2 5】

スキーム 1



【0147】

代替戦略がスキーム2に示されており、これは、その当初の立体化学を保持するために、ヒドロキシル基の位置での立体化学の二重反転が利用される。化合物5は最初に、ミツノブ条件下、ヒドロキシル基の位置での立体化学の最初の反転により、パラ-ニトロベンゾイル(PNB)エステル8に転換される。PNBエステル8は、加水分解され、その後ミツノブ条件下、ヒドロキシル基の位置での立体化学の第二の反転により、R⁶OHと反応され、ヒドロキシル基の位置でその当初の立体化学を保持している、化合物10を生成する。

【0148】

本明細書に提供される化合物の合成において使用される出発材料は、市販されているか、又は容易に調製することができるかのいずれかである。例えば、βアミノスルホンアミドは、スキーム3に示されたように合成され、かつキノリン誘導体は、スキーム4に示されたように合成され、ここでA、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}は、本明細書において定義されている。

10

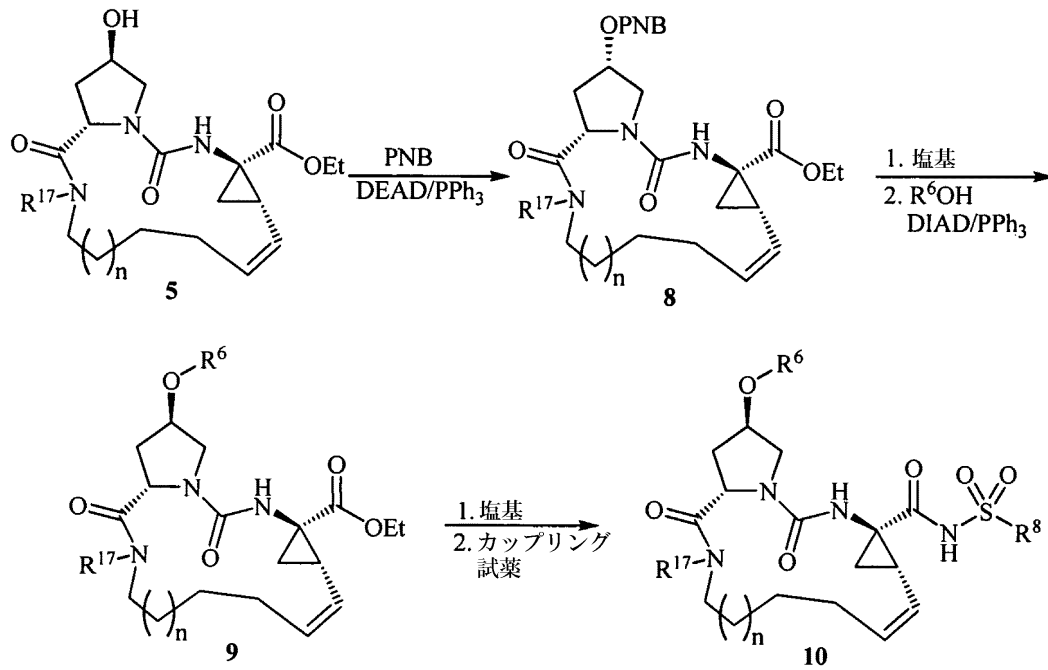
20

30

40

【化 2 6】

スキーム 2

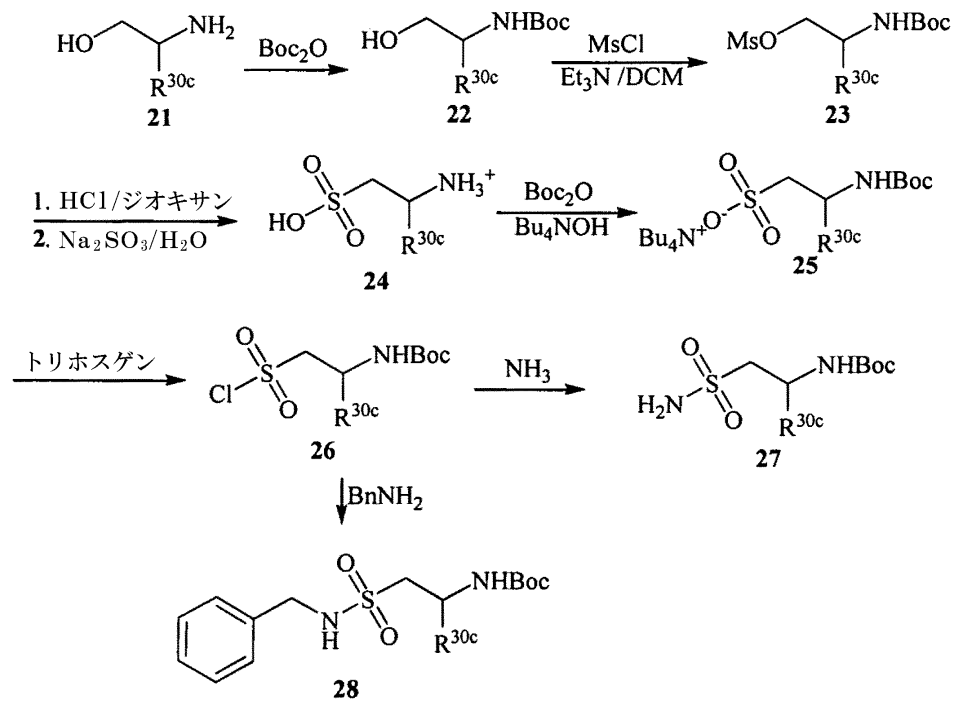


10

20

【化 2 7】

スキーム 3

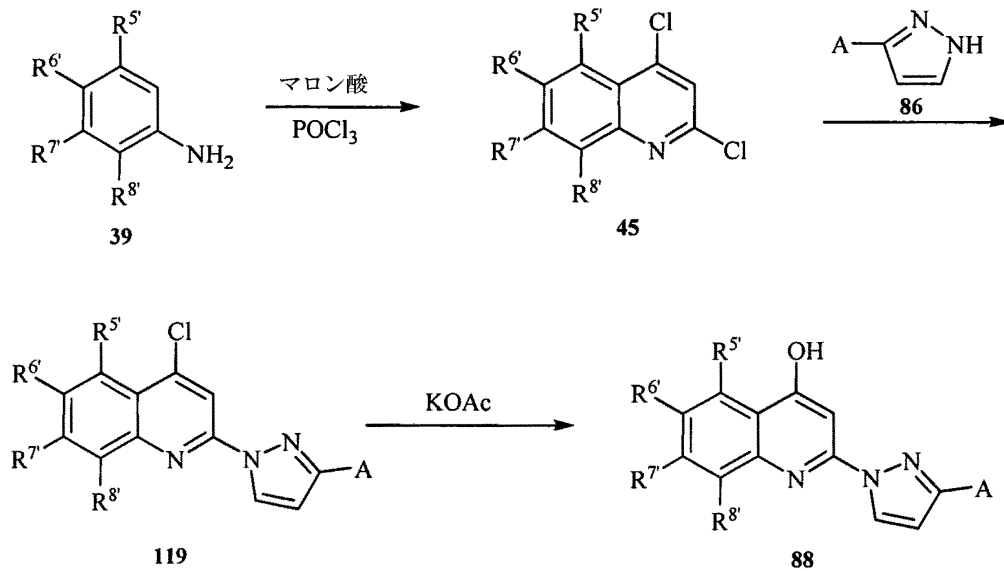


30

40

【化 2 8】

スキーム 4



10

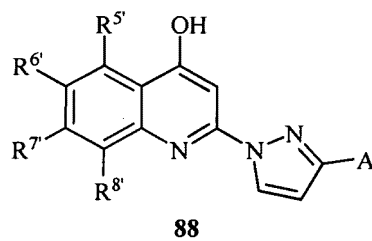
【0149】

キノリン誘導体の合成に関して、ジクロロキノリンが、アラニン39及びマロン酸の縮合により調製される。2位のクロロ基のピラゾール86による選択的置換は、保護基を伴わずに一工程で化合物119を生成する。次に化合物119の4位のクロロは、NaOH、KOH、KOAc、及びNaOAcを含むが、これらに限定されるものではない塩基の存在下で、ヒドロキシルに転換される。

【0150】

下記構造を有するキノリンの調製法が、本明細書において提供され：

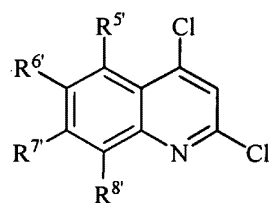
【化 2 9】



30

この方法は、下記構造を有するジクロロキノリンを：

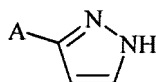
【化 3 0】



40

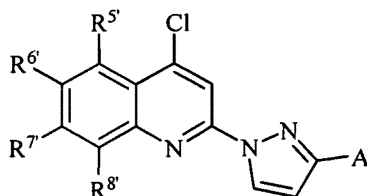
下記構造を有するピラゾールと反応させ：

【化 3 1】



下記構造を有するクロロキノリンを：

【化 3 2】



10

形成する工程(選択的置換)を含む(式中、A、R^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}は各々、本明細書において定義されている)。

【0 1 5 1】

一実施態様において、この選択的置換は、NaH(1.1eq.)、DMF、及び86(1.1eq.)の存在下で、高温、例えば90℃で実行される。別の実施態様において、この選択的置換は、N-メチルピロリジン及びDMFの存在下で、高温、例えば200℃で実行される。更に別の実施態様において、この選択的置換は、Cs₂CO₃及びDMFの存在下で、高温、例えば110℃で実行される。更に別の実施態様において、この選択的置換は、TEA及びACNの存在下で、高温で実行される。更に別の実施態様において、この選択的置換は、EtN(iPr)₂及びジオキサンの存在下で、室温から140℃の温度で実行される。更に別の実施態様において、この選択的置換は、トルエン中、高温で実行される。また別の実施態様において、この選択的置換は、溶媒の非存在下、高温、例えば120℃で実行される。

20

【0 1 5 2】

別の実施態様において、本方法は更に、塩基の存在下で、クロロをヒドロキシルに転換する工程を含む。好適な塩基は、NaOH、KOH、NaOAc、及びKOAcを含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、塩基はNaOHである。別の実施態様において、塩基はKOHである。更に別の実施態様において、塩基はNaOAcである。また別の実施態様において、塩基はKOAcである。

30

【0 1 5 3】

化合物129aの調製法が、本明細書において提供される。スキーム4aに示されたように、この方法は、(a)化合物127aをCDIと反応し、化合物128aを形成する工程、及び(b)化合物128aを、化合物128bとカップリングし、化合物129aを形成する工程を含む。

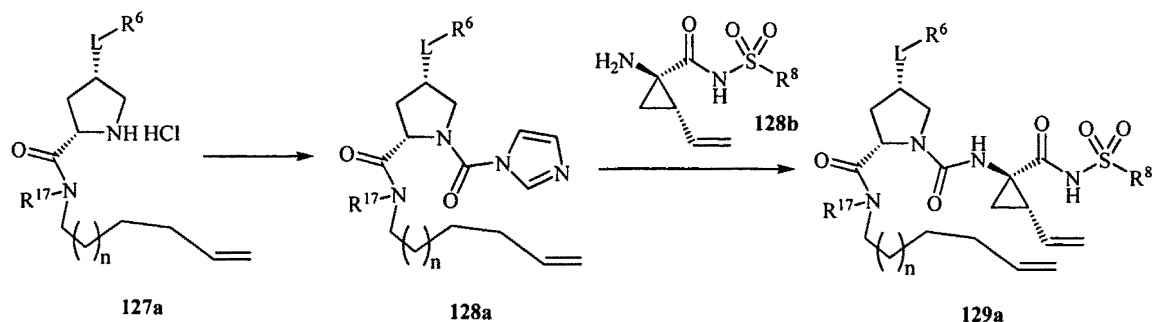
【0 1 5 4】

スキーム4bに示されたように、本明細書に提供される大環状セリンプロテアーゼ阻害剤、例えば化合物7を調製する方法も、本明細書において提供される。この方法は、閉環メタセシス(RCM)触媒の存在下で、化合物129aを化合物7に転換する工程を含む。一実施態様において、RCM触媒は、Zhan IB触媒である。

40

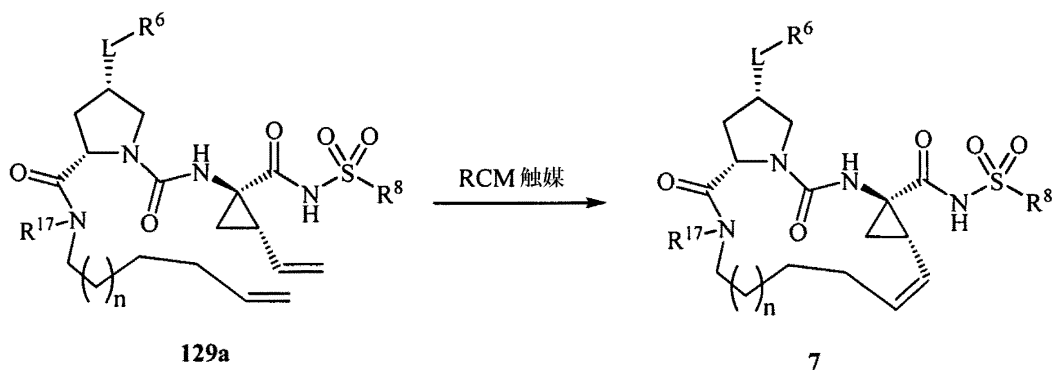
【化 3 3】

スキーム 4a



10

スキーム 4b



20

【0155】

(医薬組成物)

本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物を含む該化合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを活性成分として、医薬として許容し得る媒体、担体、希釈剤、もしくは賦形剤、又はそれらの混合物との組み合わせで含む医薬組成物が本明細書に提供される。ある実施態様において、医薬組成物は、少なくとも1つの放出制御性の賦形剤又は担体を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、少なくとも1つの非放出制御性の賦形剤又は担体を含む。ある実施態様において、医薬組成物は、少なくとも1つの放出制御性の賦形剤又は担体と、少なくとも1つの非放出制御性の賦形剤又は担体とを含む。

30

【0156】

本明細書に提供される化合物は、単独で、又は本明細書に提供される1つ以上の他の化合物、1つ以上の他の活性成分との組み合わせで投与され得る。本明細書に提供される化合物を含む医薬組成物は、経口投与、非経口投与、及び局所投与のための多様な剤形で製剤され得る。また、医薬組成物は、遅延性の、拡大性の、持続性の、持効性の、間欠性の、制御性の、加速性のかつ迅速な、標的とされた、プログラムされた放出を含む改変された放出剤形、及び胃腸保留剤形として製剤され得る。これらの剤形は、当業者に公知の従来の方法及び技術に従って調製することができる(Remingtonの文献「医薬の科学及び実際(The Science and Practice of Pharmacy)」(上述)；Rathboneらの文献「改変された放出の薬物送達技術(Modified-Release Drug Deliver Technology), 薬物及び医薬科学(Drug s and the Pharmaceutical Science)」(Marcel Dekker社：New York, NY, 2003；Vol. 126)参照)。

40

【0157】

一実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物を含む該化合物；又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；と1つ以上の医薬として許容

50

し得る賦形剤又は担体とを含む経口投与のための剤形で提供される。

【0158】

別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、又はジアステレオマーの混合物を含む該化合物；又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；と1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体とを含む非経口投与のための剤形で提供される。

【0159】

更に別の実施態様において、医薬組成物は、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、又はジアステレオマーの混合物を含む該化合物；又は、それらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；と1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体とを含む局所投与のための剤形で提供される。

10

【0160】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形又は複数回剤形で提供され得る。本明細書で使用される単位剤形は、ヒト及び動物の対象への投与に適しておりかつ当技術分野で公知のように個々に包装された物理的に離散した単位を指す。各単位用量は、所望の治療効果を生じるのに十分な所定の量の活性成分を、必要な医薬担体又は医薬賦形剤と共に含有する。単位剤形の例には、アンプル、シリンジ、並びに個別包装された錠剤及びカプセル剤が含まれる。単位剤形は、その分数で又は倍数で投与され得る。複数回剤形は、隔離された単位剤形で投与されるよう単一の容器に包装された複数の同一の単位剤形である。複数回剤形の例には、バイアル、錠剤のもしくはカプセル剤の瓶、又はポイント瓶もしくはガロン瓶が含まれる。

20

【0161】

本明細書に提供される医薬組成物は、一度に、又は時間間隔において複数回投与され得る。正確な薬用量及び治療の期間は、治療されている患者の年齢、体重、及び容態と共に変動し得、公知の検査プロトコルを使用して経験的に又はインビボもしくはインビトロでの検査もしくは診断データからの外挿によって決定され得ることは理解される。さらに、特定の個体について、具体的な投薬計画が個々の需要及び製剤を投与する者又は投与を監督する者の専門的判断に従って、経時的に調整されるべきであることは理解される。

【0162】

(A. 経口投与)

30

本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のために固体、半固体、又は液体の剤形で提供され得る。本明細書で提供されるように、経口投与はまた、口腔内、舌側、及び舌下への投与を含む。適切な経口剤形には、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、パステル剤、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、顆粒剤、バルク散剤、発泡性又は非発泡性の散剤又は顆粒剤、液剤、乳剤、懸濁剤、溶液、ウェーハー、スプリングル(sprinkle)、エリキシル剤、及びシロップ剤が含まれるが、これらに限定されるわけではない。活性成分に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素遊走阻害剤、甘味剤、及び香味剤を含むがこれらに限定されるわけではない1つ以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含有し得る。

40

【0163】

錠剤が圧縮後に無傷のままであることを確実にするために、結合剤又は造粒剤によって粘着性が錠剤へ与えられる。適切な結合剤又は造粒剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及び α 化デンプン(例えば、STARCH 1500)のようなデンプン；ゼラチン；ショ糖、グルコース、デキストロース、糖蜜、及び乳糖のような糖；アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、トチャカ(Irish moss)の抽出物、パンワー(Panwar)ゴム、ガッティ(ghatti)ゴム、イサゴール(isabgol)穀皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、ビーガム(Veegum)、カラマツアラボガラクターン、粉末状トラガカント、及びグアーガムのような天然ゴム及び合成ゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセ

50

ルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)のようなセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC社， Marcus Hook， PA)のような微結晶セルロース；及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な充填剤には、タルク、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストラート(dextrate)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。結合剤又は充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物において約50～約99重量%存在し得る。

【0164】

10

適切な希釈剤には、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、及び粉糖が含まれるが、これらに限定されるわけではない。マンニトール、乳糖、ソルビトール、ショ糖、及びイノシトールのようなある希釈剤は、十分な量で存在する場合、咀嚼することによって口の中で崩壊できるいくつかの圧縮された錠剤へ特性を与えることができる。このような圧縮された錠剤は、咀嚼可能な錠剤として使用できる。

【0165】

適切な崩壊剤には、寒天；ベントナイト；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースのようなセルロース；木製品；天然海綿；陽イオン交換樹脂；アルギン酸；グアガム及びビーガムHVのようなゴム；カンキツ類果肉；クロスカルメロースのような架橋結合したセルロース；クロスポビドンのような架橋結合した重合体；架橋結合したデンプン；炭酸カルシウム；グリコール酸デンプンナトリウムのような微結晶セルロース；ポラクリリンカリウム(polacrillin potassium)；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及び α 化デンプンのようなデンプン；クレイ；アライン(algin)；及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。本明細書に提供される医薬組成物における崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて変動し、当業者に容易に認識可能である。本明細書で提供される医薬組成物は、約0.5～約15重量%又は約1～約5重量%の崩壊剤を含有し得る。

20

【0166】

適切な滑沢剤には、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽質鉱油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセロール及びポリエチレングリコール(PEG)のようなグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油を含む硬化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；エチルラウレート(laureate)；寒天；デンプン；リコポジウム；AEROSIL(登録商標)200(W.R. Grace社， Baltimore， MD)及びCAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社， Boston， MA)のようなシリカ又はシリカゲル；及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。本明細書に提供される医薬組成物は、約0.1～約5重量%の滑沢剤を含有し得る。

30

【0167】

適切な流動促進剤には、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社， Boston， MA)、及びアスベスト非含有タルクが含まれる。着色剤には、認可され認定された水溶性FD&C色素、及びアルミナ水和物に懸濁された水不溶性FD&C色素のいずれか、並びにそれらの染色レーキ及び混合物が含まれる。染色レーキは、重金属の含水酸化物への水溶性色素の吸着による組み合わせであり、結果的に不溶性形態の色素を生じる。香味剤には、果実など植物から抽出された天然香味剤、並びにペパーミント及びサリチル酸メチルのような気持ちのよい味覚を生じる化合物の合成配合物が含まれる。甘味剤には、ショ糖、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、並びにサッカリン及びアスパルテムのような人工甘味剤が含まれる。適切な乳化剤には、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、並びにポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80(TWEEN(登録商標)80)、及びオレイン

40

50

酸トリエタノールアミンのような界面活性剤が含まれる。懸濁剤及び分散剤には、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシア、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが含まれる。保存料には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸付加(benzoic add)、安息香酸ナトリウム及びアルコールが含まれる。湿潤剤には、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが含まれる。溶媒には、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが含まれる。乳化に利用される非水性液体の例には、鉱油及び綿実油が含まれる。有機酸には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。

10

【0168】

多くの担体及び賦形剤が、同一の製剤内でさえいくつかの機能を提供し得ることは理解されるべきである。

【0169】

本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤倍散剤、咀嚼可能なロゼンジ剤、迅速に溶解する錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶錠、糖衣錠もしくはフィルムコート錠として提供され得る。腸溶錠は、胃酸の作用に耐えるが腸において溶解又は崩壊し、従って胃の酸性環境から活性成分を保護する物質でコーティングされた圧縮錠剤である。腸溶コーティングには、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、蠟、セラック、アンモニア処理したセラック、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されるわけではない。糖衣錠は、不快な風味又は臭気を覆う上で及び錠剤を酸化から保護する上で有益であり得る糖衣によって取り囲まれた圧縮錠剤である。フィルムコート錠は、薄い層又はフィルムの水溶性材料で覆われている圧縮錠剤である。フィルムコート錠には、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されるわけではない。フィルムコーティングは、糖衣と同一の一般的な特徴を与える。多重圧縮錠剤は、層状錠剤、圧迫コーティングされた錠剤又は乾燥コーティングされた錠剤を含む、2回以上の圧縮周期によって製造された圧縮錠剤である。

20

【0170】

錠剤剤形は、粉末状形態、結晶形態、又は顆粒形態の活性成分から、単独で、又は結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び/又は着色剤を含む、本明細書に記載される1つ以上の担体もしくは賦形剤との組み合わせで調製され得る。香味剤及び甘味剤は、咀嚼錠及びロゼンジ剤の形成において特に有用である。

30

【0171】

本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから製造できる軟質又は硬質のカプセル剤として提供され得る。乾燥充填カプセル(DFC)としても公知の硬質ゼラチンカプセルは2つの部分からなり、一方が他方の上に滑り込んでおり、その結果活性成分を完全に閉じ込めている。軟質弾性カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、又は同様のポリオールの添加によって可塑化される、ゼラチン殻のような軟質球状殻である。軟質ゼラチン殻は、微生物の増殖を防止するために保存料を含有し得る。適切な保存料は、本明細書に記載される保存料であり、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸を含む。本明細書に提供される液体、半固体、及び固体の剤形は、カプセルに封入され得る。適切な液体及び半固体の剤形には、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリドにおける液剤及び懸濁剤が含まれる。このような溶液を含有するカプセル剤は、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；及び第4,410,545号に開示されたように調製できる。また、カプセル剤は、活性成分の溶解を改変し又は持続させるために、当業者に公知のとおりコーティングされ得る。

40

【0172】

本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、及びシロップ剤を含む液体及び半固体の剤形で提供され得る。乳濁液は、2相系であり、そのうち、

50

片方の液体は、水中油型又は油中水型であることができる別の液体を通じて小さな球状の形態で分散する。乳剤には、医薬として許容し得る非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び保存料が含まれ得る。懸濁剤には、医薬として許容し得る懸濁化剤及び保存料が含まれ得る。水性アルコール液剤には、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールなど、医薬として許容し得るアセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール；並びにプロピレングリコール及びエタノールのような1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒が含まれ得る。エリキシル剤は、透明で甘味のある含水アルコール溶液である。シロップ剤は、糖、例えばショ糖の濃縮水溶液であり、また、保存料を含有し得る。液体剤形については、例えば、ポリエチレングリコールにおける溶液は、投与のために簡便に測定されるのに十分な量の医薬として許容し得る液体担体、例えば水で希釈され得る。

10

【0173】

他の有用な液体及び半固体の剤形には、本明細書に提供される活性成分と、1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル(ここで、350、550、及び750はポリエチレングリコールのほぼ平均分子量を指す。)を含む、ジアルキル化モノ-又はポリ-アルキレングリコールとを含有する剤形が含まれるが、これらに限定されるわけではない。これらの製剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ亜硫酸水素ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバマートのような1つ以上の抗酸化剤をさらに含み得る。

20

【0174】

また、経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、リボソーム、ミセル、ミクロスフェア、又はナノシステムの形態で提供され得る。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載されるとおり調製できる。

【0175】

本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形へ再構成されるよう、非発泡性又は発泡性の顆粒剤及び散剤として提供され得る。非発泡性の顆粒剤又は散剤において使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、希釈剤、甘味剤、及び湿潤剤が含まれ得る。発泡性の顆粒剤又は散剤において使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、有機酸及び二酸化炭素源が含まれ得る。

30

【0176】

着色剤及び香味剤は、上述の剤形すべてにおいて使用できる。

【0177】

本明細書で提供される医薬組成物は、遅延性の、持効性の、間欠性の、制御性の、標的とされた、及びプログラムされた放出の形態を含む即時放出の又は改変された放出の剤形として製剤され得る。

【0178】

本明細書で提供される医薬組成物は、所望の治療作用を与えない他の活性物質と共に、又は所望の作用を補強する物質と共に同時製剤され得る。

40

【0179】

(B. 非経口投与)

本明細書で提供される医薬組成物は、局所投与又は全身投与のために、注射、注入、又は植え込みによって非経口的に投与され得る。本明細書で使用されるように、非経口投与には、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、髄腔内投与、脳室内及び心室内投与、尿管内投与、胸骨内投与、頭蓋内投与、筋肉内投与、滑液内投与、並びに皮下投与が含まれる。

【0180】

本明細書に提供される医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、ミセル、リボソーム、ミ

50

クロスフェア、ナノシステム、及び注射前の液体における溶液又は懸濁液に適した固体形態を含む、非経口投与に適したいずれかの剤形で製剤され得る。このような剤形は、医薬科学の分野における当業者に公知の従来法に従って調製できる(Remingtonの文献「医薬の科学及び実際(The Science and Practice of Pharmacy)」(上述)参照)。

【0181】

非経口投与のために企図される医薬組成物には、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存剤、安定剤、溶解度増強剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、凍結保護物質、リオプロテクタント(lyoprotectant)、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されるわけではない1つ以上の医薬として許容し得る担体及び賦形剤が含まれ得る。

10

【0182】

適切な水性媒体には、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロース及び乳酸リンゲル注射液が含まれるが、これらに限定されるわけではない。非水性媒体には、植物起源の不揮発性油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化植物油、硬化ダイズ油、及びココナツ油の中鎖トリグリセリド、及びヤシ種子油が含まれるが、これらに限定されるわけではない。水混和性媒体には、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

20

【0183】

適切な抗微生物剤又は保存料には、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば、塩化ベンズエトニウム)、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な等張化剤には、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースが含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な緩衝剤には、リン酸塩及びクエン酸塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩及びメタ亜硫酸水素ナトリウムを含む本明細書に記載されているものである。適切な局所麻酔薬には塩酸プロカインが含まれるが、これに限定されるわけではない。適切な懸濁剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルオース(carboxymethylcellulose)ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む本明細書に記載されているものである。適切な乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80、及びトリエタノールアミンオレアートを含む本明細書に記載されているものが含まれる。適切な金属イオン封鎖剤又はキレート剤にはEDTAが含まれるが、これに限定されるわけではない。適切なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸が含まれるが、これらに限定されるわけではない。適切な錯化剤には、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン(CAPTISOL(登録商標)、CyDex, Lenexa, KS)を含むシクロデキストリンが含まれるが、これに限定されるわけではない。

30

40

【0184】

本明細書に提供される医薬組成物は、単一薬用量又は反復薬用量の投与のために製剤され得る。単一薬用量製剤は、アンプル、バイアル、又はシリンジに包装される。反復薬用量の非経口製剤は、静菌性又は静真菌性(fungistatic)の濃度の抗微生物剤を含有しなければならない。非経口製剤はすべて、当技術分野で公知かつ実施されているように、滅菌されなければならない。

【0185】

50

一実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える滅菌溶液として提供される。別の実施態様において、医薬組成物は、使用前に媒体で再構成されるための、凍結乾燥した散剤及び皮下錠剤を含む滅菌乾燥可溶性製品として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える滅菌懸濁液として提供される。さらに別の実施態様において、医薬組成物は、使用前に媒体で再構成される滅菌乾燥不溶性製品として提供される。なおも別の実施態様において、医薬組成物は、すぐに使える滅菌乳濁液として提供される。

【0186】

本明細書に提供される医薬組成物は、遅延性の、持効性の、間欠性の、制御性の、標的とされた及びプログラムされた放出形態を含む即時放出の又は改変された放出の剤形として製剤され得る。

10

【0187】

医薬組成物は、植え込み式デポ剤として投与するための懸濁液、固体、半固体、又はチオキソ向性液体として製剤され得る。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、体液には不溶性であるが、それを通り医薬組成物における活性成分を拡散させる外側重合体膜によって取り囲まれている固体の内側マトリックスにおいて分散している。

【0188】

適切な内側マトリックスには、ポリメチルメタクリラート、ポリブチルメタクリラート、可塑化した又は可塑化していないポリ塩化ビニル、可塑化したナイロン、可塑化したポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート共重合体、アクリル酸の及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルのような親水性重合体、コラーゲン、架橋結合したポリビニルアルコール、並びに架橋結合した部分的に加水分解したポリ酢酸ビニルが含まれる。

20

【0189】

適切な外側重合体膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、エチレン/酢酸ビニル共重合体、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニル共重合体、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三重重合体、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体が含まれる。

30

【0190】

(C. 局所投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、皮膚、開口部又は粘膜へ局所的に投与され得る。本明細書で使用されるように、局所投与には、真皮(内)投与、結膜投与、角膜内投与、眼内投与、点眼投与、耳介投与、経真皮投与、点鼻投与、膣投与、尿道投与、呼吸器系投与、及び直腸投与が含まれる。

【0191】

本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布粉剤、包帯、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、泡沫、フィルム、エアロゾル、灌注液、スプレー、坐剤、絆創膏、真皮パッチを含む、局所性又は全身性の効果のための局所投与に適しているいずれかの剤形で製剤され得る。また、本明細書に提供される医薬組成物の局所製剤は、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア、ナノシステム、及びそれらの混合物を含み得る。

40

【0192】

本明細書に提供される局所製剤において使用するのに適した医薬として許容し得る担体及び賦形剤には、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存料、安定剤、溶解度増強剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、浸透増

50

強剤、凍結保護物質、リオプロテクタント、増粘剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されるわけではない。

【0193】

また、医薬組成物は、電気穿孔法、イオントフォレシス、フォノフォレシス、ソノフォレシス、又はPOWDERJECT(商標)(Chiron社, Emeryville, CA)及びBIOJECT(商標)(Bioject Medical Technologies社, Tualatin, OR)のようなマイクロニードル注射もしくは無針注射によって局所的に投与され得る。

【0194】

本明細書に提供される医薬組成物は、軟膏、クリーム、及びゲルの形態で提供され得る。適切な軟膏媒体には、豚脂、ベンゾイン樹脂含有豚脂、オリーブ油、綿実油、及び他の油、白色ワセリン等を含む油性媒体又は炭化水素媒体；親水性ワセリン、硫酸ヒドロキシステアリン、及び無水ラノリンのような乳化可能な又は吸収性の媒体；親水性軟膏のような水を除去できる媒体；変動する分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏媒体；セチルアルコール、グリセリルモノステアラート、ラノリン、及びステアリン酸を含む、油中水(W/O)乳剤又は水中油(O/W)乳剤のいずれかの乳剤媒体が含まれる(Remingtonの文献「医薬の科学及び実際(The Science and Practice of Pharmacy)」(上述)参照)。これらの媒体は、皮膚軟化性であるが、抗酸化剤及び保存料の添加を一般的に必要とする。

【0195】

適切なクリーム基剤は、水中油又は油中水であることができる。クリーム媒体は、水で洗浄可能であり得、油性相、乳化剤、及び水性相を含有する。油性相は、「内部」相とも呼ばれ、一般的に、ワセリンとセチルアルコール又はステアリルアルコールのような脂肪アルコールとを含む。水性相は通常しかし必ずしもそうではないが、容積において油性相を超過し、一般的に湿潤剤を含有する。クリーム製剤における乳化剤は、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性、又は両性の界面活性剤であり得る。

【0196】

ゲルは、半固体の懸濁液型の系である。単一相のゲルは、液体担体を通じて実質的に均一に分配された有機巨大分子を含有する。適切なゲル化剤には、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、CARBOPOL(登録商標)のような架橋結合したアクリル酸重合体；ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体、及びポリビニルアルコールのような親水性重合体；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、及びメチルセルロースのようなセルロース性重合体；トラガカント及びキサンタンガムのようなゴム；アルギン酸ナトリウム；及びゼラチンが含まれる。均一なゲルを調製するために、アルコール又はグリセリンのような分散剤が添加でき、又はゲル化剤が、摩砕、機械的混合、及び/又は攪拌によって分散できる。

【0197】

本明細書に提供される医薬組成物は、坐剤、ペッサリー、ゾンデ、湿布剤又はパップ剤、ペースト、散剤、包帯、クリーム、膏薬、避妊薬、軟膏、液剤、乳剤、懸濁剤、タンポン、ゲル、泡沫、スプレー、又は浣腸の形態で、直腸に、尿道に、膣に、又は膣周囲に投与され得る。これらの剤形は、Remingtonの文献「医薬の科学及び実際(The Science and Practice of Pharmacy)」(上述)に記載される従来の方法を使用して製造できる。

【0198】

直腸、尿道、及び膣の坐剤は、身体開口部へ挿入するために固体形状であり、常温では固体であるが、体温で融解し又は軟化して、活性成分を開口部の内側に放出する。直腸及び膣の坐剤において利用される医薬として許容し得る担体には、本明細書に提供される医薬組成物と共に製剤される場合に、体温付近の融点を生じる硬化剤のような基剤又は媒体；並びに、亜硫酸水素塩及びメタ亜硫酸水素ナトリウムを含む、本明細書に記載される抗酸化剤が含まれる。適切な媒体には、ココアバター(カカオ油)、グリセリン-ゼラチン、カーボワックス(ポリオキシエチレングリコール)、鯨蠟、パラフィン、白色及び黄色蠟、並びに脂肪酸のモノ-、ジ-及びトリグリセリドの適切な混合物、ポリビニルアルコール、

10

20

30

40

50

メタクリル酸ヒドロキシエチル、ポリアクリル酸のようなヒドロゲル；グリセリン処理したゼラチンが含まれるが、これらに限定されるわけではない。多様な媒体の組み合わせが使用され得る。直腸及び膣の坐剤は、圧縮法又は鋳型法によって調製され得る。直腸及び膣の坐剤の典型的な重量は、約2～約3gである。

【0199】

本明細書に提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、軟膏、乳剤、ゲル形成溶液、溶液のための散剤、ゲル、眼内挿入物、及びインプラントの形態で眼に投与され得る。

【0200】

本明細書に提供される医薬組成物は、鼻内に又は気道への吸入によって投与され得る。医薬組成物は、与圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かい霧を生じるアトマイザーのようなアトマイザー、又はネブライザーを使用した送達のためのエアロゾル又は溶液の形態で、単独で又は1,1,1,2-テトラフルオロエタンもしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘptaフルオロプロパンのような適切な推進剤との組み合わせで提供され得る。また、医薬組成物は、単独で又は乳糖もしくはリン脂質のような不活性担体との組み合わせで、吸入のための乾燥散剤として；及び点鼻薬として提供され得る。鼻内使用のための散剤は、キトサン又はシクロデキストリンを含む生物粘着剤を含み得る。

10

【0201】

与圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、又はネブライザーにおいて使用するための液剤又は懸濁剤は、エタノール、水性エタノール、又は本明細書に提供される活性成分、溶媒としての噴射剤の放出を分散させ、可溶化し、又は拡大するのに適した代替剤；及び/又はソルビタントリオレート、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸のような界面活性剤を含有するよう製剤され得る。

20

【0202】

本明細書に提供される医薬組成物は、約50 μm 以下、又は約10 μm 以下のような、吸入による送達に適した大きさへ微粒子化され得る。このような大きさの粒子は、螺旋状ジェット製粉、流動床ジェット製粉、ナノ粒子を形成するための超臨界流体加工、高圧均質化、又はスプレー乾燥のような当業者に公知の粉砕法を使用して調製され得る。

【0203】

吸入器(inhaler)又は注入器(insufflator)において使用するためのカプセル、ブリスター及びカートリッジは、本明細書に提供される医薬組成物の散剤混合物；乳糖又はデンプンのような適切な散剤基剤；及びl-ロイシン、マンニトール、又はステアリン酸マグネシウムのような性能改変剤を含有するよう製剤され得る。乳糖は、無水又は一水和物の形態にあり得る。他の適切な賦形剤又は担体には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、果糖、ショ糖、及びトレハロースが含まれる。吸入型/鼻腔内投与のための本明細書に提供される医薬組成物はさらに、メントール及びレボメントールのような適切な香料、又はサッカリンもしくはサッカリンナトリウムのような甘味剤を含み得る。

30

【0204】

局所投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、即時放出、又は遅延性の、持続性の、間欠性の、制御性の、標的とされた、及びプログラムされた放出を含む改変された放出であるよう製剤され得る。

40

【0205】

(D. 改変された放出)

本明細書に提供される医薬組成物は、改変された放出の剤形として製剤され得る。本明細書で使用されるように、「改変された放出」という用語は、活性成分の放出の速度又は場所が、同一の経路によって投与される場合の即時剤形の活性成分の放出の速度又は場所とは異なる剤形を指す。改変された放出の剤形には、遅延性の、拡大性の、持続性の、持続性の、間欠性の、制御性の、加速性のかつ迅速な、標的とされた、プログラムされた放出、及び胃滞留の剤形が含まれる。改変された放出の剤形における医薬組成物は、マトリックス放出制御装置、浸透圧性放出制御装置、多粒子放出制御装置、イオン交換樹脂、腸

50

溶性コーティング、多層状コーティング、ミクロスフェア、リポソーム、及びそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されるわけではない当業者に公知の多様な改変された放出装置及び方法を使用して調製できる。また、活性成分の放出速度は、活性成分の粒子の大きさ及び多形(polymorphism)を変動させることによって改変できる。

【0206】

改変された放出の例には、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；第5,639,480号；第5,733,566号；第5,739,108号；第5,891,474号；第5,922,356号；第5,972,891号；第5,980,945号；第5,993,855号；第6,045,830号；第6,087,324号；第6,113,943号；第6,197,350号；第6,248,363号；第6,264,970号；第6,267,981号；第6,376,461号；第6,419,961号；第6,589,548号；第6,613,358号；及び第6,699,500号に記載されるものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

10

【0207】

(1. マトリックス放出制御装置)

改変された放出の剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、当業者に公知のマトリックス放出制御装置を使用して作製され得る(Takadaらの文献「制御された薬物送達の事典(Encyclopedia of Controlled Drug Delivery)」(第2巻, Mathiowitz編, Wiley, 1999)参照)。

【0208】

一実施態様において、改変された放出の剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、合成重合体を含む水膨潤性の、浸食性の、又は可溶性の重合体並びに多糖類及びタンパク質のような天然重合体及び誘導体である浸食性のマトリックス装置を使用して製剤される。

20

【0209】

浸食性のマトリックスを形成するのに有用な材料には、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；アガーガム、アラビアゴム、カラヤガム、イナゴマメガム、トラガカントゴム、カラゲナン、ガティ(ghatti)ガム、グアーガム、キサンタンガム、及びスクレログルカン；デキストリン及びマルトデキストリンのようなデンプン；ペクチンのような親水性コロイド；レシチンのようなホスファチド；アルギン酸塩；プロピレングリコールアルギナート；ゼラチン；コラーゲン；並びにエチルセルロース(EC)、メチルエチルセルロース(MEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、酢酸セルロース(CA)、プロピオン酸セルロース(CP)、酪酸セルロース(CB)、酪酸酢酸セルロース(CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、酢酸トリメリト酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMCAT)、及びエチルヒドロキシエチルセルロース(EHEC)のようなセルロース誘導体(cellulosic)；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸又はメタクリル酸の共重合体(EUDRAGIT(登録商標), Rohm America社, Piscataway, NJ)；ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリラート)；ポリラクチド；L-グルタミン酸とエチル-L-グルタミン酸との共重合体；分解性乳酸-グリコール酸共重合体；ポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸；並びにブチルメタクリラート、メチルメタクリラート、エチルメタクリラート、エチルアクリラート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリラート、及び(トリメチルアミノエチル)メタクリラートクロリドのホモ重合体及び共重合体のような他のアクリル酸誘導体が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

30

40

【0210】

更なる実施態様において、医薬組成物は、非浸食性マトリックス装置と共に製剤される。活性成分は、不活性マトリックスにおいて溶解され又は分散し、一旦投与されると、主に該不活性マトリックスを通じた拡散によって放出される。非浸食性マトリックス装置として使用するのに適した材料は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソプレン、ポリ

50

イソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリラート、ポリブチルメタクリラート、塩化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン/プロピレン共重合体、エチレン/アクリル酸エチル共重合体、酢酸ビニルとの塩化ビニル共重合体、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタラート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコール共重合体、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコール三重重合体、及びエチレン/ビニルオキシエタノール共重合体、ポリ塩化ビニル、可塑化したナイロン、可塑化したポリエチレンテレフタラート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート共重合体のような不溶性プラスチック、並びに；エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、及び架橋結合した部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルのような親水性重合体；並びにカルナウバ蠟、微結晶ワックス、及びトリグリセリドのような脂肪化合物を含んだが、これらに限定されるわけではない。

10

【0211】

マトリックス放出制御システムにおいて、所望の放出動態は、例えば採用される重合体の種類、重合体の粘度、重合体及び/又は活性成分の粒子の大きさ、活性成分対重合体の比、及び組成物における他の賦形剤又は担体を介して制御できる。

【0212】

改変された放出の剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、直接的な圧縮、乾式造粒又は湿式造粒後の圧縮、融解 - 造粒後の圧縮を含む当業者に公知の方法によって調製され得る。

20

【0213】

(2. 浸透圧性放出制御装置)

改変された放出の剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、1チャンバースystem、2チャンバースystem、非対称性メンブレン技術(AMT)、及び押し出しコアシステム(ECS)を含む浸透圧性放出制御装置を使用して作製され得る。一般に、このような装置は少なくとも2つの構成要素を有する：(a)活性成分を含有するコア；及び(b)コアを封入する少なくとも1つの送達ポートを有する半透性メンブレン。この半透性メンブレンは、送達ポートを通じての押し出しによって薬物放出を生じるよう、水性の使用環境からコアへの水の流入を制御する。

【0214】

30

活性成分に加えて、浸透性装置のコアには任意に、使用環境から装置のコアへの水の輸送のための駆動力を作る浸透剤が含まれる。浸透剤の1つのクラスは、「浸透性重合体」及び「ヒドロゲル」とも呼ばれる水膨潤性親水性重合体であり、親水性ビニル及びアクリル性重合体、アルギン酸カルシウムのような多糖類、ポリエチレンオキシド(PEO)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリラート)、ポリ(アクリル)酸、ポリ(メタクリル)酸、ポリビニルピロリドン(PVP)、架橋結合したPVP、ポリビニルアルコール(PVA)、PVA/PVP共重合体、メタクリル酸メチル及び酢酸ビニルのような疎水性単量体を有するPVA/PVP共重合体、大きなPEOブロックを含有する親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)及びカルボキシエチルセルロース(CEC)、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、及びグリコール酸デンプンナトリウムを含むがこれらに限定されるわけではない。

40

【0215】

その他のクラスの浸透剤は、取り囲んでいるコーティングの障壁を通じて浸透圧勾配に影響を及ぼすよう水を吸収できるオスモゲン(osmogen)である。適切なオスモゲンには、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウムのような無機塩；デキストロース、果糖、グルコース、イノシトール、乳糖、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、ショ

50

糖、トレハロース、及びキシリトールのような糖；アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸のような有機酸；尿素；及びそれらに混合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0216】

異なる溶解速度の浸透剤は、活性成分が剤形からどれだけ迅速に初期的に送達されるかに影響を及ぼすよう採用され得る。例えば、MANNOGEM(商標)EZ(SPI Pharma, Lewes, DE)のような無定形糖は、所望の治療効果を迅速に生じるよう最初の2時間のより高速の送達を、及び拡大された時間にわたって所望のレベルの治療効果又は予防効果を維持するよう残存量を徐々にかつ持続的に放出することを提供するために使用できる。この場合、活性成分は、代謝され及び排出された活性成分の量を置換するような速度で放出される。

10

【0217】

また、コアには、剤形の性能を増強するために又は安定性もしくは加工を促進するために、本明細書に記載されるような多種類の他の賦形剤及び担体が含まれ得る。

【0218】

半透性メンブレンを形成する上で有用な材料には、多様な等級のアクリル樹脂、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及び生理学的に等価のpHにおいて水透過性かつ水不溶性であるか、又は架橋結合のような化学的变化によって水不溶性となりやすいセルロース系誘導体が含まれる。コーティングを形成する上で有用な適切な重合体の例には、可塑化した、可塑化していない、及び強化された酢酸セルロース(CA)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、プロピオン酸CA、硝酸セルロース、酪酸酢酸セルロース(CAB)、カルバミン酸エチルCA、CAP、カルバミン酸メチルCA、コハク酸CA、トリメリト酸酢酸セルロース(CAT)、ジメチルアミノ酢酸CA、炭酸エチルCA、クロロ酢酸CA、シュウ酸エチルCA、スルホン酸メチルCA、スルホン酸ブチルCA、p-トルエンスルホン酸CA、酢酸アガー、三酢酸アミロース、酢酸 β グルカン、三酢酸 β グルカン、酢酸ジメチルアセトアルデヒド、イナゴマメガムの三酢酸塩、ヒドロキシ化エチレン-酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共重合体、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ(アクリル)酸及びエステル並びにポリ-(メタクリル)酸及びエステル並びにそれらの共重合体、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリビニルエステル及びエーテル、天然蠟、並びに合成蠟が含まれる。

20

30

【0219】

また、半透膜は、疎水性の微孔メンブレンであり得、ここで、米国特許第5,798,119号に開示されるように、孔は、気体で実質的に充填されており、水性媒体によって湿潤されてはいないが、水蒸気に対して透過性がある。このような疎水性であるが水蒸気透過性のメンブレンは典型的に、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、フッ化ポリビニリデン、ポリビニルエステル及びエーテル、天然蠟、並びに合成蠟のような疎水性重合体から構成される。

【0220】

半透膜における送達ポートは、機械的穿孔又はレーザー穿孔によってコーティング後に形成され得る。また、送達ポートは、水溶性材料のプラグの浸食によって、又はコアにおける欠刻にわたるメンブレンのより薄い部分の破裂によって生体内原位置で形成され得る。さらに、送達ポートは、米国特許第5,612,059号及び第5,698,220号に開示される種類の非対称性メンブレンコーティングの場合のように、コーティング加工の間に形成され得る。

