

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5465667号
(P5465667)

(45) 発行日 平成26年4月9日 (2014.4.9)

(24) 登録日 平成26年1月31日 (2014.1.31)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 5/083 (2006.01)
 A 6 1 K 38/00 (2006.01)
 A 6 1 P 31/14 (2006.01)
 A 6 1 K 38/21 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

C O 7 K 5/083
 A 6 1 K 37/02
 A 6 1 P 31/14
 A 6 1 K 37/66
 A 6 1 K 45/00

G

請求項の数 40 (全 441 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-514802 (P2010-514802)
 (86) (22) 出願日 平成20年6月26日 (2008.6.26)
 (65) 公表番号 特表2010-532352 (P2010-532352A)
 (43) 公表日 平成22年10月7日 (2010.10.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/007928
 (87) 国際公開番号 W02009/005677
 (87) 国際公開日 平成21年1月8日 (2009.1.8)
 審査請求日 平成22年9月8日 (2010.9.8)
 (31) 優先権主張番号 60/937, 752
 (32) 優先日 平成19年6月29日 (2007.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/959, 698
 (32) 優先日 平成19年7月16日 (2007.7.16)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

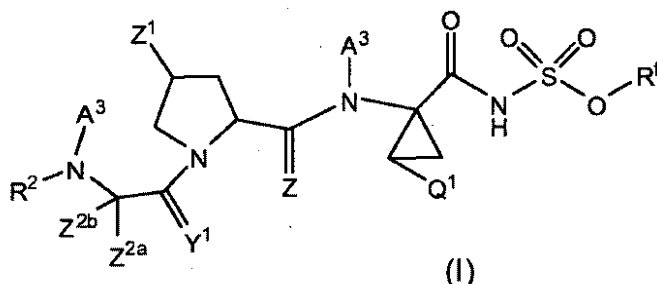
(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 3 7 4】



(式中、

Q^1 は (C 1 ~ 4) アルキル、(C 2 ~ 4) アルケニル、または (C 2 ~ 4) アルキニルであり、 Q^1 は、シアノ、F、Cl、Br、S (O)₂R_r、(C 1 ~ 4) アルコキシ、またはシクロアルキルで任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒に複素環を形成し、該複素環は 1 つまたは複数のオキソ (=O)、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

Z^{2a} は、H、(C 1 ~ 6) アルキル、(C 2 ~ 6) アルケニル、(C 2 ~ 6) アルキ

ニル、ハロアルキル、(C 1 ~ 1 0) アルキル-S (=O)₂-(C 1 ~ 1 0) アルキル、またはシクロアルキルであり、Z^{2 a}の任意の炭素原子は、O、S、S (=O)、S (=O)₂、またはNから選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の(C 1 ~ 4) アルキル、(C 2 ~ 4) アルケニル、(C 2 ~ 4) アルキニル、ハロアルキル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換され、

Z^{2 b}は、Hであり、

R^fは、1 ~ 3 個のA³で任意選択的に置換されたアリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、

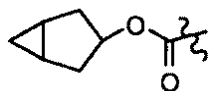
A³は、H、-OH、ハロ、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、-C(O)A²、または-C(O)OA²であり、

ここで、各A³は、4 個までのハロゲン、シアノ、またはアルコキシルで任意選択的に置換されていてもよく、

A²は、(C 1 ~ 4) アルキルであり、

R²は、ピロール-1-イルカルボニル、モルホリノカルボニル、3, 3-ジメチルブタノイル、tert-ブトキシカルボニル、シクロペントキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、1-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、3-テトラヒドロフランオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、または

【化 3 7 4-2】



であり、

R³はHまたは(C 1 ~ 6) アルキルであり、

Y¹はOであり、

ZはOであり、

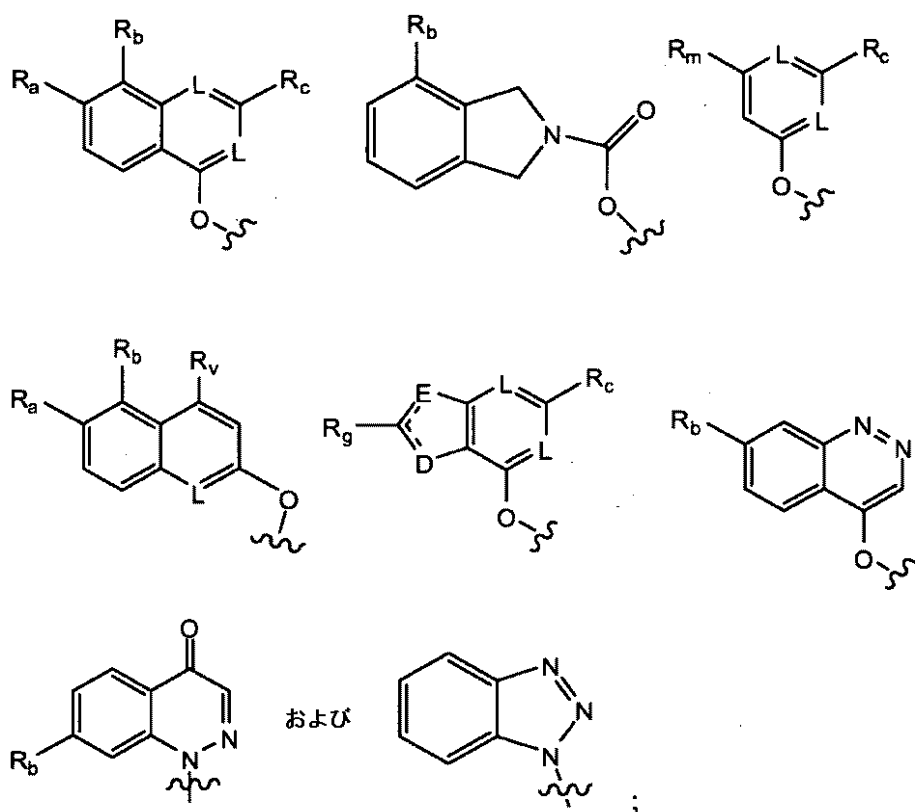
Z¹は、以下の構造：

10

20

30

【化 3 7 4 - 3】



10

20

から選択され、

各 L は、独立して、 CH または N であり、

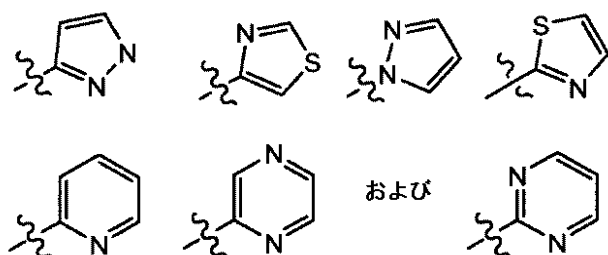
E または D のうちの一方は O 、 S 、または NR_y であり、他方の E または D は CH または N であり、

各 R_a は、 H 、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、 N -(2-シアノエチル)アミノ、 N -(3, 3, 3-トリフルオロエチル)アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、 N , N -ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-[N -(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エトキシ、2-モルホリノエトキシ、シクロプロピルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、または 2-(N , N -ジメチルアミノ)エトキシであり、

30

各 R_b は、 H 、 F 、 Cl 、メチル、またはトリフルオロメチルであり、各 R_c は、

【化 3 7 4 - 4】



40

から選択されるヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1つまたは複数の ($C_{1 \sim 10}$) アルキル、ハロ、または $NR_n R_p$ で任意選択的に置換され、

R_d および R_e はそれぞれ独立して、 H 、($C_{1 \sim 10}$) アルキル、またはアリールであり、ここで、該 ($C_{1 \sim 10}$) アルキルまたはアリールはそれぞれ、1つまたは複数の

50

ハロで任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、(C 1～6) アルキル、(C 2～6) アルケニル、(C 2～6) アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリーールチオ、(C 2～8) シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、(C 1～6) アルコキシ、 $NR_h R_i$ 、 $-C(=O)NR_h R_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、ここで該アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれ、1 個または複数の(C 1～6) アルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、(C 1～6) アルコキシ、(C 1～6) アルコキシカルボニル、(C 1～6) アルカノイルオキシ、ハロー(C 1～6) アルキル、またはハロー(C 1～6) アルコキシで任意選択的に置換され、ここで、該アルキルはそれぞれ、1 個または複数のハロ、(C 1～4) アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

10

R_h および R_i はそれぞれ独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、
各 R_m は、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_d R_e$ 、もしくは $-C(=O)NR_d R_e$ であるか、または1 個もしくは複数のF、Cl、Br、I、(C 1～10) アルキル、もしくは(C 1～10) アルコキシで任意選択的に置換された(C 1～10) アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

R_n および R_p はそれぞれ独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または(C 1～10) アルコキシカルボニルであり、ここで該(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または(C 1～10) アルコキシカルボニルは、1 個または複数のハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C 1～10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、または R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒にピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

20

各 R_r は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、または(C 1～10) アルコキシカルボニルであり、

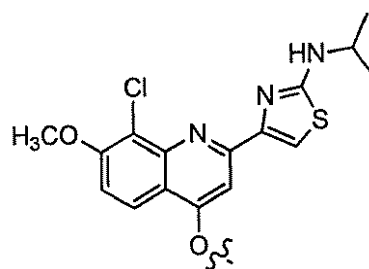
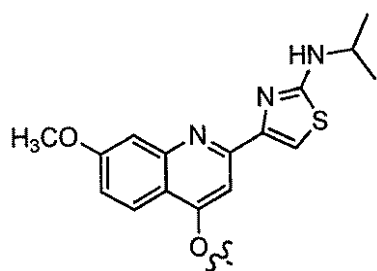
各 R_v は、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、または(C 1～3) アルキルであり、
各 R_y は、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、(C 1～10) アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

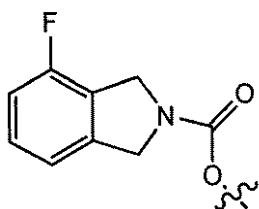
【請求項 2】

Z^1 は、以下の構造：

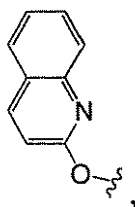
【化 3 7 5 - 1】



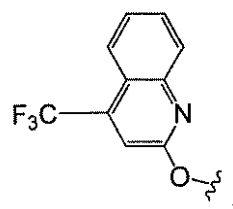
10



,

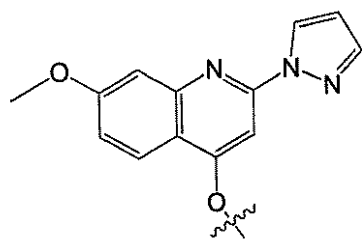


,

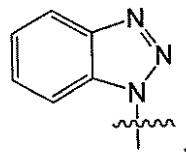


,

【化 3 7 5 - 2】

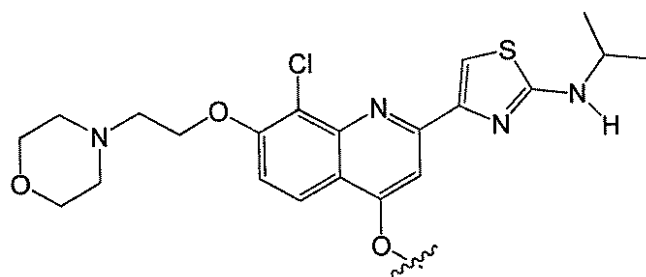


,

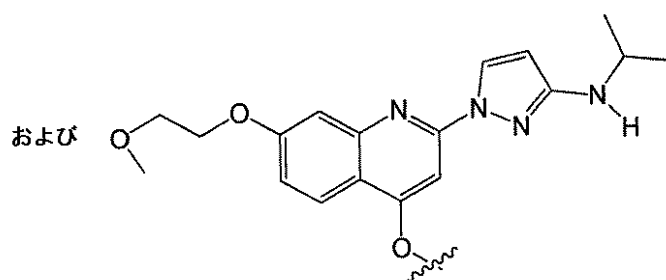


,

20



30



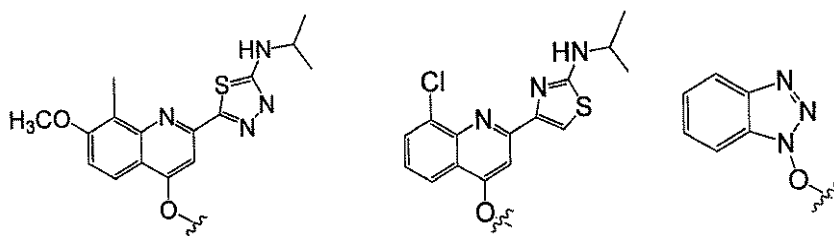
40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

Z¹ は、以下の構造：

【化 3 7 6 - 1】



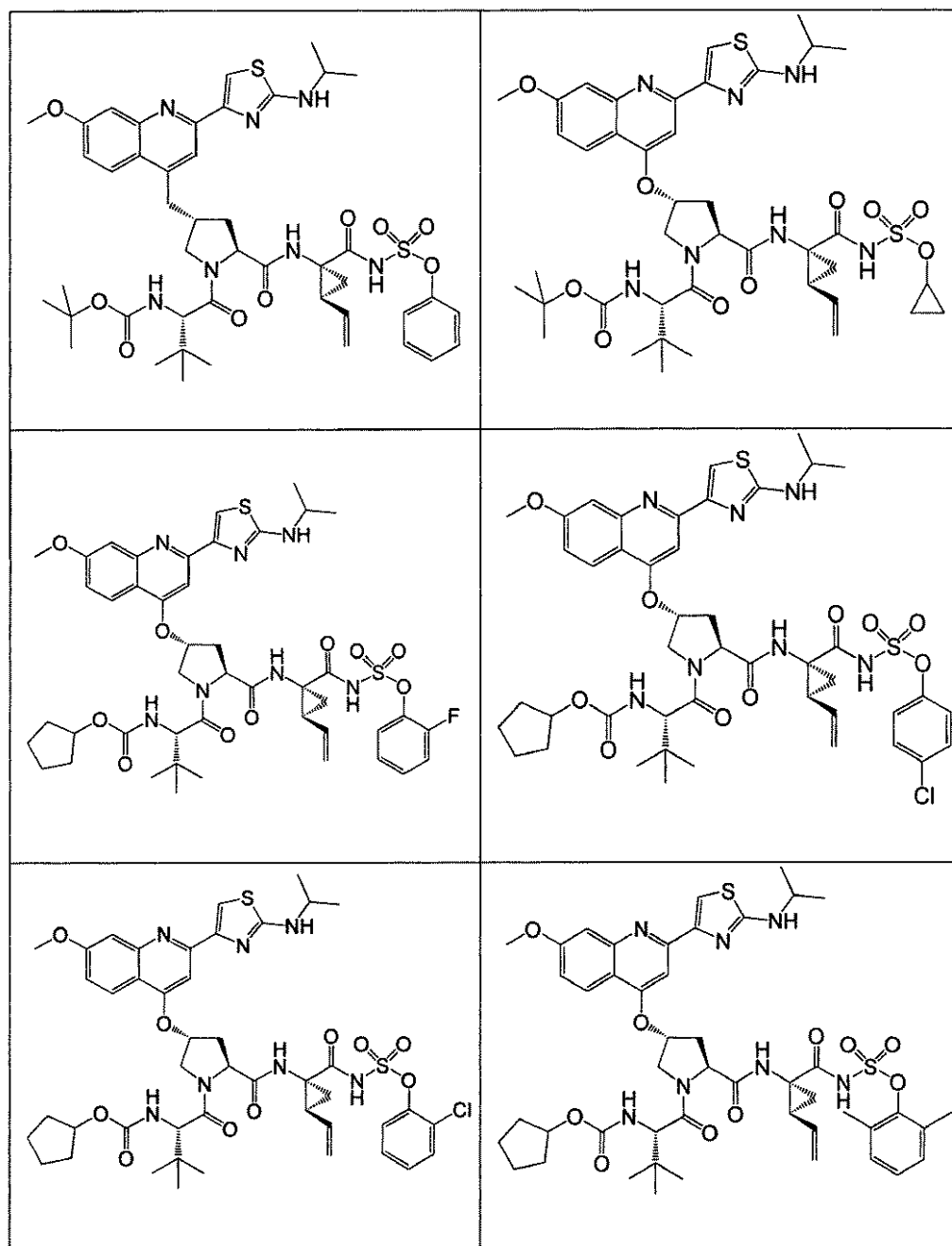
から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

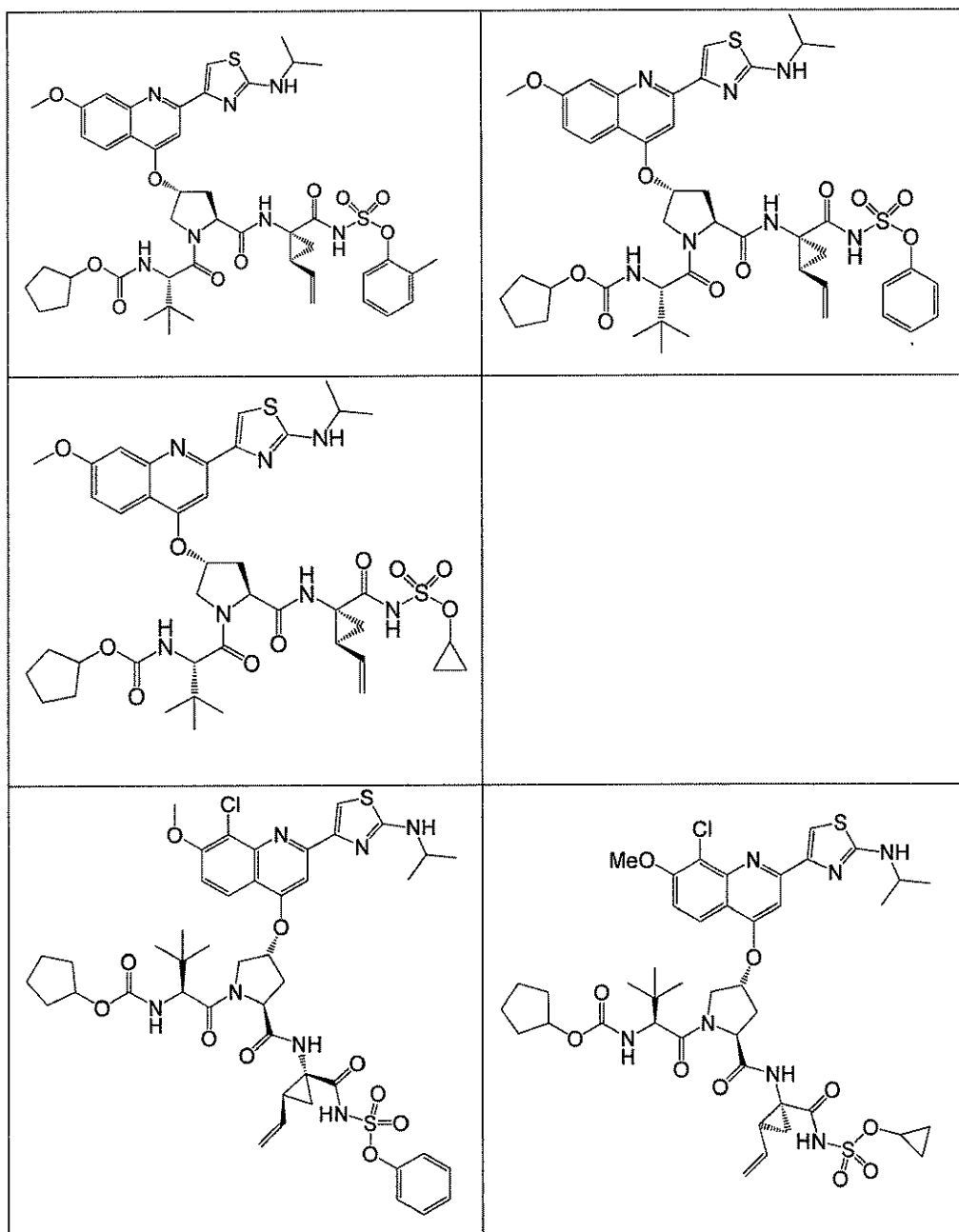
【請求項 4】

以下の

【化 3 7 7 - 1】



【化 3 7 7 - 2】

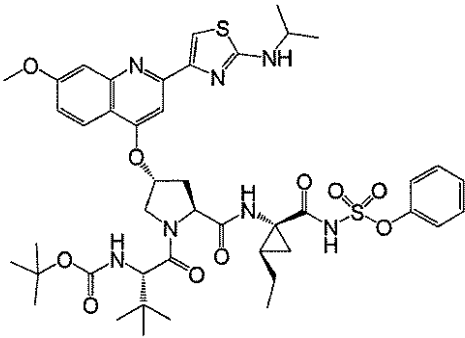
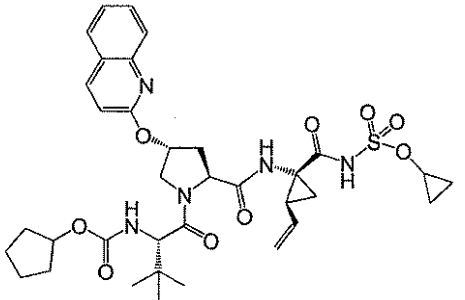
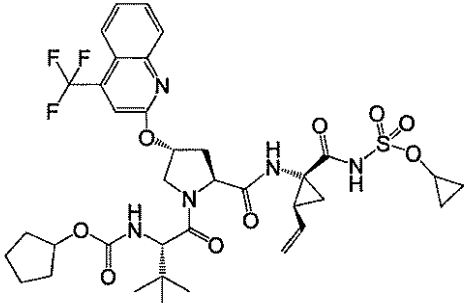


10

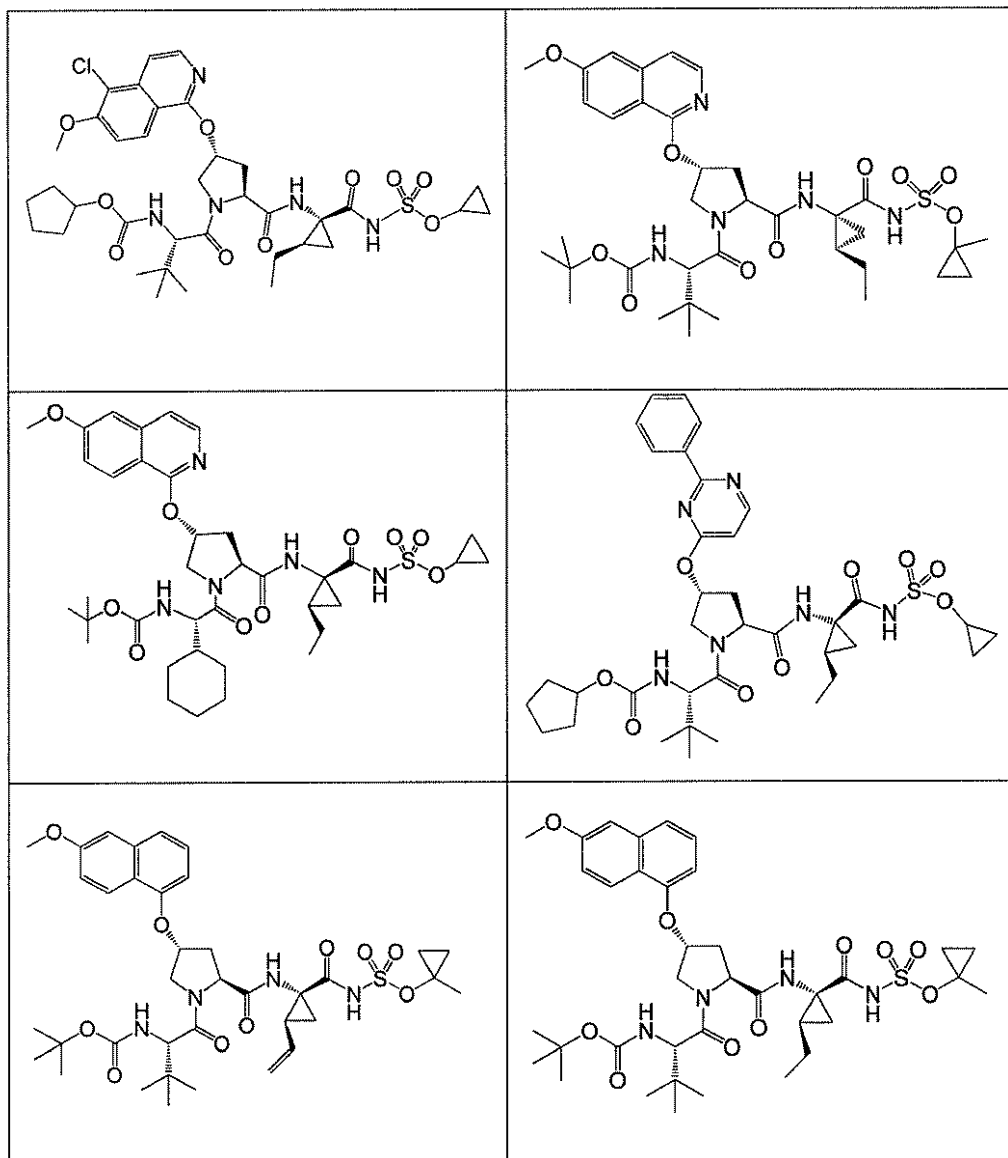
20

30

【化 3 7 7 - 3】

		10
		20
		30

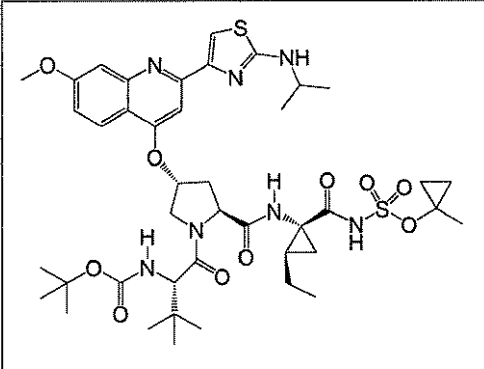
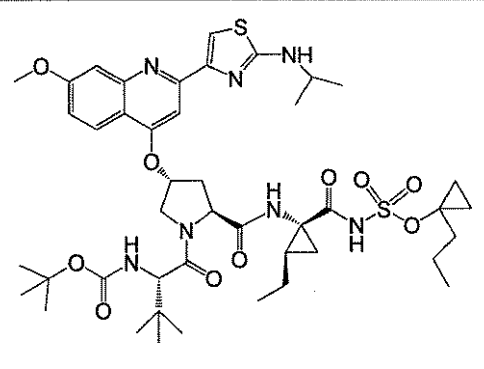
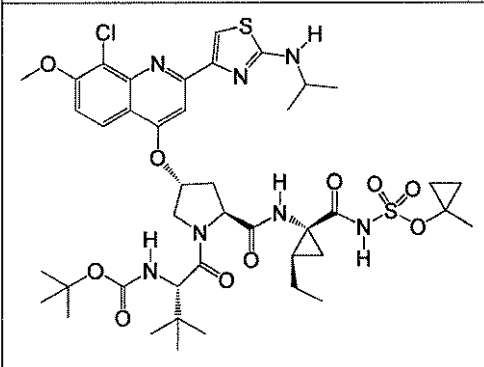
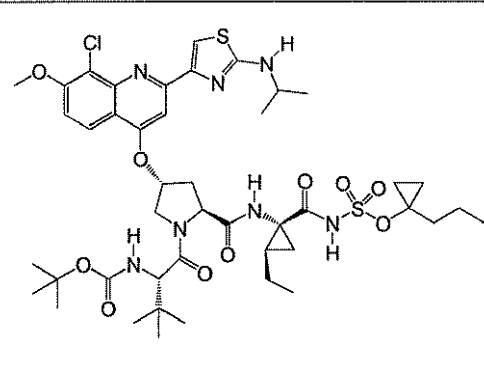
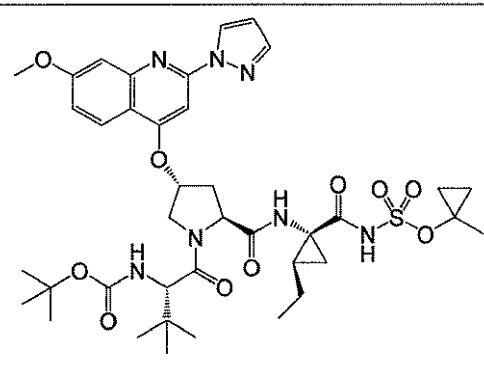
【化 3 7 7 - 4】



10

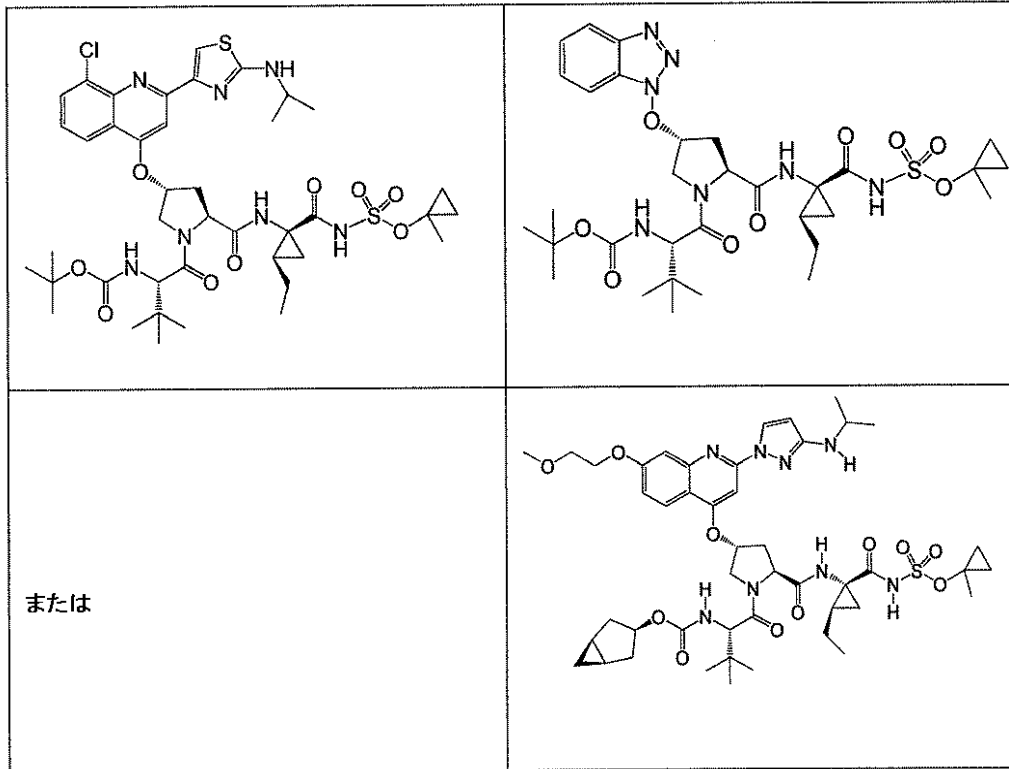
20

30

30

【化 3 7 7 - 6】



10

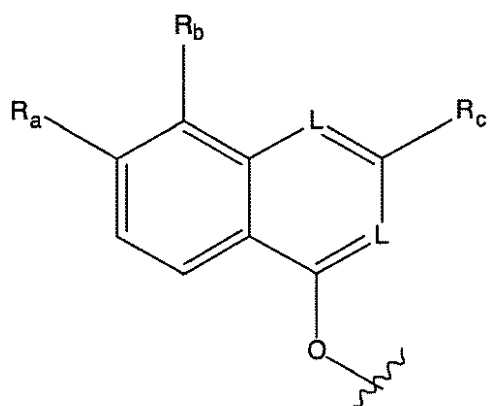
20

である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

Z¹ は、

【化 3 8 9 - 1】



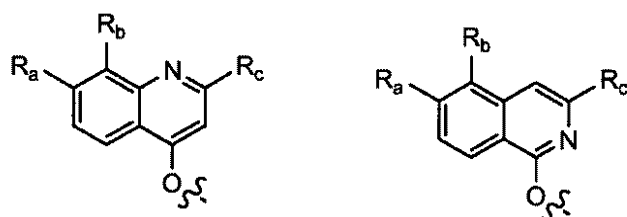
30

である、請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

Z¹ は、以下の構造：

【化 3 9 0】



40

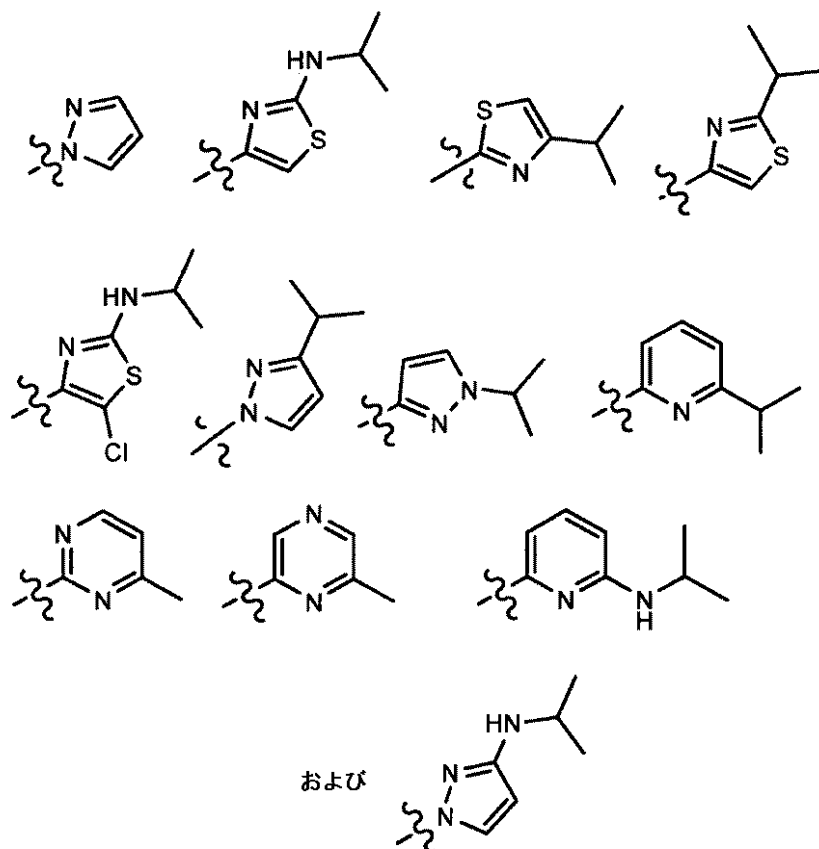
から選択される、請求項 5 に記載の式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

50

【請求項 7】

各 R_c は、

【化 3 9 6】



10

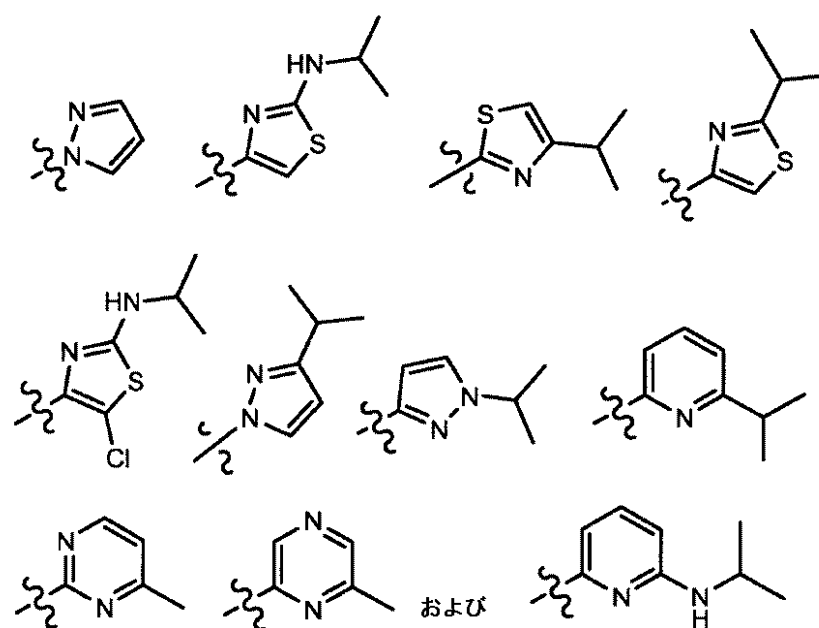
20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

各 R_c は、

【化 3 9 7】



30

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

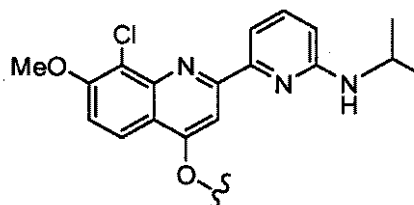
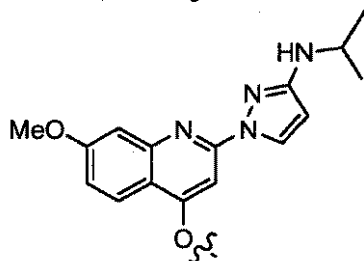
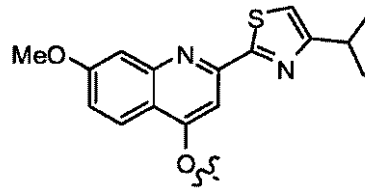
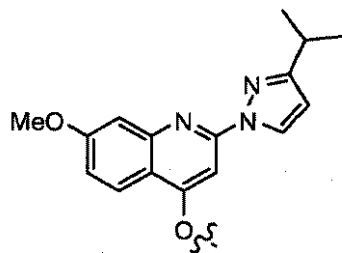
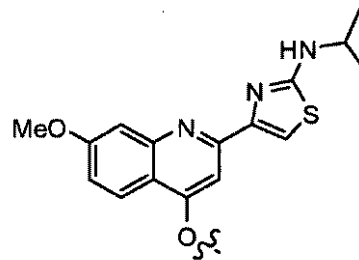
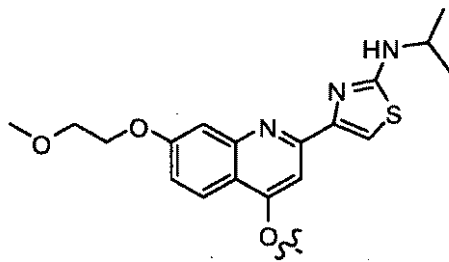
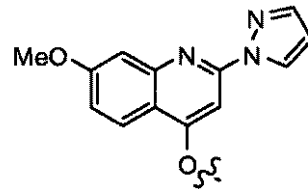
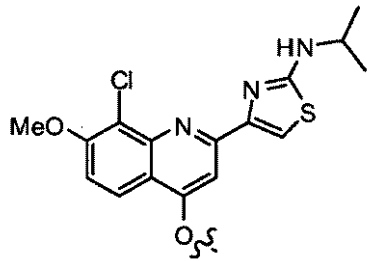
50

R_a は、H、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、N-（2-シアノエチル）アミノ、N-（3, 3, 3-トリフルオロエチル）アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-〔N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）アミノ〕エトキシ、または2-モルホリノエトキシである、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

Z¹ は、以下の構造：

【化398】



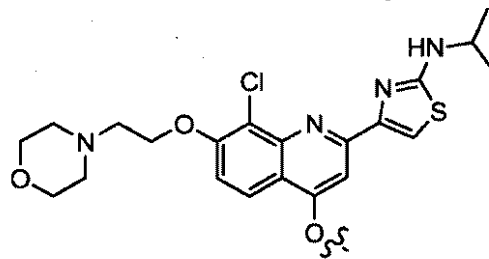
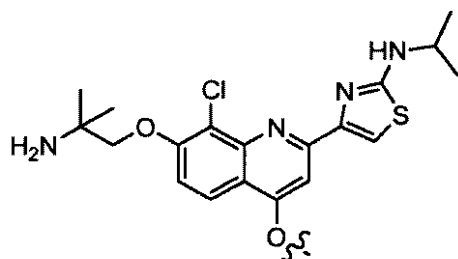
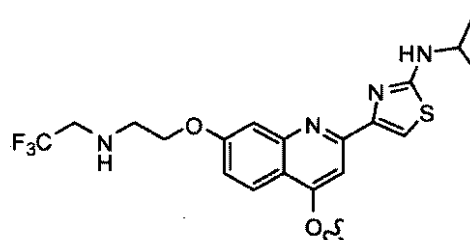
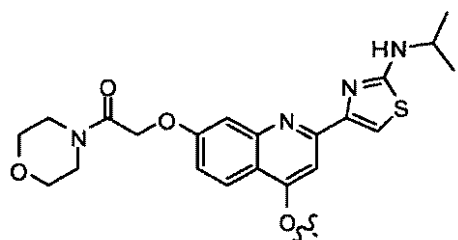
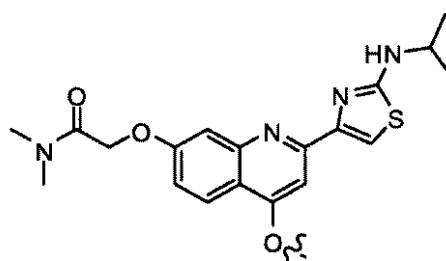
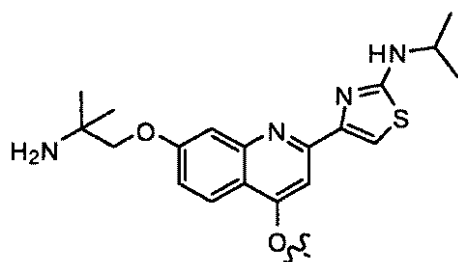
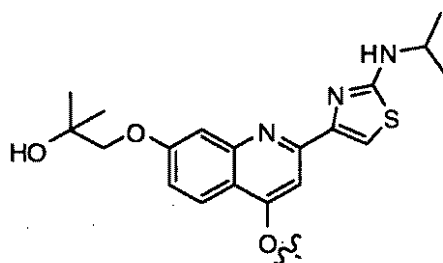
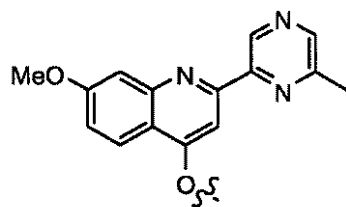
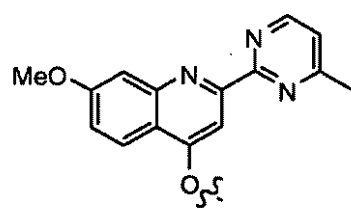
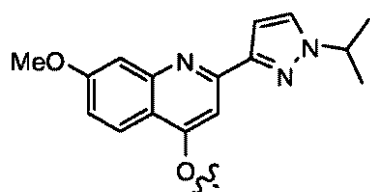
10

20

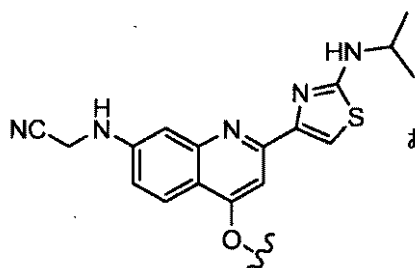
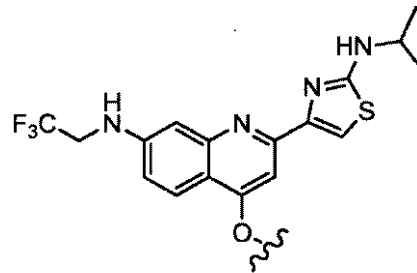
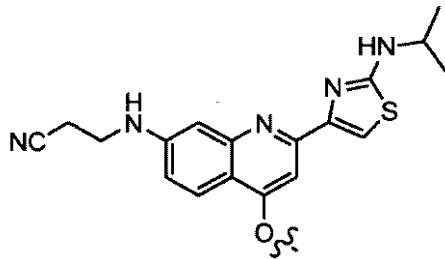
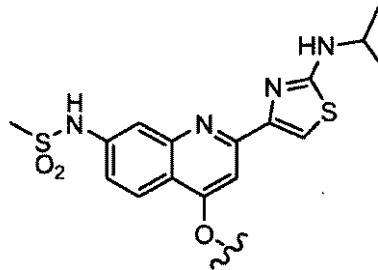
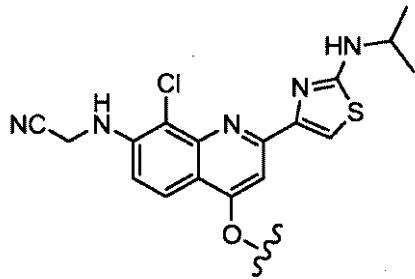
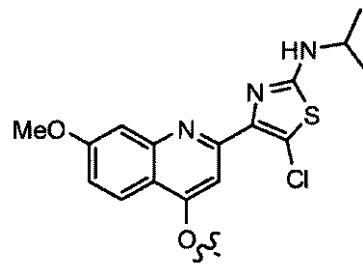
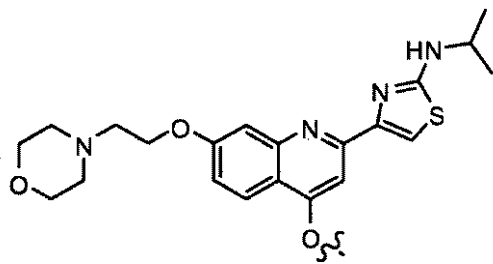
30

40

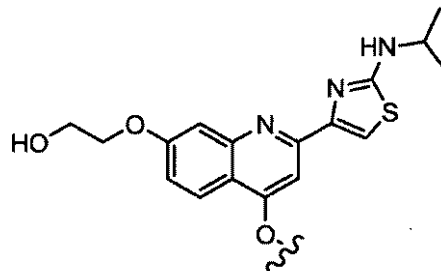
【化 3 9 9】



【化 4 0 0】



および

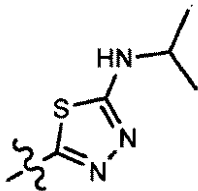


から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

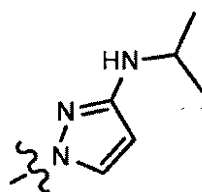
【請求項 1 1】

各 R_c は、

【化 4 0 4】



および



から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

R^f はシクロプロピルであり、該シクロプロピルは、3 個までの A³ で任意選択的に置換される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

R^f はシクロプロピルであり、該シクロプロピルは 1 個の A³ で任意選択的に置換される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 14】

R^f は、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または 1-メチルシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

R^f はシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

10

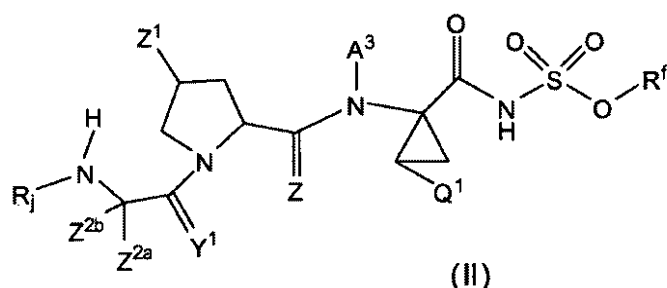
【請求項 16】

R^f は 1-メチルシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

前記式 I の化合物が式 (II) :

【化 405】

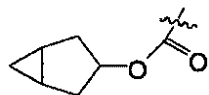


20

(式中、R_j は、tert-ブトキシカルボニル、シクロペントキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、1-メチルシクロプロポキシカルボニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、テトラヒドロフル-3-イルオキシカルボニル、または

30

【化 406】



である) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 18】

Q¹ は、ビニル、エチル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、または 2-シアノエチルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

40

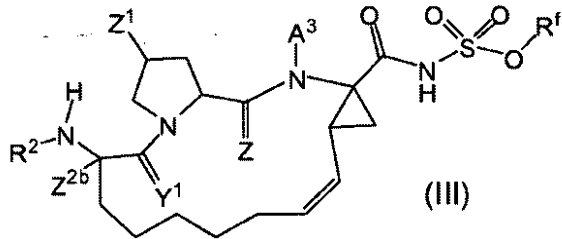
【請求項 19】

Q¹ および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒にあって 12~18 員の複素環を形成し、該複素環は、1 つまたは複数のオキソ(=O) または A³ で任意選択的に置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 20】

前記式 I の化合物が式 (III) :

【化 4 0 7】



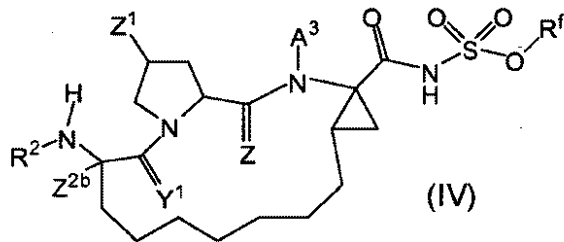
の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 1】

10

前記式 I の化合物が式 (I V) :

【化 4 0 8】



20

の化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 2】

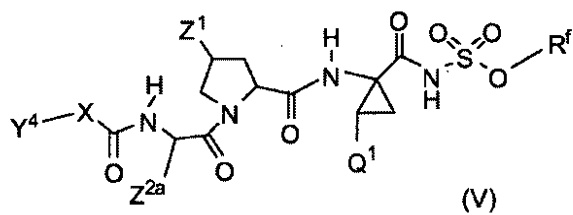
Z^{2a} は、tert-ブチル、1-メチルシクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-メチルシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチル、またはシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 3】

式 (V) :

【化 4 1 3】

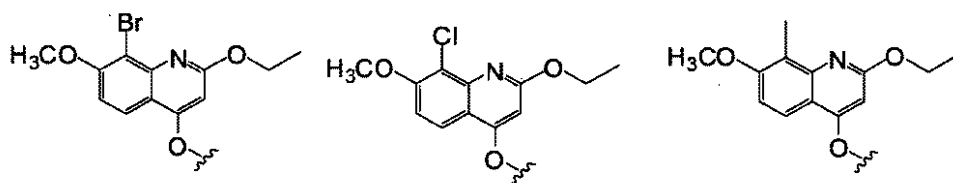
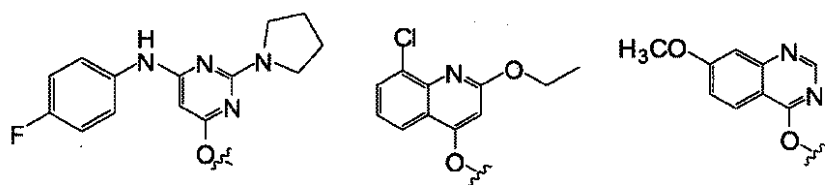
30



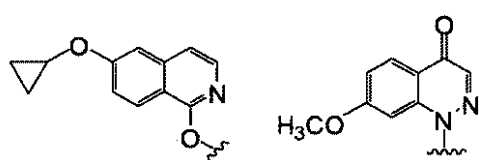
(式中、

Z¹ は、以下の構造 :

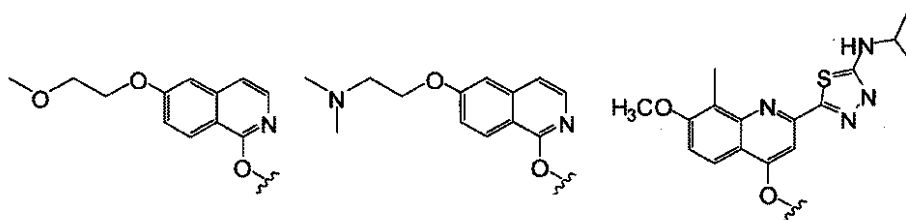
【化 4 1 4】



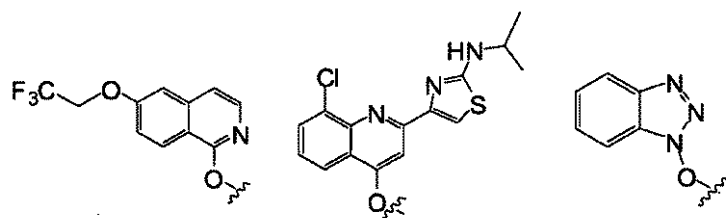
10



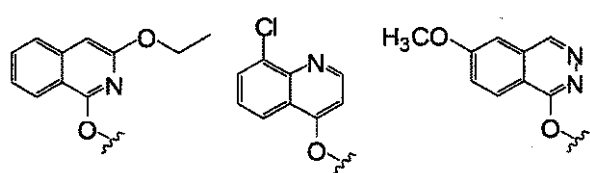
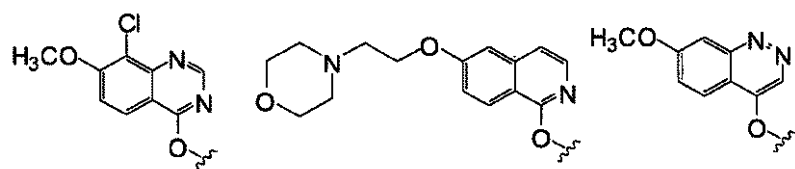
20



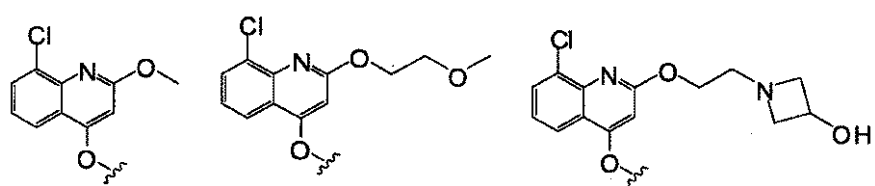
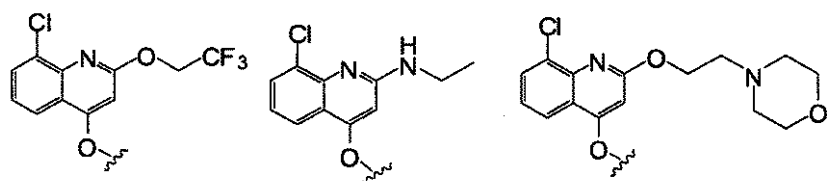
【化 4 1 5】



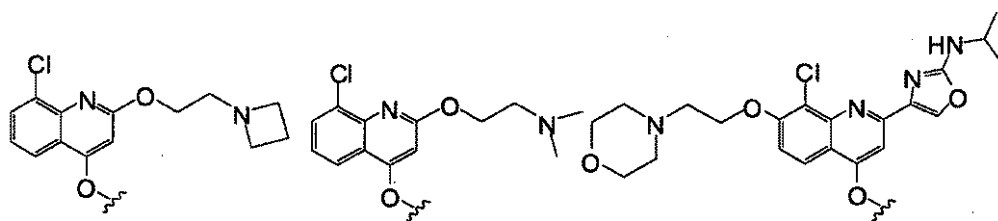
10



20

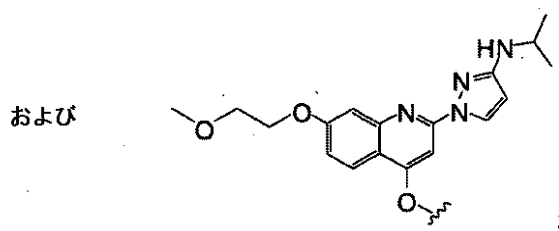


30



40

【化 4 1 6】



から選択され、

10

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルはそれぞれ、1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

Q^1 は、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または (C 2～10) アルキニルであり、該 (C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または (C 2～10) アルキニルは、1つまたは複数の R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、該複素環は、1つまたは複数のオキソ (=O) またはハロで任意選択的に置換されていてもよく、

X は結合、O、S、または NH であり、

Y^4 は、(C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環であり、該 (C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環は、1つまたは複数の (C 1～10) アルキル、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、(C 1～10) アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

20

各 R_c は、独立して、シアノ、F、Cl、Br、 $S(O)_2R_r$ 、(C 1～10) アルコキシ、またはシクロアルキルであり、

各 R_d は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、またはアリールであり、該 (C 1～10) アルキルまたはアリールはそれぞれ、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換され、

30

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または (C 1～10) アルコキシカルボニルであり、該 (C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または (C 1～10) アルコキシカルボニルはそれぞれ、1つまたは複数のハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1～10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

40

各 R_r は、独立して、(C 1～10) アルキルである) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

50

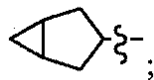
【請求項 2 4】

Xは結合であり、Y⁴は、ピロール-1-イル、モルホリノ、または(C 2～1 0)アルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 5】

XはOであり、Y⁴は、tert-ブチル、シクロペンチル、1, 1-ジメチルエチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、シクロブチル、または

【化 4 1 7】



10

であり、Y⁴は、1つまたは複数の(C 1～1 0)アルキル、ハロ、(C 1～1 0)アルコキシ、トリフルオロメチル、またはNR_nR_pで任意選択的に置換される、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 6】

Xは、NHであり、Y⁴は、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された(C 2～1 0)アルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 7】

R^fは、アルキル、アリール、またはシクロアルキルであり、該アルキル、アリール、またはシクロアルキルは、アルキル、ハロ、-C(=O)OR_d、およびトリフルオロメチルから独立して選択される1つまたは複数のR_gで任意選択的に置換され、R_gの各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換される、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 2 8】

R^fは、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-メチルシクロプロピル、1-イソプロピルシクロプロピル、1-プロピルシクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル、1-エチルシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロブチル、1-(メトキシメチル)シクロプロピル、1-(2-シアノエチル)シクロプロピル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)シクロプロピルである、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 2 9】

Q¹は、水素、メチル、エチル、ビニル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、2-メチルスルホニルエチル、またはシクロプロピルである、請求項 2 3 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 0】

請求項 1～2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

40

【請求項 3 1】

HCVに関連する障害の処置で用いるための、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

少なくとも1つのさらなる治療薬をさらに含む、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記さらなる治療薬が、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、α-グルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、および他のHCV治療薬からなる群から選択される、請求項 3 2 に記載の薬学的組成物。

50

【請求項 3 4】

ヌクレオシドアナログをさらに含む、請求項 3 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 5】

インターフェロンまたはペグ化インターフェロンをさらに含む、請求項 3 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 6】

前記ヌクレオシドアナログは、リバビリン、ビラミジン、レボピリン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、前記インターフェロンは α -インターフェロンまたはペグ化インターフェロンである、請求項 3 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 7】

治療有効量の請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、C型肝炎に関連する障害を処置するための組成物。

【請求項 3 8】

請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、医学療法で用いるための組成物。

【請求項 3 9】

動物におけるC型肝炎またはC型肝炎関連障害の治療薬の調製のための請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4 0】

C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防上または治療上の処置で用いるための組成物であって、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、H C V 阻害活性を有する化合物に一般的に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発明の背景

C型肝炎は、肝臓疾患によって特徴づけられる慢性ウイルス性肝疾患と認識されている。肝臓を標的する薬物が広く使用されており、有効性が示されているが、毒性および他の副作用によってその有用性は制限されている。H C V のインヒビターはH C V 感染の確立および進行の制限ならびにH C V の診断アッセイで有用である。

【0 0 0 3】

新規のH C V 治療薬が必要である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

発明の要旨

1 つの実施形態では、本発明は、式 I :

【0 0 0 5】

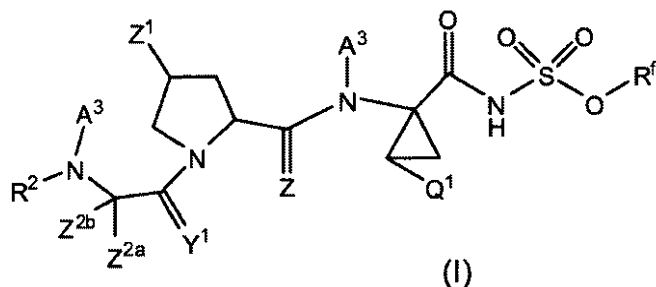
10

20

30

40

【化 1】



10

(式中、

R^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換されたH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C 2 ~ 10) アルキル、(C 3 ~ 7) シクロアルキル、または (C 1 ~ 4) アルキル- (C 3 ~ 7) シクロアルキル、ここで、シクロアルキルおよびアルキル-シクロアルキルは、(C 1 ~ 3) アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

20

アルキル、シクロアルキル、およびアルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C 1 ~ 4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように $-O-$ によって任意選択的に置換されていてもよい、

c) フェニル、(C 1 ~ 3) アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 ~ 3) アルキル-ヘテロアリール、

30

ここで、ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C 1 ~ 4) アルキル、 $O-(C 1 ~ 4)$ アルキル、 $S-(C 1 ~ 4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH-(C 1 ~ 4)$ アルキル および $-N-(C 1 ~ 4)$ アルキル $_2$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONH-(C 1 ~ 4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、(C 1 ~ 3) アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよい、

d) $-S(O)_2(A^3)$ 、または

e) $-C(Y^1)-X-Y$ から選択され、

40

R^3 はHまたは(C 1 ~ 6) アルキルであり、

Y^1 は、独立して、O、S、 $N(A^3)$ 、 $N(O)(A^3)$ 、 $N(OA^3)$ 、 $N(O)(OA^3)$ 、または $N(N(A^3)(A^3))$ であり、

Zは、O、S、または NR^3 であり、

Z^1 は、HC V NS 3セリンプロテアーゼドメインの伸長S 2領域に適合する三次元形状を有する有機基であり、

Z^{2b} は、H、(C 1 ~ 10) アルキル、(C 2 ~ 10) アルケニル、(C 2 ~ 10) アルキニルであり、

Q^1 は A^3 であるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、複素環は1つまたは複数のオキソ(=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に

50

置換されていてもよく、

各Xは、独立して、結合、O、S、または NR^3 であり、

Yは多炭素環 (polycarbo cycle) または多複素環 (polyhetero cycle) であり、この多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、または $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ であり、

各 Y^3 は、独立して、O、S、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または(C1~10) アルコキシカルボニルであり、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または(C1~10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C1~10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒にピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、または(C1~10) アルコキシカルボニルであり、

Z^{2a} は、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、ハロアルキル、(C1~10) アルキル-S(=O)₂-(C1~10) アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNから選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、ハロアルキル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換されるか、 Z^{2a} は、1つまたは複数の R^1 、 R^2 、 Q^1 、または A^3 と複素環を任意選択的に形成し、

A^3 は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリアル、アラルキル、アルコキシ、アリアルオキシ、複素環、 $-\text{C}(\text{A}^2)_3$ 、 $-\text{C}(\text{A}^2)_2-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{A}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OA}^2$ 、 $-\text{O}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、 $-\text{S}(\text{A}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{CH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{OCH}_2\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-(\text{CH}_2)_m$ -複素環、 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_r-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_m$ -アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ 、またはアルコキシアリアルスルホ

ンアミドから独立して選択され、

ここで、各 A^3 は、1～4 個の $-R^1$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)-O$ アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミド（これらは、 R^1 で任意選択的に置換される）で任意選択的に置換されていてもよく、

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した例が共に 1 つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と環を形成することができ、

A^2 は、 PRT 、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は A^3 であり、

m は 0～6 である）の化合物である本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0007】

本発明はまた、 HCV に関連する障害の処置で用いる薬学的組成物を提供する。

【0008】

本発明はまた、ヌクレオシドアナログをさらに含む薬学的組成物を提供する。

【0009】

本発明はまた、インターフェロンまたはペグ化インターフェロンをさらに含む薬学的組成物を提供する。

【0010】

本発明はまた、ヌクレオシドアナログがリバビリン、ビラミジン、レボビリン、 L -ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、インターフェロンが α -インターフェロンまたはペグ化インターフェロンである薬学的組成物を提供する。

【0011】

本発明はまた、治療有効量の本発明の化合物を含む薬学的組成物を個体に投与する工程を含む、 C 型肝炎に関連する障害の処置方法を提供する。

【0012】

本発明はまた、 HCV 活性に関連する容態を罹患した哺乳動物に HCV 阻害に有効な量の本発明の化合物を投与する工程を含む、 HCV の阻害方法を提供する。

【0013】

本発明はまた、医学療法で用いる（好ましくは、 HCV の阻害または HCV 活性に関連する容態の処置で用いる）本発明の化合物ならびに哺乳動物における HCV 阻害または HCV 活性に関連する容態の処置に有用な薬物の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【0014】

本発明はまた、本発明の化合物の調製に有用な本明細書中に開示の合成プロセスおよび

10

20

30

40

50

新規の中間体を提供する。いくつかの本発明の化合物は、本発明の他の化合物の調製に有用である。

【0015】

別の態様では、本発明は、C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防または治療上の処置で用いる式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0016】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物でサンプルを処置する工程を含む、サンプル中のHCV活性の阻害方法を提供する。

【0017】

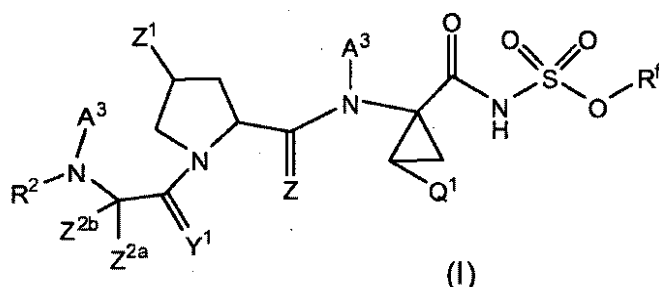
1つの実施形態では、本発明は、阻害特性または薬物動態学的特性が改善された（ウイルス抵抗性の発生に対する活性の増強、経口生物学的利用能の改善、効力の向上またはin vivoでの有効半減期の延長が含まれる）化合物を提供する。一定の本発明の化合物は、副作用がより少ないか、投与計画の複雑さが緩和されるか、経口で有効であり得る。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式I：

【化374】



(式中、

R^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換されたH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C2~10)アルキル、(C3~7)シクロアルキル、または(C1~4)アルキル-(C3~7)シクロアルキル、ここで、該シクロアルキルおよびアルキル-シクロアルキルは、(C1~3)アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

該アルキル、シクロアルキル、およびアルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C1~4)アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各該アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各該シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように $-O-$ によって任意選択的に置換されていてもよい、

c) フェニル、(C1~3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1~3)アルキル-ヘテロアリール、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、該フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $(C1\sim4)$ アルキル、 $O-(C1\sim4)$ アルキル、 $S-(C1\sim4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH(C1\sim4)$ アルキルおよび $-N(C1\sim4)$ アルキル $_2$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONH-(C1\sim4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、該 $(C1\sim3)$ アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよい、

d) $-S(O)_2(A^3)$ 、または

e) $-C(Y^1)-X-Y$ から選択され、

R^3 はHまたは $(C1\sim6)$ アルキルであり、

Y^1 は、独立して、O、S、 $N(A^3)$ 、 $N(O)(A^3)$ 、 $N(OA^3)$ 、 $N(O)(OA^3)$ 、または $N(N(A^3)(A^3))$ であり、

Zは、O、S、または NR^3 であり、

Z^1 は、 $HCVNS3$ セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域に適合する三次元形状を有する有機基であり、

Z^{2b} は、H、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニルであり、

Q^1 は A^3 であるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、該複素環は1つまたは複数のオキソ($=O$)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

各Xは、独立して、結合、O、S、または NR^3 であり、

Yは多炭素環または多複素環であり、該多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)_2$ 、または $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ であり、

各 Y^3 は、独立して、O、S、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、該 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または $(C1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、または $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、

Z^{2a} は、H、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、ハロアルキル、 $(C1\sim10)$ アルキル $-S(=O)_2-(C1\sim10)$ アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、またはNから選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、ハロアルキル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換されるか、 Z^{2a} は、1つまたは複数の R^1 、 R^2 、 Q^1 、または A^3 と複素環を任意選択的に形成し、

10

20

30

40

50

A^3 は、PRT、H、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、 $-C(A^2)_3$ 、 $-C(A^2)_2-C(O)A^2$ 、 $-C(O)A^2$ 、 $-C(O)OA^2$ 、 $-O(A^2)$ 、 $-N(A^2)_2$ 、 $-S(A^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-(CH_2)_m$ -複素環、 $-(CH_2)_mC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -アルキル、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、 $S(O)_2R_r$ 、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで、各 A^3 は、1～4 個の、 R^1 で任意選択的に置換された、 $-R^1$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで任意選択的に置換されていてもよく、

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した例が 1 つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と一緒に環を形成することができ、

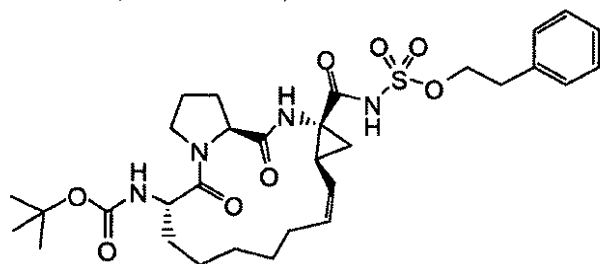
A^2 は、PRT、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は A^3 であり、

m は 0～6 であり、

但し、式 I の化合物が化合物：

【化 375】



10

20

30

40

50

でないことを条件とする)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目2)

Z^1 は、HC V NS 3セリンプロテアーゼドメインの伸長S 2領域のヒスチジン57、アスパラギン酸81、アルギニン155、およびアスパラギン酸168に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用を有する有機基である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

Z^1 は、HC V NS 3セリンプロテアーゼドメインの伸長S 2領域のチロシン56、バリリン78、およびアスパラギン酸79に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用を有する有機基である、項目1に記載の化合物。

10

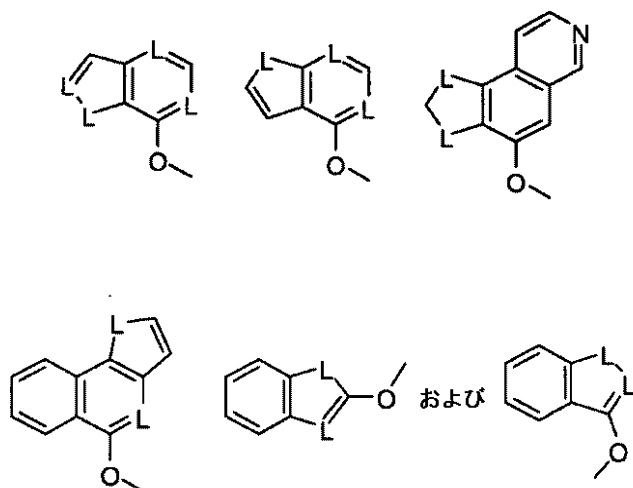
(項目4)

Z^1 は A^3 である、項目1に記載の化合物。

(項目5)

Z^1 は、

【化376】



20

(式中、

各Lは、独立して、CHまたはNであり、各 Z^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換される)から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目6)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは少なくとも1つの環が芳香族である二環式[4.4.0]環系であり、該環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に1つまたは複数のO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、各 A^5 は、独立して、 A^3 または Z^3 への結合点であり、該環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目1に記載の化合物。

40

(項目7)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは少なくとも1つの環が芳香族である二環式[4.4.0]環系であり、該環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に1つまたは複数の $-N=$ または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、該環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目1に記載の化合物。

(項目8)

50

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、 Q は両方の環が芳香族である二環式 [4. 4. 0] 環系であり、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に 1 つまたは複数の $-N=$ を任意選択的に含み、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、 Q は両方の環が芳香族である二環式 [4. 4. 0] 環系であり、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に 1、2、3、または 4 個の $-N=$ を含み、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

10

(項目 10)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、 Q は両方の環が芳香族である二環式 [4. 4. 0] 環系であり、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に 1 または 2 個の $-N=$ を含み、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、 Q は 1 つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換される 1-ナフチル環系または 2-ナフチル環系である、項目 1 に記載の化合物。

20

(項目 12)

Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、 Q は少なくとも 1 つの環が芳香族である二環式 [4. 3. 0] 環系であり、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子を含み、且つ該環系中に 1 つまたは複数の O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、各 A^5 は、独立して、 A^3 または Z^3 への結合点であり、該環系は 1 つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 13)

Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、または $-OC(=O)-$ である、項目 6～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 14)

Z^3 は直接結合である、項目 6～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 15)

Z^3 は $-O-$ である、項目 6～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

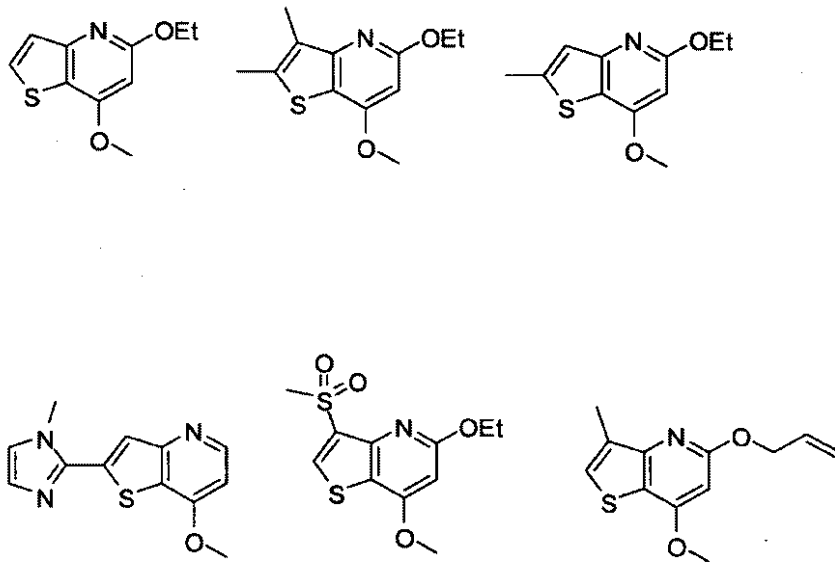
Z^3 は $-C(=O)O-$ である、項目 6～12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

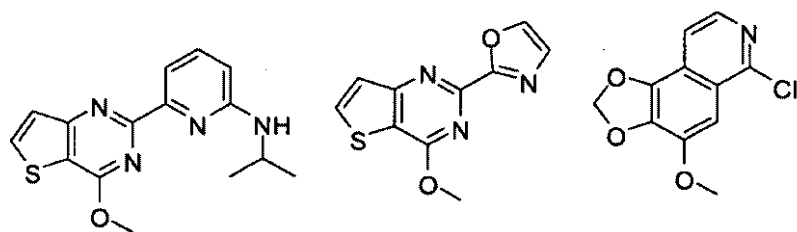
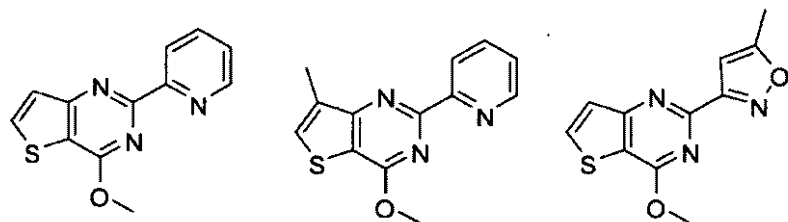
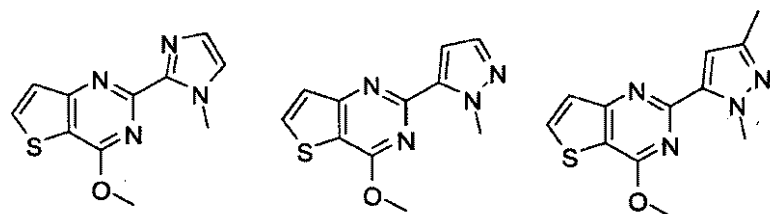
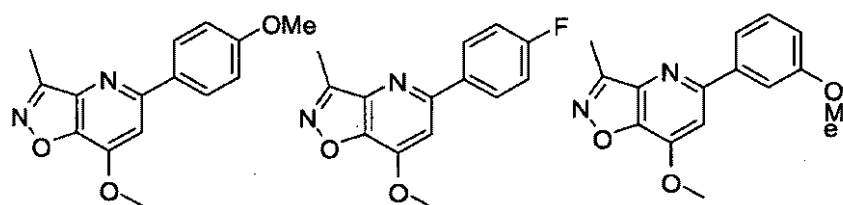
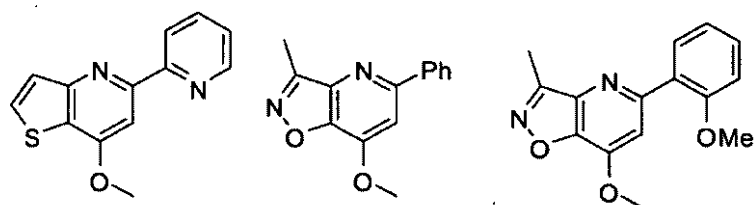
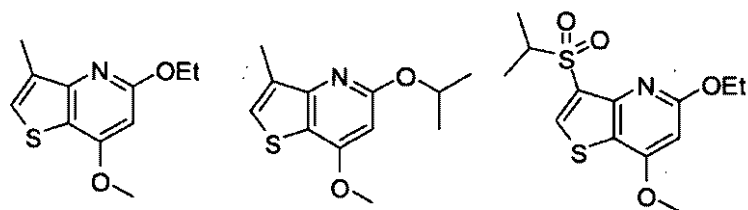
Z^1 は、

40

【化 3 7 7】



【化 3 7 8】



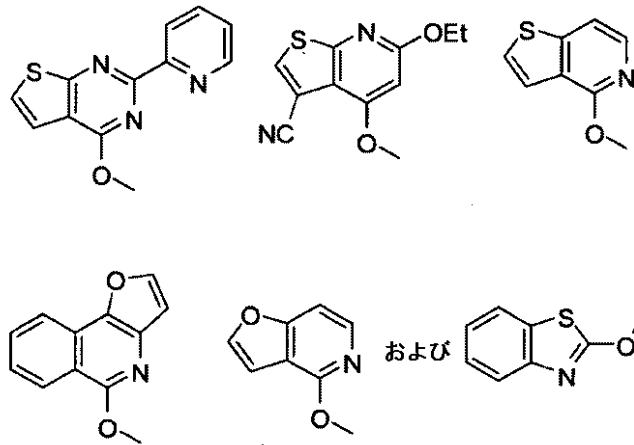
10

20

30

40

【化 3 7 9】



10

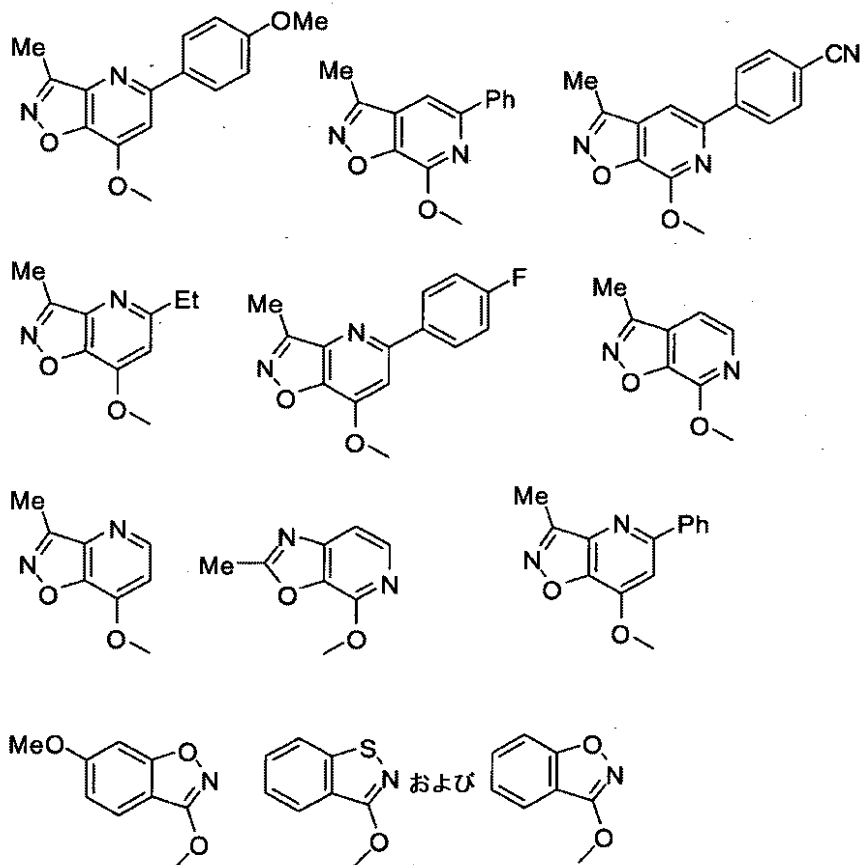
から選択される、項目 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目 1 8)

 Z^1 は、

【化 3 8 0】

20



30

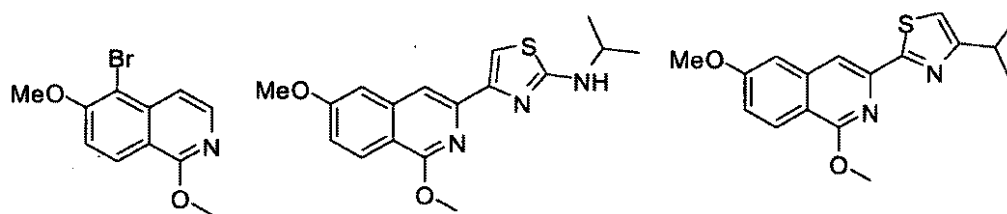
40

から選択される、項目 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

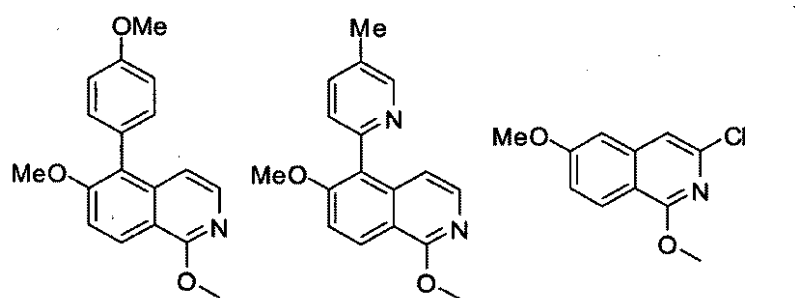
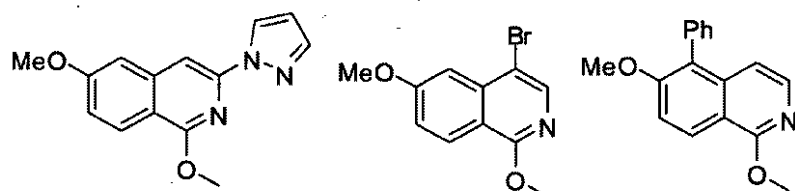
(項目 1 9)

50

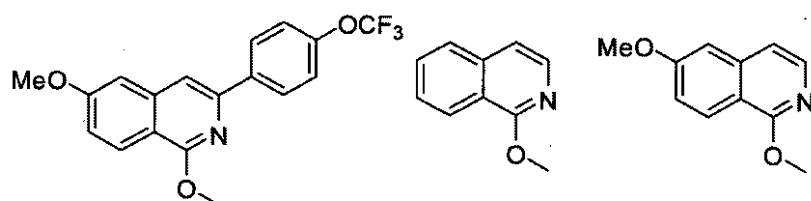
Z¹ は、
【化 3 8 1】



10

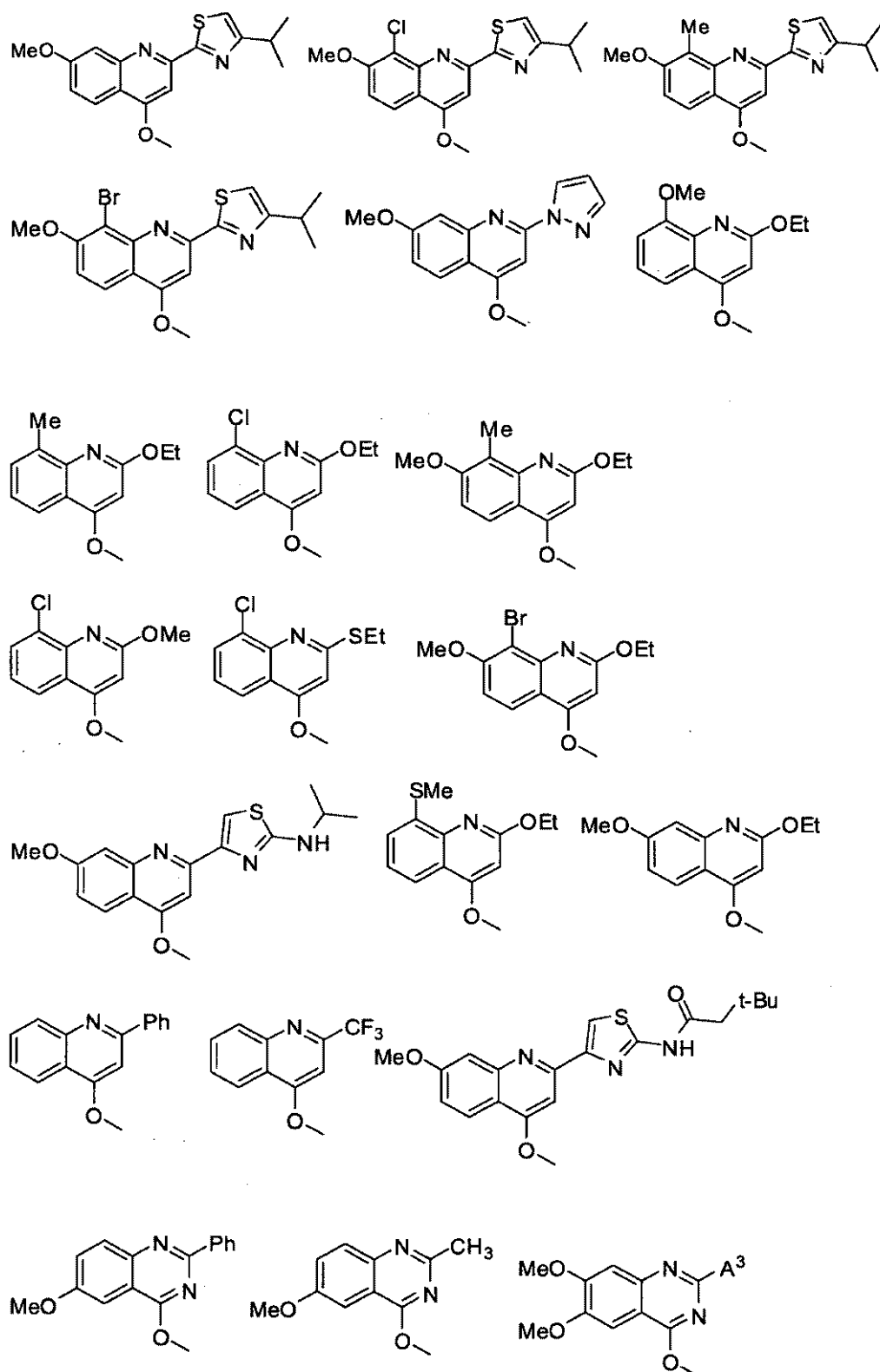


20



30

【化 3 8 2】



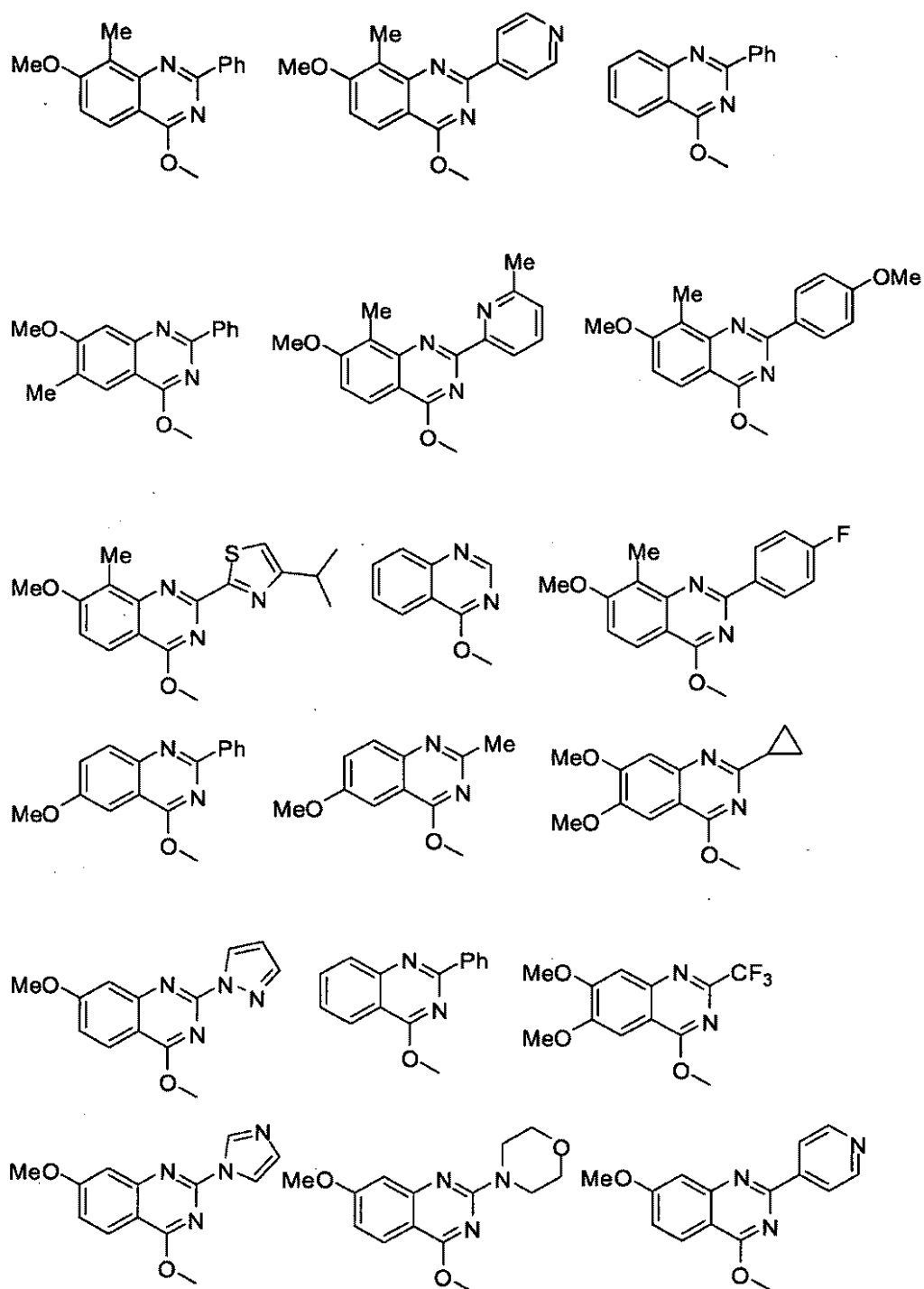
10

20

30

40

【化 3 8 3】



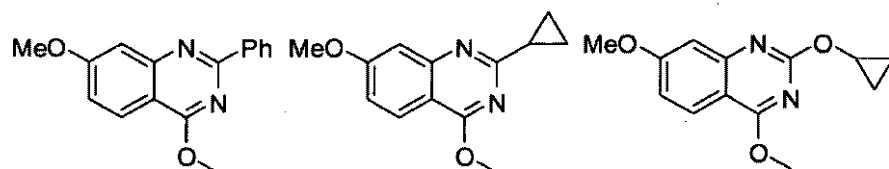
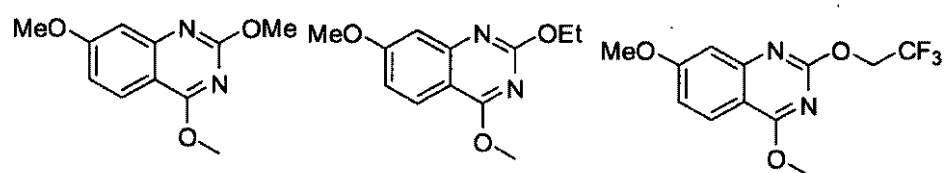
10

20

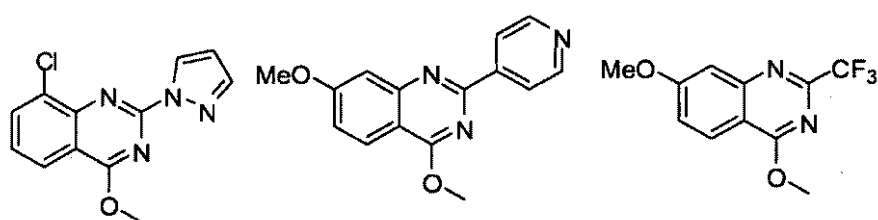
30

40

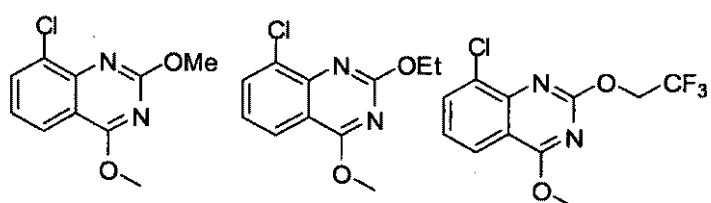
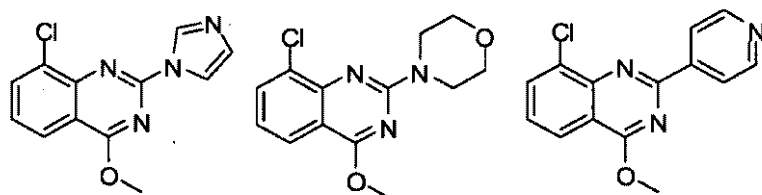
【化 3 8 4】



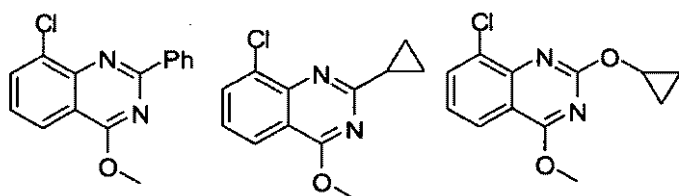
10



20

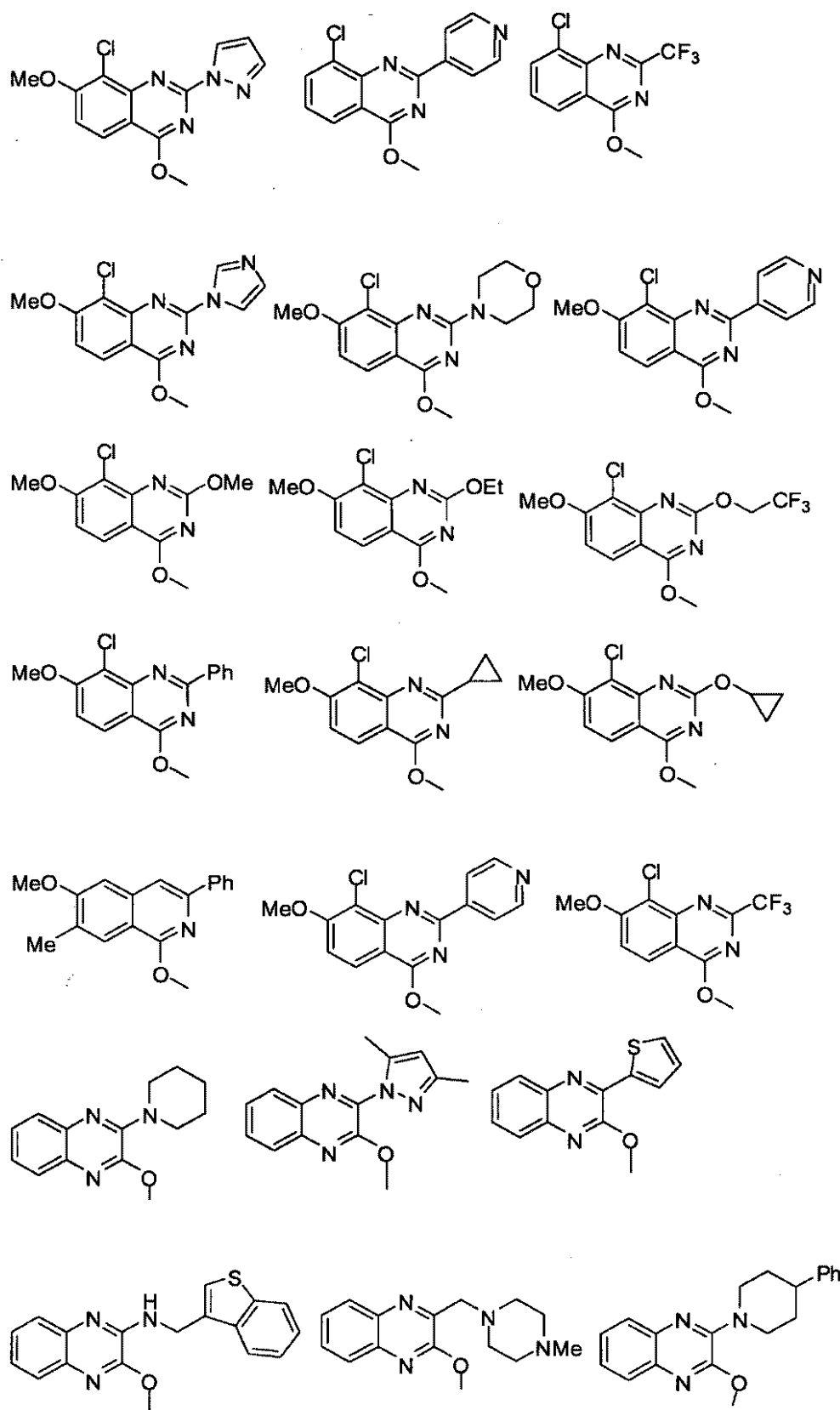


30



40

【化 3 8 5】



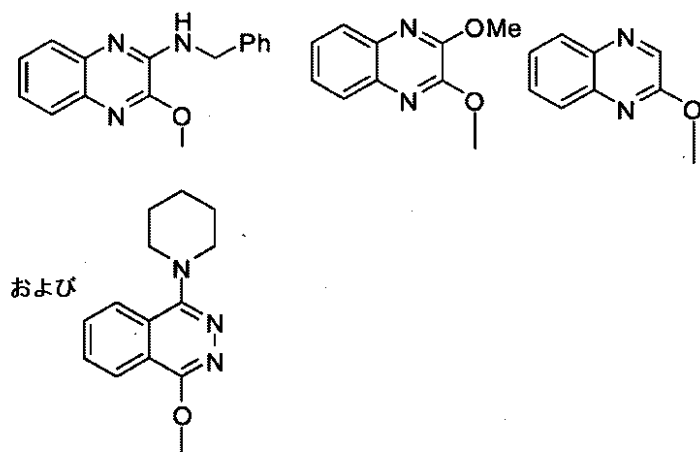
10

20

30

40

【化 3 8 6】



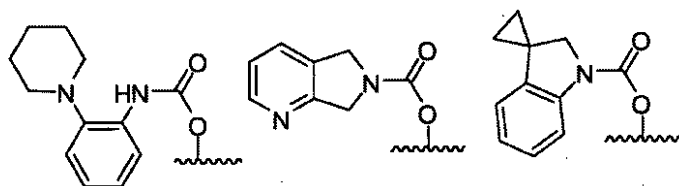
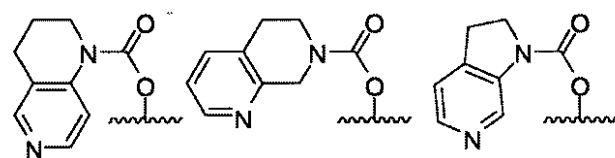
10

から選択される、項目 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

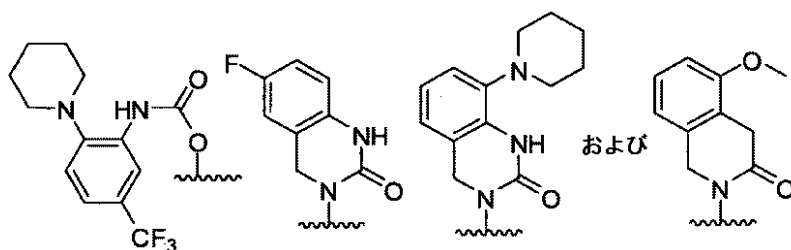
(項目 2 0)

Z¹ は、

【化 3 8 7】



30



40

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 1)

Z¹ は、以下の構造：

The image displays three chemical structures, each with a wavy line indicating a point of attachment to a polymer backbone.

- Structure 1 (Left):** A benzene ring substituted with R_a , R_b , and R_c . It features a fused five-membered ring containing two nitrogen atoms (L) and an oxygen atom (O) with a wavy line.
- Structure 2 (Middle):** An indole ring system with a substituent R_b at the 2-position. The nitrogen atom is part of a five-membered ring containing a carbonyl group (C=O) and an oxygen atom with a wavy line.
- Structure 3 (Right):** A benzene ring substituted with R_m and R_n . It features a methoxy group (O-) with a wavy line.

The image displays three chemical structures, each with a wavy line indicating a point of attachment to a polymer backbone.

- Structure 1 (Left):** A naphthalene ring system. The left ring has substituents R_a and R_b . The right ring has substituents R_v and L . An oxygen atom is attached to the right ring, with a wavy line extending from it.
- Structure 2 (Middle):** A pyrazole ring system. The left ring has substituents R_g and D . The right ring has substituents E and L . An oxygen atom is attached to the right ring, with a wavy line extending from it.
- Structure 3 (Right):** A quinazoline ring system. The left ring has a substituent R_b . The right ring has a substituent $N=N$ and an oxygen atom attached to it, with a wavy line extending from the oxygen.




各 R_a は、 R^4 、H、ハロ、 $-O(A^2)$ 、トリフルオロメトキシ、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、または $(C1\sim10)$ アルキルであり、ここで、該 $(C1\sim10)$ アルキルの 1 つまたは複数の炭素原子は、O、S、 $S(=O)_2$ 、または NR_k で任意選択的に置換され、該 $(C1\sim10)$ アルキルは、1 つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、カルボキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、アリアル、ヘテロアリアル、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、 R_a および R_b がそれらが結合する原子と一緒に 1 つまたは複数の O、S、または NR_k を含む 5 員または 6 員の複素環を形成し、

各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1~10) アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p ； SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の(C1~10) アルコキシは、1つまたは複数のハロ、(C1~6) アルコキシ、または NR_wR_y で任意選択的に置換され、

各R_vは、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C1~10)アルキル、(C2~

50

10) アルケニル、(C 2 ~ 10) アルキニル、(C 1 ~ 10) アルカノイル、(C 1 ~ 10) アルコキシ、(C 1 ~ 10) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 10) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

各 R_k は、H、 NR_sR_t 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1 ~ 10) アルキル、(C 2 ~ 10) アルケニル、(C 2 ~ 10) アルキニル、(C 1 ~ 10) アルカノイル、(C 1 ~ 10) アルコキシ、(C 1 ~ 10) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 10) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

各 R_u は、H、 A^3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、または $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ であり、

各 R_m は、1つまたは複数のF、Cl、Br、I、(C 1 ~ 10) アルキル、または(C 1 ~ 10) アルコキシで任意選択的に置換されたH、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、(C 1 ~ 10) アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

各Lは、独立して、CHまたはNであり、

EまたはDのうちの一方はO、S、または NR_y であり、他方のEまたはDは CR_u またはNであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C 1 ~ 10) アルキル、(C 2 ~ 10) アルケニル、(C 2 ~ 10) アルキニル、(C 1 ~ 10) アルカノイル、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{A}^2$ 、(C 1 ~ 10) アルコキシ、(C 1 ~ 10) アルカノイルオキシ、または(C 1 ~ 10) アルコキシカルボニルであり、該(C 1 ~ 10) アルキル、(C 2 ~ 10) アルケニル、(C 2 ~ 10) アルキニル、(C 1 ~ 10) アルカノイル、(C 1 ~ 10) アルコキシ、(C 1 ~ 10) アルカノイルオキシ、または(C 1 ~ 10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C 1 ~ 10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、該ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、または $\text{C}(=\text{O})$ で任意選択的に置換され、

各 R_v は、 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C 1 ~ 10) アルキル、または XR^3 であり、

各 R_w および R_x は、独立して、Hまたは(C 1 ~ 10) アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒にアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、該環はヒドロキシで任意選択的に置換され、

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_h\text{R}_i$ 、または $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルである、項目1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目22)

Z^1 は、以下の構造：

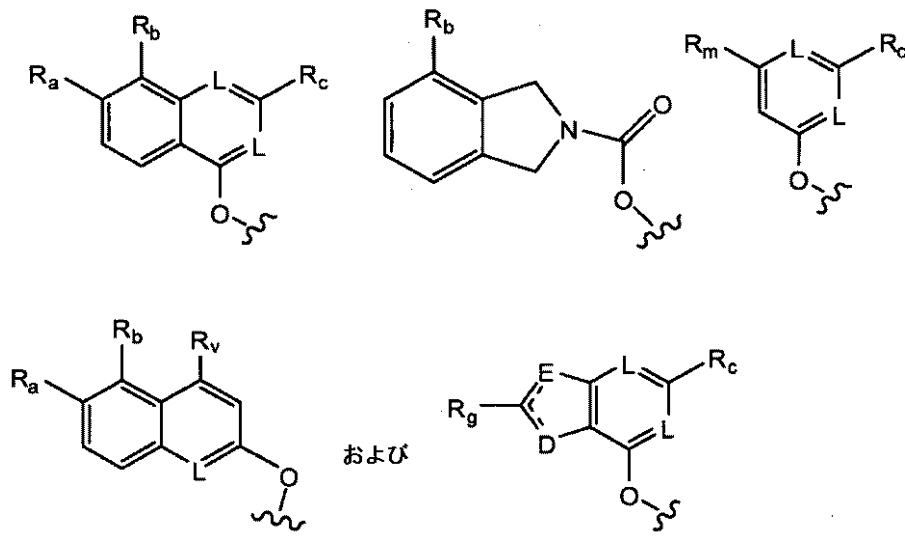
10

20

30

40

【化 3 8 9】



10

から選択され、

各 R_a は、 R^4 、H、ハロ、 $-O(A^2)$ 、トリフルオロメトキシ、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2 NR_s R_t$ 、または $(C1 \sim 10)$ アルキルであり、ここで、該 $(C1 \sim 10)$ アルキルの1つまたは複数の炭素原子は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR_k で任意選択的に置換され、該 $(C1 \sim 10)$ アルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $NR_n R_p$ 、 $C(=O)NR_n R_p$ 、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシ、カルボキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、 R_a および R_b がそれらが結合する原子と一緒に1つまたは複数のO、S、または NR_k を含む5員または6員の複素環を形成し、

20

各 R_b は、 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $(C1 \sim 10)$ アルキル、または XR^3 であり、

30

各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_d R_e$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $NR_s R_t$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ 、 $S(=O)_2 NR_s R_t$ 、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルキル、 $(C2 \sim 10)$ アルケニル、 $(C2 \sim 10)$ アルキニル、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイル、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の $(C1 \sim 10)$ アルコキシは、1つまたは複数のハロ、 $(C1 \sim 6)$ アルコキシ、または $NR_w R_x$ で任意選択的に置換され、

40

R_d および R_e は、それぞれ独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、 $(C1 \sim 10)$ アルキル、またはアリールであり、

各 R_v は、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(C1 \sim 10)$ アルキル、 $(C2 \sim 10)$ アルケニル、 $(C2 \sim 10)$ アルキニル、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイル、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ であり、

各 R_k は、H、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2 NR_s R_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(C1 \sim 10)$ アルキル、 $(C2 \sim 10)$ アルケニル、 $(C2 \sim 10)$ アルキニル、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイル、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1 \sim 10)$ アルコキシカルボニル、 $NR_n R$

50

p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ であり、

各 R_u は、 H 、 A^3 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、または $S(=O)_2NR_sR_t$ であり、

各 R_m は、1つまたは複数の F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または $(C1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換された H 、シアノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

各 L は、独立して、 CH または N であり、

E または D のうちの一方は O 、 S 、または NR_y であり、他方の E または D は CR_u または N であり、

各 R_s および R_t は、独立して、 H 、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $S(=O)_2A^2$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、該 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または $(C1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、該ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

各 R_v は、 R^4 、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または XR^3 であり、

各 R_w および R_x は、独立して、 H または $(C1\sim10)$ アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒になってアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、該環はヒドロキシで任意選択的に置換され、

R^f は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

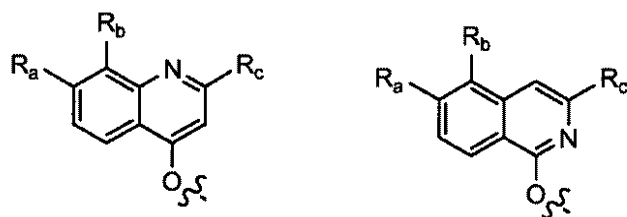
各 R_g は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロまたはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、 H 、アルキル、またはハロアルキルである、項目1に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目23)

Z^1 は、以下の構造：

【化390】



から選択される、項目21に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩も

10

20

30

40

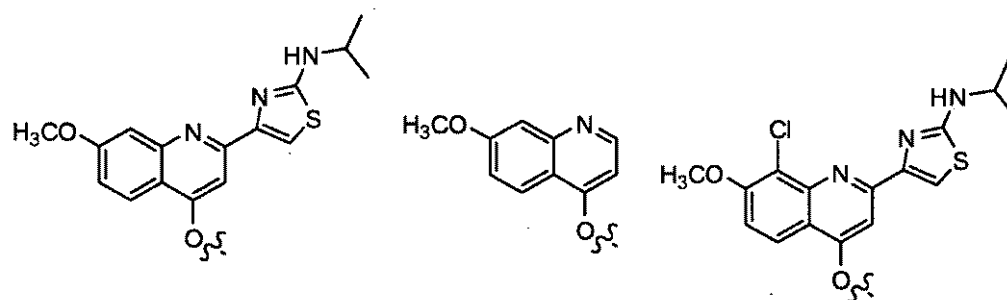
50

しくはプロドラッグ。

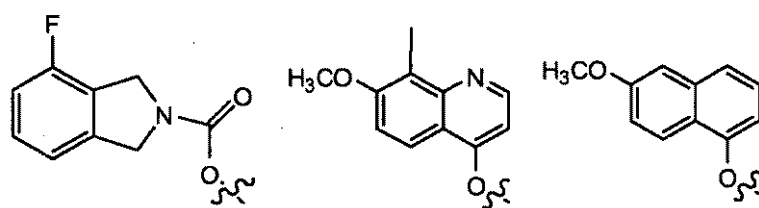
(項目 2 4)

Z¹ は、以下の構造：

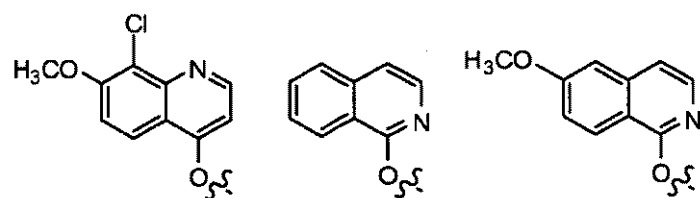
【化 3 9 1】



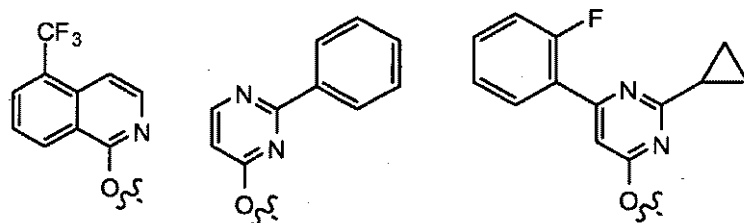
10



20

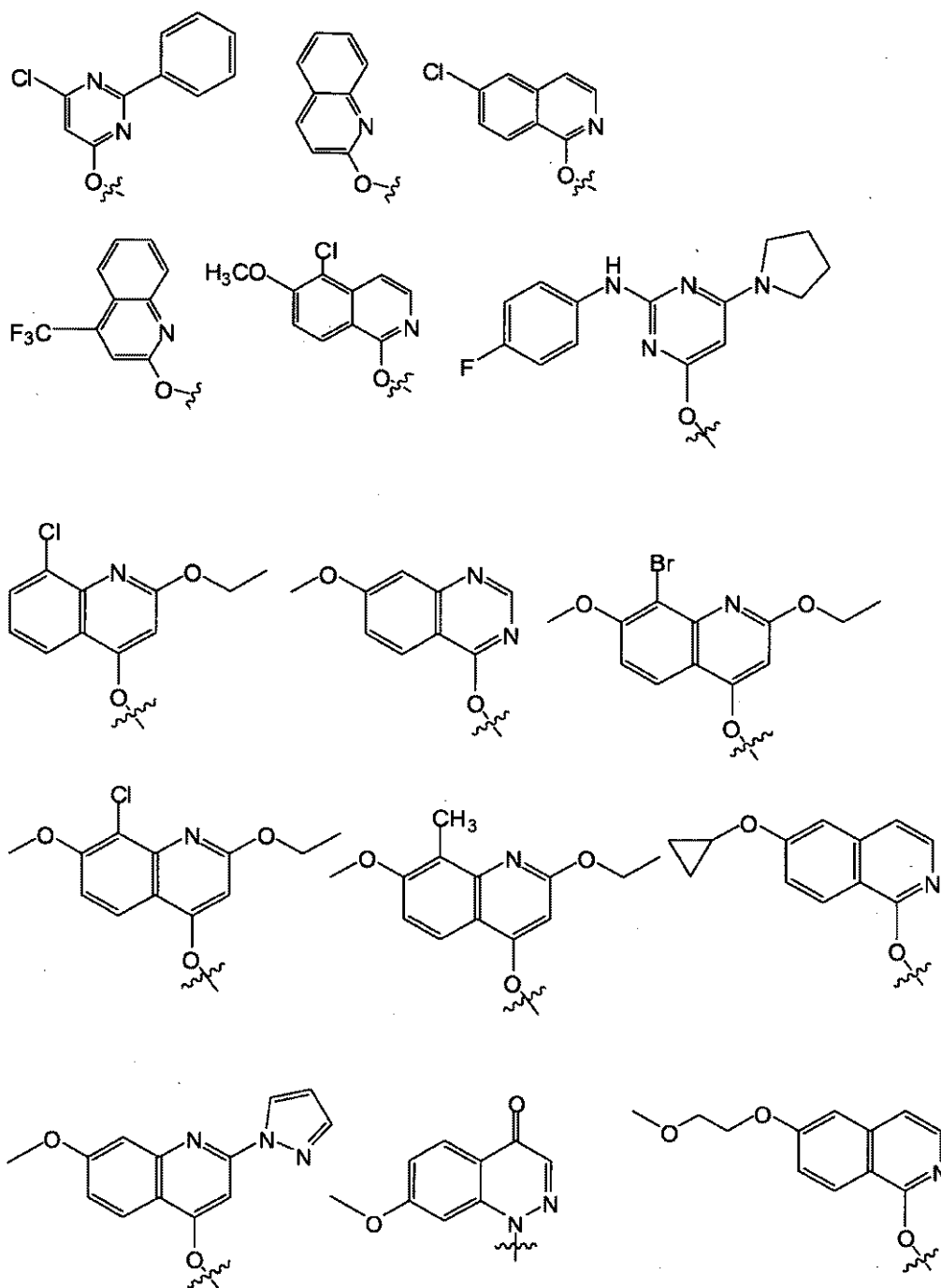


30



40

【化 3 9 2】

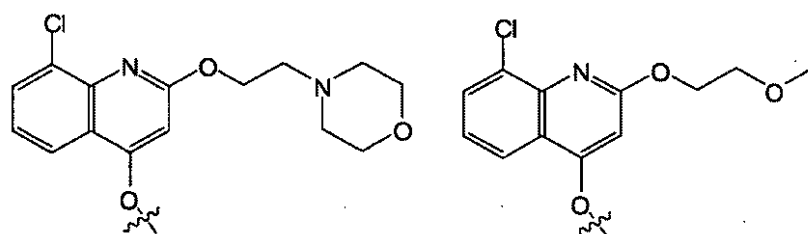
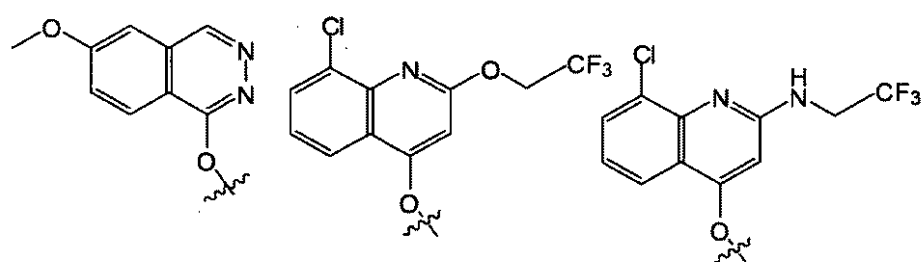
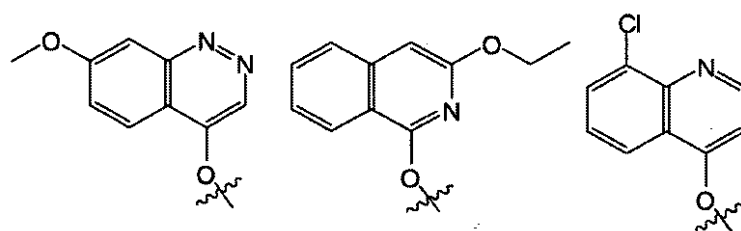
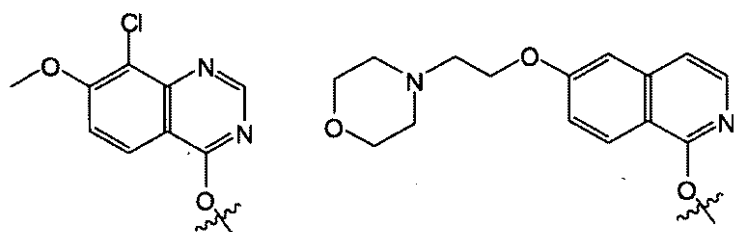
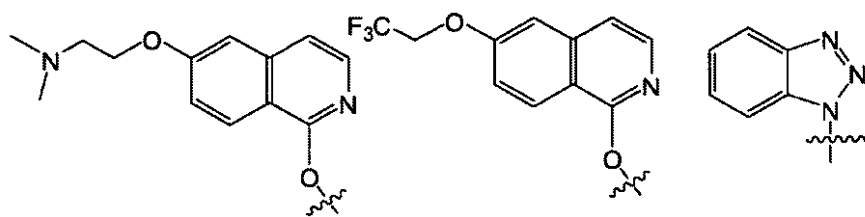


10

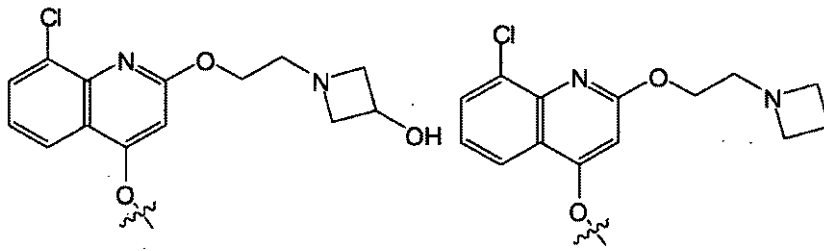
20

30

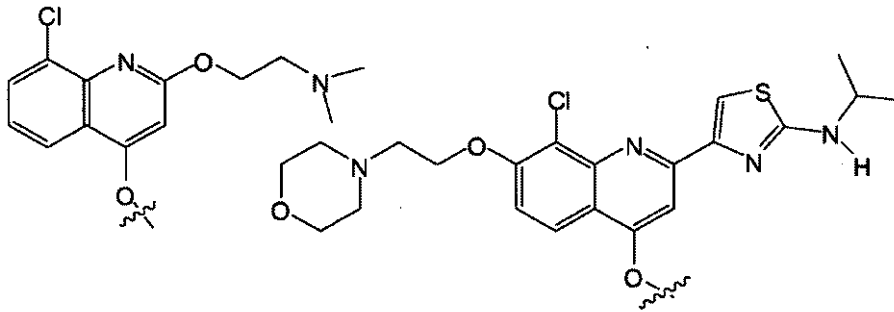
【化 3 9 3】



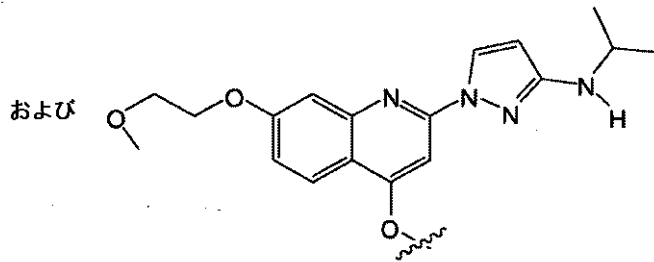
【化 3 9 4】



10



20



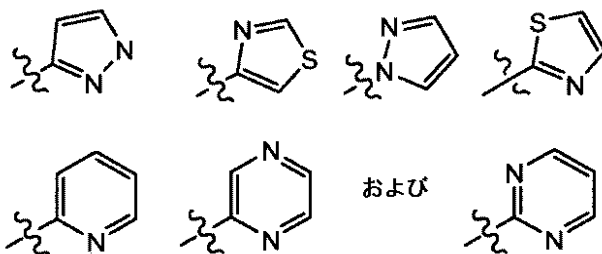
から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 5)

30

R_c は、

【化 3 9 5】



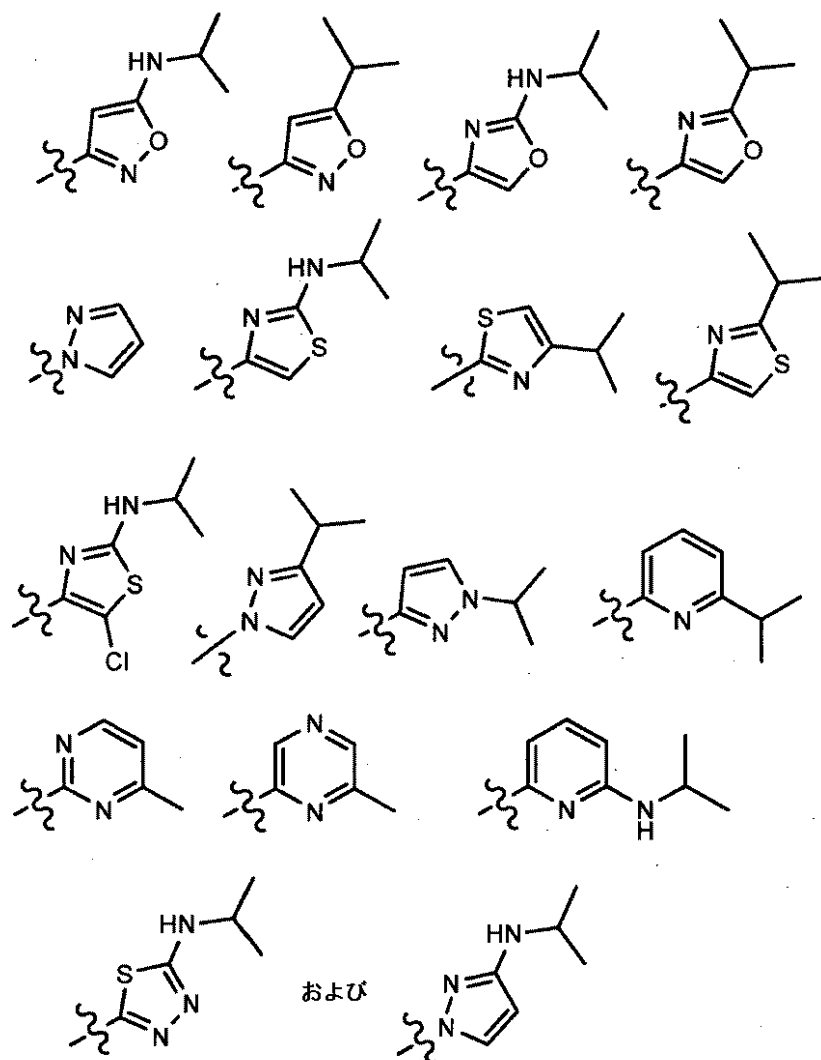
40

から選択されるヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、1つまたは複数の (C 1 ~ 10) アルキル、ハロ、または $NR_n R_p$ で任意選択的に置換され、各 R_n および R_p は、独立して、Hまたは (C 1 ~ 10) アルキルである、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

各 R_c は、

【化 3 9 6】



10

20

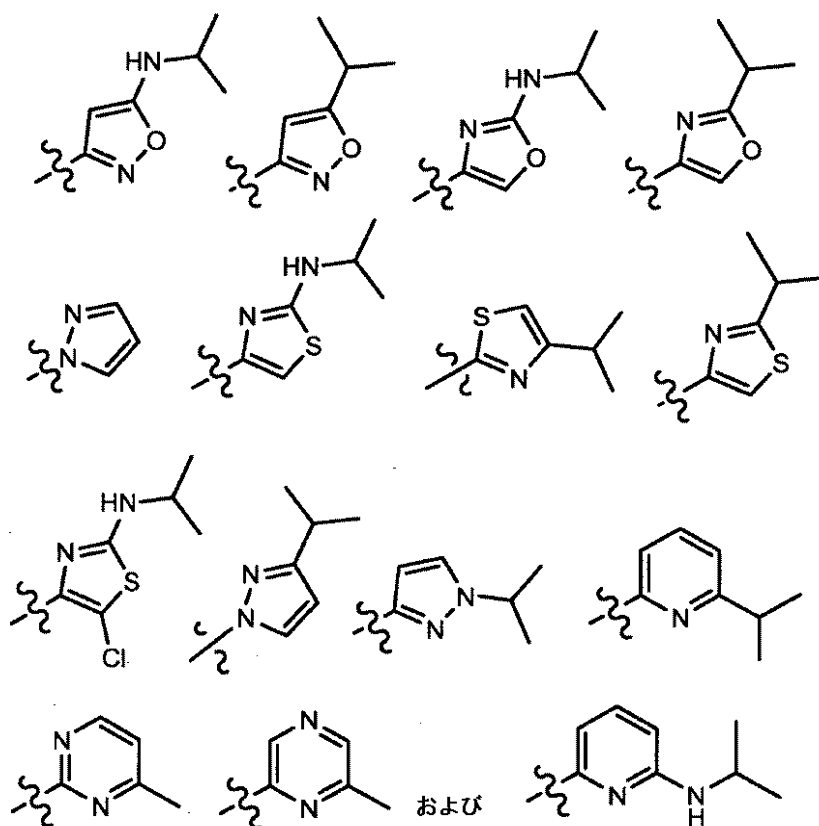
30

から選択される、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

各 R_c は、

【化 3 9 7】



10

20

から選択される、項目 2 1～2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R_b は、H、F、Cl、Br、メチル、またはトリフルオロメチルである、項目 2 1～2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 2 9)

R_b は、H、F、Cl、メチル、またはトリフルオロメチルである、項目 2 1～2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

R_a は、H、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、N-(2-シアノエチル)アミノ、N-(3, 3, 3-トリフルオロエチル)アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-[N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エトキシ、2-モルホリノエトキシ、シクロプロピルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、または 2-(N, N-ジメチルアミノ)エトキシである、項目 2 1～2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 3 1)

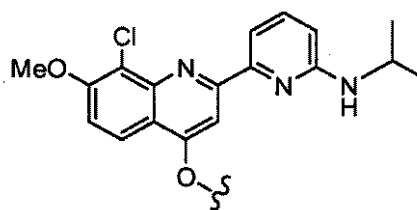
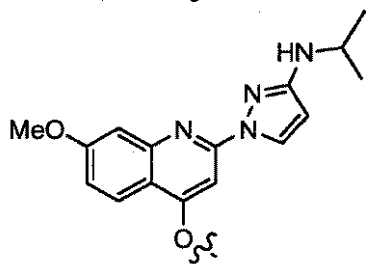
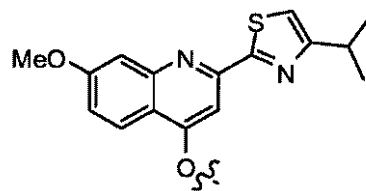
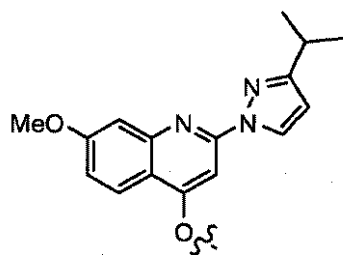
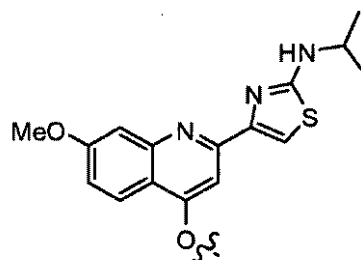
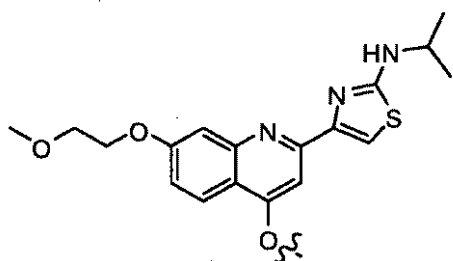
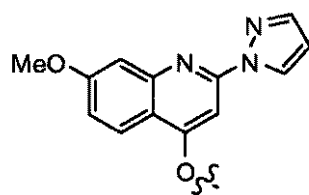
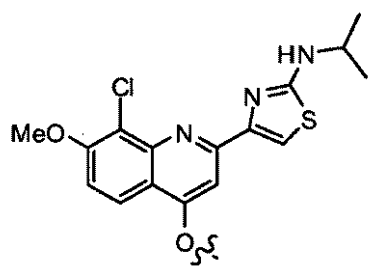
R_a は、H、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、N-(2-シアノエチル)アミノ、N-(3, 3, 3-トリフルオロエチル)アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、N, N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-[N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]エトキシ、または 2-モルホリノエトキシである、項目 2 1～2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 2)

Z^1 は、以下の構造：

50

【化 3 9 8】

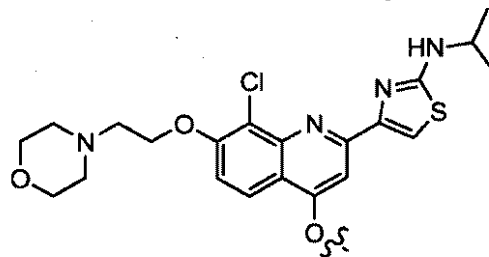
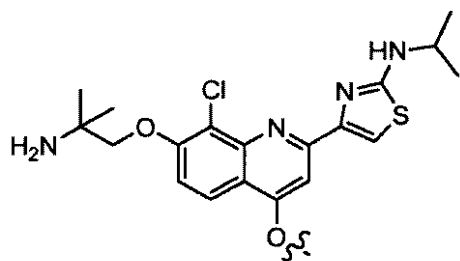
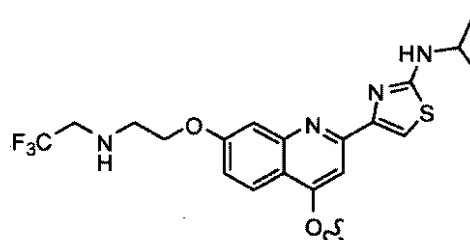
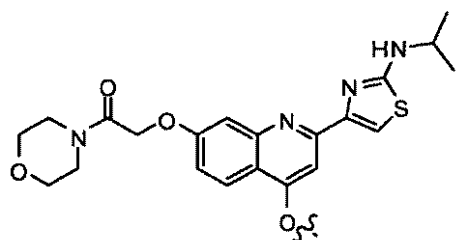
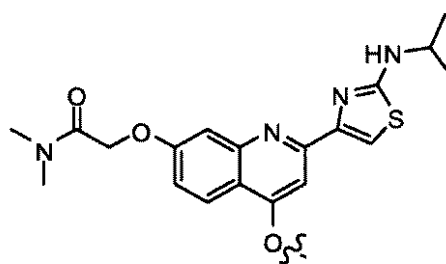
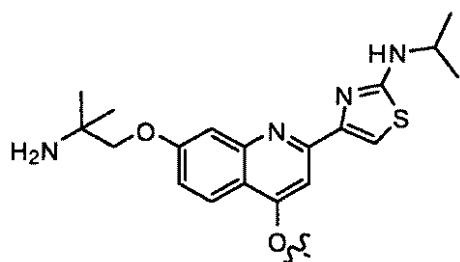
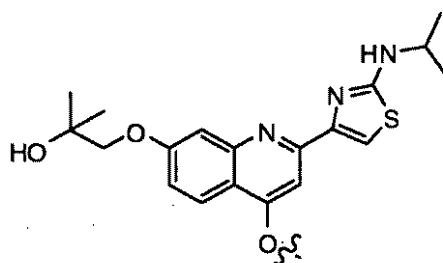
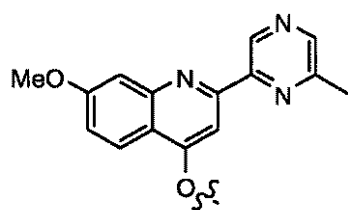
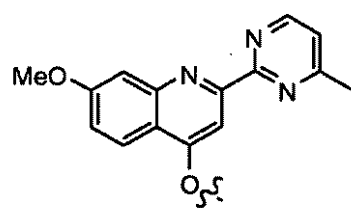
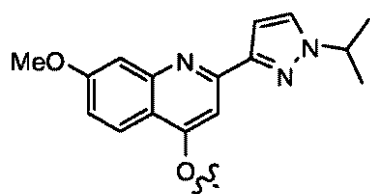


10

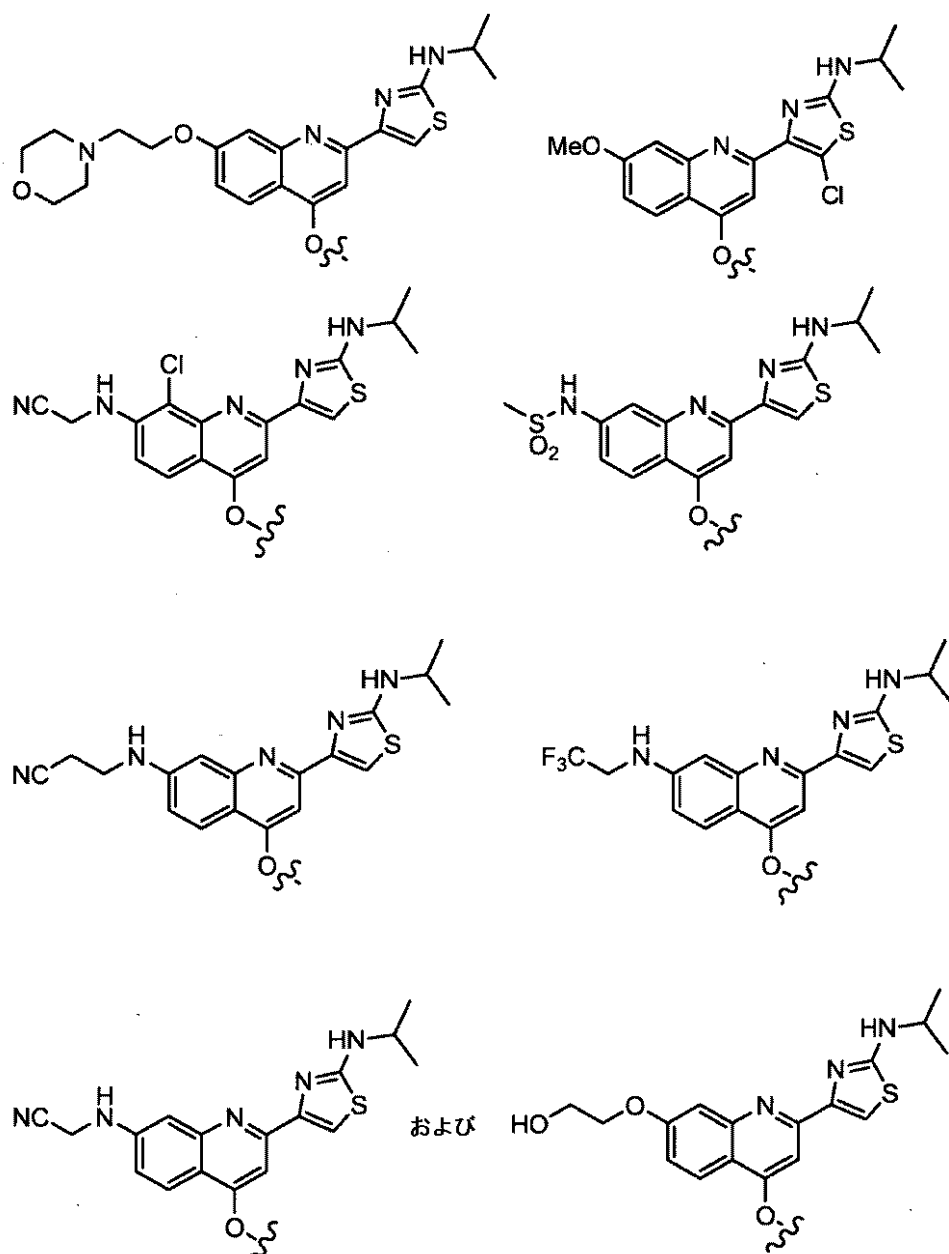
20

30

【化 3 9 9】



【化 4 0 0】



10

20

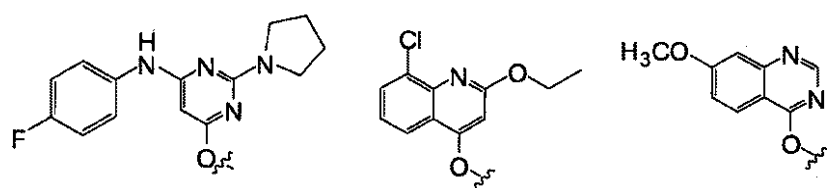
30

から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 3)

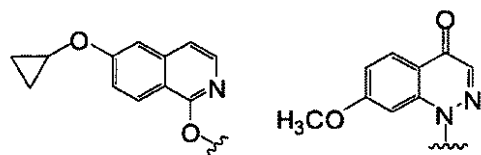
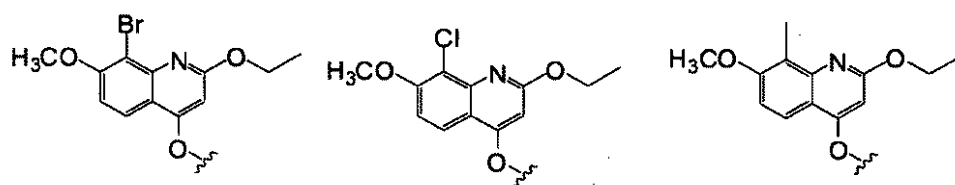
Z¹ は、以下の構造：

【化 4 0 1】

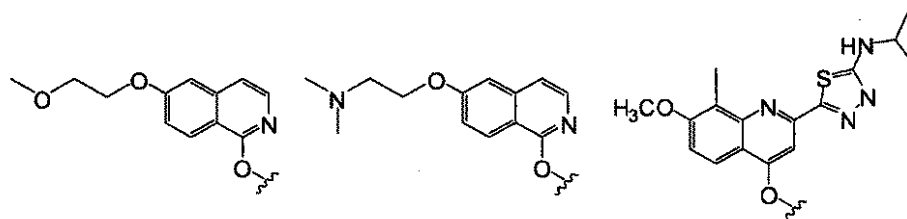


40

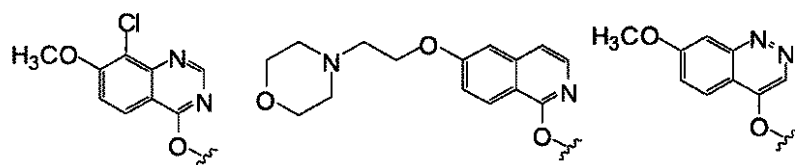
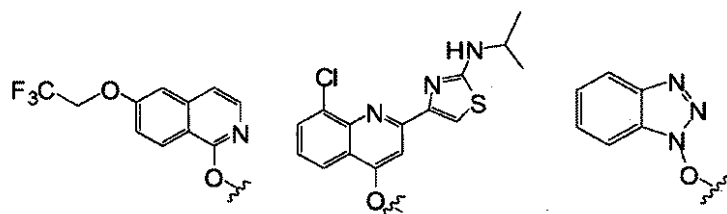
【化 4 0 2】



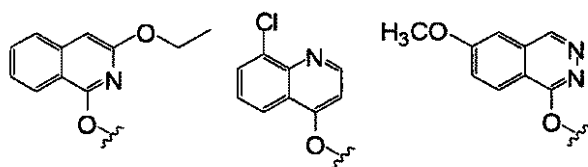
10



20

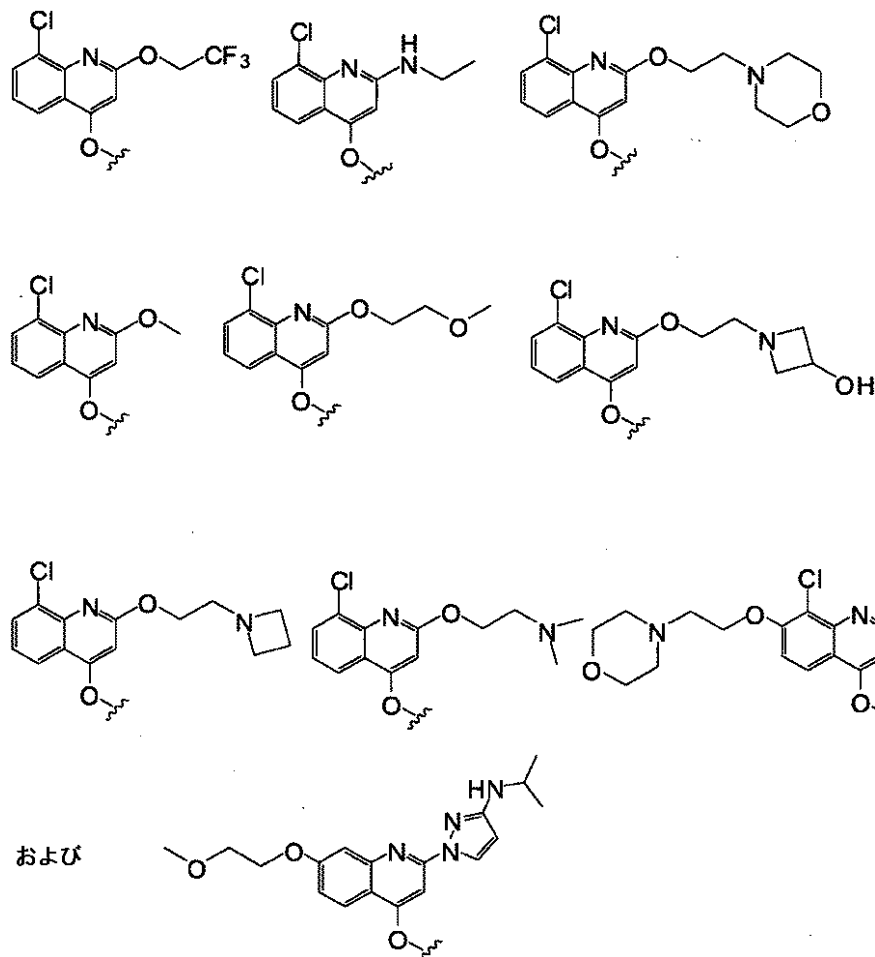


30



40

【化 4 0 3】



10

20

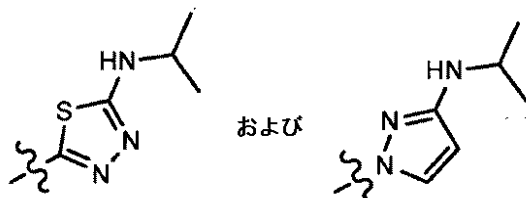
から選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 3 4)

各 R_c は、

【化 4 0 4】



40

から選択される、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 5)

R^f は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は 1 ~ 3 個の A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 6)

R^f はシクロプロピルであり、 R^f は、4 個までの A^3 で任意選択的に置換される、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 7)

R^f はシクロプロピルであり、 R^f は 1 個の A^3 によって任意選択的に置換される、項目 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 38)

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_h 、 R_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロまたはシアノで任意選択的に置換され、

10

各 R_d は、独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、(C1～10)アルキル、またはアリールであり、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルである、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 39)

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_h 、 R_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、

20

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルである、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 40)

R^f は、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2,6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2,2-ジメチルプロピル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、または1-メチルシクロプロピルである、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目 41)

R^f はシクロプロピルである、項目1～34のいずれか1項に記載の化合物。

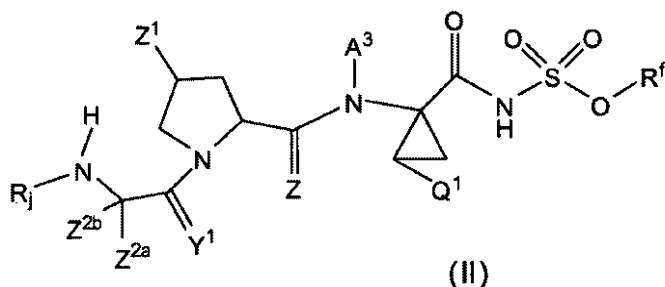
(項目 42)

R^f は1-メチルシクロプロピルである、項目2に記載の化合物。

(項目 43)

式 (I I) :

【化 405】

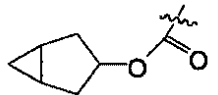


40

(式中、 R_j は、tert-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチルオキシカルボニル、tert-ブチル

50

アミノカルボニル、1-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、2-(N,N-ジメチルアミノ)-1-1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1-1-ジメチルエトキシカルボニル、テトラヒドロフル-3-イルオキシカルボニル、または
【化406】



である)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、項目1
~42のいずれか1項に記載の化合物。

(項目44)

Q^1 は、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、または(C2~10)アルキニルであり、 Q^1 は R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒にあって複素環を形成し、該複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C1~10)アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、該アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、(C1~10)アルコキシ、(C1~10)アルカノイルオキシ、(C1~10)アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロ、(C1~6)アルコキシ、または NR_wR_x で任意選択的に置換され、

R_d および R_e は、それぞれ独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、(C1~10)アルキル、またはアリールであり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、(C1~10)アルコキシ、(C1~10)アルカノイルオキシ、または(C1~10)アルコキシカルボニルであり、該(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、(C1~10)アルコキシ、(C1~10)アルカノイルオキシ、または(C1~10)アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C1~10)アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒にあってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、または(C1~10)アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1~10)アルコキシ、(C1~10)アルカノイルオキシ、または(C1~10)アルコキシカルボニルであり、該(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、(C1~10)アルコキシ、(C1~10)アルカノイルオキシ、または(C1~10)アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C1~10)アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒にあってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、該ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオ

10

20

30

40

50

モルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

各 R_w および R_x は、独立して、Hまたは(C1~10)アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒にアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、該環は、ヒドロキシルで任意選択的に置換される、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目45)

ZはOであり、 Y^1 はOであり、 Z^{2a} または Z^{2b} のうちの1つは水素である、項目43に記載の化合物。

(項目46)

Q^1 は、ビニル、エチル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、または2-シアノエチルである、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

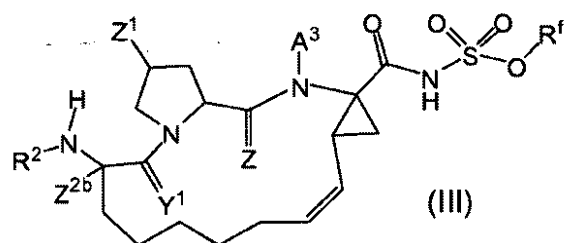
(項目47)

Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒に12~18員の複素環を形成し、該複素環は、1つまたは複数のオキソ($=O$)または A^3 で任意選択的に置換されていてもよい、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目48)

式(III)：

【化407】

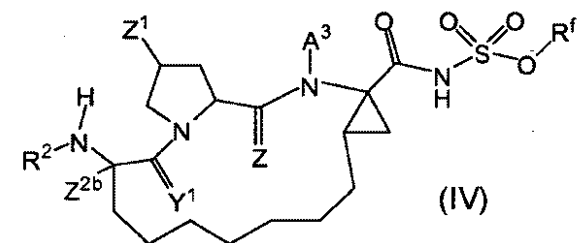


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目49)

式(IV)：

【化408】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目50)

Z^{2a} は、tert-ブチル、1-メチルシクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-メチルシクロヘキシル、4,4-ジフルオロシクロヘキシル、2,2,2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチル、またはシクロプロピルである、項目1~43のいずれか1項に記載の化合物。

(項目51)

R^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換された、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)-$ 、または $-S(O)-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)-$ 、

b) (C2～10)アルキル、(C3～7)シクロアルキル、または(C1～4)アルキル-(C3～7)シクロアルキル、ここで、該シクロアルキルおよびアルキル-シクロアルキルは、(C1～3)アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

該アルキル、シクロアルキル、およびアルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C1～4)アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各該アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各該シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように $-O-$ で任意選択的に置換されていてもよい、

c) フェニル、(C1～3)アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C1～3)アルキル-ヘテロアリール、

ここで、該ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、該フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C1～4)アルキル、O-(C1～4)アルキル、S-(C1～4)アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH$ ((C1～4)アルキル) および $-N$ ((C1～4)アルキル)、 $-CONH_2$ 、および $-CONH$ -(C1～4)アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、該(C1～3)アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよい、

d) $-S(O)_2(A^3)-$ 、または

e) $-C(Y^1)-X-Y$ から選択され、

R^3 はHまたは(C1～6)アルキルであり、

Y^1 は、独立して、O、S、N(A^3)、N(O)(A^3)、N(OA³)、N(O)(OA³)、またはN(N(A^3)(A^3))であり、

Zは、O、S、またはNR³であり、

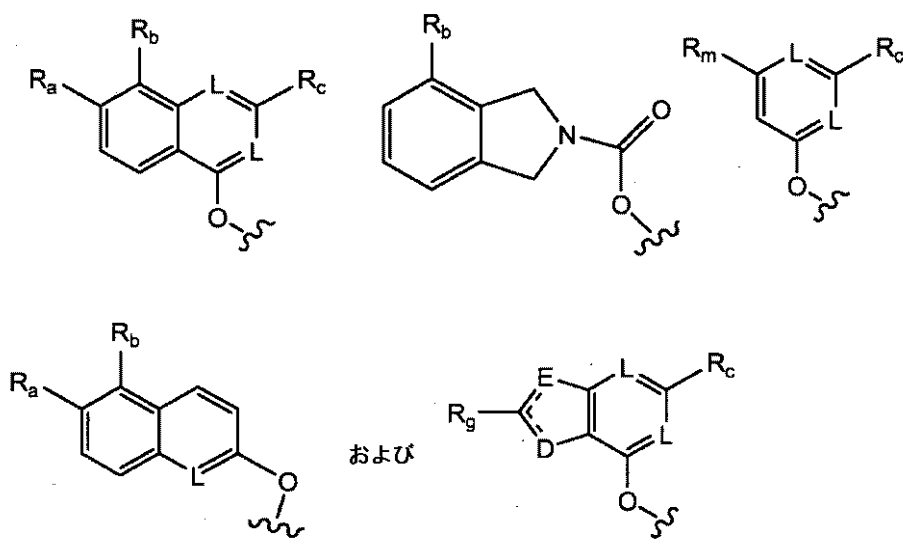
Z¹ は、以下の構造：

10

20

30

【化 4 0 9】



10

から選択され、

20

各 R_a は、 R^4 、H、ハロ、トリフルオロメトキシ、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2NR_s R_t$ 、または (C1~10) アルキルであり、ここで、該 (C1~10) アルキルの 1 つまたは複数の炭素原子は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR_k によって任意選択的に置換され、該 (C1~10) アルキルは、1 つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $NR_n R_p$ 、 $C(=O)NR_n R_p$ 、(C1~10) アルコキシ、カルボキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、 R_a および R_b がそれらが結合する原子と一緒に 1 つまたは複数の O、S、または NR_k を含む 5 員または 6 員の複素環を形成し、

各 R_b は、 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C1~10) アルキル、または XR^3 であり、

30

各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_d R_e$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2NR_s R_t$ 、(C1~10) アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

R_d および R_e は、それぞれ独立して、H または (C1~10) アルキルであり、

40

各 R_y は、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ であり、

各 R_k は、H、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2NR_s R_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ であり、

各 R_u は、H、 A^3 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、または $S(=O)_2NR_s R_t$ であり、

50

各 R_m は、1つまたは複数の F、Cl、Br、I、(C1~10) アルキル、または (C1~10) アルコキシで任意選択的に置換された、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、(C1~10) アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

各 L は、独立して、CH または N であり、

E または D のうちの一方は O、S、または NR_y であり、他方の E または D は CR_u または N であり、

Z^{2b} は、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニルであり、

Q^1 は、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、または (C2~10) アルキニルであり、 Q^1 は R^4 または R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、該複素環は、1つまたは複数のオキソ (=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

各 X は、独立して、結合、O、S、または NR^3 であり、

Y は多炭素環または多複素環であり、該多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、(C1~10) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ であり、

各 Y^3 は、独立して、O、S、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C1~10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C1~10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、該ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

Z^{2a} は、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、ハロアルキル、(C1~10) アルキル- $S(=O)_2$ -(C1~10) アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子は O、S、または N から

10

20

30

40

50

選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の(C¹~10)アルキル、(C²~10)アルケニル、(C²~10)アルキニル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換されるか、Z^{2a}は、1つまたは複数のR¹、R²、Q¹、またはA³と複素環を任意選択的に形成し、

A³は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-Oアルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-Oシクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)Oアルキル、SR_r、S(O)R_r、S(O)₂R_r、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで、各A³は、1~4個の、R¹で任意選択的に置換された、-R¹、-P(Y¹)(OA²)(OA²)、-P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-P(Y¹)(A²)(OA²)、-P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、またはP(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-C(=O)N(A²)₂、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、-(CH₂)_m複素環、-(CH₂)_m-C(O)Oアルキル、-O(CH₂)_mOC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-(CH₂)_m-O-C(O)-Oシクロアルキル、-N(H)C(CH₃)C(O)Oアルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミドで任意選択的に置換されていてもよく、

任意選択的に、A³およびQ¹のそれぞれ独立した例が1つまたは複数のA³基またはQ¹基と一緒に環を形成することができ、

A²は、PRT、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーロキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各A²はA³で任意選択的に置換され、

R^fは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、R^fは1つまたは複数のR_gで任意選択的に置換され、

各R_gは、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、NR_hR_i、-C(=O)NR_hR_iであり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、

10

20

30

40

50

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、
 m は 0 ～ 6 である、項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目 5 2)

X は、O、S、または NR^3 である、項目 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 3)

X は O である、項目 1 ～ 5 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 4)

Y は多炭素環である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 5)

Y は多複素環である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 6)

Y は縮合炭素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 7)

Y は縮合複素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 8)

Y は 1 つまたは複数の二重結合を含む縮合炭素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5 9)

Y は 1 つまたは複数の二重結合を含む縮合複素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 0)

Y は架橋炭素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 1)

Y は架橋複素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 2)

Y は 1 つまたは複数の二重結合を含む架橋炭素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 3)

Y は 1 つまたは複数の二重結合を含む架橋複素環系である、項目 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6 4)

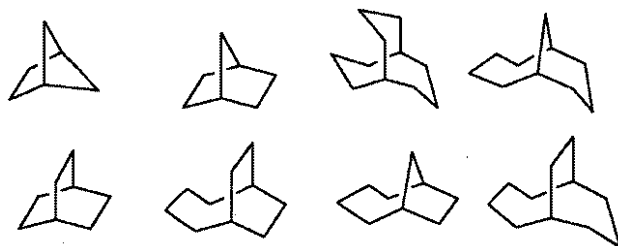
Y は、

10

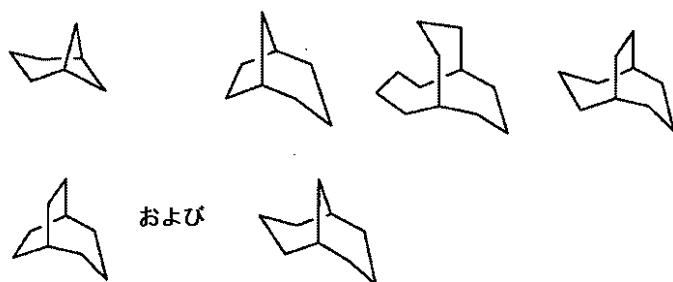
20

30

【化 4 1 0】



10



20

から選択される架橋環系を含み、

該架橋環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで任意選択的に置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換され、該環系は1つまたは複数の二重結合を任意選択的に含む、項目1~53のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目65)

前記環系は1つまたは複数の二重結合を含む、項目64に記載の化合物。

(項目66)

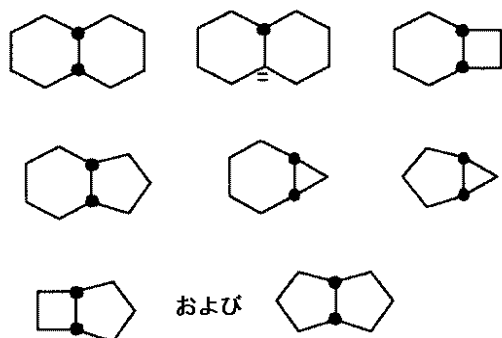
該架橋環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換される、項目64に記載の化合物。

40

(項目67)

Yは、

【化 4 1 1】



10

から選択される縮合環系を含み、

該縮合環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで任意選択的に置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換され、該環系は1つまたは複数の二重結合を任意選択的に含む、項目1~53のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目68)

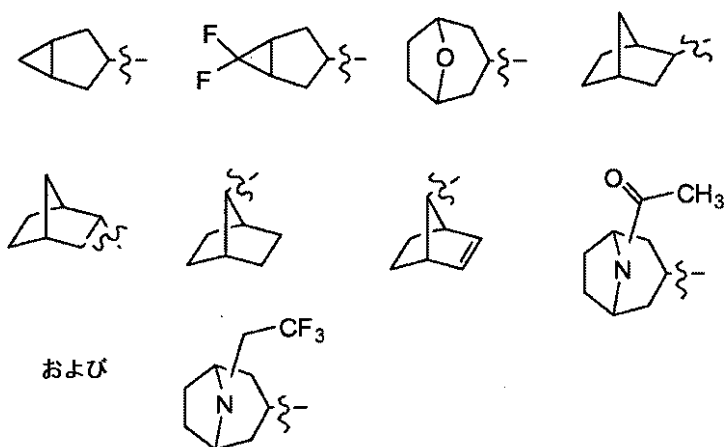
前記縮合環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換される、項目67に記載の化合物。

30

(項目69)

Yは、

【化 4 1 2】



40

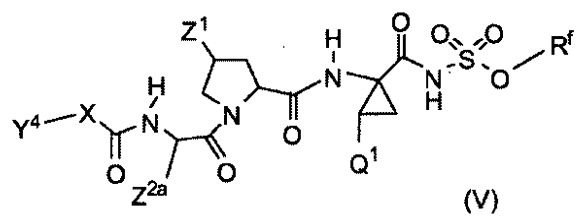
から選択される、項目1~53のいずれか1項に記載の化合物。

(項目70)