40

【0221】

放出される活性成分の総量及び放出速度は、半透膜の厚さ及び多孔性、コアの組成、並びに送達ポートの数、大きさ、及び位置を介して実質的に調節できる。

【0222】

50

浸透性放出制御剤形における医薬組成物はさらに、製剤の性能又は加工を促進するために、本明細書に記載される更なる従来の賦形剤又は担体を含み得る。

【0223】

浸透性放出制御剤形は、当業者に公知の従来の方法及び技術に従って調製できる(Remingtonの文献「医薬の科学及び実際(The Science and Practice of Pharmacy)」(上述)；Santus及びBakerの文献(J. Controlled Release 1995, 35, 1 - 21)；Vermaらの文献(Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695 - 708)；Vermaらの文献(J. Controlled Release 2002, 79, 7 - 27)参照)。

【0224】

ある実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分と他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体とを含むコアをコーティングする非対称性浸透圧性メンブレンを含むAMT放出制御剤形として製剤される。米国特許第5,612,059号及びWO2002/17918を参照されたい。AMT放出制御剤形は、直接的な圧縮、乾式造粒、湿式造粒、及び浸漬コーティング法を含む、当業者に公知の従来の方法及び技術に従って調製できる。

【0225】

ある実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、活性成分であるヒドロキシエチルセルロースと他の医薬として許容し得る賦形剤又は担体とを含むコアをコーティングする浸透圧性メンブレンを含むESC放出制御剤形として製剤される。

【0226】

(3. 多粒子放出制御装置)

改変された放出の剤形における本明細書に提供される医薬組成物は、直径約10 μm ～約3 mm、約50 μm ～約2.5mm、又は約100 μm ～約1mmの範囲の複数の粒子、顆粒、又はペレットを含む、多粒子放出制御装置を作製され得る。このような多粒子は、湿式及び乾式造粒、押し出し成形/球状化(spheronization)、ローラー圧縮、融解 - 凍結を含む当業者に公知の過程によって、及び種晶中心(seed core)をスプレーコーティングすることによって作られ得る。例えば、「多粒子経口薬剤送達(Multiparticulate Oral Drug Delivery)」；Marcel Dekker: 1994；及び「医薬造粒技術(Pharmaceutical Pelletization Technology)」；Marcel Dekker: 1989を参照されたい。

【0227】

本明細書に記載される他の賦形剤又は担体は、多粒子を加工し及び形成するのを助けるために医薬組成物と配合され得る。結果として生じる粒子はそれ自体、多粒子装置を構成し得、又は腸溶重合体、水膨潤性及び水可溶性重合体のような多様なフィルム形成材料によってコーティングされ得る。多粒子は、カプセル剤又は錠剤としてさらに加工できる。

【0228】

(4. 標的化送達)

また、本明細書に提供される医薬組成物は、治療されるべき対象の身体の特定の組織、受容体、又は他の領域を標的とするよう製剤され得、リポソーム、再封入赤血球、及び抗体をベースとした送達系を含む。例には、米国特許第6,316,652号；第6,274,552号；第6,271,359号；第6,253,872号；第6,139,865号；第6,131,570号；第6,120,751号；第6,071,495号；第6,060,082号；第6,048,736号；第6,039,975号；第6,004,534号；第5,985,307号；第5,972,366号；第5,900,252号；第5,840,674号；第5,759,542号；及び第5,709,874号が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0229】

(使用方法)

本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有効量を対象へ投与することを含む、対象におけるC型肝炎ウイルス感染を治療し又は予防する方法が本明細書に提供される。一実施態様において、対象は哺乳動物である。別の実施態様において、対象はヒトである。

【0230】

さらに、式Iの化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量と宿主を接触させることを含む、該宿主におけるウイルスの複製を阻害する方法が本明細書に提供される。一実施態様において、宿主は細胞である。別の実施態様において、宿主はヒト細胞である。さらに別の実施態様において、宿主は哺乳動物である。なおも別の実施態様において、宿主はヒトである。

【0231】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量の投与は、当技術分野で公知の方法、例えばウイルス力価の決定によって、投与の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、該化合物の投与のない対象と比較してウイルス複製を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

10

【0232】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量の投与は、当技術分野で公知の方法による投与の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、該化合物の投与のない対象と比較して、ウイルス複製の1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

20

【0233】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量の投与は、当技術分野で公知の方法による投与の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、該化合物の投与のない対象と比較して、ウイルス力価の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

【0234】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量の投与は、当技術分野で公知の方法による投与の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、該化合物の投与のない対象と比較して、ウイルス力価の1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

30

【0235】

本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量とHCVウイルスを接触させることを含む該ウイルスの複製を阻害する方法が本明細書にさらに提供される。

40

【0236】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有效量とウイルスを接触させることは、当技術分野で公知の方法によって最初の接触の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、このような接触のないウイルスと比較して、ウイルス力価の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

【0237】

50

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有効量とウイルスを接触させることは、当技術分野で公知の方法によって最初の接触の1日後、2日後、3日後、4日後、5日後、10日後、15日後、又は30日後に決定されるように、このような接触のないウイルスと比較して、ウイルス力価の1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100倍又はそれより多くの低下を結果的に生じる。

【0238】

また、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、該化合物の治療的有効量を対象へ投与することを含む、HCV感染と関連した肝疾患又は肝障害の1つ以上の症状を治療し、予防し、又は寛解させる方法が本明細書に提供される。HCV感染と関連した疾患に関する制限のない例には、慢性肝炎、硬変症、肝癌、又は肝外性症状発現が含まれる。

10

【0239】

本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む該化合物の有効量とセリンプロテアーゼを接触させることを含む、セリンプロテアーゼの活性を阻害する方法が本明細書に提供される。一実施態様において、セリンプロテアーゼは、C型肝炎NS3プロテアーゼである。

20

【0240】

治療されるべき容態、障害、又は疾患及び対象の容態に応じて、本明細書に提供される化合物は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、脳室内、槽内注射又は注入、皮下注射、又はインプラント)、吸入、点鼻、腔内、直腸内、舌下、又は局所(topical)(例えば、経真皮又は局所(local))経路の投与によって投与され得、かつ適切な薬用量単位で単独で又は各投与経路に適した医薬として許容し得る担体、アジュバント及び媒体と共に製剤され得る。

【0241】

用量は、1日あたり適切な間隔で投与される1、2、3、4、5、6又はそれより多くの分割用量の形態にあり得る。用量又は分割用量は、薬用量単位あたり約0.1～約1000mg、約0.1～約500mg、又は0.5～約100mgの活性成分を含有する薬用量単位の形態で投与でき、患者の容態が必要とする場合、用量は、代わりに連続注入として投与できる。

30

【0242】

ある実施態様において、適切な薬用量レベルは、約0.01～約100mg/患者の体重kg/日(mg/kg/日)、約0.01～約50mg/kg/日、約0.01～約25mg/kg/日、又は約0.05～約10mg/kg/日であり、単回用量又は複数回用量で投与され得る。適切な薬用量レベルは、約0.01～約100mg/kg/日、約0.05～約50mg/kg/日、又は約0.1～約10mg/kg/日であり得る。この範囲内で、薬用量は、約0.01～約0.1、約0.1～約1.0、約1.0～約10、又は約10～約50mg/kg/日であり得る。

【0243】

(併用療法)

また、本明細書に提供される化合物は、HCV感染の治療及び/又は予防において有用な他の治療薬との組み合わせられるか又は組み合わせで使用され得る。

40

【0244】

本明細書で使用されるように、「組み合わせで」という用語には、2つ以上の治療法(例えば、1つ以上の予防薬及び/又は治療薬)の使用が含まれる。しかしながら、「組み合わせで」という用語の使用は、治療法(例えば、予防薬及び/又は治療薬)が、疾患又は障害を有する対象へ投与される順序を制限するものではない。第一の治療法(例えば、本明細書に提供される化合物のような予防薬又は治療薬)は、第二の治療法(例えば予防薬又は治療薬)の投与の前(例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前

50

、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、又は12週間前)に、同時に、又は後(例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、又は12週間後)に対象へ投与できる。また、三重療法が本明細書で熟慮される。

【0245】

本明細書で使用されるように、「相乗的な」という用語には、本明細書に提供される化合物と、疾患又は障害を治療し、予防し、又は管理するのに使用された又は現に使用されている別の治療法(例えば、予防薬又は治療薬)との組み合わせが含まれており、該組み合わせは治療法の相加的効果よりも有効である。治療法の組み合わせ(例えば、予防薬又は治療薬の組み合わせ)の相乗的な効果によって、障害を有する対象への該治療法の1つ以上のより低い薬用量及び/又は該治療法のより低頻度の投与が可能となる。より低い薬用量の治療法(例えば、予防薬又は治療薬)を利用し及び/又は該治療法をより低頻度で投与する能力によって、障害の予防又は治療における該治療法の効能を低下させずに、対象への該治療法の投与に関連した毒性が低下する。さらに、相乗的な効果は、障害の予防又は治療における薬剤の効能を結果的に改良できる。最後に、治療法の組み合わせ(例えば、予防薬又は治療薬の組み合わせ)の相乗的な効果は、いずれかの治療法単独の使用に関連した有害な又は望ましくない副作用を回避し得又は低下させ得る。

【0246】

本明細書に提供される化合物は、抗HCV薬のような別の治療薬との組み合わせで又は該治療薬と交互に投与できる。併用療法においては、2つ以上の薬剤の有効な薬用量がともに投与されるのに対し、交互療法又は継続段階療法においては、有効な薬用量の各薬剤が順次又は継続して投与される。付与される薬用量は、薬物の吸収、不活性化及び排出の速度並びに当業者に公知の他の因子に依存するであろう。また、薬用量の値が、緩和されるべき容態の重度と共に変動するであろうことは留意されるべきである。特定の対象のために、具体的な薬用量の投与計画及び予定が、個々の需要及び該組成物を投与する者又は投与を監督する者の専門的な判断に従って経時的に調整されるべきであることはさらに理解されるべきである。

【0247】

HCVの薬剤耐性のバリエーションが、抗ウイルス薬による長期治療の後に現れることは認識されてきた。薬剤耐性は、ウイルス複製において使用される酵素をコードする遺伝子の変異によって最も典型的に生じる。ウイルス感染に対する薬物の効能は、主薬によって生じるものとは異なる変異を誘導する第二の、及びおそらくは第三の抗ウイルス化合物との組み合わせで又は該抗ウイルス化合物と交互に本化合物を投与することによって、長期化でき、増大でき、又は回復できる。或いは、該薬物の薬物動態、体内分布又は他のパラメータは、このような併用療法又は交互療法によって変更できる。一般的に、併用療法は、ウイルスに関して複数の同時のストレスを誘導するので、交互療法よりも典型的に好ましい。

【0248】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、インターフェロン、リバビリン、アマンタジン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存性翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせられる。

【0249】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、Medivir HCVプロテアーゼ阻害剤(Medivir/Tobotec社)；ITMN-191(InterMune社)、SCH503034(Schering社)、VX950(Vertex社)を含むがこれらに限定されるわけではないHCVプロテアーゼ阻害剤；W098/22496；

Attwoodらの文献(Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259 - 273)；独国特許第19914474号；W098/17679；W099/07734に開示される基質ベースのNS3プロテアーゼ阻害剤；2,4,6-トリヒドロキシ-3-ニトロ-ベンズアミド誘導体(Sudoらの文献(Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997, 238, 643 - 647)、RD3 - 4082、RD3 - 4078、SCH68631、及びフェナントレンキノン(Chuらの文献(Tetrahedron Letters 1996, 37, 7229-7232))など、非基質ベースのNS3プロテアーゼ阻害剤；SCH351633(Chuらの文献(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1999, 9, 1949 - 1952))；強力なセリンポリメラーゼ阻害剤であるエグリンC(Qasimらの文献(Biochemistry 1997, 36, 1598 - 1607))と組み合わせられる。

【0250】

HCVの治療のための他の適したプロテアーゼ阻害剤には、例えば、HCVエンドペプチダーゼ2の1クラスのシステインプロテアーゼ阻害剤を開示している米国特許第6,004,933号に開示されているものが含まれる。

10

【0251】

更なるC型肝炎ウイルスNS3プロテアーゼ阻害剤には、例えば Llins - Brunetらの文献(Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1713 - 1718)；Steinkhlerらの文献(Biochemistry 1998, 37, 8899 - 8905)；米国特許第5,538,865号；第5,990,276号；第6,143,715号；第6,265,380号；第6,323,180号；第6,329,379号；第6,410,531号；第6,420,380号；第6,534,523号；第6,608,027号；第6,642,204号；第6,653,295号；第6,727,366号；第6,838,475号；第6,846,802号；第6,867,185号；第6,869,964号；第6,872,805号；第6,878,722号；第6,908,901号；第6,911,428号；第6,995,174号；第7,012,066号；第7,041,698号；第7,091,184号；第7,169,760号；第7,176,208号；第7,208,600号；米国特許出願公報第2002/0016294号、第2002/0016442号；第2002/0032175号；第2002/0037998号；第2004/0229777号；第2005/0090450号；第2005/0153877号；第2005/176648号；第2006/0046956号；第2007/0021330号；第2007/0021351号；第2007/0049536号；第2007/0054842号；第2007/0060510号；第2007/0060565号；第2007/0072809号；第2007/0078081号；第2007/0078122号；第2007/0093414号；第2007/0093430号；第2007/0099825号；第2007/0099929号；第2007/0105781号；W0 98/17679；W0 98/22496；W0 99/07734；W0 00/09543；W0 00/59929；W0 02/08187；W0 02/08251；W0 02/08256；W0 02/08198；W0 02/48116；W0 02/48157；W0 02/48172；W0 02/60926；W0 03/53349；W0 03/64416；W0 03/64455；W0 03/64456；W0 03/66103；W0 03/99274；W0 03/99316；W0 2004/032827；W0 2004/043339；W0 2005/037214；W0 2005/037860；W0 2006/000085；W0 2006/119061；W0 2006/122188；W0 2007/001406；W0 2007/014925；W0 2007/014926；W0 2007/015824；及びW0 2007/056120に開示されているものが含まれる。

20

30

【0252】

他のプロテアーゼ阻害剤には、NS3/4A融合タンパク質及びNS5A/5B基質を使用した逆相HPLCアッセイにおける関連する阻害を示すRD-1-6250、RD4 6205、及びRD4 6193のようなチアゾリジン誘導体(Sudoらの文献(Antiviral Research 1996, 32, 9-18))；Kakiuchiらの文献(FEBS Lett. 1998, 421, 217-220)；Takeshitaらの文献(Analytical Biochemistry 1997, 247, 242-246)において同定されているチアゾリジン及びベンズアニリドが含まれる。

40

【0253】

適切なヘリカーゼ阻害剤には、米国特許第5,633,358号；及びW0 97/36554に開示されているものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0254】

適切なヌクレオチドポリメラーゼ阻害剤には、グリオトキシン(Ferrariらの文献(Journal of Virology 1999, 73, 1649 - 1654)、及び天然産物のセルレニン(Lohmannらの文献(Virology 1998, 249, 108 - 118))が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0255】

適切な干渉RNA(iRNA)ベースの抗ウイルス薬には、Sirna-034並びにW0/03/070750、W0 2005/012525、及び米国特許公報第2004/0209831号に記載されているものなど、低分子干渉

50

RNA(siRNA)ベースの抗ウイルス薬が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0256】

HCVウイルスの5'非コード領域(NCR)における配列範囲と相補的な適切なアンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド(S-ODN)には、Altらの文献(Hepatology 1995, 22, 707-717)に記載されているもの、及びNCRの3'末端を含むヌクレオチド326-348、及びHCV RNAの中心コード領域に配置されるヌクレオチド371-388(Altらの文献(Archives of Virology 1997, 142, 589-599; Galderisiらの文献(Journal of Cellular Physiology 1999, 181, 251-257))が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0257】

IRES依存性翻訳の適切な阻害剤には、日本国特許公報第JP 08268890号及び第JP 10101591号に記載されているものが含まれるが、これらに限定されるわけではない。 10

【0258】

適切なリボザイムには、例えば米国特許第6,043,077号;第5,869,253号及び第5,610,054号に開示されているものが含まれる。

【0259】

適切なヌクレオシド類似体には、米国特許第6,660,721号;第6,777,395号;第6,784,166号;第6,846,810号;第6,927,291号;第7,094,770号;第7,105,499号;第7,125,855号;及び第7,202,224号;米国特許公報第2004/0121980号;第2005/0009737号;第2005/0038240号;及び第2006/0040890号;WO 99/43691;WO 01/32153;WO 01/60315;WO 01/79246;WO 01/90121;WO 01/92282;WO 02/18404;WO 02/32920;WO 02/48165;WO 02/057425;WO 02/057287;WO 2004/002422;WO 2004/002999、及びWO 2004/003000に記載されている化合物が含まれるが、これらに限定されるわけではない。 20

【0260】

第二の薬剤として使用できる他の種々の化合物には、例えば1-アミノ-アルキルシクロヘキサン(米国特許第6,034,134号)、アルキル脂質(米国特許第5,922,757号)、ビタミンE及び他の抗酸化剤(米国特許第5,922,757号)、スクアレン、アマンタジン、胆汁酸(米国特許第5,846,964号)、N-(ホスホンアセチル(phosphonacetyl))-L-アスパラギン酸(米国特許第5,830,905号)、ベンゼンジカルボキサミド(米国特許第5,633,388号)、ポリアデニル酸誘導体(米国特許第5,496,546号)、2',3'-ジデオキシイノシン(米国特許第5,026,687号)、ベンズイミダゾール(米国特許第5,891,874号)、植物抽出物(米国特許第5,725,859号;第5,837,257号;及び第6,056,961号)、及びピペリジン(米国特許第5,830,905号)が含まれる。 30

【0261】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、INTRON(登録商標)A(インターフェロン α -2b)及びPEGASYS(登録商標)(ペグインターフェロン α -2a);ROFERON(登録商標)A(組換えインターフェロン α -2a)、INFERGEN(登録商標)(インターフェロンアルファコン1)、及びPEG-INTRON(登録商標)(ペグ化したインターフェロン α -2b)が含まれるが、これらに限定されるわけではない抗C型肝炎ウイルスインターフェロンとの組み合わせで、又は該インターフェロンと交互に投与される。一実施態様において、抗C型肝炎ウイルスインターフェロンは、INFERGEN(登録商標)、IL-29(PEG-インターフェロン λ)、R7025(Maxy- α)、BELEROFON(登録商標)、経口用インターフェロン α 、BLX-883(LOCTERON(登録商標))、 ω インターフェロン、MULTIFERON(登録商標)、クラゲインターフェロン、ALBUFERON(登録商標)、又はREBIF(登録商標)である。 40

【0262】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、リバビリン、ピラミジン、NM 283(パロピシタビン)、PSI-6130、R1626、HCV-796、又はR7128のような抗C型肝炎ウイルスポリメラーゼ阻害剤との組み合わせで、又は該ポリメラーゼ阻害剤と交互に投与される。

【0263】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、リバビリン並びに 50

、INTRON(登録商標)A(インターフェロン α -2b)、PEGASYS(登録商標)(ペグインターフェロン α -2a)、ROFERON(登録商標)A(組換えインターフェロン α -2a)、INFERGEN(登録商標)(インターフェロンアルファコン1)、及びPEG-INTRON(登録商標)(ペグ化したインターフェロン α -2b)のような抗C型肝炎ウイルスインターフェロンとの組み合わせで投与される。

【0264】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、ITMN-191、SCH 503034、VX950(テラプレビル)、又はMedivir HCVプロテアーゼ阻害剤のような抗C型肝炎ウイルスプロテアーゼ阻害剤との組み合わせで、又は該プロテアーゼ阻害剤と交互に投与される。

【0265】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、TG4040、PEVIPRO(商標)、CGI-5005、HCV/MF59、GV1001、IC41、及びINN00101(E1)を含むがこれらに限定されるわけではない抗C型肝炎ウイルスワクチンとの組み合わせで、又は該ワクチンと交互に投与される。

【0266】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、AB68又はXTL-6865(旧HepX-C)；又はシカビルのような抗C型肝炎ウイルスポリクローナル抗体との組み合わせで、又は該ポリクローナル抗体と交互に投与される。

【0267】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、ZADAXIN(登録商標)(チマルファシン(thymalfasin))、NOV-205、又はオグルファニド(oglufanide)のような抗C型肝炎ウイルス免疫調節物質との組み合わせで、又は該免疫調節物質と交互に投与される。

【0268】

ある実施態様において、本明細書に提供される1つ以上の化合物は、NEXAVAR(登録商標)、ドキシソルピシン、PI-88、アマンタジン、JBK-122、VGX-410C、MX-3253(セルゴシビル)、SUVUS(登録商標)(BIVN-401又はビロスタット(virostat))、PF-03491390(旧IDN-6556)、G126270、UT-231B、DEBIO-025、EMZ702、ACH-0137171、MitoQ、ANA975、AVI-4065、バビツキシマブ(bavituximab)(タルバシン(tarvacin))、ALINIA(登録商標)(ニトラゾキサニド(nitrazoxanide))又はPYN17との組み合わせで、又はこれらと交互に投与される。

【0269】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アルドステロン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、デオキシコルチコステロンアセタート、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン(コルチゾール)、プレドニソロン、プレドニゾン、メチルプレドニソロン、デキサメタゾン、及びトリウムシノロンを含む群を含むがこれに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上のステロイド性薬物と組み合わせることができる。

【0270】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アミカシン、アモキシシリン、アンピシリン、アルスフェナミン、アジスロマイシン、アズトレオナム、アズロシリン、バシトラシン、カルベニシリン、セファクロル、セファドロキシル、セファマンドール、セファゾリン、セファレキシン、セフジニル、セフジトリン(cefditorin)、セフェピム、セフィキシム、セフォペラゾン、セフォタキシム、セフォキシチン、セフポドキシム、セフプロジル、セフトアジジム、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、クロラムフェニコール、シラスチン、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、クロキサシリン、コリスチン、ダルホプリスチン、デメクロサイクリン、ジクロキサシリン、ジリスロマイシン、ドキシサイクリン、エリスロマイシン、エンフロフロキサシン、エルテペネム、エタンブトール、フルクロキサシリン、ホスホマイシン、フラゾリドン、ガチフロキサシン、ゲルダナマイシン、ゲンタマイシン、ハービマイシン、イミペネム、イソニアジド、カナマイシン、レボフロキサシン、リネゾリド、ロメフロキサシン、ロラカルベフ、マフェニド、モキシフロキサシン、メロペネム、メトロ

10

20

30

40

50

ニダゾール、メズロシリン、ミノサイクリン、ムピロシン、ナフシリン、ネオマイシン、ネチルミシン、ニトロフラントイン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシテトラサイクリン、ペニシリン、ピペラシリン、プラテンシマイシン、ポリミキシンB、プロントシル(prontocil)、ピラジナミド、キヌプリスチン、リファンピン、ロキシスロマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、スルファセトアミド、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、テイコプラニン、テリスロマイシン、テトラサイクリン、チカルシリン、トブラマイシン、トリメトプリム、トロレアンドマイシン、トロバフロキサシン、及びバンコマイシンを含む群を含むがこれに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上の抗微生物剤と組み合わせることができる。

【0271】

10

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アモロルフィン、アンホテリシンB、アニデュラフンギン、ビフォナゾール、ブテナフィン、ブトコナゾール、カスポフンギン、シクロピロックス、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フィリピン、フルコナゾール、イソコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナフチフィン、ナタマイシン、ナイスタチン、オキシコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、リモシジン、セルタコナゾール、スルコナゾール、テルビナフィン、テルコナゾール、チオコナゾール、及びポリコナゾールを含む群を含むがこれに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上の抗真菌薬と組み合わせることができる。

【0272】

20

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アセノクマロール、アルガトロバン、ビバリルジン、レピルジン、フォンダパリヌックス、ヘパリン、フェニンジオン、ワルファリン、及びキシメラガトランを含む群を含むがこれに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上の抗凝固薬と組み合わせることができる。

【0273】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アニストレプラーゼ、レテプラーゼ、t-PA(アルテプラーゼアクチバゼ)、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ、及びウロキナーゼを含む群を含むがこれに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上の血栓溶解薬と組み合わせることができる。

【0274】

30

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アセクロフェナク、アセメタシン、アモキシプリン、アスピリン、アザプロパゾン、ベノリラート、ブロムフェナク、カルプロフェン、セレコキシブ、サリチル酸コリンマグネシウム、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、エトリコキシブ、ファイスラミン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、ルミラコキシブ、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メタミゾール、サリチル酸メチル、サリチル酸マグネシウム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、オキシフェンブタゾン、パレコキシブ、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サリチル酸サリチル、スリンダク、スルフィンピラゾン、スプロフェン、テノキシカム、チアプロフェン酸、及びトルメチンを含むがこれらに限定

40

【0275】

ある実施態様において、本明細書に提供される化合物は、アブシキシマブ、シロスタゾール、クロピドグレル、ジピリダモール、チクロピジン、及びチロフィビン(tirofiban)を含むがこれらに限定されるわけではない当技術分野で公知の1つ以上の抗血小板薬と組み合わせることができる。

【0276】

また、本明細書に提供される化合物は、ホスホラミドンのようなエンドセリン変換酵素(ECE)阻害剤；イフェトロバンのようなトロンボキサン受容体アンタゴニスト；カリウム

50

チャンネル開口薬；ヒルジンのようなトロンビン阻害剤；PDGF活性の調節薬のような増殖因子阻害剤；血小板活性化因子(PAF)アンタゴニスト；GPIIb/IIIa遮断薬(例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、及びチロフィバン)、P2Y(AC)アンタゴニスト(例えば、クロピドグレル、チクロピジン及びCS - 747)、及びアスピリンのような抗血小板薬；ワルファリンのような抗凝固薬；エノキサパリンのような低分子量ヘパリン；第VIIa因子阻害剤及び第Xa因子阻害剤；レニン阻害剤；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；オマパトリラト及びゲモパトリラトのようなバソペプチダーゼ阻害剤(二重NEP-ACE阻害剤)；プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK - 104(別名イタバスタチン、ニスバスタチン(nisvastatin)、又はニスバスタチン(nisbastatin))、及びZD-4522(ロスバスタチン、アタバスタチン、又はビスバスタチンとしても公知である。)のようなHMG CoA還元酵素阻害剤；スクアレン合成酵素阻害剤；フィブラート；クエストランのような胆汁酸金属イオン封鎖剤；ナイアシン；ACAT阻害剤のような抗動脈硬化薬；MTP阻害剤；ベシル酸アムロジピンのようなカルシウムチャンネル遮断薬；カリウムチャンネル活性化因子； α -アドレナリン作用薬；カルベジロール及びメトプロロールのような β -アドレナリン作用薬；抗不整脈薬；クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンゾチアジド、エタクリン酸、チクリナフェン、クロルタリドン、フロセニド(furosenide)、ムゾリミン、ブメタニド、トリアムテレン、アミロリド、及びスピロノラクトンのような利尿薬；組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)、組換えtPA、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、及びアニソイル化したプラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体(APSAC)のような血栓溶解薬；ビグアニド(例えば、メトホルミン)、グルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース)、インスリン、メグリチニド(例えば、レパグリニド)、スルホニル尿素(例えば、グリメピリド、グリブリド、及びグリピジド)、チオゾリジンジオン(thiozolidinedione)(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾン、及びピオグリタゾン)、及びPPAR- γ アゴニストのような抗糖尿病薬；スピロノラクトン及びエプレレノンのようなミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト；成長ホルモン分泌促進因子；aP2阻害剤；PDE III阻害剤(例えば、シロスタゾール)及びPDE V阻害剤(例えば、シルデナフィル、タダラフィル、及びバルデナフィル)のようなホスホジエステラーゼ阻害剤；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；抗炎症薬；メトトレキサート、FK506(タクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチルのような抗増殖薬；化学療法薬；免疫抑制剤；抗癌剤及び細胞傷害性薬物(例えば、ナイトロジェンマスタード、アルキルスルホナート、ニトロソ尿素、エチレンイミン、及びトリアゼンのようなアルキル化剤)；葉酸塩アンタゴニスト、プリン類似体、及びピリミジン類似体のような代謝拮抗薬；アントラサイクリン、ブレオマイシン、ミトマイシン、ダクチノマイシン、及びプリカマイシンのような抗生物質；L-アスパラギナーゼのような酵素；ファルネシル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；グルココルチコイド(例えば、コルチゾン)、エストロゲン/抗エストロゲン薬、アンドロゲン/抗アンドロゲン薬、プロゲステロン、及び黄体形成ホルモン放出ホルモンアンタゴニスト、及び酢酸オクトレオチドのようなホルモン剤；エクテINASシジンのような微小管崩壊剤；パシタキセル(pacitaxel)、ドセタキセル、及びエポチロンA~Fのような微小管安定化剤；ビンカアルカロイド、エピポドフィロトキシン、及びタキサンのような植物由来産物；及びトポイソメラーゼ阻害剤；プレニル-タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；及びシクロスポリン；プレドニゾン及びデキサメタゾンのようなステロイド；アザチオプリン及びシクロホスファミドのような細胞傷害性薬物；テニダップのようなTNF- α 阻害剤；エタネルセプト、ラパマイシン、及びレフルニミド(leflunimide)のような抗TNF抗体又は可溶性TNF受容体；並びにセレコキシブ及びロフェコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤；並びにヒドロキシ尿素、プロカルバジン、ミトタン、ヘキサメチルメラミン、金化合物、シスプラチン、サトラプラチン、及びカルボプラチンのような白金配位複合体のような種々の薬剤を含むがこれらに限定されるわけではない他のクラスの化合物との組み合わせで投与できる。

【0277】

10

20

30

40

50

ある実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、本明細書に記載される第二の抗ウイルス薬をさらに含む。一実施態様において、第二の抗ウイルス薬は、インターフェロン、リバビリン、インターロイキン、NS3プロテアーゼ阻害剤、システインプロテアーゼ阻害剤、フェナントレンキノン、チアゾリジン、ベンズアニリド、ヘリカーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤、ヌクレオチド類似体、グリオトキシシン、セルレニン、アンチセンスホスホロチオアートオリゴデオキシヌクレオチド、IRES依存性翻訳阻害剤、及びリボザイムからなる群から選択される。別の実施態様において、第二の抗ウイルス薬はインターフェロンである。さらに別の実施態様において、tインターフェロンは、ペグ化したインターフェロン α 2a、インターフェロンアルファコン1、天然インターフェロン、ALBUFERON(登録商標)、インターフェロン β -1a、 ω インターフェロン、インターフェロン α 、インターフェロン γ 、インターフェロン τ 、インターフェロン δ 、及びインターフェロン γ -1bからなる群から選択される。

10

【0278】

また、本明細書に提供される化合物は、当業者に周知の包装材料を使用して製品として提供できる。例えば、米国特許第5,323,907号；第5,052,558号；及び第5,033,252号を参照されたい。医薬包装材料の例には、プリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、袋、バイアル、容器、シリンジ、並びに投与及び治療に関する選択された製剤及び企図された様式に適したいずれかの包装材料が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0279】

20

また、医療従事者によって使用される場合、対象への適切な量の活性成分の投与を簡素化できるキットが本明細書に提供される。ある実施態様において、本明細書に提供されるキットには、容器と、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む該化合物の1つの剤形とが含まれる。

【0280】

ある実施態様において、キットには、本明細書に記載される1つ以上の他の治療薬を含む容器において、本明細書に提供される化合物の単一の鏡像異性体、ラセミ混合物、若しくはジアステレオマーの混合物；又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む該化合物の1つの剤形を含む容器が含まれる。

30

【0281】

本明細書に提供されるキットはさらに、活性成分を投与するのに使用される装置を含むことができる。このような装置の例には、シリンジ、無針注射器、ドリップバッグ、パッチ、及び吸入器が含まれるが、これらに限定されるわけではない。また、本明細書に提供されるキットは、活性成分の投与のためのコンドームを含むことができる。

【0282】

本明細書に提供されるキットはさらに、1つ以上の活性成分を投与するのに使用できる医薬として許容し得る媒体を含むことができる。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されなければならない固体形状において提供される場合、キットは、活性成分が溶解して非経口投与に適した無粒子滅菌溶液を形成できる適切な媒体の密封した容器を含むことができる。医薬として許容し得る媒体の例には、下記が含まれるがこれらに限定されるわけではない：注射用水(米国薬局方)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、並びに乳酸リンゲル注射液を含むがこれらに限定されるわけではない水性媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されるわけではない水混和性媒体；並びに、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されるわけではない非水性媒体。

40

【0283】

本開示は、下記の制限のない実施例によってさらに理解されるであろう。

50

【実施例】

【0284】

(実施例)

本明細書で使用されるように、特定の略記が具体的に定義されているかどうかにかかわらず、これらの方法、スキーム及び実施例において使用される記号及び慣例は、現代の科学文献、例えば、Journal of the American Chemical Society又はJournal of Biological Chemistryにおいて使用されるものと一致している。具体的には、制限するものではないが、下記の略記が、実施例において及び明細書を通じて使用され得る：g(グラム)；mg(ミリグラム)；mL(ミリリットル)； μ L(マイクロリットル)；mM(ミリモラー)； μ M(マイクロモラー)；Hz(ヘルツ)；MHz(メガヘルツ)；mmol(ミリモル)；eq.(当量)；hr又はhrs(時)；min(分)；MS(質量分析)；NMR(核磁気共鳴)；ESI(エレクトロスプレーイオン化)；ACN(アセトニトリル)； CDCl_3 (重水素化クロロホルム)；DCE(ジクロロエタン)；DCM(ジクロロメタン)；DMF(N,N-ジメチルホルムアミド)；DMSO(ジメチルスルホキシド)；DMSO- d_6 (重水素化ジメチルスルホキシド)；EtOAc(酢酸エチル)；MeOH(メタノール)；THF(テトラヒドロフラン)；DIPEA(N,N-ジイソプロピルエチルアミン)；TEA(トリエチルアミン)；DBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン)；CDI(カルボニルジイミダゾール)；EDCI又はEDC(N'-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド)； P_2O_5 (五酸化リン)；TBAF(フッ化テトラブチルアンモニウム)；TBTU(テトラフルオロホウ酸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)；Me(メチル)；Et(エチル)；iPr(イソプロピル)；tBu(tert-ブチル)；Boc(tert-ブトキシカルボニ(butoxycarbonyl))；Bn(ベンジル)；PMB(p-メトキシベンジル)；TsO(トシレート)；DEAD(アゾジカルボン酸ジエチル)；DIAD(アゾジカルボン酸ジイソプロピル)； PPh_3 (トリフェニルホスフィン)；PNBA(p-ニトロ安息香酸)；PNB(p-ニトロベンゾイル)；及びZhan IB触媒((1,3-ジメシチルイミダゾリジン-2-イル)(5-(N,N-ジメチルスルファモイル)-2-イソプロポキシベンジリデン)ルテニウム(V)クロリド)。

【0285】

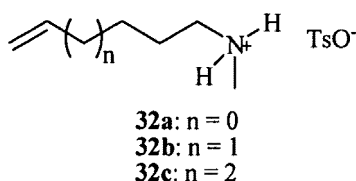
下記の実施例のすべてについて、当業者に公知の標準的な後処理(work-up)法及び精製法が利用できる。別段の指示がない限り、すべての温度は $^{\circ}\text{C}$ (摂氏度)で表される。別段の記載がない限り、すべての反応は室温で実施した。スキーム4~18において説明される合成方法論は、具体的な実施例の使用を通じて適用可能な化学を具現化するために企図されており、本開示の範囲を示すものではない。

【0286】

(実施例1)

(N-メチル- ω -アルケニル-1-アミノトシル酸塩32の調製)

【化34】



N-メチル- ω -アルケニル-1-アミノトシル酸塩32の合成は、スキーム5に示されている。

【0287】

工程A：2,2,2-トリフルオロ-N-(ヘキサ-5-エニル)-N-メチルアセトアミド31aの調製。
水素化ナトリウム(鉱油中60%分散液，31.5g，1.28eq.)を、窒素大気下で、DMF(500mL)中のN-メチル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(100g，1.28eq.)の溶液へ、 0°C でゆっくり添加した。この反応混合物を、 0°C で90分間攪拌し、その後6-ブロモ-1-ヘキセン(100g，1eq.)を45分間かけて滴下した。この反応混合物を、室温まで温め、室温で3日間攪拌した。その後反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。一緒にした有機層を、無水硫酸ナ

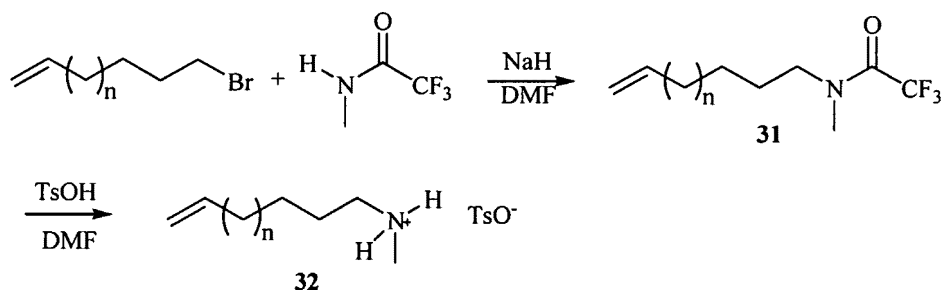
トリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物31aを無色の油状物として、収率56%で生成した。

【化 3 5】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.27-1.38 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.93-3.07(2m, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 4.92-5.04 (m, 2H), 5.73-5.83 (m, 1H).

【化 3 6】

スキーム 5



10

【 0 2 8 8 】

工程B：N-メチルヘキサ-5-エン-1-アミントシル酸塩32a。室温で、化合物31a(71.88g, 1eq.)及びp-トルエンスルホン酸(74.4g, 1.2eq.)を、MeOH(640mL)中に溶解した。この反応混合物を、7日間還流した。その後溶媒を真空下で除去し、残渣をアセトン中で再結晶した。生成物を濾過により分離し、 P_2O_5 上で乾燥し、化合物32aを白色粉末として、収率76%で生じた。

20

【化 3 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.38 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.71 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.99 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 5.17$ Hz, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 8.62 (br s, 2H).

30

【 0 2 8 9 】

工程C：N-メチルヘプタ-5-エン-1-アミントシル酸塩32b。化合物32bは、化合物32aについて説明された手順に従い、7-ブロモ-ヘプテンから、白色固形物として定量的収量で合成した。

【化 3 8】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.71 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 1.99 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 5.17$ Hz, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 8.62 (br s, 2H).

40

【 0 2 9 0 】

工程D：N-メチルオクト-5-エン-1-アミントシル酸塩32c。化合物32cは、化合物32aについて説明された手順に従い、7-ブロモ-オクテンから、白色粉末として定量的収量で合成した。

【化 3 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.38 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.71 (q, $J = 7.76$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 1.90 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.99 (q, $J = 6.98$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.70 (t, $J = 5.17$ Hz, 3H), 2.87-2.93 (m, 2H), 4.92-4.99 (m, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.76$ Hz, 2H), 8.62 (brs, 2H).

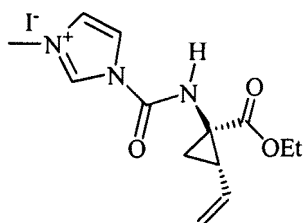
【 0 2 9 1】

(実施例2)

1-((1R,2S)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨードの調製)

10

【化 4 0】



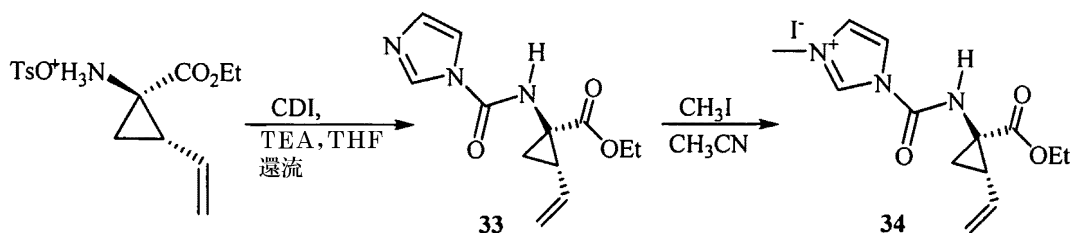
34

20

1-((1R,2S)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨード34の合成は、スキーム6に示されている。

【化 4 1】

スキーム 6



30

【 0 2 9 2】

工程A: (1R,2S)-エチル 1-(1H-イミダゾール-1-カルボキシアミド)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート33の調製。窒素下で、(1R,2S)-エチル 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレートトシル酸塩(5g, 1eq.)及びCDI(2.7g, 1.1eq.)を、TEA(2.3mL, 1.1eq.)を含有するTHF(50mL)中に溶解した。その後この反応混合物を、一晩還流した。溶媒を、減圧下で除去した。残渣をDCMに溶解し、水で2回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、その後濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物33を淡黄色油状物として収率70%で得た。

40

【化 4 2】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 1.13 (t, $J = 7.11$ Hz, 3H), 1.54 (dd, $J = 5.43$ 及び 9.57 Hz, 1H), 1.74 (dd, $J = 5.43$ 及び 8.28 Hz, 1H), 2.35 (q, $J = 8.54$ Hz, 1H), 4.08-4.13 (q, $J = 7.11$ Hz, 2H), 5.13-5.16 (dd, $J = 10.41$ 及び 1.84 Hz, 1H), 5.32-5.36 (dd, $J = 17.13$ 及び 1.73 Hz, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 9.31 (s, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 250.2$ (MH^+).

【 0 2 9 3】

50

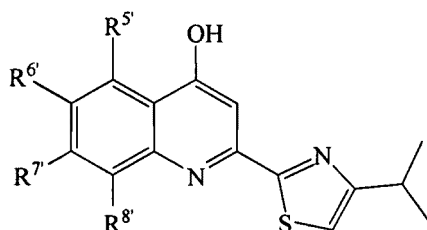
工程B：1-((1R,2S)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロピル-カルバモイル)-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヨード34の調製。窒素下で、ヨウ化メチル(1.9mL, 4eq.)を、ACN(16mL)中の化合物33(2g, 1eq.)の溶液へ添加した。この反応混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、化合物34を黄色油状物として生じ、これを更に精製することなく直接次工程で使用した。

【0294】

(実施例3)

(2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-置換されたキノリン-4-オール43の調製)

【化43】



- 43a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 43b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
 43c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
 43d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
 43e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 43f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
 43g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
 43h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

化合物43の合成は、スキーム7～9に示され、ここで化合物39～42及び45～47における $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及び $R^{8'}$ は、化合物43において規定されたものと同じである。

方法1：

【0295】

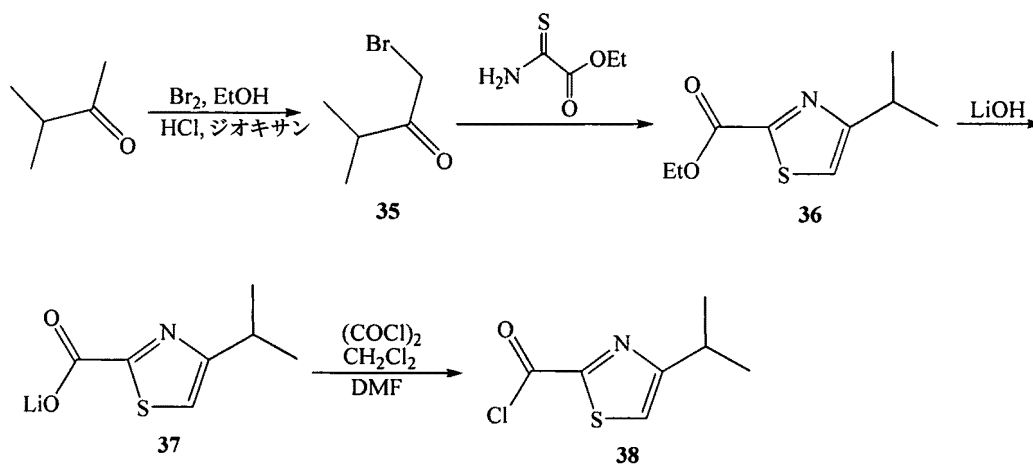
工程A：1-ブロモ-3-メチルブタン-2-オン35の調製。エタノール(391mL)中の3-メチル-2-ブタノン(40.7g, 1eq.)の溶液へ、臭化物(62.4g, 0.83eq.)を、窒素下0℃で30分間かけて添加した。この反応混合物を、0℃で4時間攪拌し、その後1Mメタ亜硫酸水素ナトリウム水溶液(100mL)でクエンチし、石油エーテル(750mL)で抽出した。有機層を、水(100mL)で2回、炭酸水素塩の冷飽和水溶液で2回、次にブラインで洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、その後減圧下で濃縮した。生成物を、真空下での蒸留により精製し、化合物35を無色の油状物として収率42%で生じた。

【化44】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.17 (d, $J = 6.98$ Hz, 6H), 2.99 (m, $J = 6.98$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

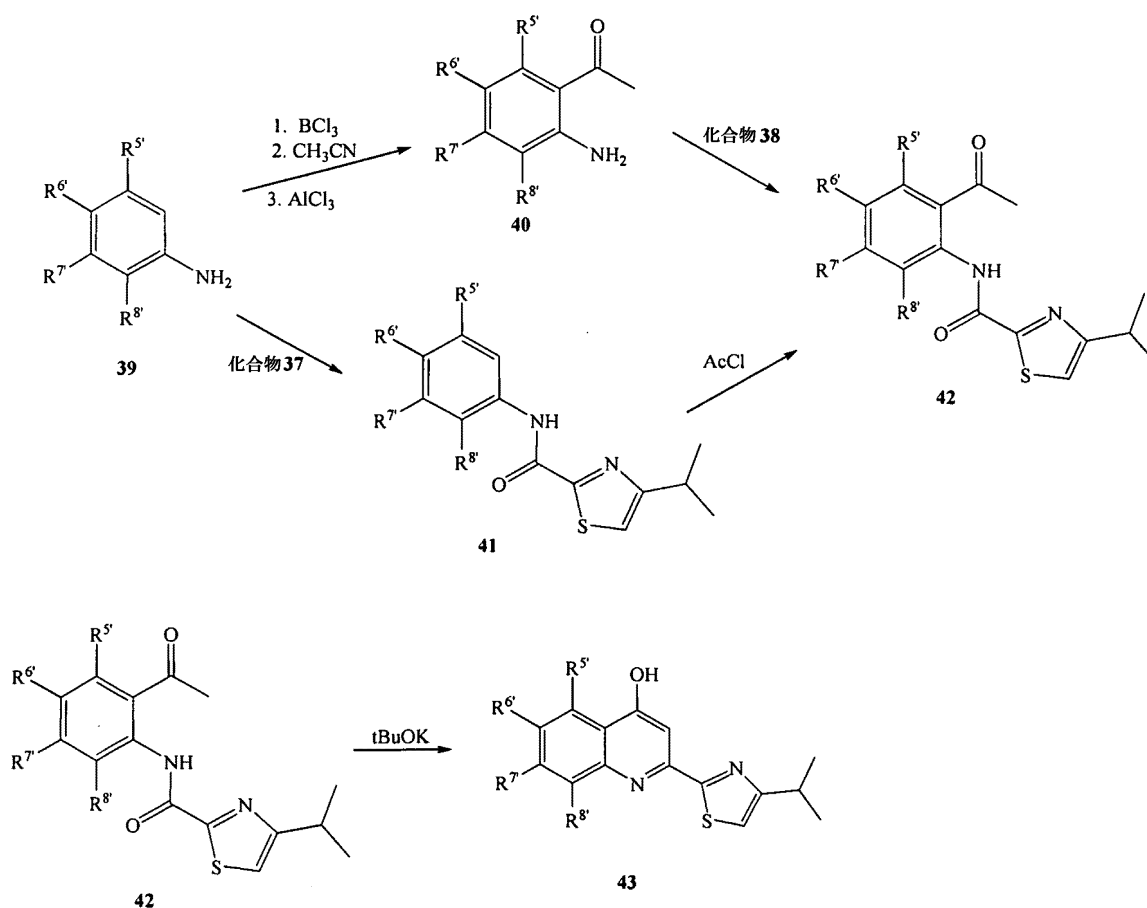
【化 4 5】

スキーム 7



10

スキーム 8



20

30

【 0 2 9 6 】

工程B：エチル4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキシラート36の調製。エタノール(40mL)中の化合物35(3.5g, 1.25eq.)及びエチルチオオキサメート(2.3g, 1eq.)の溶液を、80℃で6時間加熱し、その後0℃に冷却した。この反応混合物を、水及びEtOAcで希釈し、その後NH₃(28%)でpH7に中和した。水層を、EtOAcで抽出した。一緒にした有機層を、硫酸ナトリウム上で乾燥し、その後減圧下で除去した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物36を黄色油状物として定量的収量で生じた。

40

【化 4 6】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.25 (d, J = 6.73 Hz, 6H), 1.31 (t, J = 7.24 Hz, 3H), 3.11 (hep, J = 6.73 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H).

【0 2 9 7】

工程C: 4-イソプロピルチアゾール-2-カルボン酸 リチウム塩37の調製。MeOH(78mL)及びTHF(260mL)の混合液中の化合物36(26g, 1eq.)の溶液へ、水酸化リチウム(2.8g, 0.9eq.)を添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。その後溶媒を減圧下で除去した。残渣を、石油エーテル(500mL)により摩砕し、濾過し、石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、化合物37をベージュ色の固形物として収率56%で生じた。

10

【化 4 7】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.21 (d, J = 6.73 Hz, 6H), 2.95 (hep, J = 6.73 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H).

【0 2 9 8】

工程D: 4-イソプロピルチアゾール-2-カルボニルクロリド38の調製。塩化オキサリル(2.9g, 1.5eq.)を、DCM(25mL)及びDMF(50 μ L)中の化合物37(1.8g, 1eq.)の懸濁液に、窒素下、0°Cで滴下した。この反応混合物を、0°Cで30分間、その後室温で更に90分間攪拌した。塩化リチウム塩を、濾過により、反応混合物から除去した。次に溶媒を減圧下で除去し、化合物38を黄色油状物として定量的収量で得、これを窒素下で貯蔵し、かつ更に精製することなく直接次工程で使用した。

20

【0 2 9 9】

工程E: 1-(2-アミノ-4-メトキシフェニル)エタノン40aの調製。DCM(82mL, 1eq.)中のトリクロロボラン(1M)を、トルエン(56mL)中のm-アニシジン39a(10g, 1eq.)の溶液に、窒素下、0~5°Cで1時間かけて滴下した。0°Cで10分間攪拌した後、ACN(5.2mL, 1.20eq.)を添加した。この反応混合物を更に1時間0°Cで攪拌した後、塩化アルミニウム(III)(11.9g, 1.1eq.)を0°Cで添加した。この反応混合物を、50°Cで16時間攪拌した。その後反応混合物を0°Cに冷却し、プロパン-2-オール(38mL)を10分間かけて添加し、引き続き水(110mL)を30分間かけて添加した。この反応混合物を50°Cで3時間加熱した。0°Cに冷却した後、水酸化ナトリウムの水溶液(25%)を添加した。水層をトルエン(100mL)で抽出した。一緒にした有機層を、NaOH(25%)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を除去し、化合物40aを黄色固形物として収率63%で生成した。

30

【化 4 8】

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.07 (d, J = 2.43, 1H), 6.23 (dd, J = 2.43及び8.98 Hz, 1H), 6.43 (br s, 2H), 7.63 (d, J = 8.98 Hz).

【0 3 0 0】

工程F: 1-(2-アミノ-3-メチル-4-メトキシフェニル)エタノン40bの調製。化合物40bを、3-メトキシ-2-メチルアニリン39bから、化合物40aについて説明した手順に従い、黄色固形物として収率23%で生成した。

40

MS (ESI, EI⁺): m/z=180 (MH⁺).

【0 3 0 1】

工程G: 1-(2-アミノ-4-クロロ-5-メトキシフェニル)-エタノン40gの調製。化合物40gを、3-クロロ-4-メトキシアニリン39gから、化合物40aについて説明された手順に従い、茶色固形物として収率50%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=200 (MH⁺).

【0 3 0 2】

工程H: N-(3,5-ジメトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド41eの調製。DCM(50mL)中の化合物37(1.38g, 7.8mmol)の窒素下で攪拌された溶液に、塩化オキサリル(1.16g, 9.1mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で90分間攪拌した。この

50

溶液を、窒素下で濾過し、DCMで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣をジオキサン(20 mL)に溶解した。ジオキサン(9mL)中の3,5-ジメトキシアニリン(1g, 6.5mmol)を滴下した。この反応混合物を、室温で90分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製し、化合物41eを白色固形物として収率90%で生じた。

【化 4 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 6.30 (brs, 1H), 6.97 (d, $J = 2.30$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H); MS (ESI, EI^+) $m/z = 307$ (MH^+).

【0 3 0 3】

10

工程I: N-(2-アセチル-5-メトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42aの調製。窒素下で、1,4-ジオキサン(30mL)中の化合物40a(3g, 1eq.)の溶液を、0℃で、1,4-ジオキサン中の化合物38(4.1g, 1.2eq.)の溶液へ添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物42aをベージュ色の固形物として収率75%で生じた。

【化 5 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 1.43 (d, $J = 6.98$ Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.26 (hep, $J = 6.98$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.59$ 及び 8.80 Hz, 1H), 7.2 (d, $J = 0.84$, 1H), 7.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.59$ Hz, 1H), 13.5 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 319$ (MH^+).

20

【0 3 0 4】

工程J: N-(6-アセチル-2-メチル-3-メトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42bの調製。化合物42bを、化合物40b及び化合物38から、化合物42aについて説明された手順に従い、ベージュ色固形物として収率66%で合成した。
MS (ESI, EI^+): $m/z = 333$ (MH^+).

【0 3 0 5】

工程K: N-(6-アセチル-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42cの調製。化合物42cを、1-(2-アミノ-3-フルオロ-4-メトキシフェニル)エタノン及び化合物38から、化合物42aについて説明された手順に従い、ベージュ色固形物として収率84%で合成した。
MS (ESI, EI^+): $m/z = 337$ (MH^+).

30

【0 3 0 6】

工程L: N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42dの調製。化合物42dを、1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)エタノン及び化合物38から、化合物42aについて説明された手順に従い、ベージュ色固形物として収率80%で合成した。

【化 5 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (quint, $J = 6.90$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI, EI^+) $m/z = 351$ (MH^+); MS (ESI, EI^+): $m/z = 353$ (MH^+).

40

【0 3 0 7】

工程M: N-(2-アセチル-3,5-ジメトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42eの調製。DCM中の Et_2AlCl (1.61g, 12.04mmol)の懸濁液へ、0℃で、塩化アセチル(630mg, 8.02mmol)を添加した。この混合物を、0℃で30分間攪拌した。その後化合物41e(1.23g, 4.01mmol)を添加し、その反応混合物を80℃で90分間攪拌した。この反応液を、氷に注ぎ、DCMを添加した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製し、化

50

化合物42eを白色固形物として収率82%で生じた。

【化 5 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.41 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.27 (d, $J=2.30$, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.30$ Hz, 1H).

【 0 3 0 8 】

工程N：N-(6-アセチル-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキサミド42gの調製。化合物42gを、化合物38及び40gから、化合物42aについて説明された手順に従い、ベージュ色固形物として収率69%で合成した。

10

MS (ESI, EI^+): $m/z=354$ (MH^+).

【 0 3 0 9 】

工程O：2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-オール43aの調製。tBuOH(60mL)中の化合物42a(4.312g, 1eq.)の溶液へ、カリウムt-ブトキシド(3.8g, 2.5eq.)を、窒素下で添加した。この混合物を、70°Cで16時間攪拌し、その後0°Cに冷却し、MeOH(10mL)及び酢酸(2.5mL)でクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH/水混合液中で摩砕し、濾過により分離し、ACNで、その後石油エーテルで洗浄し、化合物43aを黄色固形物として収率71%で生じた。

【化 5 3】

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 1.32 (d, $J=6.98$ Hz, 6H), 3.14 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.06 (br s, 1H), 7.50-7.66 (m, 3H), 8 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 11.62 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 301$ (MH^+).

20

【 0 3 1 0 】

工程P：2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オール43bの調製。化合物43bを、化合物42bから、化合物43aについて説明された手順に従い、黄色固形物として収率60%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=315$ (MH^+).

【 0 3 1 1 】

30

工程Q：2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-8-フルオロ-7-メトキシキノリン-4-オール43cの調製。化合物43cを、化合物42cから、化合物43aについて説明された手順に従い、黄色固形物として収率90%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=319$ (MH^+).

【 0 3 1 2 】

工程R：2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-5,7-ジメトキシキノリン-4-オール43eの調製。化合物43eを、化合物42eから、化合物43aについて説明された手順に従い、黄色固形物として収率60%で合成した。

【化 5 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.37 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 7.62 (brs, 1H), 9.55 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 331$ (MH^+).

40

【 0 3 1 3 】

工程S：7-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-6-メトキシキノリン-4-オール43gの調製。化合物43gを、化合物42gから、化合物43aについて説明された手順に従い、黄色固形物として収率70%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=335$ (MH^+).

【 0 3 1 4 】

50

工程T：8-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-キノリン-4-オール43hの調製。化合物43hを、化合物42a及び43aについて説明された手順並びにその開示がその全体において本明細書中に組み込まれているWO 2007014919において説明された手順に従い合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=380 (MH⁺)。

【0315】

方法B：

工程AA：4-イソプロピル-2-トリブチルスタンニル-チアゾール44の調製。無水THF(100mL)中の4-イソプロピルチアゾール(9g, 71mmol)の攪拌された溶液に、-78℃で、nBuLi(40mL, 99mmol)を添加した。この反応液を、1時間攪拌し、温度は-40℃となった。反応混合物を-78℃3fに冷却し、トリ-n-ブチルスズクロリド(23g, 71mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で48時間攪拌した。水を添加し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を、水とEtOAcの間で分配した。有機物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物44を無色の油状物として収率55%で生じた。

【化55】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.88-1.62 (m, 27H), 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H).

【0316】

工程AB：2,4,8-トリクロロ-7-メトキシキノリン45dの調製。2-クロロ-3-メトキシアニリン塩酸塩39d(15g, 1eq.)、マロン酸(12.06g, 1.5eq.)、及びオキシ塩化リン(80mL)の混合物を、16時間還流した。この反応混合物を、水へゆっくり注ぎ、DCMで抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカパッド上で精製し、DCMで溶出し、化合物45dを白色固形物として収率74%で生じた。

【化56】

¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ 4.10 (s, 3H), 7.43 (t, J = 4.88 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 9.48 Hz, 1H).

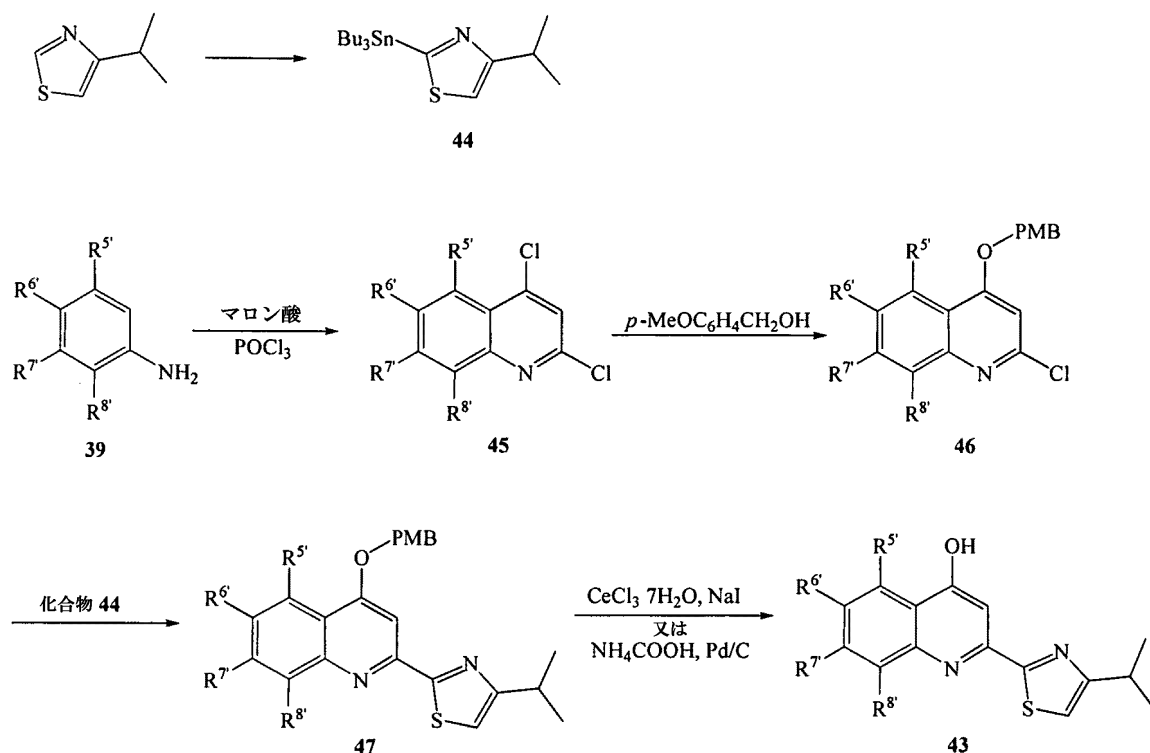
【0317】

工程AC：2,4-ジクロロ-8-メチル-7-メトキシキノリン45bの調製。化合物45bを、2-メチル-3-メトキシアニリン塩酸塩39b及びマロン酸から、化合物45dについて説明された手順に従い、白色粉末として収率43%で合成した。

【化57】

¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ 2.62 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.02 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9.02 Hz, 1H).

スキーム9



工程AD：2,4-ジクロロ-6-メトキシ-8-メチル-キノリン45fの調製。リントリクロリドオキシド(36mL)中の4-メトキシ-2-メチルアニリン39f(5g, 36.45mmol)、マロン酸(5.68g, 54.67mmol)の混合物を、16時間還流した。その後反応混合物を、冷水(400mL)へ滴下し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(DCM)により精製し、化合物45fをベージュ色固形物として収率43%で生じた。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.72 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.47 (s, 1H).

工程AE：2,8-ジクロロ-7-メトキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-キノリン46dの調製。NaH(油中60%)(670mg, 1.2eq.)を、無水DMF(10mL)中のp-メトキシベンジルアルコール(2.31g, 1.2eq.)及び15-クラウン-5(3.32mL, 1.2eq.)の攪拌溶液に何度かに分けて添加した。この混合物を、室温で30分間攪拌した。その後無水DMF(25mL)中の化合物45d(3.66g, 1eq.)を添加し、この反応混合物を、室温で16時間攪拌した。その後反応混合物を水(300mL)へ注ぎ、EtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/DCM, 50/50)により精製し、化合物46dを黄色固形物として収率38%で得た。

¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ 3.86 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.41, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.41 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

工程AF：2-クロロ-8-メチル-7-メトキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-キノリン46bの調製。化合物46bを、化合物45bから、化合物46dについて説明された手順に従い、白色粉末として収率50%で合成した。

【化 6 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ 2.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 8.57$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.57$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.57$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.57$ Hz, 1H).

【 0 3 2 1】

10

工程AG：2-クロロ-6-メトキシ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-8-メチル-キノリン46fの調製。化合物46fを、化合物45fから、化合物46aについて説明された手順に従い、白色固形物として収率58%で合成した。

【化 6 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.68 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 9.03$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J = 3.01$ Hz 及び $J = 0.96$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 3.00$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.03$ Hz, 2H).

【 0 3 2 2】

20

工程AH：2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-6-メトキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-8-メチル-キノリン47fの調製。脱気した無水DMF中の化合物44(100mg, 0.29mmol)、化合物46f(242mg, 0.35mmol)、及び炭酸カリウム(48mg, 0.35mmol)を、マイクロ波放射しながら、80℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/DCM)により精製し、化合物47fを黄色粉末として収率63%で生じた。

【化 6 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.40 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 9.10$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 2.93$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.10$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H).

30

【 0 3 2 3】

工程AI：4-ヒドロキシ-[2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)]-6-メトキシ-8-メチル-キノリン43fの調製。ACN (26mL)中の化合物47f(1.23g, 2.82mmol)、セシウムトリクロリド(1.58g, 4.23mmol)、及びヨウ化ナトリウム(423mg, 2.82mmol)を、85℃で1時間攪拌した。その後混合物をセライトを通して濾過し、溶媒を蒸発させた。得られた茶色固形物を、水中に懸濁し、pHを1N HClで5に調節した。この混合物を、DCMで抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/DCM)により精製し、化合物43fを茶色固形物として収率55%で生じた。

40

【化 6 4】

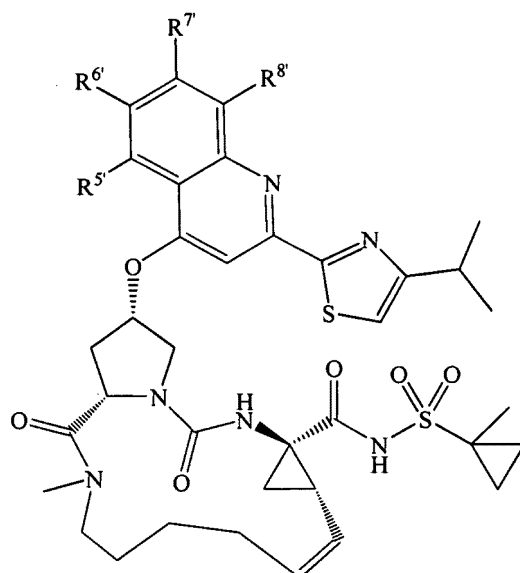
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.40 (d, $J = 6.91$ Hz, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 9.56 (brs, 1H).

【 0 3 2 4】

(実施例4)

(大環状化合物56の調製)

【化 6 5】



10

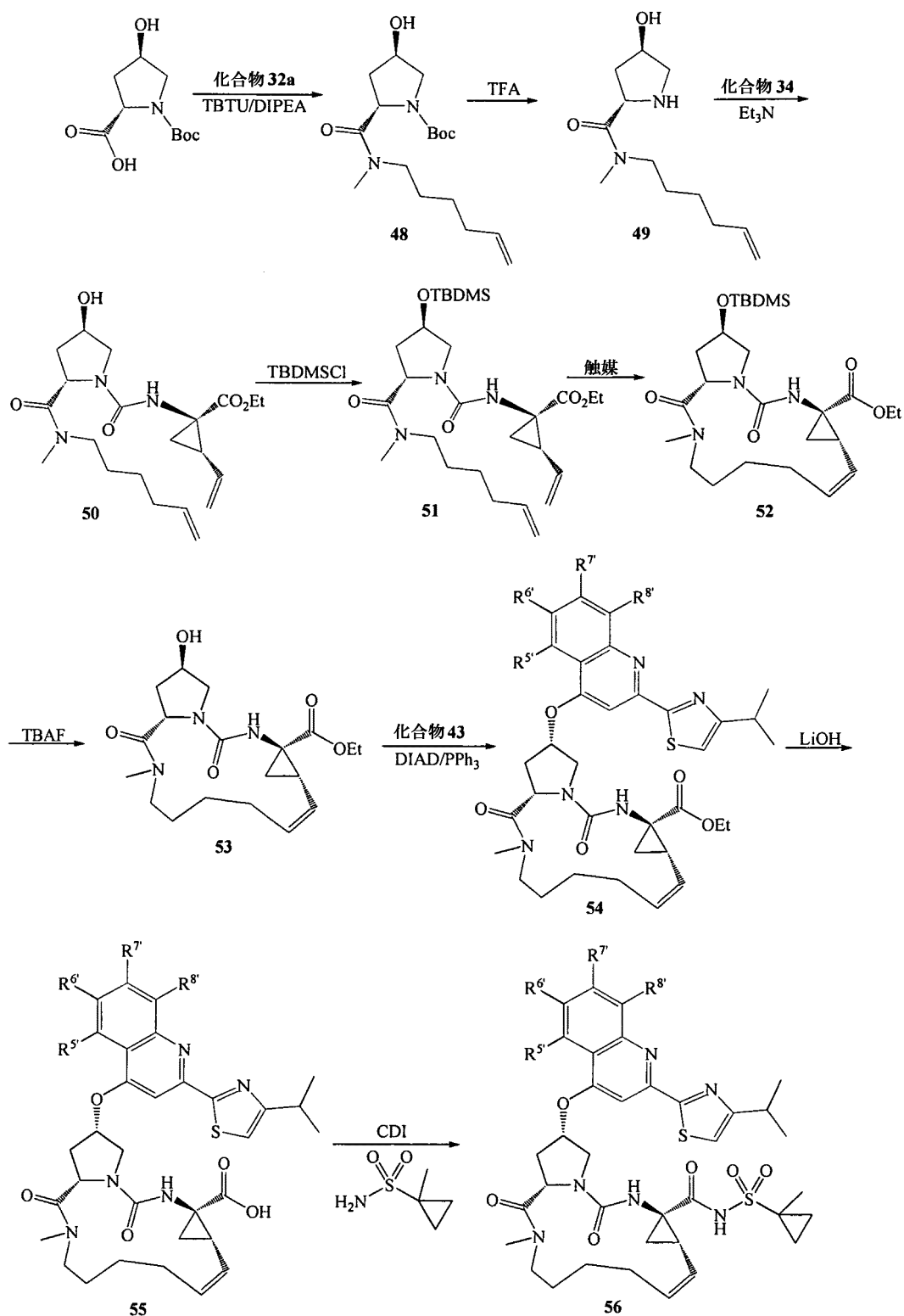
- 56a:** $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
56b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
56c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
56d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
56e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
56f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
56g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
56h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

20

大環状化合物56の合成は、スキーム10において図示し、ここで化合物54及び55における $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、化合物56において規定されたものと同じである。

【化 6 6】

スキーム10



【 0 3 2 5】

工程A：(2S,4R)-tert-ブチル 2-(N-(ヘキサ-5-エニル)-N-メチル-カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート48の調製。cis-N-Boc-4-ヒドロキシ-L-プロリン (10g, 1eq.) の冷溶液へ、DIPEA(29.4mL, 3.9eq.) を含有するDMF(80mL) 中の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 (TBTU 15.

10

20

30

40

50

5g, 1.12eq.)及び化合物32a(13.6g, 1.1eq.)を、窒素下0℃で滴下した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、その後水でクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物48をバラ色の粉末として収率95%で生じた。

【化 6 7】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 3H), 2.77-2.97 (m, 3H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H); MS (ESI⁺): *m/z* = 327 (MH⁺).

10

【 0 3 2 6】

工程B: (2S,4R)-N-(ヘキサ-5-エニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド49の調製。トリフルオロ酢酸を、DCM(10mL)中の化合物48(1g, 1eq.)の溶液に滴下した。この反応混合物を、室温で3時間攪拌し、その後トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した。残渣を、トルエンと共沸し、化合物49を淡黄色油状物として定量的収量で生じた。MS (ESI⁺): *m/z*=227 (MH⁺)。

【 0 3 2 7】

工程C: (1R)-1-{[2(S)-(ヘキサ-5-エニル-メチル-カルバモイル)-4(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-N-カルボニル]アミノ}-2(R)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル50の調製。トリエチルアミン(1.3mL, 3eq.)を、DCM(15mL)中の化合物34(0.7g, 1eq.)及び化合物49(1.2g, 1eq.)の混合物へ、窒素下で、室温で添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、その後1M塩酸水溶液でクエンチした。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物50を白色固形物として収率70%で生じた。

20

【化 6 8】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.10-1.14 (td, *J* = 7.07 及び 2.01 Hz, 3H), 1.15-1.17 (m, 1H), 1.22-1.30 (m, 1H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 1H), 1.54-1.57 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 4H), 2.74 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 10.24 Hz, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.91-4.07 (m, 2H), 4.29-4.30 (m, 1H), 4.65-4.69 (d, *J* = 6.50 Hz, 1H), 4.90-4.96 (m, 3H), 5.00-5.06 (m, 2H), 5.19-5.25 (dd, *J* = 17.04 及び 6.50 Hz, 1H), 5.51-5.61 (m, 1H), 5.71-5.83 (m, 1H), 7.08 (s, 1H); MS (ESI⁺): *m/z* = 406 (MH⁺).

30

【 0 3 2 8】

工程D: (1R)-1-{[2(S)-(ヘキサ-5-エニル-メチル-カルバモイル)-4(R)-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-ピロリジン-N-カルボニル]-アミノ}-2(R)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル51の調製。窒素大気下で、tert-ブチルジメチルシリルクロライドを、DCM(6mL)中の化合物50(750mg, 1eq.)及びTEA(537 μL, 1eq.)溶液に添加した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌し、水でクエンチした。有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物51を収率70%で生じた。

40

【化 6 9】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0.03 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 1.09-1.13 (td, *J* = 7.09 及び 2.24 Hz, 3H), 1.14-1.18 (m, 1H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 4H), 2.75 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 1H), 3.94-4.07 (m, 2H), 4.48-4.52 (m, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.90-5.06 (m, 2H), 5.19-5.25 (dd, *J* = 17.24 及び 7.39 Hz, 1H), 5.51-5.61 (m, 1H), 5.75-5.83 (m, 1H), 7.12 (s, 1H); MS (ESI⁺): *m/z* = 522 (MH⁺).

50

【0329】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-ジオキソ-13-N-メチル-17-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル52の調製。DCE(700mL)(窒素の泡立ちにより45分間脱気したもの)中の化合物51(708mg, 1eq.)の溶液へ、触媒(Hoveyda-Grubbs触媒第2世代)(6%)を添加した。この反応混合物を、窒素で15分間フラッシュした。3時間還流した後、反応混合物を室温に冷却し、シリカパッド上に注ぎ、EtOAcで、次にEtOAc/MeOHで溶出した。粗生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物52を黄色粉末として収率51%で生じた。

【化70】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.05 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.01-1.07 (m, 1H), 1.11-1.15 (t, $J = 7.29$ Hz, 3H), 1.16-1.21 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 1H), 1.39-1.43 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.87-2.02 (m, 3H), 2.53-2.60 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.02-3.05 (dd, $J = 9.67$ 及び 2.97 Hz, 1H), 3.50-3.53 (dd, $J = 10.04$ 及び 6.01 Hz, 1H), 3.90-3.99 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.28-4.34 (td, $J = 13.20$ 及び 3.04 Hz, 1H), 4.58-4.60 (m, 1H), 4.66-4.69 (dd, $J = 13.20$ 及び 3.04 Hz, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 7.04 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 494$ (MH^+).

【0330】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-ジオキソ-17-ヒドロキシ-13-N-メチル-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル53の調製。窒素大気及び室温下で、TBAF(THF中1M, 1.3mL, 2eq.)の溶液を、THF(2mL)中の化合物52(330 mg, 1eq.)の溶液へ滴下した。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をDCM中に溶解し、ブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物53を茶色固形物として収率94%で生じた。

【化71】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.02-1.07 (m, 1H), 1.12-1.15 (t, $J = 6.89$ Hz, 3H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 1H), 1.40-1.43 (dd, $J = 4.50$ 及び 4.76 Hz, 1H), 1.56-1.59 (dd, $J = 4.50$ 及び 4.96 Hz, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.73-1.79 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 10.32$ Hz, 1H), 3.34-3.37 (dd, $J = 4.97$ 及び 4.90 Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 4.04-4.12 (m, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 4.65-4.68 (dd, $J = 5.55$ 及び 2.60 Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 4.68$ Hz, 1H), 5.32-5.37 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 6.95 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 380$ (MH^+).

【0331】

工程G: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-フルオロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54cの調製。THF(60mL)中の化合物53(240mg, 1eq.)、化合物43c(201mg, 1eq.)及びトリフェニルホスフィン(331mg, 2eq)の溶液へ、DIAD(249 μL , 2eq.)を、窒素下0°Cで滴下した。この反応混合物を、室温で一晩攪拌した。その後溶媒を蒸発させた。残渣をEtOAcに溶解し、 NaHCO_3 飽和溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物54cを収率61%で生じた。

MS (ESI, EI^+): $m/z = 680$ (MH^+).

【0332】

工程H: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54aの調製。化合物54aを、化合物54

cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43aから、収率68%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=662 (MH⁺)。

【0333】

工程I: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54bの調製。化合物54bを、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43bから、収率42%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=676 (MH⁺)。

【0334】

工程J: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54dの調製。化合物54dを、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43dから、収率48%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=696 (MH⁺)。

【0335】

工程K: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[5,7-ジメトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54eの調製。化合物54eを、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43eから、収率89%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=693 (MH⁺)。

【0336】

工程L: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54fの調製。化合物54fを、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43fから、ベージュ色固形物として収率60%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=676 (MH⁺)。

【0337】

工程M: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-クロロ-6-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54gの調製。化合物54gを、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び化合物43gから、白色固形物として収率57%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=696 (MH⁺)。

【0338】

工程N: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル54hの調製。化合物54hを、化合物53及び化合物43hから、化合物54cについて説明された手順に従い、ベージュ色固形物として収率80%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=740 (MH⁺)。

【0339】

工程O: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-フルオロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55cの調製。水/THF中の化合物54c(453mg, 1eq.)及びLiOH(75.8mg, 5eq.)の溶液を、室温で一晩攪拌した。THFを蒸発させ、水層を、1M塩酸水溶液によりpH=6へと酸性とした。この生成物を、EtOAcで3回抽出した。一緒に

10

20

30

40

50

した有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物55cを白色粉末として収率44%で生じた。

MS (ESI, EI⁺): m/z = 652 (MH⁺).

【0340】

工程P: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55aの調製。化合物55aを、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物54aから、白色固形物として収率22%で合成した。

【化72】

10

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.20-1.26 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.08 (d, J = 6.77 Hz, 6H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.81-1.86 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 1.90-1.93 (m, 1H), 2.23-2.37 (m, 2H), 2.63 (d, J = 13.90 Hz, 1H), 2.82-2.90 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 1H), 3.79-3.83 (t, J = 7.79 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.01-4.05 (t, J = 7.75 Hz, 1H), 4.59-4.65 (td, J = 14.00 及び 2.70 Hz, 1H), 4.89-4.92 (t, J = 10.50 Hz, 1H), 4.97-5.00 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.63-5.69 (td, J = 11.00 及び 4.47 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11-7.14 (dd, J = 9.20 及び 2.40 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.40 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.20 Hz, 1H);

MS (ESI, EI⁺): m/z = 634 (MH⁺).

20

【0341】

工程Q: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55bの調製。化合物55bを、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物54bから、白色固形物として収率25%で合成した。

【化73】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.84-0.89 (m, 2H), 1.20-1.23 (t, J = 6.90 Hz, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.93 Hz, 6H), 1.56-1.58 (m, 2H), 1.81-1.85 (t, J = 7.00 Hz, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.62 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.82-2.90 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.46-3.51 (q, J = 6.85 Hz, 1H), 3.78-3.82 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.59-4.65 (t, J = 13.29 Hz, 1H), 4.89-4.99 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.63-5.69 (td, J = 5.54 及び 4.45 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.20 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 648 (MH⁺).

30

【0342】

工程R: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55dの調製。化合物55dを、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物54dから、白色固形物として収率15%で合成した。

40

【化74】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26-1.34 (m, 2H), 1.39-1.41 (d, J = 6.40 Hz, 6H), 1.55-1.61 (m, 6H), 1.82-1.90 (m, 2H), 2.23-2.36 (m, 1H), 2.63 (d, J = 14.03 Hz, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.81-3.86 (t, J = 7.68 Hz, 1H), 4.03-4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.64 (td, J = 13.40 及び 2.34 Hz, 1H), 4.89-4.95 (t, J = 10.69 Hz, 1H), 4.97-5.01 (dd, J = 5.01 及び 4.01 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.50-5.57 (m, 1H), 5.63-5.70 (td, J = 10.81 及び 4.47 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.27 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.20 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z = 668 (MH⁺).

50

【0343】

工程S: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[5,7-ジメトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55eの調製。化合物55eを、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物54eから、白色固形物として収率36%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=664 (MH⁺)。

【0344】

工程T: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[6-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55fの調製。化合物55fを、化合物55cにつ

10

いて説明された手順に従い、化合物54fから、白色固形物として収率10%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=648 (MH⁺)。

【0345】

工程U: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-クロロ-6-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55gの調製。化合物55gを、化合物55cにつ

いて説明された手順に従い、化合物54gから、白色固形物として収率40%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=668 (MH⁺)。

【0346】

工程V: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-ブロモ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸55hの調製。化合物55hを、化合物55cにつ

20

いて説明された手順に従い、化合物54hから、ベージュ色固形物として収率90%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=713 (MH⁺)。

【0347】

工程W: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-フルオロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56cの調製。窒素下で、THF(6mL)中の化合物55c(76mg, 1eq.)及びCDI(37.6mg, 2eq.)の溶液を、マイクロ波放射しながら、80℃で50分間加熱した。その後1-メチル-シクロプロピルスルホンアミド(31.32mg, 4eq.)及びDBU(35.3mg, 2eq.)を、窒素下で添加した。この反応混合物を、マイクロ波放射しながら80℃まで加熱し、更に90分間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物56cを白色固形物として収率22%で生じた。

30

【化75】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.86 (m, 2H), 1.09-1.12 (m, 1H), 1.21-1.23 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.54 Hz, 6H), 1.39 (s, 3H), 1.45-1.58 (m, 5H), 1.83-1.85 (m, 1H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.90-

40

2.95(m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, J=6.87 Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.08-4.12 (t, J=8.20 Hz, 1H), 4.39-4.45 (t, J=12.97 Hz, 1H), 4.78-4.83 (t, J=10.45 Hz, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.65 (brs, 1H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.86-7.89 (d, J=9.52 Hz, 1H), 11.70 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): m/z =769 (MH⁺)。

【0348】

工程X: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56aの調製。化合物56aを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55aから、白

50

色固形物として収率20%で合成した。

【化 7 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.74 (m, 2H), 1.10-1.22 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 6.51$ Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.50-1.64 (m, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 1H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.13-3.15 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 1H), 4.51-4.58 (t, $J = 13.51$ Hz, 1H), 4.81-4.88 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03-7.06 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.64$ Hz, 1H), 11.08 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 751$ (MH^+).

10

【 0 3 4 9】

工程Y: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56bの調製。化合物56bを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55bから、白色固形物として収率14%で合成した。

【化 7 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.82-0.89 (m, 6H), 1.40 (d, $J = 6.60$ Hz, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 1H), 2.21-2.25 (m, 1H), 2.59-2.63 (d, $J = 13.63$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.21-3.24 (m, 1H), 3.75-3.79 (t, $J = 7.60$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.60-4.66 (t, $J = 13.30$ Hz, 1H), 4.89-4.98 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.49-5.53 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.21-7.24 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.97-8.00 (d, $J = 9.07$ Hz, 1H), 11.16 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 765$ (MH^+).

20

【 0 3 5 0】

工程Z: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56dの調製。化合物56dを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55dから、白色固形物として収率15%で合成した。

30

【化 7 8】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz): δ 0.82 (m, 2H), 1.28 (s, 2H), 1.40 (d, $J = 6.93$ Hz, 6H), 1.57 (m, 8H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.43-2.46 (m, 1H), 2.60 (d, $J = 13.85$ Hz, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 2.97-3.00 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 4.04-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 6.93$ Hz, 1H), 4.58-4.66 (t, $J = 13.85$ Hz, 1H), 4.89-4.95 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.64-5.66 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.21-7.24 (d, $J = 9.70$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.70$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 785$ (MH^+).

40

【 0 3 5 1】

工程AA: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[5,7-ジメトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56eの調製。化合物56eを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55eから、白色固形物として収率48%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z = 781$ (MH^+).

50

【0352】

工程AB：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56fの調製。化合物56fを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55fから、白色固形物として収率23%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=765 (MH⁺)。

【0353】

工程AC：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-クロロ-6-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56gの調製。化合物56gを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55gから、白色固形物として収率20%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=785 (MH⁺)。

【0354】

工程AD：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-ブromo-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド56hの調製。化合物56hを、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55hから、白色固形物として収率18%で合成した。

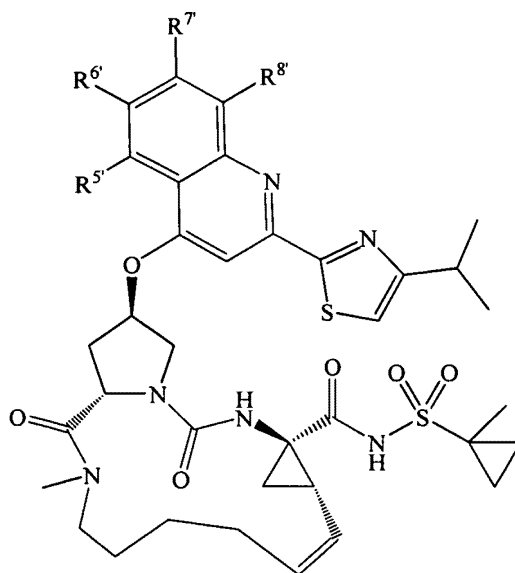
MS (ESI, EI⁺): m/z=831 (MH⁺)。

【0355】

(実施例5)

(大環状化合物61の調製)

【化79】



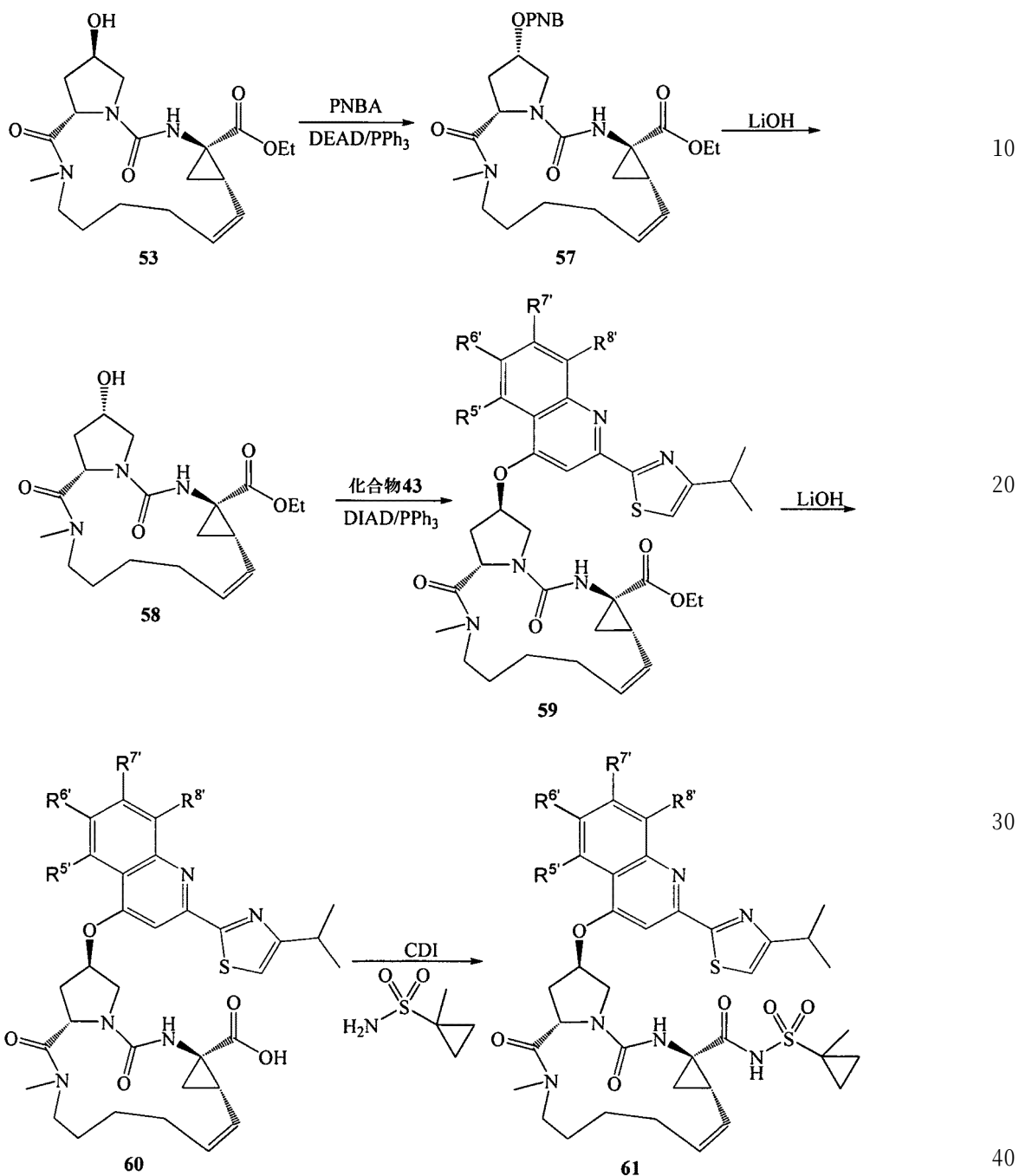
- 61a: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 61b: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = CH₃
 61c: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = F
 61d: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Cl
 61e: R^{5'} = OCH₃, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 61f: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = H, R^{8'} = CH₃
 61g: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H
 61h: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Br

大環状化合物61の合成は、スキーム11において示されたように化合物61dについて図示

され、ここで化合物59及び60における $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、化合物61において規定されたものと同じである。同じ手順を、他の化合物61にも適用可能である。

【化 80】

スキーム11



【0356】

工程A: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-2,14-ジオキソ-13-N-メチル-17-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル57の調製。無水THF(10mL)中の化合物52(500mg, 1eq.)、4-ニトロ-安息香酸(290mg, 1.2eq.)、及びトリフェニルホスフィン(450mg, 1.2eq.)の攪拌溶液へ、DEAD(300mg, 1.2eq.)を窒素下0℃で添加した。この反応混合物を、室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、化合物57を収率16%で生じた。

MS (ESI, EI^+): $m/z=529(MH^+)$ 。

【0357】

工程B: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-2,14-ジオキソ-17-ヒドロキシ-13-N-メチル-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル58の調製。水/THF中の化合物57(700mg, 1eq.)及びLiOH(75.8mg, 5eq.)の溶液を、室温で、その反応が完了するまで攪拌した。THFを蒸発させ、水層を1M塩酸水溶液によりpH=6へと酸性とした。生成物を、酢酸エチルにより3回抽出した。一緒にした有機層を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物58を収率70%で得た。

MS (ESI, EI⁺): m/z=380(MH⁺)。

【0358】

10

工程C: (Z)-(4R,6S,15S,17R)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル59dの調製。化合物59dは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物58及び化合物43dから、収率50%で合成した。

MS (ESI, EI⁺): m/z=696(MH⁺)。

【0359】

工程D: (Z)-(4R,6S,15S,17R)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸60dの調製。化合物60dは、化合物55cにつ

20

いて説明された手順に従い、化合物59dから、白色固形物として収率40%で合成した。

【化81】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.26-1.34 (m, 4H), 1.33 (d, *J* = 6.40 Hz, 6H), 1.41-1.50 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 2H), 2.63 (d, *J* = 14.03 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.62-3.65 (d, *J* = 11.30 Hz, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.58-4.64 (td, *J* = 13.40 及び 2.34 Hz, 1H), 4.89-4.95 (t, *J* = 10.69 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.78, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.78 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 668(MH⁺)。

30

【0360】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド61dの調製。化合物61dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物60dから、白色固形物として収率15%で合成した。

【化82】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0.82 (m, 2H), 1.06-1.09 (t, *J* = 7.50 Hz, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.93 Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.44-1.59 (m, 5H), 1.85-1.88 (t, *J* = 13.26 Hz, 1H), 2.16-2.20 (q, *J* = 9.36 Hz, 1H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.56-2.60 (d, *J* = 13.26 Hz, 2H), 2.66-2.77 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.34-3.39 (q, *J* = 7.02 Hz, 1H), 3.67-3.70 (d, *J* = 10.94 Hz, 1H), 3.81-3.85 (dd, *J* = 5.53 及び 4.57 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.39-4.45 (t, *J* = 13.46 Hz, 1H), 4.78-4.84 (t, *J* = 9.80 Hz, 1H), 5.08-5.06 (t, *J* = 7.04 Hz, 1H), 5.52-5.54 (m, 1H), 5.66-5.68 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.57 (d, *J* = 9.53 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.53 Hz, 1H), 11.66 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 785(MH⁺)。

40

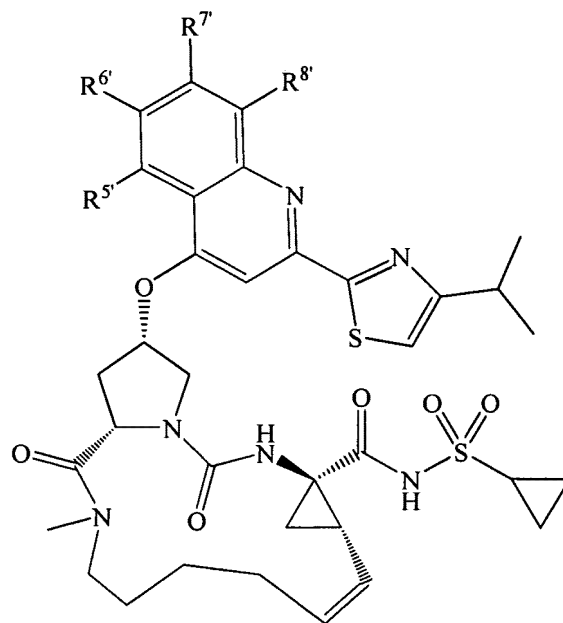
【0361】

(実施例6)

(大環状化合物62の調製)

50

【化 8 3】



- 62a:** $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
62b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
62c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
62d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
62e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
62f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
62g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
62h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

大環状化合物62の合成は、化合物62b、62d、及び62fについて図示されている。同じ手順を、他の化合物62にも適用可能である。

【0362】

工程A：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド62bの調製。化合物62bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55b及びシクロプロピルスルホンアミドから、ベージュ色固形物として収率52%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=751$ (MH^+)。

【0363】

工程B：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド62dの調製。化合物62dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55d及びシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率15%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=771$ (MH^+)。

【0364】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[6-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド62fの調製。化合物62fは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55f及びシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率37%で合成した。

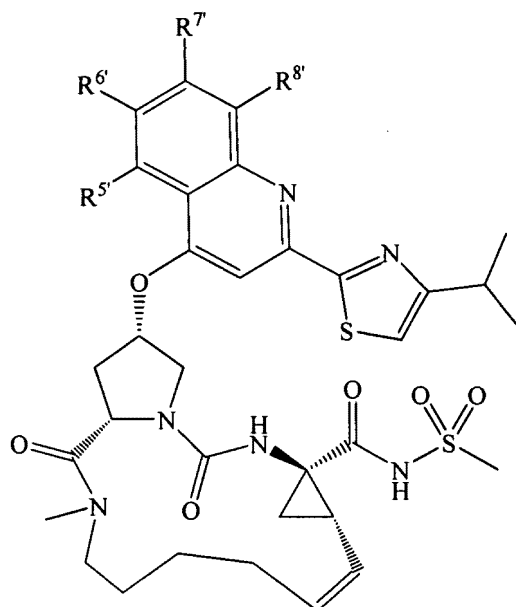
MS (ESI, EI^+): $m/z=751$ (MH^+)。

【 0 3 6 5 】

(实施例7)

(大環状化合物63の調製)

【化 8 4】



- 63a: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 63b: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = CH₃
 63c: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = F
 63d: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Cl
 63e: R^{5'} = OCH₃, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 63f: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = H, R^{8'} = CH₃
 63g: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H
 63h: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Br

大環状化合物63の合成は、化合物63bについて図示されている。同じ手順を、他の化合物63にも適用可能である。

【 0 3 6 6 】

(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-メチルスルホンアミド63bの調製。化合物63bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55b及びメタンスルホンアミドから、白色固形物として収率24%で合成した。

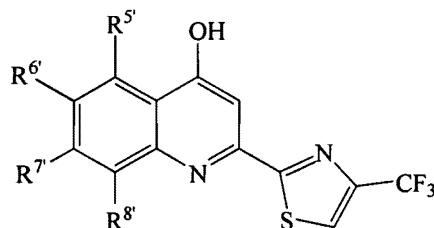
MS (ESI, EI⁺): m/z=725 (MH⁺)。

【 0 3 6 7 】

(实施例8)

(置換されたキノリン65の調製)

【化 8 5】



- 65a:** $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
65b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
65c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
65d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
65e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
65f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
65g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
65h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

10

置換されたキノリン65の合成は、化合物65b及び65dについて図示されている。同じ手順を、他の化合物65にも適用可能である。中間体64における置換基は、化合物65と同じである。

20

【0 3 6 8】

N-(6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール-2-カルボキサミド64bの調製。化合物64bは、化合物42aについて説明された手順に従い、4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸及び1-(2-アミノ-4-メトキシ-3-メチルフェニル)-エタノンから、ベージュ色固形物として収率74%で合成した。

【化 8 6】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 2.15 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.82 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.25 (s, 1H).