式(V)：

50

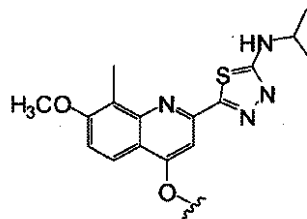
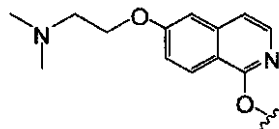
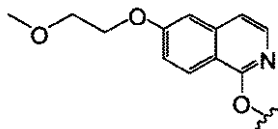
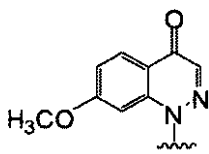
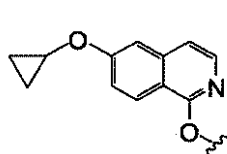
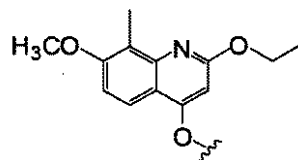
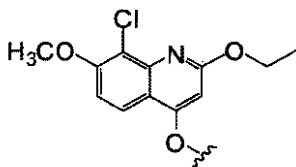
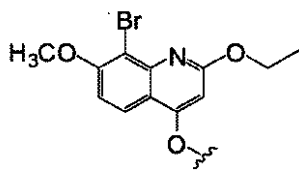
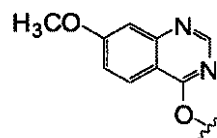
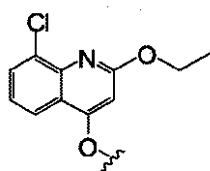
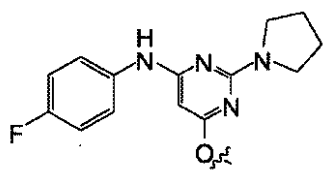
【化 4 1 3】



(式中、

 Z^1 は、以下の構造：

【化 4 1 4】



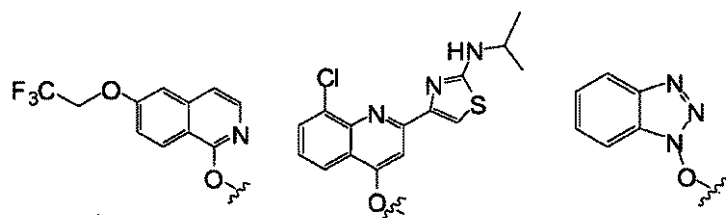
10

20

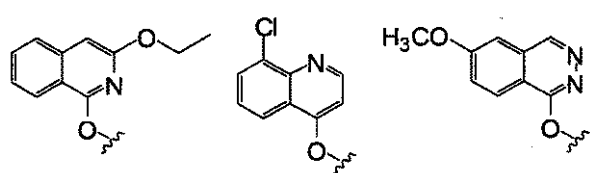
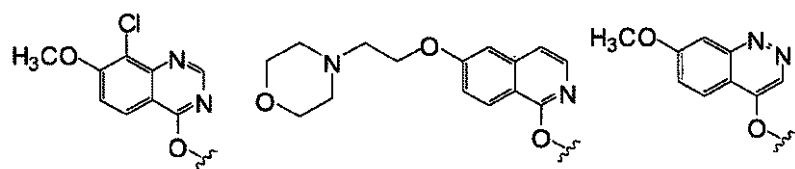
30

40

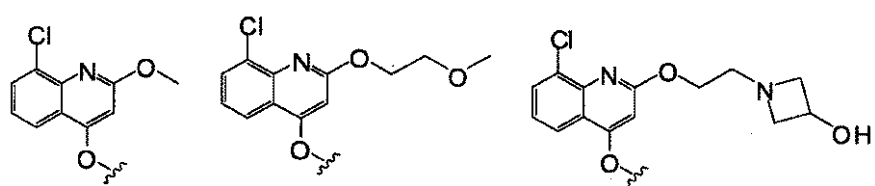
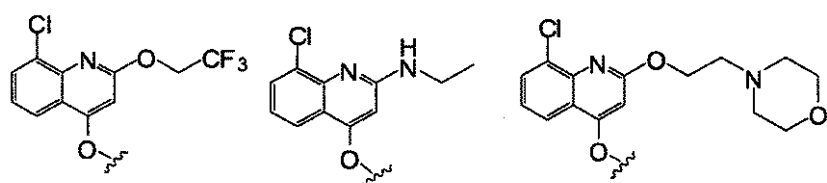
【化 4 1 5】



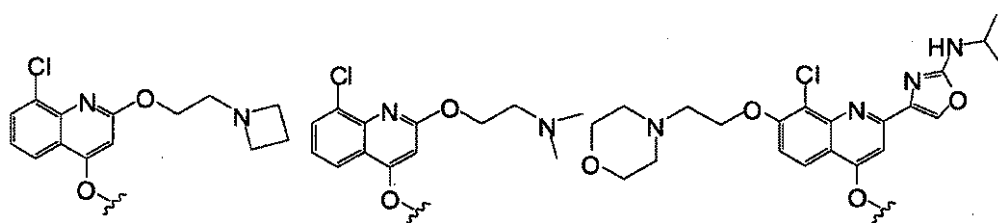
10



20

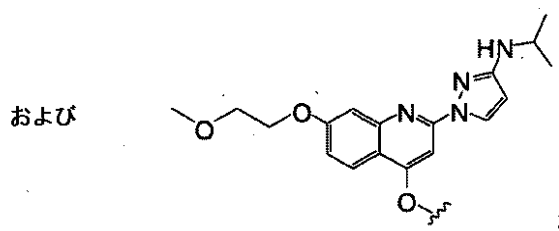


30



40

【化 4 1 6】



から選択され、

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

Q^1 は、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または(C 2～10) アルキニルであり、該(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または(C 2～10) アルキニルは、1つまたは複数の R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、該複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)またはハロで任意選択的に置換されていてもよく、

R^2 は $-C(=O)-X-Y^4$ であり、

Xは結合、O、S、またはNHであり、

Y^4 は、(C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環であり、該(C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環は、1つまたは複数の(C 1～10) アルキル、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、(C 1～10) アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

各 R_c は、シアノ、F、Cl、Br、 $S(O)_2R_r$ 、(C 1～10) アルコキシ、またはシクロアルキルであり、

各 R_d は、独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、(C 1～10) アルキル、またはアリールであり、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または(C 1～10) アルコキシカルボニルであり、該(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または(C 1～10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数のハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C 1～10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、(C 1～10) アルキルである)の化合物である、項目1に記載の化合物。

(項目 7 1)

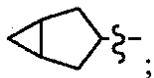
Xは結合であり、Y⁴は、ピロール-1-イル、モルホリノ、または(C 2～1 0)アルキルである、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 2)

R²は、ピロール-1-イルカルボニル、モルホリノカルボニル、または3, 3-ジメチルブタノイルである、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 3)

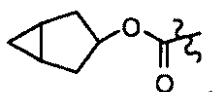
XはOであり、Y⁴は、tert-ブチル、シクロペンチル、1, 1-ジメチルエチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、シクロブチル、または

【化 4 1 7】

であり、Y⁴は、1つまたは複数の(C 1～1 0)アルキル、ハロ、(C 1～1 0)アルコキシ、トリフルオロメチル、またはNR_nR_pで任意選択的に置換される、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 4)

R²は、tert-ブトキシカルボニル、シクロペントキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、3-テトラヒドロフラニルオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、および

【化 4 1 8】

である、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 5)

Xは、NHおよび1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたY⁴ (C 2～1 0)アルキルである、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 6)

R²は、tert-ブチルアミノカルボニルまたは1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノカルボニルである、項目 7 0 に記載の化合物。

(項目 7 7)

R^fは、アルキル、アリール、シクロアルキルであり、R^fは、アルキル、ハロ、-C(=O)OR_d、またはトリフルオロメチルから独立して選択される1つまたは複数のR_gで任意選択的に置換され、R_gの各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換される、項目 7 0～7 6 のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 7 8)

R^fは、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-メチルシク

10

20

30

40

50

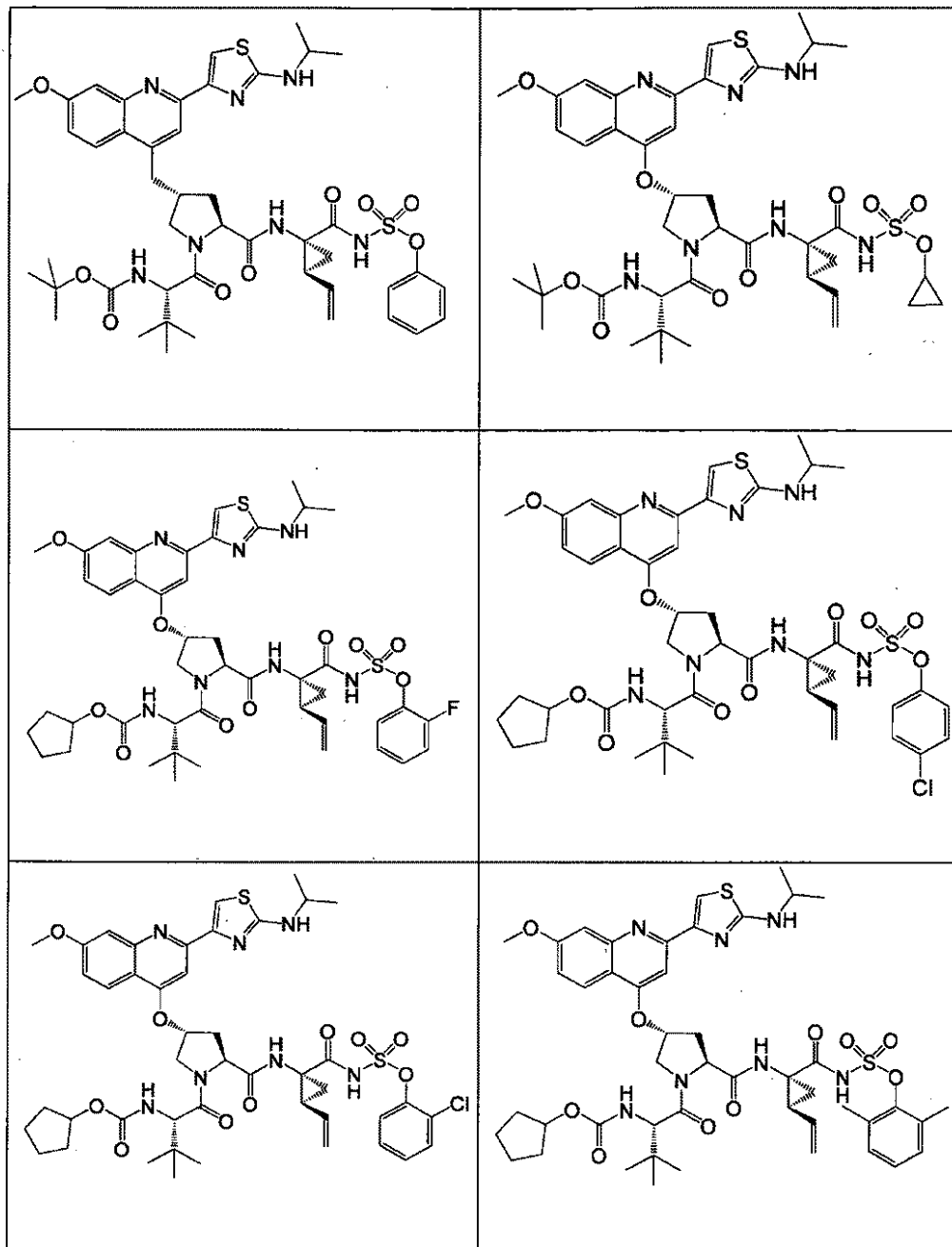
ロプロピル、1-イソプロピルシクロプロピル、1-プロピルシクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル、1-エチルシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、1-(メトキシメチル)シクロプロピル、1-(2-シアノエチル)シクロプロピル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)シクロプロピルである、項目70～76のいずれか1項に記載の化合物。

(項目79)

Q¹は、水素、メチル、エチル、ビニル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、2-メチルスルホニルエチル、またはシクロプロピルである、項目70～78のいずれか1項に記載の化合物。

(項目80)

【化419】



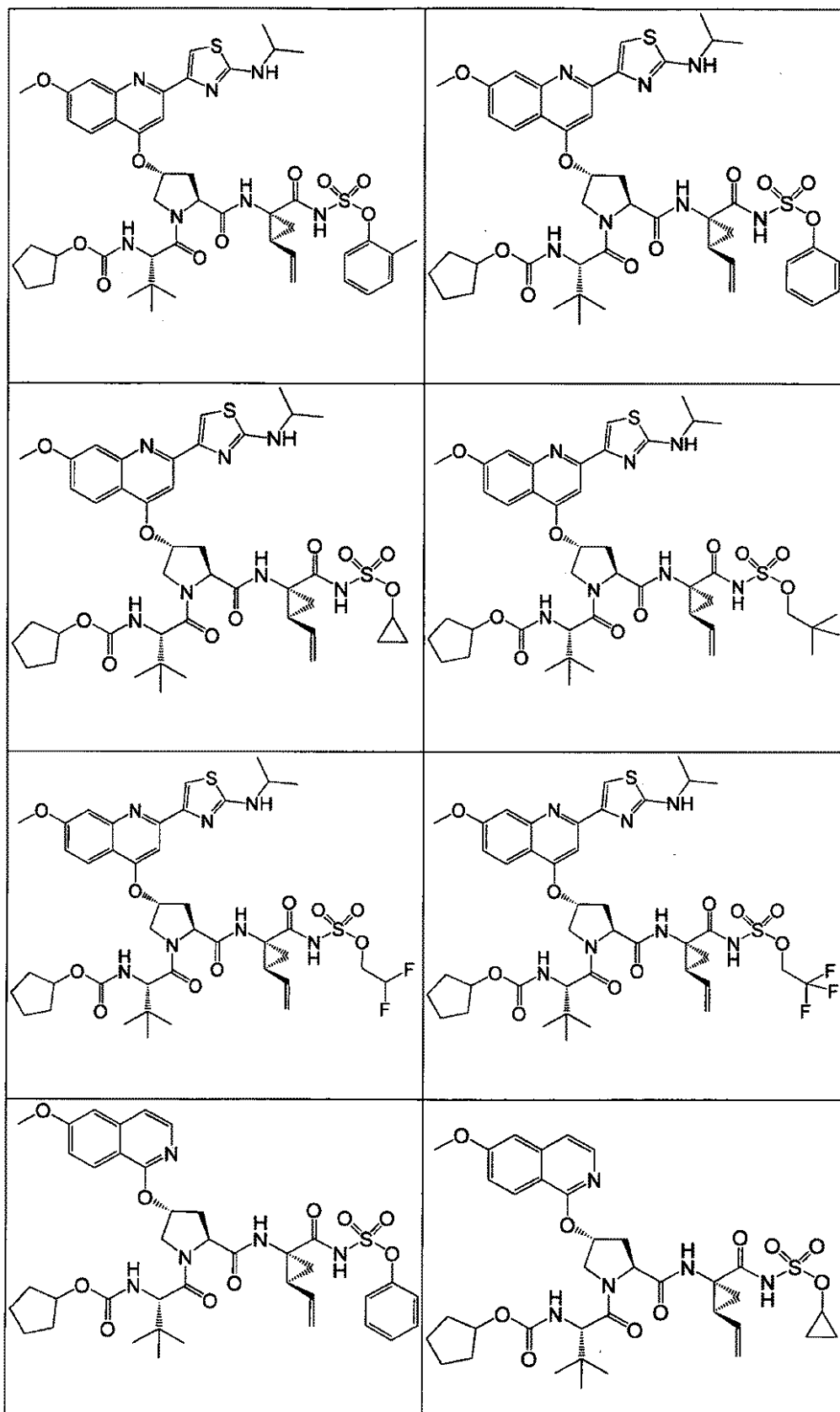
10

20

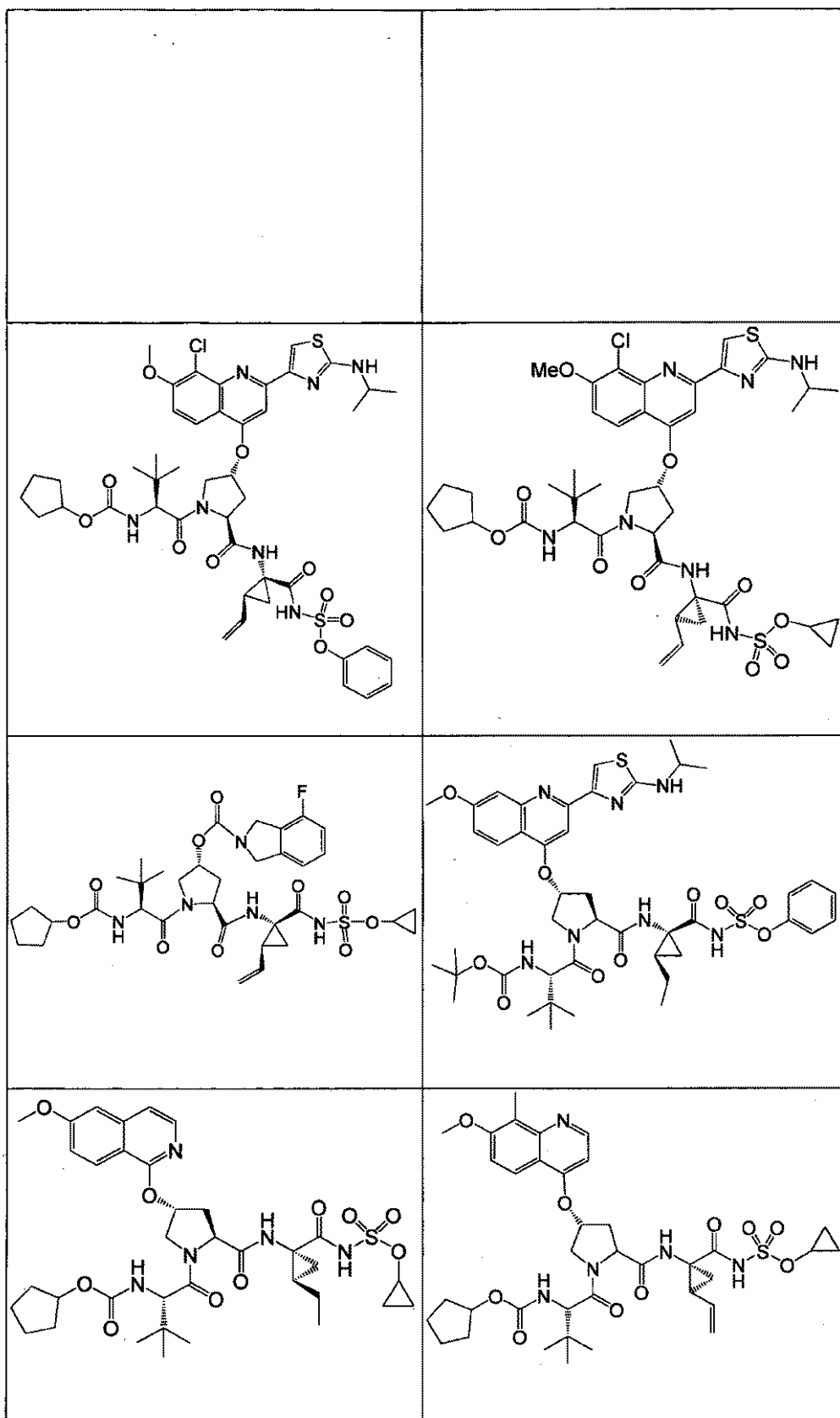
30

40

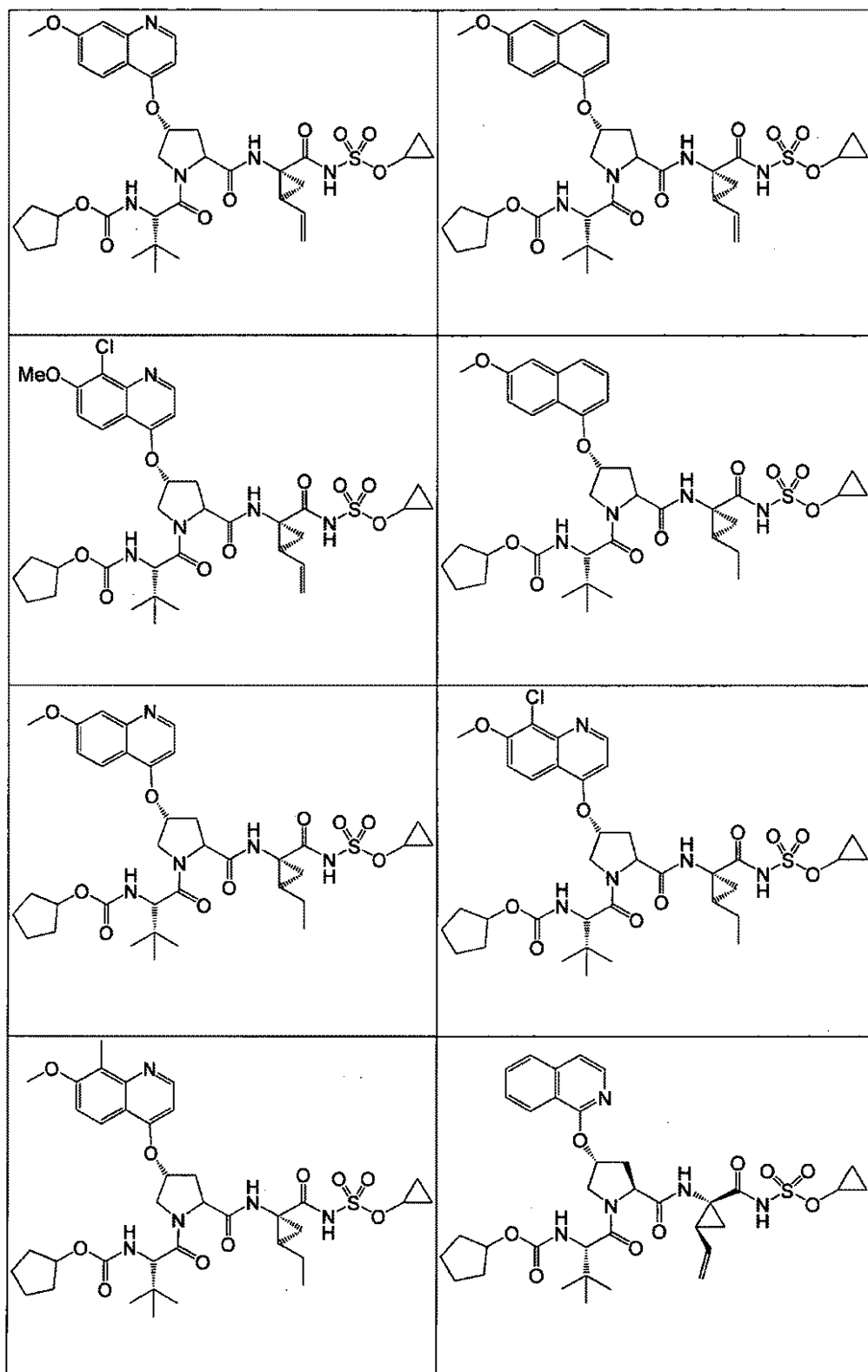
【化 4 2 0】



【化 4 2 1】



【化 4 2 2】



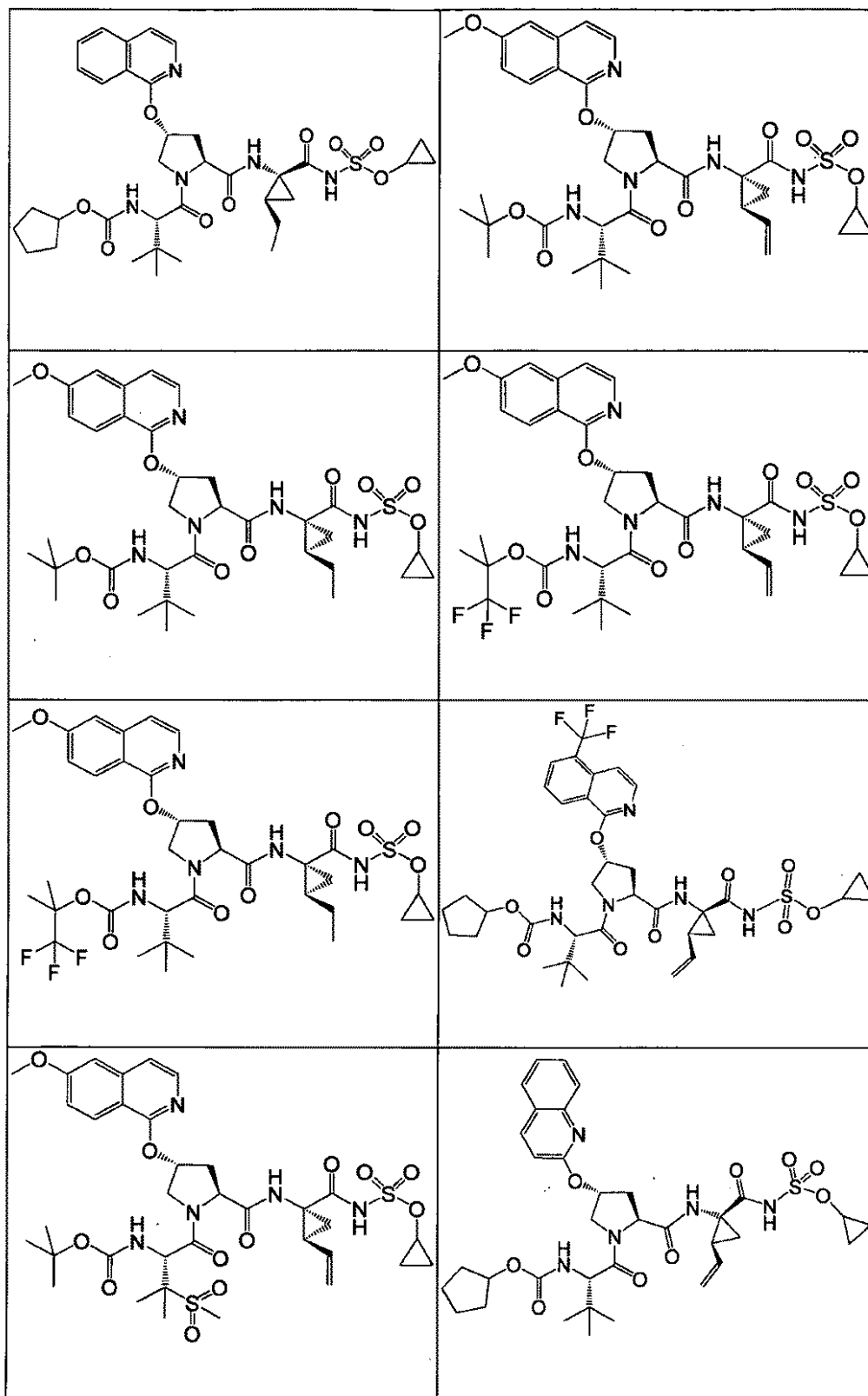
10

20

30

40

【化 4 2 3】



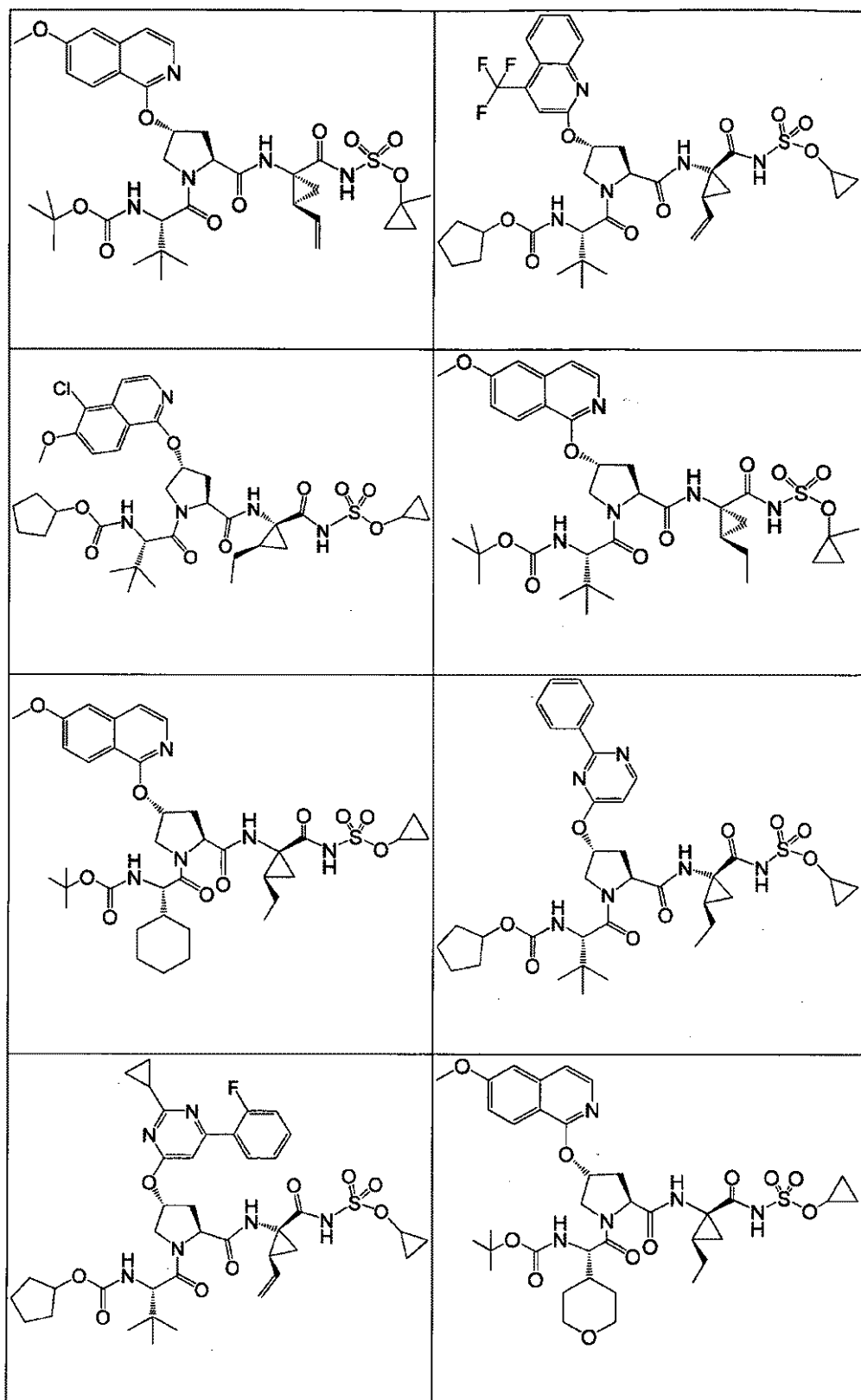
10

20

30

40

【化 4 2 4】



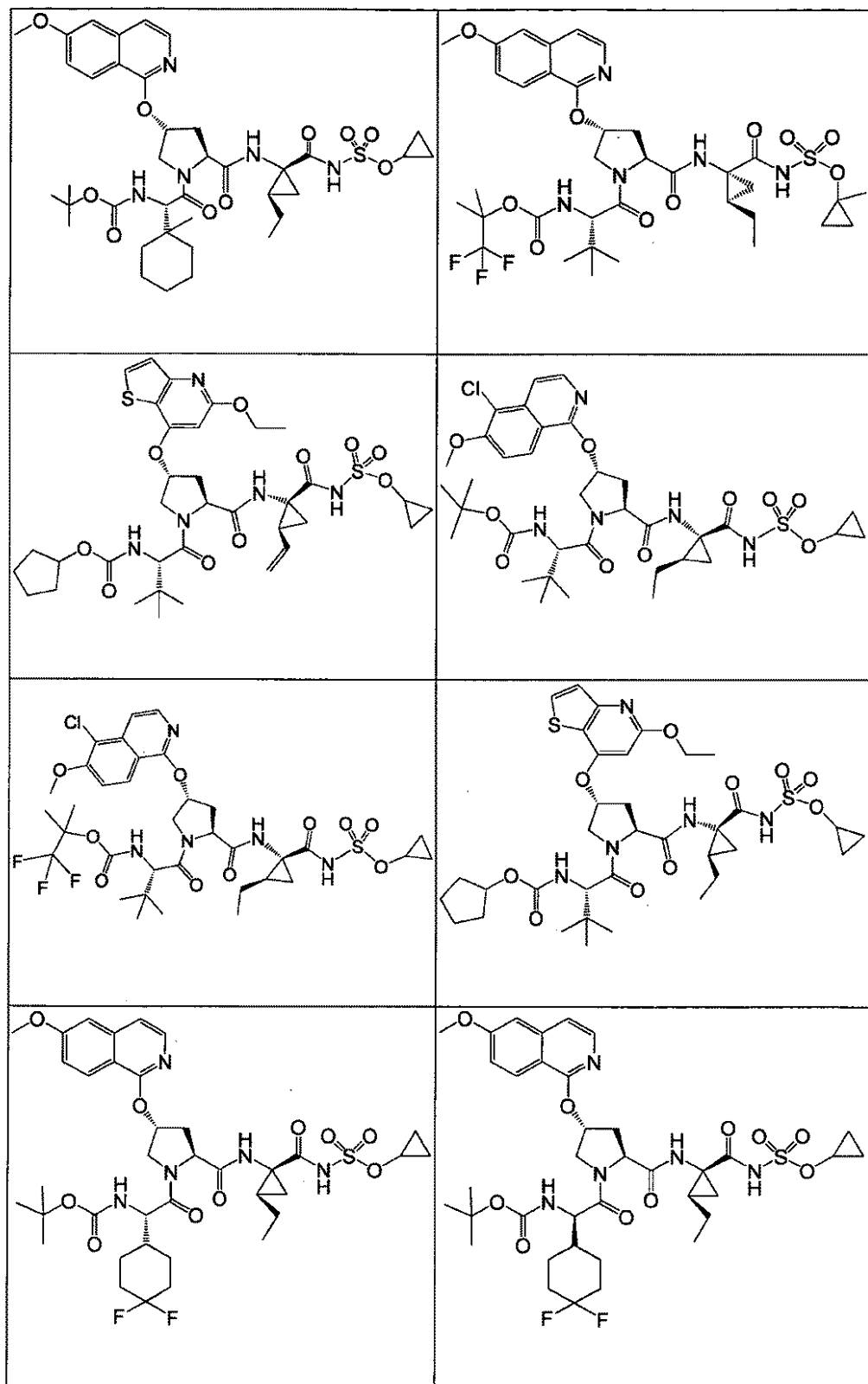
10

20

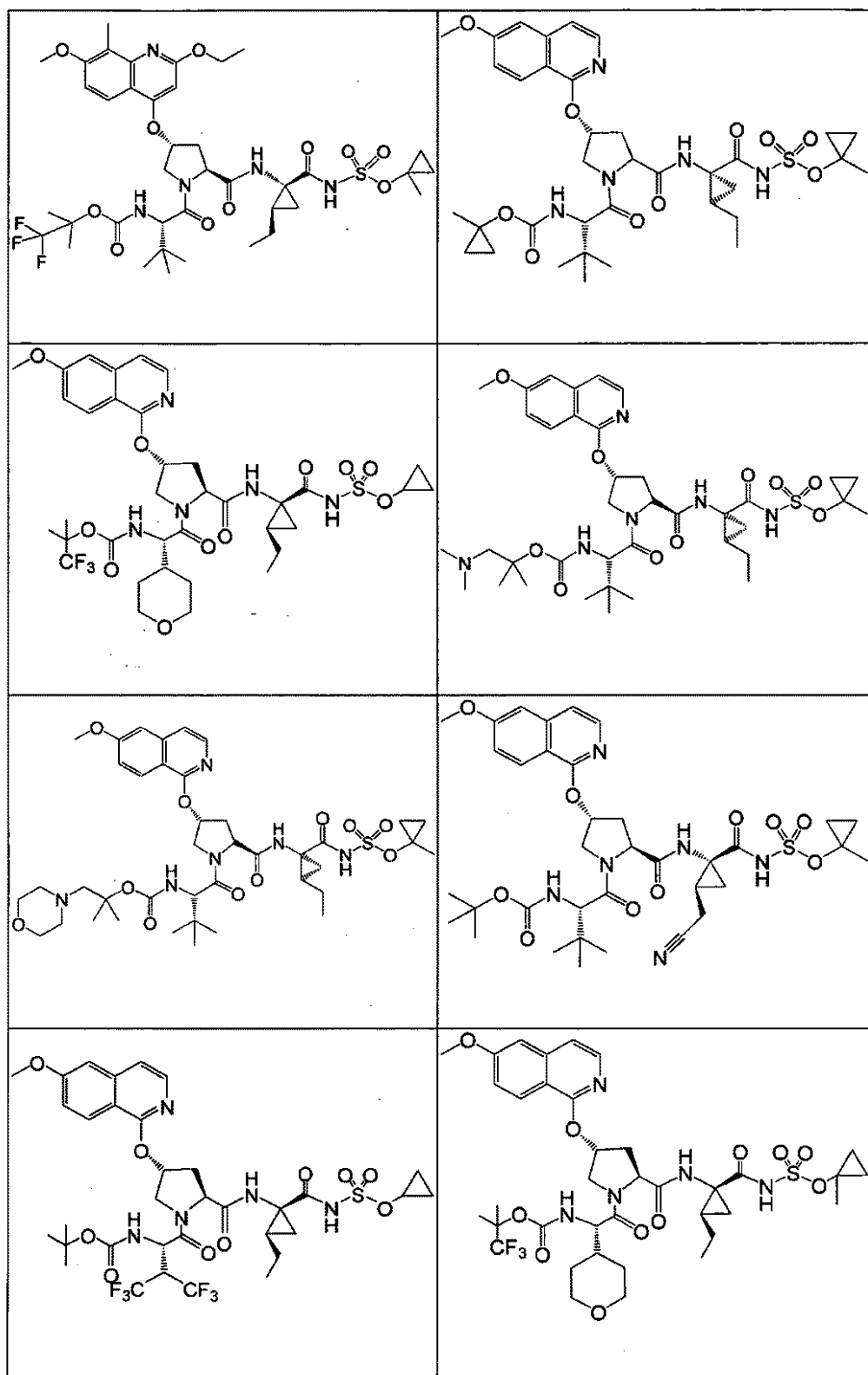
30

40

【化 4 2 5】



【化 4 2 6】



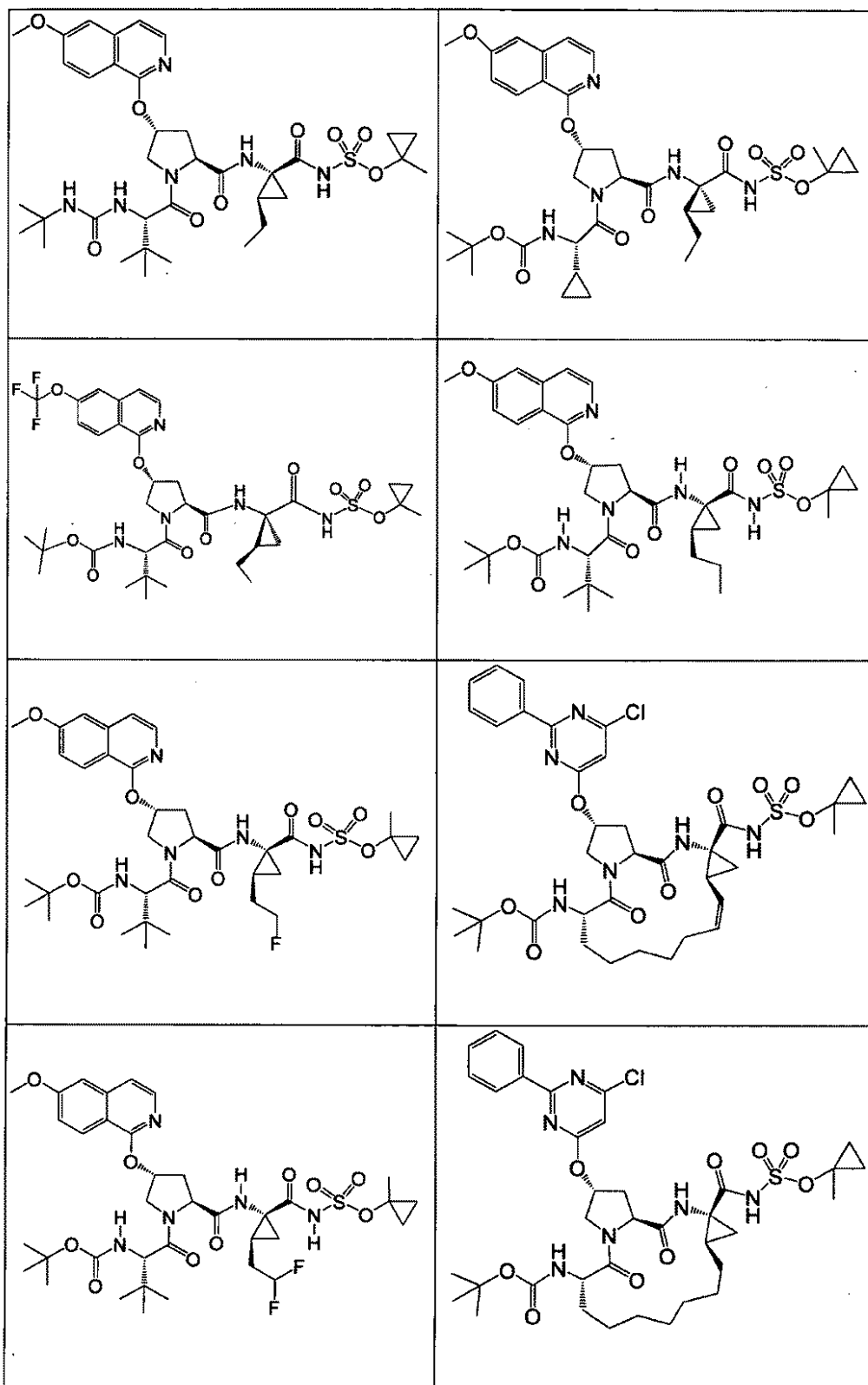
10

20

30

40

【化 4 2 7】



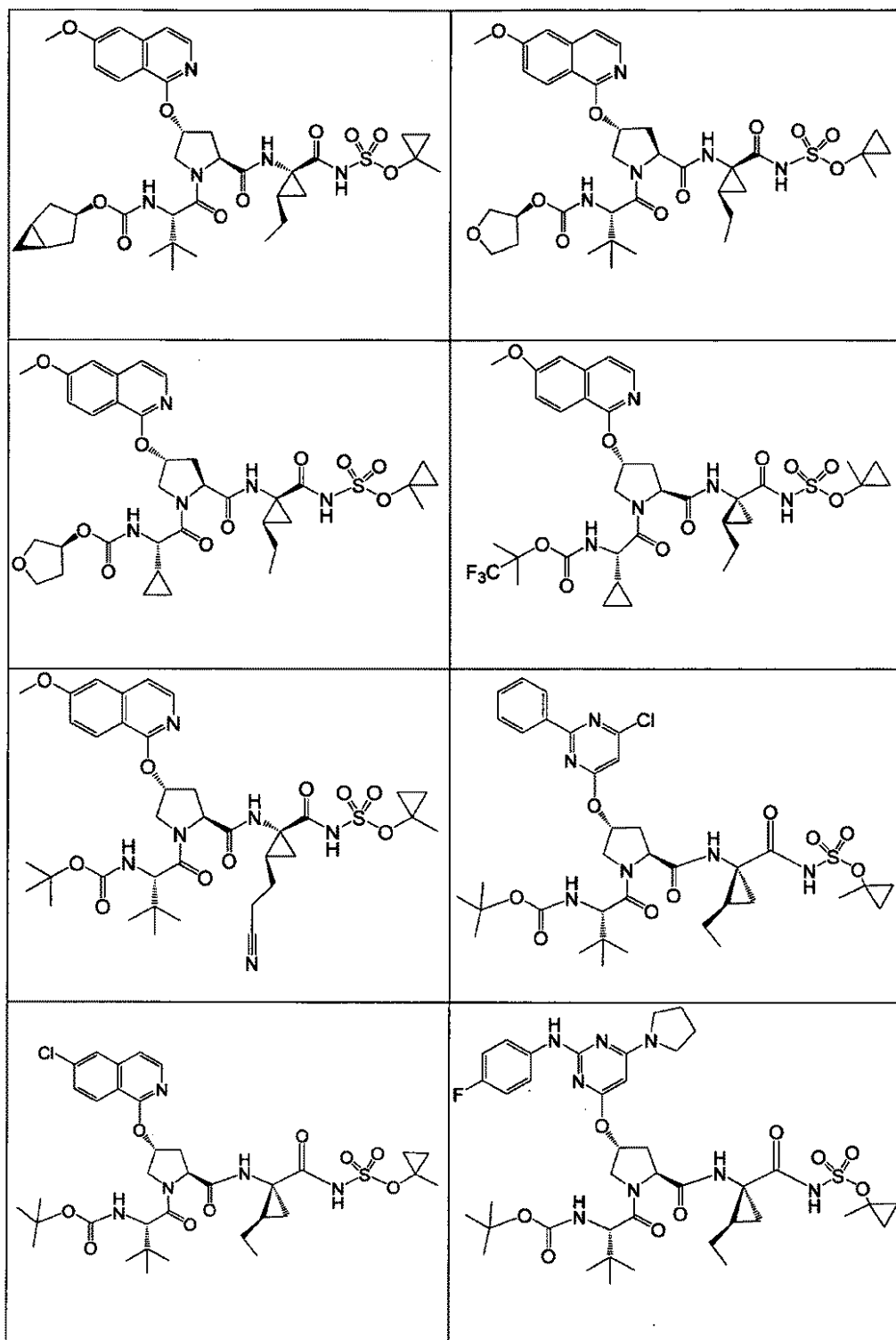
10

20

30

40

【化 4 2 8】



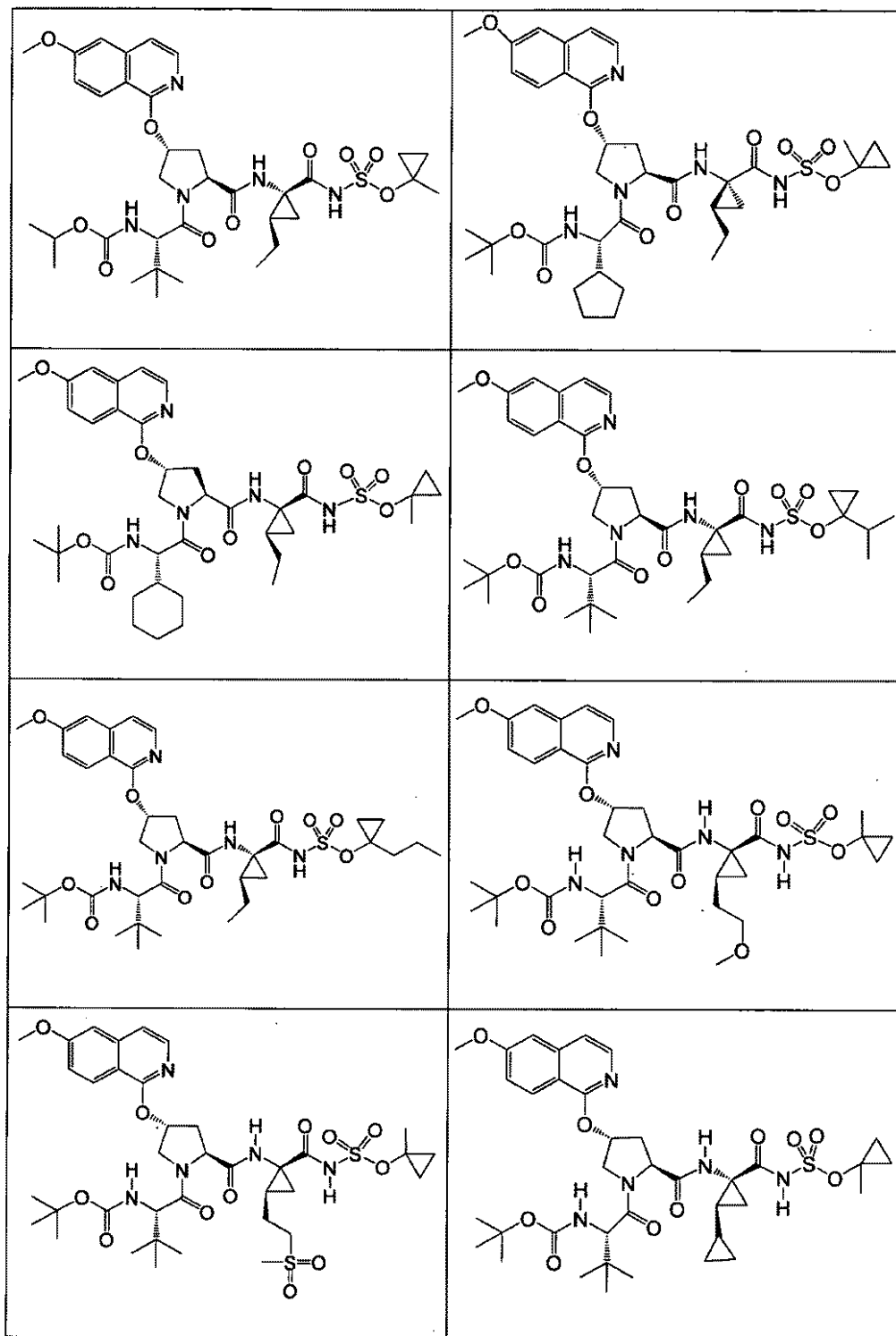
10

20

30

40

【化 4 2 9】



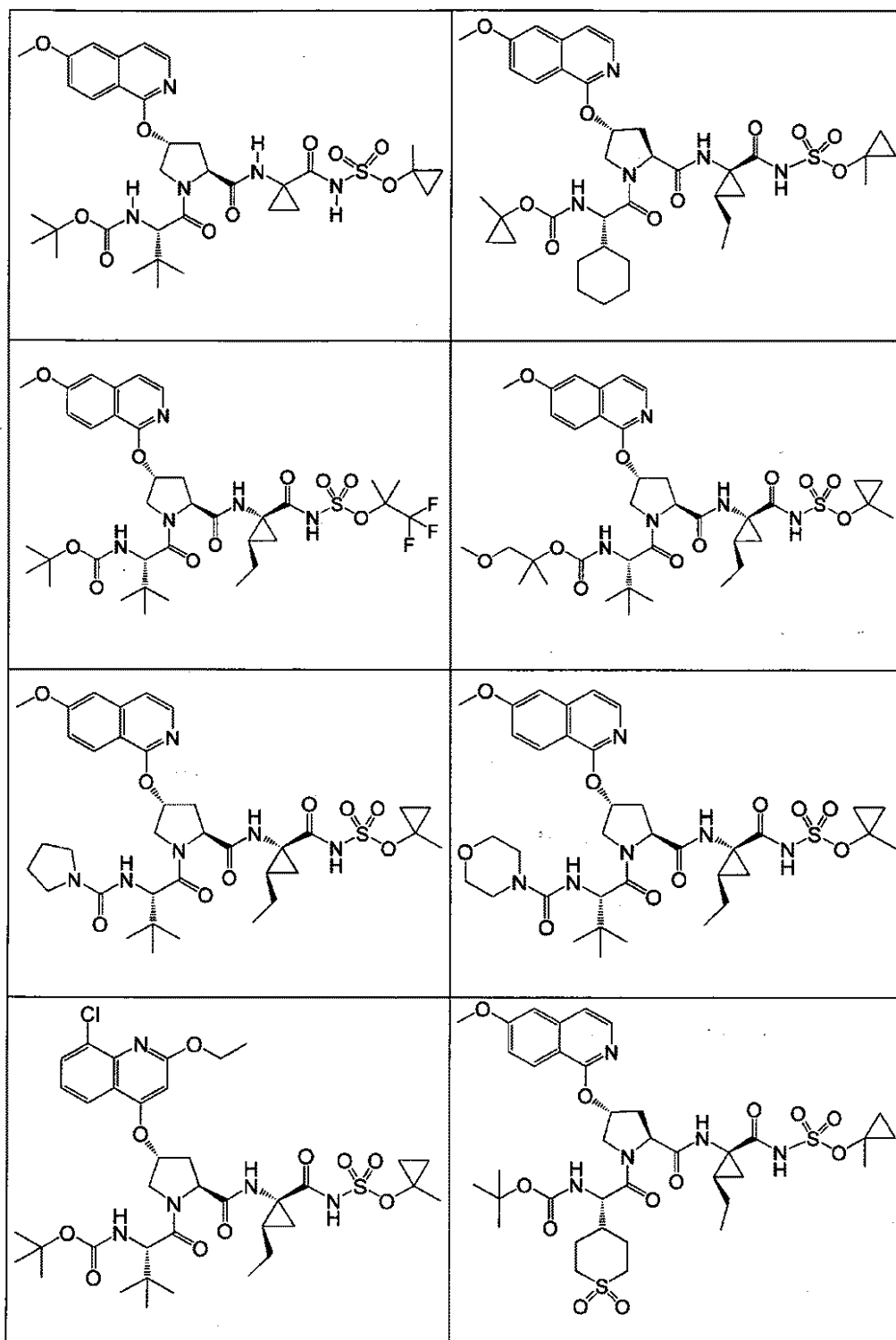
10

20

30

40

【化 4 3 0】



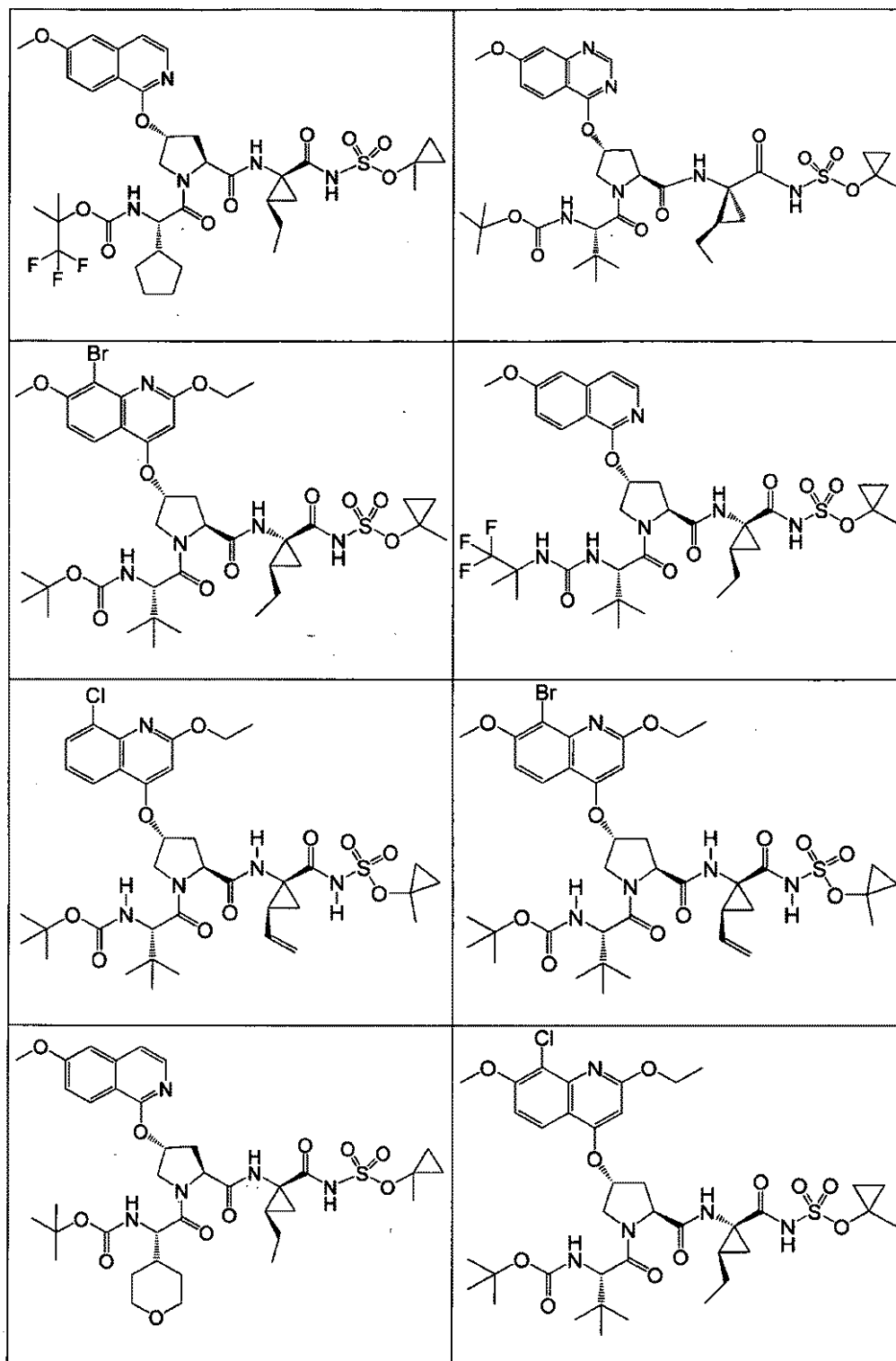
10

20

30

40

【化 4 3 1】



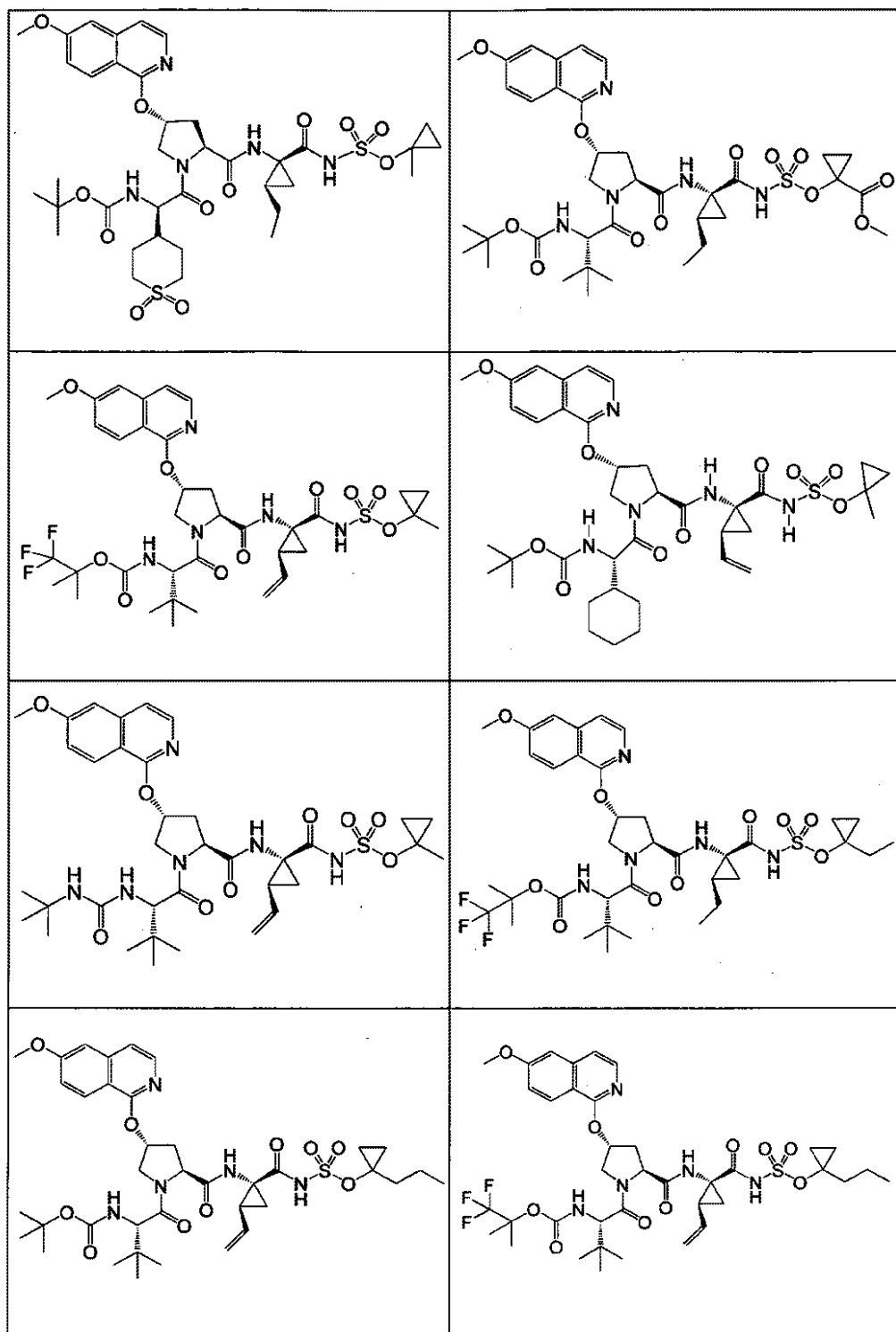
10

20

30

40

【化 4 3 2】



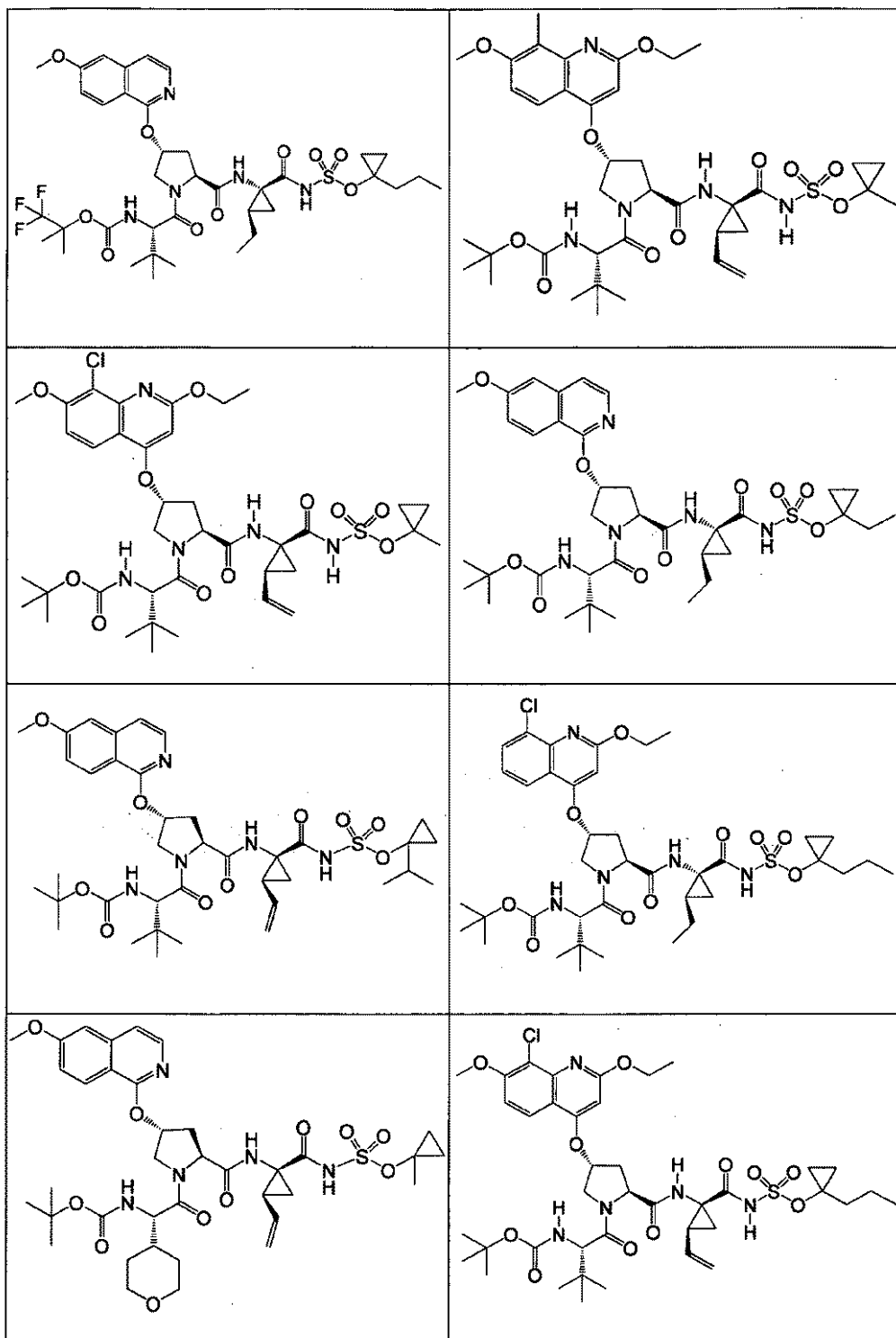
10

20

30

40

【化 4 3 3】



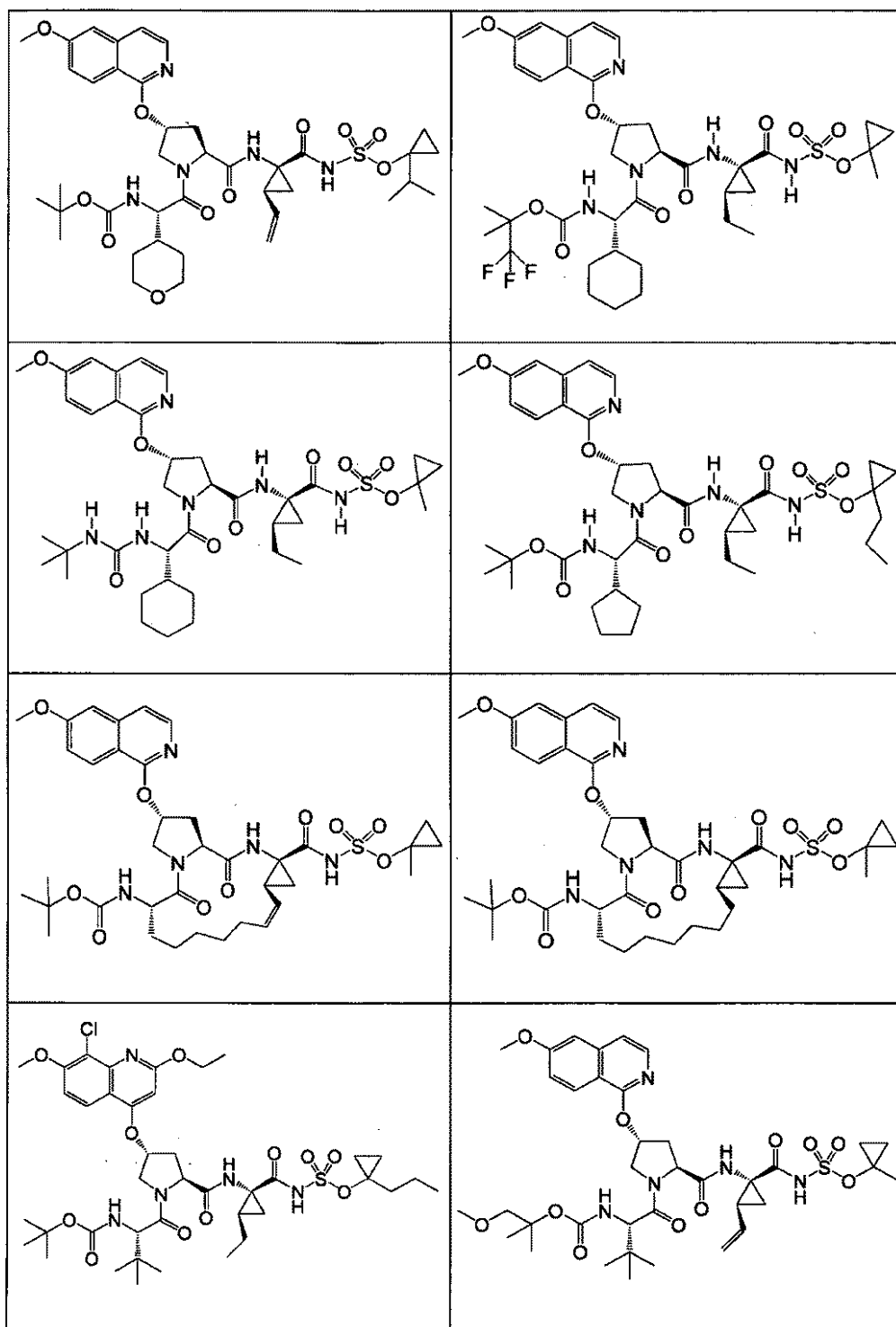
10

20

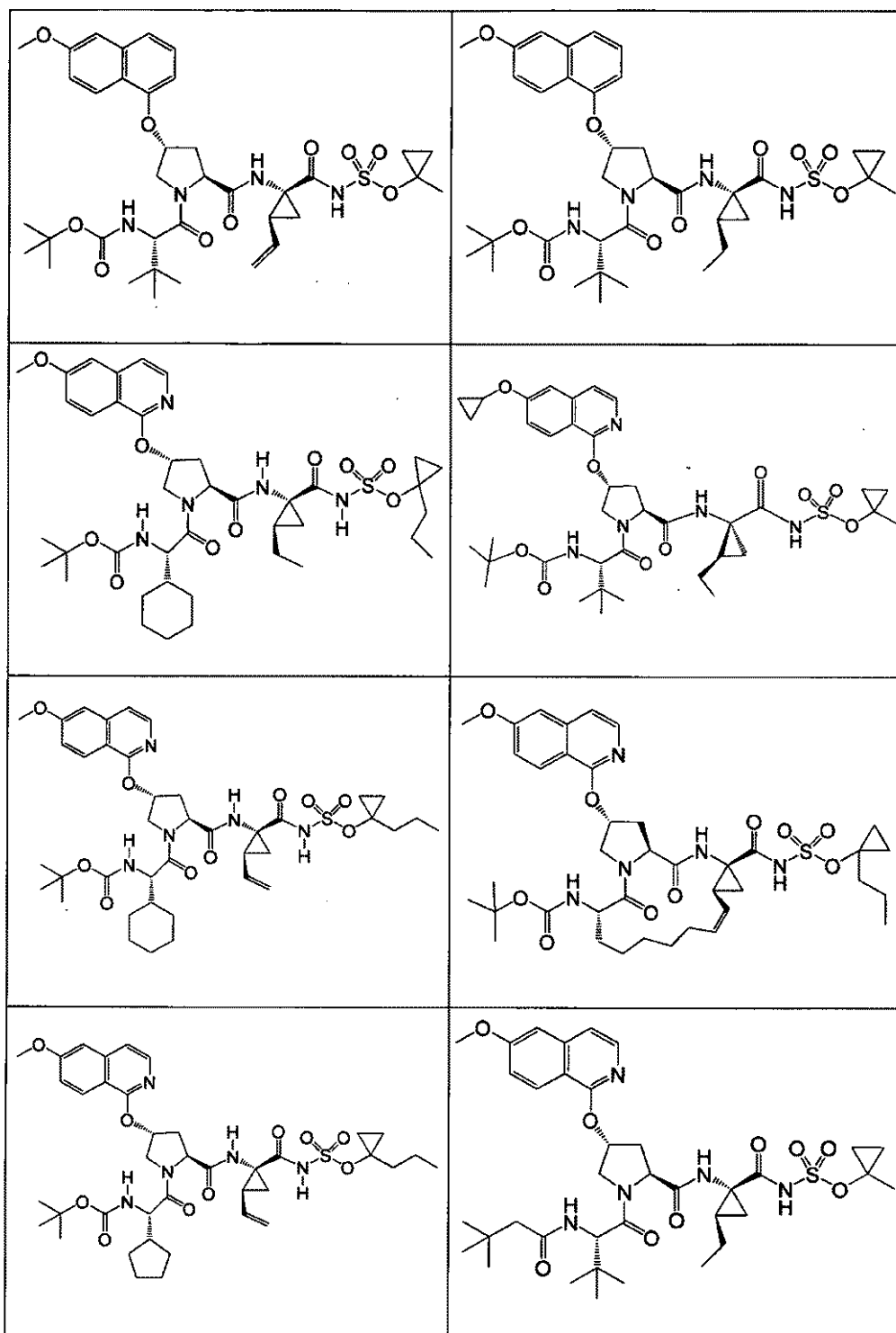
30

40

【化 4 3 4】



【化 4 3 5】



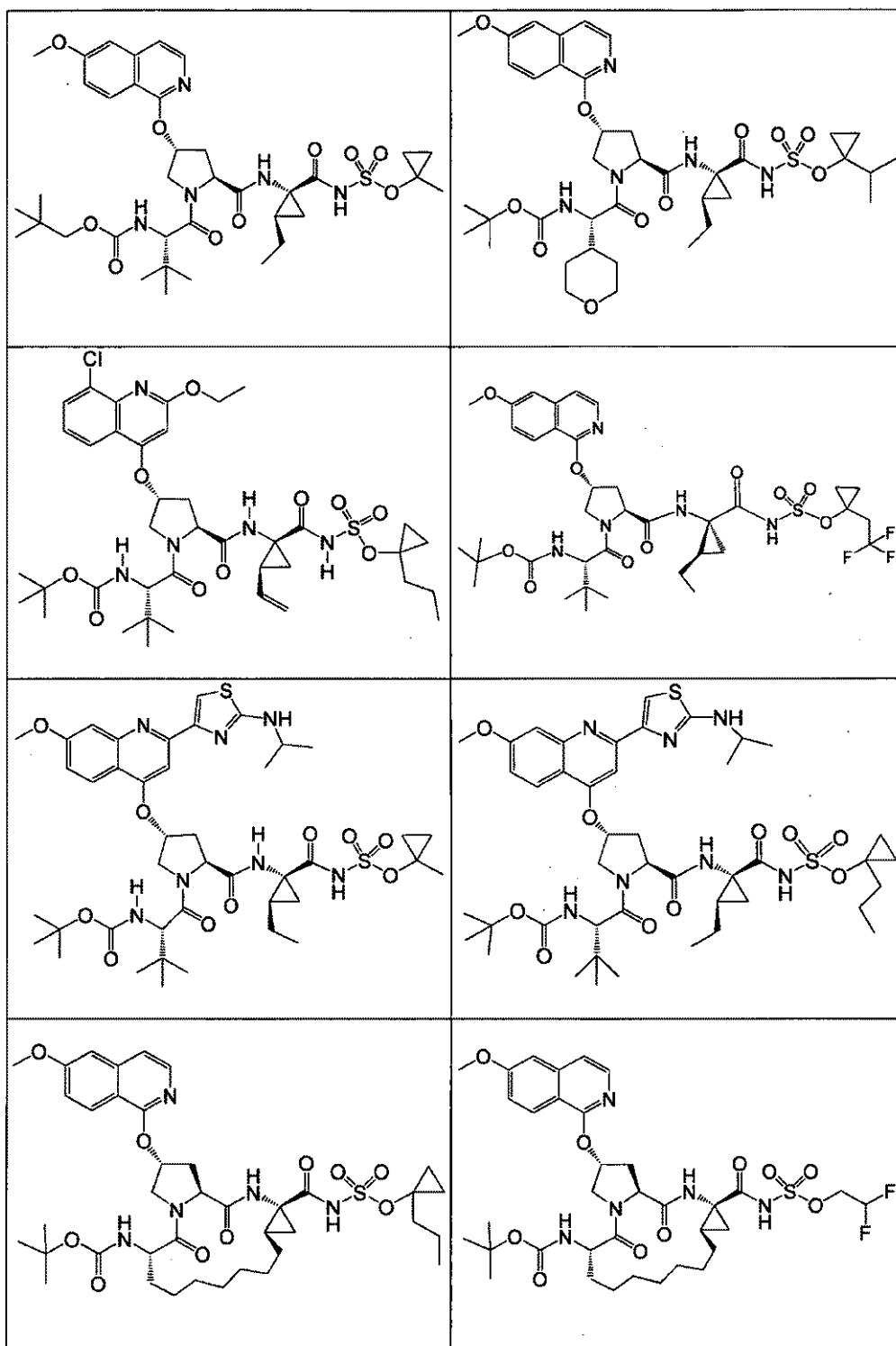
10

20

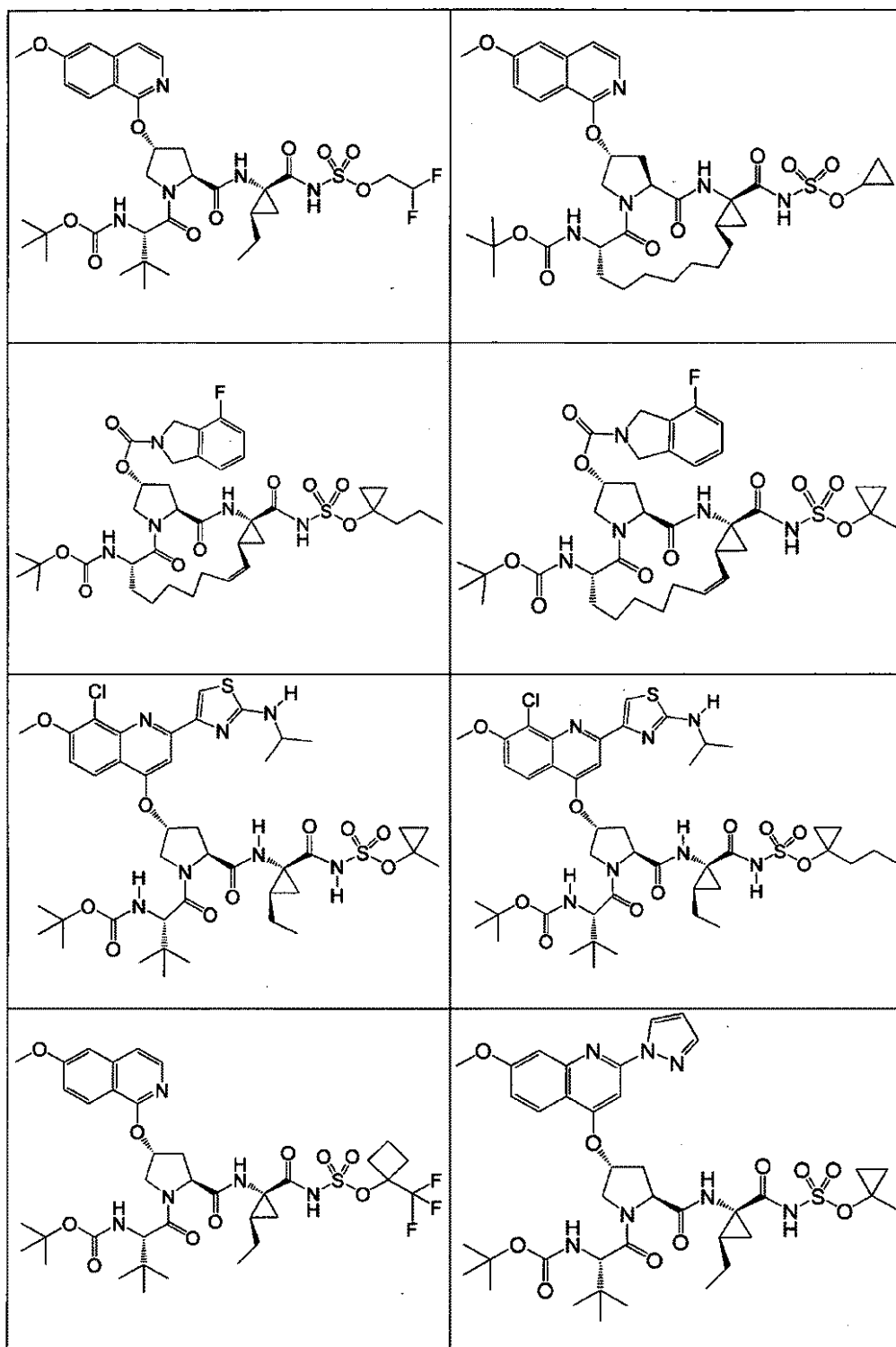
30

40

【化 4 3 6】



【化 4 3 7】



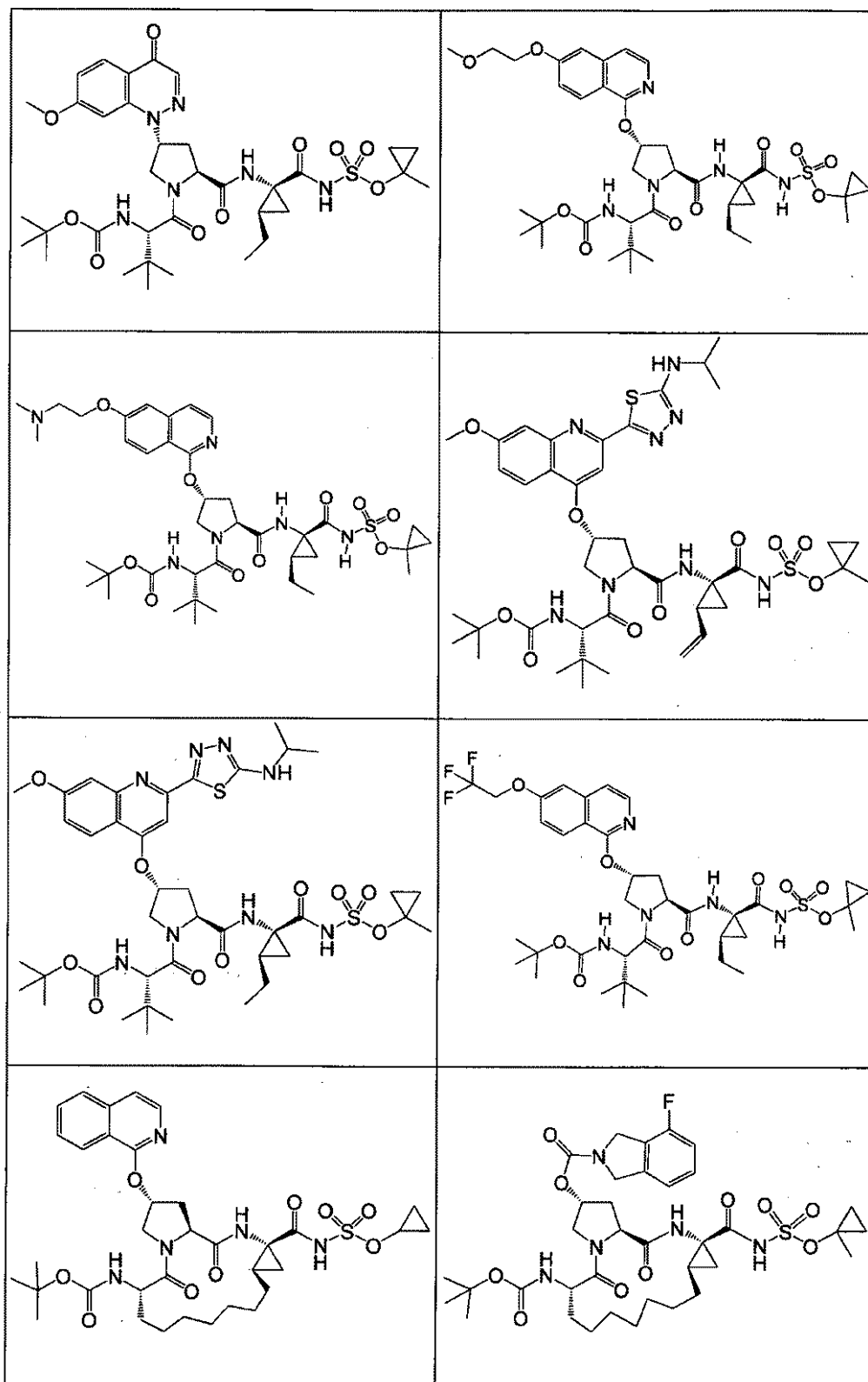
10

20

30

40

【化 4 3 8】



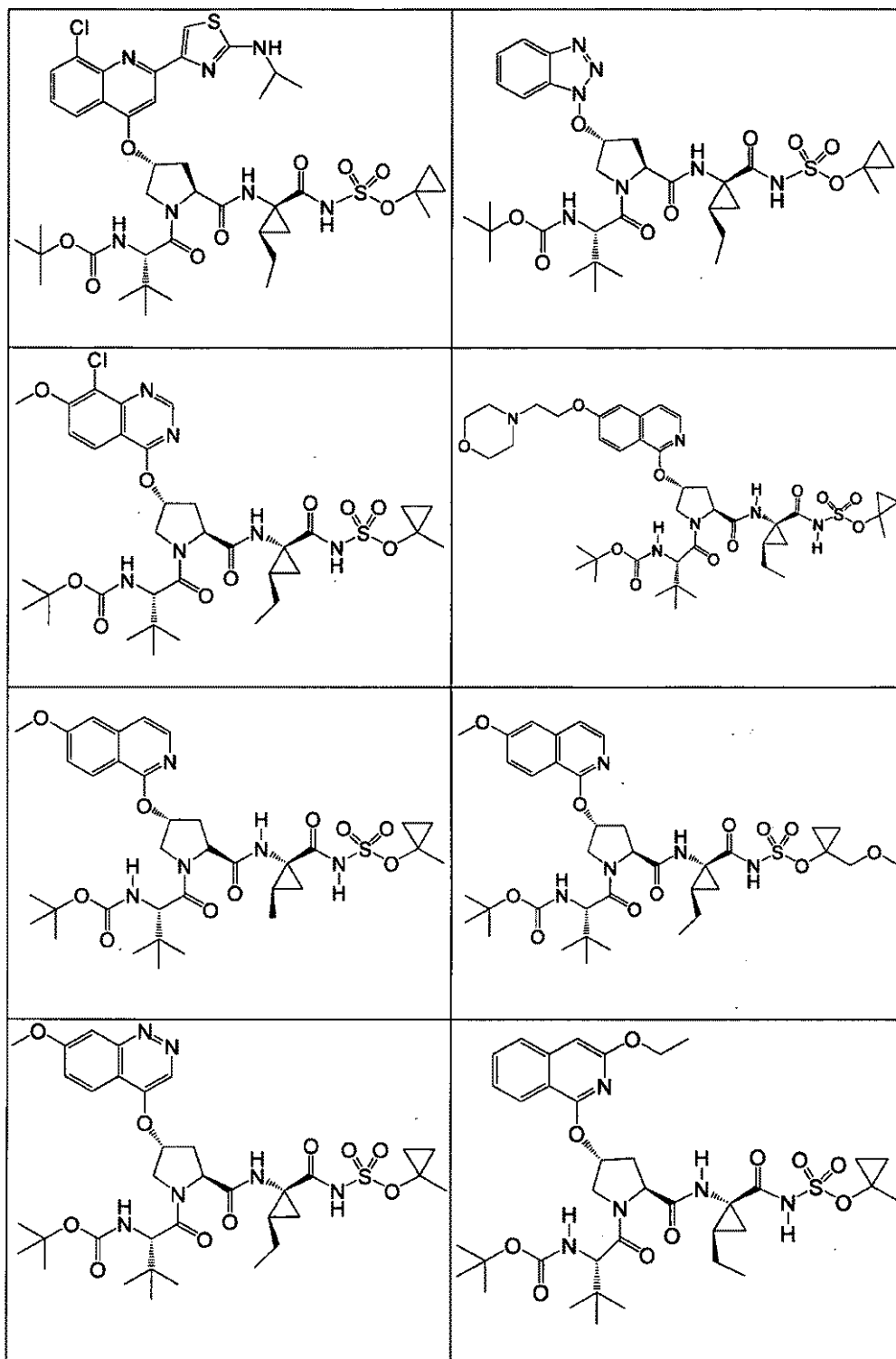
10

20

30

40

【化 4 3 9】



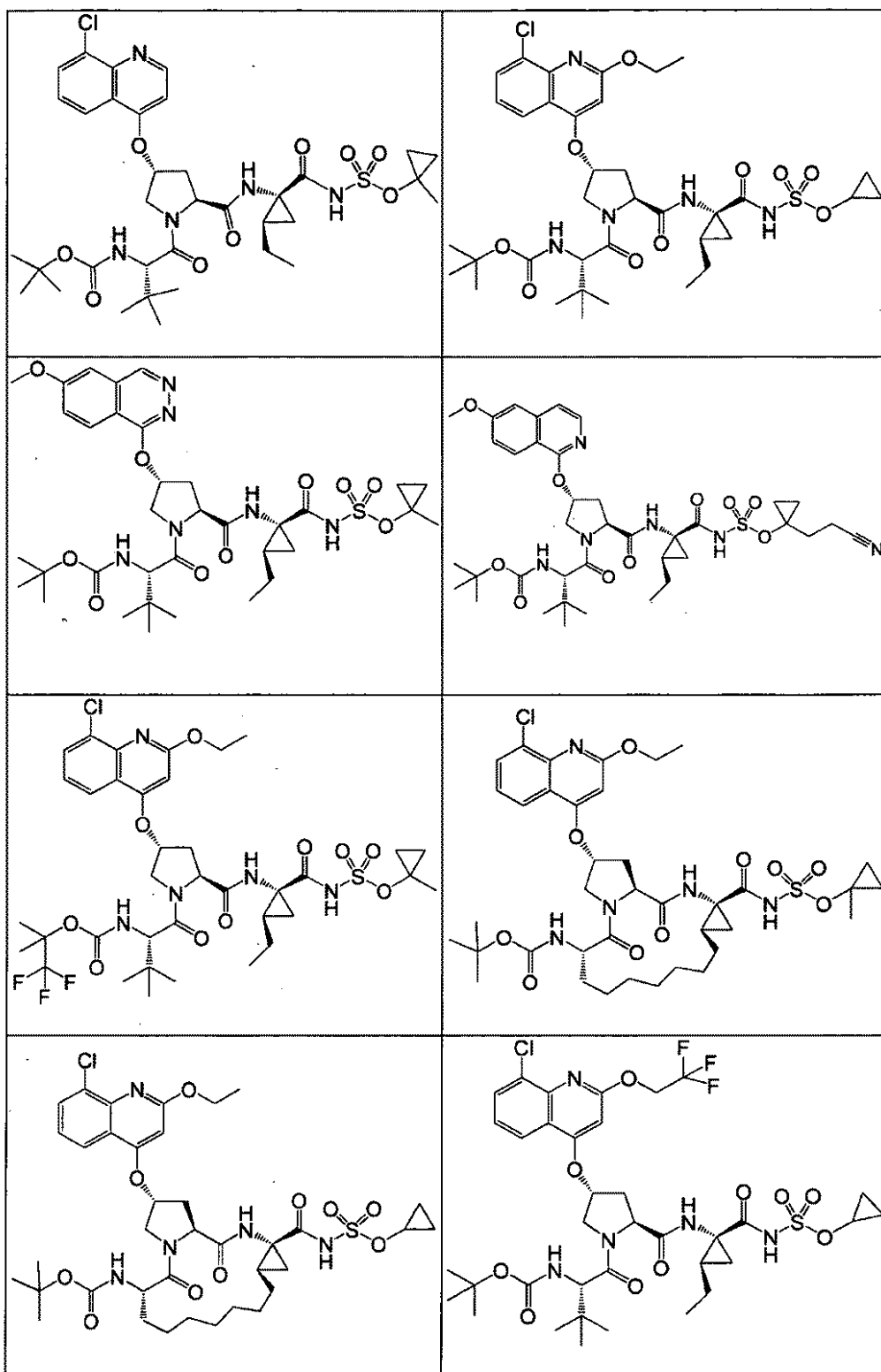
10

20

30

40

【化 4 4 0】



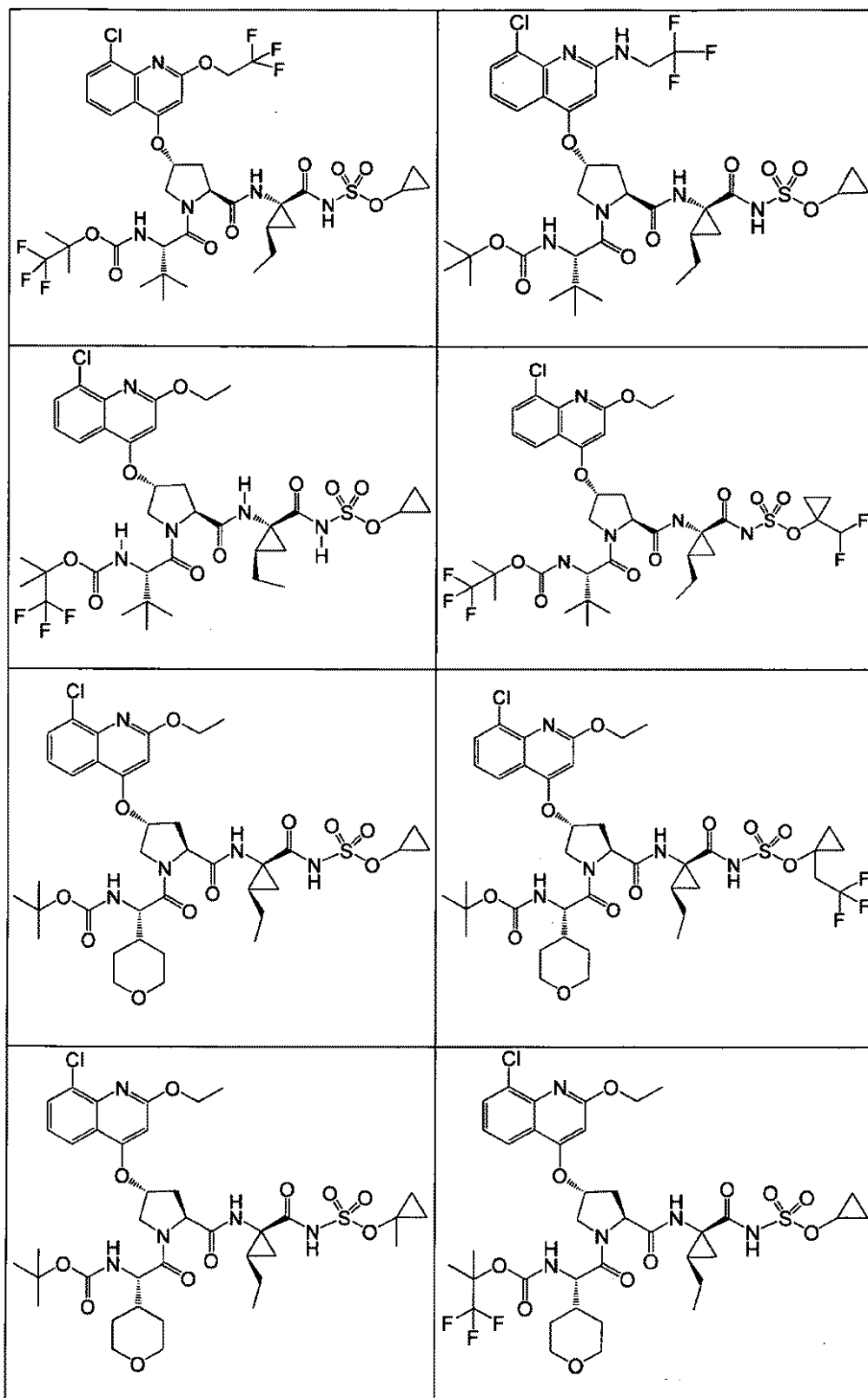
10

20

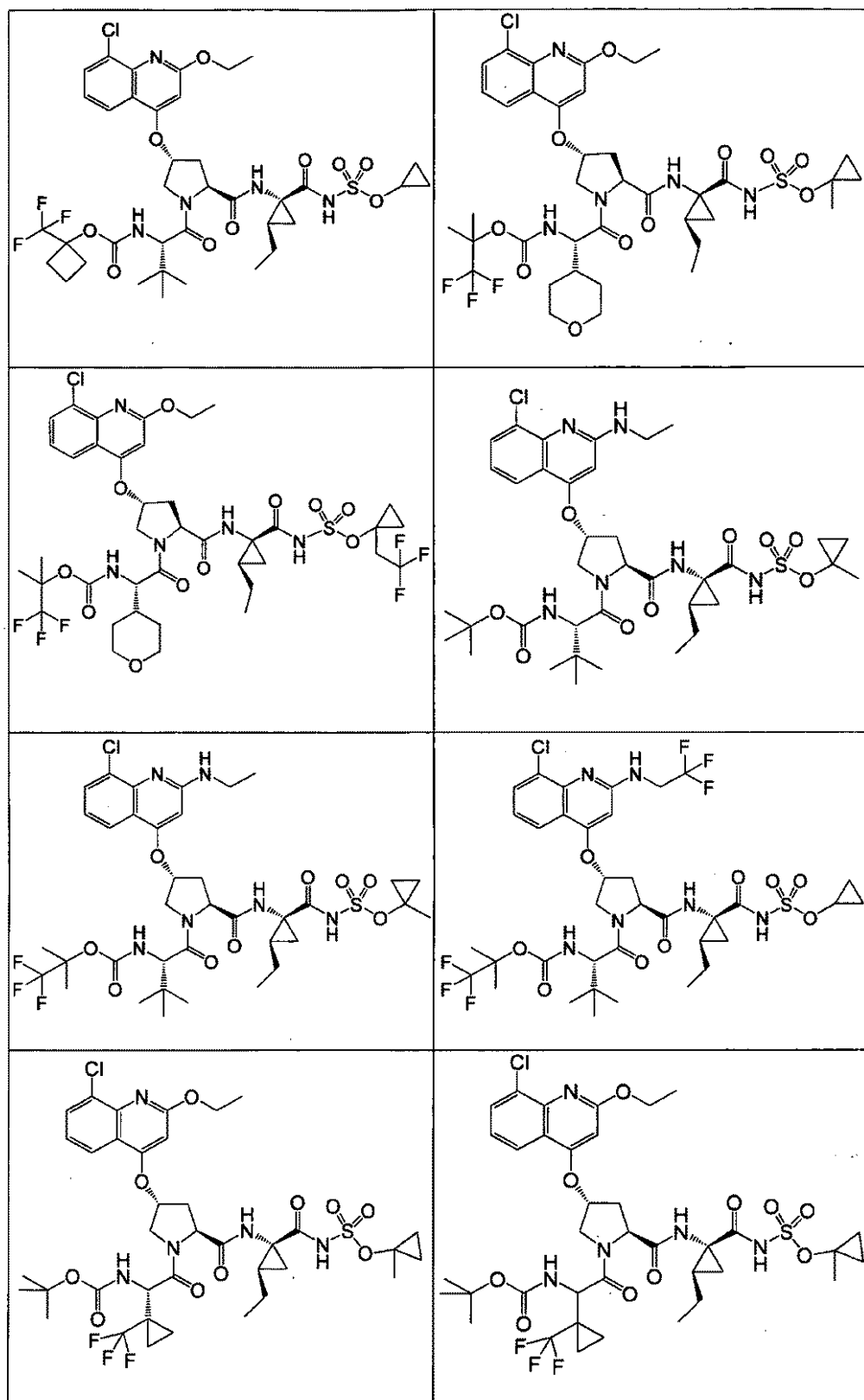
30

40

【化 4 4 1】



【化 4 4 2】



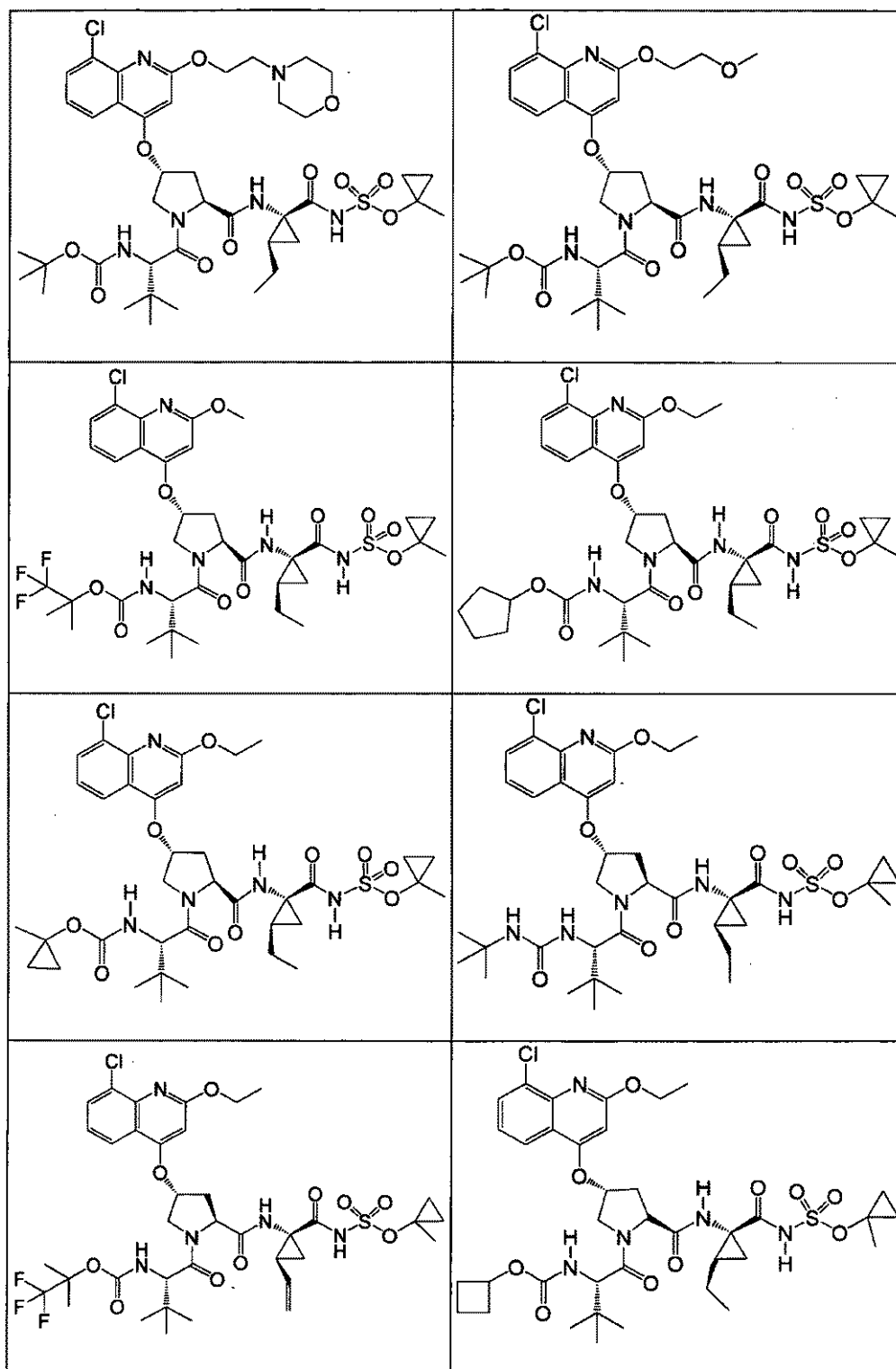
10

20

30

40

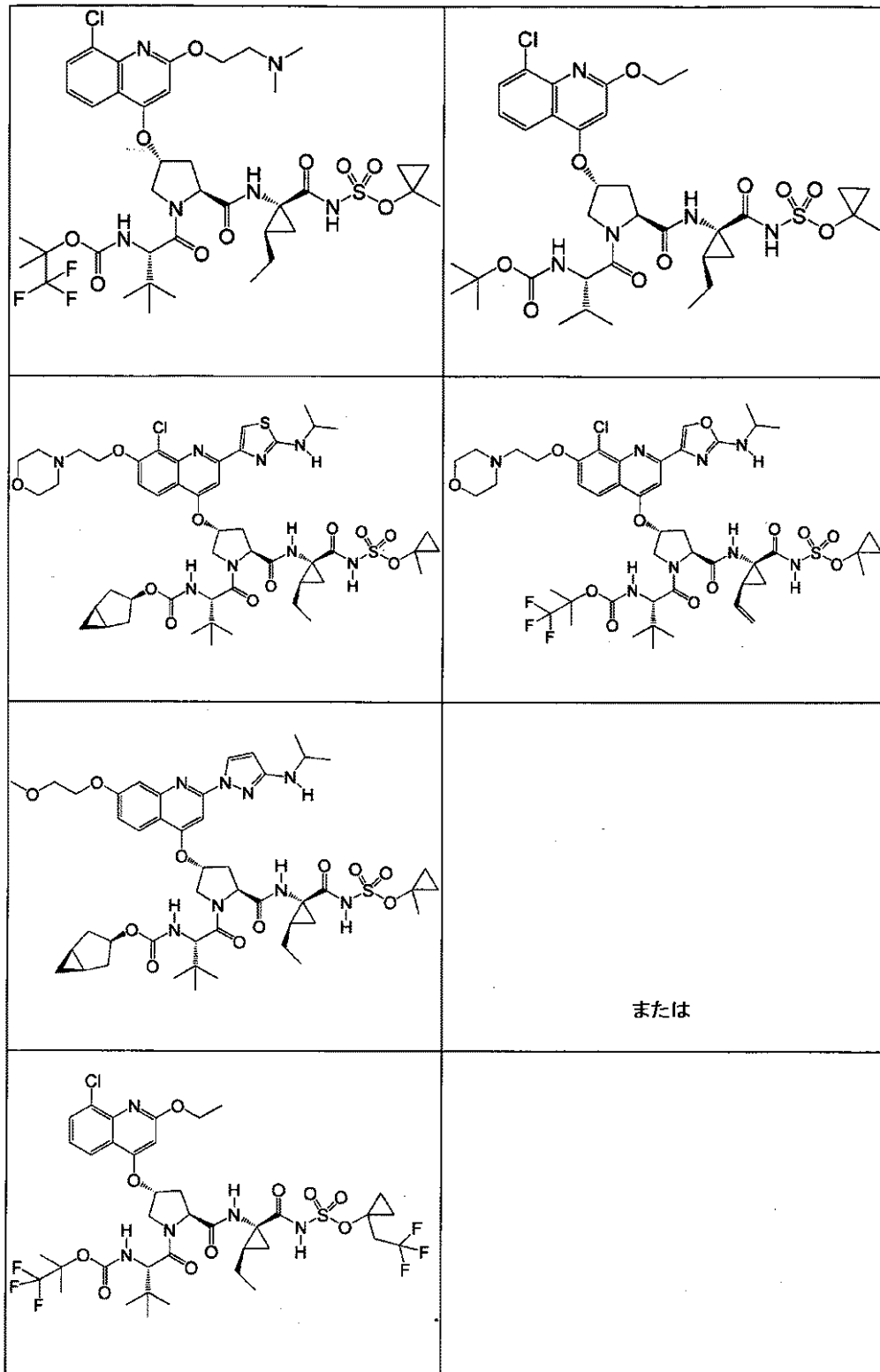
【化 4 4 3】



 <chem>CCOC1=CN=C(C(=C2C=CC=CC=C2N1)O[C@H]3CC[C@@H](C(=O)N[C@H](C(C)(C)C)C(=O)NS(=O)(=O)C4CC4)C3)c5ccccc5Cl</chem>	

40

【化 4 4 5】



である項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目 8 1)

前記化合物のプロドラッグまたは薬学的に許容可能な塩である、項目 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8 2)

項目 1 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロ

ロドラッグおよび少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

(項目83)

HCVに関連する障害の処置で用いるための、項目82に記載の薬学的組成物。

(項目84)

少なくとも1つのさらなる治療薬をさらに含む、項目82に記載の薬学的組成物。

(項目85)

前記さらなる治療薬が、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、および他のHCV治療薬からなる群から選択される、項目84に記載の薬学的組成物。

10

(項目86)

ヌクレオシドアナログをさらに含む、項目82に記載の薬学的組成物。

(項目87)

インターフェロンまたはペグ化インターフェロンをさらに含む、項目86に記載の薬学的組成物。

(項目88)

前記ヌクレオシドアナログは、リバビリン、ビラミジン、レボビリン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、前記インターフェロンは α -インターフェロンまたはペグ化インターフェロンである、項目87に記載の薬学的組成物。

20

(項目89)

治療有効量の項目1～80のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを含む薬学的組成物を個体に投与する工程を含む、C型肝炎に関連する障害の処置方法。

(項目90)

本明細書中に記載の化合物または合成方法。

(項目91)

医学療法で用いる項目1～80のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項目92)

動物におけるC型肝炎またはC型肝炎関連障害の治療薬の調製のための項目1～80のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグの使用。

30

(項目93)

C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防上または治療上の処置で用いるための、項目1～80のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグ。

【発明を実施するための形態】

【0018】

発明の詳細な説明

40

ここに本発明の一定の実施形態について詳細に言及し、構造および式と共にその例を示す。本発明を実施例を列挙して説明しているが、これらの実施例は本発明をこれらの実施形態に制限することを意図しないと理解されるであろう。対照的に、本発明は、全ての代替例、変形例、および等価物を対象とすることを意図し、これらは実施形態によって定義の本発明の範囲内に含まれ得る。

【0019】

本発明の化合物

本発明の化合物は、これまでに知られている化合物を除外する。しかし、(例えば、動物において抗ウイルス効果を得るために)抗ウイルスを目的として抗ウイルス性を有することが以前に公知でなかった化合物を使用することは、本発明の範囲内である。米国に関

50

して、本明細書中の化合物または組成物は、合衆国法典第35巻第102条の下で予想されるか、合衆国法典第35巻第103条の下で自明な化合物を排除する。

【0020】

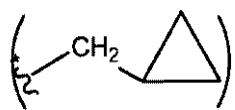
本明細書中に記載の化合物が1つを超える同一の指定の基（例えば、「 R^1 」または「 A^3 」）で置換される場合は常に、この基は同一であっても異なっても良い（すなわち、各基は独立して選択される）と理解されるであろう。

【0021】

「アルキル」は、直鎖、二次、三次、または環状の炭素原子を含む $C_1 \sim C_{18}$ 炭化水素である。例は、メチル（Me、 $-CH_3$ ）、エチル（Et、 $-CH_2CH_3$ ）、1-プロピル（n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$ ）、2-プロピル（i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$ ）、1-ブチル（n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-メチル-1-プロピル（i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-ブチル（s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、2-メチル-2-プロピル（t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$ ）、1-ペンチル（n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、3-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ）、2-メチル-1-ブチル（ $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、1-ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、2-ヘキシル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-ヘキシル（ $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ）、2-メチル-2-ペンチル（ $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ）、3-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、4-メチル-2-ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ）、3-メチル-3-ペンチル（ $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ）、2-メチル-3-ペンチル（ $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ）、2,3-ジメチル-2-ブチル（ $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ）、3,3-ジメチル-2-ブチル（ $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ）、およびシクロプロピルメチル

【0022】

【化2】



である。

【0023】

「アルケニル」は、直鎖、二次、三次、または環状の炭素原子を含み、少なくとも1つの不飽和部位（すなわち、炭素-炭素の sp^2 二重結合）を有する $C_2 \sim C_{18}$ 炭化水素である。例には、エチレンまたはビニル（ $-CH=CH_2$ ）、アリール（ $-CH_2CH=CH_2$ ）、シクロペンテニル（ $-C_5H_7$ ）、および5-ヘキセニル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ）が含まれるが、これらに限定されない。

【0024】

「アルキニル」は、直鎖、二次、三次、または環状の炭素原子を含み、少なくとも1つの不飽和部位（すなわち、炭素-炭素の sp 三重結合）を有する $C_2 \sim C_{18}$ 炭化水素である。例には、アセチレン（ $-C \equiv CH$ ）およびプロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）が含まれるが、これらに限定されない。

【0025】

「アルキレン」は、飽和、分岐鎖、直鎖、または環状であり、親アルカンの同一または2つの異なる炭素原子からの2つの水素原子の除去によって誘導される2つの1価のラジカル中心を有する1~18個の炭素原子の炭化水素ラジカルをいう。典型的なアルキレン

ラジカルには、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、1, 2-エチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1, 3-プロピル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、および 1, 4-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) などが含まれるが、これらに限定されない。

【0026】

「アルケニレン」は、不飽和、分岐鎖、直鎖、または環状であり、親アルケンの同一または2つの異なる炭素原子からの2つの水素原子の除去によって誘導される2つの1価のラジカル中心を有する2～18個の炭素原子の炭化水素ラジカルをいう。典型的なアルケニレンラジカルには、1, 2-エチレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$) が含まれるが、これに限定されない。

【0027】

「アルキニレン」は、不飽和、分岐鎖、直鎖、または環状であり、親アルキンの同一または2つの異なる炭素原子からの2つの水素原子の除去によって誘導される2つの1価のラジカル中心を有する2～18個の炭素原子の炭化水素ラジカルをいう。典型的なアルキニレンラジカルには、アセチレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$)、および 4-ペンチニル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$) が含まれるが、これらに限定されない。

【0028】

「アリール」は、親芳香環系の1つの炭素原子からの1つの水素原子の除去によって誘導される6～20個の炭素原子の1価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。典型的なアリール基には、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、およびビフェニルなど由来のラジカルが含まれるが、これらに限定されない。

【0029】

「アリールアルキル」は、炭素原子（典型的には、末端炭素原子または sp^3 炭素原子）に結合した水素原子の1つがアリールラジカルで置換された非環式アルキルラジカルをいう。典型的なアリールアルキル基には、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、および 2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。アリールアルキル基は、6～20個の炭素原子を含む（例えば、アリールアルキル基のアルキル部分（アルカニル基、アルケニル基、またはアルキニル基が含まれる）は1～6個の炭素原子であり、アリール部分は5～14個の炭素原子である）。

【0030】

用語「多炭素環」は、約6～約25個の炭素原子を有し、且つ2個以上の環（例えば、2、3、4、または5個の環）を有する飽和または不飽和の多環系をいう。環を縮合および／または架橋して多環系を形成することができる。例えば、本用語には、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、または[6, 6]環系、ならびに任意の合成可能な位置を介した式(I)の化合物の残部に連結することができる以下の架橋環系：

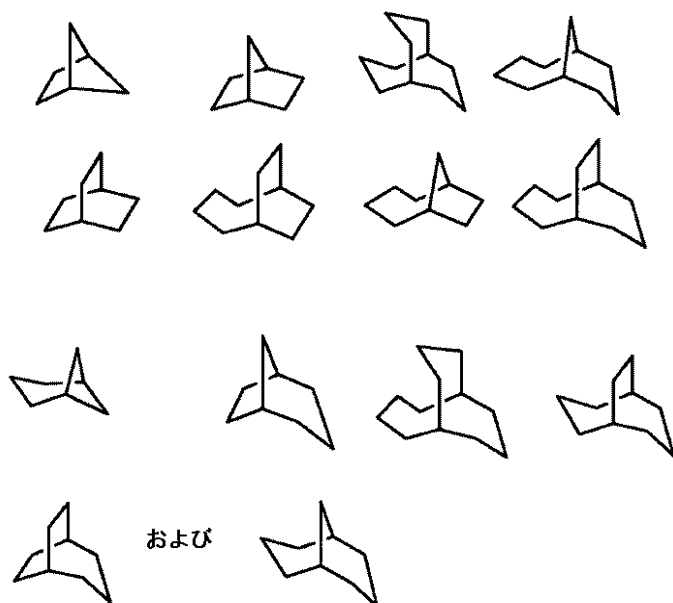
【0031】

10

20

30

【化 3 - 1】



10

(すなわち、それぞれ、[2. 1. 1]、[2. 2. 1]、[3. 3. 3]、[4. 3. 1]、[2. 2. 2]、[4. 2. 2]、[4. 2. 1]、[4. 3. 2]、[3. 1. 1]、[3. 2. 1]、[4. 3. 3]、[3. 3. 2]、[3. 2. 2]、および [3. 3. 1] 多環)が含まれる。他の多炭素環のように、これらの代表的なビシクロ環系および縮合環系は、環系中に1つまたは複数の二重結合を任意選択的に含むことができる。

20

【0032】

用語「多複素環」は、1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子(例えば、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_x)で置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシが1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された本明細書中に定義の多炭素環をいう。

30

【0033】

「置換アルキル」、「置換アリール」、「および「置換アリールアルキル」は、それぞれ、1つまたは複数の水素原子が非水素置換基とそれぞれ独立して置換されたアルキル、アリール、およびアリールアルキルを意味する。典型的な置換基には、-X、-R、-O⁻、-OR、-SR、-S⁻、-NR₂、-NR₃、=NR、-CX₃、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、NC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NRR-S(=O)₂O⁻、-S(=O)₂OH、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)O₂RR、-P(=O)O₂RR-P(=O)(O⁻)₂、-P(=O)(OH)₂、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(S)R、-C(O)OR、-C(O)O⁻、-C(S)OR、-C(O)SR、-C(S)SR、-C(O)NRR、-C(S)NRR、-C(NR)NRR(各Xは、独立して、ハロゲン：F、Cl、Br、またはIであり、各Rは、独立して、-H、アルキル、アリール、複素環、保護基、またはプロドラッグ部分である)が含まれるが、これらに限定されない。アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基も同様に置換されてもよい。

40

【0034】

式Iの化合物の特定の部分(例えば、任意選択的に置換されたアリール基)に関する用語「任意選択的に置換された」は、0、1、2、またはそれを超える置換基を有する部分

50

をいう。

【0035】

記号

【0036】

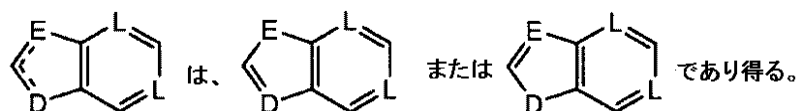
【化3-2】

“ ”

は、結合が単結合または二重結合であることを意味する。非限定的な例では、

【0037】

【化4】



本明細書中で使用する場合、「ハロアルキル」には、1つまたは複数のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、またはI）で置換されたアルキル基が含まれる。ハロアルキルの代表例には、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、および2, 2, 2-トリフルオロ-1-（トリフルオロメチル）エチルが含まれる。

【0038】

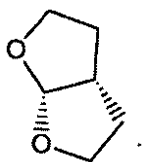
本明細書中で使用する場合、「複素環」には、例として、Paquette、Leo A. ; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968) (特に、1、3、4、6、7、および9章) ; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950年から現在まで) (特に、13、14、16、19、および28巻) ; およびJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載のこれらの複素環が含まれるが、これらに限定されない。本発明の1つの特定の実施形態では、「複素環」には、1つまたは複数の（例えば、1、2、3、または4個）炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置換された本明細書中に定義の「炭素環」が含まれる。

【0039】

複素環の例には、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄酸化テトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアジアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-イミダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4H-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、およびビス-テトラヒドロフラニル：

【0040】

【化5】



が含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

制限されない例として、炭素結合複素環は、ピリジンの2、3、4、5、または6位、ピリダジンの3、4、5、または6位、ピリミジンの2、4、5、または6位、ピラジンの2、3、5、または6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、またはテトラヒドロピロールの2、3、4、または5位、オキサゾール、イミダゾール、またはチアゾールの2、4、または5位、イソキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3、4、または5位、アジリジンの2または3位、アゼチジンの2、3、または4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、または8位、またはイソキノリンの1、3、4、5、6、7、または8位に結合する。なおさらに典型的には、炭素結合複素環には、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが含まれる。

【0042】

制限されない例として、窒素結合複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドールまたはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、およびカルバゾールまたはβ-カルボリンの9位に結合する。さらにより典型的には、窒素結合複素環には、1-アジリジル、1-アゼテジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ピペリジニルが含まれる。

【0043】

「炭素環」は、約25個までの炭素原子を有する飽和、不飽和、または芳香族の環をいう。典型的には、炭素環は、単環として約3～7個の炭素原子、二環として約7～12個の炭素原子、多環として約25個までの炭素原子を有する。単環式炭素環は、典型的には、3～6個の環原子、さらにより典型的には、5または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、典型的には、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、または[6, 6]系として配置された7～12個の環原子またはビシクロ[5, 6]または[6, 6]系として配置された9または10個の環原子を有する。用語「炭素環」には、飽和または不飽和の炭素環である「シクロアルキル」が含まれる。単環式炭素環の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシー-1-エニル、1-シクロヘキシー-2-エニル、1-シクロヘキシー-3-エニル、フェニル、スピリル、およびナフチルが含まれる。Q¹およびZ^{2a}がそれらが結合する原子と一緒にあって複素環を形成する場合、Q¹およびZ^{2a}がそれらが結合する原子と一緒にあって形成された複素環は、典型的には、約25個までの原子を含むことができる。

【0044】

用語「キラル」は鏡像パートナーと重ね合わせることができない分子をいう一方で、用語「アキラル」は、その鏡像パートナーと重ね合わせることができる分子をいう。

【0045】

10

20

30

40

50

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を有するが、原子または基の空間的配置が異なる化合物をいう。

【0046】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル中心を有し、その分子が相互に鏡像でない立体異性体をいう。ジアステレオマーは、異なる物理的性質（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動およびクロマトグラフィなどの高分解能分析手順で分離することができる。

【0047】

「鏡像異性体」は、相互に重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体をいう。

10

【0048】

疾患または容態に関する範囲の用語「処置 (treatment)」または「処置すること (treating)」には、疾患または容態発症の防止、疾患または容態の阻害、疾患または容態の排除、および／または疾患または容態の1つまたは複数の症状の緩和が含まれる。

【0049】

用語「PRT」は、本明細書中に定義の用語「プロドラッグ部分」および「保護基」から選択される。

【0050】

本明細書中で使用される立体化学的な定義および慣習は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多数の有機化合物は、光学活性形態で存在する。すなわち、これらは、偏光面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の説明において、接頭辞 D および L または R および S を使用して、そのキラル中心について分子の絶対配置を示す。接頭辞 d および l または (+) および (-) を使用して、化合物による偏光面回転の兆候を示し、(-) または l は化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭辞を付けた化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、これらが相互の鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体を鏡像異性体ということもでき、かかる異性体の混合物は、しばしば、鏡像異性体混合物と呼ぶ。鏡像異性体の 50 : 50 混合物をラセミ混合物またはラセミ体といい、これは、化学反応または化学的過程において立体選択または立体特異性が存在しなかった場合に起こり得る。用語「ラセミ混合物」または「ラセミ体」は、光学活性を欠く2つの鏡像異性体種の等モル混合物をいう。本発明は、本明細書中に記載の化合物の全ての立体異性体を含む。

20

30

【0051】

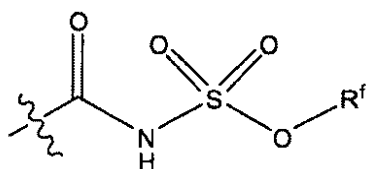
Z1 基

本発明の化合物は、HCVプロテアーゼに対する阻害活性を有する。予想外に、以下の式：

40

【0052】

【化6】



のアシルスルファマート基を保有する化合物は、生理学的条件下で適切に安定であることが見出された。さらに、このスルファマート基を保有する代表的化合物が予想外に強力な

50

HCVポリメラーゼのインヒビターであると判断された。

【0053】

HCV NS3セリンプロテアーゼのS2領域の結晶構造は公知である。例えば、Y. S. Tsantirizosら、Angew. Chem. Int. Ed. 2003、42、12、1356-1360を参照のこと。HCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域は、プロテアーゼの基質結合部位および活性部位への結合のための天然のウイルスペプチド基質との競合によって作用するいくつかのインヒビタークラスのP2基と相互作用する。具体的には、結晶構造分析により、NS3残基（アスパラギン酸（Asp）168およびアルギニン（Arg）155）は塩橋を形成し、この塩橋は、インヒビターが結合した場合にAsp168のカルボン酸部分およびArg155のグアニジニウム部分の面がP2基の面に平行に配向することが明らかとなる。この平坦に積み重なった相互作用は、ファンデルワールス力と疎水性力との組み合わせを含む可能性が高く、この組み合わせは、NS3タンパク質とインヒビターとの間の複合体の形成の促進に役立つ。

10

【0054】

いくつかの公知のインヒビターの7-メトキシ基はまた、Arg155の同一平面上のグアニジニウム部分と好ましい電子的相互作用を形成し（2つの原子面間隔は約3.5 Å）、これは複合体の安定化にも役立つ。同様に、触媒三連構造のNS3残基、Asp81、およびヒスチジン（His）57の配向によって平面が形成され、この平面に対してインヒビターP2基の一部をパッケージングすることができる。さらに、インヒビターP2基とNS3残基81および57との間の同一平面上の積み重ね配置によって魅力的なファンデルワールス力と疎水性力との組み合わせが得られる可能性が高く、これが、プロテアーゼとインヒビターとの間の親和性の増加に役立つ。より精巧なP2基のために、バリン（Val）78残基およびAsp79残基の骨格カルボニル酸素は、イソキノリン環の8位で置換基と密接に接触する。イソキノリン環の2位由来のより大きな置換基（イソプロピルアミノチアゾールなど）は、チロシン（Tyr）56と極めて近接する。

20

【0055】

HCV NS3セリンプロテアーゼのS2領域に関するこの理解を考慮して、当業者は、上記で考察したアシルスルファマート基の利点を有する式Iのセリンプロテアーゼインヒビターが得られるようにHCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域に適合する三次元形状を有するZ¹基を同定することができる。したがって、セリンプロテアーゼ阻害活性を有する化合物が得られるようにZ¹がHCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域に適合する三次元形状を有する場合、式（I）の化合物中のZ¹の構造は非常に変化することができる。本発明の1つの実施形態では、Z¹は、HCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域に適合する三次元形状を有する有機基である。

30

【0056】

さらに、プロテアーゼインヒビターが、HCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域のヒスチジン57、アスパラギン酸81、アルギニン155、およびアスパラギン酸168に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用（例えば、ファンデルワールス相互作用または疎水性相互作用などの相互作用）を有することが望ましいかもしれないことが知られている。別の実施形態では、本発明のZ¹は、HCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域のヒスチジン57、アスパラギン酸81、アルギニン155、およびアスパラギン酸168に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用（例えば、ファンデルワールス相互作用または疎水性相互作用などの相互作用）を有する有機基である。

40

【0057】

さらに、プロテアーゼインヒビターが、HCV NS3セリンプロテアーゼドメインの伸長S2領域のチロシン56、バリン78、およびアスパラギン酸79に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用を有することが望ましいかもしれないことが知られている。別の実施形態では、本発明のZ¹は、HCV NS3セリンプロテアーゼドメイ

50

ンの伸長S2領域のチロシン56、バリン78、およびアスパラギン酸79に対応する1つまたは複数の残基との好ましい相互作用（例えば、ファンデルワールス相互作用または疎水性相互作用などの相互作用）を有する有機基である。

【0058】

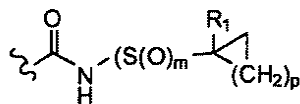
多数のピロールシクロプロピルベースの化合物が、プロテアーゼインヒビターとしての活性を保有することが報告されている。今までに試験された種々の構造に基づいて、このピロールシクロプロピル化合物クラスの効力をこの化合物クラスへの上記スルファマート基の組み込みによって改善することができると考えられる。

【0059】

例えば、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)NHSO_n-R^4$ 基の代わりに国際公開第WO2006/007700号および同第WO2006/007708号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)G$ 基の代わりにWO2004/113365号、WO2005/010029号、およびWO2004/072243号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)W$ 基の代わりにWO2006/086381号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の基：

【0060】

【化7】



の代わりに米国特許第6,878,722号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)N(H)SO_mR_1$ 基の代わりにWO2003/099274号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)W$ 基の代わりにWO2004/094452号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-Y$ 基の代わりにWO2005/095403号で報告されている化合物に組み込むことができ、上記スルファマート基を、式(I)の $-C(=O)-R^2$ 基の代わりにWO2007/015824号で報告されている化合物に組み込むことができる。

【0061】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2006/007700号またはWO2006/007708号中のR²について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0062】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2004/113365号中のWについて定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0063】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2005/010029号中の $-M-Q$ について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0064】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2004/072243号中のWについて定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0065】

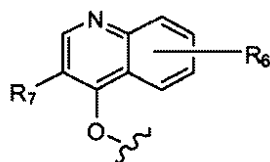
1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2006/086381号中の $-O-L-R^1$ について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式(I)の化合物を提供する。

【0066】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹が米国特許第6,878,722号中の

【0067】

【化8】



について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0068】

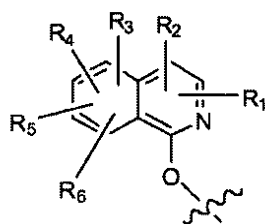
1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2003/099274号中の-X-R' 10
について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0069】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2004/094452号中の

【0070】

【化9】



20

について定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0071】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2005/095403号中の-W-C（
=V）-Qについて定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式（I）の化合物を提
供する。

【0072】

1つの実施形態では、本発明は、Z¹がWO2007/015824号中のR¹につい 30
て定義した任意の値を有する本明細書中に記載の式（I）の化合物を提供する。

【0073】

国際公開第WO2006/007700号、同第WO2006/007708号、同第
WO2004/113365号、同第WO2005/010029号、同第WO2004
/072243号、同第WO2006/086381号、同第WO2003/09927
4号、同第WO2004/094452号、同第WO2005/095403、および同
第WO2007/015824号の全内容ならびに米国特許第6,878,722号の全
内容は、本明細書中で参考として援用される。特に、式（I）中のピロール環の3位で置
換された基の定義および式（I）の化合物の調製に適切な合成経路に関する情報は、本明
細書中で参考として援用される。

40

【0074】

プロドラッグ

本明細書中で使用する場合、用語「プロドラッグ」は、生物系に投与した場合に自発的
化学反応、酵素触媒化学反応、光分解、および／または、代謝化学反応の結果として原薬
（すなわち、有効成分）を生成する任意の化合物をいう。したがって、プロドラッグは、
治療活性化合物の共有結合的に修飾されたアナログまたは潜在的形態である。

【0075】

「プロドラッグ部分」は、代謝中、全身、細胞内、加水分解、酵素切断、またはいくつ
かの他の過程によって活性な阻害化合物から分離される不安定な官能基をいう（Bund
gaard, Hans, "Design and Application of Pr 50

odrugs" in A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosggaard-Larsen and H. Bundgaard, Eds. Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のホスホナートプロドラッグ化合物を使用して酵素活性化機構が可能な酵素には、アミダーゼ、エステラーゼ、細菌酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、溶解性、吸収、および親油性を向上させて薬物送達、生物学的利用能、および有効性を最適にするのに役立ち得る。プロドラッグ部分には、活性代謝物または薬物自体が含まれ得る。

【0076】

例示的プロドラッグ部分には、加水分解感受性または不安定性アシルオキシメチルエステル ($-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^9$) およびアシルオキシメチルカーボナート ($-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^9$) (式中、 R^9 は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリール、または $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ 置換アリールである) が含まれる。アシルオキシアルキルエステルは、Farquharら (1983) J. Pharm. Sci. 72: 324; また、米国特許第 4816570 号、同第 4968788 号、同第 5663159 号、および同第 5792756 号によってカルボン酸のプロドラッグストラテジーとして最初に使用され、次いで、ホスファートおよびホスホナートに適用された。その後、アシルオキシアルキルエステルを使用して、細胞膜にホスホン酸を送達させ、経口生物学的利用能を向上させた。アシルオキシアルキルエステルの密接に関連する異形 (アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル (カーボナート) はまた、本発明の組み合わせの化合物中のプロドラッグ部分として経口生物学的利用能を向上させることができる。例示的アシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ、(POM) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である。例示的アシルオキシメチルカーボナートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボナート (POC) $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ である。

【0077】

リン基のアリールエステル、特に、フェニルエステルは、経口生物学的利用能を向上させると報告されている (De Lombaertら (1994) J. Med. Chem. 37: 498)。ホスファートに対してオルト位のカルボン酸エステルを含むフェニルエステルも記載されている (Khamnei and Torrence, (1996) J. Med. Chem. 39: 4109-4115)。ベンジルエステルは、親ホスホン酸を生成することが報告されている。いくつかの場合、オルト位またはパラ位の置換基は、加水分解を促進することができる。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素 (例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど) の作用によってフェノール化合物を生成し、これがベンジル C-O 結合での切断を受けてリン酸およびキノンメチド中間体を生成することができる。このプロドラッグクラスの例は、Mitchellら (1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO91/19721 に記載されている。ベンジルメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含むさらなる他のベンジルプロドラッグが記載されている (Glazier, WO91/19721 号)。チオ含有プロドラッグは、ホスホナート薬の細胞内送達に有用であると報告されている。これらのプロエステルはエチルチオ基を含み、これは、チオール基がアシル基でエステル化されているか別のチオール基と組み合わせられてジスルフィドを形成する。ジスルフィドの脱エステル化または還元によって遊離チオ中間体が生成され、その後にリン酸およびエプスルフィドに分解される (Puechら (1993) Antiviral Res., 22: 155-174; Benzariaら (1996) J. Med. Chem. 39: 4958)。

【0078】

保護基

本発明の文脈では、保護基には、プロドラッグ部分および化学的保護基が含まれる。

【0079】

「保護基」は、官能基の性質または化合物の性質を全体としてマスクするか変化させる化合物部分をいう。化学的保護基および保護／脱保護戦略は、当該分野で周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基は、しばしば、一定の官能基の反応性のマスキング、所望の化学反応の有効性の補助（例えば、秩序があり、且つ計画的な様式での化学結合のマスキングおよび破壊）に使用される。化合物の官能基の保護により、保護された官能基の反応性に加えて他の物理的性質（一般的な分析ツールによって測定することができる極性、親油性（疎水性）、および他の性質など）が変化する。化学的に保護された中間体自体は、生物学的に活性であっても不活性であってもよい。

10

【0080】

保護された化合物はまた、*in vitro*および*in vivo*での変化した（いくつかの場合、至適化された）性質（細胞膜の通過および酵素分解または隔離に対する耐性など）を示し得る。この役割では、意図する治療効果を有する保護された化合物を、プロドラッグとすることができる。保護基の別の機能は親薬物をプロドラッグに変換し、それにより、*in vivo*でのプロドラッグの変換の際に親薬物が放出されることである。活性プロドラッグは親薬物よりも効率的に吸収することができるので、プロドラッグは、親薬物よりも*in vivo*で高い効力を保有し得る。保護基は、化学的中间体の場合に*in vitro*で除去されるか、プロドラッグの場合に*in vivo*で除去される。化学的中间体に関して、脱保護後に得られる生成物（例えば、アルコール）が生理学的に許容可能であることは特に重要ではないが、一般に、生成物が薬理学的に無害であることがより望ましい。

20

【0081】

保護基は、合成手順（すなわち、本発明の化合物の調製経路または調製方法）の間の保護された基との副反応を防止するために利用可能であり、この保護基は一般的に公知であり且つ使用され、任意選択的に使用される。ほとんどの場合、どの基を保護するのかに関する決定および保護する場合の化学的保護基「PG」の性質は、保護されるべき反応の化学的性質（例えば、酸性、塩基性、酸化、還元、または他の条件）および意図する合成の方向に依存するであろう。化合物が複数のPGで置換されている場合、PG基は、同一である必要はなく、一般に、同一でない。一般に、PGを使用して、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオ基、またはアミノ基などの官能基を保護し、それにより、副反応を防止するか、そうでなければ効率的な合成を容易にする。遊離脱保護基を得るための脱保護の順序は、意図する合成方向および遭遇する反応条件に依存し、当業者によって決定される任意の順序であり得る。

30

【0082】

本発明の化合物の種々の官能基を保護することができる。例えば、-OH基（ヒドロキシル、カルボン酸、ホスホン酸、または他の官能基を問わず）のための保護基には、「エーテルまたはエステル形成基」が含まれる。エーテルまたはエステル形成基は、本明細書中に記載の合成スキーム中において化学保護基として機能することができる。しかし、いくつかのヒドロキシル保護基およびチオ保護基は、エーテル形成基でもエステル形成基でもなく、当業者に理解されるように、以下で考察したアミドと共に含まれる。

40

【0083】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基ならびに対応する化学切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (“Greene”)に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)（その全体が本明細書中で参考として援用される）も参照の

50

こと。特に、Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, pages 1–20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, pages 21–94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, pages 95–117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, pages 118–154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, pages 155–184。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホナート、スルホン酸の保護基および他の酸の保護基は、下記のGreeneを参照のこと。

【0084】

制限されない例として、 A^3 、 A^2 、および R^1 は全て、一定の実施形態では、再帰的置換基である。典型的には、これらはそれぞれ独立して、所与の実施形態で20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、1、または0回生じ得る。より典型的には、これらはそれぞれ独立して、所与の実施形態で12回以下で生じ得る。本明細書中に記載の化合物が1つを超える同一の指定の基（例えば、「 R^1 」または「 A^3 」）で置換される場合は常に、基が同一であっても異なっても良い（すなわち、各基が独立して選択される）と理解されるであろう。波線は、隣接する基、部分、または原子への共有結合の結合部位を示す。

【0085】

本発明の1つの実施形態では、化合物は単離形態および精製形態である。一般に、用語「単離および精製」は、化合物が生物材料（例えば、血液、組織、細胞など）を実質的に含まないことを意味する。本発明の1つの特定の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生物材料を少なくとも約50重量%含まないことを意味し、別の特定の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生物材料を少なくとも約75重量%含まないことを意味し、別の特定の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生物材料を少なくとも約90重量%含まないことを意味し、別の特定の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生物材料を少なくとも約98重量%含まないことを意味し、別の特定の実施形態では、この用語は、本発明の化合物または抱合体が生物材料を少なくとも約99重量%含まないことを意味する。別の特定の実施形態では、本発明は、合成によって調製された（例えば、*ex vivo*）本発明の化合物または抱合体を提供する。

【0086】

細胞蓄積

1つの実施形態では、本発明は、ヒトPBMC（末梢血単核球）中に蓄積することができる化合物を提供する。PBMCは、円形のリンパ球および単球を有する血球をいう。生理学的に、PBMCは、感染に対する機構の重要な成分である。PBMCを、標準的な密度勾配遠心分離によって健常なドナーまたは軟膜のヘパリン処理した全血から単離してこれを界面から採取し、洗浄し（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水）、凍結培地中に保存することができる。PBMCを、マルチウェルプレート中で培養することができる。種々の培養時間で、上清を評価のために取り出すことができるか、細胞を採取して分析することができる（Smith R. ら（2003）Blood 102（7）：2532–2540）。本実施形態の化合物は、ホスホナートまたはホスホナートプロドラッグをさらに含むことができる。より典型的には、ホスホナートまたはホスホナートプロドラッグは、本明細書中に記載の構造 A^3 を有することができる。

【0087】

立体異性体

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラル炭素またはリン原子）を有することができる。したがって、本発明の化合物には、全ての立体異性体（鏡像異性体、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体が含まれる）のラセミ混合が含まれる。さらに、本発明の化合物には、任意または全ての非対称キラル原子で富化または分割された光学異性体が含まれる。言い換えれば、描写から明らかなキラル中心を、キラル異性体またはラセミ混合

物として提供する。その鏡像異性体またはジアステレオマーのパートナーを実質的に含まないラセミ混合物およびジアステレオマー混合物の両方ならびに単離または合成された各光学異性体の全てが本発明の範囲内である。ラセミ混合物を、周知の技術（例えば、光学活性添加物（例えば、酸または塩基）を使用して形成されたジアステレオマー塩の分離およびその後の光学活性物質への逆変換など）によって実質的に光学的に純粋なその各異性体に分離する。ほとんどの場合、所望の光学異性体を、所望の出発物質の適切な立体異性体から開始する立体特異的反応によって合成する。

【0088】

本発明の化合物はまた、一定の場合において互変異性体として存在することができる。たった1つの非局在化共鳴構造を描写することができるが、全てのかかる形態は本発明の範囲内である。例えば、プリン系、ピリミジン系、イミダゾール系、グアニジン系、アミジン系、およびテトラゾール系のエナミン互変異性体が存在することができ、全てのその可能な互変異性形態は本発明の範囲内である。

10

【0089】

塩および水和物

本発明の化合物の生理学的に許容可能な塩の例には、適切な塩基（アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、および NX_4^+ （式中、Xは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである）など）に由来する塩が含まれる。水素原子またはアミノ基の生理学的に許容可能な塩には、有機カルボン酸（酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、およびコハク酸など）；有機スルホン酸（メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸など）；および無機酸（塩酸、硫酸、リン酸、およびスルファミン酸など）の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に許容可能な塩には、 Na^+ および NX_4^+ （式中、Xは独立してHまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される）などの適切な陽イオンと組み合わせた化合物の陰イオンが含まれる。

20

【0090】

治療上の使用のために、本発明の化合物の有効成分の塩は、典型的には、生理学的に許容可能であろう（すなわち、塩は、生理学的に許容可能な酸または塩基由来の塩であろう）。しかし、例えば、生理学的に許容可能な化合物の調製または精製で生理学的に許容可能でない酸または塩基の塩も使用することができる。全ての塩は、生理学的に許容可能な酸または塩基に由来するかどうかにかかわらず、本発明の範囲内である。

30

【0091】

金属塩を、典型的には、本発明の化合物との金属水酸化物の反応によって調製する。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含む塩である。低溶解性金属塩を、適切な金属化合物の添加によってより溶解性の高い塩の溶液から沈殿させることができる。

【0092】

さらに、塩を、一定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、または有機スルホン酸）の塩基性中心（典型的には、アミン）または酸性基への酸付加から形成することができる。最後に、本明細書中の組成物がその非イオン性形態ならびに双性イオン形態および水和物などの場合の化学量論量の水との組み合わせで本発明の化合物を含むと理解すべきである。

40

【0093】

親化合物の1つまたは複数のアミノ酸との塩も本発明の範囲内に含まれる。任意の天然または非天然アミノ酸、特に、タンパク質成分として見出された天然に存在するアミノ酸が適切であるが、アミノ酸は、典型的には、塩基性または酸性の基（例えば、リジン、アルギニン、またはグルタミン酸）または中性基（グリシン、セリン、トレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシンなど）を有する側鎖を保有するアミノ酸である。

【0094】

50

H C Vの阻害方法

本発明の別の態様は、H C Vを含む疑いのあるサンプルを本発明の化合物または組成物で処置する工程を含むH C V活性の阻害方法に関する。

【0095】

本発明の化合物は、H C Vのインヒビター、かかるインヒビターの間mediateとして作用することができるか、下記の他の有用性を有することができる。インヒビターは、一般に、肝臓の表面上または腔中の位置に結合する。肝臓中に結合する化合物は、種々の可逆度で結合することができる。実質的に不可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法で使用するのに理想的な候補である。一旦標識されると、実質的に不可逆的に結合する化合物は、H C V検出のプロープとして有用である。したがって、本発明は、H C Vを含む疑いのあるサンプルを標識に結合した本発明の化合物を含む組成物で処置する工程および標識の活性に及ぼすサンプルの影響を観察する工程を含む、H C Vを含む疑いのあるサンプル中のN S 3の検出方法に関する。適切な標識は診断分野で周知であり、安定なフリーラジカル、フルオロフォア、放射性同位体、酵素、化学発光基、および色素原が含まれる。本明細書中の化合物を、ヒドロキシルまたはアミノなどの官能基を使用して従来の様式で標識する。1つの実施形態では、本発明は、1つまたは複数の検出可能な標識を含むかこれに結合または連結する式(I)の化合物を提供する。本発明の文脈内で、H C Vを含む疑いのあるサンプルには、生物；組織または細胞の培養物；生物材料のサンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙、痰、唾液、および組織サンプルなど）などの生体サンプル；実験サンプル；食物、水、または大気サンプル；細胞、特に、所望の糖タンパク質を合成する組織換え細胞の抽出物などの生体生成物サンプルなどの天然または人工の材料が含まれる。典型的には、サンプルは、H C Vを含む疑いがあるであろう。サンプルを、任意の媒体（水および有機溶媒／水混合物が含まれる）中に含めることができる。サンプルには、ヒトなどの生物および細胞培養物などの人工材料が含まれる。

【0096】

本発明の処置工程は、本発明の化合物をサンプルに添加する工程を含むか、組成物の前駆体をサンプルに添加する工程を含む。添加工程は、任意の上記の投与方法を含む。

【0097】

必要に応じて、化合物適用後のH C V活性を、任意の方法（直接および間接的なH C V活性の検出方法が含まれる）によって観察することができる。定量的、定性的、および半定量的なH C V活性の決定方法の全てが意図される。典型的には、上記のスクリーニング方法の1つを適用するが、生物の生理学的性質の観察などの任意の他の方法も適用可能である。

【0098】

多数の生物がH C Vを含む。本発明の化合物は、動物またはヒトにおけるH C V活性化に関連する容態の処置または予防で有用である。

【0099】

しかし、H C Vを阻害することができる化合物のスクリーニングでは、酵素アッセイの結果が常に細胞培養アッセイに相関し得ないことに留意すべきである。したがって、細胞ベースのアッセイを、典型的には、予備スクリーニングツールとするべきである。

【0100】

H C Vインヒビターのスクリーニング

本発明の化合物を、任意の従来の酵素活性の評価技術によってH C Vの阻害活性をスクリーニングする。本発明の文脈内で、典型的には、化合物を*in vitro*でのH C V阻害について最初にスクリーニングし、次いで、阻害活性を示す化合物を*in vivo*での活性についてスクリーニングする。*in vitro*での*K_i*（阻害定数）が約 5×10^{-6} M未満、典型的には約 1×10^{-7} M未満、好ましくは約 5×10^{-8} M未満の化合物が*in vivo*での使用に好ましい。有用な*in vitro*スクリーニングは、詳細に記載されている。

【0101】

薬学的処方物

本発明の化合物を従来のキャリアおよび賦形剤を使用して処方し、これらは通常の実務に合わせて選択されるであろう。錠剤は、賦形剤、流動促進剤、充填剤、および結合剤などを含むであろう。水性処方物を滅菌形態で調製し、経口投与以外による送達を意図する場合、一般に、等張であろう。全処方物は、任意選択的に、賦形剤（Handbook of Pharmaceutical Excipients（1986）に記載の賦形剤など）を含むであろう。賦形剤には、アスコルビン酸および他の抗酸化剤、キレート剤（EDTAなど）、炭水化物（デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロースなど）、およびステアリン酸などが含まれる。処方物のpHは、約pH3～約11の範囲であるが、通常、約pH7～10である。

10

【0102】

有効成分を単独で投与することが可能である一方で、有効成分を薬学的処方物として存在させることが好ましいかもしれない。動物およびヒトの両方への使用のための本発明の処方物は、1つまたは複数の許容可能なキャリアおよび任意選択的な他の治療成分と共に少なくとも1つの上記定義の有効成分を含む。キャリアは、処方物の他の成分と適合可能であり、且つそのレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で「許容可能」でなければならない。

【0103】

処方物には、上記投与経路に適切な処方物が含まれる。処方物は、単位投薬形態で都合良く存在することができ、薬学分野で周知の任意の方法によって調製することができる。技術および処方物は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences（Mack Publishing Co., Easton, PA）に見出される。かかる方法は、1つまたは複数の副成分から構成されるキャリアを有効成分と関連づける工程を含む。一般に、処方物を、液体キャリアまたは微粉化固体キャリアまたはその両方との有効成分の均一且つ親密な関連づけおよびその後の必要に応じた生成物の成形によって調製する。

20

【0104】

経口投与に適切な本発明の処方物は、それぞれ所定量の有効成分を含む個別の単位（カプセル、カシェ、または錠剤など）；粉末または顆粒；水性または非水性の液体の溶液または懸濁液；または水中油滴型の液体乳濁液または油中水滴型液体乳濁液として存在することができる。有効成分を、ボラス、舐剤、またはペーストとして投与することもできる。

30

【0105】

錠剤を、任意選択的に1つまたは複数の副成分と共に圧縮または成形することによって作製する。圧縮錠を、任意選択的に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤、または分散剤と混合した自由流動性形態（粉末または顆粒など）の有効成分の適切な機械での圧縮によって調製することができる。成形錠剤を、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化有効成分の混合物の適切な機械での成形によって作製することができる。錠剤を任意選択的にコーティングまたは分割することができ、任意選択的に、錠剤から有効成分が持続放出または制御放出されるように処方する。

40

【0106】

眼または他の外部組織（例えば、口腔および皮膚）への投与のために、処方物を、好ましくは、例えば、0.075～20%w/wの量（0.1%と20%との間の範囲で0.1%w/wずつ増加する量（0.6%w/w、0.7%w/wなど）、好ましくは0.2～15%w/w、最も好ましくは0.5～10%w/wの有効成分が含まれる）の有効成分を含む局所用軟膏またはクリームとして適用する。軟膏中に処方する場合、有効成分を、パラフィンまたは水混和性の軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。あるいは、有効成分を、水中油滴型クリーム基剤を含むクリーム中に処方することができる。

【0107】

必要に応じて、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30%w/wの多価アルコ

50

ール（すなわち、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール（プロピレングリコール、ブタン1, 3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、およびポリエチレングリコール（PEG400が含まれる）、およびその混合物など））を含むことができる。局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の罹患領域への有効成分の吸収または透過を向上させる化合物を含むことができる。かかる皮膚浸透促進剤の例には、ジメチルスルホキシドおよび関連アナログが含まれる。

【0108】

本発明の乳濁液の油相を、公知の様式で公知の成分から構成することができる。相が乳化剤（そうでなければエマルジェントとして公知）のみを含むことができるが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪および油の両方との混合物を含むことが望ましい。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪の両方を含むことも好ましい。同時に、安定剤を含むか含まない乳化剤からいわゆる乳化蠟が作製され、油および脂肪を含むワックスからいわゆる乳化軟膏基剤が作製され、これが、クリーム処方物の油性分散相を形成する。

【0109】

本発明の処方物での使用に適切なエマルジェントおよび乳濁液安定剤には、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0110】

処方物に適切な油または脂肪の選択は、所望の美容的性質の達成に基づく。クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを防止するのに適切な稠度を有する非油性、非染色性、および洗浄可能な生成物であるべきである。直鎖または分岐鎖の一塩基または二塩基アルキルエステル（ジイソアジパート、ステアリン酸イソセチル、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、2-エチルヘキシルパルミタート、またはCrodamol CAPとして公知の分岐鎖エステルのブレンドなど）を使用することができ、最後の3つが好ましいエステルである。これらを、必要な性質に応じて単独または組み合わせて使用することができる。あるいは、白軟パラフィンおよび／または流動パラフィンまたは他の鉱物油などの高融点の脂質を使用する。

【0111】

本発明の薬学的処方物は、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤および任意選択的に他の治療薬と共に1つまたは複数の本発明の化合物を含む。有効成分を含む薬学的処方物は、意図する投与方法に適切な任意の形態であり得る。経口で使用する場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油性の懸濁液、分散性の粉末または顆粒、乳濁液、硬カプセルまたは軟カプセル、シロップ、またはエリキシルを調製することができる。経口での使用を意図する組成物を、薬学的組成物の製造のための当該分野で公知の任意の方法にしたがって調製することができ、かかる組成物は、口当たりの良い調製物を得るための1つまたは複数の剤（甘味剤、香味物質、着色剤、および防腐剤が含まれる）を含むことができる。錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤との混合物中に有効成分を含む錠剤が許容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（トウモロコシデンプンまたはアルギン酸など）；結合剤（セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチン、またはアカシアなど）；および滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクなど）であり得る。錠剤はコーティングしなくてもよいが、胃腸管での崩壊および吸着を遅延させ、それによって長期間にわたって持続的に作用させるために公知の技術（マイクロカプセル化が含まれる）によってコーティングすることができる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの徐放性材料を単独またはワックスと共に使用することができ

る。

【0112】

経口用の処方物は、有効成分を不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムまたはカオリン）と混合した硬ゼラチンカプセルまたは有効成分を水または油性媒体（ラッカセイ油、流動パラフィン、またはオリーブ油など）と混合した軟ゼラチンカプセルとして存在することもできる。

【0113】

本発明の水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適切な賦形剤と混合した活性材料を含む。かかる賦形剤には、懸濁剤（カルボキシメチルセルロースナトリウム、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアゴムなど）、および分散剤または湿潤剤（天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドの長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドの脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合生成物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート）など）が含まれる。水性懸濁液はまた、1つまたは複数の防腐剤（エチルまたはn-プロピルp-ヒドロキシベンゾアートなど）、1つまたは複数の着色剤、1つまたは複数の香味物質、および1つまたは複数の甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）を含むことができる。

【0114】

油性懸濁液を、植物油（ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、またはココナッツ油など）または鉱物油（流動パラフィンなど）中への有効成分の懸濁によって処方することができる。経口懸濁液は、増粘剤（蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールなど）を含むことができる。甘味剤（上記の甘味剤など）および香味物質を添加して、味の良い経口調製物を得ることができる。これらの組成物を、酸化剤（アスコルビン酸など）の添加によって保存することができる。

【0115】

水の添加による水性懸濁液の調製に適切な本発明の分散性粉末および顆粒により、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1つまたは複数の防腐剤と混合した有効成分が得られる。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上記開示のものによって例示される。さらなる賦形剤（例えば、甘味料、香味物質、および着色剤）も存在することができる。

【0116】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油滴型乳濁液の形態であり得る。油相は、植物油（オリーブ油またはラッカセイ油など）、鉱物油（流動パラフィンなど）、またはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤には、天然に存在するゴム（アカシアゴムおよびトラガカントガムなど）、天然に存在するホスファチド（ダイズレシチンなど）、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル（ソルビタンモノオレアートなど）、およびこれらの部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物（ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアートなど）が含まれる。乳濁液はまた、甘味剤および香味物質を含むことができる。シロップおよびエリキシルを、甘味剤（グリセロール、ソルビトール、またはスクロースなど）を使用して処方することができる。かかる処方物はまた、粘滑剤、防腐剤、香味物質、または着色剤を含むことができる。

【0117】

本発明の薬学的組成物は、滅菌注射調製物（滅菌注射水性懸濁液または滅菌注射油性懸濁液など）の形態であり得る。この懸濁液を、上記の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用した公知の技術にしたがって処方することができる。滅菌注射調製物はまた、非毒性の非経口で許容可能な希釈剤または溶媒（1, 3-ブタンジオール溶液など）の滅菌注射溶液または懸濁液であり得るか、凍結乾燥粉末として調製することができる。そのうちで使用することができる許容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌不揮発性油を、溶媒または懸濁化剤として

従来通りに使用することができる。この目的のために、任意のブランドの不揮発性油（合成モノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる）を使用することができる。さらに、脂肪酸（オレイン酸など）を、注射剤の調製で同様に使用することができる。

【0118】

単回投薬形態の作製のためにキャリア材料と組み合わせることができる有効成分の量は、処置される宿主および特定の投与様式に応じて変化するであろう。例えば、ヒトへの経口投与を意図する徐放性処方物は、適切且つ都合の良い量のキャリア材料を配合した約1～1000mgの活性材料を含むことができ、キャリア材料の量は、全組成物の約5から約95%まで（重量：重量）で変化し得る。投与量が容易に測定可能な薬学的組成物を調製することができる。例えば、静脈内注入を意図する水溶液は、約30mL／時間の速度で適切な体積の注入を行うために、1mLの溶液あたり約3～500μgの有効成分を含むことができる。

10

【0119】

眼への投与に適切な処方物には、有効成分を有効成分に適切なキャリア（特に、水性溶媒）中に溶解または懸濁した点眼薬が含まれる。有効成分は、好ましくは、かかる処方物中に0.5～20%w/w、有利には0.5～10%w/w、特に約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0120】

口腔への局所投与に適切な処方物には、風味をつけた基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に有効成分を含むロゼンジ；不活性基剤（ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなど）中に有効成分を含む香剤；および適切な液体キャリア中に有効成分を含む含嗽剤が含まれる。

20

【0121】

直腸投与のための処方物は、例えば、カカオバターまたはサリチラートを含む適切な基剤を有する座剤として存在することができる。

【0122】

肺内または鼻腔内投与に適切な処方物は、粒子サイズが、例えば、0.1～500ミクロンの範囲（0.1と500ミクロンの間の範囲で、例えば0.5、1、30ミクロン、35ミクロンずつ増加する粒子サイズが含まれる）であり、この処方物を、肺胞嚢に送達させるために鼻道を介した迅速な吸入または口腔を介した吸入によって投与する。適切な処方物には、有効成分の水溶液または油性溶液が含まれる。エアゾールまたは乾燥粉末投与に適切な処方物を、従来の方法にしたがって調製し、HCV活性に関連する容態の処置または予防で使用される前述の化合物などの他の治療薬と共に送達させることができる。

30

【0123】

腔投与に適切な処方物は、有効成分に加えて当該分野で適切であることが公知のキャリアなどを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、または噴霧処方物として存在することができる。

【0124】

非経口投与に適切な処方物には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、および処方物を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含むことができる水性および非水性滅菌注射液ならびに懸濁剤および増粘剤を含むことができる水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。

40

【0125】

処方物は、単位用量または複数回用量の容器（例えば、密封したアンプルおよびバイアル）中に存在し、使用直前に滅菌液体キャリア（例えば、注射用の水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件下で保存することができる。即時注射液および懸濁液を、前述の種類の滅菌粉末、顆粒、および錠剤から調製する。好ましい単位投薬量の処方物は、上記で引用した1日量または1日の分割量またはその適切な一部の有効成分を含む処方物である。

【0126】

上に特記した成分に加えて、本発明の処方物は、問題の処方物の型を考慮した当該分野

50

で従来の他の薬剤を含むことができ、例えば、経口投与に適切な処方物は香味物質を含むことができると理解すべきである。

【0127】

本発明は、さらに、獣医学的キャリアと共に上記定義の少なくとも1つの有効成分を含む獣医学的組成物を提供する。

【0128】

獣医学的キャリアは、組成物投与に有用な材料であり、獣医学分野で不活性または許容可能であり、且つ有効成分と適合する固体、液体、または気体材料であり得る。これらの獣医学的組成物を、経口、非経口、または任意の他の所望の経路で投与することができる。

10

【0129】

本発明の化合物を、有効成分を制御放出させて投与頻度を低くするか、有効成分の薬物動態学プロファイルまたは毒性プロファイルを改善するように処方することもできる。したがって、本発明はまた、徐放または制御放出のために処方された1つまたは複数の本発明の化合物を含む組成物を提供する。

【0130】

有効成分の有効用量は、処置される容態の性質、毒性、化合物が予防的に使用されるかどうか（低用量）、送達方法、および薬学的処方物に少なくとも依存し、従来の用量漸増研究を使用して臨床家によって決定されるであろう。約0.0001～約100mg/kg体重/日、典型的には、約0.01～約10mg/kg体重/日、より典型的には約0.01～約5mg/kg体重/日、より典型的には約0.05～約0.5mg/kg体重/日であると予想され得る。例えば、体重約70kgの成人ヒトの候補1日量は、1mg～1000mg、好ましくは5mgと500mgとの間の範囲であり、単回用量または複数回用量の形態をとることができる。

20

【0131】

投与経路

1つまたは複数の本発明の化合物（本明細書中で有効成分という）を、処置すべき容態に適切な任意の経路によって投与する。適切な経路には、経口、直腸、鼻腔内、局所（頬側および舌下が含まれる）、腔、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、および硬膜外が含まれる）などが含まれる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの容態によって変化し得ると認識されるであろう。本発明の化合物の利点は、経口で生物学的に利用可能であり、経口投与することができるという点である。

30

【0132】

併用療法

本発明の有効成分を、他の有効成分と組み合わせて使用することもできる。かかる組み合わせを、処置すべき容態、成分の交差反応性、および組み合わせの薬学的性質に基づいて選択する。

【0133】

任意の本発明の化合物を1つまたは複数の他の有効成分と患者への同時または連続的投与のための単一投薬形態に組み合わせることも可能である。併用療法を、同時または連続的レジメンとして投与することができる。連続投与する場合、組み合わせを、2回以上の投与で投与することができる。

40

【0134】

併用療法により、「相乗作用」および「相乗効果」（すなわち、有効成分と共に使用した場合に化合物の個別使用よる結果の和を超える効果）を得ることができる。有効成分を、以下：（1）同時処方して、組み合わせ処方物中で同時に投与または送達させた場合；（2）個別の処方物として交互または並行して送達させた場合；または（3）いくつかの他のレジメンによる場合、相乗効果を達成することができる。交互療法で送達させる場合、連続的（例えば、個別の錠剤、丸薬、またはカプセル）または個別のシリンジでの異なる注射によって化合物を投与または送達させた場合に相乗効果を達成することができる。

50

一般に、交互療法中、有効投薬量の各有効成分を、連続的（すなわち、定期的）に投与するのに対して、併用療法では、有効投薬量の2つ以上の有効成分を共に投与する。

【0135】

式Iの化合物と組み合わせることができる適切な活性治療薬または治療成分には、インターフェロン（例えば、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2b XL、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α 、インファージェン、レビフ、ロクテロン、AVI-005、PEG-インファージェン、ペグ化IFN- β 、経口インターフェロン α 、フェロン、レアフェロン、インターマックス α 、r-IFN- β 、インファージェン+アクティミューン、DUROSを含むIFN- ω 、およびアルブフェロン）；リバビリナーナログ（例えば、レベトール、コペガス、レボビルンVX-497、およびビラミジン（タリバビルン））；NS5aインヒビター（例えば、A-831およびA-689）；NS5bポリメラーゼインヒビター（例えば、NM-283、バロピシタピン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、およびXTL-2125）；NS3プロテアーゼインヒビター（例えば、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、ITMN-191、およびBILN-2065）； α -グルコシダーゼ1インヒビター（例えば、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231B）；肝保護剤（hepatoprotectant）（例えば、IDN-6556、ME 3738、MittoQ、およびLB-84451）；HCVの非ヌクレオシドインヒビター（例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体）；および他のHCV治療薬（例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ビロスタット）、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン（CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975（イサトリビン（isatoribine））、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811）が含まれ得る。

【0136】

さらに別の実施形態では、本出願は、少なくとも1つのさらなる治療薬および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および／またはエステルを含む薬学的組成物を開示する。

【0137】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は、本発明の化合物と組み合わせて使用した場合に治療効果を有する任意の薬剤であり得る。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療薬は、インターフェロン、リバビリナーナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、および他のHCV治療薬であり得る。

【0138】

別の実施形態では、本出願は、ペグ化rIFN- α 2b、ペグ化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2b XL、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α 、インファージェン、レビフ、ロクテロン、AVI-005、PEG-インファージェン、ペグ化IFN- β 、経口インターフェロン α 、フェロン、レアフェロン、インターマックス α 、r-IFN- β 、インファージェン+アクティミューン、DUROSを含むIFN- ω 、アルブフェロン、レベトール、コペガス、レボビルン、VX-497、ビラミジン（タリバビルン）、A-831、A-689、NM-283、バロピシタピン、R1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビ

ル)、ITMN-191、およびBILN-2065、MX-3253 (セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitOQ、およびLB-84451、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、BIVN-401 (ビロスタット)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン (CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975 (イサトリビン)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811および薬学的に許容可能なキャリアまたは賦形剤からなる群から選択される少なくとも1つのさらなる治療薬と組み合わせて本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、および/またはエステルを含む薬学的組成物を提供する。

10

【0139】

さらに別の実施形態では、本出願は、

a) 本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、またはエステルを含む第1の薬学的組成物および

b) HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、および他のHCV治療薬、ならびにその組み合わせからなる群から選択される少なくとも1つのさらなる治療薬を含む第2の薬学的組成物

20

を含む組み合わせ医薬品を提供する。

【0140】

式Iの化合物とさらなる活性治療薬との組み合わせを、HCVが感染した患者およびHIV感染などの他の容態の患者を処置するために選択することができる。したがって、式Iの化合物を、HIVの処置で有用な1つまたは複数の化合物 (例えば、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター、逆転写酵素のHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、肝保護剤、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、および他のHCV治療薬) と組み合わせることができる。

30

【0141】

より具体的には、1つまたは複数の本発明の化合物を、1) HIVプロテアーゼインヒビター (例えば、アンプレナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル、リトナビル、ロピナビル+リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、AG1859、DG35、L-756423、ROO334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、およびGW640385X、DG17、PPL-100)、2) 逆転写酵素のHIV非ヌクレオシドインヒビター (例えば、カブラビルン、エミビルン、デラビリジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)-カラノリド A、エトラビルン、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、TMC-278 (リルピビルン)、エファビレンツ、BILR355BS、VRX840773、UK-453、061、RDEA806)、3) 逆転写酵素のHIVヌクレオシドインヒビター (例えば、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン、ザルシ

40

50

タビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル、エルブシタビン、アロブジン、M I
 V-210、ラシビル（±FTC）、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド
 （phosphazide）、ホジブジンチドキシル、ホサルブジンチドキシル、アプリ
 シチビン（AVX754）、アムドキシビル、KP-1461、アバカビル+ラミブジン
 、アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、ジドブジン+ラミブジン）、4）逆転写酵素の
 H I Vヌクレオチドインヒビター（例えば、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキ
 シル+エムトリシタビン、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタビン+エフ
 ァビレンツ、およびアデホビル）、5）H I Vインテグラーゼインヒビター（例えば、ク
 ルクミン、クルクミン誘導体、キコル酸、キコル酸誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ
 酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカル
 ボン酸誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステル誘導体、
 チロホスチン、チロホスチン誘導体、ケルセチン、ケルセチン誘導体、S-1360、ジ
 ンテビル（AR-177）、L-870812、およびL-870810、MK-051
 8（ラルテグラビル）、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS
 -538158、GSK364735C）、6）gp41インヒビター（例えば、エンフ
 ビルチド、シフビルチド、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Lo
 cus gp41、CovX、およびREP9）、7）CXCR4インヒビター（例えば
 、AMD-070）、8）侵入インヒビター（例えば、SP01A、TNX-355）、
 9）gp120インヒビター（例えば、BMS-488043およびBlockAide
 /CR）、10）G6PDおよびNADH-オキシダーゼインヒビター（例えば、イムニ
 チン）、10）CCR5インヒビター（例えば、アプラビロック、ピクリビロック、IN
 CB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5m
 Ab004、およびマラビロック）、11）インターフェロン（例えば、ペグ化rIFN
 -α2b、ペグ化rIFN-α2a、rIFN-α2b、IFNα-2bXL、rIFN
 -α2a、コンセンサスIFNα、インファージェン、レビフ、ロクテロン、AVI-00
 5、PEG-インファージェン、ペグ化IFN-β、経口インターフェロンα、フェロン、
 レアフェロン、インターマックスα、r-IFN-β、インファージェン+アクティミュー
 ン、DUROSを含むIFN-ω、およびアルブフェロン）、12）リバビリナアナログ
 （例えば、レベトール、コペガス、レボビリン、VX-497、およびビラミジン（タリ
 バビリン））、13）NS5aインヒビター（例えば、A-831およびA-689）、
 14）NS5bポリメラーゼインヒビター（例えば、NM-283、バロピシタビン、R
 1626、PSI-6130（R1656）、HCV-796、BILB1941、MK
 -0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK
 625433、およびXTL-2125）、15）NS3プロテアーゼインヒビター（例
 えば、SCH-503034（SCH-7）、VX-950（テラプレビル）、ITMN
 -191、およびBILN-2065）、16）α-グルコシダーゼ1インヒビター（例
 えば、MX-3253（セルゴシビル）およびUT-231B）、17）肝保護剤（例え
 ば、IDN-6556、ME3738、MittoQ、およびLB-84451）、18）
 HCVの非ヌクレオシドインヒビター（例えば、ベンズイミダゾール誘導体、ベンゾ-1
 , 2, 4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体）、19）他のHCV治
 療薬（例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド（アリネア）、BIVN-401（ピロスタ
 ット）、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI4065、バ
 ビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン（
 CPG-10101）、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975
 （イサトリビン）、XTL-6865、ANA971、NOV-205、タルバシン、E
 HC-18、およびNIM811）、19）薬物動態学的エンハンサー（例えば、BAS
 -100およびSPI452）、20）RNアーゼHインヒビター（例えば、ODN-9
 3およびODN-112）、21）他の抗HIV薬（例えば、VGV-1、PA-457
 （ベピリマット）、アムプリゲン、HRG214、シトリン、ポリムン、VGX-410
 、KD247、AMZ 0026、CYT99007、A-221HIV、BAY50-

10

20

30

40

50

4798、MDX010（イプリムマブ）、PBS119、ALG889、およびPA-1050040）からなる群から選択される1つまたは複数の化合物と組み合わせることができる。

【0142】

本発明の化合物の代謝産物

本明細書中に記載の化合物 *in vivo* 代謝産物も本発明の範囲内に含まれる。かかる生成物は、例えば、主に酵素プロセスによる投与した化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などに由来し得る。したがって、本発明は、その代謝産物を得るのに十分な期間の哺乳動物との本発明の化合物の接触を含むプロセスによって生成される化合物を含む。かかる生成物を、典型的には、放射性標識された（例えば、 C^{14} または H^3 ）本発明の化合物の調製、検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg 超）で、代謝が起こるのに十分な期間（典型的には、約30秒～30時間）での動物（ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒトなど）への非経口投与、および尿、血液、または他の生体サンプルからのその変換生成物の単離によって同定する。これらの生成物は、標識されているので、容易に分離される（他の生成物を、代謝産物中で生存するエピトープに結合することができる抗体の使用によって単離する）。代謝産物の構造を、従来の様式で（例えば、MS分析またはNMR分析によって）決定する。一般に、当業者に周知の従来の薬物代謝研究と同一の方法で代謝産物の分析を行う。変換産物は、*in vivo* で見出されない限り、そのHCV阻害活性を持たない場合でさえも本発明の化合物の治療的投与の診断アッセイで有用である。

【0143】

代替胃腸分泌物中における化合物の安定性の決定方法は公知である。37℃で1時間のインキュベーションの際に代替腸液または胃液中で保護された基の約50モルパーセント未満が脱保護される場合、本明細書中で、化合物は胃腸管中で安定と定義する。化合物が胃腸管に対して安定であるというだけの理由で、化合物を *in vivo* で加水分解することができないことを意味しない。本発明のホスホナートプロドラッグは、典型的には、消化器系で安定であるが、一般に、消化器の管腔、肝臓、または他の代謝器官中、または細胞内で親薬物に実質的に加水分解される。

【0144】

本発明の化合物の作製方法の例

本発明はまた、本発明の組成物の作製方法に関する。組成物を、任意の適用可能な有機合成技術によって調製する。多数のかかる技術は、当該分野で周知である。しかし、多数の公知の技術は、Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Louis S. Hegedus and Leroy Wade, 1977; Vol. 4, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, Jr., 1984; and Vol. 6, Michael B. Smith; および March, J., Advanced Organic Chemistry, Third Edition, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes, Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993 printing) に詳述されている。本発明の化合物の調製に適切な他の方法は、国際公開第WO2006/020276号に記載されている。

【0145】

多数の例示的な本発明の組成物の調製方法を以下に提供する。これらの方法は、かかる

調製物の性質を例示することを意図し、適用可能な方法の範囲を制限することを意図しない。

【0146】

一般に、実施すべき特定の反応についての温度、反応時間、溶媒、および作製手順などの反応条件は、当該分野で共通の条件であろう。引用された参考資料は、参考資料中で引用された材料と共にかかる条件の詳細な説明を含む。典型的には、温度は -100°C ～ 200°C であり、溶媒は非プロトン性またはプロトン性であり、反応時間は10秒間～10日間であろう。作業は、典型的には、任意の未反応の試薬の反応停止ならびにその後の水／有機層系の間の分配（抽出）および生成物を含む層の分離からなる。

【0147】

典型的には、室温付近の温度（約 20°C ）で酸化還元反応を行うが、金属水素化物の還元についてはしばしば 0°C ～ -100°C で行い、溶媒は、典型的には、還元については非プロトン性であり、酸化についてはプロトン性であっても非プロトン性であってもよい。所望の変換が達成されるように反応時間を調整する。

【0148】

典型的には、室温付近の温度で縮合反応を行うが、非平衡の速度制御された縮合については一般に低温（ 0°C ～ -100°C ）である。溶媒は、プロトン性（平衡化反応で一般的）または非プロトン性（速度制御反応で一般的）のいずれかであり得る。

【0149】

反応副生成物の共沸除去および無水反応条件（例えば、不活性ガス環境）の使用などの標準的な合成技術は、当該分野で一般的であり、適用可能な場合に適用するであろう。

【0150】

用語「処理（treated）」、「処理（treating）」、および「処理（treatment）」などは、化学合成操作と併せて使用する場合、接触、混合、反応、反応させること、接触に至らせること、および1つまたは複数の化学物質を1つまたは複数の他の化学物質に変換する様式などで処理することを示す当該分野で一般的な他の用語を意味する。これは、「化合物1の化合物2での処理」が、「化合物1を化合物2と反応させること」、「化合物1の化合物2との接触」、「化合物1の化合物2との反応」、および化合物1を、化合物2で「処理すること」、「反応すること」、「反応させること」などを妥当に示すための有機合成分野で一般的な他の表現と同義であることを意味する。例えば、処理は、有機化学物質を反応させる妥当且つ通常の様式を示す。他で示さない限り、通常濃度（ 0.01M ～ 10M 、典型的には 0.1M ～ 1M ）、温度（ -100°C ～ 250°C 、典型的には -78°C ～ 150°C 、より典型的には -78°C ～ 100°C 、さらにより典型的には 0°C ～ 100°C ）、反応容器（典型的には、ガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、大気（典型的には、酸素および水に非感受性の反応のための空気または酸素もしくは水に感受性を示す反応のための窒素もしくはアルゴン）などが意図される。有機合成分野で公知の類似の反応の知識を、所与のプロセスでの「処理」のための条件および装置の選択で使用する。特に、有機合成の当業者は、当該分野の知識に基づいて記載のプロセスの化学反応を首尾よく実施すると妥当に予想される条件および装置を選択する。

【0151】

各例示的スキームおよび例（以後、「例示的スキーム」）の修正により、特定の例示的材料の種々のアナログが生成される。適切な有機合成方法を記載した上記引用を、かかる修正に適用可能である。

【0152】

各例示的スキームでは、反応生成物を相互に分離し、そして／または出発物質から分離することが有利かもしれない。各工程または一連の工程の所望の生成物を、当該分野で一般的な技術によって所望の均一度に分離および／または精製（以後、分離）する。典型的には、かかる分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィを含む。クロマトグラフィは、多数の方法（例えば、逆相および順

10

20

30

40

50

相クロマトグラフィ；サイズ排除クロマトグラフィ；イオン交換クロマトグラフィ；高速、中速、および低速液体クロマトグラフィ法および装置；小規模分析；疑似移動床（SMB）および分離薄層および厚層クロマトグラフィ、ならびに小規模薄層技術およびフラッシュクロマトグラフィが含まれる）を含むことができる。

【0153】

別のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応の出発物質、または反応副生成物などに結合するために選択されるかそうでなければ分離可能な試薬での混合物の処理を含む。かかる試薬は、活性炭、分子篩、またはイオン交換担体などの吸着体または吸収体を含む。あるいは、試薬は、塩基性材料の場合の酸、酸性材料の場合の塩基、結合試薬（抗体、結合タンパク質など）、選択キレート剤（クラウンエーテルなど）、または液体／液体イオン抽出試薬（LIX）などであり得る。

10

【0154】

適切な分離方法の選択は、関与する材料の性質に依存する。例えば、蒸留および昇華における沸点および分子量、クロマトグラフィにおける極性官能基の有無、ならびに多相抽出における酸性および塩基性の媒体中の材料の安定性など。当業者は、所望の分離が得られる可能性が最も高い技術を適用するであろう。

【0155】

その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体（例えば、鏡像異性体）を、光学活性分割剤を使用したジアステレオマー形成などの方法を使用したラセミ混合物の分割によって得ることができる（Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物を、任意の適切な方法（（1）キラル化合物とのイオン性のジアステレオマー塩の形成および分別晶出または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化剤とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、および純粋な立体異性体への変換、および（3）キラル条件下での実質的に純粋であるか富化された立体異性体の直接的分離が含まれる）によって分離および単離することができる。

20

【0156】

方法（1）では、ジアステレオマー塩を、鏡像異性体的に純粋なキラル塩基（ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、および α -メチル- β -フェニルエチルアミン（アンフェタミン）など）の酸性官能性を保有する不斉化合物（カルボン酸およびスルホン酸など）との反応によって形成することができる。ジアステレオマー塩を誘導して分別晶出またはイオンクロマトグラフィによって分離することができる。アミノ化合物の光学異性体の分離のために、キラルのカルボン酸スルホン酸（カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸など）の添加により、ジアステレオマー塩を形成することができる。

30

【0157】

あるいは、方法（2）により、分割すべき基質をキラル化合物の1つの鏡像異性体と反応させてジアステレオマー対を形成する（Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。ジアステレオマー化合物を、不斉化合物の鏡像異性体的に純粋な誘導体化剤（メンチル誘導体など）との反応ならびにその後のジアステレオマーの分離および遊離の鏡像異性体富化キサンテンを得るための加水分解によって形成することができる。光学純度の決定方法は、キラルエステル（メチルエステル（例えば、塩基の存在下での（-）メチルクロロホルマート）またはラセミ混合物のMosherエステル（ α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニルアセタート（Jacob III, (1982) J. Org. Chem. 47: 4165））など）の作製および2つのアトロプ異性体性ジアステレオマーの存在についてのNMRスペクトルの分析を含む。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーを、アトロ

40

50

プ異性体性ナフチルーイソキノリンの分離方法にしたがった順相および逆相クロマトグラフィ (Hoye, T., WO 96/15111) によって分離および単離することができる。方法 (3) により、2つの鏡像異性体のラセミ混合物を、キラル固定相を使用したクロマトグラフィによって分離することができる (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。富化または精製した鏡像異性体を、不斉炭素原子を使用して他のキラル分子を識別するために使用される方法 (旋光性および円二色性など) によって識別することができる。

【0158】

10

本発明の特定の実施形態

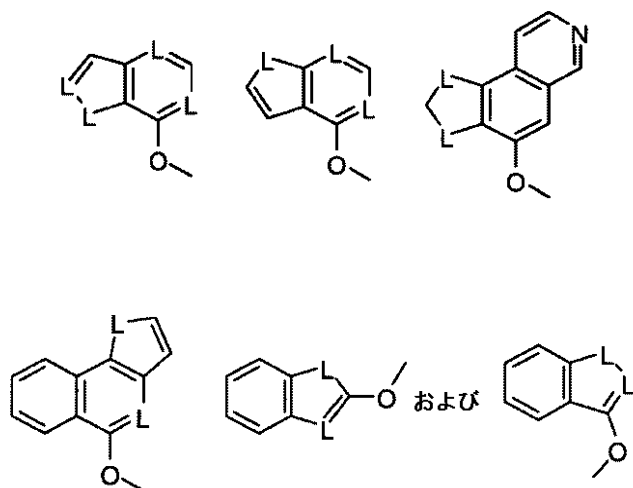
本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は A^3 である。

【0159】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は、

【0160】

【化10】



20

(式中、

各Lは、独立して、CHまたはNであり、各 Z^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換される) から選択される。

【0161】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは少なくとも1つの環が芳香族である二環式 [4.4.0] 環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1つまたは複数のO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、各 A^5 は、独立して、 A^3 または Z^3 への結合点であり、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。

40

【0162】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは少なくとも1つの環が芳香族である二環式 [4.4.0] 環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1つまたは複数の $-N=$ または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。

【0163】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接

50

結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは両方の環が芳香族である二環式〔4. 4. 0〕環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1つまたは複数の $-N=$ を任意選択的に含み、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。

【0164】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは両方の環が芳香族である二環式〔4. 4. 0〕環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1、2、3、または4個の $-N=$ を含み、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。

10

【0165】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは両方の環が芳香族である二環式〔4. 4. 0〕環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1または2個の $-N=$ を含み、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。

【0166】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換される1-ナフチル環系または2-

20

【0167】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は $-Z^3-Q$ 基であり、ここで、 Z^3 は、直接結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、または $-OC(=O)-$ であり、Qは少なくとも1つの環が芳香族である二環式〔4. 3. 0〕環系であり、環系は1つまたは複数の炭素原子を含み、且つ環系中に1つまたは複数のO、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-N=$ 、または $-N(A^5)-$ を任意選択的に含み、各 A^5 は、独立して、 A^3 または Z^3 への結合点であり、環系は1つまたは複数の炭素原子上で A^3 で任意選択的に置換される。本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^3 は直接結合、 $-O-$ 、または $-OC(=O)-$ である。本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^3 は直接結合である。本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^3 は $-O-$ である。本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^3 は $-C(=O)O-$ である。

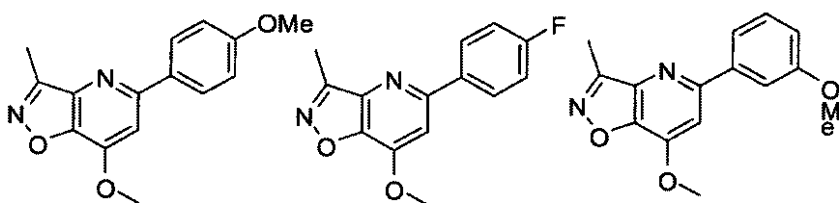
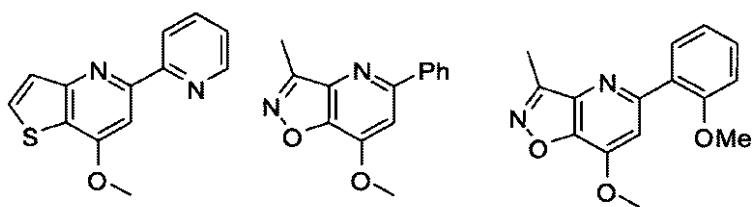
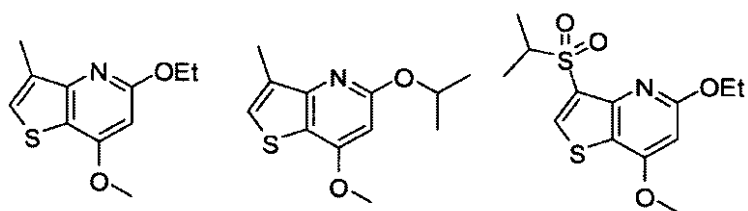
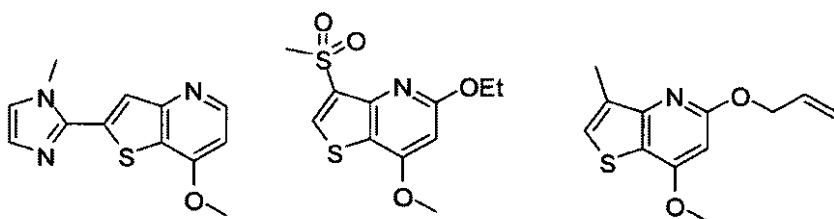
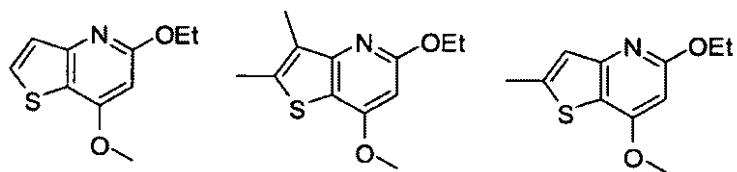
30

【0168】

本発明の1つの特定の実施形態では、 Z^1 は、

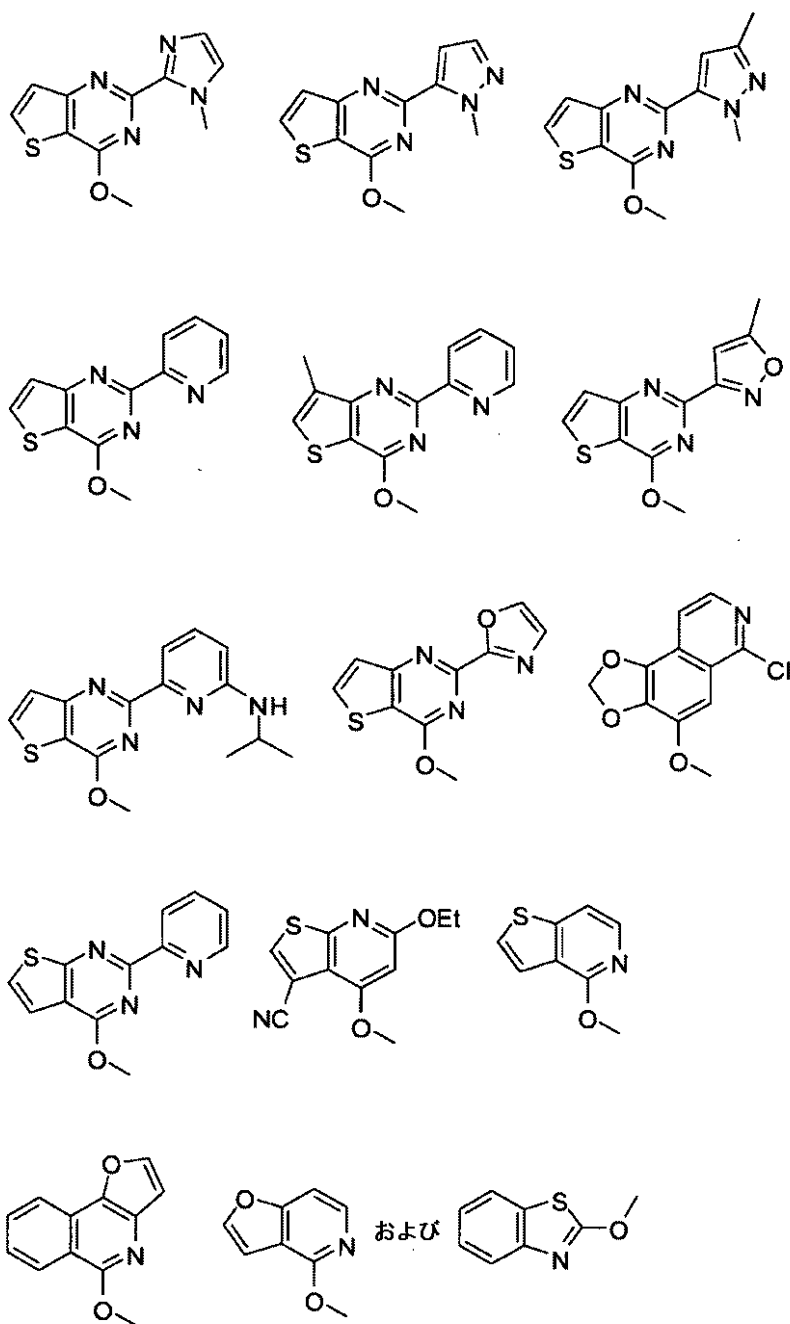
【0169】

【化 1 1】



【0 1 7 0】

【化 1 2】



10

20

30

から選択される。

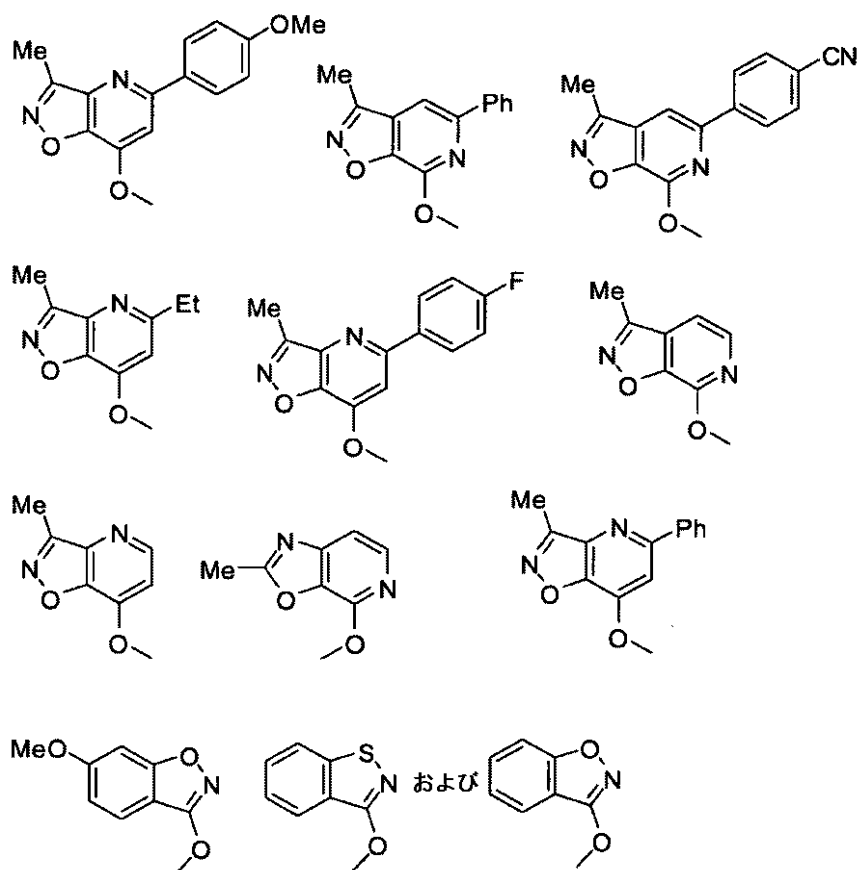
【0171】

本発明の1つの特定の実施形態では、Z¹は、

【0172】

40

【化 1 3】



10

20

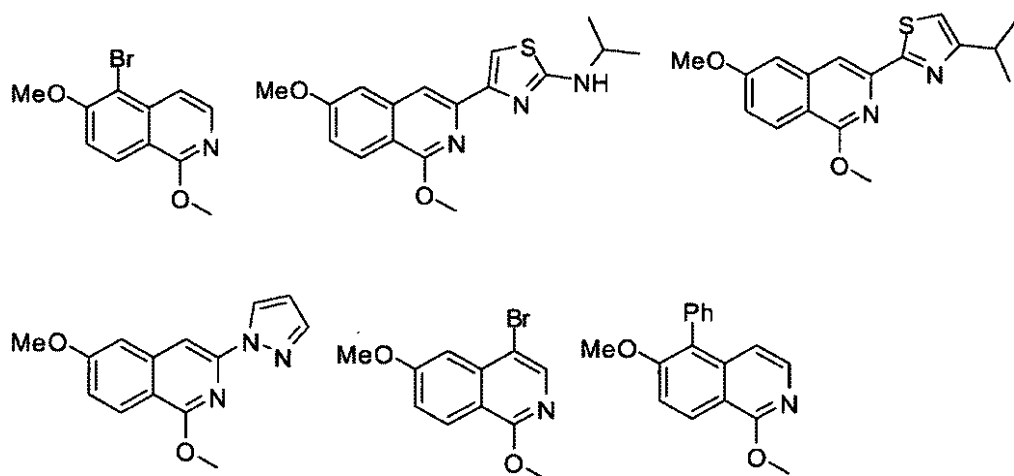
から選択される。

【 0 1 7 3 】

本発明の 1 つの特定の実施形態では、Z¹ は、

【 0 1 7 4 】

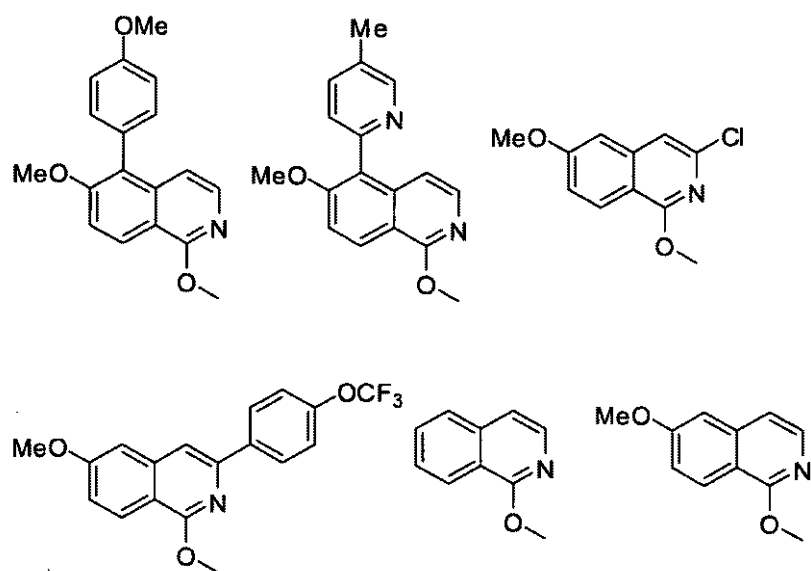
【化 1 4】



40

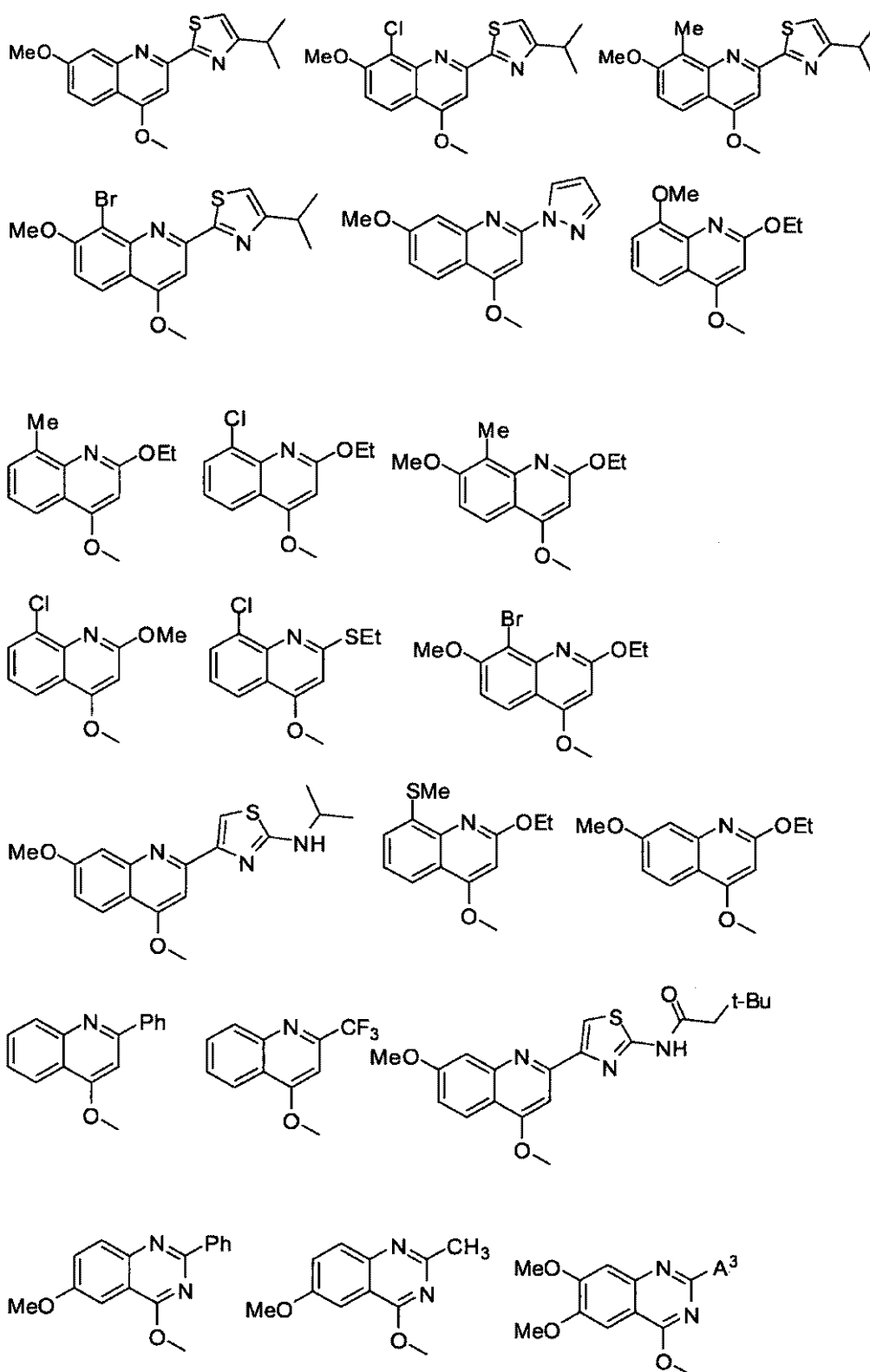
【 0 1 7 5 】

【化 1 5】



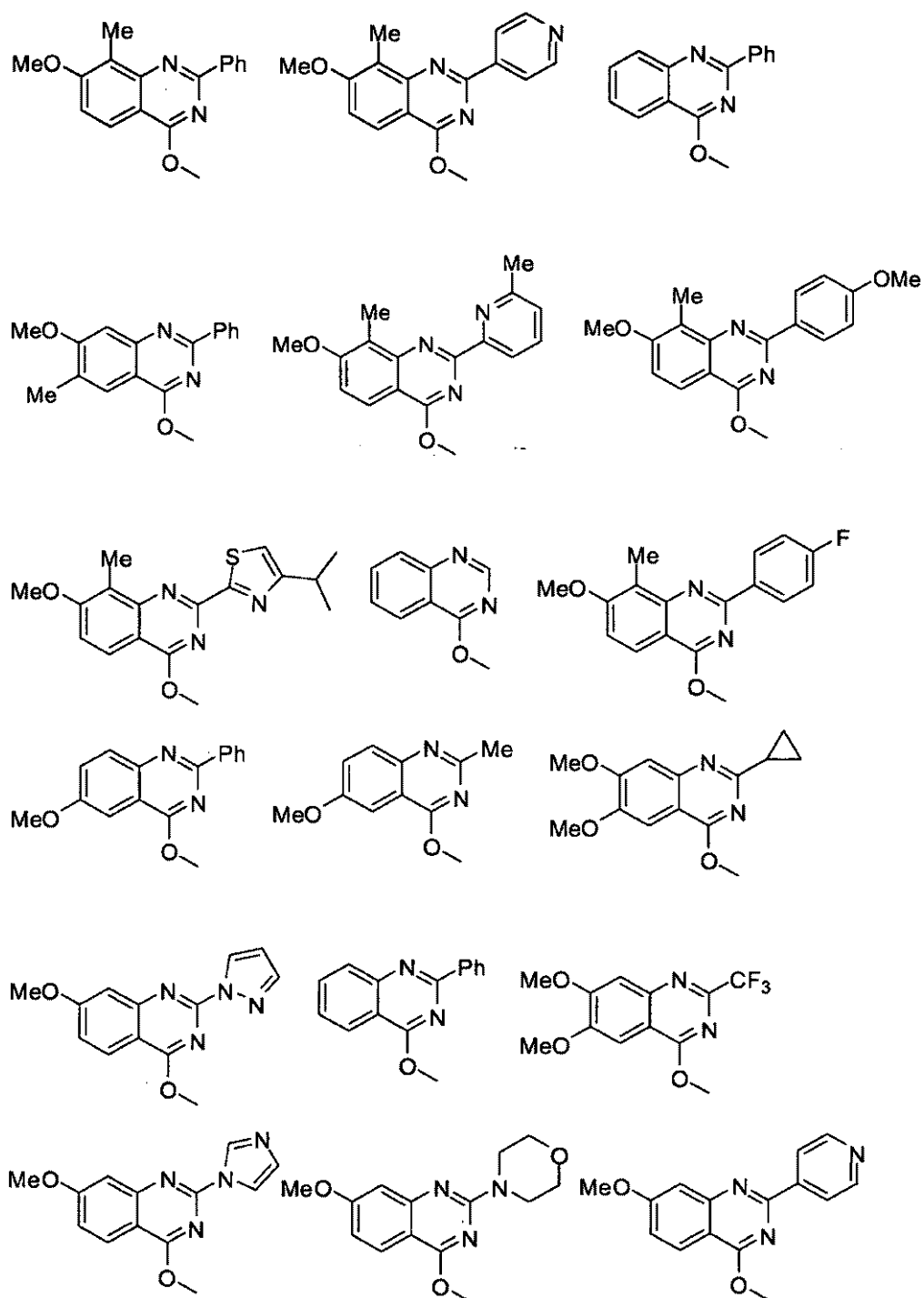
【 0 1 7 6 】

【化 1 6】



【 0 1 7 7 】

【化 1 7】



【 0 1 7 8】

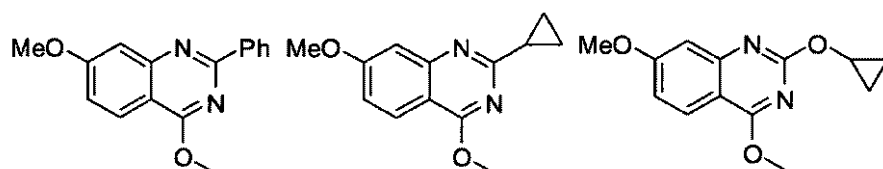
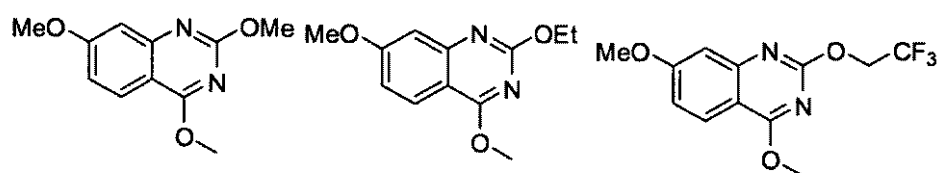
10

20

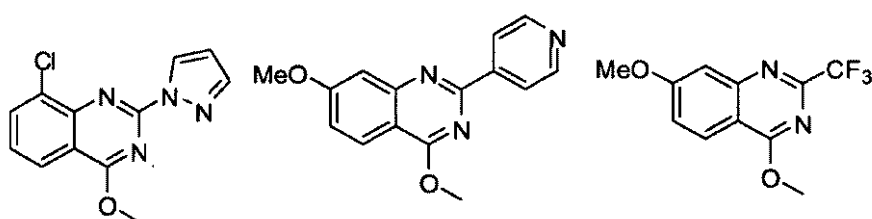
30

40

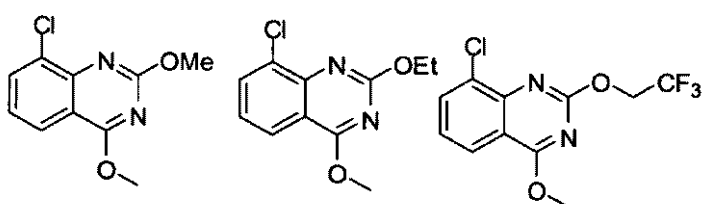
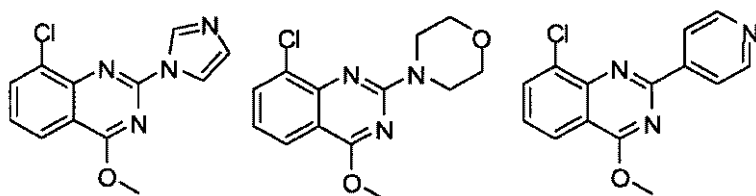
【化 1 8】



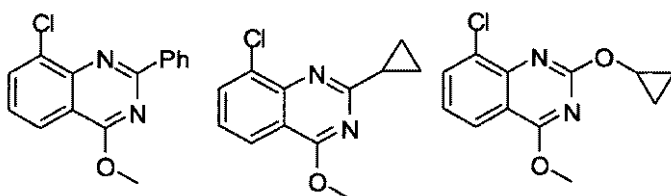
10



20



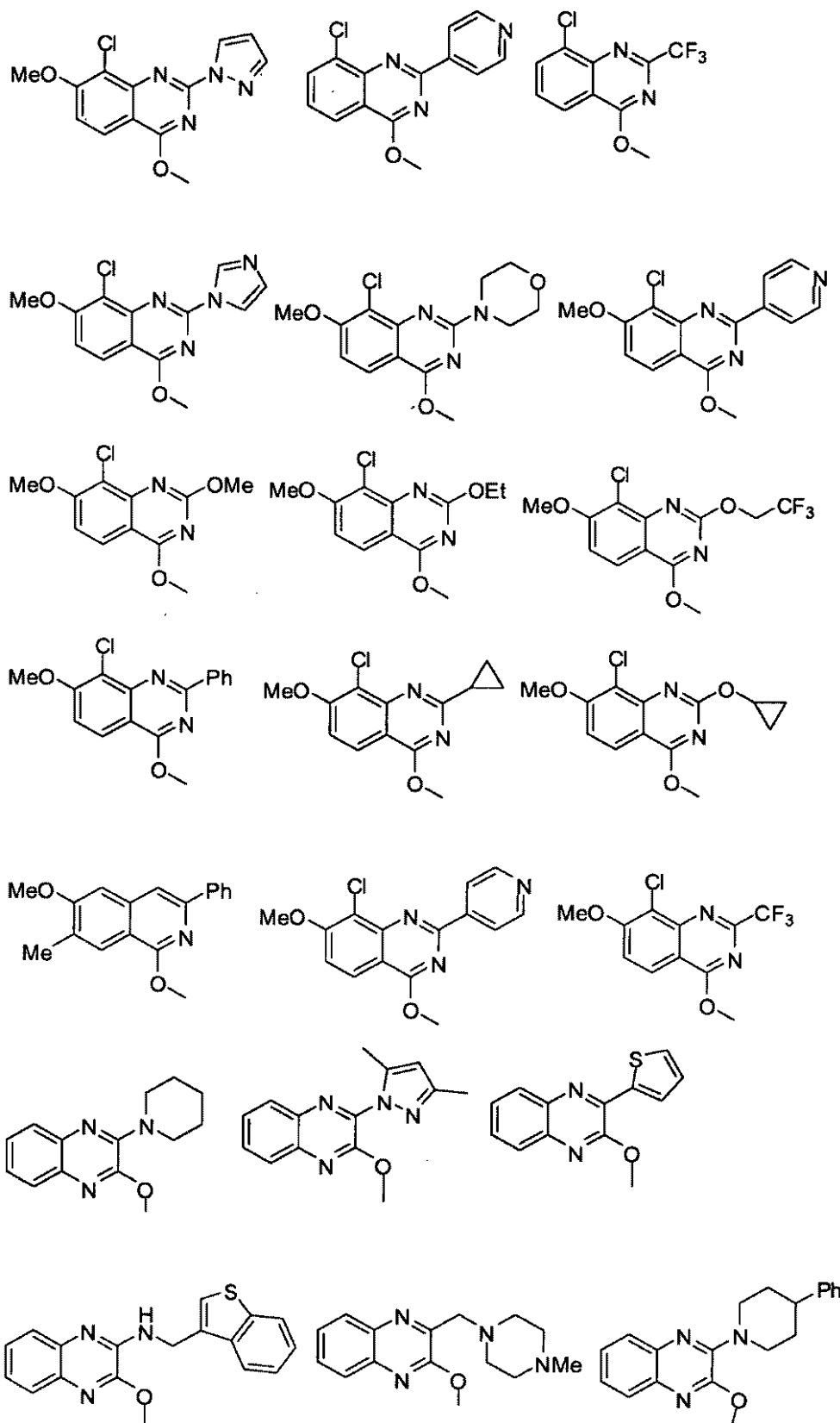
30



40

【 0 1 7 9 】

【化 19】



10

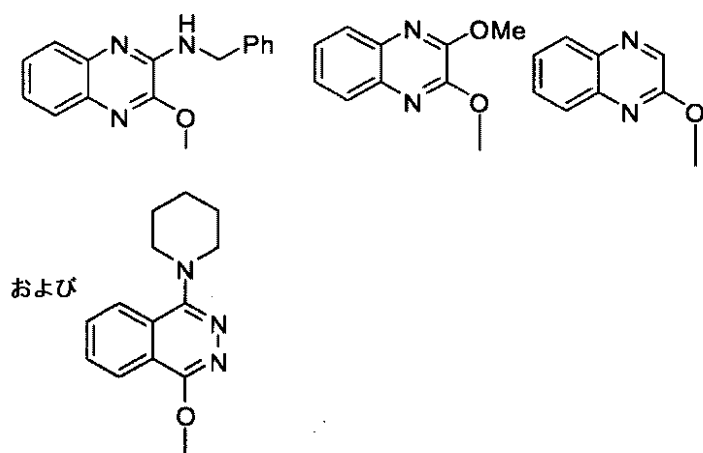
20

30

40

【0180】

【化 2 0】



10

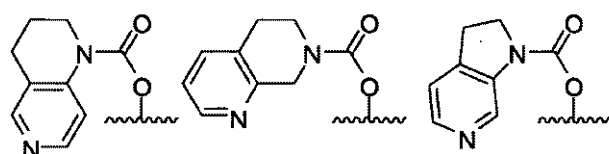
から選択される。

【0181】

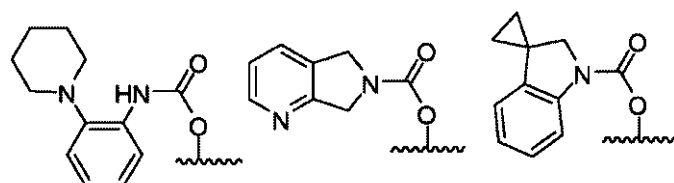
本発明の1つの特定の実施形態では、Z¹は、

【0182】

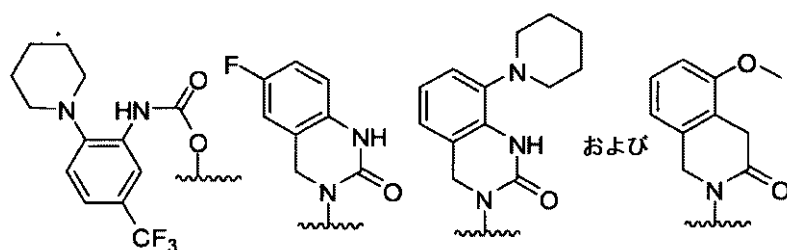
【化 2 1】



20



30



40

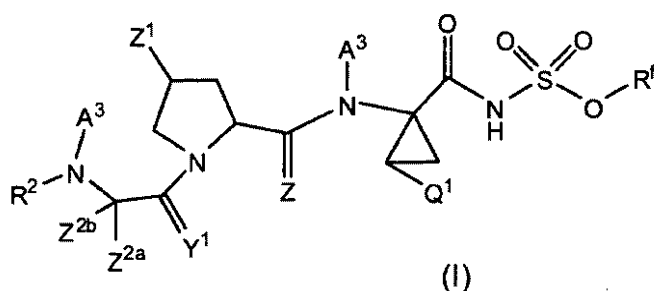
から選択される。

【0183】

1つの特定の実施形態では、本発明は、式 I :

【0184】

【化 2 2】



10

(式中、

R^1 は、1つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換されたH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C 2 ~ 10) アルキル、(C 3 ~ 7) シクロアルキル、または (C 1 ~ 4) アルキル-(C 3 ~ 7) シクロアルキル、ここで、シクロアルキルおよびアルキル-シクロアルキルは、(C 1 ~ 3) アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

20

アルキル、シクロアルキル、およびアルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C 1 ~ 4) アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように $-O-$ で任意選択的に置換されていてもよく、

c) フェニル、(C 1 ~ 3) アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 ~ 3) アルキル-ヘテロアリール、

30

ここで、ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C 1 ~ 4) アルキル、O-(C 1 ~ 4) アルキル、S-(C 1 ~ 4) アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH$ ((C 1 ~ 4) アルキル) および $-N$ ((C 1 ~ 4) アルキル) $_2$ 、 $-CONH_2$ 、および $-CONH$ -(C 1 ~ 4) アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、(C 1 ~ 3) アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

d) $-S(O)_2(A^3)$ 、または

e) $-C(Y^1)-X-Y$ から選択され、

40

R^3 はHまたは(C 1 ~ 6) アルキルであり、

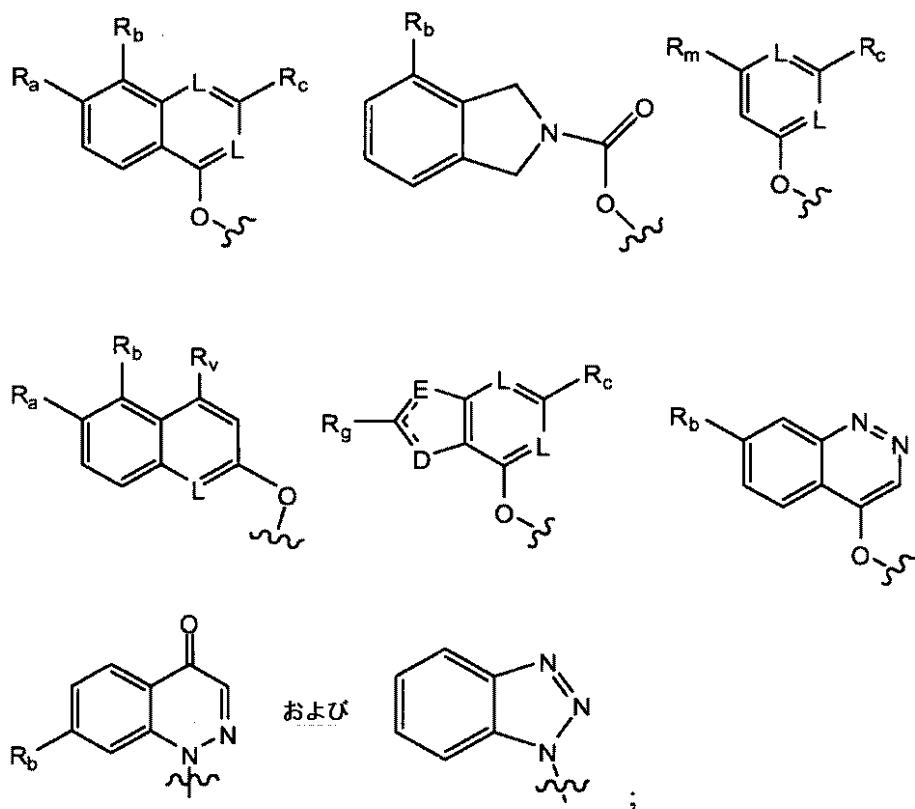
Y^1 は、独立して、O、S、N(A^3)、N(O)(A^3)、N(OA ^{3})、N(O)(OA ^{3})、またはN(N(A^3)(A^3))であり、

Zは、O、S、またはNR ^{3} であり、

Z ^{1} は、以下の構造：

【0 1 8 5】

【化 2 3】



10

20

から選択され、

各 R_a は、 R^4 、H、ハロ、 $-O(A^2)$ 、トリフルオロメトキシ、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $S(=O)_2 NR_s R_t$ 、または $(C1\sim10)$ アルキルであり、ここで、 $(C1\sim10)$ アルキルの1つまたは複数の炭素原子は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR_k で任意選択的に置換され、 $(C1\sim10)$ アルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、 $NR_n R_p$ 、 $C(=O)NR_n R_p$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、カルボキシ、 $(C1\sim10)$ アルコシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、 R_a および R_b がそれらが結合する原子と一緒に1つまたは複数のO、S、または NR_k を含む5員または6員の複素環を形成し、

30

各 R_b は、 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または XR^3 であり、

各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_d R_e$ 、 $C(=O)NR_s R_t$ 、 $NR_s R_t$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ 、 $S(=O)_2 NR_s R_t$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコシカルボニル、 $NR_n R_p$ 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2 R_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の $(C1\sim10)$ アルコキシは、1つまたは複数のハロ、 $(C1\sim6)$ アルコキシ、または $NR_w R_x$ で任意選択的に置換され、

40

R_d および R_e は、それぞれ独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、 $(C1\sim10)$ アルキル、またはアリールであり、

各 R_y は、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコシカル

50

ボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

各 R_k は、 H 、 NR_sR_t 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

各 R_u は、 H 、 A^3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、または $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ であり、

各 R_m は、1つまたは複数の F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換された H 、シアノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

各 L は、独立して、 CH または N であり、

E または D のうちの一方は O 、 S 、または NR_y であり、他方の E または D は CR_u または N であり、

Z^{2b} は、 H 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニルであり、

Q^1 は、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、または $(\text{C}2\sim10)$ アルキニルであり、 Q^1 は R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

各 X は、独立して、結合、 O 、 S 、または NR^3 であり、

Y は多炭素環または多複素環であり、多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、または $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ であり、

各 Y^3 は、独立して、 O 、 S 、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、 H 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、 H 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、 H 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{A}^2$ 、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニルであり、 $(\text{C}1\sim10)$ アルキル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルケニル、 $(\text{C}2\sim10)$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイル、 $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシ、 $(\text{C}1\sim10)$ アルカノイルオキシ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または $(\text{C}1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になっ

10

20

30

40

50

てピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

各 R_v は、 R^4 、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または XR^3 であり、

各 R_w および R_x は、独立して、 H または $(C1\sim10)$ アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒にアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、環はヒドロキシで任意選択的に置換され、

10

Z^{2a} は、 H 、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、ハロアルキル、 $(C1\sim10)$ アルキル- $S(=O)_2$ -($C1\sim10$)アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または N から選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、ハロアルキル、 F 、 Cl 、 Br 、または I で任意選択的に置換されるか、 Z^{2a} は、任意選択的に、1つまたは複数の R^1 、 R^2 、 Q^1 、または A^3 と複素環を形成し、

A^3 は、 PRT 、 H 、 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラールキル、アルコキシ、アリーロキシ、複素環、 $-C(A^2)_3$ 、 $-C(A^2)_2-C(O)A^2$ 、 $-C(O)A^2$ 、 $-C(O)OA^2$ 、 $-O(A^2)$ 、 $-N(A^2)_2$ 、 $-S(A^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-CH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(O)OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-OCH_2P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-(CH_2)_m$ -複素環、 $-(CH_2)_mC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_r-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_mO-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(Me)C(O)O$ -アルキル、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、 $S(O)_2R_r$ 、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

20

30

ここで、各 A^3 は、1~4個の $-R^1$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^1)(A^2)(N(A^2)_2)$ 、または $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラールキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリーロキシスルホンアミド、アリーロキシアルキルスルホンアミド、アリーロキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミド(R^1 で任意選択的に置換)で任意選択的に置換されていてもよく、

40

50

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した事例が共に 1 つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と環を形成することができ、

A^2 は、P R T、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリーールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリーールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、ヘテロアリーール、またはシクロアルキルであり、 R^f は 1 つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリーールチオ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、アルコキシ、 NR_h 、 R_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリーールおよびヘテロアリーールは、1 つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1 つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、

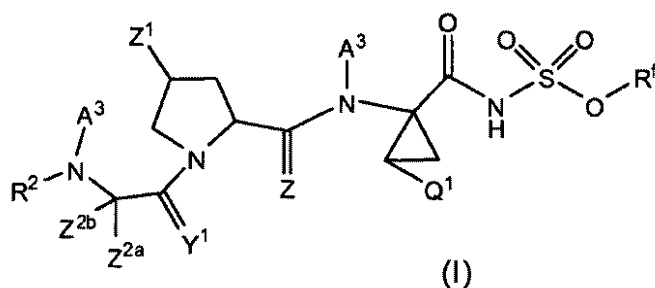
m は 0 ～ 6 である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0186】

1 つの特定の実施形態では、本発明は、式 I :

【0187】

【化24】



(式中、

R^1 は、1 つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換された H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリーールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C2～10) アルキル、(C3～7) シクロアルキル、または (C1～4) アルキル—(C3～7) シクロアルキル、ここで、シクロアルキルおよびアルキル—シクロアルキルは、(C1～3) アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよいが、

アルキル、シクロアルキル、およびアルキル—シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O-(C1～4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよいが、

各アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよいが、

各シクロアルキル基は、5、6、または 7 員であり、相互に直接連結しない 1 つまたは 2 つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも 2 つの C 原子を介して付着する N 原子に O 原子が連結するように $-O-$ で任意選択的に置換されていてもよく、

c) フェニル、(C 1～3) アルキルフェニル、ヘテロアリール、または(C 1～3) アルキルヘテロアリール、

ここで、ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、—OH、(C 1～4) アルキル、O—(C 1～4) アルキル、S—(C 1～4) アルキル、—NH₂、—CF₃、—NH((C 1～4) アルキル) および—N((C 1～4) アルキル)₂、—CONH₂、および—CONH—(C 1～4) アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、(C 1～3) アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

d) —S(O)₂(A³)、または

e) —C(Y¹)—X—Yから選択され、

R³はHまたは(C 1～6) アルキルであり、

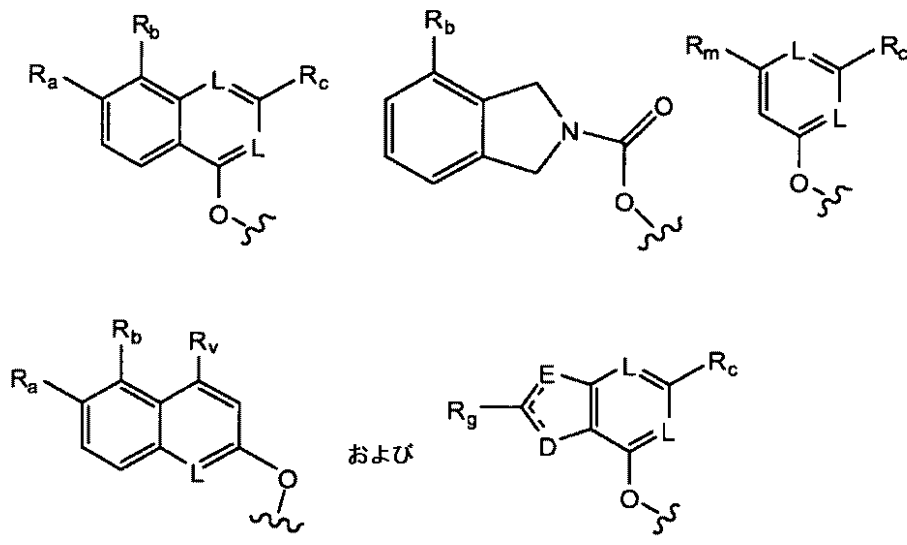
Y¹は、独立して、O、S、N(A³)、N(O)(A³)、N(OA³)、N(O)(OA³)、またはN(N(A³)(A³))であり、

Zは、O、S、またはNR³であり、

Z¹は、以下の構造：

【0188】

【化25】



から選択され、

各R_aは、R⁴、H、ハロ、—O(A²)、トリフルオロメトキシ、NR_sR_t、C(=O)NR_sR_t、S(=O)₂NR_sR_t、または(C 1～10) アルキルであり、ここで、(C 1～10) アルキルの1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR_kで任意選択的に置換され、(C 1～10) アルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、NR_nR_p、C(=O)NR_nR_p、(C 1～10) アルコキシ、カルボキシ、(C 1～10) アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、R_aおよびR_bがそれらが結合する原子と一緒に1つまたは複数のO、S、またはNR_kを含む5員または6員の複素環を形成し、

各R_bは、R⁴、H、F、Cl、Br、I、CF₃、(C 1～10) アルキル、またはXR³であり、

各R_cは、R⁴、H、シアノ、F、Cl、Br、I、—C(=O)NR_dR_e、C(=O)NR_sR_t、NR_sR_t、SR_r、S(O)R_r、またはS(O)₂R_r、S(=O)₂NR_sR_t、(C 1～10) アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C 1～10)

10

20

30

40

50

アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p ; SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の(C 1 ~ 1 0) アルコキシは、1つまたは複数のハロ、(C 1 ~ 6) アルコキシ、または NR_wR_x で任意選択的に置換され、

R_d および R_e は、それぞれ独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、(C 1 ~ 1 0) アルキル、またはアリールであり、

各 R_y は、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

10

各 R_k は、H、 NR_sR_t 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ であり、

各 R_u は、H、 A^3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_s\text{R}_t$ 、または $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_s\text{R}_t$ であり、

各 R_m は、1つまたは複数のF、Cl、Br、I、(C 1 ~ 1 0) アルキル、または(C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されたH、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$ 、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

20

各Lは、独立して、CHまたはNであり、

EまたはDのうちの一方はO、S、または NR_y であり、他方のEまたはDは CR_u またはNであり、

Z^{2b} は、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニルであり、

Q^1 は、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、または(C 2 ~ 1 0) アルキニルであり、 Q^1 は R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

30

各Xは、独立して、結合、O、S、または NR^3 であり、

Yは多炭素環または多複素環であり、多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、または $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^3)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、または $\text{P}(\text{Y}^3)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ であり、

40

各 Y^3 は、独立して、O、S、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または(C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ペリジン環、ペペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

50

各 R_r は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、または (C 1～10) アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、 $S(=O)_2 A^2$ 、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または (C 1～10) アルコキシカルボニルであり、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、または (C 1～10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1～10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

10

各 R_v は、 R^4 、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、(C 1～10) アルキル、または XR^3 であり、

各 R_w および R_x は、独立して、Hまたは (C 1～10) アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒になってアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、環はヒドロキシで任意選択的に置換され、

20

Z^{2a} は、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、ハロアルキル、(C 1～10) アルキル- $S(=O)_2$ -(C 1～10) アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、またはNから選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の (C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、(C 2～10) アルキニル、ハロアルキル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換されるか、 Z^{2a} は、任意選択的に、1つまたは複数の R^1 、 R^2 、 Q^1 、または A^3 と複素環を形成し、

A^3 は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、-C(A^2)₃、-C(A^2)₂-C(O) A^2 、-C(O) A^2 、-C(O)O A^2 、-O(A^2)、-N(A^2)₂、-S(A^2)、-CH₂P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-CH₂P(Y^1)(A^2)(N(A^2)₂)、-CH₂P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-OCH₂P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-OCH₂P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-OCH₂P(Y^1)(A^2)(N(A^2)₂)、-C(O)OCH₂P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-C(O)OCH₂P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-C(O)OCH₂P(Y^1)(A^2)(N(A^2)₂)、-CH₂P(Y^1)(O A^2)(N(A^2)₂)、-OCH₂P(Y^1)(O A^2)(N(A^2)₂)、-C(O)OCH₂P(Y^1)(O A^2)(N(A^2)₂)、-CH₂P(Y^1)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂)、-C(O)OCH₂P(Y^1)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂)、-OCH₂P(Y^1)(N(A^2)₂)(N(A^2)₂)、-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)Oアルキル、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、 $S(O)_2R_r$ 、またはアルコシリアールスルホンアミドから独立して選択され、

30

40

ここで、各 A^3 は、1～4個の- R^1 、-P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-P(Y^1)(O A^2)(N(A^2)₂)、-P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-P(Y^1)(

50

A^2) ($N(A^2)_2$)、または $P(Y^1)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ 、 $-C(=O)N(A^2)_2$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ -アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)_3C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミド (R^1 で任意選択的に置換) で任意選択的に置換されていてもよく、

10

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した事例が共に 1 つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と環を形成することができ、

A^2 は、 PRT 、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は 1 つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

20

各 R_g は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは 1 つまたは複数のハロまたはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、 H 、アルキル、またはハロアルキルであり、

m は 0 ~ 6 である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

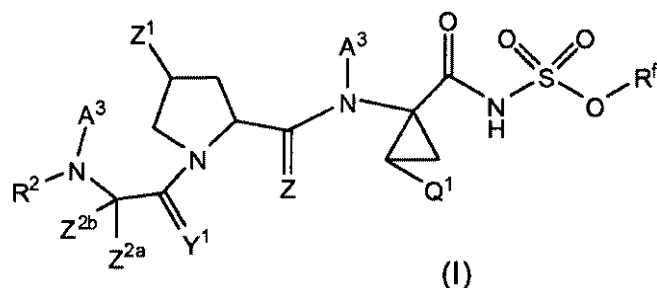
【0189】

30

1 つの特定の実施形態では、本発明は、式 I :

【0190】

【化 26】



40

(式中、

R^1 は、1 つまたは複数の A^3 で任意選択的に置換された H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、 $-C(O)NHS(O)_2-$ 、または $-S(O)_2-$ から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C 2 ~ 10) アルキル、(C 3 ~ 7) シクロアルキル、または (C 1 ~ 4) アルキル - (C 3 ~ 7) シクロアルキル、ここで、シクロアルキルおよびアルキル - シクロ

50

アルキルは、(C 1～3) アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

アルキル、シクロアルキル、およびアルキル-シクロアルキルは、ヒドロキシおよびO-(C 1～4) アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの-CH₂-基は、R²が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように-O-で任意選択的に置換されていてもよく、

c) フェニル、(C 1～3) アルキル-フェニル、ヘテロアリール、または(C 1～3) アルキル-ヘテロアリール、

ここで、ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1～3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、-OH、(C 1～4) アルキル、O-(C 1～4) アルキル、S-(C 1～4) アルキル、-NH₂、-CF₃、-NH((C 1～4) アルキル) および-N((C 1～4) アルキル)₂、-CONH₂、および-CONH-(C 1～4) アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、(C 1～3) アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

d) -S(O)₂(A³)、または

e) -C(Y¹)-X-Yから選択され、

R³はHまたは(C 1～6) アルキルであり、

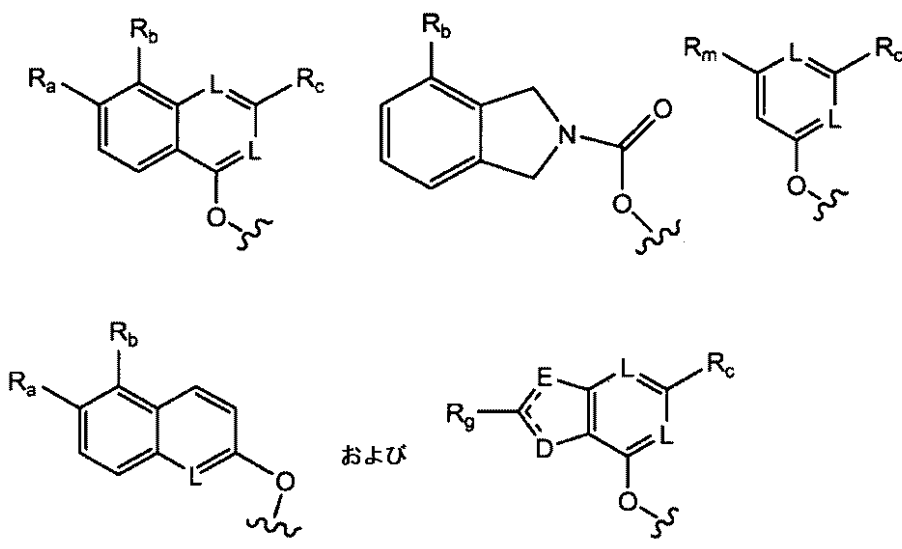
Y¹は、独立して、O、S、N(A³)、N(O)(A³)、N(OA³)、N(O)(OA³)、またはN(N(A³)(A³))であり、

Zは、O、S、またはNR³であり、

Z¹は、以下の構造：

【0191】

【化27】



から選択され、

各R_aは、R⁴、H、ハロ、トリフルオロメトキシ、NR_sR_t、C(=O)NR_sR_t、S(=O)₂NR_sR_t、または(C 1～10) アルキルであり、ここで、(C 1～10) アルキルの1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR_kで任意選択的に置換され、(C 1～10) アルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、NR_nR_p、C(=O)NR_nR_p、(C 1～10) アルコキシ

、カルボキシ、(C 1～1 0) アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、R_aおよびR_bがそれらが結合する原子と一緒にあって1つまたは複数のO、S、またはNR_kを含む5員または6員の複素環を形成し、

各R_bは、R⁴、H、F、Cl、Br、I、CF₃、(C 1～1 0) アルキル、またはXR³であり、

各R_cは、R⁴、H、シアノ、F、Cl、Br、I、-C(=O)NR_dR_e、C(=O)NR_sR_t、NR_sR_t、S(=O)₂NR_sR_t、(C 1～1 0) アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニル、(C 1～1 0) アルカノイル、(C 1～1 0) アルコキシ、(C 1～1 0) アルカノイルオキシ、(C 1～1 0) アルコキシカルボニル、NR_nR_p；SR_r、S(O)R_r、またはS(O)₂R_rから独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

R_dおよびR_eは、それぞれ独立して、Hまたは(C 1～1 0) アルキルであり、

各R_yは、H、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニル、(C 1～1 0) アルカノイル、(C 1～1 0) アルコキシ、(C 1～1 0) アルカノイルオキシ、(C 1～1 0) アルコキシカルボニル、NR_nR_p、SR_r、S(O)R_r、またはS(O)₂R_rであり、

各R_kは、H、NR_sR_t、C(=O)NR_sR_t、S(=O)₂NR_sR_t、A²、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニル、(C 1～1 0) アルカノイル、(C 1～1 0) アルコキシ、(C 1～1 0) アルカノイルオキシ、(C 1～1 0) アルコキシカルボニル、NR_nR_p、SR_r、S(O)R_r、またはS(O)₂R_rであり、

各R_uは、H、A³、C(=O)NR_sR_t、またはS(=O)₂NR_sR_tであり、

各R_mは、1つまたは複数のF、Cl、Br、I、(C 1～1 0) アルキル、または(C 1～1 0) アルコキシで任意選択的に置換されたH、シアノ、F、Cl、Br、I、-C(=O)NR_dR_e、(C 1～1 0) アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

各Lは、独立して、CHまたはNであり、

EまたはDのうちの一方はO、S、またはNR_yであり、他方のEまたはDはCR_uまたはNであり、

Z^{2b}は、H、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニルであり、

Q¹は、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、または(C 2～1 0) アルキニルであり、Q¹はR⁴またはR_cで任意選択的に置換されるか、Q¹およびZ^{2a}がそれらが結合する原子と一緒にあって複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)、R⁴、またはA³で任意選択的に置換されていてもよく、

各Xは、独立して、結合、O、S、またはNR³であり、

Yは多炭素環または多複素環であり、多炭素環または多複素環は、1つまたは複数のR⁴、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニル、(C 1～1 0) アルカノイル、(C 1～1 0) アルコキシ、(C 1～1 0) アルカノイルオキシ、(C 1～1 0) アルコキシカルボニル、NR_nR_p、SR_r、S(O)R_r、またはS(O)₂R_rで任意選択的に置換され、

各R⁴は、独立して、-P(Y³)(OA²)(OA²)、-P(Y³)(OA²)(N(A²)₂)、-P(Y³)(A²)(OA²)、-P(Y³)(A²)(N(A²)₂)、またはP(Y³)(N(A²)₂)(N(A²)₂)であり、

各Y³は、独立して、O、S、またはNR³であり、

各R_nおよびR_pは、独立して、H、(C 1～1 0) アルキル、(C 2～1 0) アルケニル、(C 2～1 0) アルキニル、(C 1～1 0) アルカノイル、(C 1～1 0) アルコ

10

20

30

40

50

キシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R⁴、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒に becoming ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、S (=O)₂ A²、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R⁴、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒に becoming ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、S (=O)、S (=O)₂、または C (=O) で任意選択的に置換され、

Z^{2a} は、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、ハロアルキル、(C 1 ~ 1 0) アルキル-S (=O)₂-(C 1 ~ 1 0) アルキル、またはシクロアルキルであり、Z^{2a} の任意の炭素原子は O、S、または N から選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の (C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、F、Cl、Br、または I で任意選択的に置換されるか、Z^{2a} は、1つまたは複数の R¹、R²、Q¹、または A³ と任意選択的に複素環を形成し、

A³ は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、CF₃、CH₂CF₃、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラールキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、-C(A²)₃、-C(A²)₂-C(O)A²、-C(O)A²、-C(O)OA²、-O(A²)、-N(A²)₂、-S(A²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-CH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(OA²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(OA²)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(A²)(N(A²)₂)、-CH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-C(O)OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-OCH₂P(Y¹)(N(A²)₂)(N(A²)₂)、-(CH₂)_m-複素環、-(CH₂)_mC(O)Oアルキル、-O-(CH₂)_m-O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH₂)_r-O-C(O)-(CH₂)_m-アルキル、-(CH₂)_mO-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)Oアルキル、SR_r、S(O)R_r、S(O)₂R_r、またはアルコシリアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで、各 A³ は、1 ~ 4 個の -R¹、-P(Y¹)(OA²)(OA²)、-P(Y¹)(OA²)(N(A²)₂)、-P(Y¹)(A²)(OA²)、-P(Y¹)(

10

20

30

40

50

A^2) ($N(A^2)_2$)、または $P(Y^1)$ ($N(A^2)_2$) ($N(A^2)_2$)、 $-C(=O)N(A^2)_2$)、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(CH_2)_m$ 複素環、 $-(CH_2)_m-C(O)O$ -アルキル、 $-O(CH_2)_mOC(O)O$ アルキル、 $-O-(CH_2)_m-O-C(O)-(CH_2)_m$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-O$ -シクロアルキル、 $-N(H)C(CH_3)C(O)O$ -アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミド (R^1 で任意選択的に置換) で任意選択的に置換されていてもよく、

10

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した事例が共に 1 つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と環を形成することができ、

A^2 は、 PRT 、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は 1 つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1 つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、

20

各 R_h および R_i は、独立して、 H 、アルキル、またはハロアルキルであり、

m は 0 ~ 6 である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

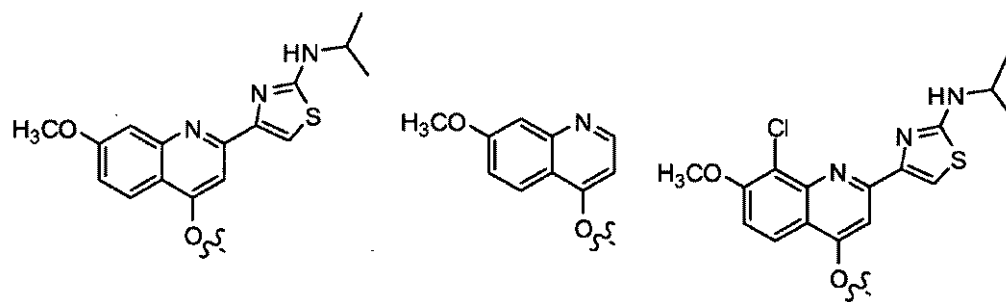
【0192】

本発明の 1 つの特定の実施形態では、 Z^1 は、以下の構造：

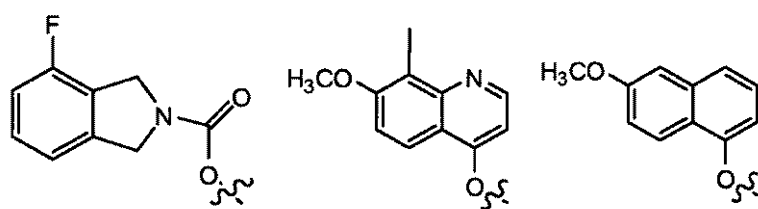
30

【0193】

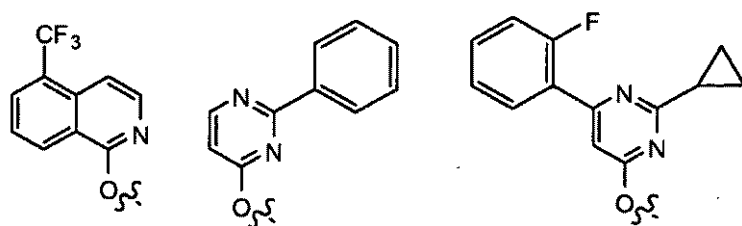
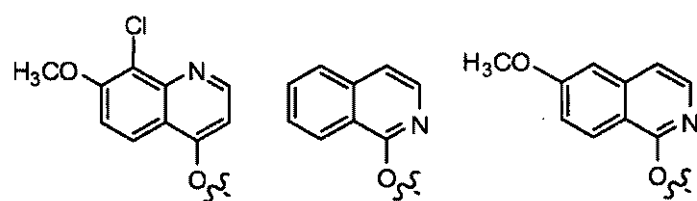
【化 2 8】



10



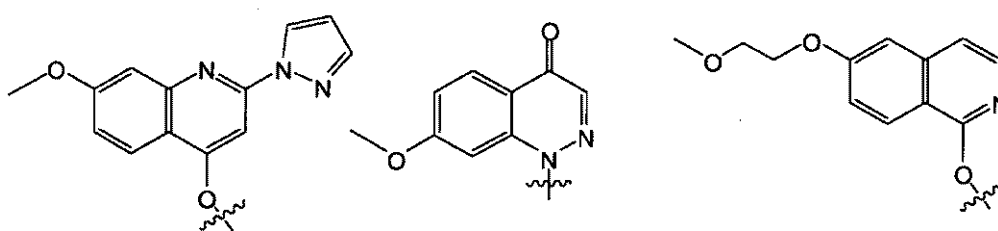
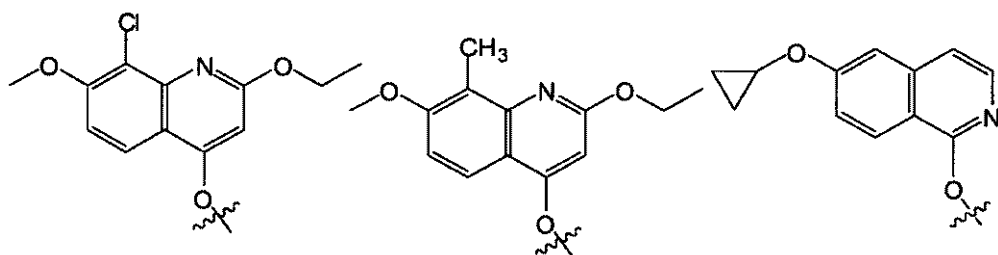
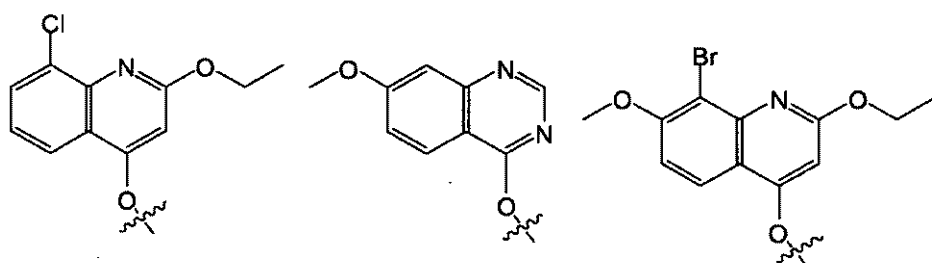
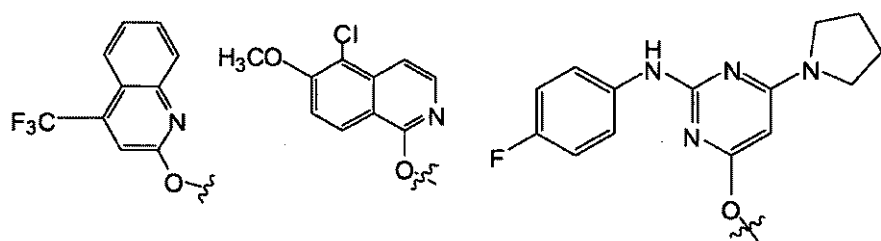
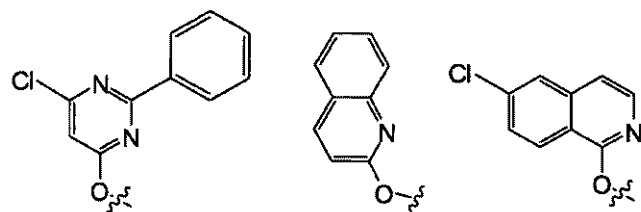
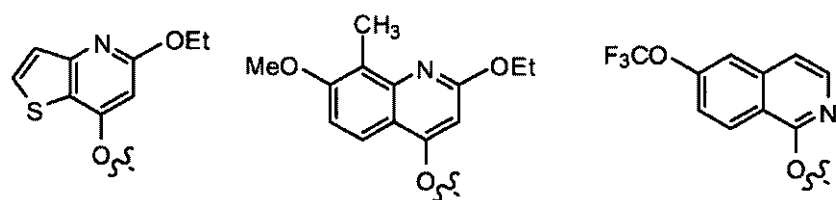
20



30

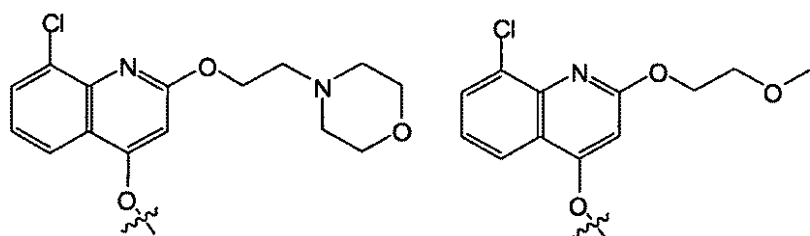
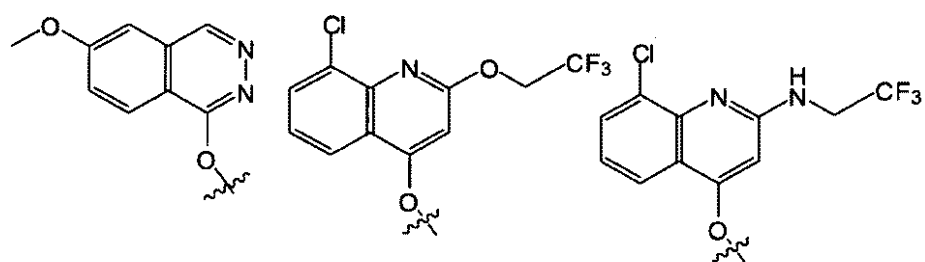
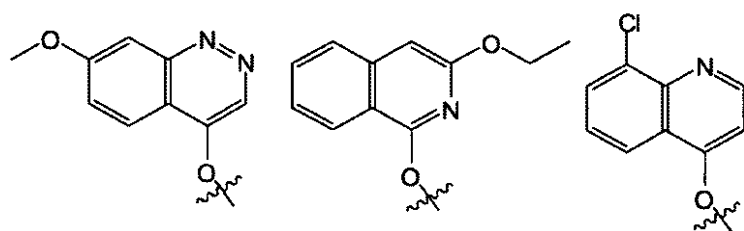
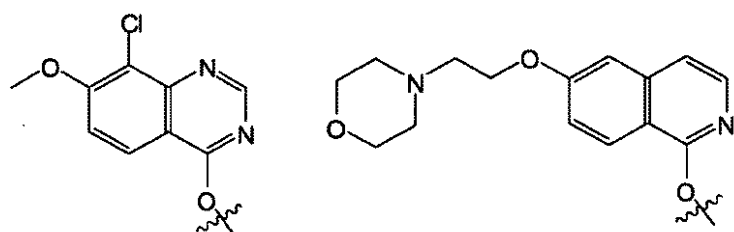
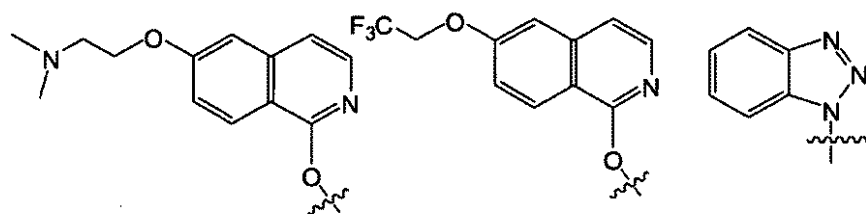
【 0 1 9 4】

【化 2 9】



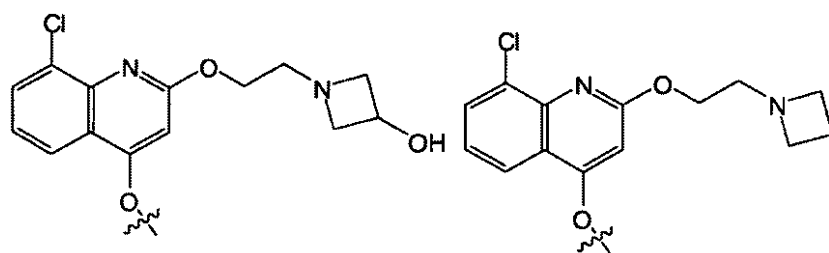
【0195】

【化 3 0】

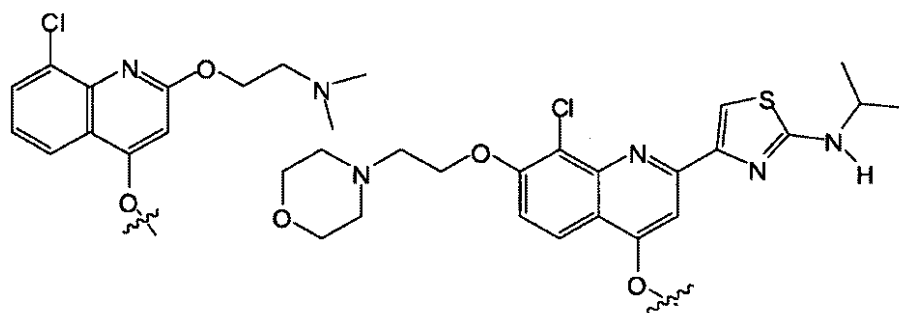


【 0 1 9 6】

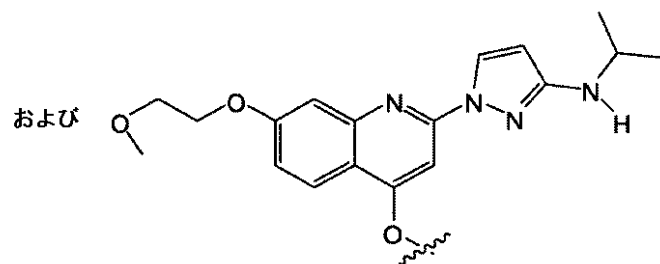
【化 3 1】



10



20



から選択される。

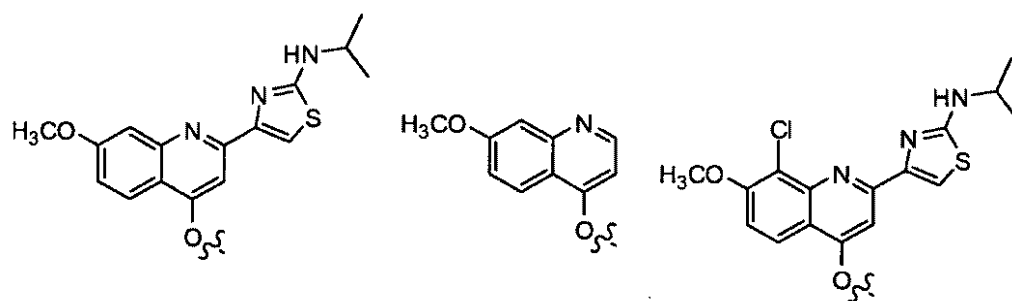
【 0 1 9 7】

本発明の特定の実施形態では、Z¹は、以下の構造：

30

【 0 1 9 8】

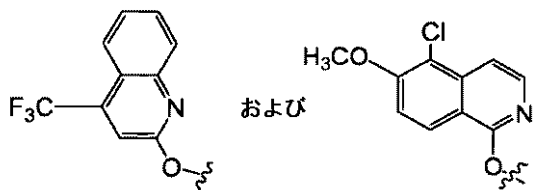
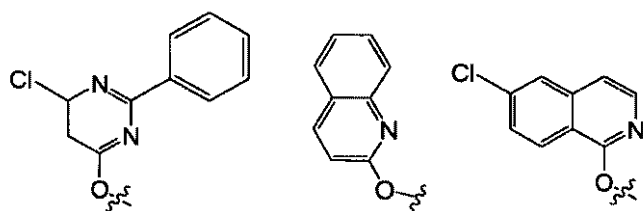
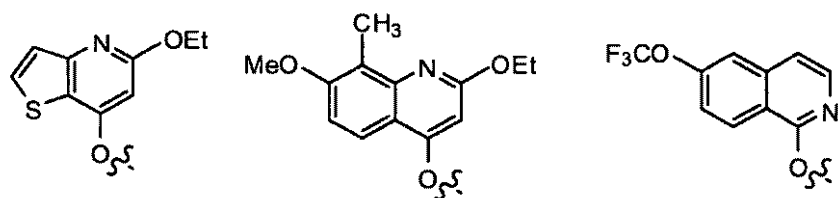
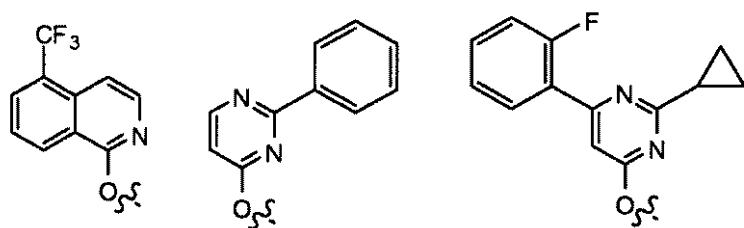
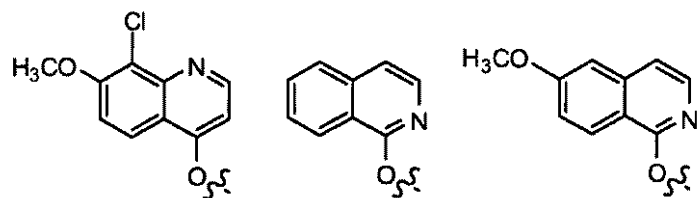
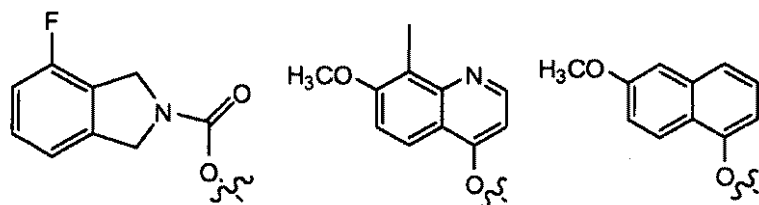
【化 3 2】



40

【 0 1 9 9】

【化 3 3】



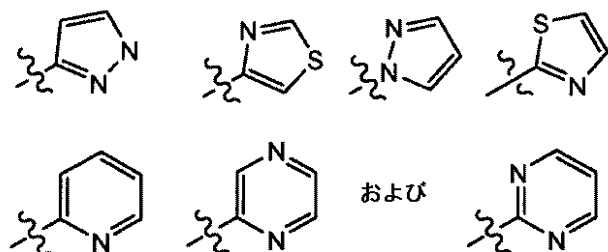
から選択される。

【 0 2 0 0 】

本発明の特定の実施形態では、 R_c は、

【 0 2 0 1 】

【化 3 4】



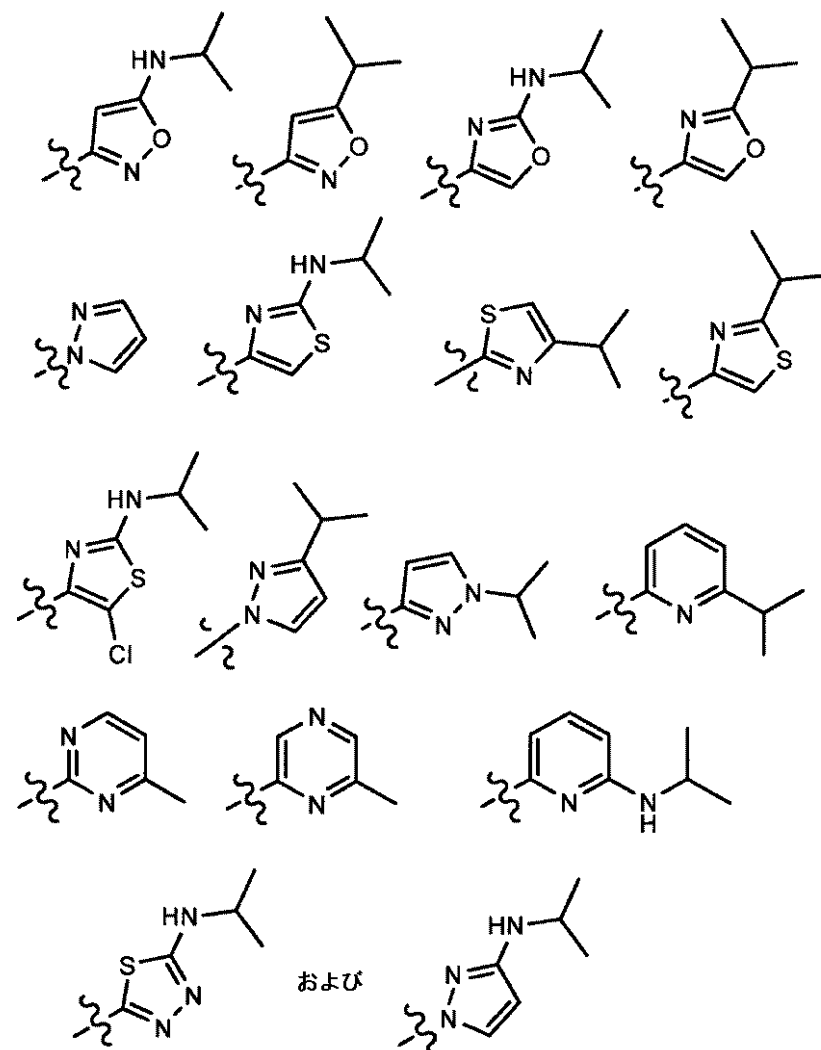
から選択されるヘテロアリール環であり、ヘテロアリール環は、1つまたは複数の（C 1 ~ 10）アルキル、ハロ、または NR_nR_p で任意選択的に置換され、各 R_n および R_p は、独立して、Hまたは（C 1 ~ 10）アルキルである。

【0202】

本発明の特定の実施形態では、各 R_c は、

【0203】

【化 3 5】



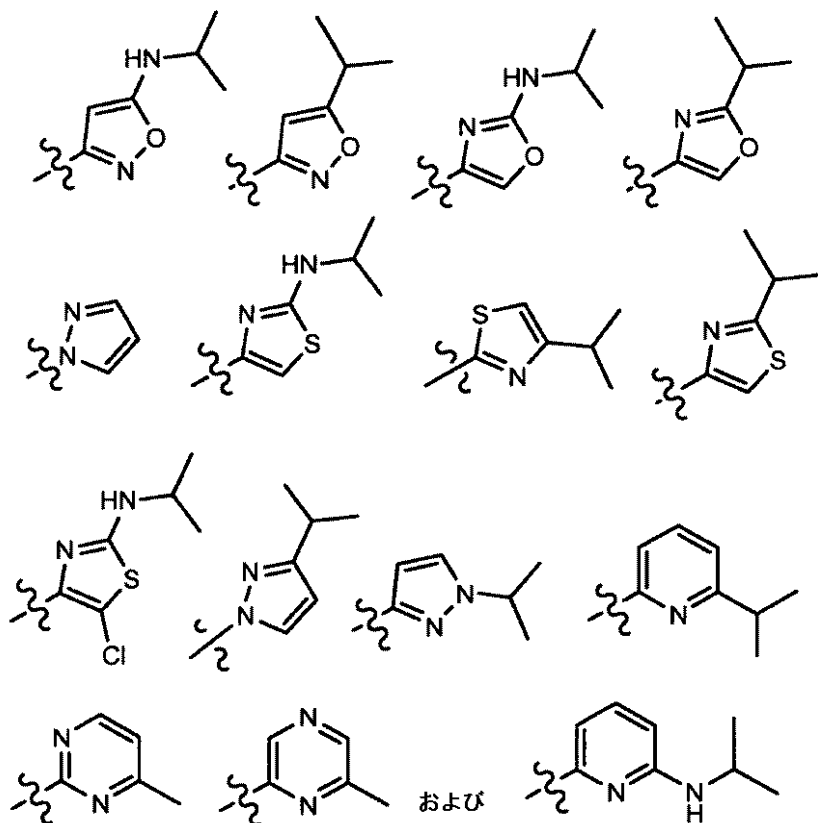
から選択される。

【0204】

本発明の特定の実施形態では、各 R_c は、

【0205】

【化 3 6】



から選択される。

【0206】

本発明の特定の実施形態では、 R_b は、H、F、Cl、Br、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0207】

本発明の特定の実施形態では、 R_b は、H、F、Cl、メチル、またはトリフルオロメチルである。

【0208】

本発明の特定の実施形態では、 R_a は、H、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、N-(2-シアノエチル)アミノ、N-(3,3,3-トリフルオロエチル)アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、N,N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-[N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エトキシ、2-モルホリノエトキシ、シクロプロピルオキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、または2-(N,N-ジメチルアミノ)エトキシである。

【0209】

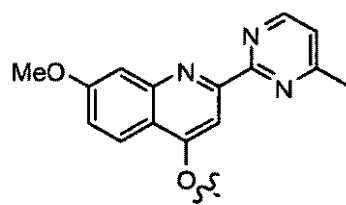
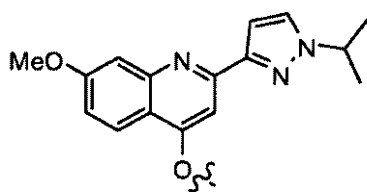
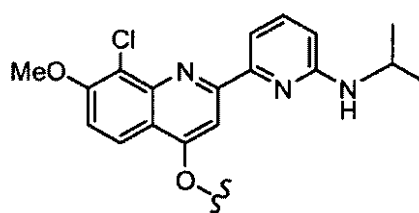
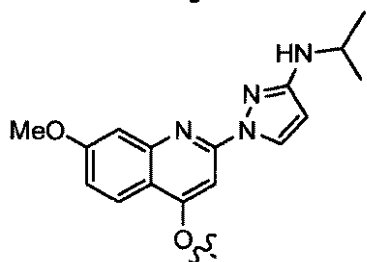
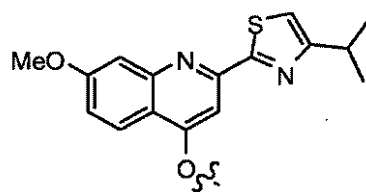
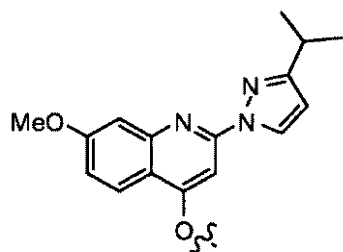
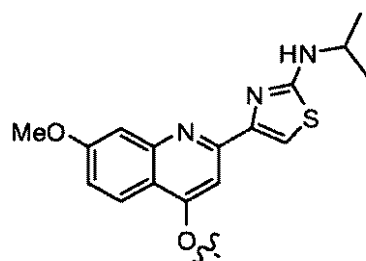
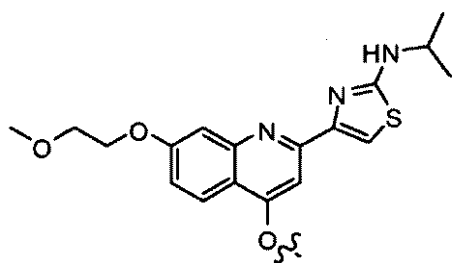
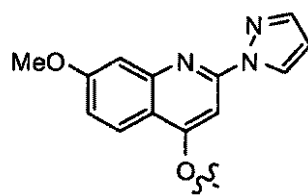
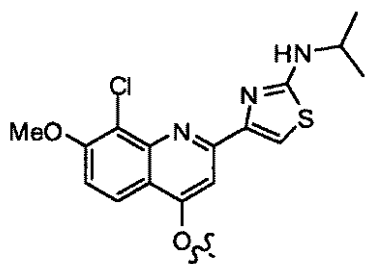
本発明の特定の実施形態では、 R_a は、H、メトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロ、N-(2-シアノエチル)アミノ、N-(3,3,3-トリフルオロエチル)アミノ、2-メトキシエトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-ヒドロキシ-2-メチルプロポキシ、2-アミノ-2-メチルプロポキシ、N,N-ジメチルアミノカルボニルメトキシ、モルホリノカルボニルメトキシ、2-[N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]エトキシ、または2-モルホリノエトキシである。

【0210】

本発明の特定の実施形態では、 Z^1 は、以下の構造：

【0211】

【化 3 7】



【 0 2 1 2 】

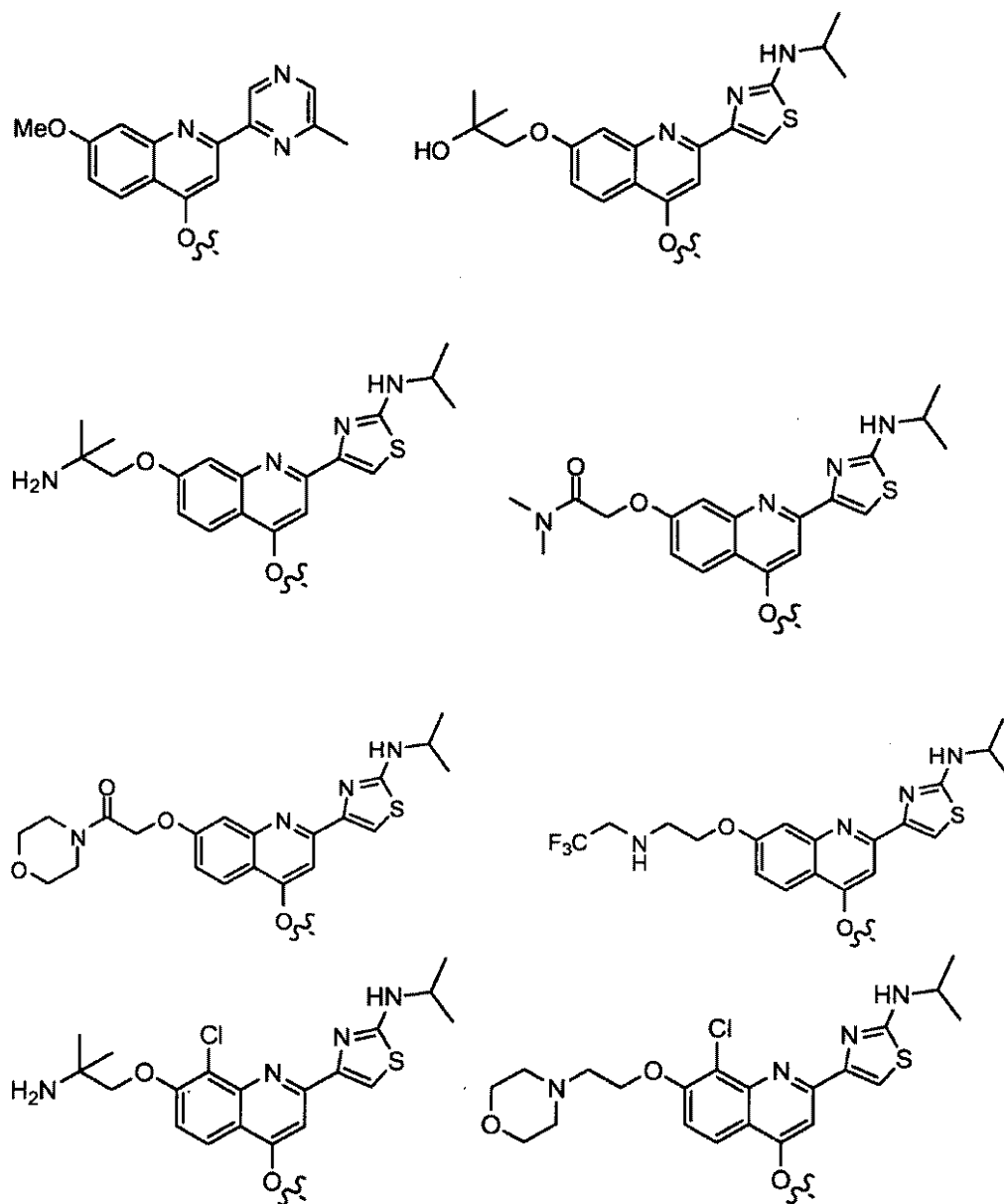
10

20

30

40

【化 3 8】



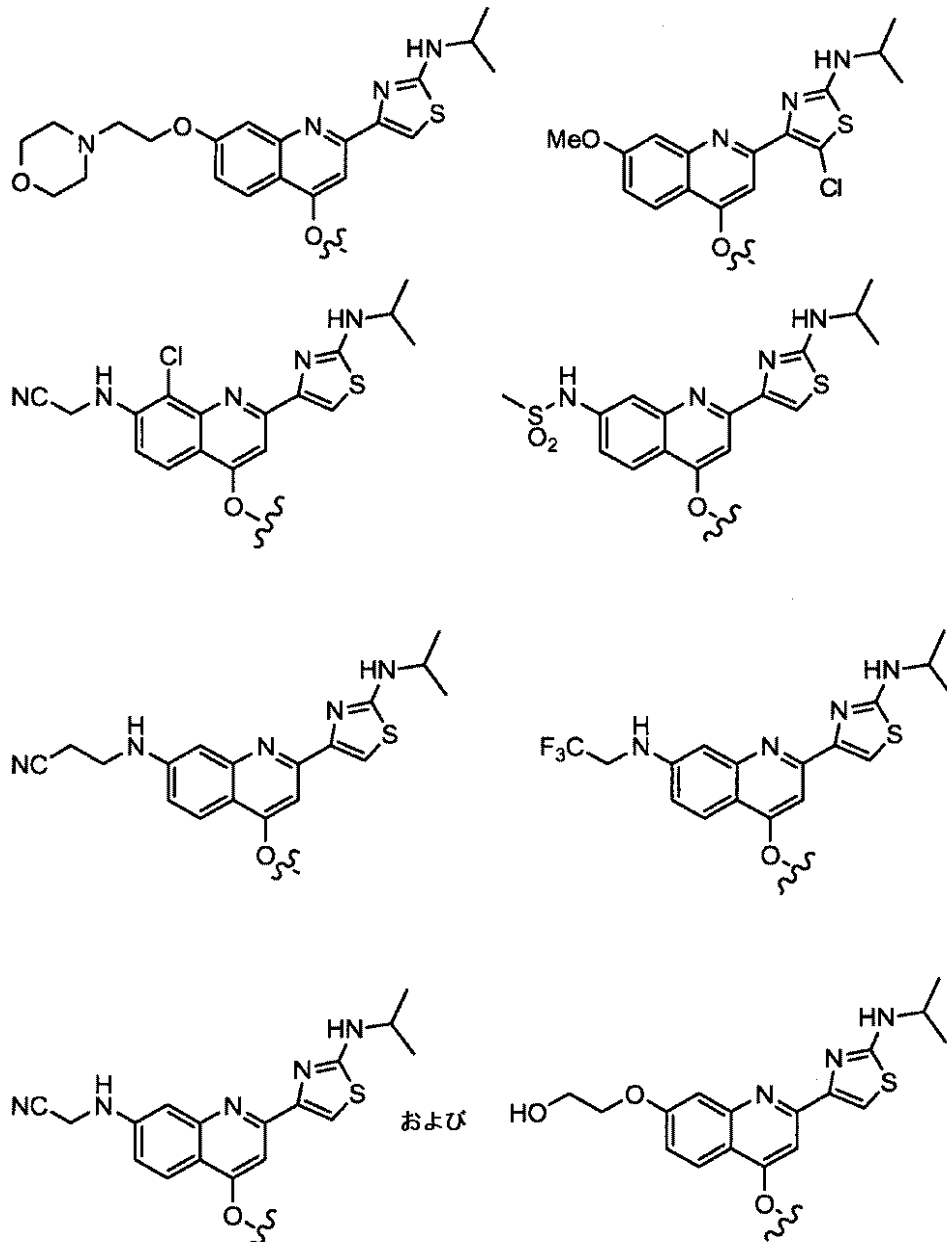
10

20

30

【 0 2 1 3 】

【化 3 9】



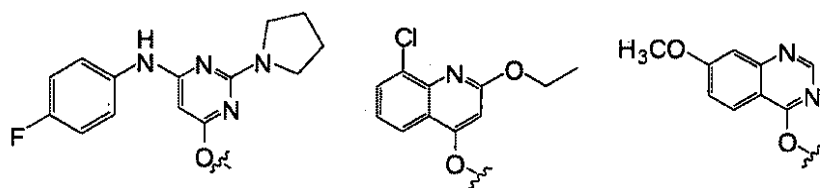
から選択される。

【 0 2 1 4 】

本発明の特定の実施形態では、Z¹は、以下の構造：

【 0 2 1 5 】

【化 4 0】



【 0 2 1 6 】

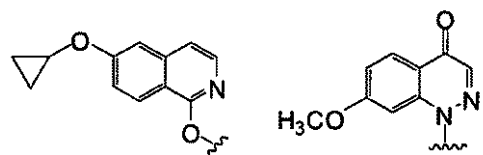
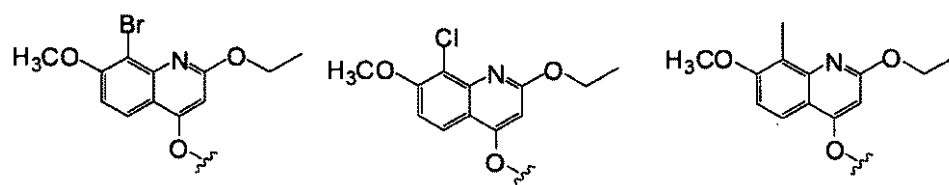
10

20

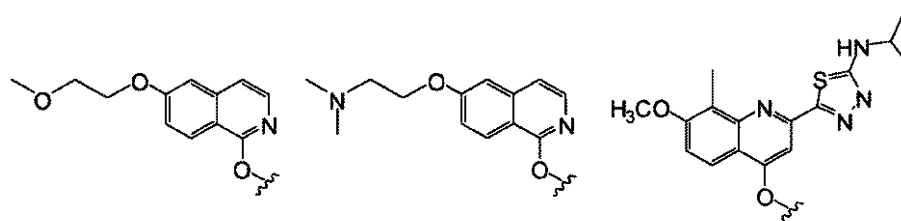
30

40

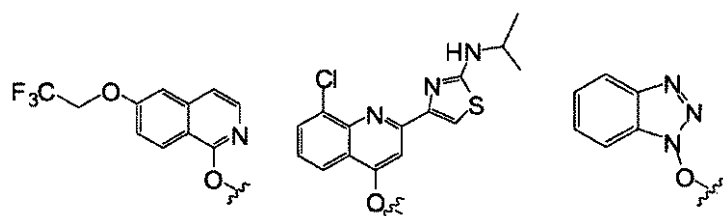
【化 4 1】



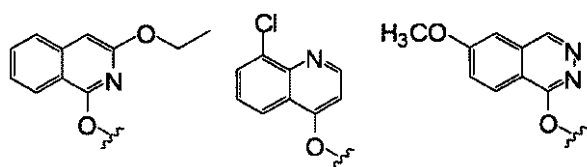
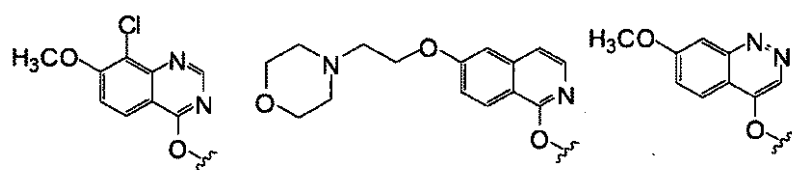
10



20



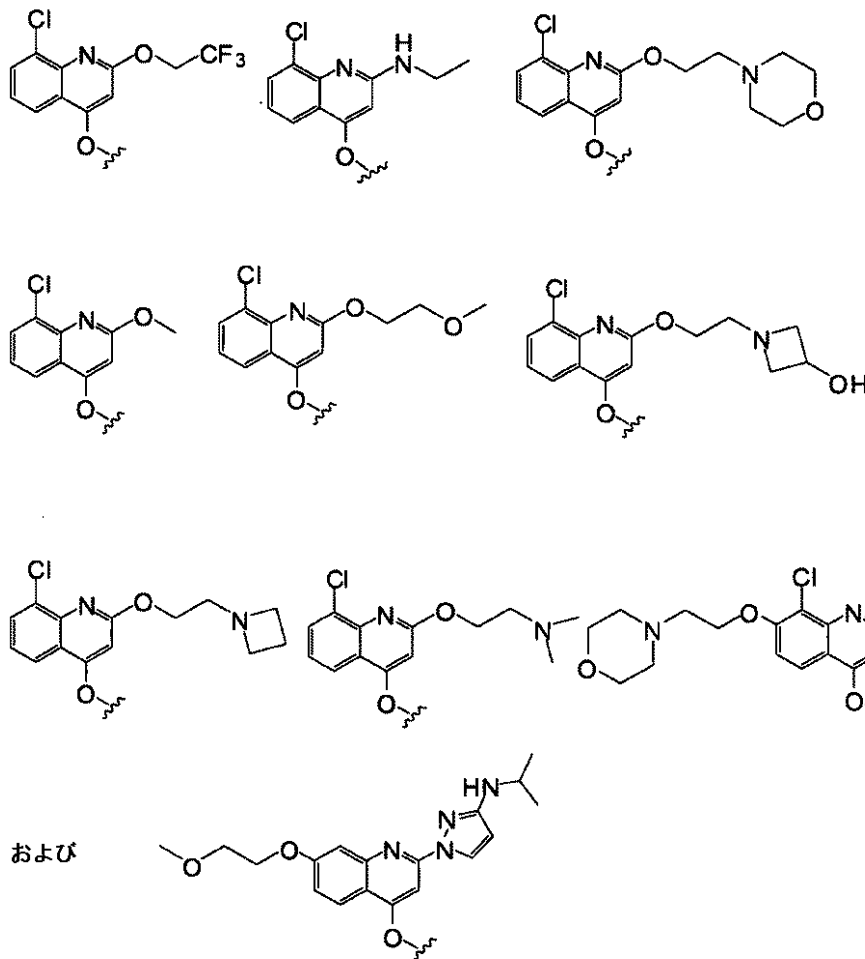
30



40

【 0 2 1 7 】

【化 4 2】



10

20

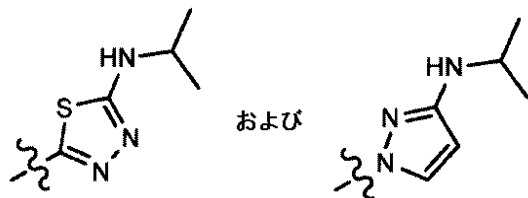
から選択される。

【0 2 1 8】

本発明の特定の実施形態では、各 R_c は、

【0 2 1 9】

【化 4 3】



から選択される。

【0 2 2 0】

本発明の特定の実施形態では、 R^f は、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は 1 ~ 3 個の A^3 で任意選択的に置換される。

【0 2 2 1】

本発明の特定の実施形態では、 R^f はシクロプロピルであり、 R^f は、4 個までの A^3 で任意選択的に置換される。

【0 2 2 2】

本発明の特定の実施形態では、 R^f はシクロプロピルであり、 R^f は 1 個の A^3 で任意選択的に置換される。

【0 2 2 3】

30

40

50

本発明の特定の実施形態では、 R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 $NR_h R_i$ 、 $-C(=O)NR_h R_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロまたはシアノで任意選択的に置換され、

10

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルである。

【0224】

本発明の特定の実施形態では、 R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 $NR_h R_i$ 、 $-C(=O)NR_h R_i$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、

20

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルである。

【0225】

本発明の特定の実施形態では、 R^f は、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、または1-メチルシクロプロピルである。

【0226】

本発明の特定の実施形態では、 R^f はシクロプロピルである。

【0227】

30

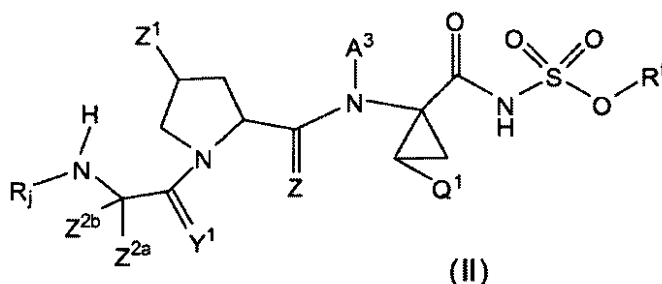
本発明の特定の実施形態では、 R^f は1-メチルシクロプロピルである。

【0228】

特定の実施形態では、本発明は、式(I I)：

【0229】

【化44】



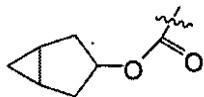
40

(式中、 R_j は、tert-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチルオキシカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、1-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1-1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1-1-ジメチルエトキシカルボニル、テトラヒドロフル-3-イルオキシカルボニル、または

【0230】

50

【化 4 5】



である) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、式 I の化合物を提供する。

【0 2 3 1】

本発明の特定の実施形態では、 Q^1 は、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、または (C 2 ~ 1 0) アルキニルであり、 Q^1 は R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、複素環は、1 つまたは複数のオキソ (=O)、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、各 R_c は、 R^4 、H、シアノ、F、Cl、Br、I、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ から独立して選択される 1 つまたは複数の基で任意選択的に置換され、 R_c の任意の (C 1 ~ 1 0) アルコキシは、1 つまたは複数のハロ、(C 1 ~ 6) アルコキシ、または NR_wR_x で任意選択的に置換され、 R_d および R_e は、それぞれ独立して、1 つまたは複数のハロで任意選択的に置換された H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、またはアリールであり、各 R_n および R_p は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1 つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、各 R_r は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、各 R_s および R_t は、独立して、H、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、 $S(=O)_2A^2$ 、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1 つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の 1 つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、各 R_w および R_x は、独立して、H または (C 1 ~ 1 0) アルキルであるか、 R_w および R_x がそれらが結合する窒素と一緒になってアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、またはチオモルホリン環を形成し、環は、ヒドロキシルで任意選択的に置換される。

【0 2 3 2】

本発明の特定の実施形態では、ZはOであり、Y¹はOであり、Z^{2 a}またはZ^{2 b}のうちの1つは水素である。

【0233】

本発明の特定の実施形態では、Q¹は、ビニル、エチル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、または2-シアノエチルである。

【0234】

本発明の特定の実施形態では、Q¹およびZ^{2 a}がそれらが結合する原子と一緒にあって12～18員の複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキソ(=O)またはA³で任意選択的に置換されていてもよい。

【0235】

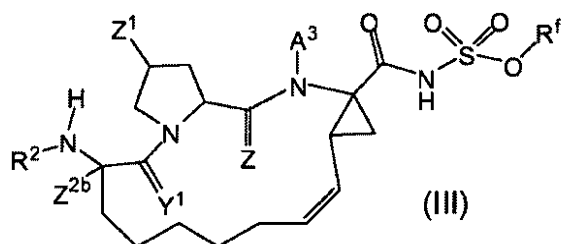
本発明の特定の実施形態では、Q¹はHである。

【0236】

特定の実施形態では、本発明は、式(III)：

【0237】

【化46】



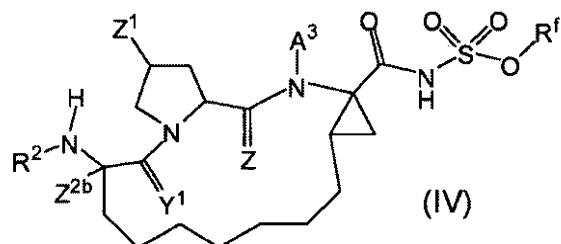
の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、式(I)の化合物を提供する。

【0238】

特定の実施形態では、本発明は、本発明は、式(IV)：

【0239】

【化47】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグである、式(I)の化合物を提供する。

【0240】

本発明の特定の実施形態では、Z^{2 a}は、tert-ブチル、1-メチルシクロヘキシル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-メチルシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、2, 2, 2-トリフルオロ-1-トリフルオロメチルエチル、またはシクロプロピルである。

【0241】

特定の実施形態では、本発明は、

R¹は、1つまたは複数のA³で任意選択的に置換されたH、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、ハロゲン、ハロアルキル、アルキルスルホンアミド、アリールスルホンアミド、-C(O)NHS(O)₂-, または-S(O)₂-から独立して選択され、

R^2 は、

a) $-C(Y^1)(A^3)$ 、

b) (C 2 ~ 10) アルキル、(C 3 ~ 7) シクロアルキル、または (C 1 ~ 4) アルキル - (C 3 ~ 7) シクロアルキル、ここで、シクロアルキルおよびアルキル - シクロアルキルは、(C 1 ~ 3) アルキルで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

アルキル、シクロアルキル、およびアルキル - シクロアルキルは、ヒドロキシおよび $O - (C 1 ~ 4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換または二置換されていてもよい、

各アルキル基は、ハロゲンで任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよい、

各シクロアルキル基は、5、6、または7員であり、相互に直接連結しない1つまたは2つの $-CH_2-$ 基は、 R^2 が少なくとも2つのC原子を介して付着するN原子にO原子が連結するように $-O-$ で任意選択的に置換されていてもよく、

c) フェニル、(C 1 ~ 3) アルキル - フェニル、ヘテロアリール、または (C 1 ~ 3) アルキル - ヘテロアリール、

ここで、ヘテロアリール基は、N、O、およびSから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5または6員であり、フェニル基およびヘテロアリール基は、ハロゲン、 $-OH$ 、(C 1 ~ 4) アルキル、 $O - (C 1 ~ 4)$ アルキル、 $S - (C 1 ~ 4)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-NH - (C 1 ~ 4)$ アルキル および $-N - (C 1 ~ 4)$ アルキル₂、 $-CONH_2$ 、および $-CONH - (C 1 ~ 4)$ アルキルから選択される置換基で任意選択的に一置換、二置換、または三置換されていてもよく、(C 1 ~ 3) アルキルは、1つまたは複数のハロゲンで任意選択的に置換されていてもよく、

d) $-S(O)_2(A^3)$ 、または

e) $-C(Y^1) - X - Y$ から選択され、

R^3 はHまたは(C 1 ~ 6) アルキルであり、

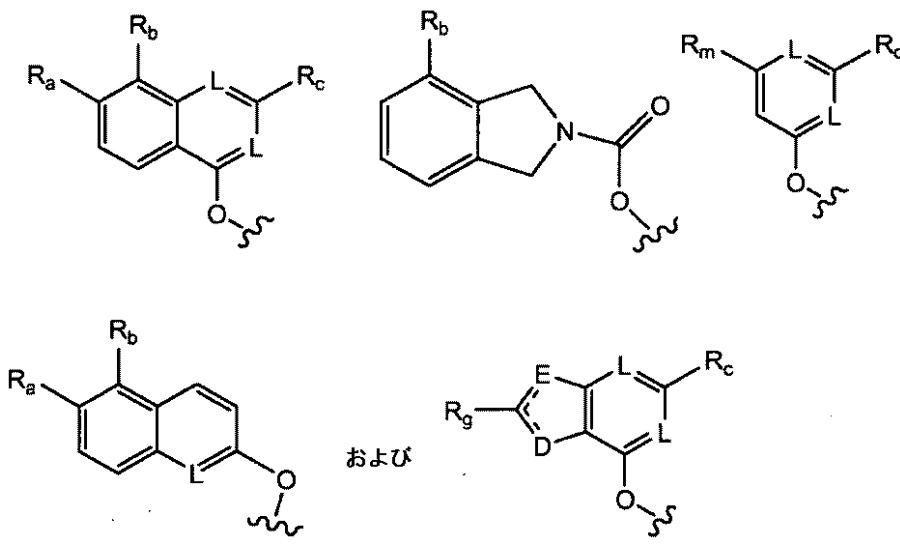
Y^1 は、独立して、O、S、 $N(A^3)$ 、 $N(O)(A^3)$ 、 $N(OA^3)$ 、 $N(O)(OA^3)$ 、または $N(N(A^3)(A^3))$ であり、

Z は、O、S、または NR^3 であり、

Z^1 は、以下の構造：

【0242】

【化48】



から選択され、

各 R_a は、 R^4 、H、ハロ、トリフルオロメトキシ、 $NR_s R_t$ 、 $C(=O)NR_s R$

10

20

30

40

50

t 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、または $(C1\sim10)$ アルキルであり、ここで、 $(C1\sim10)$ アルキルの1つまたは複数の炭素原子は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR_k で任意選択的に置換され、 $(C1\sim10)$ アルキルは、1つまたは複数のヒドロキシ、ハロ、シアノ、 NR_nR_p 、 $C(=O)NR_nR_p$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、カルボキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルで任意選択的に置換されるか、 R_a および R_b がそれらが結合する原子と一緒に1つまたは複数の O 、 S 、または NR_k を含む5員または6員の複素環を形成し、

各 R_b は、 R^4 、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または XR^3 であり、

10

各 R_c は、 R^4 、 H 、シアノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 NR_sR_t 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アリールまたはヘテロアリールは、ハロ、ヒドロキシ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ から独立して選択される1つまたは複数の基で任意選択的に置換され、

R_d および R_e は、それぞれ独立して、 H または $(C1\sim10)$ アルキルであり、

各 R_y は、 H 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ であり、

20

各 R_k は、 H 、 NR_sR_t 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、 $S(=O)_2NR_sR_t$ 、 A^2 、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ であり、

各 R_u は、 H 、 A^3 、 $C(=O)NR_sR_t$ 、または $S(=O)_2NR_sR_t$ であり、

各 R_m は、1つまたは複数の F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $(C1\sim10)$ アルキル、または $(C1\sim10)$ アルコキシで任意選択的に置換された H 、シアノ、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-C(=O)NR_dR_e$ 、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、シクロアルキル、またはフェニルであり、

30

各 L は、独立して、 CH または N であり、

E または D のうちの一方は O 、 S 、または NR_y であり、他方の E または D は CR_u または N であり、

Z^{2b} は、 H 、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニルであり、

Q^1 は、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、または $(C2\sim10)$ アルキニルであり、 Q^1 は R^4 または R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒に1つまたは複数の複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキソ $(=O)$ 、 R^4 、または A^3 で任意選択的に置換されていてもよく、

40

各 X は、独立して、結合、 O 、 S 、または NR^3 であり、

Y は多炭素環または多複素環であり、多炭素環または多複素環は、1つまたは複数の R^4 、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、 $(C1\sim10)$ アルキル、 $(C2\sim10)$ アルケニル、 $(C2\sim10)$ アルキニル、 $(C1\sim10)$ アルカノイル、 $(C1\sim10)$ アルコキシ、 $(C1\sim10)$ アルカノイルオキシ、 $(C1\sim10)$ アルコキシカルボニル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

各 R^4 は、独立して、 $-P(Y^3)(OA^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(OA^2)(N(A^2)_2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(OA^2)$ 、 $-P(Y^3)(A^2)(N(A^2)_2)$

50

$_2$)、または $P(Y^3)(N(A^2)_2)(N(A^2)_2)$ であり、

各 Y^3 は、独立して、O、S、または NR^3 であり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C1~10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒に becoming ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、

各 R_s および R_t は、独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、 $S(=O)_2A^2$ 、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルであり、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、(C1~10) アルコキシ、(C1~10) アルカノイルオキシ、または (C1~10) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数の R^4 、ハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C1~10) アルコキシで任意選択的に置換されるか、 R_s および R_t がそれらが結合する窒素と一緒に becoming ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環の1つまたは複数の炭素原子は、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または $C(=O)$ で任意選択的に置換され、

Z^{2a} は、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、ハロアルキル、(C1~10) アルキル- $S(=O)_2$ -(C1~10) アルキル、またはシクロアルキルであり、 Z^{2a} の任意の炭素原子はO、S、またはNから選択されるヘテロ原子で任意選択的に置換されていてもよく、任意のシクロアルキルは、1つまたは複数の(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、F、Cl、Br、またはIで任意選択的に置換されるか、 Z^{2a} は、1つまたは複数の R^1 、 R^2 、 Q^1 、または A^3 と任意選択的に複素環を形成し、

A^3 は、PRT、H、-OH、-C(O)OH、シアノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミド、イミド、イミノ、ハロゲン、 CF_3 、 CH_2CF_3 、シクロアルキル、ニトロ、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、複素環、-C(A^2) $_3$ 、-C(A^2) $_2$ -C(O) A^2 、-C(O) A^2 、-C(O)O A^2 、-O(A^2)、-N(A^2) $_2$ 、-S(A^2)、-CH $_2$ P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-CH $_2$ P(Y^1)(A^2)(N(A^2) $_2$)、-CH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-OCH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-OCH $_2$ P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-OCH $_2$ P(Y^1)(A^2)(N(A^2) $_2$)、-C(O)OCH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(O A^2)、-C(O)OCH $_2$ P(Y^1)(A^2)(O A^2)、-C(O)OCH $_2$ P(Y^1)(A^2)(N(A^2) $_2$)、-CH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(N(A^2) $_2$)、-OCH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(N(A^2) $_2$)、-C(O)OCH $_2$ P(Y^1)(O A^2)(N(A^2) $_2$)、-CH $_2$ P(Y^1)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$)、-C(O)OCH $_2$ P(Y^1)(N(A^2) $_2$)(N(A^2) $_2$)、-(CH $_2$) $_m$ -複素環、-(CH $_2$) $_m$ C(O)Oアルキル、-O-(CH $_2$) $_m$ -O-C(O)-Oアルキル、-O-(CH $_2$) $_r$ -O-C(O)-(CH $_2$) $_m$ -アルキル、-(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-アルキル、-(CH $_2$) $_m$ O-C(O)-O-シクロアルキル、-N(H)C(Me)C(O)O

10

20

30

40

50

ーアルキル、 SR_r 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}_r$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_r$ 、またはアルコキシアリールスルホンアミドから独立して選択され、

ここで、各 A^3 は、1～4個の $-\text{R}^1$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{OA}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{OA}^2)$ 、 $-\text{P}(\text{Y}^1)(\text{A}^2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、または $\text{P}(\text{Y}^1)(\text{N}(\text{A}^2)_2)(\text{N}(\text{A}^2)_2)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{A}^2)_2$ 、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、炭素環、複素環、アラルキル、アリールスルホンアミド、アリールアルキルスルホンアミド、アリールオキシルスルホンアミド、アリールオキシアルキルスルホンアミド、アリールオキシアリールスルホンアミド、アルキルスルホンアミド、アルキルオキシルスルホンアミド、アルキルオキシアルキルスルホンアミド、アリールチオ、 $-(\text{CH}_2)_m$ 複素環、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ シクロアルキル、 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ アルキル、またはアルコキシアリールスルホンアミド(R^1 で任意選択的に置換)で任意選択的に置換されていてもよく、

任意選択的に、 A^3 および Q^1 のそれぞれ独立した事例が共に1つまたは複数の A^3 基または Q^1 基と環を形成することができ、

A^2 は、 PRT 、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノ、アミノ酸、アルコキシ、アリールオキシ、シアノ、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキルスルホンアミド、またはアリールスルホンアミドから独立して選択され、各 A^2 は A^3 で任意選択的に置換され、

R^f は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

各 R_g は、独立して、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_h\text{R}_i$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、 H 、アルキル、またはハロアルキルであり、

m は0～6である、式Iの化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0243】

本発明の特定の実施形態では、 X は、 O 、 S 、または NR^3 である。

【0244】

本発明の特定の実施形態では、 X は O である。

【0245】

本発明の特定の実施形態では、 Y は多炭素環である。

【0246】

本発明の特定の実施形態では、 Y は多複素環である。

【0247】

本発明の特定の実施形態では、 Y は縮合炭素環系である。

【0248】

本発明の特定の実施形態では、 Y は縮合複素環系である。

【0249】

本発明の特定の実施形態では、 Y は1つまたは複数の二重結合を含む縮合炭素環系である。

【0250】

本発明の特定の実施形態では、 Y は1つまたは複数の二重結合を含む縮合複素環系である。

【0251】

本発明の特定の実施形態では、Yは架橋炭素環系である。

【0252】

本発明の特定の実施形態では、Yは架橋複素環系である。

【0253】

本発明の特定の実施形態では、Yは1つまたは複数の二重結合を含む架橋炭素環系である。

【0254】

本発明の特定の実施形態では、Yは1つまたは複数の二重結合を含む架橋複素環系である。

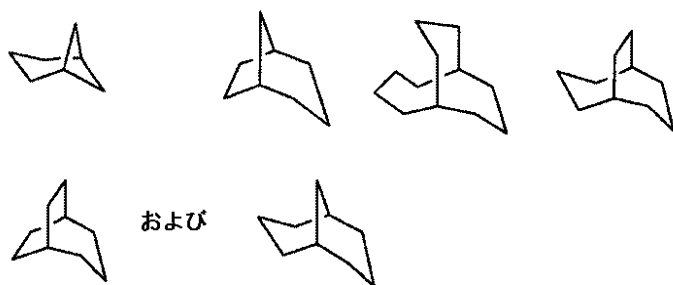
10

【0255】

本発明の特定の実施形態では、Yは、

【0256】

【化49】



20

から選択される架橋環系を含み、架橋環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで任意選択的に置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換され、環系は1つまたは複数の二重結合を任意選択的に含む。本発明の特定の実施形態では、環系は1つまたは複数の二重結合を含む。本発明の特定の実施形態では、架橋環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換される。

30

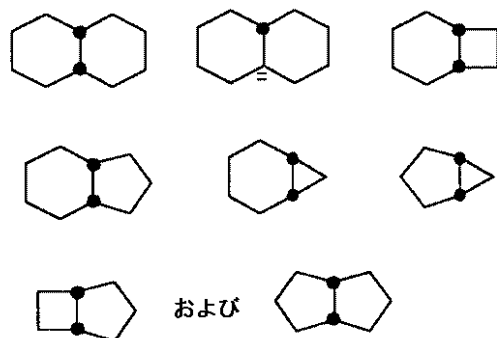
【0257】

本発明の特定の実施形態では、Yは、

40

【0258】

【化 5 0】



10

から選択される縮合環系を含み、縮合環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで任意選択的に置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換され、環系は1つまたは複数の二重結合を任意選択的に含む。本発明の特定の実施形態では、縮合環系中の1つまたは複数の炭素原子は、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、またはNR_xで置換され、各R_xは、独立して、H、(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または(C1~10)アルコキシであり、各(C1~10)アルキル、(C2~10)アルケニル、(C2~10)アルキニル、(C1~10)アルカノイル、および(C1~10)アルコキシは、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換される。

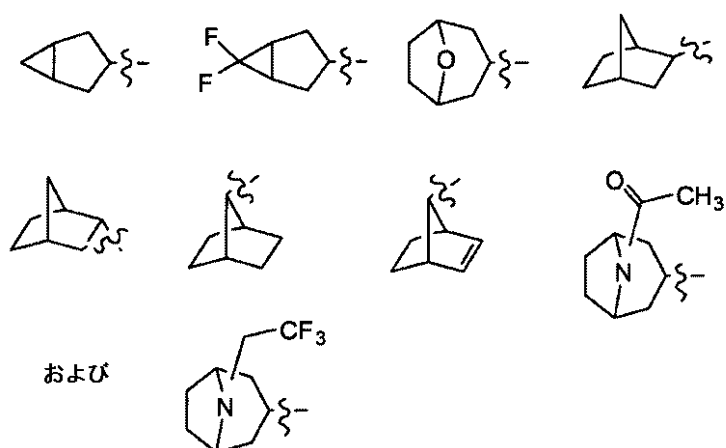
20

【0 2 5 9】

本発明の特定の実施形態では、Yは、

【0 2 6 0】

【化 5 1】



40

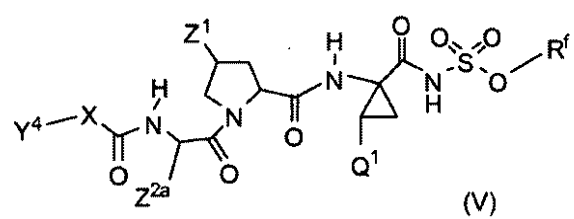
から選択される。

【0 2 6 1】

特定の実施形態では、本発明は、式(V)：

【0 2 6 2】

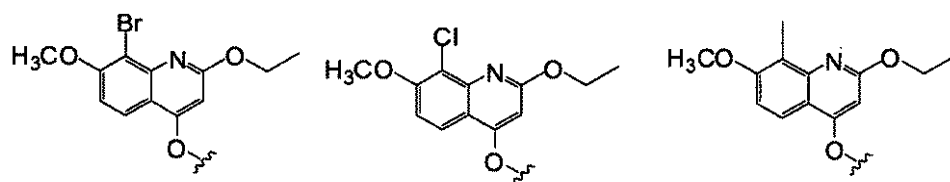
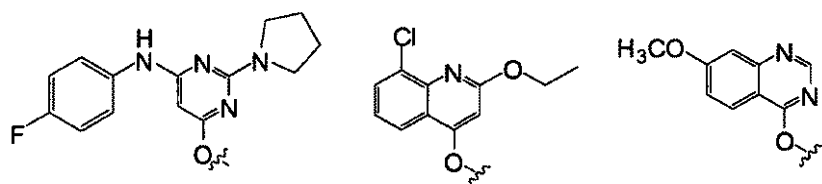
【化 5 2】



(式中、
Z¹ は、以下の構造：

【 0 2 6 3】

【化 5 3】

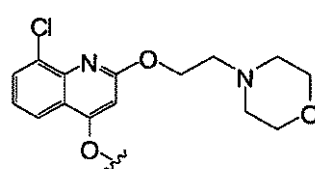
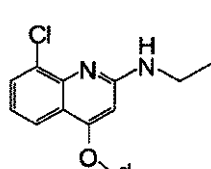
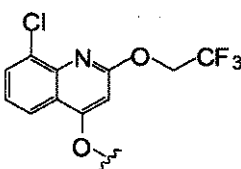
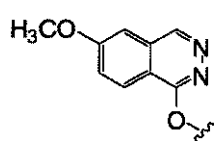
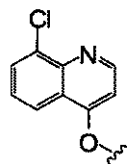
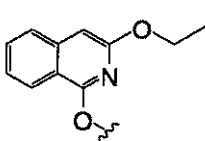
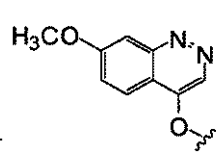
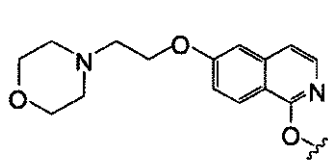
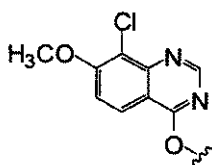
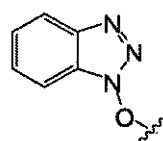
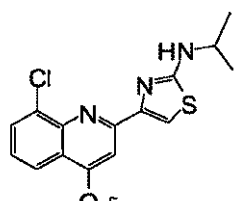
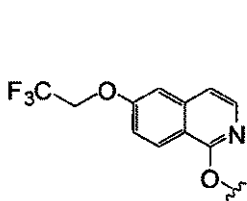
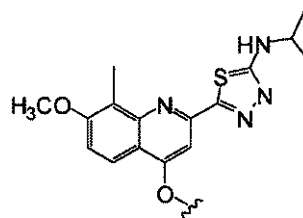
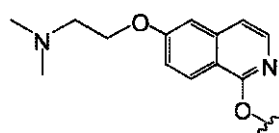
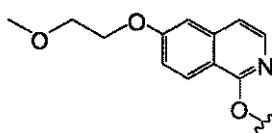
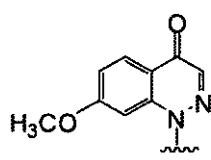
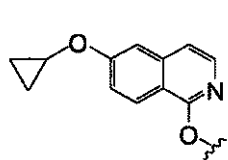


【 0 2 6 4】

10

20

【化 5 4】



【 0 2 6 5】

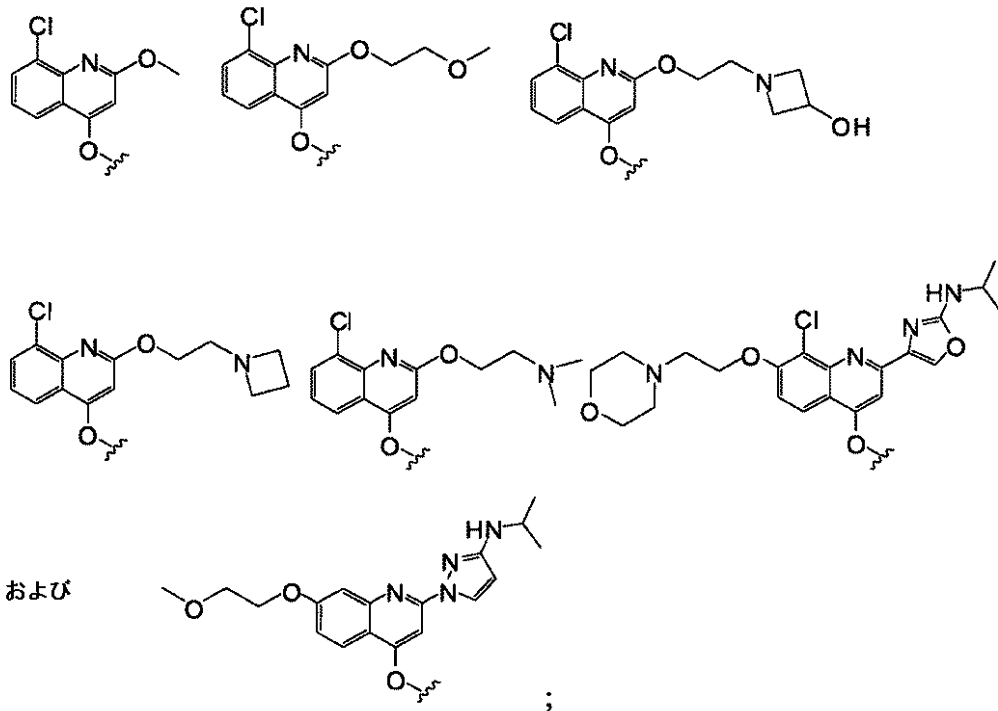
10

20

30

40

【化 5 5】



から選択され、

R^f は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、またはシクロアルキルであり、 R^f は1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、

Q^1 は、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または(C 2～10) アルキニルであり、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケニル、または(C 2～10) アルキニルは、1つまたは複数の R_c で任意選択的に置換されるか、 Q^1 および Z^{2a} がそれらが結合する原子と一緒になって複素環を形成し、複素環は、1つまたは複数のオキシ(=O) またはハロで任意選択的に置換されていてもよく、

R^2 は $-C(=O)-X-Y^4$ であり、

X は結合、O、S、またはNHであり、

Y^4 は、(C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環であり、(C 2～10) アルキル、(C 3～7) シクロアルキル、複素環、多炭素環、または多複素環は、1つまたは複数の(C 1～10) アルキル、ハロ、カルボキシ、ヒドロキシ、(C 1～10) アルカノイル、(C 1～10) アルコキシ、(C 1～10) アルカノイルオキシ、(C 1～10) アルコキシカルボニル、トリフルオロメチル、 NR_nR_p 、 SR_r 、 $S(O)R_r$ 、または $S(O)_2R_r$ で任意選択的に置換され、

各 R_c は、シアノ、F、Cl、Br、 $S(O)_2R_r$ 、(C 1～10) アルコキシ、またはシクロアルキルであり、

各 R_d は、独立して、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換されたH、(C 1～10) アルキル、またはアリールであり、

各 R_g は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、アリールチオ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、 NR_hR_i 、 $-C(=O)NR_hR_i$ 、または $-C(=O)OR_d$ であり、各アリールおよびヘテロアリールは、1つまたは複数のアルキル、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルカノイルオキシ、ハロアルキル、またはハロアルコキシで任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換され、

各 R_h および R_i は、独立して、H、アルキル、またはハロアルキルであり、

各 R_n および R_p は、独立して、H、(C 1～10) アルキル、(C 2～10) アルケ

10

20

30

40

50

ニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルであり、(C 1 ~ 1 0) アルキル、(C 2 ~ 1 0) アルケニル、(C 2 ~ 1 0) アルキニル、(C 1 ~ 1 0) アルカノイル、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、(C 1 ~ 1 0) アルカノイルオキシ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシカルボニルは、1つまたは複数のハロ、ヒドロキシ、カルボキシ、シアノ、または (C 1 ~ 1 0) アルコキシで任意選択的に置換されるか、R_n および R_p がそれらが結合する窒素と一緒になってピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリノ環、またはチオモルホリノ環を形成し、

各 R_r は、独立して、(C 1 ~ 1 0) アルキルである) の化合物を提供する。

【0 2 6 6】

10

本発明の特定の実施形態では、X は結合であり、Y⁴ は、ピロール-1-イル、モルホリノ、または (C 2 ~ 1 0) アルキルである。

【0 2 6 7】

本発明の特定の実施形態では、R² は、ピロール-1-イルカルボニル、モルホリノカルボニル、または 3, 3-ジメチルブタノイルである。

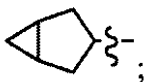
【0 2 6 8】

本発明の特定の実施形態では、X は O であり、Y⁴ は、tert-ブチル、シクロペンチル、1, 1-ジメチルエチル、シクロプロピル、テトラヒドロフラニル、イソプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、シクロブチル、または

【0 2 6 9】

20

【化 5 6】



であり、Y⁴ は、1つまたは複数の (C 1 ~ 1 0) アルキル、ハロ、(C 1 ~ 1 0) アルコキシ、トリフルオロメチル、または N R_n R_p で任意選択的に置換される。

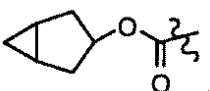
【0 2 7 0】

本発明の特定の実施形態では、R² は、tert-ブトキシカルボニル、シクロペントキシカルボニル、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、1-メチルシクロプロピルオキシカルボニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2-モルホリノ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、3-テトラヒドロフラニルオキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロペンチルオキシカルボニル、1-トリフルオロメチルシクロブチルオキシカルボニル、および

30

【0 2 7 1】

【化 5 7】



40

である。

【0 2 7 2】

本発明の特定の実施形態では、X は、NH であり、Y⁴ は、1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された (C 2 ~ 1 0) アルキルである。

【0 2 7 3】

本発明の特定の実施形態では、R² は、tert-ブチルアミノカルボニルまたは 1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノカルボニルである。

【0 2 7 4】

本発明の特定の実施形態では、R^f は、アルキル、アリール、シクロアルキルであり、

50

R^f は、アルキル、ハロ、 $-C(=O)OR_d$ 、またはトリフルオロメチルから独立して選択される1つまたは複数の R_g で任意選択的に置換され、 R_g の各アルキルは、1つまたは複数のハロ、アルコキシ、またはシアノで任意選択的に置換される。

【0275】

本発明の特定の実施形態では、 R^f は、フェニル、シクロプロピル、2-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 6-ジメチルフェニル、2-メチルフェニル、2, 2-ジメチルプロピル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-メチルシクロプロピル、1-イソプロピルシクロプロピル、1-プロピルシクロプロピル、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル、1-(メトキシカルボニル)シクロプロピル、1-エチルシクロプロピル、1-トリフルオロメチルシクロブチル、1-(メトキシメチル)シクロプロピル、1-(2-シアノエチル)シクロプロピル、または1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)シクロプロピルである。

10

【0276】

本発明の特定の実施形態では、 Q^1 は、水素、メチル、エチル、ビニル、シアノメチル、プロピル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2-シアノエチル、2-メトキシエチル、2-メチルスルホニルエチル、またはシクロプロピルである。

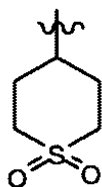
【0277】

本発明の特定の実施形態では、 Z^{2a} は、tert-ブチル、テトラヒドロピラン-4-イル、1-メチルシクロヘキシル、4, 4-ジフルオロシクロヘキシル、シクロヘキシル、シクロペンチル、1-トリフルオロメチルシクロプロピル、および