30

【0 3 6 9】

N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-トリフルオロメチルチアゾール-2-カルボキサミド64dの調製。化合物64dは、化合物42aについて説明された手順に従い、4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-カルボン酸及び1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-エタノンから、ベージュ色固形物として収率65%で合成した。

【0 3 7 0】

7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)-キノリン-4-オール65bの調製。化合物65bは、化合物43aについて説明された手順に従い、化合物64bから、黄色粉末として収率73%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z = 341$ (MH^+).

40

【0 3 7 1】

8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)-キノリン-4-オール65dの調製。化合物65dは、化合物43aについて説明された手順に従い、化合物64dから、黄色粉末として収率70%で合成した。

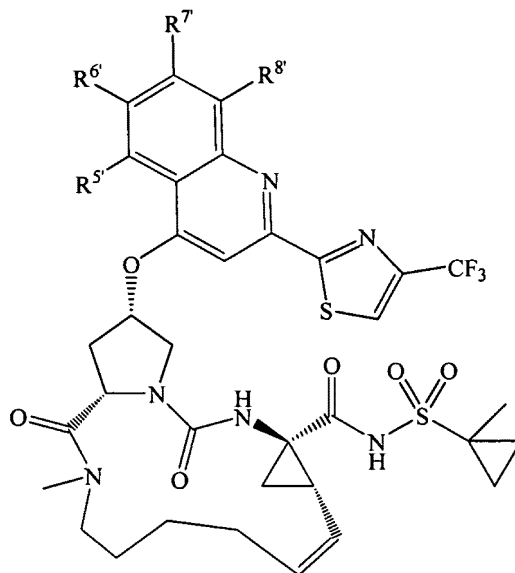
MS (ESI, EI^+) $m/z = 361$ (MH^+).

【0 3 7 2】

(実施例9)

(大環状化合物68の調製)

【化 8 7】



10

- 68a:** R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
68b: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = CH₃
68c: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = F
68d: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Cl
68e: R^{5'} = OCH₃, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
68f: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = H, R^{8'} = CH₃
68g: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H
68h: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Br

20

大環状化合物68の合成は、スキーム12において示されたように化合物68b及び68dについて以下に図示されている。同じ手順を、他の大環状化合物68にも適用可能である。中間体66及び67における置換基は、化合物68と同じである。同じ手順を、他の大環状化合物68にも適用可能である。

【0373】

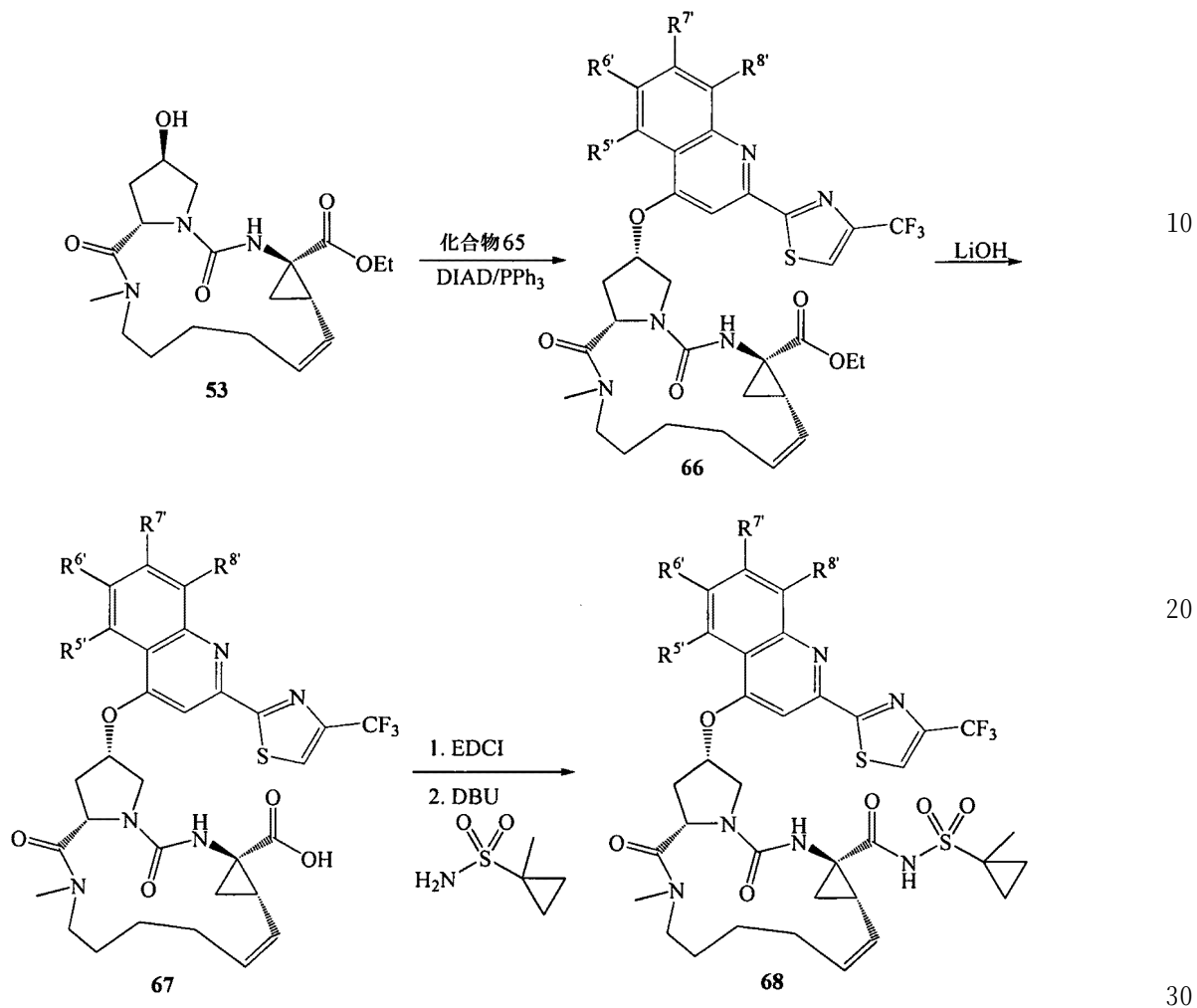
30

工程A: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチ(methy)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボン酸エチルエステル66bの調製。化合物66bは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び65bから、白色固形物として収率60%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=702 (MH⁺)。

【化 8 8】

スキーム 12



【 0 3 7 4 】

工程B：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボン酸エチルエステル66dの調製。化合物66dは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び65dから、ピンク色固形物として収率90%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=724 (MH⁺)。

【 0 3 7 5 】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボン酸67bの調製。化合物67bは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物66bから、白色固形物として収率38%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=674 (MH⁺)。

【 0 3 7 6 】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボン酸67dの調製。化合物67dは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物66dから、白色固形物として収率16%で

40

50

合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z =694 (MH⁺)。

【0377】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド68bの調製。化合物68bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物67d及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率40%で合成した。

【化89】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.737 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 6.2 及び 8.1 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 5.7 及び 13.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 9.3 及び 18.9 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 3.0 及び 13.5 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (ddd, J = 4.7, 12.4 及び 17.1 Hz, 1H), 2.90-2.96 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.73 (dd, J = 7.0 及び 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (t, J = 7.7, 1H), 4.54 (dd, J = 2.6 及び 13.7 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 5.3 及び 8.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (td, J = 5.8 及び 10.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 11.12 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) m/z = 791 (MH⁺).

MS (ESI, EI⁺) m/z = 791 (MH⁺).

【0378】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド68dの調製。無水DCM(10mL)中の化合物67d(502mg, 1eq.)及びEDCI(200mg, 1.4eq.)の溶液を、室温で16時間攪拌した。その後DBU(445mg, 4eq.)及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミド(402mg, 4eq.)を添加し、この混合を16時間再び続けた。粗物質をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物68dを白色固形物として収率37%で生じた。

【0379】

【化90】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.73-0.81 (m, 2H), 1.10-1.21 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.42-1.46 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.86 (dd, J = 8.45 及び 6.07 Hz, 2H), 2.13 (dt, J = 13.65 及び 5.38 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 19.27 及び 9.31 Hz, 1H), 2.51-2.55 (m, 1H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 8.41 及び 6.72 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 7.80, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.54 (dd, J = 13.75 及び 2.63 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 8.91 及び 5 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.57 (td, J = 10.72 及び 5.79 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 11.05 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) m/z = 811 (MH⁺).

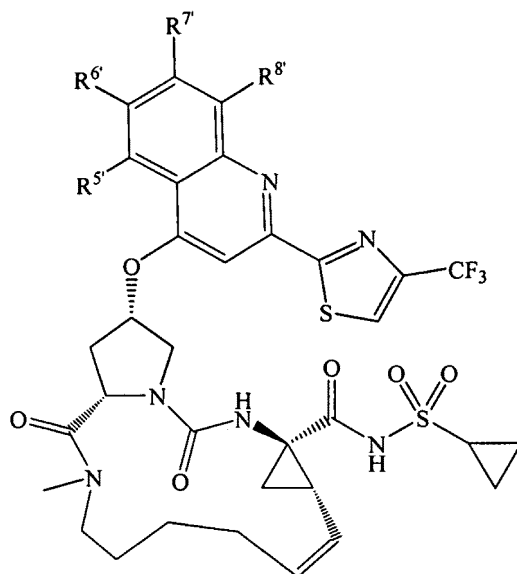
MS (ESI, EI⁺) m/z = 811 (MH⁺).

【0380】

(実施例10)

(大環状化合物69の調製)

【化91】



- 69a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 69b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
 69c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
 69d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
 69e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 69f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
 69g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
 69h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

大環状化合物69の合成は、化合物69bについて以下に図示されている。同じ手順を、他の大環状化合物69にも適用可能である。

【0381】

(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド69bの調製。化合物69bは、化合物68dについて説明された手順に従い、化合物67b及びシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率49%で合成した。

【化92】

¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.78-0.90 (m, 2H), 0.99-1.12 (m, 3H), 1.17-1.24 (m, 3H), 1.26-1.62 (m, 4H), 1.87 (dd, $J = 6.1$ 及び 8.5 Hz, 2H), 2.12 (dt, $J = 5.8$ 及び 13.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 9.3$ 及び 19.2 Hz, 1H), 2.49-2.55 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.96-4.01 (m, 1H), 4.54 (dd, $J = 2.8$ 及び 13.9 Hz, 1H), 4.81-4.89 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 5.42 (qt, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.57 (td, $J = 5.7$ 及び 10.7 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 11.13 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) $m/z = 777$ (MH⁺).
MS (ESI, EI⁺) $m/z = 777$ (MH⁺).

【0382】

(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド69dの調製。化合物69dは、化合物68dについて説明された手順に従い、化合物67d及びシクロプロピルスルホンアミドから合成した。

【化93】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.90-0.98 (m, 1H), 1.06-1.19 (m, 2H), 1.23-1.31 (m, 3H), 1.35-1.54 (m, 4H), 1.87-1.94 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 8.48 及び 6.05 Hz, 2H), 2.21 (dt, J = 13.54 及び 5.50 Hz, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 8.31 及び 6.76 Hz, 1H), 4-4.05 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.95-4.98 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.53 (qt, J = 6.86 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 10.75 及び 5.65 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.27 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H).

10

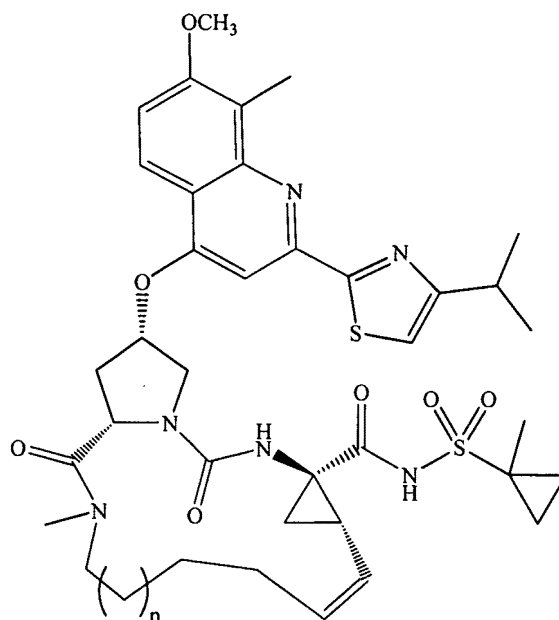
【0383】

(実施例11)

(大環状化合物76の調製)

【化94】

20



30

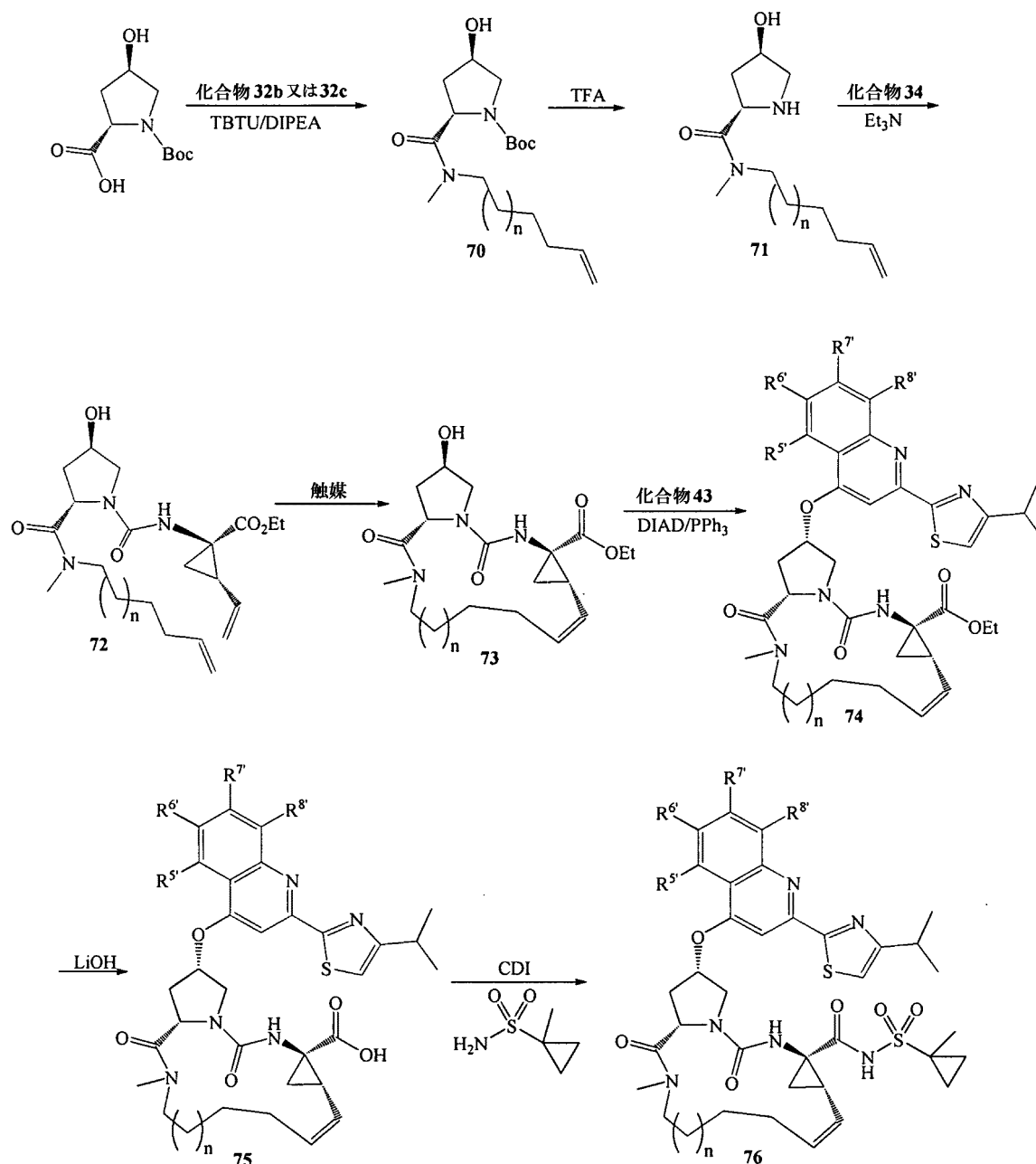
76a: $n = 1$;
76b: $n = 2$.

40

大環状化合物76の合成は、スキーム13に示され、ここで化合物74及び75における $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、及び $\text{R}^{8'}$ は、化合物76において規定されたものと同じである。

【化 9 5】

スキーム 13



【 0 3 8 4 】

工程A：(2S,4R)-tert-ブチル 2-(N-(ヘプタ-6-エニル)-N-メチルカルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート70aの調製。化合物70aは、化合物48について説明された手順に従い、化合物32b及びcis-N-Boc-4-ヒドロキシ-L-プロリンから、オレンジ色油状物として定量的収量で合成した。

【化 9 6】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.77-2.97 (m, 4H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H).

【 0 3 8 5 】

工程B：(2S,4R)-tert-ブチル 2-(N-(オクタ-6-エニル)-N-メチルカルバモイル)-4-ヒド

10

20

30

40

50

ロキシピロリジン-1-カルボキシレート70bの調製。化合物70bは、化合物48について説明された手順に従い、化合物32c及びcis-N-Boc-4-ヒドロキシ-L-プロリンから、黄色油状物として定量的収量で合成した。

【化97】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.29-1.3 (m, 9H), 1.33-1.55 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.77-2.97 (m, 4H), 3.01-3.10 (m, 2H), 3.15-3.40 (m, 4H), 4.22 (br s, 1H), 4.50-4.62 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 3H), 5.71-5.83 (m, 1H).

【0386】

10

工程C: (2S,4R)-2-N-(ヘプタ-6-エニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド71aの調製。化合物71aは、化合物49について説明された手順に従い、化合物70aから、黄色油状物として収率35%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=241$ (MH^+)。

【0387】

工程D: (2S,4R)-2-N-(オクタ-6-エニル)-4-ヒドロキシ-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド71bの調製。化合物71bは、化合物49について説明された手順に従い、化合物70bから、黄色油状物として収率51%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=255$ (MH^+)。

【0388】

20

工程E: (1R)-1-{[2(S)-(ヘプタ-5-エニル-メチル-カルバモイル)-4(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-N-カルボニル]アミノ}-2(R)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル72aの調製。化合物72aは、化合物50について説明された手順に従い、化合物34及び71aから、ベージュ色固形物として収率38%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=422$ (MH^+)。

【0389】

工程F: (1R)-1-{[2(S)-(オクタ-5-エニル-メチル-カルバモイル)-4(R)-ヒドロキシ-ピロリジン-N-カルボニル]アミノ}-2(R)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル72bの調製。化合物72bは、化合物50について説明された手順に従い、化合物34及び71bから、ベージュ色固形物として収率48%で合成した。

30

MS (ESI, EI^+) $m/z=436$ (MH^+)。

【0390】

工程G: (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15-ジオキソ-18-ヒドロキシ-14-N-メチル-1,3,14-トリアザトリシクロ[14.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル73aの調製。化合物73aは、化合物52について説明された手順に従い、化合物72aから、白色固形物として収率42%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=394$ (MH^+)。

【0391】

工程H: (Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16-ジオキソ-19-ヒドロキシ-15-N-メチル-1,3,15-トリアザトリシクロ[15.3.0.0]エイコサ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル73bの調製。化合物73bは、化合物52について説明された手順に従い、化合物72bから、白色固形物として収率71%で合成した。

40

MS (ESI, EI^+) $m/z=408$ (MH^+)。

【0392】

工程I: (Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15-ジオキソ-18-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-14-N-メチル-1,3,14-トリアザトリシクロ[14.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル74aの調製。化合物74aは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物43b及び73aから、ベージュ色固形物として収率89%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=690$ (MH^+)。

50

【0393】

工程J：(Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16-ジオキソ-19-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-15-N-メチル-1,3,15-トリアザトリシクロ[15.3.0.0]エICOSA-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル74bの調製。化合物74bは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物43b及び73bから、白色固形物として収率93%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=704 (MH⁺)。

【0394】

工程K：(Z)-(4R,6S,16S,18R)-2,15-ジオキソ-18-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-14-N-メチル-1,3,14-トリアザトリシクロ[14.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸75aの調製。化合物75aは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物74aから、白色固形物として収率32%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=662 (MH⁺)。

【0395】

工程L：(Z)-(4R,6S,17S,19R)-2,16-ジオキソ-19-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-15-N-メチル-1,3,15-トリアザトリシクロ[15.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-カルボン酸75bの調製。化合物75bは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物74bから、白色固形物として収率36%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=676 (MH⁺)。

【0396】

工程M：(Z)-(4R,6S,16S,18R)-[2,15-ジオキソ-18-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-14-N-メチル-1,3,14-トリアザトリシクロ[14.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド76aの調製。化合物76aは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物75a及び1-メチル-シクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率12%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=779 (MH⁺)。

【0397】

工程N：(Z)-(4R,6S,17S,19R)-[2,16-ジオキソ-19-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-15-N-メチル-1,3,15-トリアザトリシクロ[15.3.0.0]ノナデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミド76bの調製。化合物76bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物75b及び1-メチル-シクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率27%で合成した。

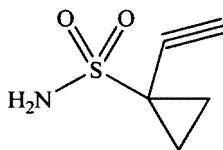
MS (ESI, EI⁺) m/z=793 (MH⁺)。

【0398】

(実施例12)

(シクロプロパンスルホンアミド82の調製)

【化98】



82

シクロプロパンスルホンアミド82の合成は、スキーム14に図示している。

【0399】

工程A：N-Boc-シクロプロパンスルホンアミド77の調製。DCM(160mL)中のシクロプロパンスルホンアミド(10.72g, 88.6mmol)、TEA(13.9mL, 100.4mmol)、及び(4-ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノ)ピリジン(1.11g, 9.07mmol)の攪拌溶液へ、DCM(100mL)中のBoc₂O(21.88g, 100.4mmol)の溶液を、0℃で30分間かけて滴下した。この混合物を、室温まで温め、3時間攪拌した。その後混合物を、1N HCl、水、及びブラインで洗浄した。有機物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、ヘキサンで摩砕し、化合物77を白色粉末として収率87%で生じた。

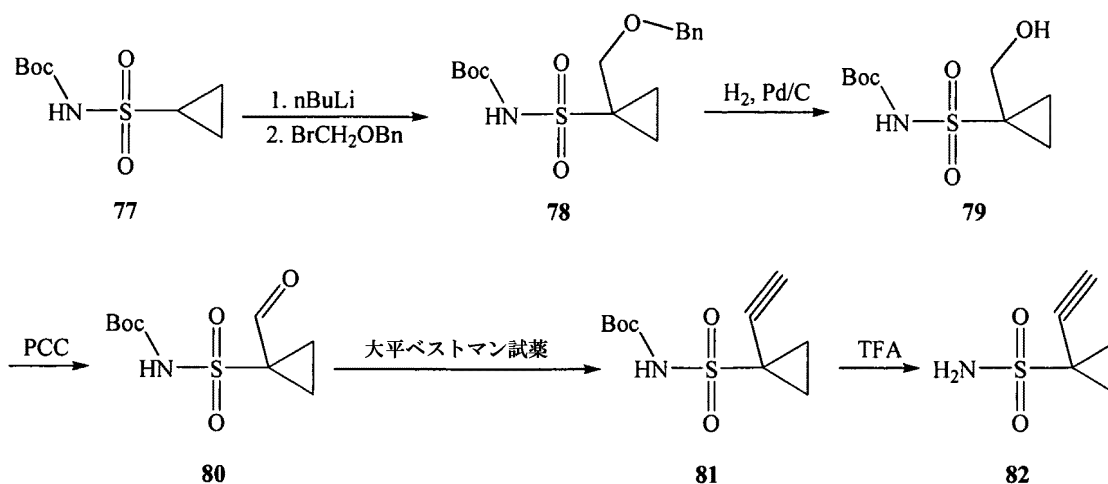
【化 9 9】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.92 (td, *J* = 1.72 Hz 及び *J* = 6.40 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.59 (td, *J* = 1.72 及び 6.40 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H).

10

【化 1 0 0】

スキーム 14



20

【 0 4 0 0】

工程B：N-Boc-1-ベンジルオキシ-シクロプロパンスルホンアミド78の調製。無水THF(5mL)中の化合物77(500mg, 2.26mmol)の攪拌溶液へ、-80℃で、nBuLi(2.26mL, 5.65mmol)を滴下した。この混合物を、-80℃で10分間攪拌し、ブロモメチルベンゼン(271 μL, 3.39mmol)を-80℃で滴下した。その後混合物を-30℃に温めた。次に水を、引き続きEtOAcをゆっくり添加した。有機物を、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製し、化合物78を白色粉末として収率30%で生じた。

30

【化 1 0 1】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.04 (td, *J* = 1.72 Hz 及び *J* = 6.40 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.73 (td, *J* = 1.72 及び 6.40 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.07 (brs, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H).

【 0 4 0 1】

40

工程C：N-Boc-1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンスルホンアミド79の調製。化合物78(2g, 5.87mmol)を、H-Cube(登録商標)(Thales Technology社)内で、Pd/C 10%カートリッジと、20bar及び50℃で反応させた。この粗物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製し、化合物79を収率70%で生じた。

【化 1 0 2】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.09 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.61 (t, *J* = 6.32 Hz, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 8.23 (brs, 1H).

【 0 4 0 2】

50

工程D：N-Boc-1-ホルミル-シクロプロパンスルホンアミド80の調製。DCM(2mL)中の化合物79(100mg, 0.39mmol)の攪拌溶液へ、クロロクロム酸ピリジニウム(130mg, 0.60mmol)を添加した。この混合物を、室温で16時間攪拌し、DCMと共にシリカゲルカラムを通し濾過し、有機溶液を減圧下で濃縮し、化合物80を収率66%で生じた。

【化103】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.49 (s, 9H), 1.76 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 9.91 (s, 1H).

【0403】

工程E：N-Boc-1-エチニル-シクロプロパンスルホンアミド81の調製。MeOH(5mL)中の化合物80(230mg, 0.92mmol)の攪拌溶液へ、0°Cで、 K_2CO_3 (255mg, 1.84mmol)、及び大平-ベストマン試薬(215g, 1.10mmol)を添加した(Tetr. Lett. 2008, 49, 4454)。この混合物を、室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。水、EtOAc、及びクエン酸を添加し、pHを4~5とした。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物81を収率85%で生じた。

【化104】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.50 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.92 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H).

【0404】

工程F：1-エチニル-シクロプロパンスルホンアミド82の調製。DCM(5mL)中の化合物81(200mg, 0.81mmol)及びTFA(0.3mL)の混合物を、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(MeOH/DCM)により精製し、化合物82を収率70%で生じた。

【化105】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.43 (td, $J = 2.90$ 及び 4.80 Hz, 2H), 1.70 (td, $J = 2.90$ 及び 4.80 Hz, 2H), 2.38 (s, 1H), 4.79 (s, 2H).

【0405】

(実施例13)

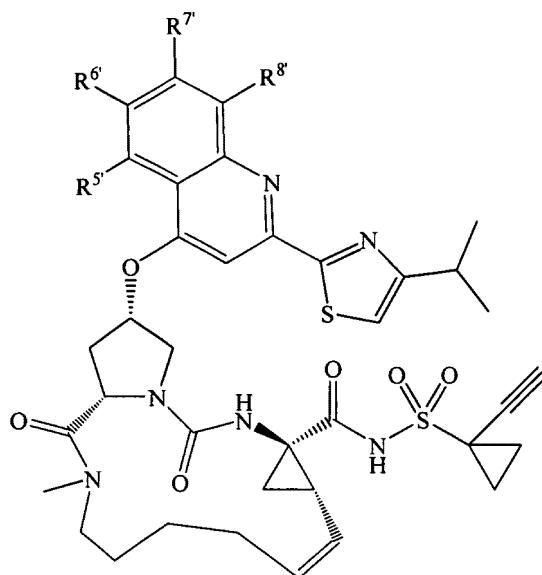
(大環状化合物83の調製)

10

20

30

【化 1 0 6】



- 83a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 83b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
 83c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
 83d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
 83e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 83f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
 83g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
 83h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

大環状化合物83の合成は、スキーム15において示されたように化合物83bについて図示されており、ここで化合物83において $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、化合物56において規定されたものと同じである。同じ手順は、他の化合物83にも適用可能である。

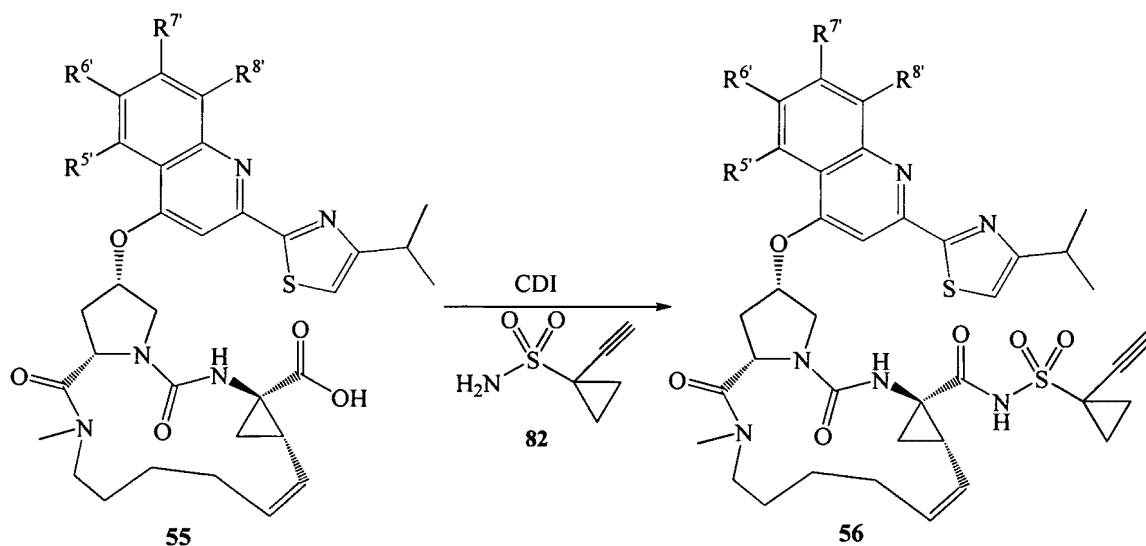
【0 4 0 6】

(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-エチニルシクロプロピル)スルホンアミド83bの調製。化合物83bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物55b及び82から、白色固形物として収率30%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=775$ (MH^+)。

【化107】

スキーム 15

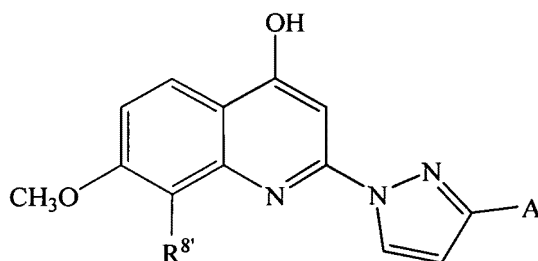


【0407】

(実施例14)

(置換されたキノリン88の調製)

【化108】

**88a:** $R^{8'} = \text{Cl}$, $A = \text{CF}_3$ **88b:** $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = i\text{Pr}$ **88c:** $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = \text{CF}_3$ **88d:** $R^{8'} = \text{Cl}$, $A = i\text{Pr}$

置換されたキノリンの合成は、スキーム16に図示されており、ここで化合物87における $R^{8'}$ 及びAは、化合物88において規定されたものと同じである。

【0408】

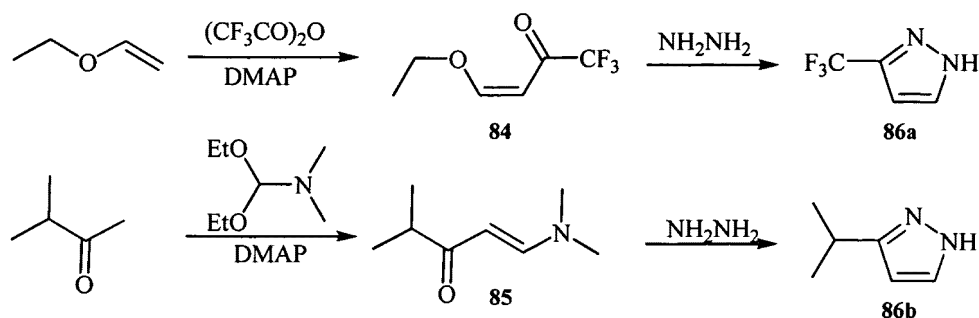
工程A: 4-エトキシ-トリフルオロ-ブタ-3-エン-2-オン84の調製。エチルビニルエーテル(5g, 1eq.)を、 -10°C 、窒素下で、DCM(90mL)中の無水トリフルオロ酢酸(10mL, 1.05eq.)及び4-ジメチルアミノピリジン(80mg, 0.06eq.)の攪拌溶液に滴下した。この反応混合物を、 0°C で8時間攪拌し、室温で一晩温めた。その後混合物を、 NaHCO_3 冷水溶液に注いだ。有機層を分離し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物84を茶色油状物として収率87%で生じた。

【化109】

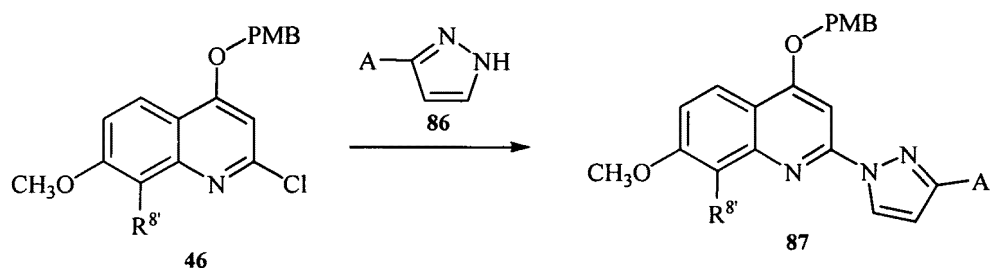
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39-1.43 (t, $J = 7.04$ Hz, 3H), 4.08-4.13 (q, $J = 7.04$ Hz, 2H), 5.86 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 12.40$ Hz, 1H).

【化 1 1 0】

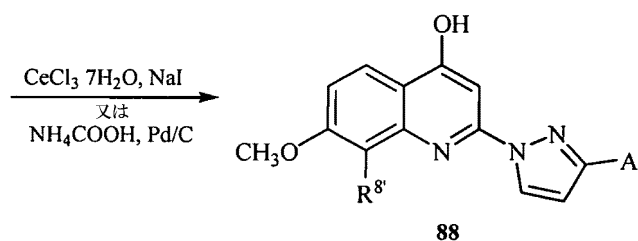
スキーム 16



10



20



30

【0 4 0 9】

工程B：3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール86aの調製。EtOH(300mL)中のヒドラジン一塩酸塩(6.62g, 1.6eq.)の攪拌溶液へ、EtOH(200mL)中の化合物84(10.16g, 1eq.)を滴下した。反応混合物を6時間還流し、蒸発乾固した。水及びEtOAcを残渣に添加した。有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物86aを茶色固形物として収率86%で生じた。

【化 1 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ 6.66 (d, $J = 2.30$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.30$ Hz, 1H);

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , MHz) δ 61.41 (s, 3F).

40

【0 4 1 0】

工程C：1-ジメチルアミノ-4-メチル-ペンタ-1-エン-3-オン85の調製。3-メチルブタン-2-オン(2.5g, 1eq.)及びジメチルホルムアミドジエチルアセタール(7.46mL, 1.5eq.)を、 100°C で4日間加熱し、化合物85を黄色粘稠な油状物として収率80%で得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

【化 1 1 2】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 0.94 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.74 (brs, 3H), 3.01 (brs, 3H), 4.96 (d, J = 12.97 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 12.97 Hz, 1H).

【0 4 1 1】

工程D：3-イソプロピル-1H-ピラゾール86bの調製。化合物85(6.6g, 1eq.)を、ヒドラジン塩酸塩(3.2g, 1eq.)、硫酸(1.13mL)及び H_2O (6mL)の攪拌溶液に滴下した。反応混合物を、68℃で2時間攪拌した。その後混合物を、1N NaOHで中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物86bをベージュ色固形物として収率94%で生じた。

10

【化 1 1 3】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 2.87-2.93 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 1.39-1.43 (t, J = 7.04 Hz, 3H), 4.08-4.13 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 5.86 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 12.40 Hz, 1H).

【0 4 1 2】

工程E：8-クロロ-7-メトキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-キノリン87aの調製。無水DMF(20mL)中の化合物86a(821mg, 1.1eq.)の攪拌溶液に、0℃で、NaH(241mg, 1.1eq.)を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、化合物46d(2g, 1eq)を添加し、この混合物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、EtOAcを添加した。有機相をHCl(2.5N)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/DCM, 50/50)により精製し、化合物65aを白色固形物として収率51%で得た。MS (ESI, EI^-) m/z =461.9 (MH^+)。

20

【0 4 1 3】

工程F：7-メトキシ-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-キノリン87cの調製。化合物87cは、化合物86aについて説明された手順に従い、化合物46b及び86aから、白色固形物として収率19%で合成した。

30

【化 1 1 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.75 (d, J = 2.58 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 9.22 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.08 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H).

【0 4 1 4】

工程G：8-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-キノリン88aの調製。ACN(10mL)中の化合物87(800mg, 1eq.)、 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (965mg, 1.5eq.)及びNaI(258mg, 1eq.)を、マイクロ波照射しながら、85℃で1時間攪拌した。水を添加し、混合物を1N HClでpH5まで酸性とした。この反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(MeOH/DCM)により精製し、化合物86をベージュ色固形物として収率96%で生じた。

40

【化 1 1 5】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 4.02 (s, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.11 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H); MS (ESI, EI^+) m/z = 343.9 (MH^+).

【0 4 1 5】

50

工程H: 4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチル-2-(3-イソプロピル-ピラゾール-1-イル)-キノリン88bの調製。N-メチルピロリドン(5mL)中の化合物86b(350mg, 1eq.)及び化合物46b(480mg, 6eq.)の溶液を、200℃で30分間加熱した。この反応混合物を室温に冷却した後、水を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、シリカゲル上のクロマトグラフィー(EtOAc/DCM)により精製した。ジエチルエーテル中で再結晶し、化合物88bを白色固形物として収率49%で生じた。

【化 1 1 6】

¹H NMR (CDCl₃, 376 MHz) δ 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.40 (d, *J* = 2.65 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 8.00 (brs, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H); MS (ESI, EI⁺) *m/z* = 298 (MH⁺).

10

【 0 4 1 6 】

工程I: 4-ヒドロキシ-7-メトキシ-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-キノリン88cの調製。EtOH(16mL)中の化合物87c(885mg, 1.99mmol)、ギ酸アンモニウム(629mg, 9.98mmol)、及びPd/C(89mg, 10%w)の混合物を、1時間還流した。次にこの反応液をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製し、化合物88cを白色固形物として収率93%で得た。

20

【化 1 1 7】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 2.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.06 (d, *J* = 2.48 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.18 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 11.89 (s, 1H).

【 0 4 1 7 】

工程J: 8-クロロ-4-ヒドロキシ-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)-キノリン88dの調製。N-メチルピロリドン(2mL)中の化合物46a(500mg, 1.37mmol)及び化合物86b(452mg, 4.11mmol)の混合物を、200℃で30分間、マイクロ波放射しながら攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を添加した。次にこの反応混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)により精製し、化合物88dを白色固形物として収率35%で生じた。

30

【化 1 1 8】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.26 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.46 (m, 1H), 7.16 (d, 9.32 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.32 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 10.85 Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 10.69 (s, 1H).

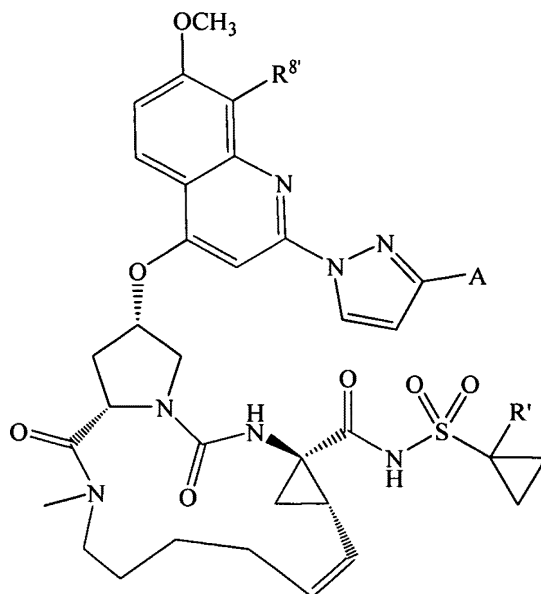
【 0 4 1 8 】

(実施例15)

(大環状化合物91の調製)

40

【化 1 1 9】



10

- 91a:** $R^{8'} = \text{Cl}$, $A = \text{CF}_3$, $R' = \text{CH}_3$
91b: $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = i\text{Pr}$, $R' = \text{CH}_3$
91c: $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = \text{CF}_3$, $R' = \text{CH}_3$
91d: $R^{8'} = \text{Cl}$, $A = i\text{Pr}$, $R' = \text{CH}_3$
91e: $R^{8'} = \text{Cl}$, $A = \text{CF}_3$, $R' = \text{H}$
91f: $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = i\text{Pr}$, $R' = \text{H}$
91g: $R^{8'} = \text{CH}_3$, $A = \text{CF}_3$, $R' = \text{H}$

20

大環状化合物91の合成は、スキーム17に図示され、ここで化合物89及び90における $R^{8'}$ 及びAは、化合物91において規定されたものと同じである。

【0419】

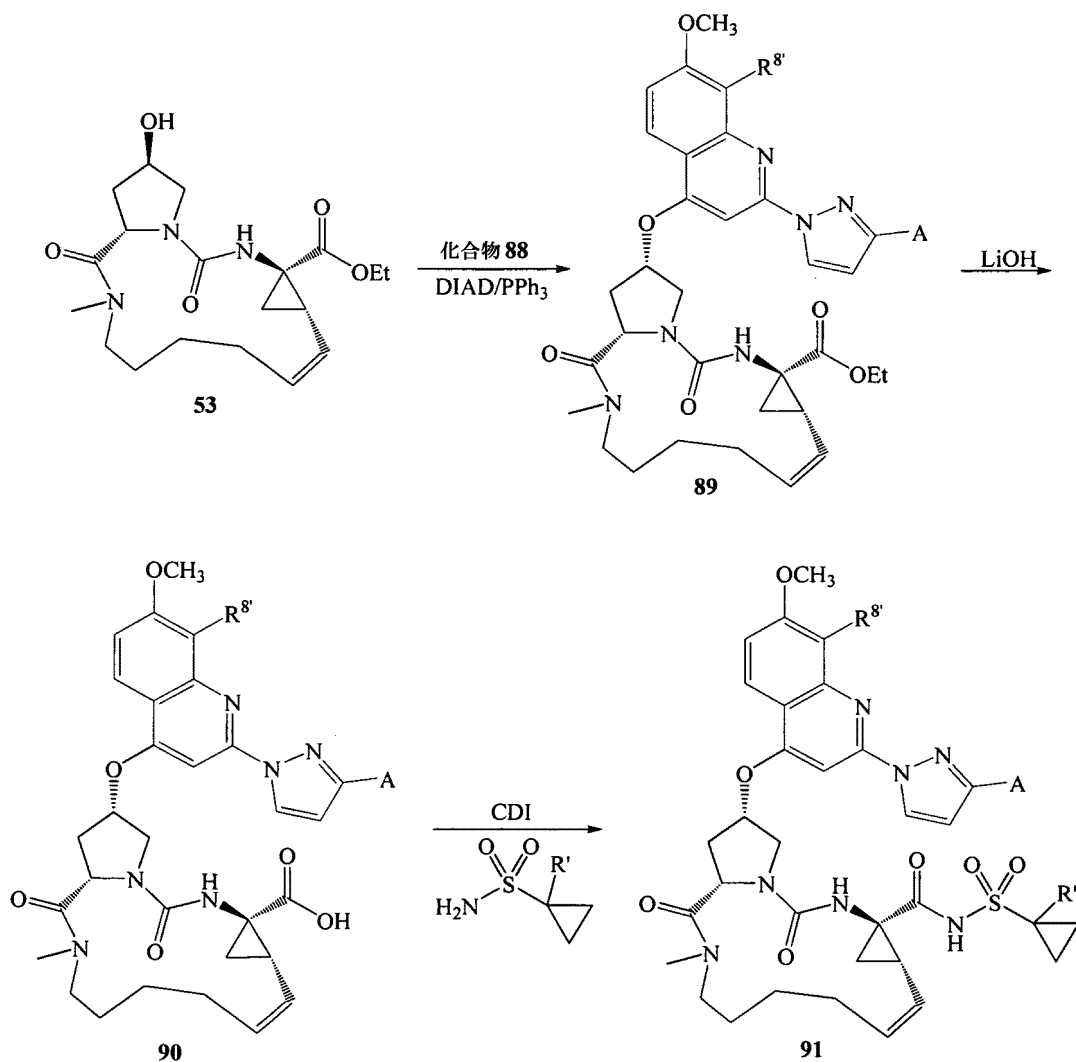
工程A: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル89aの調製。化合物89aは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び88aから、ベージュ色固形物として収率40%で合成した。

30

MS (ESI, EI^+) $m/z=705$ (MH^+)。

【化 1 2 0】

スキーム 17



【0 4 2 0】

工程B：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-メチル-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル89bの調製。化合物89bは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び88bから、白色泡状物として収率50%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=659 (MH⁺)。

【0 4 2 1】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル89cの調製。化合物89cは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び88cから、茶色泡状物として収率80%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=685 (MH⁺)。

【0 4 2 2】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル89dの調製。化合物89d

10

20

30

40

50

は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び88dから、茶色泡状物として収率90%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=679 (MH⁺)。

【0423】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸90aの調製。化合物90aは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物89aから、白色固形物として収率77%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=677 (MH⁺)。

【0424】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-メチル-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸90bの調製。化合物90bは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物89bから、黄色固形物として収率50%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=631 (MH⁺)。

【0425】

工程G: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸90cの調製。化合物90cは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物89cから、淡黄色固形物として収率18%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=657 (MH⁺)。

【0426】

工程H: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸90dの調製。化合物90dは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物89dから、淡黄色固形物として収率36%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=650 (MH⁺)。

【0427】

工程I: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド91aの調製。化合物91aは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90a及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率12%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=794 (MH⁺)。

【0428】

工程J: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-メチル-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド91bの調製。化合物91bは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90b及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率30%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=748 (MH⁺)。

【0429】

工程K: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリ

10

20

30

40

50

アザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド91cの調製。化合物91cは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90c及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率9%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=774 (MH⁺)。

【0430】

工程L: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド91dの調製。化合物91dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90d及び1-メチルシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率28%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=768 (MH⁺)。

【0431】

工程M: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド91eの調製。化合物91eは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90a及びシクロプロピルスルホンアミドから、ベージュ色固形物として収率46%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=780 (MH⁺)。

【0432】

工程N: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-メチル-7-メトキシ-2-(3-イソプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド91fの調製。化合物91fは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90c及びシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率30%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=734 (MH⁺)。

【0433】

工程O: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド91gの調製。化合物91gは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物90c及びシクロプロピルスルホンアミドから、白色固形物として収率46%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=760 (MH⁺)。

【0434】

(実施例16)

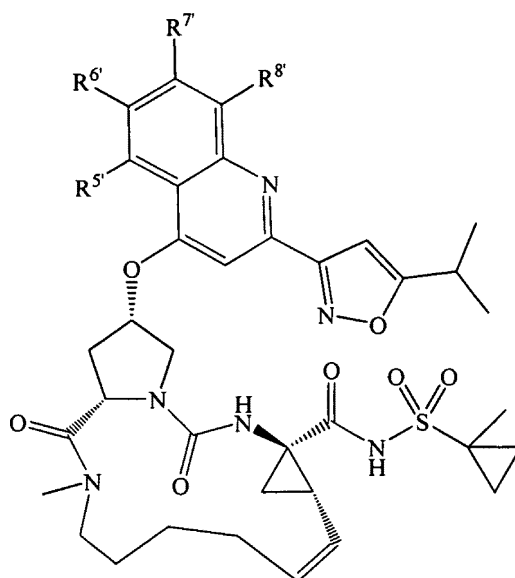
(大環状化合物96の調製)

10

20

30

【化 1 2 1】



- 96a:** $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
96b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
96c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
96d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
96e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
96f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
96g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
96h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

大環状化合物96の合成は、スキーム18に示されたように化合物96dについて図示され、ここで化合物92から96における $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、化合物56において規定されたものと同じである。同じ手順を他の化合物96にも適用可能である。

【0 4 3 5】

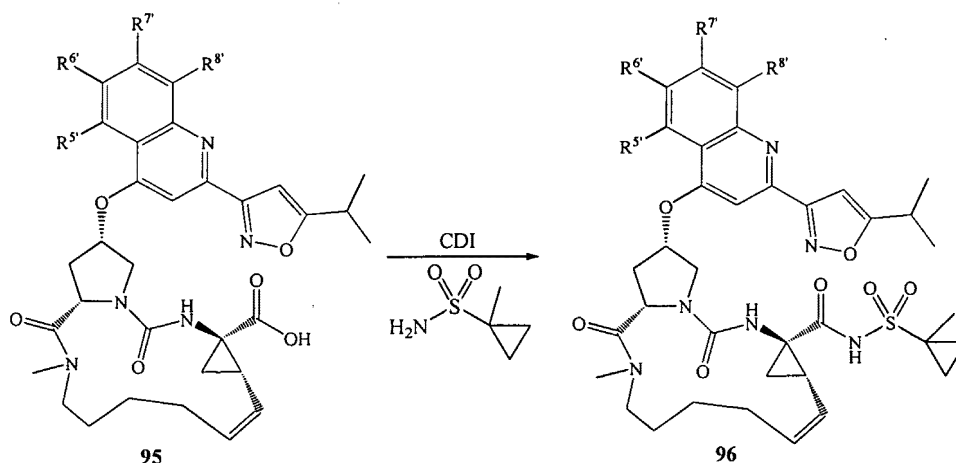
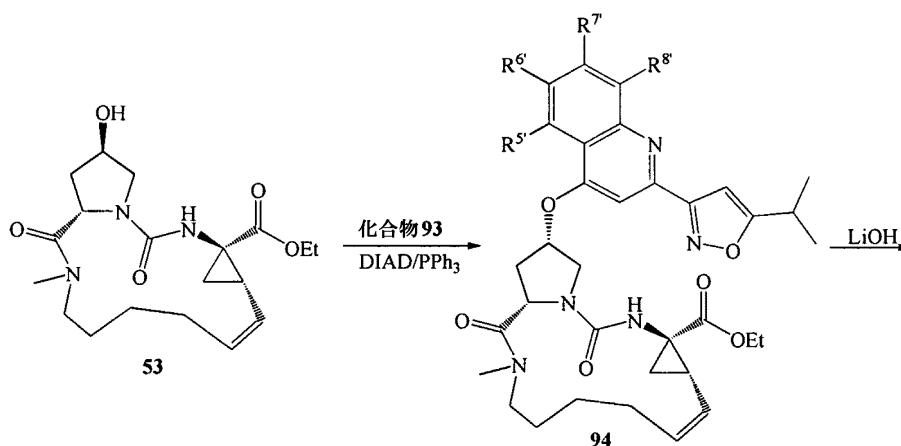
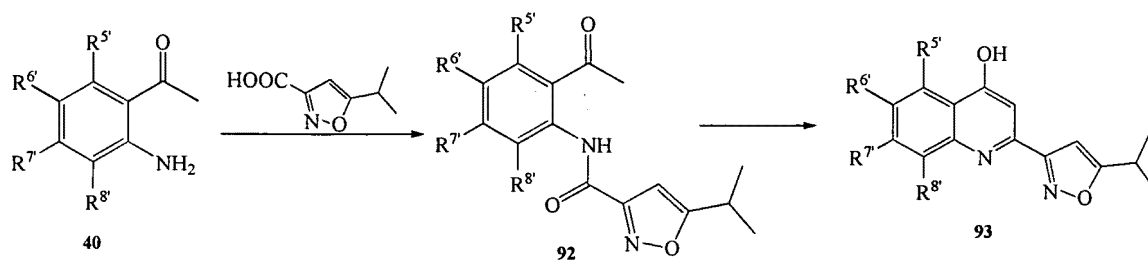
工程A：N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-イソプロピルイソキサゾール-3-カルボキサミド92dの調製。DCM(35mL)中の5-イソプロピルイソキサゾール-3-カルボン酸(3.5g, 22.6mmol)の攪拌溶液へ、無水DMF(数滴)及び塩化オキサリル(3.82mL, 43.2mmol)を、窒素下、0℃で添加した。気体発生を終了時に、この反応混合物を室温まで温めた。混合物を室温で2時間攪拌し、蒸発させた。ジオキサン(70mL)を窒素下で添加し、引き続きジオキサン(15mL)中の1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)-エタノン40d(4.10 g, 20.6mmol)の溶液を添加した。反応混合物を、室温で16時間攪拌した。その後NaHCO₃を添加した。この混合物をEtOAcで抽出した。有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、Et₂O中で摩砕し、化合物92dを茶色固形物として収率60%で生じた。

【化 1 2 2】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.76 (brs, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).

【化 1 2 3】

スキーム 18



【0 4 3 6】

工程B：8-クロロ-2(5-イソプロピル-イソオキサゾール-3-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-オール93dの調製。化合物93dは、化合物43aについて説明された手順に従い、化合物92dから、白色固形物として定量的収量で合成した。

【化 1 2 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.39 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.17-3.31 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.48$ Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

【0 4 3 7】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(5-イソプロピルイソオキサゾール-3-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸 エチルエステル94dの調製。化合物

10

20

30

40

50

94dは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び93dから、ベージュ色固形物として収率56%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=680 (MH⁺)。

【0438】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸95dの調製。化合物95dは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物94dから、白色固形物として収率10%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=652 (MH⁺)。

10

【0439】

工程E：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(5-イソプロピルイソキサゾール-3-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド96dの調製。化合物96dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物95dから、白色固形物として収率16%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=769 (MH⁺)。

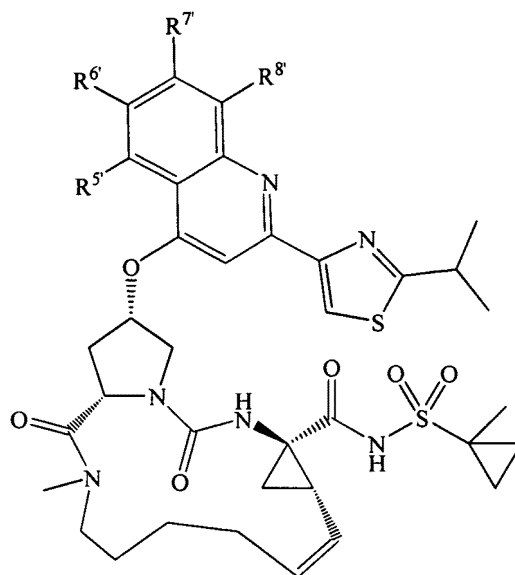
【0440】

(実施例17)

(大環状化合物101の調製)

20

【化125】



30

- 101a: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 101b: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = CH₃
 101c: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = F
 101d: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Cl
 101e: R^{5'} = OCH₃, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = H
 101f: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = H, R^{8'} = CH₃
 101g: R^{5'} = H, R^{6'} = OCH₃, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H
 101h: R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH₃, R^{8'} = Br

40

大環状化合物101の合成は、スキーム19に示されたように化合物101dについて図示され、ここで化合物92から96におけるR^{5'}、R^{6'}、R^{7'}、及びR^{8'}は、化合物56において規定されたものと同じである。同じ手順を他の化合物101にも適用可能である。

【0441】

工程A：N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-イソプロピルチアゾール-4-

50

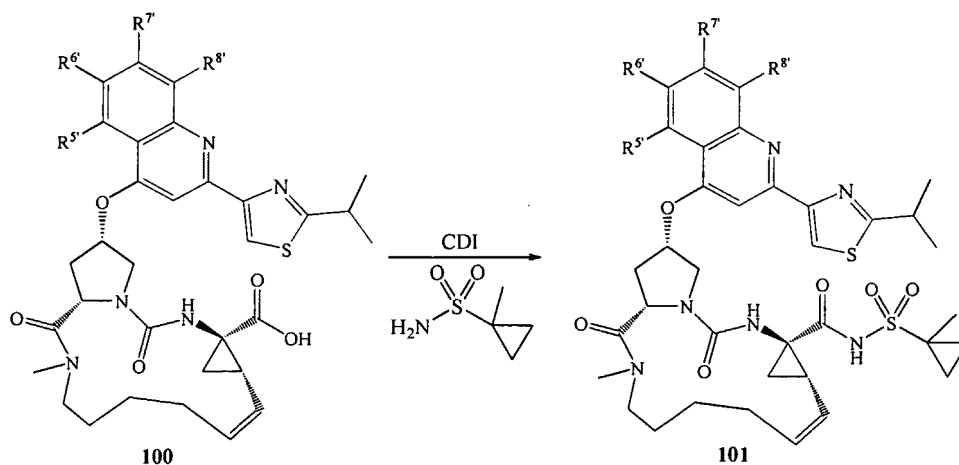
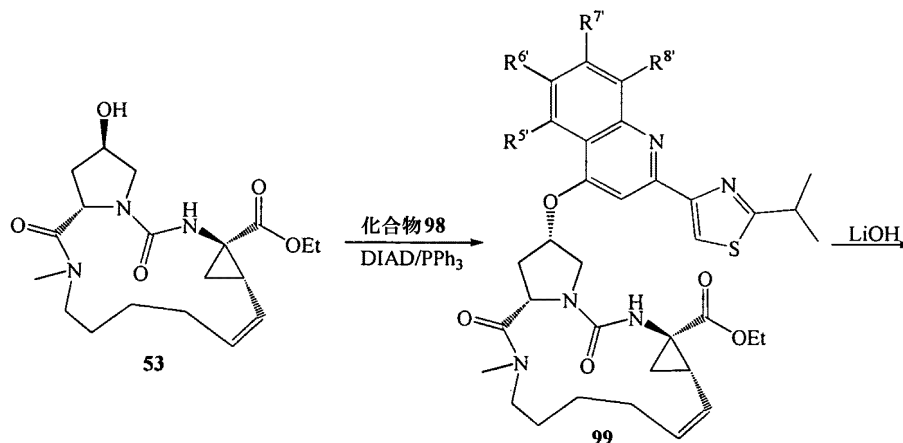
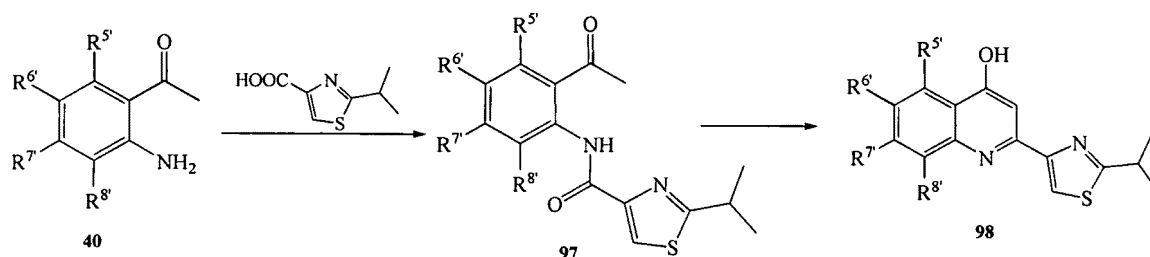
カルボキサミド97dの調製。DCM(35mL)の中の2-イソプロピル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(3.5g, 20.4mmol)の攪拌溶液へ、数滴の無水DMFと共に、0°Cで塩化オキサリル(3.46mL, 40.9mmol)を添加した。気体発生を終了時に、混合物を室温まで温め、その後2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジオキサン(70mL)中で可溶化した。その後ジオキサン(15mL)中の1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシ-フェニル)-エタノン40d(3.71g, 18.6mmol)の溶液をゆっくり添加した。この混合物を室温で16時間攪拌した。NaHCO₃を添加した。混合物をEtOAcで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテルで摩砕し、化合物97bを収率60%で生じた。

【化126】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.47 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.34-3.41 (quint, J = 6.90 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.86 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.48 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H); MS (ESI, EI) m/z = 351 (MH⁺).

【化127】

スキーム 19



【0442】

工程B：8-クロロ-2-(2-イソプロピル-チアゾール-4-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-オール98dの調製。tert-ブチルアルコール(10mL)中の化合物97d(352mg, 1mmol)及びカリウムtert-ブトキシド(236mg, 2.1mmol)を、密封した容器内で、120℃で1時間、マイクロ波放射しながら攪拌した。その後混合物をジエチルエーテルに注ぎ、2.5N HClでpH5まで酸性とし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮し、化合物98bを収率82%で生じた。

【化128】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.49 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.38-3.45 (quint, $J = 6.90$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.70(brs, 1H), 7.05 (d, $J = 9.35$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H).

10

【0443】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-イソプロピ(isopropyl)チアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル99dの調製。化合物99dは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び98dから、白色固形物として収率31%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=696$ (MH^+)。

【0444】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-イソプロピチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸100dの調製。化合物100dは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物99dから、白色固形物として収率47%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=668$ (MH^+)。

【0445】

工程E：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-イソプロピチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド101dの調製。化合物101dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物100dから、白色固形物として収率38%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=785$ (MH^+)。

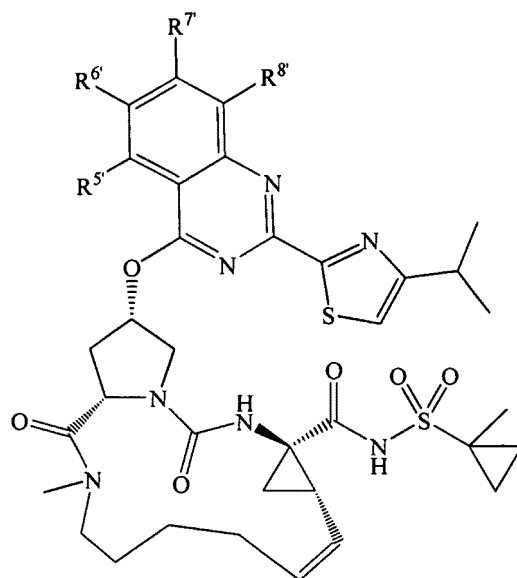
【0446】

(実施例18)

(大環状化合物110の調製)

30

【化 1 2 9】



- 110a: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 110b: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = CH_3$
 110c: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = F$
 110d: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Cl$
 110e: $R^{5'} = OCH_3, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = H$
 110f: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = H, R^{8'} = CH_3$
 110g: $R^{5'} = H, R^{6'} = OCH_3, R^{7'} = Cl, R^{8'} = H$
 110h: $R^{5'} = H, R^{6'} = H, R^{7'} = OCH_3, R^{8'} = Br$

大環状化合物110の合成は、スキーム20及び21に示されたように化合物110dについて図示され、ここで化合物102から110における $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、及び $R^{8'}$ は、化合物56において規定されたものと同じである。同じ手順を他の化合物110にも適用可能である。

【0 4 4 7】

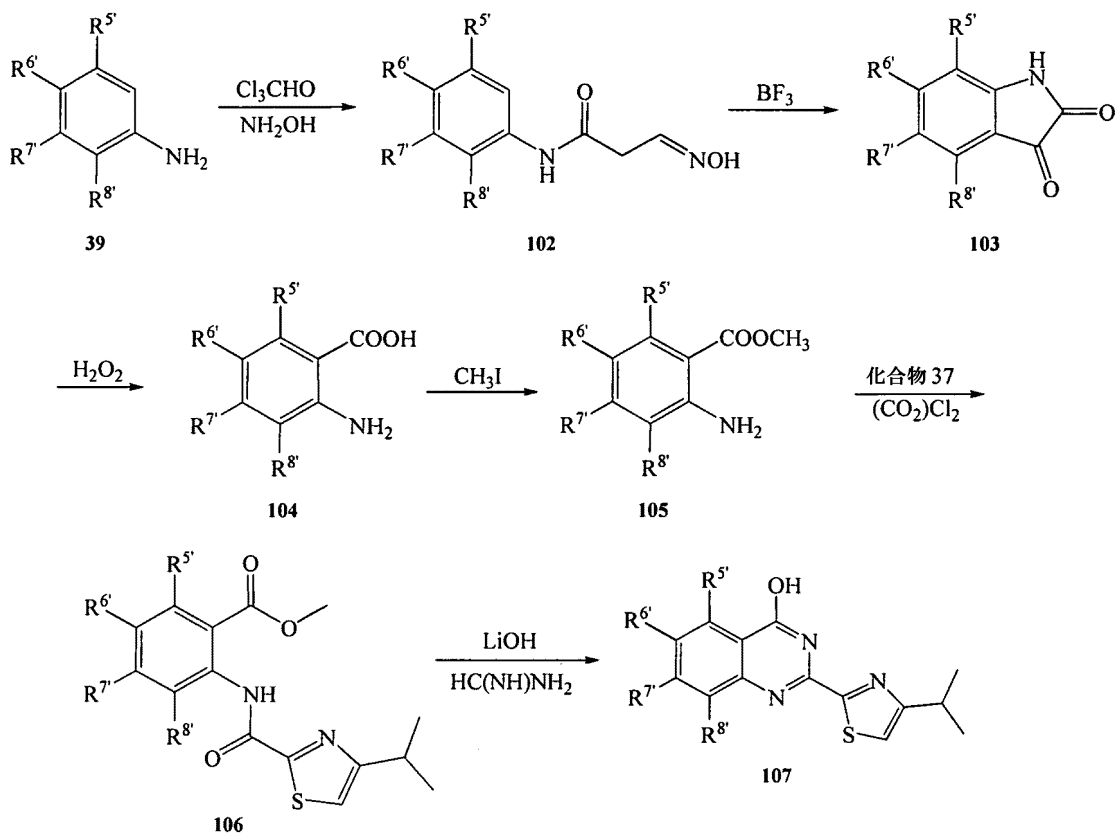
工程A：N-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシイミノ-アセトアミド102dの調製。水(100mL)中の硫酸ナトリウム(58.5g, 412mmol)の攪拌溶液に、水(120mL)中の抱水クロラル(9.36g, 56.6mmol)の溶液を添加した。クロロアニシジン39d(10g, 51.5mmol)を、引き続き37% HCl (20mL)を添加した。その後50mL中のヒドロキシルアミン(水中50%, 4.7mL, 154.5mmol)の溶液を添加し、この反応混合物を90分間還流した。懸濁した固形物を濾過し、水及びエーテルで洗浄した。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物102dを茶色固形物として生じた。

【化 1 3 0】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 12.43 (s, 1H).

【化 1 3 1】

スキーム 20



【0 4 4 8】

工程B：7-クロロ-6-メトキシ-1H-インドール-2,3-ジオン103dの調製。化合物102d(10.4 g, 45.74mmol)を、BF₃・Et₂Oへ40℃で滴下した。次に混合物を90℃で3時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を粉碎された氷に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製した。得られた化合物を、EtOHから再結晶し、化合物103dを茶色固形物として収率63%で生じた。

【化 1 3 2】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3.96 (s, 3H), 6.79 (d, *J*=9.10 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.10 Hz, 1H), 11.40 (s, 1H).

【0 4 4 9】

工程C：2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシ安息香酸104dの調製。水(60mL)中の化合物103d(6.03g, 28.52mmol)、NaOH(1.25g, 31.37mmol)、及びNaCl(3.49g, 59.89mmol)の懸濁液を、室温で30分間攪拌し、その後氷冷した。H₂O₂を滴下した。この混合物を0℃で20分間、室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷酢酸でクエンチし、濾過し、水で洗浄した。得られた固形物を、DCMに溶解し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲル上のクロマトグラフィー(DCM/MeOH)により精製し、化合物104dをオレンジ固形物として収率36%で生じた。

10

20

30

40

【化 1 3 3】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 6.41 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 6.77 (brs, 2H), 7.74 (d, $J=9.05$ Hz, 1H), 12.7 (brs, 1H).

【0 4 5 0】

工程D: 2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル105dの調製。無水DMF(2 mL)中の化合物104d(1.9g, 9.6mmol)の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (1.32g, 9.6mmol)を室温で添加した。この反応混合物を30分間攪拌し、ヨウ化メチル(0.77mL, 12.4mmol)を添加した。室温で2時間後、5%クエン酸水溶液を添加した。混合物をEtOAcで抽出した。有機物を水で洗淨し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製し、化合物105dをベージュ色固形物として収率50%で生じた。

10

【化 1 3 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 3.79 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.23 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=9.03$ Hz, 1H).

【0 4 5 1】

工程E: メチル 3-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-カルボキシアミド)-4-メトキシ安息香酸塩106dの調製。無水DCM中の化合物37(758mg, 4.28mmol)の攪拌溶液に、塩化オキサリル(720 μL , 8.56mmol)及びDMF数滴を0°Cで添加した。この反応混合物を、0°Cで30分間、室温で2時間攪拌した。この混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、ジオキサン(3mL)に溶解した。次にジオキサン(6mL)中の化合物105d(770mg, 3.56mmol)を添加した。この反応混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。水をこの混合物に添加した。反応混合物を、EtOAcで抽出した。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製し、化合物106dを淡黄色固形物として収率92%で生じた。

20

【化 1 3 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.19 (d, $J=6.63$ Hz, 6H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 6.82 (d, $J=9.02$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.02$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H).

30

【0 4 5 2】

工程F: 8-クロロ-2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キナゾリン-4-オール107dの調製。EtOH/ H_2O (1/1, 10mL)中の化合物106d(1.32g, 3.58mmol)の攪拌溶液へ、 LiOH (10.3mg, 4.29mmol)を添加した。反応混合物を、60°Cで2時間攪拌した。クエン酸水溶液(5%)を添加し、この混合物をEtOAcで抽出した。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をホルムアミジン(26mL)と共に、150°Cで4時間攪拌し、混合物を室温で一晩冷却した。混合物を水に注ぎ、DCMで抽出した。有機物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製し、化合物107dをベージュ色固形物として収率58%で生じた。

40

【化 1 3 6】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.32 (d, $J=6.71$ Hz, 6H), 3.09-3.15 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 7.42 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.11 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 12.42 (s, 1H).

【0 4 5 3】

工程G: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシ

50

クロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル108dの調製。化合物108dは、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53及び107dから、黄色油状物として収率16%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=697$ (MH^+)。

【0454】

工程H：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸109dの調製。化合物109dは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物108dから、白色固形物として収率16%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=669$ (MH^+)。

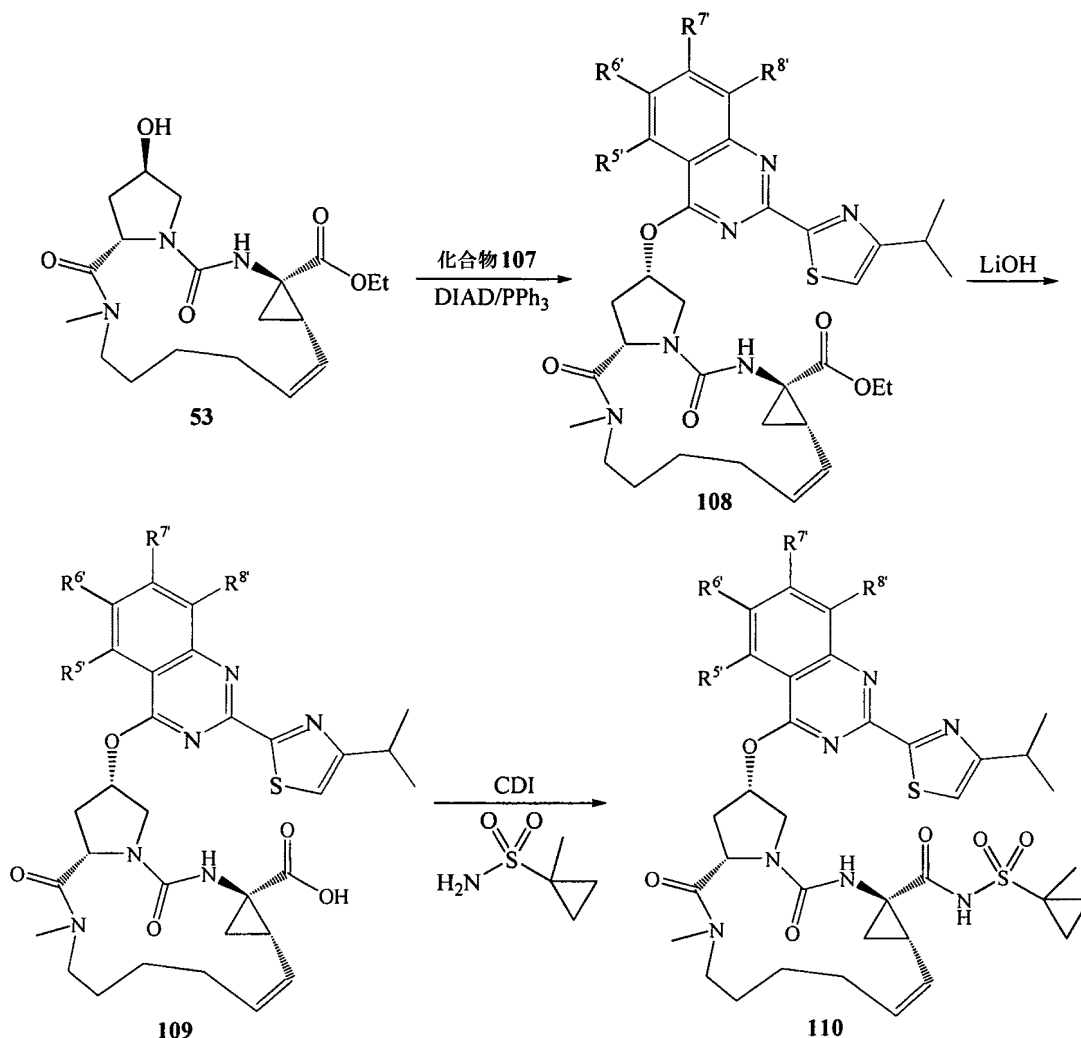
【0455】

工程I：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)キナゾリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド110dの調製。化合物110dは、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物109dから、白色固形物として収率16%で合成した。

MS (ESI, EI^+) $m/z=786$ (MH^+)。

【化137】

スキーム 21

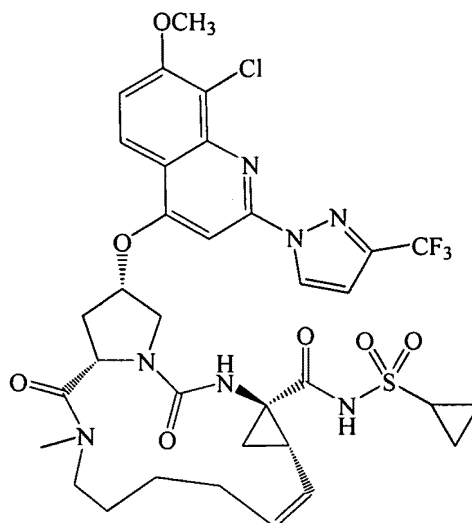


【0456】

(実施例19)

(大環状化合物91eの調製)

【化138】



91e

大環状化合物91eの合成は、スキーム22に図示している。

【0457】

工程A：(2S,4S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート112の調製。化合物112は、化合物54cについて説明された手順に従い、N-Boc-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリン-メチルエステル111及び化合物88aから、ベージュ色泡状物として収率90%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=571(MH⁺)。

【0458】

工程B：(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸113の調製。THF(12mL)中の化合物112(650mg, 1.13mmol)の攪拌溶液へ、LiOH(82mg, 3.41mmol)及び水を添加した。反応混合物を、室温で16時間攪拌し、1N HClでpH5~6に酸性とした。水層をEtOAcで抽出した。有機物をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物113をピンク色固形物として収率95%で生じた。

MS (ESI, EI⁺) m/z=558 (MH⁺)。

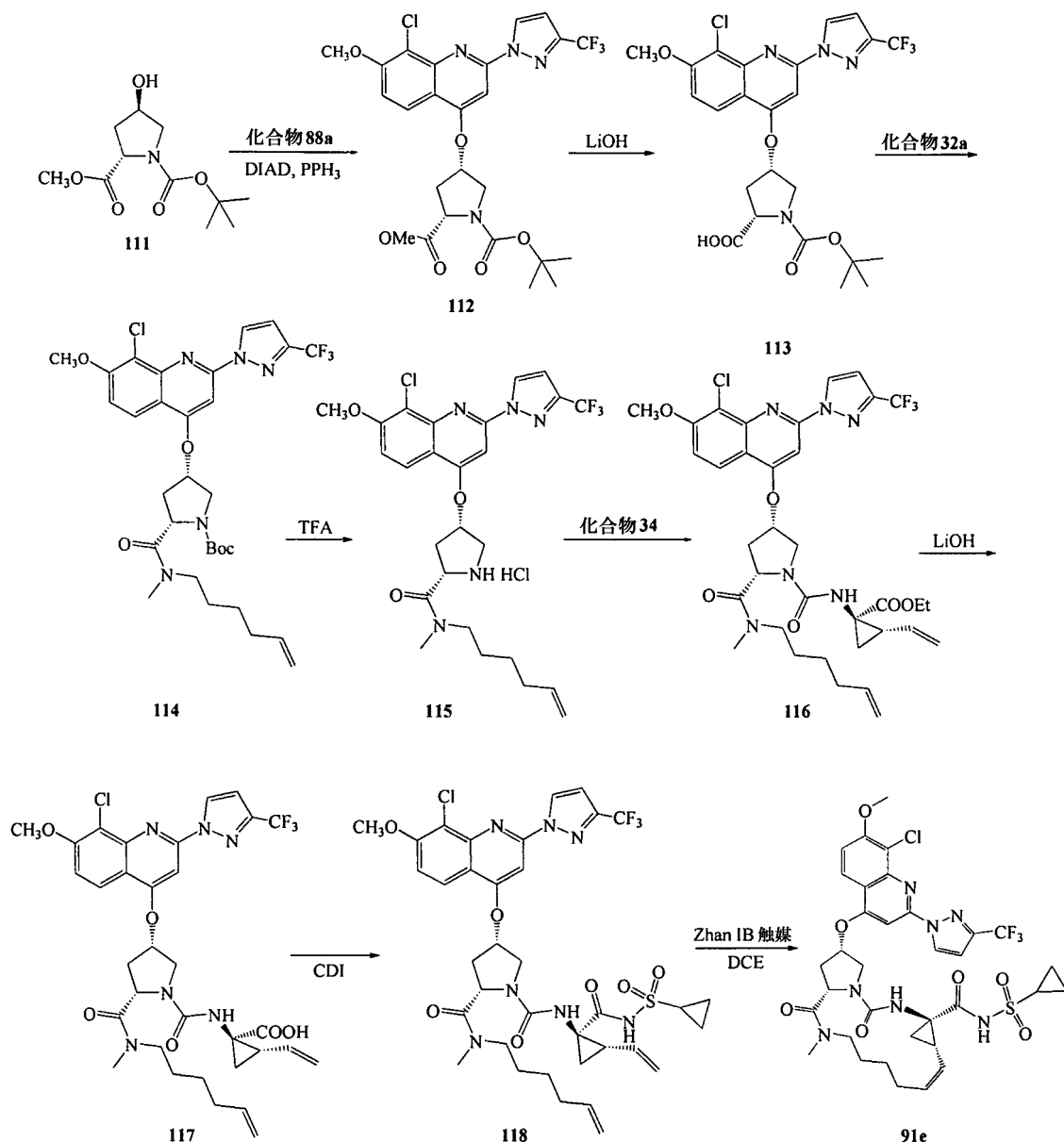
【0459】

工程C：(2S,4S)-tert-ブチル 4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシラート114の調製。化合物114は、化合物48について説明された手順に従い、化合物32a及び113から、白色泡状物として収率87%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=653 (MH⁺)。

【化 1 3 9】

スキーム 22



10

20

30

【0 4 6 0】

工程D：(2S,4S)-4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)-N-(ヘキサ-5-エニル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド115の調製。化合物115は、化合物82について説明された手順に従い、化合物114から、白色固形物として定量的収量で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=553 (MH⁺)。

【0 4 6 1】

工程E：(1R,2S)-エチル 1-((2S,4S)-4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシアミド)-2-ビニルシクロプロpanカルボキシラート116の調製。化合物116は、化合物50について説明された手順に従い、化合物33及び115から、白色固形物として収率75%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=734 (MH⁺)。

40

50

【0462】

工程F: (1R,2S)-1-((2S,4S)-4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシアミド)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸117の調製。化合物117は、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物116から、白色固形物として収率60%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=706 (MH⁺)。

【0463】

工程G: (2S,4S)-4-(8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ)-N1-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-N2-(ヘキサ-5-エニル)-N2-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシアミド118の調製。化合物118は、化合物56cについて説明された手順に従い、化合物117及びシクロプロピルアミンから、白色固形物として収率40%で合成した。

MS (ESI, EI⁺) m/z=809 (MH⁺)。

【0464】

工程H: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミド91eの調製。脱気したDCE(68ml)中の化合物118(55mg, 0.07mmol)の攪拌溶液へ、40℃で、Zhan IB触媒(1mg, 2%mol)を添加した。この反応混合物を40℃で1時間攪拌した後、Zhan IB触媒の第二のバッチ(0.5mg)を添加した。反応混合物を60℃で1時間攪拌した後、Zhan IB触媒の第三のバッチ(0.5mg)を添加した。この反応混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc)により精製し、化合物91eを、ベージュ色固形物として収率40%で生じた。

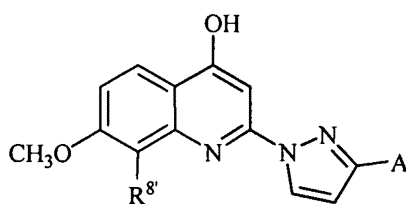
MS (ESI, EI⁺) m/z=780 (MH⁺)。

【0465】

(実施例20)

(置換されたキノリン88の調製)

【化140】



88a: R^{8'} = CH₃, A = CF₃

88b: R^{8'} = Cl, A = CF₃

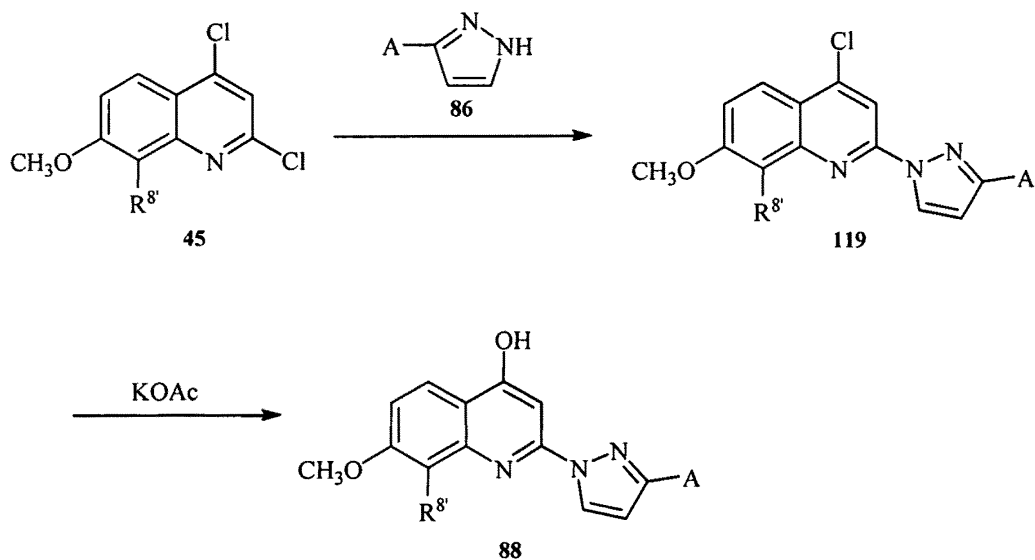
88c: R^{8'} = Cl, A = *i*Pr

88d: R^{8'} = CH₃, A = *i*Pr

置換されたキノリンの合成は、スキーム23に図示され、ここで化合物119におけるR^{8'}及びAは、化合物88において規定されたものと同じである。

【化 1 4 1】

スキーム 23



10

【0 4 6 6】

20

工程A：4,8-ジクロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン119bの合成。化合物45d(5g, 19mmol)及び3-トリフルオロメチルピラゾール86a(7.76g, 57mmol)の混合物を、120℃で4～6時間加熱し、この反応にLCMS及びTLCを続けた。この反応混合物を、移動相としてDCM及びヘプタンを使用する、シリカゲルカラムにより精製し(モノ及びジピラゾールが分離される)、化合物119b(3.5g)を収率51%で生じた。

【0 4 6 7】

工程B：8-クロロ-7-メトキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)キノリン-4-オール88bの合成。DMSO(2.5mL)中の化合物119b(250mg)の溶液へ、CH₃COOK(3eq.)、水(2eq.)を添加した。この反応混合物を140℃で4時間加熱した。室温に冷却後、水(1mL)をこの反応混合物へ攪拌しながらゆっくり添加した。固形物を濾過し、水で洗浄し、化合物88bを収率>80%で生じた。別の反応において、5eq.のCH₃COOKを使用した場合、この反応は1時間で完了した。

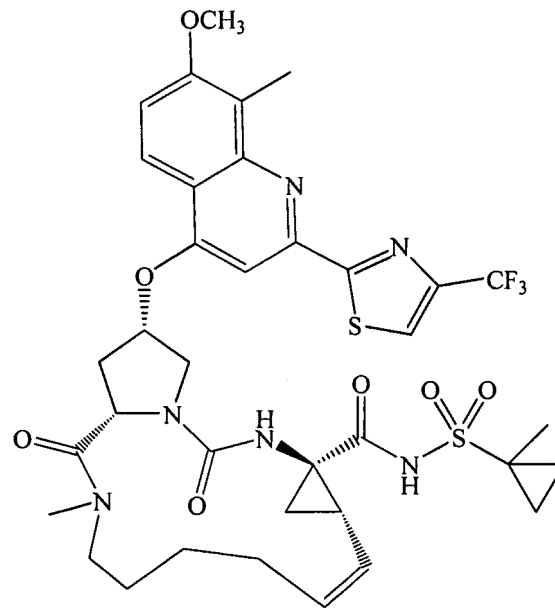
30

【0 4 6 8】

(実施例21)

(大環状化合物68bの調製)

【化 1 4 2】

**68b**

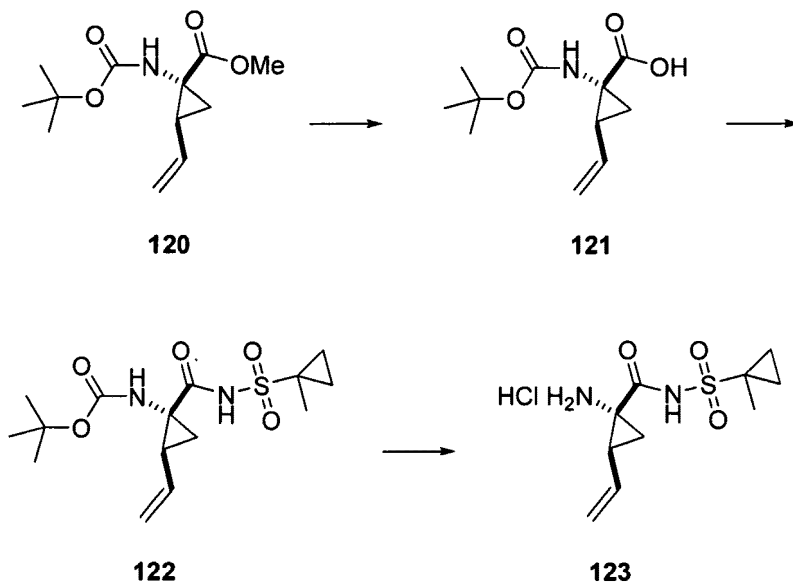
大環状化合物68bの合成は、スキーム24及び25に図示している。

【0 4 6 9】

工程A：(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121の合成。化合物120(51g)を、THF(170mL)に室温で溶解した。水中の水酸化ナトリウム(1.47eq. 170mL中)を添加した。反応混合物を、室温で15時間攪拌し、50℃で1.5時間温め、その後5M HClで中和する前に冷却した。5M HClで中和した後、反応混合物をDCMで抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮し、化合物121(47.7g)を高粘度の黄色油状物として収率99%で生じた。

【化 1 4 3】

スキーム 24



【0 4 7 0】

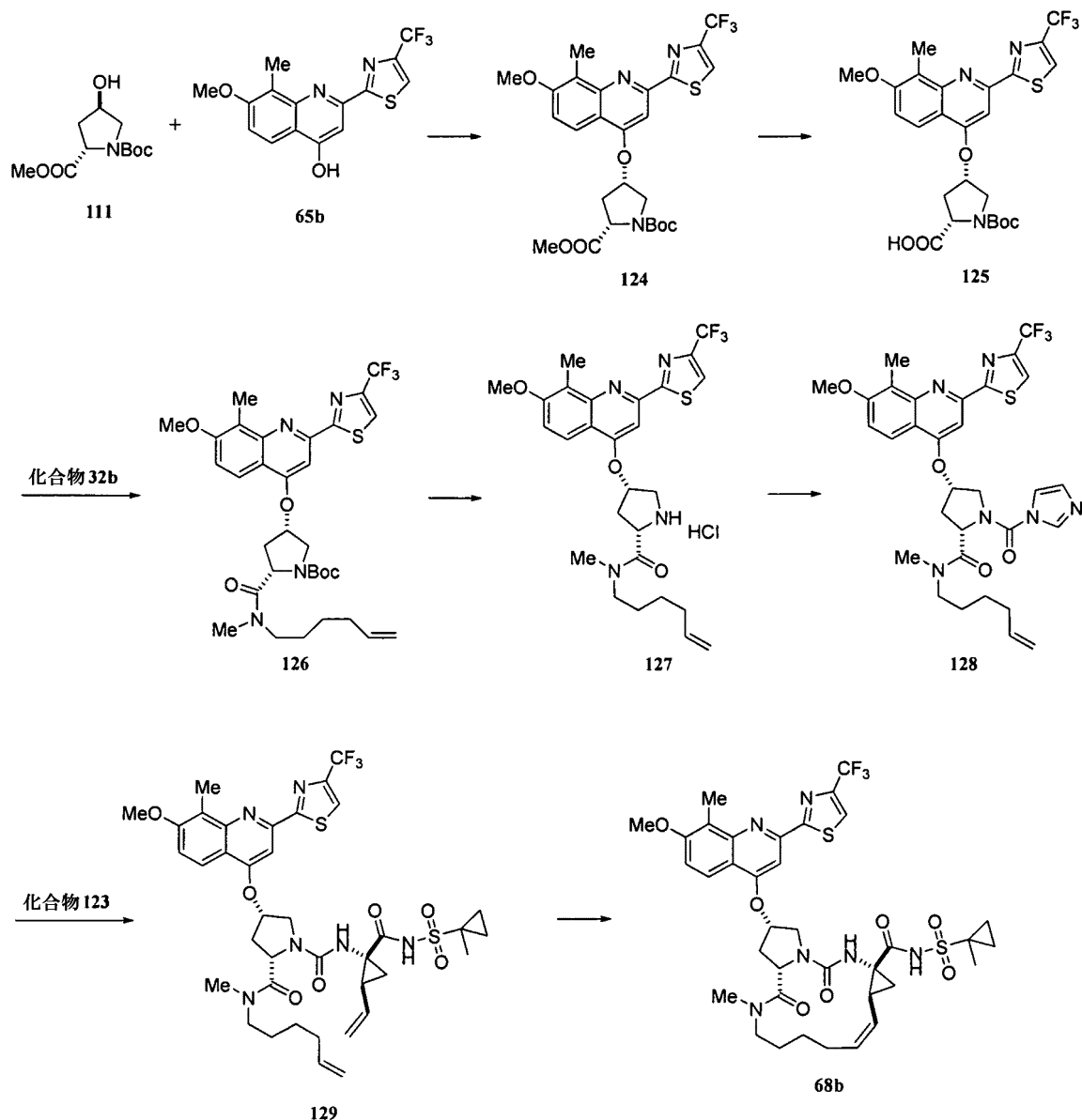
工程B: tert-ブチル (1R,2S)-1-(1-メチルシクロプロピルスルホニル-カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバメート122の合成。化合物121(104.6g)を、THF(1.0L)中に室温、アルゴン下で溶解した。CDI(1.5eq.)を添加し、反応混合物を20分間還流した。この反応混合物を4~6℃に冷却した後、スルホンアミド(1.5eq.)を添加し、引き続きDBU(2eq.)を添加した。室温で64時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、1M HClで中和し、飽和ブラインでpH7になるまで洗浄した。有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、帯黄白色固形物として106.4gを得た。メタノール/水からの結晶化は、化合物122(91g)を白色固形物として収率77%で得た。

【0471】

工程C: (1R,2S)-1-アミノ-N-(1-メチル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123の合成。化合物122(51.5g)を、メタノール(150mL)中に懸濁した。メタノール中の塩化アセチル(3eq.)の溶液を、この懸濁液に添加した。反応混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を45~50℃で濃縮し、DCMと共沸し、化合物123(42.4g)を白色粉末としてDCMのために収率102%で得た。