20

【0278】

【化58】



から選択される。

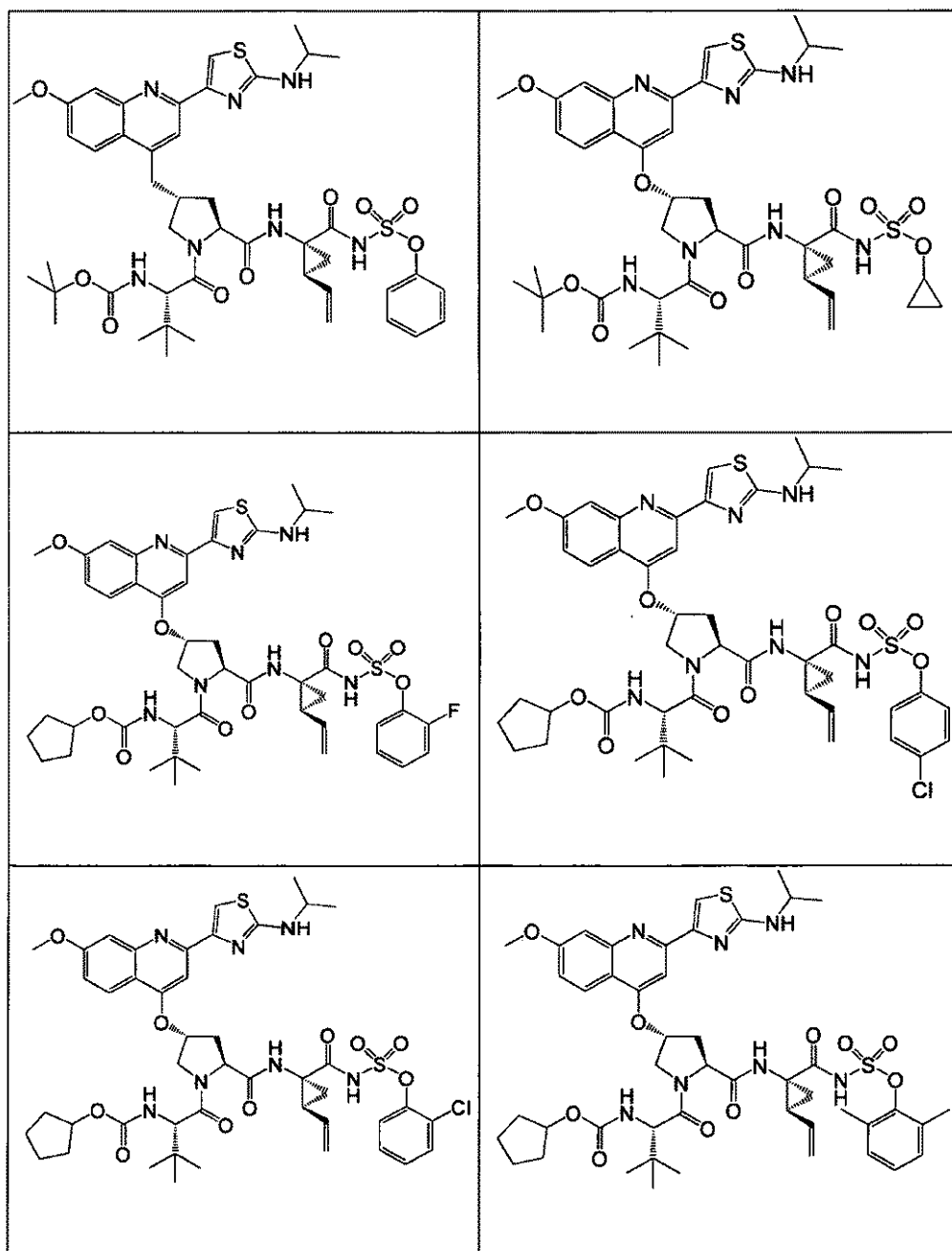
【0279】

30

特定の実施形態では、本発明は、

【0280】

【化 5 9】



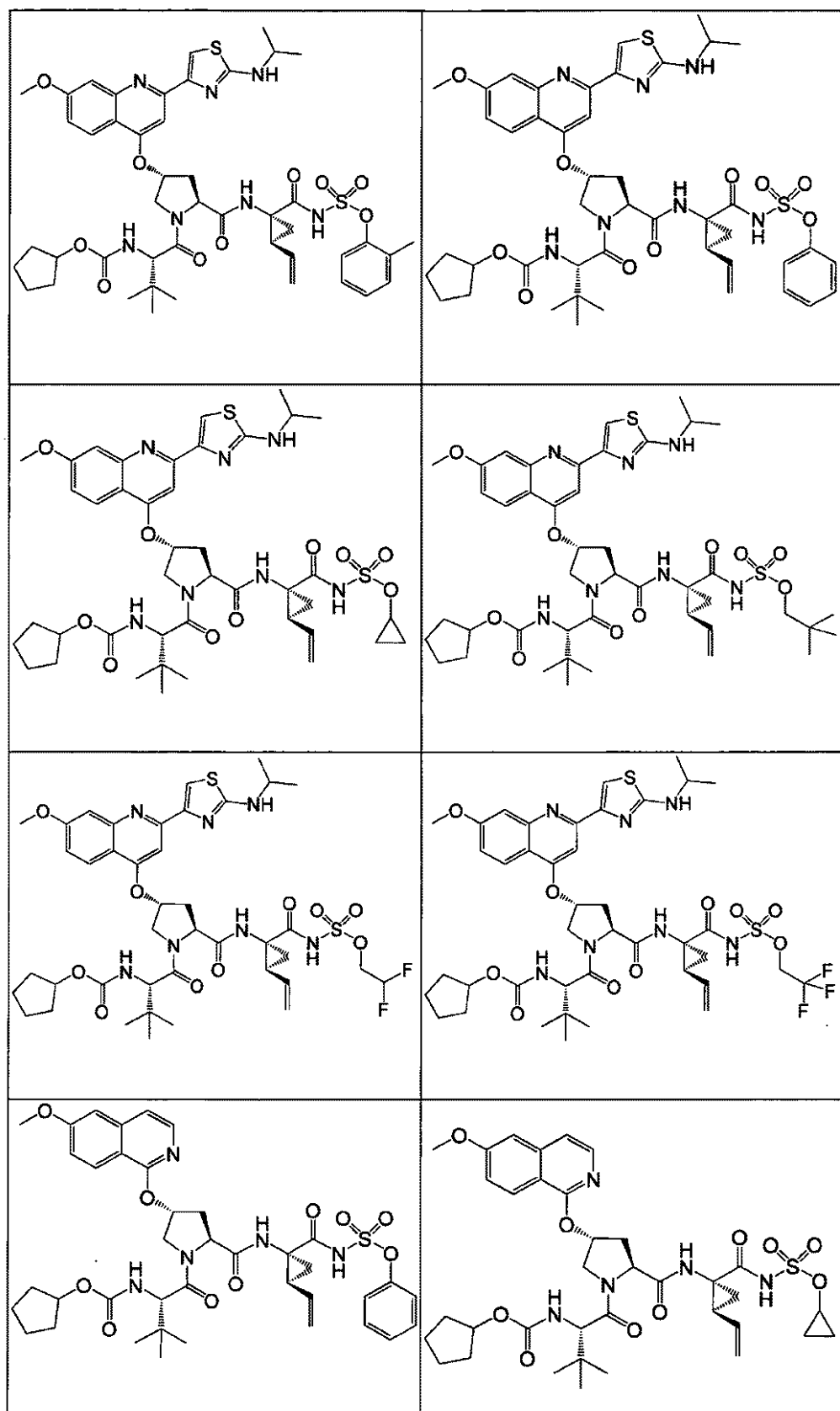
10

20

30

【 0 2 8 1 】

【化 6 0】



10

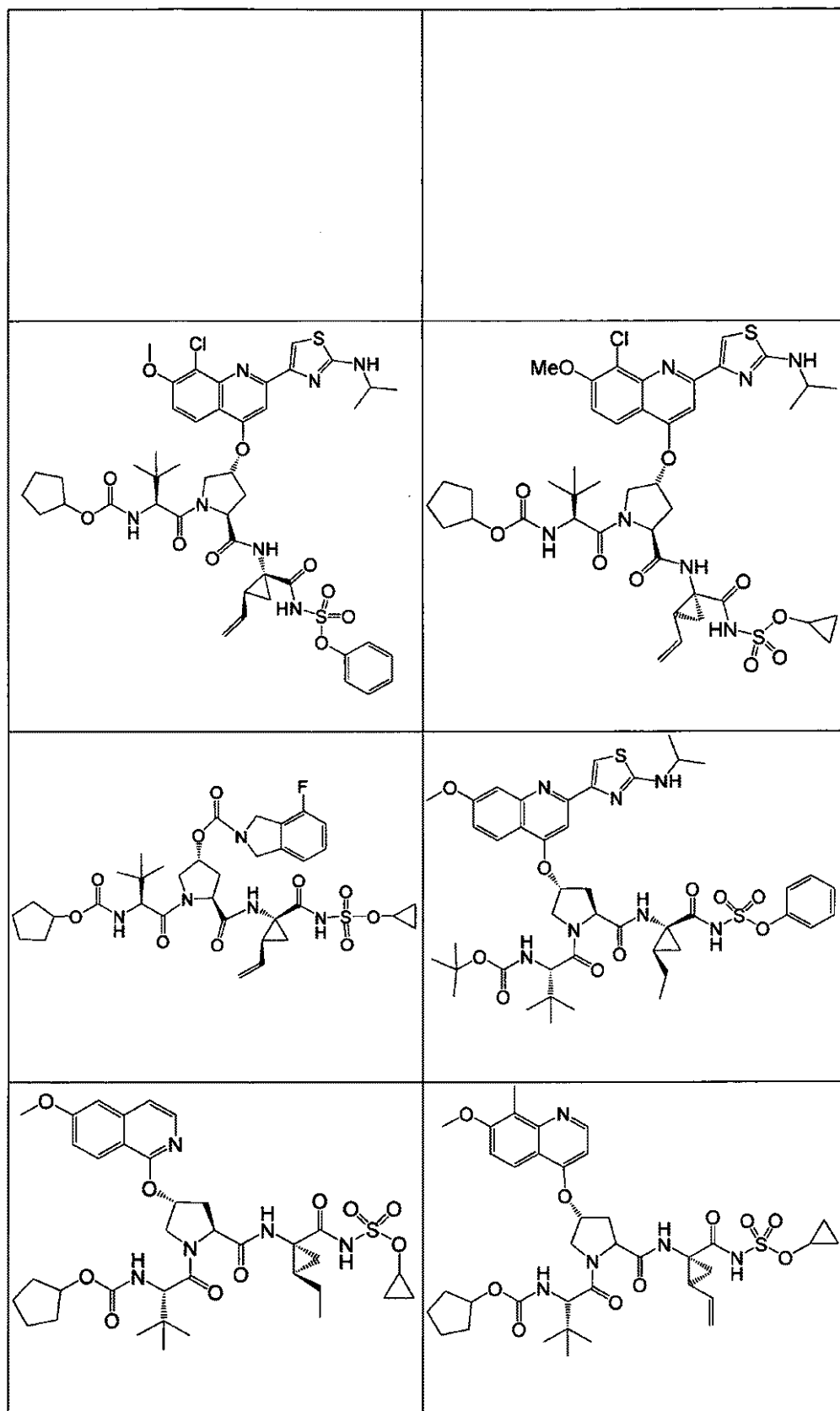
20

30

40

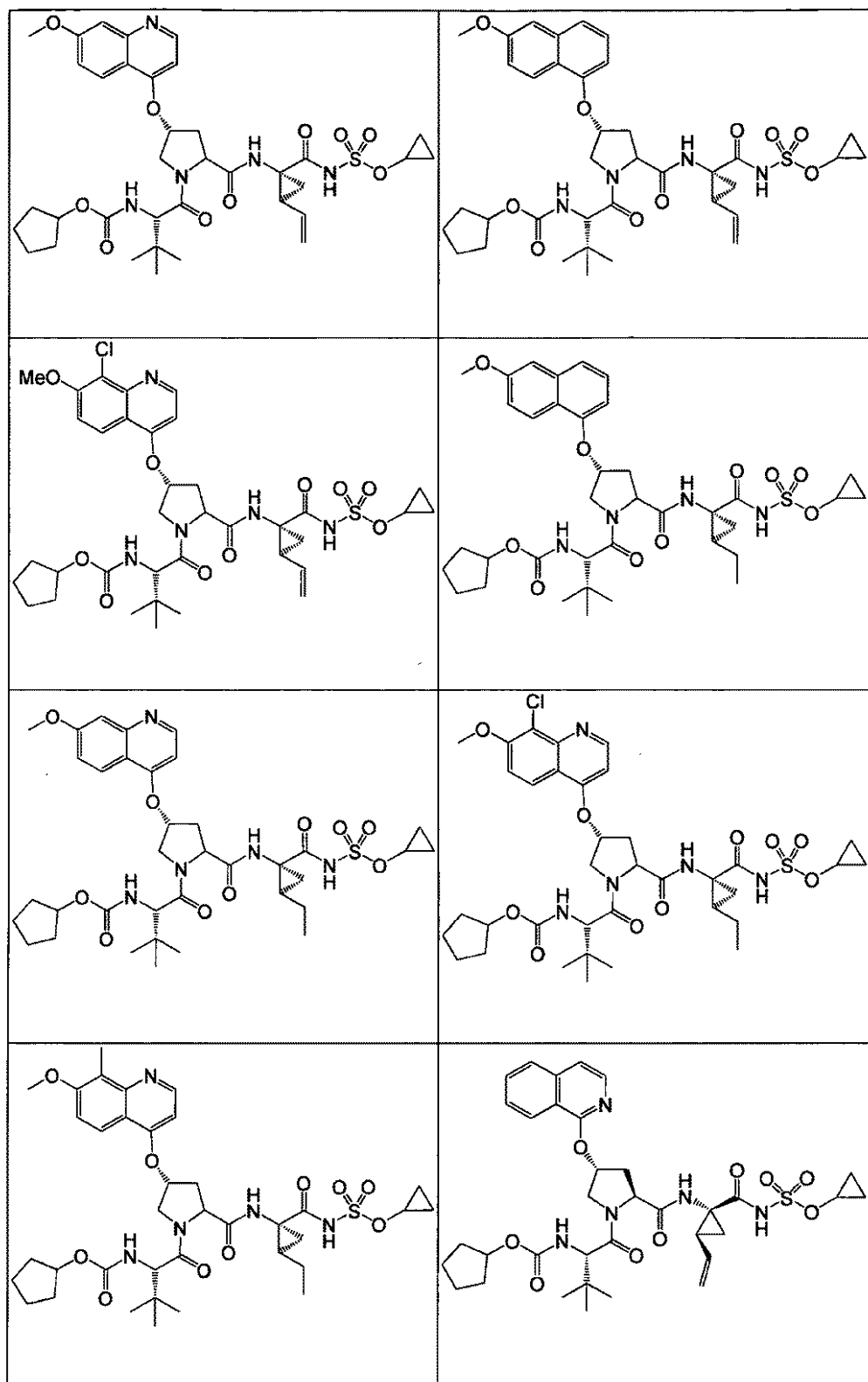
【 0 2 8 2 】

【化 6 1】



【 0 2 8 3】

【化 6 2】



10

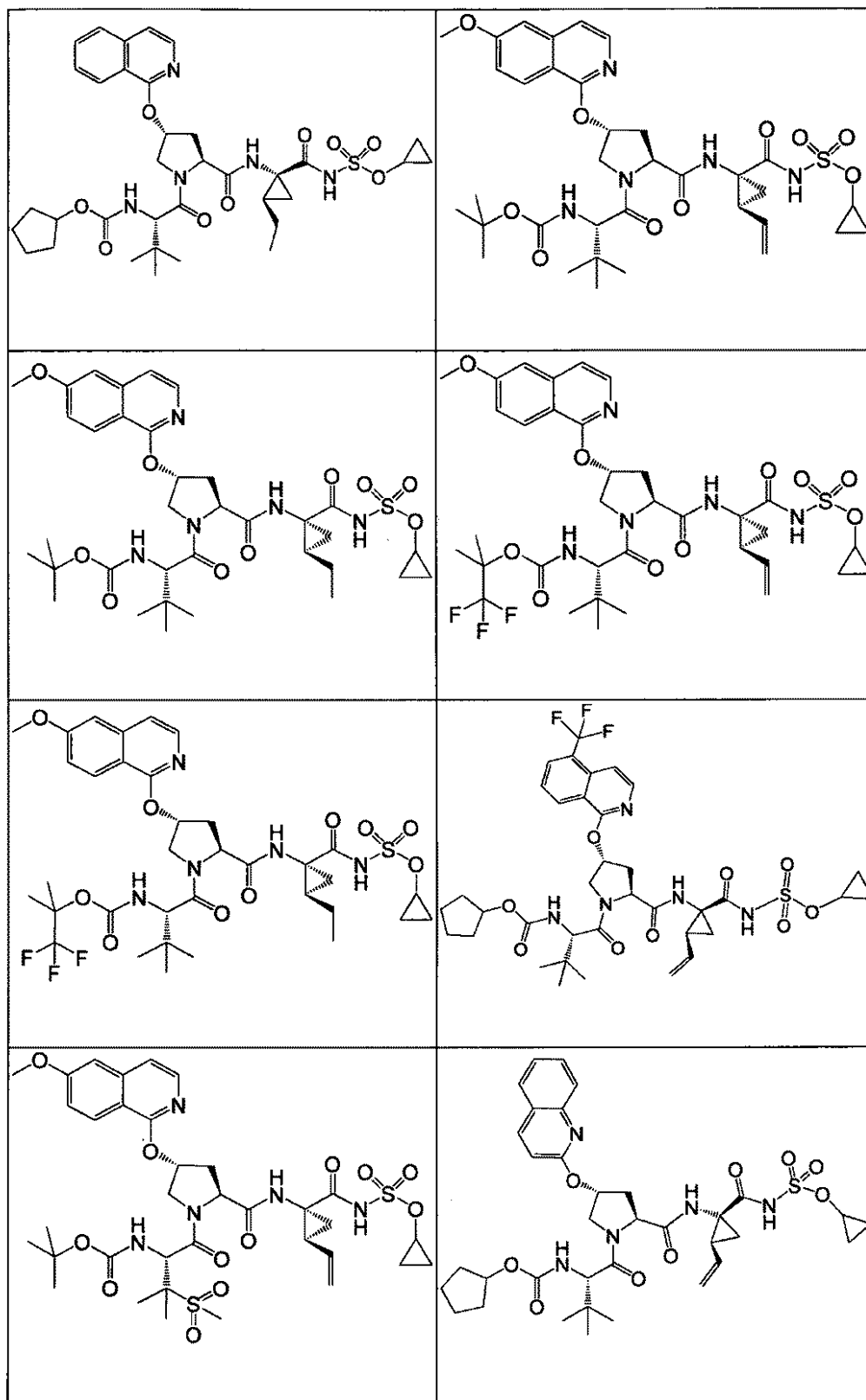
20

30

40

【 0 2 8 4 】

【化 6 3】



10

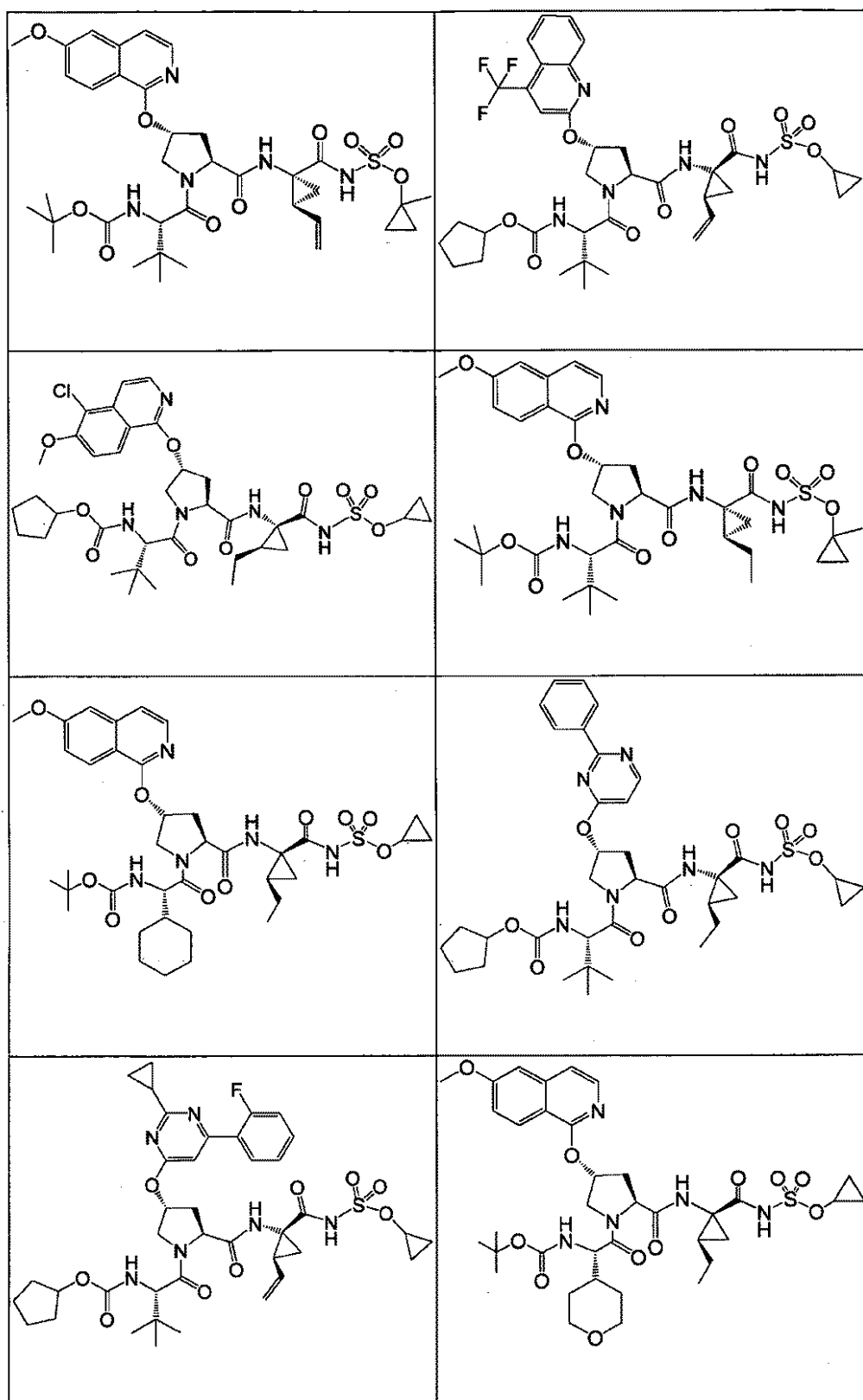
20

30

40

【 0 2 8 5 】

【化 6 4】



10

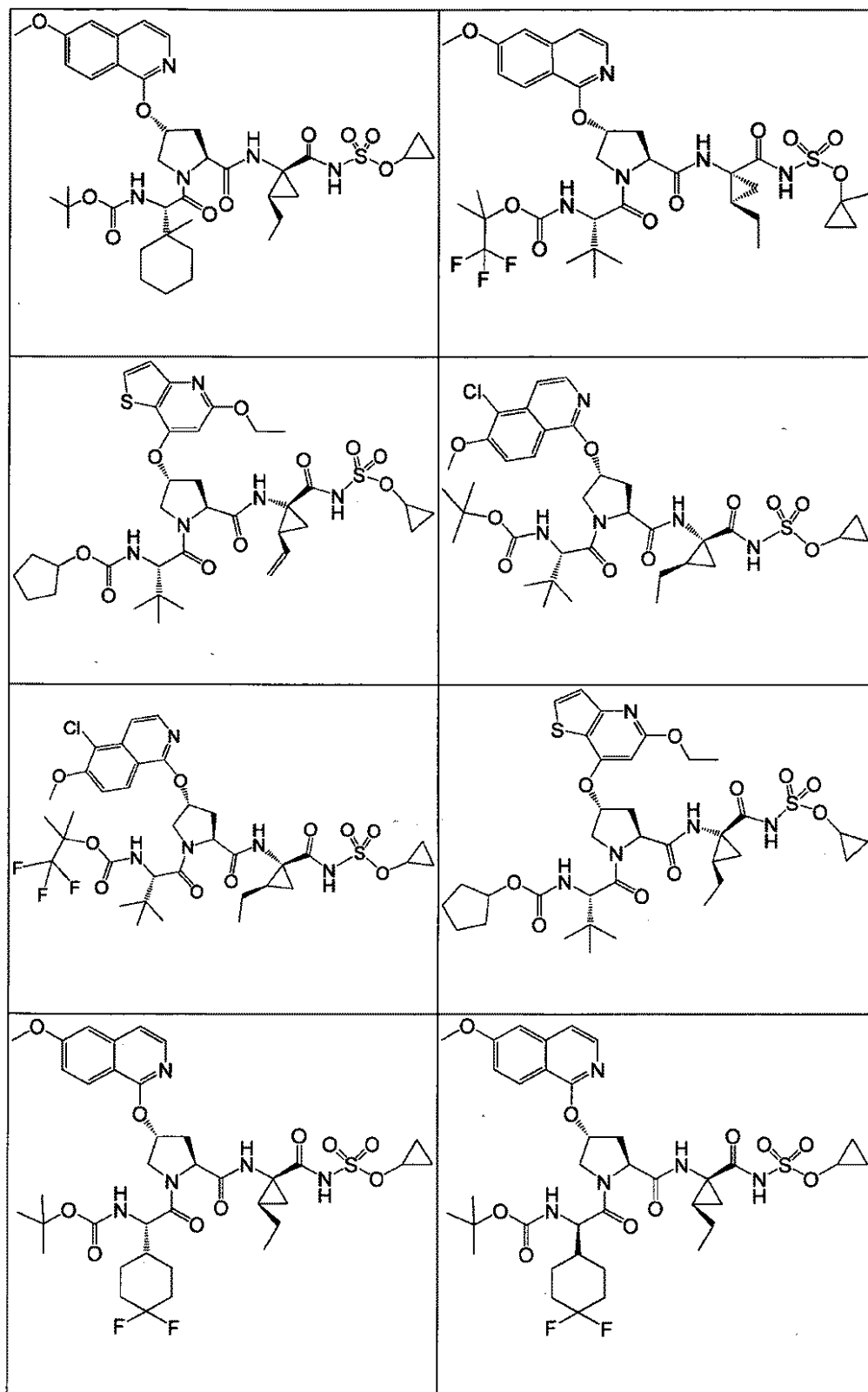
20

30

40

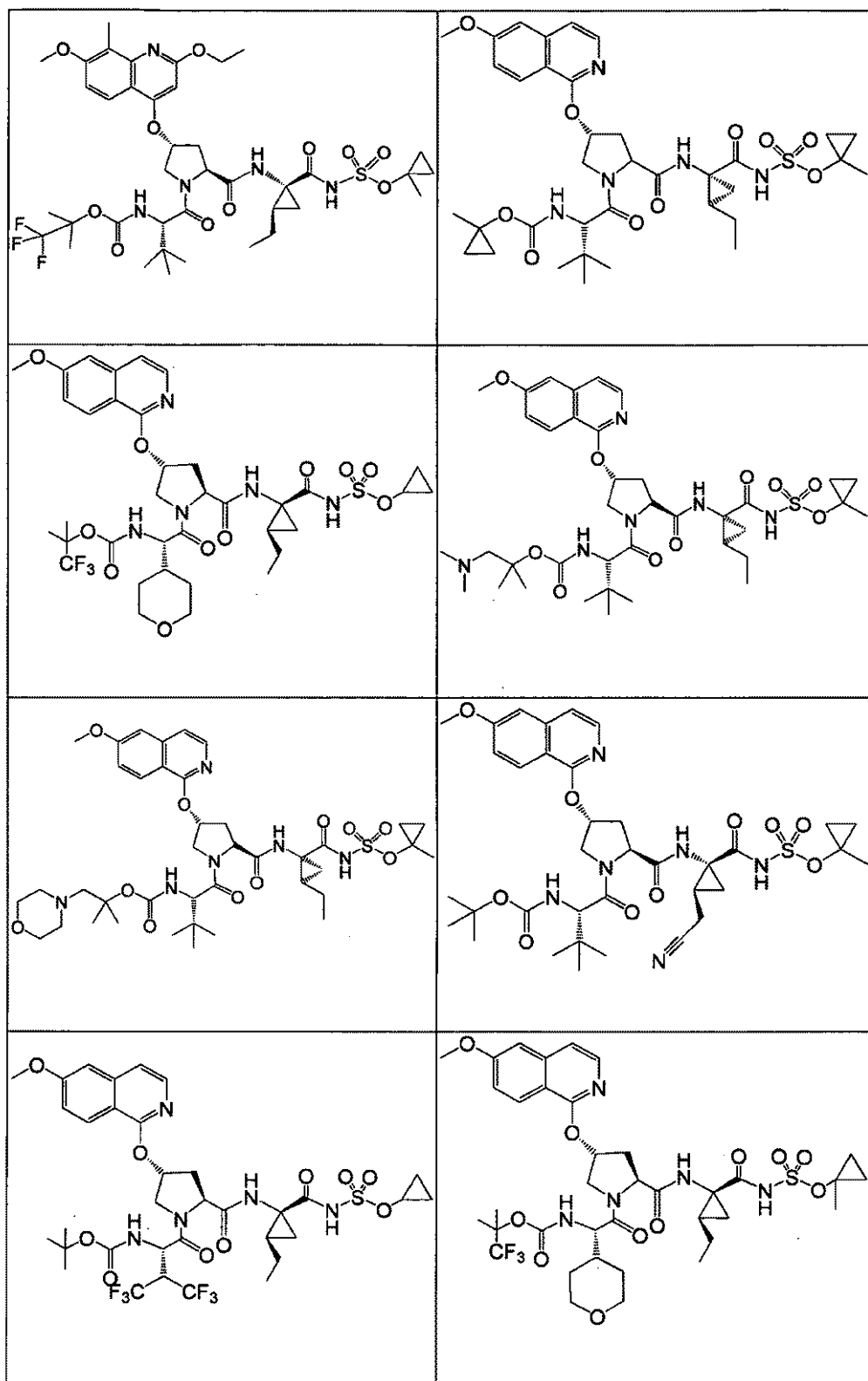
【 0 2 8 6 】

【化 6 5】



【 0 2 8 7 】

【化 6 6】



10

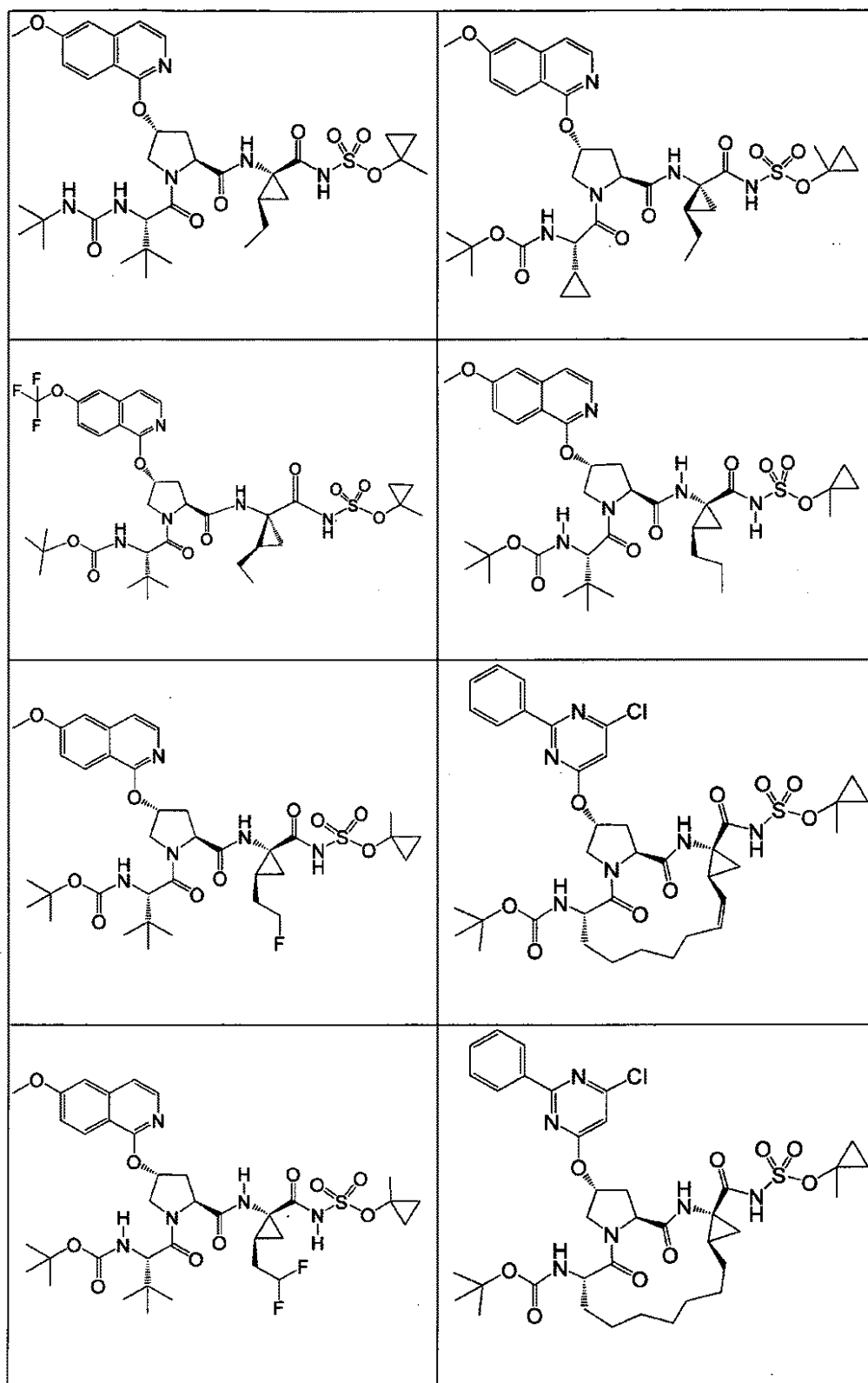
20

30

40

【 0 2 8 8 】

【化 6 7】



10

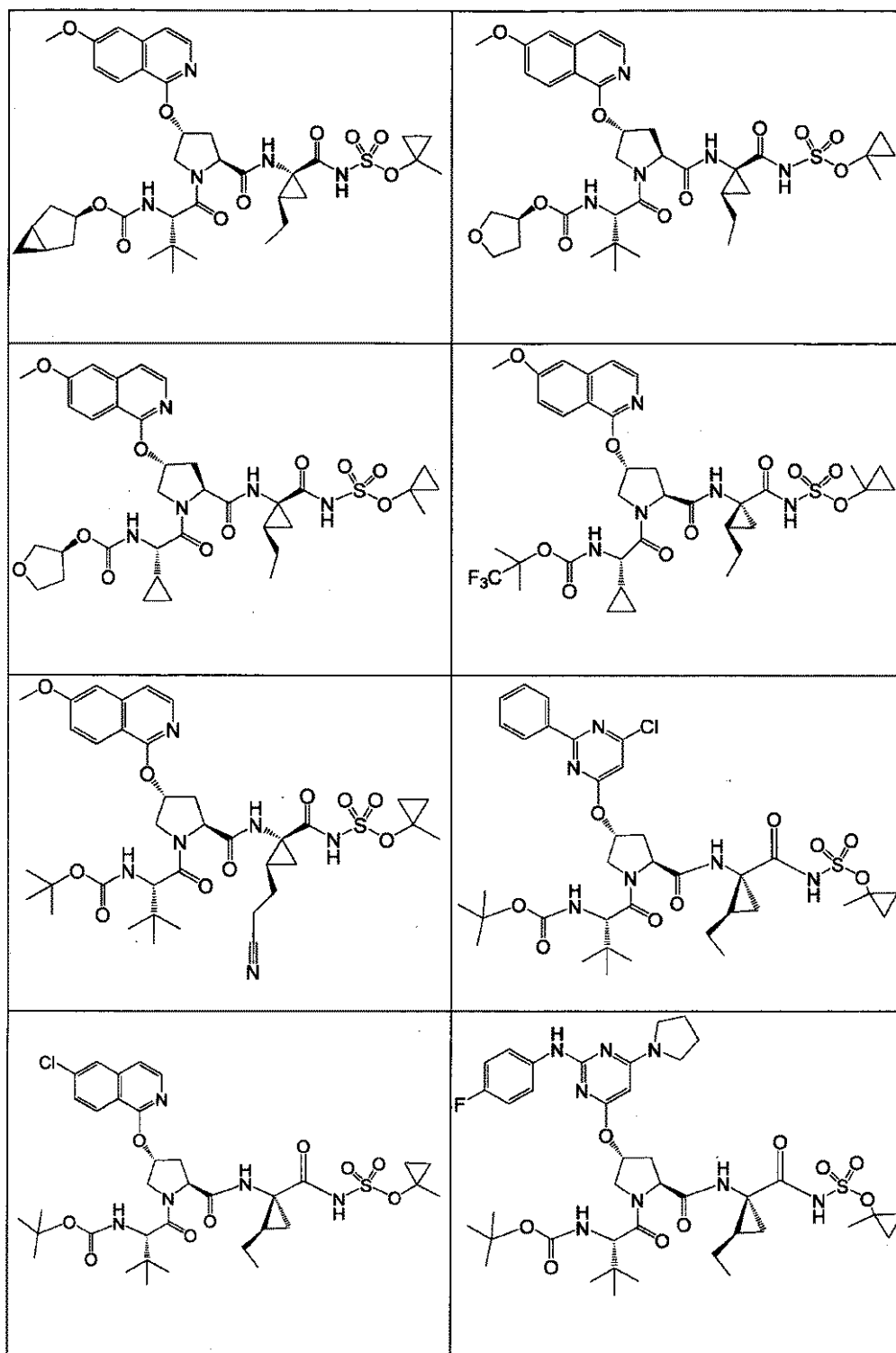
20

30

40

【 0 2 8 9 】

【化 6 8】



10

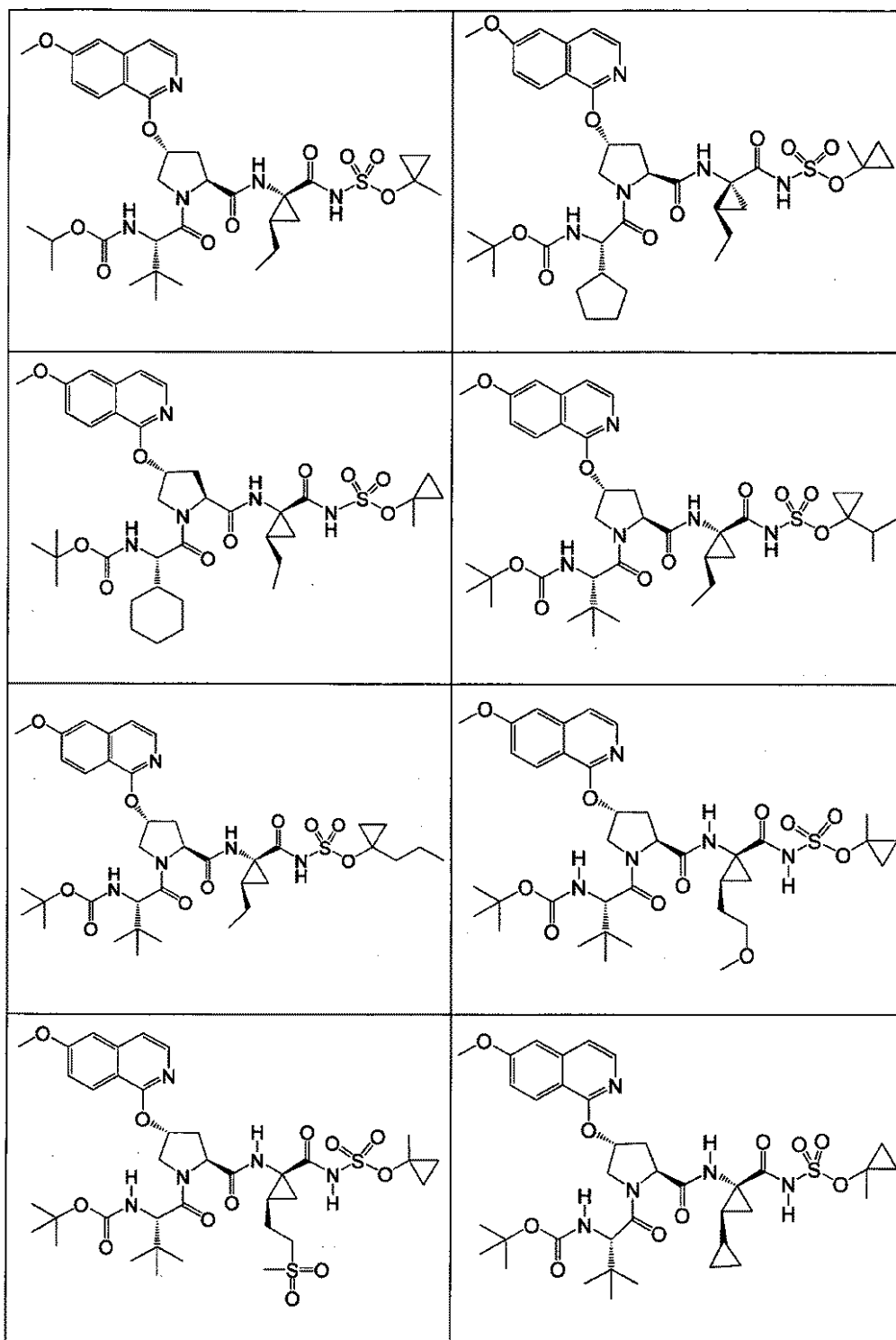
20

30

40

【 0 2 9 0 】

【化 6 9】



10

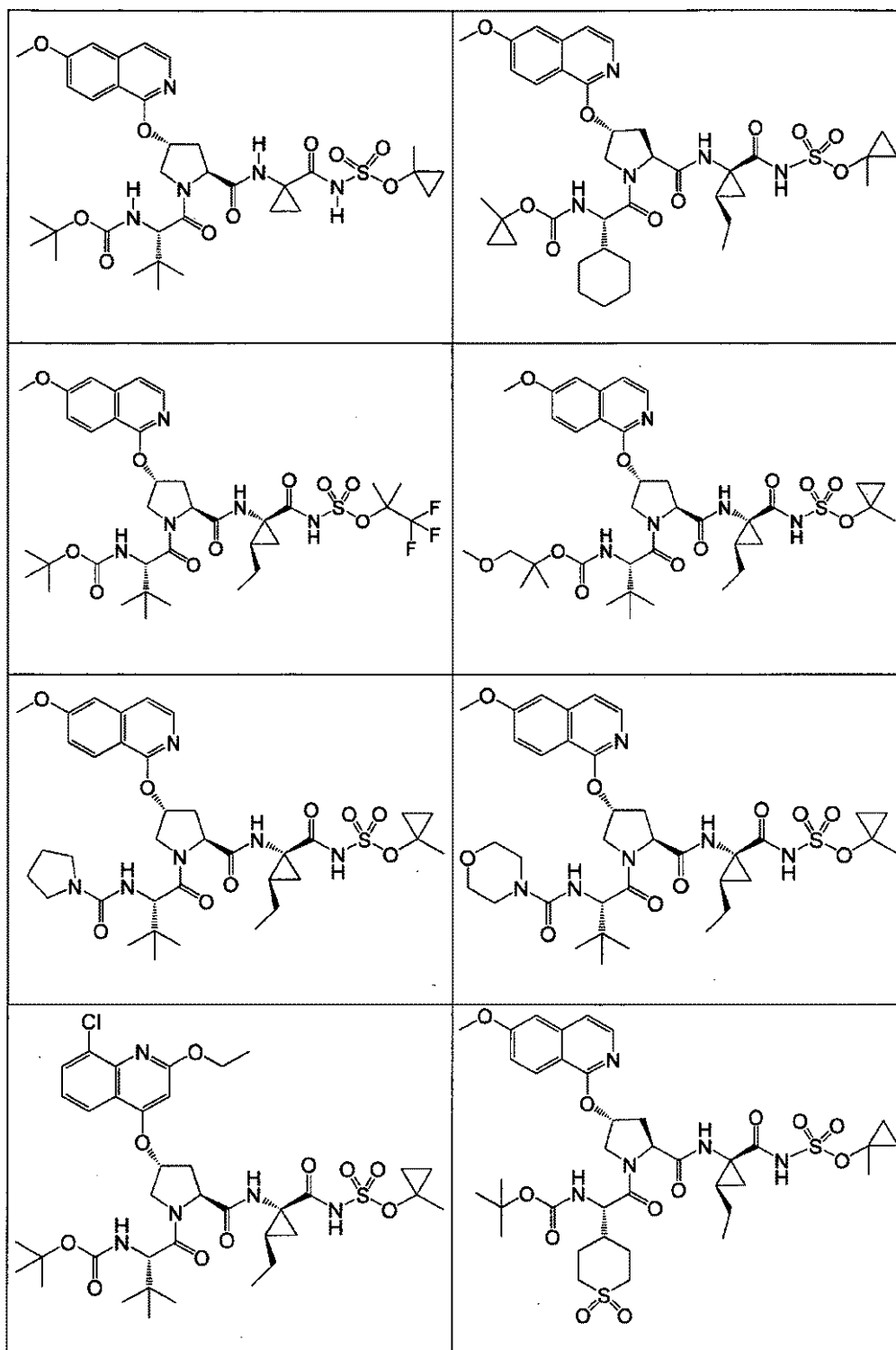
20

30

40

【 0 2 9 1】

【化 7 0】



10

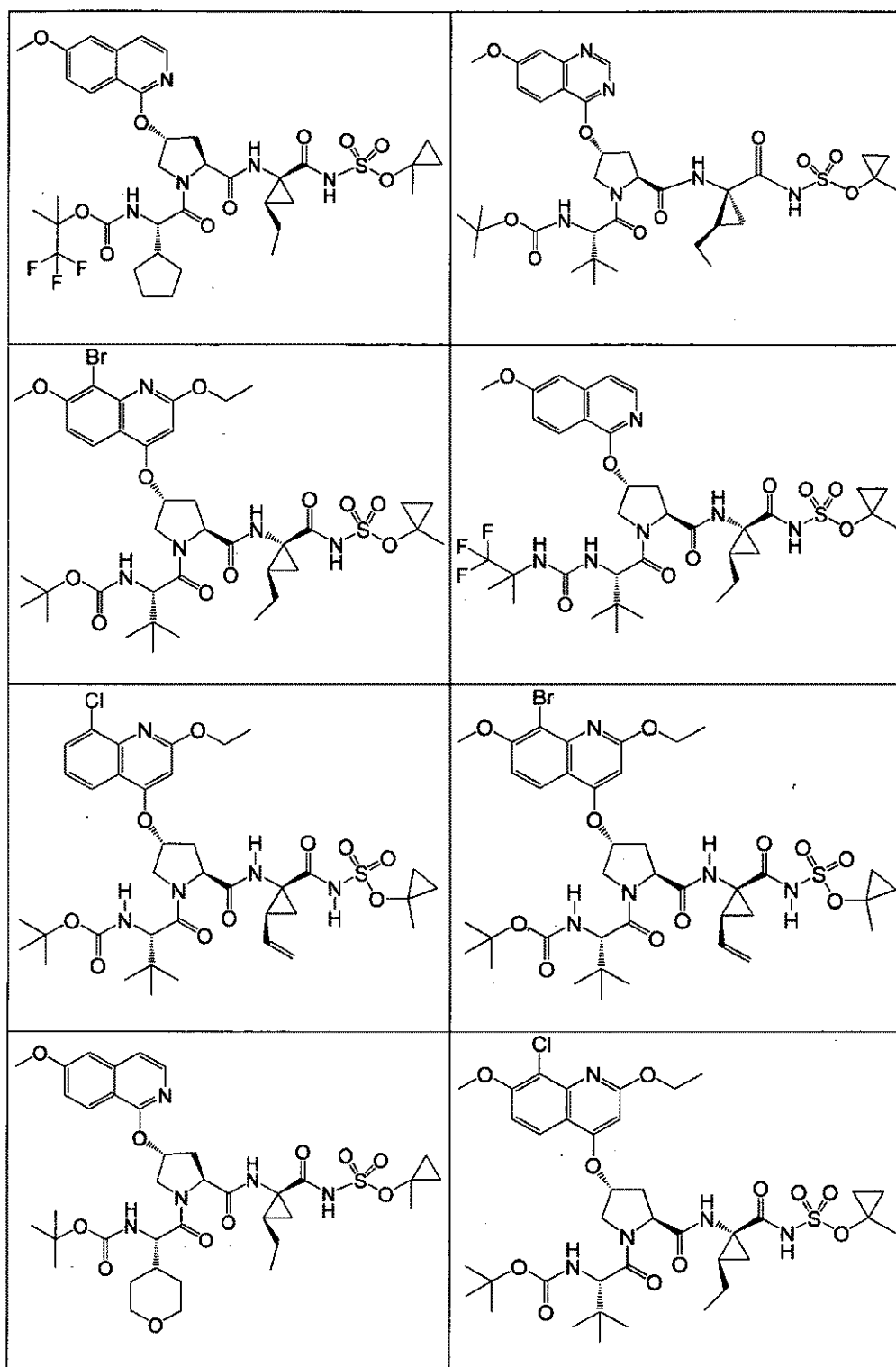
20

30

40

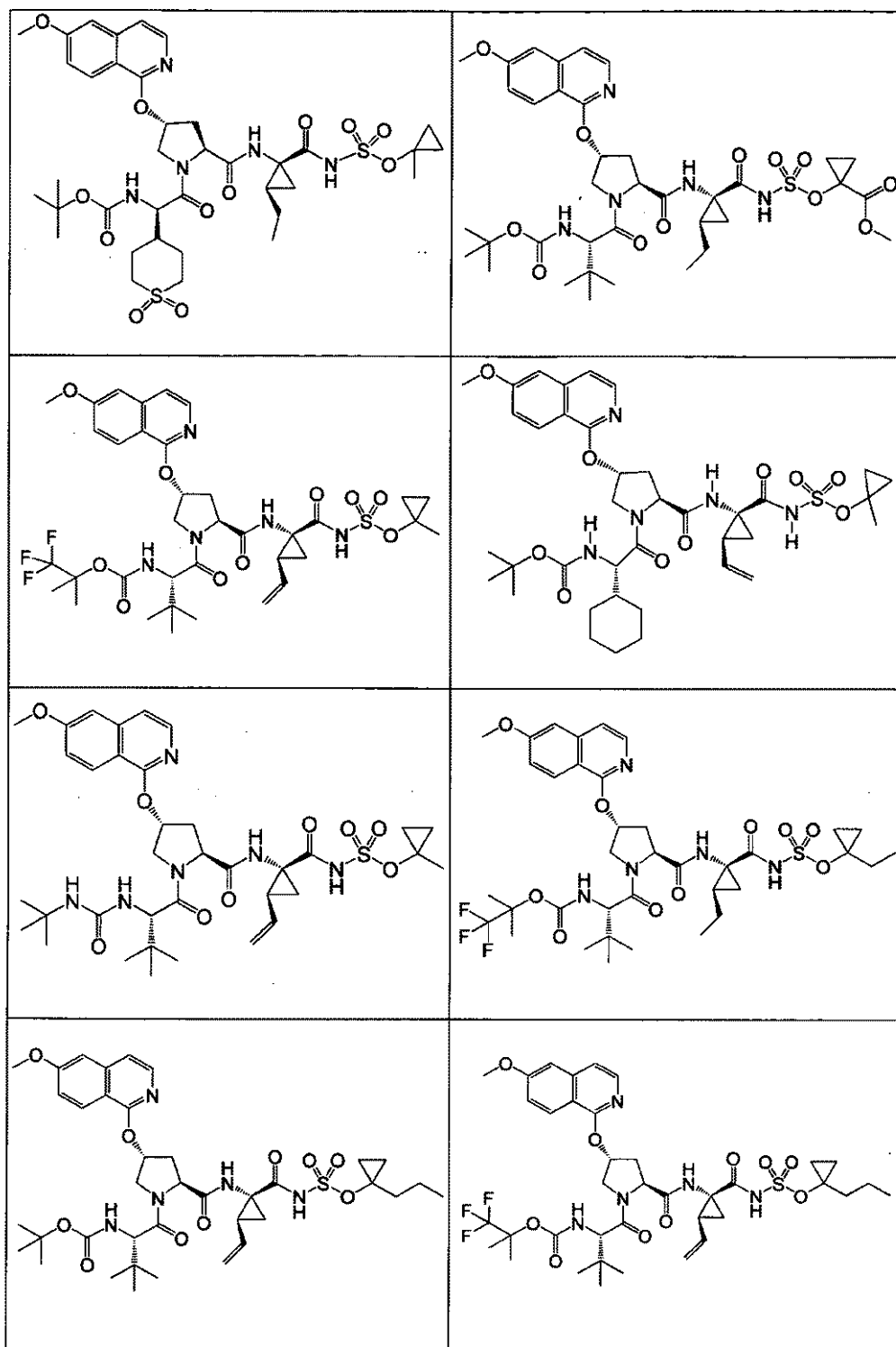
【 0 2 9 2 】

【化 7 1】



【 0 2 9 3 】

【化 7 2】



10

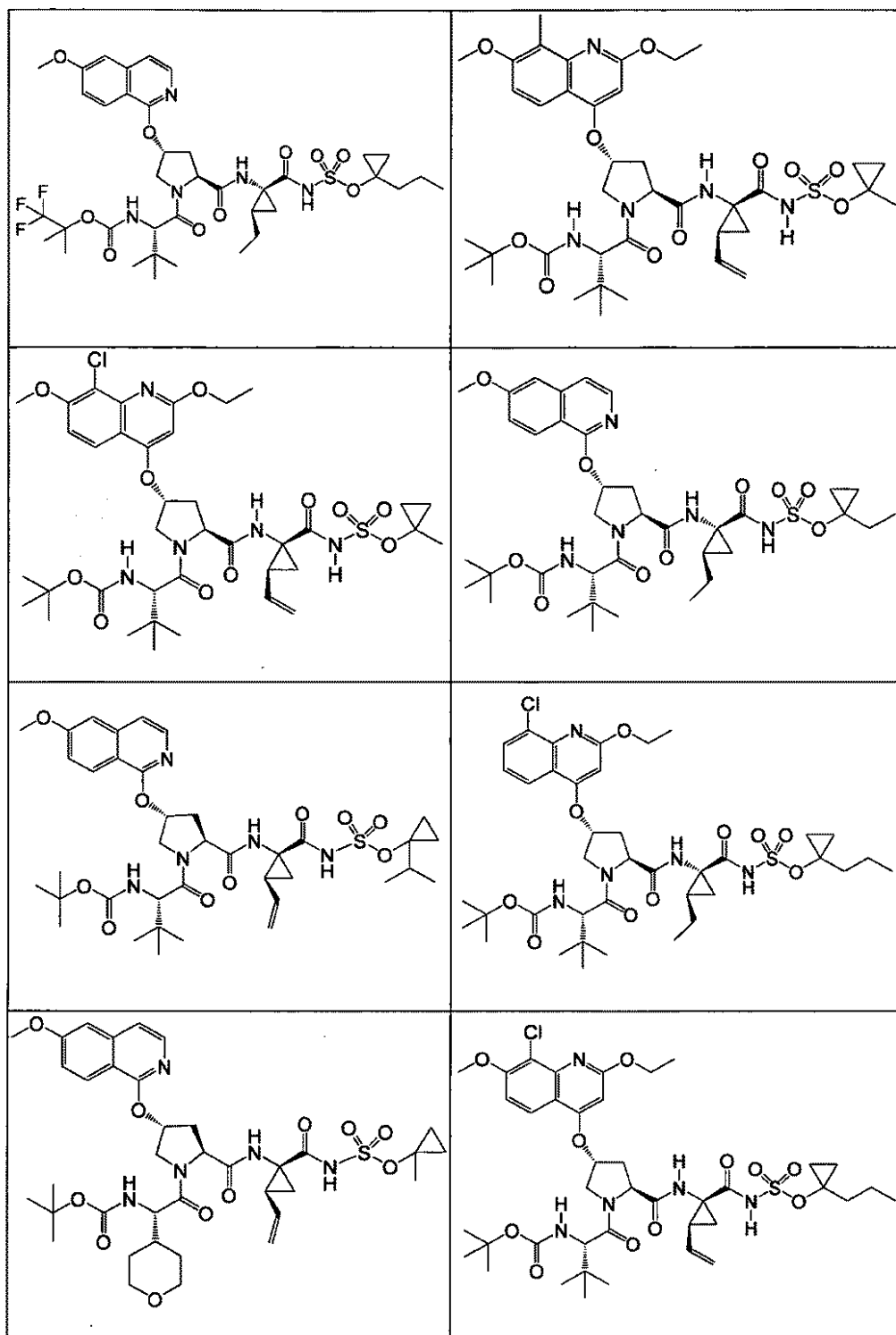
20

30

40

【 0 2 9 4 】

【化 7 3】



10

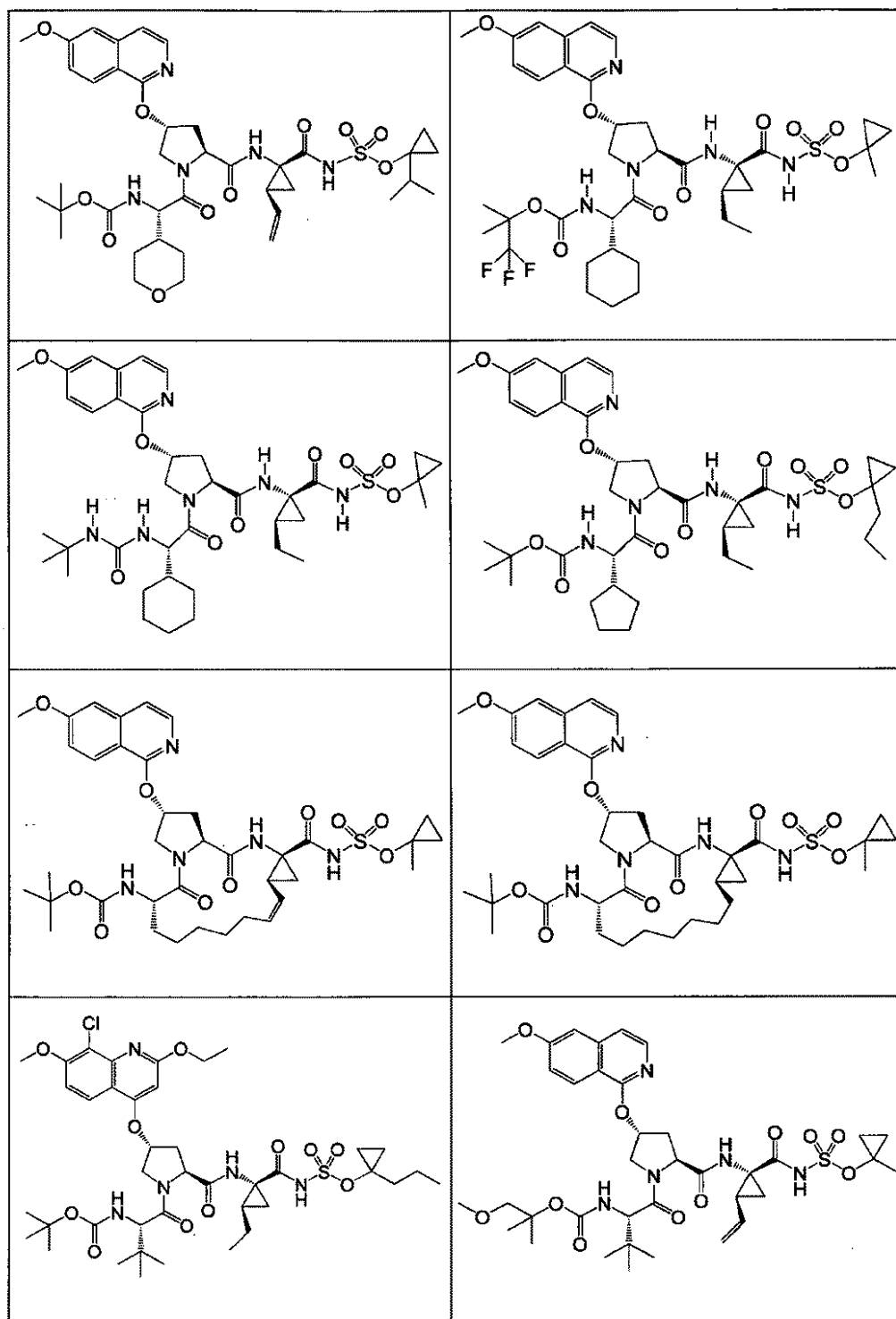
20

30

40

【 0 2 9 5 】

【化 7 4】



10

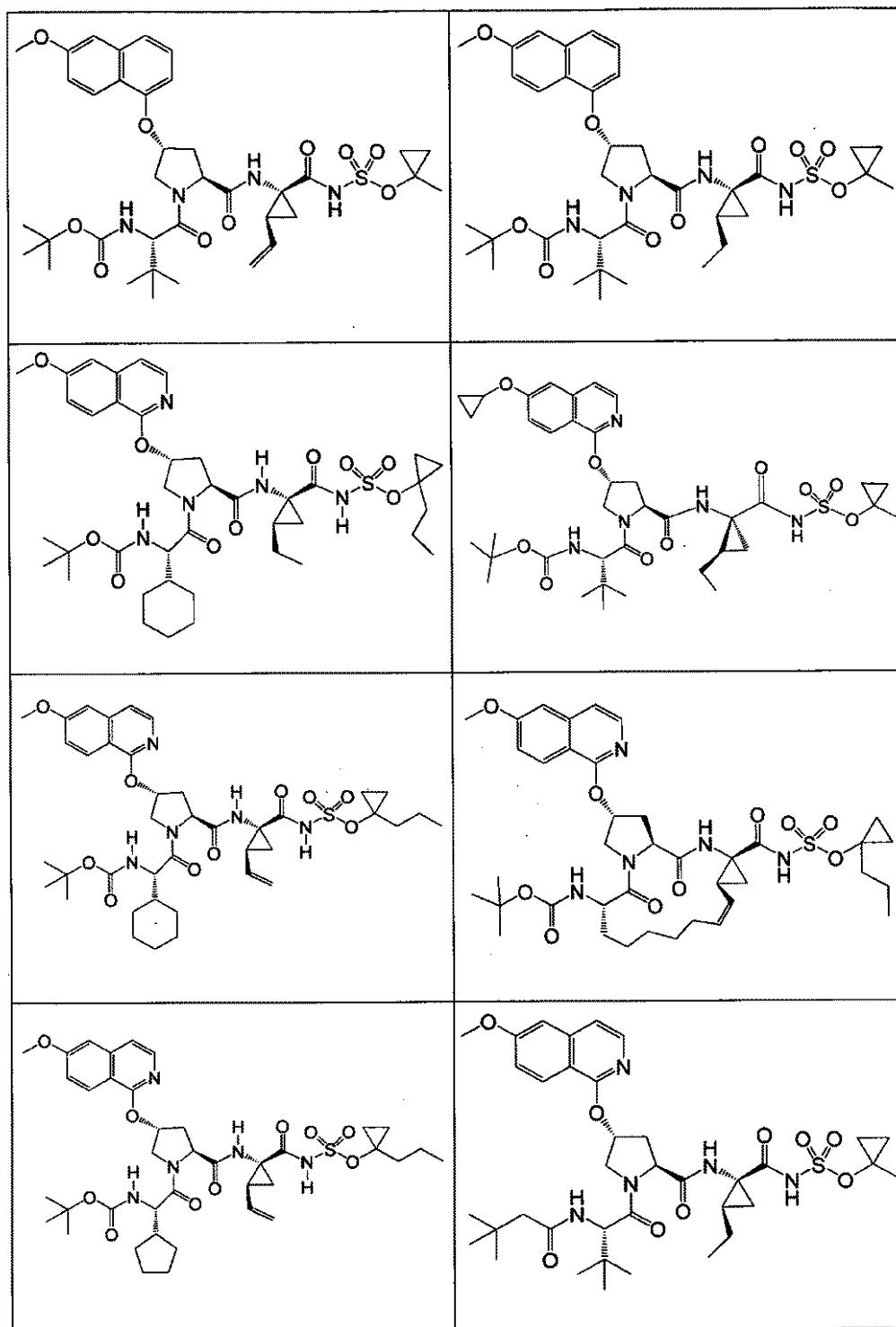
20

30

40

【 0 2 9 6 】

【化 7 5】



10

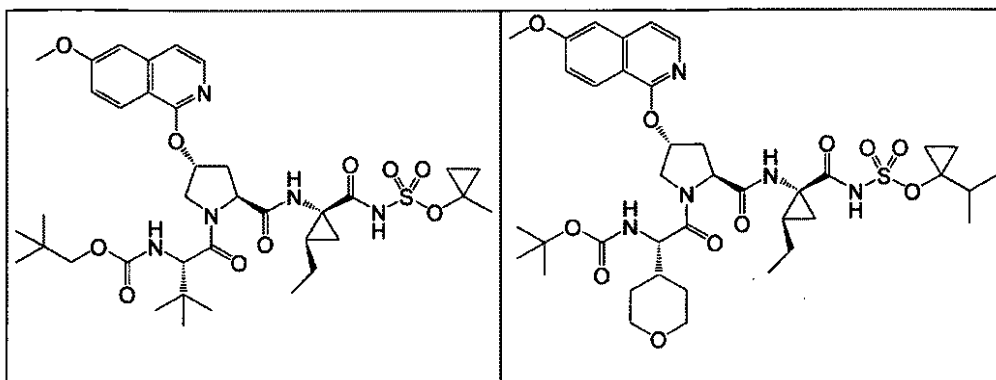
20

30

40

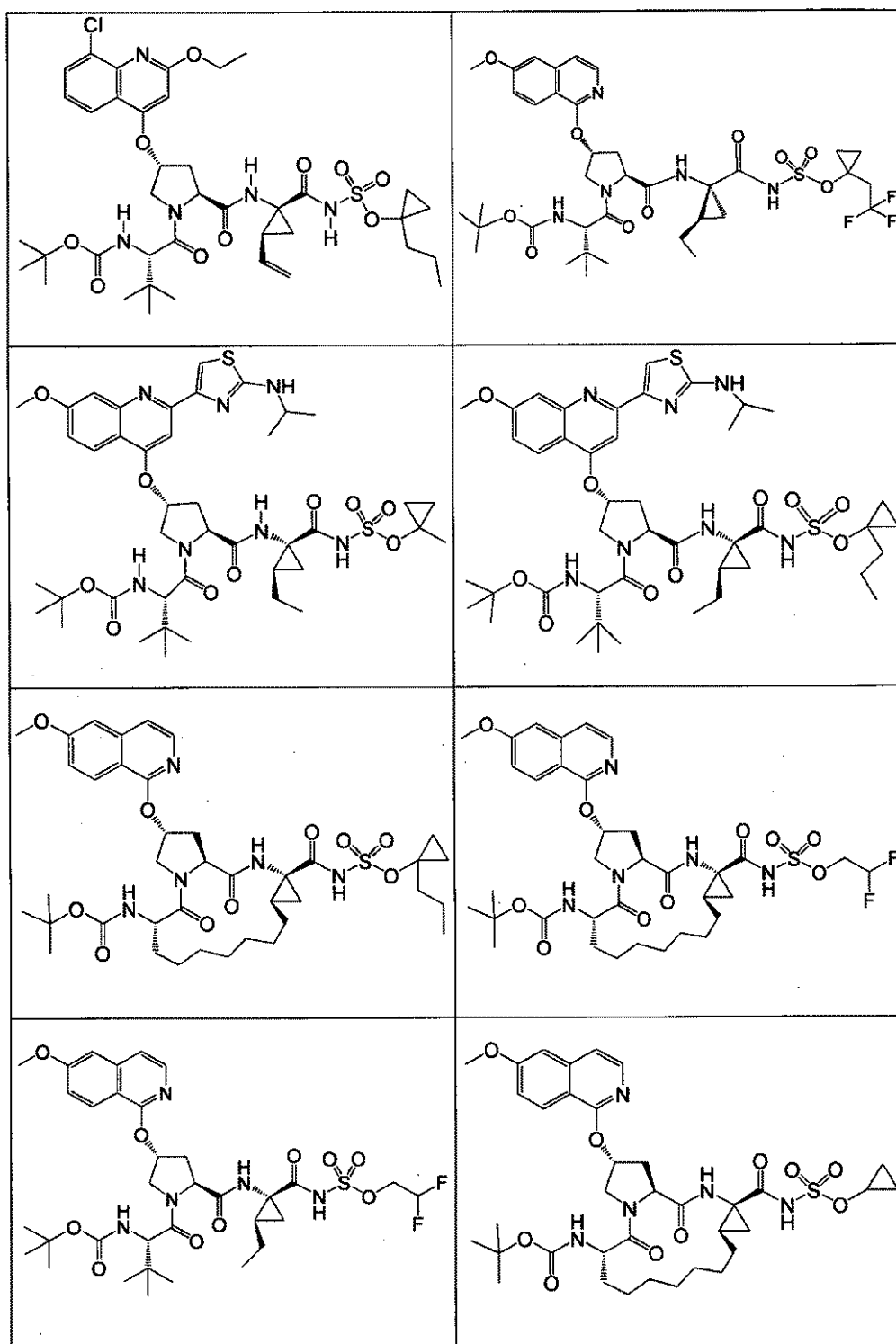
【 0 2 9 7 】

【化 7 6】



【 0 2 9 8】

【化 7 7】



10

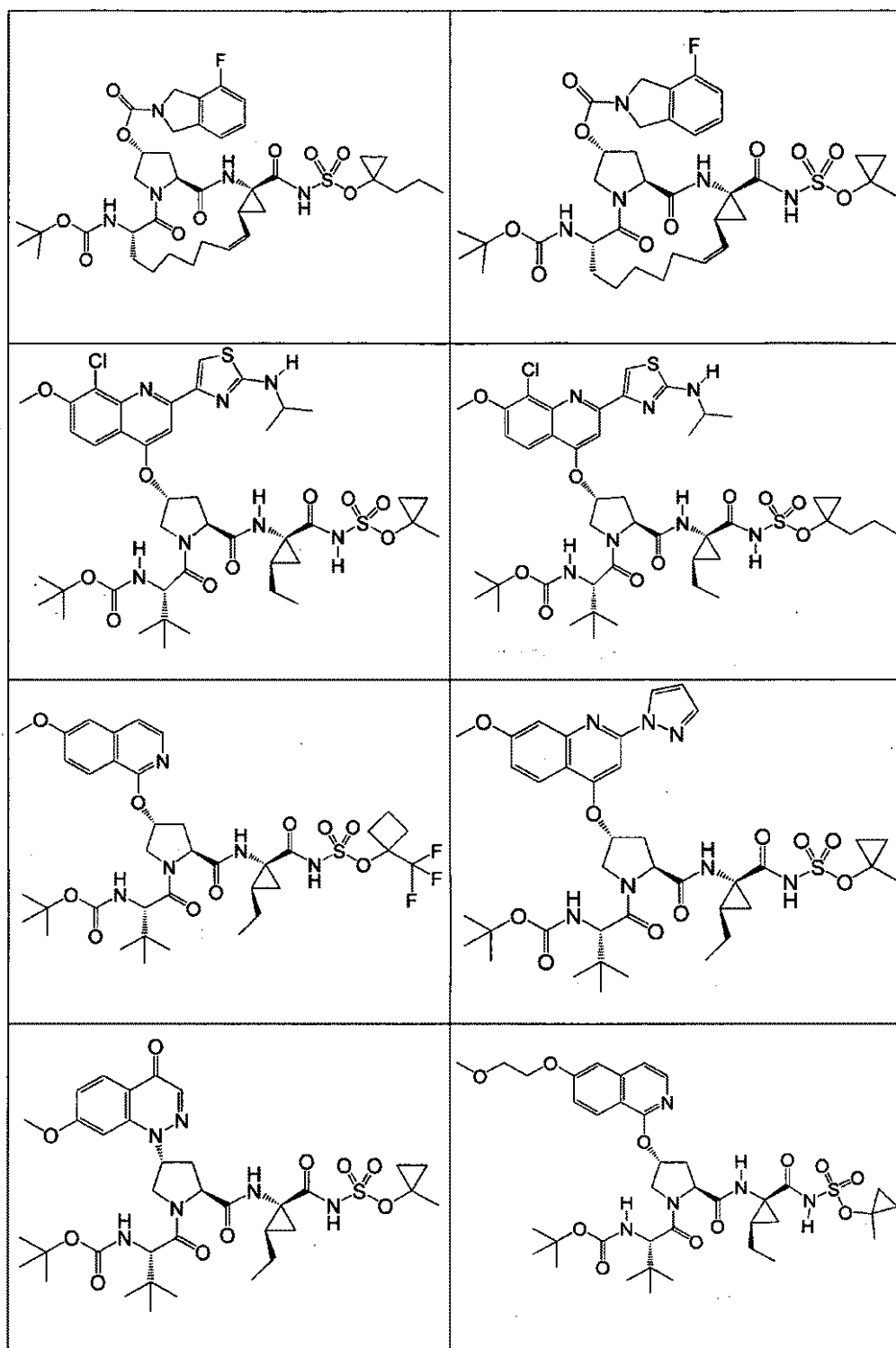
20

30

40

【 0 2 9 9 】

【化 7 8】



10

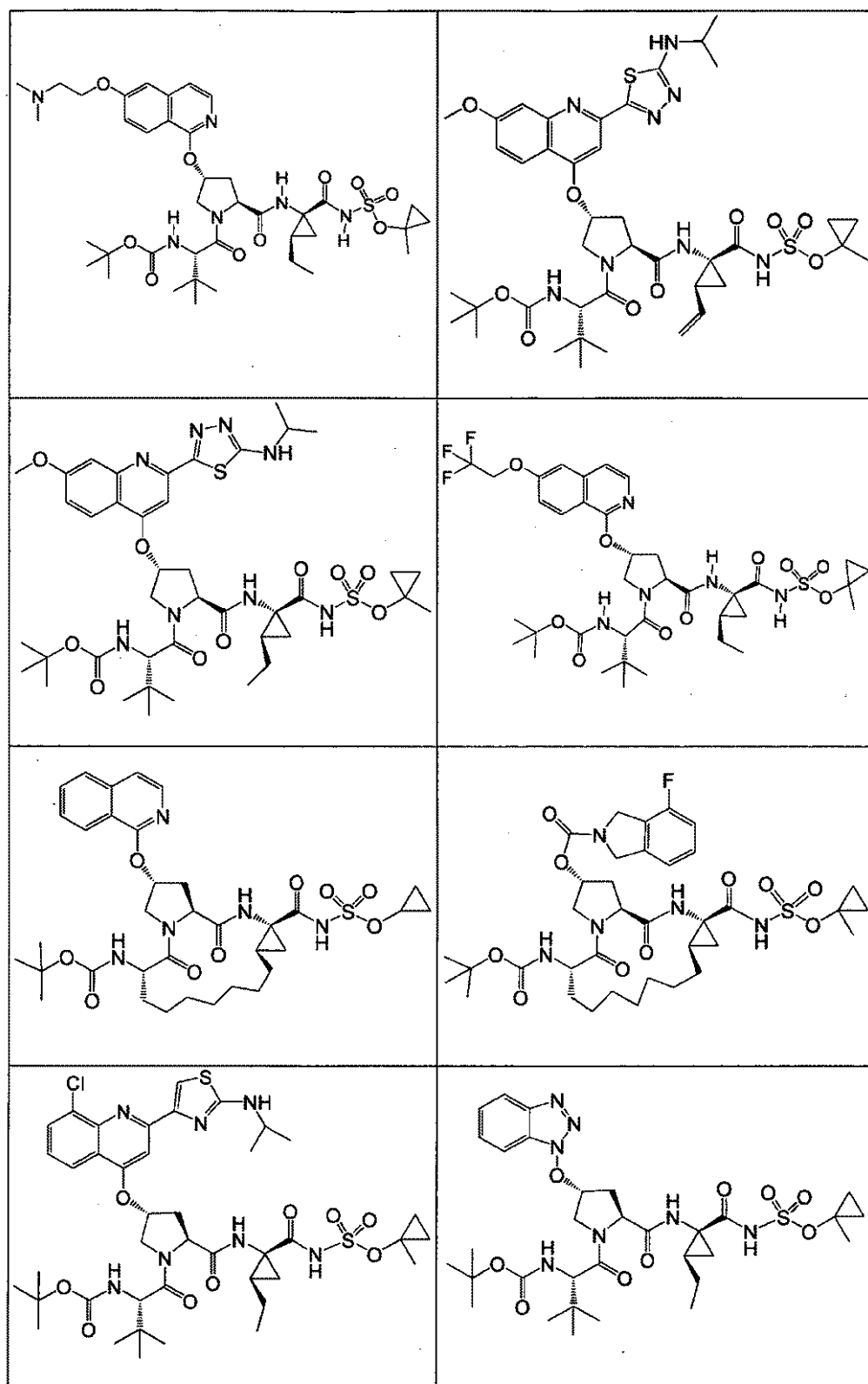
20

30

40

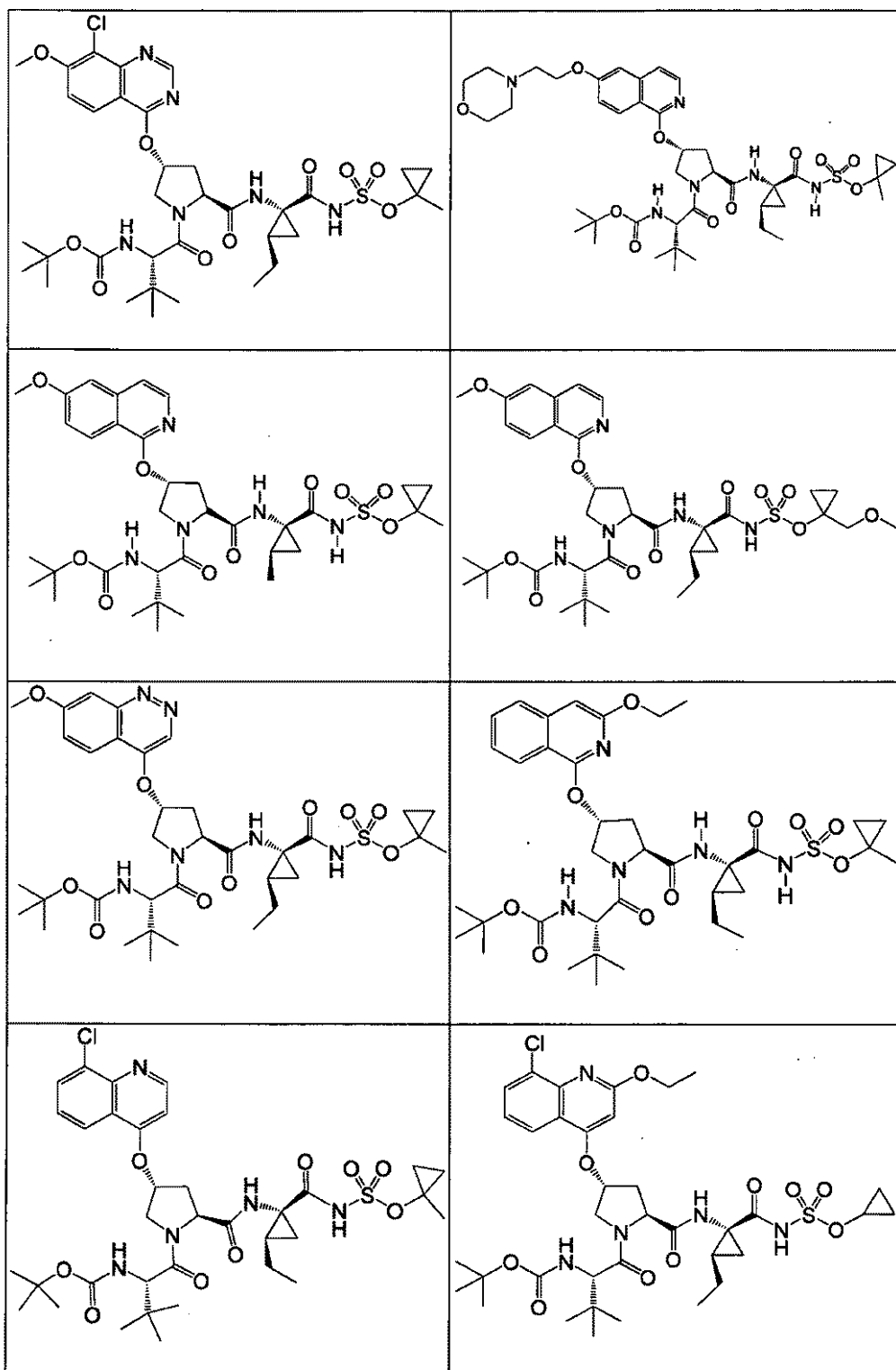
【 0 3 0 0 】

【化 7 9】



【0301】

【化 8 0】



10

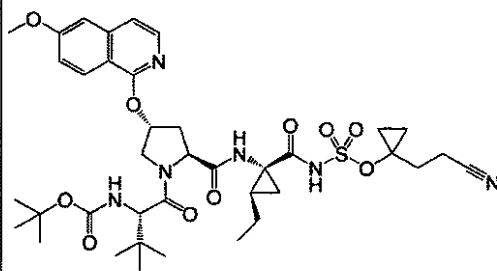
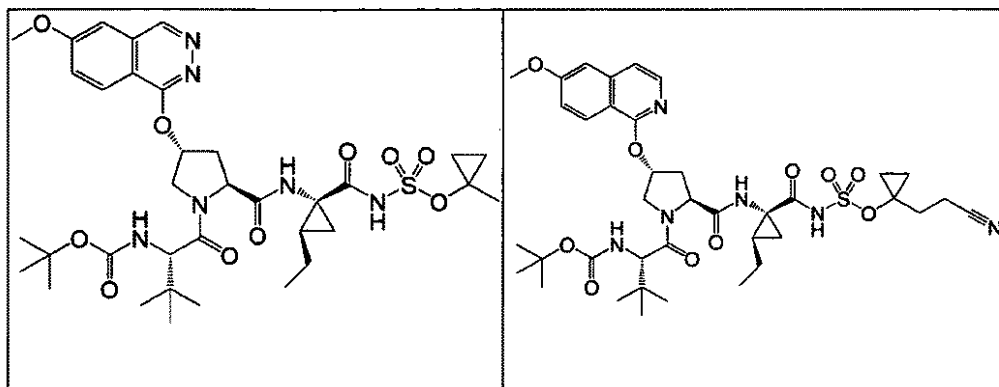
20

30

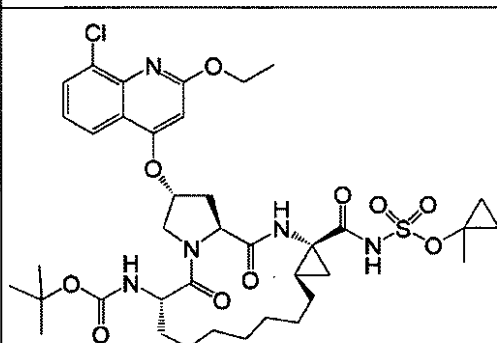
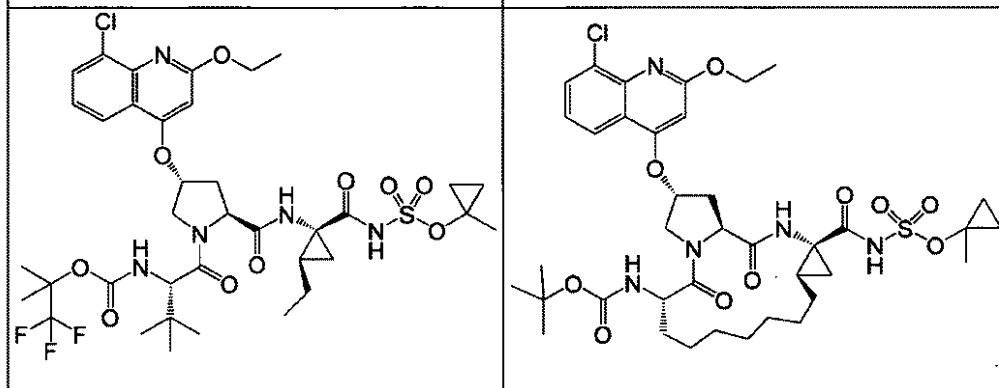
40

【 0 3 0 2】

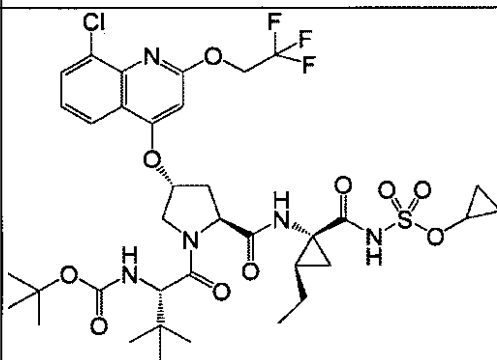
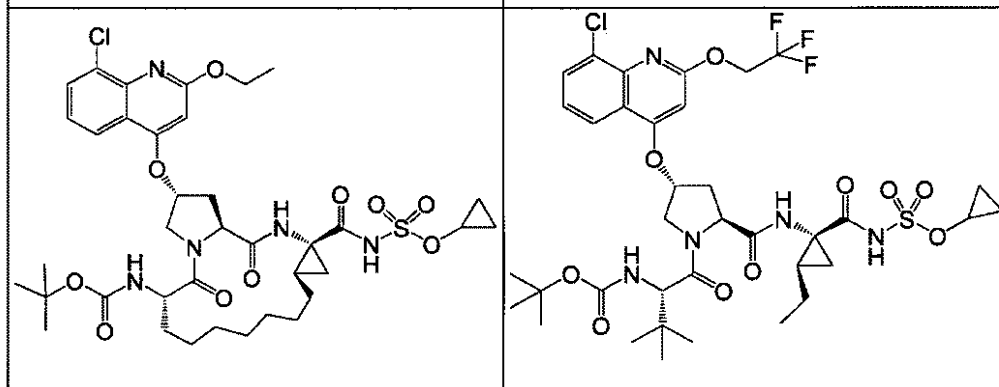
10



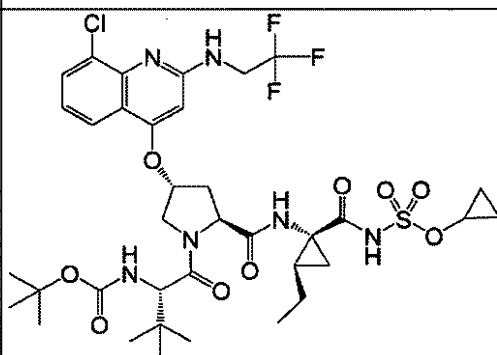
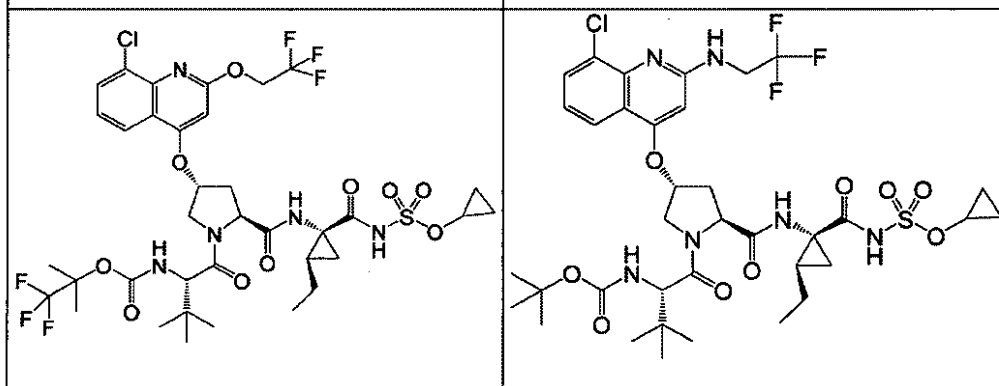
20



30

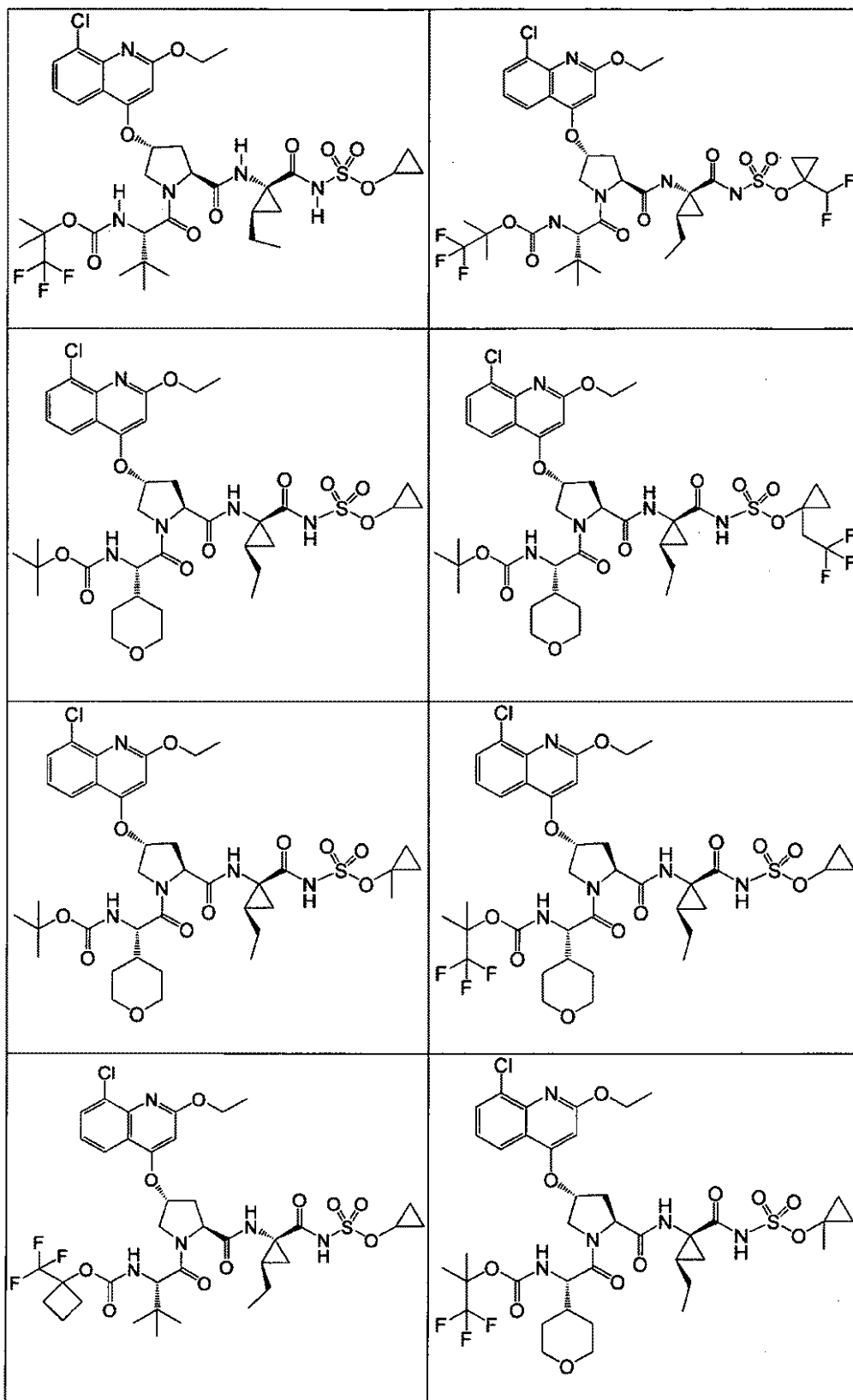


40



【 0 3 0 3 】

【化 8 2】



10

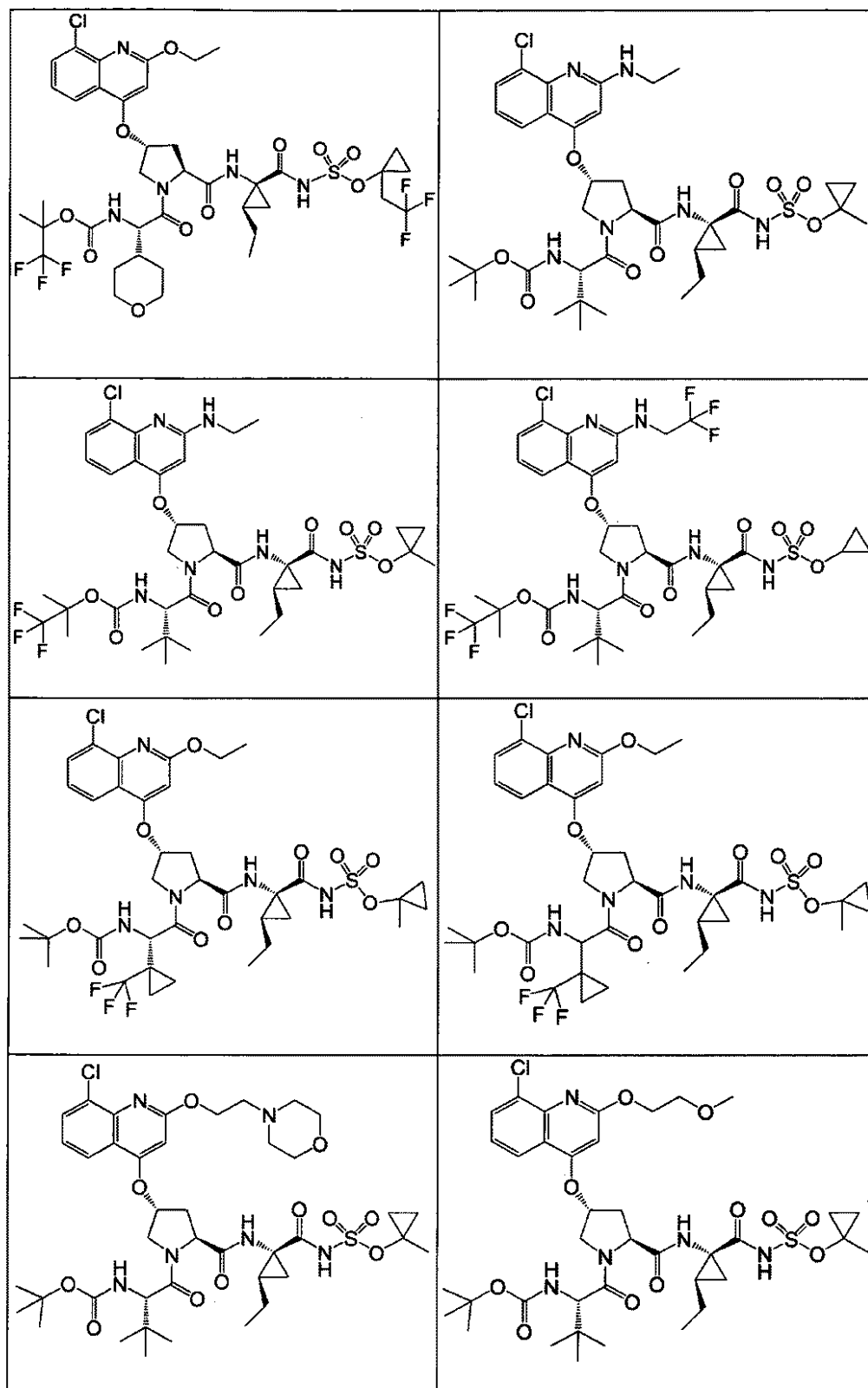
20

30

40

【0304】

【化 8 3】



10

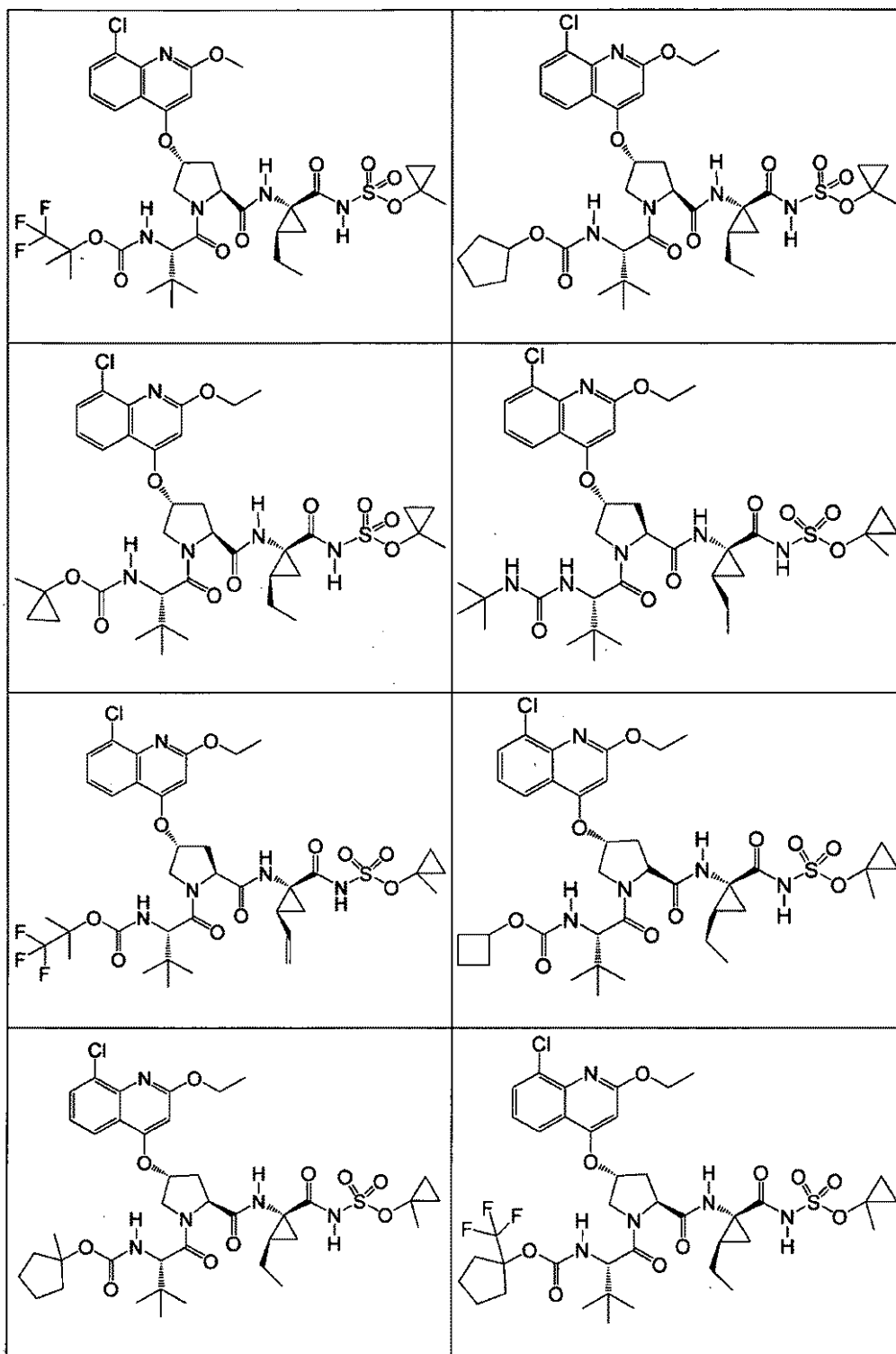
20

30

40

【0305】

【化 8 4】



10

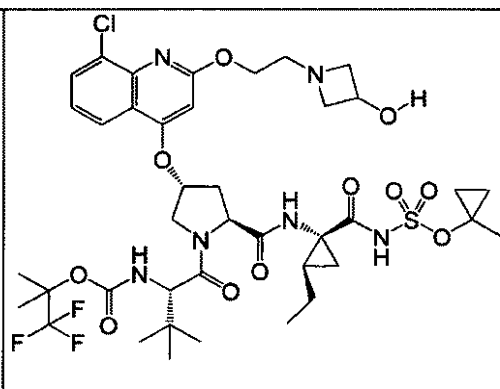
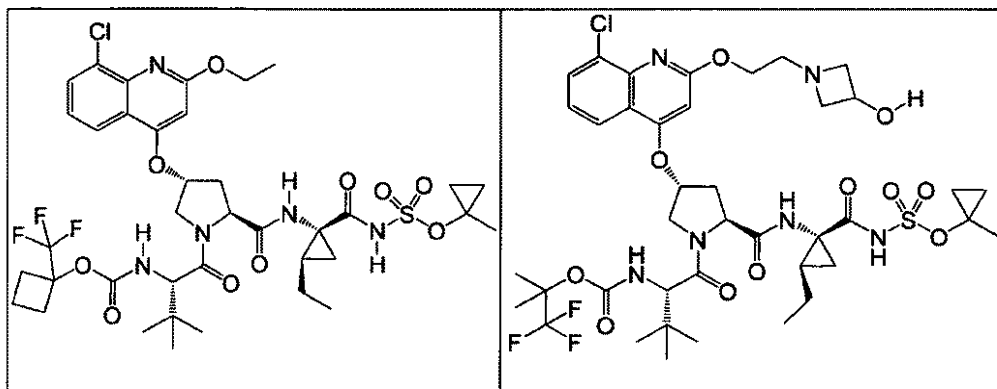
20

30

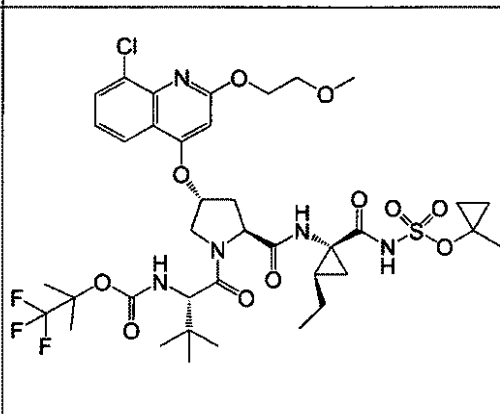
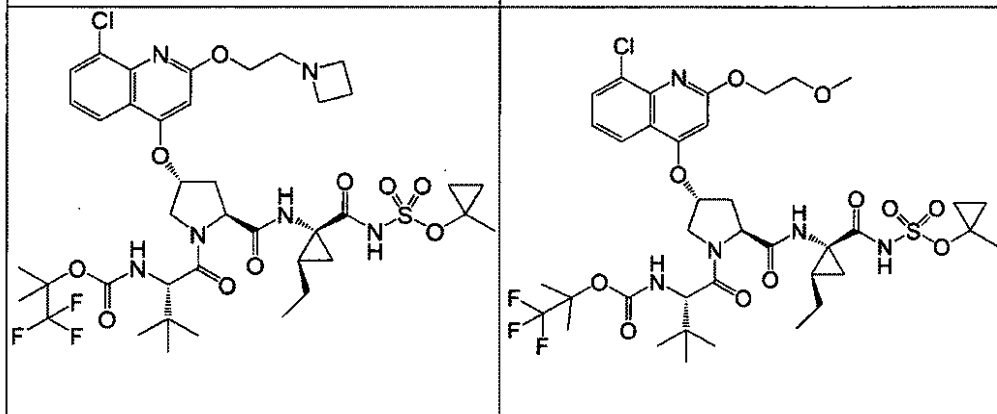
40

【0306】

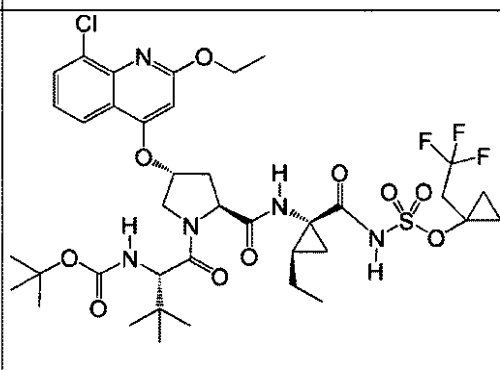
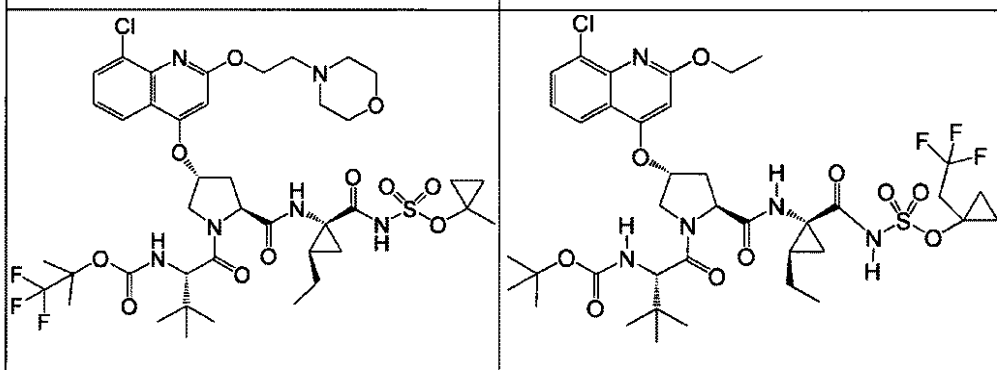
10



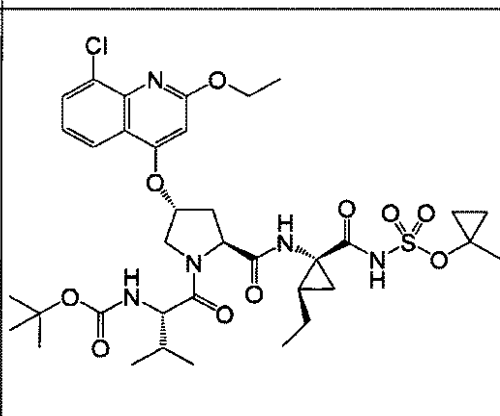
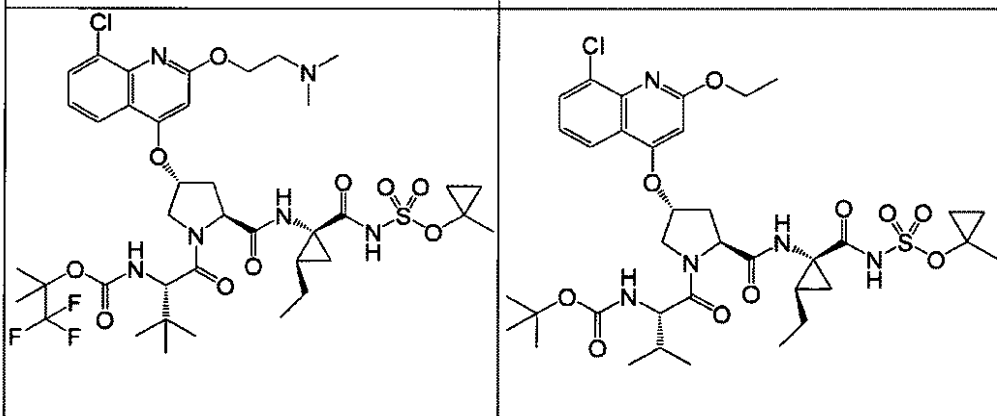
20



30

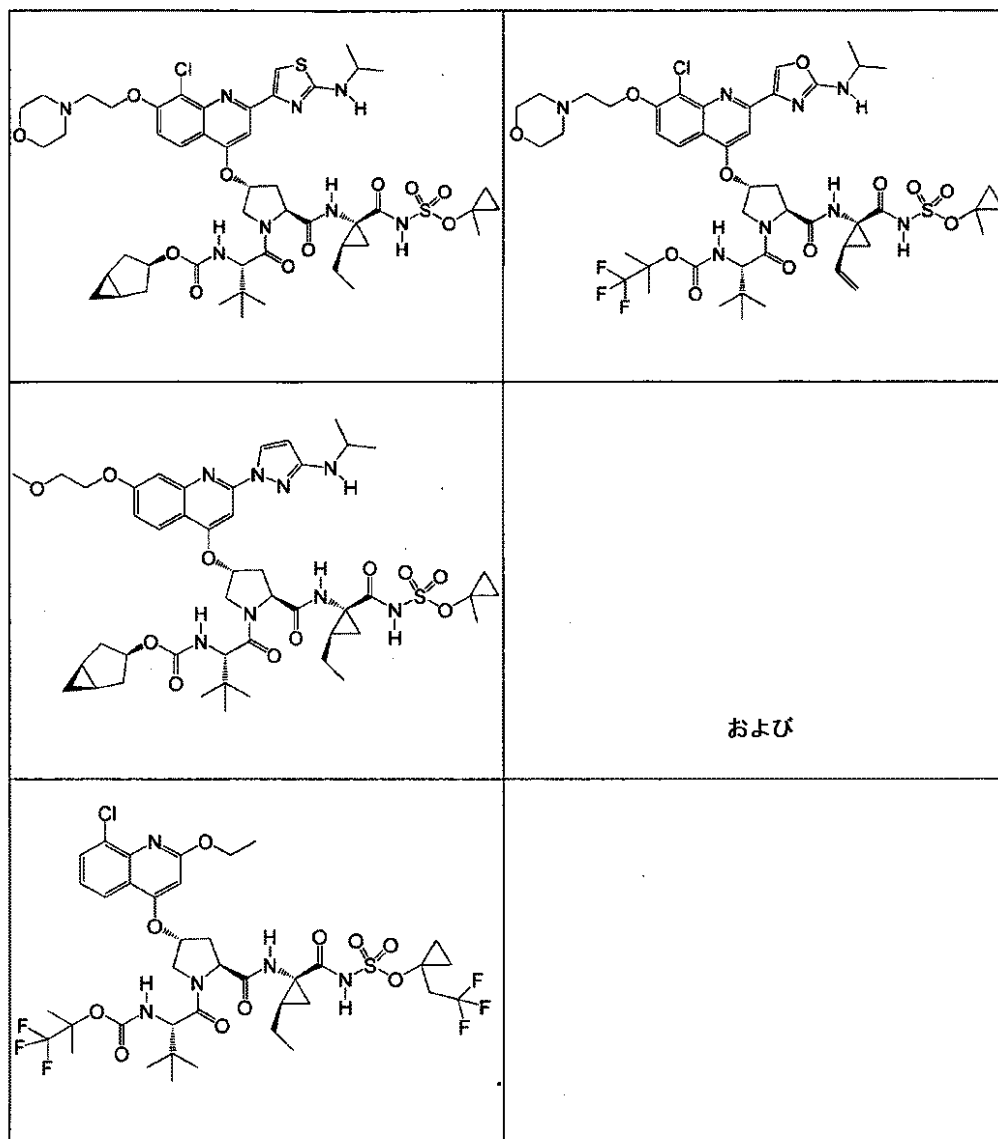


40



【 0 3 0 7 】

【化 8 6】



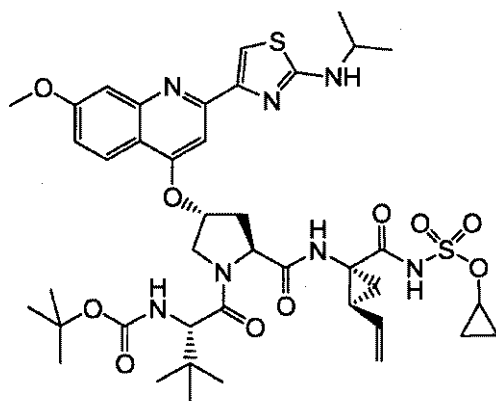
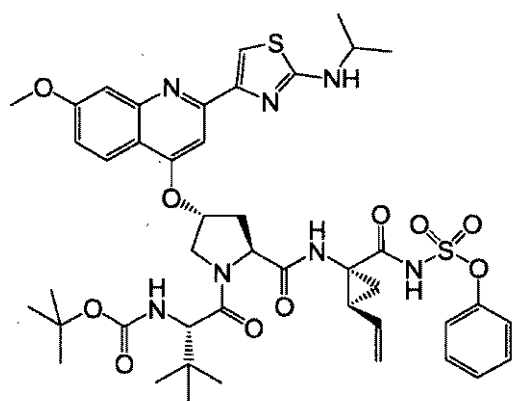
から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0308】

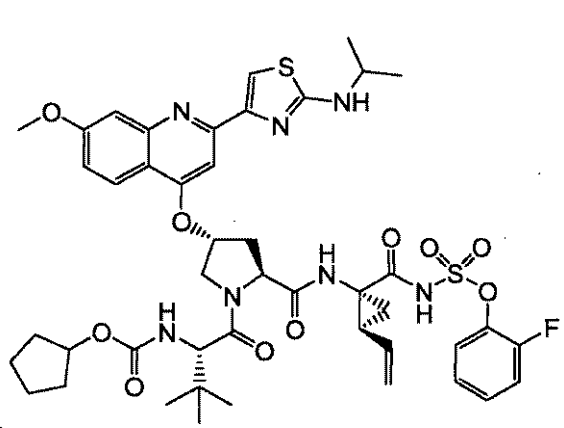
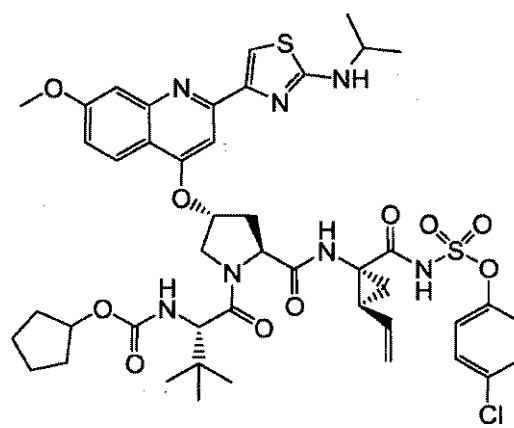
特定の実施形態では、本発明は、

【0309】

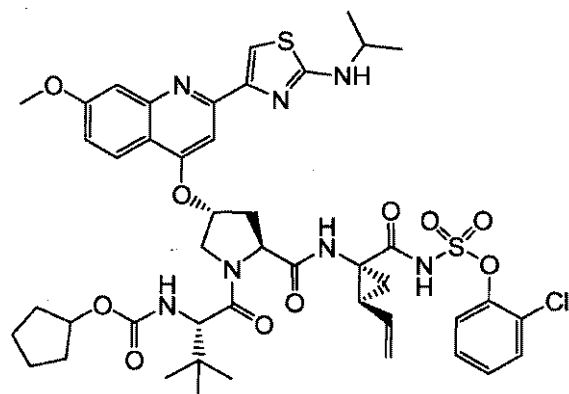
【化 8 7】



10



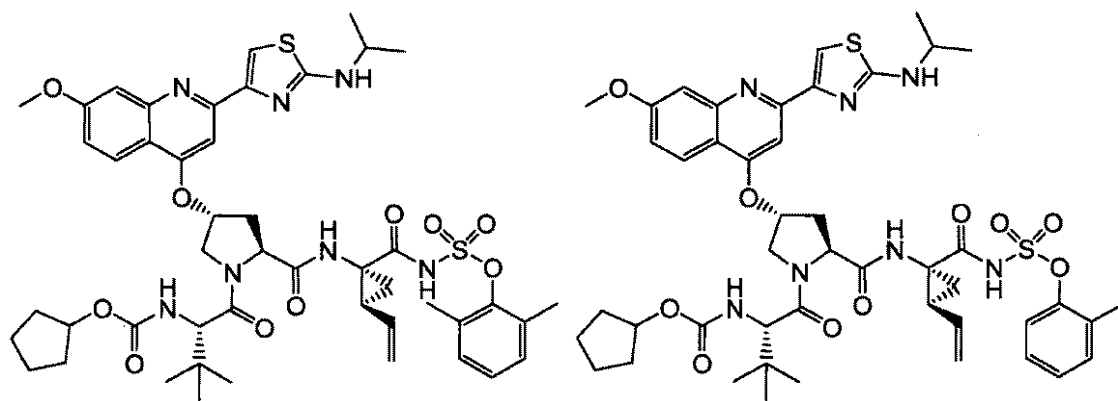
20



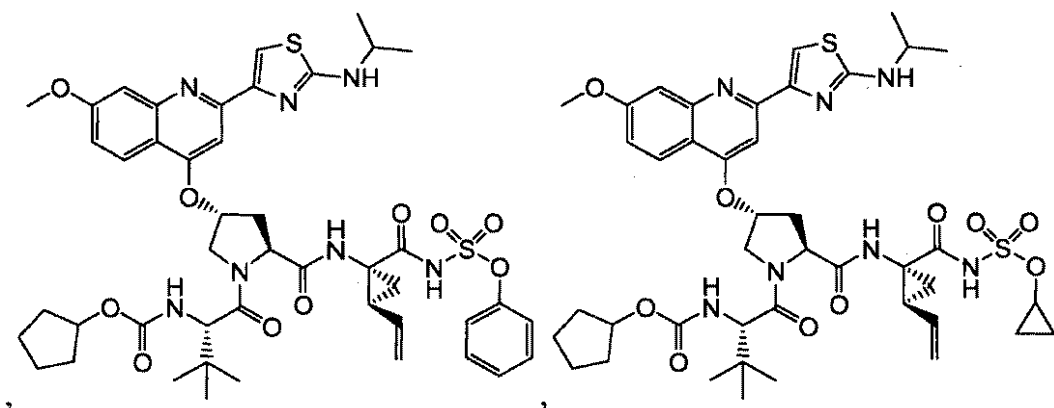
30

【 0 3 1 0 】

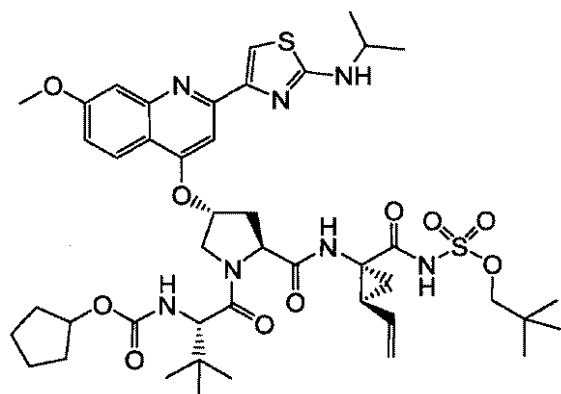
【化 8 8】



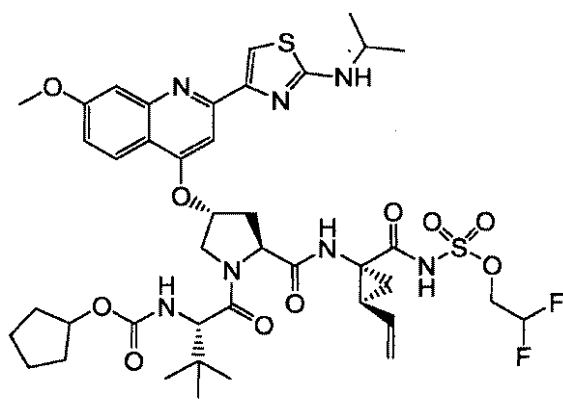
10



20



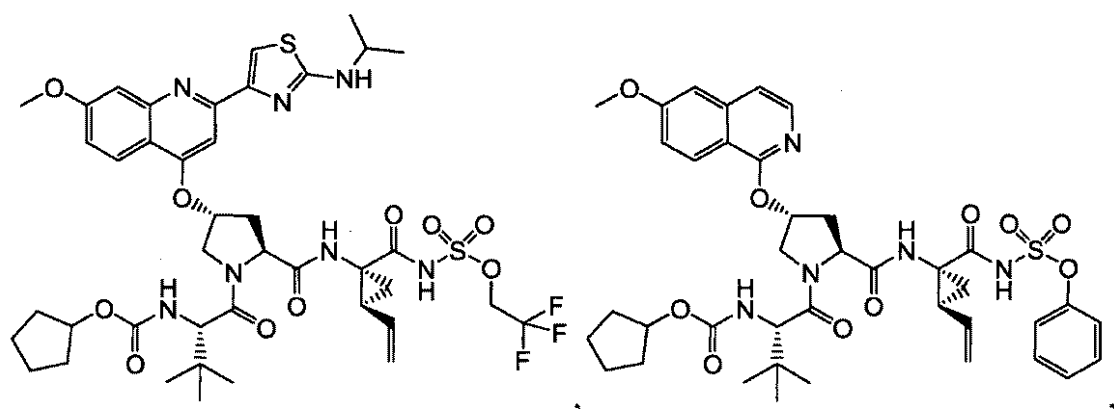
30



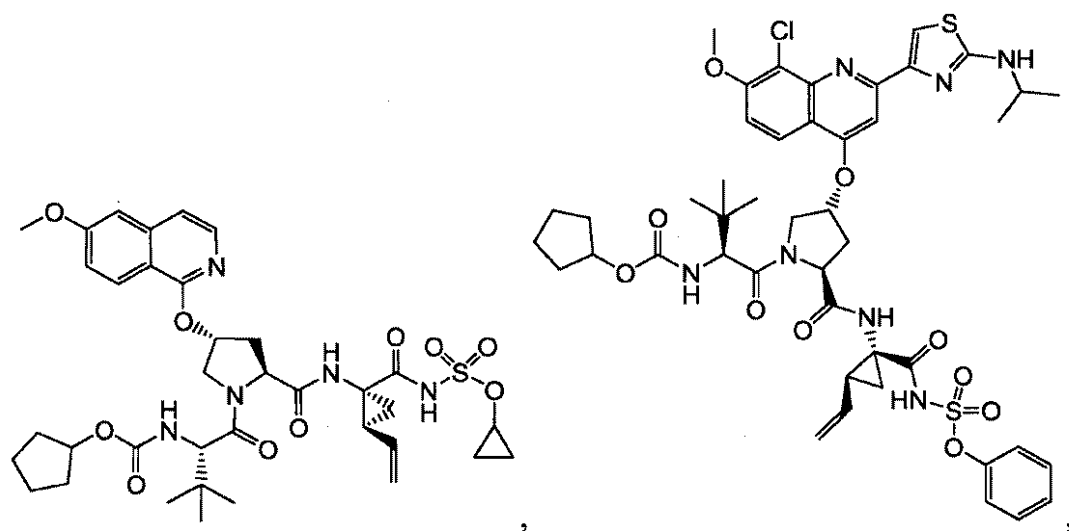
40

【 0 3 1 1 】

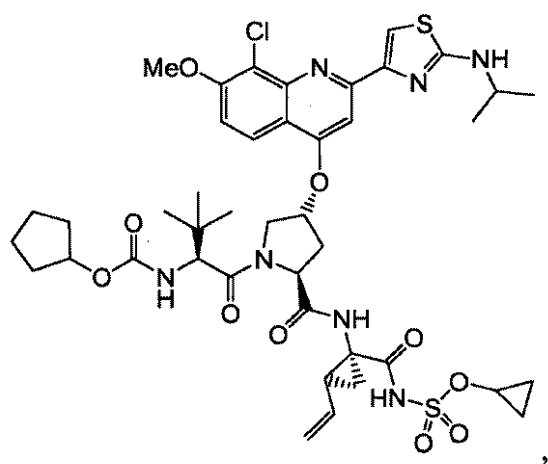
【化 8 9】



10



20

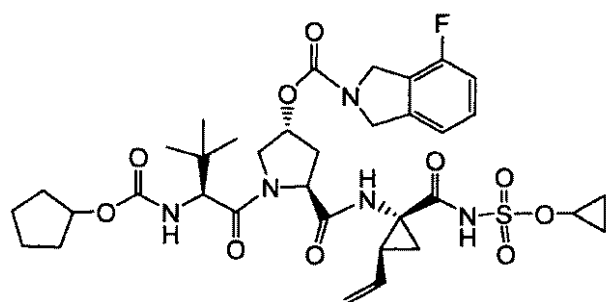


30

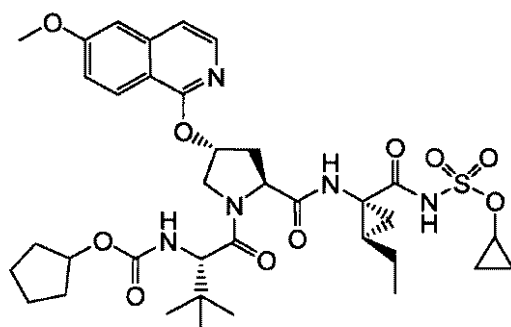
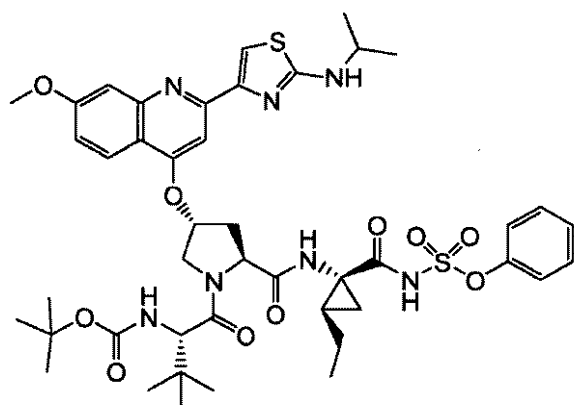
【 0 3 1 2 】

40

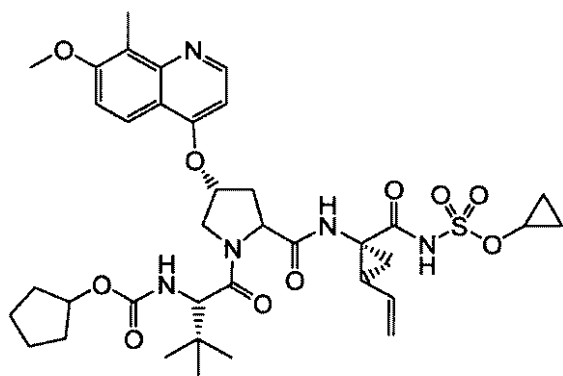
【化 9 0】



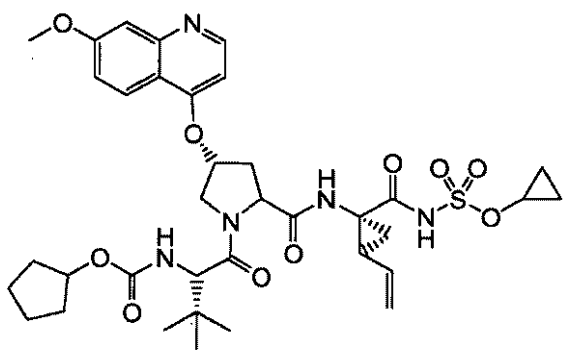
10



20



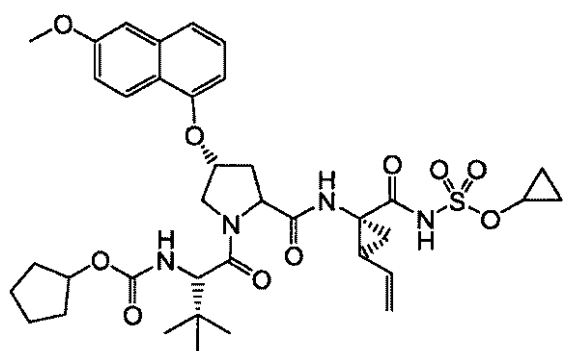
30



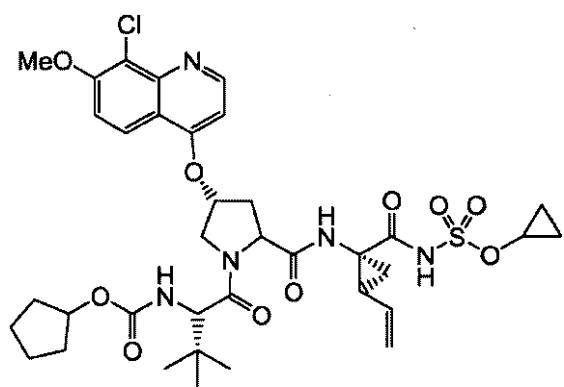
40

【 0 3 1 3 】

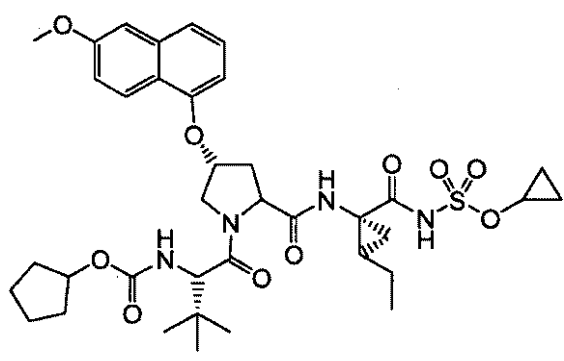
【化 9 1】



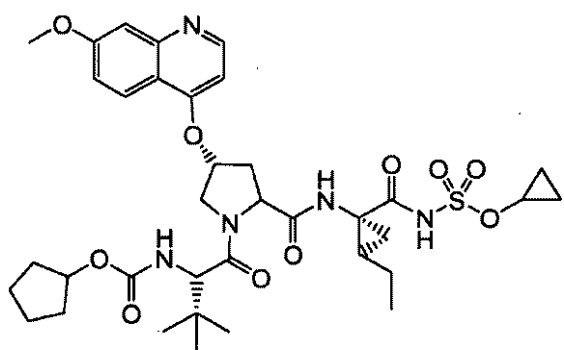
10



20



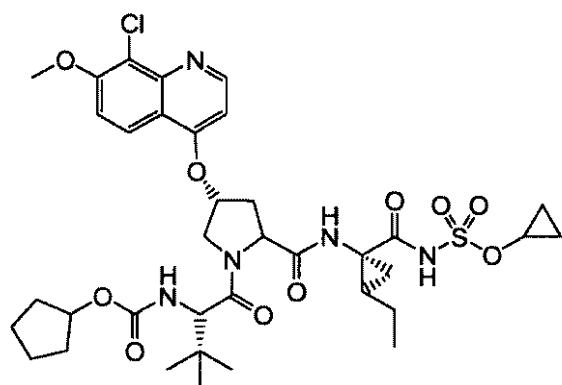
30



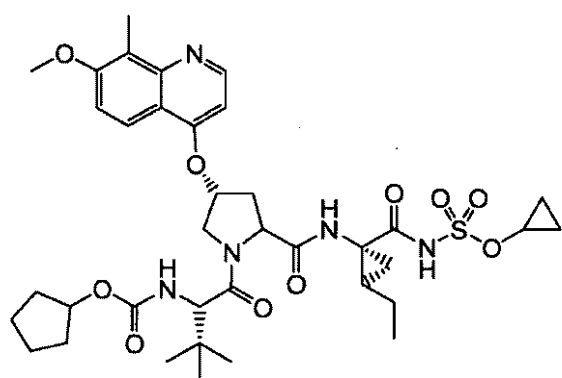
40

【 0 3 1 4】

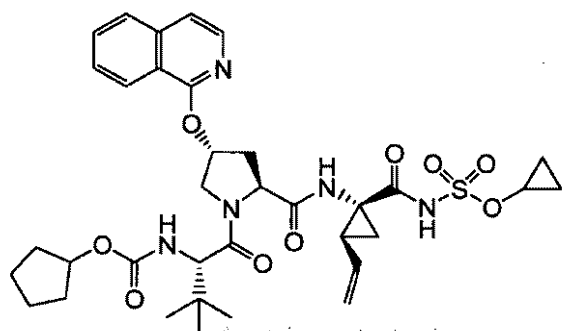
【化 9 2】



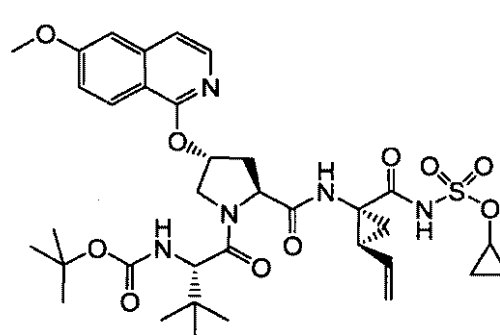
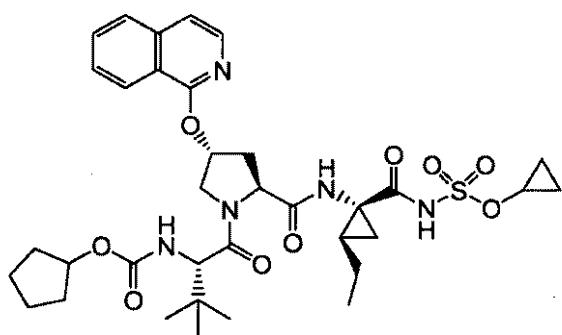
10



20



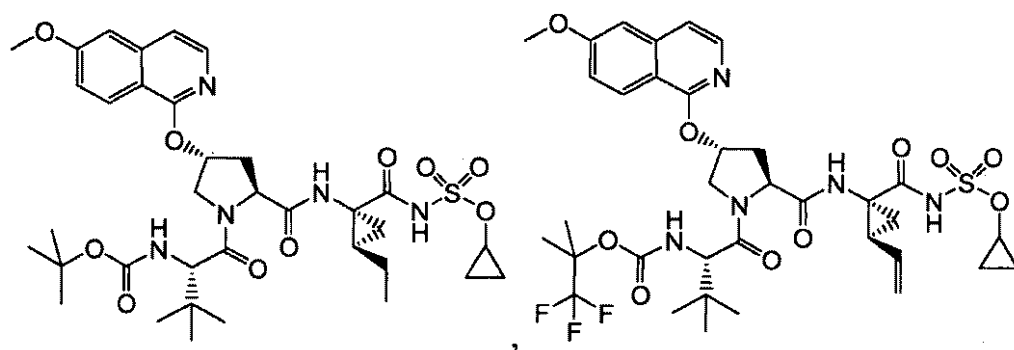
30



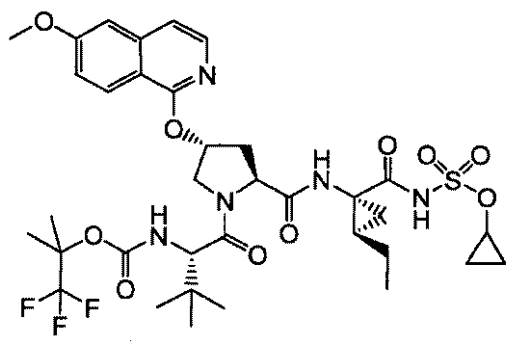
40

【 0 3 1 5 】

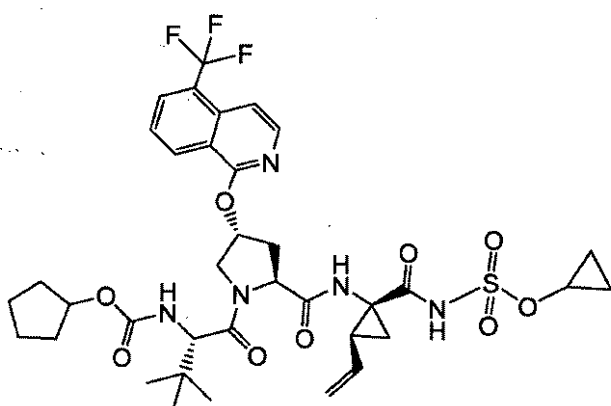
【化 9 3】



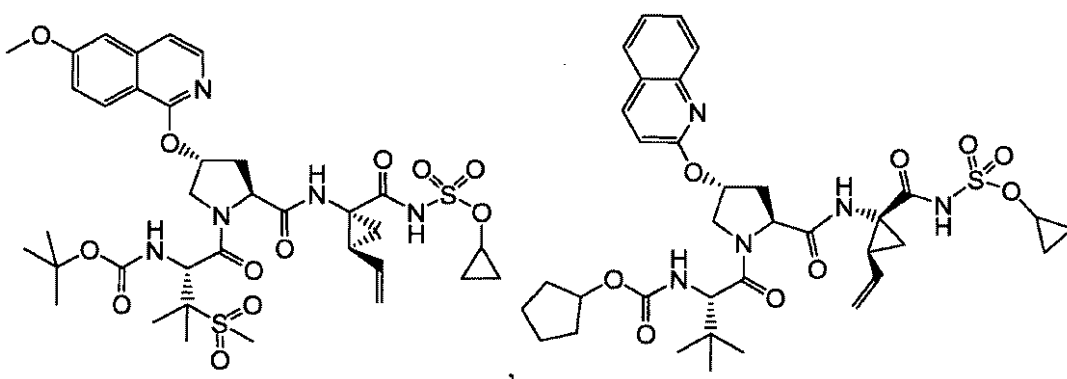
10



20



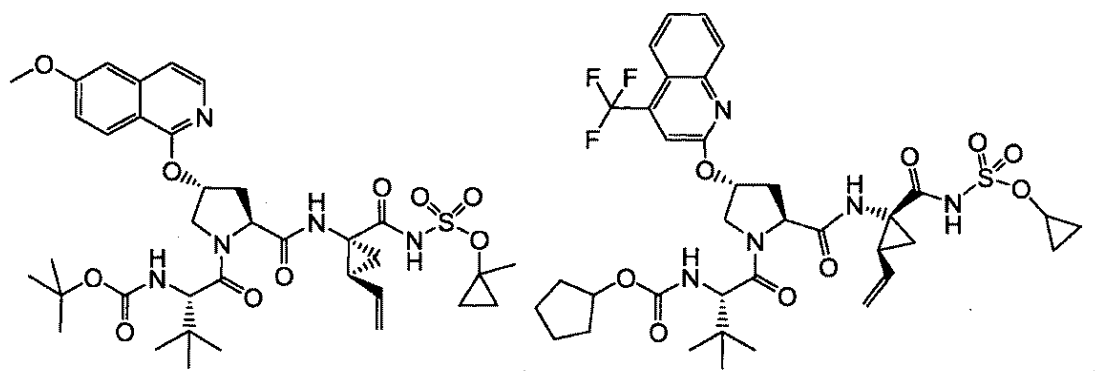
30



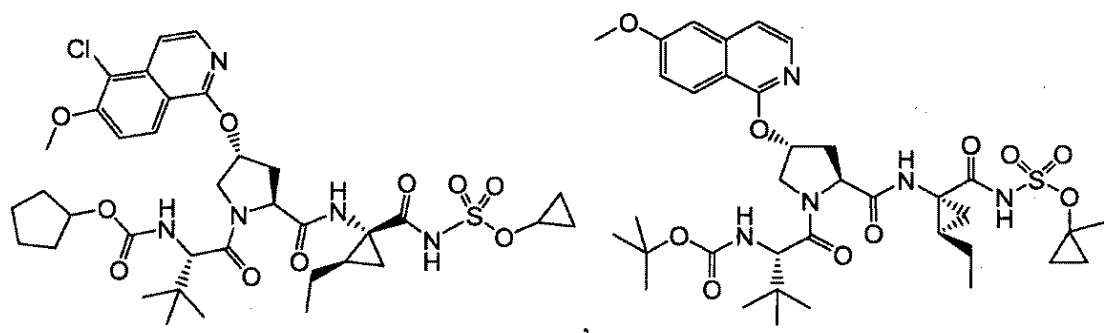
40

【0 3 1 6】

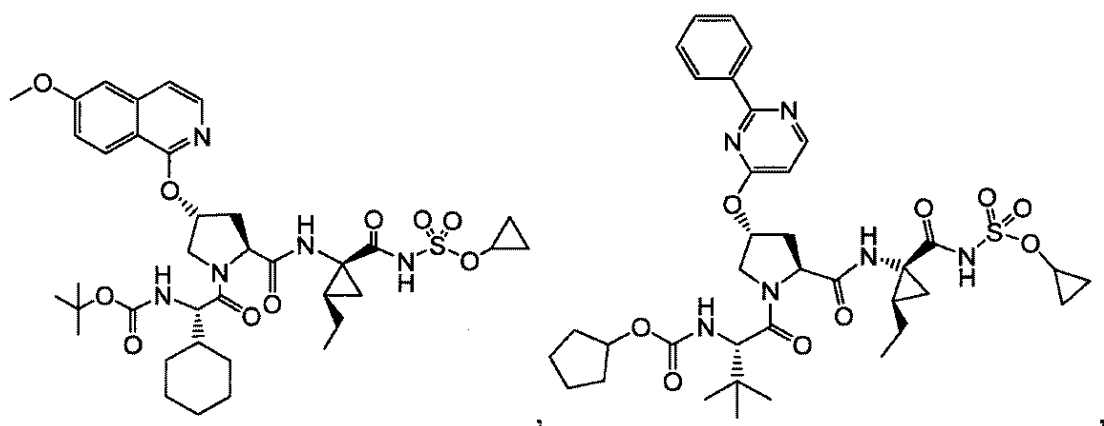
【化 9 4】



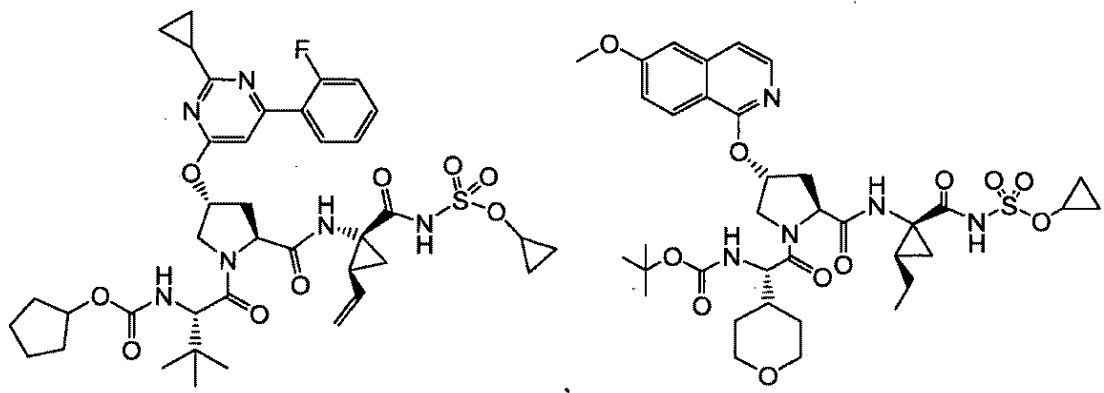
10



20



30



40

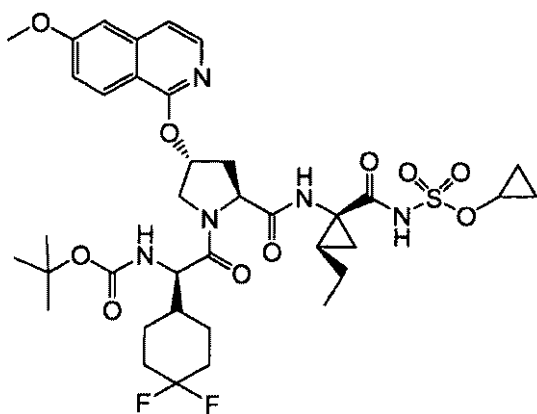
【0 3 1 7】

COc1ccc2nc(C3CC[C@H](C3C(=O)NC(=O)C4(C)CC[C@H](C4)C(=O)NS(=O)(=O)O5CC6CC[C@H](C6)C(=O)NC(=O)C7C(C)(C)OC(=O)N7)O2)c1COc1ccc2nc([C@@H]3CC[C@H](C3)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)NS(=O)(=O)OC4CC4)ccc2c1CCOC1=CC=C2C(=C1)S=C2[C@@H]3C[C@H](C(=O)N[C@@H]4C=C[C@H]5C(=O)N(S(=O)(=O)OC6CC6)C5=C4)C(=O)N(C(C)(C)C)C(=O)OC7CCCC7CC1(C)C(C(C)(C)C)C(=O)NC(=O)C2(C)C(C(C)(C)C)C(=O)N2C(=O)N[C@H]3C[C@@H](C4=CC=C5C(=CC=C4)C(=O)N5C6=CC=C(C=C6)OC)C3COc1ccc2nc3c(c1)ccc(O[C@@H]4C[C@H](C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C(=O)N5C[C@H](C)CC[C@H]5C(=O)NS(=O)(=O)OC6CC6)C4)c3COc1ccc2nc(N3C[C@H](C(=O)N[C@@H](C4C(F)(F)C5CCCCC45)C(=O)NCC(C)(C)C)C[C@H]3OC2)c1

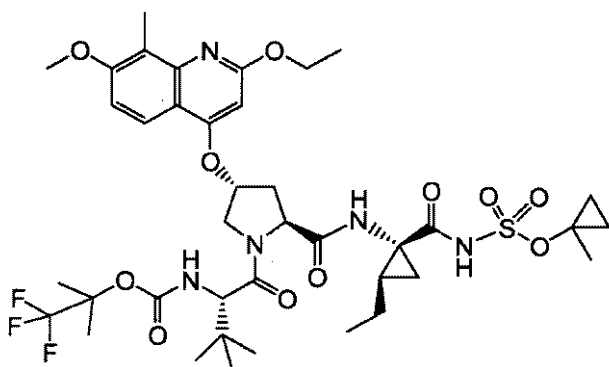
40

【 0 3 1 8 】

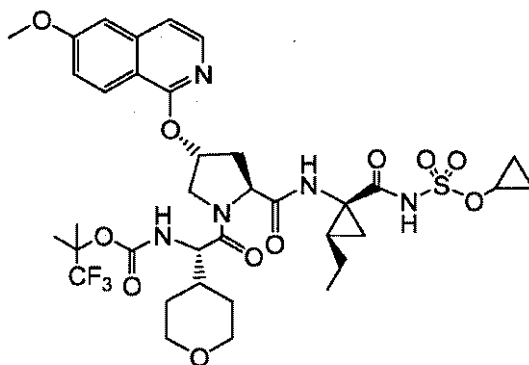
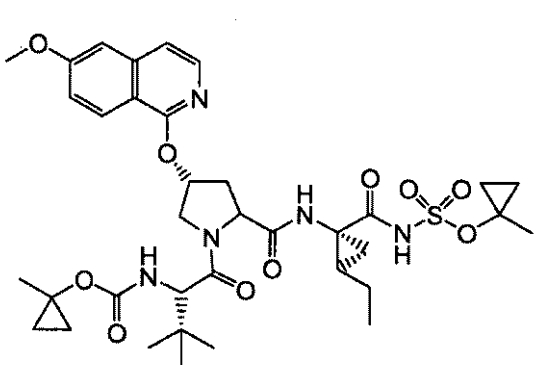
【化 9 6】



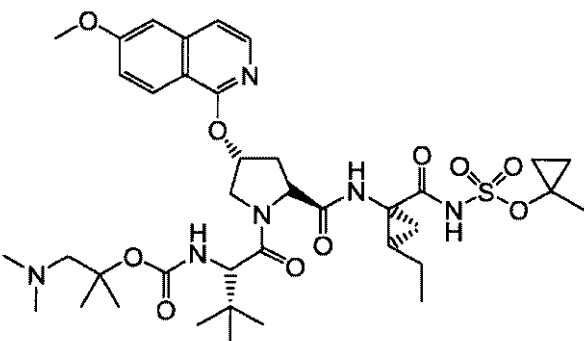
10



20



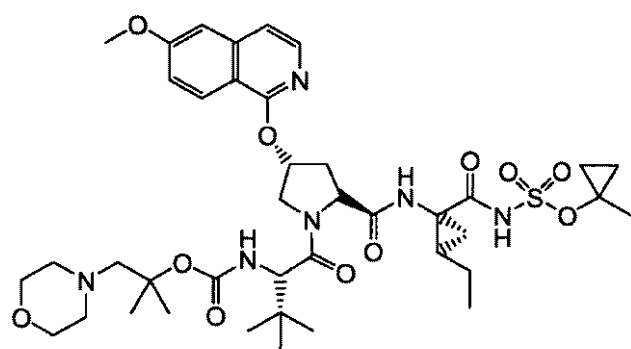
30



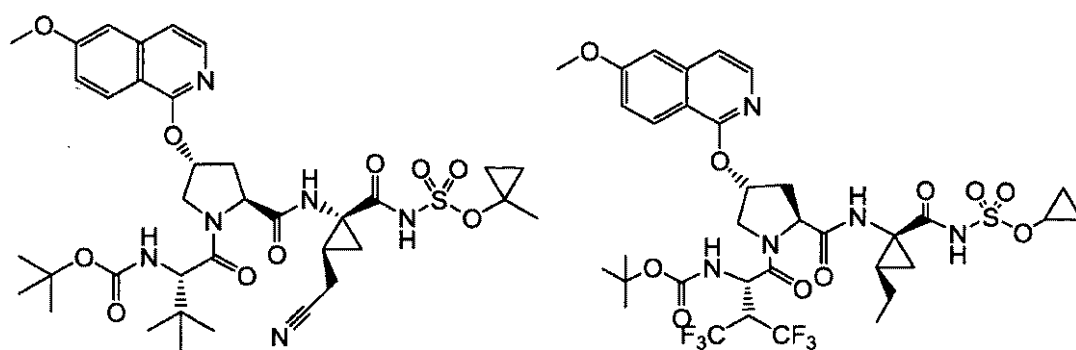
40

【 0 3 1 9 】

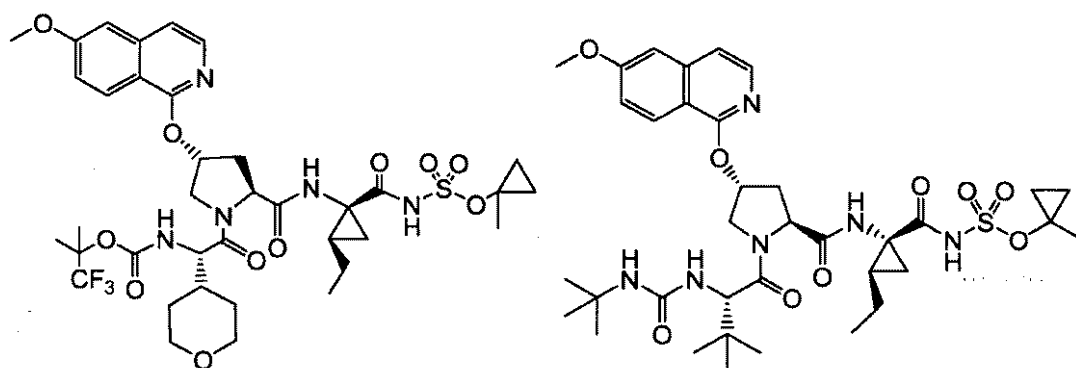
【化 9 7】



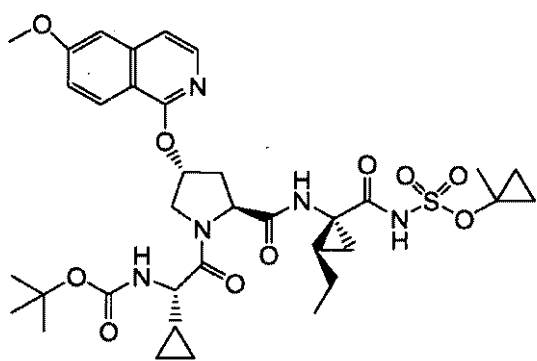
10



20



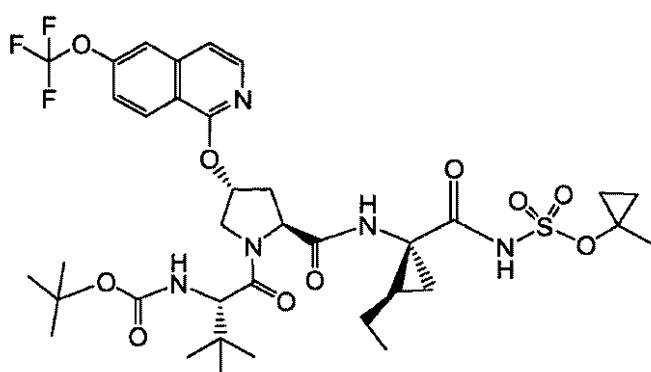
30



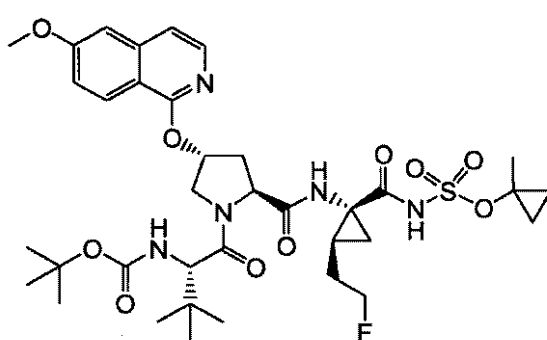
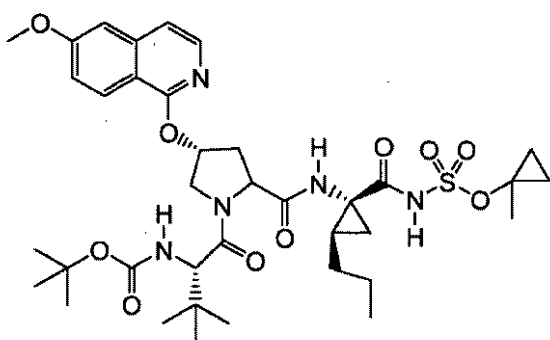
40

【 0 3 2 0 】

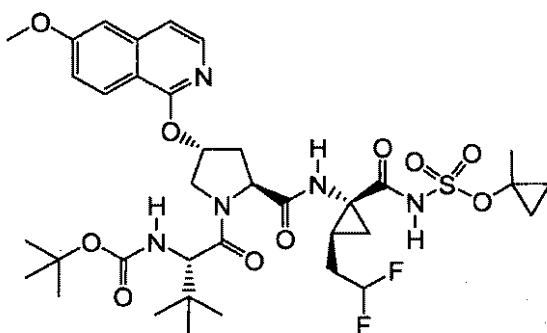
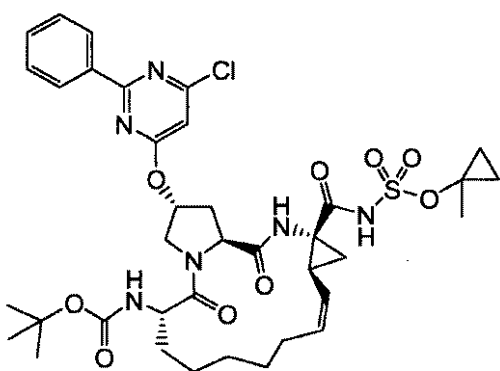
【化 9 8】



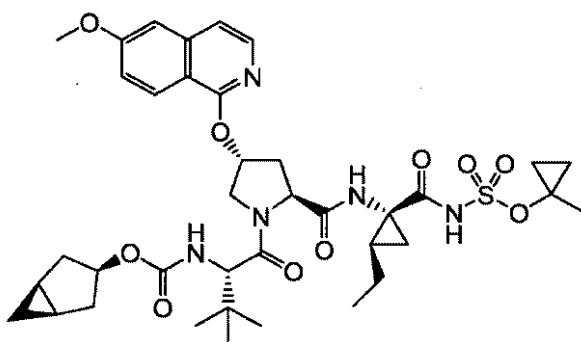
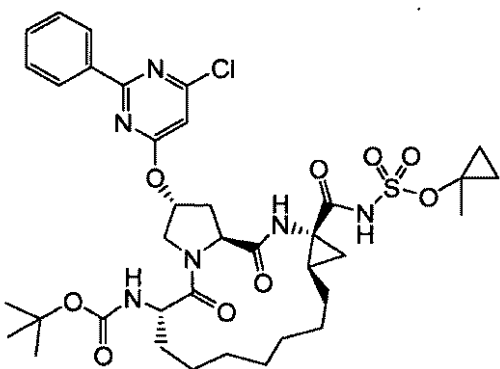
10



20



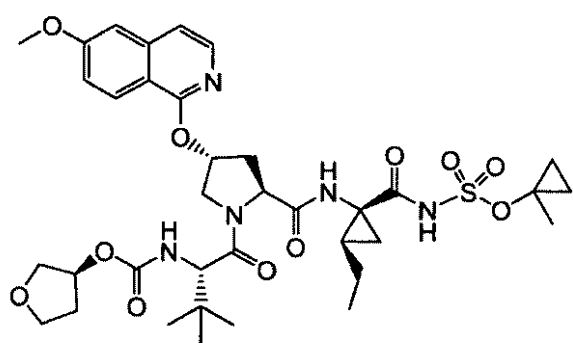
30



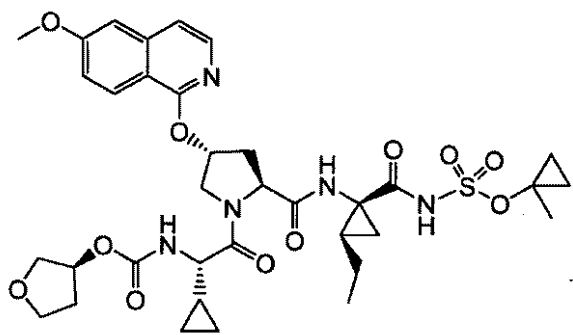
40

【 0 3 2 1 】

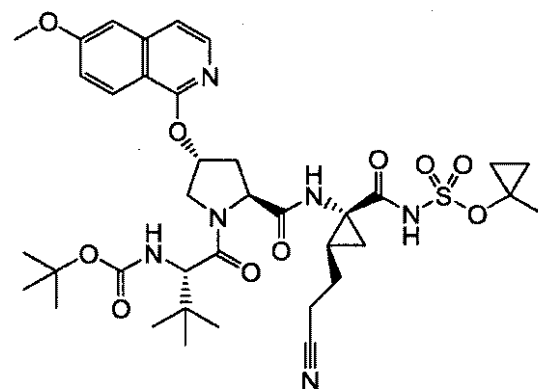
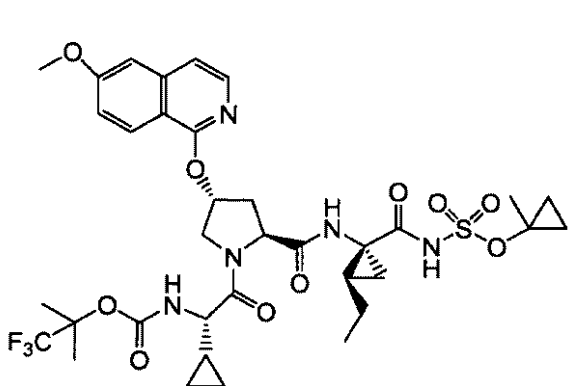
【化 9 9】



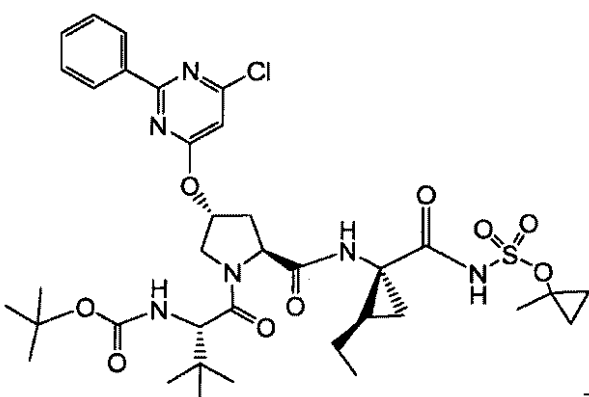
10



20



30

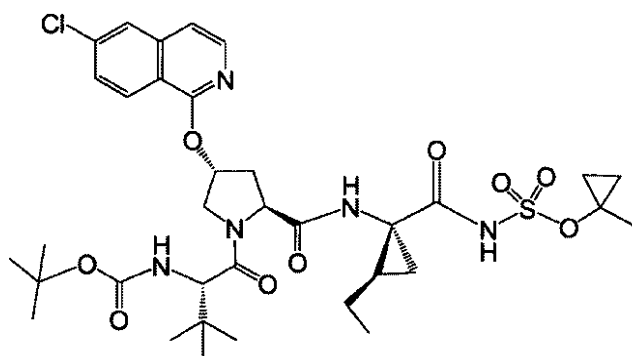


40

または

【 0 3 2 2 】

【化 1 0 0】



10

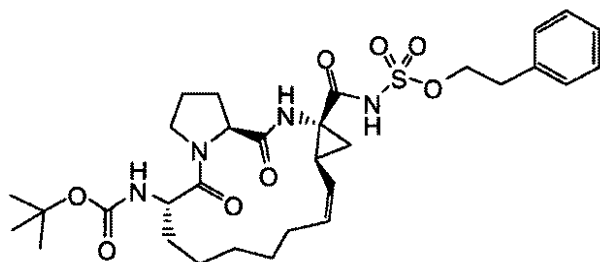
から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0 3 2 3】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、化合物：

【0 3 2 4】

【化 1 0 1】



20

ならびにその薬学的に許容可能な塩およびプロドラッグを排除する。

【0 3 2 5】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 Z^1 が水素である式 I I I の化合物を排除する。

30

【0 3 2 6】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 Z^1 が水素またはアルキルである式 I I I の化合物を排除する。

【0 3 2 7】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 R^f がフェネチルである式 I I I の化合物を排除する。

【0 3 2 8】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 R^f がフェネチル、ベンジル、または3-フェニルプロピルである式 I I I の化合物を排除する。

40

【0 3 2 9】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 Z^1 が水素である式 I の化合物を排除する。

【0 3 3 0】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 Z^1 が水素またはアルキルである式 I の化合物を排除する。

【0 3 3 1】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 R^f がフェネチルである式 I の化合物を排除する。

【0 3 3 2】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 R^f がフェネチル、ベンジル、または3-フ

50

エニルプロピルである式 I の化合物を排除する。

【0333】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 R^f が1つまたは複数のアルキルで任意選択的に置換されたアリールである式 I の化合物を排除する。

【0334】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、式 I（式中、 Z^1 は $-O(C=O)-N(R^1)(R^2)$ ）であり、ここで、 R^1 は、H、アルキル、アルケニル、またはアリールであり、その全てがハロ、シアノ、ニトロ、アルコキシ、アミド、アミノ、またはフェニルで任意選択的に置換され、 R^2 は、(i) アルキル；カルボキシ（アルキル）で置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルキル（アリール）；アルケニル；アルキル（アリール）（その全てはハロ、アルキルまたはアルコキシと1～3回置換されていてもよい）であるか、 R^2 は、ハロ、アルキル、アルキル（カルボキシ）、またはフェニルと1～3回置換されていてもよい複素環であり、または(ii) アリールであって、このアリールはハロ、アルキルと1～3回置換されていてもよく、それ自体が1～3個のハロ；アルコキシ；ニトロ；チオ（アルキル）；フェニル；アルカノイル；ベンゾイル；ベンゾイルオキシム；カルボキシ；カルボキシ（アルキル）；（アルキル）カルボキシ；フェノキシ；（アルキル）カルボキシ（アルキル）、またはアリールで置換されていてもよく、これらは複素環で置換されていてもよく、複素環は、1～3個の窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を含み、複素環自体がアルキル、アルコキシ、トリフルオロメチル、またはアルキル（カルボキシ）で置換されていてもよい、 R^1 および R^2 を合わせて5員または6員の複素環を形成することができるか、合わせて1または2個のアリール基と縮合した5員または6員の複素環を形成することができる）の化合物を排除する。

【0335】

1つの実施形態では、本発明の化合物は、 Z^1 が $-O(C=O)-N$ 結合の酸素を介して式 I の残部に連結した式 I の化合物を排除する。

【0336】

スキームおよび実施例

これらの例示的方法の一般的態様を、以下および実施例に記載する。以下のプロセスの各生成物を、次のプロセスでのその使用前に任意選択的に分離、単離、および／または精製する。

【0337】

本発明の化合物の多数の例示的な調製方法を、本明細書中（例えば、以下の実施例中）に示す。これらの方法は、かかる調製物の性質の例示を意図し、適用可能な方法の範囲を制限することを意図しない。一定の本発明の化合物を、本発明の他の化合物の調製のための中間体として使用することができる。

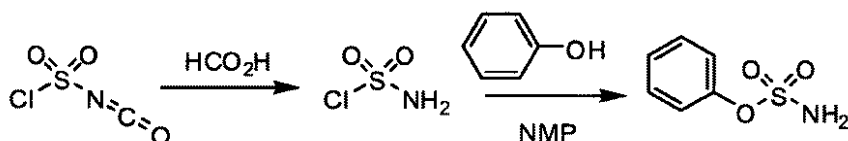
【実施例】

【0338】

（実施例1）

【0339】

【化102】

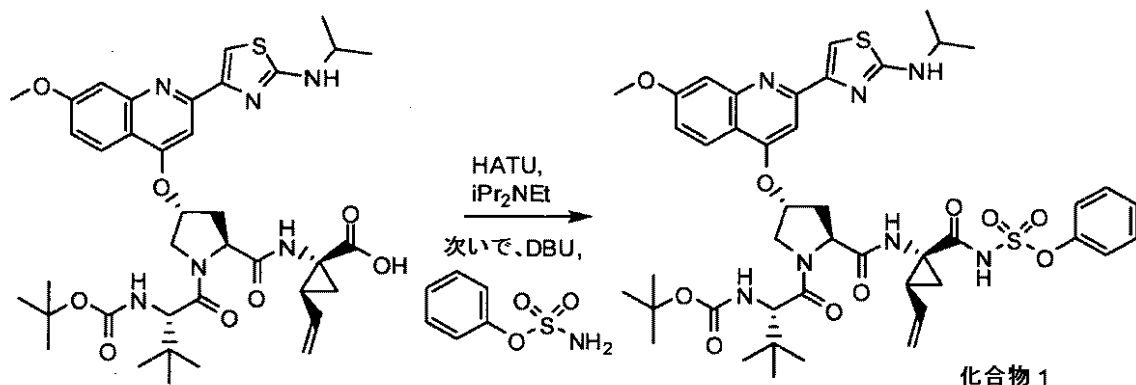
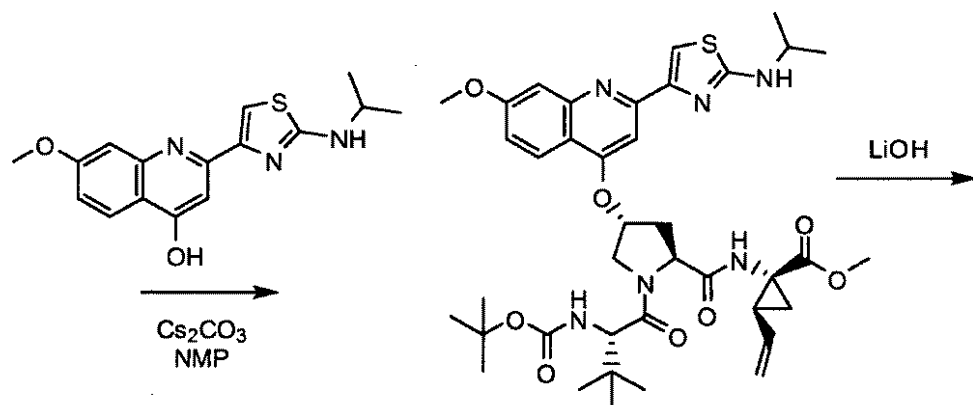
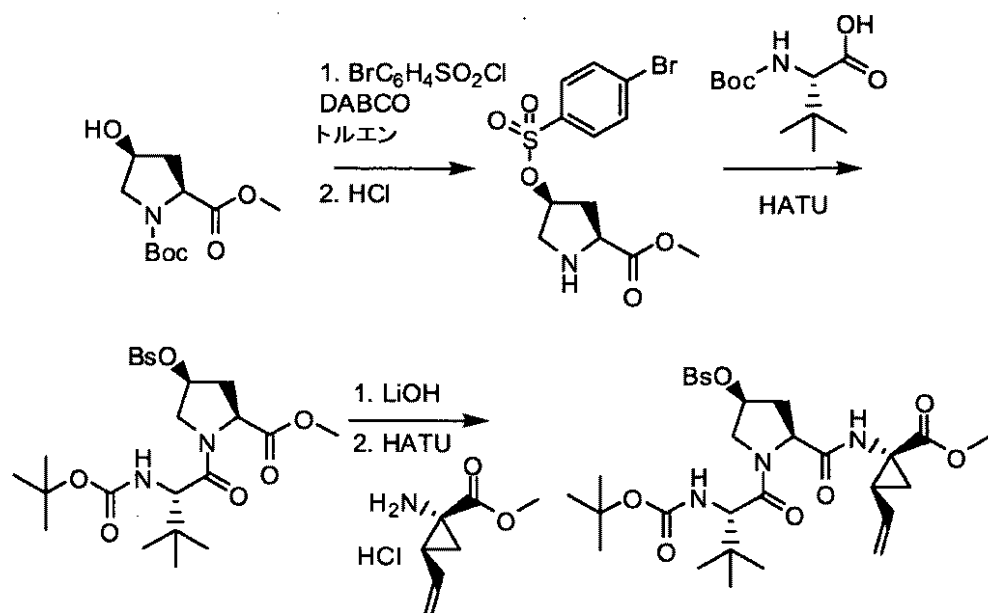


還流冷却器を備えた三つ口の丸底容器に、クロロスルホニルイソシアナート（5.25 ml、0.06 mol）を充填し、0℃に冷却した。ギ酸（2.25 mL、0.06 mol）を、迅速に攪拌しながら滴下し、急速なガスの発生が認められた。ギ酸の完全な添加時に、反応物を室温に加温した。2時間後、固体スルファモイルクロリドを含む得られた反応容器を0℃に冷却し、NMP（25 mL）に溶解したフェノール（1.88 g、0.

0.2 mol) を、添加漏斗を介して滴下した。反応物を室温に加温した。3時間の攪拌後、反応混合物を冷飽和NaCl水溶液(120 mL)に注ぎ、EtOAcで抽出した。分離した有機溶媒の除去後、粗生成物を、シリカ(35% EtOAc/ヘキサン)でのカラムクロマトグラフィによって精製して、スルファミン酸フェニルエステル(2.8 g、81%)を得た。LCMS実測値173.9 [M+H]⁺。

【0340】

【化103】



N-t-Boc-cis-4-ヒドロキシル-L-プロリンメチルエステル (100.

0 g、407.7 mmol) および DABCO (1.5 当量、68.6 g、611.6 mmol) を、2 L 三つ口丸底フラスコ中の無水トルエン (200 mL) に溶解した。これは、メカニカルスターラーおよび添加漏斗を備えていた。溶液を窒素下で 0 °C に冷却した後、300 mL のトルエンに溶解した 4-ブromoベンゼンスルホンクロリド (1.3 当量、135.6 g、530.0 mmol) を、添加漏斗にて 60 分間にわたって添加した。反応液を攪拌し、室温に一晩加温した。混合物を 2 L の 1 M Na_2CO_3 (水溶液) にゆっくり注ぎ、 EtOAc (2 L) で抽出した。有機相を、0.5 N HCl (2 L)、 H_2O (1 L)、およびブライン (1 L) によって洗浄した。次いで、これを MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、黄色油性生成物を得た。

【0341】

ブシラート (407.7 mmol) を、ジクロロメタン (300 mL) に溶解した。4.0 M HCl を含むジオキサン (500 mL) を反応液にゆっくり添加し、反応液を室温で 2 時間攪拌し、その時点でエーテル (500 mL) を添加し、反応物を 15 分間攪拌した。得られた白色沈殿を、濾過によって回収した。固体をエーテルおよびヘキサンで洗浄し、真空中で乾燥させた。それにより、153.0 g の HCl アミン塩が得られた (2 工程で 381.8 mmol、94%)。

【0342】

Boc-tert-ブチルグリシン (97.0 g、420.0 mmol) を含む DMF (200 mL) および DCM (200 mL) の溶液に、室温で HATU (217.76 g、572.7 mmol) および DIPEA (126 mL、1145.4 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌した後、前の HCl 塩 (153.0 g、381.8 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (126 mL、1145.4 mmol) を含む DMF (200 mL) およびジクロロメタン (200 mL) の溶液を、上記酸混合物に少しずつ添加した。反応混合物を、LCMS によってモニタリングしながら室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してジクロロメタンを除去し、形成された白色固体を濾別した。残存 DMF 溶液を酢酸エチル (1 L) で希釈し、3% LiCl (水溶液) (3×650 mL)、飽和 NH_4Cl (2×500 mL)、0.5 N HCl (水溶液) (2×600 mL)、ブライン (500 mL)、飽和 NaHCO_3 (3×500 mL)、およびブライン (500 mL) で連続的に洗浄した。得られた有機画分を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮して、粗ジペプチド (111 g) を得た。

【0343】

メチルエステル (120 g、207.8 mmol) を含む THF (300 mL)、 MeOH (75 mL) 溶液に、 LiOH (26.18 g、623.4 mmol) の H_2O 溶液 (150 mL) を添加した。溶液を、室温で 4 時間攪拌した。混合物を、3 N HCl で pH 5.5 に酸性化しながら氷浴中で冷却し、10 分間攪拌し、得られた白色固体を濾過によって回収した。固体を、さらなる水、エーテル、およびヘキサンで洗浄した。固体を真空中にて 40 °C で一晩乾燥させて、95.78 g (82%) の酸を得た。

【0344】

カルボン酸 (81.4 g、144.27 mmol) を含む DMF (200 mL) およびジクロロメタン (200 mL) の溶液に、室温で HATU (82.3 g、216.4 mmol) および DIPEA 塩基 (47.5 mL、432.8 mmol) を添加した。混合物を室温で 20 分間攪拌した後、1-アミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (158.7 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (47.5 mL、1145.4 mmol) を含む DMF (200 mL) およびジクロロメタン (200 mL) の溶液を、上記酸混合物に少しずつ添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、LCMS によってモニタリングした。混合物を減圧下で濃縮してジクロロメタンを除去した後、形成された白色固体を濾別した。残存 DMF 溶液を、酢酸エチル (600 mL) で希釈し、3% LiCl (水溶液) (2×550 mL)、飽和 NH_4Cl (500 mL)、1 N HCl (水溶液) (500 mL)、飽和 NaHCO_3 (500 mL)、およびブライン (300 mL) で連続的に洗浄した。得られた有機画分を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、

粗トリペプチド 1 - { [4 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニルオキシ) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - ブチリル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (1.1 g) を得た。LCMS 実測値 685.6 [M+H]⁺。

【0345】

2 - (2 - (イソプロピルアミノ) チアゾール - 4 - イル) - 7 - メトキシキノリン - 4 - オール (1.72 g, 5.46 mmol) を NMP (10 mL) に溶解し、Cs₂CO₃ (2.54 g, 7.80 mmol) で処理後、1 - { [4 - (4 - ブロモ - ベンゼンスルホニルオキシ) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - ブチリル) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 2 - ビニル - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (3.0 g, 4.29 mmol) を含む NMP (7 mL) を添加した。反応混合物を 60 °C に 14 時間加熱し、その後に反応物を室温に冷却し、5 % LiCl 水溶液で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカ (75 ~ 95 % EtOAc / ヘキサン) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、アリールエーテル (2.8 g, 86 %) を得た。LCMS 実測値 765.2 [M+H]⁺。

【0346】

メチルエステル (200 mg, 0.26 mmol) を THF / MeOH (3 : 1, 2 mL) に溶解し、H₂O (0.5 mL) に溶解した LiOH で処理した。出発物質の完全な消費によって反応が完了したと判断し、約 2 時間後に反応物を H₂O で希釈し、1 N HCl 水溶液で酸性化した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物 (198 mg) を、次の反応で直接使用した。LCMS 実測値 731.2 [M+H]⁺。

【0347】

酸 (385 mg, 0.51 mmol)、スルファミン酸フェニルエステル (355 mg, 2.05 mmol)、および HATU (214 mg, 0.56 mmol) を DMF (5.1 mL) 中で合わせ、iPr₂NEt (0.47 mL, 2.56 mmol)、DMAPI (251 mg, 2.05 mmol)、および DBU (0.38 mL, 2.56 mmol) で処理した。室温で 3 時間の攪拌後、反応物を H₂O で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、C18 (30 ~ 95 % MeOH / H₂O - 1 % AcOH) での逆相カラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物である化合物 1 (160 mg, 35 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.43 (m, 6H), 5.78 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.16 (m, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H), 1.97 (dd, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.33 (d, 6H), 1.19 (s, 9H), 1.00 (s, 9H); LCMS 実測値 906.04 [M+H]⁺。

【0348】

(実施例 2)

【0349】

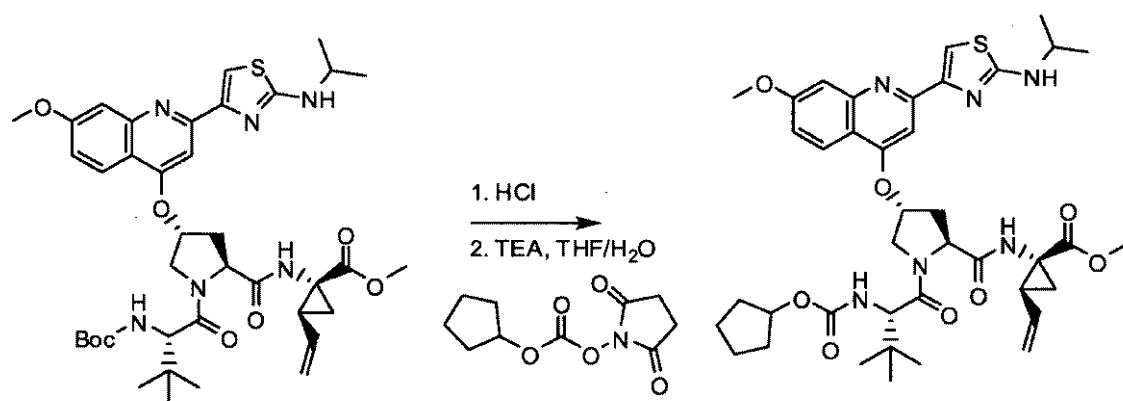
10

20

30

40

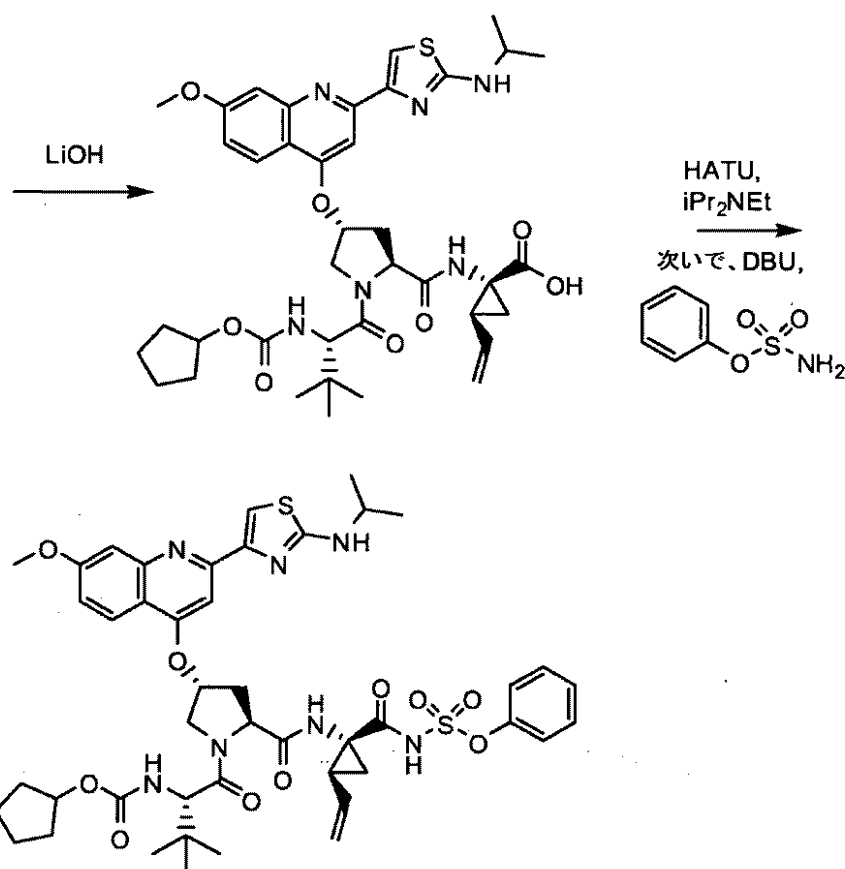
【化 1 0 4】



10

【 0 3 5 0】

【化 1 0 5】



20

30

化合物 2

1- ({ 1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル)-4-[2-(2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (1.09 g, 1.40 mmol) を、4 N HCl を含むジオキサン (11 mL) で処理し、室温で1時間反応させた。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた固体にスクシンイミジル-シクロペンチルカーボナート (340 mg, 1.50 mmol)、THF/H₂O (6:1, 5.7 mL)、およびリエチルアミン (0.2 mL, 1.50 mmol) を添加した。室温で6時間の攪拌後、0.5 N HCl 水溶液で反応を停止させた。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカ (5-10% MeOH/CH₂Cl₂) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、シク

40

50

ロペンチルカルバマート (0.705 g、64%) を得た。

【0351】

メチルエステル (300 mg、0.39 mmol) を THF/MeOH (3:1、3.2 mL) に溶解し、H₂O (0.8 mL) に溶解した LiOH で処理した。出発物質の完全な消費によって反応が完了したと判断し、約2時間後に反応物を H₂O で希釈し、1 N HCl 水溶液で酸性化した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、次の反応で直接使用した。

【0352】

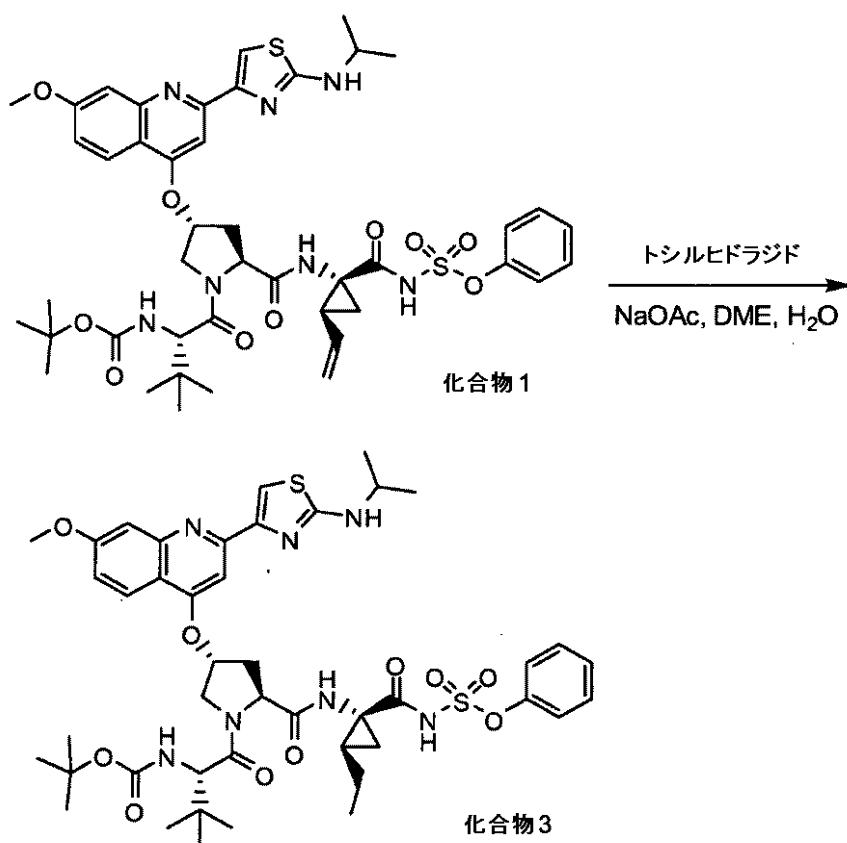
酸 (45 mg、0.06 mmol)、スルファミン酸フェニルエステル (41 mg、0.24 mmol)、および HATU (25 mg、0.07 mmol) を DMF (0.6 mL) 中で合わせ、これに iPr₂NEt (21 μL、0.12 mmol) を添加した。室温で30分間の攪拌後、DBU (36 μL、0.24 mmol) を添加し、室温で14時間反応させた。粗反応混合物を H₂O で処理して任意の残存オキサゾロン中間体に対応する酸に再変換し、粗反応混合物を、C18 (40~95% ACN/H₂O-1% TFA) での逆相カラムクロマトグラフィによって直接精製して、化合物2 (10 mg、16%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21-7.37 (m, 6H), 5.77 (m, 2H), 5.24 (m, 3H), 4.60 (m, 3H), 4.12 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 2.57-2.70 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 10H), 1.45 (d, 6H), 0.97 (s, 9H); LCMS 実測値 918.7 [M+H]⁺。

【0353】

(実施例3)

【0354】

【化106】



丸底フラスコに、DME (1 mL) および水 (1 mL) に溶解した実施例1由来の化合

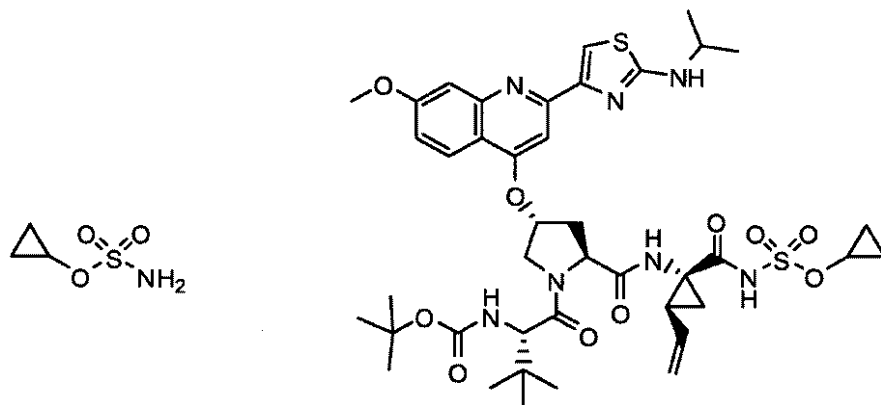
物 1 (20 mg、0.022 mmol) を充填した。この混合物にトシルヒドラジド (30.8 mg、0.17 mmol) および酢酸ナトリウム (27.1 mg、0.33 mmol) を添加し、反応物を 95℃ に 1 時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物を逆相 HPLC によって精製して、化合物 3 (3.7 mg、19%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.21–7.38 (m, 6H), 5.75 (s, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.06 (m, 7H), 3.59 (m, 1H), 2.50–2.71 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.47 (d, 3H), 1.25–1.48 (m, 10H), 1.24 (d, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 2H); LCMS 実測値 908.10 [M+H]⁺。

【0355】

(実施例 4)

【0356】

【化 107】



化合物 4

シクロプロパノール (JOC 1980、45、4129–35 に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってシクロプロピルスルファマートを合成して、スルファミン酸シクロプロピルエステルを得た。

【0357】

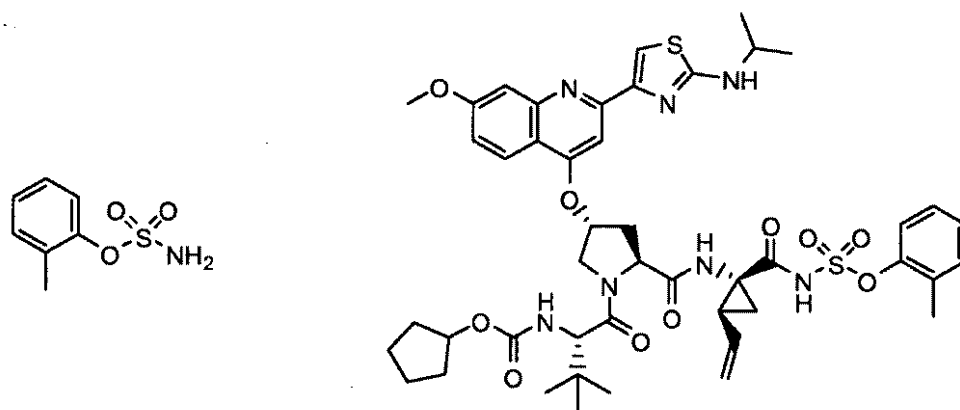
化合物 4 を、実施例 1 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸シクロプロピルエステル (55 mg、0.40 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1-({1-(2-tert-butylcarbamoyl-3,3-dimethylbutyl)-4-[2-(2-isopropylamino-4-ethyl)-7-methoxyquinolin-4-yl]oxy}pyrrolidin-2-carbonyl)-amino-2-vinylcyclopropanecarboxylic acid を処理して、所望の生成物 (4 mg、5%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 4.16 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 実測値 870.11 [M+H]⁺。

【0358】

(実施例 5)

【0359】

【化 108】



化合物 5

o-クレオールの使用を除いて実施例1のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがってo-トリルスルファマートを合成して、スルファミン酸o-トリルエステルを得た。

【0360】

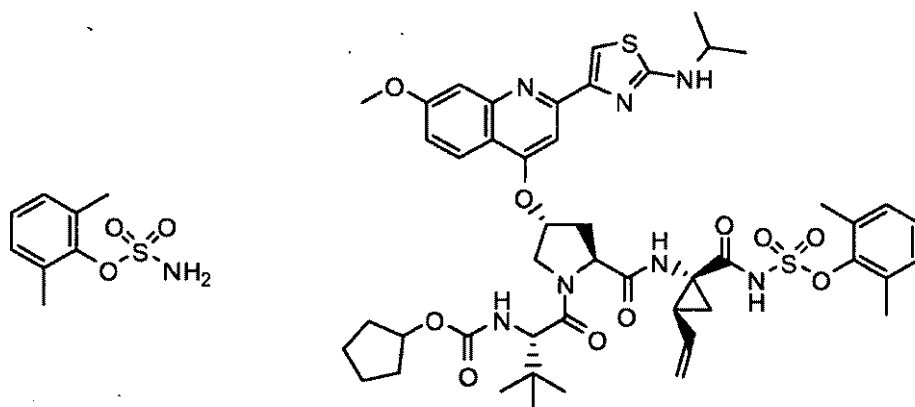
化合物5を、実施例2の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸o-トリルエステル(44mg、0.24mmol)の使用を除いて同一の条件下で1-({1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-[2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物(6.8mg、11%)を得た。¹H NMR(CDC1₃, 300MHz, 診断ピーク) δ 2.37(s, 3H); LCM S実測値 932.7 [M+H]⁺。

【0361】

(実施例6)

【0362】

【化 109】



化合物 6

2,6-ジメチルフェノールの使用を除いて実施例1のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがって2,6-ジメチルフェニルスルファマートを合成して、スルファミン酸2,6-ジメチルフェニルエステルを得た。

【0363】

化合物6を、実施例2の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸2,6-ジメチルフェニルエステル(47mg、0.24mmol)の使用を除いて

て同一の条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- [2- (2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル) -7-メトキシキノリン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (23 mg、36 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 診断ピーク) δ 7.04 (m, 3H), 2.36 (s, 6H); LCMS 実測値 946.7 [M+H]⁺。

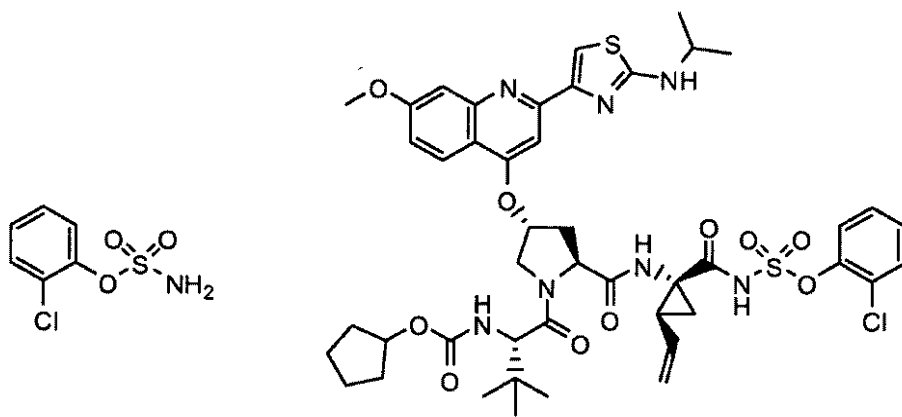
【0364】

(実施例 7)

【0365】

【化110】

10



化合物 7

20

2-クロロフェノールの使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがって 2-クロロフェニルスルファマートを合成して、スルファミン酸 2-クロロフェニルエステルを得た。

【0366】

化合物 7 を、実施例 2 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸 2-クロロフェニルエステル (49 mg、0.24 mmol) の使用を除いて同一の条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- [2- (2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル) -7-メトキシキノリン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (8 mg、13 %) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 診断ピーク) δ フェニルの H は、溶媒ピークによって隠されている ; LCMS 実測値 952.7 [M+H]⁺。

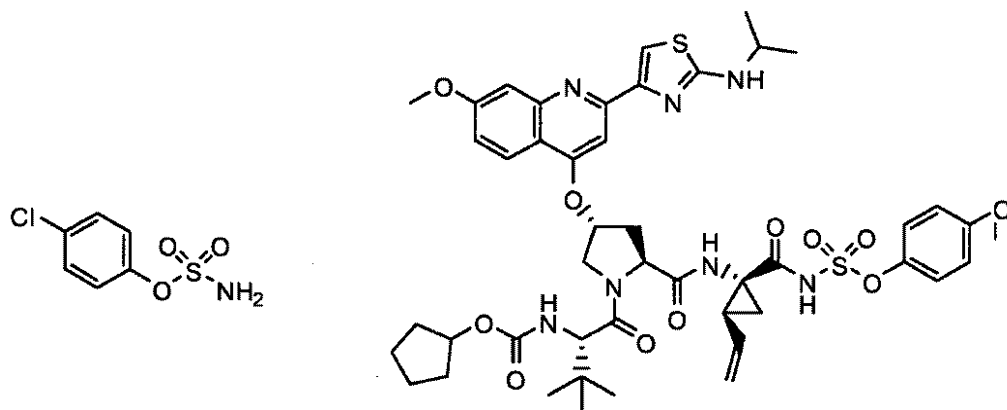
30

【0367】

(実施例 8)

【0368】

【化 1 1 1】



化合物 8

4-クロロフェノールの使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがって 4-クロロフェニルスルファマートを合成して、スルファミン酸 4-クロロフェニルエステルを得た。

【0369】

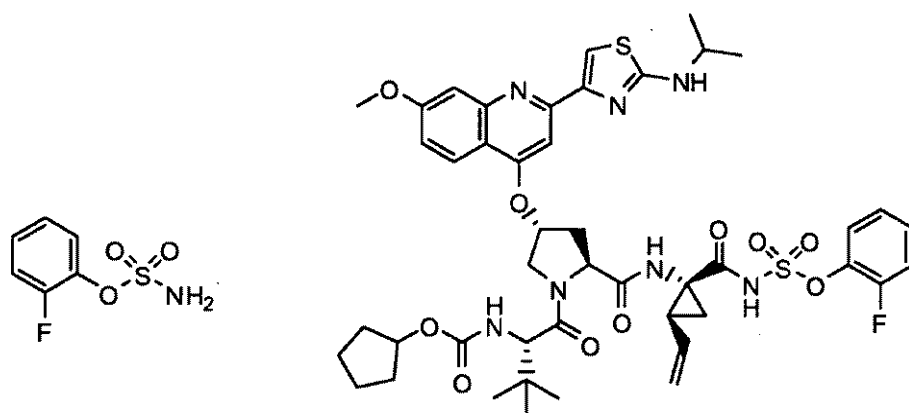
化合物 8 を、実施例 2 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸 4-クロロフェニルエステル (49 mg、0.24 mmol) の使用を除いて同一の条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) -4- [2- (2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル) -7-メトキシキノリン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (4 mg、7%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 診断ピーク) δ 7.30 (d, 2H), 2.25 (d, 2H); LCMS 実測値 952.7 [M+H]⁺。

【0370】

(実施例 9)

【0371】

【化 1 1 2】



化合物 9

2-フルオロフェノールの使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがって 2-フルオロフェニルスルファマートを合成して、スルファミン酸 2-フルオロフェニルエステルを得た。

【0372】

化合物 9 を、実施例 2 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸 2-フルオロフェニルエステル (45 mg、0.24 mmol) の使用を除いて同

10

20

30

40

50

一の条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- [2- (2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル) -7-メトキシキノリン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (9 mg、14%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 診断ピーク) δ 7.10-7.25 (m, 4H) ; LCMS 実測値 936.7 [M+H]⁺。

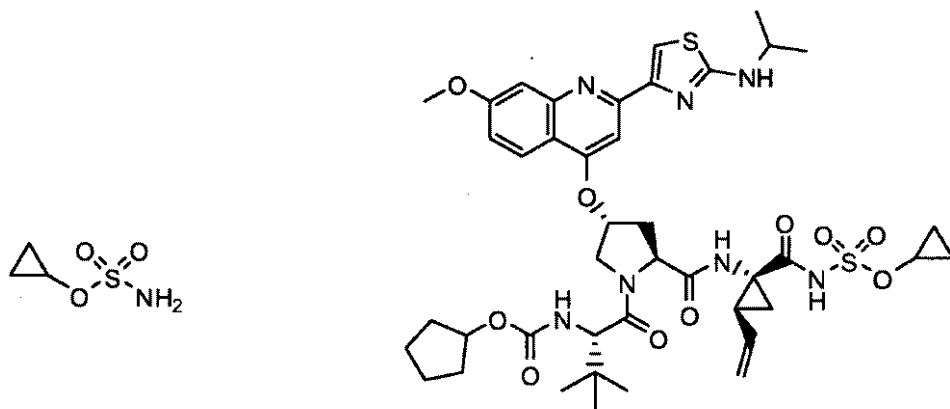
【0373】

(実施例 10)

【0374】

【化113】

10



化合物 10

20

化合物 10 を、実施例 2 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸シクロプロピルエステル (74 mg、0.54 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- [2- (2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル) -7-メトキシキノリン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (21 mg、18%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 4.16 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.74 (m, 2H) ; LCMS 実測値 882.5 [M+H]⁺。

30

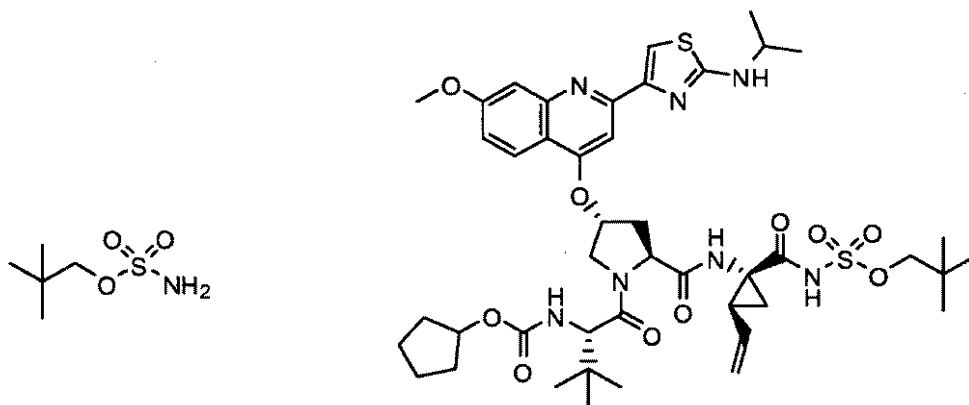
【0375】

(実施例 11)

【0376】

【化114】

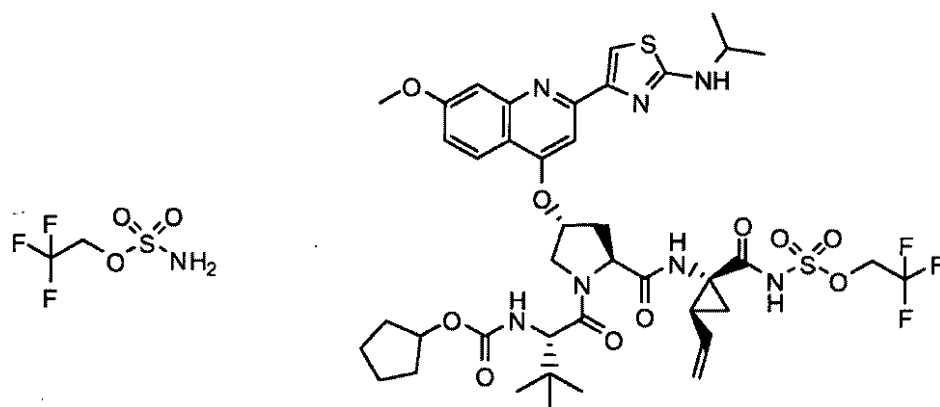
40



化合物 11

50

【化 1 1 6】



化合物13

2, 2, 2-トリフルオロエチルアルコールの使用を除いて実施例1のスルファミン酸シクロプロピルエステルの合成に記載の方法にしたがって2, 2, 2-トリフルオロエチルスルファマートを合成して、スルファミン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステルを得た。

【0383】

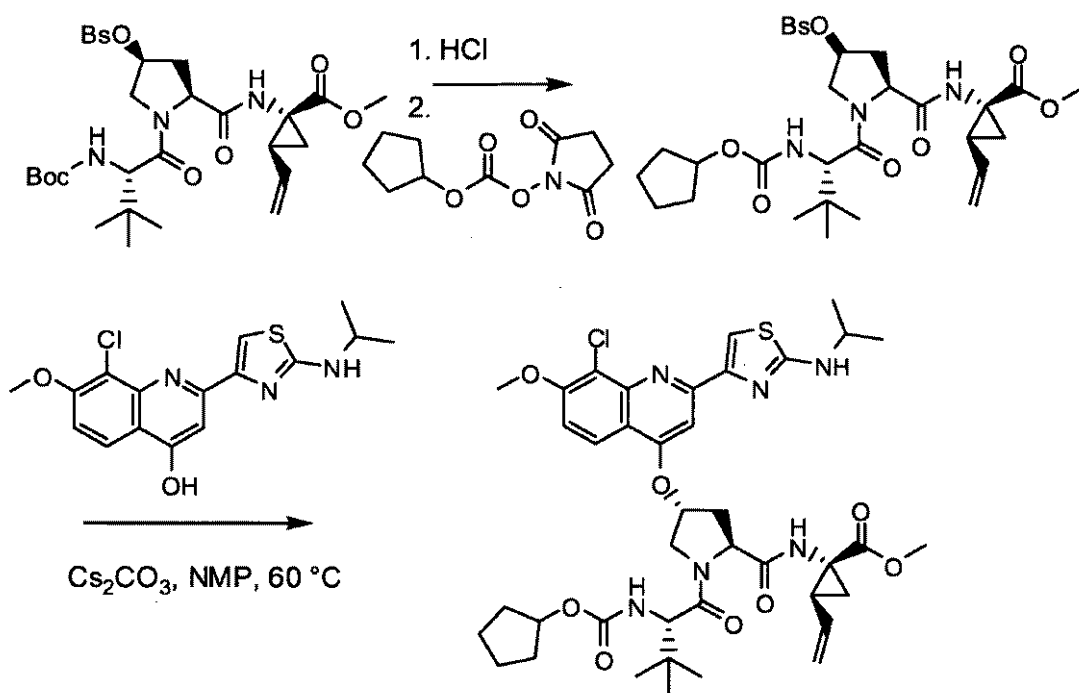
化合物13を、実施例2の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸2, 2, 2-トリフルオロエチルエステル(48mg、0.27mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-(1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブチル)-4-[2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物(5mg、8%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz, 診断ピーク) δ 4.77 (m, 2H); LCMS実測値 924.5 [M+H]⁺。

【0384】

(実施例14)

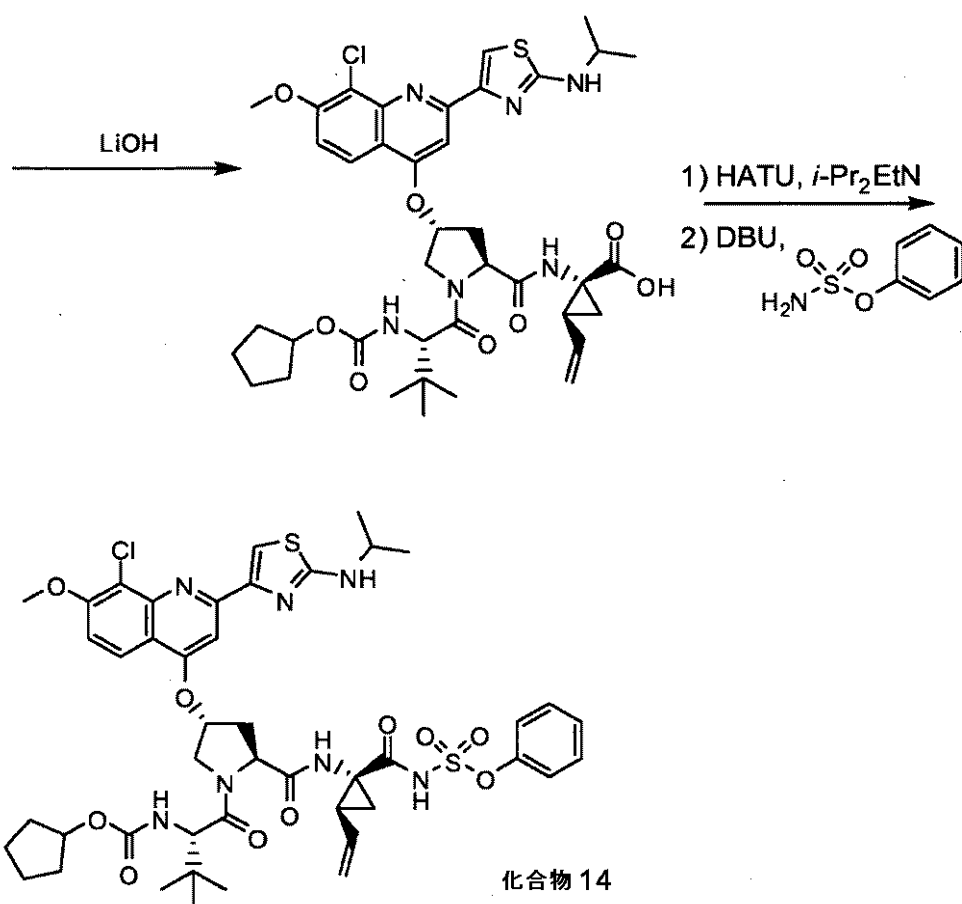
【0385】

【化 1 1 7】



【 0 3 8 6】

【化 1 1 8】



実施例 1 由来の 1 - { [4 - (4 - ブロモベンゼンスルホニルオキシ) - 1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチルブチリル) - ピロリジン - 2

10

20

30

40

50

ーカルボニル]ーアミノ}ー2ービニルーシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(2.57g、3.67mmol)を、 CH_2Cl_2 (9mL)に溶解し、4N HClを含むジオキサン(9mL)で処理し、室温で2時間反応させた。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた固体にスクシンイミジルーシクロペンチルカーボナート(894mg、3.93mmol)、THF/ H_2O (6:1、15mL)、およびトリエチルアミン(0.55mL、3.93mmol)を添加した。室温で2時間の攪拌後、0.5N HCl水溶液で反応を停止させた。溶液をEtOAcで抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物シクロペンチルカルバマート(2.60g、超99%)を、次の反応で直接使用した。

【0387】

1ー{[4ー(4ーブロモベンゼンスルホニルオキシ)ー1ー(2ーシクロペンチルオキシカルボニルアミノー3,3ージメチルブチル)ーピロリジンー2ーカルボニル]ーアミノ}ー2ービニルーシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(371.5mg、0.53mmol)を含むNMP(1.8mL)の溶液に、8ークロロー2ー(2ー(イソプロピルアミノ)チアゾールー4ーイル)ー7ーメトキシキノリンー4ーオール(252.3mg、0.58mmol)および炭酸セシウム(440.4mg、1.35mmol)を添加した。得られたスラリーを60℃(外部温度、油浴)に加熱し、22時間強く攪拌した。室温への冷却の際、反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウム(2回)で洗浄し、その後にブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して褐色の油状物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィ(30%→100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、アリールエーテル(297.8mg、69%)を得た。

【0388】

1ー{[4ー[8ークロロー2ー(2ーイソプロピルアミノチアゾールー4ーイル)ー7ーメトキシキノリンー4ーイルオキシ]ー1ー(2ーシクロペンチルオキシカルボニルアミノー3,3ージメチルブチル)ーピロリジンー2ーカルボニル]ーアミノ}ー2ービニルーシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(297.8mg、0.37mmol)を含むTHF:MeOH: H_2O (3mL)の2:1:1混合物の溶液に、水酸化リチウム(77.9mg、1.86mmol)を添加した。得られたスラリーを室温で16時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、HCl(0.5N)およびブラインで洗浄した。粗生成物をヘキサン添加の際に有機層から沈殿させ、濾過した。橙色固体を真空中で乾燥させ、所望の酸(204.9mg、70%)を得た。

【0389】

酸(98.3mg、0.12mmol)を含むDMF(0.625mL)の溶液に、HATU(51.5mg、0.13mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.026mL、0.15mmol)を添加した。溶液を室温で2時間攪拌後、さらなるHATU(50.2mg、0.13mmol)を添加した。さらに2時間15分後、スルファミン酸フェニルエステル(86.1mg、0.50)およびDBU(0.074mL、0.50mmol)を添加し、反応混合物を室温で19時間攪拌した。得られた溶液をEtOAcで希釈し、HCl水溶液(0.5N、2×)で洗浄した。水層をEtOAcで逆抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、橙色油に濃縮した。粗生成物を同一規模で実施した第2のバッチと合わせ、カラムクロマトグラフィ(0→10% MeOH/ CH_2Cl_2)によって精製して、アシルスルファマート(化合物14、68.6mg、29%)を得た。不純画分を合わせ、逆相HPLC(30→90% MeCN/ H_2O ー1% TFA)によって再精製して、さらなるアシルスルファマート(39.3mg、17%)を得た。¹H NMR(d_3 -MeOD, 300MHz) δ 8.04(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.20ー7.41(m, 5H), 6.74(d, 1H), 5.85(m, 1H), 5.40(s, 1H), 5.23(d, 1H), 5.04(d, 1H), 4.56(m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.21(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.92ー4.04(m, 4H), 2.62(m, 2H), 2.1

10

20

30

40

50

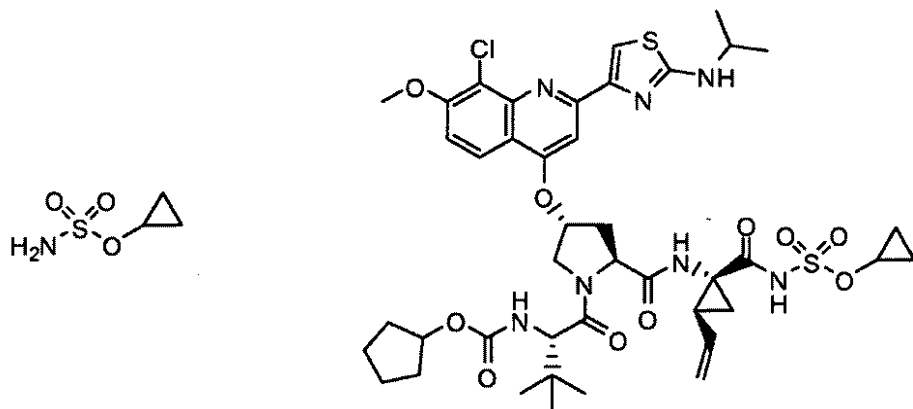
0 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.30–1.61 (m, 10H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LCMS実測値952.00 [M+H]⁺。

【0390】

(実施例15)

【0391】

【化119】



化合物15

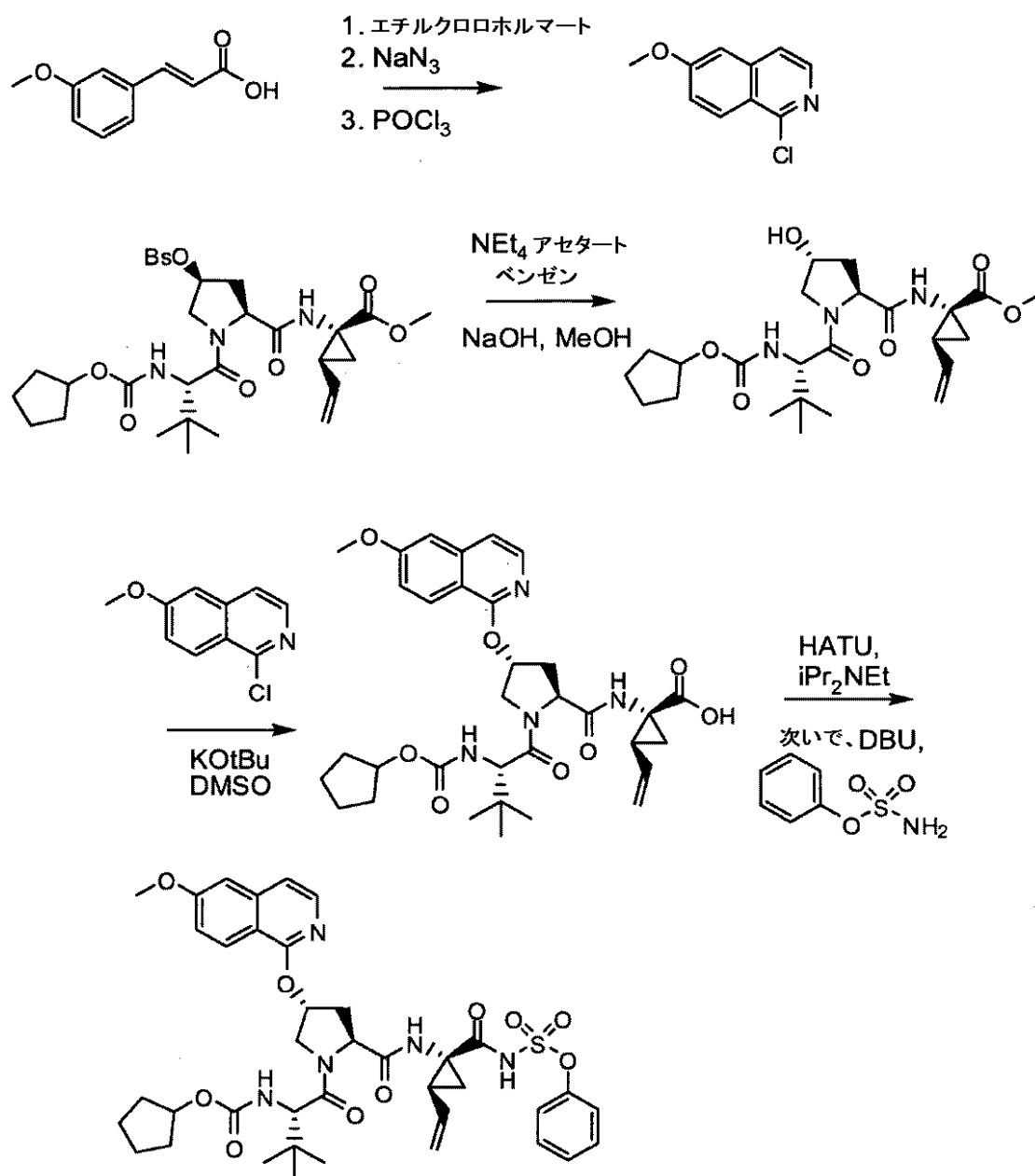
化合物15を、化合物16の合成に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸シクロプロピルエステル(70.8mg、0.52mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一の条件下で1- {[4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸(101.1mg、0.13mmol)を処理した。逆相HPLC(30→90% MeCN/H₂O-1% TFA)によって粗生成物を精製して、アシルスルファマート(化合物15、66.3mg、57%)を得た。¹H NMR(d₃-MeOD, 300MHz) δ 8.33 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.01–4.16 (m, 5H), 2.80 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.30–1.61 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.02 (s, 9H); LCMS実測値916.15 [M+H]⁺。

【0392】

(実施例16)

【0393】

【化 1 2 0】



1-クロロ-6-メトキシ-イソキノリンを、以下の手順にしたがって調製した。3-メトキシ桂皮酸 (25 g、140.3 mmol) およびトリエチルアミン (39.1 mL、280.6 mmol) を含む THF (200 mL) の溶液に、クロロギ酸エチル (20 mL、210 mmol) を 0℃ で滴下した。この温度で 1 時間の攪拌後、 NaN_3 水溶液 (14.7 g、226 mmol の 80 mL H_2O 溶液) を滴下し、反応混合物を、周囲温度で 16 時間攪拌した。水 (220 mL) を混合物に添加し、揮発物を真空下で除去した。得られたスラリーをトルエン (3×110 mL) で抽出し、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。乾燥させた溶液を、190℃ のジフェニルメタン (120 mL) およびトリブチルアミン (68 mL) の加熱溶液に滴下した。添加の際にトルエンを留去した。完全な添加後、反応温度を 210℃ に 2 時間上昇させた。氷浴による冷却の際、沈殿した生成物を濾過によって回収し、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、オフホワイトの固体として所望の生成物 (14.04 g、57%) を得た。LCMS 実測値 176.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。6-メトキシ-2H-イソキノリン-1-オン (14.04 g、

80.15 mmol)を含む POCl_3 (30.5 mL)を1時間穏やかに加熱還流し、次いで、混合物を真空下で濃縮した。残渣を氷浴に注ぎ、10M NaOH の添加によってpH10にした。得られた混合物を、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (0~20% EtOAc /ヘキサン)によって精製して、白色固体として13.31 g (86%)の所望の1-クロロ-6-メトキシ-イソキノリン中間体を得た。LCMS実測値194.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0394】

テトラエチルアンモニウムアセタート四水和物をベンゼン (17 mL)に溶解し、Dean-Starkトラップを装備し、14時間加熱還流した。1- { [4- (4-プロモ-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (2.60 g, 3.72 mmol)を含むベンゼン (20 mL)を、上記テトラエチルアンモニウムアセタート溶液に添加した。1.5時間の加熱還流後、反応物を室温に冷却させた。固体を濾過し、リンスした。得られた固体を MeOH (7 mL)に溶解し、0℃に冷却し、これに1N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL)をゆっくり添加した。0℃で2時間後、反応物を2N HCl 水溶液で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望のアルコール (0.90 g, 49%)を得た。

【0395】

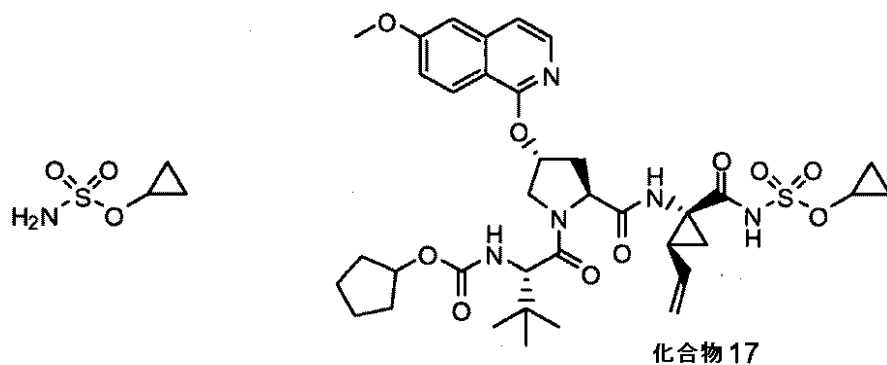
1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (860 mg, 1.79 mmol)を無水 DMSO (12 mL)に溶解し、固体 KOtBu (300 mg, 2.69 mmol)で処理した。室温で1時間後、1-クロロ-6-メトキシ-イソキノリン (380 mg, 1.97 mmol)を反応フラスコに添加した。14時間のさらなる攪拌後、5%の冷クエン酸水溶液で反応を停止させ、 EtOAc で抽出した。有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (5~11% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)によって精製して、所望のエーテル (190 mg, 17%)を得た。

【0396】

酸 (130 mg, 0.21 mmol)および HATU (87 mg, 0.23 mmol)を DMF (2.1 mL)中で合わせ、これに $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (46 μL , 0.25 mmol)を添加した。室温で30分間の攪拌後、スルファミン酸フェニルエステル (145 mg, 0.84 mmol)および DBU (126 μL , 0.84 mmol)を添加し、室温で14時間反応させた。粗反応混合物を H_2O で処理して、任意の残存オキサゾロン中間体に対応する酸に再変換した。反応物を1N HCl 水溶液で中和し、 EtOAc で抽出した。有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカ (0~8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)でのカラムクロマトグラフィによって精製して、化合物16 (38 mg, 23%)を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.21-7.39 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.35-1.70 (m, 10H), 0.99 (s, 9H); LCMS実測値778.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0397】

(実施例 17)
 【0398】
 【化121】

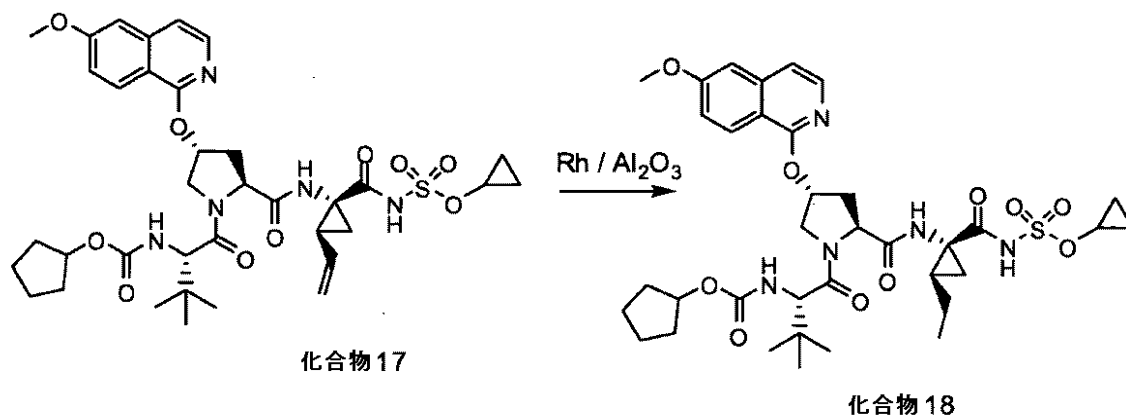


10

化合物 17 を、実施例 16 の最終合成工程に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸シクロプロピルエステルの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1-
 { [1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (43
 mg、31%) を得た。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz、診断ピーク) δ 4.
 24 (m、1H)、0.93 (m、2H)、0.75 (m、2H)；LCMS 実測値 74
 2.0 [M+H]⁺。

20

【0399】
 (実施例 18)
 【0400】
 【化122】



30

化合物 17 (50 mg、0.07 mmol) を含む EtOAc (0.7 mL) に、Rh
 /Al₂O₃ (10 mg、20 wt%) を添加した。反応雰囲気は H₂ ガスでフラッシング
 し、フラスコに H₂ 充填バルーンを装備した。室温で 2 時間の攪拌後、反応物をシリ
 ジチップフィルター (ナイロン、0.45 μm) で濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄した。溶
 媒の除去後、残渣を MeOH に溶解し、C-18 RP SPE カラム (Phenomenex
 Strata、1 g) に通し、MeOH で溶離して所望の化合物 18 (42 mg
 、84%) を得た。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) δ 9.11 (s、1H)
 , 8.10 (d、1H)、7.89 (d、1H)、7.28 (d、1H)、7.21 (s
 , 1H)、7.12 (d、1H)、5.84 (m、1H)、4.70 (m、1H)、4.
 59 (m、1H)、4.43 (m、1H)、4.29 (m、2H)、4.04 (m、1H)
 , 3.93 (s、3H)、2.62 (m、1H)、2.26 (m、1H)、1.26 -

40

50

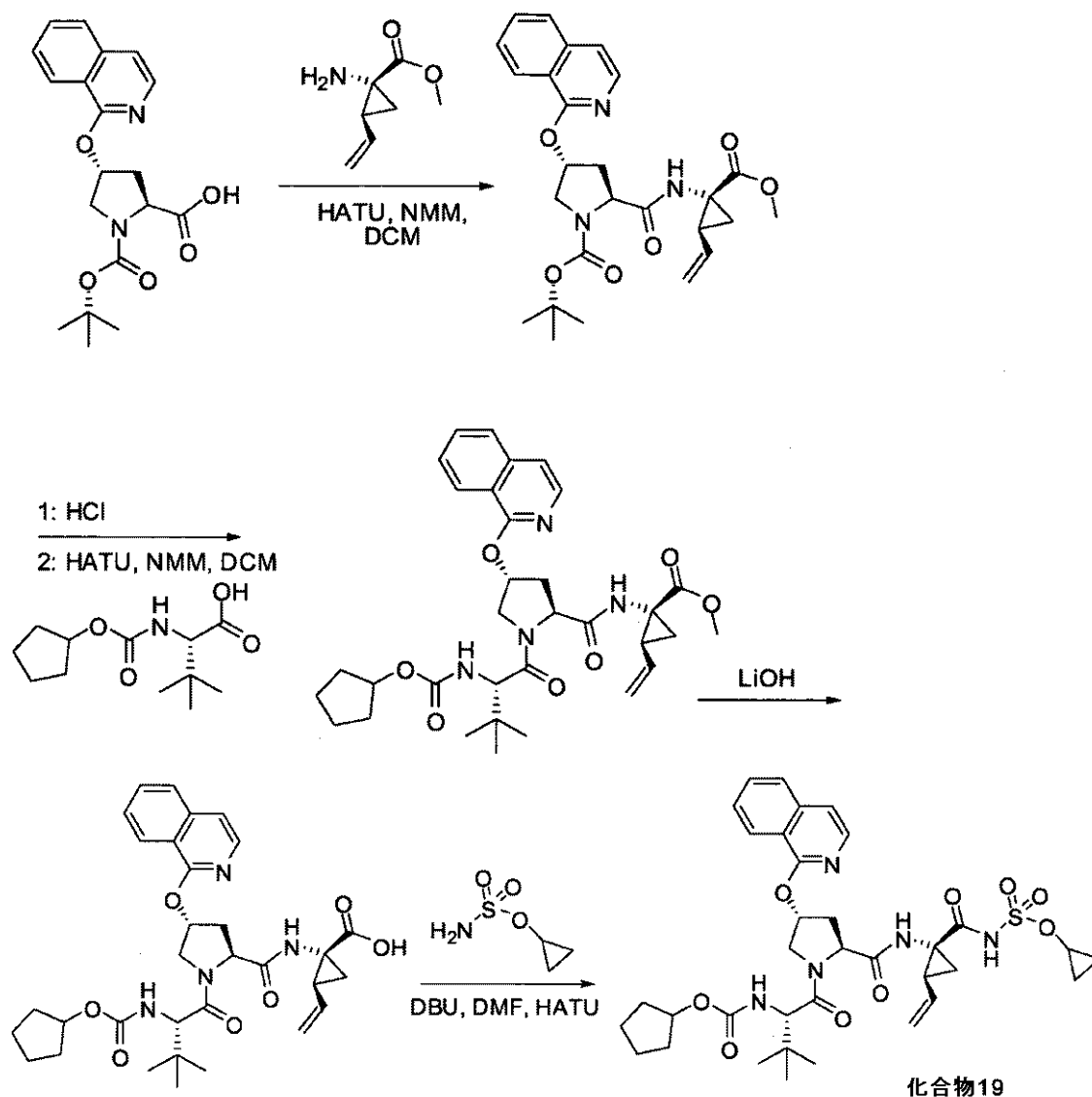
1.72 (m, 16H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.77 (m, 2H); LCMS実測値744.1 [M+H]⁺。

【0401】

(実施例19)

【0402】

【化123】



丸底フラスコに、4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(400mg、1.11mmol)、DCM(10ml)、HATU(632.7mg、1.66mmol)、およびNMM(0.37ml、3.36mmol)を充填した。混合物を15分間攪拌し、次いで、1-アミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを2ml DCMに添加した。混合物を一晩攪拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。反応によってジペプチド中間体得られ、これを次の反応でそのまま使用した。LCMS実測値481.88 [M+H]⁺。

【0403】

丸底フラスコに、4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-(1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(700mg、1.45mmol)、および2mlの4N HCl/ジオキサンを充填した。反応物を1時間攪拌し、次いで、濃縮した。得られた固体を、次

の反応でそのまま使用した。

【0404】

丸底フラスコに、2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸 (243.3 mg, 1 mmol)、DCM (10 ml)、HATU (380 mg, 1 mmol)、NMM (0.37 ml, 3.36 mmol) を充填し、15分間攪拌した。次いで、4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-2-(1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの酸処理生成物を2 ml DCMに溶解し、反応物に添加し、一晩攪拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで2回抽出し、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗混合物を、シリカゲルカラムによって精製して、トリペプチド中間体 (350 mg, 58%) を得た。LCMS実測値 606.93 [M+H]⁺。

10

【0405】

丸底フラスコに、1-{[1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (350 mg, 0.58 mmol)、3.5 ml THF、1 ml メタノール、1 ml 水、および水酸化リチウム (20 mg, 0.84 mmol) を充填した。反応物を95℃で3時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで1回抽出した。水層を1N HClで酸性化し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相HPLCによって精製して、酸 (53 mg, 15%) を得た。LCMS実測値 593.13 [M+H]⁺。

20

【0406】

丸底フラスコに、1-{[1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-(イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸 (50 mg, 0.084 mmol)、2.5 ml DMF、HATU (50 mg, 0.13 mmol)、DIEA (25 μ L, 0.14 mmol)、スルファミン酸シクロプロピルエステル (25 mg, 0.18 mmol) を充填し、15分間攪拌した。混合物にDBU (50 μ L, 0.33 mmol) を添加し、3時間攪拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相HPLCによって精製して、化合物19 (12 mg, 20%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (dd, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 2H), 1.88 (t, 1H), 1.30-1.70 (m, 8H), 1.24 (t, 2H), 1.04 (s, 8H), 0.94 (d, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS実測値 712.03 [M+H]⁺。

30

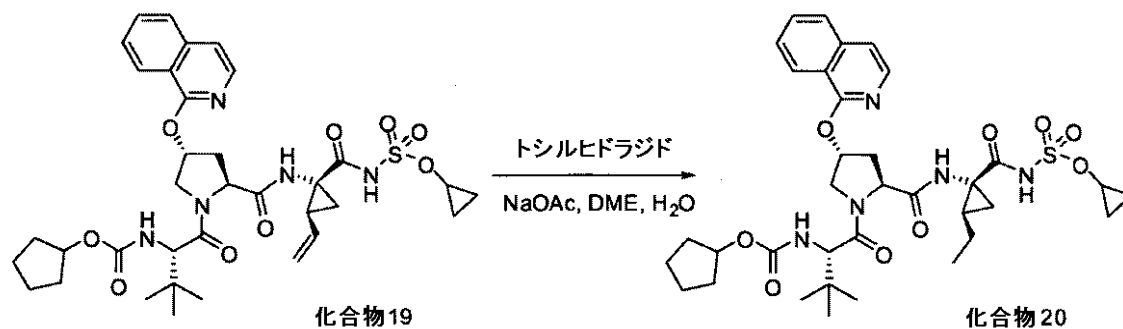
【0407】

(実施例20)

【0408】

40

【化 1 2 4】



10

丸底フラスコに、化合物19 (12 mg、0.017 mmol)、1 ml DME、1 ml 水、トシルヒドラジド (11.17 mg、0.06 mmol)、および酢酸ナトリウム (9.83 mg、0.12 mmol) を充填した。反応物を95℃に加熱し、1時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相HPLCによって精製して、化合物20 (6.53 mg、53%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 9.12 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 5.88 (s, 1H); LCMS実測値713.99 [M+H]⁺。

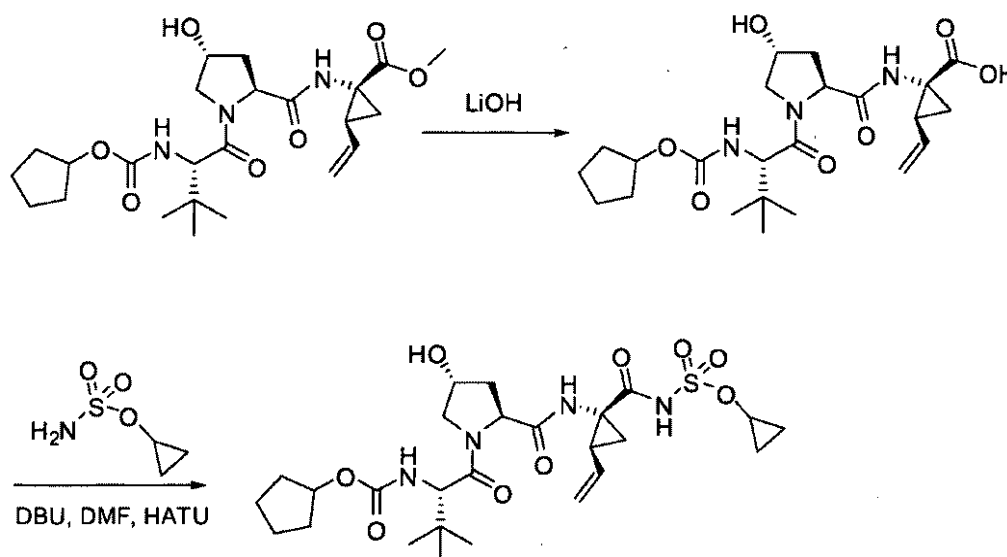
20

【0409】

(実施例21)

【0410】

【化 1 2 5】

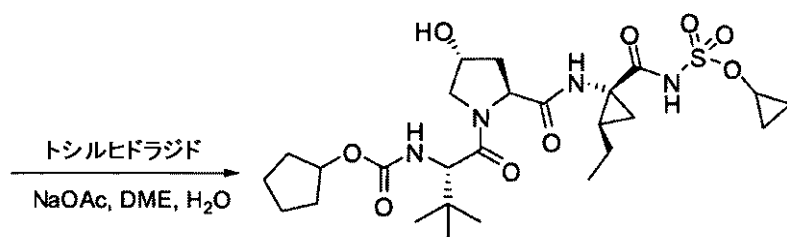


30

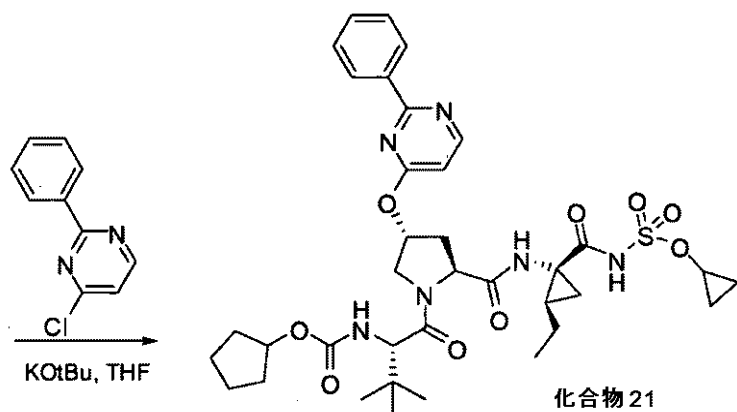
40

【0411】

【化 1 2 6】



10



20

化合物 21

丸底容器に、1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (2 g, 4.17 mmol)、25 ml THF、8 ml メタノール、8 ml 水、および水酸化リチウム (200 mg, 8.35 mmol) を充填した。混合物を一晩攪拌した。1 N HCl で反応を停止させ、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の酸を得て、これを次の反応でそのまま使用した。LCMS 実測値 465.97 [M+H]⁺。

30

【0 4 1 2】

丸底フラスコに、1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 (2 g, 4.30 mmol)、50 ml DMF、HATU (2.45 g, 6.45 mmol)、およびスルファミン酸シクロプロピルエステル (883 mg, 6.44 mmol) を充填し、15 分間攪拌した。混合物に DBU (1.8 ml, 13.10 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌し、その後さらに DBU (1.8 ml, 13.10 mmol) を添加し、一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相 HPLC によって精製して、アシルスルファマート (2 工程で 900 mg、37%) を得た。LCMS 実測値 584.94 [M+H]⁺。

40

【0 4 1 3】

丸底容器に、{1- [2- (1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル]-2, 2-ジメチルプロピル}-カルバミン酸シクロペンチルエステル (800 mg, 1.37 mmol)、10 ml DME、10 ml 水、トシルヒドラジド (760 mg, 4.08 mmol)、および酢酸ナトリウム (669 mg, 8.16 mmol) を充填した。混合物を 95 度で1時間加熱した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して還元化合物を得て、これを次の反応でそのまま使用した。LCMS 実測値 586.94 [M+H]⁺。

50

【0414】

丸底フラスコに、{1-[2-(1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸 シクロペンチルエステル (100 mg の粗生成物、0.17 mmol)、10 ml THF、4-クロロ-2-フェニル-ピリミジン (40 mg、0.21 mmol)、およびカリウム *t*-ブトキシド (100 mg、0.89 mmol) を充填した。混合物を一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相HPLCによって精製して、生成物である化合物21 (2つの合わせた反応物について7.5 mg、3.9%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, 診断ピーク) δ 8.77 (m, 1H), 8.33 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H); LCMS 実測値 741.02 [M+H]⁺。

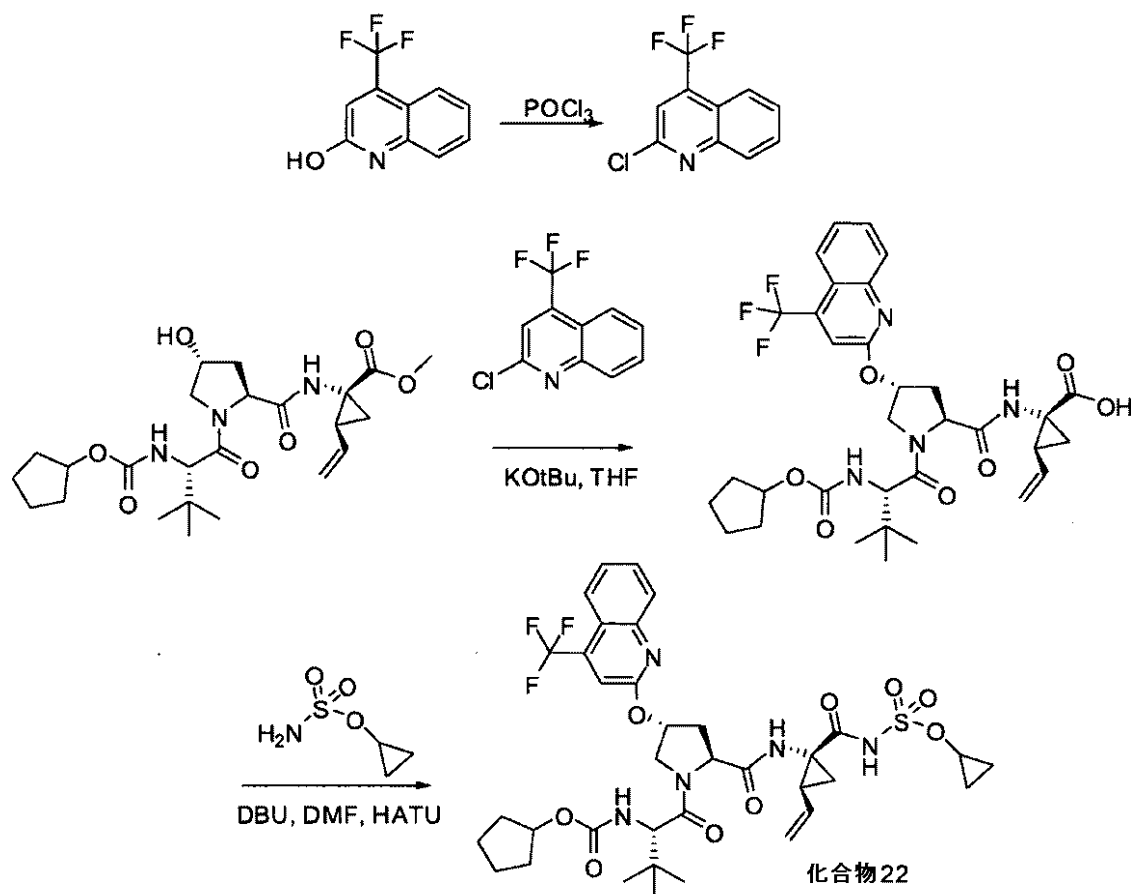
10

【0415】

(実施例22)

【0416】

【化127】



20

30

40

丸底容器に、4-トリフルオロメチル-キノリン-2-オール (1 g、4.69 mmol) および POCl₃ (10 ml、107.28 mmol) を充填した。混合物を3時間加熱還流し、次いで、濃縮して過剰な POCl₃ を除去した。混合物を5N NaOHで塩基性化し、DCMで抽出した。混合物をフラッシュクロマトグラフィによって精製して、中間体2-クロロ-4-トリフルオロメチル-キノリン (845 mg、78%)を得た。LCMS 実測値 232.22 [M+H]⁺。

【0417】

丸底フラスコに、1-{[1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-

50

2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (479.6 mg、0.62 mmol)、20 ml THF、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-キノリン (142 mg、0.61 mmol)、およびカリウムt-ブトキシド (276.1 mg、2.46 mmol) を充填した。混合物を一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相HPLCによって精製して、アリールエーテル (100 mg、24%) を得た。LCMS実測値 660.93 [M+H]⁺。

【0418】

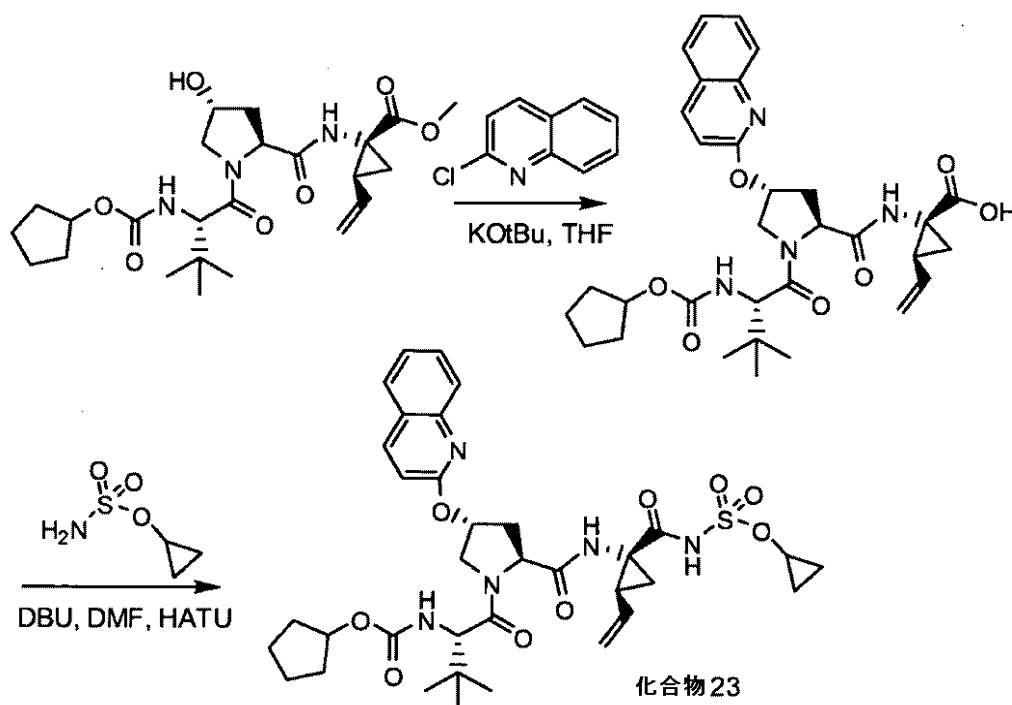
化合物22を、実施例2の最終工程に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下でスルファミン酸シクロプロピルエステルを使用して1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (4-トリフルオロメチル-キノリン-2-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸 (100 mg、0.15 mmol) を処理して、所望の生成物である化合物22 (4 mg、3.4%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 9.23 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS実測値 779.94 [M+H]⁺。

【0419】

(実施例23)

【0420】

【化128】



1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (キノリン-2-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を、実施例16に記載の方法にしたがって調製した。同一条件下での2-クロロ-キノリン (102.3 mg、0.63 mmol) の処理により、所望のアリールエーテル (105.8 mg、29%) を得た。LCMS実測値 593.03 [M+H]⁺。

【0421】

化合物23を、実施例2の最終工程に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下でスルファミン酸シクロプロピルエステルを使用して1- { [1- (

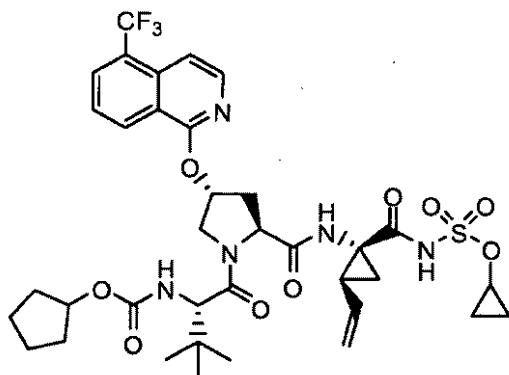
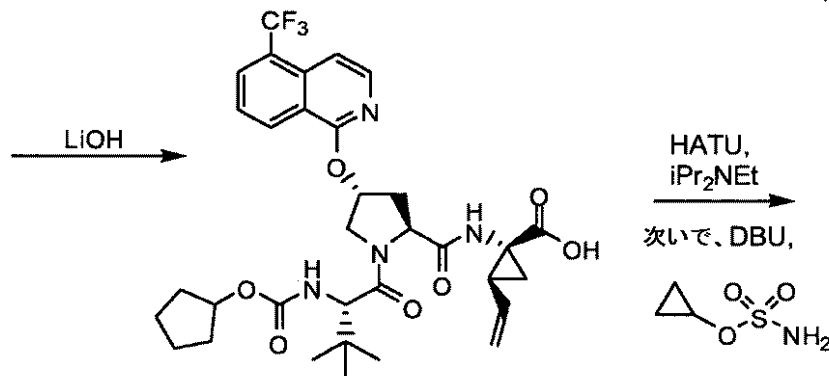
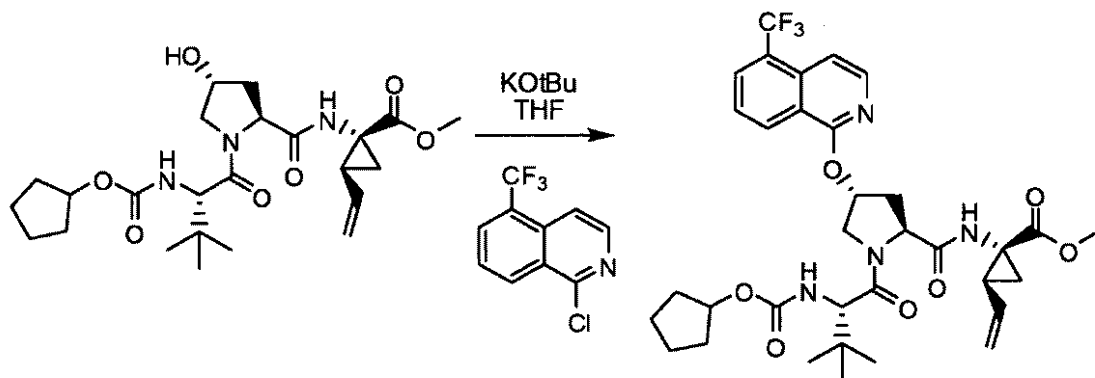
2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-(キノリン-2-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸(100mg、0.17mmol)を処理して、所望の生成物である化合物23(17.1mg、14%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz, 診断ピーク) δ 8.08(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.27(m, 1H, 溶媒のピークによってブロックされている), 6.88-6.92(2, 1H), 4.15(m, 1H), 1.02(m, 2H), 0.73(m, 2H); LCMS実測値 712.03 [M+H]⁺。

【0422】

(実施例24)

【0423】

【化129】



化合物24

1-クロロ-5-トリフルオロメトキシ-イソキノリンを、2-(トリフルオロメトキシ)桂皮酸の使用を除いて実施例16に記載の方法にしたがって合成した。

【0424】

1-{[1-(2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(203mg、0.423mmol)を無水THF

10

20

30

40

50

(2 mL) に溶解し、 -78°C にて固体 KOtBu (1.4 mL、1.40 mmol) で処理した。4 分間の攪拌後、1-クロロ-5-トリフルオロメチル-イソキノリン (118 mg、0.508 mmol) を含む 1.2 mL の THF を反応フラスコに添加した。室温で 60 分間の攪拌後、飽和 NH_4Cl で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (30~80% EtOAc/ヘキサン) により、アリールエーテル (135 mg、47%) を得た。LCMS 実測値 675.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0425】

1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (5-トリフルオロメチル-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (135 mg、0.200 mmol) を無水 THF (1.2 mL) に溶解し、1M LiOH/ H_2O (0.8 mL、0.801 mmol) で処理した。8.25 時間の攪拌後、2N HCl で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去によって酸 (125 mg、94%) を得た。LCMS 実測値 661.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0426】

1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (5-トリフルオロメチル-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸 (125 mg、0.189 mmol) および HATU (91 mg、0.284 mmol) を DMF (0.8 mL) 中で合わせ、これに iPr_2NEt (42 mL、0.284 mmol) を添加した。室温で 30 分間の攪拌後、スルファミン酸シクロプロピルエステル (44 mg、0.378 mmol) および DBU (96 mL、0.756 mmol) を添加し、室温で 14 時間反応させた。粗反応混合物の反応を飽和 NaHCO_3 で停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を 1N HCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (60~100% EtOAc/ヘキサンおよび 0~10% MeOH/ CH_2Cl_2) および分取 HPLC によって精製して、化合物 24 (40.4 mg、27%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 10.18 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.66 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 10H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.70 (m, 2H); LCMS 実測値 780.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0427】

(実施例 25)

【0428】

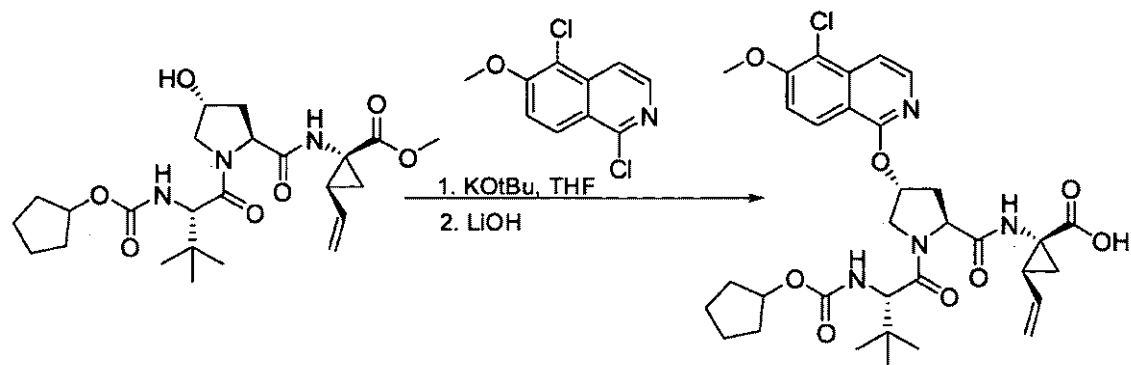
10

20

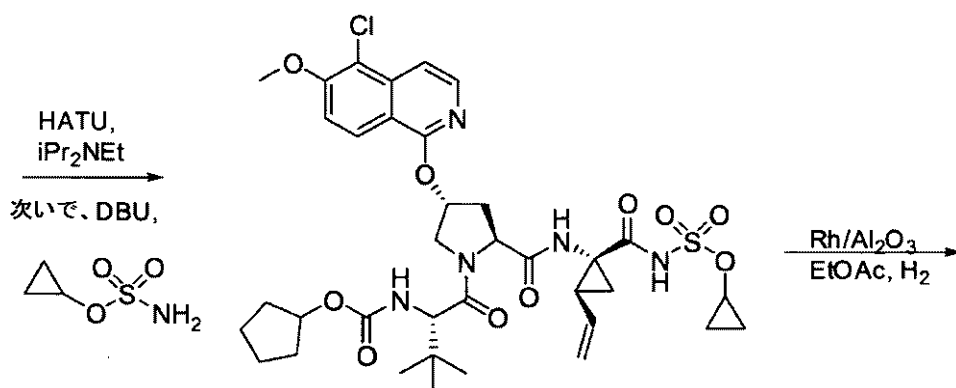
30

40

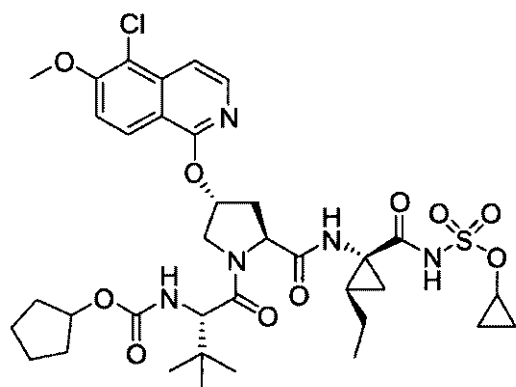
【化 1 3 0】



10



20



30

化合物 25

1, 7-ジクロロ-6-メトキシイソキノリンを、2-クロロ-3-メトキシ桂皮酸の使用を除いて実施例 16 に記載の方法にしたがって合成した。

【0429】

1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (250 mg, 0.521 mmol) を無水 THF (4 mL) に溶解し、-78℃にて固体 KOtBu (1.8 mL, 1.80 mmol) で処理した。4 分間の攪拌後、1, 5-ジクロロ-6-メトキシイソキノリン (178 mg, 0.782 mmol) を反応フラスコに添加した。室温で 60 分間の攪拌後、反応物を 1 M LiOH/H₂O (6 mL, 6.0 mmol) および 2 mL の MeOH で処理した。14 時間の攪拌後、2 N HCl で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (0~10% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、アリールエーテル (113 mg, 33%) を得た。LCMS 実測値 657.1 [M+H]⁺。

40

50

【0430】

1- { [4- (5-クロロ-6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸 (113 mg、0.172 mmol)、スルファミン酸シクロプロピルエステル (36 mg、0.259 mmol)、および HATU (98 mg、0.259 mmol) を DMF (2 mL) 中で合わせ、これに DBU (77 μ L、0.517 mmol) を添加した。室温で3時間の攪拌後、粗反応混合物の反応を 1 N HCl 水溶液で停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を分取 HPLC によって精製して、アシルスルファマート (70 mg、50%) を得た。LCMS 実測値 776.1 [M+H]⁺。

10

【0431】

{1- [4- (5-クロロ-6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -2- (1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル) -ピロリジン-1-カルボニル] -2, 2-ジメチル-プロピル} -カルバミン酸シクロペンチルエステル (70 mg、0.086 mmol) を含む EtOAc (2.5 mL) に、Rh/Al₂O₃ (14 mg、20 wt%) を添加した。反応大気を H₂ ガスでフラッシングし、フラスコに H₂ 充填バルーンを装備した。室温で1.5時間の攪拌後、反応物を濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄した。溶媒の除去後、粗生成物を分取 TLC (3% MeOH/CH₂Cl₂) および逆相 HPLC によって精製して、化合物 25 (15 mg、20%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 8.11 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (bs, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.69 (bs, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 10H), 1.02 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.70 (m, 2H); LCMS 実測値 778.1 [M+H]⁺。

20

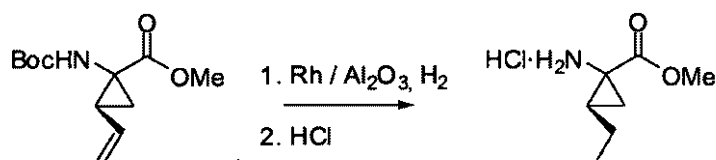
【0432】

(実施例 26)

【0433】

30

【化131】

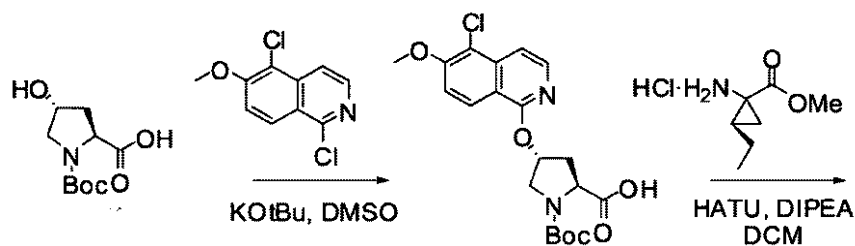


1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの還元を、実施例 18 に記載の方法にしたがって行った。規模に応じて調整した同一条件下で 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを処理して、シリカゲルでの精製後に所望の還元化合物を得た。4 N HCl を含むジオキサンでのこの物質の処理およびその後の溶媒の除去により、HCl 塩として所望の中間体 1-アミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.80 (s, 3H), 1.39-1.63 (m, 5H), 0.94 (t, 3H)。

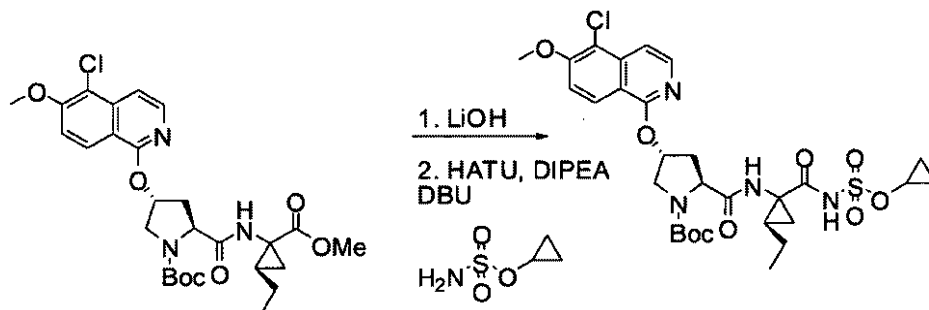
40

【0434】

【化 1 3 2】



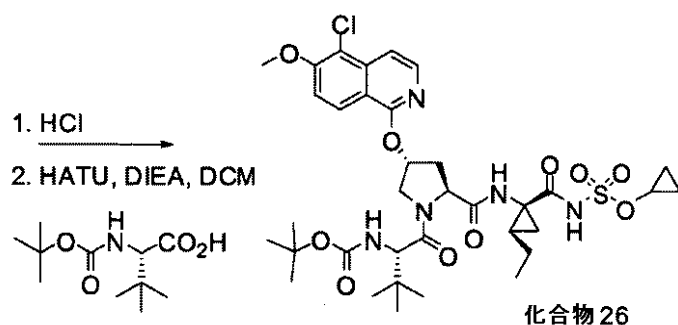
10



【 0 4 3 5】

20

【化 1 3 3】



30

4-ヒドロキシーピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (1.01 g、4.38 mmol) を無水 DMSO (11 mL) および THF (22 mL) に溶解し、次いで、1M KOtBu/THF (11 mL、11.0 mmol) で処理した。室温で 10 分後、1, 5-ジクロロ-6-メトキシイソキノリン (1.0 g、4.38 mmol) を反応フラスコに添加した。1.5 時間のさらなる攪拌後、2N HCl で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、黄褐色フォームの粗生成物をさらに精製することなく次の反応で使用了。

【 0 4 3 6】

4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (1.38 mmol) を、1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルの HCl 塩 (4.38 mmol) と CH₂Cl₂ (10 mL) 中で合わせ、これに HATU (2.5 g、6.58 mmol) および iPr₂NEt (3.06 mL、17.5 mmol) を添加した。室温で 100 分間の攪拌後、反応物を、シリカ (0~10% MeOH/CH₂Cl₂) でのカラムクロマトグラフィによって精製して、所望のエステルを得た。LCMS 実測値 548.0 [M+H]⁺。生成物を定量分析せずに次の反応で使用了。

【 0 4 3 7】

4-(5-クロロ-6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-2-(2-エチル-1-メトキシカルボニルシクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボ

40

50

ン酸 *tert*-ブチルエステル (4.38 mmol) を無水 THF (30 mL) および MeOH (10 mL) に溶解し、次いで、1 M LiOH/H₂O (10 mL、10.0 mmol) で処理した。18 時間の攪拌後、2 N HCl で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去によって酸 (3 工程で 1.34 g、54%、LCMS 実測値 532.0 (M-H)) を得た。酸 (211 mg、0.370 mmol) および HATU (183 mg、0.481 mmol) を DMF (4 mL) 中で合わせ、これに DBU (276 μ L、0.185 mmol) およびスルファミン酸シクロプロピルエステルを添加した。室温で 3 時間の攪拌後、粗反応混合物の反応を 1 N HCl 水溶液で停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (30~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アシルスルファマート (127 mg、53%) を得た。LCMS 実測値 653.0 [M+H]⁺。

10

【0438】

4-(5-クロロ-6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-2-(1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (127 mg、0.194 mmol) を、4 N HCl を含むジオキサン (3.5 mL) 中で 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた粗アミンを HATU (111 mg、0.292 mmol) および Boc-L-*tert*-ロイシンと合わせ、CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、DIEA (169 μ L、0.972 mmol) で処理した。室温で 2 時間の攪拌後、反応物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (0~8% MeOH/CH₂Cl₂ および 30~100% EtOAc/ヘキサン) および逆相 HPLC によって精製して、化合物 26 (145 mg、85%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 10.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.03 (m, 15H), 0.74 (m, 2H); LCMS 実測値 766.0 [M+H]⁺。

20

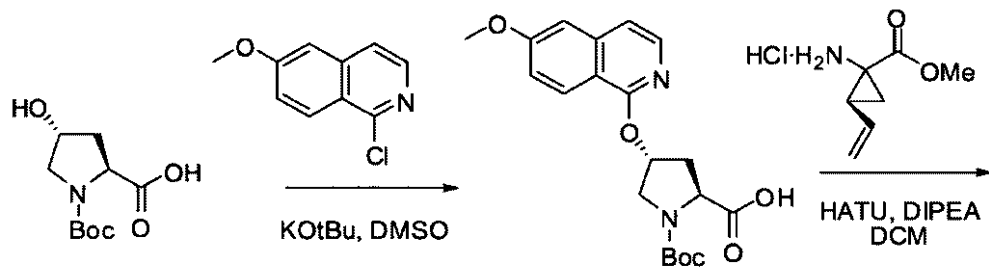
【0439】

30

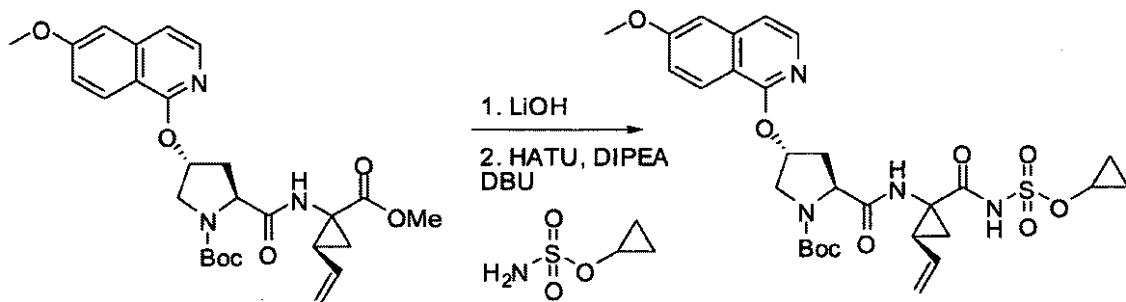
(実施例 27)

【0440】

【化 1 3 4】



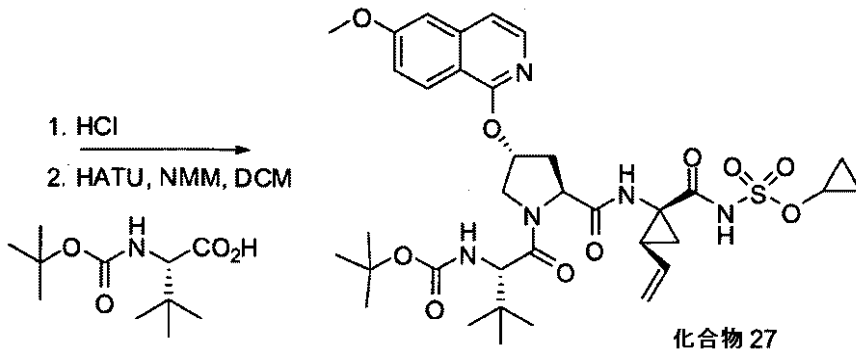
10



20

【 0 4 4 1】

【化 1 3 5】



30

4-ヒドロキシーピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (512 mg、2.21 mmol) を無水 DMSO (22 mL) に溶解し、固体 KOtBu (745 mg、6.64 mmol) で処理した。室温で 1 時間後、溶媒を 0℃ に冷却し、1-クロロ-6-メトキシイソキノリン (450 mg、2.32 mmol) を反応フラスコに添加した。室温への加温および 14 時間のさらなる攪拌後、5% の冷クエン酸水溶液で反応を停止させ、EtOAc で抽出した。有機物を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、黄褐色フォームの粗生成物をさらに精製することなく次の反応で使用した (940 mg、99%)。

40

【 0 4 4 2】

酸 4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (2.21 mmol) を 1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (2.54 mmol) と CH₂Cl₂ (22 mL) 中で合わせ、これに HATU (1.26 g、3.32 mmol) および iPr₂NEt (1.15 mL、6.64 mmol) を添加した。室温で 2 時間の攪拌後、反応物を 1N HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機物を 5% クエン酸水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (40~60% EtOAc/ヘキサン) によって

50

精製して、所望のエステル (978 mg、87%) を得た。

【0443】

2-(1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.44 g、2.93 mmol) を THF/MeOH (3:1、24 mL) に溶解し、これに LiOH (352 mg、14.68 mmol) の H₂O (6 mL) を添加し、室温で 12 時間攪拌した。反応物を H₂O で希釈し、1 N HCl 水溶液で酸性化した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、次の反応で直接使用した。

【0444】

得られた酸 (440 mg、0.89 mmol) および HATU (506 mg、1.33 mmol) を DMF (8.9 mL) 中で合わせ、iPr₂NEt (0.24 mL、1.33 mmol) で処理した。室温で 15 分間の攪拌後、スルファミン酸シクロプロピルエステル (304 mg、2.22 mmol) および DBU (0.53 mL、3.55 mmol) を反応混合物に添加した。室温で 3 時間の攪拌後、反応物を H₂O で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (60~90% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アシルスルファマート (400 mg、73%) を得た。

【0445】

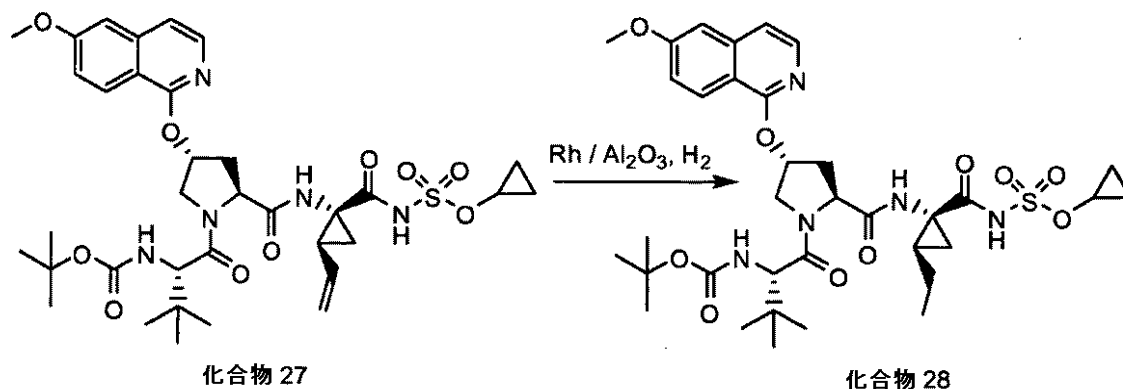
2-(1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (400 mg、0.65 mmol) を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、4 N HCl を含むジオキサン (2 mL) で処理し、室温で 1 時間反応させた。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた粗アミンを HATU (370 mg、0.97 mmol) と合わせ、CH₂Cl₂ (6.5 mL) に溶解し、Boc-L-tert-ロイシン (0.65 mmol) および NMM (0.21 mL、1.95 mmol) で処理した。室温で 14 時間の攪拌後、反応物を 1 N HCl 水溶液で酸性化し、CH₂Cl₂ で抽出した。有機物を 1 N HCl 水溶液、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、C18 での逆相カラムクロマトグラフィ (30~95% ACN/H₂O-1% TFA) によって精製して、化合物 27 (222 mg、47%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 実測値 730.0 [M+H]⁺。

【0446】

(実施例 28)

【0447】

【化 1 3 6】



10

化合物 27 (50 mg、0.07 mmol) を含む EtOAc (0.7 mL) に、Rh / Al₂O₃ (10 mg、20 wt %) を添加した。反応大気を H₂ ガスでフラッシングし、フラスコに H₂ 充填バルーンを装備した。室温で 2 時間の攪拌後、反応物をシリッジチップフィルター (ナイロン、0.45 μm) で濾過し、CH₂Cl₂ で洗浄した。溶媒の除去後、残渣を MeOH に溶解し、C-18 RP SPE カラム (Phenomenex Strata, 1 g) に通し、MeOH で溶離して所望の化合物 28 (42 mg、84 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.16–1.27 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 実測値 732.0 [M+H]⁺。

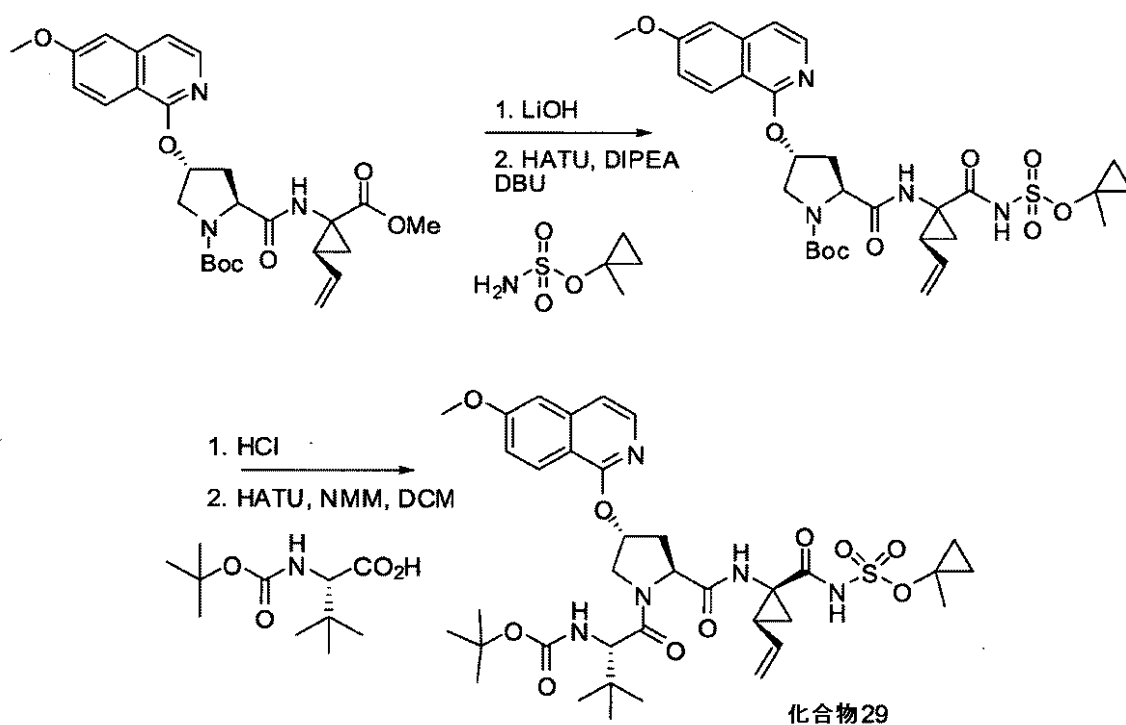
20

【0 4 4 8】

(実施例 29)

【0 4 4 9】

【化 1 3 7】



1-メチルシクロプロパノール (Synthesis 1991, 234に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを得た。

【0450】

実施例40由来の2-(1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (550mg、1.08mmol) をTHF/MeOH (3:1、8mL) に溶解し、これにLiOH (129mg、5.38mmol) のH₂O (2mL) を添加し、室温で3時間攪拌した。反応物をH₂Oで希釈し、1N HCl水溶液で酸性化した。溶液をEtOAcで抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、次の反応で直接使用した。

【0451】

得られた酸およびHATU (600mg、1.58mmol) をDMF (10.8mL) 中で合わせ、iPr₂NEt (1.58mmol) で処理した。室温で15分間の攪拌後、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル (238mg、1.58mmol) およびDBU (0.31mL、2.10mmol) を反応混合物に添加した。室温で12時間の攪拌後、反応物をH₂Oで希釈した。溶液をEtOAcで抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (60~90% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アシルスルファマート (260mg、39%) を得た。

【0452】

4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-2-[1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (400mg、0.65mmol) をCH₂Cl₂ (2mL) に溶解し、4N HClを含むジオキサン (2mL) で処理し、室温で1時間反応させた。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた粗アミンをHATU (370mg、0.97mmol) と合わせ、CH₂Cl₂ (6.5mL

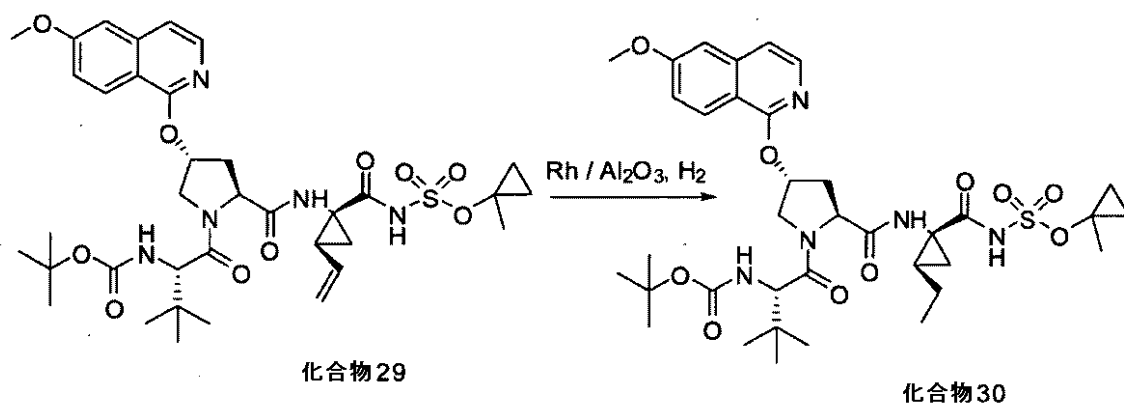
に溶解し、NMM (0.21 mL、1.95 mmol) で処理した。室温で14時間の攪拌後、反応物を1N HCl水溶液で酸性化し、CH₂Cl₂で抽出した。有機物を1N HCl水溶液、飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、C18での逆相カラムクロマトグラフィ (30~95% ACN/H₂O-1% TFA) によって精製して、化合物29 (213 mg、47%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.68 (m, 2H); LCMS実測値744.0 [M+H]⁺。

【0453】

(実施例30)

【0454】

【化138】



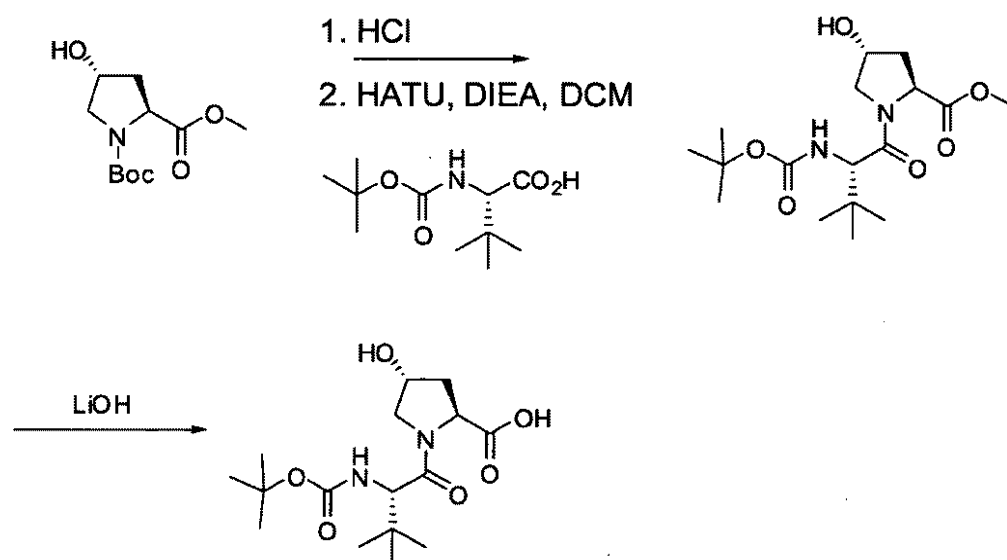
化合物30を、化合物28の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例29由来の化合物29を処理して、所望の生成物 (45 mg、90%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 1.27 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS実測値746.0 [M+H]⁺。

【0455】

(実施例31)

【0456】

【化 1 3 9】



10

4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (10.0 g、40.8 mmol) を、4N HCl を含むジオキサン (60 mL) 中で 210 分間攪拌した。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた粗アミンを、HATU (18.6 g、48.9 mmol) および Boc-L-tert-ロイシン (10.8 g、46.9 mmol) と合わせ、CH₂Cl₂ (450 mL) に溶解し、DIEA (24.9 mL、148 mmol) で処理した。室温で 4 時間の攪拌後、反応物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (0~10% MeOH/CH₂Cl₂ および 40~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、白色フォームとして 13.2 g (90%) の所望の生成物を得た。LCMS 実測値 359.0 [M+H]⁺。

20

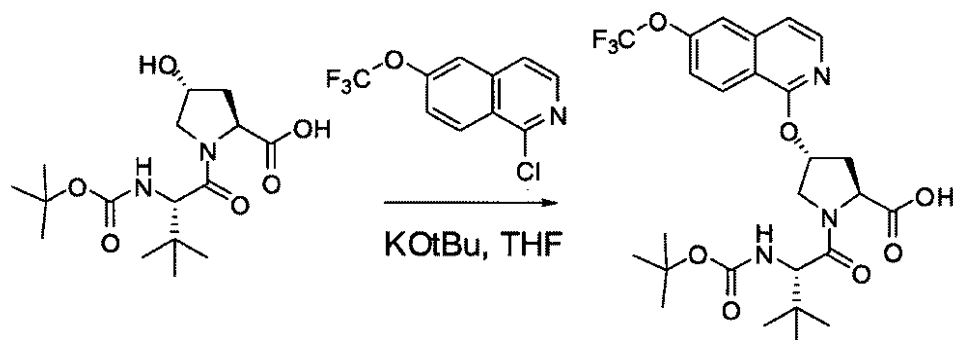
【0 4 5 7】

1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (2.74 g、7.64 mmol) を含むテトラヒドロフラン (45 mL) の溶液に、2M 水酸化リチウム (15 mL、30.0 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 18 時間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、2M HCl で酸性化した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、2.57 g (98%) の生成物を得た。LCMS 実測値 345.0 [M+H]⁺。

30

【0 4 5 8】

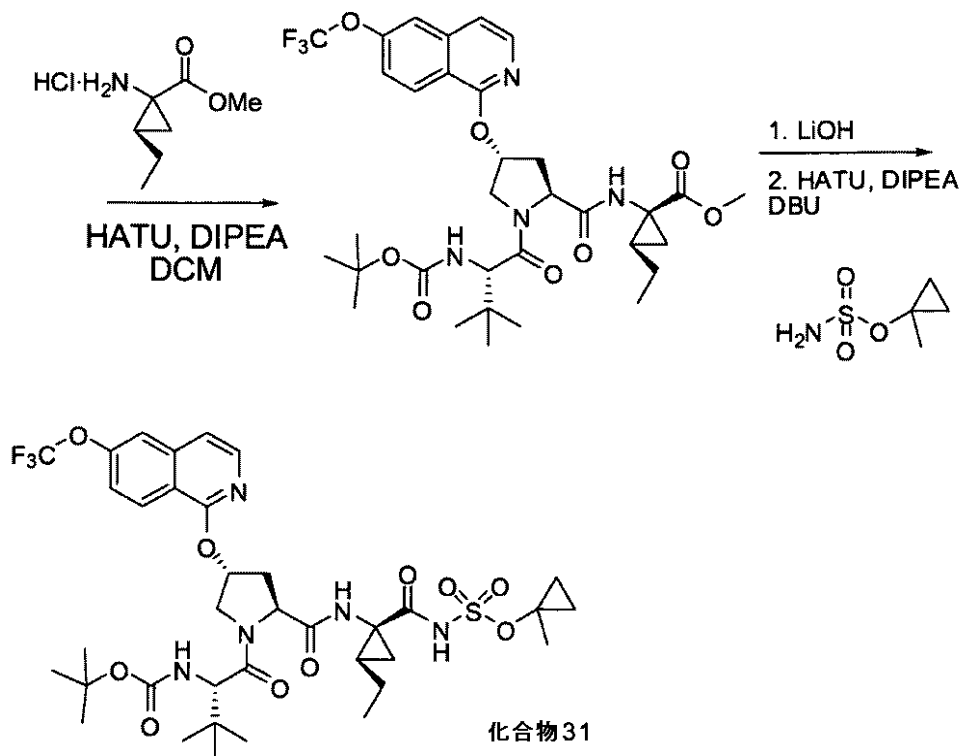
【化 1 4 0】



40

【0 4 5 9】

【化 1 4 1】



1-クロロ-6-トリフルオロメトキシイソキノリンを、3-(トリフルオロメトキシ)桂皮酸の使用を除いて実施例16に記載の方法にしたがって合成した。

【0460】

1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (1.38 g, 4.01 mmol) を無水 THF (20 mL) に溶解し、次いで、1M KOtBu/THF (20 mL, 20 mmol) で処理した。室温で10分後、1-クロロ-6-トリフルオロメトキシイソキノリン (1.49 g, 6.01 mmol) を含む10 mLのTHFを反応フラスコに添加した。50分間のさらなる攪拌後、2N HClで反応を停止させ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカでのカラムクロマトグラフィ (0~20% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、黄褐色フォームとして2.37 g (98%) の所望の生成物を得た。LCMS実測値554.0 [M-H]⁻。

【0461】

1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)-4-(6-トリフルオロメトキシイソキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、化合物26の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)-4-(6-トリフルオロメトキシイソキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸 (2.37 g, 4.00 mmol) を処理して、所望のメチルエステル (1.90 g, 70%) を得た。LCMS実測値681.0 [M+H]⁺。

【0462】

化合物31を、化合物29の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル)-4-(6-トリフルオロメトキシイソキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (1.29 g, 1.88 mmol) を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物31 (441 mg, 29%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300

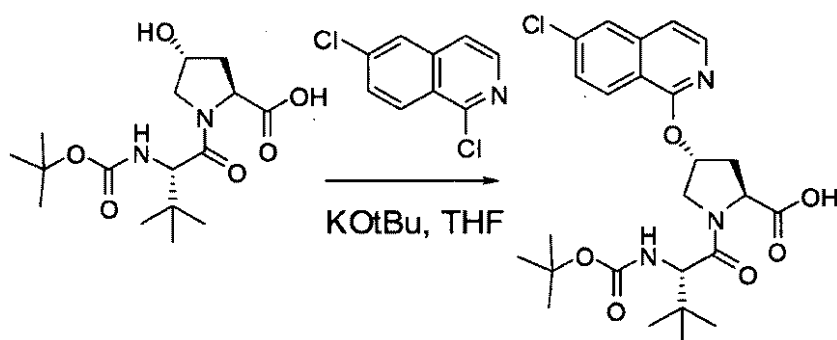
MHz) δ 10.31 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.52–4.45 (m, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 2.57–2.49 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44–1.29 (m, 12H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.65 (m, 2H); LCMS 実測値 800.4 $[M+H]^+$ 。

【0463】

(実施例 32)

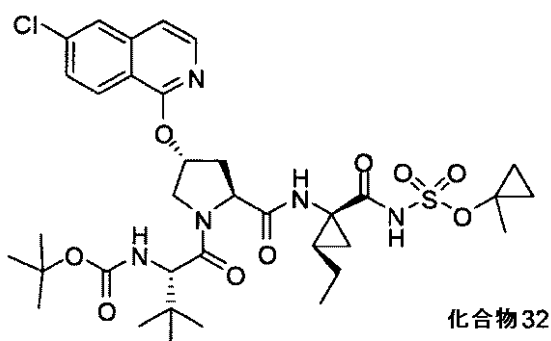
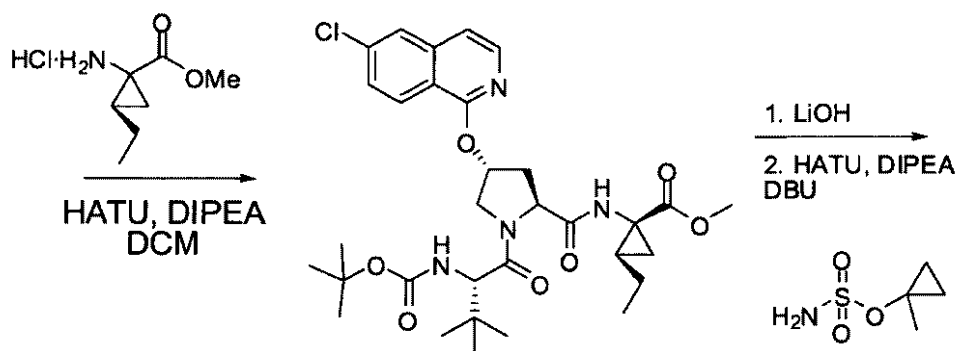
【0464】

【化142】



【0465】

【化143】



1, 6-ジクロロイソキノリンを、3-クロロ桂皮酸の使用を除いて実施例 16 に記載の方法にしたがって合成した。

【0466】

化合物 32 を、1, 6-ジクロロイソキノリンの使用を除いて化合物 31 の合成に記載

10

20

30

40

50

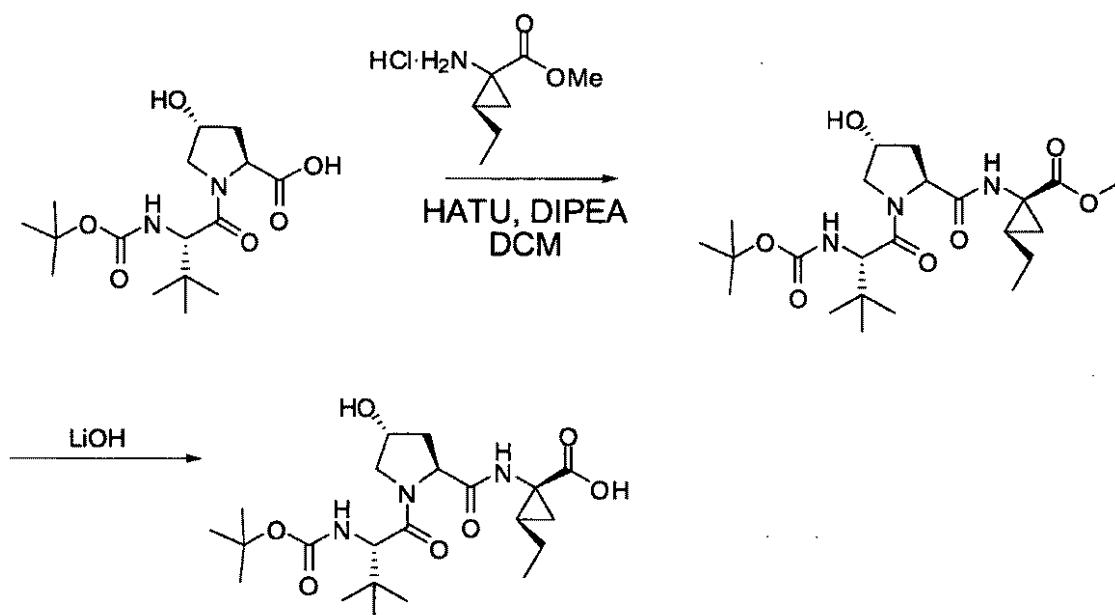
の方法にしたがって調製した。最終工程のために、規模に応じて調整した同一条件下で1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸(532mg、1.54mmol)を処理して、化合物32(107mg、28%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 10.34(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.73(s, 1H), 7.42(d, 1H), 7.18(d, 1H), 6.86(s, 1H), 5.89(s, 1H), 5.22(d, 1H), 4.53-4.42(m, 2H), 4.25(d, 1H), 4.04(d, 1H), 2.59-2.52(m, 2H), 1.72(s, 3H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.44-1.22(m, 12H), 1.04(s, 9H), 0.94(m, 3H), 0.65(m, 2H); LC MS実測値750.4 [M+H]⁺。

【0467】

(実施例33)

【0468】

【化144】



規模に応じて調整した同一条件下にて実施例26に記載のペプチドカップリング条件下で1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸(738mg、2.14mmol)を処理してエステルを得て、これを加水分解して1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸(565mg、64%)を得た。LCMS実測値456.0 [M+H]⁺。

【0469】

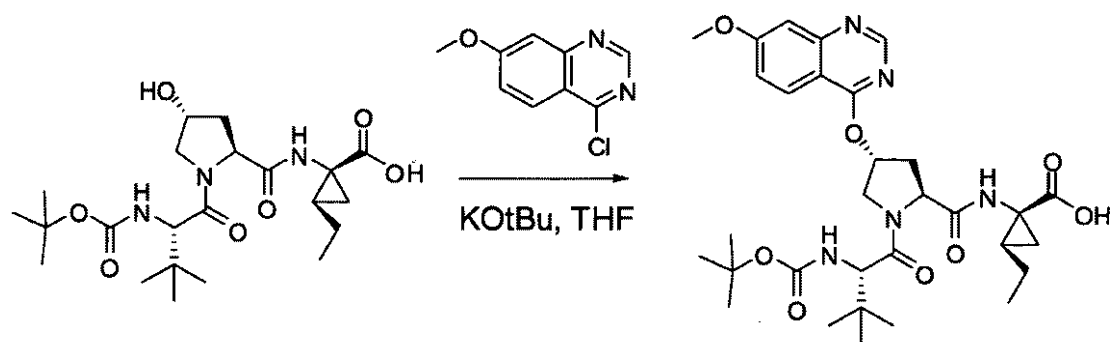
10

20

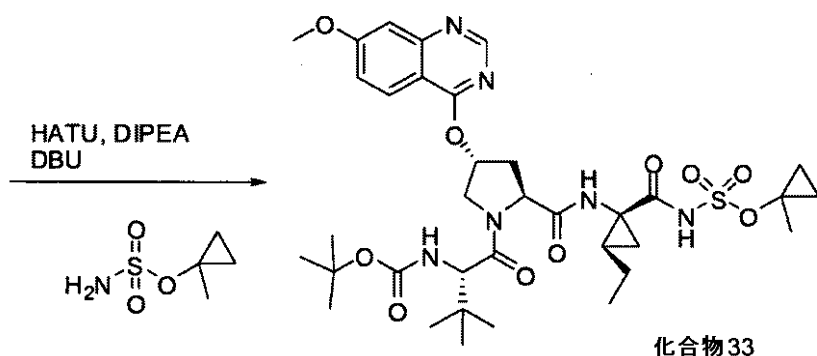
30

40

【化 1 4 5】



10



20

化合物 33 を、化合物 31 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル]-アミノ }-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 (300mg、0.659mmol) および 6-メトキシキナゾリン (J. Chem. Soc. 1947、890-894 に報告の方法によって合成) を処理して、化合物 33 (220mg、45%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.96 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.65-2.57 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.26 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.93 (m, 3H), 0.63 (m, 2H); LCMS 実測値 747.0 [M+H]⁺。

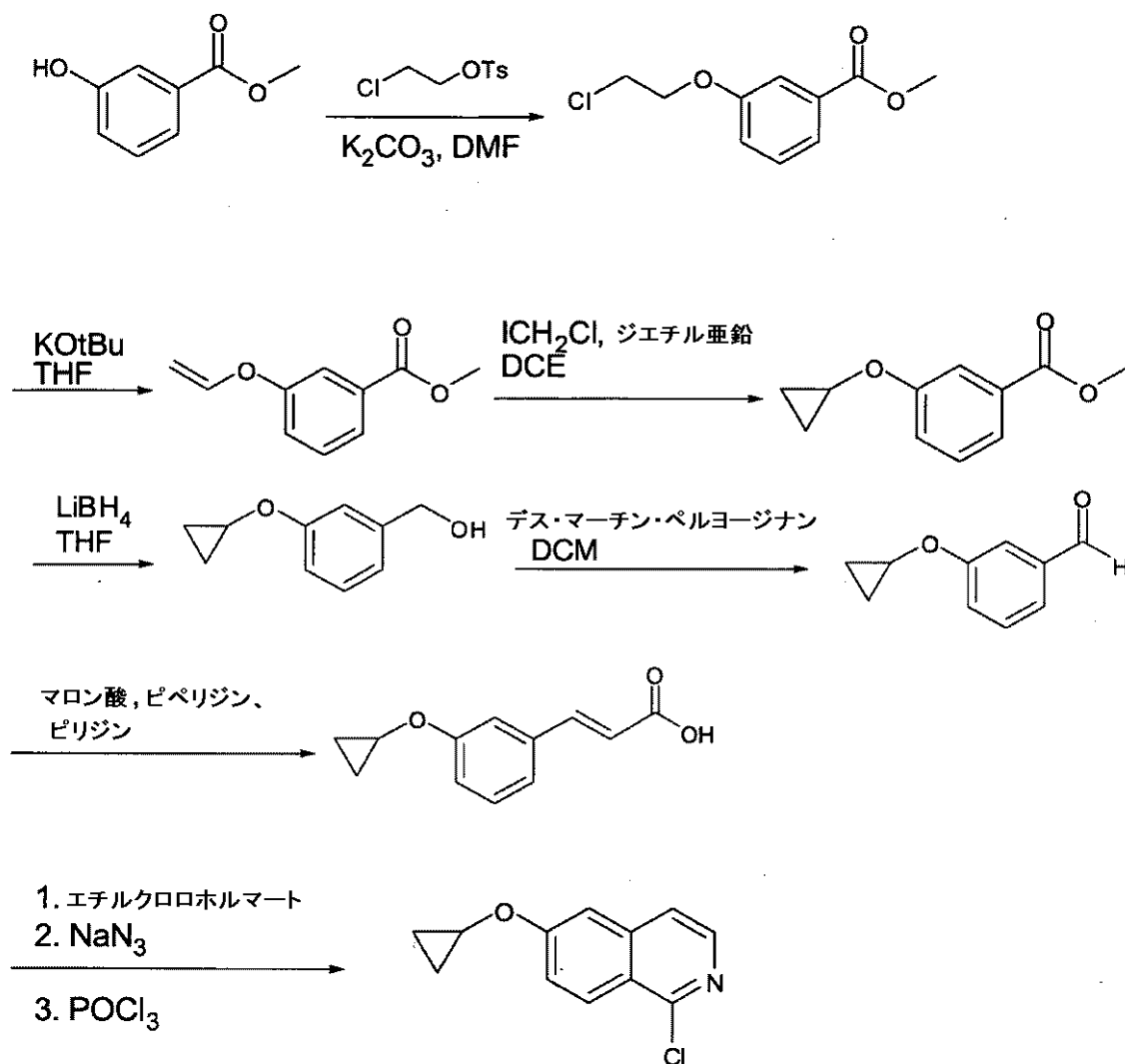
30

【0470】

(実施例 34)

【0471】

【化 1 4 6】



メチルー 3-ヒドロキシベンゾアート (25.0 g、164 mmol) を含む DMF (250 mL) の溶液に、 K_2CO_3 (45.4 g、328 mmol) および 2-クロロエチル p-トルエンスルホナート (39.3 g、167 mmol) を添加した。反応物を 65℃で 12 時間攪拌し、次いで、EtOAc および H_2O で希釈した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィ (0~100% CH_2Cl_2 / ヘキサン) によって精製して、透明の油状物として 25.0 g (71%) の所望の生成物を得た。

【0472】

クロリド (25.0 g、116 mmol) を THF (220 mL) に溶解し、次いで、KOtBu (16.3 g、145 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 18 時間攪拌し、次いで、EtOAc および H_2O で希釈した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィ (0~25% EtOAc / ヘキサン および 0~70% CH_2Cl_2 / ヘキサン) によって精製して、11.2 g (54%) の所望のエステルを得た。

【0473】

エステル (11.2 g、62.6 mmol) を含むジクロロエタン (310 mL) の溶液にクロロヨードメタン (17.0 mL、235 mmol) を添加し、次いで、0℃に冷却し、1M Et_2Zn / ヘキサン (117 mL、117 mmol) をゆっくり添加した。反応物を周囲温度で 100 分間攪拌し、次いで、1N HCl および DCM で希釈した

。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィ（30～100% CH_2Cl_2 ／ヘキサン）によって精製して、透明の油状物として9.77 g（81%）のメチル-3-シクロプロポキシベンゾアートを得た。

【0474】

メチル-3-シクロプロポキシベンゾアート（7.49 g、39.0 mmol）をTHF（135 mL）に溶解し、次いで、2 M LiBH_4 ／THF（58.5 mL、117 mmol）を添加した。反応物を50℃で1時間攪拌し、次いで、1.6 mLのMeOHを添加した。30分間の攪拌後、反応混合物を室温に冷却し、過剰なMeOHで反応を停止させた。溶液を濃縮し、EtOAcおよび H_2O で希釈した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、6.37 g（98%）の所望のアルコールを得た。

10

【0475】

アルコール（6.37 g、38.8 mmol）を含むジクロロメタン（194 mL）の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（18.7 g、42.7 mmol）を添加した。反応物を周囲温度で15分間攪拌した。溶液を、シリカでのカラムクロマトグラフィ（0～40% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、黄色の油状物として6.00 g（93%）のアルデヒドを得た。

【0476】

3-シクロプロポキシベンズアルデヒド（7.51 g、46.3 mmol）をピリジン（195 mL）に溶解し、次いで、マロン酸（19.3 g、185 mmol）およびピペリジン（6.86 mL、69.5 mmol）を添加した。反応物を2時間の還流で攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を氷冷6 N HCl に注ぎ、デキャントして溶液を回収した。溶液をDCMで希釈し、DCMで抽出した。抽出物および水層由来の固体を合わせ、2 N NaOH で塩基性化した。塩基性溶液をDCMで洗浄し、酸性化し、濾過して、白色固体として3-（3-シクロプロポキシフェニル）-アクリル酸を得た。 ^1H NMR（ CDCl_3 , 300 MHz） δ 7.77（d, 1H）, 7.36–7.09（m, 4H）, 6.44（d, 1H）, 3.77（m, 1H）, 0.81（m, 4H）。

20

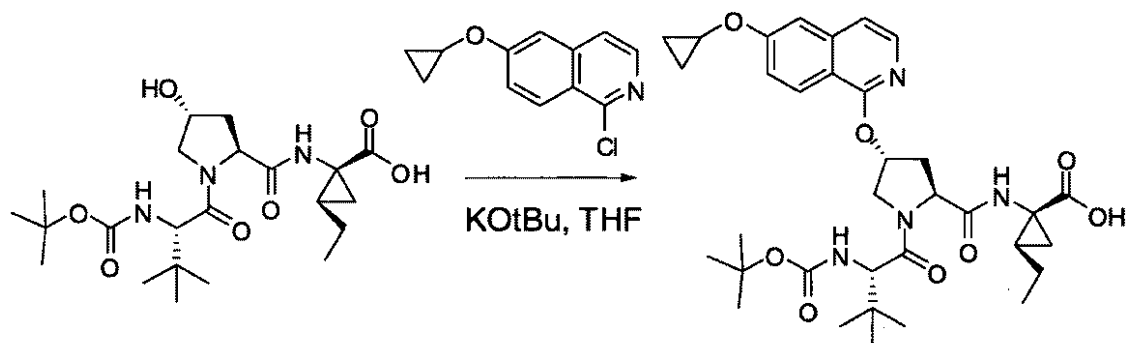
【0477】

1-クロロ-6-シクロプロポキシイソキノリンを、実施例16に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で3-（3-シクロプロポキシフェニル）-アクリル酸を処理して、1-クロロ-6-シクロプロポキシイソキノリンを得た。LCMS実測値220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

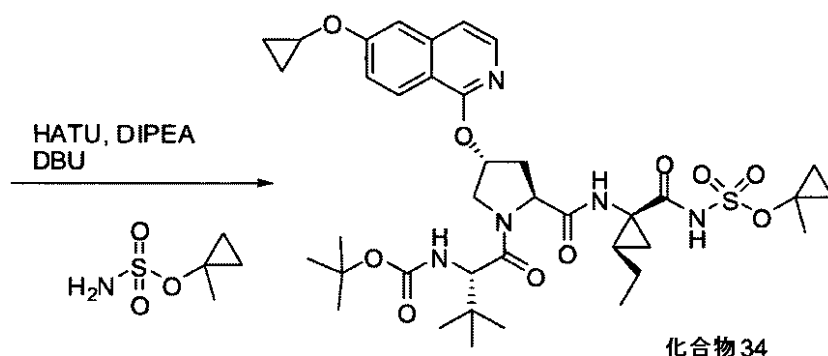
30

【0478】

【化 1 4 7】



10



20

化合物 34 を、1-クロロ-6-シクロプロポキシイソキノリンの使用を除いて化合物 31 の合成に記載の方法にしたがって調製した。最終工程のために、規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (200 mg、0.439 mmol) および 1-クロロ-6-シクロプロポキシイソキノリンを処理して、化合物 34 (220 mg、45%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.22-7.12 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (m, 3H), 0.90-0.80 (m, 4H), 0.61 (m, 2H); LCMS 実測値 772.0 [M+H]⁺。

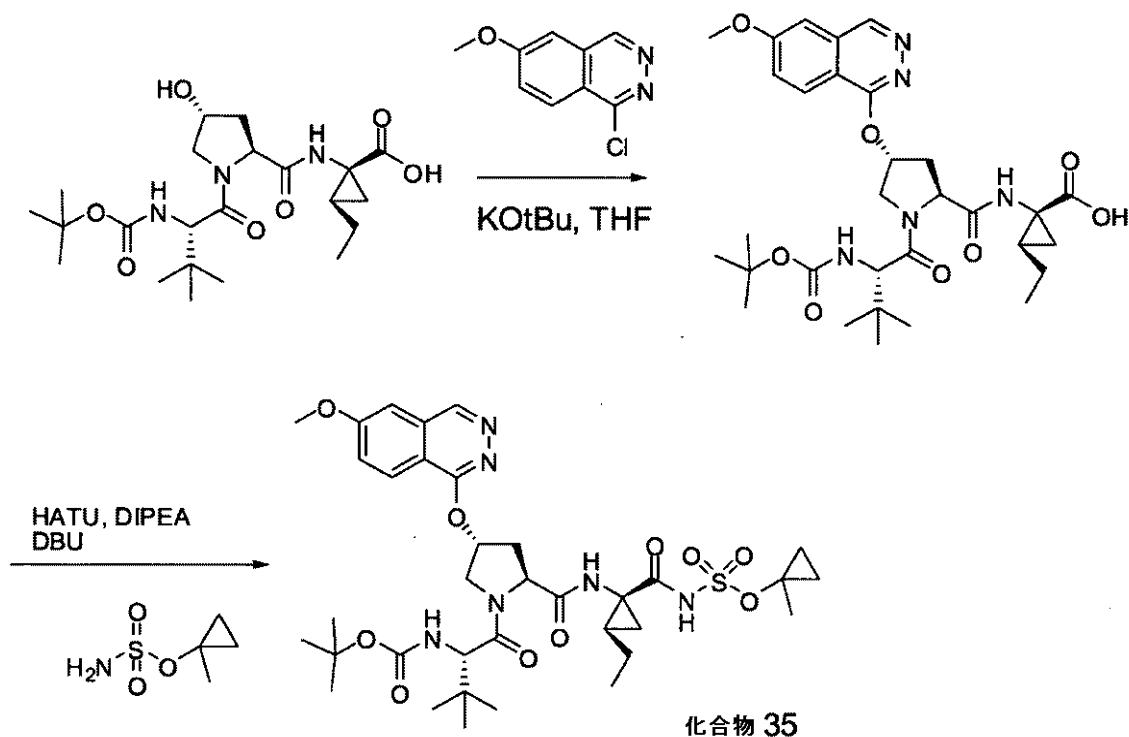
30

【0479】

(実施例 35)

【0480】

【化 1 4 8】



化合物 35 を、化合物 31 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (400mg、0.878mmol) および 1-クロロ-6-メトキシ-フタラジン (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 5-8 に報告の方法によって合成) を処理して、化合物 35 (107mg、16%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.22 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.15 (d, 1H), 4.05 (s, 4H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.92 (m, 3H), 0.61 (m, 2H); LCM S 実測値 747.3 [M+H]⁺。

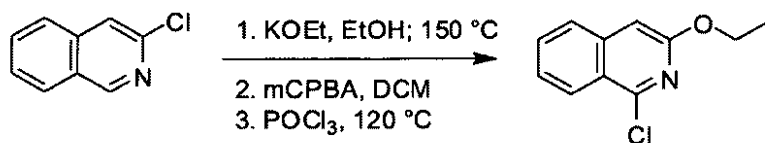
30

【0481】

(実施例 36)

【0482】

【化 1 4 9】



3-クロロイソキノリン (3.0、18mmol) をカリウムエトキシド (24% EtOH 溶液、10.6mL、27mmol) に溶解し、密封管中で 150 °C に 24 時間加熱した。冷却後、溶媒を真空下で除去し、残渣を pH 3 に到達するまで 1M HCl で処理した。次いで、飽和 NaHCO₃ 溶液をゆっくり添加して溶液 pH 8 に戻し、その後に CHCl₃ で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ

50

た。真空下での濃縮から得た残渣を、 SiO_2 でのカラムクロマトグラフィ（0～15% EtOAc 、 hex ）によって精製して、1.5 g（48%）の3-エトキシイソキノリンを得た。LCMS実測値174.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0483】

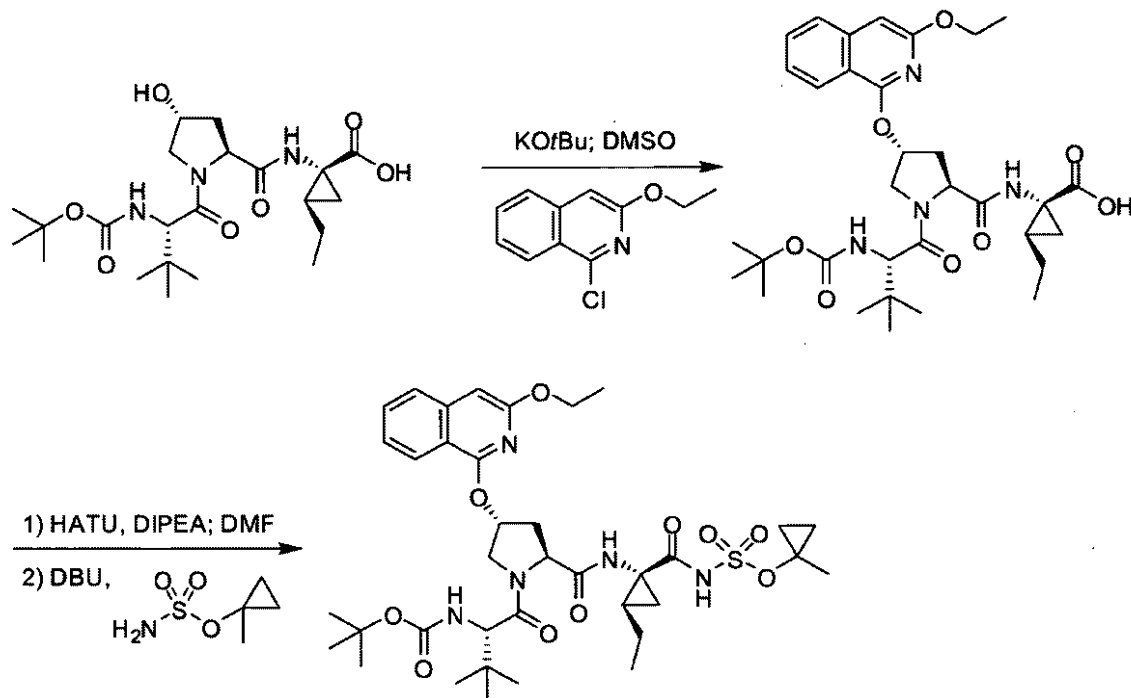
3-エトキシイソキノリン（1.5 g、8.7 mmol）を、0℃でDCM（45 mL）中に入れた。mCPBA（77%、4.1 g、18.3 mmol）をゆっくり添加し、得られた溶液を室温に一晩加温した。さらなるDCMを使用して反応物の体積を倍にし、1M NaOH で洗浄した。DCMでの分離および抽出後、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して、低融点の白色固体として3-エトキシイソキノリンN-オキシド（1.15 g、69%）を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS実測値190.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0484】

3-エトキシイソキノリンN-オキシド（1.15 g、6.1 mmol）を、室温で POCl_3 （5 mL）に入れ、次いで、 Ar 雰囲気下にて120℃に2時間加熱した。室温への冷却後、反応物を CHCl_3 で希釈し、氷水（20 mL）に注ぎ、得られた溶液を氷浴に入れ、強く攪拌しながらpH10まで10M NaOH で処理した。 CHCl_3 での抽出後、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥させた。真空下での濃縮後、 SiO_2 （3～15% EtOAc/hex ）での精製により、0.51 g（40%）の1-クロロ-3-エトキシイソキノリンを得た。LCMS実測値208.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0485】

【化150】



化合物 36

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸（実施例33を参照のこと）、0.21 g、0.46 mmol）を DMSO （4 mL）中で希釈し、カリウムtert-ブトキシド（0.26 g、2.3 mmol）にて室温で30分間処理した。1-クロロ-3-エトキシイソキノリン（0.100 g、0.48 mmol）を添加し、溶液を一晩熟成させた。氷水を添加し、その後に溶液がpH3に到達するまで1M HCl を添加した。 EtOAc での抽出後、合わせた有機

物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、その後に真空下で濃縮した。得られた残渣を分取HPLCによって精製して、白色固体として0.127g (42%)の1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル)-4- (3-エトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を得た。LCMS実測値626.90 [M⁺]。

【0486】

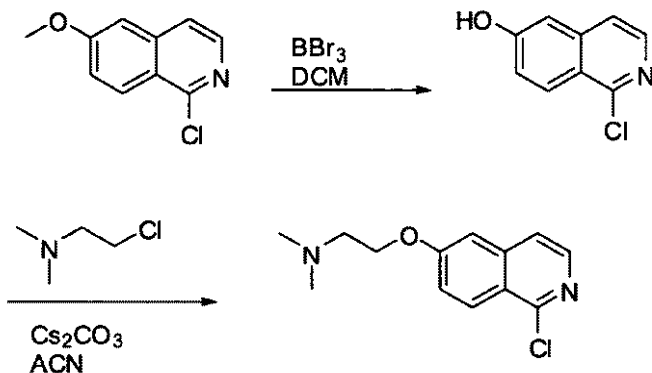
実施例33由来の化合物33と同様に規模に応じて適切に調整した類似の条件下で1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル)-4- (3-エトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (0.13g、0.20mmol) およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル (0.061g、0.41mmol) を処理して、白色粉末として化合物36 (0.114g、74%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.06 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.55 (t, 1H); 7.26 (t, 1H); 6.60 (s, 1H); 5.86 (s, 1H); 4.54 (m, 1H); 4.45 (d, 1H); 4.38-4.20 (m, 3H); 4.09 (d, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.66-1.48 (m, 4H); 1.44 (t, 3H); 1.38-1.16 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.68 (m, 2H)。LCMS実測値760.2 [M+H]⁺。

【0487】

(実施例37)

【0488】

【化151】



1-クロロ-6-メトキシ-イソキノリン (2g、10.3mmol) を含むDCM (60ml) の溶液に BBr_3 (4.9ml、51.6mmol) を含む10mL THFを添加し、反応物を50℃に一晩加熱した。反応物を0℃に冷却し、クエンチとして30倍体積のメタノールを添加した。溶媒を除去して、褐色固体として2.87g (99%超) の1-クロロ-イソキノリン-6-オールを得た。LCMS実測値180.36 [M+H]⁺。

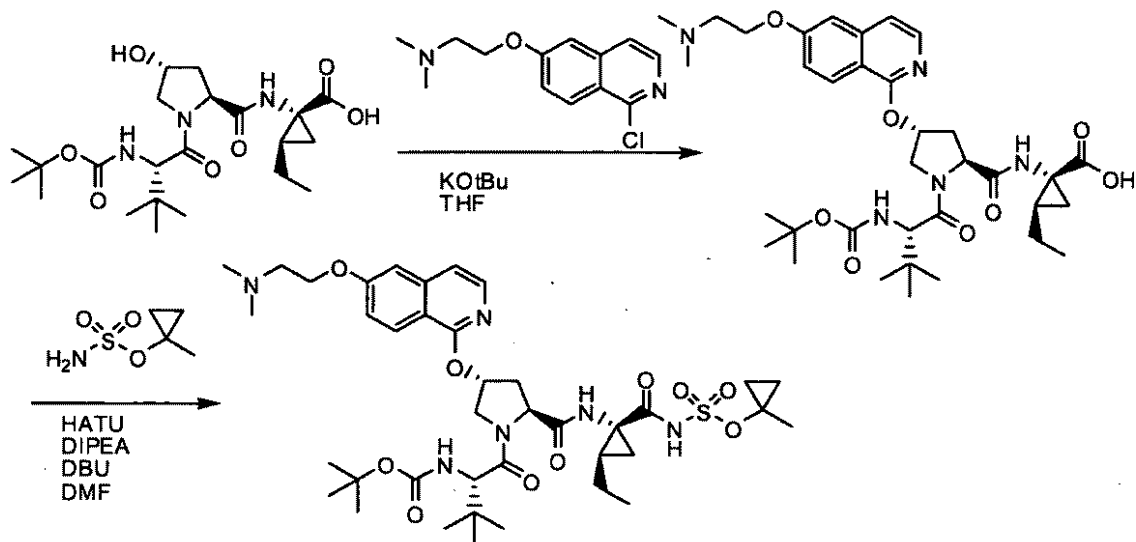
【0489】

1-クロロ-イソキノリン-6-オール (300mg、1.67mmol) を含むアセトニトリル (16ml) 溶液に、(2-クロロ-エチル)-ジメチルアミン (289mg、2.0mmol) および炭酸セシウム (1.2g、3.67mmol) を添加した。反応物を65℃で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機溶液を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相HPLCを使用して精製して、白色無定形固体として505mg (83%) の[2-(1-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-エチル]-ジメチルアミンを得た。LC

MS実測値 251.04 [M+H]⁺.

【0490】

【化152】



化合物 37

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (321mg、0.71mmol) を含む THF (3mL) の溶液に、1M KOtBu を含む THF (3.9mL) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、[2- (1-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ) -エチル] -ジメチルアミン (283mg、0.78mmol) を THF (3mL) 中に添加し、反応物を 50℃ に約 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、1N HCl で反応を停止させ、溶媒を除去した。粗物質を、逆相 HPLC によって精製して、白色固体として 94.3mg (17%) の中間体 1- ({1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -イソキノリン-1-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を得た。

【0491】

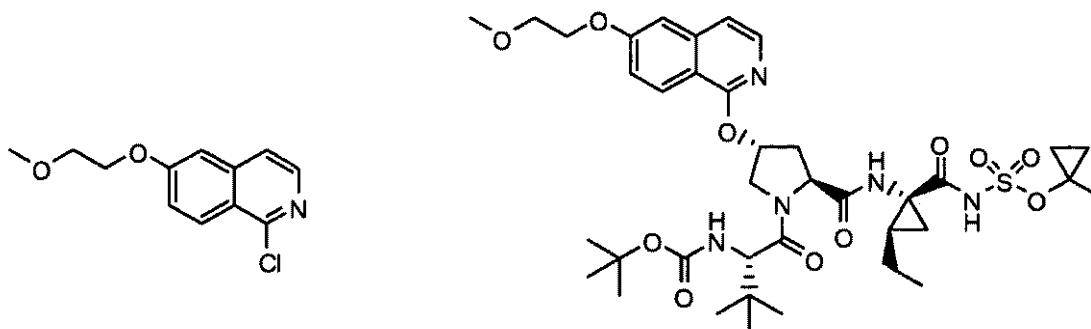
1- ({1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- [6- (2-ジメチルアミノ-エトキシ) -イソキノリン-1-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (101mg、0.13mmol) を DMF (4mL) およびジイソプロピルエチルアミン (56μL、0.32mmol) に溶解し、これに HATU (73mg、0.19mmol) を添加した。次いで、この反応混合物に、DBU (77μL、0.52mmol) およびスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (39mg、0.26mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応物を水およびアセトニトリルで希釈し、逆相クロマトグラフィによって精製して、白色無定形固体として 61.1mg (52%) の化合物 37 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.11 (m, 1H); 7.90 (d, J=6Hz, 1H); 7.23 (m, 3H); 5.81 (2, 1H); 4.47 (m, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.22 (s, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.64 (m, 2H); 3.27 (s, 3H); 2.98 (s, 6H); 2.58 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.53 (m, 4H); 1.26 (s, 9H); 1.67 (m, 9H); 0.96 (m, 12H); 0.64 (s, 2H)。LCMS 実測値 803.14 [M+H]⁺。

【0492】

(実施例 38)

【0493】

【化153】



化合物 38

1-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)-イソキノリンを、1-ブロモ-2-メトキシエタンに(2-クロロエチル)-ジメチルアミンを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例37に示す[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)-エチル]-ジメチルアミンについて記載の方法にしたがって調製した。化合物をEtOAcで抽出し、飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、逆相精製を使用して濃縮して、褐色固体として454mg(90%)の所望の化合物を得た。LC/MS: m/z 238.10 [M+H]⁺。

【0494】

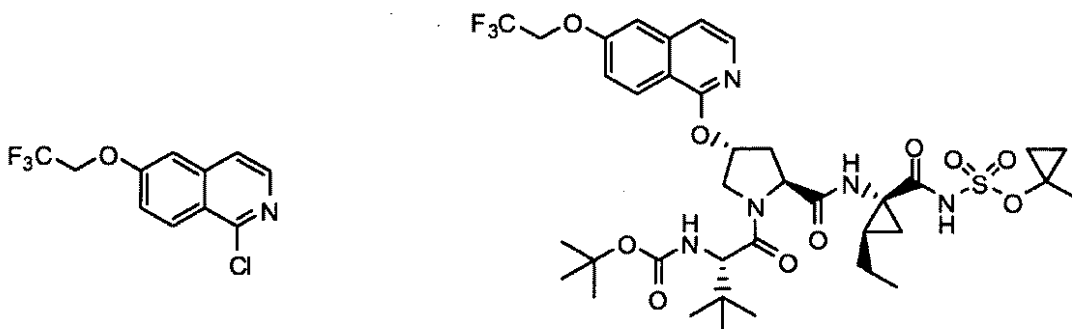
化合物38を、1-クロロ-6-(2-メトキシエトキシ)-イソキノリンに[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)-エチル]-ジメチルアミンを置き換え、規模に応じて調整した実施例37に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、白色無定形固体として89.6mg(69%)の所望の化合物である化合物38を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 8.07(d, 1H); 7.85(d, 1H); 7.19(m, 2H); 7.11(m, 1H); 5.78(s, 1H); 4.45(m, 2H); 4.21(m, 3H); 4.08(m, 1H); 3.77(m, 2H); 3.40(s, 3H); 2.53(m, 1H); 2.21(m, 1H); 1.64(m, 3H); 1.53(m, 3H); 1.24(m, 11H); 1.00(s, 9H); 0.92(m, 5H); 0.64(m, 2H)。LCMS実測値 789.94 [M+H]⁺。

【0495】

(実施例 39)

【0496】

【化154】



化合物 39

1-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-イソキノリンを、トリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルエステルに(2-クロロ-

10

20

30

40

50

エチル)ージメチルアミンを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例37に示す[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)ーエチル]ージメチルアミンについて記載の方法にしたがって調製した。化合物をEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、逆相精製を使用して濃縮して、白色固体として820mg(56%)の所望の化合物である1-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ーイソキノリンを得た。LCMS実測値262.34[M+H]⁺。

【0497】

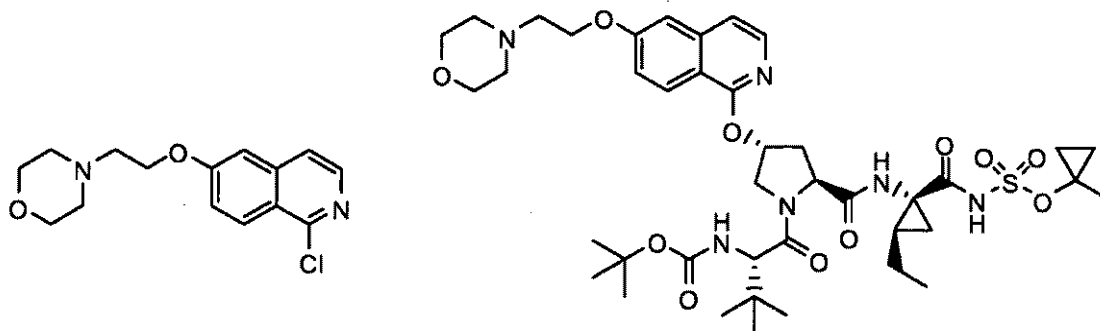
化合物39を、1-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ーイソキノリンに[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)ーエチル]ージメチルアミンを置き換え、規模に応じて調整した実施例37に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、白色無定形固体として104.3mg(18%)の所望の化合物である化合物39を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ8.13(d, J=9.6Hz, 1H); 7.90(d, J=5.7Hz, 1H); 7.26(m, 2H); 7.18(m, 1H); 5.80(s, 1H); 4.66(m, 2H); 4.44(m, 2H); 4.20(s, 1H); 4.02(m, 1H); 2.54(m, 1H); 2.22(m, 1H); 1.64(s, 3H); 1.54(m, 4H); 1.19(m, 12H); 0.96(m, 14H); 0.64(s, 2H)。LCMS実測値813.84[M+H]⁺。

【0498】

(実施例40)

【0499】

【化155】



化合物40

1-クロロ-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ーイソキノリンを、4-(2-クロロエチル)ーモルホリンに(2-クロロエチル)ージメチルアミンを置き換え、規模に応じて調整した実施例37に示す[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)ーエチル]ージメチルアミンについて記載の方法にしたがって調製して、白色固体として459.5mg(94%)の所望の化合物1-クロロ-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ーイソキノリンを得た。LCMS実測値293.09[M+H]⁺。

【0500】

化合物40を、1-クロロ-6-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)ーイソキノリンに[2-(1-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)ーエチル]ージメチルアミンを置き換え、規模に応じて調整した実施例37に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、白色無定形固体として128.5mg(13%)の所望の化合物である化合物40を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ8.17(d, J=8.4Hz, 1H); 7.94(d, J=5.6Hz, 1H); 7.26(m, 3H); 5.86(s, 1H); 4.55(m, 3H); 4.43(d, J=10.4Hz, 1H); 4.26(s, 1H); 4.10(m, 2H); 3.8(m, 2H); 3.73(m, 2H); 3.61(m, 2H); 3.36(m, 1H); 2.