【化144】

スキーム 25



【0472】

10

20

30

40

50

工程D: (2S,4S)-1-tert-ブチル 2-メチル-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシラート124の合成。トリフェニルホスフィン(1.5eq.)を、テトラヒドロフラン180mL中にアルゴン下で溶解した。この溶液を0~5℃に冷却した。DIAD(1.5eq.)を、15~20分かけてゆっくり添加した。化合物65b(20g, 1eq.)を、温度0~5℃で、5~10分かけてゆっくり添加した。化合物111(17.6g, 1.2eq.)を添加し、この反応混合物を室温に温めた。1時間後、この反応混合物を、真空下で、40~45℃で濃縮し、粗物質を、MeOH、TBME、及びヘプタンで摩砕し、化合物124(22.24g)を白色粉末として収率67%及び純度98.7%で生じた。

MS: m/z (ESI⁺)=568.27 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=626.50 [M+OAc]⁻, 100%。

【0473】

10

工程E: (2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸125の合成。化合物124(22.24g)を、THF(66mL)に室温で溶解した。水(66mL)を添加し、引き続き水酸化リチウム(5eq.)を一気に添加した。この反応混合物を40℃で3時間温め、冷却し、5M HClで酸性とし、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、化合物125(21.33g)を帯黄白色粉末として収率92%(THFの7.5w%)及び純度99%で生じた。

MS: m/z (ESI⁺)=554.24 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=552.37 [M-H]⁻, 100%。

【0474】

工程F: (2S,4S)-tert-ブチル 2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート126の合成。化合物125(21.33g)を、無水DMF(48mL)中に室温で溶解した。0-(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(1.25eq.)を室温で添加し、この反応混合物を10分間攪拌した。化合物32b(1.1eq.)を添加し、この反応混合物を更に10~15分間攪拌した。5℃に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン(3eq.)を添加した。室温で1時間温めた後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン及び塩化アンモニウムで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、粗物質126(22.09g)をオレンジ色泡状物として生じた。粗生成物を、酢酸エチル及びヘプタンから再結晶し、化合物126(20.8g)を帯黄白色粉末として収率90%及び純度99%で生じた。

MS: m/z (ESI⁺)=649.43 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=707.57 [M+OAc]⁻, 100%。

【0475】

30

工程G: (2S,4S)-N-(ヘキサ-5-エニル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド127の合成。化合物126(19.92g)を、アルゴン下室温で、無水メタノール(120mL)中に懸濁した。別に塩化アセチル(3eq.)を、無水メタノール(60mL)に10~20℃で添加した。この溶液を、化合物126の溶液へ、5℃で添加した。この反応混合物を40℃で3~4時間加熱した。この反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮し、その後無水ジクロロメタン200mLと共沸した。その後生成物を、40~45℃の真空炉で乾燥した。化合物127(18.35g)を、黄色泡状物として定量的収量及び純度(HPLC)100%で回収した。

MS: m/z (ESI⁺)=549.31 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=607.50 [M+OAc]⁻, 100%。

【0476】

40

工程H: (2S,4S)-N-(ヘキサ-5-エニル)-1-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド128の合成。化合物127(18.35g)を、アルゴン下で、無水ジクロロメタン(37mL)に溶解した。1,1'-カルボニルジイミダゾール(2eq.)を室温で添加した。この反応混合物を40分間攪拌した。この混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。化合物128(19.39g)を、淡黄色泡状物として二工程にわたり収率99%及び純度(HPLC)98%で回収した。

MS: m/z (ESI⁻): 701.63 [M+OAc]⁻, 100%。

【0477】

50

工程I: (2S,4S)-N²-(ヘキサ-5-エニル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)-N²-メチル-N¹-((1R,2S)-1-(1-メチルシクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシアミド129の合成。化合物128(18.89g)及び123を、無水アセトニトリル(76mL)中、室温で混合し、反応が完了するまで65℃で加熱した。その後反応混合物を真空下で濃縮し、最初のオレンジ色泡状物(36.21g)を生じた。この最初の泡状物をDCMに溶解し、繰り返しブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、二番目のオレンジ色泡状物(25.08g)を得た。化合物129(12.2g)を、DCM、酢酸エチル、及びヘプタン中の二番目のオレンジ色泡状物の溶液から、白色固形物として収率50.8%及び純度98%で再結晶した。MS: m/z (ESI⁺)=819.54 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=817.60 [M-H]⁻, 100%。

10

【0478】

工程J: 1-メチル-シクロプロパンスルホン酸 {(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-チアゾール-2-イル)-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザ-トリシクロ[13.3.0.0^{4,6}]オクタデカ-7-エン-4-カルボニル}-アミド68bの合成。化合物129(3.91g)を、Ar下室温でジクロロエタン(980mL)に溶解した。この溶液を、アルゴンで脱気し、その後73~77℃で加熱した。ジクロロエタン中のZhan IB触媒(1%)を、この反応溶液にゆっくり添加した。25分後、別のDCE中の1%触媒を添加した。合計この触媒8%を、4時間20分かけて添加した。この反応混合物を、2-メルカプトニコチン酸("MNA")(1g)で処理した。この反応混合物を室温に冷却し、真空下で~100mLに濃縮し、その後0.5M NaHCO₃水溶液で洗浄した。分離された有機相に、MNA(1g)を添加し、この混合物を室温で55~65分間攪拌した。この混合物を0.5M NaHCO₃水溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過した。チャコール(11g)をこの有機溶液に添加し、この混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を真空下で~10-15mLに濃縮し、シリカプラグを通して濾過した。この粗固形物を、温メタノールで摩砕し、化合物68b(1.1g)を帯黄白色固形物として収率30%及び純度98%で得た。MS: m/z (ESI⁺)=791.47 [M+H]⁺, 100%; m/z (ESI⁻)=789.57 [M-H]⁻, 100%。

20

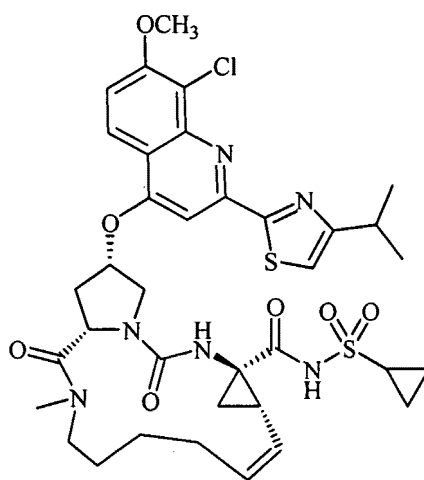
【0479】

(実施例22)

(大環状化合物62dの調製)

【化145】

30



40

62d

大環状化合物62dの合成は、スキーム26及び27に図示されている。

【0480】

工程A: tert-ブチル (1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバメート130の合成。化合物121(47.75g)を、THF(480mL)中に室温で溶

50

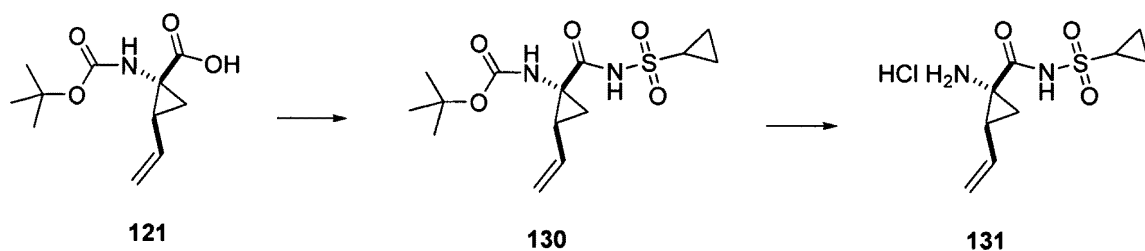
解した。CDI(1.3eq.)を添加し、反応混合物を30分間還流した。反応混合物を20℃に冷却した後、スルホンアミド(1.5eq.)を添加し、引き続きDBU(2eq.)を添加した。室温で15時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、5M HClで中和し、飽和ブラインでpH7になるまで洗浄した。これらの有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮し、帯黄白色固形物として65gを得た。メタノール/水からの結晶化は、化合物130(60.17g)を白色固形物として収率87%で得た。

【0481】

工程B：(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131の合成。化合物130(1g)をメタノール(2.5mL)中に懸濁した。メタノール中の塩化アセチル(3eq.)の溶液を、この懸濁液に添加した。この反応混合物を50℃で3時間加熱した。反応混合物を45～50℃で濃縮し、DCMと共沸し、化合物131(833mg)を白色泡状物としてDCMのために収率103%で得た。

【化146】

スキーム 26



【0482】

工程C：(2S,4S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート132の合成。トリフェニルホスフィン(1.5eq.)を、テトラヒドロフラン250mL中に、アルゴン下で溶解した。この溶液を0～5℃に冷却した。DIAD(1.5eq.)を15～20分間かけてゆっくり添加した。化合物56d(25g, 1eq.)を、温度0～5℃で、5～10分間かけてゆっくり添加した。化合物111(22.48g, 1.2eq.)を添加し、この反応混合物を室温に温めた。3時間後、反応混合物を真空下、40～45℃で濃縮し、粗物質を、MeOH、TBME、及びヘプタンで摩砕し、化合物132(30g)を白色粉末として収率70%及び純度98.7%で生じた。

MS: m/z (ESI⁺)=562.35 [M+H]⁺, 100%, 564.31, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESI⁻)=620.55 [M+OAc]⁻, 100%, 622.55 [M+OAc]⁻, 35%。

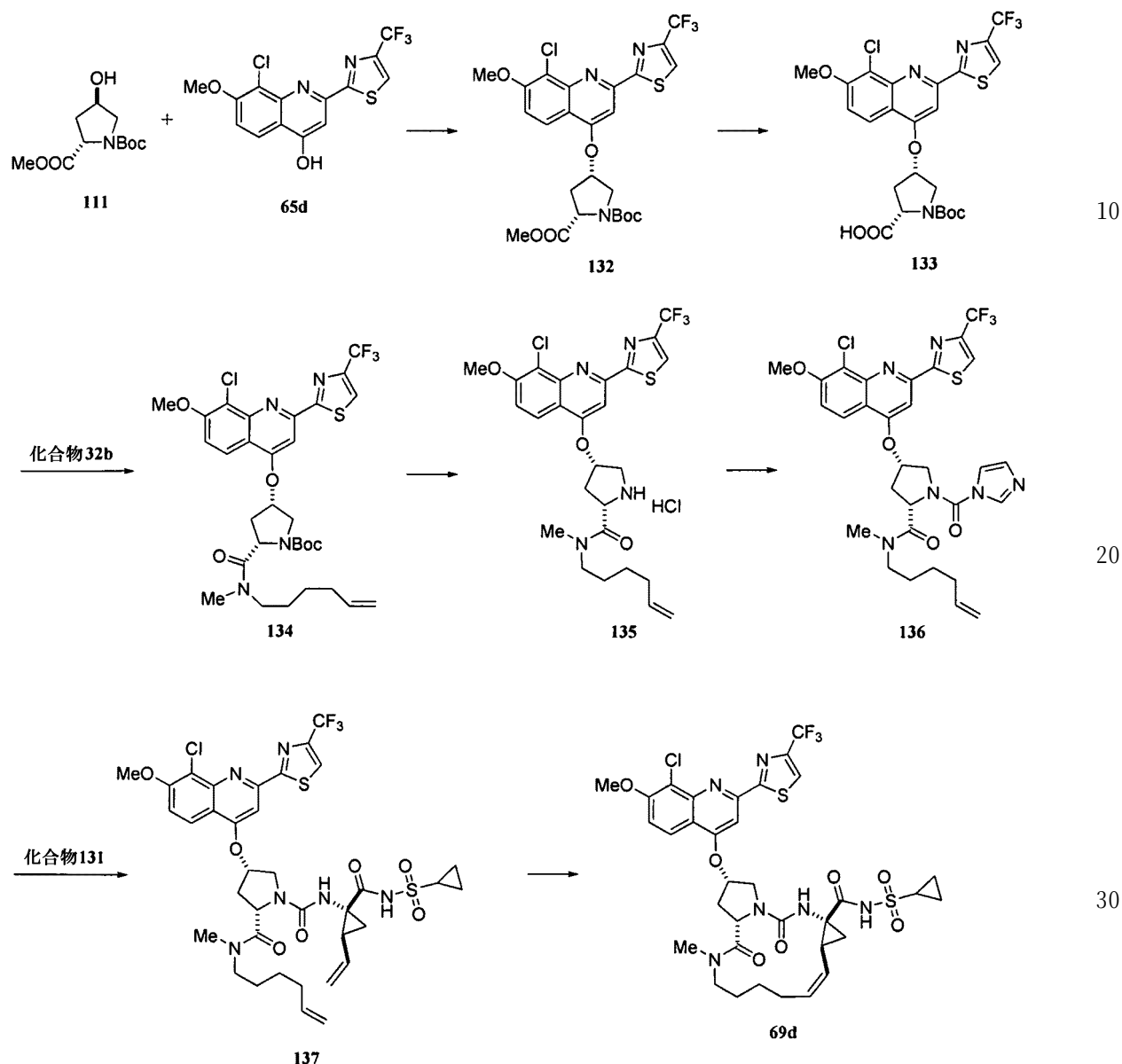
【0483】

工程D：(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-2-カルボン酸133の合成。化合物132(20g)を、室温でTHF(66mL)中に溶解した。水(66mL)を添加し、引き続き水酸化リチウム(5eq.)を一気に添加した。この反応混合物を、40℃で3時間加熱し、冷却し、5M HClで酸性とし、DCMで抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、化合物133(20.57g)を黄色泡状物として収率99%及び純度96～97%で得た。

MS: m/z (ESI⁺)=548.37 [M+H]⁺, 100%, 550.33, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESI⁻)=546.49 [M-H]⁻, 100%, 548.52 [M-H]⁻, 35%。

【化 1 4 7】

スキーム 27



【0 4 8 4】

工程E：(2S,4S)-tert-ブチル 4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート134の合成。化合物133(20.5g)を、無水DMF(48mL)中に室温で溶解した。0-(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(1.25eq.)を室温で添加し、反応混合物を10分間攪拌した。化合物32b(1.1eq.)を添加し、反応混合物を更に10~15分間攪拌した。5℃に冷却後、ジイソプロピルエチルアミン(3eq.)を添加した。室温で1時間温めた後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブライン及び塩化アンモニウムで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、粗物質134(22.09g)をオレンジ色泡状物として得た。この粗生成物を、酢酸エチル及びヘプタンから再結晶し、化合物134(20.55g)を白色粉末として収率92%及び純度98%で得た。

MS: m/z (ESI⁺)=643.48 [M+H]⁺, 100%, 645.48, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESI⁻)=701.74 [M+OAc]⁻, 100%, 703.71 [M+OAc]⁻, 35%。

【0 4 8 5】

工程F：(2S,4S)-4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノ

リン-4-イルオキシ)-N-(ヘキサ-5-エニル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 135の合成。化合物134(20.37g)を、アルゴン下、室温で、無水メタノール(120mL)中に懸濁した。別に塩化アセチル(3eq.)を、無水メタノール(70mL)に10~20℃で添加した。この溶液を、化合物134の溶液へ5℃で添加した。この反応混合物を40℃で3~4時間加熱した。この反応が完了した後、反応混合物を真空下で濃縮し、その後無水ジクロロメタン100mLと共沸した。その後生成物を40~45℃の真空炉で乾燥した。化合物135(19.81g)を、黄色泡状物として定量的収量及び純度(HPLC)100%で回収した。

MS: m/z (ESI⁺)=543.36 [M+H]⁺, 100%, 545.33, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESI⁻)=601.59 [M+OAc]⁻, 100%, 603.57 [M+OAc]⁻, 35%。

【0486】

10

工程G: (2S,4S)-4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-N-(ヘキサ-5-エニル)-1-(1H-イミダゾール-1-カルボニル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド136の合成。化合物135(10g)を、無水ジクロロメタン(20mL)にアルゴン下で溶解した。1,1'-カルボニルジイミダゾール(2eq.)を室温で添加した。反応混合物を45分間攪拌した。この混合物をDCMで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。化合物136(9.9g)を、帯黄白色泡状物として収率99%及び純度(HPLC)98%で回収した。

MS: m/z (ESI⁺)=637.54 [M+H]⁺, 100%, 639.56, [M+H]⁺, 35%。

【0487】

20

工程H: (2S,4S)-4-(8-クロロ-2-(4-イソプロピルチアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-N¹-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-N²-(ヘキサ-5-エニル)-N²-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキサミド137の合成。化合物136(7.2g)及び131を、室温で、無水アセトニトリル(29mL)中で混合し、65℃で反応が完了するまで加熱した。その後反応混合物を、真空下で濃縮し、最初のオレンジ色泡状物(14.0g)を生じた。この最初の泡状物をDCM中に溶解し、繰り返しブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮し、二番目のオレンジ色泡状物(9.63g)を得た。化合物137(4.48g)を、アセトン及びTBME中の二番目のオレンジ色泡状物の溶液から、白色固形物として収率49%及び純度98%で再結晶した。2回目の収集は、化合物137を更に554mg得、結果的に全体の収率は55%であった。

MS: m/z (ESI⁺)=799.61 [M+H]⁺, 100%, 801.57, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESF)=797.72 [M+OAc]⁻, 100%, 799.71 [M+OAc]⁻, 35%。

30

【0488】

工程I: シクロプロパンスルホン酸 {(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[8-クロロ-2-(4-イソプロピル-チアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-13-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザ-トリシクロ[13.3.0.0*4,6*]オクタデカ-7-エン-4-カルボニル}-アミド62dの合成。化合物137(5.5g)を、Ar下室温で、ジクロロエタン(1.375mL)中に溶解した。この溶液をアルゴンで脱気し、その後73~77℃で加熱した。ジクロロエタン中のZhan IB触媒(1%)を、この反応溶液にゆっくり添加した。25分後、別のDCE中の1%触媒を添加した。45分後、2-メルカプトニコチン酸(0.5eq.)を添加した。この反応混合物を室温に冷却し、真空下で~130mLに濃縮し、その後0.5M NaHCO₃水溶液で洗浄した。分離された有機相に、MNA(0.5eq.)を添加し、この混合物を室温で55~65分間攪拌した。この混合物を0.5M NaHCO₃水溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過した。チャコール(5.5g)をこの有機溶液に添加し、この混合物を室温で15時間攪拌した。混合物を真空下で~10-15mLに濃縮し、シリカプラグを通して濾過した。この粗固形物を、温メタノール及びDCEから再結晶し、化合物62d(2.87g)を白色固形物として収率54%及び純度98%で得た。更なる生成物を、この濾液から同様に生じ、白色固形物487mgを得た。従って全体の収率は63%であった。

40

MS: m/z (ESI⁺)=771.54 [M+H]⁺, 100%, 773.79, [M+H]⁺, 35%; m/z (ESI⁻)=769.54 [M+OAc]⁻, 100%, 771.61 [M+OAc]⁻, 35%。

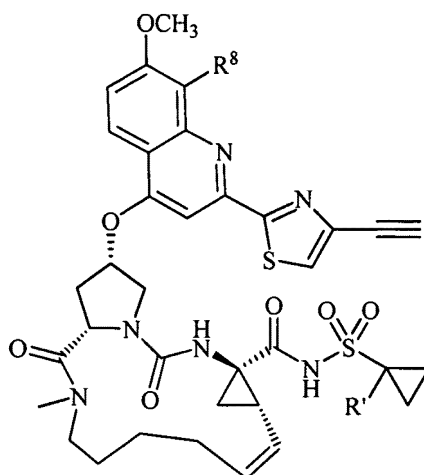
【0489】

50

(実施例23)

(大環状化合物G₁、G₂、G₃、及びG₄の調製)

【化148】

**G₁ : R⁸ = Cl, R' = H****G₂ : R⁸ = Cl, R' = CH₃****G₃ : R⁸ = CH₃, R' = H****G₄ : R⁸ = CH₃, R' = CH₃**

大環状化合物G₁、G₂、G₃、及びG₄の合成は、スキーム28及び29に示されている。

【0490】

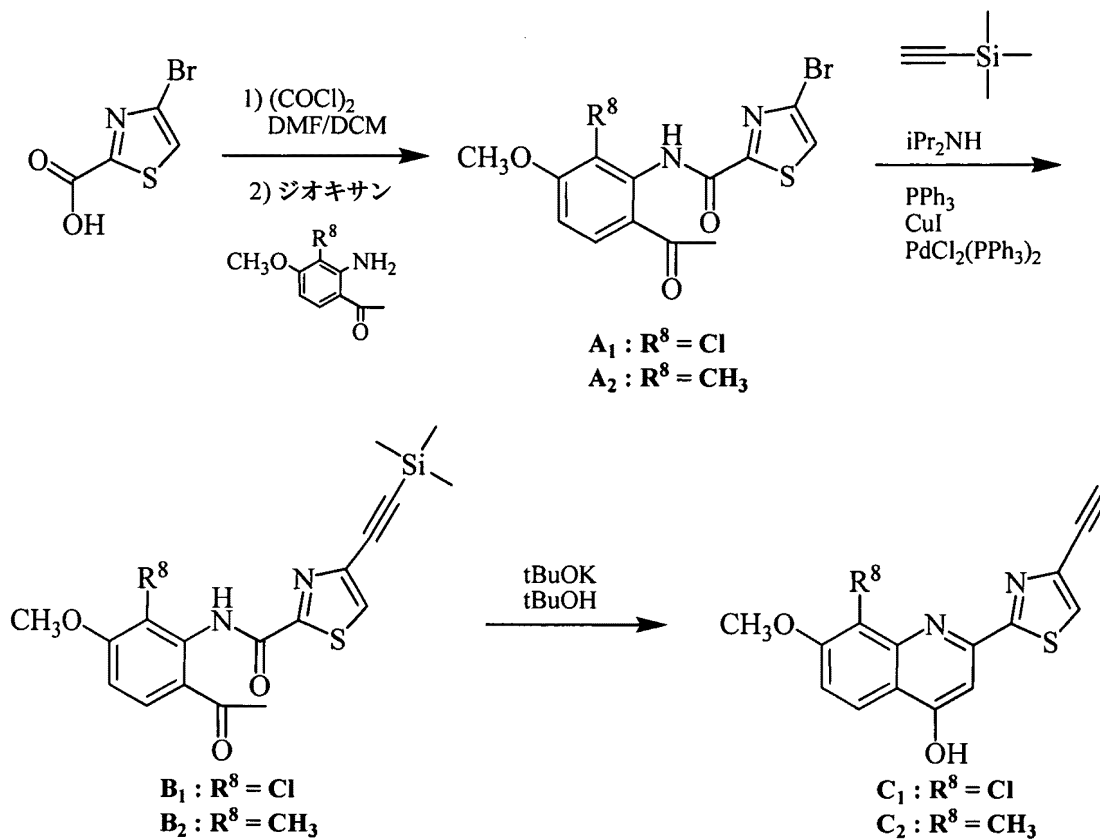
工程A：N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-ブロモチアゾール-2-カルボキサミドA₁の合成。塩化オキサリル(6.77g, 1.4eq.)を、DCM(310mL)及びDMF(315μL)中の4-ブロモチアゾール-2-カルボン酸(9.52g, 1.2eq.)の懸濁液へ、窒素下0℃で滴下した。この反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後室温で更に90分間攪拌した。その後溶媒を減圧下で除去し、酸塩化物を得、これを更に精製することなく直接次工程で使用した。窒素下で、1,4-ジオキサン(310mL)中の6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシアニリン(7.6g, 1eq.)の溶液を、1,4-ジオキサン中の酸塩化物の溶液に、0℃で添加した。この反応混合物を、室温で2.5時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をエーテル、その後酢酸イソプロピルで摩砕し、化合物A₁を収率14%で生じた。

【化149】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 2.59 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.91 (d, *J* = 8.78Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.78 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H).

【化 1 5 0】

スキーム 28



【0 4 9 1】

工程B: N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-(2-トリメチルシリル)エチニル)チアゾール-2-カルボキサミドB₁の合成。化合物A₁(3g, 1eq.)、エチニルトリメチルシラン(1.6mL, 1.5eq.)、ジイソプロピルアミン(12mL)、トリフェニルホスフィン(0.081g, 4%)、ヨウ化銅(I)(0.059mg, 4%)、Cl₂Pd(PPh₃)₂(0.113g, 2%)を一緒に混合し、90℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、ジイソプロピルエーテルを添加した。沈殿を濾過により収集し、ジイソプロピルエーテル及びペンタンで洗浄した。この固形物をジクロロメタンで可溶化し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、化合物B₁を茶色固形物として収率93%で得た。

【化 1 5 1】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.29 (s, 9H), 2.57 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.91$ Hz, 1H), (d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺) $m/z = 407$ (MH⁺).

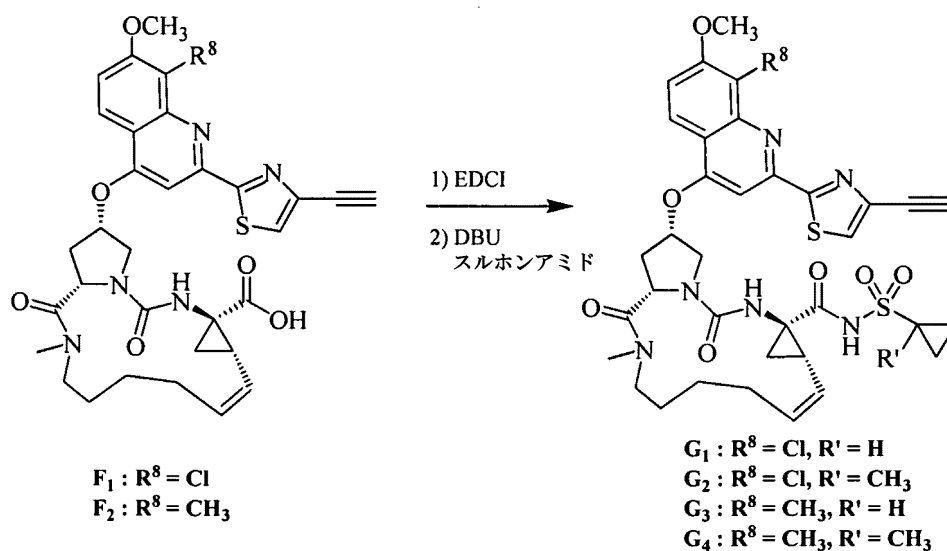
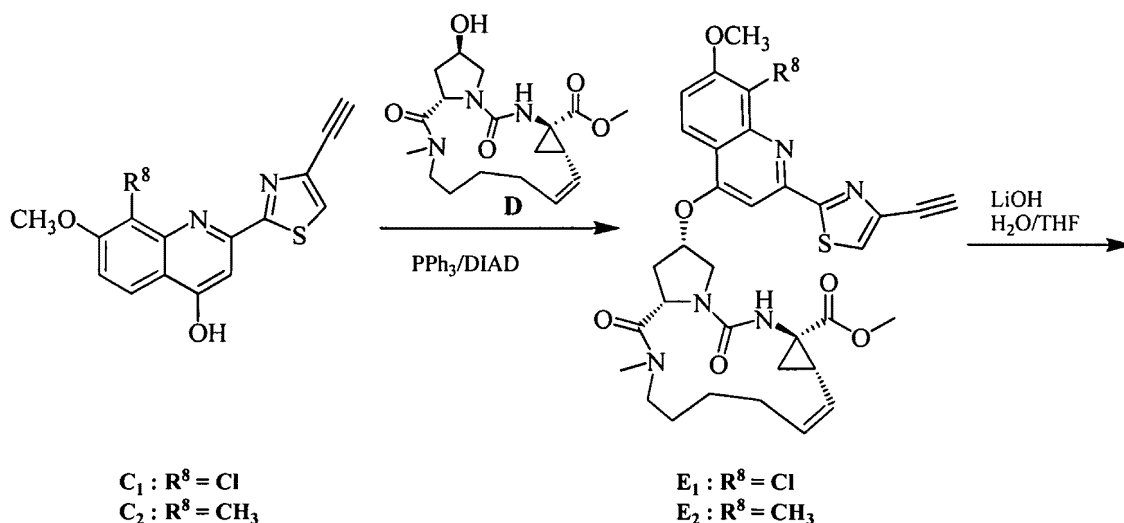
10

20

30

【化 1 5 2】

スキーム 29



【0 4 9 2】

工程C：8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オール C_1 の合成。tert-ブタノール(15mL)中の化合物 B_1 (2.94g, 1eq.)の溶液へ、カリウムtert-ブトキシド(1.7g, 2.1eq.)を添加し、この混合物を90℃で2時間攪拌した。tert-ブタノールを真空で蒸発させ、水を添加し、その後1N HClの添加によりpH5となるまで酸性とした。この生成物をジクロロメタンで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで摩砕し、濾過した。濾液をシリカゲル上のクロマトグラフィーカラム(メタノール/ジクロロメタン)により精製し、化合物 B_1 をオレンジ色固形物として収率48%で生じた。

【化 1 5 3】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3.26 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 9.84 (brs, 1H); MS (ESI, El^+) $m/z = 316.92$ (MH^+).

10

20

30

40

50

【0493】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17R)-2,14-ジオキソ-17-ヒドロキシ-13-N-メチル-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステルDの合成。化合物D(ベージュ色粉末)は、化合物53について説明された手順に従い、合成した。

【化154】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.23 (t, $J = 7.02$ Hz, 1H), 1.29-1.38 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H), 1.64 (dd, $J = 8.81$ 及び 5.02 Hz, 1H), 1.69-1.77 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.34-2.42 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.10 (br s, 1H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 7.49$ Hz, 1H), 5.45 (t, $J = 10.69$ Hz, 1H), 5.63 (td, $J = 10.76$ 及び 5.64 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H).

10

【0494】

工程E：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステルE₁の合成。化合物E₁のジアステレオ異性体(茶色油状物)の混合物を、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物C₁(740mg, 1eq.)及び化合物D(850mg, 1eq.)から合成した。

MS (ESI, EI⁺) $m/z = 664.13$ (MH⁺).

20

【0495】

工程F：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸F₁の合成。化合物F₁(白色固形物)は、化合物55cについて説明された手順に従い、粗化合物E₁から、二工程につき収率16%で合成した(HPLCにより精製)。

【化155】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.26-1.33 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.2-2.32 (m, 2H), 2.62 (d, $J = 13.64$ Hz, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.05-4.08 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.60 (td, $J = 13.56$ Hz 及び $J = 2.38$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 10.69$ Hz, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 5.39-5.45 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.64 (td, $J = 10.77$ Hz 及び $J = 4.68$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.30$ Hz, 1H).

30

【0496】

工程G：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミドG₂の合成。窒素下で、無水ジクロロメタン(5mL)中の化合物F₁(140mg, 1eq.)及びEDCI(82mg, 2eq.)の溶液を、室温で2時間攪拌した。その後1-メチル-シクロプロピルスルホンアミド(116mg, 4eq.)及びDBU(130mg, 2eq.)を窒素下で添加し、反応混合物を更に20時間攪拌した。ジクロロメタン及び水を添加し、これら二層を分離した。有機層を水(3回)及びブラインで洗浄し、その後Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物G₂をベージュ色固形物として収率33%で生じた。

40

【化 1 5 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.80-0.84 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.24-1.33 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.50-1.55 (m, 5H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.40-2.46 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.61 (td, $J = 13.77$ 及び 2.56 Hz, 1H), 4.89-4.97 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 5.43-5.49 (m, 1H), 5.64 (td, $J = 10.73$ 及び 5.78 Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 9.24$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 9.24$ Hz, 1H), 11.14 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 766.97$ (MH^+).

10

【 0 4 9 7】

工程H: N-(6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-ブロモチアゾール-2-カルボキサミド A_2 の合成。化合物 A_2 (ベージュ色固形物)を、化合物 A_1 について説明された手順に従い、4-ブロモチアゾール-2-カルボン酸(5g, 1eq.)及び6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルアニリン(3.58g, 1eq.)から、収率61%で合成した。

【化 1 5 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.13 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H), 11.18 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 392$ (MNa^+).

20

【 0 4 9 8】

工程I: N-(6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-(2-トリメチルシリル)エチニルチアゾール-2-カルボキサミド B_2 の合成。化合物 B_2 (黄色固形物)は、化合物 B_1 について説明された手順に従い、化合物 A_2 (3.9g, 1eq.)及びエチニルトリメチルシラン(2.2mL, 1.5eq.)から収率98%で合成した。

【化 1 5 8】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.29 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.81 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.73$ Hz, 1H), 11.05 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 409$ (MNa^+).

30

【 0 4 9 9】

工程J: 7-メトキシ-8-メチル-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オール C_2 の合成。化合物 C_2 (白色固形物)は、化合物 C_1 について説明された手順に従い、化合物 B_2 (3.81g, 1eq.)から、収率21%で合成した。

【化 1 5 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.44 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.77 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 9.39 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 297$ (MH^+).

40

【 0 5 0 0】

工程K: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル E_2 の合成。化合物 E_2 のジアステレオ異性体(黄色泡状物)の混合物を、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物 C_2 (600mg, 1eq.)及び化合物D(768mg, 1eq.)から合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z = 644$ (MH^+).

50

【0501】

工程L: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸F₂の合成。化合物F₂(白色固形物)を、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物E₂(2.08g, 1eq.)から合成した。

【化160】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.27-1.92 (m, 8H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.94-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4-4.09 (m, 1H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.89-4.98 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.62-5.69 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 630 (MH⁺).

10

【0502】

工程M: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミドG₁の合成。化合物G₁(クリーム状固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物F₂(63mg, 1eq.)及びシクロプロピルスルホンアミド(47mg, 4eq.)から、収率75%で合成した(所望の化合物の精製はHPLCによる)。

20

【化161】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90-0.97 (m, 1H), 1.06-1.20 (m, 2H), 1.21-1.35 (m, 1H), 1.37-1.43 (m, 1H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.53-1.73 (m, 4H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.94 (dd, *J* = 8.48及び6.05 Hz, 1H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3-3.03 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.78-3.82 (m, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.60 (td, *J* = 13.68及び2.60 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 5.64 (td, *J* = 10.79及び5.70 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.25 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.25 Hz, 1H), 11.21 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 753 (MH⁺).

30

【0503】

工程N: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(シクロプロピル)スルホンアミドG₃の合成。化合物G₃(ベージュ色固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物F₂(120mg, 1eq.)及びシクロプロピルスルホンアミド(91mg, 4eq.)から収率35%で合成した。

【化162】

40

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.76-1.72 (m, 10H), 1.94 (dd, *J* = 8.45及び6.04 Hz, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.84-3.04 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.99-4.04 (m, 1H), 4.61 (td, *J* = 13.45及び2.65 Hz, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.64 (td, *J* = 10.78及び5.77 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H), 11.17 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 733 (MH⁺).

【0504】

50

工程0: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-エチニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミドG₄の合成。化合物G₄(白色固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物F₂(150mg, 1eq.)及び1-メチルシクロプロピル-スルホンアミド(138mg, 4eq.)から、収率8%で合成した。

【化163】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.82-1.38 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.55-1.84 (m, 5H), 1.90-1.95 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.99-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4-4.04 (m, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.89-4.96 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 5.39-5.46 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 11.12 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 747.21 (MH⁺).

10

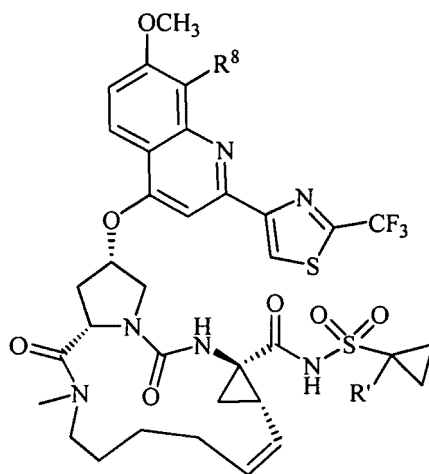
【0505】

(実施例24)

(大環状化合物O₁、O₂、O₃及びO₄の調製)

【化164】

20



30

O₁: R⁸ = Cl, R' = H
 O₂: R⁸ = Cl, R' = CH₃
 O₃: R⁸ = CH₃, R' = H
 O₄: R⁸ = CH₃, R' = CH₃

大環状化合物O₁、O₂、O₃及びO₄の合成は、スキーム30及び31に示されている。

【0506】

工程A: 2-(トリフルオロメチルチアゾール)-4-カルボン酸エチルエステルHの合成。THF (120mL)中の2,2,2-トリフルオロアセトアミド(14.24g, 1eq.)及びローソン試薬(30.6g, 0.6eq.)の溶液を、18時間、還流温度で攪拌した。混合物を冷却し、プロモピルビン酸エチル(16mL, 1eq.)を添加し、この反応液を週末の間還流した。この反応液を冷却し、真空で蒸発させ、得られる粗物質をジクロロメタンで抽出し、水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮し、オレンジ色油状物を得た。この油状物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/ジクロロメタン)により精製し、化合物Hを収率40%で生じた。

40

【化 1 6 5】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.32 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H), 4.34 (q, $J = 7.10$ Hz, 2H), 8.9 (s, 1H); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 376 MHz): δ -60.29 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 225.9$ (MH^+).

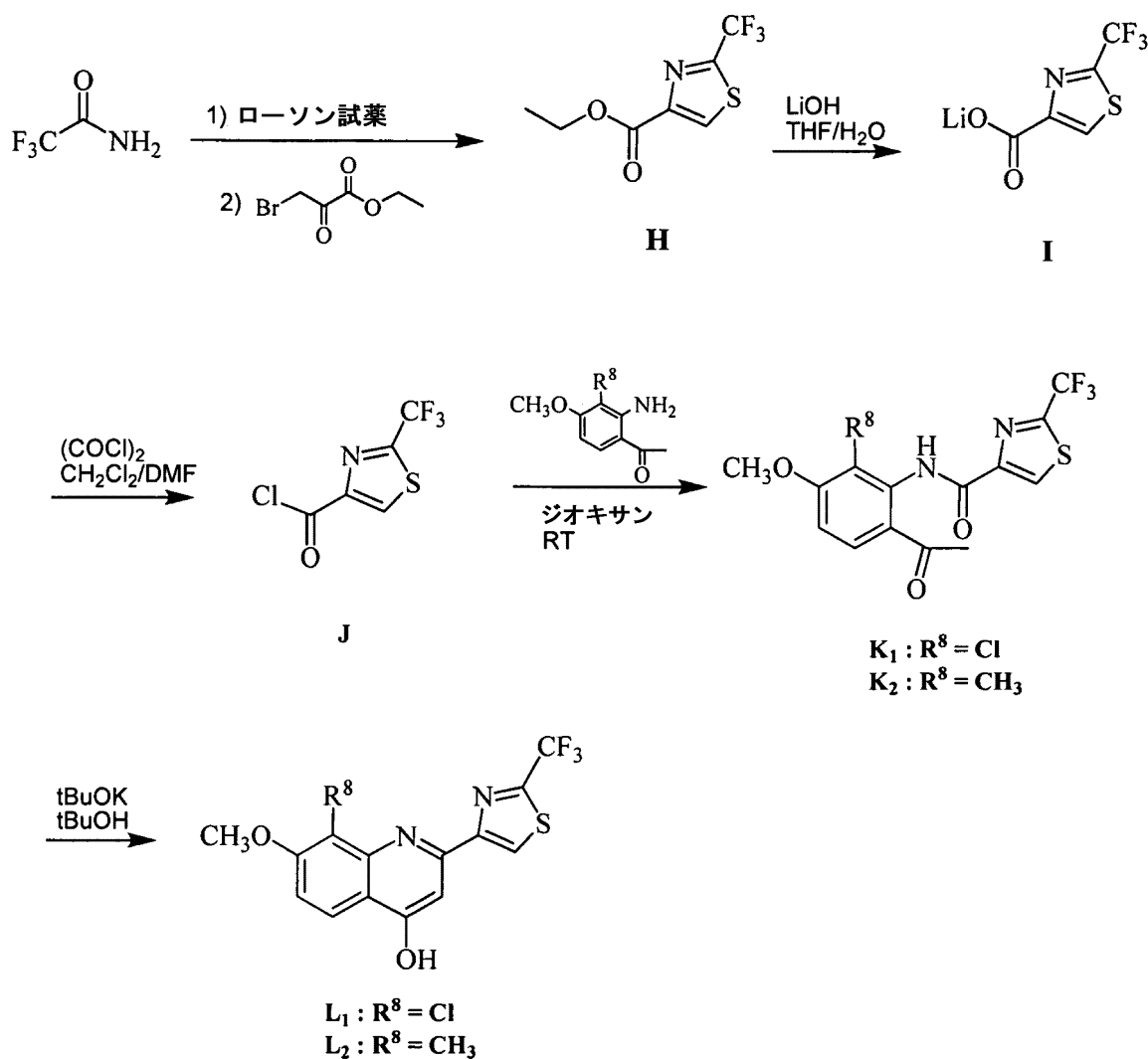
【0 5 0 7】

工程B: リチウム 2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-カルボキシレートIの合成。化合物I(ピンク色固形物)は、化合物37について説明された手順に従い、化合物H(12.14g, 1 eq.)から収率75%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z = 198$ (MH^+)。

【化 1 6 6】

スキーム 30



【0 5 0 8】

工程C: N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-カルボキサミドK₁の合成。塩化オキサリル(1.9mL, 1.4eq.)を、DCM(120mL)及びDMF(数滴)中の化合物I(4g, 1.2eq.)の懸濁液へ、窒素下、0℃で滴下した。この反応混合物を、0℃で30分間攪拌し、その後室温で更に3時間攪拌した。固形物を窒素下で濾過により除去し、濾液を蒸発させ、黄色油状物を得た。この油状物を、ジオキサン(30mL)中で可溶化し、窒素下で、1,4-ジオキサン(60mL)中の6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシアニリン(3.26g, 1eq.)の溶液に添加した。この反応混合物を、室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに可溶化し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空で濃

10

20

30

40

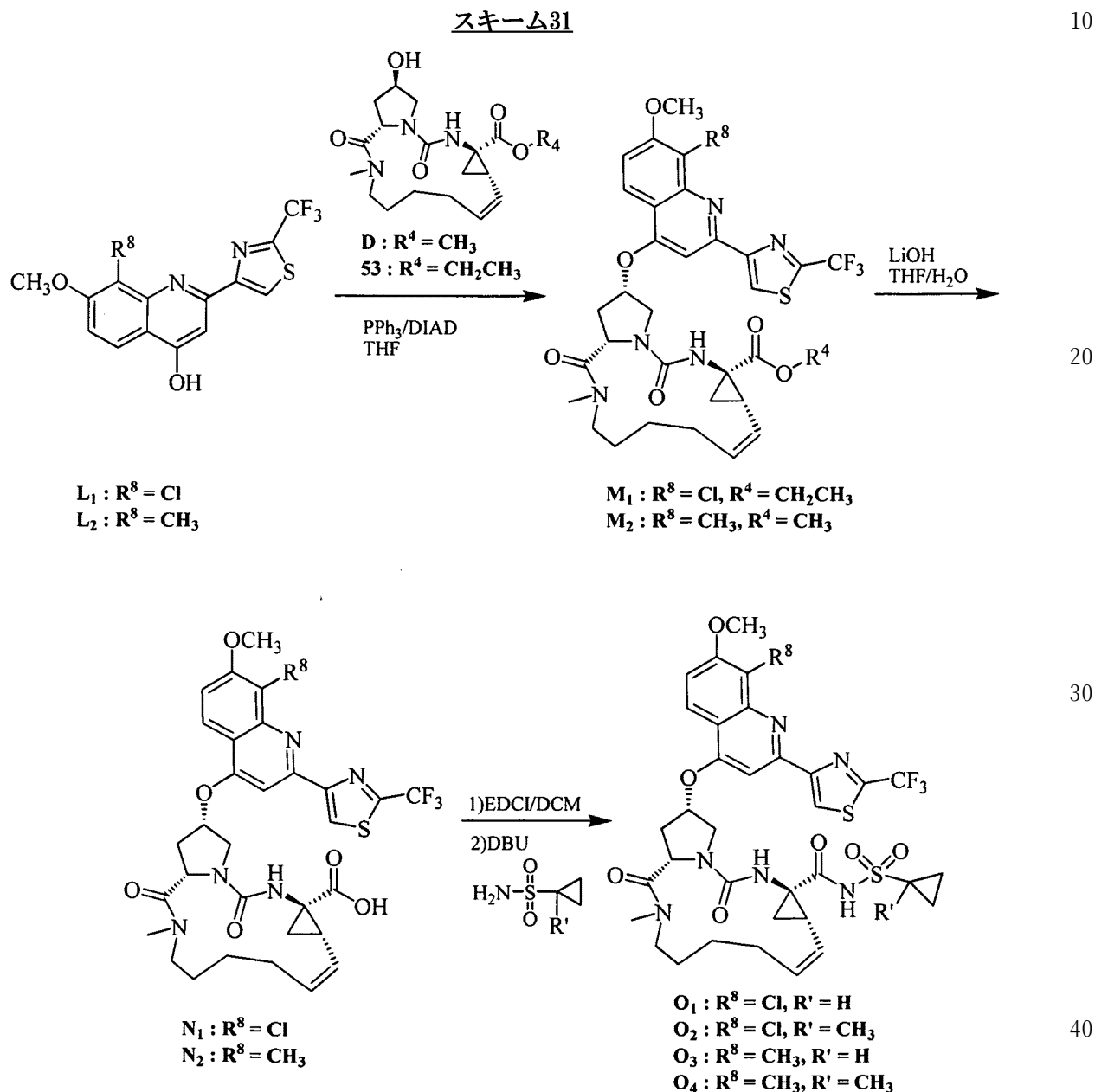
50

縮した。粗油状物を、MeOH/Et₂O混合液で摩砕し、化合物K₁を白色固形物として収率69%で得た。

【化167】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.59 (s, 3H), 4 (s, 3H), 6.90 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.75 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz): δ -61.08 (s, 3F).

【化168】



【0509】

工程D：8-クロロ-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-オールL₁の合成。化合物L₁(白色固形物)は、化合物C₁について説明された手順に従い、化合物K₁(1g, 1eq.)から、収率26%で合成した。

【化 1 6 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 4.07 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 9.13$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.13$ Hz, 1H), 9.93 (s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -61.14 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 360.91$ (MH^+).

【 0 5 1 0】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル M_1 の合成。化合物 M_1 のジアステレオ異性体混合物は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物 L_1 (570mg, 1eq.)及び化合物53(600mg, 1eq.)から合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z = 722.04$ (MH^+).

【 0 5 1 1】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸 N_1 の合成。化合物 N_1 は、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物 M_1 (1eq.)から合成した。

【化 1 7 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27-1.60 (m, 6H), 1.81-1.93 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.81-2.88 (m, 1H), 3-3.07 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.83-3.87 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.64 (m, 1H), 4.89-4.94 (m, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.50-5.57 (m, 1H), 5.65 (td, $J = 10.75$ 及び 4.70 Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 8.73 (br s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -60.90 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 693.98$ (MH^+).

【 0 5 1 2】

工程G: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミド O_1 の合成。化合物 O_1 (白色固形物)は、化合物 G_2 について説明された手順に従い、化合物 N_1 (115mg, 1eq.)から収率21%で合成した。

【化 1 7 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89-0.96 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 1H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.60-3.69 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 10.69$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 8.75$ 及び 5.10 Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 5.64 (td, $J = 10.71$ 及び 5.65 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.18 (br s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -60.89 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 797.02$ (MH^+).

【 0 5 1 3】

工程H: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(1-メチルシクロプロピル

)スルホンアミド O_2 の合成。化合物 O_2 (白色固形物)は、化合物 G_2 について説明された手順に従い、化合物 N_1 (80mg, 1eq.)から収率19%で合成した。

【化172】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.77-0.84 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.49-1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4-4.04 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 10.71$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 8.86$ 及び 5.07 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.50-5.56 (m, 1H), 5.64 (td, $J = 10.77$ 及び 5.68 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.20$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H); MS (ESI, El^+): $m/z = 811.03$ (MH^+).