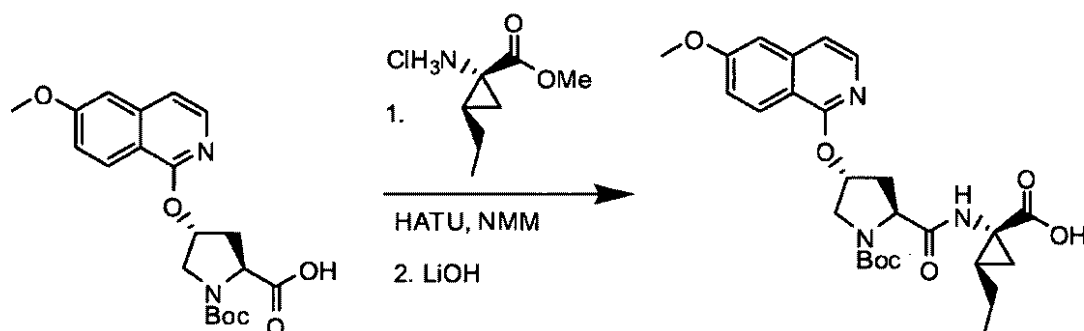
6.0 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.55 (m, 5H); 1.31 (s, 9H); 1.19 (m, 2H); 1.05 (m, 12H); 0.98 (m, 2H); 0.68 (s, 2H)。LCMS実測値845.07 [M+H]⁺。

【0501】

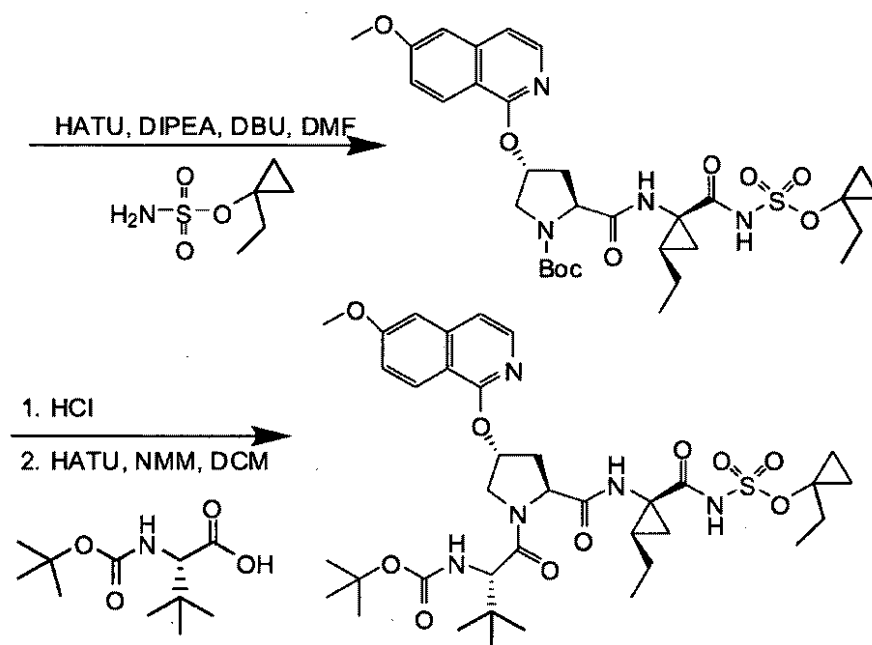
(実施例41)

【0502】

【化156】



10



20

30

化合物41

4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル (1.78 g、4.59 mmol) および1-アミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルのHCl塩 (0.605 g、3.37 mmol) を含むDMF (17 mL) の溶液に、HATU (1.938 g、5.09 mmol) およびNMM (1.9 mL、17.28 mmol) を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈した。得られたスラリーを、HCl水溶液 (1N) およびブラインで洗浄した。水層をEtOAcで抽出した。得られた有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (15→50% Hex/EtOAc) によって精製して、所望の中間体 (0.647 g、37%) を得た。LCMS実測値514.87 [M+H]⁺。

【0503】

実施例27に記載の方法にしたがって2-(2-エチル-1-メトキシカルボニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを加水分解して酸を得て、これを

40

50

さらに精製せずに使用した。

【0504】

1-エチルシクロプロパノール (Synthesis 1991, 234に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-エチル-シクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-エチル-シクロプロピルエステルを得た。

【0505】

2-[2-エチル-1-(1-エチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例27に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-エチル-シクロプロピルエステルの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-(1-カルボキシ-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.70mmol)を処理して、所望のアシルスルファマート(230mg、51%)を得た。LCMS実測値647.1[M+H]⁺。

【0506】

化合物41を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-エチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.36mmol)を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物41(89mg、12%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 9.15(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.11(d, 1H), 5.83(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.39(m, 1H), 4.23(m, 2H), 4.08(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.59(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.90(q, 2H), 1.60(m, 4H), 1.48(s, 3H), 1.26(s, 9H), 1.20-1.31(m, 3H), 1.09(t, 3H), 1.05(s, 9H), 0.98(m, 3H), 0.70(m, 2H); LCMS実測値760.4[M+H]⁺。

【0507】

(実施例42)

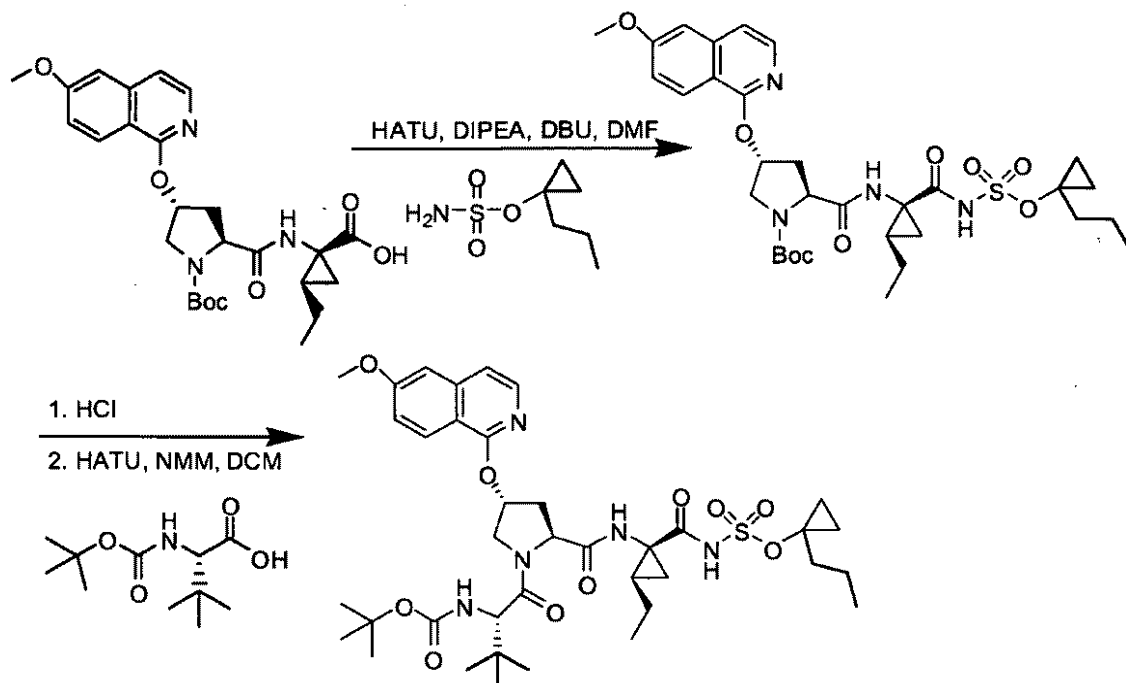
【0508】

10

20

30

【化 1 5 7】



1-プロピルシクロプロパノール (Synthesis 1991, 234に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルを得た。

【0509】

2-[2-エチル-1-(1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例27に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-(1-カルボキシ-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.50mmol)を処理して、アシルスルファマート(200mg、61%)を得た。LCMS実測値660.9[M+H]⁺。

【0510】

化合物42を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.30mmol)を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物42(26mg、11%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 9.12(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.29(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.13(d, 1H), 5.84(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.24(m, 2H), 4.09(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.59(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.83(t, 2H), 1.58(m, 4H), 1.48(q, 2H), 1.27(s, 9H), 1.20-1.31(m, 3H), 1.05(s, 9H), 0.98(m, 3H), 0.70(m, 2H); LCMS実測値774.0[M+H]⁺。

【0511】

(実施例43)

10

20

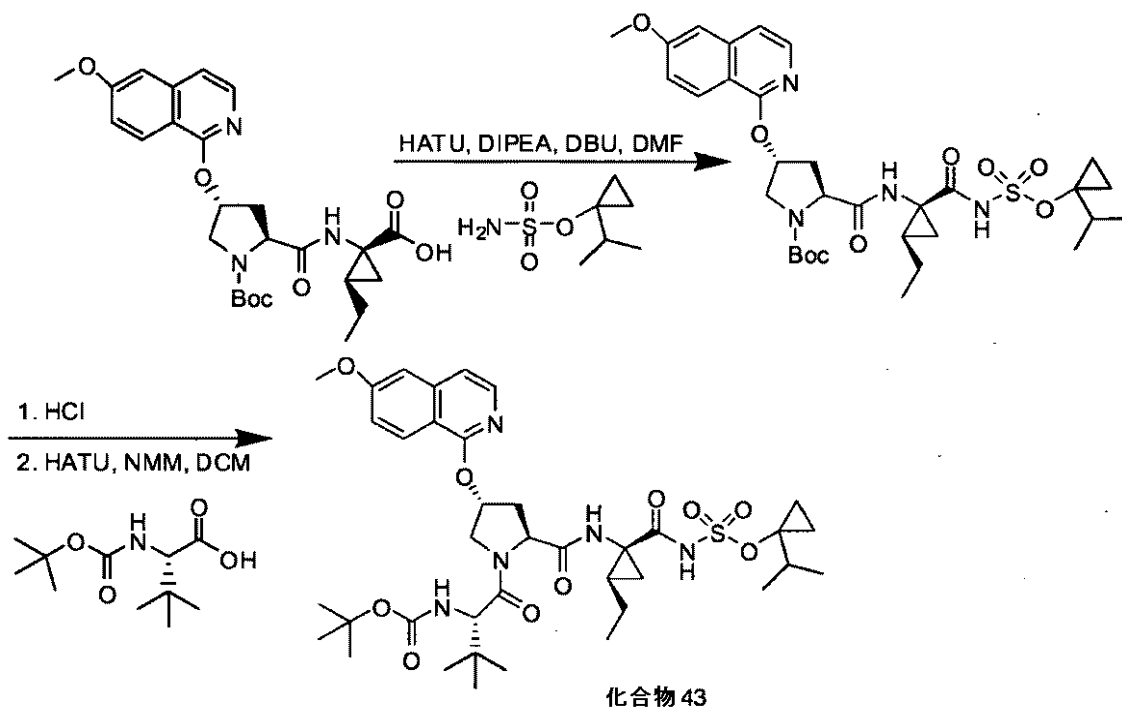
30

40

50

【0512】

【化158】



1-イソプロピルシクロプロパノール (Synthesis 1991, 234に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-イソプロピル-シクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-イソプロピル-シクロプロピルエステルを得た。

【0513】

2-[2-エチル-1-(1-イソプロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例27に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-イソプロピル-シクロプロピルエ

【0514】

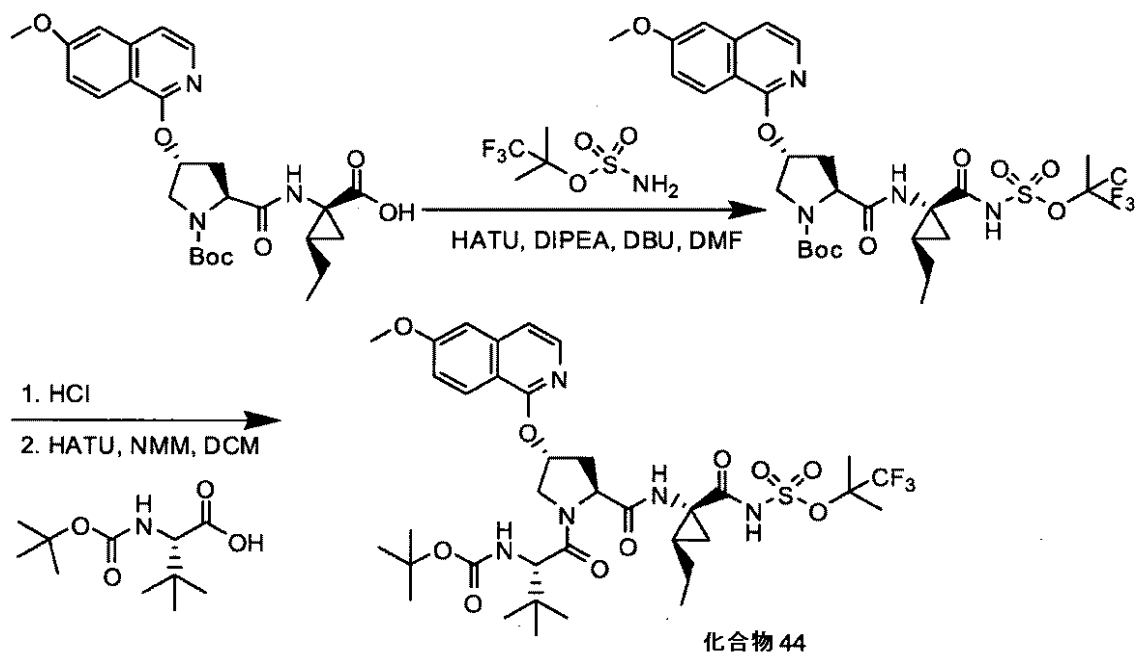
化合物43を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-イソプロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.19mmol)を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物43(57.8mg、7%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 9.12(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.20(s, 1H), 7.11(d, 1H), 5.84(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.25(m, 2H), 4.09(m, 1H), 3.94(s, 3H), 2.58(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.16(m, 1H), 1.57(m, 4H), 1.27(s, 9H), 1.20-1.31(m, 3H), 1.05(s, 9H), 1.00(m, 6H), 0.98(m, 3H), 0.78(m, 2H); LCMS実測値774.0[M+H]⁺。

【0515】

(実施例 4 4)

【0 5 1 6】

【化 1 5 9】



1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチル-プロパン-2-オールの使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステルを合成して、スルファミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステルを得た。

【0 5 1 7】

2-[2-エチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、実施例 2 7 に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステルの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 2-(1-カルボキシ-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2. 0 1 mmol) を処理して、アシルスルファマート (4 5 0 mg、6 5 %) を得た。LCMS 実測値 6 8 8. 9 [M+H]⁺。

【0 5 1 8】

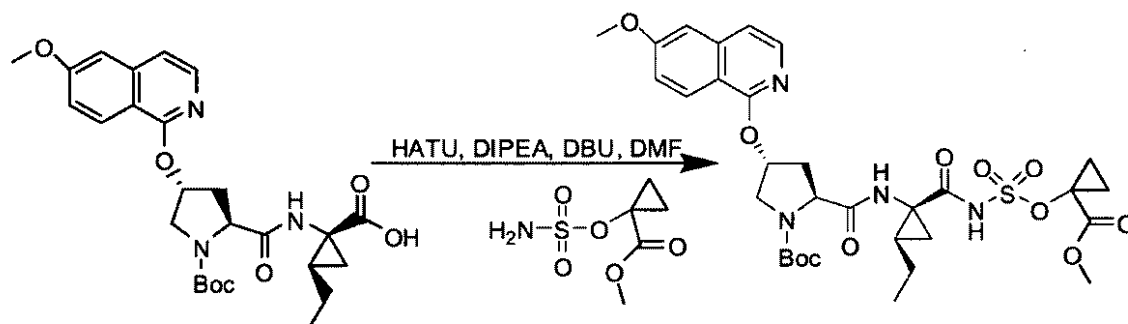
化合物 4 4 を、化合物 2 7 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 2-[2-エチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0. 1 5 mmol) を処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 4 4 (5 5 mg、4 6 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 3 0 0 MHz) 診断 δ 1. 8 1 (s, 3 H), 1. 8 0 (s, 3 H); LCMS 実測値 8 0 1. 9 [M+H]⁺。

【0 5 1 9】

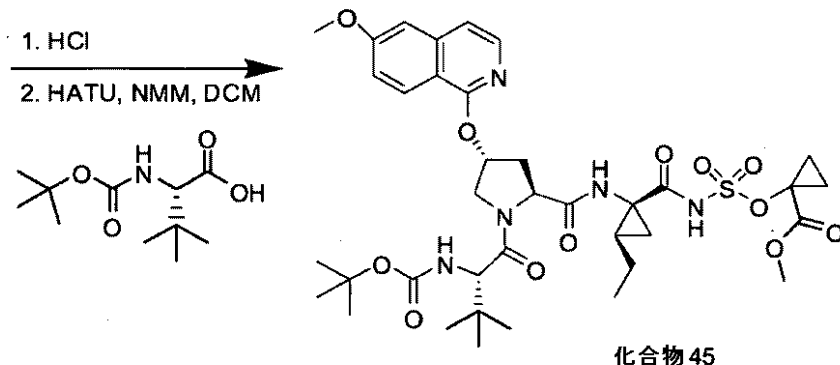
(実施例 4 5)

【0 5 2 0】

【化 1 6 0】



10



20

1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの使用を除いて実施例1の
 スルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがって1-スルファモイルオキ
 シ-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを合成して、1-スルファモイルオキシ
 シ-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た。

【0521】

2-[2-エチル-1-(1-メトキシカルボニル-シクロプロポキシスルホニルアミ
 ノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-
 1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、実施例2
 7に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸の使用を除いて規模に応じて調整
 した同一条件下で2-(1-カルボキシ-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-
 4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-
 ブチルエステル(0.10mmol)を処理して、1-スルファモイルオキシ-
 シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(40mg、60%)を得た。LCMS実測値
 676.2[M+H]⁺。

30

【0522】

化合物45を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調
 整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-メトキシカルボニル-シクロプロポキシ
 スルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ
 -イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエス
 テル(0.06mmol)を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物45(16
 .3mg、34%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz)診断δ3.79
 (s, 3H), 1.77(m, 2H), 1.72(m, 2H); LCMS実測値789.
 3[M+H]⁺。

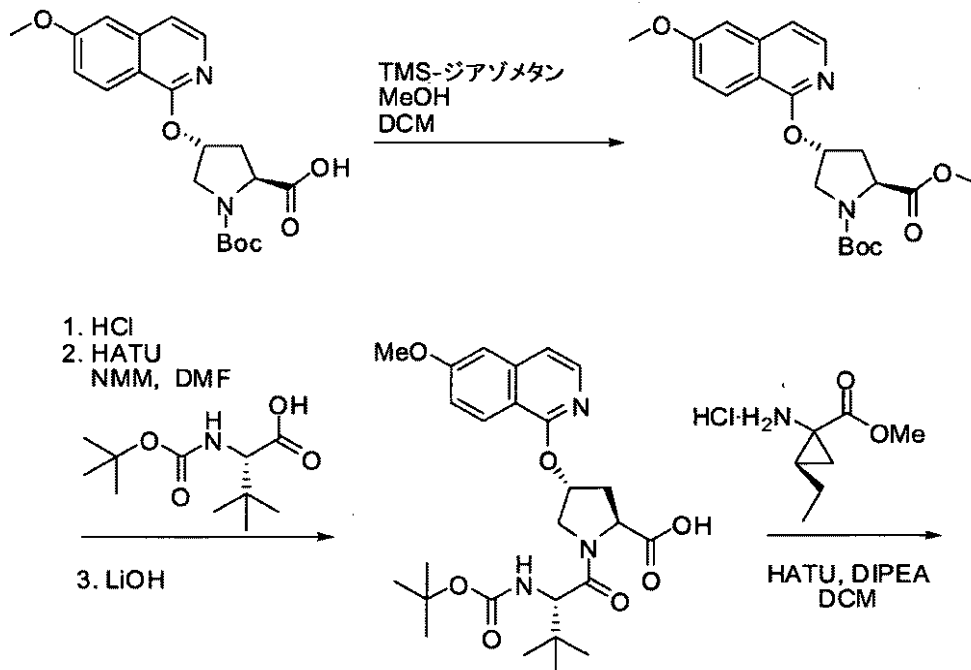
40

【0523】

(実施例46)

【0524】

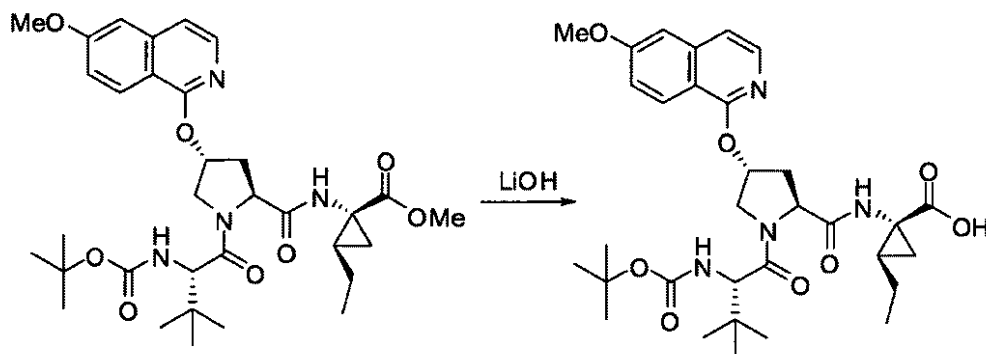
【化161】



10

【0525】

【化162】



30

2 Mの(トリメチルシリル) ジアゾメタンを含むヘキサン(6.44 mL、12.875 mmol)およびメタノール(6.44 mL)の溶液に、4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(5 g、12.875 mmol)を含むジクロロメタン(125 mL)の溶液を添加し、周囲温度で一晩攪拌した。真空下で溶媒を除去し、残渣を、フラッシュクロマトグラフィ(0~30% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、白色フォームとして3.94 g(76%)の所望の生成物を得た。LCMS実測値403.0 [M+H]⁺。

40

【0526】

4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(4.16 g、10.34 mmol)をHClを含むジオキサン(20 mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣をジメチルホルムアミドに溶解し、その後に4-メチルモルホリン(5.7 mL、51.7 mmol)、boc-L-tert-ロイシン(2.63 g、11.37 mmol)、およびHATU(5.9 g、15.51 mmol)を添加し、周囲温度で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、フラッシュクロマトグラフィ(0~40% EtOAc/ヘキサン)によって精

50

製して、白色固体として4.7 g (88%)の所望の生成物を得た。LCMS実測値516.0 [M+H]⁺。

【0527】

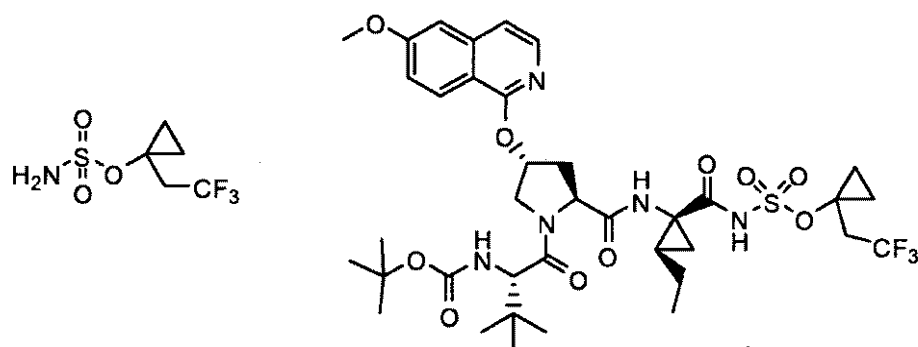
1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(4.7 g, 9.12 mmol)を含むテトラヒドロフランおよびメタノール(1:1, 100 mL)の溶液に、水酸化リチウム(800 mg, 33.4 mmol)の水溶液(25 mL)を添加した。反応物を周囲温度で1時間攪拌した。揮発物を真空下で除去し、溶液をEtOAcで希釈し、1M HClで酸性化した。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、白色フォームとして4.63 g (99%超)の生成物を得た。LCMS実測値502.1 [M+H]⁺。

【0528】

1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-エチルシクロプロパンカルボン酸を、化合物26の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸(2.31 g, 4.29 mmol)を処理して、所望のカルボン酸(2.57 g, 92%)を得た。LCMS実測値613.0 [M+H]⁺。

【0529】

【化163】



1-トリフルオロエチルシクロプロパノール(Synthesis 1991, 234に報告の方法によって合成)の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-トリフルオロエチルシクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-トリフルオロエチルシクロプロピルエステルを得た。

【0530】

化合物46を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸(200 mg, 0.308 mmol)およびスルファミン酸1-トリフルオロエチルシクロプロピルエステルを処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物46(99.1 mg, 40%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2

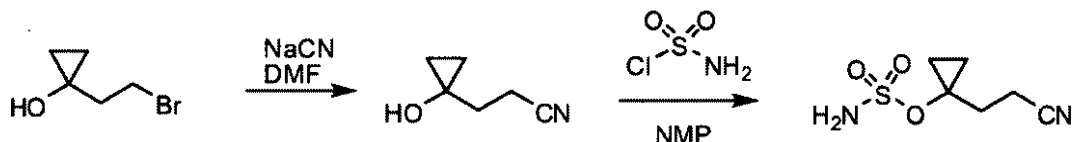
. 71 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.64–1.43 (m, 6H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.96–0.91 (m, 5H); LCMS 実測値 $[M+H]^+$ 。

【0531】

(実施例47)

【0532】

【化164】



10

1-(2-ブロモエチル)-シクロプロパノール (Eur. J. Org. Chem. 2003, 551 に記載の方法にしたがって合成) を含む DMF に NaCN を添加した。次いで、混合物を、70℃で4時間攪拌した。室温への冷却後、反応混合物を、140 mL の 0.5 M NaOH および EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、シリカでのカラムクロマトグラフィ (40~70% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、436 mg (32%) の 1-(2-シアノエチル)-シクロプロパノールを得た。

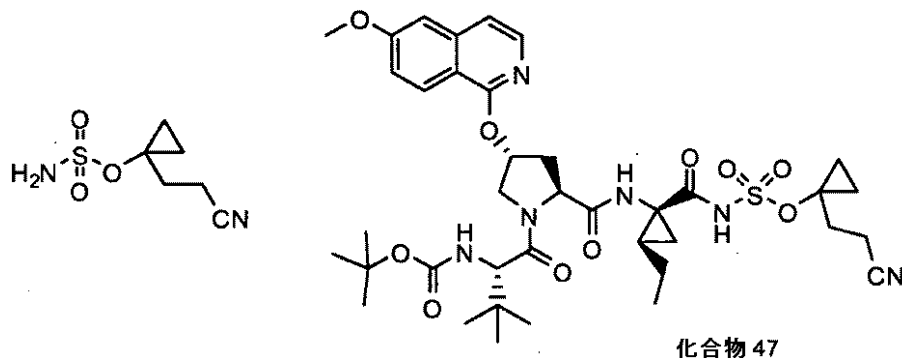
20

【0533】

1-(2-シアノエチル)-シクロプロパノール (JOC 1980, 45, 4129–35 に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってシクロプロピルスルファマートを合成して、スルファミン酸 1-(2-シアノエチル)-シクロプロピルエステルを得た。

【0534】

【化165】



30

化合物47を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (200 mg、0.308 mmol) およびスルファミン酸 1-(2-シアノエチル)-シクロプロピルエステルを処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物47 (100 mg、36%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.60

40

50

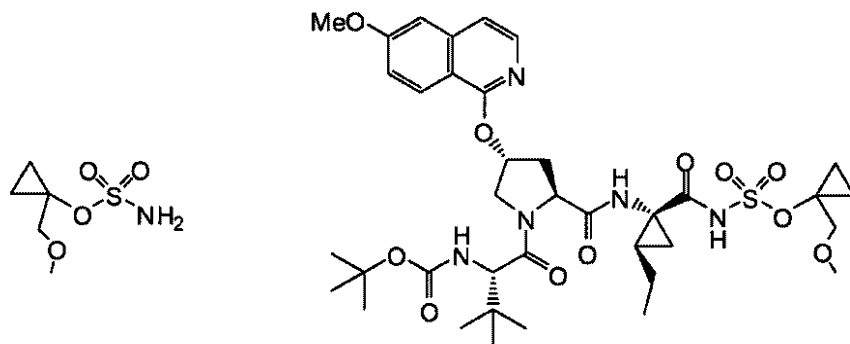
(m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.30 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.95 (m, 3H), 0.85 (m, 2H); LCMS実測値 784.9 [M+H]⁺。

【0535】

(実施例48)

【0536】

【化166】



化合物48

1-メトキシメチルシクロプロパノール (European Journal of Chemistry 2006, 5069に報告の方法によって合成) の使用を除いて実施例1のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸1-メトキシメチルシクロプロピルエステルを合成して、スルファミン酸1-メトキシメチルシクロプロピルエステルを得た。

【0537】

化合物48を、化合物27の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル) -4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボン酸 (0.49 mmol) を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物48 (70 mg、18%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.29 (s, 9H), 1.20-1.31 (m, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.89 (m, 2H); LCMS実測値 75.6 [M+H]⁺。

【0538】

(実施例49)

【0539】

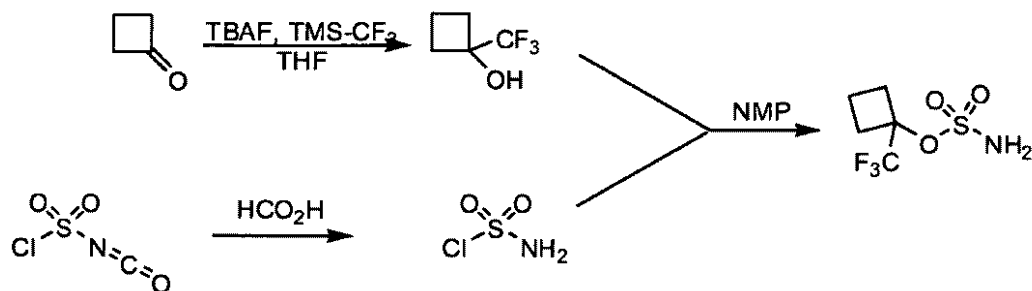
10

20

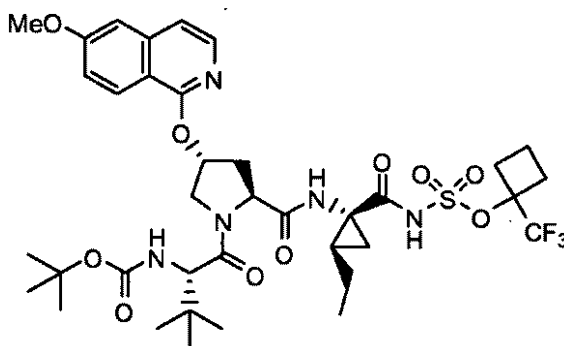
30

40

【化 1 6 7】



10



化合物 49

20

丸底フラスコに、20 ml THF、シクロブタノン (5 g、71 mmol)、および $\text{TMS}-\text{CF}_3$ (42.8 ml、86 mmol、2 M の THF 溶液) を充填した。攪拌混合物を 0°C に冷却し、TBAF (0.68 ml、0.68 mmol、1 M の THF 溶液) をゆっくり添加した。2 時間攪拌し、水で反応を停止させ、エーテルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた油状物を次の反応でそのまま使用した。

【0540】

1-トリフルオロメチル-シクロブタノールの使用を除いて実施例 1 のスルファミン酸フェニルエステル合成に記載の方法にしたがってスルファミン酸 1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステルを合成して、スルファミン酸 1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.85 (s, 2H), 3.40 (t, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.42 (t, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)。

30

【0541】

化合物 49 を、化合物 27 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル) -4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (0.33 mmol) を処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 49 (95 mg、12%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 診断 δ 3.14 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.88 (m, 1H); LCMS 実測値 813.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

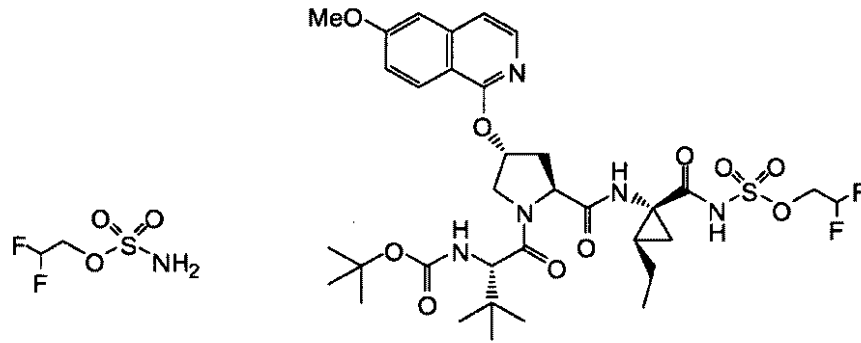
40

【0542】

(実施例 50)

【0543】

【化 1 6 8】



10

化合物 50

化合物 50 を、化合物 27 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1 - { [1 - (2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリル) - 4 - (6 - メトキシ - イソキノリン - 1 - イルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボニル] - アミノ } - 2 - エチル - シクロプロパンカルボン酸 (0 . 3 3 mmol) を処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 50 (1 2 0 mg 、 4 8 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD , 3 0 0 MHz) 診断 δ 6 . 1 1 (t , 1 H) , 4 . 5 1 (m , 2 H) ; LCMS 実測値 7 5 6 . 0 [M + H]⁺。

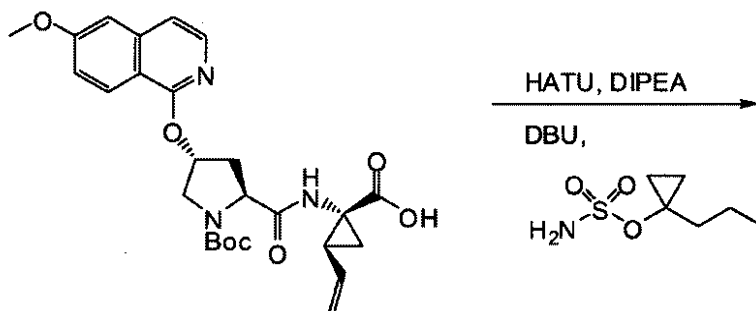
【 0 5 4 4 】

20

(実施例 5 1)

【 0 5 4 5 】

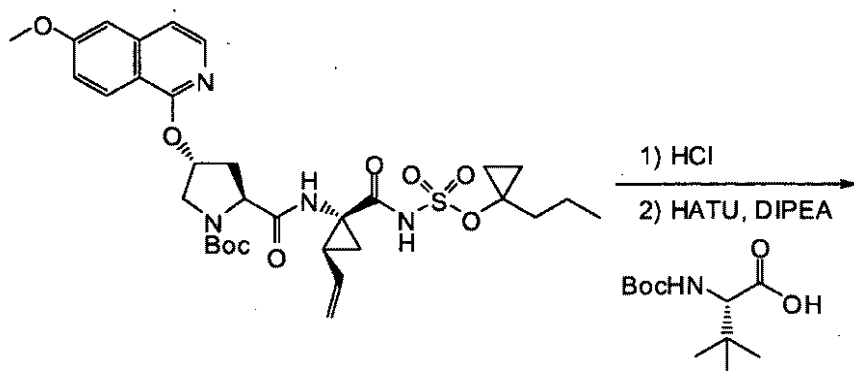
【化 1 6 9】



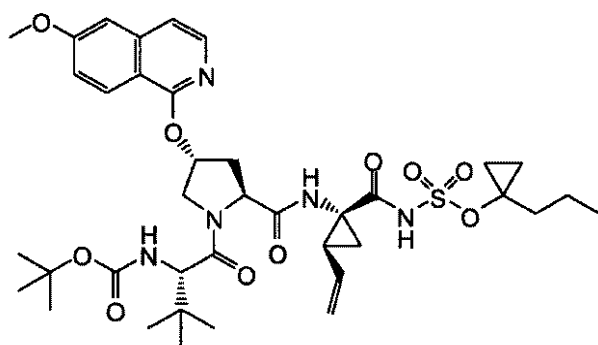
30

【 0 5 4 6 】

【化 170】



10



20

化合物 51

2- (1-カルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル) -4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.00 g, 2.01 mmol) を含むDMF (10 mL) の溶液に、HATU (1.14 g, 3.02 mmol, 1.5当量) およびDIPEA (0.52 mL, 2.98 mmol, 1.5当量) を添加した。溶液を室温で15分間攪拌後、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステル (0.71 mg, 4.00 mmol, 2当量) およびDBU (1.2 mL, 8.02 mmol, 4当量) を添加した。次いで、反応物をさらに15時間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、1M HCl水溶液およびブラインで2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。所望のスルファマートをEtOH/H₂Oから沈殿させて、4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ) -2- [1- (1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (520 mg, 39%) を得た。母液を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ (50→100% EtOAc/ヘキサン) によってさらに精製して、さらなるスルファマートを得た。EtOH/H₂Oからの沈殿により、4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ) -2- [1- (1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (244 mg, 18%) を得た。LCMS実測値659.0 [M+H]⁺。

30

40

【0547】

4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ) -2- [1- (1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを含むCH₂Cl₂ (0.9 mL) の溶液に、4M HClを含むジオキサン (4.5 mL) を添加した。溶液を室温で2時間攪拌後、真空下で濃縮した。粗アミンをCH₂Cl₂ (2.3 mL) に再溶解し、これにHATU (224 mg, 0.59 mmol, 1.25当量)、2-tert

50

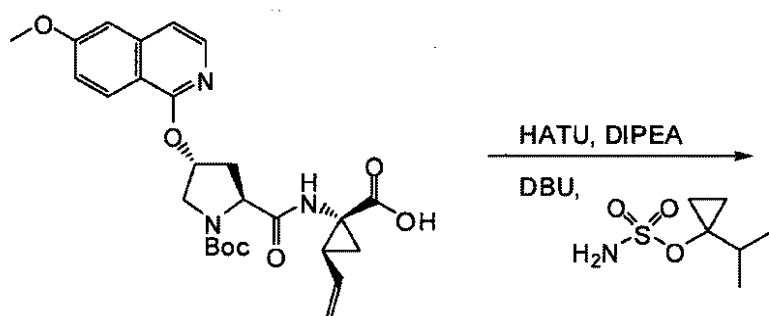
ーブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルー酪酸 (134 mg、0.58 mmol、1.25 当量)、および DIPEA (0.4 mL、2.29 mmol、5 当量) を添加した。得られた溶液を室温で 14 時間攪拌後、CH₂Cl₂ で希釈した。有機層を 1 M HCl 水溶液およびブラインで 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を EtOH/H₂O で粉碎し、化合物 51 (298 mg、84%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.79–1.89 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 実測値 772.09 [M+H]⁺。

【0548】

(実施例 52)

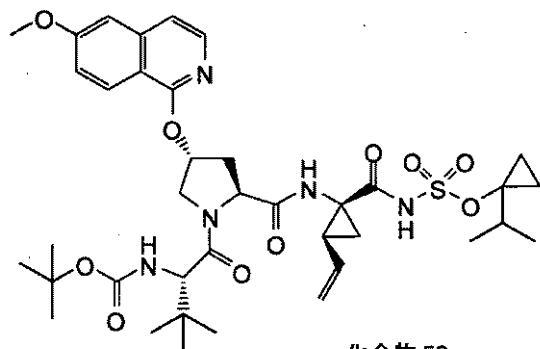
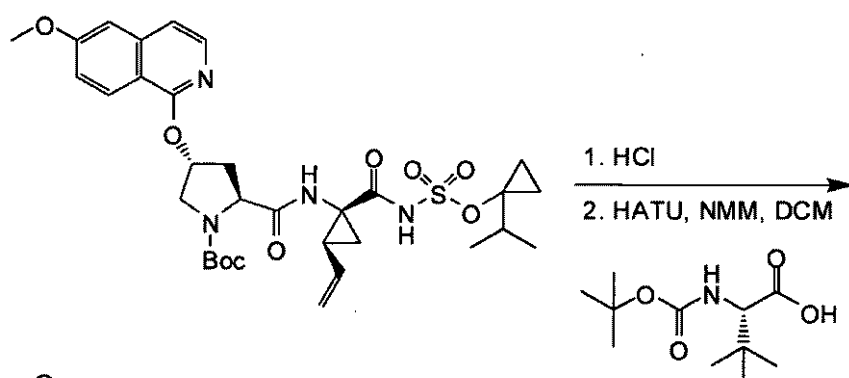
【0549】

【化171】



【0550】

【化172】



化合物 52

ービニルーシクロプロピルカルバモイル]ー4ー(6ーメトキシーイソキノリンー1ーイルオキシ)ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステルを、化合物51の合成に記載の方法にしたがって調製した。2ー(1ーカルボキシー2ービニルーシクロプロピルカルバモイル)ー4ー(6ーメトキシーイソキノリンー1ーイルオキシ)ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステルを、1ーイソプロピルシクロプロパノールを使用して実施例1中のスルファミン酸フェニルエステルの合成に記載の方法にしたがって合成したスルファミン酸1ーイソプロピルーシクロプロピルエステルで処理して、所望のスルファミン酸エステルを得た。

【0551】

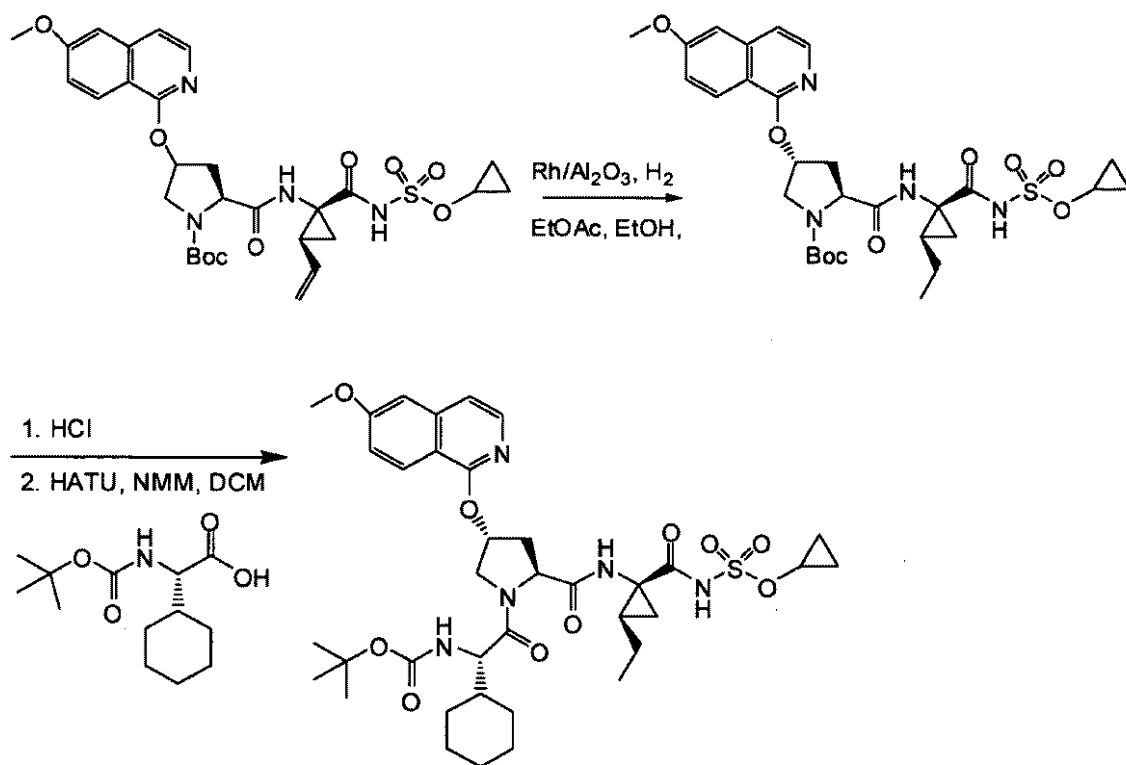
化合物52を、化合物51の合成に記載の方法にしたがって調製した。2ーtertーブトキシカルボニルアミノー3, 3ージメチルー酪酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2ー[1ー(1ーイソプロピルーシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)ー2ービニルーシクロプロピルカルバモイル]ー4ー(6ーメトキシーイソキノリンー1ーイルオキシ)ーピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチルエステル(320mg、0.49mmol)を処理して、白色固体として化合物52(150mg)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ9.25(s, 1H), 8.11(d, 1H), δ7.89(d, 1H), δ7.30(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.15(d, 1H), 5.84(m, 1H), 5.72(m, 1H), 5.29(m, 1H), 5.12(m, 1H), 4.53ー4.09(m, 4H), 3.94(s, 3H), 3.91(m, 1H), 2.27ー1.85(m, 4H), 1.481.27ー1.59(m, 10H), 1.07ー0.93(m, 15H), 0.77ー0.71(m, 5H)。LCMS実測値773[M+H]⁺。

【0552】

(実施例53)

【0553】

【化173】



化合物53

2ー(1ーシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニルー2ービニルーシクロプロピルカルバモイル)ー4ー(6ーメトキシーイソキノリンー1ーイルオキシ)ーピロリジン

－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩（181 mg、0.253 mmol）に、Rh/AlO₃（37.2 mg、5 wt %）を添加し、混合物をEtOAc（4.5 mL）およびEtOH（1.0 mL）に懸濁した。反応フラスコをH₂ガスでフラッシングし、反応物を水素雰囲気下にて室温で3時間撹拌した。反応物をシリジチップフィルター（0.45 μm）で濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、次いで、C-18 RP SPEカラム（Phenomenex Strata、1 g）で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカ（12 g、0～7 % MeOH/CH₂Cl₂）で精製して、2－（1－シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル－2－エチル－シクロプロピルカルバモイル）－4－（6－メトキシ－イソキノリン－1－イルオキシ）－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル（151 mg、83 %）を得た。LCMS実測値619.1 [M+H]⁺。

【0554】

2－（1－シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル－2－エチル－シクロプロピルカルバモイル）－4－（6－メトキシ－イソキノリン－1－イルオキシ）－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル（50 mg、0.08 mmol）をDCM（0.2 mL）に溶解し、HClを含むジオキサン（4 N、0.2 mL）を添加した。反応物を室温で2時間撹拌後、濃縮した。固体残渣をDCM（0.8 mL）に溶解し、*tert*－ブトキシカルボニルアミノ－シクロヘキシル－酢酸（23 mg、0.1 mmol）を添加し、その後にHATU（46 mg、0.12 mmol）およびNMM（0.027 mL、0.24 mmol）を添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応物をHCl（1 N）で中和し、H₂O（3 mL）とDCM（5 mL）との間で分配した。水層をDCM（2×5 mL）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を逆相HPLC（25～100 % CH₃CN/H₂O+0.1 % TFA）によって精製して、白色固体として化合物53を得た（44 mg、70 %）。

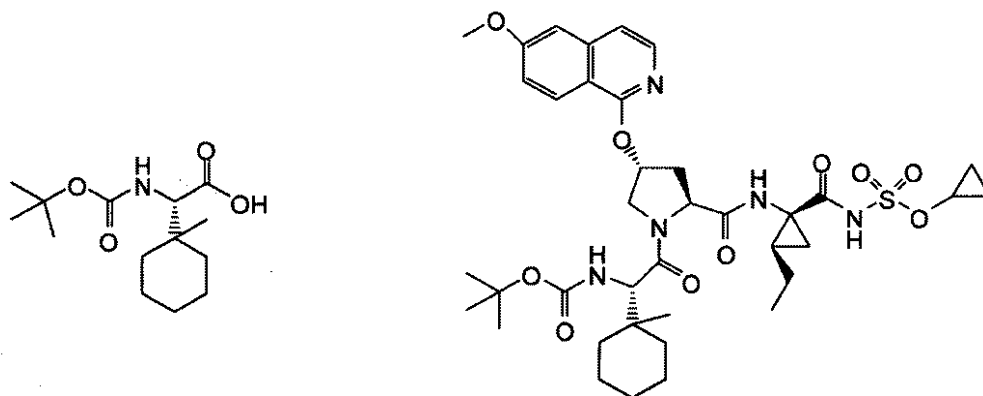
¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）：δ 9.24（s, 1H）, 8.15（d, 1H）, 7.89（d, 1H）, 7.31（d, 1H）, 7.23（s, 1H）, 7.14（d, 1H）, 5.84（m, 1H）, 4.54（m, 2H）, 4.31（m, 1H）, 4.06（m, 2H）, 3.94（s, 3H）, 2.60（m, 1H）, 2.34（m, 1H）, 2.05（m, 1H）, 1.83–1.62（m, 10H）, 1.24（s, 9H）, 1.06（s, 6H）, 1.10–0.96（m, 6H）, 0.77（m, 2H）。LCMS実測値759 [M+H]⁺。

【0555】

（実施例54）

【0556】

【化174】



化合物54

化合物54を、化合物53の合成に記載の方法にしたがって調製した。3 *tert*－ブトキシカルボニルアミノ－（1－メチル－シクロヘキシル）－酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2－（1－シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル－

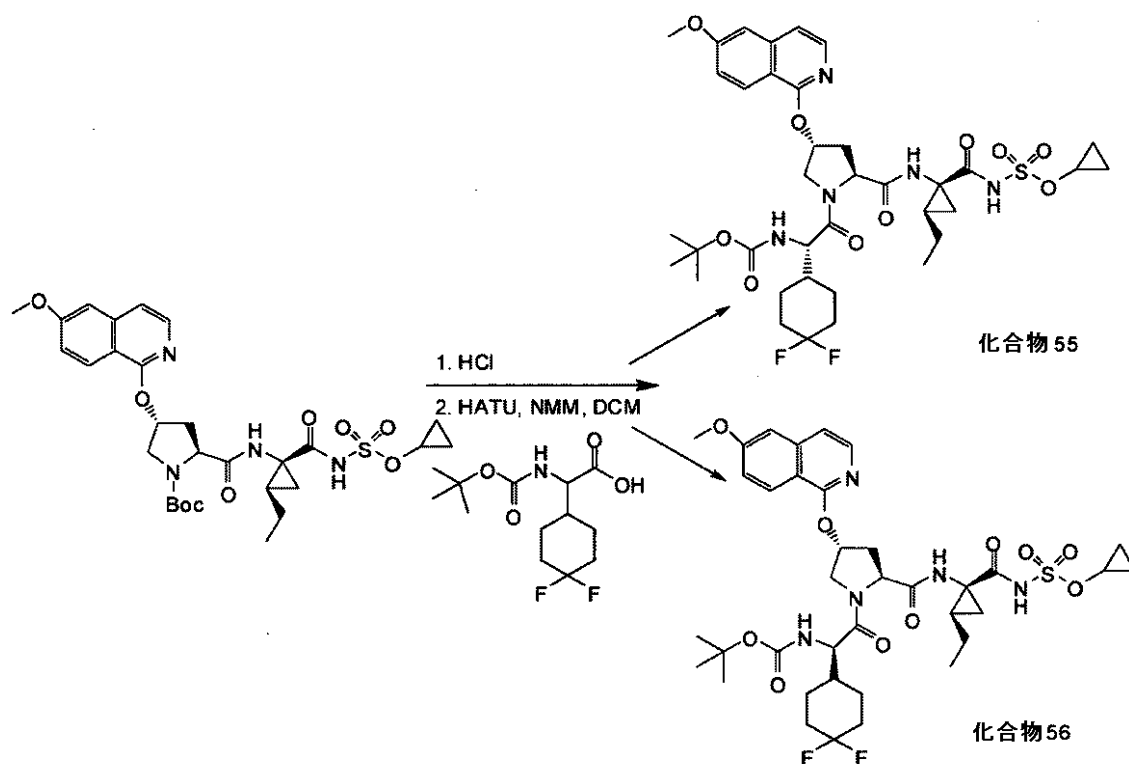
2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩(50mg、0.08mmol)を処理して、白色固体として化合物54を得た(40mg、65%)。¹H NMR(300MHz、CD₃OD): δ 9.11(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.85(m, 1H), 4.51(m, 2H), 4.29(m, 2H), 4.07(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.61(m, 1H), 2.28(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.61-1.13(m, 15H), 1.25(s, 9H), 1.06(s, 6H), 0.97(m, 3H), 0.76(m, 2H)。LCMS実測値773[M+H]⁺。

【0557】

(実施例55および56)

【0558】

【化175】



化合物55および56を、化合物53の合成に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-(1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩(50mg、0.08mmol)を処理して、共に白色固体として化合物55および化合物56を得た(キラルHPLC(Chiralpak AS-H、Heptane:エタノール80:20)によって精製)。化合物55についての¹H NMR(300MHz、CDCl₃): δ 8.80(m, 1H), 8.23(d, 1H), 7.96(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.25(m, 1H), 7.15(s, 1H), 6.04(s, 1H), 5.30(m, 1H), 4.67(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.13(m, 2H), 4.01(s, 3H), 2.71(m, 1H), 2.59(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.87-1.34(m, 13H), 1.25(s, 9H), 0.99-0.92(m, 6H), 0.76(s, 2H)。化合物56についての¹H NMR(300MHz、CDCl₃)

: δ 9.90 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.85–1.51 (m, 13H), 1.41 (s, 9H), 1.01 (m, 6H), 0.75 (s, 2H)。LCMS実測値795 [M+H]⁺。

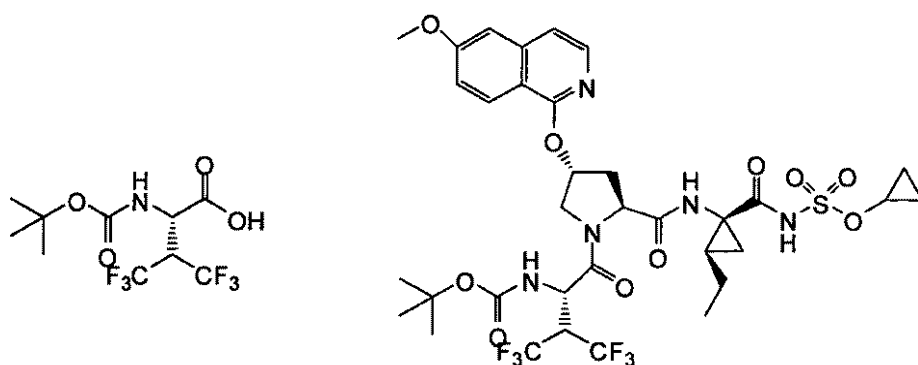
【0559】

(実施例57)

【0560】

【化176】

10



化合物57

20

化合物57を、化合物53の合成に記載の方法にしたがって調製した。2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4,4,4-トリフルオロ-3-トリフルオロメチル-酪酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-(1-シクロプロポキシスルホンアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩(100mg、0.16mmol)を処理して、白色固体として化合物57を得た(80mg、60%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 10.1 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99–6.82 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.53–4.10 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 2.68–2.46 (m, 2H), 1.71–1.46 (m, 4H), 1.21 (s, 9H), 0.99–0.92 (m, 6H), 0.73 (m, 2H)。LCMS実測値827 [M+H]⁺。

30

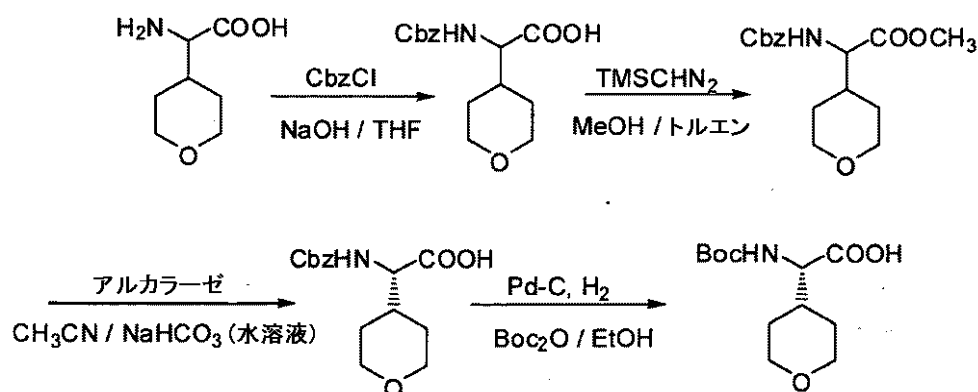
【0561】

(実施例58)

【0562】

40

【化 1 7 7】



10

アミノー（４－テトラヒドロピラニル）酢酸（３．１８ｇ、２０ｍｍｏｌ）を２Ｎ ＮａＯＨ（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、ベンジルクロロホルマート（３．６ｍＬ、２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１６時間攪拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出し、水層をＨＣｌ（６Ｎ）でｐＨ３に酸性化し、水層をＥｔＯＡｃ（５×３０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濃縮して、白色固体として粗カルバマートを得た（５．８ｇ、９９％）。

【０５６３】

20

ベンジルオキシカルボニルアミノー（テトラヒドロピラン－４－イル）－酢酸（５ｇ、１７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７７ｍＬ）およびトルエン（８．５ｍＬ）に溶解し、トリメチルシリジアゾメタン（２．０Ｍのヘキサン溶液）（３５ｍＬ）をゆっくり添加した。反応物を室温で２時間攪拌した。濃縮後、粗生成物を、シリカ（４０ｇ、２５～７５％ ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、白色固体としてメチルエステルを得た（４ｇ、７７％）。

【０５６４】

ベンジルオキシカルボニルアミノー（テトラヒドロピラン－４－イル）－酢酸メチルエステル（４ｇ、１３ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（４５ｍＬ）および０．２Ｍ ＮａＨＣＯ₃（９０ｍＬ）に溶解した。得られた溶液をアルカラゼ（１ｍＬ）で処理し、ＨＰＬＣによって決定した場合に約４７％のメチルエステルが消費されるまで反応混合物を室温で２４時間攪拌した。濃縮してアセトニトリルを除去した後、反応混合物をヘキサン（２×１００ｍＬ）で抽出し、水相を６Ｎ ＨＣｌでｐＨ３に酸性化し、溶液をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をＮａ₂ＳＯ₄で乾燥させ、濃縮して、所望のキラル酸（１．５ｇ、４０％）を得た。

30

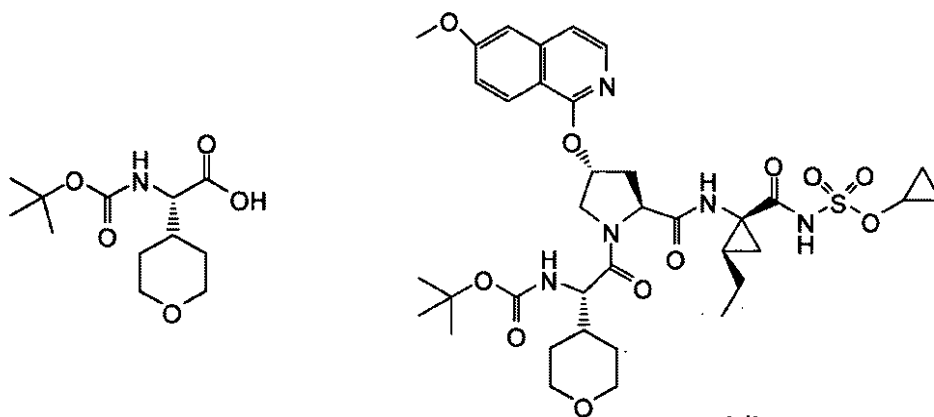
【０５６５】

ベンジルオキシカルボニルアミノー（テトラヒドロピラン－４－イル）－酢酸（９００ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（６０ｍＬ）１０％ Ｐｄ－Ｃ（３００ｍｇ）に溶解し、Ｂｏｃ₂Ｏ（８１０ｍｇ、３．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた溶液を、Ｈ₂バルーン下にて室温で２４時間攪拌した。セライトでの濾過後、エタノールおよび水で洗浄し、濃縮して全ての溶媒を除去して、中間体ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノー（テトラヒドロピラン－４－イル）－酢酸（６４０ｍｇ、８１％）を得た。

40

【０５６６】

【化 1 7 8】



化合物 58

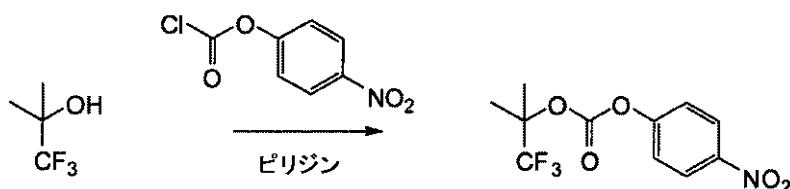
化合物 58 を、化合物 53 の合成に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 2-（1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル）-4-（6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ）-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩（50 mg、0.08 mmol）を処理して、白色固体として化合物 58 を得た（41 mg、66%）。¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）：δ 9.30（s, 1H），8.13（d, 1H），7.89（d, 1H），7.27（d, 1H），7.20（s, 1H），7.14（d, 1H），5.86（m, 1H），4.54（m, 2H），4.33（m, 1H），4.13（m, 2H），3.94（s, 3H），3.41（m, 2H），2.61（m, 1H），2.38（m, 1H），2.05（m, 1H），1.68-1.30（m, 12H），1.24（s, 9H），0.98（m, 6H），0.76（m, 2H）。LCMS 実測値 761 [M+H]⁺。

【0567】

（実施例 59）

【0568】

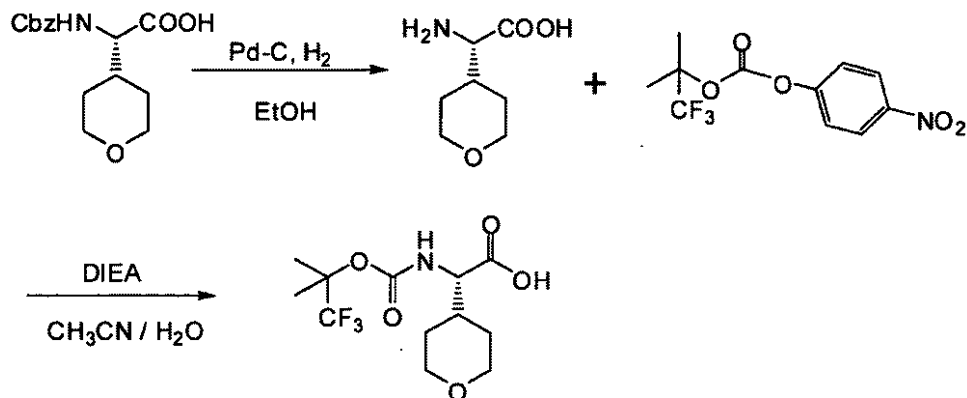
【化 1 7 9】



4-ニトロフェニルクロロホルマート（94.4 g、0.468 mol）を含む CH₂Cl₂（800 mL）の冷却溶液に、1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール（50 g、0.39 mol）を少しずつ添加した。溶液を 0℃ に維持しながら、ピリジン（75.7 mL、0.936 mol）を滴下した。添加の完了後、溶液を室温に加温した。12 時間の攪拌後、溶液を 1 N HCl 水溶液で酸性化し、水および飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の除去後、残渣を EtOAc/ヘキサン混合物（1：1）から結晶化した。固体を 2×シリカゲルと混合し、カラムクロマトグラフィ（CH₂Cl₂/ヘキサン、1：3）によって溶離して、白色固体として所望のカーボナートを得た（25 g、22%）。

【0569】

【化 1 8 0】



10

ベンジルオキシカルボニルアミノー（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸（500 mg、1.7 mmol）をEtOH（5 mL）に溶解し、10% Pd-C（90 mg）を添加した。得られた溶液を、H₂ バルーン下にて室温で2時間攪拌した。セライトでの濾過後、エタノールおよび水で洗浄し、濃縮して全ての溶媒を除去して、アミノ酸（244 mg、90%）を得た。

【0570】

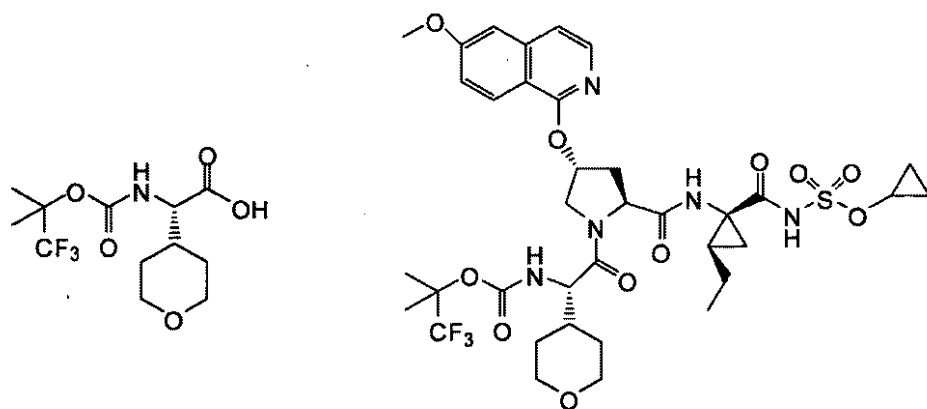
アミノー（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸（80 mg、0.5 mmol）をCH₃CN（5 mL）およびH₂O（1 mL）に溶解し、炭酸4-ニトロフェニルエステル2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル（175 mg、0.6 mmol）およびDIEA（88 μL、0.5 mmol）をゆっくり添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。濃縮後、EtOAcで希釈し、ブラインおよびH₂Oで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、粗生成物を、シリカ（12 g、25~75% EtOAc/ヘキサン）で精製して、淡黄色固体として中間体（テトラヒドロピラン-4-イル）-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ）-酢酸を得た（110 mg、70%）。

20

【0571】

【化 1 8 1】

30



化合物 59

40

化合物 59 を、化合物 53 の合成に記載の方法にしたがって調製した。（テトラヒドロピラン-4-イル）-（2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ）-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-（1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル）-4-（6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ）-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルのトリフルオロ酢酸塩（100 mg、0.16 mmol）を処理して、白色固体として化合物 59 を得た（85 mg、65%）。¹H NMR（300

50

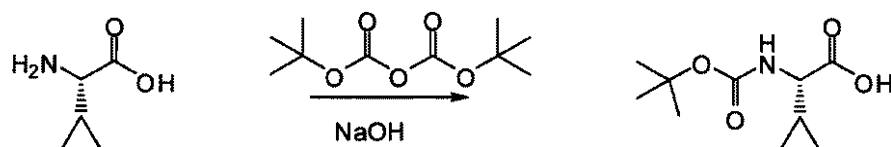
MHz, CDCl₃) : δ 10.2 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.77 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.77–1.28 (m, 13H), 0.98 (m, 6H), 0.76 (m, 2H)。LCMS実測値 815 [M+H]⁺。

【0572】

(実施例60)

【0573】

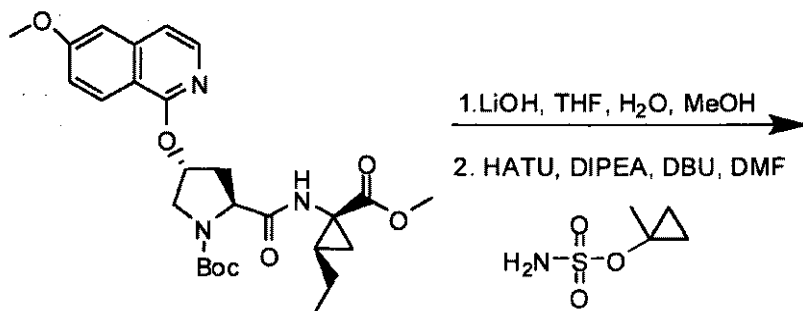
【化182】



L-シクロプロピルグリシン (500mg、4.34mmol) をNaOH水溶液 (2N、4.4mL) に溶解し、反応物を0℃に冷却した。ジ-tert-ブチルジカルボナート (1.14g、5.2mmol) を少しずつ添加し、反応物を0℃で0.5時間攪拌し、次いで、室温で2時間攪拌した。反応物を濃HClを使用して酸性化し、EtOAc (3×10mL) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗白色固体をEtOAcおよびヘキサン中で再結晶し、得られた白色固体であるtert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロピル-酢酸を、真空中で乾燥させた。LCMS実測値 213.8 [M-H]⁻。

【0574】

【化183】



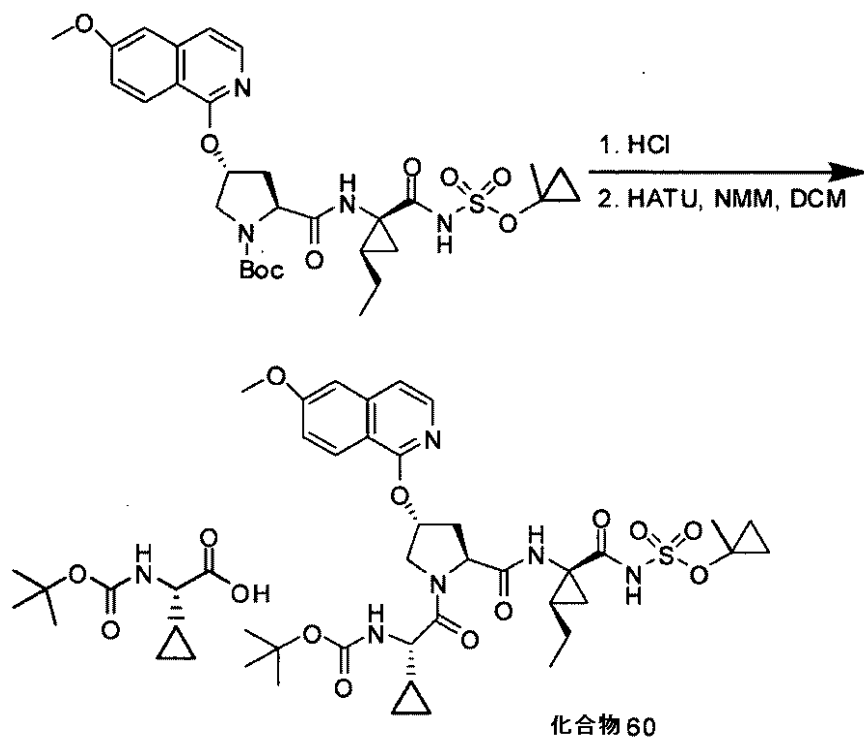
【0575】

10

20

30

【化 1 8 4】



2-〔2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロピルカルボニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.1g、6.1mmol)を、THF(36mL)およびMeOH(12mL)に溶解した。LiOH(730mg、30.5mmol)をH₂O(12mL)に溶解し、得られた溶液を反応フラスコに添加した。反応物を室温で16時間撹拌した。反応液をHCl(1N)で酸性化し、EtOAc(3×250mL)で抽出した。合わせた有機層をH₂O(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、その後高圧下で濃縮し乾燥させた。粗残渣をDMF(61mL)に溶解し、HATU(3.5g、9.2mmol)を添加し、その後ジイソプロピルエチルアミン(1.6mL、9.2mmol)および反応混合物を室温で30分間撹拌した。スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを添加し、その後DBU(3.65mL、24.4mmol)を添加し、反応物を室温で16時間撹拌した。反応物をHCl(1N)で酸性化し、EtOAc(3×250mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(1×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、シリカ(330g、50~80% EtOAc/ヘキサン)で精製し、DCM(5mL)およびヘキサン(20mL)で粉碎(triturated)して、白色固体としてアシルスルファマートを得た(2.3g、60%)。LCMS実測値633.1[M+H]⁺。

【0576】

2-〔2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロピルカルボニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(109mg、0.17mmol)をDCM(0.53mL)に溶解し、HClを含むジオキサン(4N、0.53mL)を添加した。反応物を室温で2.5時間撹拌後、濃縮した。固体残渣をDCM(1.7mL)に溶解し、tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロピル-酢酸(41mg、0.19mmol)を添加し、その後HATU(98.7mg、0.26mmol)およびn-メチルモルホリン(0.057mL、0.52mmol)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応物をHCl(1N)で中和し、H₂O(3mL)と

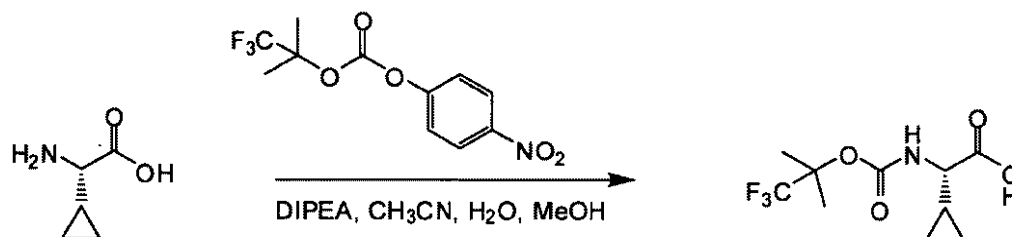
DCM (5 mL) との間で分配した。水層を DCM (2 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、シリカ (12 g、50 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) で精製し、次いで、逆相 HPLC (25 ~ 100% CH₃CN / H₂O + 0.1% TFA) によって精製して、白色固体として化合物 60 を得た (115.7 mg、81%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.17 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.54–1.63 (m, 7H), 1.16–1.63 (m, 13H), 0.93–0.95 (m, 3H), 0.63 (s, 2H), 0.40–0.51 (m, 4H)。LCMS 実測値 730.8 [M+H]⁺。

【0577】

(実施例 61)

【0578】

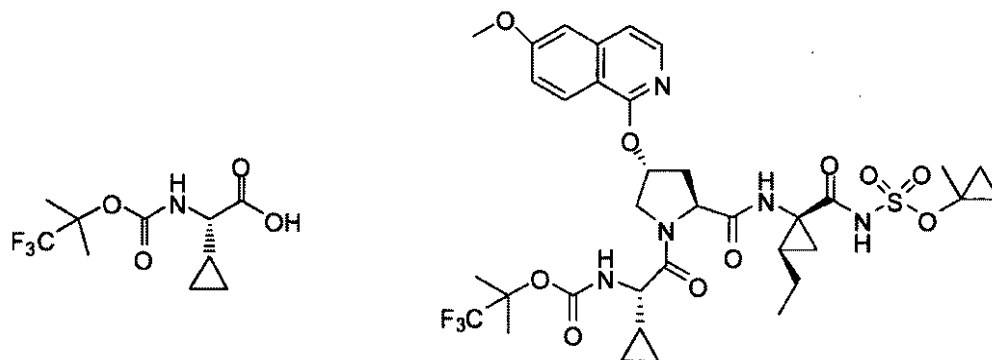
【化185】



市販の L-シクロプロピルグリシン (500.8 mg、4.35 mmol) を、CH₃CN (30 mL)、H₂O (4 mL)、および MeOH (4 mL) に溶解した。炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル (1.91 g、6.52 mmol) を添加し、その後に DIPEA (1.89 mL、10.9 mmol) を添加した。反応物を室温で 3 日間攪拌した。反応物を酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (100 mL) と混合し、層を分離した。水層を EtOAc (30 mL) で抽出し、有機物を破棄した。水層を HCl (1 N) で酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、シクロプロピル- (2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ) -酢酸 (797.6 mg、68%) を得た。LCMS 実測値 267.7 [M-H]⁻。

【0579】

【化186】



化合物 61

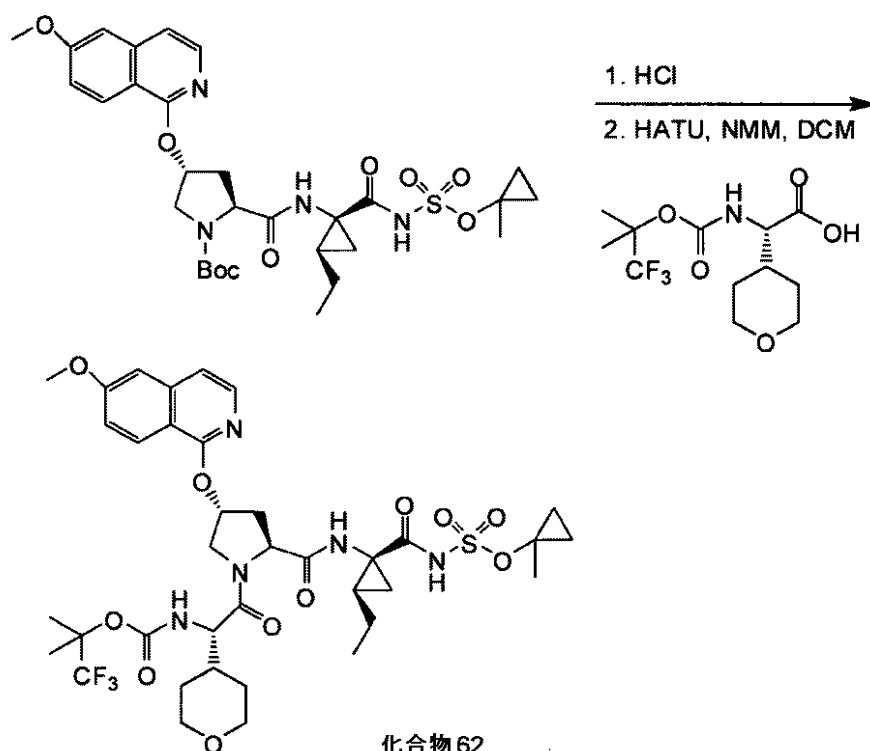
化合物 61 を、化合物 60 の合成に記載の方法にしたがって調製した。シクロプロピル
 - (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ) - 酢酸
 の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 2- [2-エチル-1- (1-メチル
 -シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピルカルバモイル] -4
 - (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-
tert-ブチルエステルを処理して、白色固体として化合物 61 を得た (98.0 mg、6
 9%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.19 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (m, 1H)
 , 7.09 (d, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.
 53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.42-1.62 (m, 10H), 1.16-1.29 (m, 7H), 0.93 (m, 3H), 0.38-0.62 (m, 6H).
¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ -78.14, -88.53. %)
 。LCMS 実測値 784.1 [M+H]⁺。

【0580】

(実施例 62)

【0581】

【化187】



化合物 62 を、化合物 60 の合成に記載の方法にしたがって調製した。(テトラヒドロ
 -ピラン-4-イル) - (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカル
 ボニルアミノ) - 酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 2- [2-エチ
 ル-1- (1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピ
 ルカルバモイル] -4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン
 -1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを処理して、白色固体として化合物 62 を得
 た (79 mg、70%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.34 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.
 23 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.42-

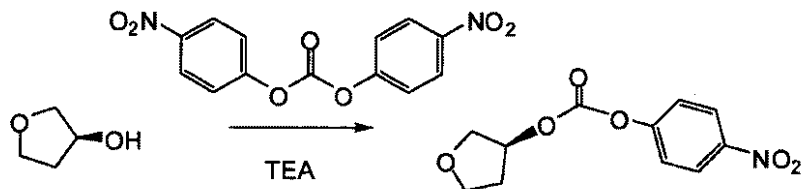
3.32 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.70–1.59 (m, 10H), 1.42 (m, 3H), 1.33 (m, 4H), 1.16 (s, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.71 (m, 2H)。LCMS 実測値 829 [M+H]⁺。

【0582】

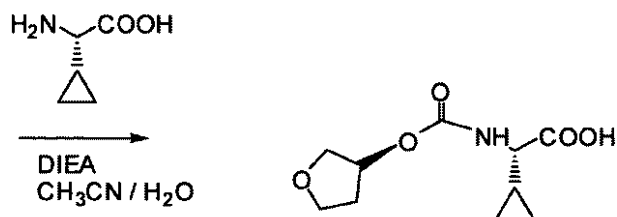
(実施例63)

【0583】

【化188】



10



20

(S) – (+) – 3 – ヒドロキシテトラヒドロフラン (0.88 mL、13 mmol) を、DCM (5 mL) および H₂O (40 mL) に溶解し、炭酸ビス(4 – ニトロフェニル) エステル (5.8 g、19 mmol) および TEA (2.8 mL、20 mmol) をゆっくり添加した。反応物を室温で 24 時間攪拌した。濃縮後、EtOAc で希釈し、ブラインおよび H₂O で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、粗生成物をシリカ (12 g、25～75% EtOAc/ヘキサン) で精製して、淡黄色固体として炭酸 4 – ニトロフェニルエステルテトラヒドロフラン – 3 – イルエステルを得た (2.3 g、71%)。

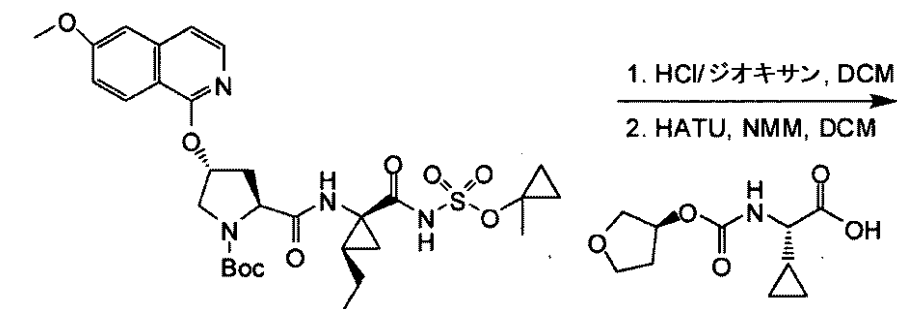
【0584】

30

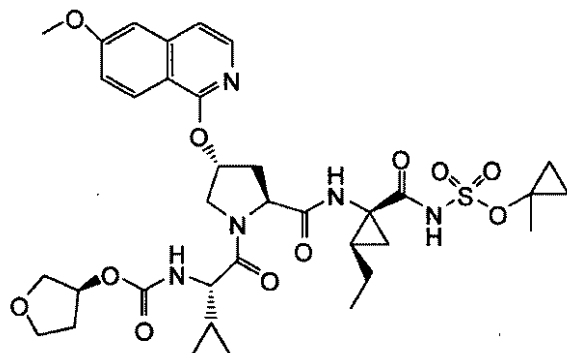
シクロプロピル – [(テトラヒドロフラン – 3 – イルオキシカルボニルアミノ)] – 酢酸を、実施例 62 中の中間体 3, 3 – ジメチル – 2 – (テトラヒドロフラン – 3 – イルオキシカルボニルアミノ) – 酪酸の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下でアミノ – シクロプロピル – 酢酸を炭酸 4 – ニトロフェニルエステルテトラヒドロフラン – 3 – イルエステルで処理して、所望のシクロプロピル – [(テトラヒドロフラン – 3 – イルオキシカルボニルアミノ)] – 酢酸を得た。

【0585】

【化 1 8 9】



10



化合物 63

20

化合物 63 を、化合物 60 の合成に記載の方法にしたがって調製した。シクロプロピル
 - [(テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)] - 酢酸の使用を除い
 て規模に応じて調整した同一条件下で 2- [2-エチル-1- (1-メチル-シクロプロ
 ポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピルカルバモイル] - 4- (6-メト
 キシーイソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル
 エステルを処理して、白色固体として化合物 63 を得た (79 mg、75%)。¹H N
 MR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H),
 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 (d,
 1H), 5.86 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.3
 8 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (m, 1H)
 , 3.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.92 (m
 , 1H), 1.77-1.59 (m, 10H), 1.31-1.21 (m, 4H), 1.
 01-0.96 (m, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.57-0.45 (m, 4H)
 。LCMS 実測値 745 [M+H]⁺。

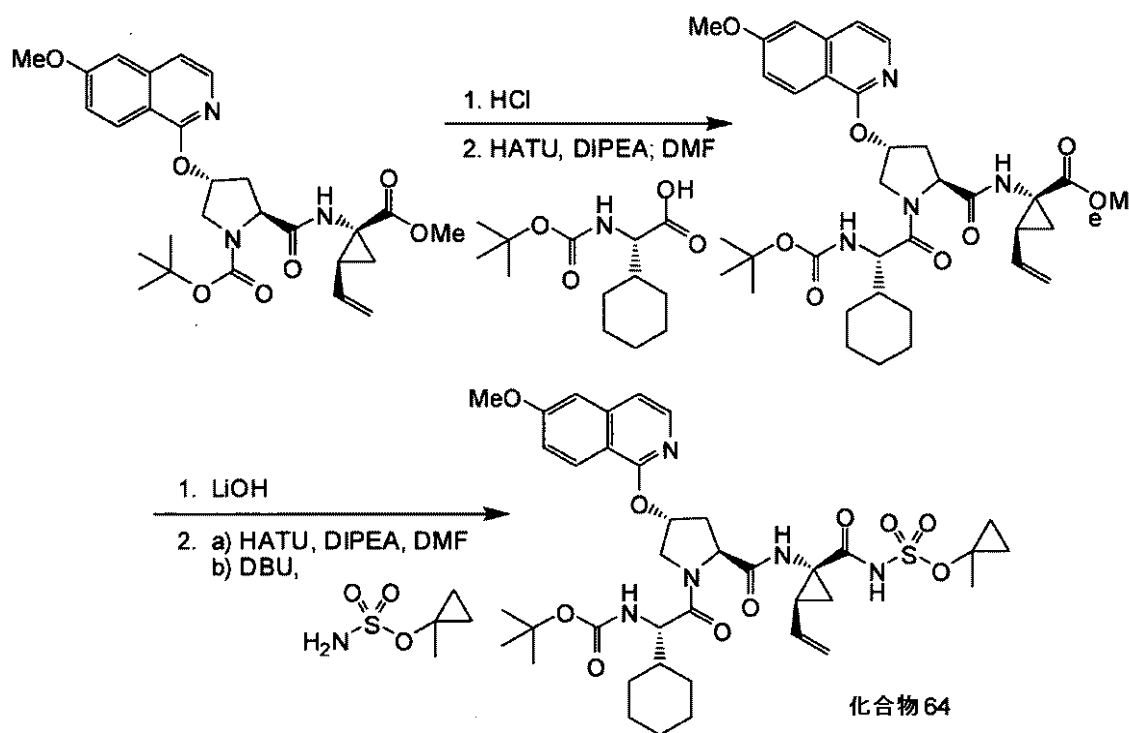
30

【0586】

(実施例 64)

【0587】

【化 190】



【0588】

2- (1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (実施例27に記載のように調製; 0.50g, 0.98mmol) を含むTHF (3mL) 溶液を、室温で4M HClを含むジオキサン (1.2mL, 4.9mmol) で処理した。4時間後、さらなる2- (1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.30g, 0.58mmol) および4M HCl/ジオキサン溶液 (5mL) を添加した。さらに4時間後、溶媒を真空中で除去し、得られた泡状白色固体をDMF (3mL) に入れ、室温でtert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル-酢酸 (0.55g, 2.1mmol)、HATU (1.0g, 2.7mmol)、およびDIPEA (0.78mL, 4.5mmol) で処理し、一晩熟成させた。反応混合物をEtOAc中で希釈し、引き続いて飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、次いで、無水Na₂SO₄で乾燥させた。真空中での濃縮後、残渣を、SiO₂でのカラムクロマトグラフィ (0~75% EtOAc/hex) によって精製して、オフホワイトの固体として1.0g (2工程で89%) の1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-シクロヘキシル-アセチル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た。LCMS実測値651.1 [M+H]⁺。

【0589】

化合物64を、規模に応じて試薬の量を適切に調整して実施例29に詳述した2- (1-メトキシカルボニル-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-2- [1- (1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルへの変換と同様に生成した。この順序を使用して、1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ

10

20

30

40

50

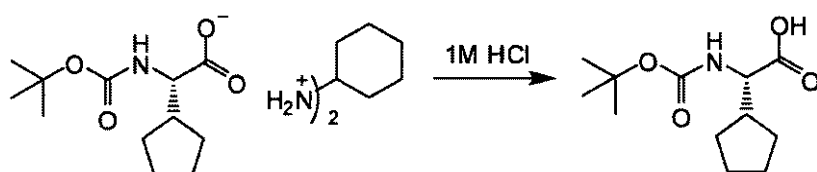
－2－シクロヘキシル－アセチル）－4－（6－メトキシ－イソキノリン－1－イルオキシ）－ピロリジン－2－カルボニル〕－アミノ〕－2－ビニル－シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（0.80 g、1.8 mmol）を、化合物64に変換した。粗生成物をMeOH（約320 mg/mL）に入れ、1 mLのこの溶液を分取HPLCによって精製して、0.11 gの化合物64を得た。残存物質を、SiO₂クロマトグラフィ（0～5% MeOH/DCM）によって精製して、さらに0.596 g（全2工程で57%）を得た。¹H-NMR（300 MHz, CD₃OD）：δ 9.38（s, 1H）；8.14（d, 1H）；7.88（d, 1H）；7.33（d, 1H）；7.23（s, 1H）；7.15（d, 1H）；5.84（s, 1H）；5.75（dd, 1H）；5.31（d, 1H）；5.13（d, 1H）；4.53（m, 2H）；4.05（m, 2H）；3.94（s, 3H）；2.60（m, 1H）；2.35（m, 1H）；2.24（m, 1H）；1.92－1.60（m, 6H）；1.67（s, 3H）；1.41（m, 1H）；1.38－0.91（m, 8H）；1.21（s, 9H）；0.67（m, 2H）。LCMS実測値770.0 [M+H]⁺。

【0590】

（実施例65）

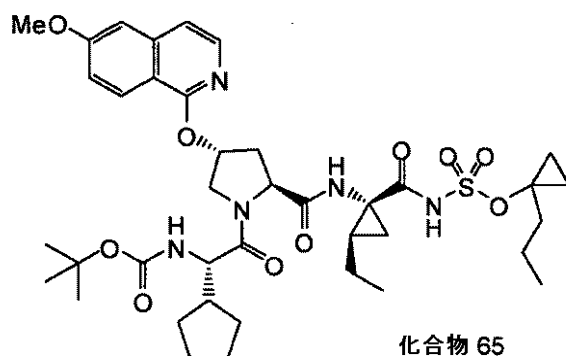
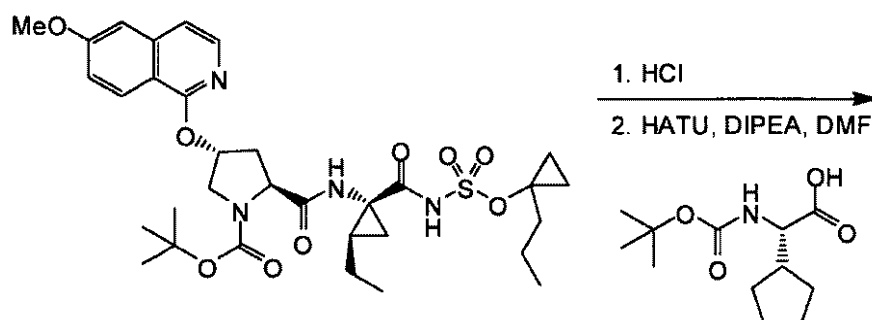
【0591】

【化191】



【0592】

【化192】



tert-ブトキシカルボニルアミノ－シクロペンチル－アセタートジシクロヘキシルアンモニウム塩（2.85 g、6.6 mmol；Bachemから市販）を1M HClに溶解した。中間体であるEtOAc抽出物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で

乾燥させた。真空下での濃縮後、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロペンチル-酢酸を泡状白色固体として単離し（1.6 g、量）、これをさらに精製することなく使用した。LCMS実測値241.9 [M-H]⁻。

【0593】

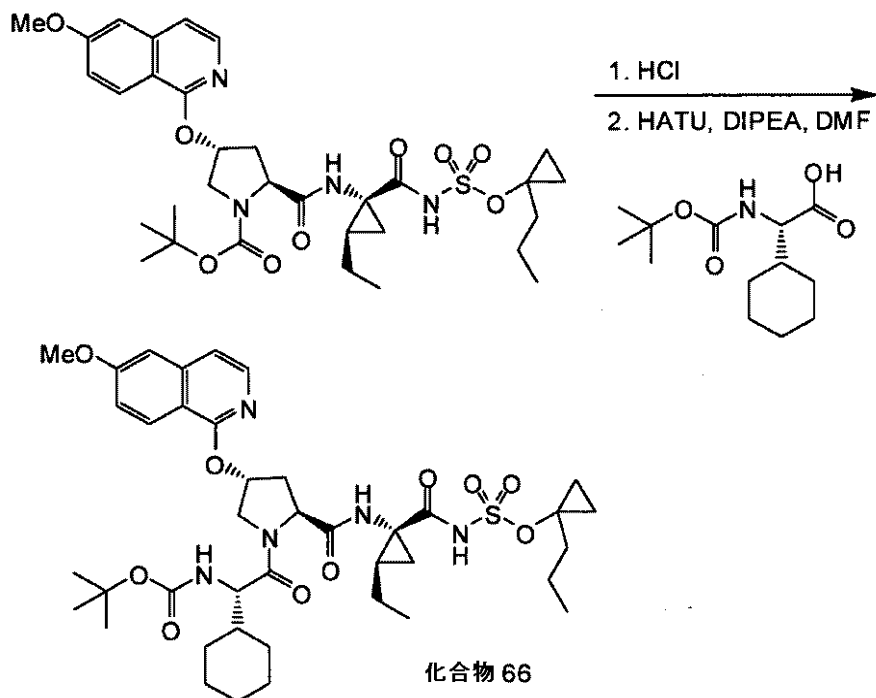
化合物65を、化合物51について記載の方法と同様に調製した。2-[2-エチル-1-(1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸*tert*-ブチルエステルのHCl/ジオキサン脱保護後、(2-エチル-1-{[4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-シクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステル(HCl塩、0.50 g、0.84 mmol)を、直ちにDMF (5 mL) 中に入れ、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロペンチル-酢酸 (0.243 g、1.0 mmol)、HATU (0.48 g、1.3 mmol)、およびDIPEA (0.73 mL、4.2 mmol) で処理した。検査および分取HPLCによる精製後、白色粉末として0.10 g (16%) の化合物65を単離した。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.22 (br s, 1H); 8.19 (d, 1H); 7.92 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.25-7.00 (m, 2H); 6.16, br s, 1H; 5.11 (m, 1H); 4.66 (br d, 1H); 4.53 (m, 1H); 4.17 (br d, 1H); 4.05-3.90 (br s, 1H); 3.96 (s, 3H); 2.65 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.94-1.43 (m, 11H); 1.43-1.10 (m, 6H); 1.12 (s, 9H); 0.90 (m, 7H); 0.61 (m, 3H)。LCMS実測値786.1 [M+H]⁺。

【0594】

(実施例66)

【0595】

【化193】



化合物66を、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル-酢酸を置き換え、規模に応じて適切に調整した化合物65について記載の方法と同様に調製した。化合物66 (3.5 mg、0.2%) を、分取HPLC精製後に白色固体として回収した。¹

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ 10.39 (br s, 1H) ; 8.14 (d, 1H) ; 7.92 (d, 1H) ; 7.12 (d, 1H) ; 7.18 (m, 1H) ; 7.08 (m, 2H) ; 6.11 (s, 1H) ; 5.20 (m, 1H) ; 4.51 (m, 2H) ; 4.14 (m, 1H) ; 4.03 (m, 1H) ; 3.94 (s, 3H) ; 2.62 (m, 2H) ; 1.96–1.44 (m, 11H) ; 1.42–0.96 (m, 9H) ; 1.19 (s, 9H) ; 0.90 (m, 6H) ; 0.62 (m, 2H)。LCMS実測値 800.5 [M]⁺。

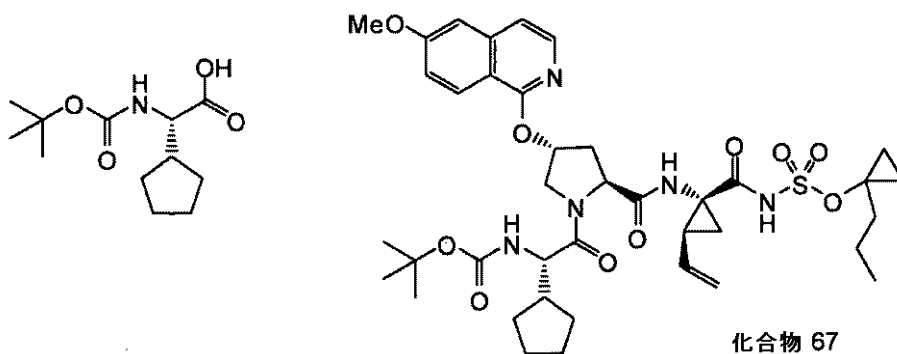
【0596】

(実施例67)

【0597】

【化194】

10



20

化合物67を、化合物51について記載の方法と同様に調製した。規模に応じて調整した同一条件下で(1-シクロペンチル-2-{4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-2-[1-(1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルをtert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロペンチル-酢酸で処理し、分取HPLCによる精製後、0.150g(全3工程で32%)の化合物67を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.17 (d, 1H) ; 7.88 (d, 1H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.24 (s, 1H) ; 7.16 (m, 1H) ; 5.38 (br s, 1H) ; 5.74 (m, 1H) ; 5.31 (d, 1H) ; 5.13 (d, 1H) ; 4.68–4.51 (m, 2H) ; 4.05 (m, 2H) ; 3.94 (s, 3H) ; 2.62 (m, 1H) ; 2.36 (m, 2H) ; 2.24 (m, 1H) ; 1.87 (m, 2H) ; 1.76 (m, 2H) ; 1.57 (m, 6H) ; 1.46–1.08 (m, 6H) ; 1.18 (s, 9H) ; 0.96 (t, 3H) ; 0.68 (m, 2H)。LCMS実測値 782.15 [M–H][–]。

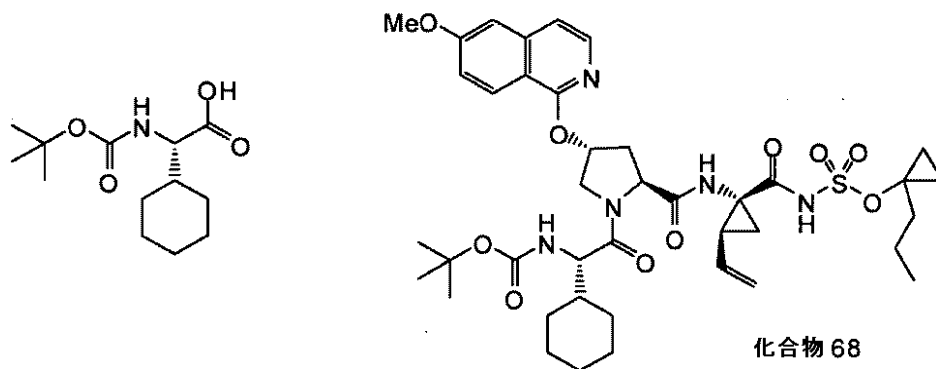
30

【0598】

(実施例68)

【0599】

【化 1 9 5】



10

化合物 68 を、化合物 51 について記載の方法と同様に調製した。規模に応じて調整した同一条件下で（1-シクロペンチル-2-〔4-（6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ）-2-〔1-（1-プロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル）-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル〕-ピロリジン-1-イル〕-2-オキソ-エチル）-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを *tert*-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキシル酢酸で処理し、分取 HPLC による精製後、0.200 g（全 3 工程で 58%）の化合物 68 を得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 9.34（s, 1H）；8.12（d, 1H）；7.87（d, 1H）；7.27（d, 1H）；7.19（s, 1H）；7.12（d, 1H）；5.83（m, 1H）；5.75（m, 1H）；5.30（d, 1H）；5.13（d, 1H）；4.58-4.44（m, 2H）；4.12-4.00（m, 2H）；3.92（s, 3H）；2.59（m, 1H）；2.34（m, 1H）；2.23（m, 1H）；2.00-1.50（m, 11H）；1.46-1.00（m, 8H）；1.24（s, 9H）；0.96（t, 3H）；0.68（m, 2H）。LCMS 実測値 798.5 [M+H]⁺。

20

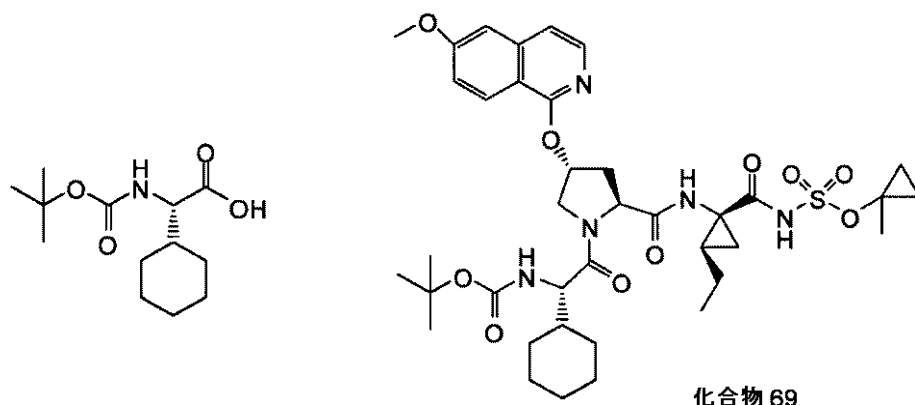
【0600】

（実施例 69）

【0601】

【化 1 9 6】

30



40

2-〔2-エチル-1-（1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル）-シクロプロピルカルバモイル〕-4-（6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ）-ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル（100 mg、0.15 mmol）を DCM（0.4 mL）に溶解し、HCl を含むジオキサン（4 N、0.4 mL）を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌後、濃縮した。固体残渣を DCM（1 mL）に溶解し、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロヘキシル酢酸（52 mg、0.2 mmol）を添加し、その後に HATU 試薬（92 mg、0.24 mmol）および *N*-メチルモルホリン（0.053 mL、0.48 mmol）を添加した。反応物を室温で

50

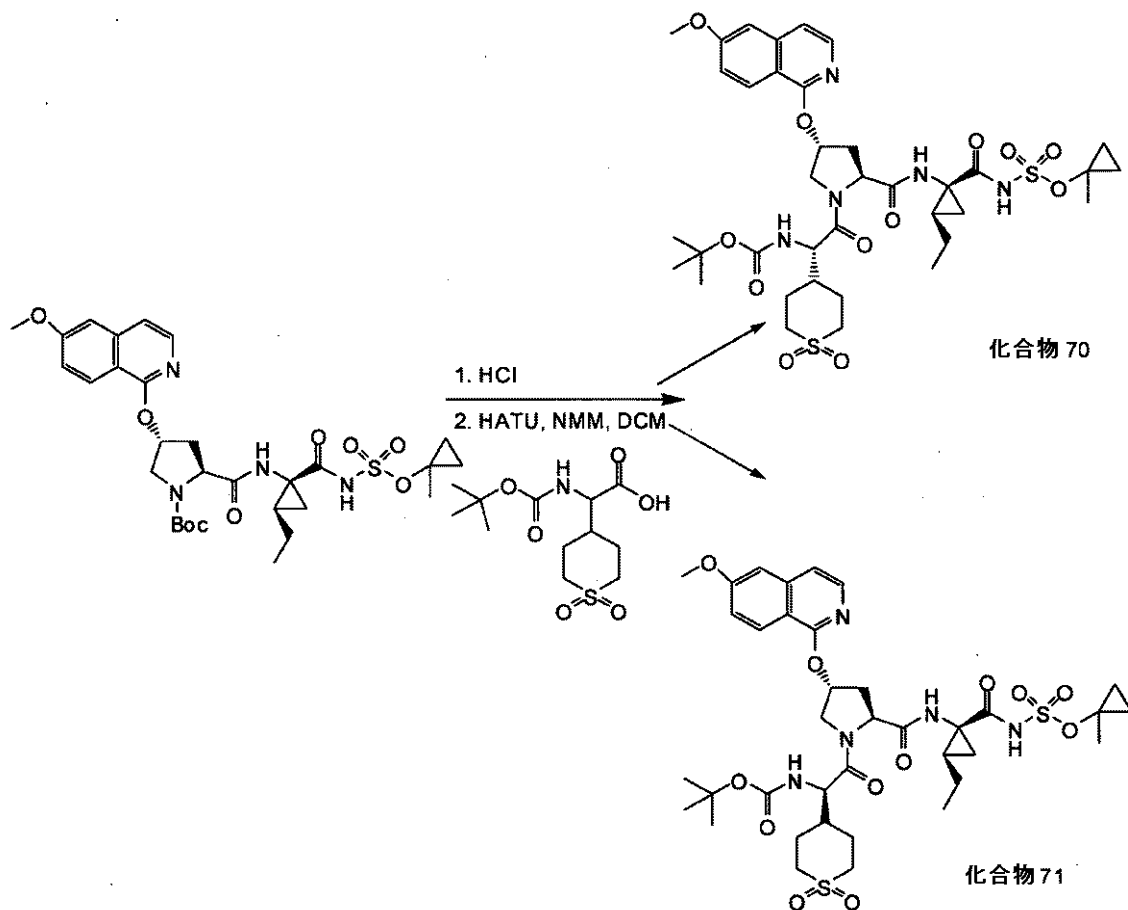
16時間撹拌した。反応物をHCl(1N)で中和し、H₂O(3mL)とDCM(5mL)との間で分配した。水層をDCM(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、シリカ(12g、50~100% EtOAc/ヘキサン)で精製し、次いで、逆相HPLC(25~100% CH₃CN/H₂O+0.1% TFA)によって精製して、白色固体として化合物69を得た(55mg、45%)。¹H MNR(300MHz, CD₃OD): δ 9.25(s, 1H), δ 8.15(d, 1H), δ 7.89(d, 1H), δ 7.32(d, 1H), δ 7.22(s, 1H), δ 7.15(d, 1H), δ 5.83(m, 1H), δ 4.89(m, 1H), δ 4.54(m, 2H), δ 4.06(m, 2H), δ 3.93(m, 3H), δ 2.60(m, 1H), δ 2.37(m, 1H), δ 1.87-1.53(m, 13H), δ 1.32-1.10(m, 15H), δ 0.97-0.69(m, 7H)。LCMS実測値772 [M+H]⁺。

【0602】

(実施例70および71)

【0603】

【化197】



2-[2-エチル-1-(1-メチルシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(50mg、0.08mmol)をDCM(0.2mL)に溶解し、HClを含むジオキサン(4N、0.2mL)を添加した。反応物を室温で2.5時間撹拌後、濃縮した。固体残渣をDCM(0.8mL)に溶解し、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(1,1-ジオキソヘキサヒドロ-116-チオピラン-4-イル)-酢酸(31mg、0.1mmol)を添加し、その後にHATU試薬(46mg、0.2mmol)およびn-メチルモルホリン(0.027mL、0.24mmol)を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応物をHCl(1N)で中和し、H₂O(3mL)とDCM(5mL)との間で分配した。水

層をDCM (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、キラルHPLC (Chiralpak AS-H、ヘプタン：エタノール80：20) によって精製して、共に白色固体として2つの化合物70および71を得た。化合物70についての¹H MNR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.37 (s, 1H), δ 8.14 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 7.23 (s, 1H), δ 7.15 (m, 1H), δ 5.87 (m, 1H), δ 4.55 (m, 2H), δ 4.20 (m, 1H), δ 4.09 (m, 1H), δ 3.94 (s, 3H), δ 3.16–2.99 (m, 4H), δ 2.61 (m, 1H), δ 2.36 (m, 1H), δ 2.13 (m, 3H), δ 1.86–1.55 (m, 10H), δ 1.36–1.10 (m, 13H), δ 1.02–0.96 (m, 3H), δ 0.72 (m, 2H)。

10

化合物71についての¹H MNR (300 MHz, CD₃OD 3) : δ 9.15 (s, 1H), δ 8.06 (d, 1H), δ 7.94 (d, 1H), δ 7.32 (d, 1H), δ 7.25 (s, 1H), δ 7.21 (m, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 4.65 (m, 1H), δ 4.35–4.03 (m, 3H), δ 3.95 (s, 3H), δ 2.68–2.25 (m, 5H), δ 2.06 (m, 1H), δ 1.86–1.26 (m, 26H), δ 1.01–0.96 (m, 3H), δ 0.72 (m, 2H)。LCMS実測値823 [M+H]⁺。

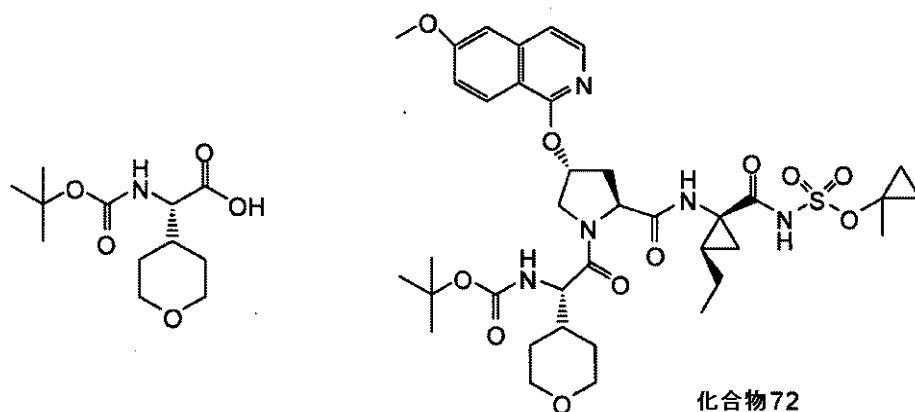
【0604】

(実施例72)

20

【0605】

【化198】



化合物72

30

化合物72を、化合物69の合成に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ (テトラヒドロピラン-4-イル) -酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (150 mg, 0.24 mmol) を処理して、白色固体として化合物72を得た (128 mg)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.30 (s, 1H), δ 8.13 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.30 (d, 1H), δ 7.22 (s, 1H), δ 7.14 (d, 1H), δ 5.85 (m, 1H), δ 4.56 (m, 2H), δ 4.11 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 3.88 (m, 2H), δ 3.40 (m, 2H), δ 2.61 (m, 1H), δ 2.37 (m, 1H), δ 2.15 (m, 1H), δ 1.71–1.17 (m, 25H), δ 0.98 (m, 3H), δ 0.70 (m, 2H)。LCMS実測値775 [M+H]⁺。

40

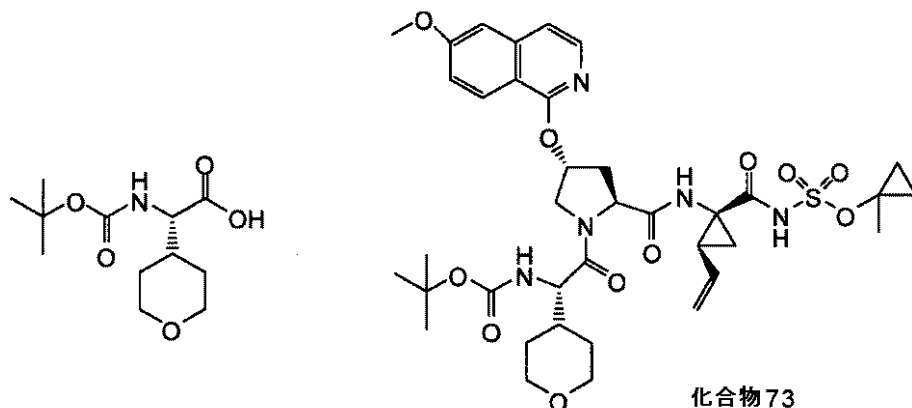
【0606】

(実施例73)

【0607】

50

【化 1 9 9】



10

化合物73を、化合物69の合成に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で4-（6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ）-2-[1-（1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル）-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（158mg、0.25mmol）を処理して、白色固体として化合物73を得た（50mg）。¹H MNR（300MHz, CD₃OD）：δ 9.45（s, 1H）, δ 8.14（d, 1H）, δ 7.90（d, 1H）, δ 7.31（d, 1H）, δ 7.23（s, 1H）, δ 7.14（d, 1H）, δ 5.86（m, 1H）, δ 5.74（m, 1H）, δ 5.36（d, 1H）, δ 5.15（d, 1H）, δ 4.58（m, 2H）, δ 4.10（m, 2H）, δ 3.94（s, 3H）, δ 3.87（m, 2H）, δ 3.39（m, 2H）, δ 2.62（m, 1H）, δ 2.30（m, 2H）, δ 2.22（m, 1H）, δ 1.90（m, 1H）, δ 1.68-1.13（m, 21H）, δ 0.69（m, 2H）。LCMS実測値772 [M+H]⁺。

20

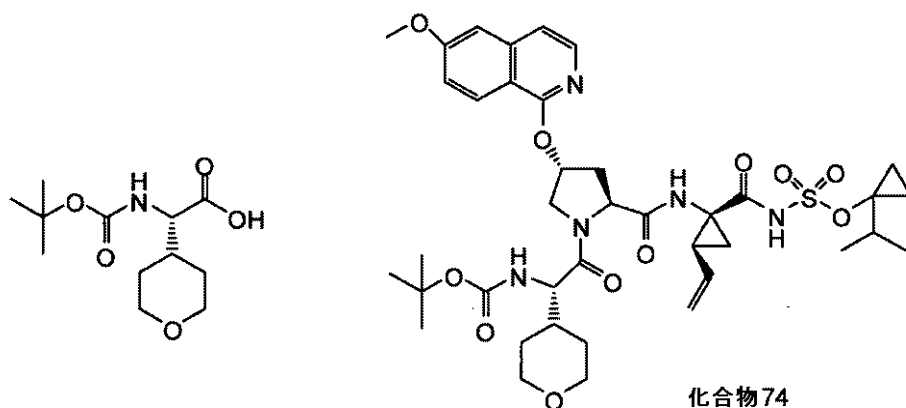
【0608】

（実施例74）

【0609】

30

【化200】



40

化合物74を、化合物69の合成に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノ（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-[1-（1-イソプロピル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル）-2-ビニル-シクロプロピルカルバモイル]-4-（6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ）-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（160mg、0.25mmol）を処理して、白色固体として化合物74を得た（60mg）。¹H MNR（300MHz, CD₃OD）：δ 9.42（s, 1H）

50

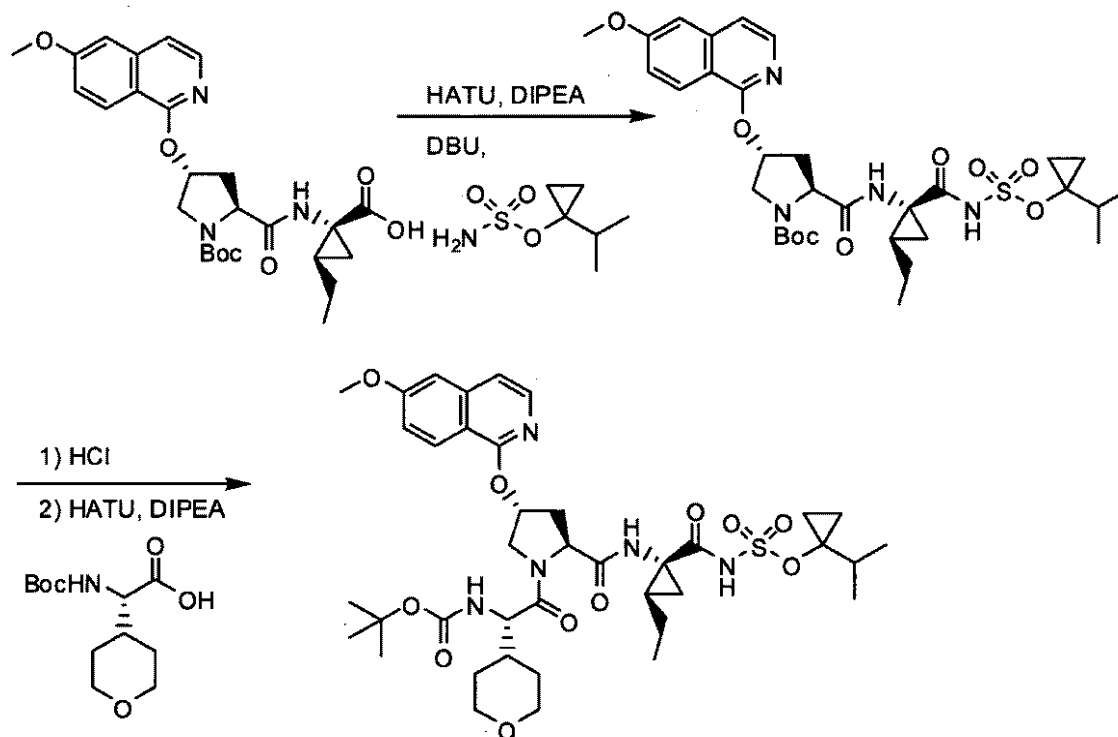
, δ 8.13 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.30 (d, 1H), δ 7.23 (s, 1H), δ 7.15 (d, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 5.74 (m, 1H), LCMS実測値 801 $[M+H]^+$ 。

【0610】

(実施例75)

【0611】

【化201】



化合物75

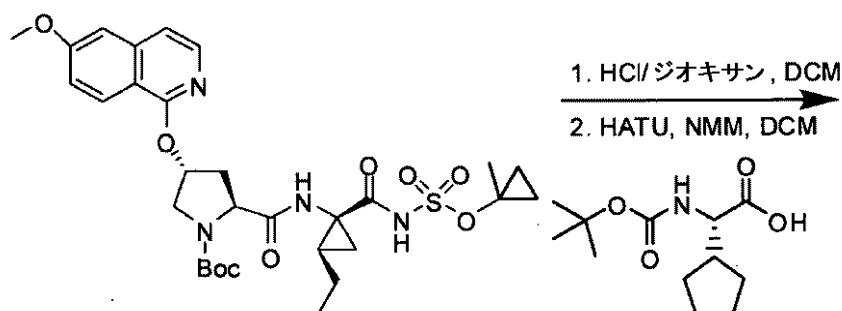
化合物75を、実施例42に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-イソプロピル-シクロプロピルエステル (547mg、3.05mmol) およびtert-ブトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸 (86mg、0.33mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2- (1-カルボキシ-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (744mg、1.49mmol) を処理して、化合物75 (146mg、47%) を得た。 ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.49-4.53 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 5H), 1.28-1.37 (m, 3H), 1.24 (s, 9H), 1.17 (m, 2H), 1.03 (d, 6H), 0.98 (m, 3H), 0.79 (m, 2H); LCMS実測値 801.98 $[M+H]^+$ 。

【0612】

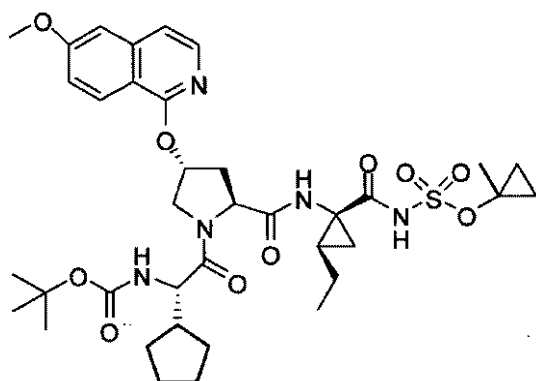
(実施例76)

【0613】

【化 2 0 2】



10



化合物 76

20

化合物 76 を、化合物 60 と同一の方法によって調製した。tert-ブトキシカルボニルアミノシクロペンチル酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 2-[2-エチル-1-(1-メチルシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを処理し、その後に精製して、遊離塩基の白色固体として化合物 76 を得た (63.7 mg、76%)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.06 (d, 1H), δ 7.84 (d, 1H), δ 7.20 (d, 1H), δ 7.14 (s, 1H), δ 7.05 (d, 1H), δ 6.63 (m, 1H), δ 5.79 (m, 1H), δ 4.50 (m, 1H), δ 3.98-4.10 (m, 2H), δ 3.88 (s, 3H), δ 2.51 (m, 1H), δ 2.28 (m, 2H), δ 1.40-1.73 (m, 13H), δ 1.08-1.27 (m, 14H), δ 0.94 (m, 3H), δ 0.62 (m, 2H)。LCMS 実測値 758.1 [M+H]⁺。

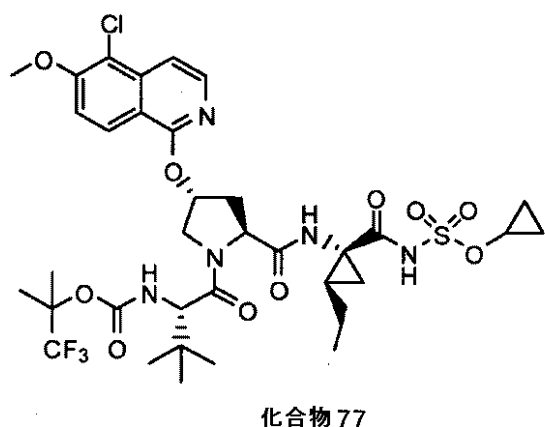
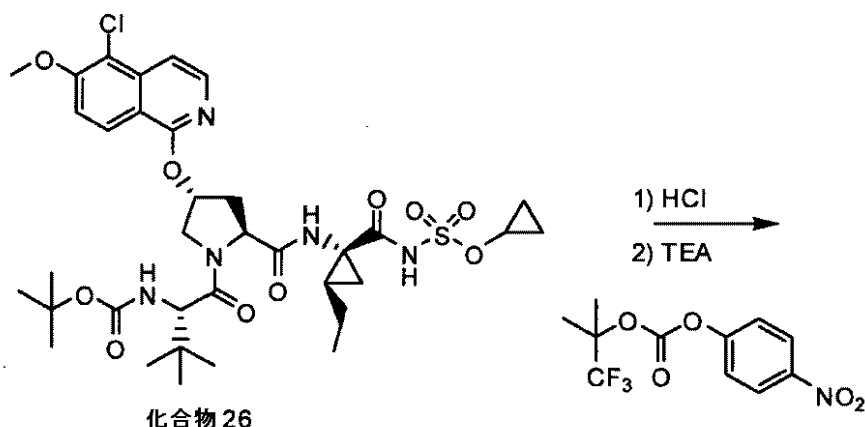
30

【0614】

(実施例 77)

【0615】

【化 2 0 3】



化合物 26 (102 mg、0.116 mmol) を、4 N HCl を含むジオキサン (2 mL) 中で 40 分間攪拌した。溶媒を除去し、粗残渣を乾燥させた。得られた残渣を THF (3 mL) に溶解し、これに、炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (51 mg、0.174 mmol) および TEA (97 μ L、0.348 mmol) を連続的に添加した。室温で 1.5 時間後、反応物を 50 $^{\circ}$ C に 1 時間加熱した。反応物を逆相 HPLC によって精製して、化合物 77 (42 mg、39%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) 10.33 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.91 (bs, 1H), 5.94 (bs, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (m, 3H), 2.55 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.04 (m, 15H), 0.74 (m, 2H); LCMS 実測値 820.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

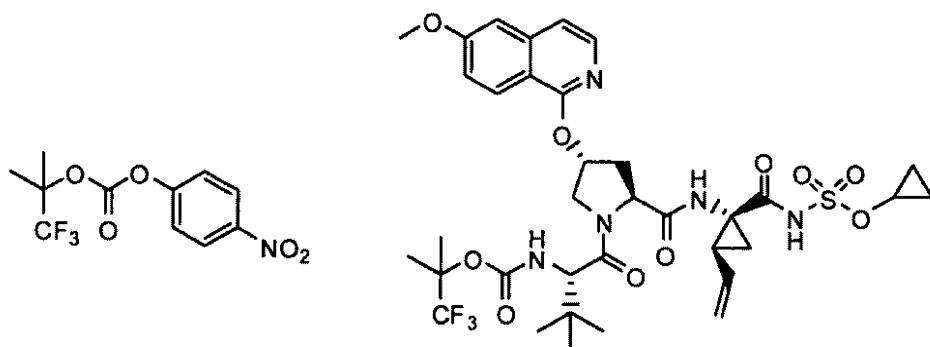
【0616】

(実施例 78)

【0617】

40

【化 2 0 4】



化合物 78

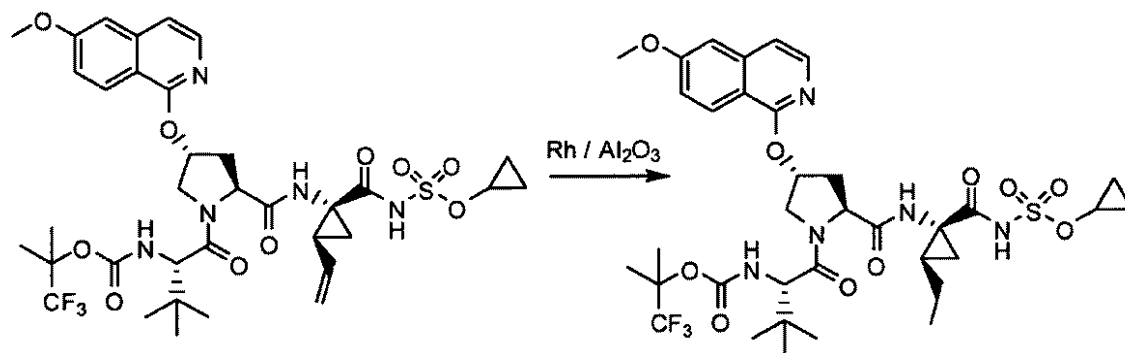
化合物 27 (175 mg、0.24 mmol) を CH_2Cl_2 (1 mL) に溶解し、4 N HCl を含むジオキサン (1 mL) で処理した。室温で 45 分間の攪拌後、溶媒を真空下で除去した。得られた残渣を $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (6:1、1.2 mL) に溶解し、これに、炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチルエステル (77 mg、0.26 mmol) および TEA (74 μL 、0.52 mmol) を連続的に添加した。室温で 24 時間後、反応物を 40 °C に 12 時間加熱した。反応物を H_2O で希釈し、1 N HCl 水溶液で酸性化した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物を、C18 での逆相カラムクロマトグラフィ (30~95% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ - 1% TFA) によって精製して、所望の生成物 化合物 78 (135 mg、72%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.29 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 実測値 784.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0618】

(実施例 79)

【0619】

【化 2 0 5】



化合物 78

化合物 79

化合物 79 を、化合物 28 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下での化合物 78 の処理により、所望の生成物 (40 mg、85%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (s, 1H)

, 7.12 (d, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.22–4.30 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.50–1.66 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15–1.25 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.77 (m, 2H); LCMS実測値 786.0 [M+H]⁺.

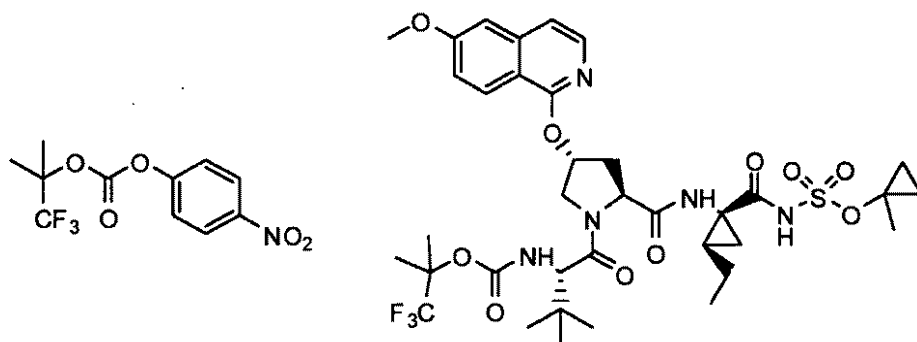
【0620】

(実施例80)

【0621】

【化206】

10



化合物80

20

化合物80を、化合物77の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下での化合物30の処理により、所望の生成物(165mg、35%)を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.43–1.62 (m, 7H), 1.20–1.34 (m, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS実測値 800.0 [M+H]⁺.

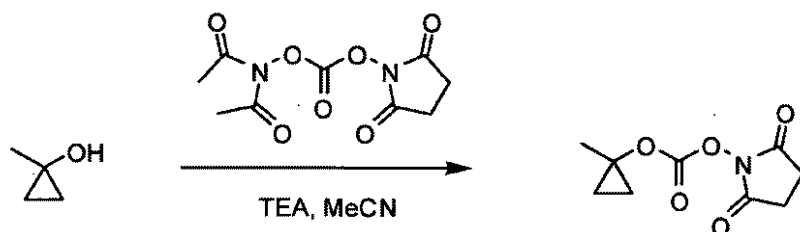
30

【0622】

(実施例81)

【0623】

【化207】



40

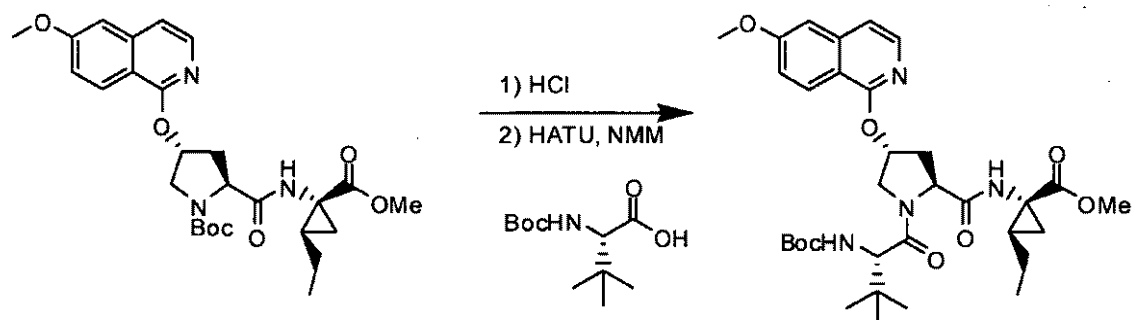
1-メチルシクロプロパノール(1.25g、17.4mmol)を含むアセトニトリル(44mL)の溶液に、炭酸ビス(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)エステル(6.68g、26.1mmol)およびトリエチルアミン(7.3mL、52.3mmol)を添加した。反応物を室温で21時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液(2回)およびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ(15→50%→100%Hex/EtOAc)によって精製して、炭酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル1-メチルシクロプロピルエステル(722.8mg、19%)

50

を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.83 (s, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.10 (m, 2H), 0.73 (m, 2H)。

【0624】

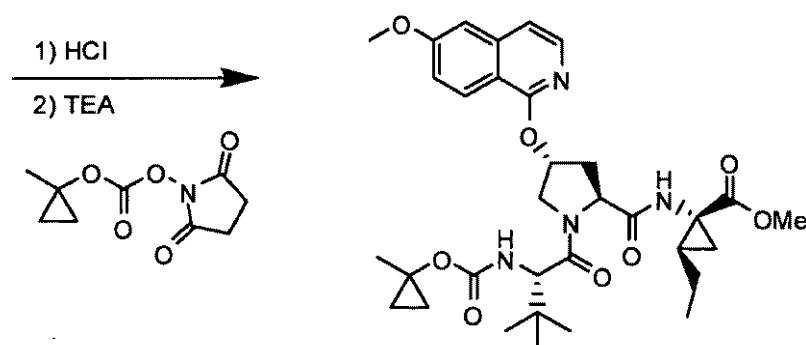
【化208】



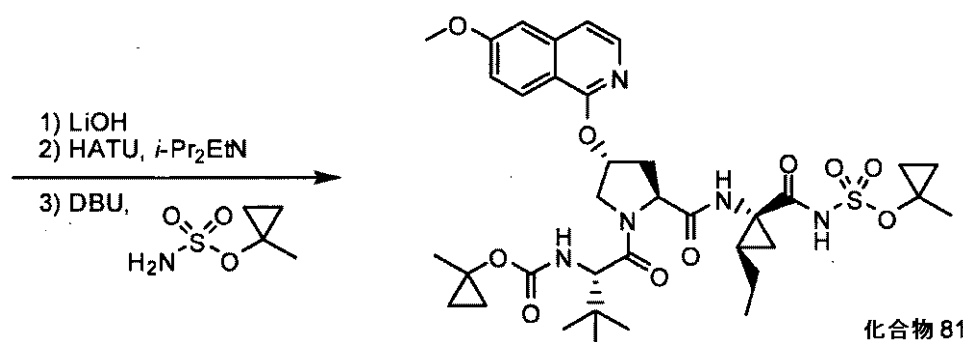
10

【0625】

【化209】



20



30

化合物 81

2-(2-エチル-1-メトキシカルボニル-シクロプロピルカルバモイル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (647 mg, 1.26 mmol) の溶液に、HCl (12.5 mL、4 M のジオキサン溶液) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られたアミンを DMF (6.3 mL) に溶解し、これに、Boc-tert-Leu-OH (367 mg, 1.58 mmol)、HATU (958 mg, 2.52 mmol)、および NMM (0.7 mL, 6.29 mmol) を添加した。得られた溶液を、室温で 17 時間攪拌し、次いで、EtOAc で希釈した。その後に得られたスラリーを HCl 水溶液 (1 N) およびブラインで洗浄した。水層を EtOAc で抽出した。得られた有機層を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ (15→50→100% Hex/EtOAc) によって精製して、所望の中間体 (0.332 g, 42%) を得た。LCMS 実測値 626.96 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0626】

50

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (153 mg、0.24 mmol) の溶液に、HCl (2.5 mL、4 M のジオキサン溶液) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られたアミンをTHF (2.5 mL) およびH₂O (0.4 mL) に溶解し、これに、トリエチルアミン (0.08 mL、0.57 mmol) および炭酸2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル1-メチル-シクロプロピルエステル (66 mg、0.31 mmol) を添加した。溶液を室温で90分間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈した。その後得られたスラリーをH₂O およびブラインで洗浄し、水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮してメチルエステルを得、これを次の反応に直接使用した。

10

【0627】

1- { [1- [3, 3-ジメチル-2- (1-メチル-シクロプロポキシカルボニルアミノ)-ブチル]-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを含むTHF:MeOH:H₂O混合物 (3:1:1、2.5 mL) の溶液に、LiOH (57 mg、1.36 mmol) を添加した。不均一な混合物を室温で72時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈した。溶液をHCl水溶液 (1 N) およびブラインで洗浄し、水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗酸をDMF (1.2 mL) に溶解し、これに、HATU (140 mg、0.38 mmol) およびDIPEA (0.06 mL、0.38 mmol) を添加した。得られた黄色溶液を室温で45分間攪拌後、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル (81 mg、0.54 mmol) およびDBU (0.15 mL、1.00 mmol) を添加した。溶液をさらに24時間攪拌し、次いで、EtOAcで希釈した。得られたスラリーを、HCl水溶液 (1 N) およびブラインで洗浄した。次いで、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物81 (146 mg、80%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (m, 5H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 4H), 0.50 (m, 2H); LCMS実測値744.03 [M+H]⁺。

20

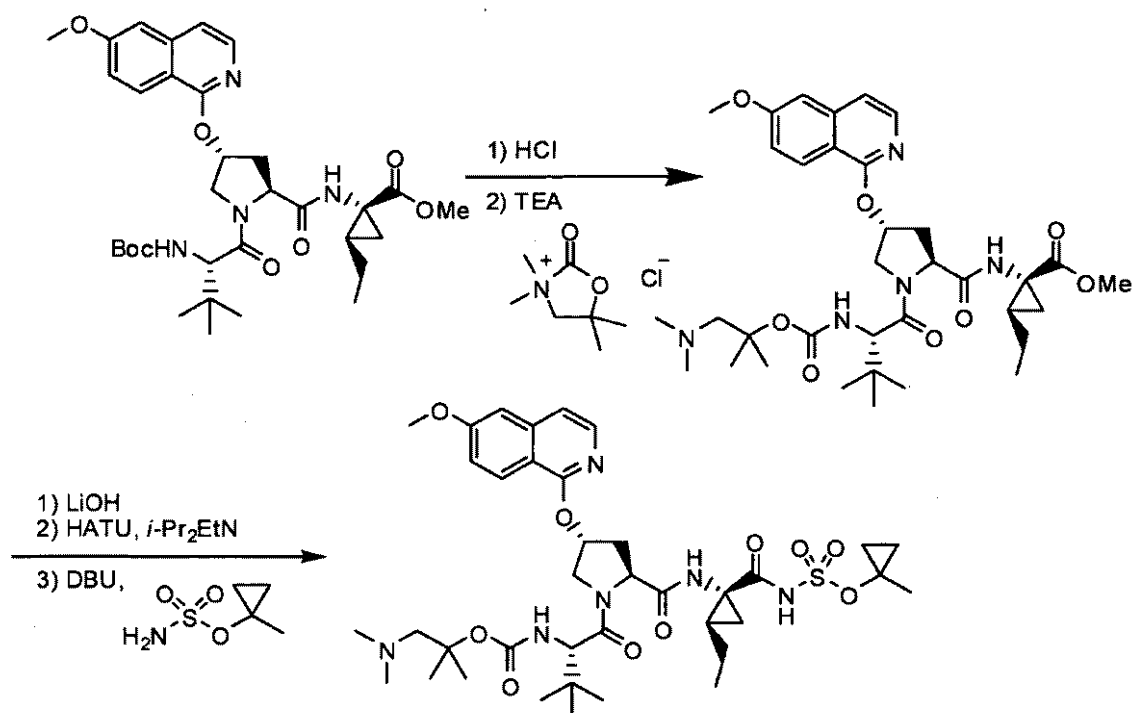
30

【0628】

(実施例82)

【0629】

【化 2 1 0】



化合物 82

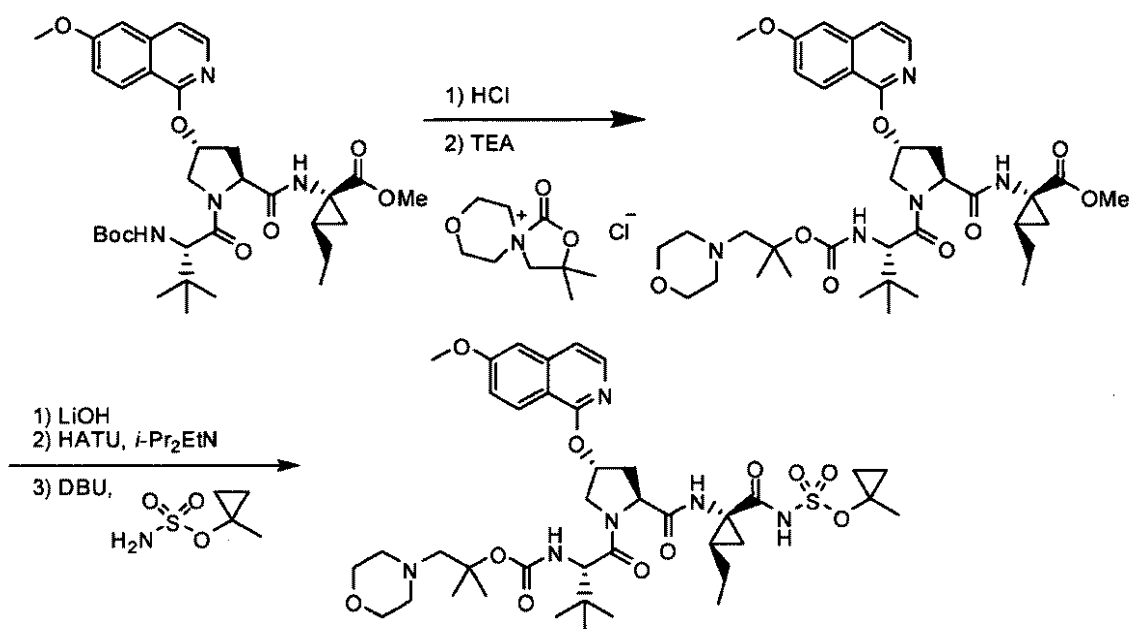
化合物 82 を、化合物 81 の合成に記載の方法にしたがって調製した。3, 3, 5, 5-tetraメチル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-イウムクロリド (JOC 1968, 33, 1367, 28mg、0.15mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で、THF (1.25mL) および DMF (0.5mL) の溶液中にて 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (178mg、0.25mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 82 (31mg、32%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 2.63 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 5H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (m, 7H), 1.07 (s, 9H), 0.98 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); LCMS 実測値 789.37 [M+H]⁺.

【0630】

(実施例 83)

【0631】

【化 2 1 1】



化合物 83

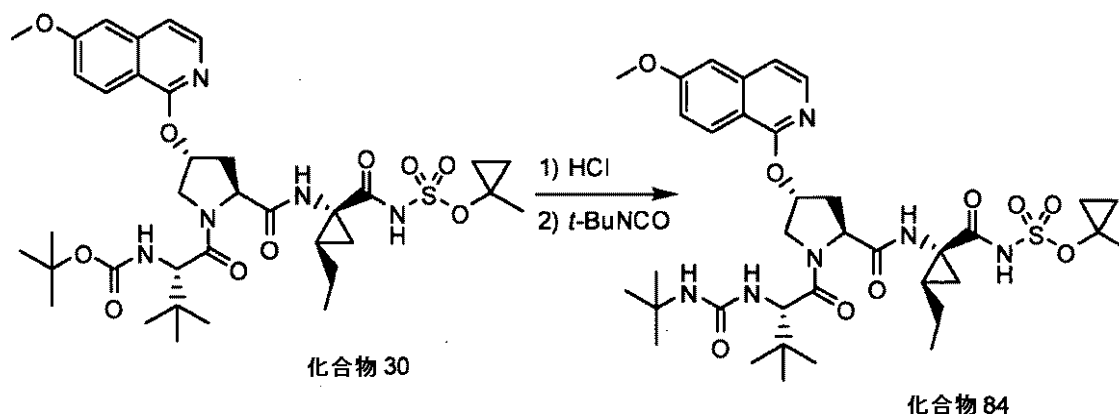
化合物 83 を、化合物 81 の合成に記載の方法にしたがって調製した。3, 3-ジメチル-1-オキソ-2, 8-ジオキサ-5-アゾニアスピロ[4. 5]デカンクロリド (32 mg、0. 15 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で、THF (1. 25 mL) および DMF (0. 5 mL) の溶液中にて 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) -4- (6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (178 mg、0. 25 mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0. 1% TFA) によって精製して、化合物 83 (31 mg、30%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 9. 18 (s, 1H), 8. 17 (d, 1H), 7. 92 (d, 1H), 7. 31 (d, 1H), 7. 23 (s, 1H), 7. 18 (d, 1H), 5. 82 (s, 1H), 4. 60 (m, 1H), 4. 51 (d, 1H), 4. 21 (s, 1H), 4. 08 (d, 1H), 3. 94 (s, 3H), 3. 85 (m, 4H), 3. 42 (m, 4H), 2. 62 (m, 1H), 2. 32 (m, 1H), 1. 71 (s, 3H), 1. 58 (m, 5H), 1. 33 (s, 6H), 1. 25 (m, 5H), 1. 08 (s, 9H), 1. 01 (m, 2H), 0. 70 (m, 2H); LCMS 実測値 832. 18 [M+H]⁺。

【0632】

(実施例 84)

【0633】

【化 2 1 2】



10

化合物 30 (214 mg、0.28 mmol) の溶液に、HCl (3.0 mL、4 M のジオキサン溶液) を添加した。反応物を室温で 1.5 時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られたアミンの一部 (52 mg) を CH_2Cl_2 (0.75 mL) に溶解し、これに、トリエチルアミン (0.05 mL、0.36 mmol) および *tert*-ブチルイソシアナート (0.025 mL、0.21 mmol) を添加した。溶液を室温で 90 分間攪拌し、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (30→90% MeCN/ H_2O /0.1% TFA) によって精製して、化合物 84 (31 mg、54%) を得た。 ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 5H), 1.28 (m, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 4H), 0.67 (m, 2H); LCM S 実測値 744.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

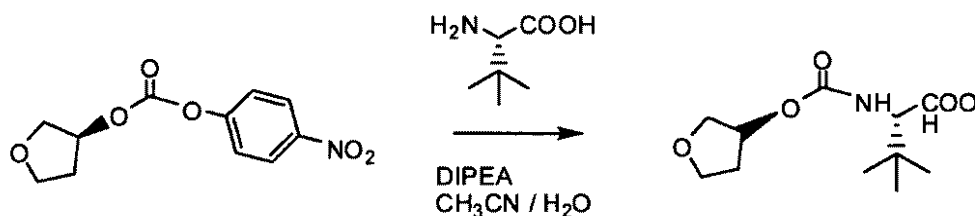
【0634】

(実施例 85)

30

【0635】

【化 2 1 3】

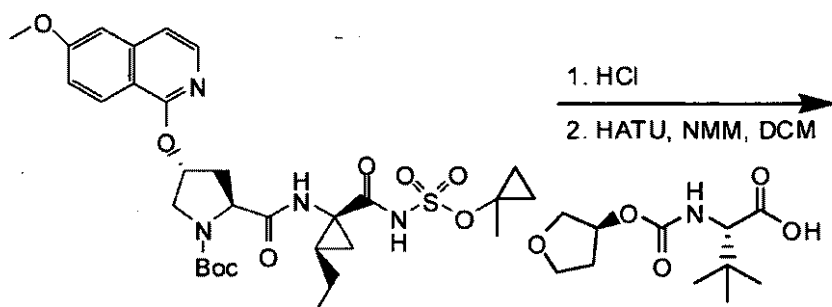


2-アミノ-3,3-ジメチル酪酸 (551 mg、4.2 mmol) を CH_3CN (15 mL)、 H_2O (3 mL)、および MeOH (3 mL) に溶解した。炭酸 4-ニトロフェニルエステルテトラヒドロフラン-3-イルエステル (1.6 g、6.3 mmol) および DIPEA (1.46 mL、8.4 mmol) を添加した。この反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。濃縮後、EtOAc で希釈し、ブラインおよび H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、粗生成物をシリカ (12 g、25-75% EtOAc/ヘキサン) で精製して、白色固体として中間体 3,3-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-酪酸を得た (670 mg、65%)。

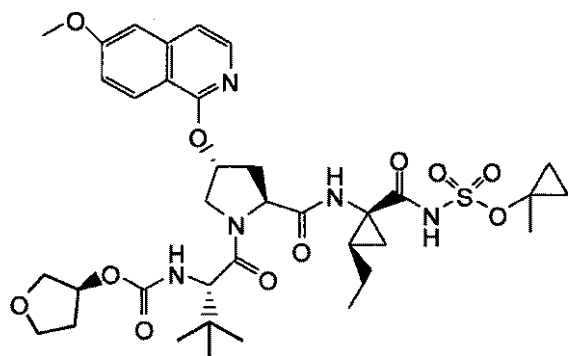
40

【0636】

【化 2 1 4】



10



化合物85

20

化合物85を、化合物63の合成に記載の方法にしたがって調製した。3,3-ジメチル-2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-酪酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを処理して、白色固体として化合物85を得た(84mg、78%)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 9.12(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.23(s, 1H), 7.16(d, 1H), 5.84(m, 1H), 4.73(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.44-4.05(m, 3H), 3.94(s, 3H), 3.74-3.62(m, 4H), 3.70(m, 4H), 2.60(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.35-1.21(m, 4H), 1.04(s, 9H), 0.99(m, 3H), 0.68(m, 2H)。LCMS実測値761[M+H]⁺。

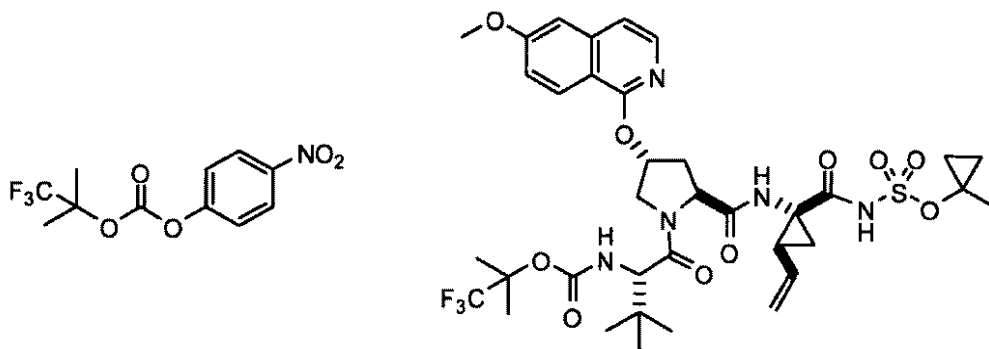
30

【0637】

(実施例86)

【0638】

【化 2 1 5】



化合物 86

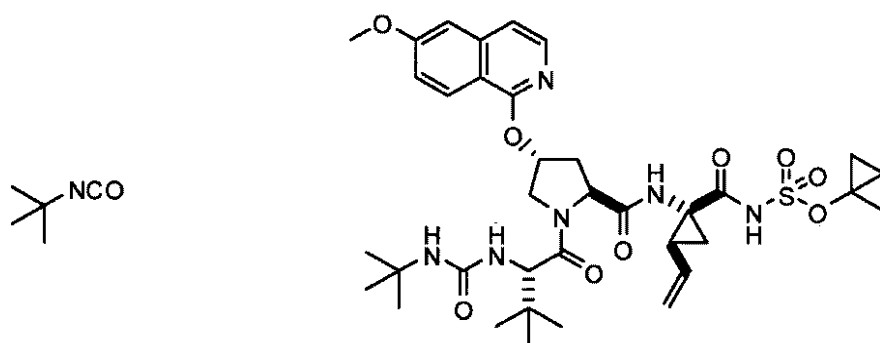
化合物 86 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (157 mg、0.54 mmol、2 当量) およびトリエチルアミン (0.19 mL、1.34 mmol、5 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 29 (200 mg、0.27 mmol) を処理して、化合物 86 (102 mg、51%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.09–7.28 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.18 (d, 1H) 4.43–4.65 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.57–2.70 (m, 1H), 2.21–2.38 (m, 2H) 1.91 (d, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.44 (s, 4H), 1.22 (s, 9H), 1.07 (s, 6H), 0.68 (s, 2H); LCMS 実測値 798.00 [M+H]⁺。

【0639】

(実施例 87)

【0640】

【化 2 1 6】



化合物 87

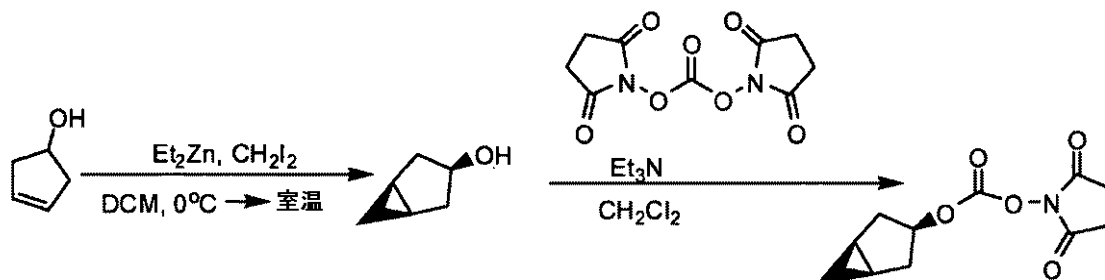
化合物 87 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブチルイソシアナート (0.07 mL、0.60 mmol、3 当量) およびトリエチルアミン (0.14 mL、1.0 mmol、5 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 29 (150 mg、0.20 mmol) を処理して、化合物 87 (80 mg、54%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 8.17 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.05–7.29 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.41–4.57 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.51–2.67 (m, 1H), 2.16–2.33 (m, 1H), 1.81–1.91 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.38–1.50 (m, 1H), 1.19 (s, 11H), 1.03 (s, 9H), 0.67 (s, 2H); LCMS 実測値 742.95 [M+H]⁺。

【0641】

(実施例88)

【0642】

【化217】



10

乾燥し、アルゴンをパージした三つ口丸底フラスコ（1000 mL）に、0℃で無水ジクロロメタン（100 mL）および Et_2Zn （28 mL、273 mmol）を添加した（注意：アルゴン供給は、ニードルに由来し得ない。適切なガラスアダプターのみを使用する。過剰な圧力の上昇を防止するために第2のバブラーをフラスコに取り付けることもできる。）。次いで、シクロペンタン-3-オール（10.0 mL、119 mmol）をフラスコに滴下し（大量のエタンガスが発生した）、ガス発生が停止するまで反応混合物を攪拌した。ジヨードメタン（22 mL、242 mmol）を、30分間にわたって滴下した。反応物を室温に加熱し、アルゴンを能動的に流しながら一晩攪拌し続け、その時点でTLC分析によって出発アルコールの完全な消失が示された。次いで、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、2 M HCl で反応を停止させた（白色沈殿が完全に溶解するはずである）。二相混合物を個別の漏斗に注ぎ、有機層を回収した。100 mLの物質が残存するまで、溶媒を減圧下で除去した。

20

【0643】

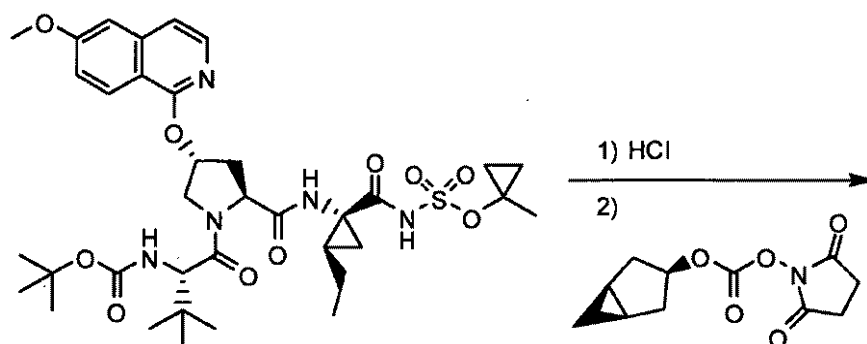
無水ジクロロメタン（525 mL）をフラスコに添加し、その後にトリエチルアミン（34 mL、245 mmol）を滴下した。反応物を、窒素を能動的に流しながら室温で攪拌し続け、その時点でジスクシンイミジルカーボナート（40.7 g、159 mmol）をフラスコに少しずつ添加した。TLC分析によって出発物質の完全な消失が示されるまで（2～3日）、反応物を攪拌した。反応温度を45℃に上昇させることによって反応速度を促進することができる。完了の際、反応混合物の反応を1 M HCl （200 mL）で停止させ、 H_2O （200 mL）で洗浄した。所望の物質を、 CH_2Cl_2 を使用して抽出し、合わせた有機層を、シリカプラグを通した無水 MgSO_4 を使用して乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、粗物質を、フラッシュクロマトグラフィ（1:1 Hex/EtOAc ）を使用して精製して、炭酸ビスシクロ[3.1.0]ヘクス-3-イルエステル2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル（22 g、75%）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （300 MHz, CDCl_3 ）: δ 5.24 (t, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.03 (d, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.48 (m, 1H), 0.40 (m, 1H)。

30

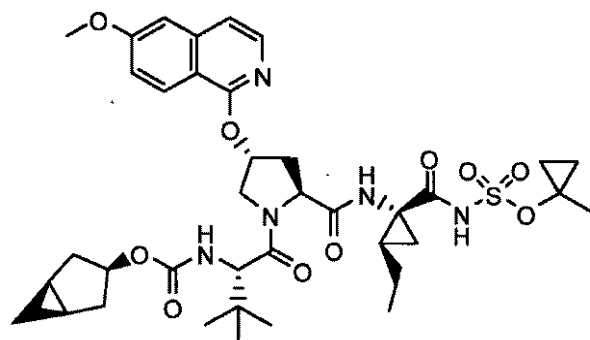
40

【0644】

【化 2 1 8】



化合物 30



化合物 88

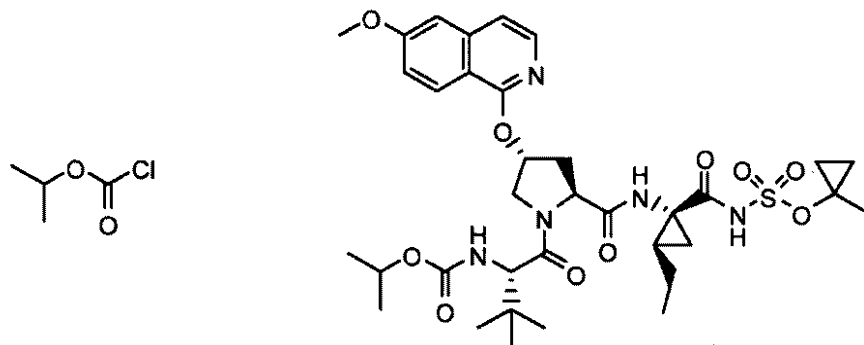
化合物 88 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸ビスクロ [3. 1 . 0] ヘクス-3-イルエステル 2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (35 mg、0. 15 mmol、2 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 30 (53 mg、0. 072 mmol) を処理して、化合物 88 (48 mg、87 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) □ 9. 11 (s, 1H), 8. 14 (d, 1H), 7. 89 (d, 1H), 7. 36 (d, 1H), 7. 27 (s, 1H), 7. 20 (dd, 1H), 5. 83 (m, 1H), 4. 67 (m, 1H), 4. 57 (m, 1H), 4. 46 (d, 1H), 4. 25 (s, 1H), 4. 07 (m, 1H), 3. 96 (s, 3H), 2. 62 (m, 1H), 2. 31 (m, 1H), 1. 90 (m, 1H), 1. 68 (s, 3H), 1. 47-1. 59 (m, 6H), 1. 20-1. 35 (m, 6H), 1. 03 (s, 9H), 0. 97 (m, 3H), 0. 68 (m, 2H), 0. 38 (m, 2H); LCMS 実測値 770. 03 [M+H]⁺。

【0645】

(実施例 89)

【0646】

【化 2 1 9】



化合物 89

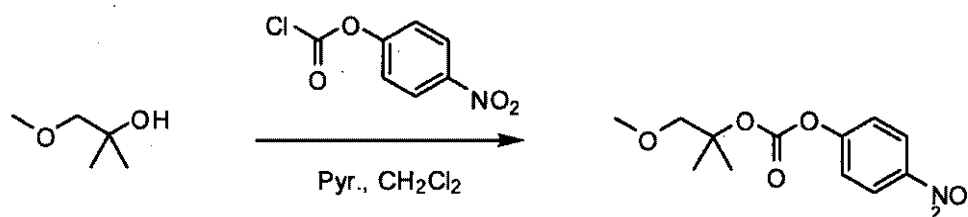
化合物 89 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。イソプロピルクロロホルマート（1 M のトルエン溶液，0.2 mL、0.20 mmol、2 当量）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 30（75 mg、0.10 mmol）を処理して、化合物 89（51 mg、69%）を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.44 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.54–1.68 (m, 5H), 1.13–1.35 (m, 8H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.66 (m, 2H); LCMS 実測値 732.01 [M+H]⁺.

【0647】

(実施例 90)

【0648】

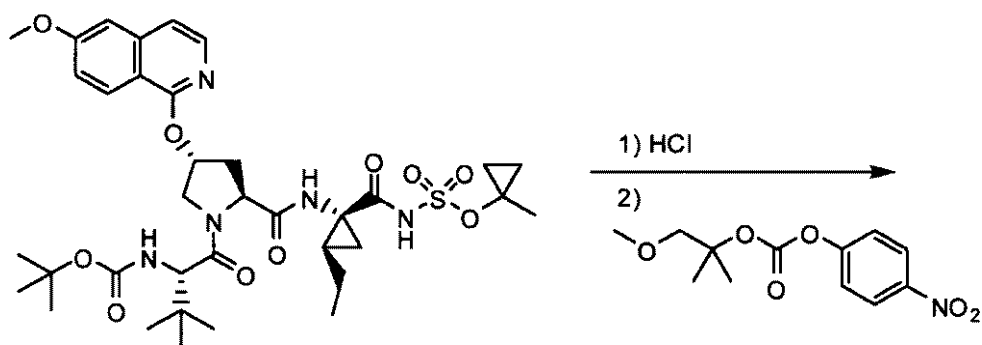
【化 2 2 0】



0℃の1-メトキシ-2-メチル-2-プロパノール（2.8 mL、24.0 mmol）を含むCH₂Cl₂（80 mL）の溶液に、ピリジン（2.0 mL、24.8 mmol、1.05 当量）および4-ニトロフェニルクロロホルマート（4.84 g、24.0 mmol）を添加した。得られたスラリーを室温で20時間攪拌し、その間に反応物は均一になった。溶液をCH₂Cl₂で希釈し、1 M HCl 水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで洗浄した。水層をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（10→30% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、所望のカーボナート（5.72 g、89%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.71 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).

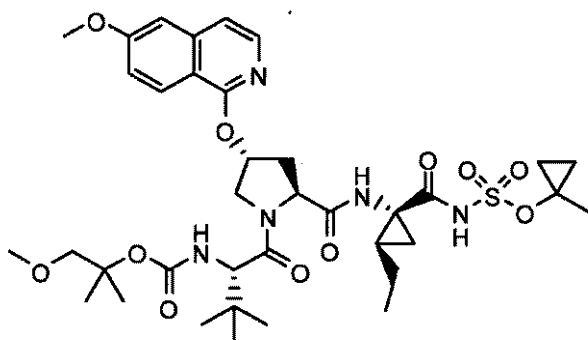
【0649】

【化 2 2 1】



化合物 30

10



化合物 90

20

化合物 90 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸 2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチルエステル 4-ニトロフェニルエステル (0.17 mg、0.63 mmol) およびトリエチルアミン (0.22 mL、1.58 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 30 (117 mg、0.16 mmol) を処理し、室温で 18 時間攪拌して、化合物 90 (91 mg、75%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.52–1.68 (m, 5H), 1.28–1.39 (m, 3H), 1.22 (d, 6H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (m, 5H), 0.68 (m, 2H); LC MS 実測値 775.99 [M+H]⁺。

30

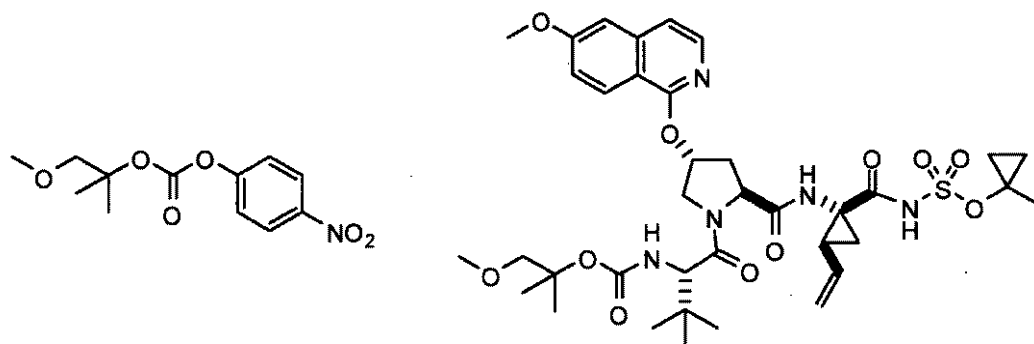
【0650】

(実施例 91)

【0651】

40

【化 2 2 2】



化合物 91

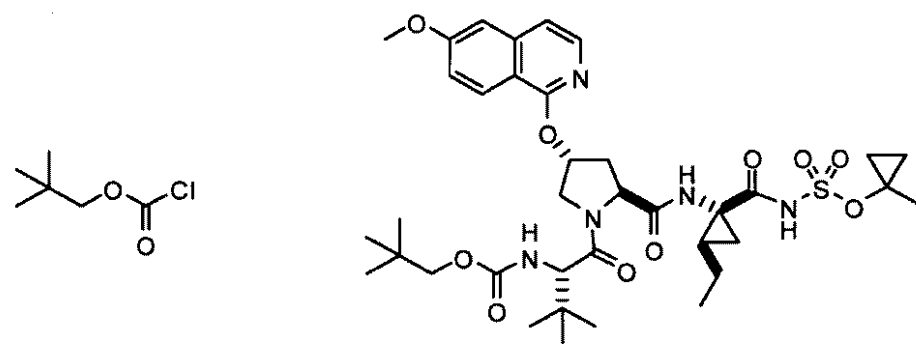
化合物 91 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸 2-メトキシ-1, 1-ジメチル-エチルエステル 4-ニトロフェニルエステル (290 mg、1.08 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL、1.69 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 29 (200 mg、0.27 mmol) を処理し、室温で 18 時間攪拌して、化合物 91 (88 mg、42%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 400 MHz) δ 8.16 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.69–5.87 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.52–4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.20–2.33 (m, 1H), 1.85–1.90 (m, 3H), 1.41–1.47 (m, 1H), 1.18–1.31 (m, 7H), 0.91–1.16 (m, 11H), 0.66 (t, 2H); LCMS 実測値 772.4 [M+H]⁺.

【0652】

(実施例 92)

【0653】

【化 2 2 3】



化合物 92

化合物 92 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。ネオペンチルクロロホルマート (0.12 mL、0.80 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL、2.01 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 30 (150 mg、0.20 mmol) を処理して、化合物 92 (33 mg、22%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 400 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 3.40 (d, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.48–1.68 (m, 4H), 1.30 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.60–

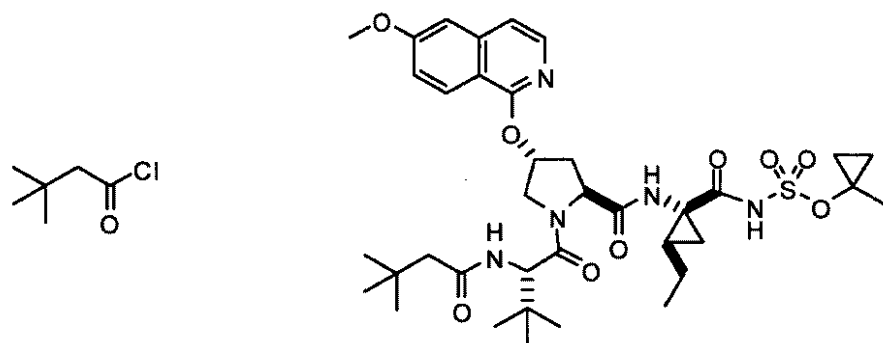
0.75 (m, 3H); LCMS実測値760.08 [M+H]⁺。

【0654】

(実施例93)

【0655】

【化224】



化合物93

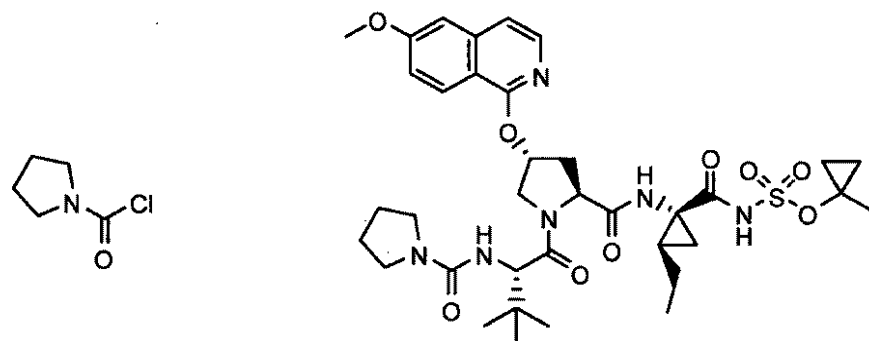
化合物93を、実施例84に記載の方法にしたがって調製した。3,3-ジメチルブチリルクロリド (0.11 mL、0.8 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL、2.01 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物30 (150 mg、0.20 mmol) を処理して、化合物93 (86 mg、58%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 400 MHz) δ 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.53 (q, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.22–2.27 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.50–1.64 (m, 4H), 1.31 (q, 2H), 1.18–1.24 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.84 (q, 9H), 0.68–0.72 (m, 2H); LCMS実測値744.06 [M+H]⁺。

【0656】

(実施例94)

【0657】

【化225】



化合物94

化合物94を、実施例84に記載の方法にしたがって調製した。L-ピロリジンカルボニルクロリド (0.022 mL、0.20 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物30 (60 mg、0.080 mmol) を処理して、化合物94 (53 mg、89%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.56 (m, 1

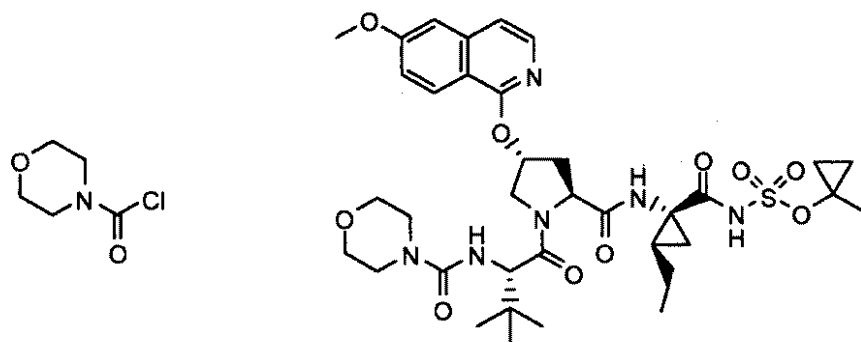
H), 4.47 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.51–1.66 (m, 4H), 1.26–1.29 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.97 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS実測値743.00 [M+H]⁺。

【0658】

(実施例95)

【0659】

【化226】



化合物95

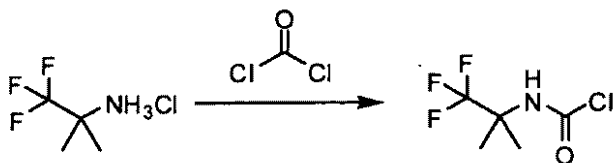
化合物95を、実施例84に記載の方法にしたがって調製した。4-モルホリニルカルボニルクロリド(0.024mL、0.20mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物30(60mg、0.080mmol)を処理して、化合物95(58mg、95%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.85 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54–1.65 (m, 4H), 1.25–1.34 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS実測値758.95 [M+H]⁺。

【0660】

(実施例96)

【0661】

【化227】



【0662】

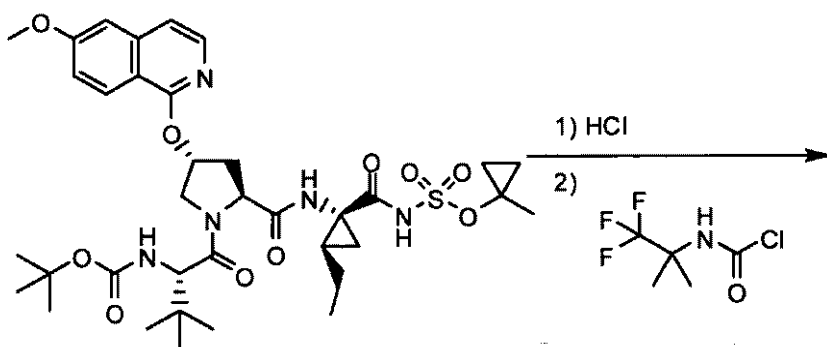
10

20

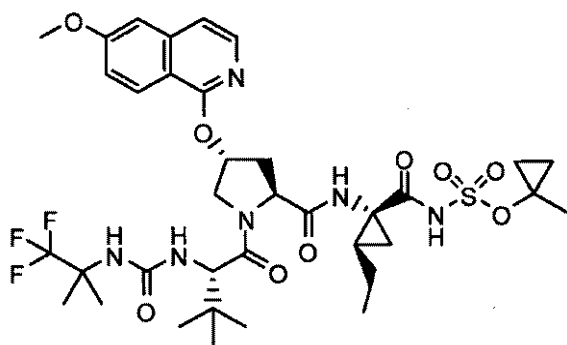
30

40

【化 2 2 8】



化合物 30



化合物 96

0℃のホスゲン（20%トルエン溶液、0.089 mL、0.16 mmol）およびトリエチルアミン（0.12 mL、0.85 mmol、5当量）を含む CH_2Cl_2 （0.8 mL）の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルアミンヒドロクロリド（31 mg、0.19 mmol）をゆっくり添加した。得られた溶液を室温で15分間攪拌して2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルアミンカルボニルクロリドを得、これをその後の反応で使用した。

【0663】

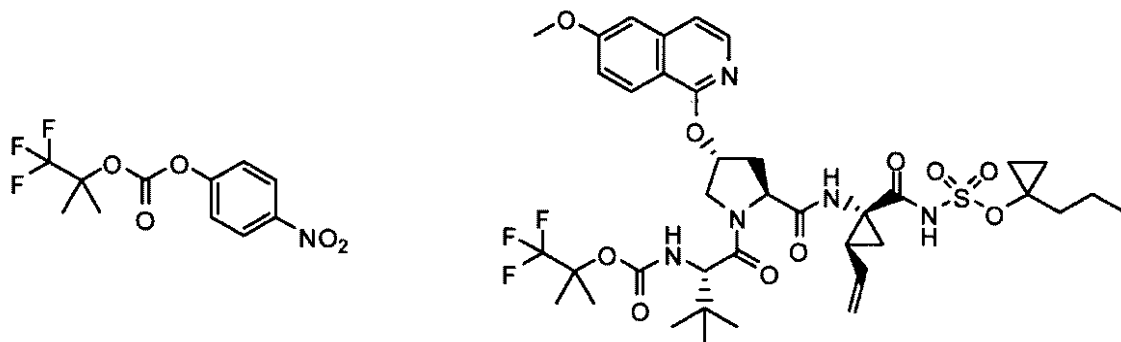
化合物30（62 mg、0.083 mmol）を含む CH_2Cl_2 （0.1 mL）の溶液に、HCl（0.8 mL、4 Mのジオキサン溶液）を添加した。反応物を室温で1.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られたアミンを CH_2Cl_2 （0.8 mL）に溶解し、これに、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルアミンカルボニルクロリド（推定0.16 mmol、2当量）の溶液を添加した。反応物を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮した。LCMSによる粗物質の分析によって完全な変換が認められなかったので、粗物質を CH_2Cl_2 （0.8 mL）に再溶解し、2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルアミンカルボニルクロリド（推定0.084 mmol）の溶液に再度供した。粗生成物を逆相HPLC（30→90% MeCN/ H_2O /0.1% TFA）によって精製して、化合物96（30 mg、45%）を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.47–1.63 (m, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.18–1.31 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.67 (m, 2H); LCMS実測値799.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0664】

(実施例97)

【0665】

【化 2 2 9】



化合物 97

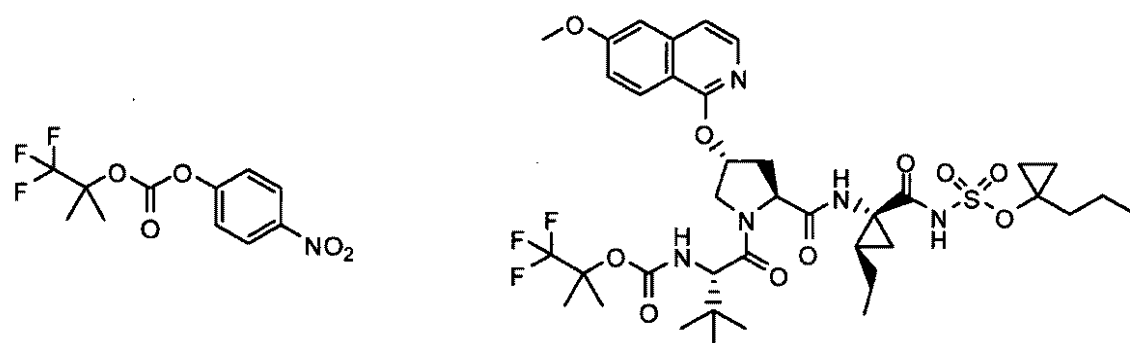
化合物 97 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (124 mg、0.63 mmol、2 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 51 (161 mg、0.21 mmol) を処理して、化合物 97 (89 mg、52%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.31 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.79–1.89 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.69 (m, 2H); LCMS 実測値 826.1 [M+H]⁺.

【0666】

(実施例 98)

【0667】

【化 2 3 0】



化合物 98

化合物 98 を、実施例 84 に記載の方法にしたがって調製した。炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (124 mg、0.63 mmol、2 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物 42 (205 mg、0.26 mmol) を処理して、化合物 98 (93 mg、42%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.6

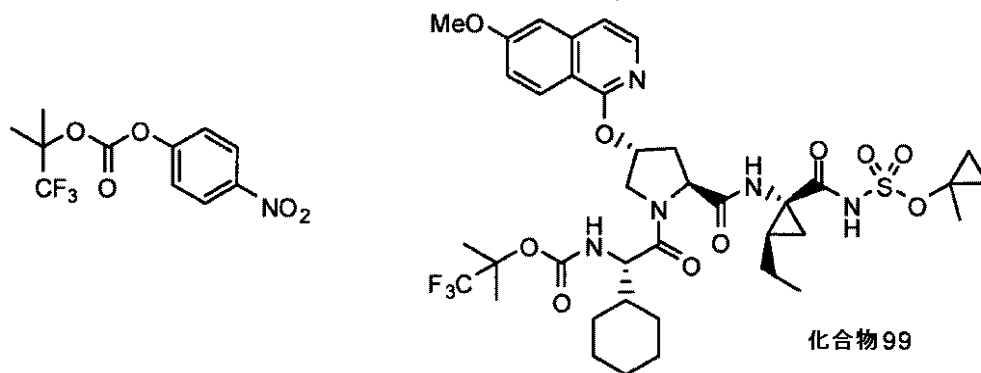
1 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.52–1.64 (m, 6H), 1.48 (s, 3H), 1.29–1.41 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (m, 6H), 0.69 (m, 2H); LCMS実測値 828.1 [M+H]⁺.

【0668】

(実施例99)

【0669】

【化231】



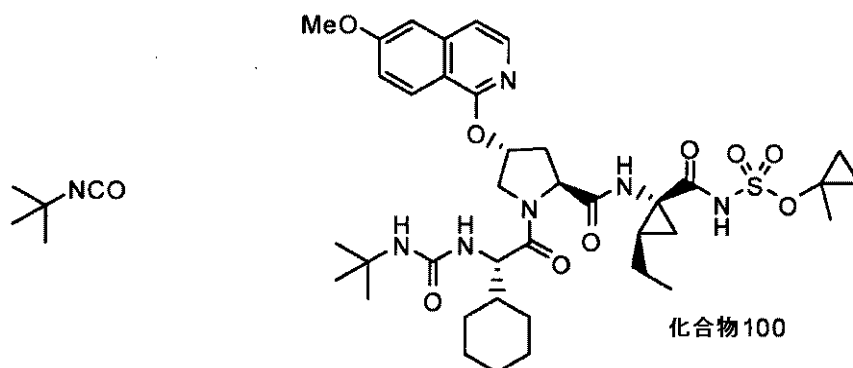
化合物99を、実施例77に記載の方法と同様に調製した。規模に応じて調整した適切な条件下で化合物69を処理して、化合物99（2工程で0.165g、42%）を得た。¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ10.42（br s, 1H）；8.17（d, 1H）；7.99（d, 1H）；7.39（d, 1H）；7.26（d, 1H）；7.12（br d, 1H）；6.19（m, 1H）；5.47（m, 1H）；4.58（m, 1H）；4.50–4.20（m, 2H）；4.00（s, 3H）；2.67（m, 1H）；1.71（s, 3H）；1.85–0.98（m, 20H）；1.44（s, 3H）；1.30（s, 3H）；0.95（t, 3H）；0.66（m, 2H）。LCMS実測値 826.5 [M+H]⁺.

【0670】

(実施例100)

【0671】

【化232】



化合物100を、実施例84に記載の方法と同様に調製した。規模に応じて調整したtert-ブチルイソシアナートの使用を除いて類似の条件下で化合物69を処理して、所望の生成物（2工程で0.070g、29%）を得た。¹H-NMR（300MHz, CDCl₃）：δ10.69（br s, 1H）；8.16（d, 1H）；7.94（d, 1H）；7.33（d, 1H）；7.24（d, 1H）；7.10（s, 1H）；6.17（br s, 1H）；4.54（m, 1H）；4.34（m, 2H）；4.22（1H）；3.98（s, 3H）；2.62（m, 2H）；1.71（s, 3H）；1.88–1.54（m, 10H）；1.54–1.00（m, 10H）；1.25（s, 9H）；

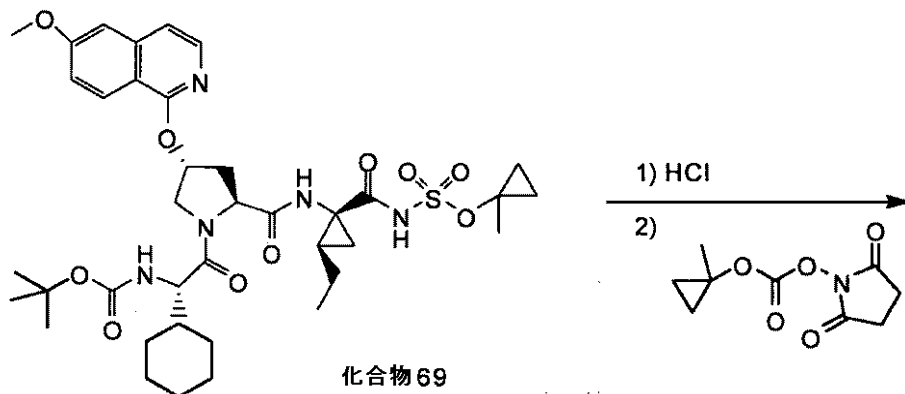
0.95 (t, 3H); 0.65 (m, 2H)。LCMS実測値 771.5 $[M+H]^+$ 。

【0672】

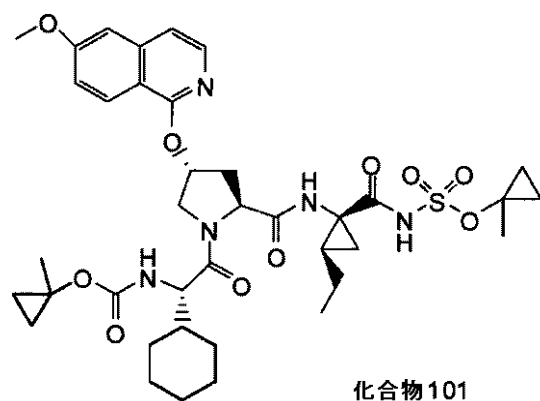
(実施例101)

【0673】

【化233】



10



20

化合物69 (60 mg、0.078 mmol) をDCM (0.3 mL) に溶解し、次いで、HClを含むジオキサン (4 N、0.3 mL) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌後、濃縮した。固体残渣をDCM (1 mL) に溶解し、炭酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル1-メチルシクロプロピルエステル (28 mg、0.13 mmol) を添加し、その後にトリエチルアミン (0.055 mL、0.39 mmol) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応物をHCl (1 N) で中和し、H₂O (3 mL) とDCM (5 mL) との間で分配した。水層をDCM (2×5 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を、シリカ (12 g、50~100% EtOAc/ヘキサン) で精製し、次いで、逆相HPLC (25→100% CH₃CN/H₂O+0.1% TFA) によって精製して、白色固体として化合物101を得た (51 mg、85%)。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.26 (s, 1H), δ 8.15 (d, 1H), δ 7.89 (d, 1H), δ 7.33 (d, 1H), δ 7.24 (s, 1H), δ 7.17 (d, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 4.53 (m, 2H), δ 4.13 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 2.59 (m, 1H), δ 2.34 (m, 1H), δ 1.82–1.09 (m, 22H), δ 0.97 (m, 6H), δ 0.69 (m, 4H), δ 0.45 (m, 3H)。LCMS実測値 771 $[M+H]^+$ 。

30

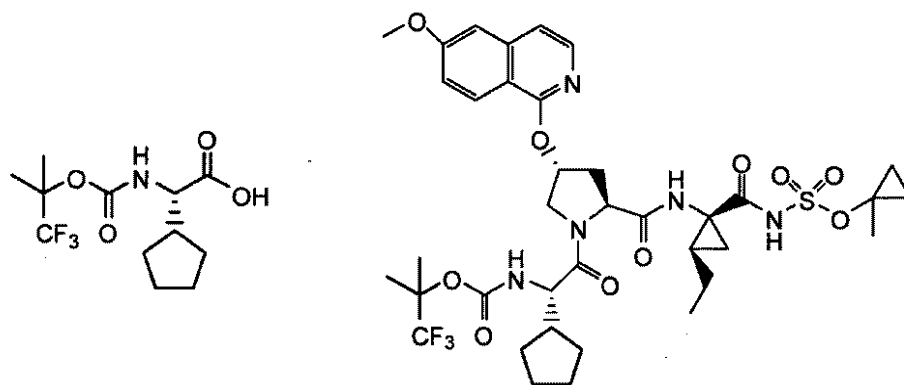
40

【0674】

(実施例102)

【0675】

【化 2 3 4】



化合物102

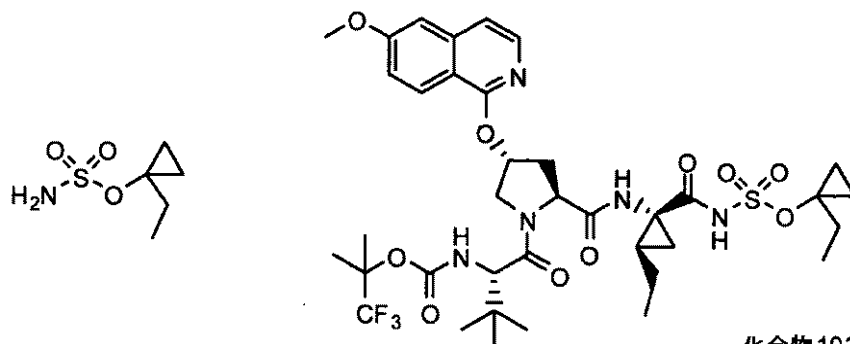
化合物102を、化合物60の合成に記載の方法にしたがって調製した。シクロペンチル- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-酢酸の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で2-[2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (50 mg、0.08 mmol) を処理して、白色固体として化合物102を得た (13 mg)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.28 (s, 1H), δ 8.13 (d, 1H), δ 7.90 (d, 1H), δ 7.28 (d, 1H), δ 7.21 (s, 1H), δ 7.13 (d, 1H), δ 5.84 (m, 1H), δ 4.60 (m, 2H), δ 4.03 (m, 2H), δ 3.94 (s, 3H), δ 2.58 (m, 1H), δ 2.34 (m, 2H), δ 1.90 - 1.17 (m, 26H), δ 0.98 (m, 3H), δ 0.69 (m, 2H)。LCMS実測値 813 [M+H]⁺。

【0676】

(実施例103)

【0677】

【化 2 3 5】



化合物103

化合物103を、化合物29の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-{[1-[3, 3-ジメチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチリル]-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (0.18 mmol) およびスルファミン酸1-エチル-シクロプロピルエステルを処理して、化合物103 (28.7 mg、20%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.60 (m,

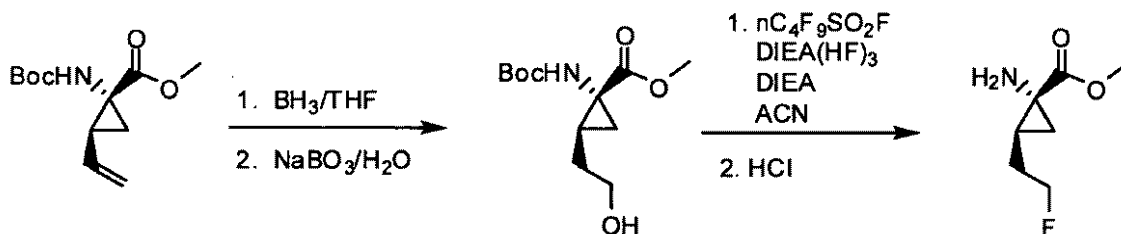
1 H), 2. 29 (m, 1 H), 1. 91 (q, 2 H), 1. 48 (s, 3 H), 1. 43-1. 62 (m, 4 H), 1. 20-1. 34 (m, 6 H), 1. 09 (t, 3 H), 1. 05 (s, 9 H), 0. 98 (m, 3 H), 0. 70 (m, 2 H); LCMS実測値 [M+H]⁺: 814. 3。

【0678】

(実施例104)

【0679】

【化236】



10

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メチルエステル (9. 585 g、39. 73 mmol) を含む THF (40 mL) の溶液に、0℃で 1M BH₃/THF (19. 86 mL) を添加した。反応物を室温で 3 時間撹拌した。反応物の 0℃への冷却の際、水 (40 mL) を添加し、その後に NaBO₃ (9. 17 g、59. 6 mmol) を添加し、反応物を室温に 1 時間加温した。溶液を EtOAc で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (0→40% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、白色固体として 5. 67 g (55%) の所望の生成物を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 3. 64 (s, 3 H); 3. 55 (m, 2 H); 1. 86-1. 58 (m, 2 H); 1. 56-1. 28 (m, 2 H); 1. 40 (s, 9 H); 1. 17 (m, 1 H)。

20

【0680】

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシーエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (1. 6 g、6. 18 mmol) を含むアセトニトリル (60 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (6. 45 mL、37. 1 mmol)、およびノナフルオロ-1-ブタンスルホンフルオリド (2. 175 mL、12. 36 mmol) の溶液に、iPr₂NEt (HF)₃ (3. 15 mL) を滴下した。1 時間後、反応物を 0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで反応を停止させ、EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層を 0. 5M HCl およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (0~40% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、透明の油状物として 590 mg (37%) の中間体を得た (520 mg、1. 99 mmol)。この中間体を 1M HCl を含むジオキサン (6 mL) 溶液に溶解し、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を真空下で除去して、白色固体として 379 mg (96%) の 1-アミノ-2-(2-フルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチル

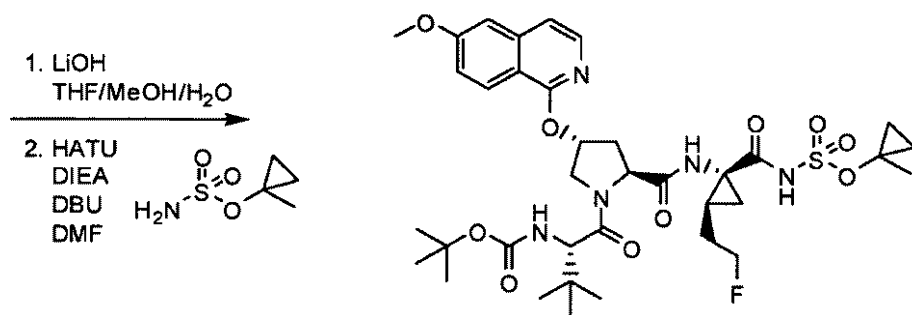
30

40

【0681】

ルエステルの HCl 塩を得た。LCMS実測値 161. 9 [M+H]⁺。

10



20

化合物104

1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸(200mg、0.4mmol)、1-アミノ-2-(2-フルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(87mg、0.44mmol)、および4-メチルモルホリン(176 μL、1.6mmol)を含むDMFの溶液に、HATU(228mg、0.6mmol)を添加した。反応物を周囲温度で1時間攪拌し、溶媒を真空下で除去した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(0→100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、白色フォームとして228mg(88%)の生成物を得た。LCMS実測値645.1[M+H]⁺。

30

【 0 6 8 2 】

1- { [1 - (2 - t e r t - b u t y l p o n i l a m i n o - 3 , 3 - d i m e t h y l p r o p y l) - 4 - (6 - m e t h o x y i s o p r o p y l o x y) - p i p e r i d i n e - 2 - c a r b o n y l] - a m i n o } - 2 - (2 - f l u o r o e t h y l) - c y c l o p r o p a n e c a r b o n a t e m e t h y l e s t e r (2 2 8 m g , 0 . 3 5 m m o l) を含むテトラヒドロフランおよびメタノール (1 : 1 , 8 m L) の溶液に、水酸化リチウム (4 2 m g , 1 . 7 7 m m o l) 水溶液 (2 m l) を添加した。反応物を周囲温度で4時間攪拌し、次いで、4 0 ° C に数時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、溶媒を E t O A c で希釈し、1 M H C l で酸性化した。層を分離し、有機層を M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮して、白色固体として 1 8 3 m g (8 3 %) の酸中間体を得た。L C / M S : m / z 6 3 1 . 1 [M + H] ⁺) 。次いで、酸を D M F (3 m L) および D I P E A (7 5 L , 0 . 4 4 m m o l) に溶解し、これに、H A T U (1 6 5 m g , 0 . 4 4 m m o l) を添加した。次いで、この反応混合物に、D B U (1 7 0 L , 1 . 1 6 m m o l) およびスルファミン酸 1 - メチルーシクロプロピルエステル (8 8 m g , 0 . 5 8 m m o l) を添加し、反応物を周囲温度で 1 6 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を E t O A c で希釈し、1 M H C l で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、逆相 H P L C (2 0 → 1 0 0 % , 0 . 0 5 % T F A 修飾因子 (m o d i f i e r)) によって精製し、凍結乾燥させて、白色無定形固体として 9 6 m g

40

50

(43%)の化合物104を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ 9.11 (s, 1H); 8.07 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=6$ Hz, 1H); 7.24 (d, $J=6$ Hz, 1H); 7.16 (bs, 1H); 7.08 (d, $J=9$ Hz, 1H); 5.79 (bs, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.41 (bd, $J=11$ Hz, 1H); 4.33 (t, $J=5$ Hz, 1H); 4.20 (s, 1H); 4.03 (bd, $J=10$ Hz, 1H); 3.89 (s, 3H); 2.56 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.02–1.82 (m, 2H); 1.72–1.54 (m, 2H); 1.64 (s, 3H); 1.34–1.16 (m, 1H), 1.23 (s, 9H); 1.08–0.92 (m, 1H); 0.99 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS実測値764.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

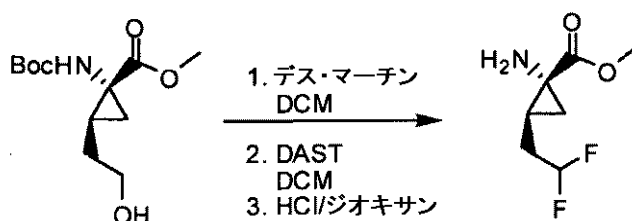
10

【0683】

(実施例105)

【0684】

【化238】



20

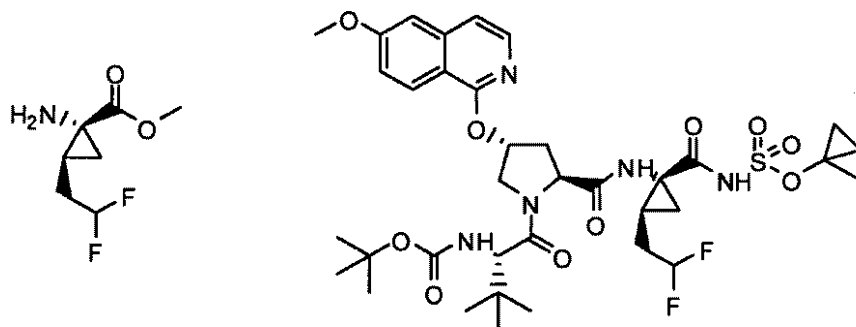
1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (2.9g、11.18mmol)を含むジクロロメタンの溶液に、デス・マーチンペルヨージナン (7.1g、16.8mmol)を添加し、反応物を周囲温度で4時間攪拌した。反応物をEtOAc (350mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよびチオ硫酸ナトリウム (1:1)で反応を停止させた。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカでのフラッシュクロマトグラフィ (0~80% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、淡黄色の油状物として2.2g (76%)のアルデヒド中間体を得、これを直接使用した。0℃のアルデヒド中間体 (2.2g、8.55mmol)を含むジクロロメタン (80mL)の溶液に、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (2.8mL、21.4mmol)を滴下した。反応物を周囲温度に加熱し、6時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムの添加によって0℃で反応を停止させ、EtOAc (300mL)で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (0~30% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、淡黄色の油状物として690mg (29%)の中間体を得た。中間体 (660mg、2.37mmol)を1M HClを含むジオキサン溶液 (6mL)に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、黄色固体として519mg (99%超)の所望の1-アミノ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルのHCl塩を得た。LCMS実測値180.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0685】

40

【化 2 3 9】



化合物 105

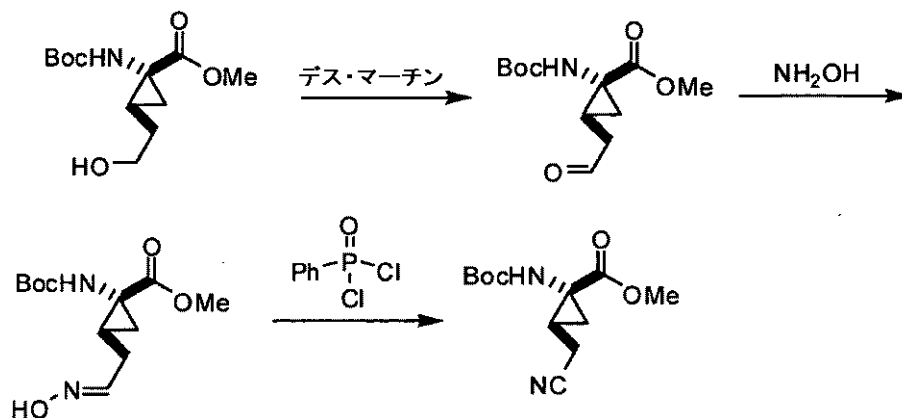
化合物 105 を、中間体 1-アミノ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルに置き換えて規模に応じて適切に調整した化合物 104 について記載の方法にしたがって調製した。無定形白色固体として 155 mg (57%) の所望の化合物 105 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H); 8.06 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.07 (d, 1H); 6.11–5.61 (m, 1H); 5.79 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.40 (d, 1H); 4.20 (s, 1H); 4.02 (d, 1H); 3.88 (s, 3H); 2.61–2.52 (m, 1H); 2.30–2.00 (m, 2H); 1.70–1.54 (m, 2H); 1.64 (s, 3H); 1.38–1.14 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.80–0.88 (m, 2H); 0.99 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 実測値 782.1 [M+H]⁺。

【0686】

(実施例 106)

【0687】

【化 240】



1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシーエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (500 mg、1.93 mmol) を含む CH₂Cl₂ (19 mL) に、デス・マーチンペルヨージナン (1.23 g、2.89 mmol) を添加した。1 時間後、予め形成させた飽和 NaHCO₃ 水溶液と 10% 亜硫酸水素ナトリウムとの混合物 (15 mL、1:1) の添加によって反応を停止させた。混合物を 30 分間攪拌し (ガスの発生が停止するまで)、次いで、CH₂Cl₂ で希釈した。有機相を回収し、次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液および飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムでの乾燥および濃縮後、粗残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィ (20→50

% EtOAc／ヘキサン) によって精製して、アルデヒド (496 mg、100%) を得た。LCMS実測値 257.7 [M+H]⁺。

【0688】

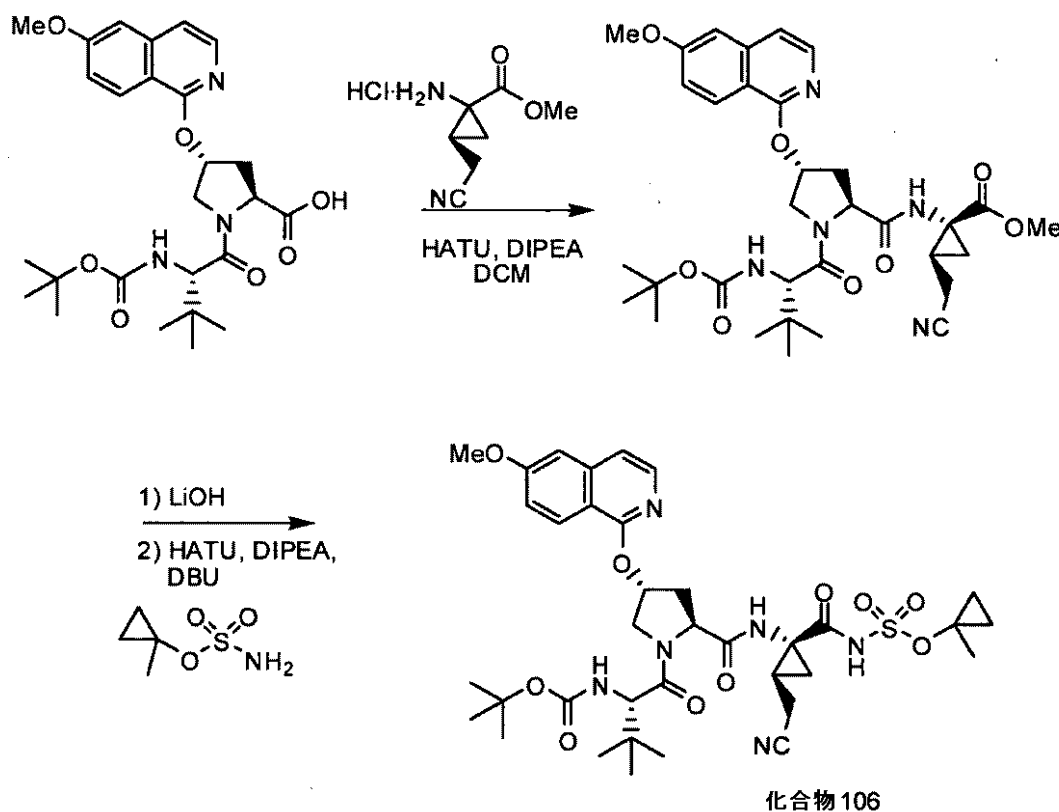
1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-オキソエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (496 mg、1.93 mmol) を含む CH₂Cl₂ (10 mL) およびメタノール (2 mL) に、ピリジン (311 μL、3.86 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (134 mg、1.93 mmol) を添加した。1時間の攪拌後、反応混合物を濃縮し、次いで、高真空下に2時間おいて粗オキシムを得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。LCMS実測値 272.7 [M+H]⁺。

【0689】

0℃の粗オキシム 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシミノエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを含む CH₂Cl₂ (13 mL) およびピリジン (311 μL、3.86 mmol) の懸濁液に、フェニルホスホン酸ジクロリド (540 μL、3.86 mmol) を滴下した。1.5時間後、飽和 NaHCO₃ 水溶液で反応を停止させ、次いで、CH₂Cl₂ で抽出した。10% 硫酸ナトリウムおよび飽和 NH₄Cl 水溶液での洗浄後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィ (20→50% EtOAc／ヘキサン) によって精製して、ニトリル 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-シアノメチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (270 mg、55%) を得た。LCMS実測値 254.7 [M+H]⁺。

【0690】

【化241】



1- { [1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ } -2-シアノメチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、化合物31の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-

(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸 (387 mg、0.69 mmol) および 1-アミノ-2-シアノメチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを処理して、所望のメチルエステル (349 mg、74%) を得た。LCMS 実測値 638.0 [M+H]⁺。

【0691】

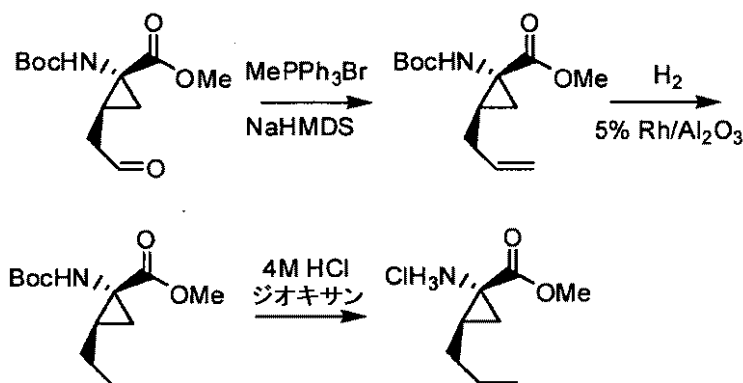
化合物 106 を、化合物 31 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4- (6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-シアノメチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (560 mg、0.88 mmol) を処理して、化合物 106 (201 mg、30%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 11H), 1.03 (s, 9H), 0.86-0.89 (m, 1H), 0.67 (s, 2H); LCMS 実測値 757.0 [M+H]⁺。

【0692】

(実施例 107)

【0693】

【化 242】



メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.6 mmol) を、室温で THF (10 mL) に懸濁した。NaHMDS (1.0 M の THF 溶液、4.1 mmol) を室温で滴下して不透明な暗黄色溶液を得、これを 30 分間攪拌した。1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2- (2-オキソ-エチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの THF (6 mL) 溶液を滴下してイリド溶液を得、これを室温で 30 分間熟成させた。反応物を、EtOAc と飽和 NH₄Cl との間で分配した。水層を EtOAc (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。SiO₂ でのカラムクロマトグラフィ (0→10% EtOAc/hex) によって精製して、無色フィルムとして 2-アリル-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た (0.070 g、15%)。(¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.90-5.72 (m, 1H); 5.14 (br s, 1H); 5.08-4.94 (m, 2H); 3.71 (s, 3H); 2.34 (m, 2H); 1.55 (m, 2H); 1.45 (s, 9H), 1.37 (m, 1H))。

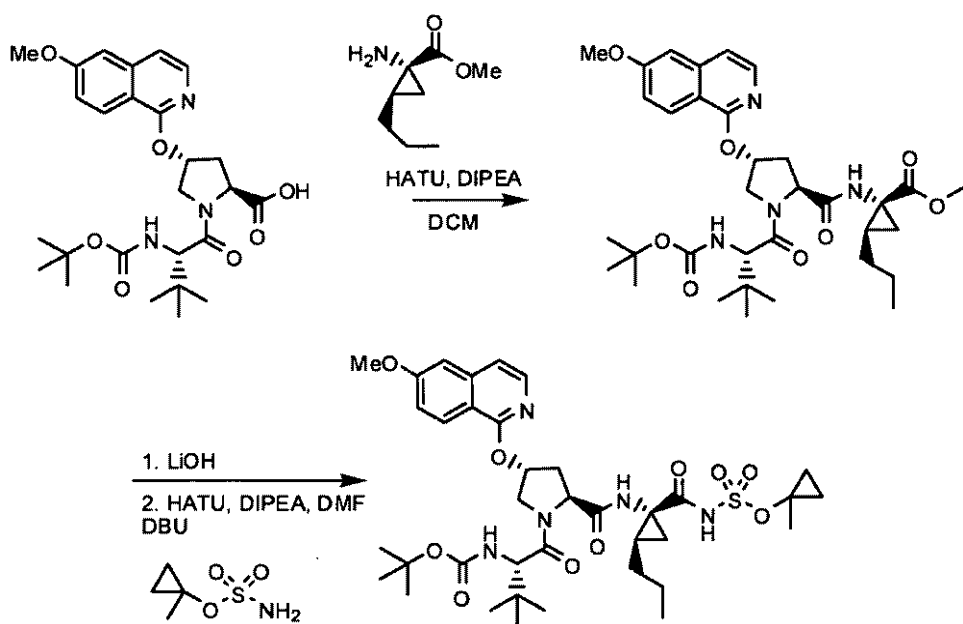
【0694】

2-アリル-1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.27 mmol) を含む EtOAc (3 mL) の溶液を、5% Rh/Al₂O₃ (0.014 mmol Rh) で処理した。反応時の大気を H₂ バルーンで置換し、反応物を 45 分間強く攪拌した。H₂ を除去し、セライトパッドによる濾過によって触媒を除去した。揮発物を真空下で除去して、無色フィルムとして 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した。(0.069 g、量)。LCMS 実測値 257.8 [M+H]⁺

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-プロピル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.27 mmol) を含む THF (0.5 mL) の溶液を、4 M HCl を含む ジオキサン (2.4 mmol HCl) で処理した。2 時間後、揮発物を真空下で除去して、無定形白色固体として 1-アミノ-2-プロピル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル塩酸塩を得、これをさらに精製せずに使用した (0.053 g、量)。LCMS 実測値 157.9 ([M+H]⁺).

【0695】

【化243】



化合物 107

1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸 (0.33 mmol) および 1-アミノ-2-プロピル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.27 mmol) を DCM (3 mL) に入れ、次いで DIPEA (0.68 mmol) および HATU (0.36 mmol) で処理した。得られた透明な黄色溶液を室温で一晩熟成させた。揮発物を真空下で除去し、残渣をシリカでのカラムクロマトグラフィ (5→50% EtOAc/Hex) によって精製して、無色フィルムとして 0.163 g (78%) のメチルエステルを得た。LCMS 実測値 641.1 [M+H]⁺.

【0696】

1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシ-イソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-プロピル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.25 mmol) を、THF (3 mL) および MeOH (1 mL) の混合物に溶解し、新たに調製した LiOH 溶液 (1.6 mmol/1.5 mL H₂O) で処理した。得られた溶液を、40℃ に 3 時間加熱した。溶液を室温に冷却した後、揮発物を真空化で除去し、残渣を H₂O (5 mL) で希釈した。得られた不透明溶液を EtOAc (5 mL) で 1 回抽

出し、次いで、濃HClの滴下によって約pH3まで酸性化した。得られた水性懸濁液を、濁りがなくなるまでEtOAcで抽出した(3×5mL)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、白色フォームとして0.127g(80%)の所望の酸を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS実測値627.1[M+H]⁺。

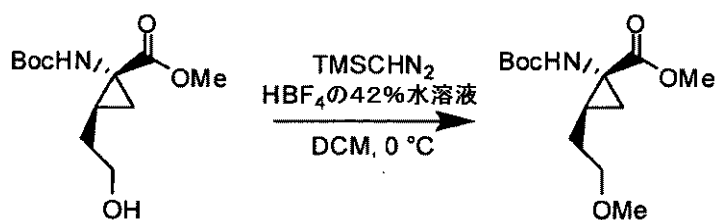
【0697】

得られた酸(0.20mmol)をDMF(1mL)中に入れ、室温にてDIPEA(0.30mmol)およびHATU(0.30mmol)で処理した。30分後、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(0.41mmol)およびDBU(1.0mmol)を添加し、反応物を室温で24時間熟成させた。揮発物を真空下で除去し、残渣を、EtOAcと1MHClとの間(各5mL)で分配した。水相をEtOAc(3×5mL)で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製して、泡状白色固体として0.037g(24%)の化合物107を得た。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD): δ9.09(s, 1H); 8.10(d, J=9 Hz, 1H); 7.88(d, J=6 Hz, 1H); 7.27(d, J=6 Hz, 1H); 7.19(s, 1H); 7.10(d, J=9 Hz, 1H); 5.82(br s, 1H); 4.54(m, 1H); 4.44(br d, J=11 Hz, 1H); 4.23(s, 1H); 4.06(br d, J=10 Hz, 1H); 3.92(s, 3H); 2.64-2.52(m, 1H); 2.32-2.18(m, 1H); 1.67(s, 3H); 1.64-1.32(m, 5H); 1.32-1.16(m, 4H); 1.27(s, 9H); 1.03(s, 9H); 0.93(t, J=7 Hz, 3H); 0.67(m, 2H)。LCMS実測値760.1[M+H]⁺。

(実施例108)

【0698】

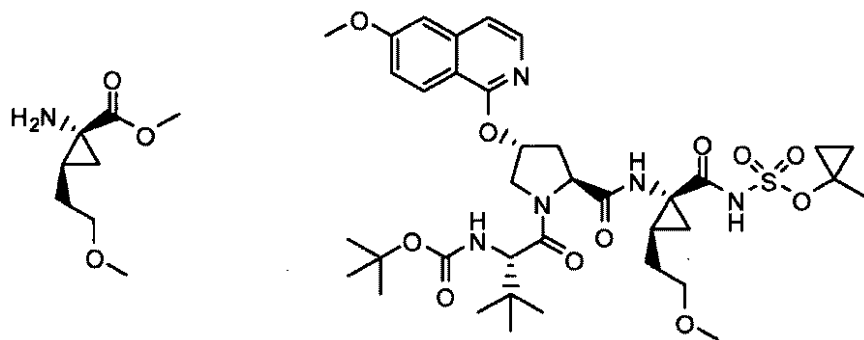
【化244】



1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(0.456g、1.76mmol、実施例104由来)を、Aoyama and Shioiri; Tetrahedron Lett. 1990, 31, 5507に記載の条件で処理して、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(0.150g、31%)を得た。LCMS実測値273.9[M+H]⁺。

【0699】

【化 2 4 5】



化合物108

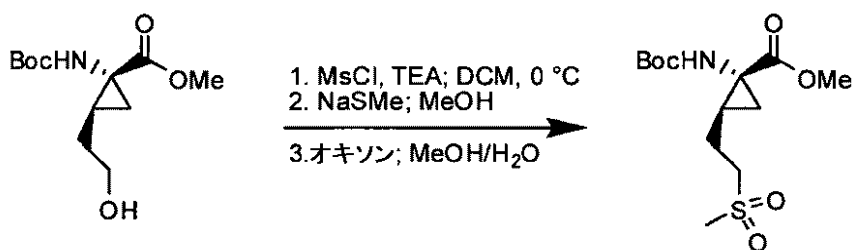
化合物108を、中間体1-アミノ-2-(2-メトキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルに1-アミノ-2-(2-フルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した化合物104について記載の方法にしたがって調製した。無定形白色固体として29.9 mg (28%)の所望の化合物108を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.07 (d, 1H); 7.84 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.17 (m, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.78 (s, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.41 (d, 1H); 4.19 (s, 1H); 4.02 (d, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.63 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 2.55 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.77 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.57 (m, 1H); 1.22 (m, 1H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 1H)。LCMS実測値776.2 [M+H]⁺。

【0700】

(実施例109)

【0701】

【化 2 4 6】



1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.500 g、1.93 mmol、実施例104由来) を8 mL DCMで希釈し、Ar雰囲気下で0 °Cに冷却した。TEA (0.54 mL、3.9 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.30 mL、3.9 mmol) を連続的に添加した。2.5時間後、溶媒を真空下で除去し、残渣をEtOAcおよびH₂O (各15 mL) 中に入れた。水層を、10 mL EtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた。真空下での濃縮後、残渣をSiO₂でのカラムクロマトグラフィ (0~50% Hex/EtOAc) によって精製して、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メタンスルホニルオキシエチル) シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.55 g、84%) を得た。LCMS実測値360.1 [M+Na]⁺。

【0702】

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メタンスルホニルオキシエチル

10

20

30

40

50

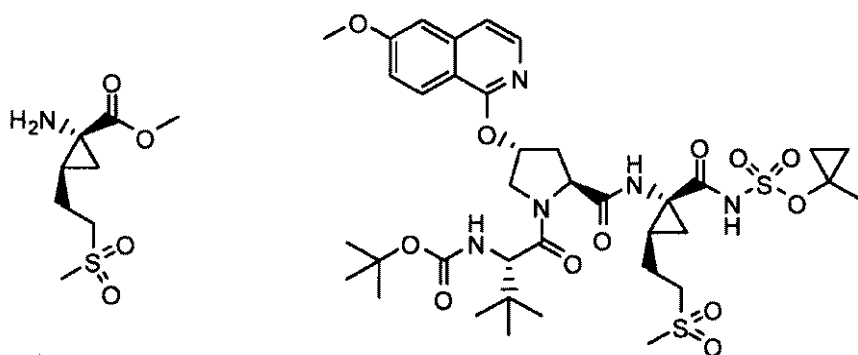
シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.52 g, 1.53 mmol) を含む 5 mL MeOH の溶液を、室温のナトリウムチオメトキシドを含む 3 mL MeOH 溶液に滴下した。4.75 時間後、溶媒を真空下で除去し、残渣を EtOAc および H₂O 中に入れた (各 15 mL)。水層を、10 mL EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させた。真空下での濃縮後、無色の油状物として 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メチルスルファニルエチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.350 g, 79%) 得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS 実測値 312.0 [M+Na]⁺。

【0703】

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メチルスルファニルエチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.63 g, 2.2 mmol) を含む 10 mL MeOH の溶液を、室温でオキソン (2.0 g, 3.3 mmol) を含む 10 mL H₂O の懸濁液にゆっくり添加した。室温で 2 時間後、溶媒を真空下で除去し、残渣を EtOAc および H₂O 中に入れた (各 15 mL)。水層を、10 mL EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させた。真空下での濃縮後、残渣を、SiO₂ でのカラムクロマトグラフィ (0→65% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、無色フィルムとして 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メタンスルホニルエチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.50 g, 71%) を得た。LCMS 実測値 222.0 [(M-Boc)+H]⁺。

【0704】

【化247】



化合物109

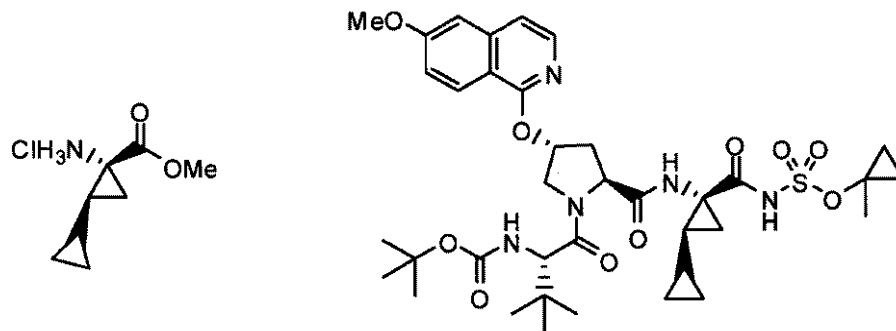
化合物109を、中間体1-アミノ-2-(2-メタンスルホニルエチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステルに1-アミノ-2-(2-フルオロエチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した化合物104について記載の方法にしたがって調製した。白色無定形固体として150 mg (17%) の所望の化合物である化合物109を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.08 (d, 1H); 7.85 (d, 1H); 7.24 (d, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 5.79 (s, 1H); 4.44 (m, 2H); 4.19 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.27 (s, 3H); 3.06 (m, 2H); 2.89 (s, 3H); 2.56 (m, 1H); 2.23 (m, 1H); 2.02 (m, 1H); 1.64 (s, 2H); 1.25 (m, 1H); 1.00 (s, 1H); 0.64 (m, 2H)。LCMS 実測値 824.1 [M+H]⁺。

【0705】

(実施例110)

【0706】

【化 2 4 8】



化合物 110

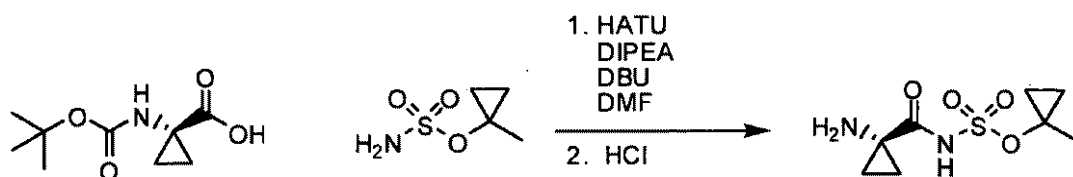
化合物 110 を、中間体 2-アミノビス(シクロプロピル)-2-カルボン酸メチルエステル (Ripka, A. ら、WO2004/032827, p. 142 に詳述のように調製) を使用し、規模に応じて適切に調整した化合物 104 について記載の方法と同様に調製した。シリカでのカラムクロマトグラフィ (0→10% MeOH/DCM) およびその後の加熱 MeOH からの結晶化後、結晶性白色固体として 428 mg (44%) の化合物 110 を得た。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.39 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 7.90 (d, 1H); 7.16 (d, 1H); 7.07 (d, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.86 (s, 1H); 5.21 (br d, 1H); 4.51 (br t, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.93 (s, 3H); 2.68–2.42 (m, 2H); 1.87–1.65 (m, 2H); 1.72 (s, 3H); 1.45–0.80 (m, 5H); 1.33 (s, 9H); 1.02 (s, 9H); 0.65 (br t, 2H); 0.58 (m, 2H); 0.27 (m, 2H)。LCMS 実測値 758.1 [M+H]⁺。

【0707】

(実施例 111)

【0708】

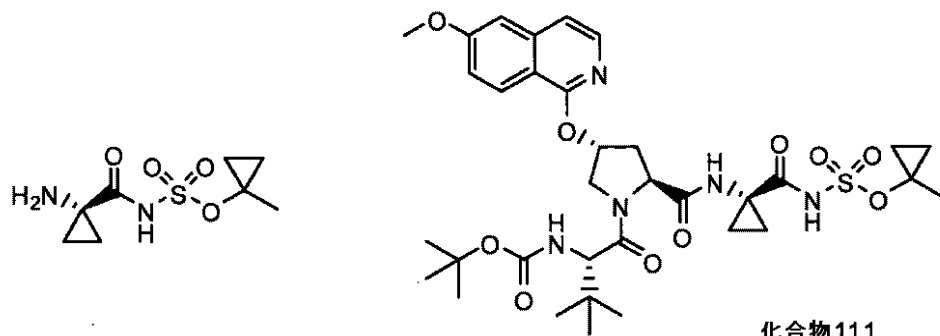
【化 2 4 9】



1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸を、DMF (3 mL) および DIPEA (130 μL, 0.75 mmol) に溶解し、これに、N, N, N', N'-tetraメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート (285 mg, 0.75 mmol) を添加した。次いで、この反応混合物に、1,8-ジアザビス(シクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン) (300 μL, 2 mmol) およびスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (150 mg, 0.99 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc で希釈し、1M HCl で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフィ (10→100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、144 mg (86%) を得た。次いで、中間体を 4M HCl を含むジオキサン (5 mL) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去して、桃色の油状物として 143 mg の中間体 (1-アミノ-シクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステルの HCl 塩を得た。

【0709】

【化 2 5 0】



10

化合物 1 1 1 を、中間体（1-アミノ-シクロプロパンカルボニル）-スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した化合物 1 0 4 について記載の方法にしたがって調製した。化合物を逆相 H P L C を使用して精製して、白色無定形固体として化合物 1 1 1 を得た（4 2 . 3 m g、1 2 %）。¹ H N M R (C D ₃ O D, 3 0 0 M H z) δ 8 . 0 9 (m, 1 H) ; 7 . 8 5 (d, 1 H) ; 7 . 2 5 (d, 1 H) ; 7 . 1 7 (s, 1 H) ; 7 . 0 9 (m, 1 H) ; 5 . 7 8 (m, 1 H) ; 4 . 5 9 (m, 1 H) ; 4 . 4 5 (m, 1 H) ; 4 . 1 8 (d, 1 H) ; 4 . 0 0 (m, 1 H) ; 3 . 8 9 (s, 3 H) ; 2 . 7 0 (m, 1 H) ; 2 . 5 7 (m, 1 H) ; 2 . 2 9 (m, 1 H) ; 1 . 6 4 (m, 3 H) ; 1 . 5 9 (m, 1 H) ; 1 . 4 4 (m, 1 H) ; 1 . 1 8 (m, 1 1 H) ; 1 . 0 0 (s, 1 1 H) ; 0 . 6 4 (m, 1 H)。L C M S 実測値 7 1 8 . 0 [M+H]⁺。

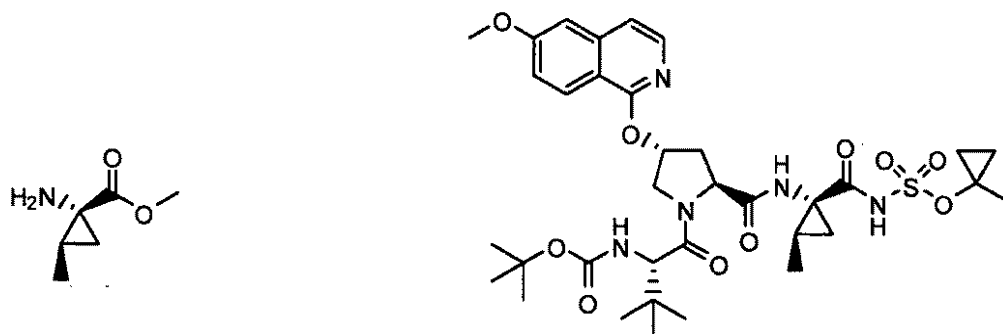
20

【0 7 1 0】

(実施例 1 1 2)

【0 7 1 1】

【化 2 5 1】



30

1-アミノ-2-メチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、L L i n a s -B r u n e t ら、W O 0 0 / 0 9 5 4 3 p g s 5 6 - 6 1 に記載の方法にしたがって調製した。

40

【0 7 1 2】

化合物 1 1 2 を、1-アミノ-2-メチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルに1-アミノ-2-(2-フルオロエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した化合物 1 0 4 について記載の方法にしたがって調製した。化合物を逆相 H P L C を使用して精製して、白色無定形固体として化合物 1 1 2 を得た（2 6 8 . 4 m g、5 3 %）。¹ H N M R (C D ₃ O D, 4 0 0 M H z) δ 8 . 1 3 (d, J = 9 . 2 H z, 1 H) ; 7 . 8 9 (d, J = 6 . 4 H z, 1 H) ; 7 . 3 0 (d, J = 6 H z, 1 H) ; 7 . 2 2 (m, 1 H) ; 7 . 1 3 (d, J = 9 .

50

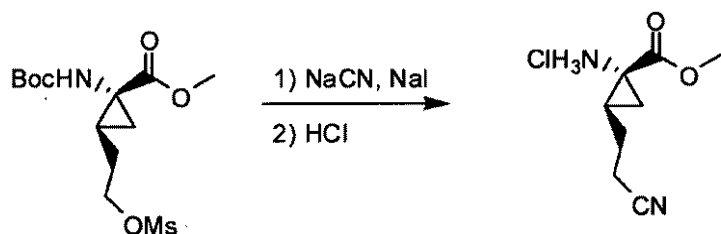
6 Hz, 1H); 5.84 (s, 1H); 4.49 (m, 2H); 4.24 (s, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.94 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.28 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.56 (m, 2H); 1.25 (m, 15H); 1.04 (s, 10H); 0.69 (m, 2H)。LCMS実測値 731.93 [M+H]⁺。

【0713】

(実施例113)

【0714】

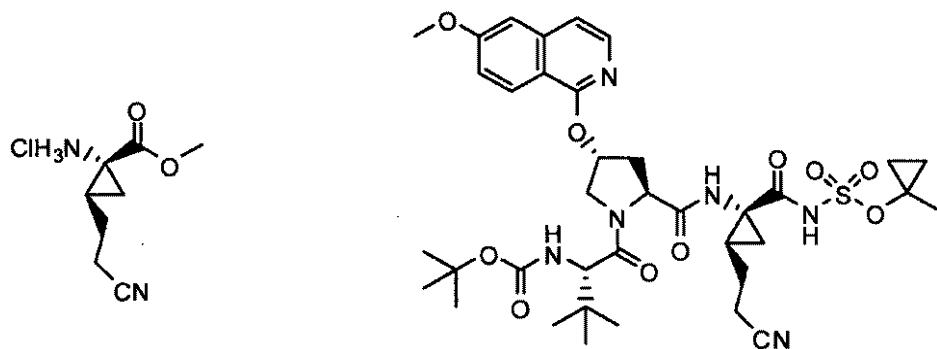
【化252】



実施例109由来の1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(400mg、1.19mmol)を含むDMF(6mL)に、NaCN(350mg、7.14mmol)およびNaI(178mg、1.19mmol)を添加した。反応混合物を80℃で2時間加熱し、次いで、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ(20→50% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(2-シアノエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(297mg、93%)を得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 5.13 (br s, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 1H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。LCMS実測値 290.9 [M+Na]⁺。この中間体(297mg、1.10mmol)を含むCH₂Cl₂(2mL)に、4N HClを含むジオキサン(2mL)を添加した。室温で2時間の攪拌後、反応物を濃縮して、225mg(100%)の1-アミノ-2-(2-シアノエチル)-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルのHCl塩を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0715】

【化253】



化合物 113

化合物113を、化合物104の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(6-メトキシイソキノリン-1-イルオキシ)-ピロリジン

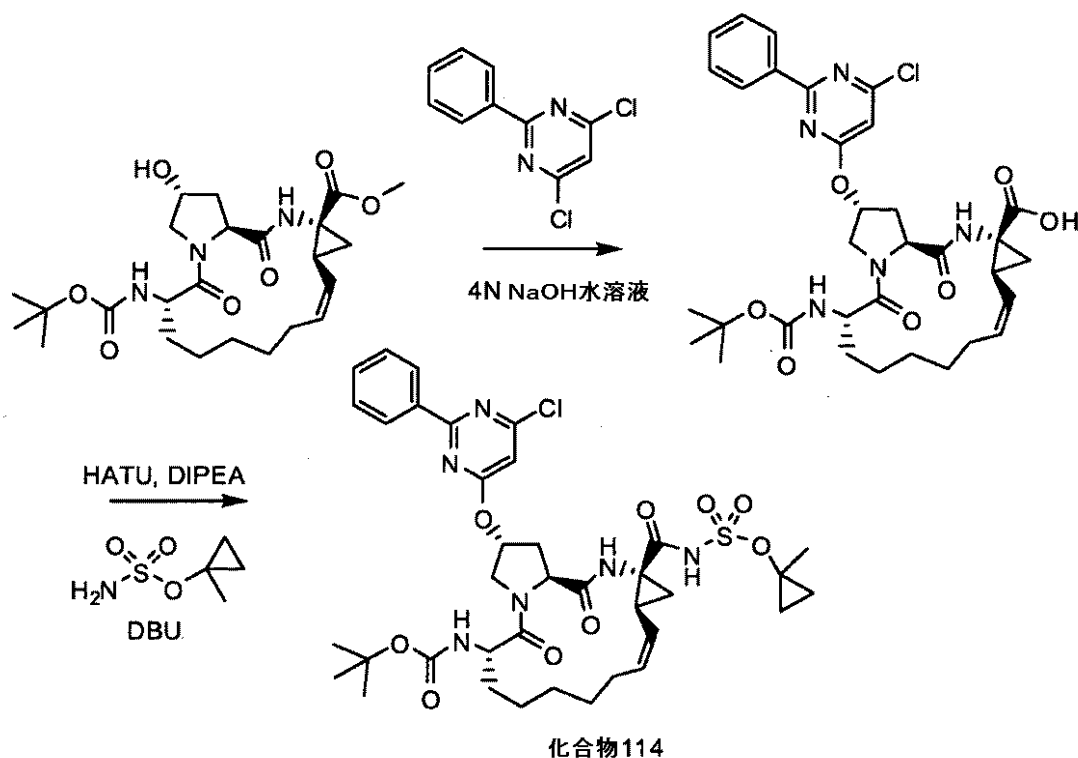
ー2ーカルボン酸 (552 mg、1.10 mmol) を1ーアミノー2ー(2ーシアノエチル)ーシクロプロパンカルボン酸メチルエステルのHCl塩 (225 mg、1.10 mmol) で処理して、所望のメチルエステル (553 mg、77%) を得た。次いで、メチルエステルを、実施例104に記載の同一条件下で化合物113に変換した (88 mg、47%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 3H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.63–1.17 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.58 (m, 2H)。LCMS実測値 789.8 [M+H]⁺。

【0716】

(実施例114)

【0717】

【化254】



シクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシンー14a (5H)ーカルボン酸, 6ー[[(1,1ージメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]ー1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16aーテトラデカヒドロー2ーヒドロキシー5,16ージオキソーメチルエステル (対応するエチルエステルの調製のためにWO2004/094452号に記載の方法によって合成) (500 mg、1.0 mmol) を含むTHF (4.7 mL) の溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液 (1.6 mL) を添加し、室温で5分間攪拌した。4,6ージクロロー2ーフェニルピリミジン (700 mg、3.1 mmol) を混合物に添加し、室温で40時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣を、溶離液として酢酸エチル/ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、酸 (900 mg、55%) を得た。LCMS実測値 652.0 (M⁺ − 1)。

【0718】

酸 (50 mg、0.076 mmol) の溶液にHATU (44 mg、0.114 mmol)

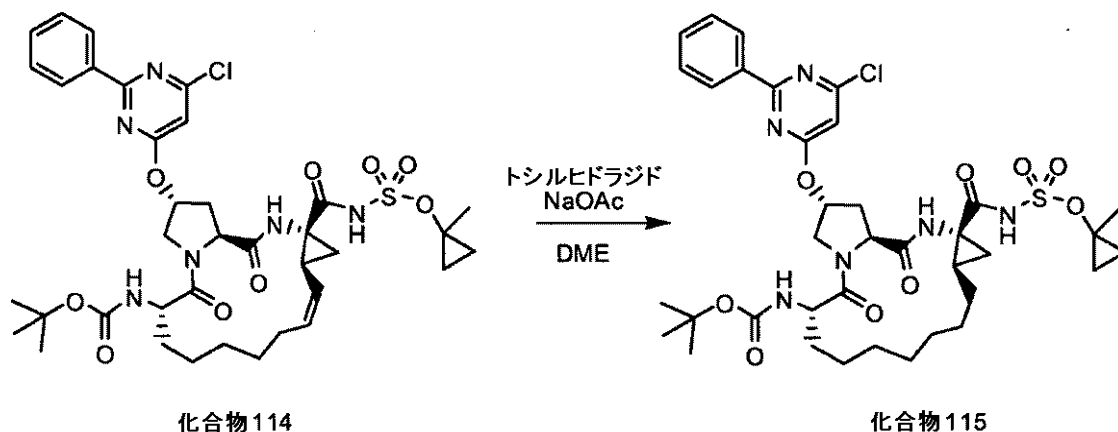
1) およびDIPEA (0.020 mL、0.114 mmol) を添加し、室温で0.5時間攪拌した。次にスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル (23 mg、0.153 mmol) およびDBU (0.046 mL、0.30 mmol) を添加した。得られた混合物を、室温で2日間攪拌した。混合物の酢酸エチル (30 mL) での希釈後、1N HCl (約0.5 mL) を添加して、約pH4に中和した。次いで、混合物を、ブライン (2×30 mL) で洗浄し、濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製して、白色固体として化合物114 (30 mg、50%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.92 (brs, 1H), 8.41 (d, 2H), 7.53 (brs, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.67 (q, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.08 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.40 (q, 1H), 1.7–1.9 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.3–1.6 (m, 7H), 1.27 (s, 9H), 1.18 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。LCMS実測値785.4 (M⁺–1)。

【0719】

(実施例115)

【0720】

【化255】



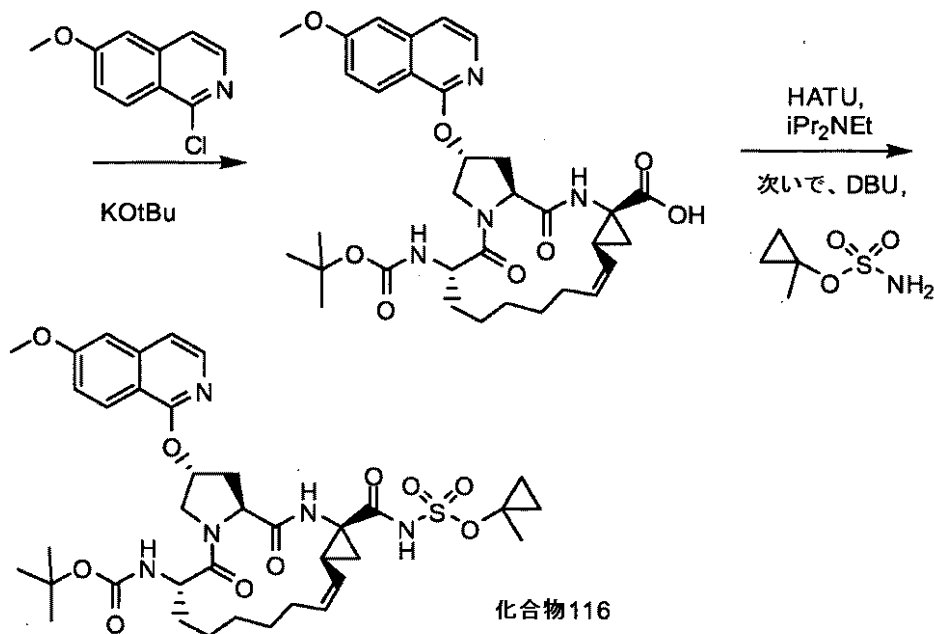
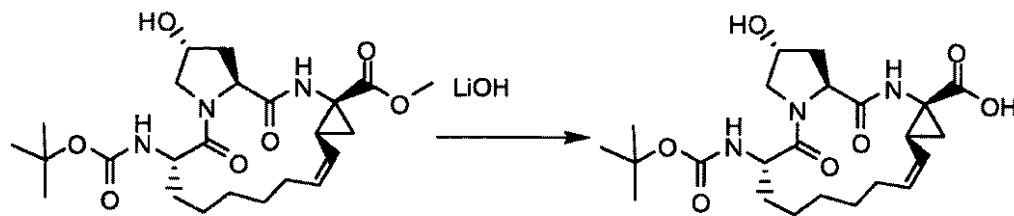
化合物114 (100 mg、0.13 mmol)、トシルヒドラジド (177 mg、0.95 mmol)、および酢酸ナトリウム (157 mg、1.91 mmol) を含むDME (1.8 mL) および水 (0.2 mL) の溶液を、95℃で75分間攪拌した。さらなる酢酸ナトリウム (80 mg) およびトシルヒドラジド (90 mg) を添加し、同一温度で45分間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (80 mL) と飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (80 mL) との間で分配した。有機層を希HClで洗浄し、次いでブラインで洗浄し、濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製して、白色固体として化合物115を得た (75 mg、75%)。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.02 (brs, 1H), 8.41 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.96 (brs, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.3–1.7 (m, 16H), 1.29 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.71 (m, 2H)。LCMS実測値787.4 (M⁺–1)。

【0721】

(実施例116)

【0722】

【化 2 5 6】



化合物116

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-ヒドロキシ-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(1.2g、2.5mmol)を含むTHF/MeOH(3:1、20mL)に、LiOH(300mg、12.5mmol)を含むH₂O(5mL)の溶液を添加した。室温で12時間の攪拌後、反応物をH₂Oで希釈し、1N HCl水溶液で酸性化した。溶液をEtOAcで抽出し、飽和NaCl水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗酸を、次の反応で直接使用した。

【0723】

得られた酸を、規模に応じて調整した実施例36の合成で前に記載の条件下で、1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-3-カルボン酸(3.04g、95%超)を得た。LCMS実測値623.0[M+H]⁺。

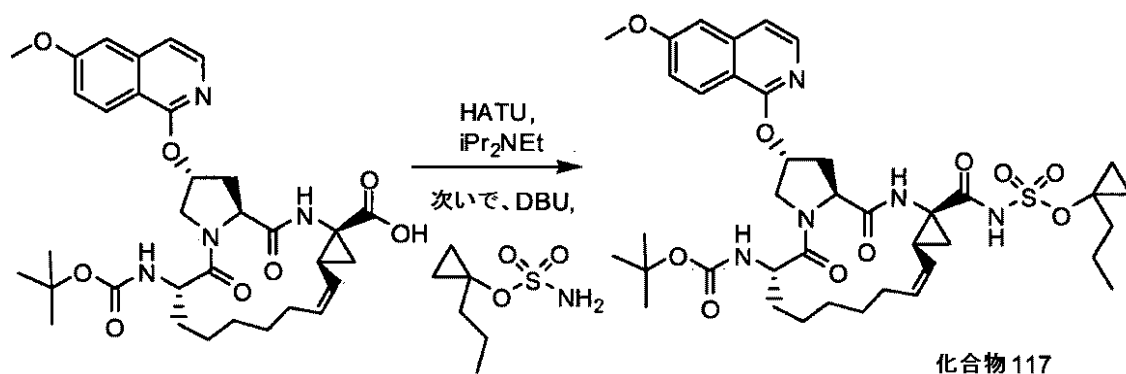
化合物116を、化合物29の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下でアリアルエーテル酸を処理して、化合物116(100mg、32%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.87(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.23(d, 1H), 7.13(d, 1H), 5.86(brs, 1H), 5.68(dd, 1H), 5.14(t, 1H), 4.77(d, 1H), 4.67(t, 1H), 4.15(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.94(s, 3H), 2.73(m, 2H), 2.56(m, 1H), 2.42(dd, 1H), 1.66-1.82(m, 5H), 1.65(s, 3H), 1.31-1.55(m, 8H), 1.17(s, 9H), 0.67(m, 2H)。LCMS実測値756.0[M+H]⁺。

【0724】

(実施例117)

【0725】

【化 2 5 7】



10

化合物 117 を、化合物 29 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例 116 由来の不飽和大環状アリールエーテル酸およびスルファミン酸 1-プロピル-シクロプロピルエステルで処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 117 (29 mg、10%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 5.86 (brs, 1H), 5.68 (dd, 1H), 5.13 (t, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.25–1.75 (m, 13H), 1.18 (s, 9H), 0.99 (t, 3H), 0.97–1.05 (m, 2H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 実測値 784.0 [M+H]⁺。

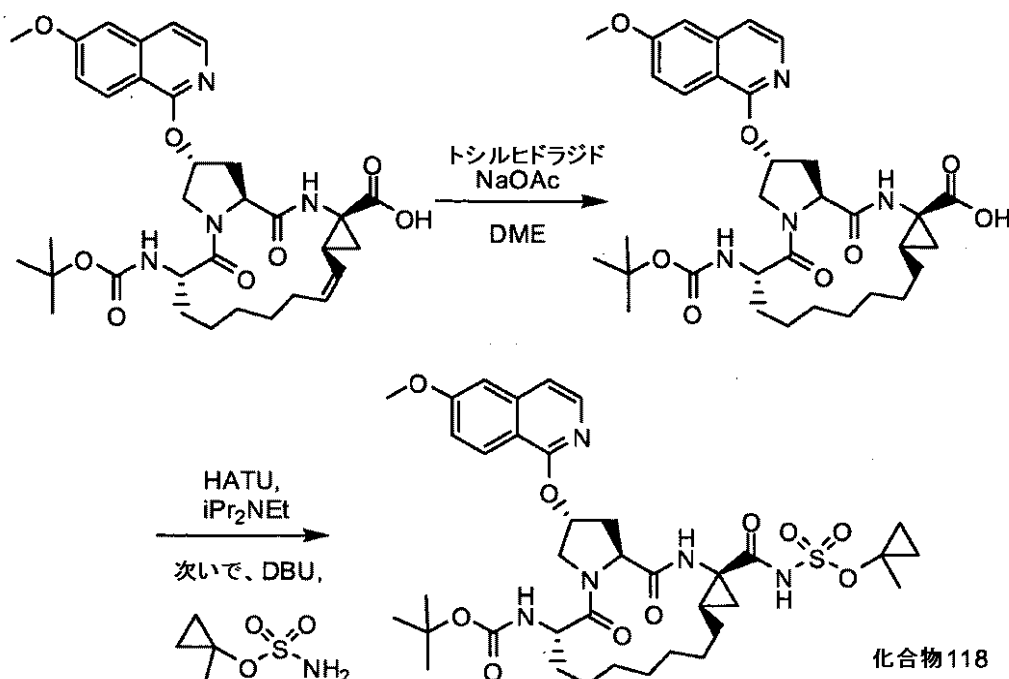
20

【0726】

(実施例 118)

【0727】

【化 2 5 8】



30

40

規模に応じて調整した実施例 115 に記載の方法にしたがって不飽和大環状分子を還元し

50

て、完全飽和した大環状酸を得、シリカでのカラムクロマトグラフィ（2→8% MeOH/CH₂Cl₂）による精製後に完全飽和した大環状酸（1.97g、95%）を得た。LCMS実測値625.0 [M+H]⁺。

【0728】

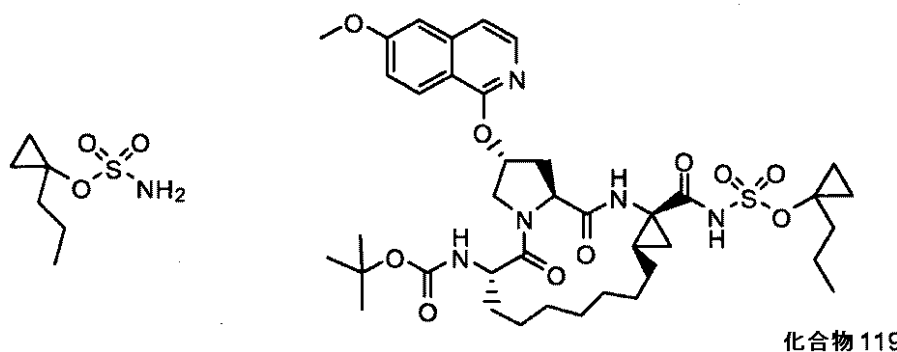
化合物118を、化合物29の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で大環状アリールエーテル酸を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物118（136mg、51%）を得た。¹H NMR（300MHz, CD₃OD）：δ8.97（s, 1H）, 8.22（d, 1H）, 7.90（d, 1H）, 7.35（d, 1H）, 7.25（d, 1H）, 7.16（d, 1H）, 5.87（br s, 1H）, 4.67（m, 2H）, 4.22（dd, 1H）, 4.07（dd, 1H）, 3.95（s, 3H）, 2.75（m, 1H）, 2.49（m, 1H）, 1.28–1.82（m, 18H）, 1.68（s, 3H）, 1.96（s, 9H）, 0.72（m, 2H）。LCMS実測値758.1 [M+H]⁺。

【0729】

（実施例119）

【0730】

【化259】



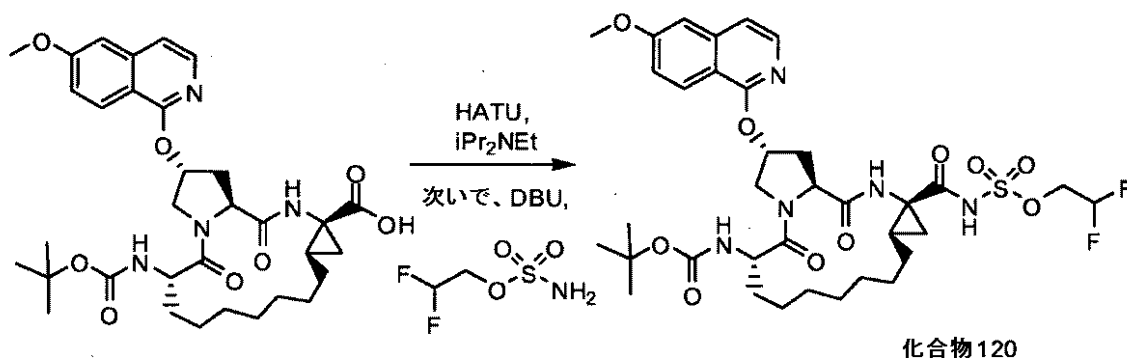
化合物119を、化合物29の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例118由来の飽和大環状アリールエーテル酸およびスルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルで処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物119（167mg、53%）を得た。¹H NMR（300MHz, CD₃OD）：δ8.98（s, 1H）, 8.22（d, 1H）, 7.90（d, 1H）, 7.35（d, 1H）, 7.24（d, 1H）, 7.15（d, 1H）, 5.87（br s, 1H）, 4.67（m, 2H）, 4.22（dd, 1H）, 4.07（dd, 1H）, 3.95（s, 3H）, 2.73（m, 1H）, 2.48（m, 1H）, 1.28–1.82（m, 23H）, 1.20（s, 9H）, 0.97（t, 3H）, 0.72（m, 2H）。LCMS実測値786.0 [M+H]⁺。

【0731】

（実施例120）

【0732】

【化 2 6 0】



10

化合物 120 を、化合物 29 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例 118 由来の飽和大環状アリールエーテル酸およびスルファミン酸 2、2-ジフルオロエチルエステルを処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 120 (142 mg、52%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.12 (dt, 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.53 (dt, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.3–1.8 (m, 19H), 1.20 (s, 9H)。LCMS 実測値 768.1 [M+H]⁺。

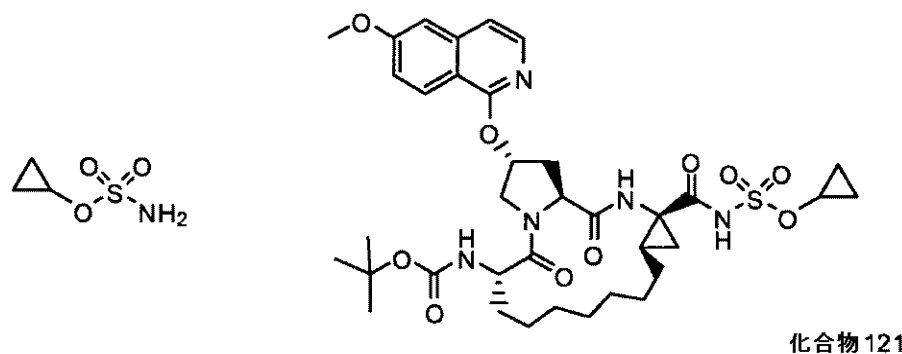
20

【0733】

(実施例 121)

【0734】

【化 2 6 1】



30

化合物 121 を、化合物 27 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例 118 由来の飽和大環状アリールエーテル酸を処理し、逆相 HPLC によって精製して、化合物 121 (54 mg、21%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.95 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.86 (brs, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.3–1.8 (m, 17H), 1.20 (s, 9H), 0.96 (m, 2H), 0.72 (m, 2H)。LCMS 実測値 744.1 [M+H]⁺。

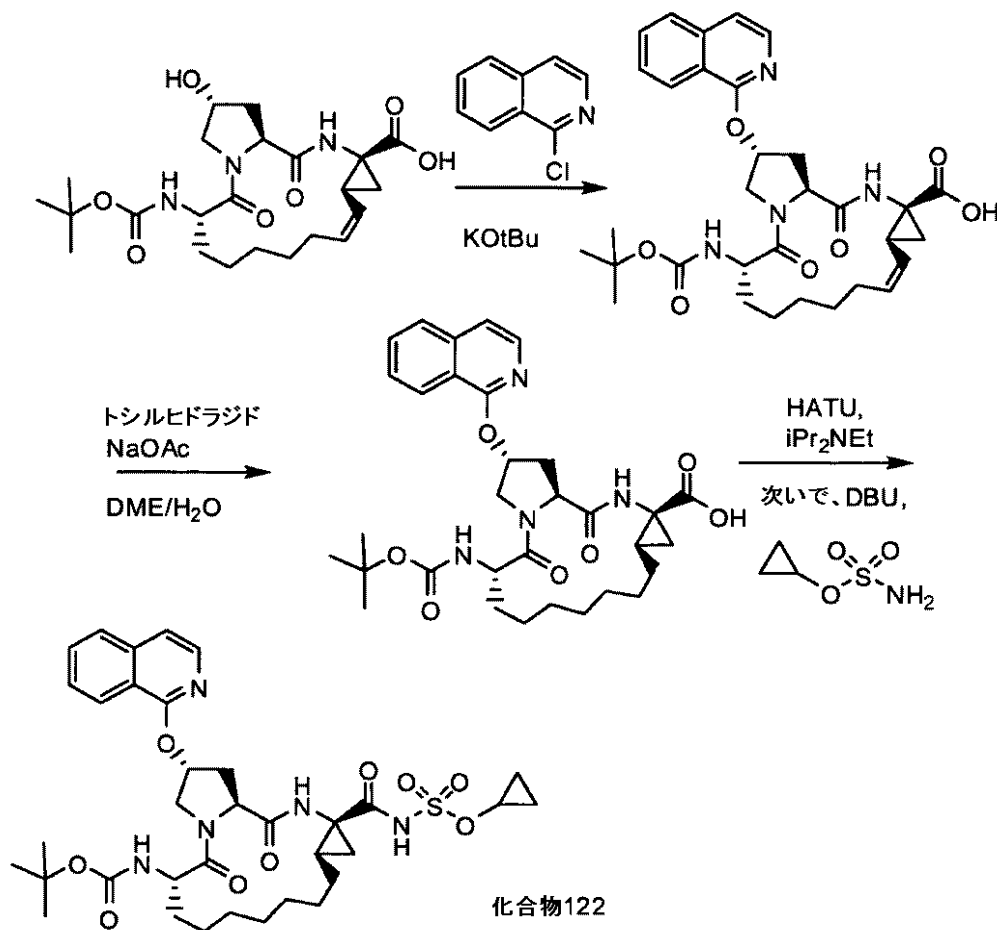
40

【0735】

(実施例 122)

【0736】

【化 2 6 2】



規模に応じて調整した実施例 3 6 に記載の方法にしたがってアリールエーテルを形成させて、所望のアリールエーテル大環状分子（5 3 7 m g、7 7 %）を得た。L C M S 実測値 5 9 3 . 0 [M+H]⁺。

【0 7 3 7】

規模に応じて調整した実施例 1 1 5 に記載の方法にしたがって不飽和大環状分子を還元して、完全飽和した大環状酸（1 9 6 m g、4 2 %）を得た。L C M S 実測値 5 9 5 . 0 [M+H]⁺。

【0 7 3 8】

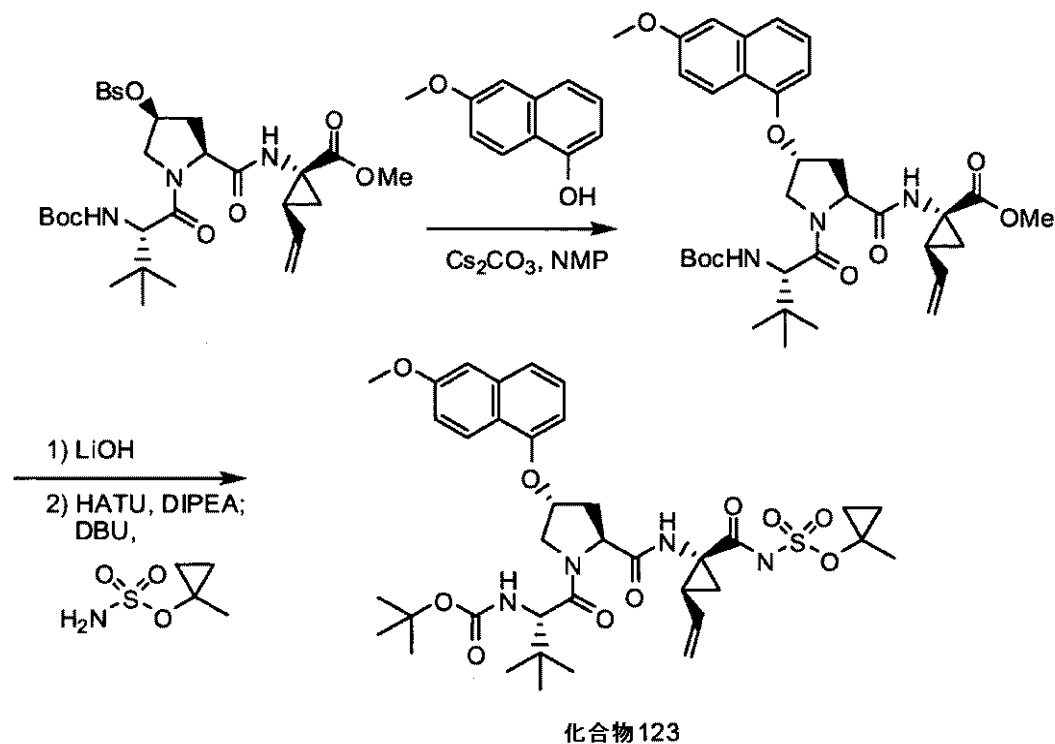
化合物 1 2 2 を、化合物 2 7 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で実施例 1 1 8 由来の飽和大環状アリールエーテル酸を処理し、逆相 H P L C によって精製して、化合物 1 2 2（7 7 m g、3 3 %）を得た。¹ H N M R（3 0 0 M H z, C D₃ O D）：δ 8 . 9 5（s, 1 H）, 8 . 2 9（d, 1 H）, 7 . 9 7（d, 1 H）, 7 . 8 2（d, 1 H）, 7 . 7 3（t, 1 H）, 7 . 5 4（t, 1 H）, 7 . 3 5（d, 1 H）, 5 . 9 1（b r s, 1 H）, 4 . 6 7（m, 2 H）, 4 . 2 7（m, 2 H）, 4 . 0 7（d d, 1 H）, 2 . 7 5（m, 1 H）, 2 . 4 6（m, 1 H）, 1 . 3 - 1 . 8（m, 1 7 H）, 1 . 2 0（s, 9 H）, 0 . 9 5（m, 2 H）, 0 . 7 8（m, 2 H）。L C M S 実測値 7 1 4 . 0 [M+H]⁺。

【0 7 3 9】

（実施例 1 2 3）

【0 7 4 0】

【化 2 6 3】



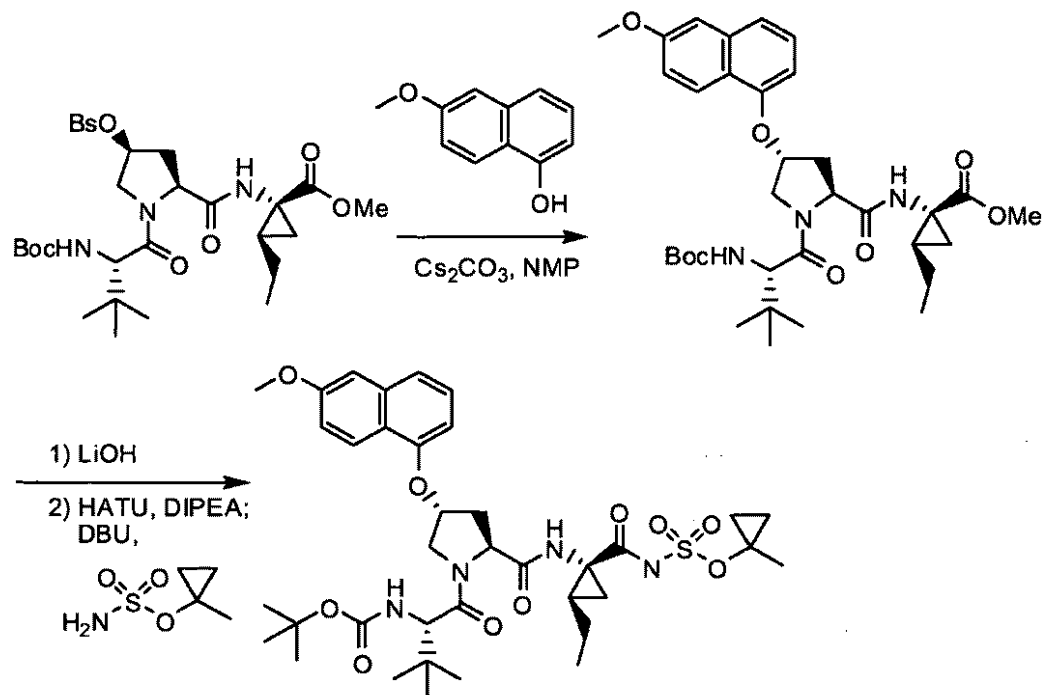
化合物123を、実施例14に記載の方法にしたがって調製した。6-メトキシナフタレン-1-オール（97mg、0.56mmol）、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル（96mg、0.63mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-〔〔4-（4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル）-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（345mg、0.50mmol）を処理し、メチルエステルを40℃で3時間加水分解して、化合物123（152mg、40%）を得た。¹H NMR（d₃-MeOD, 300MHz）δ 9.24（s, 1H）, 8.06（d, 1H）, 8.31-8.39（m, 2H）, 7.18（s, 1H）, 7.02（d, 1H）, 6.81（d, 1H）, 5.73（m, 1H）, 5.32（s, 1H）, 5.29（d, 1H）, 5.13（d, 1H）, 4.49（m, 1H）, 4.41（d, 1H）, 4.30（s, 1H）, 4.05（m, 1H）, 3.90（s, 3H）, 2.60（m, 1H）, 2.23（m, 2H）, 1.88（m, 1H）, 1.67（s, 3H）, 1.43（m, 1H）, 1.36（s, 9H）, 1.28（m, 2H）, 1.05（s, 9H）, 0.68（m, 2H）。LCMS実測値 741.1 [M+H]⁺。

【0741】

（実施例124）

【0742】

【化 2 6 4】



10

化合物 124

20

化合物 124 を、実施例 14 に記載の方法にしたがって調製した。6-メトキシナフタレン-1-オール (97 mg、0.56 mmol)、スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (114 mg、0.75 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1-〔〔4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (344 mg、0.50 mmol) を処理し、メチルエステルを 40℃で 3 時間加水分解して、化合物 124 (178 mg、48%) を得た。 ^1H NMR ($\text{d}_3\text{-MeOD}$, 300 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.46–1.64 (m, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.24–1.31 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.043 (s, 9H), 0.95 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 実測値 743.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

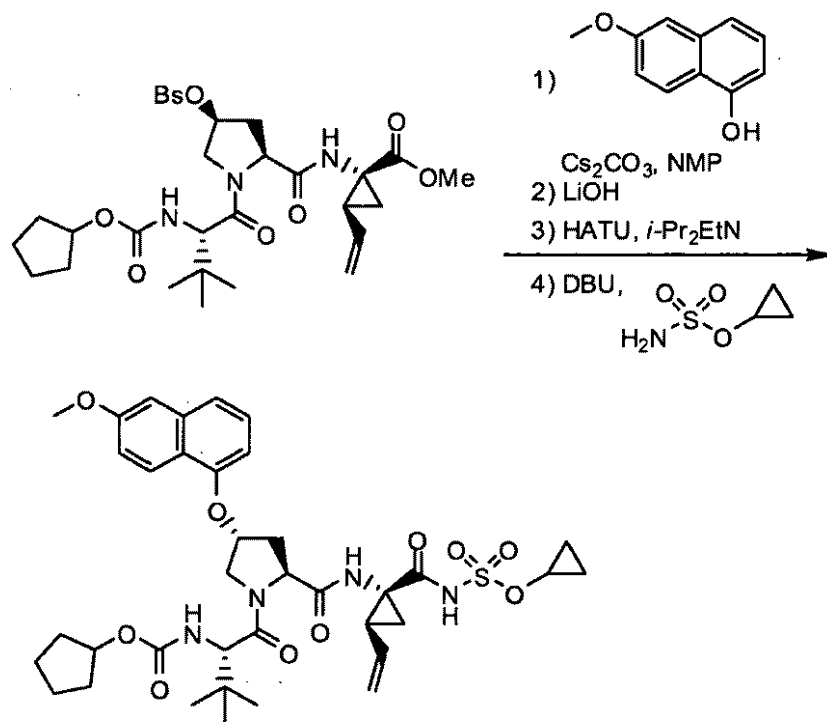
【0743】

(実施例 125)

【0744】

40

【化 2 6 5】



10

化合物 125

20

化合物 125 を、実施例 14 に記載の方法にしたがって調製した。6-メトキシナフタレン-1-オール (100 mg、0.57 mmol) およびスルファミン酸シクロプロピルエステル (91 mg、0.66 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (355 mg、0.51 mmol) を処理した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (0 → 20% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、化合物 125 (188 mg、49%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.23-1.79 (m, 12H), 1.03 (s, 9H), 0.92 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。LCMS 実測値 741.07 [M+H]⁺。

30

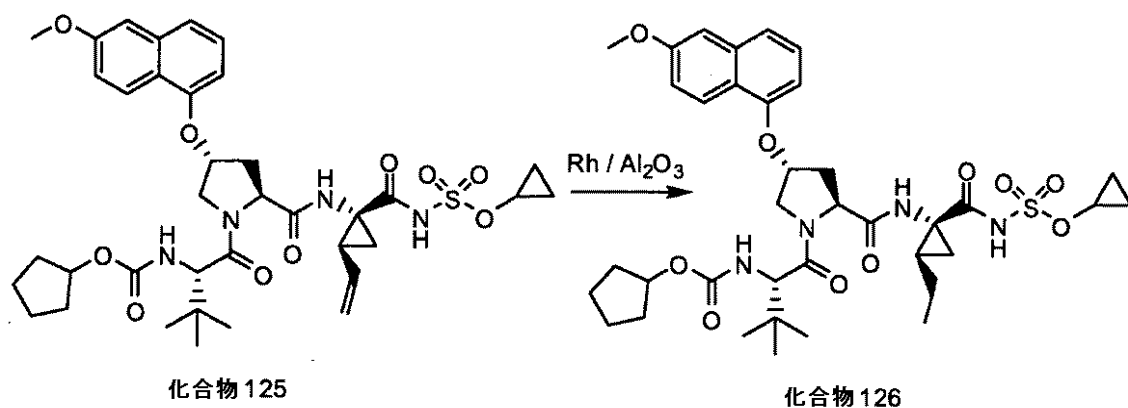
【0745】

40

(実施例 126)

【0746】

【化 2 6 6】



10

化合物 126 を、実施例 18 の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物 125 を処理して、所望の化合物 126 (48 mg、60%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.31 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.21–1.79 (m, 17H), 1.03 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS 実測値 742.95 [M+H]⁺。

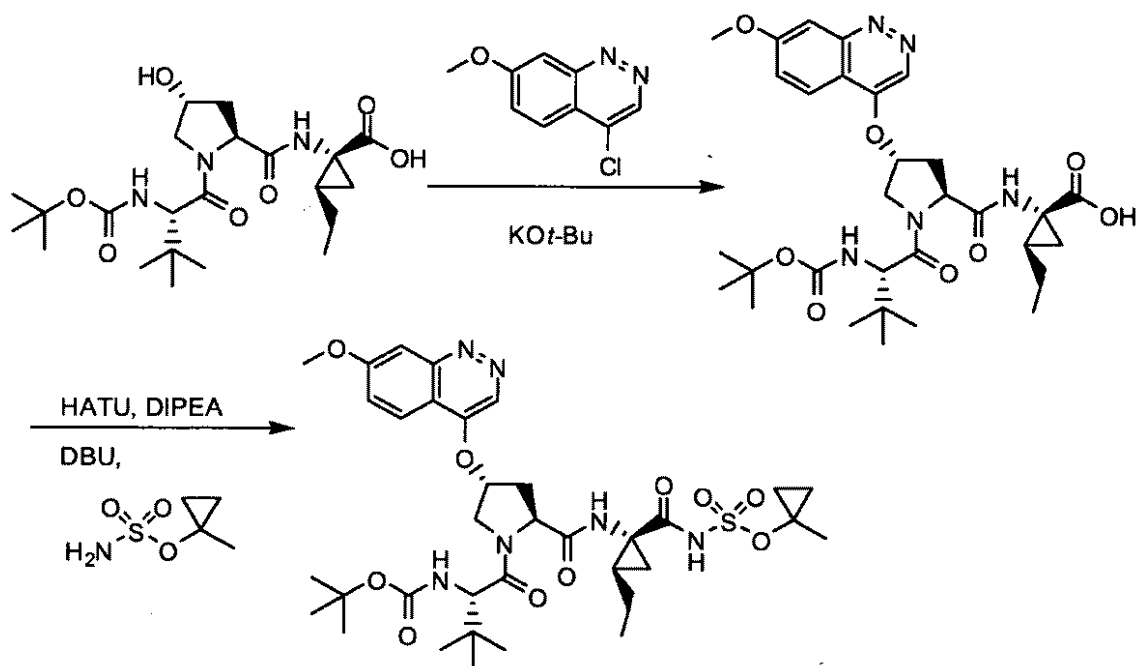
20

【0747】

(実施例 127)

【0748】

【化 2 6 7】



30

40

化合物 127

0℃ (外部温度、氷浴) の 1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (210 mg、0.46 mmol) に、KOt-Bu (1m の THF、2.3 mL、2.3 mmol、5 当量) および 4-クロロ

50

ー7-メトキシ-シンノリン (95 mg、0.49 mmol、1.06 当量) を含む THF (3 mL) を添加した。反応物を 0℃ で 2.5 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。溶液を HCl 水溶液 (1 M) で洗浄して粗生成物を沈殿させた。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、沈殿物と合わせた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (0→15% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (7-メトキシ-シンノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (161 mg、57%) を得た。

【0749】

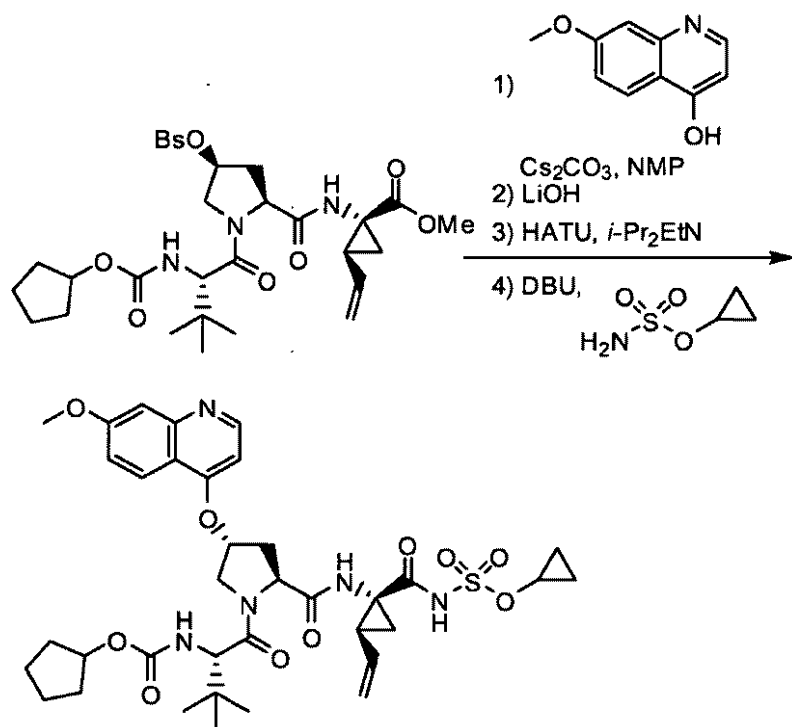
1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4- (7-メトキシ-シンノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (161 mg、0.26 mmol) を含む CH₂Cl₂ (2 mL) の溶液に、HATU (139 mg、0.36 mmol、1.5 当量) および DIPEA (0.09 mL、0.52 mmol、2 当量) を添加した。溶液を室温で 30 分間攪拌後、スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (90 mg、0.60 mmol、2.4 当量) および DBU (0.22 mL、1.47 mmol、5.5 当量) を添加した。反応物を 60 時間攪拌し、次いで、EtOAc で希釈した。溶液を HCl 水溶液 (1 M、3 回) およびブライン (3 回) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 127 (13 mg、7%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.98 (m, 3H), 0.69 (m, 2H)。

【0750】

(実施例 128)

【0751】

【化 2 6 8】



化合物128

化合物128を、化合物14の合成に記載の方法にしたがって調製した。7-メトキシキノリン-4-オール（50 mg、0.28 mmol）およびスルファミン酸シクロプロピルエステル（48 mg、0.35 mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-〔〔4-（4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル）-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル（178 mg、0.25 mmol）を処理した。粗生成物を逆相HPLC（30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA）によって精製して、化合物128（41 mg、22%）を得た。¹H NMR（d₃-MeOD, 300 MHz）δ 9.12（s, 1H）, 8.70（d, 1H）, 8.16（d, 1H）, 7.35（s, 1H）, 7.18（d, 1H）, 7.07（d, 1H）, 5.82（m, 1H）, 5.52（s, 1H）, 5.24（d, 1H）, 5.17（d, 1H）, 4.62（m, 2H）, 4.57（m, 1H）, 4.18（m, 2H）, 3.98（s, 3H）, 2.74（m, 1H）, 2.58（m, 1H）, 2.21（m, 1H）, 1.84（m, 1H）, 1.29-1.59（m, 12H）, 1.02（s, 9H）, 0.93（m, 2H）, 0.75（m, 2H）。LCMS実測値742.2 [M+H]⁺。

30

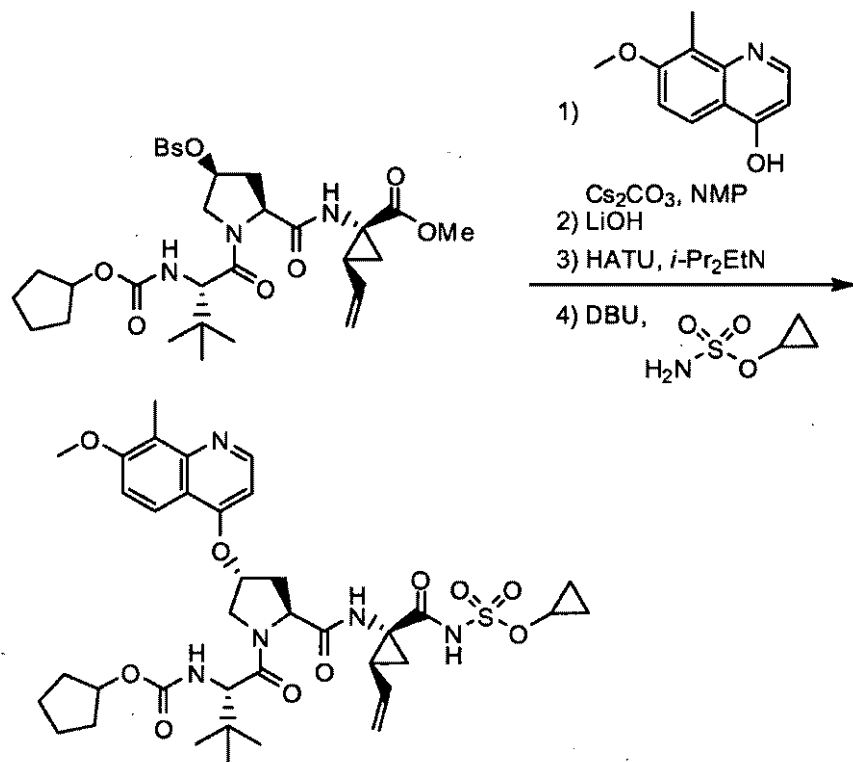
【0752】

（実施例129）

【0753】

40

【化 2 6 9】



化合物129

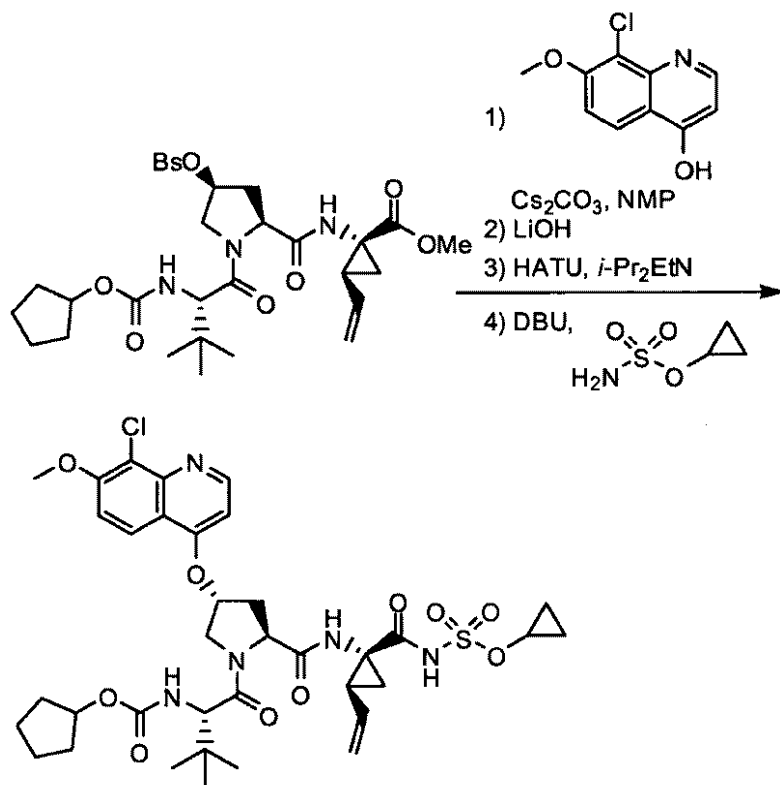
化合物129を、化合物14の合成に記載の方法にしたがって調製した。7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オール（107mg、0.57mmol）およびスルファミン酸シクロプロピルエステル（115mg、0.84mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-〔4-（4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ）-3,3-ジメチルブチル）-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル（356mg、0.51mmol）を処理した。粗生成物を逆相HPLC（30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA）によって精製して、化合物129（225mg、57%）を得た。¹H NMR（d₃-MeOD, 300MHz）δ 9.25（s, 1H）, 8.89（s, 1H）, 8.39（d, 1H）, 7.67（d, 1H）, 7.46（d, 1H）, 5.77（s, 1H）, 5.73（m, 1H）, 5.34（d, 1H）, 5.17（d, 1H）, 4.66（m, 2H）, 4.32（m, 1H）, 4.24（m, 1H）, 4.16（m, 1H）, 4.11（s, 3H）, 2.78（m, 1H）, 2.58（s, 3H）, 2.43（m, 1H）, 2.29（m, 1H）, 1.92（m, 1H）, 1.29-1.59（m, 12H）, 1.02（s, 9H）, 0.93（m, 2H）, 0.75（m, 2H）。LCMS実測値756.14 [M+H]⁺。

【0754】

（実施例130）

【0755】

【化 2 7 0】



化合物 130

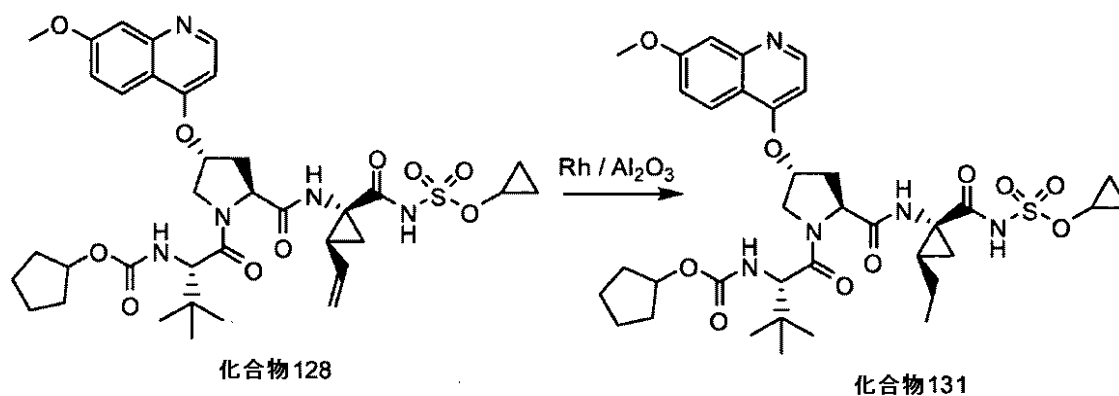
化合物 130 を、化合物 14 の合成に記載の方法にしたがって調製した。7-メトキシ-8-クロロキノリン-4-オール (118 mg、0.57 mmol) およびスルファミン酸シクロプロピルエステル (151 mg、1.10 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (355 mg、0.51 mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (30 → 90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 130 (204 mg、48%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300 MHz) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.71 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.66 (m, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.29-1.57 (m, 12H), 1.01 (s, 9H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H)。LCMS 実測値 776.13 [M+H]⁺。

【0756】

(実施例 131)

【0757】

【化 2 7 1】



10

化合物131を、化合物18の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物128を処理して、化合物131（12mg、58%）を得た。¹H NMR（d₃-MeOD, 300MHz）δ 9.12（s, 1H）, 8.93（d, 1H）, 8.37（d, 1H）, 7.45（m, 3H）, 5.74（s, 1H）, 4.64（m, 2H）, 4.44（m, 1H）, 4.27（m, 1H）, 4.14（m, 1H）, 4.05（s, 3H）, 2.74（m, 1H）, 2.40（m, 1H）, 1.23-1.62（m, 17H）, 1.03（s, 9H）, 0.97（m, 2H）, 0.76（m, 2H）。LCMS実測値744.19 [M+H]⁺。

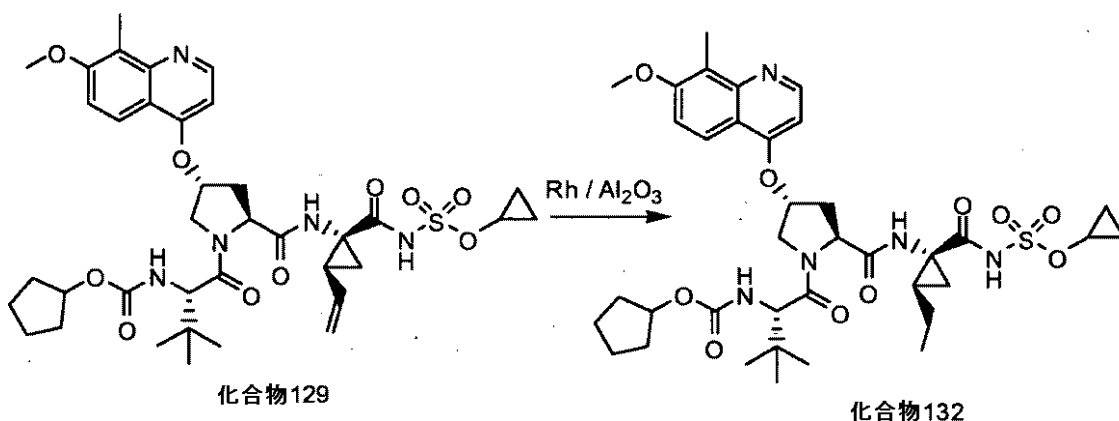
20

【0758】

（実施例132）

【0759】

【化 2 7 2】



30

化合物132を、化合物18の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物129を処理して、化合物132（34mg、43%）を得た。¹H NMR（d₃-MeOD, 300MHz）δ 9.14（s, 1H）, 8.88（d, 1H）, 8.38（d, 1H）, 7.67（d, 1H）, 7.46（d, 1H）, 5.76（s, 1H）, 4.66（m, 2H）, 4.27（m, 2H）, 4.16（m, 1H）, 4.11（s, 3H）, 2.77（m, 1H）, 2.58（s, 3H）, 2.44（m, 1H）, 1.23-1.62（m, 17H）, 1.02（s, 9H）, 0.96（m, 2H）, 0.76（m, 2H）。LCMS実測値758.25 [M+H]⁺。

40

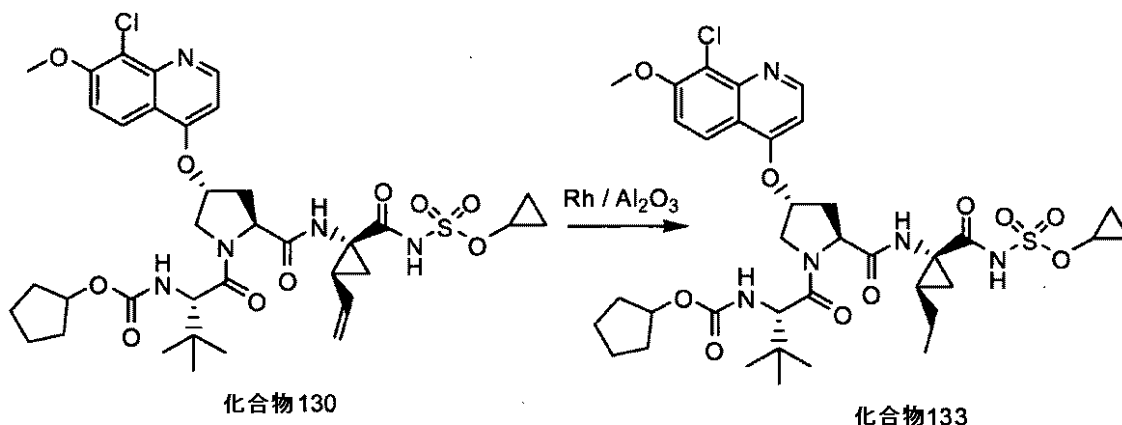
【0760】

（実施例133）

【0761】

50

【化 2 7 3】



10

化合物133を、化合物18の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物130を処理して、化合物133（35mg、43%）を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 300MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.27 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.23–1.63 (m, 17H), 1.01 (s, 9H), 0.94 (m, 2H), 0.76 (m, 2H)。LCMS実測値778.19 [M+H]⁺。

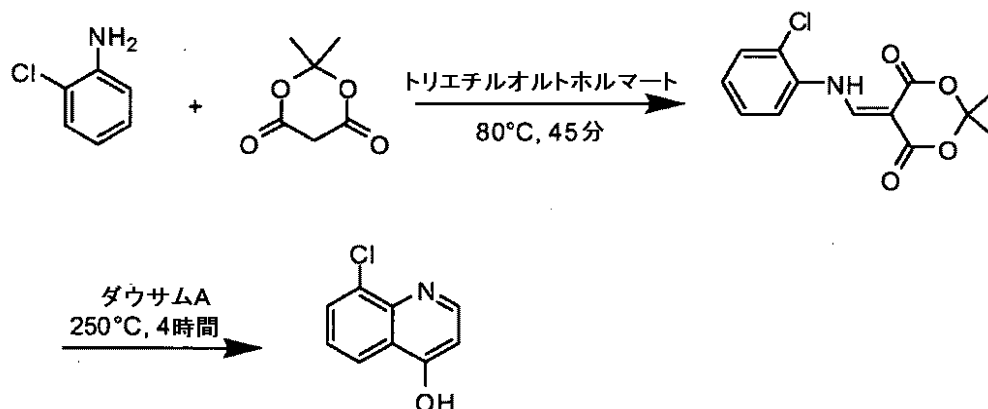
20

【0762】

(実施例134)

【0763】

【化 2 7 4】



30

丸底フラスコ中の2-クロロアニリン（8.85g、69.4mmol、2当量）に、オルトギ酸トリエチル（30.85g、208.2mmol、6.0当量）およびメルドラム酸（5g、34.7mmol、1当量）を添加した。混合物を80℃で45分間攪拌し、室温に冷却し、次いで、氷水に注いだ。白色沈殿を濾過し、ハウスバキュームで乾燥させ、次いで、真空オーブンにて40℃で一晩さらに乾燥させた。収量＝6.87g（70%）。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 11.70 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 7.51–7.22 (m, 4H), 1.77 (s, 6H)。LCMS実測値281.60 [M+H]⁺。

40

【0764】

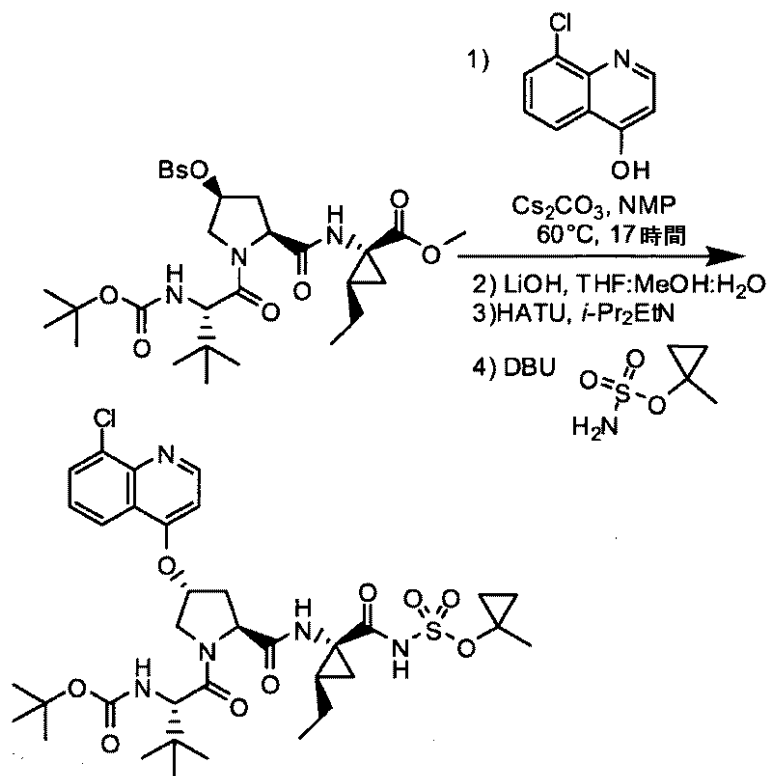
250℃の三口丸底フラスコ中のダウサムA（100mL）に、80～100℃の5-[(2-クロロフェニルアミノ)-メチレン]-2,2-ジメチルー[1,3]ジオキサン-4,6-ジオン（6.87g、24.4mmol、1当量）を含むダウサムA（

50

50 mL) の加熱溶液をゆっくり添加した。添加中、反応物の N 内部温度を 240℃と 250℃の間に保持した。反応内容物をこの温度で 4 時間攪拌し続け、室温に冷却した。次いで、粗混合物を、氷／イソプロパノール混合物を含むビーカー (2 L) に注いで、所望の化合物を沈殿させた。沈殿物を焼結ガラス漏斗で濾過し、冷イソプロパノール (100 mL) およびヘキサン (100 mL×2) で洗浄した。次いで、濾過ケーキを MeOH に溶解し、2 当量の 1 N HCl を添加した。溶媒を除去し、残渣を、(1:1) エーテル／ヘキサン混合物に懸濁し、固体を濾過した。次いで、濾過ケーキをエーテルで洗浄し、最初にハウスバキュームで乾燥させ、次いで真空オーブンにて 40℃で一晩乾燥させた (4.49 g、99%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.77 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.23 (d, 1H)。LCMS 実測値 180.44 [M+H]⁺。

【0765】

【化275】



化合物 134

化合物 134 を、化合物 14 の合成に記載の方法にしたがって調製した。8-クロロキノリン-4-オール (86.2 mg、0.48 mmol) およびスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (113 mg、0.63 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (300 mg、0.436 mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (20% → 85%、MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 134 (176 mg、78%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.09 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.07 (br s, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.24 (m, 2H)

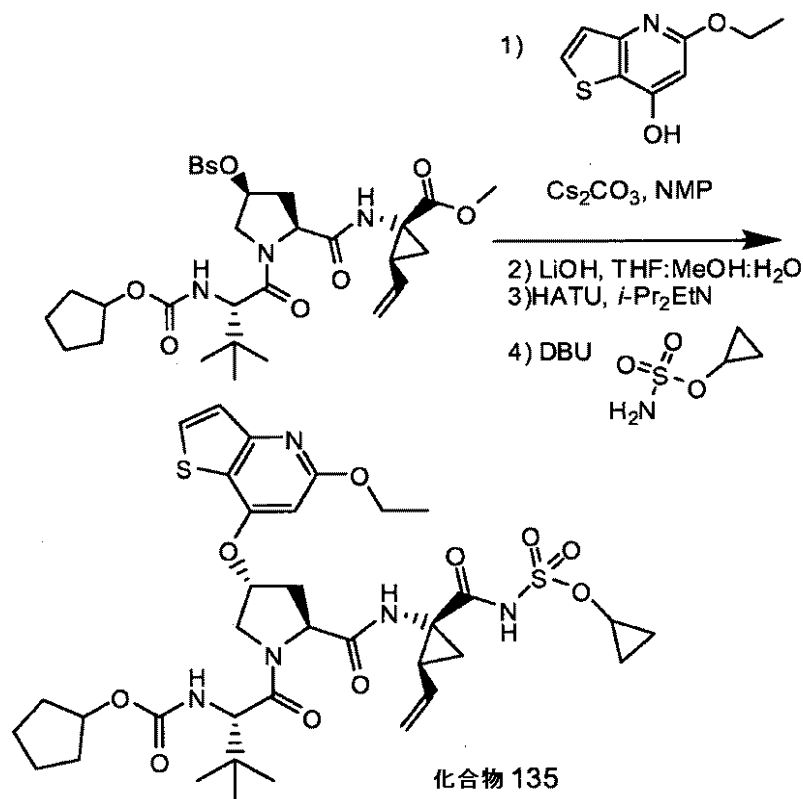
, 1.10 (m, 12H), 1.00 (m, 13H), 0.64 (m, 2H)。LCMS 実測値 750.53 [M+H]⁺。

【0766】

(実施例 135)

【0767】

【化276】



1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4- (5-エトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、5-エトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-オール (41mg, 0.21mmol) の使用を除き、且つ規模に応じて調整した実施例 14 に記載の方法にしたがって合成して所望のアリアルエーテルを得、これを次の反応でそのまま使用した。LCMS 実測値 657.03 [M+H]⁺。

【0768】

1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4- (5-エトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を、実施例 14 に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下でメチルエステル (100mg, 0.15mmol) を処理して、所望の酸 (20mg, 21%) を得た。LCMS 実測値 643.04 [M+H]⁺。

【0769】

化合物 135 を、実施例 27 の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4- (5-エトキシチエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 (200mg, 0.31mmol) を処理して、化合物 135 (71mg, 30%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz, 診断ピーク) δ 9.29 (s

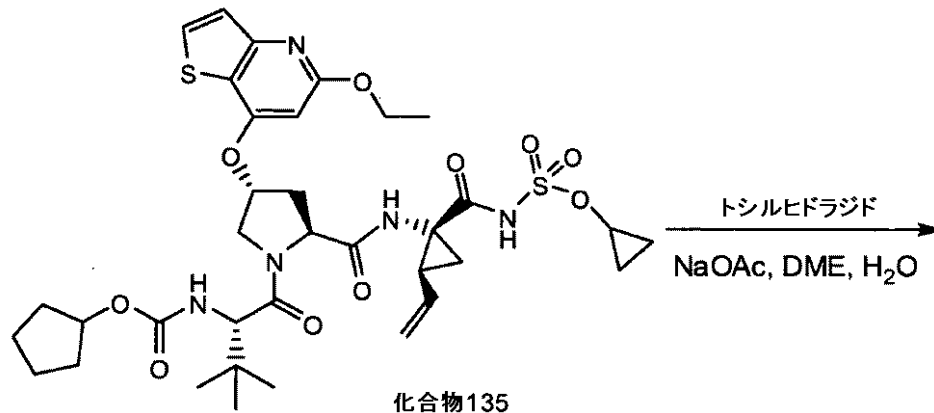
, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。LCMS実測値762.06 [M+H]⁺。

【0770】

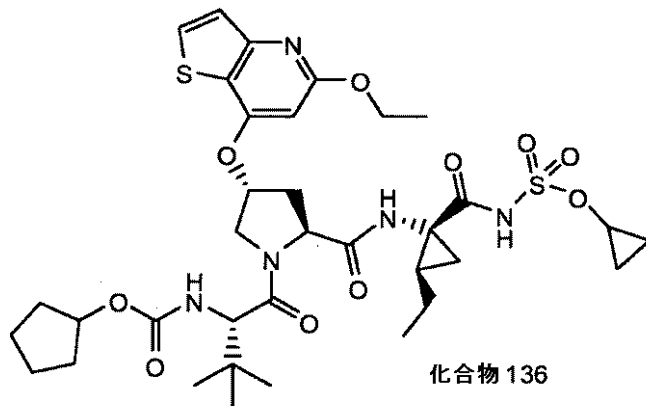
(実施例136)

【0771】

【化277】



10



20

30

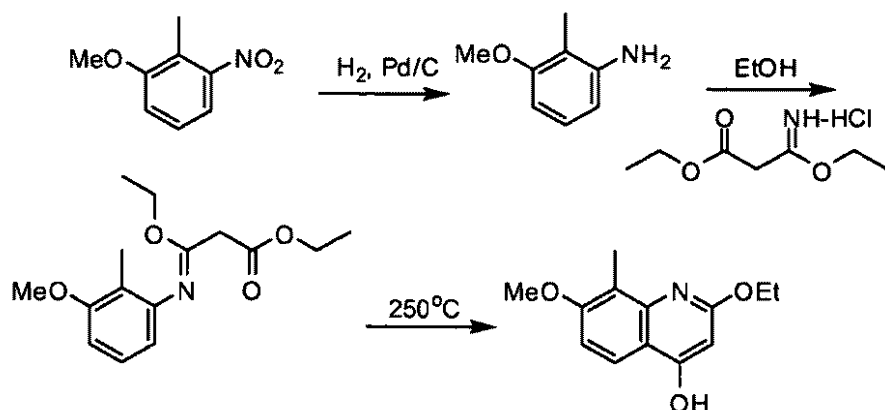
化合物136を、実施例20に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物135 (56 mg、0.07 mmol) を処理して、化合物136 (14.9 mg、28%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 9.20 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 5.51 (m, 1H)。LCMS実測値764.08 [M+H]⁺。

【0772】

(実施例137)

【0773】

【化 2 7 8】



10

2-メチル-3-ニトロアニソール（5.02 g、29.9 mmol）を含むEtOH（300 mL）に、Pd/C（0.50 g）を添加した。反応物をH₂バルーン下で一晩攪拌し、次いで、セライトで濾過して、3-メトキシ-2-メチルアニリン（4.00 g、98%）を得た。LCMS実測値138.0 [M+H]⁺。

【0774】

3-メトキシ-2-メチルアニリン（2.15 g、15.6 mmol）を含む無水EtOH（30 mL）に、エチル3-エトキシ-3-イミノプロピオナート（3.05 g、15.6 mmol）を添加した。反応物を一晩攪拌し、次いで、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、次いで、シリカでのカラムクロマトグラフィ（2→10% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、3-エトキシ-3-（3-メトキシ-2-メチルフェニルイミノ）プロピオン酸エチルエステル（3.84 g、88%）を得た。LCMS実測値280.2 [M+H]⁺。

20

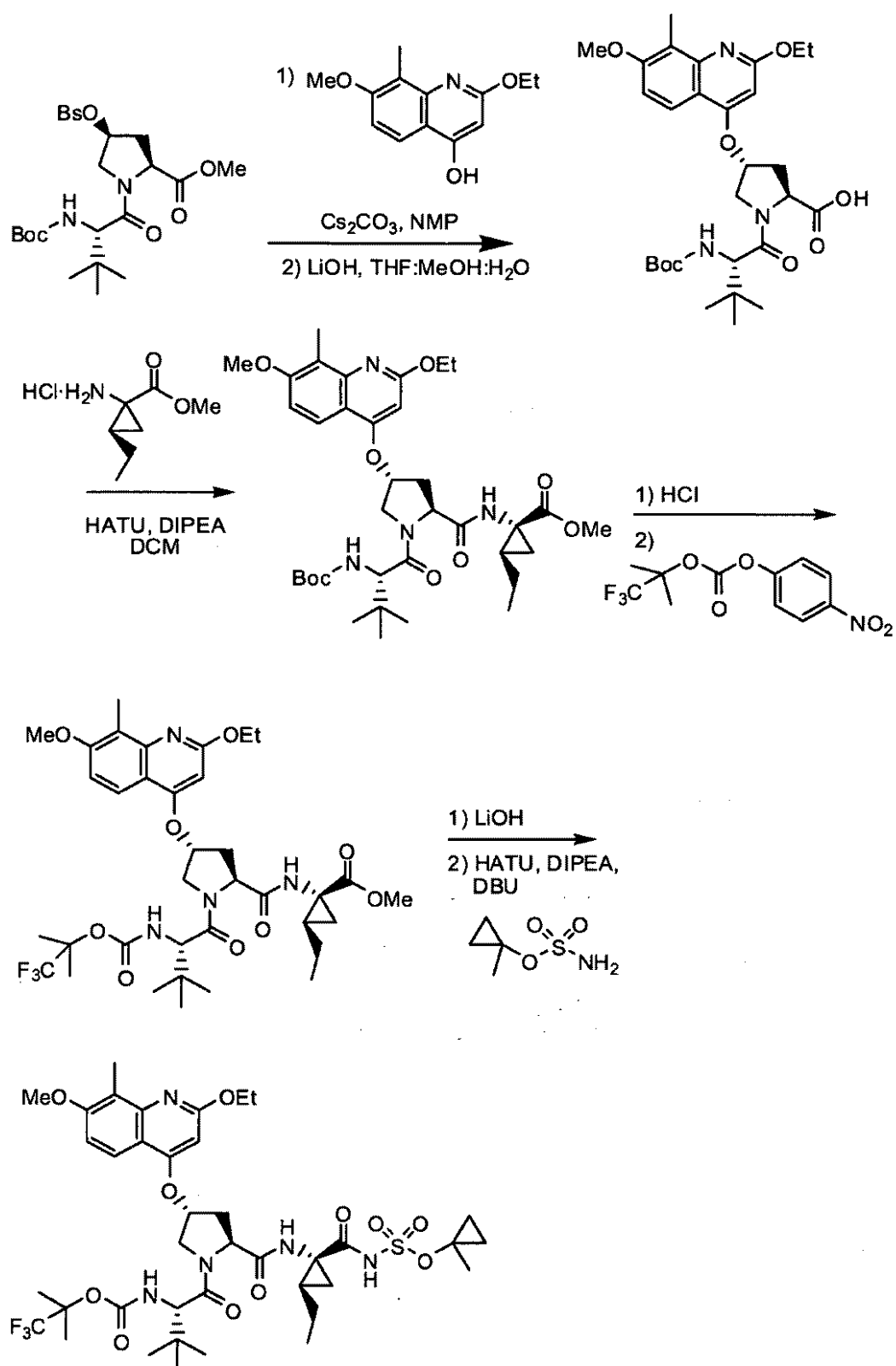
【0775】

3-エトキシ-3-（3-メトキシ-2-メチルフェニルイミノ）プロピオン酸エチルエステル（1.56 g、5.57 mmol）をジフェニルエーテルに溶解し、次いで、300℃の砂浴に入れた。内部温度を240～250℃に15分間保持し、次いで、反応物を室温に冷却した。粗物質をシリカゲルカラム（0→60% EtOAc/ヘキサン）に直接ロードして、2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オール（882 mg、68%）を得た。LCMS実測値234.1 [M+H]⁺。

30

【0776】

【化 2 7 9】



化合物 137

4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル (600 mg, 1.04 mmol) および 2-エトキシ-7-エトキシ-8-メチル-4-ヒドロキシキノリン (274 mg, 1.18 mmol) を含む NMP (3.6 mL) に、 Cs_2CO_3 (2.54 g, 7.80 mmol) を添加した。反応混合物を 60

℃に一晩加熱し、次いで、室温に冷却した。EtOAcでの希釈後、有機相を、5% LiCl水溶液、飽和NH₄Cl水溶液、および飽和NaCl水溶液で連続的に洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィ（20→50% EtOAc／ヘキサン）によって精製して、アリールエーテル（419 mg、70%）を得た。LCMS実測値574.2 [M+H]⁺。

【0777】

メチルエステル（419 mg、0.73 mmol）をTHF：MeOH：H₂O（1：1：1、7.5 mL）に溶解し、LiOH（153 mg、3.65 mmol）で処理した。4時間後、反応物を1N HClで中和し、次いで、EtOAcで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濃縮して、粗酸（387 mg）を得、これを次の反応で直接使用した。LCMS実測値560.2 [M+H]⁺。

10

【0778】

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- (2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、化合物26の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- (2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボン酸（387 mg、0.69 mmol）を処理して、所望のメチルエステル（349 mg、74%）を得た。LCMS実測値685.3 [M+H]⁺。

20

【0779】

1- { [1- [3, 3-ジメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ) -ブチル] -4- (2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、化合物77の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- (2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（349 mg、0.51 mmol）を処理し、シリカでのカラムクロマトグラフィ（10→50% EtOAc／ヘキサン）による精製後にフッ素化tert-ブチルカルバマート（310 mg、82%）を得た。LCMS実測値739.2 [M+H]⁺。

30

【0780】

化合物137を、化合物29の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1- { [1- [3, 3-ジメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ) -ブチル] -4- (2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチル-キノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（0.42 mmol）を処理し、逆相HPLCによって精製して、化合物137（85 mg、24%）を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.2 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.55-4.73 (m, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72 (dd, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.55-1.63 (m, 7H), 1.41 (s, 3H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.96-1.07 (m, 3H), 0.66-0.71 (m, 2H)。LCMS実測値858.1 [M+H]⁺。

40

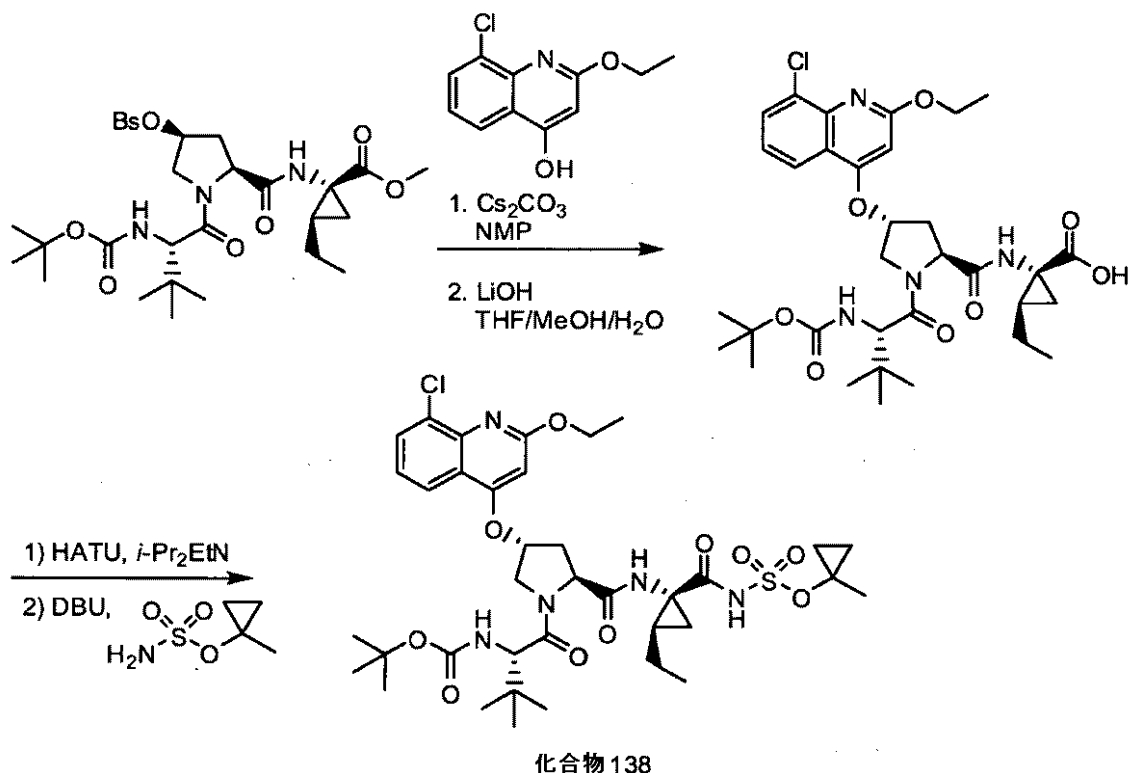
【0781】

（実施例138）

50

【0782】

【化280】



8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを、2-クロロアニリンの使用を除いて実施例137中の2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オールの合成に記載の方法にしたがって合成した。

【0783】

1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (800 mg, 1.16 mmol) を含む NMP (3.9 mL) の溶液に、8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オール (285 mg, 0.128 mmol) および炭酸セシウム (756 mg, 2.32 mmol) を添加した。得られたスラリーを 65℃ (外部温度、油浴) に加熱し、一晩強く攪拌した。室温への冷却の際、反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和塩化アンモニウム (2回) で洗浄し、その後にブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ (50% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アリールエーテル (627 mg, 80%) を得た。LCMS 実測値 675.1 [M+H]⁺。

【0784】

アリールエーテル (627 mg, 0.93 mmol) を含む THF : MeOH : H₂O の 1 : 1 : 1 混合物 (9 mL) の溶液に、水酸化リチウム (195 mg, 4.64 mmol) を添加した。得られたスラリーを、50℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc で希釈し、1N HCl およびブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗酸 (615 mg, 100%) を得た。

【0785】

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } -2-エチルシクロプロパンカルボン酸 (139 mg, 0.21 mmol) を含む DMF (2 mL) の溶液に、HATU (122 mg, 0.32 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.056 mL, 0.32 mmol) を添加

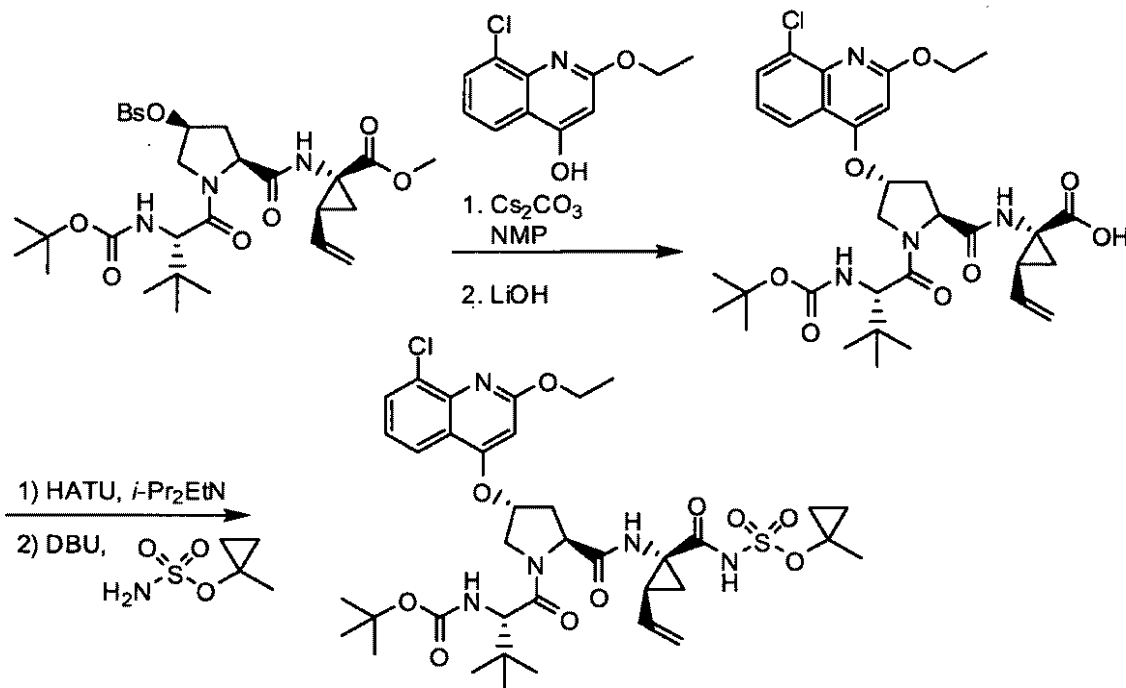
した。溶液を室温で2時間攪拌し、次いで、スルファミン酸1-メチルーシクロプロピルエステル(64mg、0.21mmol)およびDBU(0.126mL、0.84mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液をEtOAcで希釈し、次いで、1N HCl水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相HPLC(30→90% MeCN/H₂O-1% TFA)によって精製して、化合物138(102mg、61%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 9.12(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.24(t, 1H), 6.52(s, 1H), 5.4(s, 1H), 4.58(q, 2H), 4.60-4.50(m, 2H), 4.23(s, 1H), 4.08-4.04(m, 1H), 2.61(dd, 1H), 2.30-2.22(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.62-1.50(m, 4H), 1.46(t, 3H), 1.31-1.20(m, 3H), 1.26(s, 9H), 1.04(s, 9H), 0.99-0.94(m, 3H), 0.68(m, 2H)。LCMS実測値794.09[M+H]⁺。

【0786】

(実施例139)

【0787】

【化281】



化合物139

1- {[4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(400mg、0.58mmol)および8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オール(143mg、0.64mmol)を含むDMF(2mL)の溶液に、炭酸セシウム(416mg、1.28mmol)を添加し、反応物を60℃で2.5時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解した。溶液を飽和塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣をクロマトグラフィ(0~70% 酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して、白色固体として174mg(45%)の所望の生成物を得た。LCMS実測値673.1[M+H]⁺。次いで、中間体をTHFおよびメタノール(1:1)に溶解し、水酸化リチウム(31mg、1.29mmol)を含む水(1mL)の溶液を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を酢酸

エチルに溶解し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、白色固体として133.4 mg (81%) の中間体1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸を得た。LCMS実測値659.1 [M+H]⁺。

【0788】

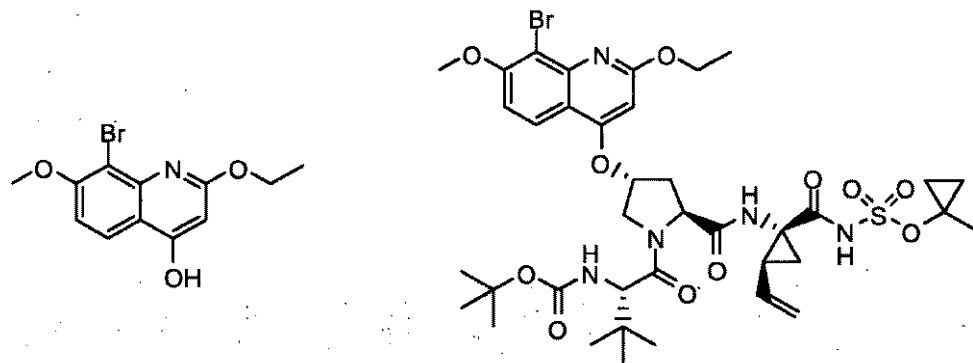
1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチル) -4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 (130 mg, 0.20 mmol) を、DMF (5 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (52 μL, 0.296 mmol) に溶解し、これに、HATU (113 mg, 0.30 mmol) を添加した。次いで、この反応混合物に、DBU (118 μL, 0.79 mmol) およびスルファミン酸1-メチルシクロプロピルエステル (60 mg, 0.39 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で16時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcで希釈し、1 M HCl で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィによって精製して、無定形白色固体として63.9 mg (41%) の化合物139を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.93 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.17 (m, 1H); 6.44 (s, 1H); 5.69 (m, 1H); 5.35 (s, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.19 (s, 1H); 4.01 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.40 (t, 3H); 1.22 (s, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS実測値792.1 [M+H]⁺。

【0789】

(実施例140)

【0790】

【化282】



化合物140

8-ブロモ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールを、2-ブロモ-3-メトキシアニリンの使用を除いて実施例132中の2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オールの合成に記載の方法にしたがって合成した。

【0791】

化合物140を、中間体8-ブロモ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例139に記載の方法にしたがって調製した。この物質を、逆相HPLCを使用して精製して、白色無定形固体として92.9 mg (47%) の所望の化合物である化合物140を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.99 (d, 1H); 7.09 (d, 1H); 6.33 (s, 1H); 5.69 (m, 1H); 5.36 (s

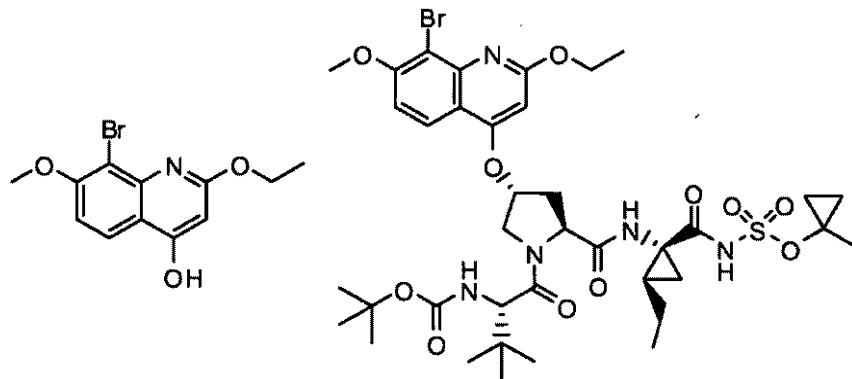
, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.17 (s, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.42 (m, 3H); 1.21 (s, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS実測値866.2 [M+H]⁺。

【0792】

(実施例141)

【0793】

【化283】



化合物141

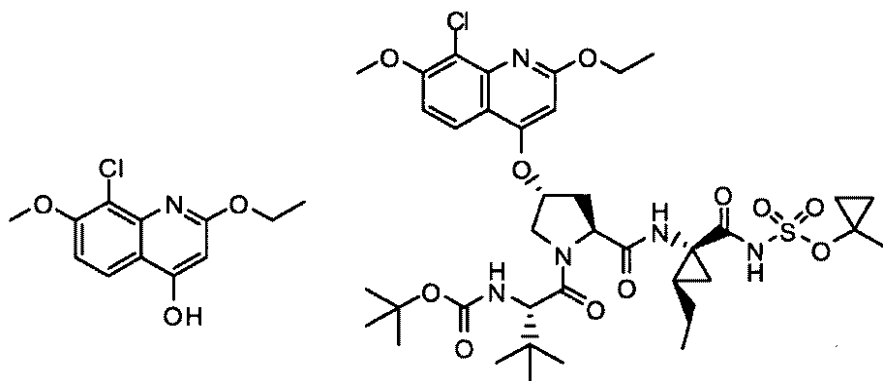
化合物141を、8-ブロモ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例138に記載の方法にしたがって調製した。この物質を逆相HPLCを使用して精製して、化合物141(250mg、65%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): d 9.08 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.53 (q, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61-1.46 (m, 4H), 1.41 (t, 3H), 1.26-1.15 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.96-0.92 (m, 3H), 0.63 (m, 2H)。LCMS実測値768.1 [M+H]⁺。

【0794】

(実施例142)

【0795】

【化284】



化合物142

8-クロロ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールを、2-クロロ-3

10

20

30

40

50

ーメトキシアニリンの使用を除いて実施例 132 中の 2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オールに 8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例 138 に記載の方法にしたがって合成した。

【0796】

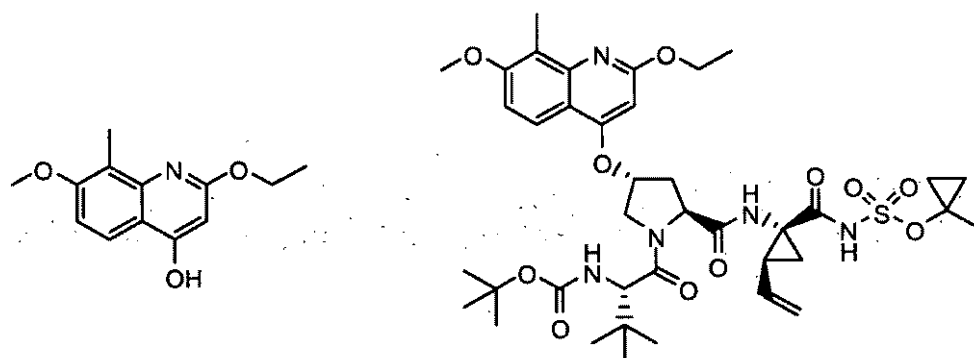
化合物 142 を、中間体 8-クロロ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに 8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例 138 に記載の方法にしたがって調製した。この物質を逆相 HPLC を使用して精製して、化合物 142 (205 mg、57%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.14 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.62 (q, 2H), 4.59–4.50 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.34–2.25 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.50 (t, 3H), 1.32–1.29 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.00–0.95 (m, 3H), 0.68 (m, 2H)。LCMS 実測値 824.1 [M+H]⁺。

【0797】

(実施例 143)

【0798】

【化 285】



化合物 143

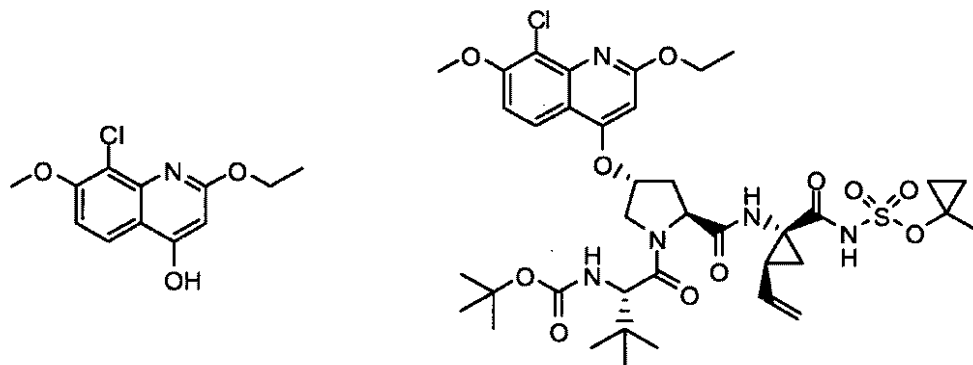
化合物 143 を、中間体 2-エトキシ-7-メトキシ-8-メチルキノリン-4-オールに 8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例 139 について記載の方法にしたがって調製した。この物質を逆相 HPLC を使用して精製して、白色無定形固体として 40.1 mg (25%) の化合物 143 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.42 (s, 1H); 5.71 (m, 1H); 5.45 (s, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.11 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.16 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.92 (s, 3H); 2.61 (m, 1H); 2.42 (s, 3H); 2.23 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.44 (m, 3H); 1.21 (m, 1H); 0.99 (s, 9H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 実測値 802.2 [M+H]⁺。

【0799】

(実施例 144)

【0800】

【化 2 8 6】



化合物 144

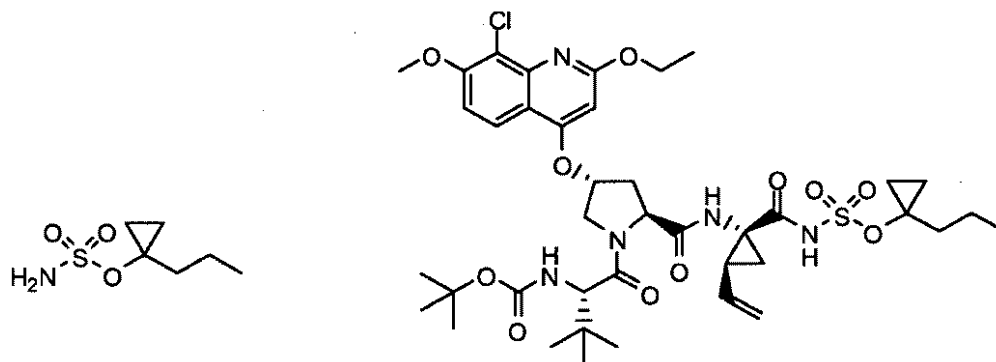
化合物 144 を、中間体 8-クロロ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに 8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、規模に応じて調整した実施例 139 に記載の方法にしたがって調製した。この物質を逆相 HPLC を使用して精製して、白色無定形固体として 62.3 mg (38%) の所望の化合物 144 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.96 (d, 1H); 7.14 (d, 1H); 6.37 (s, 1H); 5.69 (m, 1H); 5.39 (s, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.17 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.96 (s, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.83 (m, 1H); 1.62 (s, 3H); 1.42 (m, 3H); 1.21 (m, 11H); 0.99 (s, 11H); 0.63 (m, 2H)。LCMS 実測値 822.2 [M+H]⁺。

【0801】

(実施例 145)

【0802】

【化 2 8 7】



化合物 145

化合物 145 を、中間体 8-クロロ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに 8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、スルファミン酸 1-プロピル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、規模に応じて調整した実施例 139 に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相 HPLC を使用して精製して、白色無定形固体として 34.9 mg (68%) の所望の化合物 145 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 6.37 (s, 1H); 5.67 (m, 1H); 5.37 (m, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.50 (m, 4H); 4.18 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.22 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.54 (m, 1

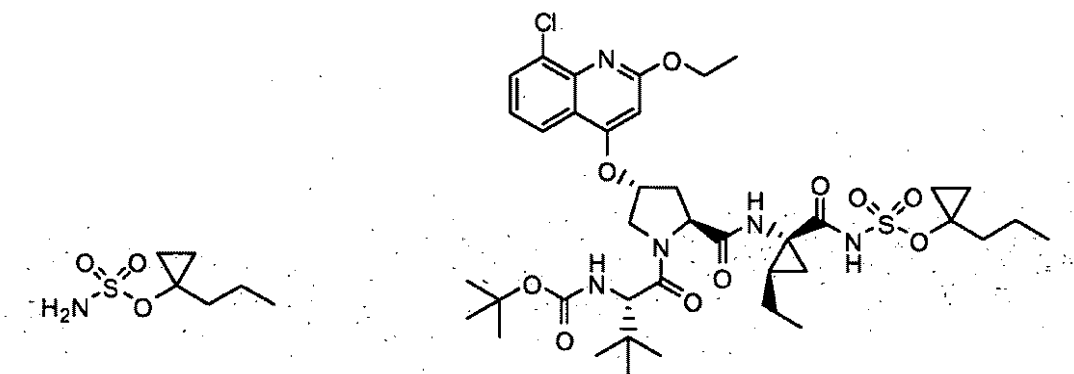
H) ; 1. 41 (m, 5H) ; 1. 23 (m, 11H) ; 0. 99 (m, 11H) ; 0. 93 (m, 3H) ; 0. 64 (m, 2H)。LCMS実測値850. 2 [M+H]⁺。

【0803】

(実施例146)

【0804】

【化288】



化合物146

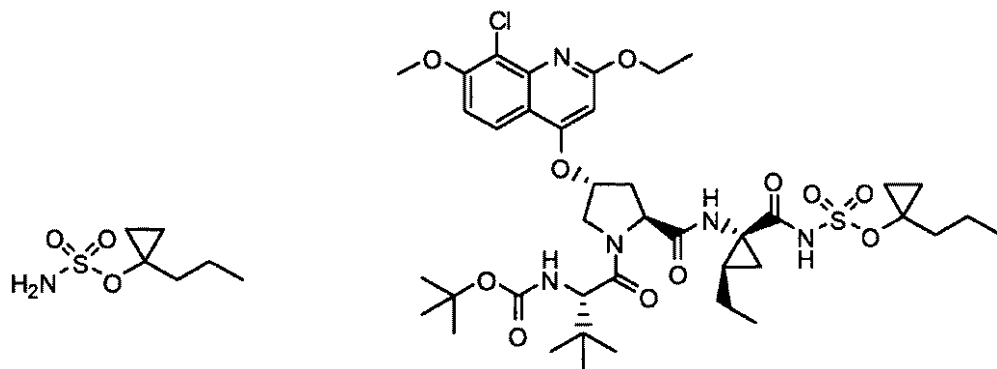
化合物146を、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、規模に応じて調整した実施例138に記載の方法にしたがって調製した。化合物を逆相HPLCを使用して精製して、化合物146 (141mg、71%)を得た。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : d 9. 12 (s, 1H), 7. 98 (d, 1H), 7. 72 (d, 1H), 7. 23 (t, 1H), 6. 51 (s, 1H), 5. 41 (s, 1H), 4. 57 (q, 2H), 4. 55-4. 48 (m, 2H), 4. 23 (s, 1H), 4. 08-4. 04 (m, 1H), 2. 60 (dd, 1H), 2. 27 (m, 1H), 1. 87-1. 80 (m, 2H), 1. 65-1. 40 (m, 6H), 1. 46 (t, 3H), 1. 31 (m, 3H), 1. 26 (s, 9H), 1. 04 (s, 9H), 1. 00-0. 95 (m, 6H), 0. 69 (m, 2H)。LCMS実測値823. 2 [M+H]⁺。