10

【0514】

工程I: N-(6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルフェニル)-4-(2-トリフルオロメチル)チアゾール-4-カルボキサミド K_2 の合成。化合物 K_2 (白色固形物)は、化合物 K_1 について説明された手順に従い、化合物J(5.2g, 1.2eq.)及び6-アセチル-3-メトキシ-2-メチルアニリン(3.6g, 1eq.)から収率52%で合成した。

【化173】

^1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 2.01 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.02 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H); MS (ESI, El^+): $m/z = 381$ (MNa^+).

20

【0515】

工程J: 7-メトキシ-8-メチル-2-(2-トリフルオロメチル-チアゾール-4-イル)キノリン-4-オール L_2 の合成。化合物 L_2 (茶色固形物)は、化合物 C_1 について説明された手順(80°C一晩)に従い、化合物 K_2 (3.76g, 1eq.)から収率52%で合成した。

【化174】

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.42 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.02$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.02$ Hz, 1H), 9.45 (br s, 1H); MS (ESI, El^+): $m/z = 341.06$ (MH^+).

30

【0516】

工程K: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7-メトキシ-8-メチル-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル M_2 の合成。化合物 M_2 のジアステレオ異性体の混合物は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物 L_2 (359mg, 1eq.)及び化合物D(400mg, 1eq.)から収率64%で合成した。

MS (ESI, El^+): $m/z = 688$ (MH^+).

40

【0517】

工程L: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[7-メトキシ-8-メチル-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸 N_2 の合成。化合物 N_2 は、化合物55cについて説明された手順(シリカゲル上のクロマトグラフィーによる精製)に従い、化合物 M_2 (460mg, 1eq.)から収率40%で合成した。

【化 1 7 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26-1.34 (m, 1H), 1.38-1.43 (m, 2H), 1.52-1.69 (m, 2H), 1.82 (dd, $J = 8.12$ 及び 6.26 Hz, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.23 (td, $J = 13.52$ 及び 5.65 Hz, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.61 (td, $J = 13.52$ 及び 3.32 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.61 (td, $J = 13.63$ 及び 2.73 Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 10.70$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 8.97$ 及び 5.22 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.47-5.53 (m, 1H), 5.65 (td, $J = 10.85$ 及び 4.81 Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 8 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 674$ (MH^+).

10

【 0 5 1 8 】

工程M: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミド O_3 の合成。化合物 O_3 (白色固形物)は、化合物 G_2 について説明された手順に従い、化合物 N_2 (100mg, 1eq.)及びシクロプロピルスルホンアミド(72mg, 4eq.)から収率27%で合成した。

【化 1 7 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.07-1.15 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 1H), 1.53-1.72 (m, 2H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.15-2.20 (m, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.82-3.03 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.74-3.81 (m, 1H), 3.95-4.02 (m, 4H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 5.10-5.13 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.98-8.02 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 11.16 (br s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -60.88 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 777$ (MH^+).

20

【 0 5 1 9 】

工程N: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(2-トリフルオロメチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド O_4 の合成。化合物 O_4 (白色固形物)は、化合物 G_2 について説明された手順に従い、化合物 N_2 (80mg, 1eq.)及び(1-メチルシクロプロピル)-スルホンアミド(64mg, 4eq.)から収率24%で合成した。

30

【化 1 7 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.79-0.84 (m, 1H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.20-1.43 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.90-1.93 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.84-2.94 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-4.01 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 10.82$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 8.86$ 及び 5.44 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.63 (td, $J = 10.67$ 及び 5.85 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 11.16 (br s, 1H); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz): δ -60.88 (s, 3F); MS (ESI, EI^+): $m/z = 791$ (MH^+).

40

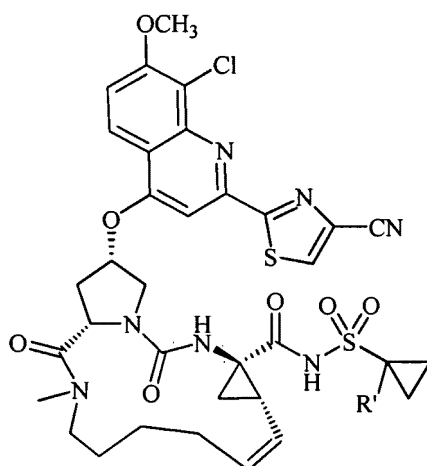
【 0 5 2 0 】

50

(実施例25)

(大環状化合物T₁及びT₂の調製)

【化178】



T₁: R' = H
T₂: R' = CH₃

10

大環状化合物T₁及びT₂の合成は、スキーム32に示されている。

20

【0521】

工程A: 2-(4-ブromoチアゾール-2-イル)-8-クロロ-7-メトキシ-キノリン-4-オールPの合成。化合物P(黄色固形物)は、化合物AEについて説明された手順(80℃で一晩)に従い、化合物A₁(2g, 1eq.)から収率92%で合成した。

【化179】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.06 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.10 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.10 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 372.90 (MH⁺).

【0522】

工程B: 8-クロロ-2-(4-シアノチアゾール-2-イル)-7-メトキシ-キノリン-4-オールQの合成。脱気したジメチルアセトアミド(10mL)中の化合物P(286mg, 1eq.)、及びZn(4.5mg, 0.09eq.)、Zn(CN)₂(84mg, 0.6eq.)、Pd₂dba₃(21mg, 0.03eq.)、及びdppf(26mg, 0.06eq.)を、マイクロ波下で、110℃で30分間加熱した。その後水を添加し、沈殿を濾過し、酢酸エチルに溶解し、乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物Qを黄色固形物として収率81%で生じた。

30

【化180】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.07 (s, 3H), 6.79 (br s, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.11 Hz, 1H), 9.74 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 318.15 (MH⁺).

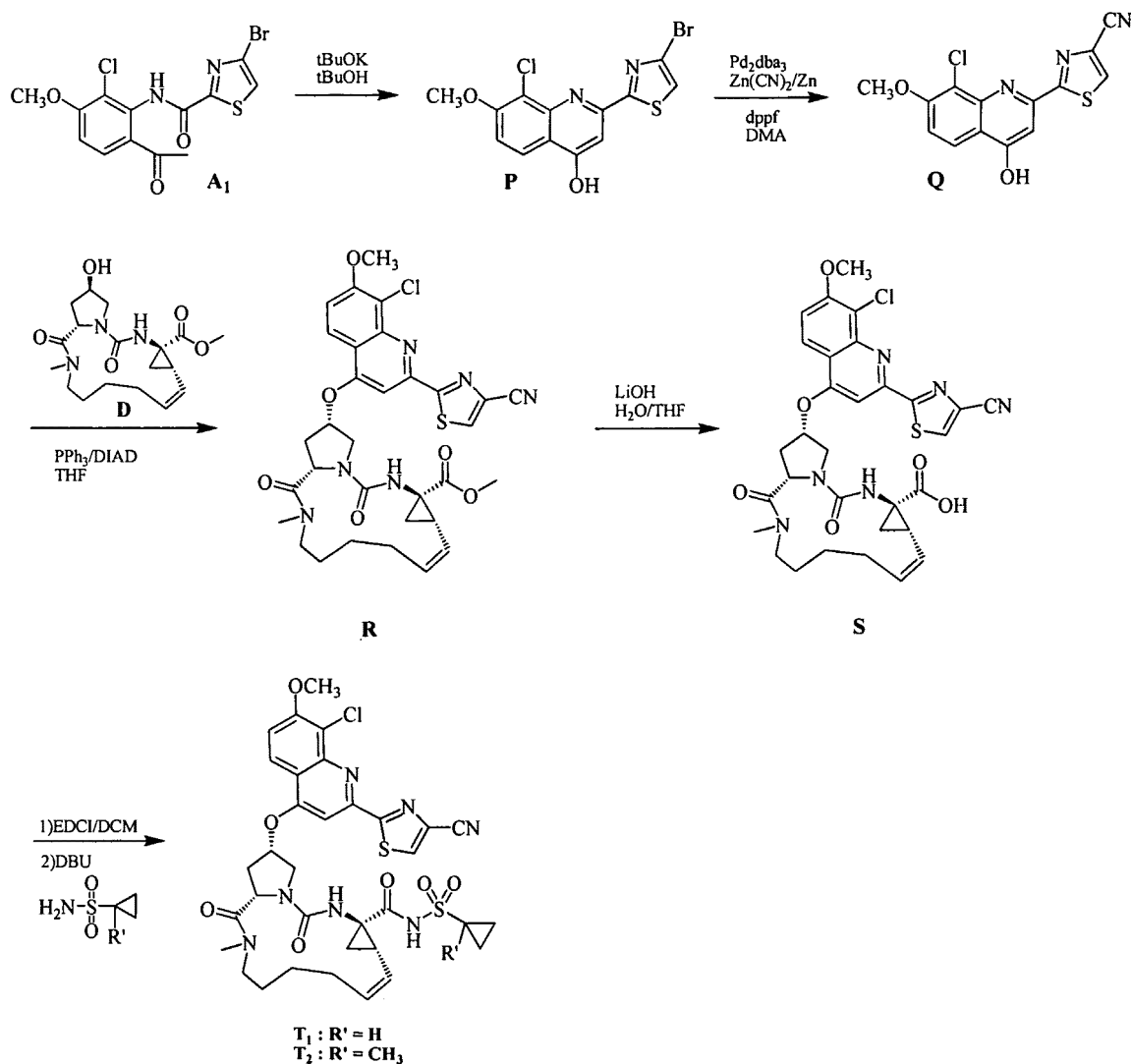
40

【0523】

工程C: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シアノチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステルRの合成。化合物Rのジアステレオ異性体の混合物(ベージュ色固形物)は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物Q(250mg, 1eq.)及び化合物D(299mg, 1eq.)から合成した。MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 665 (MH⁺)。

【化 1 8 1】

スキーム 32



【 0 5 2 4】

工程D: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シアノチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸Sの合成。化合物S(白色固形物)は、化合物55cについて説明された手順に従い、粗化合物Rから合成した。

【化 1 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.83-1.60 (m, 8H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 10.80$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 8.95$ 及び 4.79 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.46-5.52 (m, 1H), 5.66 (td, $J = 10.81$ 及び 4.38 Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.26$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 9.26$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H); MS (ESI, Et^+): $m/z = 651.29$ (MH^+).

【 0 5 2 5】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-シアノチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[1

3.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミドT₁の合成。化合物T₁(黄色固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物S(80mg, 1eq.)から収率17%で合成した。

【化 1 8 3】

¹H NMR (アセトン-*d*₆, 400 MHz) δ 0.83-1.74 (m, 16H), 2.59-2.66 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.13-3.24 (m, 2H), 3.84-3.94 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.61-4.69 (m, 1H), 5.03-5.09 (m, 1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 5.73-5.83 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.35 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.35 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 754.39 (MH⁺).

10

【 0 5 2 6】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(2-シアノチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミドT₂の合成。化合物T₂(白色固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物S(40mg, 1eq.)から収率11%で合成した。

【化 1 8 4】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.81-1.96 (m, 9H), 2.17-2.24 (m, 3H), 2.41-2.48 (m, 2H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.57-4.65 (m, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.98-5.02 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.46-5.53 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.27 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.27 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 768.06 (MH⁺).

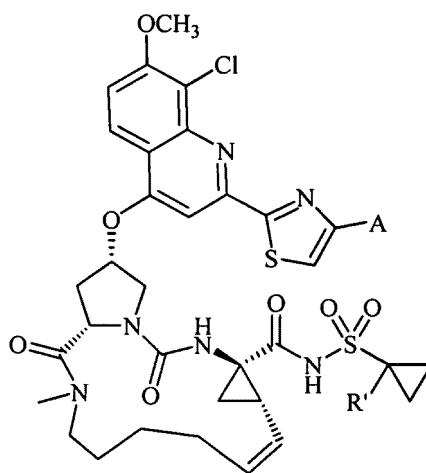
20

【 0 5 2 7】

(実施例26)

(大環状化合物AC₁、AC₂、及びAC₃の調製)

【化 1 8 5】



30

AC₁: A = cPr, R' = H
 AC₂: A = cBu, R' = H
 AC₃: A = cBu, R' = CH₃

40

大環状化合物AC₁、AC₂、及びAC₃の合成は、スキーム33に示している。

【 0 5 2 8】

工程A: 2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノンU₁の合成。メタノール(150mL)中のシクロプロピルメチルケトン(21g, 1eq.)の氷冷した攪拌溶液へ、臭素(12.9 ml, 1eq.)を滴下し

50

た。この反応は、10℃以下で進行させた(色の消失)。攪拌を、室温で1時間継続し、その後水(75mL)を添加した。更に15分後、この混合物を水(225mL)で希釈し、エチルエーテルで抽出した(2回)。エーテル層を、10%Na₂CO₃溶液及びブラインで洗浄した。乾燥した有機層を、真空中で蒸発させ、粗オレンジ色油状物を生じ、これを蒸留により精製し、化合物U₁を無色の油状物として収率52%で生じた。

【化 1 8 6】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.98-1.02 (m, 2H), 1.09-1.13 (m, 2H), 2.15-2.22 (m, 1H), 4 (s, 2H).

【 0 5 2 9】

10

工程B: 4-シクロプロピルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステルV₁の合成。化合物V₁(茶色油状物)を、化合物36について説明された手順に従い、化合物U₁(10g, 1.25eq.)を収率73%で合成した。

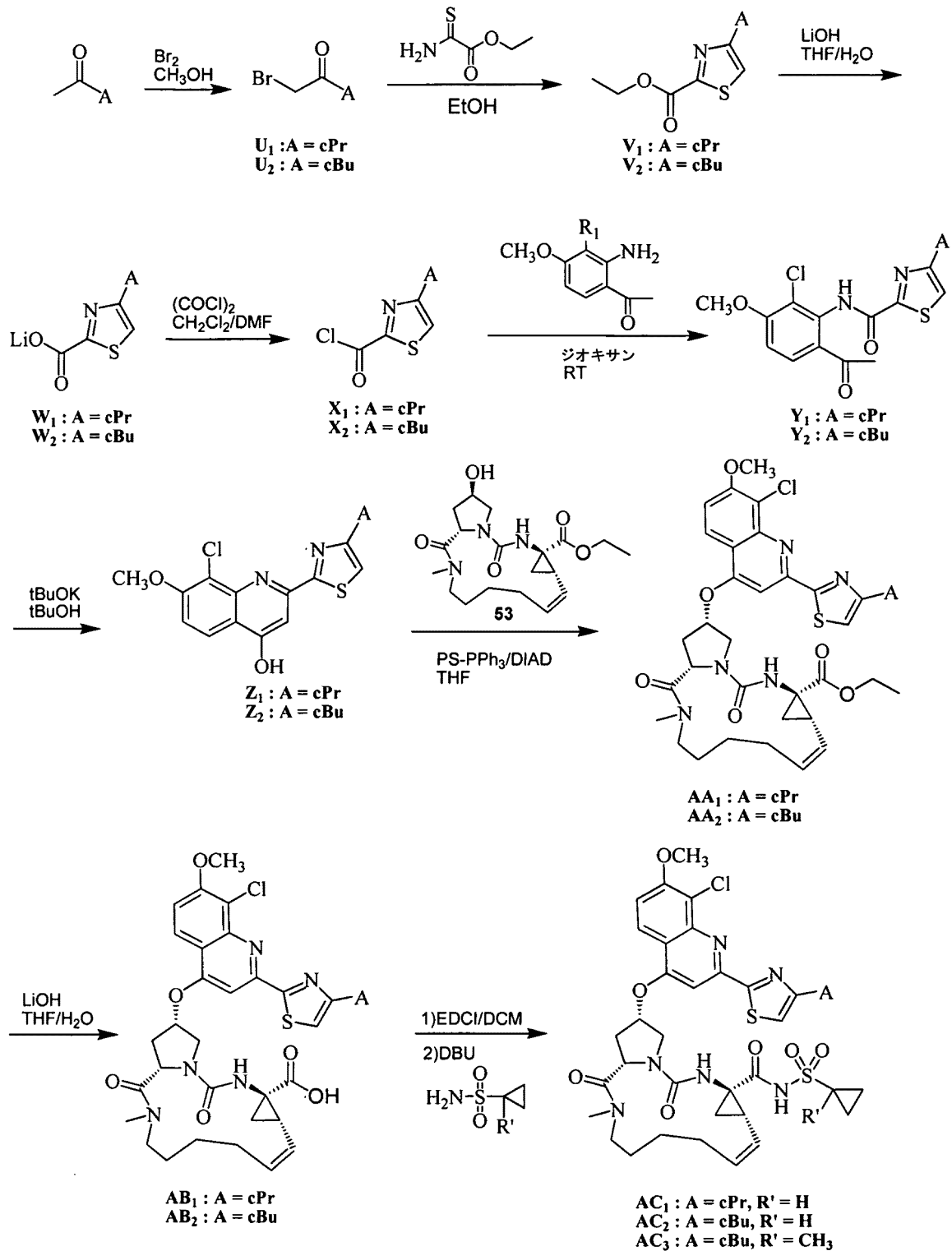
【化 1 8 7】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 0.80-0.84 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.10 Hz, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.10 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 198 (MH⁺).

20

【化 1 8 8】

スキーム33



【0 5 3 0】

工程C：リチウム 4-シクロプロピルチアゾール-2-カルボキシレートW₁の合成。化合物W₁(茶色固形物)は、化合物37について説明された手順に従い、化合物V₁(6g, 1eq.)から収率91%で合成した。

【化 1 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.780-0.80 (m, 2H), 0.81-0.84 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 7.11 (s, 1H).

【0 5 3 1】

工程D: 4-シクロプロピルチアゾール-2-カルボニルクロリド X_1 の合成。化合物 X_1 (茶色固形物)は、化合物38について説明された手順に従い、化合物 W_1 (3g, 1eq.)から定量的収量で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=170$ (MH^+)。

【0 5 3 2】

10

工程E: N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-シクロプロピルチアゾール-2-カルボキサミド Y_1 の合成。ジオキサン(60mL)中の化合物 X_1 (3.4g, 1.2eq.)の溶液へ、ジオキサン中の6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシアニリン(3.01g, 1eq.)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル)により精製し、化合物 Y_1 を茶色固形物として収率66%で生じた。

【化 1 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1-1.06 (m, 4H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 10.27 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z=351$ (MH^+).

20

【0 5 3 3】

工程F: 8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オール Z_1 の合成。化合物 Z_1 (オレンジ色固形物)は、化合物AEについて説明された手順(80°Cで一晩)に従い、化合物 Y_1 (3.50g, 1eq)から収率84%で合成した。

【化 1 9 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.04-1.07 (m, 4H), 2.13-2.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.06 (d, $J=9.10$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.10$ Hz, 1H), 9.92 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z=333.13$ (MH^+).

30

【0 5 3 4】

工程G: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステル AA_1 の合成。化合物 AA_1 のジアステレオ異性体(クリーム色固形物)の混合物は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物53(342mg, 1eq.)、化合物 Z_1 (300mg, 1eq.)、担持されたトリフェニルホスフィン(1.08 g, 2.2eq.)から、収率95%で合成した。

40

MS (ESI, EI^+): $m/z=694$ (MH^+)。

【0 5 3 5】

工程H: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸 AB_1 の合成。化合物 AB_1 (白色固形物)は、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物 AA_1 (599mg, 1eq.)から、収率15%で合成した。この場合、純粋なジアステレオ異性体は、クロマトグラフィー(DCM/MeOH)により精製した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=666$ (MH^+)。

【0 5 3 6】

50

工程I：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミドAC₁の合成。化合物AC₁(黄色固形物)は、化合物G₂について説明された手順(HPLCによる精製)に従い、化合物AB₁(88mg, 1eq.)及びシクロプロピルスルホンアミド(64mg, 4eq.)から収率51%で合成した。

【化192】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.93-0.97 (m, 2H), 1-1.04 (m, 2H), 1.08-1.17 (m, 2H), 1.37-1.41 (m, 2H), 1.46-1.53 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.14-2.59 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 8.26 及び 7.03 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.61 (td, *J* = 13.74 及び 2.79 Hz, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.64 (td, *J* = 10.78 及び 5.78 Hz, 1H), 7 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H), 11.22 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 769 (MH⁺).

10

【0537】

工程J：2-ブロモ-1-シクロブチルエタノンU₂の合成。化合物U₂(黄色油状物)は、化合物U₁について説明された手順に従い、シクロブチルメチルケトン(22g, 1eq.)及び臭素(11.5mL, 1eq.)から収率60%で合成した。

20

【化193】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.75-1.84 (m, 1H), 1.89-2 (m, 1H), 2.10-2.27 (m, 4H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).

【0538】

工程K：4-シクロブチルチアゾール-2-カルボン酸エチルエステルV₂の合成。化合物V₂(黄色油状物)は、化合物36について説明された手順に従い、化合物U₂(23.87g, 1eq.)及びチオオキサム酸エチル(21.41 g, 1eq.)から収率64%で合成した。

【化194】

30

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.32 (t, *J* = 7.12 Hz, 3H), 1.82-1.89 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.15-2.33 (m, 4H), 3.65-3.74 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.12 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 0.64 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 212 (MH⁺).

【0539】

工程L：リチウム 4-シクロブチルチアゾール-2-カルボキシレートW₂の合成。化合物W₂(ベージュ色固形物)は、化合物37について説明された手順に従い、化合物V₂(17.5g, 1eq.)から収率97%で合成した。

【化195】

40

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.73-1.85 (m, 1H), 1.88-2 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 4H), 3.50-3.61 (m, 1H), 7.14 (s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 184 (MH⁺).

【0540】

工程M：4-シクロブチルチアゾール-2-カルボニルクロリドX₂の合成。化合物X₂は、化合物38について説明された手順に従い、化合物W₂(5g, 1eq.)から合成した。

MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 198 (MH⁺).

【0541】

工程N：N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-シクロブチルチアゾール-2-カルボキサミドY₂の合成。化合物Y₂(白色固形物)は、化合物Y₁について説明された手順に

50

従い、化合物X₂(5.48g, 1.2eq.)から収率70%で合成した。

【化196】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.96-2.12 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d, *J* = 8.82 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.76 Hz, 1H), 10.33 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 365 (MH⁺).

【0542】

工程O: 8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロブチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オールZ₂の合成。化合物Z₂(ベージュ色固形物)は、化合物AEについて説明された手順(80℃で一晩)に従い、化合物Y₂(5.68g, 1eq.)から収率84%で合成した。

10

【化197】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 1.87-1.95 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.30 Hz, 1H), 11.89 (br s, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 347 (MH⁺).

【0543】

工程P: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロブチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルAA₂の合成。化合物AA₂のジアステレオ異性体混合物は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物Z(365mg, 1eq.)及び化合物53(400mg, 1eq.)から収率34%で合成した。MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 708 (MH⁺).

20

【0544】

工程Q: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロブチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸AB₂の合成。化合物AB₂(帯黄白色固形物)は、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物AA₂から収率35%で合成した。

【化198】

30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.22-1.33 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H), 1.88-2 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 2H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.72-3.83 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.61 (td, *J* = 13.46 及び 2.20 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 10.65 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 8.96 及び 4.96 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.49-5.55 (m, 1H), 5.65 (td, *J* = 10.65 及び 4.55 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 680.23 (MH⁺).

40

【0545】

工程R: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロブチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミドAC₂の合成。化合物AC₂(帯黄白色固形物)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物AB₂(120mg, 1eq.)から収率24%で合成した。

【化 1 9 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.86-0.90 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 1H), 1.06-1.19 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 3H), 1.46-1.69 (m, 3H), 1.88-2 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.29-2.35 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.74-3.82 (m, 2H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.91 (t, $J = 10.79$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 8.95$ 及び 5.40 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.64 (td, $J = 10.74$ 及び 5.66 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.24$ Hz, 1H), 11.19 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 783.24$ (MH^+).

10

【 0 5 4 6 】

工程S: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-シクロブチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド AC_3 の合成。化合物 AC_3 (帯黄白色固形物)は、化合物 G_2 について説明された手順に従い、化合物 AB_2 (95mg, 1eq.)から収率27%で合成した。

【化 2 0 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.79-0.84 (m, 2H), 0.86-0.90 (m, 1H), 1.22-1.41 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49-1.75 (m, 3H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.89-2.01 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 3H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.61 (td, $J = 13.71$ 及び 2.41 Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 10.72$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 8.85$ 及び 5.24 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.64 (td, $J = 10.80$ 及び 5.79 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 11.16 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 797.48$ (MH^+).

20

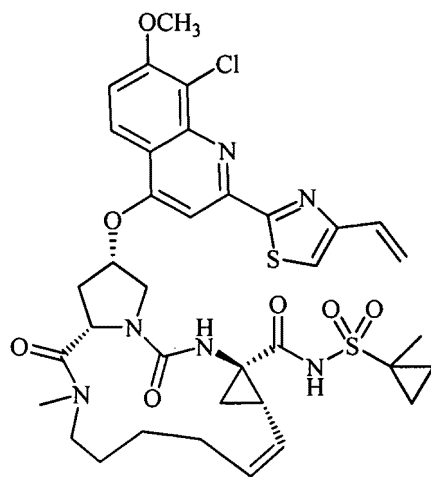
30

【 0 5 4 7 】

(実施例27)

(大環状化合物AHの調製)

【化 2 0 1】



AH

40

大環状化合物AHの合成は、スキーム34に示されている。

50

【0548】

工程A：N-(6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4-ビニルチアゾール-2-カルボキサミドADの合成。トルエン(55mL)中の化合物A₁(2.10g, 1eq.)及びトリブチルビニルスズ(2.06g, 1.2eq.)の溶液を、窒素を15分間泡立てることにより脱気した。その後、トリフェニルホスフィン(250mg, 4%)を窒素下で添加し、反応混合物を100℃3fで一晩加熱した。冷却後、溶媒を減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテルで摩砕し、化合物Gをベージュ色粉末として収率88%で生じた。

【化202】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.60 (s, 3H), 4 (s, 3H), 5.5 (dd, *J* = 10.85 及び 1.24 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 17.26 及び 1.24 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 17.34 及び 10.78 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.74 Hz, 1H), 10.45 (br s, 1H).

10

【0549】

工程B：8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ビニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オールAEの合成。カリウムtert-ブトキシド(2.13g, 2.2eq.)を、tert-ブタノール(30mL)中の化合物AD(2.91g, 1eq.)の懸濁液へ添加した。反応混合物を100℃3fで5時間加熱した。室温で一晩放置後、この混合物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、水中に可溶化した。1N HClの添加によりそのpHを6~7に調節し、沈殿を濾過し、水で洗浄し、ジエチルエーテルで摩砕し、化合物AEを収率73%で生じた。

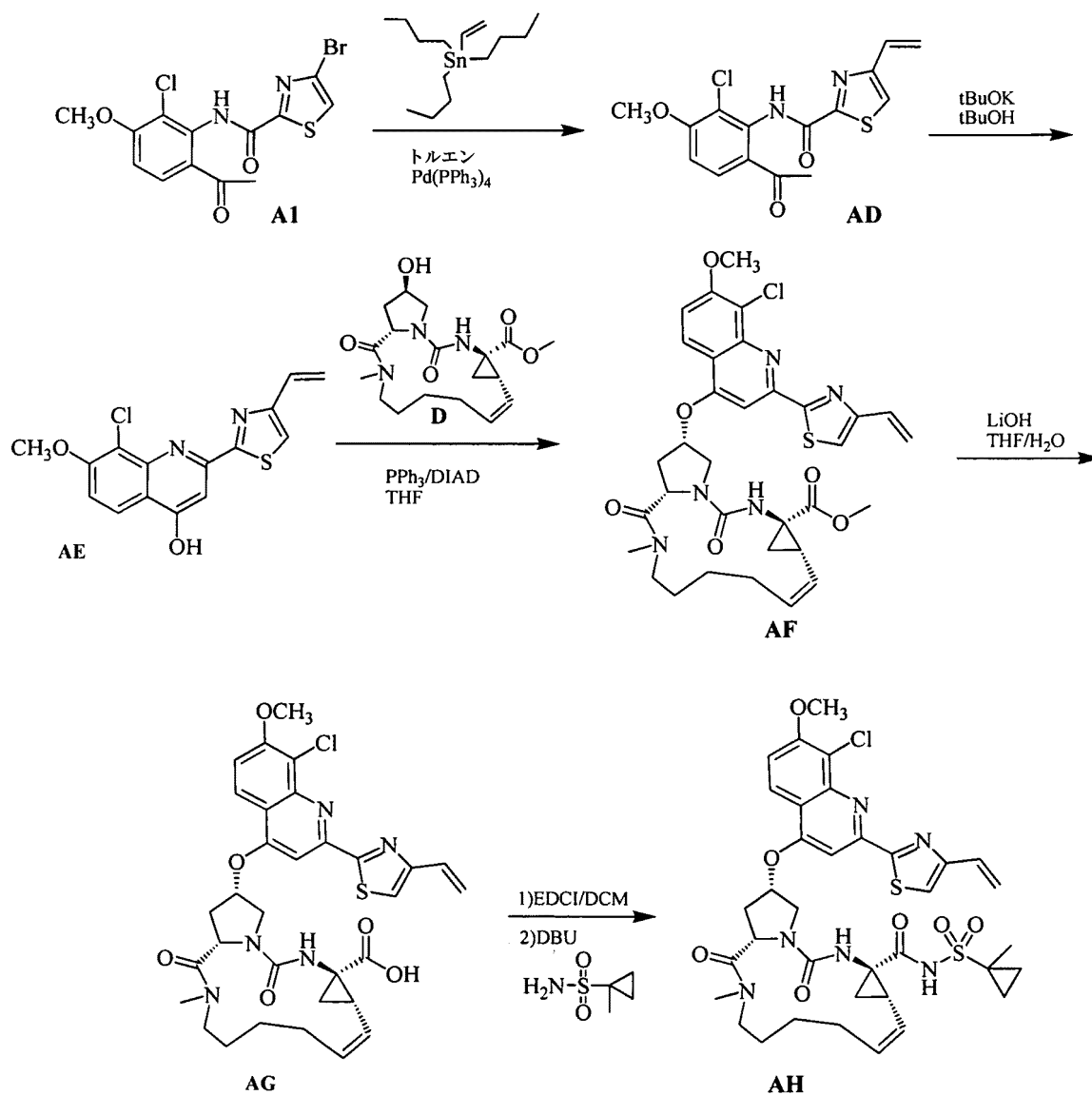
20

【化203】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 5.54 (d, *J* = 10.82 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 17.31 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.79 (dd, *J* = 17.31 及び 10.82 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.10 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.10 Hz, 1H), 9.97 (br s, 1H).

【化 2 0 4】

スキーム34



【0550】

工程C：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ビニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸メチルエステルAFの合成。化合物AFのジアステレオ異性体の混合物(白色粉末)を、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物D(2.80g, 1.2eq.)及び化合物AE(2g, 1eq.)から、収率43%で合成した。

MS (ESI, EI^+): $m/z=666.37$ (MH^+)。

【0551】

工程D：(Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ビニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸AGの合成。化合物AGは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物AF(1.62g, 1eq.)から収率45%で合成した。

10

20

30

40

【化 2 0 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24-1.32 (m, 2H), 1.40-1.44 (m, 2H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.80 (dd, $J = 8.16$ 及び 6.33 Hz, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.2-2.32 (m, 2H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.81 (dd, $J = 8.53$ 及び 6.88 Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.59 (td, $J = 13.50$ 及び 2.70 Hz, 1H), 4.89-4.96 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.44 (dd, $J = 10.82$ 及び 1.44 Hz, 1H), 5.45-5.51 (m, 1H), 5.63 (td, $J = 10.82$ 及び 4.72 Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 17.34$ 及び 1.31 Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 17.34$ 及び 10.90 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.29$ Hz, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 652.14$ (MH^+).

10

【 0 5 5 2】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-ビニルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[1.3.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチル-シクロプロピル)スルホンアミドAHの合成。化合物AH(白色粉末)は、化合物G₂について説明された手順に従い、化合物AG (160mg, 1eq.)及び1-メチル-シクロプロピルスルホンアミド(133mg, 4eq.)から収率13%で合成した。

【化 2 0 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.79-0.85 (m, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.53-1.60 (m, 5H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 2.19-2.25 (m, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.79-3.83 (m, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.58-4.65 (m, 1H), 4.92 (t, $J = 10.77$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 8.93$ 及び 5.12 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 5.46 (dd, $J = 10.80$ 及び 1.21 Hz, 1H), 5.47-5.54 (m, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.19 (dd, $J = 17.36$ 及び 1.24 Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 17.36$ 及び 10.87 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.25$ Hz, 1H), 11.12 (brs, 1H); MS (ESI, EI^+): $m/z = 769.26$ (MH^+).

20

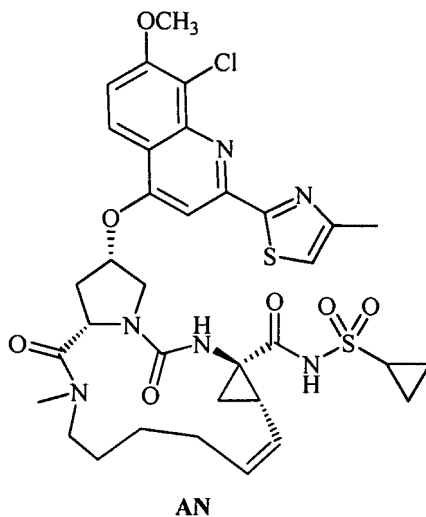
30

【 0 5 5 3】

(実施例28)

(大環状化合物ANの調製)

【化 2 0 7】



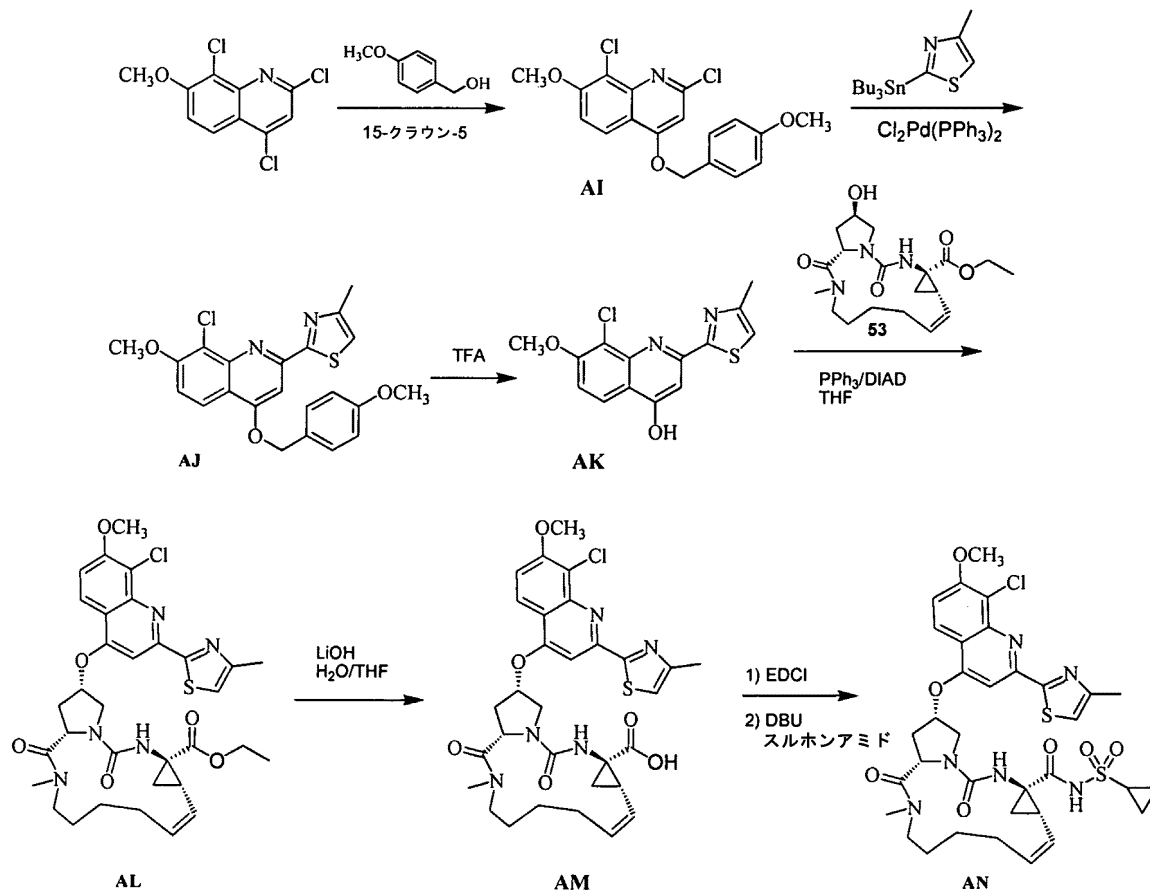
40

大環状化合物ANの合成は、スキーム35に示している。

50

【化 2 0 8】

スキーム 35



【 0 5 5 4】

工程A：4-(4-メトキシベンジルオキシ)-2,8-ジクロロ-7-メトキシキノリンAIの合成。
水素化ナトリウム(2.74g, 1.2eq.)を、DMF 35mL中のp-メトキシベンジルアルコール(8.55 mL, 1.2eq.)及び15-クラウン-5(13.6mL, 1.2eq.)の溶液に滴下した。この混合物を、室温で30分間攪拌し、その後DMF(75mL)中の2,4,8-トリクロロ-7-メトキシキノリン(15g, 1eq.)の溶液にカニューレにより添加した。室温で18時間攪拌した後、混合物を水及びNH₄Cl水溶液500mLへ注いだ。酢酸エチル(200mL)を添加し、沈殿を濾過した。濾液をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物AIを収率56%で生じた。

【化 2 0 9】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 386.1 (MNa⁺).

【 0 5 5 5】

工程B：4-(4-メトキシベンジルオキシ)-8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)キノリンAJの合成。DMF(14mL)中の化合物 AI (1g, 1eq.)及び2-(トリブチルスタンニル)-4-メチルチアゾール(1.28g, 1.2eq.)の溶液へ、PdCl₂(PPh₃)₂(193mg, 10%)及び炭酸カリウム(455mg, 1.2eq.)を添加し、得られる混合物を90℃で一晩攪拌した。DMFを真空下で濃縮し、水及びジクロロメタンを添加した。水層をジクロロメタンで抽出し、一緒にした有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、化合物AJを白色固形物として収率65%で生じた。

【化 2 1 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.57 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.64 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI^+): m/z = 427.1 (MH^+).

【0 5 5 6】

工程C: 8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-オールAKの合成。トリフルオロ酢酸(5mL)中の化合物AJ(750mg, 1eq.)を、室温で10分間攪拌した。その後この酸を蒸発させ、酢酸エチルを添加し、再度減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで摩砕し、化合物AKを白色固形物として定量的収量で得た。

10

【化 2 1 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.59 (d, J = 0.81 Hz, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.19 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 0.81 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 10.51 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): m/z = 306.93 (MH^+).

【0 5 5 7】

工程D: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸エチルエステルALの合成。化合物ALのジアステレオ異性体の混合物は、化合物54cについて説明された手順に従い、化合物AK(365mg, 1eq.)及び化合物53(450mg, 1eq.)から収率40%で合成した。

20

MS (ESI, EI^+): m/z = 668.08 (MH^+).

【0 5 5 8】

工程E: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-17[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メチルチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-カルボン酸AMの合成。化合物AMは、化合物55cについて説明された手順に従い、化合物AL(320mg, 1eq.)から収率11%で合成した。

30

【化 2 1 2】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.20-1.55 (m, 6H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.97-3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.76-3.80 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.54-4.62 (m, 1H), 4.91-4.98 (m, 2H), 5.41-5.47 (m, 1H), 5.56-5.62 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.25 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.25 Hz, 1H); MS (ESI, EI^+): m/z = 640.06 (MH^+).

【0 5 5 9】

工程F: (Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[8-クロロ-7-メトキシ-2-(4-メチルチアゾール-4-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ-[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル-(シクロプロピル)スルホンアミドANの合成。化合物AN(白色固形物)は、化合物G2について説明された手順に従い、化合物AM(34mg, 1eq.)及びシクロプロピルスルホンアミド(26mg, 4eq.)から収率9%で合成した。

40

【化 2 1 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0.85-0.96 (m, 1H), 1.07-1.17 (m, 2H), 1.2-1.79 (m, 6H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.81-3 (m, 3H), 3.02-3.05 (m, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 4H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.87-4.94 (m, 2H), 5.27 (br s, 1H), 5.43-5.50 (m, 1H), 5.59-5.67 (m, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 11.24 (br s, 1H); MS (ESI, EI^+): m/z = 743.12 (MH^+).

10

【0 5 6 0】

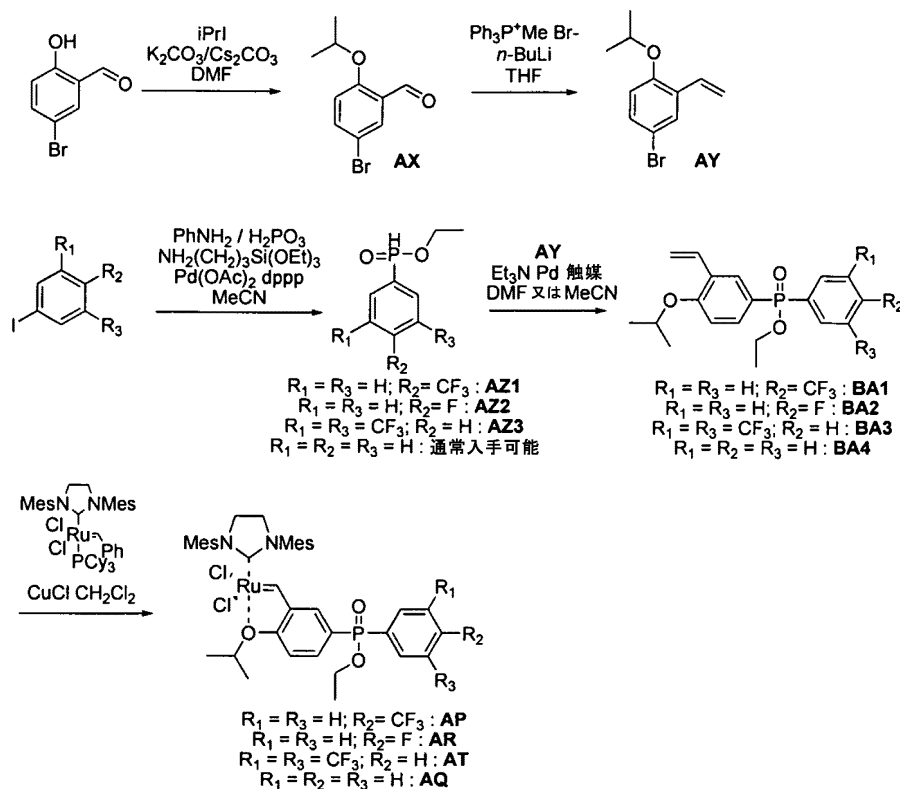
(実施例29)

(DARPhin触媒の合成)

AP、AQ、AR、及びATのようなDARPhin触媒は、スキーム36において示されたように、本明細書に説明された方法に従い調製した。

【化 2 1 4】

スキーム36



20

30

40

【0 5 6 1】

工程A: 5-ブromo-2-イソプロポキシベンズアルデヒドAXの合成。ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウム(34.4g, 249mmol)及び炭酸セシウム(16.2g, 50mmol)の懸濁液へ、5-ブromoサリチルアルデヒド(25.0g, 124mmol)及び2-ヨードプロパン(25.0mL, 249mmol)を添加した。この懸濁液を室温で一晩攪拌し、その後70℃で4時間攪拌した。揮発物を除去し、残渣をメチルト-ブチルエーテル及び水の間で分配した。水層をメチルト-ブチルエーテルで抽出し、一緒にした有機相を水、水酸化ナトリウム、及びブラインで洗浄し、その後硫酸マグネシウム上で乾燥した。乾固するまでの濃縮は、化合物AX(30.0g)を淡黄色油状物として収率99%で生じた。

【化 2 1 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 4.65 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 9.0$ 及び 2.7 Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 10.39 (s, 1H).

【0 5 6 2】

工程B: 4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-ビニルベンゼンAYの合成。-70℃に冷却したTHF(1.2L)中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム(41.1g, 115mmol)の懸濁液へ、n-ブチルリチウム(123mmol, ヘキサン中2.5M)を添加した。この混合物を更に10分間攪拌し、その後0℃に温め、この温度で10分間攪拌した。その後反応混合物を再度-50℃に冷却し、THF(5mL)中の5-ブロモ-2-イソプロポキシベンズアルデヒド(20.0g, 82.2mmol)溶液を添加した。この混合物を10分間攪拌し、その後室温に温めた。塩化アンモニウム溶液を添加し、反応混合物をメチルト-ブチルエーテル/ヘキサンの混合液で希釈し、セライトを通して濾過し、その後硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を真空で除去し、化合物AY(18.9g)を淡黄色油状物として収率95%で得た。

10

【化 2 1 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 4.50 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 11.0$ 及び 1.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 17.9$ 及び 1.2 Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 17.7$ 及び 11.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.7$ 及び 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H).

20

【0 5 6 3】

工程C: エチル 4-(トリフルオロメチル)フェニルホスフィネートAZ1の合成。無水アセトニトリル(110mL)中の4-ヨードベンゾトリフルオリド(4.70g, 17.2mmol)、次亜リン酸アニリニウム(3.51g, 22.1mmol)、及び3-アミノプロピルトリエトキシシラン(4.88g, 22.1mmol)の脱気した溶液へ、酢酸パラジウム(82.5mg, 0.367mmol, 2mol%)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(167mg, 0.404mmol, 2.2mol%)を添加した。この混合物を32時間還流加熱し、その後室温に冷やし、酢酸エチル及び塩酸(1M)で希釈し、かつ分配した。水層を酢酸エチルで更に抽出し、一緒にした抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を真空で除去し、残渣を、石油エーテル中25~100%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製した。蒸留による更なる精製は、化合物AZ1(1.14g)を収率28%で生じた。

30

【化 2 1 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.35-1.43 (m, 3H), 4.12-4.27 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 570.8$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 22.6.

【0 5 6 4】

工程D: エチル [4-(トリフルオロメチル)フェニル]-{4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}ホスフィネートBA1の合成。DMF(40mL)中のエチル 4-(トリフルオロメチル)-フェニルホスフィネート(1.00g, 4.20mmol)及び4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-ビニルベンゼン(921mg, 3.81mmol)の脱気した溶液へ、トリエチルアミン(1.1mL, 7.62mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(698mg, 0.762mmol)を添加した。この混合物を70℃で一晩温めた。揮発物を真空で除去し、残渣を石油エーテル中5~100%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物BA1(130mg)を暗緑色油状物として収率8.6%で生じた。

40

【化 2 1 8】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.63 (sept., $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 11.2$ 及び 1.1 Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 17.7$ 及び 1.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.6$ 及び 3.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 17.3$ 及び 10.8 Hz, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.87-7.96 (m, 3H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 30.7.

【 0 5 6 5】

工程E: 1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(i-プロポキシ-5-(4-トリフルオロメチルフェニルエチルホスファイト))フェニル]メチレン-ルテニウム(II)ジクロリドAPの合成。Grubbs第二世代触媒(277mg, 0.326mmol)及び塩化銅(I)を、Schlenkチューブに充填し、脱気した。無水ジクロロメタン(17mL)中のエチル[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-{4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}ホスフィネート(130mg, 0.326mmol)の脱気した溶液を、カニューレによりその固形物へ移し、この混合物を30℃で70分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を、石油エーテル中20~66%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AP(115mg)を緑色粉末として収率41%で生じた。

【化 2 1 9】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.38 (br s) 及び 2.45 (br s) (18H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.19 (br s, 4H), 4.93 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.88 (br dd, $J = 8.5$ 及び 2.0 Hz, 1H), 7.05 (br s, 4H), 7.27-7.47 (m, 3H), 7.86-7.99 (m, 3H), 16.4 (br s, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 29.0.

【 0 5 6 6】

工程F: エチル フェニル-{4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}ホスフィネートBA4の合成。アセトニトリル(66mL)中のエチル フェニルホスフィネート(1.87g, 11.0mmol)及び4-ブromo-1-イソプロポキシ-2-ビニルベンゼン(2.43g, 10.0mmol)の脱気した混合物へ、トリエチルアミン(3.1mL, 22.0mmol)、酢酸パラジウム(112mg, 0.5mmol)、及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(277mg, 0.5mmol)を添加した。この混合物を更に脱気し、68℃で24時間加熱した。揮発物を真空で除去し、粗物質を、石油エーテル中50~80%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物BA4(3.74g)を収率87%で得た。

【化 2 2 0】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 4.15-4.05 (m, 2H), 4.62 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 11.2$ 及び 1.4 Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 17.7$ 及び 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.45$ 及び 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 17.9$ 及び 11.4 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.63 (ddd, $J = 11.7$, 8.5 及び 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 12.3$ 及び 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 12.3$ 及び 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 12.4$ 及び 2.0 Hz, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 32.61.

【 0 5 6 7】

工程G: 1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(i-プロポキシ-5-(フェニルエチルホスファイト))フェニル]メチレンルテニウム(II)ジクロリドAQの合成。Grubbs第二世代触媒(2.00g, 2.36mmol)及び塩化銅(I)(233mg, 2.36

10

20

30

40

50

mmol)を、Schlenkチューブに充填し、脱気した。無水ジクロロメタン(120mL)中のエチルフェニル- $\{4-(\text{イソプロポキシ})-3\text{-ビニルフェニル}\}$ ホスフィネート(778mg, 2.36mmol)の脱気した溶液を、カニューレによりそれらの固形物へ移し、この混合物を30℃で60分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を、石油エーテル中40～100%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AQ(775mg)を収率41%で生じた。

【化 2 2 1】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.39 (br s) 及び 2.47 (br s) (18H), 3.98-4.17 (m, 2H), 4.18 (br s, 4H), 4.93 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.05 (s, 4H), 7.32 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 12.3$ 及び 7.2 Hz, 2H), 7.94-8.08 (m, 1H), 16.43 (s, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 30.79.

【 0 5 6 8】

工程H: エチル 4-フルオロフェニルホスフィネートAZ2の合成。無水アセトニトリル(750mL)中の4-フルオロ-1-ヨード-ベンゼン(25.0g, 112.6mmol)、次亜リン酸アニリニウム(21.5g, 135.1mmol)及び3-アミノプロピルトリエトキシシラン (24.9g, 135.1mmol)の脱気した混合物へ、酢酸パラジウム(560mg, 2.48mmol)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(1.02g, 2.48mmol)を添加した。この混合物を還流下で一晩加熱し、その後室温に冷却し、揮発物を真空で除去した。残渣を酢酸エチル及び塩酸(1M)で希釈し、かつ分配した。水層を酢酸エチルで更に抽出し、一緒にした抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄した。揮発物を真空で除去し、残渣を、石油エーテル中50～100%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AZ2(10.1g)を暗オレンジ色油状物として収率48%で生じた。

【化 2 2 2】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.08-4.24 (m, 2H), 7.20 (td, $J = 8.7$ 及び 2.5 Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 566.6$ Hz, 1H), 7.74-7.85 (m, 2H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 23.62 ($J = 566.8$ Hz).

【 0 5 6 9】

工程I: エチル (4-フルオロフェニル)-[4- $\{ \text{イソプロポキシ} \}$ -3-ビニルフェニル]-ホスフィネートBA2の合成。アセトニトリル(66mL)中の4-フルオロ-フェニルホスフィネート(2.07g, 11.0mmol)及び4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-ビニルベンゼン(2.43g, 10.0mmol)の脱気した混合物へ、トリエチルアミン(3.1mL, 22.0mmol)、酢酸パラジウム(112mg, 0.5mmol)、及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(277mg, 0.5mmol)を添加した。この混合物を68℃で24時間加熱した。揮発物を真空で除去し、残渣を石油エーテル中40～80%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物BA2の2.84gを収率82%で得た。

【化 2 2 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.02-4.15 (m, 2H), 4.62 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 11.2$ 及び 1.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 17.7$ 及び 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.7$ 及び 3.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 17.4$ 及び 10.9 Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 8.8$ 及び 2.5 Hz, 2H), 7.61 (ddd, $J = 11.7$, 8.6 及び 1.9 Hz, 1H), 7.75-7.84 (m, 2H), 7.88 (dd, $J = 12.5$ 及び 1.9 Hz, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 30.71.

【 0 5 7 0】

工程J: 1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(i-プロポキシ-5-({4-フルオロ-フェニル}エチルホスファイト))フェニル]メチレンルテニウム(II)ジクロリドARの合成。Grubbs第二世代触媒(2.00g, 2.36mmol)及び塩化銅(I)(233mg, 2.36mmol)を、Schlenkチューブに充填し、脱気した。その固形物へ、無水ジクロロメタン(120mL)中のエチルフェニル-4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}ホスフィネート(822mg, 2.36mmol)の脱気した溶液を、カニューレにより移し、この混合物を30℃で60分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を石油エーテル中30～60%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AR(552mg)を収率29%で得た。

【化 2 2 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.39 (br s) 及び 2.45 (br s) (18H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.19 (br s, 4H), 4.93 (sept., $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.05 (br s, 4H), 7.15 (dt, $J = 8.6$ 及び 2.2 Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.91-7.99 (m, 1H), 16.44 (s, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 29.94.

【 0 5 7 1】

工程K: エチル 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホスフィネートAZ3の合成。無水アセトニトリル(200mL)中の1-ヨード-3,5-ビストリフルオロメチルベンゼン(10.0g, 29.4mmol)、次亜リン酸アニリニウム(5.62g, 35.3mmol)及び3-アミノプロピルトリエトキシシラン(7.81g, 35.3mmol)の脱気した溶液へ、酢酸パラジウム(132mg, 0.588mmol, 2mol%)及び1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(267mg, 0.647mol, 2.2mol%)を添加した。この混合物を、一晚還流加熱し、その後室温に冷やし、酢酸エチル及び塩酸(1M)で希釈し、かつ分配した。水層を酢酸エチルで更に抽出し、一緒にした抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。揮発物を真空で除去し、残渣を、石油エーテル中30～70%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AZ3(4.65g)を曇った油状物として収率52%で得た。

【化 2 2 5】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.18-4.35 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 579.6$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (s, 1H).

^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 19.59 ($J = 580.6$ Hz).

【 0 5 7 2】

工程L: エチル [3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}ホスフィネートBA3の合成。DMF(25mL)中のエチル 3,5-ビス(トリフルオロメチル)-フェニルホスフィネート(3.33g, 15.24mmol)及び4-ブロモ-1-イソプロポキシ-2-ビニルベンゼン(3.33mg, 13.8mmol)の脱気した溶液へ、トリエチルアミン(3.85mL, 27.6mmol)及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(2.53g, 2.76mmol)を添加した。この混合物を油浴中で、70℃で一晩加熱した。揮発物を真空で除去し、混合物を、石油エーテル中20～70%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物BA3(185mg)を油状物として収率2.8%で得た。

【化 2 2 6】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.38 (dd, $J = 6.1$ and 1.4 Hz, 6H) overlapping 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.65 (sept., $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 11.2$ Hz 及び 1.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 17.9$ 及び 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.6$ 及び 3.0 Hz, 1H) overlapping 7.00 (dd, $J = 18.0$ 及び 11.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 11.9$, 11.9 及び 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 12.7$ 及び 2.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),
 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 28.59.

10

【 0 5 7 3】

工程M: 1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-2-イリデン[2-(i-プロポキシ-5-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルエチルホスファイト))フェニル]メチレン-ルテニウム(II)ジクロリドATの合成。Grubbs第二世代触媒(326mg, 0.384mmol)、塩化銅(I)(38mg, 0.384mmol)を、Schlenkチューブに充填し、脱気した。その固形物へ、無水ジクロロメタン(20mL)中のエチル [3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-{4-(イソプロポキシ)-3-ビニルフェニル}-ホスフィネート(179mg, 0.384mmol)の脱気した溶液を、カニューレにより移し、この混合物を30℃で70分間加熱した。溶媒を真空で除去し、残渣を石油エーテル中20~80%酢酸エチルを用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、化合物AT(185mg)を緑色粉末として収率52%で得た。

20

【化 2 2 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (dd, $J = 6.0$ 及び 4.0 Hz, 6H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.41 (br s) 及び 2.44 (br s) (18 H), 4.07-4.25 (m, 2H) overlapping 4.20 (br s, 4H), 4.94 (sept., $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.5$ 及び 2.4 Hz, 1H), 7.06 (br s, 4H), 7.29 (dd, $J = 11.9$ 及び 1.7 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 16.40 (s, 1H).
 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 161.8 MHz): δ 26.33.

【 0 5 7 4】

(実施例30)

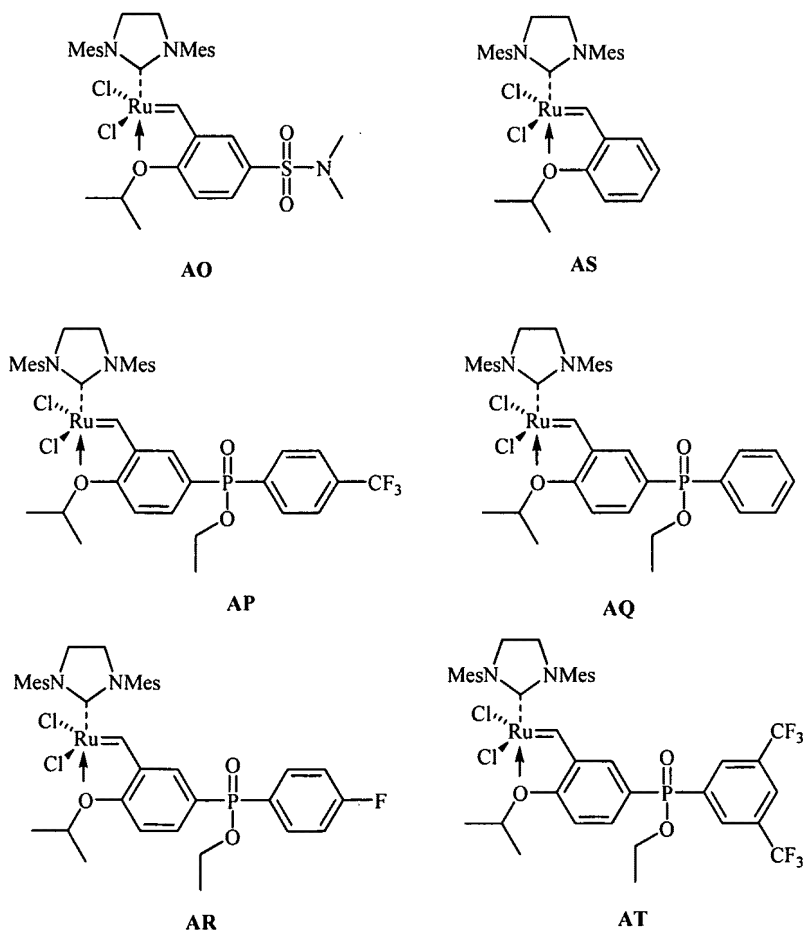
30

(閉環メタセシス)

スキーム37に示されるように、触媒活性AP、AQ、AR、及びATは、A0及びASと共に、スキーム38に示されたようなオレフィン基質を使用し評価した。

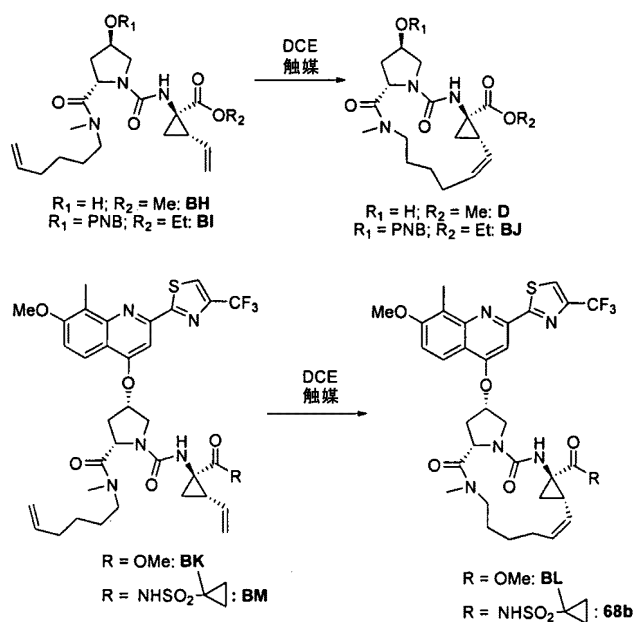
【化 2 2 8】

スキーム 37



【化 2 2 9】

スキーム 38



(基質の合成)

10

20

30

40

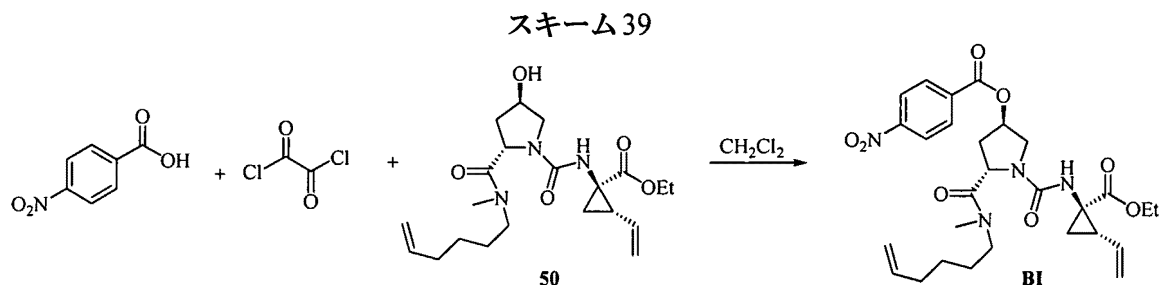
50

(化合物BH及びBIの合成)

【0575】

化合物BIは、スキーム39に従い合成した。

【化230】



10

【0576】

(3R,5S)-1-((1R,2S)-1-(エトキシカルボニル)-2-ビニルシクロプロピル-カルバモイル)-5-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル 4-ニトロ安息香酸エステルBIの調製。CH₂Cl₂ (61mL)中の4-ニトロ安息香酸(3.1g, 1.5eq)の溶液へ、塩化オキサリル(3eq)3.1mLを滴下し、引き続き60 μL DMFを滴下した。この反応混合物を、室温で2時間攪拌し、真空中で濃縮した。CH₂Cl₂ (30mL)中の得られた固形物の溶液を、CH₂Cl₂ (30mL)中の化合物50(5.0g, 1eq)及びトリエチルアミン(3.4mL, 2eq)の溶液へ滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、その後水及び炭酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。水層をCH₂Cl₂で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、乾固するまで濃縮した。TBMEによる再結晶は、化合物BIを黄色粉末として生じ、その濾液は、溶離液としてCH₂Cl₂/MeOHを用いるフラッシュクロマトグラフィーに供し、化合物BI合計6.42gを収率93%で得た。

20

【化231】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.23 (m, 3H), 1.36-1.61 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.86 (td, J = 5.1 及び 7.8 Hz, 1H), 2.05-2.19 (m, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.95 及び 3.15 (2s, 回転異性体, 3H), 3.21 及び 3.80 (2m, 回転異性体, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.94-5.00 (m, 1H), 5.05 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 1.30 及び 10.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.68-5.84 (m, 3H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

30

【0577】

化合物BH(白色粉末)を、化合物50と同じ手順を用い合成した。

【化232】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.34-1.46 (m, 2H), 1.49-1.57 (m, 3H), 1.70 (s, 2H), 1.86 (td, J = 8.0 及び 5.4 Hz, 1H), 2.03-2.28 (m, 6H), 2.92 及び 3.11 (2s, 回転異性体, 3H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (m, J = 5.1 及び 4.5 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 10.3 及び 1.5 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 5.27 (dd, J = 17.1 及び 1.0 Hz, 1H), 5.67-5.85 (m, 2H).

40

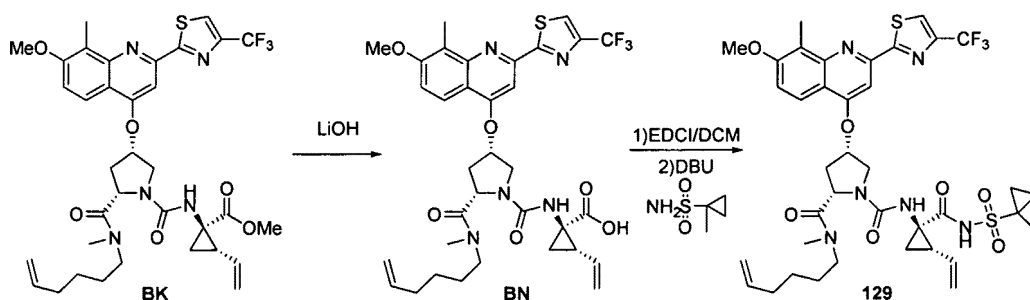
【0578】

(化合物BK及びBMの合成)

化合物BK及びBMは、スキーム40に従い合成した。

【化 2 3 3】

スキーム 40



10

【 0 5 7 9】

工程A：(1R,2S)-メチル 1-((2S,4S)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシアミド)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシラートBKの調製。化合物BK(黄色固形物)を、化合物111及び65bから出発し、化合物116と同じ手順を用い、合成した。

【化 2 3 4】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.18-1.45 (m, 4H), 1.48-1.58 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 2.05 (m, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.21 (se, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.88 及び 3.00 (2s, 回転異性体, 3H), 3.06-3.14 及び 3.20-3.29 (2m, 回転異性体, 1H), 3.33-3.42 及び 3.49-3.58 (2m, 回転異性体, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (td, $J = 10.1$ 及び 3.8 Hz, 1H), 3.98 及び 3.99 (2s, 回転異性体, 3H), 4.06-4.13 (m, 1H), 4.83-5.03 (m, 3H), 5.10 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.3$ 及び 1.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.26-5.34 (m, 1H), 5.40-5.46 (m, 1H), 5.58-5.80 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H); MS (ESI, EI^+) $m/z = 716.2$ (MH^+).

20

30

【 0 5 8 0】

工程B：(1R,2S)-1-((2S,4S)-2-(ヘキサ-5-エニル(メチル)カルバモイル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシアミド)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸BNの調製。化合物BN(黄色固形物)は、化合物ACについて説明された手順に従い、化合物BK(4.30g, 1eq.)及びLiOH(290mg, 2eq.)から定量的収量で合成した。
MS (ESI, EI^+) $m/z = 702.4$ (MH^+).

【 0 5 8 1】

工程C：(2S,4S)- N^2 -(ヘキサ-5-エニル)-4-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)- N^2 -メチル- N^1 -((1R,2S)-1-(1-メチルシクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシアミド129の調製。化合物129(白色固形物)を、化合物G2について説明された手順に従い、化合物BN(4.22g, 1eq.)及びメチルシクロプロピルスルホンアミド(3.25 g, 4eq.)から収率31%で合成した。

40

【化 2 3 5】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 0.74-0.86 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.60-1.68 (m, 3H), 1.78 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00-2.08 (m, 1H), 2.22 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 14.0 及び 2.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.87 及び 2.97 (2s, 回転異性体, 3H), 3.15-3.36 (m, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.90-4.01 (m, 5H), 4.82-4.91 (m, 1H), 4.92-5.01 (m, 2H), 5.11 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.46-5.51 (m, 1H), 5.54-5.76 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (t, J = 10.1 Hz, 1H); MS (ESI, EI⁺) m/z = 819.2 (MH⁺).

10

【0 5 8 2】

(閉環メタセシス)

全ての反応は、1,2-ジクロロエタン中0.005Mで、反応混合物を通してN₂を泡立てながら、行った。スキーム38に記された基質に関して、反応の典型的スケールは、200~250mgであった。前記触媒を、予め加熱した反応混合物中DCE 0.5mL中の溶液に添加した。出発材料の変換は、TLC及び/又はHPLCにより追跡した。生成物は、フラッシュクロマトグラフィー後に分離した(注記：化合物BJは、精製前に、チャコールと共に攪拌し、セライト上で濾過した)。

20

【0 5 8 3】

前述の様々な触媒の触媒活性の実験結果は、表1から4に各々列記している。

【0 5 8 4】

(1aR,6R,7aS,15aS,Z)-メチル 6-ヒドロキシ-9-メチル-3,8-ジオキソ-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-テトラデカヒドロ-1H-シクロプロパ[m]ピロロ[1,2-c][1,3,6]トリアザシクロテトラデシン-1a-カルボキシラートDの合成。

【表 3】

表 1. 化合物 D

エントリー	触媒	温度	触媒負荷量	分離された 収率	時間(時)
1	AO	80° C	2% + 1%(1.5 時間)	51%	2.5
2	AP	80° C	2% + 2%(1.5 時間)	44%	3.0
3	AQ	80° C	2% + 1%(1.5 時間)	56%	2.5
4	AR	80° C	2% + 1%(1.5 時間)	47%	2.5
5	AS	80° C	2% + 1%(1.5 時間)	50%	2.5
6	AT	80° C	2% + 2%(1.5 時間)	53%	3.0

30

【0 5 8 5】

(1aR,6R,7aS,15aS,Z)-メチル 9-メチル-6-(4-ニトロベンゾイルオキシ)-3,8-ジオキソ-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-テトラデカヒドロ-1H-シクロプロパ[m]ピロロ[1,2-c][1,3,6]トリアザシクロテトラデシン-1a-カルボキシラートBJの合成。

40

【化 2 3 6】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27-1.35 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.49-1.62 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.87 (br t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.26-2.47 (m, 2H), 2.60 (br d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 9.8 及び 5.3 Hz, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 4.18-4.27 (m, 1H), 4.57 (td, *J* = 13.2 及び 3.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 3H), 5.00-5.05 (m, 1H), 5.48 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.60-5.68 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

10

【表 4】

表 2. 化合物 BJ

エントリー	触媒	温度	触媒負荷量	分離された収率	時間(時)
1	AO	80° C	2% + 2%(20 分)	65%	0.67
2	AP	80° C	2% + 2%(20 分) + 1% (40 分)	78%	1.0
3	AT	80° C	2% + 2%(20 分)	75%	0.67

20

【0 5 8 6】

(1aR,6S,7aS,15aS,Z)-メチル 6-(7-メトキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ)-9-メチル-3,8-ジオキソ-1a,2,3,5,6,7,7a,8,9,10,11,12,13,15a-テトラデカヒドロ-1H-シクロプロパ[m]ピロロ[1,2-c][1,3,6]トリアザシクロテトラデシン-1a-カルボキシラートBLの合成。

【化 2 3 7】

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.29-1.44 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.88 (td, *J* = 13.5 及び 2.5 Hz, 1H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.40 (dd, *J* = 9.9 及び 9.5 Hz, 1H), 2.58 (td, *J* = 13.7 及び 3.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.97 (td, *J* = 13.3 及び 8.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.62 (td, *J* = 13.4 及び 2.9 Hz, 1H), 4.95 (br t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.41-5.53 (m, 2H), 5.65 (s, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H).
MS (ESI, EI⁺): *m/z* = 687.98 (MH⁺).

30

【表 5】

表 3. 化合物 BL

エントリー	触媒	温度	触媒負荷量	分離された収率	時間(時)
1	AO	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	51%	3.5
2	AP	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	49%	3.5
3	AQ	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	49%	3.5
4	AR	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	48%	3.5
5	AS	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	49%	3.5
6	AT	80° C	2% + 2%(1時間) + 2%(2時間)	49%	3.5

40

【0 5 8 7】

50

(Z)-(4R,6S,15S,17S)-[17-[7-メトキシ-8-メチル-2-(4-トリフルオロメチチアゾール-2-イル)キノリン-4-イルオキシ]-13-N-メチル-2,14-ジオキソ-1,3,13-トリアザトリシクロ[13.3.0.0]オクタデカ-7-エン-4-イル]カルボニル(1-メチルシクロプロピル)スルホンアミド68bの合成。

【表6】

表4. 化合物68b

エントリー	触媒	温度	触媒負荷量	分離された収率	時間(時)
1	AO	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間)	79%	4.0
2	AP	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間) + 2%(3時間)	45%	24.0
3	AQ	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間) + 2%(3時間)	63%	24.0
4	AR	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間) + 2%(3時間)	30%	24.0
5	AS	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間) + 2%(3時間)	60%	24.0
6	AT	60° C	2% + 2%(45分) + 2%(2時間) + 2%(3時間)	53%	24.0

【0588】

(実施例31)

(HCVプロテアーゼアッセイ)

一般的手法：HCVプロテアーゼ活性に対する化合物の阻害作用の測定は、Taremiらの論文(Protein Science, 1998, 7, 2143-2149)に従い得られた1.2nM HCV NS3-NS4Aプロテアーゼを使用し、AnaSpec社(San Jose, CA)のSensoLyte(商標)620 HCVプロテアーゼアッセイキットにより、供給業者により説明された条件下で実施した。これらの化合物は、5%のDMSO最終濃度を含有するアッセイ緩衝液において多様な濃度で試験した。反応は、室温で60分間進行させ、蛍光測定はTecan Infinity Spectrofluorimeterで記録した。Tecan Magellanソフトウェアを使用した4つのパラメータに基づいたS字形の非線形回帰分析を使用して、%阻害対濃度のデータからIC₅₀値を決定した。

【0589】

(実施例32)

(HCVレプリコンアッセイ)

一般的手法：10%ウシ胎仔血清(FBS)、2mM L-グルタミン、110mg/Lピルビン酸ナトリウム、1×非必須アミノ酸、100U/mLペニシリン-ストレプトマイシン、及び0.5mg/mL G418(Invitrogen社)を補充したダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)において、HCV Con1サブゲノムレプリコンを含有するHuh-7細胞(GS4.1細胞)を増殖させた。用量反応試験のために、50μLの容積で7.5×10³個細胞/ウェルで96ウェルプレートに細胞を播種し、37°C/5%CO₂でインキュベートした。播種の3時間後、10回連続2倍希釈した50μLの化合物(最高濃度75μM)を添加し、0.5%DMSOの存在下で細胞培養物を37°C/5%CO₂でインキュベートした。或いは、15μMの単一濃度で化合物を試験した。すべての場合において、HCVレプリコンを欠失するHuh-7細胞は、陰性対照として機能した。化合物の存在下で細胞を72時間インキュベートした後、酵素結合免疫吸着検定法(ELISA)によってNS4Aタンパク質の発現をモニターした。このために、次にプレートをアセトン/メタノール(1:1(v/v))で1分間固定し、リン酸緩衝塩類溶液(PBS)、0.1%トゥイーン20で2回洗浄し、10%FBSを含有するTNE緩衝液を使用して室温で1時間ブロックした後、同一の緩衝液に希釈した抗NS4Aマウスモノクローナル抗体A-236(ViroGen社)と共に37°Cで2時間インキュベートした。PBS、0.1%トゥイーン20で3回洗浄した後、TNE、10%FBSにおける抗マウス免疫グロブリンG-ペルオキシダーゼ複合体と共に、細胞を37°Cで1時間インキュベートした。上述のとおり洗浄した後、反応物を0-フェニレンジアミン(Zymed社)で発色させた。2N H₂SO₄を使用して反応を30分後に停止し、Sunrise Tecan分光光度計を使用して492nmで吸光度を読み取った。Tecan

Magellanソフトウェアを使用した4つのパラメータに基づいたS字形の非線形回帰分析を使用して、%阻害対濃度のデータから EC_{50} 値を決定した。単一濃度でスクリーニングする場合、結果は15 μM での%阻害で表した。

【0590】

細胞傷害性評価に関して、GS4.1細胞を、先に説明されたように化合物で処理し、細胞生存度を、Cell Titer 96 AQueous One Solution Cell Proliferation Assay(Promega社)を用いてモニターした。 CC_{50} 値は、先に説明したTecan Magellanソフトウェアを使用し、%細胞傷害率対濃度データから決定した。

【0591】

生物学的結果を、表5に要約し、ここでAは、1 μM 未満の値を表し、Bは1 μM ～10 μM の間の値を表し、Cは10 μM ～75 μM の値を表し、かつDは75 μM 以上の値を表す。

【表7】

表5

化合物	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
56a	A	A	D
56b	A	A	D
56c	A	A	D
56d	A	A	D
56e	A	B	D
56f	A	A	D
56g	A	A	D
56h	A	A	D
62b	A	A	D
62d	A	A	D
62f	A	A	D
63b	A	B	D
68b	A	A	D

化合物	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
68d	A	A	D
69b	A	A	D
69d	A	A	C
76a	B	B	D
76b	A	B	D
83b	A	A	D
91a	A	A	D
91b	A	A	C
91c	A	A	D
91d	A	A	D
91e	A	A	D
91f	A	A	D
91g	A	A	D
96d	A	B	D
101d	A	A	D
110d	A	A	D
G1	A	A	C
G2	A	A	C
G3	A	A	C
G4	A	A	C
O1	A	A	C
O2	A	A	C
O3	A	A	C
O4	A	A	D

10

20

30

40

化合物	IC ₅₀ (μ M)	EC ₅₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
T1	A	A	C
T2	A	A	D
AC1	A	A	C
AC2	A	A	C
AC3	A	A	D
AH	A	A	C
AN	A	A	C

10

【0592】

(実施例33)

(遺伝子型1bレプリコンアッセイにおける抗ウイルス活性)

20

化合物を、実施例32において説明した遺伝子型1bレプリコンアッセイにおいて試験し、結果を表6に要約し、ここでAは、1 μ M未満の値を表し、Bは1 μ M～10 μ Mの間の値を表し、Cは10 μ M～75 μ Mの値を表し、かつDは75 μ M以上の値を表す。

【表8】

表6

化合物番号	EC ₅₀	CC ₅₀
56b	A	C
56d	A	> C
62d	A	C
68b	A	C
69b	A	D
91e	A	C

30

【0593】

(実施例34)

(HCV遺伝子型2a感染ウイルスアッセイにおける抗ウイルス活性)

40

化合物を、HCV遺伝子型2a感染ウイルスアッセイにおいて試験し、結果を表7に要約し、ここでAは、1 μ M未満の値を表し、Bは1 μ M～10 μ Mの間の値を表し、Cは10 μ M～75 μ Mの値を表し、かつDは75 μ M以上の値を表す。

【表 9】

表 7

化合物番号	EC ₅₀
56b	B
56d	A
62d	A
68b	A
69b	A
91e	A

10

【0594】

(実施例35)

(耐性プロファイル)

化合物を、表8に要約したように、3種の変異体プロテアーゼR155Q、A156S、及びD168Aに対して評価し、ここでAは1未満の値を表し、Bは1～10の値を表し、Cは10以上の値を表す。阻害活性の変化の倍率は、変異体酵素に対する化合物の阻害活性の、非変異体酵素に対する同じ化合物の阻害活性の比を測定することにより決定した。阻害活性は、実施例31に説明された手法を用いて決定した。

20

【表 10】

表 8

化合物番号	変化倍率		
	R155Q	A156S	D168A
56b	A	A	C
56d	A	A	C
62d	A	A	C
91e	A	A	C

30

【0595】

(実施例36)

(組み換えJFH-1ウイルスストックの作製)

HCVインビトロ感染アッセイにおいて使用した組み換えJFH-1 HCVウイルスを、インビトロ転写により作製されたJFH-1 RNAによるHPC細胞のトランスフェクションにより作製した。JFH-1 DNA鋳型は、NCBI寄託番号AB047639(Wakitaらの論文、Nat. Med. 2005, 11:791-796)由来の配列情報を用い合成により誘導した。給源：DNA2.0, Menlo Park, CA。

40

【0596】

JFH-1 HCVクロンのcDNAを、DNA2.0により合成し、これはJFH-1ゲノムRNAの転写を駆動するためのT7プロモーターを含む。このプラスミドは、Hi-Speed Plasmid Midiキット(Qiagen社)を製造元の指示に従い使用し、増幅した。

【0597】

精製したDNAの30 µgを、300U XbaIにより、37℃で一晩消化した。消化されたDNAを、MEGAScript T7キット(Ambion社)を製造元により指示されたように使用する、JFH-1ゲノムRNAのインビトロ転写のための鋳型として利用した。JFH-1 RNA生成物は、RNA貯蔵液(Ambion

50

社)中1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ に再懸濁した。電気穿孔以前に、JFH-1 RNAの品質をアガロースゲル電気泳動(1.2%E-ゲル)により証明した。

【0598】

Huh-7細胞及びHPC細胞のための完全増殖培地(Huh-7培地)を、以下のように調製した：DMEM(グルコース、L-グルタミン及びピルビン酸ナトリウムを含有)、10%FBS、100IU/mLペニシリン、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ストレプトマイシン、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸。半集密的HPC細胞を、トリプシン-EDTAで処理し、Huh-7培地と共に収集し、50mLコニカルチューブ内で、Allegra 6R遠心分離機(Beckman Coulter社)において、1,500rpmで5分間4°Cで遠心した。その後これらの細胞を、PBS 50mL中に再懸濁し、かつ1,500rpmで、5分間4°Cで遠心することにより、2回細胞をすすいだ。

10

【0599】

JFH-1 RNAは、HPC細胞へ、Thermo Scientific Hybaid OptiBufferキット(緩衝液A、溶液B並びに化合物C及びDを含有)を用い、電気穿孔した。洗浄した後、HPC細胞を、OptiBuffer緩衝液A中に 1×10^7 個細胞/mLで再懸濁し、400 μL (4×10^6 個細胞)を1.5mL RNase-非含有微量遠心管に移し、Microfuge 18(Beckman Coulter社)において2,000rpmで、室温で、5分間ゆるやかに遠心した。この遠心分離工程の間の、電気穿孔培地は、OptiBuffer溶液Bの2.5mLを、OptiBuffer化合物C(ATP 5.5mg)の1バイアル、OptiBuffer化合物D(グルタチオン7.7mg)の1バイアル、及びオートクレーブ処理水2.5mLと混合することにより調製した。上清を吸引した後、細胞ペレットを、電気穿孔培地400 μL 中に再懸濁した。JFH-1 RNA(8 μg)を、この再懸濁した細胞に添加し、この時点でこれらを0.4cmのキュベットに移し、Bio-Rad社GenePulser XCell電気穿孔法モジュールにおいて、960 μf のシングルパルス、270V及び最大抵抗で電気穿孔した。RNAを含まない偽トランスフェクション体を、陰性対照として電気穿孔した。増殖培地(600 μL)を、直ちにキュベットに添加した。その後細胞を、Huh-7培地3.4mLの入った15mLコニカルチューブに移した。約 1.2×10^5 個細胞を、Corning Costar 6-ウェルプレートの各ウェルに播種し、37°C、5%CO₂でインキュベートした。

20

【0600】

集密になった時点で、トランスフェクトされたHPC細胞をトリプシン処理し、新たな6-ウェルプレートに1:5分割した。トランスフェクション後5及び14日目に、これらの培養物から馴化培地を収集し、細胞デブリを、卓上遠心分離機(Beckman Coulter社、Allegra 6R、GH3.8ローター)における2,000rpm、10分間の遠心分離により除去し、培地を0.2 μm シリ

30

【0601】

組み換えJFH-1 HCVウイルスは、Zhongらの論文(Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2005, 102:9294-9299)に説明された様式で増幅した。HPC細胞を、225cm²フラスコ内で集密度10%に分割し、トランスフェクトされた細胞培養培地(前述)1mLで播種後5時間感染させた。感染後(p.i.)5日目に、培養物を新たな225cm²フラスコへ、1:2で分割した。最初の培養培地の1/2を、ウイルス増幅を促進するために、分割した培養物上に移した。感染後10日目に、馴化培地を225cm²フラスコから収集し、卓上遠心分離機により2,000rpm、10分間遠心し、MF75滅菌フィルター(0.45 μm)ボトル-トップユニットを通して濾過した。このウイルス

40

【0602】

(実施例37)

(HCVインビトロ感染コアELISAアッセイ)

HCVインビトロ感染コアELISAアッセイは、細胞培養における感染HCV(JFH-1株；遺伝子型2a)の複製を阻害する被験化合物の能力を測定する。最近、Wakitaらにより確定されたインビトロ感染モデル(Nat. Med. 2005, 11:791-796)は、レチノイン酸誘導性遺伝子I(RIG-I)-欠損又は分化クラスター(CD)-81-陽性Huh-7肝癌細胞株において複製することがわかった。本発明者らは、このモデルを、JFH-1 HCVウイルスを増幅することが可能である専売のHuh-7-由来細胞亜系列であるHCV産生細胞(HPC)を使用し、インビトロにおける感染ウ

50

イルスに対する抗ウイルス化合物の有効性を決定するために開発した。このアッセイの測定値は、JFH-1ウイルスによる感染及び被験化合物による処理後5日間のELISAによるHCVコアタンパク質の定量である。

【0603】

96ウェルCorning Costarプレートに、Huh-7培地50 μ L中、HPC細胞を 3.0×10^3 個細胞/ウェルの密度で播種した。化合物ストック液を、Huh-7培地(DMEM(グルコース、L-グルタミン及びピルビン酸ナトリウムを含有)、10%FBS、100IU/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸)において、2×ストックとして新たに作製した。7つの追加の薬物3-倍希釈液を、Huh-7培地の2×ストックから調製した。HPC細胞を播種し少なくとも4時間後に、96-ウェル培養プレート内の培地を吸引し、各薬物希釈液50 μ L及びJFH-1 HCV 50 μ Lを、各ウェルに添加した。

10

【0604】

処理及び感染後16時間で、ウイルス接種物を吸引により除去した。これらの培養物を、最終容積200 μ Lになるまで、Huh-7培地で1×希釈した同じ最終濃度の薬物で処理した。細胞は、更に4日間、37°C/5%CO₂で、薬物の存在下でインキュベートした。

【0605】

培地をプレートから吸引により除去した。細胞を、1:1のアセトン:メタノール250 μ Lで90秒間固定し、PBSにより1回、その後1×KPL洗浄液で3回洗浄した。次にアッセイプレートを、10%FBS-TNE(10%FBSを含む、50mM トリス-HCl(pH7.5; Sigma社)、100mM NaCl、1mM EDTA)により150 μ L/ウェルで、室温で1時間ブロックした。細胞を、1×KPL洗浄液により3回洗浄し、抗-C型肝炎コアmAb(10%FBS-TNEで1:500希釈された1mg/mLストック)の100 μ L/ウェルと共に37°Cで2時間インキュベートした。細胞は、1×KPL洗浄液により3回洗浄し、100 μ L/ウェル HRP-ヤギ抗-マウス抗体(10%FBS-TNEで1:2,500希釈)と共に、37°Cで1時間インキュベートした。

20

【0606】

OPD溶液を、OPD錠1錠+12mLクエン酸/リン酸緩衝液(16mMクエン酸、27mM Na₂HPO₄)に加え、5 μ L 30%H₂O₂/プレートをを用いて調製した。細胞を、1×KPL洗浄液により3回洗浄し、100 μ L/ウェルOPD溶液により、暗所、室温で30分間発色させた。この反応を、2N H₂SO₄の100 μ L/ウェルにより停止し、吸光度をVictor³ V 1420マルチラベルカウンタ(Perkin Elmer社)においてA₄₉₀ nmで測定した。各化合物に関するEC₅₀値は、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアにより決定された得られたベストフィット式から作製された用量反応曲線から計算した。ウイルス複製の阻害に関する陰性対照は、JFH-1 HCVウイルス株に感染された未処理のHPC細胞であった。陰性ELISA対照は、未処理の非感染HPC細胞であった。陽性ELISA対照は、JFH-1 HCVウイルス株に感染された未処理のHPC細胞であった。

30

【0607】

(実施例38)

(MTS細胞傷害性アッセイ)

細胞傷害性アッセイは、被験化合物で5日間処理した後の細胞の生存度を測定する。アッセイの測定値は、黄色のMTSテトラゾリウム化合物の紫色のホルマゼン生成物への生体還元である。この変換には、NADPH又はNADHが介在し、培養物中の生存細胞の数に正比例する。

40

【0608】

96ウェルCorning Costarプレートに、Huh-7培地50 μ L中、HPC細胞を 3.0×10^3 個細胞/ウェルの密度で播種した。化合物ストック液を、Huh-7培地において、2×ストックとして新たに作製した。7つの追加の薬物3-倍希釈液を、合計8希釈物について、Huh-7培地の2×ストックから調製した。

【0609】

HPC細胞を播種した後少なくとも4時間後に、各薬物希釈液50 μ Lを培養物に添加した。処理後16時間の時点で、存在する培地を吸引により除去した。これらの培養物を、最終容

50

積100 μ Lになるまで、Huh-7培地で1×希釈した同じ最終濃度の薬物で処理した。細胞は、更に4日間、37°C/5%CO₂で、薬物の存在下でインキュベートした。

【0610】

処理の5日後、CellTiter 96(登録商標)Aqueous One Solution細胞増殖アッセイを、各ウェルにMTS溶液20 μ Lを添加することにより行った。その後これらのプレートを、37°C/5%CO₂で3時間インキュベートした。プレートを、Victor³ V 1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer社)においてA₄₉₀nmで測定し、かつCC₅₀濃度を、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアを用いて決定した。細胞死の陽性対照：Huh-7培地のみを含む培養ウェル。細胞死の陰性対照：未処理、非感染のHPC細胞を含む培養ウェル。

【0611】

10

(実施例39)

(HCVインビトロ感染のウェスタンブロットアッセイ)

このアッセイは、細胞培養物においてJFH-1 HCV株の複製を阻害する被験化合物の能力を測定する。このアッセイの測定値は、JFH-1ウイルスによる感染及び薬物処理後5日目のウェスタンブロットによる、HCVのNS3タンパク質又はコアタンパク質の定量である。陰性対照：未処理、非感染のHPC細胞。陽性対照：JFH-1 HCVウイルス株に感染した未処理のHPC細胞。

【0612】

24ウェルCorning Costarプレートに、Huh-7培地(DMEM(グルコース、L-グルタミン及びピルビン酸ナトリウムを含有)、10%FBS、100IU/mLペニシリン、100 μ g/mLストレプトマイシン、2mM GlutaMAX、1%MEM非必須アミノ酸)0.8mL中、HPC細胞を1.5×10⁴個細胞/ウェルの密度で播種した。化合物ストック液を、Huh-7培地において、10×ストックとして新たに作製した。4つの追加の薬物5-倍希釈液を、合計5希釈物について、Huh-7培地の10×ストックから調製した。

20

【0613】

HPC細胞を播種した後少なくとも3時間で、各薬物希釈液100 μ L及びJFH-1 HCV 100 μ Lを、各ウェルに添加した。処理及び感染後16時間で、ウイルス接種物を吸引により除去した。これらの培養物を、最終容積1mLになるまで、Huh-7培地で1×希釈した同じ最終濃度の薬物で処理した。細胞は、更に4日間、37°C/5%CO₂で、薬物の存在下でインキュベートした。

30

【0614】

培地をプレートから吸引により除去し、細胞を、PBS 1mLで洗浄した。PBSを除去した後、SDS試料緩衝液(50mM トリス-HCl、pH7.5、2%超純度SDS、10%グリセロール、0.01%ブROMOFENOLブルー、0.1M DTT)100 μ L/ウェルを添加した。これらの試料を、RNase-非含有微量遠心管に収集し、95°Cで5～10分間インキュベートし、エッペンドルフ5415D遠心機において最高速度で2分間遠心した。

【0615】

ウェスタンブロットを調製するために、各試料15 μ Lを、XCell II Blot Module (Invitrogen社)において、4～20%トリス-グリシンポリアクリルアミドゲルの各レーンに装加し；SeeBluePlus2で予備染色したタンパク質標準6 μ Lも、1本のレーンに装加した。各ゲルを、Novex SDS(1×トリス/グリシン/SDS)泳動緩衝液(Invitrogen社)中で、125Vで1.5時間泳動した。各ゲルを、iBlot装置(Invitrogen社)を製造元のプロトコールに従い使用し、iBlotニトロセルロースメンブレンに転写した。このメンブレンを、PBST(Sigma社)ですすぎ、その後ブロック緩衝液(PBST溶液中5%(w/v)無脂肪乳)6mLにより、室温で1時間揺動しながらブロックした。各ブロットを、HCV NS3マウスmAb(1:500；ViroGen社)及び抗-GAPDHマウスIgG Ab(1:1,000,000；Calbiotech社)又は抗-コアmAb(1:500；Affinity BioReagents社)を含有するブロック緩衝液6mL中で、4°Cで一晩、揺動しながらインキュベートした。PBST中で室温で揺動しながら10分間洗浄を3回行った後、各ブロットを、ロバ抗-マウスAb(1:5,000)に複合されたHRPを含有するブロック緩衝液(PBST溶液中5%(w/v)無脂肪乳)6mLと共に、室温で1時間、揺動しながら、インキュベートした。各ブロットを、先に説明さ

40

50

れたように洗浄し、その後SuperSignal West Dura基質キット(Pierce社)からの基質5mLに製造元のプロトコールに従い曝した。その後これらのプロットを、Fluorochem 5,500イメージャー(Alpha Innotech社)を用いて露光した。

【0616】

ウイルス複製は、ImageQuant 5.2ソフトウェアを使用し、NS3タンパク質及びコアタンパク質のバンド濃度を決定することにより、定量した。バックグラウンド(偽トランスフェクトされた細胞においてNS3又はコア領域内で決定された密度)を、NS3、コア、及びGAPDHのバンド密度から減算した。次に各補正したNS3又はコア値を、同一試料の対応する補正したGAPDH値に対して正規化した。NS3又はコアタンパク質生成を50%低下する被験化合物の濃度である、 EC_{50} 値を、各化合物に関して、Microsoft Excel及びXLfit 4.1ソフトウェアを使用し決定した。各 EC_{50} 値決定は、2つ組で実施した。

10

【0617】

上述に示される実施例は、主張される実施態様の製造方法及び使用方法に関する完全な開示及び記載を当業者に付与するよう提供されるものであり、本明細書に何が開示されているのかに関する範囲を制限するよう企図されるものではない。当業者に明白である改変は、下記の特許請求の範囲の範囲内にあるよう企図される。本明細書で引用されるすべての刊行物、特許、及び特許出願は、このような刊行物、特許又は特許出願が各々、引用により本明細書中に組み込まれているよう具体的にかつ個別に示されたかのように、引用により本明細書中に組み込まれている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)		A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)		A 6 1 K 37/66	G
C 1 2 N 9/99 (2006.01)		A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)		C 1 2 N 9/99	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 31/14	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(72)発明者 フランクオイス - レネ アレクサンドレ
 フランス共和国 エフ - 3 4 0 9 0 モントペルリエル 2 0 0 アベニュー デュ マジョル
 フランドレ レスイデンセ オクシタニエ

(72)発明者 ドミニクエ スルレラウク
 ベルギー王国 ビー - 1 4 4 0 ワウトヒエル - ブライネ ルエ デ ラ スカイルレエ

(72)発明者 ミクヘル デロクク
 フランス共和国 エフ - 3 4 0 7 0 モントペルリエル 2 1 ルエ デュ パスサゲ 7 5

(72)発明者 フレデリク レロイ
 フランス共和国 エフ - 3 4 7 2 5 ジョンクイエレス ルエ デ ラ フォント デュ ロウブ

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 1 4 9 2 6 (WO, A 1)
 特表 2 0 0 5 - 5 2 4 6 3 2 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
 C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)