【0805】

(実施例147)

【0806】

【化289】



化合物147

化合物147を、中間体8-クロロ-2-エトキシ-7-メトキシキノリン-4-オールに8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、規模に応じて調整した実施例138に記載の方法にしたがって調製した。化合物を逆相HPLCを使用して精製して、化合物146 (174mg、82%)を得

た。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : d 9.10 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.57 (q, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 1.82–1.77 (m, 2H), 1.60–1.44 (m, 9H), 1.26 (m, 3H), 1.18 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.95–0.90 (m, 6H), 0.65 (m, 2H)。LCMS実測値852.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

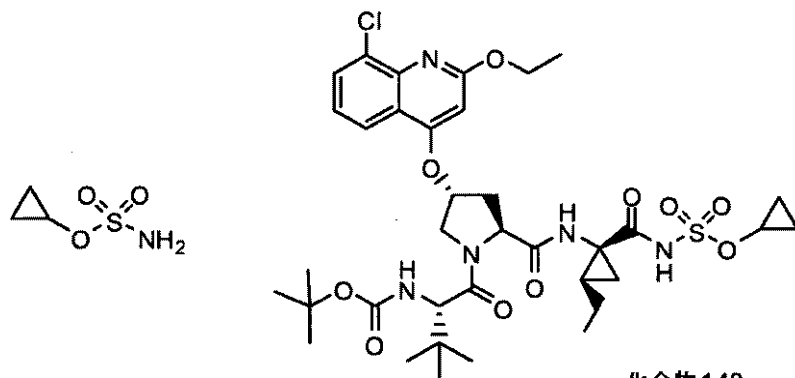
【0807】

(実施例148)

【0808】

【化290】

10



化合物148

20

化合物148を、スルファミン酸シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、且つ規模に応じて調整した化合物138の合成に記載の方法にしたがって調製した。この物質を逆相HPLCを使用して精製して、化合物148 (174 mg, 82%)を得た。(105 mg, 56%) : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) : δ 9.13 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.52–4.62 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.60 (m, 6H), 1.46 (t, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.97 (m, 4H), 0.76 (m, 2H)。LCMS実測値780.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

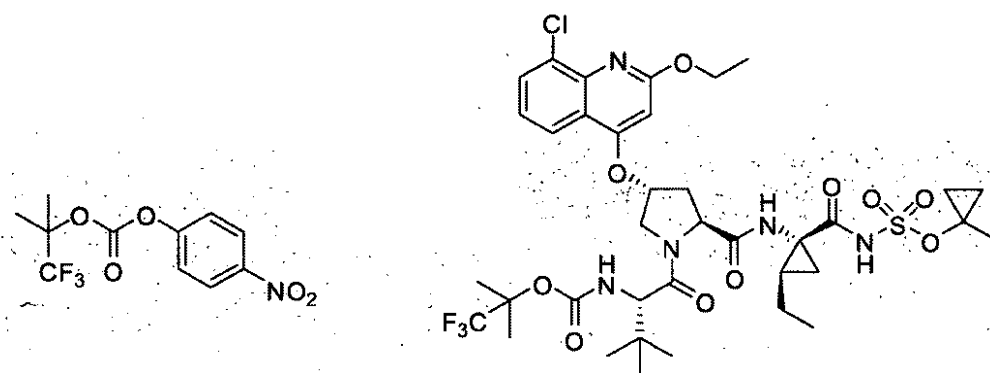
【0809】

(実施例149)

【0810】

【化291】

40



化合物149

化合物149を、実施例77の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物138 (150 mg, 0.19 mmol) を処理して、化合

50

物 149 (145 mg、90%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : d 9.12 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.59–4.49 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 4.03–4.01 (m, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.30–2.23 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.63–1.43 (m, 10H), 1.33–1.25 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (m, 3H), 0.67 (m, 2H)。LCMS 実測値 848.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

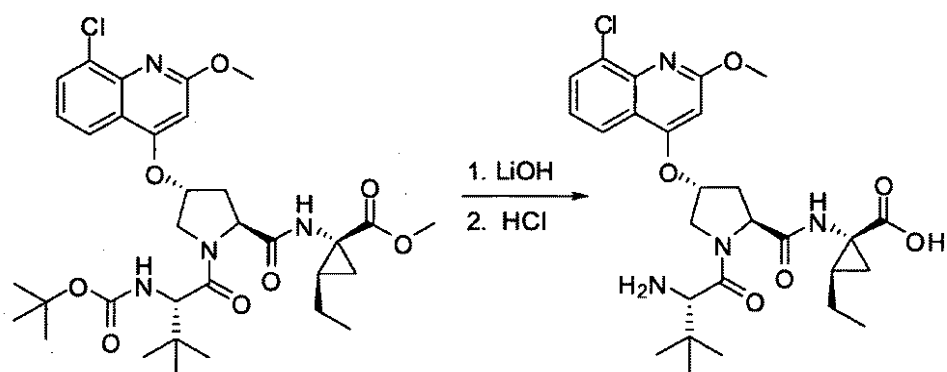
【0811】

(実施例 150)

10

【0812】

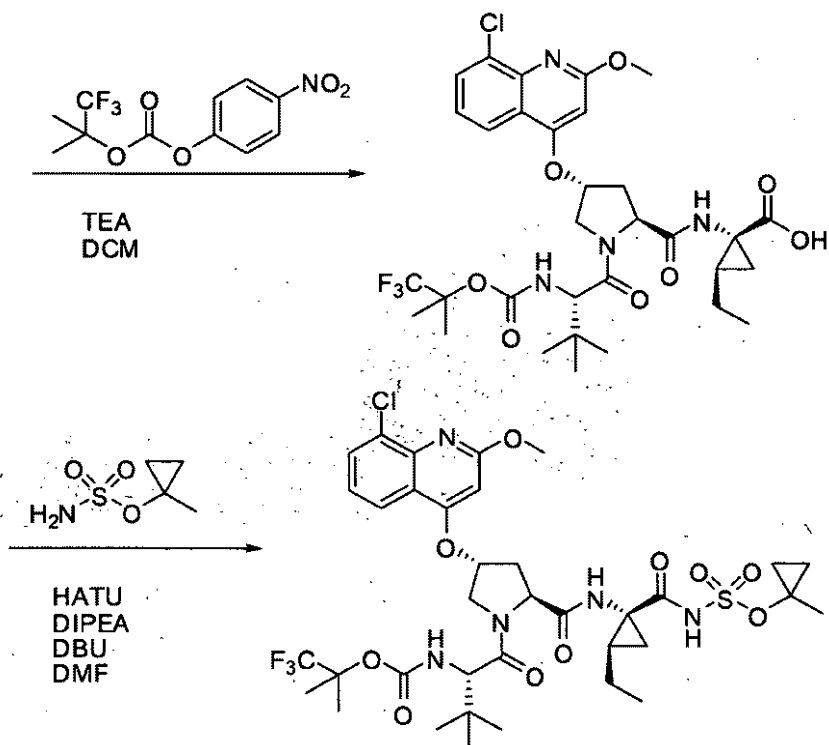
【化292】



20

【0813】

【化293】



30

40

化合物 150

中間体 1- { [1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-(8-クロロ-2-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステ

50

ルを、8-クロロ-2-メトキシキノリン-4-オールに8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オールを置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例138に示すように調製した。

【0814】

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル)-4- (8-クロロ-2-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (325 mg, 0.49 mmol) を含むTHFおよびメタノール (1:1, 5 ml) の溶液に、水酸化リチウム (59 mg, 2.46 mmol) を含む水の溶液を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して324 mg (99%) の白色固体を得た。次いで、この粗物質をDCM (10 ml) に溶解し、4N HClを含むジオキサンを添加し (2.5 ml)、反応物を室温で2.5時間撹拌した。溶媒を除去し、次いで、ジクロロメタン (12 ml) 中に再度溶解した。この溶液に、炭酸4-ニトロフェニルエステル2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (733 mg, 2.5 mmol) およびトリエチルアミン (1.05 mL, 7.5 mmol) を添加し、反応物を室温で2日間撹拌した。次いで、溶液を1N HClおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物として1.008 gの粗酸を得た。LCMS実測値700.92 [M+H]⁺。

10

【0815】

1- ({4- (8-クロロ-2-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-1- [3, 3-ジメチル-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチル]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (284 mg, 0.41 mmol) をジメチルホルムアミド (4 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (177 μL, 1.01 mmol) に溶解し、これに、N, N, N', N'-テトラメチル-O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスファート (234 mg, 0.62 mmol) を添加した。次いで、この反応混合物に、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデク-7-エン (245 μL, 1.64 mmol) およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル (124 mg, 0.82 mmol) を添加し、反応物を周囲温度で16時間撹拌した。反応物を水およびアセトニトリルで希釈し、逆相クロマトグラフィで精製して、無定形白色固体として199.9 mg (58%) の化合物150を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.95 (d, J=6.8 Hz, 1H; 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.50 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.06 (s, 3H); 4.00 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.66 (s, 2H); 1.56 (m, 6H); 1.45 (s, 3H); 1.28 (m, 2H); 1.20 (m, 4H); 1.02 (s, 9H); 0.94 (m, 2H); 0.66 (m, 2H)。LCMS実測値833.98 [M+H]⁺。

20

30

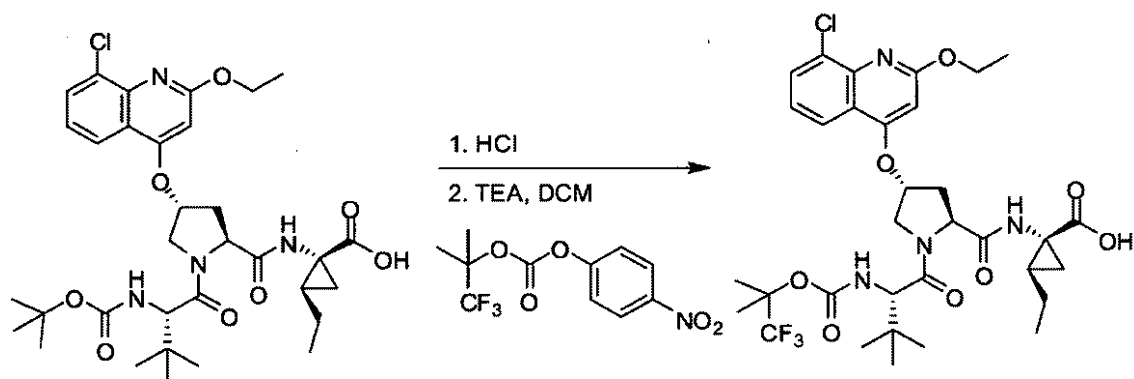
【0816】

(実施例151)

【0817】

40

【化 2 9 4】



10

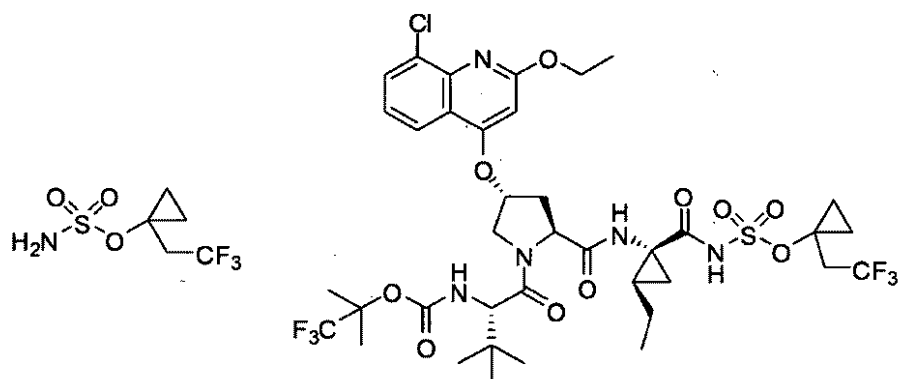
1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル)-4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (0.80 g, 1.2 mmol) を DCM (3 mL) 中に入れ、室温にて 4 M HCl / ジオキサン溶液 (3 mL, 12 mmol) で処理した。2 時間後、揮発物を真空下で除去して、0.71 g (98%) の HCl 塩を得た。LCMS 実測値 561.0 [M+H]⁺。HCl 塩 (0.71 g, 1.2 mmol) を DCM (5 mL) に溶解し、室温にて TEA (0.84 mL, 6 mmol) および炭酸 4-ニトロフェニルエステル 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル (0.70 g, 2.4 mmol) で処理した。24 時間後、溶液を DCM および水 (5 mL) で希釈した。次いで、攪拌溶液を、pH が 3 になるまで 12 M HCl で酸性化した。水層を DCM および EtOAc で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、その後に無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。真空下での濃縮後、得られた残渣を SiO₂ でのカラムクロマトグラフィ (0-17% MeOH / DCM) に供して、淡黄色固体として 0.69 g (収率 86%) の 1- ({4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ)-1- [3,3-ジメチル-2- (2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチル]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS 実測値 716.0 [M+H]⁺。

20

30

【0818】

【化 2 9 5】



化合物 151

40

化合物 151 を、1- ({4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ)-1- [3,3-ジメチル-2- (2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ)-ブチル]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を使用し、スルファミン酸シクロプロピルエステルをスルファミン酸 1- (2,2,2-トリフルオロエチル) シクロプロピルエステル (

50

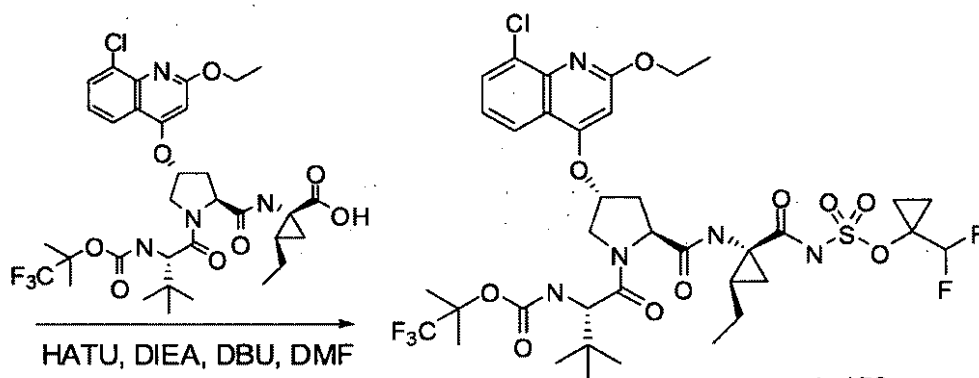
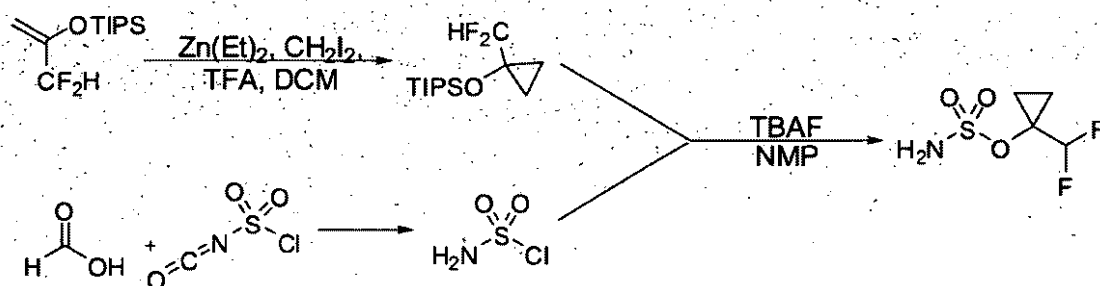
0.12 g、0.56 mmol および 0.19 g、0.87 mmol) と置き換え、且つ規模に応じて適切に調整した実施例 138 に記載の方法にしたがって調製し、逆相 HPLC による精製後に白色粉末として 0.207 g (収率 30%、全て P2 アルキル化トリペプチド由来) の化合物 151 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.97 (d, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 7.15 (d, 1H); 6.48 (s, 1H); 5.39 (m, 1H); 4.62–4.48 (m, 4H); 4.20 (d, 1H); 4.01 (m, 1H); 2.87 (qd, 2H); 2.61 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.68–1.50 (m, 4H); 1.50–1.38 (m, 8H); 1.24–1.16 (m, 4H); 1.12 (s, 9H); 1.00–0.90 (5H)。LCMS 実測値 917.9 [M+H]⁺。

【0819】

(実施例 152)

【0820】

【化296】



化合物 152

Journal of Fluorine Chemistry 2002, 207 に報告の方法によって合成された (1-ジフルオロメチル-シクロプロポキシ) -トリイソプロピル-シラン。

【0821】

丸底フラスコ (ガラス性の注入口と排出口を装着) に、60 ml DCM を充填し、その後に Et₂Zn (60 mmol、60 ml、1 M のヘキサン溶液) を充填し、0 °C に冷却した。TFA (60 mmol、4.62 ml、30 ml DCM に溶解) を、攪拌溶液にゆっくり添加した。反応物を 20 分間攪拌し、その後に CH₂I₂ (60 mmol、4.83 ml、20 ml DCM に溶解) を添加し、20 分間さらに攪拌した。この時点で、(1-ジフルオロメチル-ビニルオキシ) -トリイソプロピル-シラン DCM (11.98 mmol、3 g、30 mL に溶解) を添加し、混合物を室温に加温し、1 時間攪拌した。次いで、1 N HCl および水で反応を停止させ、ヘキサンで 2 回抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して (1-ジフルオロメチル-シクロプロポキシ) -トリイソプロピル-シランを得、これを次の反応でそのまま使用した。

【0822】

還流冷却器を備えた三つ口丸底フラスコに、クロロスルホニルイソシアナート（2.6 ml、29.9 mmol）を充填し、0℃に冷却した。ギ酸（1.13 mL、29.9 mmol）を急速に攪拌しながら滴下し、急速なガスの発生が認められた。ギ酸の完全な添加の際、反応物を室温に加温した。2時間後、反応容器を0℃に冷却し、NMP（5 mL）に溶解した（1-ジフルオロメチル-シクロプロポキシ）-トリイソプロピル-シラン（500 mg、1.89 mmol）を添加漏斗によって滴下した。混合物を室温に加温し、TB AF（7 mL、7 mmol）を添加した。混合物を4日間攪拌した。反応混合物を冷飽和 NaCl 水溶液に注ぎ、EtOAc で2回抽出した。分離した有機溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィによって精製して、スルファミン酸1-ジフルオロメチル-シクロプロピルエステル（10 mg、収率2.8%）を得た。¹H NMR（CDCl₃, 300 MHz）δ 6.24（t, 1H）, 5.18（s, 2H）, 1.49（m, 2H）, 1.19（m, 2H）。

10

【0823】

化合物152を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-ジフルオロメチル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルを置き換え、且つ規模に応じて調整した同一条件下で1-（{4-（8-クロロ-2-エトキシ-キノリン-4-イルオキシ）-1-〔3, 3-ジメチル-2-（2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エトキシカルボニルアミノ）-ブチリル〕-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ）-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸（0.28 mmol）を処理して、化合物152（87.1 mg、収率35%）を得た。¹H NMR（CD₃OD, 300 MHz）診断δ 6.39（t, 1H）; 1.44（m, 2H）, 1.17（m, 2H）; 19F NMR（CD₃OD, 282.2 MHz）-128.16（d, 2F）。LCMS実測値884.0 [M+H]⁺。

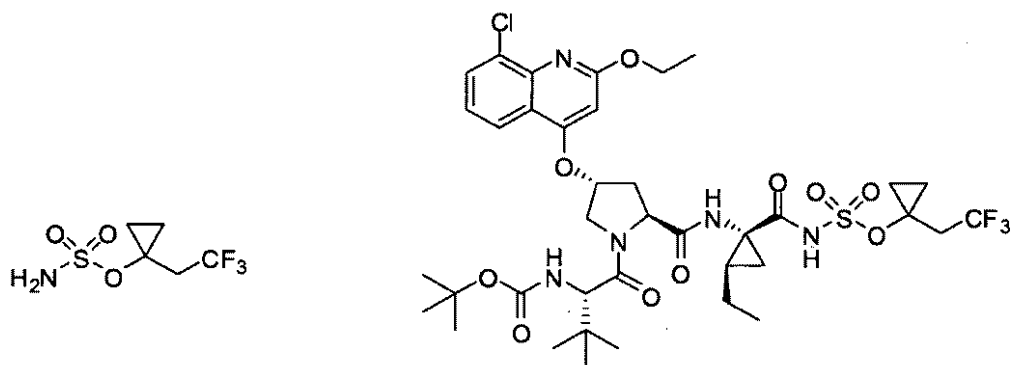
20

【0824】

（実施例153）

【0825】

【化297】



化合物 153

30

40

[1-（4-（8-クロロ-2-エトキシ-キノリン-4-イルオキシ）-2-〔2-エチル-1-〔1-（2, 2, 2-トリフルオロ-エチル）-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル〕-シクロプロピルカルバモイル〕-ピロリジン-1-カルボニル）-2, 2-ジメチル-プロピル〕-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、スルファミン酸1-（2, 2, 2-トリフルオロ-エチル）-シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルを置き換え、1-〔〔4-（4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル）-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを使用し、且つ規模に応じて調整した実施例138に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、無定形のオフホウ

50

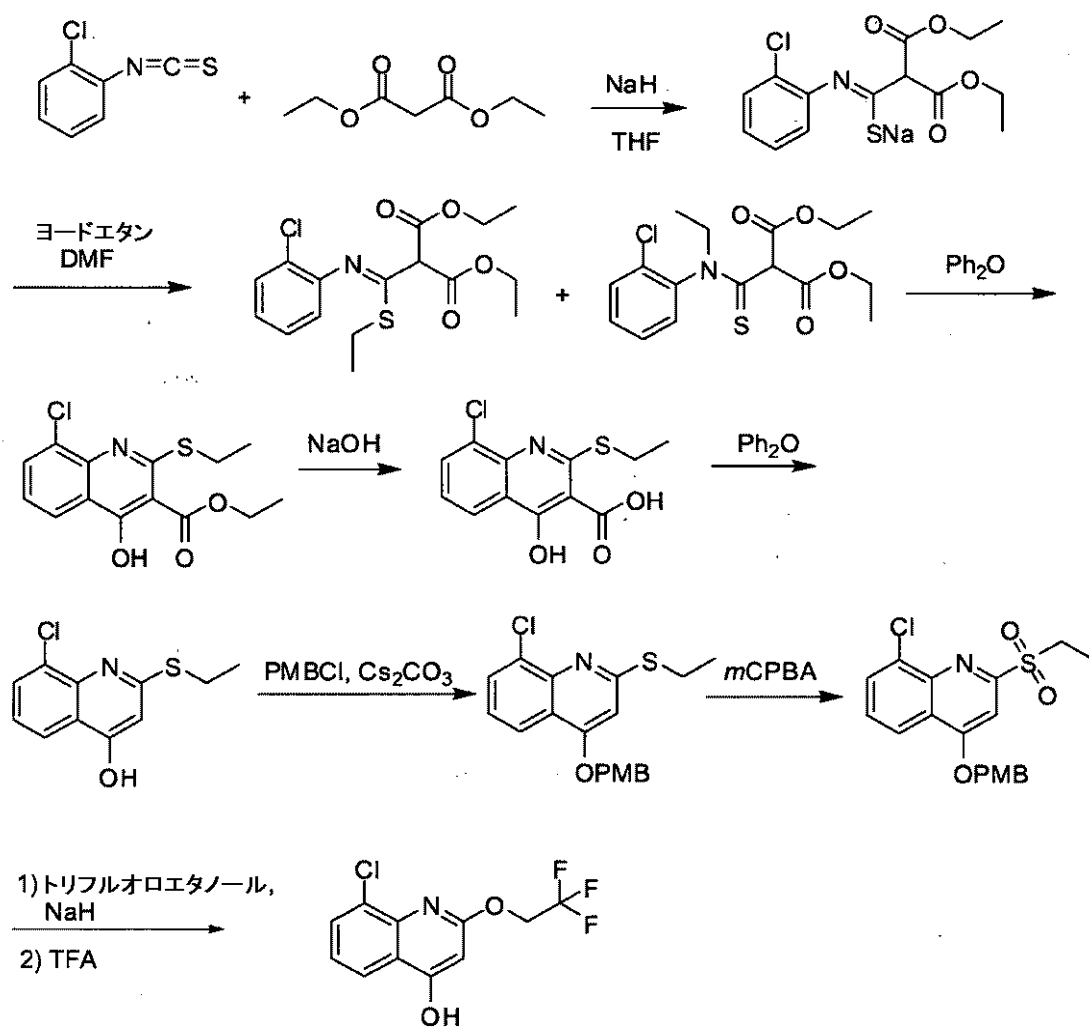
イト固体として157.5mg (収率15%)の所望の化合物153を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.95 (d, J=8.4Hz, 1H); 7.69 (d, J=7.2Hz, 1H); 7.18 (m, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.36 (s, 1H); 4.54 (m, 4H); 4.21 (s, 1H); 4.03 (d, J=12Hz, 1H); 2.85 (m, 2H); 2.58 (m, 1H); 2.24 (m, 1H); 1.54 (m, 4H); 1.42 (m, 5H); 1.24 (s, 8H); 1.186 (m, 1H); 1.01 (s, 9H); 0.94 (m, 6H)。LCMS実測値861.94 [M+H]⁺。

【0826】

(実施例154)

【0827】

【化298】



さらなる漏斗、J-Kem温度プローブ、ならびに窒素注入口および排出口を備えた予め乾燥させた三口丸底フラスコ(1L)に、窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン(200mL)を添加した。次いで、水素化ナトリウム(60%の鉱物油溶液、4.53g、113.2mmol)を、0℃で少しずつ添加した。マロン酸ジエチル(15.1g、94.3mmol)を、氷浴中で内部温度を10℃未満に保持しながら混合物に滴下した。混合物を室温で2時間攪拌した。反応内容物を再度0℃に冷却し、2-クロロフェニルイソチオシアナート(16g、94.3mmol)を混合物に添加した。次いで、得られた混合物を室温に加熱し、3時間攪拌した。揮発物を真空下で除去して、ナトリウム塩付加物を得た(33g、収率100%)。

【0828】

−45℃のナトリウム付加物(33.2g、94.3mmol)を含む無水ジメチルホルムアミド(277mL)の溶液に、20分間にわたってヨードエタン(17.65g、113.16mmol)をゆっくり添加し、混合物を−45℃で2時間攪拌し、室温に加熱し、一晚攪拌した。反応混合物の反応を水で停止させ、エーテル／ヘキサン(1:1)の混合物で2回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。混合物を真空下で濃縮して、黄色の油状物として2つの異なるアルキル化生成物の約1:1混合物を得た。この混合物を、さらに精製せずに次で使用した。LCMS実測値358.14 [M+H]⁺。

【0829】

10

予め加熱した350℃の砂浴中に、アルキル化生成物(33.7g、94.3mmol)を含むジフェニルエーテル(330mL)の溶液を、内部温度が220℃に到達するまで加熱し、次いで、この温度で15分間攪拌した。溶液を室温に冷却し、混合物をシリカゲルカートリッジ上に直接ロードし、フラッシュクロマトグラフィによって精製して、8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-ヒドロキシーキノリン-3-カルボン酸エチルエステル(19.81g、収率67.4%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.14(d, 1H), 7.82(d, 1H), 7.31(t, 1H), 4.60–4.53(m, 2H), 3.38–3.31(m, 2H), 1.60–1.44(m, 6H)。LCMS実測値312.12 [M+H]⁺。

【0830】

20

室温の8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-ヒドロキシーキノリン-3-カルボン酸エチルエステル(19.81g、63.5mmol)を含むTHF:MeOH(1:1、150mL)の溶液に、1N NaOHを添加した。反応物を、HPLCによってモニタリングしながら、24時間還流攪拌した。反応完了の際、混合物を4N HClで酸性化し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機相を合わせ、Mg₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-ヒドロキシーキノリン-3-カルボン酸(17.17g、収率95%)を得た。LCMS実測値383.88 [M+H]⁺。

【0831】

8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-ヒドロキシーキノリン-3-カルボン酸(17.17g、60.52mmol)をジフェニルエーテル(250mL)に懸濁し、250℃に30分間加熱し、次いで、混合物を室温に冷却した。混合物をロードカートリッジ上に直接移し、カラムクロマトグラフィによって精製して、8-クロロ-2-エチルスルファニルキノン-4-オール(12.36g、収率85%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.25(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.32(t, 1H), 6.52(s, 1H), 3.18–3.11(m, 2H), 1.54–1.44(m, 3H)。LCMS実測値240.17 [M+H]⁺。

30

【0832】

8-クロロ-2-エチルスルファニルキノン-4-オール(10.26g、42.8mmol)を、無水ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解した。炭酸セシウム(27.9g、85.6mmol)を添加し、その後にp-メトキシベンジルクロリド(8.0g、51.36mmol)を添加した。次いで、混合物を65℃で2時間加熱し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。希釈した反応混合物をブラインで2回洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をEtOAc／ヘキサンから再結晶して、8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)キノリン(11.14g、収率67%)を得た。LCMS実測値360.21 [M+H]⁺。

40

【0833】

8-クロロ-2-エチルスルファニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)キノリン(11.14g、30.96mmol)を含むクロロホルム(300mL)の溶液に

50

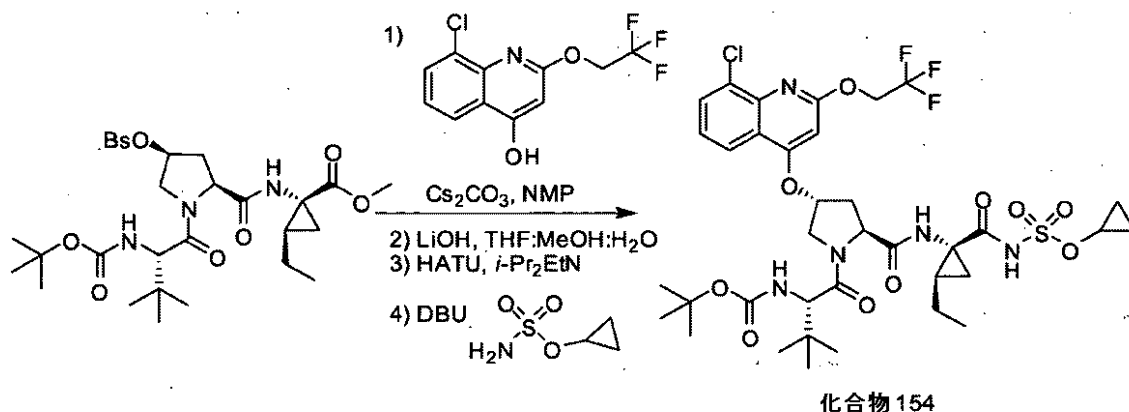
、0℃でm-クロロ過安息香酸（13.9g、61.9mmol）を3回に分けて添加した（発熱）。次いで、反応混合物を室温で一晩撹拌した。LCMSおよびHPLCによる反応の完了の確認の際、混合物の反応を飽和重炭酸ナトリウム溶液で停止させ、室温で約10分間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、相を分離した。有機層を1N NaOHおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンとの混合物から再結晶して、光沢のある白色結晶の8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン（11.28g、収率93%）を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.18 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。LCMS実測値391.88 [M+H]⁺。

【0834】

水素化ナトリウム（60重量%、177mg、7.7mmol）を含むTHF（3mL）の溶液に、トリフルオロエタノールおよび8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン（300mg、0.77mmol）を添加した。反応物を室温で1時間撹拌し、H₂Oで反応を停止させ、次いで、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗8-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-キノリンを得た。LCMS実測値397.9 [M+H]⁺。次いで、粗キノリンをCH₂Cl₂（4mL）およびトリフルオロ酢酸（4mL）に溶解した。15分間の撹拌後、反応物を濃縮した。粗生成物を、カラムクロマトグラフィ（10→30% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、8-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-キノン-4-オール（220mg、収率100%）を得た。LCMS実測値278.3 [M+H]⁺。

【0835】

【化299】



1-（{1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル）-4-[8-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-キノン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ）-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。8-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-キノン-4-オール（228mg、0.82mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-（{1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル）-4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（566mg、0.82mmol）を処理した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ（30→50% EtOAc/ヘキサン）によって精製して、1-（{1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,

3-ジメチルブチリル)-4-[8-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-キノン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(376mg、収率63%)を得た。LCMS実測値729.3 [M+H]⁺。メチルエステル(376mg、0.52mmol)を含むTHF:MeOH:H₂O(6mL)の1:1:1混合物の溶液に、水酸化リチウム(109mg、2.60mmol)を添加した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、1N HClおよびブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗酸(369mg、収率100%)を得た。LCMS実測値714.8 [M+H]⁺。

【0836】

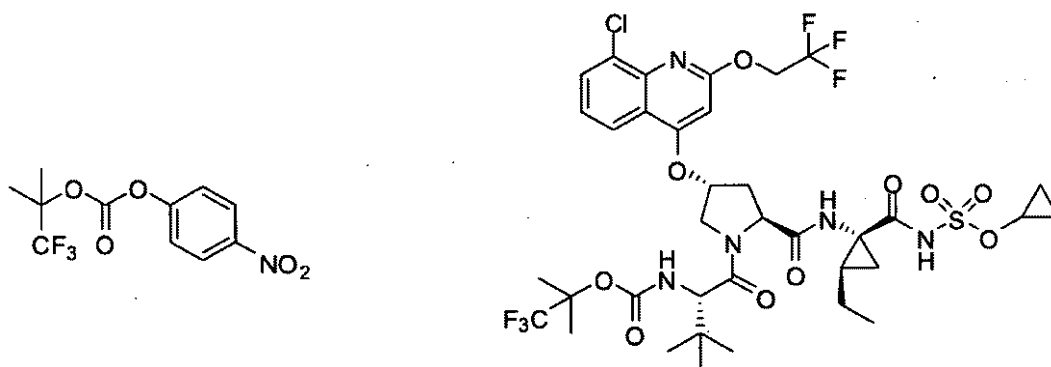
酸(369mg、0.52mmol)を含むDMF(5mL)の溶液に、HATU(294mg、0.77mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.134mL、0.77mmol)を添加した。溶液を、室温で1時間攪拌し、次いで、スルファミン酸シクロプロピルエステル(126mg、1.04mmol)およびDBU(0.311mL、2.08mmol)を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液をEtOAcで希釈し、次いで、1N HCl水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を逆相HPLC(30→90% ACN/H₂O-1% TFA)によって精製して、化合物154(326mg、収率75%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.09 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.08-5.04 (m, 2H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.68-1.50 (m, 4H), 1.23 (m, 10H), 1.02 (s, 9H), 1.00-0.94 (m, 5H), 0.74 (s, 2H)。LCMS実測値888.3 [M+H]⁺。

【0837】

(実施例155)

【0838】

【化300】



化合物155

化合物155を、実施例77の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物154(163mg、0.19mmol)および炭酸4-ニトロフェニルエステル2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチルエステル(112mg、0.20mmol)を処理して、所望の生成物(124mg、収率70%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.07 (q, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.04-4.01 (m, 1H), 2.64 (dd, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 4H)

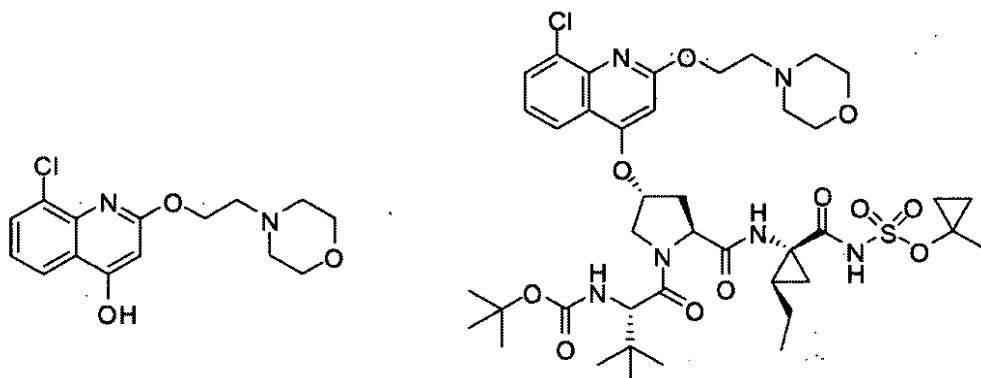
), 1.44 (s, 3H), 1.22 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.99–0.94 (m, 5H), 0.76–0.74 (m, 2H)。LCMS実測値 888.9 [M+H]⁺。

【0839】

(実施例156)

【0840】

【化301】



化合物156

中間体 8-クロロ-2-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノン-4-オールを、実施例154に記載の方法にしたがって調製した。2-モルホリン-4-イル-エタノール (0.468 mL、3.83 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-((4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン (500 mg、1.28 mmol) を処理し、その後に TFA (5 mL) で脱保護して、所望のキノリン (328 mg、収率 83%) を得た。LCMS実測値 308.8 [M+H]⁺。

【0841】

化合物156を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。8-クロロ-2-((2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノン-4-オール (328 mg、1.06 mmol) およびスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (65 mg、0.54 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1-{{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (731 mg、1.06 mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物156 (4工程で 104 mg、収率 22%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.00 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.98–4.90 (m, 2H), 4.58–4.47 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.06–4.03 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 2.61 (dd, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61–1.40 (m, 4H), 1.30–1.27 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)。LCMS実測値 878.9 [M+H]⁺。

【0842】

(実施例157)

【0843】

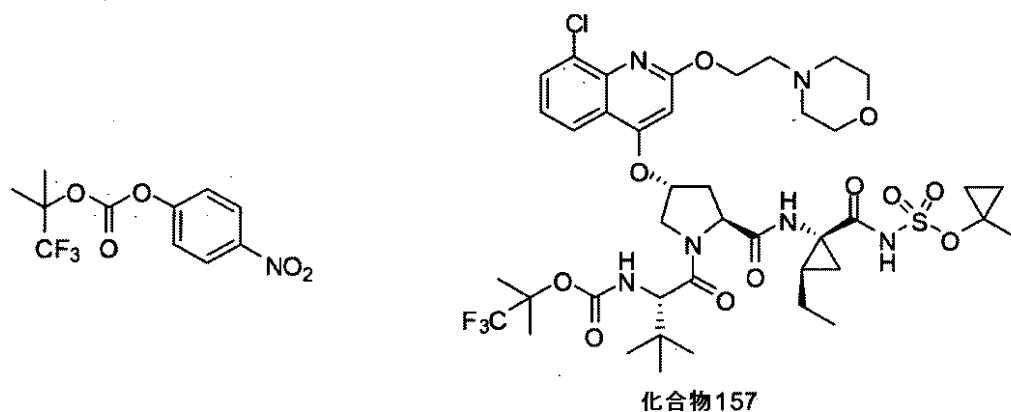
10

20

30

40

【化 3 0 2】



10

化合物157を、実施例77の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物156 (100mg、0.11mmol) および炭酸4-ニトロフェニルエステル2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (67mg、0.22mmol) を処理して、所望の生成物 (72mg、収率68%) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 9.21 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.15-4.06 (m, 3H), 3.92-3.77 (m, 6H), 3.35 (m, 2H), 2.68 (dd, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (q, 2H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 0.72-0.71 (m, 2H)。LCMS実測値932.91 [M+H]⁺。

20

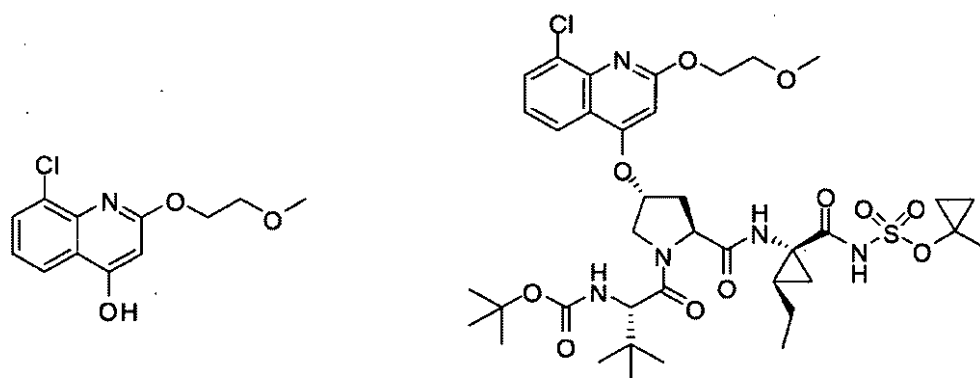
【0844】

(実施例158)

【0845】

【化 3 0 3】

30



40

中間体8-クロロ-2-(2-メトキシ-エトキシ)-キノリン-4-オールを、実施例154に記載の方法にしたがって調製した。2-メトキシエタノール (0.403mL、5.10mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシ-ベンジルオキシ)-キノリン (400mg、1.02mmol) を処理し、その後にTFA (4mL) で脱保護して、所望のキノリン (260mg、収率99%) を得た。LCMS実測値254.0 [M+H]⁺。

【0846】

50

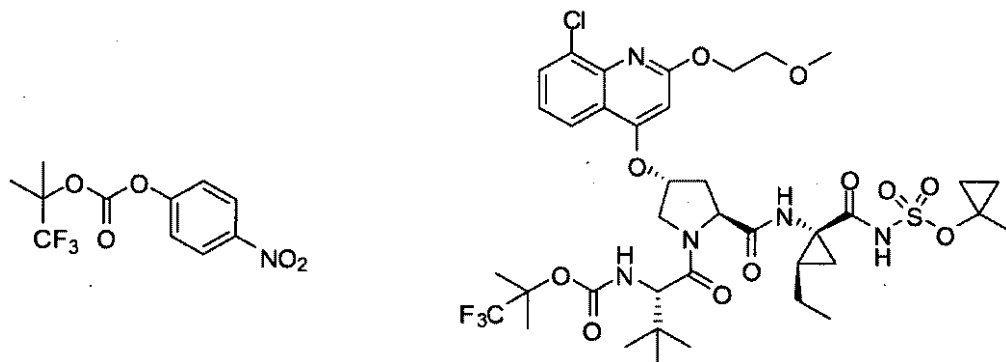
化合物158を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。8-クロロ-2-(2-メトキシエトキシ)-キノン-4-オール(248mg、0.98mmol)およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(70mg、0.58mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-{[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(673mg、0.98mmol)を処理して粗生成物を得、これを逆相HPLC(30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA)によって精製して、化合物158(158mg、全収率55%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.04(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.18(t, 1H), 6.45(s, 1H), 5.33(m, 1H), 4.64-4.62(m, 2H), 4.48-4.46(m, 2H), 4.21(s, 1H), 4.02-4.00(m, 1H), 3.80(t, 2H), 3.41(s, 3H), 2.56(dd, 1H), 2.26-2.19(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.60-1.44(m, 4H), 1.26(m, 2H), 1.24(s, 9H), 1.19-1.15(m, 1H), 1.02(s, 9H), 0.93(t, 3H), 0.64(m, 2H)。LCMS実測値823.99[M+H]⁺。

【0847】

(実施例159)

【0848】

【化304】



化合物159

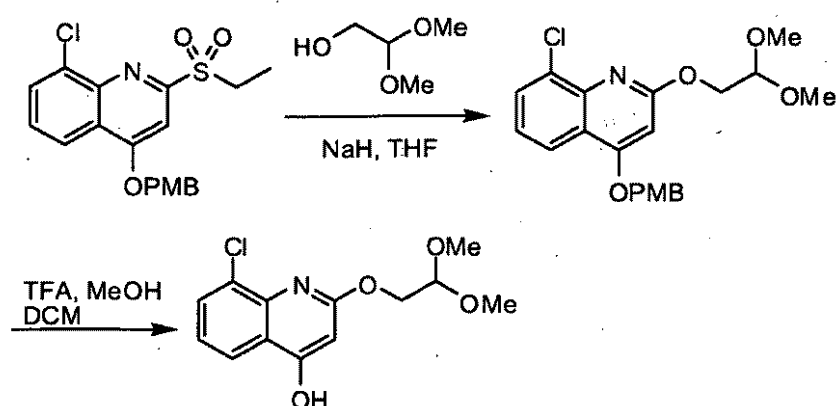
化合物158を、実施例77の合成に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物158(153mg、0.19mmol)および炭酸4-ニトロフェニルエステル2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル(109mg、0.38mmol)を処理して、所望の生成物(133mg、収率81%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.10(s, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.21(t, 1H), 6.50(s, 1H), 5.36(m, 1H), 4.65(t, 2H), 4.53-4.48(m, 2H), 4.18(s, 1H), 4.00(dd, 1H), 3.81(t, 2H), 3.42(s, 3H), 2.59(dd, 1H), 2.28-2.21(m, 1H), 1.65(s, 3H), 1.61-1.48(m, 4H), 1.46(s, 3H), 1.27(q, 2H), 1.19(s, 3H), 1.20(m, 1H), 1.02(s, 9H), 0.96(t, 3H), 0.66(m, 2H)。LCMS実測値877.98[M+H]⁺。

【0849】

(実施例160)

【0850】

【化 3 0 5】



10

グリコアルデヒドジメチルアセタール (704 mg、6.63 mmol) および NaH (60 重量%、265 mg、6.63 mmol) を含む THF (51 mL) の溶液に、8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン (2.00 g、5.10 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 25 分間攪拌した。反応混合物を H₂O および EtOAc で分配した。層を分離し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、シリカでのカラムクロマトグラフィ (13~35% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、白色固体としてアセタール (1.93 g、収率 94%) を得た。LCMS 実測値 403.8 [M+H]⁺。

20

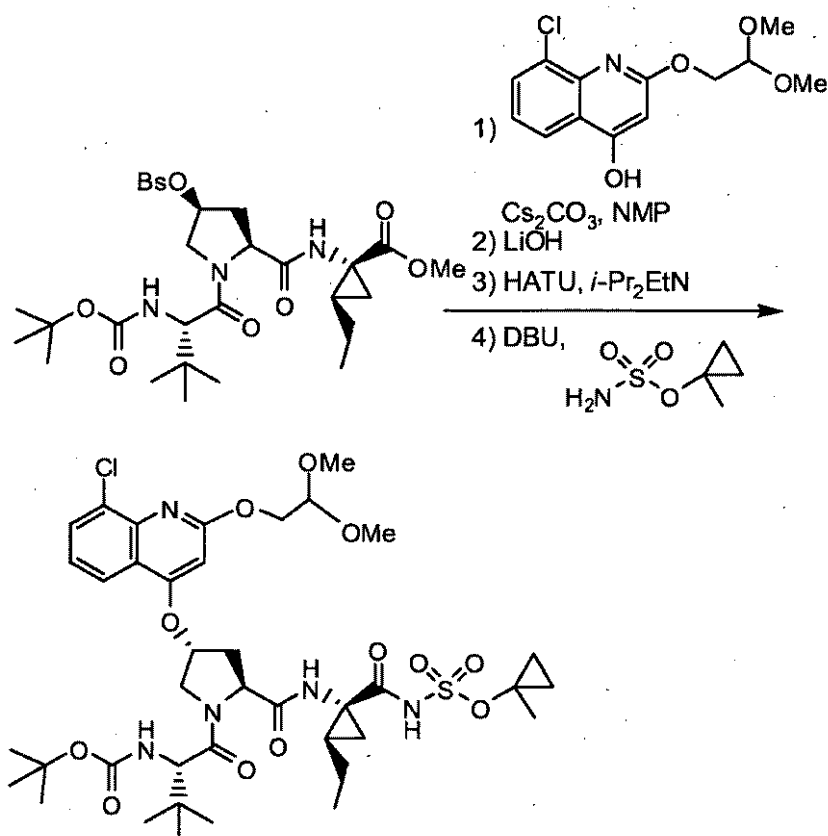
【0851】

アセタール (2.05 g、5.09 mmol) を、DCM (23.9 mL) および MeOH (1.93 mL、47.8 mmol) に溶解し、これに、TFA (23.9 mL) を添加した。反応物を周囲温度で 15 分間攪拌した。反応物を MeOH (47 mL) で希釈し、濃縮した。粗混合物を飽和 NaHCO₃ および DCM で分配した。層を分離し、有機層をシリカでのカラムクロマトグラフィ (20~60% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、白色固体としてフェノールを得た (1.41 g、収率 98%)。LCMS 実測値 283.8 [M+H]⁺。

30

【0852】

【化 3 0 6】



10

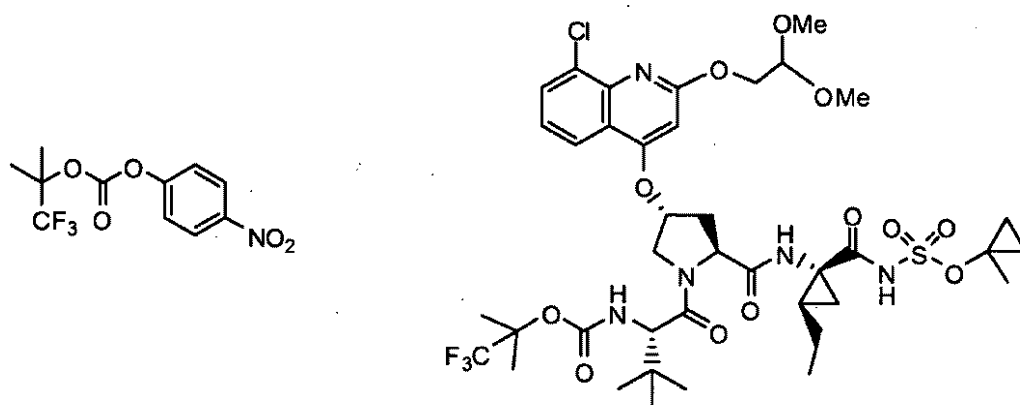
20

中間体（1-〔4-〔8-クロロ-2-（2,2-ジメトキシ-エトキシ）-キノン-4-イルオキシ〕-2-〔2-エチル-1-（1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル）-シクロプロピルカルバモイル〕-ピロリジン-1-カルボニル〕-2,2-ジメチル-プロピル）-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、化合物138の合成に記載の方法にしたがって調製した。2-（2,2-ジメトキシ）-エチル-8-クロロ-キノン-4-オール（720mg、2.54mmol）およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル（735mg、4.86mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-〔〔4-（4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル）-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル（2.01g、2.92mmol）を処理して、アシルスルファマート（1.64g、収率76%）を得た。LCMS実測値854.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0853】

【化 3 0 7】



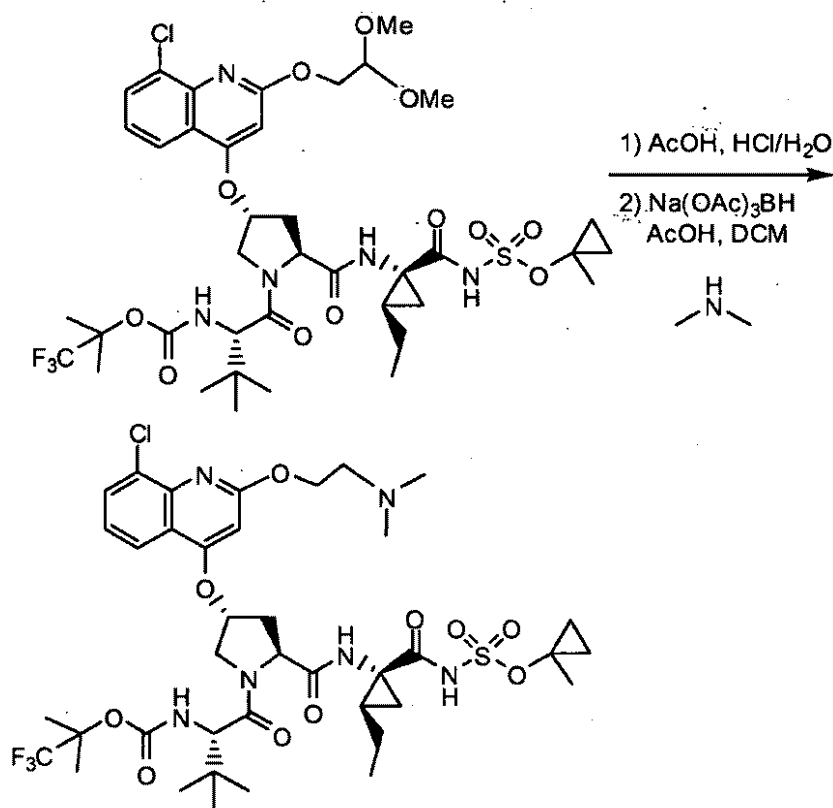
40

50

(1- {4- [8-クロロ-2- (2, 2-ジメトキシ-エトキシ) -キノン-4-イルオキシ] -2- [2-エチル-1- (1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2, 2-ジメチル-プロピル) -カルバミン酸 tert-ブチルエステル (444 mg、0.520 mmol) を CH_2Cl_2 (2.6 mL) および MeOH (0.21 mL、5.20 mmol) に溶解し、TFA (2.6 mL) で処理した。室温で25分間の攪拌後、MeOH (7 mL) を添加し、溶媒を真空下で除去した。粗混合物を、飽和 NaHCO_3 および DCM で分配した。層を分離し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を DCM (5.2 mL) に溶解し、これに、炭酸4-ニトロフェニルエステル 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (183 mg、0.624 mmol) および ジイソプロピルエチルアミン (362 μL 、2.08 mmol) を連続的に添加した。35℃で24時間の攪拌後、反応物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (3~7% MeOH/DCM) によって精製して、(1- {4- [8-クロロ-2- (2, 2-ジメトキシ-エトキシ) -キノン-4-イルオキシ] -2- [2-エチル-1- (1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2, 2-ジメチル-プロピル) -カルバミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (222 mg、収率47%) を得た。LCMS 実測値 908.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0854】

【化308】



実施例 160

(1- {4- [8-クロロ-2- (2, 2-ジメトキシ-エトキシ) -キノン-4-イルオキシ] -2- [2-エチル-1- (1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル) -シクロプロピルカルバモイル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2, 2-ジメチル-プロピル) -カルバミン酸 2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (285 mg、0.314 mmol) を含む AcOH (2.9 mL) の溶液に、1.4N HCl (1.1 mL) を添加した。反応物を60℃で30分間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。粗混合物を、飽和 NaHCO_3 および EtOAc で分配した

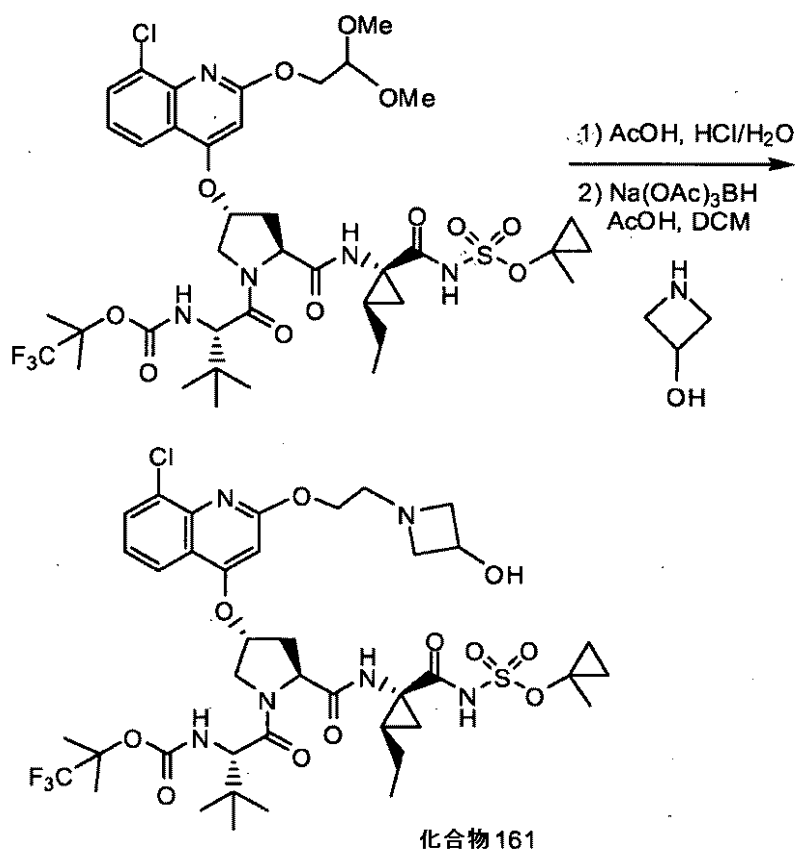
。層を分離し、有機層を、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、次いで、濃縮し、高圧下で10分間乾燥させた。得られた残渣を2Mジメチルアミン/THF(4.0mL)に溶解し、これに、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (113mg、0.628mmol)およびAcOH(2.0mL)を連続的に添加した。室温で24時間の攪拌後、反応物を、シリカでのカラムクロマトグラフィ(5~12% MeOH/DCM)によって直接精製し、その後に逆相HPLC(30~95% ACN/ H_2O -0.1%ギ酸)によって精製して、51.6mg(収率18%)の化合物160を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.07(m, 1H), 6.36(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.79-4.67(m, 2H), 4.24-3.98(m, 2H), 3.30(s, 1H), 3.05(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.75(s, 6H), 2.69(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.63-1.38(m, 10H), 1.23-0.83(m, 18H), 0.43(m, 2H)。LCMS実測値891.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0855】

(実施例161)

【0856】

【化309】



化合物161

化合物161を、実施例160に記載の方法にしたがって調製した。3-アゼチジノールの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で(1-{4-[8-クロロ-2-(2,2-ジメトキシエトキシ)-キノン-4-イルオキシ]-2-[2-エチル-1-(1-メチルシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル)-カルバミン酸2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチルエステル(285mg、0.314mmol)を処理して、化合物161(78.1mg、収率27%)を得た。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.29(s, 1H), 7.77(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.35(s, 1H), 5.49(s,

1 H), 5.19–5.14 (m, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 4.64–4.57 (m, 2 H), 4.37 (m, 2 H), 4.20–3.90 (m, 4 H), 3.63–3.50 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 2.40 (m, 1 H), 1.63–1.38 (m, 10 H), 1.23–0.83 (m, 18 H), 0.43 (m, 2 H)。LCMS 実測値 919.0 [M+H]⁺。

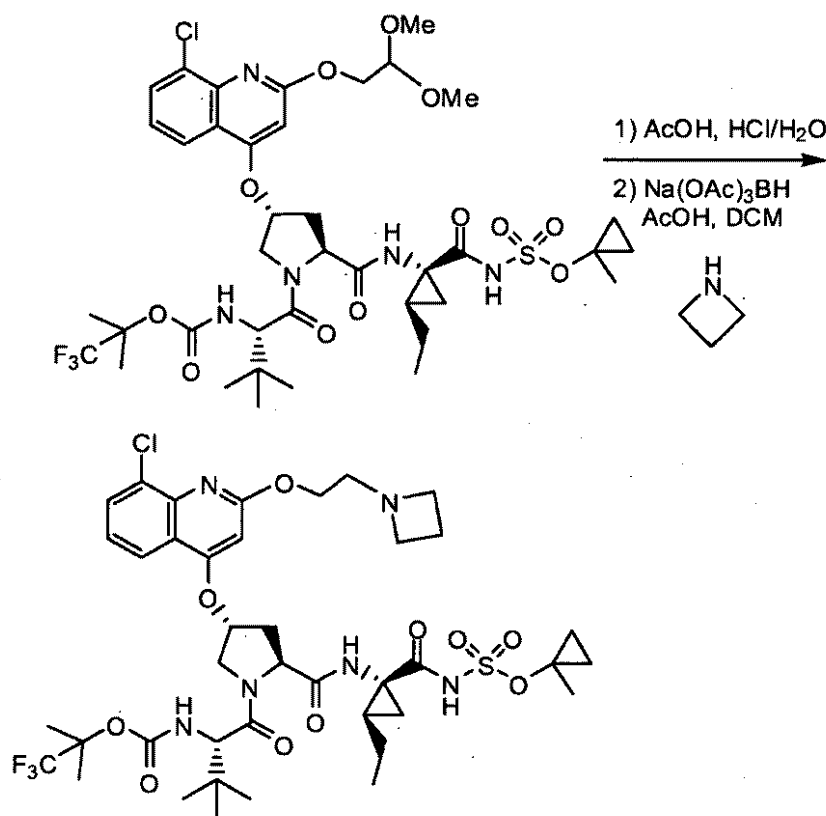
【0857】

(実施例 162)

【0858】

【化310】

10



20

化合物 162

30

化合物 162 を、実施例 160 に記載の方法にしたがって調製した。アゼチジンの使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で (1- {4- [8-クロロ-2-(2,2-ジメトキシエトキシ)-キノン-4-イルオキシ]-2-[2-エチル-1-(1-メチルシクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2,2-ジメチル-プロピル)-カルバミン酸 2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチル-エチルエステル (352 mg、0.388 mmol) を処理して、化合物 162 (113 mg、収率 32%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (s, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.74–4.55 (m, 2 H), 4.40–4.21 (m, 2 H), 4.13 (m, 4 H), 4.02–3.92 (m, 2 H), 3.50–3.41 (m, 2 H), 2.43 (m, 3 H), 2.09 (m, 1 H), 1.63–1.38 (m, 10 H), 1.23–0.83 (m, 18 H), 0.43 (m, 2 H); LCMS 実測値 903.0 [M+H]⁺。

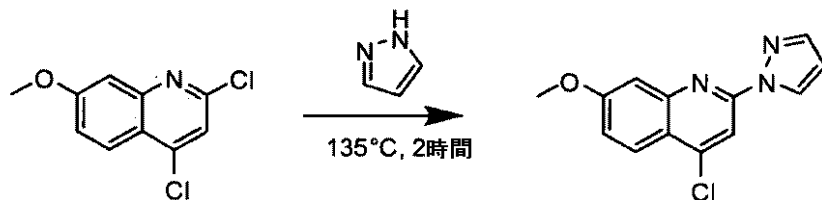
40

【0859】

(実施例 163)

【0860】

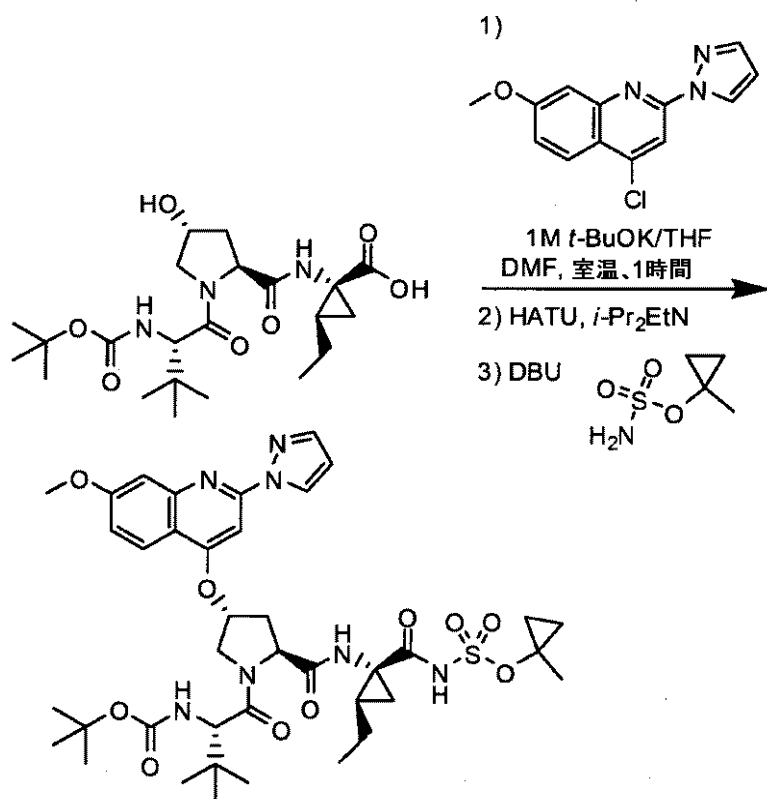
【化 3 1 1】



ピラゾール（3.32 g、48.7 mmol、3 当量）を小さな丸底フラスコ（50 mL）に秤量し、80℃の油浴中で融解した。2, 4-ジクロロ-7-メトキシキノリン（3.7 g、16.2 mmol、1 当量）を添加し、融解物を連続的に攪拌しながら135℃に2時間加熱した。LCMSは、ジクロリド反応物の完全な消費を示したが、生成物の大部分は7-メトキシ-2, 4-ジ-ピラゾール-1-イル-キノリンであった。所望のモノ-ピラゾール生成物である4-クロロ-7-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-キノリンを、通常のカラムクロマトグラフィ（20% EtOAc/ヘキサン）によって分離した（343 mg、収率8%）。LCMS実測値260.29 [M+H]⁺。

【0 8 6 1】

【化 3 1 2】



化合物163

化合物163を、実施例16に記載の方法にしたがって調製した。4-クロロ-7-メトキシ-2-ピラゾール-1-イル-キノリン（143 mg、0.55 mmol）およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル（94 mg、0.525 mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチリル) -4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸（250 mg、0.55 mmol）を処理して、化合物163（146 mg、収率72%）を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7

. 89 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (m, 4H), 1.28 (m, 11H), 1.05–0.97 (m, 13H), 0.69 (s, 2H)。LCMS実測値 812.03 [M+H]⁺。

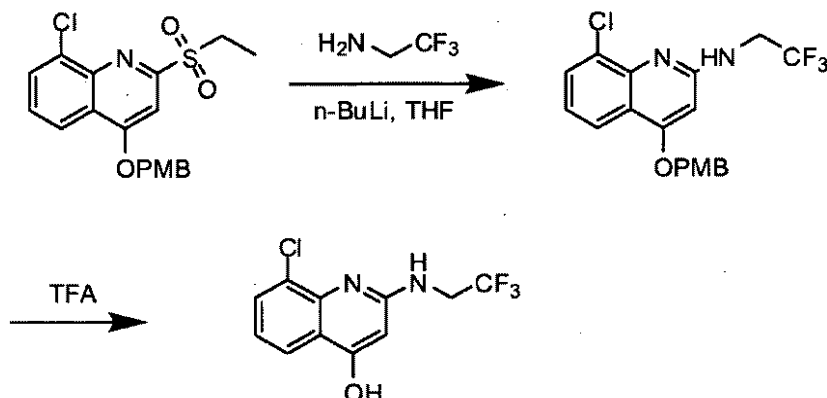
【0862】

(実施例164)

【0863】

【化313】

10



20

予め乾燥させた三つ口丸底フラスコ中で、窒素雰囲気下にて乾燥テトラヒドロフラン (0.5 mL) に 2, 2, 2-トリフルオロエチルアミン (91 mg、0.92 mmol、1.2 当量) を溶解した。フラスコを -78℃ に冷却し、2.5 M n-BuLi を含むヘキサン (428 μL、1.07 mmol、1.4 当量) をシリンジを介して添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次いで、段階的に 0℃ に加温した。この時点で、8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン (300 mg、0.766 mmol、1 当量) を含む THF 水溶液をゆっくり添加した。混合物を室温で 17 時間攪拌し、次いで、ブラインで反応を停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、[8-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン-2-イル]-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミン (203 mg、収率 67%) を得た。LCMS実測値 397.11 [M+H]⁺。

30

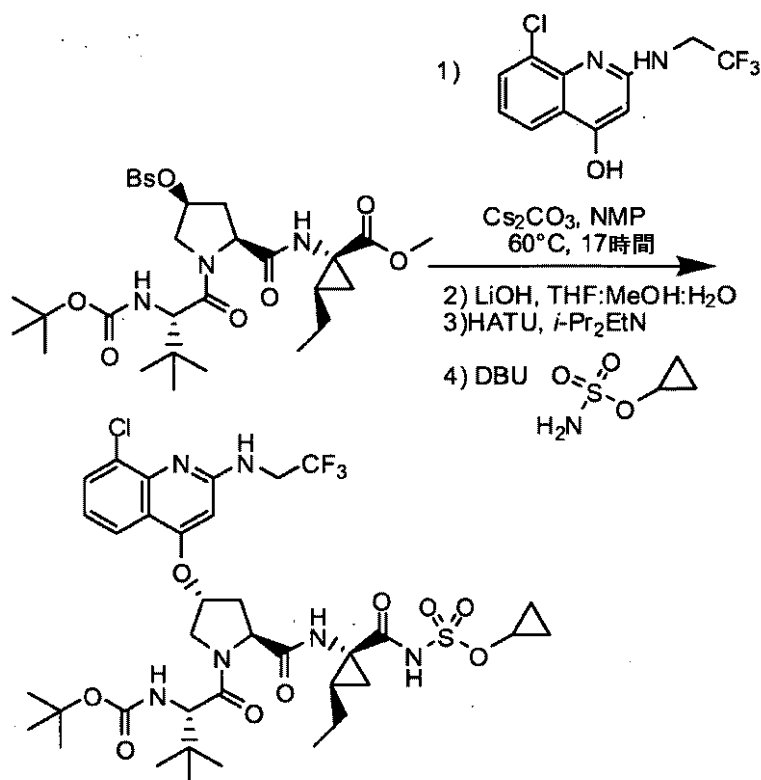
【0864】

[8-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン-2-イル]-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-アミン (200 mg、0.504 mmol、1 当量) を、TFA:ジクロロメタン (10 mL) の (1:1) 混合物中にて室温で約 1 時間攪拌した。その後にロトバップ (rotovap) で揮発物を除去し、さらに精製せずに TFA 塩として使用した。LCMS実測値 277.42 [M+H]⁺。

40

【0865】

【化 3 1 4】



化合物 164

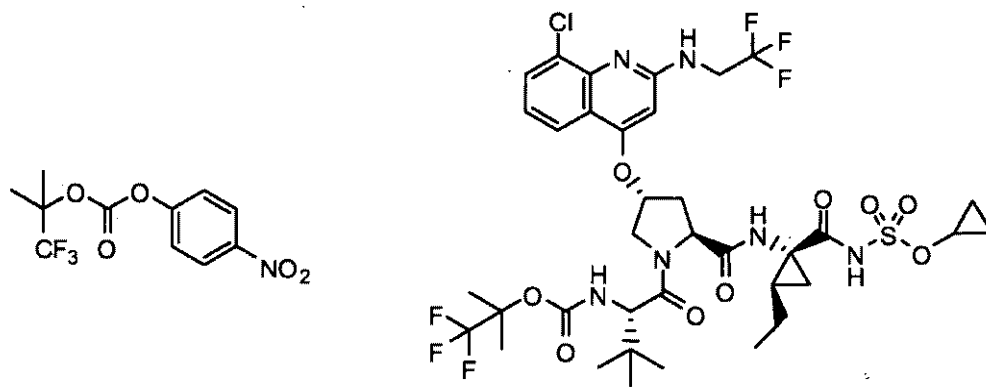
化合物 164 を、実施例 138 に記載の方法にしたがって調製した。8-クロロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ)-キノン-4-オール (138 mg、0.5 mmol) およびスルファミン酸シクロプロピルエステル (158 mg、1.15 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (344 mg、0.5 mmol) を処理した。粗生成物を逆相 HPLC (20%→85%、MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 164 (388 mg、収率 85%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.11 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.66-4.51 (m, 4H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.4-2.32 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 4H), 1.45 (s, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.02-0.94 (m, 6H), 0.77 (d, 2H)。LC MS 実測値 833.05 [M+H]⁺。

【0866】

(実施例 165)

【0867】

【化 3 1 5】



化合物165

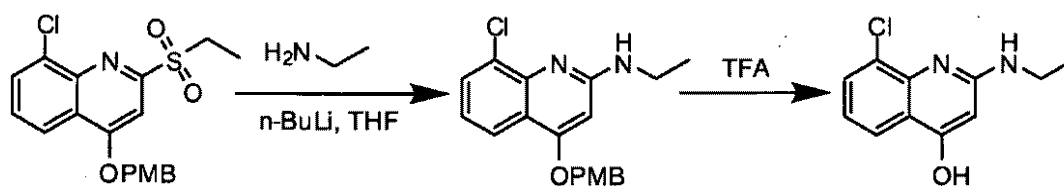
化合物165を、化合物164から出発することを除いて規模に応じて調整した実施例77に記載の方法にしたがって調製した。粗生成物を逆相HPLC(20%→85%、MeCN/H₂O/0.1% TFA)によって精製して、化合物165(30.6mg、収率57%)を得た。¹H NMR(CHCl₃, 400MHz) δ 7.75(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.22(br s, 1H), 7.05(t, 1H), 6.07(br s, 1H), 4.63(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.38(m, 2H), 4.28(m, 2H), 4.05–3.95(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.68–1.56(m, 5H), 1.51–1.42(m, 4H), 1.26–1.15(m, 2H), 1.04–0.97(m, 10H), 0.92(m, 3H), 0.72(br s, 2H)。LCMS実測値887.02 [M+H]⁺。

【0868】

(実施例166)

【0869】

【化 3 1 6】



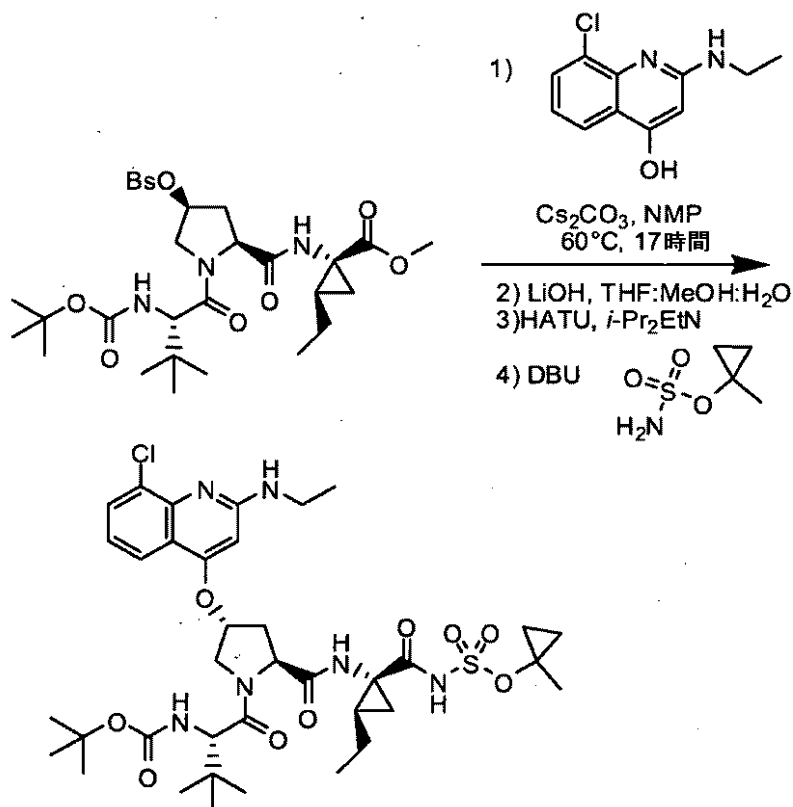
予め乾燥させた三つ口丸底フラスコ中に、窒素雰囲気下で2Mエチルアミン溶液を含むTHF(960μL、1.92mmol)を添加した。フラスコを−78℃に冷却し、2.5M n-BuLiを含むヘキサン(768μL、1.92mmol)をシリンジを介して添加した。混合物を5分間攪拌し、次いで、室温に加熱した。温度上昇時に(約0℃)、8-クロロ-2-エタンスルホニル-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン(500mg、1.28mmol)のTHF溶液をシリンジからゆっくり添加した。混合物を室温で17時間攪拌した。混合物の反応をブラインで停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して、所望の化合物(373mg、収率85%)を得た。LCMS実測値343.10 [M+H]⁺。

【0870】

[8-クロロ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)-キノリン-2-イル]-エチルアミン(373mg、1.09mmol)を、TFA:ジクロロメタン(1:1、10mL)中にて室温で1時間攪拌した。次いで、揮発物をロトバップで除去し、粗残渣をTFA塩として直接使用した。LCMS実測値223.29 [M+H]⁺。

【0871】

【化 3 1 7】



化合物166

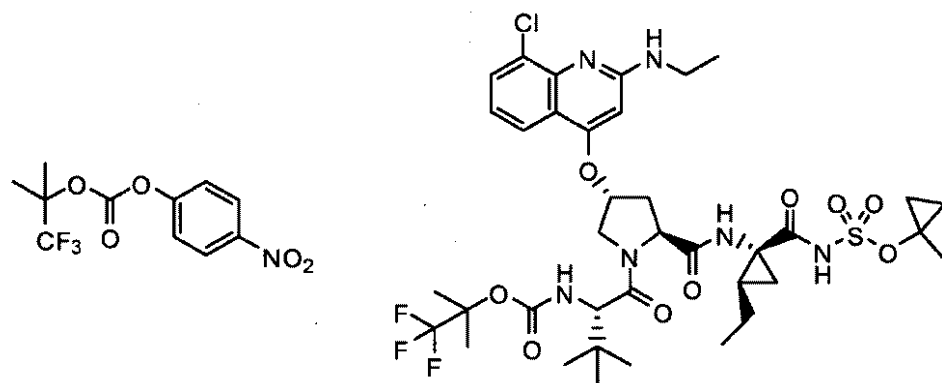
化合物166を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。TFA塩としての8-クロロ-2-エチルアミノ-キノン-4-オール(373mg、1.11mmol)およびスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(365mg、2.04mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-〔4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボニル〕-アミノ〕-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(764mg、1.11mmol)を処理した。粗生成物を逆相HPLC(20%→85%、MeCN/H₂O/0.1% TFA)によって精製して、化合物166(680mg、収率88%)を得た。¹H NMR(CHCl₃, 400MHz) δ 9.55 (br s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.02 (br s, 1H), 5.31-5.12 (m, 3H), 4.53-4.34 (m, 3H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.41 (br s, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 6H), 1.25 (s, 9H), 0.96 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.89-0.83 (m, 4H), 0.56 (s, 2H)。LCMS実測値793.01 [M+H]⁺。

【0872】

(実施例167)

【0873】

【化 3 1 8】



化合物167

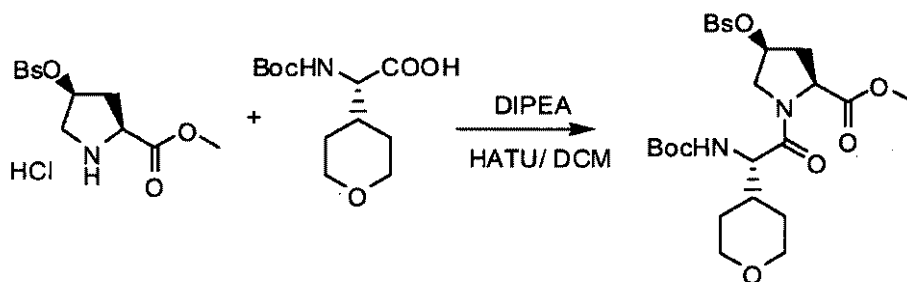
化合物 1 6 7 を、化合物 1 6 6 から出発することを除いて規模に応じて調整した実施例 7 7 に記載の方法にしたがって調製した。粗生成物を逆相 H P L C (2 0 % → 8 5 %、M e C N / H ₂ O / 0 . 1 % T F A) によって精製して、化合物 1 6 7 (2 0 0 m g、収率 2 9 %) を得た。¹ H N M R (C H C l ₃, 4 0 0 M H z) δ 9 . 0 1 (b r s, 1 H), 7 . 9 9 (s, 1 H), 7 . 8 9 (d, 1 H), 7 . 6 5 (d, 1 H), 7 . 2 2 (t, 1 H), 6 . 2 0 (s, 1 H), 5 . 5 2 – 5 . 4 7 (m, 2 H), 4 . 5 7 – 4 . 5 3 (m, 1 H), 4 . 4 4 – 4 . 4 2 (m, 1 H), 4 . 2 1 – 4 . 1 9 (m, 2 H), 3 . 4 9 (b r s, 2 H), 2 . 6 6 (m, 1 H), 2 . 4 9 (m, 1 H), 2 . 1 8 – 2 . 0 5 (m, 1 H), 1 . 6 4 (m, 5 H), 1 . 5 2 (s, 3 H), 1 . 4 5 (m, 3 H), 1 . 3 8 (s, 2 H), 1 . 3 5 (m, 2 H), 1 . 2 5 (m, 2 H), 1 . 1 7 (m, 1 H), 1 . 0 1 (s, 6 H), 0 . 9 8 (s, 3 H), 0 . 9 1 (m, 3 H), 0 . 6 0 (s, 2 H) 。 L C M S 実測値 8 4 6 . 9 5 [M + H] ⁺。

【 0 8 7 4 】

(実施例 1 6 8)

【 0 8 7 5 】

【化 3 1 9】



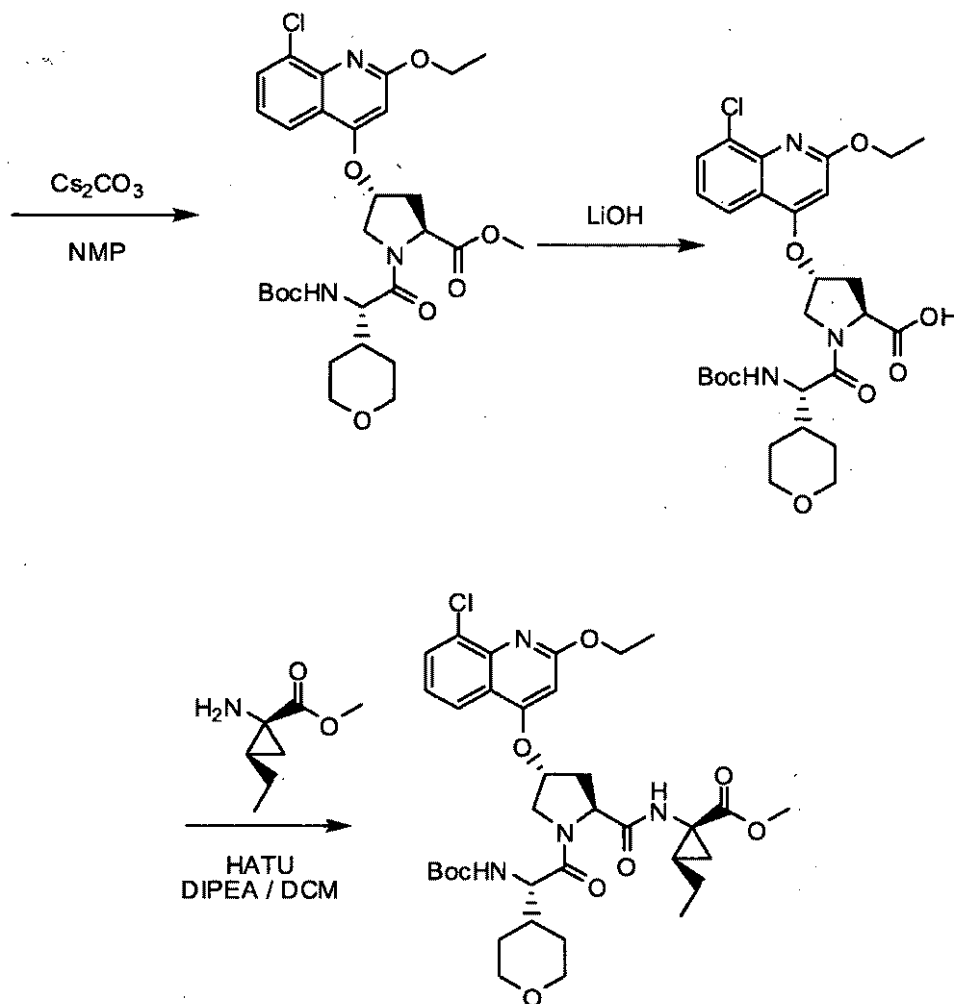
【 0 8 7 6 】

10

20

30

【化 3 2 0】



10

20

4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルHCl塩(4g、10mmol)を含むDCM(50mL)の溶液に、tert-ブトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸(2.86g、11mmol)、HATU(5.7g、15mmol)、およびDIPEA(7mL、40mmol)を添加した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶液をDCMで希釈し、NH₄Cl水溶液およびブラインで2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。所望の生成物をヘキサン/EtOAc由来のシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル(4.25g、収率70%)を得た。LCMS実測値606([M+H]⁺)。

30

40

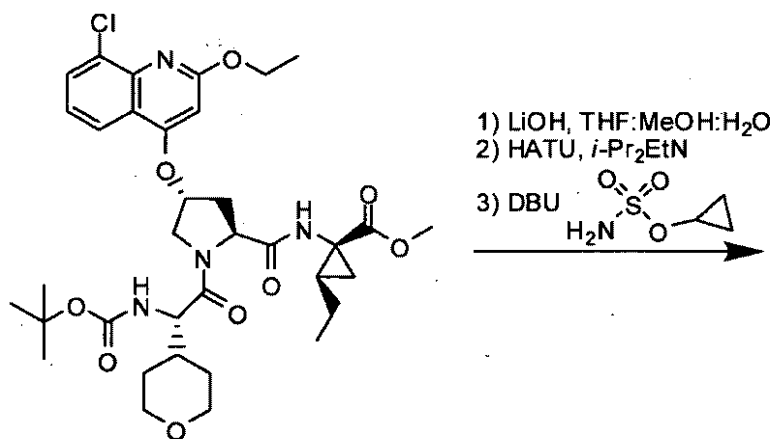
【0877】

8-クロロ-2-エトキシキノン-4-オールの使用を除いて規模に応じて調整した実施例137と同一の条件下で4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステルを処理して、1-{[1-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸を得た。LCMS実測値690([M+H]⁺)。

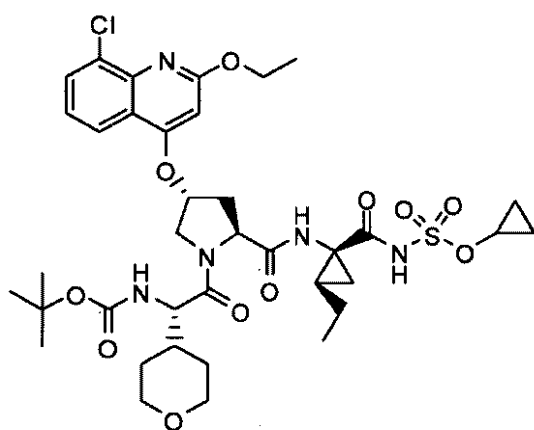
【0878】

50

【化 3 2 1】



10



化合物 168

20

1- { [1- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (0.76 g, 1.1 mmol) を THF/MeOH/H₂O (3:3:1) (7 mL) に溶解し、水酸化リチウム (143 mg, 5.5 mmol) を添加した。反応物を室温で約1時間攪拌し、次いで、溶媒を除去した。残渣を1M HClで希釈し、次いで、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、白色固体化合物として0.7 g (収率95%) の所望のカルボン酸を得た。LCMS実測値690 [M+H]⁺。

30

【0879】

1- { [1- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 (200 mg, 0.29 mmol) を含むDCM (2 mL) の溶液に、HATU (167 mg, 0.44 mmol) およびDIPEA (0.077 mL, 0.44 mmol) を添加した。溶液を室温で15分間攪拌後、スルファミン酸シクロプロピルエステル (80 mg, 0.58 mmol) およびDBU (0.17 mL, 1.16 mmol) を添加した。次いで、反応物をさらに16時間攪拌した。溶液をEtOAcで希釈し、1M HCl水溶液およびブラインで2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。所望のスルファマートをEtOH/H₂Oから沈殿させて、化合物168 (118 mg, 収率50%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.32 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.

40

50

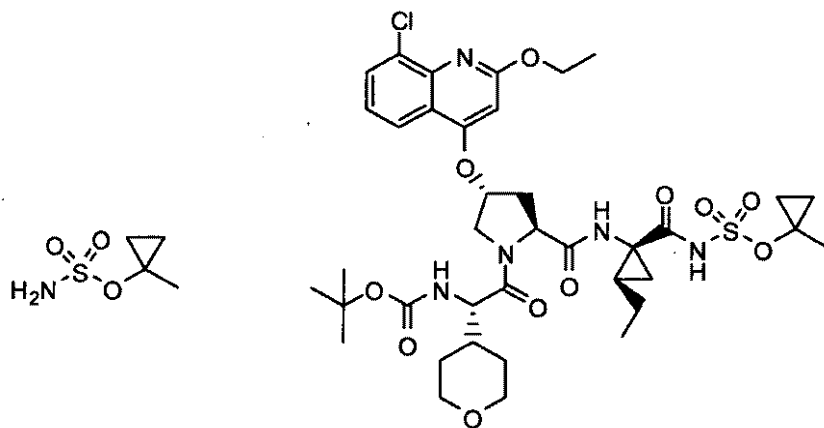
5.1 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.32 (m, 1H), 4.10–3.85 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.61–1.21 (m, 11H), 1.19 (m, 11H), 0.98 (m, 6H), 0.77 (m, 2H)。LCMS実測値 809 [M+H]⁺。

【0880】

(実施例169)

【0881】

【化322】



化合物169

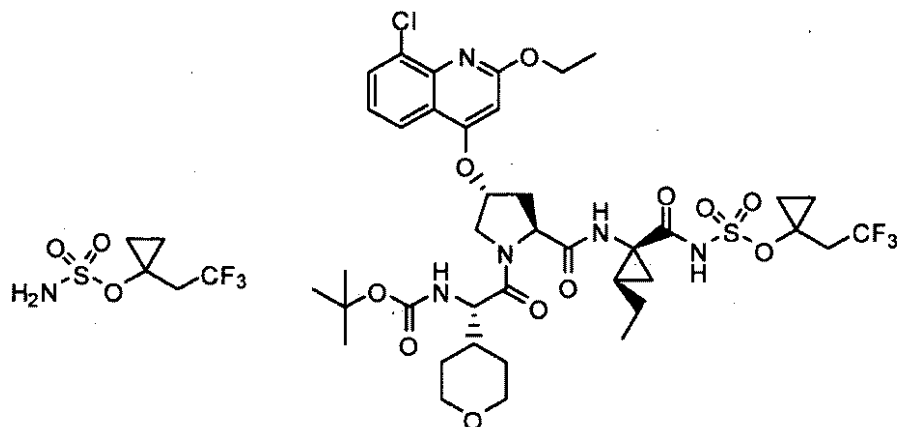
化合物169を、実施例138に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で1- {[1- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸(200mg、0.29mmol)を処理して、白色固体として化合物169を得た(107mg)。¹H MNR(300MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.57 (m, 4H), 4.11–3.85 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.71–1.32 (m, 16H), 1.20 (m, 11H), 0.98 (m, 4H), 0.70 (m, 2H)。LCMS実測値 823 [M+H]⁺。

【0882】

(実施例170)

【0883】

【化 3 2 3】



化合物170

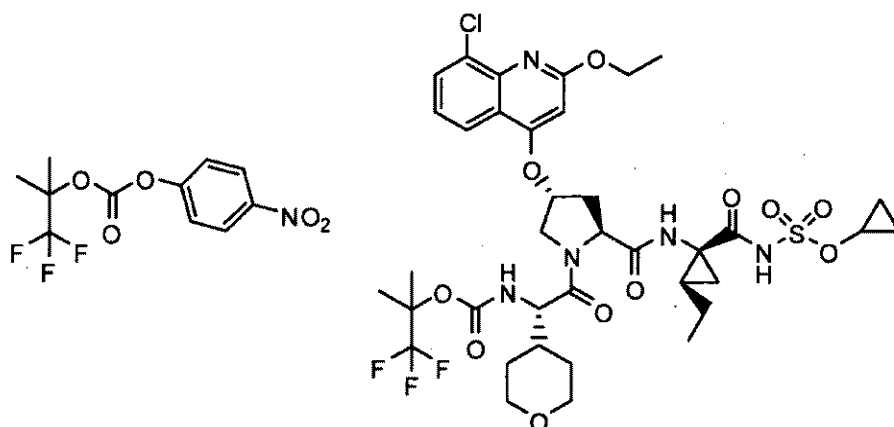
化合物170を、スルファミン酸1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-シクロプロピルエステルにスルファミン酸1-メチル-シクロプロピルを置き換え、1-{[1-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノロン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸(200mg、0.29mmol)を使用し、且つ規模に応じて調整した同一条件下で実施例138に記載の方法にしたがって調製して、白色固体として化合物170を得た(103mg)。¹H MNR(300MHz, CD₃OD): δ 9.31(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.25(d, 1H), 6.50(s, 1H), 5.42(m, 1H), 4.57(m, 4H), 4.10-3.87(m, 4H), 3.39(m, 2H), 2.90(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.10(m, 1H), 1.74-1.31(m, 15H), 1.19(m, 11H), 0.97(m, 4H)。LCMS実測値891[M+H]⁺。

【0884】

(実施例171)

【0885】

【化 3 2 4】



化合物171

化合物171を、実施例77に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物168(100mg、0.12mmol)を処理して、化合物171(82mg、収率77%)を得た。¹H MNR(300MHz, CD₃OD): δ 9.34(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.23(m, 1H), 6.50(s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.71-4.54(m, 4H)

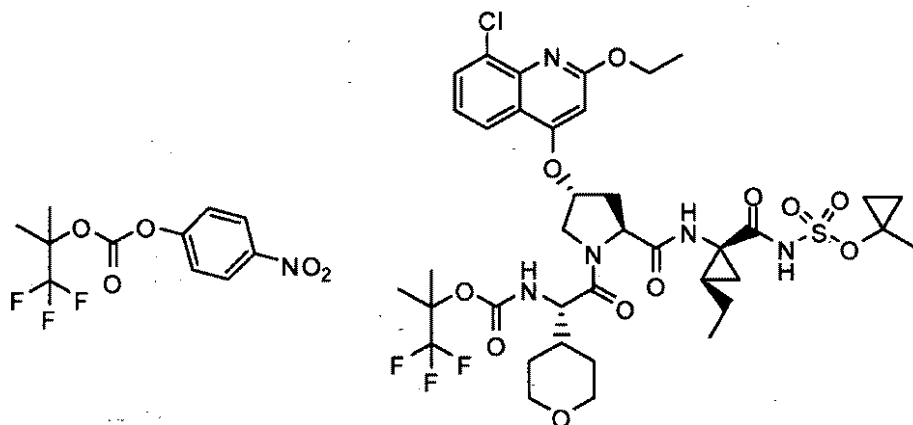
, 4.32 (m, 1H), 4.06–3.88 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.78–1.43 (m, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.34–1.20 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 0.77 (m, 2H)。LCMS実測値863 [M+H]⁺。

【0886】

(実施例172)

【0887】

【化325】



化合物172

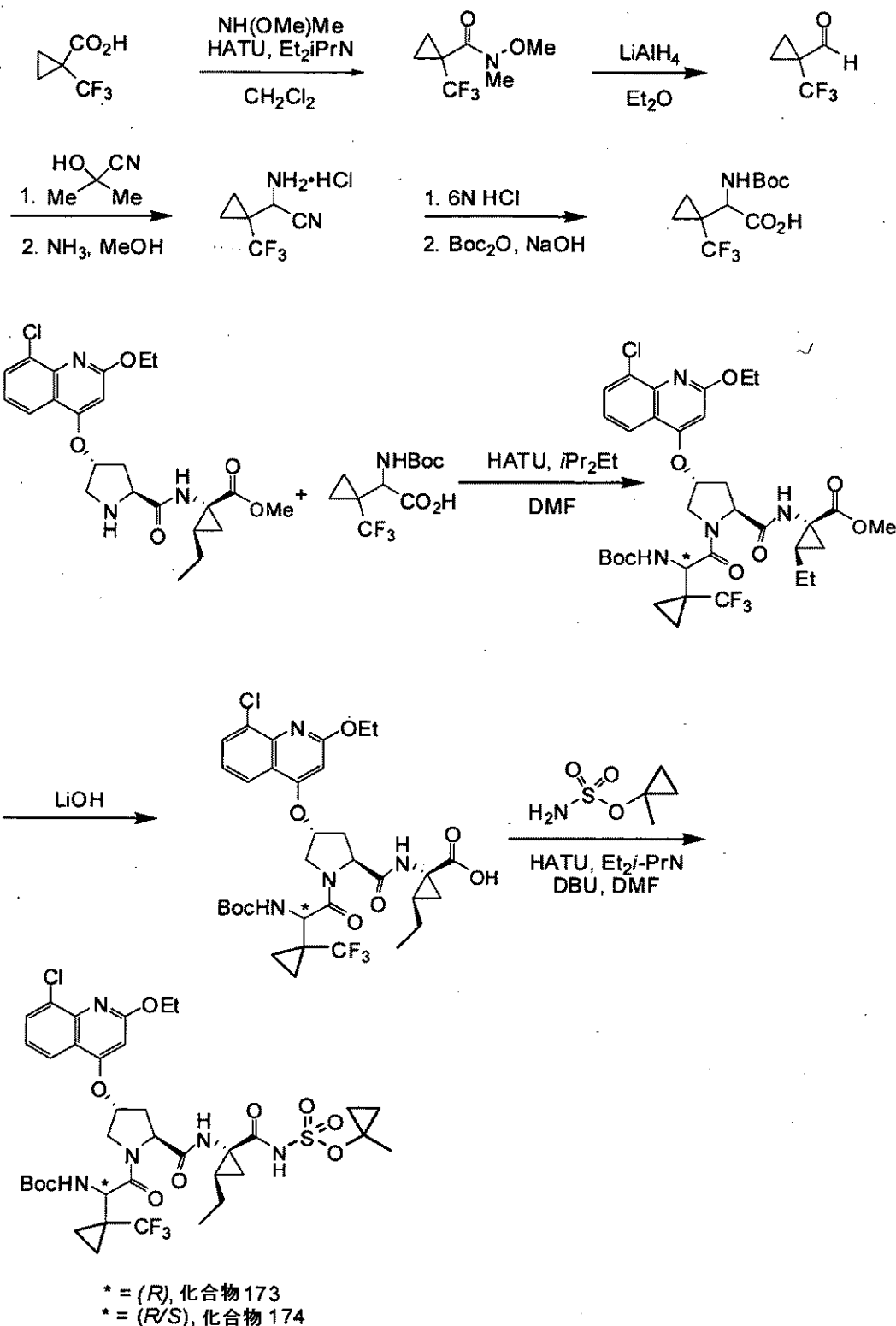
化合物172を、実施例77に記載の方法にしたがって調製した。炭酸4-ニトロフェニルエステル2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (141 mg、0.48 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物167 (200 mg、0.24 mmol) を処理して、化合物172 (120 mg、収率56%) を得た。¹H MNR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.06–3.85 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.71–1.09 (m, 24H), 0.98 (m, 4H), 0.70 (m, 2H)。LCMS実測値877 [M+H]⁺。

【0888】

(実施例173および174)

【0889】

【化 3 2 6】



室温の500 mL丸底フラスコ中に、(以下の順序) 1-トリフルオロメチル-シクロ
 プロパンカルボン酸 (5 g、32 mmol)、CH₂Cl₂ (150 mL)、Et₂iPrN (12.3 mL)、
 およびNH(OMe)Me (4.7 g)を攪拌しながら添加した。溶液を0℃に冷却し、
 HATU (13.4 g)を添加した。氷浴を除去し、反応物を室温に加温し、
 15時間攪拌した。次いで、反応物を1N HCl/氷に注ぎ、Et₂O (3×100 mL)
 で抽出した。合わせた有機抽出物を、1N HCl、1M NaOH、水、およびブ
 ラインで連続的に洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、

10

20

30

40

50

真空下での濃縮 (80 Torr) によって十分な純度の物質が得られ、これをさらに精製せずに先に進めた (17.2 mmol、収率 54%)。LCMS 実測値 198.02 [M+H]⁺。

【0890】

不活性雰囲気下の火炎乾燥させた三つ口丸底フラスコ中で粉末 LiAlH₄ を無水 Et₂O に添加し、0℃に冷却した。濁った溶液に、1-トリフルオロメチル-シクロプロパンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド (3.4 g、17.2 mmol) を強く攪拌しながら 5 分間にわたって滴下した。TLC によって出発物質の完全な消費が観察されるまで、反応物を 0℃で攪拌し続けた。次いで、3つ全ての口を開けて空気を入れ、0℃で水 (0.65 mL) を滴下した。次いで、0℃で NaOH (15 重量%水溶液、0.65 mL) を慎重に添加した。0℃で水 (0.65 mL) を再度滴下した。反応スラリーをセライトで濾過し、50 mL の Et₂O で 2 回洗浄した。透明な淡黄色の Et₂O 溶液としてアルデヒドが得られ、その揮発性のために濃縮や精製を行わずに先に進めた (消費された収率 100%; 生成物を特徴づけなかった)。

10

【0891】

1-トリフルオロメチル-シクロプロパンカルボアルデヒド (17.2 mmol) を含む Et₂O (150 mL) に、アセトンシアノヒドリン (3.15 mL) および Et₃N (4.8 mL) を添加した。反応物を室温で 17 時間攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。次いで、NH₃ を含む MeOH (30 mL、4 M) を添加し、室温でさらに 17 時間攪拌した。その後に全揮発物を真空下で除去した。粗残渣を精製せずに進めた。次いで、残渣を Et₂O に溶解し、0℃に冷却し、2 M HCl を含むジオキサンをゆっくり添加し、濾過によって固体を回収して、所望の生成物を得た (消費された収率 100%; 生成物を特徴づけなかった)。

20

【0892】

室温の tert-ブトキシカルボニルアミノ- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-酢酸 (17.2 mmol) に、6 N HCl 水溶液 (50 mL) を添加した。反応混合物を 17 時間還流し、次いで、0℃に冷却し、30% NaOH 水溶液 (47 mL) で慎重に塩基性化した。Boc₂O (15.8 g) を添加し、18 時間攪拌した。次いで、反応物を 1 M HCl で pH 4 にし、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機物を、1 M HCl およびブラインで連続的に洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。真空下で濃縮して、粗残渣を得た。MeOH および CH₂Cl₂ を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、透明な液体として所望の生成物を得た (1.7 g、収率 35%、1-トリフルオロメチル-シクロプロパンカルボン酸メトキシ-メチル-アミド由来)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.9 (br s, 1H), 4.0 (d, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.38–1.0 (m, 4H)。

30

【0893】

1- { [4- (8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (56 mg、0.12 mmol) を含む DMF (5 mL) に、iPr₂EtN (90 μL) および HATU (143 mg) を添加した。室温で 15 分間の攪拌後、tert-ブトキシカルボニルアミノ- (1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-酢酸を添加し (117 mg)、16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムに添加し、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を 1 N HCl、水、およびブラインで洗浄し、次いで、硫酸マグネシウムで乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィによる精製によって 2 つのジアステレオマー生成物 (最終生成物の活性によって割り当てた立体配置) を分離した。(R)-ジアステレオマー (29 mg、収率 33%) および (S)-ジアステレオマー (44 mg、収率 50%)。LCMS 実測値 726.99 [M+H]⁺。

40

【0894】

50

1- { [1- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (45 mg、0.06 mmol) を含む THF/MeOH/H₂O (1:1:1、3 mL) の溶液を室温で攪拌した。この溶液に LiOH (10 mg) を添加し、反応混合物を 50 °C に 3 時間加熱した。LCMS によって完全な変換が認められ、エピマー化も認められた。この反応の一例として、HPLC による精製を試み、少量の純粋なジアステレオマー (収率 5%、9 mg) (最終生成物の活性に基づいて割り当てられた (R) 体) を得た。この反応の別の例では、ジアステレオマー混合物 (P3 で 1:1) そのまま続行した。LCMS 実測値 712.96 [M+H]⁺。

10

【0895】

室温の 1- { [1- [2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-アセチル]-4-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (40 mg、0.06 mmol、手順は P3 での (R/S)-ジアステレオマー混合物のためであった) を含む DMF (5 mL) 溶液に、i-Pr₂EtN (31 μL) および HATU (34 mg) を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで、DBU (36 μL) およびスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (18 mg) を添加した。反応物を室温で 18 時間攪拌し、5% クエン酸水溶液に添加した。混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。真空下で濃縮し、その後に逆相 HPLC による精製によって、所望の生成物である化合物 174 (13 mg、収率 26%、P3 で 1:1 ジアステレオマー混合物) を得た。P3 での (R)-ジアステレオマーのための上記のいくつかの手順により、所望の生成物である化合物 173 を収率 44% で得た (4.5 mg)。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz, 診断ピーク) δ 8.9 (s, 0.5H), 7.9 (d, 0.5H), 7.8 (d, 0.5H), 7.65 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.27 (s, 0.5H), 6.24 (s, 0.5H), 5.29 (br s, 1H), 5.11 (s, 0.5H), 4.98 (s, 0.5H), 4.58 (q, 2H), 4.48-4.3 (m, 2H), 4.28-4.1 (m, 2H), 2.6 (m, 0.5H), 2.5 (m, 0.5H), 2.32 (m, 1H), 1.65 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 1.48-1.62 (m, 7H)。LCMS 実測値 845.94 [M+H]⁺。

20

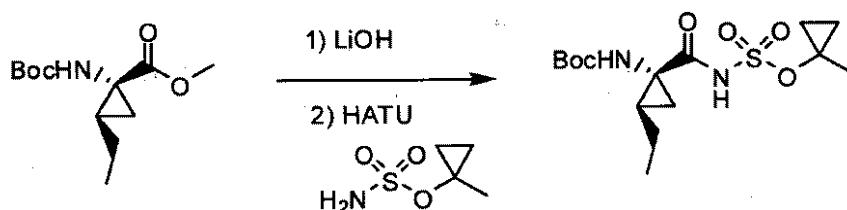
30

【0896】

(実施例 175)

【0897】

【化 327】



40

1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (4.95 g、20.3 mmol) を含む THF (40 mL) および MeOH (40 mL) の混合物の溶液に、LiOH 水溶液 (2.5 M、40 mL、100 mmol、5 当量) を添加した。溶液を 45 °C (外部温度) に 5 時間加熱後、室温に冷却した。反応物に HCl 水溶液 (6 M、20 mL) を添加し、揮発物を真空下で除去した。残渣を EtOAc で希釈し、水層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥

50

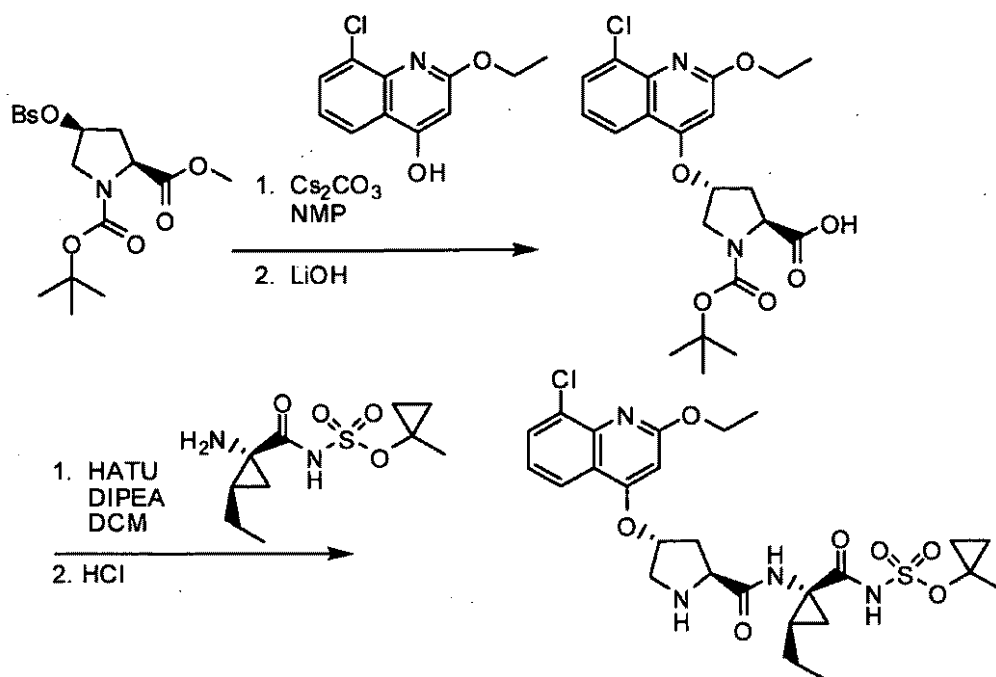
させ、濃縮して粗酸を得た。

【0898】

粗酸 (2.02 g, 8.8 mmol) の一部を含む CH_2Cl_2 (45 mL) に、スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (2.0 g, 13.26 mmol)、HATU (3.68 g, 9.7 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (8.0 mL, 45.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌後、 CH_2Cl_2 で希釈した。溶液を HCl 水溶液 (1M) で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄した。水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗スルファマートをカラムクロマトグラフィ (20→100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、[2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (2.8 g, 89%) を得た。 ^1H NMR (d_3 -MeOD, 300 MHz) δ 10.05 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29-1.41 (m, 4H), 1.06 (m, 1H), 0.975 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)。

【0899】

【化328】



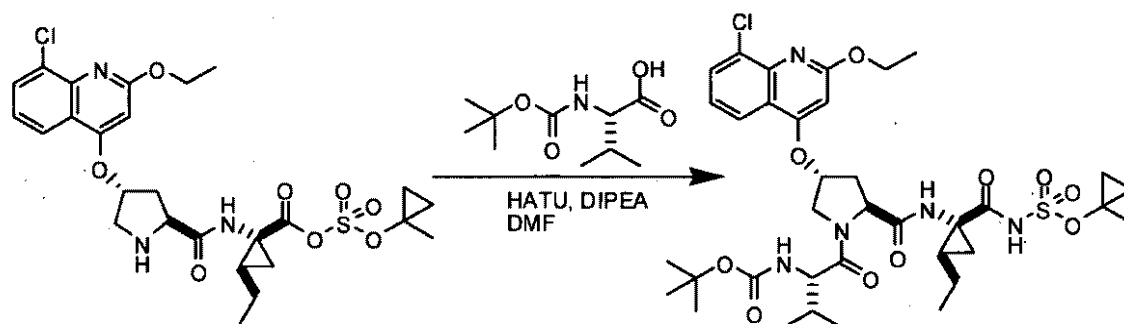
4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 2-メチルエステル (5.68 g, 12.23 mmol) を NMP (40 mL) に溶解し、8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-オール (3.0 g, 13.4 mmol) を添加し、その後に炭酸セシウム (12.01 g, 36.86 mmol) を添加した。反応物を 65℃ に3時間加熱し、次いで、室温に冷却した。次いで、反応物を EtOAc で希釈し、水、飽和塩化アンモニウム、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。次いで、粗残渣をメタノールで粉砕して、固体として 3.98 g (収率 72%) の中間体を得た。次いで、中間体 (2.94 g, 6.52 mmol) を THF/MeOH (1:1, 52 mL) に溶解し、水酸化リチウム (781 mg, 32.6 mmol) を水溶液 (13 mL) として添加した。反応物を室温で約1時間攪拌し、次いで、溶媒を除去した。残渣を 1M HCl で希釈し、次いで、EtOAc で2回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、白色固体として 2.74 g (収率 96%) の所望のカルボン酸を得た。LCMS 実測値 436.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0900】

[2-エチル-1-(1-メチル-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル)-シクロプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルをHClを含むジオキサンで処理して、(1-アミノ-2-エチル-シクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルのHCl塩を得た(1.81g、6.91mmol)。このアミンに、4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.74g、6.27mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.4mL、31.35mmol)、およびHATU(3.71g、9.78mmol)の溶液を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。溶液を分液漏斗に移し、有機層を1M HClおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣をDCMで粉碎し、濾過して、固体として1.83g(収率43%)のカップリング中間体を得た。次いで、この中間体(1.83g、2.69mmol)をDCM(30mL)に溶解し、HClを含むジオキサン(6.7mL)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、次いで、溶媒を除去して、HCl塩として1.71gの所望の生成物(1-{[4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステルを得た。LCMS実測値850.88[M+H]⁺。

【0901】

【化329】



化合物175

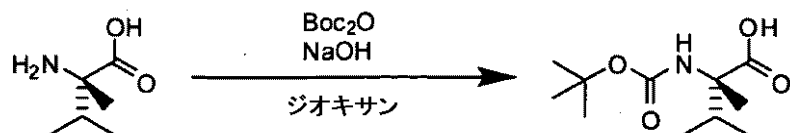
化合物175を、実施例27に記載の方法にしたがって調製した。Boc保護バリン(117mg、0.54mmol、25当量)およびジイソプロピルエチルアミン(0.37mL、2.15mmol、5当量)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で(1-{[4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(250mg、0.43mmol)を処理して、化合物175(65mg、19%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ7.98(d, 1H), 7.73(d, 1H), 7.24(t, 1H), 6.48(s, 1H), 5.43(s, 1H), 4.47-4.64(m, 4H), 3.95-4.09(m, 2H), 2.58(dd, 1H), 2.27-2.38(m, 1H), 2.10(q, 1H), 1.48-1.70(m, 7H), 1.45(t, 3H), 1.12-1.41(m, 12H), 0.88-1.01(m, 9H), 0.65-0.71(m, 2H)。LCMS実測値779.91[M+H]⁺。

【0902】

(実施例176)

【0903】

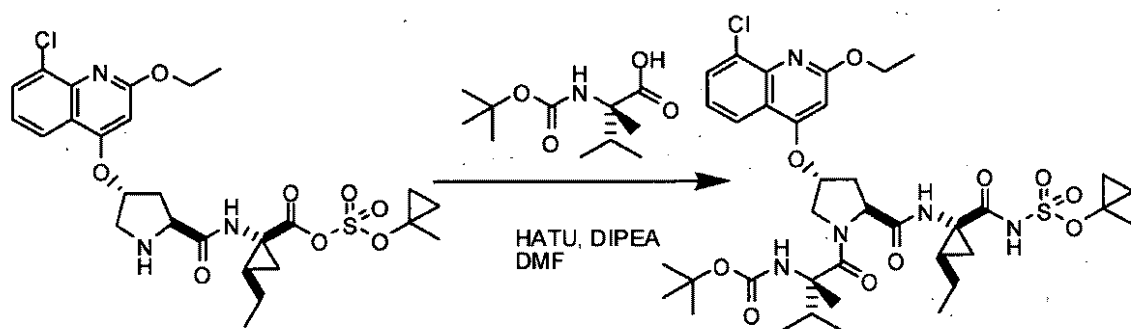
【化 3 3 0】



α -メチルバリン (500 mg、3.8 mmol) をジオキサン (6 mL) に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (998 mg、4.6 mmol、1.2 当量) および NaOH (3 mmol) で処理した。反応混合物を室温で8日間攪拌し、その後、反応物を真空下で濃縮し、EtOAcで希釈し、1N HClで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物 (811 mg) を、次の反応で直接使用した。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 1.36 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 0.83 (dd, 1H)。

【0904】

【化 3 3 1】



化合物176

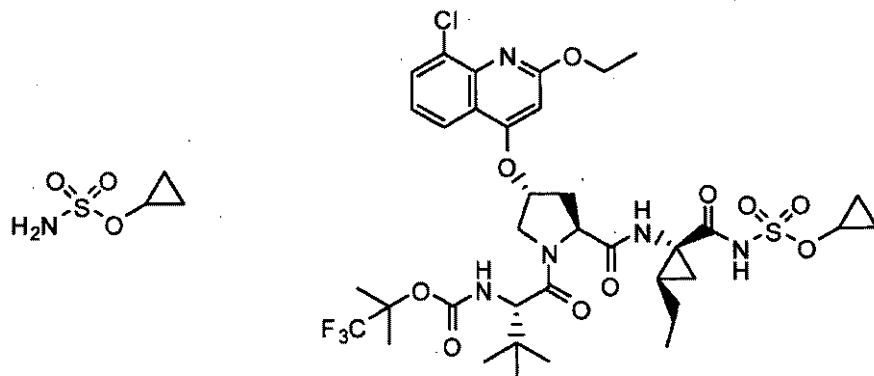
化合物176を、実施例60に記載の方法にしたがって調製した。N-Boc- α -メチルバリン (203 mg、0.88 mmol、3 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL、1.46 mmol、5 当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で (1- { [4-(8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボニル)-スルファミン酸1-メチルシクロプロピルエステル (170 mg、0.292 mmol) を処理して、化合物176 (6.9 mg、3%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.88 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.52-4.60 (m, 4H), 3.72-3.83 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 1H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.66 (s, 5H), 1.517 (s, 9H), 1.43-1.48 (m, 4H), 1.29-1.32 (m, 7H), 1.03 (t, 3H), 0.82 (d, 3H), 0.61 (m, 5H)。LCMS実測値794.37 [M+H]⁺。

【0905】

(実施例177)

【0906】

【化 3 3 2】



化合物 177

10

化合物 177 を、1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル) - 4- (8-クロロ-2-エトキシキノリン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ } - 2-エチルシクロプロパンカルボン酸から出発し、スルファミン酸シクロプロピルエステルをスルファミン酸 1- (2,2,2-トリフルオロエチル) シクロプロピルエステルに置き換え、且つ規模に応じて調整した実施例 151 に記載の方法と同様に調製し、逆相 HPLC による精製後に白色粉末として 0.134 g (45 %) の化合物 177 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

20

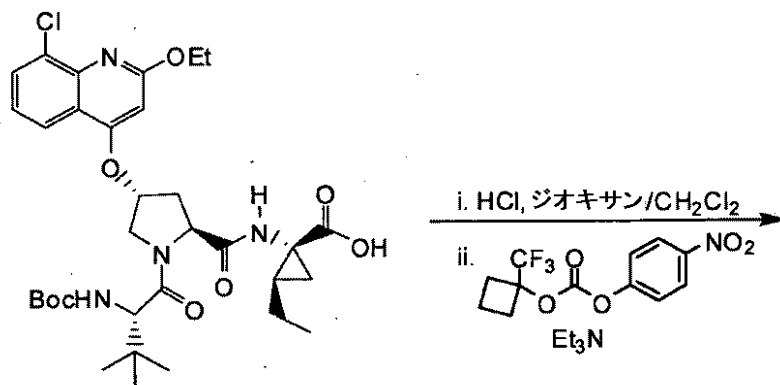
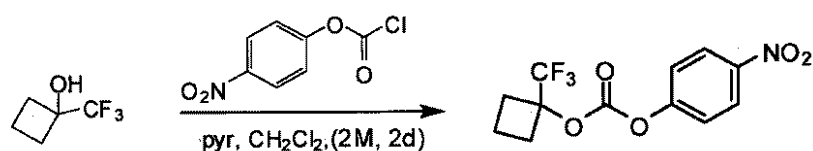
【 0 9 0 7 】

(実施例 178)

【 0 9 0 8 】

30

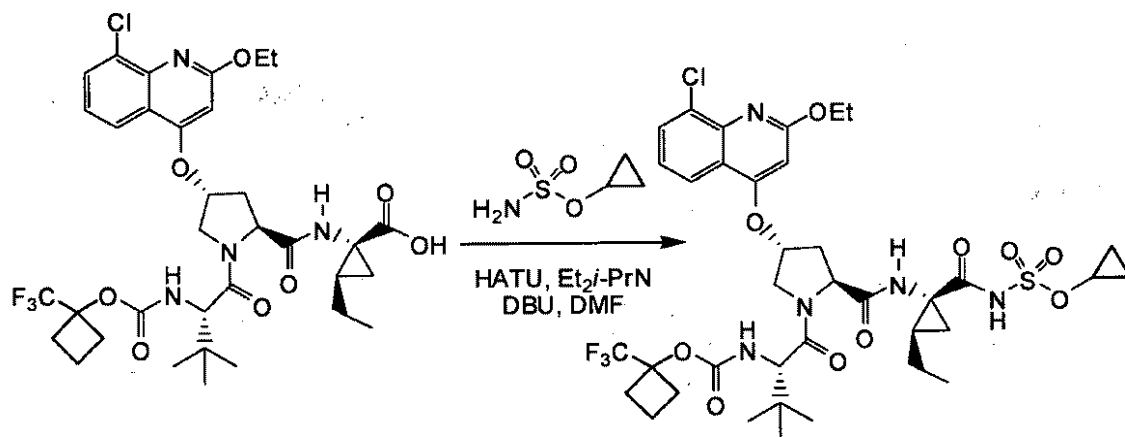
【化 3 3 3】



40

【 0 9 0 9 】

【化 3 3 4】



化合物 178

1-トリフルオロメチル-シクロブタノール (2.2 g, 15 mmol) を含むジクロロメタン (7.5 mL, 2 M) に、ピリジン (3 mL) および 4-ニトロフェニルクロホルマート (4 g, 18.3 mmol) を添加した。フラスコを密封し、室温で2日間攪拌した。反応物をジクロロメタン (50 mL) で希釈し、1 M KHSO_4 水溶液、飽和重炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ (10%~40% EtOAc を含むヘキサンでの勾配溶離) による精製により、無色の油状物として2.2 g (収率48%) の炭酸4-ニトロフェニルエステル1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 2.78–2.85 (m, 2H), 2.58–2.70 (m, 2H), 1.9–2.1 (m, 2H)。

【0910】

1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -4- (8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (200 mg, 0.3 mmol) を含むジクロロメタン (4 mL) に、室温でHCl (4 Nを含むジオキサン) を添加した。2時間後、LC-MSによる反応混合物の分析により、出発物質の完全な消費が示された。この時点で、反応物を0℃に冷却し、トリエチルアミン (2 mL) を滴下し、その後に炭酸4-ニトロフェニルエステル1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステル (300 mg, 1 mmol) を滴下した。反応物を室温に加温し、14時間攪拌した。次いで、反応混合物を1 Nの KHSO_4 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を、1 N KHSO_4 水溶液、水、およびブラインで洗浄し、その後に硫酸マグネシウムで乾燥させた。濃縮し、その後に逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥させて、白色粉末として110 mg (収率50%) の1- ({4- (8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ) -1- [3, 3-ジメチル-2- (1-トリフルオロメチル-シクロブトキシカルボニルアミノ) -ブチル] -ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を得た。LCMS実測値727.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0911】

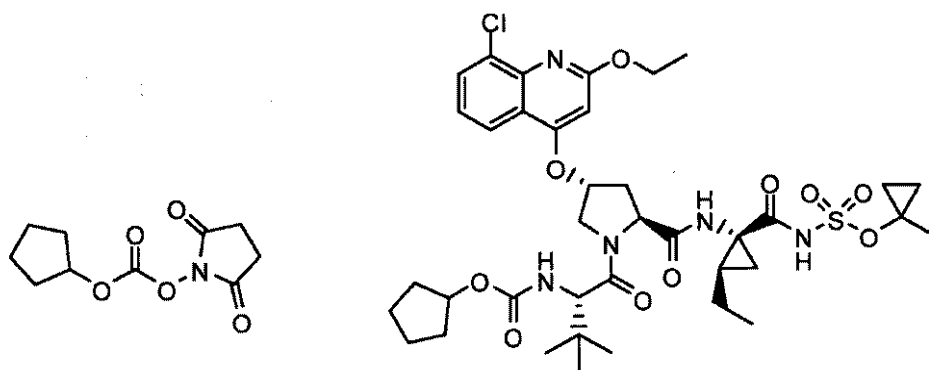
1- ({4- (8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ) -1- [3, 3-ジメチル-2- (1-トリフルオロメチル-シクロブトキシカルボニルアミノ) -ブチル] -ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸 (110 mg, 0.15 mmol) を含むDMF (3 mL, 0.05 M) に、 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (90 μL , 0.38 mmol) およびHATU (86 mg, 0.23 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。室温の反応混合物に、スルファミン酸シクロプロ

ピルエステル (46 mg、0.30 mmol) および DBU (90 μ L、0.60 mmol) を添加した。反応物を室温で17時間攪拌し、次いで、5%クエン酸水溶液に添加し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水およびブラインで洗浄し、その後に硫酸マグネシウムで得乾燥させた。濃縮し、その後に逆相HPLCによって精製し、凍結乾燥させて、白色粉末として {1-[4-(8-クロロ-2-エトキシキノン-4-イルオキシ)-2-(1-シクロプロポキシスルホニルアミノカルボニル-2-エチル-シクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル}-カルバミン酸1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステル (20 mg、収率16%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.4 (br s, 1H), 4.45-4.6 (m, 4H), 4.2-4.3 (m, 2H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 4H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.43 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 3H), 1.2 (dd, 2H), 1.1-0.9 (m, 13H), 0.85 (m, 2H)。LCMS実測値 846.00 [M+H]⁺。

【0912】

(実施例179)

【化335】



化合物179

【0913】

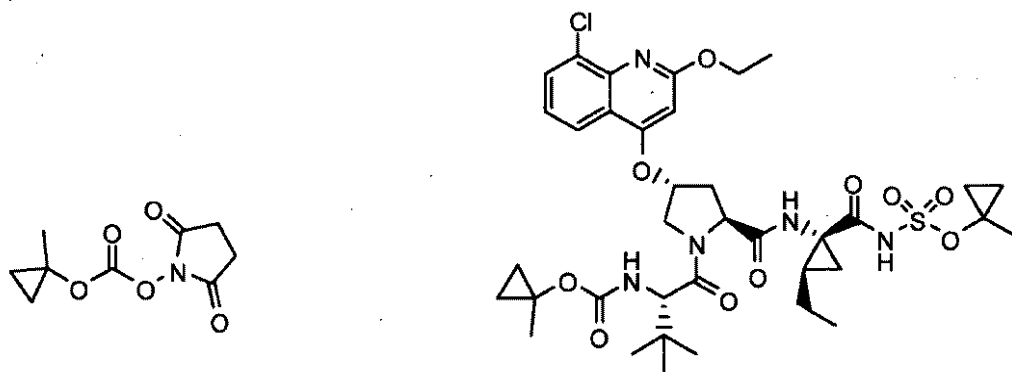
化合物138を含むDCM (50 mL) 溶液に4N HClを含むジオキサン (30.7 mL) を添加し、反応物を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣の一部 (350 mg、0.48 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、これに、トリエチルアミン (335 μ L、2.4 mmol) および炭酸シクロペンチルエステル2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (131 mg、0.57 mmol) を添加した。2時間後、溶媒を除去し、粗生成物を逆相HPLCを使用して精製して、無定形白色固体として100.9 mg (収率26%) の所望の化合物179を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.45 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.64 (m, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.26 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.70 (m, 1H); 1.66 (s, 3H); 1.55 (m, 7H); 1.43 (m, 4H); 1.27 (m, 5H); 1.01 (s, 9H); 0.95 (m, 3H); 0.65 (m, 2H)。LCMS実測値 805.97 [M+H]⁺。

【0914】

(実施例180)

【0915】

【化 3 3 6】



化合物180

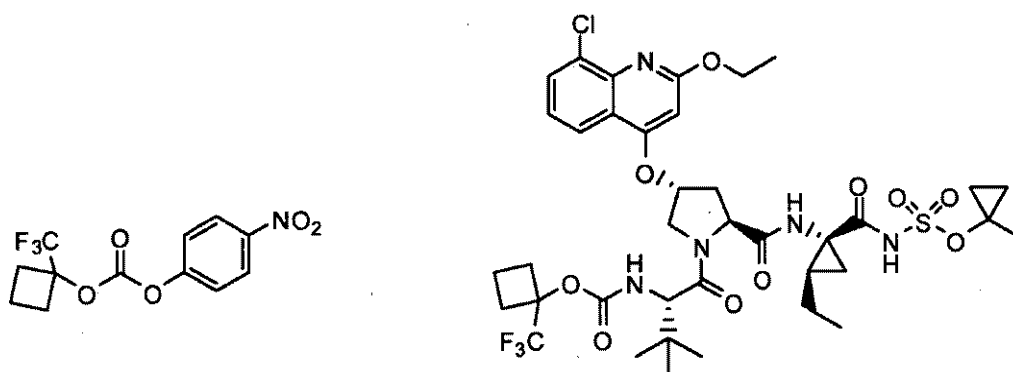
化合物180を、炭酸2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル1-メチル-シクロプロピルエステルに炭酸シクロペンチルエステル2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルを置き換え、規模に応じて調整した実施例179に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、無定形白色固体として45.6mg (収率27%)の所望の化合物180を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.82 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.21 (m, 1H); 6.84 (d, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.55 (m, 2H); 4.46 (m, 2H); 4.27 (d, 1H); 4.06 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 1.65 (s, 3H); 1.54 (m, 4H); 1.43 (m, 3H); 1.28 (m, 2H); 1.02 (s, 9H); 0.94 (m, 3H); 0.70 (m, 1H); 0.64 (m, 2H); 0.47 (m, 2H)。LCMS 実測値 791.99 [M+H]⁺。

【0916】

(実施例181)

【0917】

【化 3 3 7】



化合物181

化合物181を、炭酸4-ニトロフェニルエステル1-トリフルオロメチル-シクロブチルエステル2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルに炭酸シクロペンチルエステル2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルを置き換え、規模に応じて調整した実施例179に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相HPLCを使用して精製して、無定形白色固体として144.6mg (収率31%)の所望の化合物181を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.93 (d, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.28 (d, 1H); 7.19 (t, 1H); 6.46 (s, 1H); 5.37 (s, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.23 (d, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.59 (m, 1H); 2.29 (m, 4H); 1.65 (m, 5H); 1.

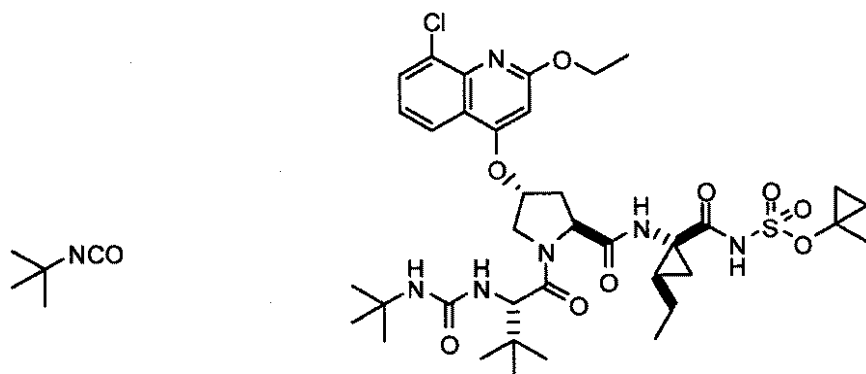
5.6 (m, 4H); 1.42 (m, 3H); 1.30 (m, 2H); 1.19 (m, 1H); 1.03 (s, 9H); 0.95 (m, 2H); 0.65 (m, 2H)。LCMS実測値 859.96 [M+H]⁺。

【0918】

(実施例182)

【0919】

【化338】



化合物182

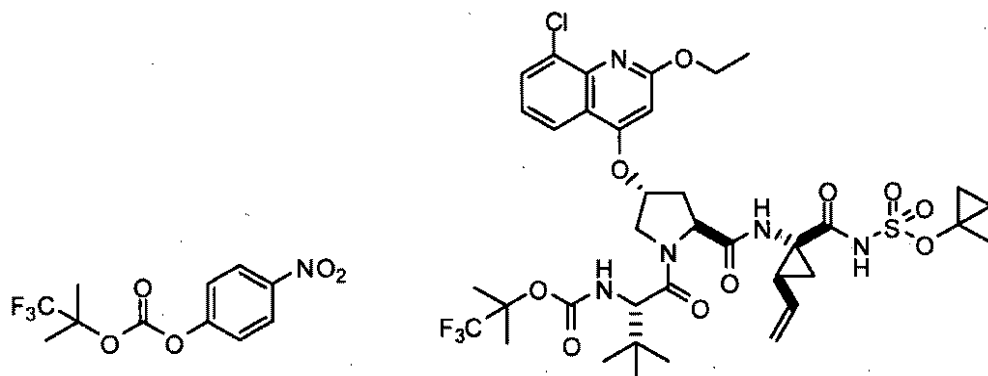
化合物182を、実施例179に記載の方法にしたがって調製した。tert-ブチルイソシアナート (0.13 mL、1.08 mmol、3当量) およびトリエチルアミン (0.25 mL、1.8 mmol、5当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物138 (250 mg、0.36 mmol) を処理して、化合物182 (21 mg、収率7%) を得た。¹H NMR (d₃-MeOD, 400 MHz) δ 7.98 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.35–5.39 (m, 1H), 4.42–4.59 (m, 4H), 4.31 (s, 1H), 4.02–4.09 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.44–1.62 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.17 (s, 12H), 1.02 (s, 9H), 0.94 (t, 3H), 0.62 (m, 2H)。LCMS実測値 792.97 [M+H]⁺。

【0920】

(実施例183)

【0921】

【化339】



化合物183

化合物183を、実施例179に記載の方法にしたがって調製した。炭酸4-ニトロフェニルエステル2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチル-エチルエステル (200 mg、0.68 mmol、2当量) およびトリエチルアミン (0.24 mL、1.7 mmol、5当量) の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で化合物139 (269 mg、0.34 mmol) を処理して、化合物183 (42 mg、15%) を得た。¹

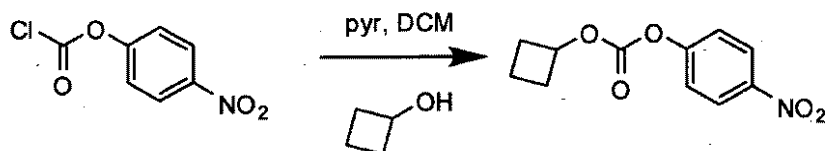
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.45–4.59 (m, 4H), 4.20 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.80–2.88 (m, 1H), 2.20–2.37 (m, 1H), 1.82–1.89 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.40–1.50 (m, 6H), 1.24 (t, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.63 (m, 2H)。LCMS 実測値 845.92 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0922】

(実施例184)

【0923】

【化340】

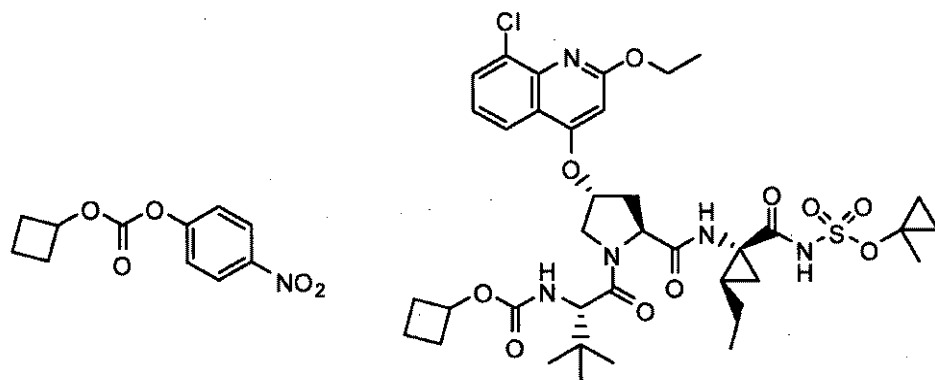


【0924】

4-ニトロフェニルクロロホルマート (4.2 g、21 mmol) およびシクロブタノール (1 g、13.9 mmol) を、0℃でDCM (25 mL) に希釈した。ピリジン (2.3 mL、27.8 mmol) を添加し、反応物を2時間にわたって室温に加温した。DCMで反応混合物の体積を2倍にし、1M HClで洗浄した。水層をDCMで抽出し、合わせた有機物を飽和NaHCO₃で数回洗浄した。最後に水およびブラインで洗浄し、その後に無水MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をSiO₂でのカラムクロマトグラフィ (2~20% EtOAc/hex) によって精製して、オフホワイトの固体として3.0 g (91%) の炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステルを得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.28 (m, 2H); 7.38 (m, 2H); 5.065 (m, 1H); 2.44 (m, 2H); 2.25 (m, 2H); 1.89 (m, 1H); 1.66 (m, 1H)。

【0925】

【化341】



化合物184

化合物184を、DIPEA (0.74 mL、2.1 mmol) にTEAを置き換え、炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステル (0.195 g、0.82 mmol) に炭酸シクロペンチルエステル2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルエステルを置き換えて実施例179と同様に生成して、化合物184 (0.058 g、収率18%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.95 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.23 (t, 1H); 6.88 (d, 1H); 6.47 (s, 1H);

10

20

30

40

50

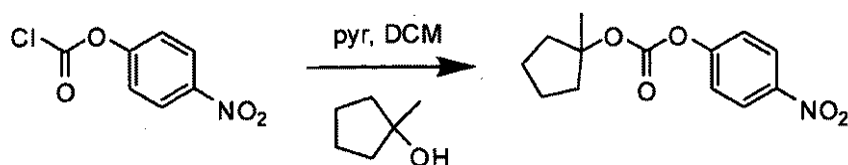
5.39 (m, 1H); 4.66–4.42 (m, 5H); 4.24 (d, 1H); 4.03 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 2.16 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 1.93 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 1.68 (t, 3H); 1.63 (m, 2H); 1.57 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 1.45 (t, 3H); 1.29 (q, 2H); 1.20 (m, 1H); 1.04 (s, 9H); 0.97 (t, 3H); 0.67 (m, 2H)。LCMS実測値792.0 [M+H]⁺。

【0926】

(実施例185)

【0927】

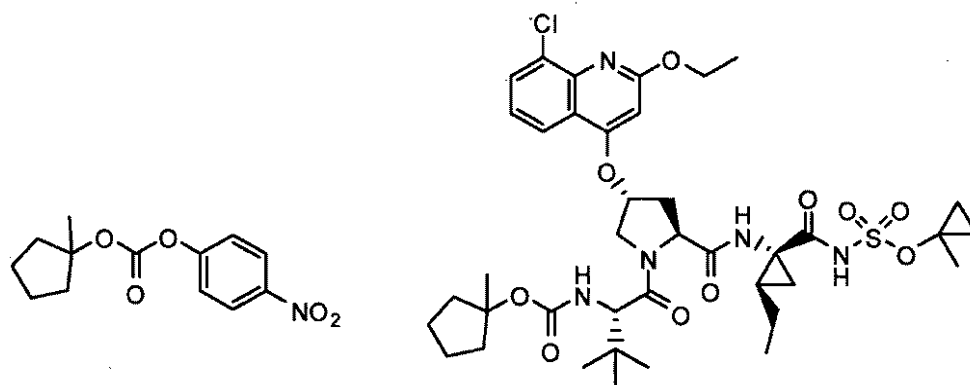
【化342】



炭酸1-メチルシクロペンチルエステル4-ニトロフェニルエステルを、1-メチルシクロペンタノール(1.5g、15mmol)にシクロブタノールを置き換え、規模に応じて適切に調整し、24時間攪拌することによって実施例184に記載の炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステルと同様に生成して、所望の生成物(0.72g、18%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.27 (m, 2H); 7.37 (m, 2H); 2.24 (m, 2H); 1.88–1.66 (m, 6H); 1.68 (s, 3H)。

【0928】

【化343】



化合物185

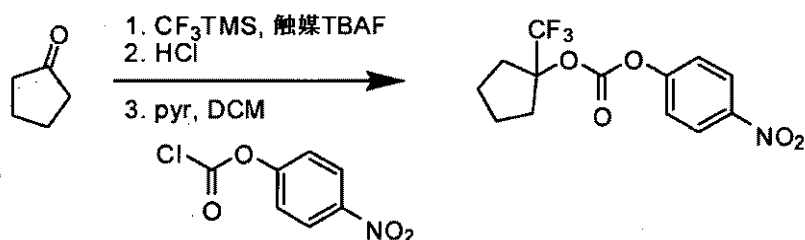
化合物185を、炭酸1-メチルシクロペンチルエステル4-ニトロフェニルエステル(0.22g、0.82mmol)に炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例184と同様に生成し、逆相HPLC精製後に化合物185(0.045g、13%)を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.96 (d, 1H); 7.70 (d, 1H); 7.21 (t, 1H); 6.62 (d, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.62–4.46 (m, 4H); 4.24 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.94 (m, 1H); 1.78 (m, 1H); 1.68 (s, 3H); 1.68–1.48 (m, 10H); 1.45 (t, 3H); 1.31 (s, 3H); 1.29 (m, 2H); 1.04 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.67 (m, 2H)。LCMS実測値821.9 [M+H]⁺。

【0929】

(実施例186)

【0930】

【化344】



10

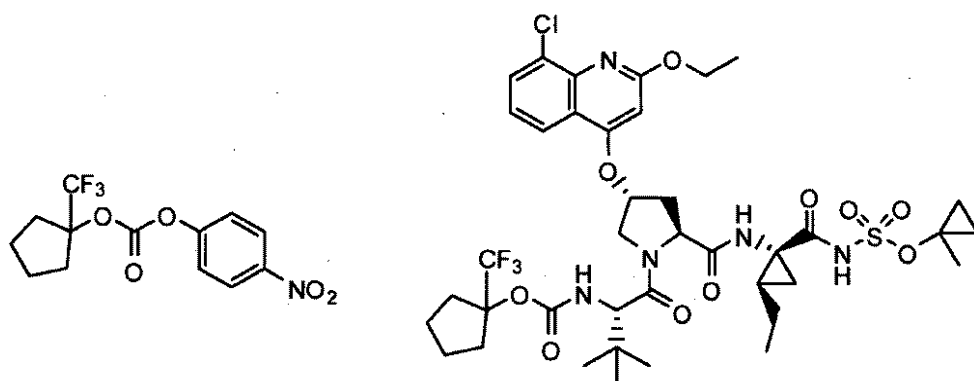
シクロペンタノン (0.89 mL、10 mmol) を、0℃で TMSCF_3 溶液 (0.5 M の THF 溶液、25 mL、12 mmol) に添加した。TBAF (1 M の THF 溶液、0.076 mL、0.076 mmol) を添加し、得られた黄色溶液を2時間にわたって室温に加温した。1 M HCl (30 mL) を添加し、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。 Et_2O で抽出し、その後に合わせた有機物をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。真空下での濃縮後、1-トリフルオロメチルシクロペンタノール (1.4 g、88%) を無色液体として単離し、その直後に、1-トリフルオロメチルシクロペンタノール (1.3 g、8.4 mmol) にシクロブタノールを置き換え、規模に応じて適切に調整し、密封した管内で40時間させることによって、実施例184に記載の炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステルと同様に炭酸4-ニトロフェニルエステル1-トリフルオロメチルシクロペンチルエステルに変換した。DCMで反応体積を2倍にし、1 M HCl (2×20 mL) で洗浄し、その後に20 mLの飽和 NaHCO_3 、水、ブラインでそれぞれ洗浄し、最後に無水 MgSO_4 で乾燥させた。真空下での濃縮後、残渣を SiO_2 でのカラムクロマトグラフィ (12–25% EtOAc/hex) によって精製して、0.59 g (収率22%) の所望の生成物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.29 (m, 2H); 7.40 (m, 2H); 2.38 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 2.04 (m, 2H); 1.78 (m, 2H)。

20

【0931】

30

【化345】



化合物186

40

化合物186を、炭酸4-ニトロフェニルエステル1-トリフルオロメチルシクロペンチルエステル (0.26 g、0.82 mmol) に炭酸シクロブチルエステル4-ニトロフェニルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例184に記載の方法にしたがって生成し、逆相HPLC精製後に化合物186 (0.056 g、収率16%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.92 (d, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.21 (m, 2H); 6.48 (s, 1H); 5.38 (m, 1H); 4.64–4.45 (m, 4H); 4.24 (d, 1H); 4.04 (m, 1H); 2.6

50

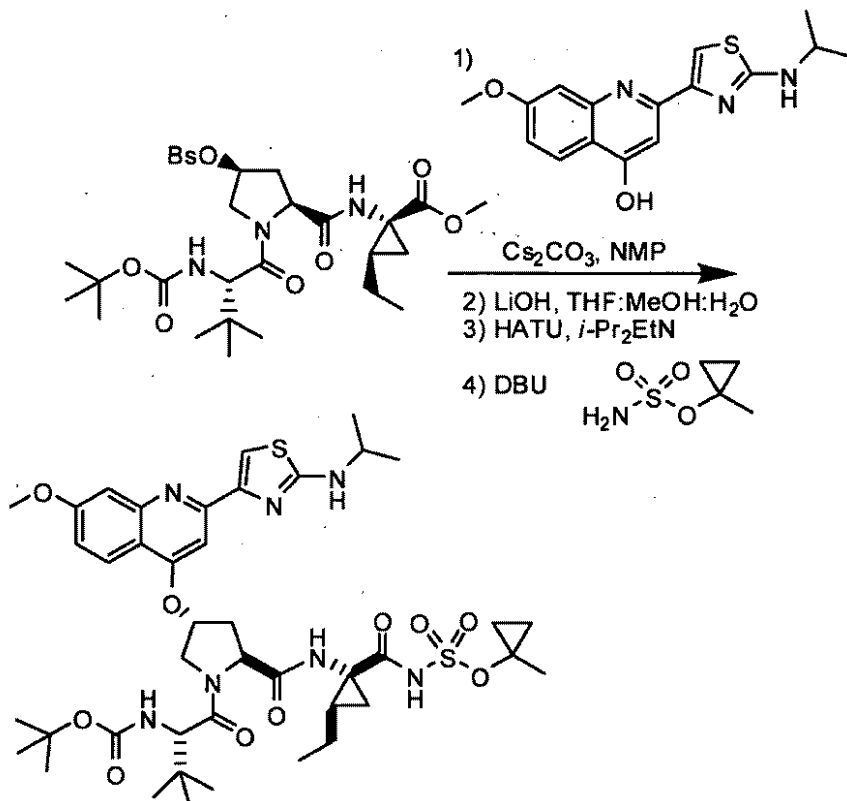
1 (m, 1H) ; 2. 28 (m, 1H) ; 2. 03 (m, 1H) ; 1. 93 (m, 1H) ; 1. 74-1. 39 (m, 10H) ; 1. 68 (s, 3H) ; 1. 45 (t, 3H) ; 1. 29 (q, 2H) ; 1. 22 (m, 1H) ; 1. 04 (s, 9H) ; 0. 97 (t, 3H) ; 0. 67 (m, 2H) 。 LCMS実測値 875. 99 [M+H]⁺。

【0932】

(実施例187)

【0933】

【化346】



化合物187

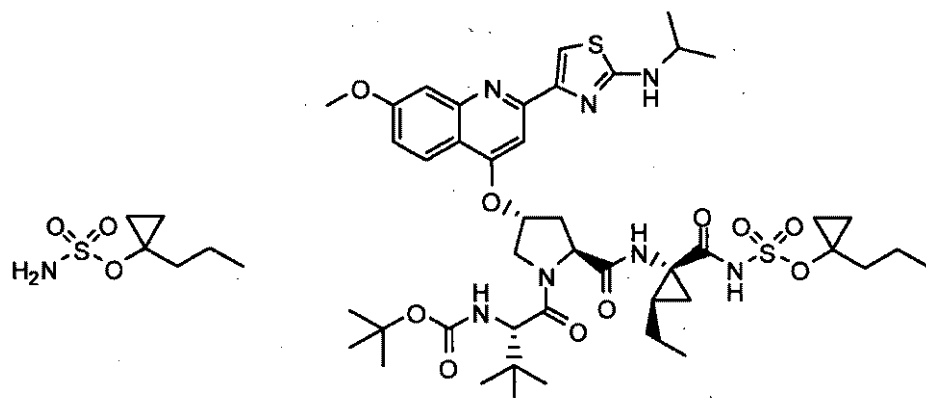
2-(2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-7-メトキシキノリン-4-オールおよびスルファミン酸1-メチルシクロプロピルエステル(64mg、0.42mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した実施例14で使用した反応条件に1-{[4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル(607mg、0.88mmol)を供し、その後の逆相HPLCによる粗生成物の精製により、化合物187(118mg、43%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 9.2(s, 1H), 8.24(d, 1H), 8.19(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.31(d, 1H), 5.78(s, 1H), 4.66-4.57(m, 2H), 4.16(m, 3H), 4.04(s, 3H), 7.72(dd, 1H), 2.44-4.37(m, 1H), 1.68(s, 3H), 1.59(m, 4H), 1.33(d, 6H), 1.35-1.28(m, 3H), 1.21(s, 9H), 1.05(s, 9H), 0.99-0.95(m, 3H), 0.68(m, 2H)。LCMS実測値 886.1 [M+H]⁺。

【0934】

(実施例188)

【0935】

【化 3 4 7】



化合物188

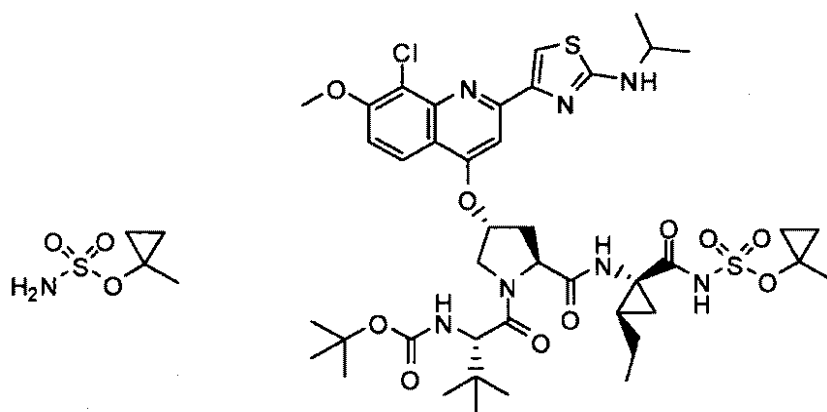
化合物188を、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステル(75mg、0.42mmol)の使用を除いて1-({1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4-[2-(2-イソプロピルアミノ-チアゾール-4-イル)-7-メトキシキノ-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸(160mg、0.21mmol)から出発し、規模に応じて調整した実施例29に記載の方法にしたがって調製して、化合物188(151mg、79%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 9.14(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.18(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.31(d, 1H), 5.79(s, 1H), 4.65-4.57(m, 2H), 4.21-4.13(m, 3H), 4.05(s, 3H), 2.72(dd, 1H), 2.46-2.38(m, 1H), 1.87-1.82(m, 2H), 1.64-1.55(m, 6H), 1.33(d, 6H), 1.31(m, 3H), 1.21(s, 9H), 1.05(s, 9H), 1.00-0.95(m, 6H), 0.70(m, 2H)。LCMS実測値914.1[M+H]⁺。

【0936】

(実施例189)

【0937】

【化 3 4 8】



化合物189

化合物189を、実施例14に記載の方法にしたがって調製した。スルファミン酸1-メチルシクロプロピルエステル(0.083g、0.546mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件下で1-{ [4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチ

ルエステル (0.60 g、0.88 mmol) を処理し、40℃で3時間メチルエステルを加水分解した。逆相HPLCにより、化合物189 (3工程で0.163 g、収率33%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.58 (br s, 1H); 8.24 (br s, 1H); 8.09 (br d, 1H); 7.86 (br s, 1H); 7.64 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 5.80 (br s, 1H); 5.80–5.20 (m, 2H); 5.17 (m, 1H); 4.61 (m, 1H); 4.33 (s, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.04 (s, 3H); 3.68 (m, 1H); 2.60 (m, 1H); 1.64 (s, 3H); 1.62–1.12 (m, 8H); 1.38 (br d, 6H); 1.18 (s, 9H); 0.99 (s, 9H); 0.91 (t, 3H); 0.58 (m, 2H)。LCMS実測値920.1 [M+H]⁺。

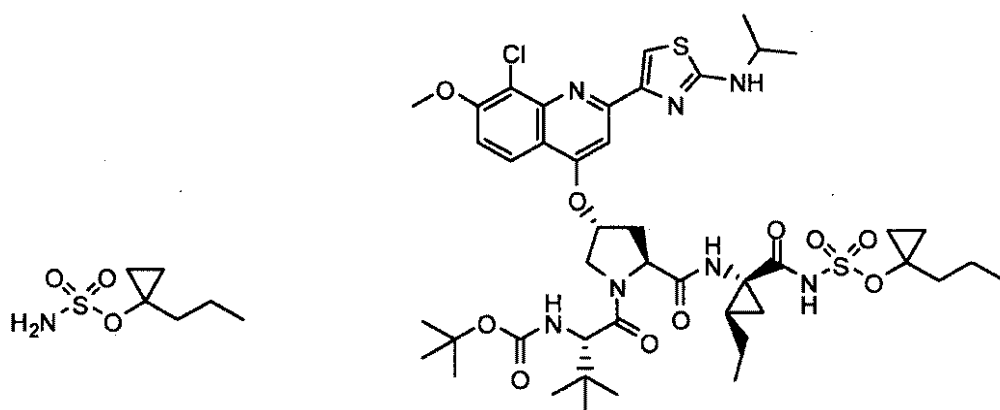
10

【0938】

(実施例190)

【0939】

【化349】



20

化合物190

化合物190を、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステル (0.098 g、0.546 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整した実施例14に記載の方法にしたがって調製し、40℃で3時間メチルエステルを加水分解した。逆相HPLCにより、化合物190 (3工程で0.163 g、収率25%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10.59 (br s, 1H); 8.26 (br s, 1H); 8.12 (br s, 1H); 7.89 (m, 1H); 7.66 (m, 1H); 7.78 (m, 1H); 6.00–5.40 (m, 2H); 5.82 (m, 1H); 5.25 (m, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.37 (s, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.72 (m, 1H); 2.63 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 1.68–1.19 (m, 11H); 1.43 (br d, 6H); 1.23 (s, 9H); 1.04 (s, 9H); 0.93 (m, 6H); 0.64 (m, 2H)。LCMS実測値948.1 [M+H]⁺。

30

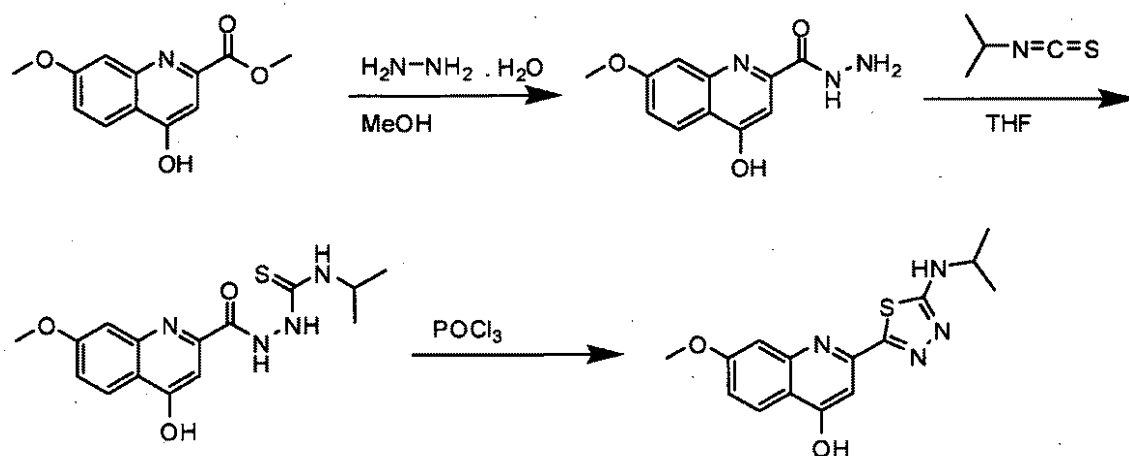
【0940】

(実施例191)

【0941】

40

【化 3 5 0】



10

4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸メチルエステル (2.0 g、8.58 mmol) を含むメタノール (85 mL) 溶液にヒドラジン-水和物 (1.7 g、34.3 mmol) を添加し、混合物を6時間還流した。粗反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をメタノール中に入れ、氷水混合物 (800 mL) に注いだ。白色沈殿が形成され、これを濾過によって回収し、冷水で洗浄した。次いで、濾過ケーキをハウスバキュームで焼結ガラス漏斗に空気を通すことによって乾燥させ、次いで、真空オーブンにて45℃で一晩乾燥させて、4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸ヒドラジド (1.6 g、収率80%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.57 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01–6.91 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.72 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H)。LCMS実測値 234.18 [M+H]⁺。

20

【0942】

4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸ヒドラジド (300 mg、1.29 mmol) を含むTHF (15 mL) の混合物に、イソプロピルイソチオシアートを添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物のHPLC分析により、室温で一晩の反応後に反応物の不完全な反応が示された。反応内容物を40℃に2時間加熱し、この時点でHPLC分析によって完全な反応が示された。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄した。水層を真空下で濃縮し、残渣を高圧ポンプで一晩乾燥させた。残渣をDMFに懸濁し、濾過によって無機塩を除去した。DMF溶液を真空下で濃縮し、残渣を逆相HPLC (10%→65%、MeCN/H₂O/0.1% TFA) で精製して、4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸-1-(N-イソプロピル-チオホルムアミド)ヒドラジド (400 mg、収率93%) を得た。LCMS実測値 334.91 [M+H]⁺。

30

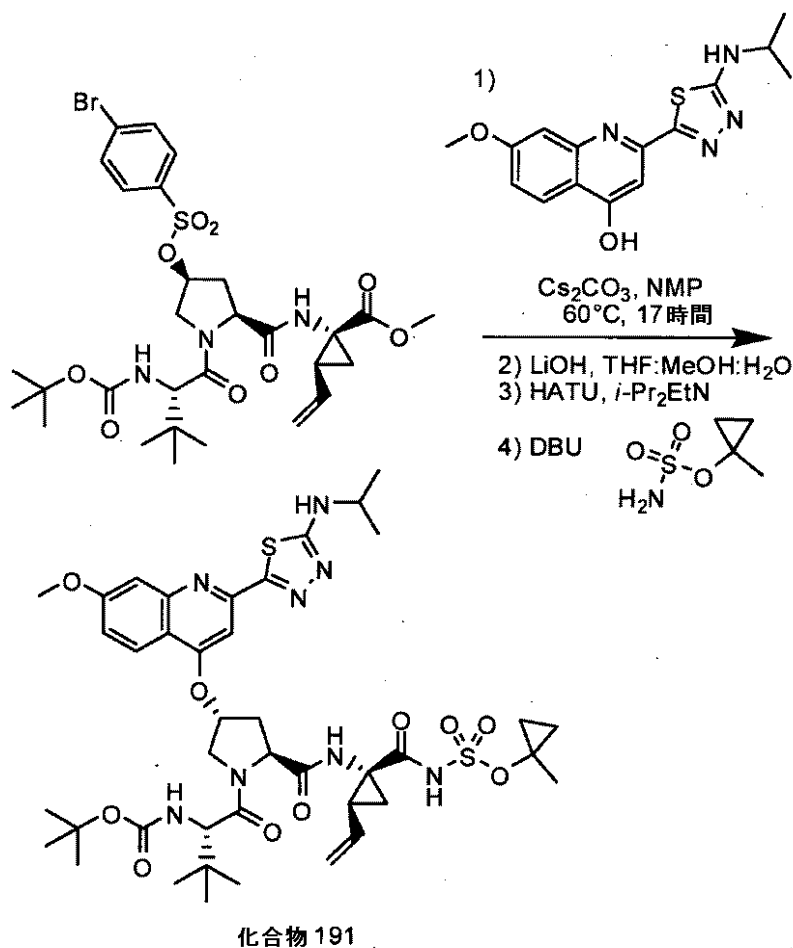
【0943】

4-ヒドロキシ-7-メトキシキノリン-2-カルボン酸-1-(N-イソプロピル-チオホルムアミド)ヒドラジド (400 mg、1.19 mmol) をオキシ塩化リン (5 mL) に溶解し、混合物を70℃で1時間加熱した。次いで、オキシ塩化リンを真空下で濃縮し、残渣をEtOAcに入れ、10%炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。次いで、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、2-(5-イソプロピルアミノ-[1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-7-メトキシキノリン-4-オール (56 mg、収率15%) を得た。LCMS実測値 317.16 [M+H]⁺。

40

【0944】

【化 3 5 1】



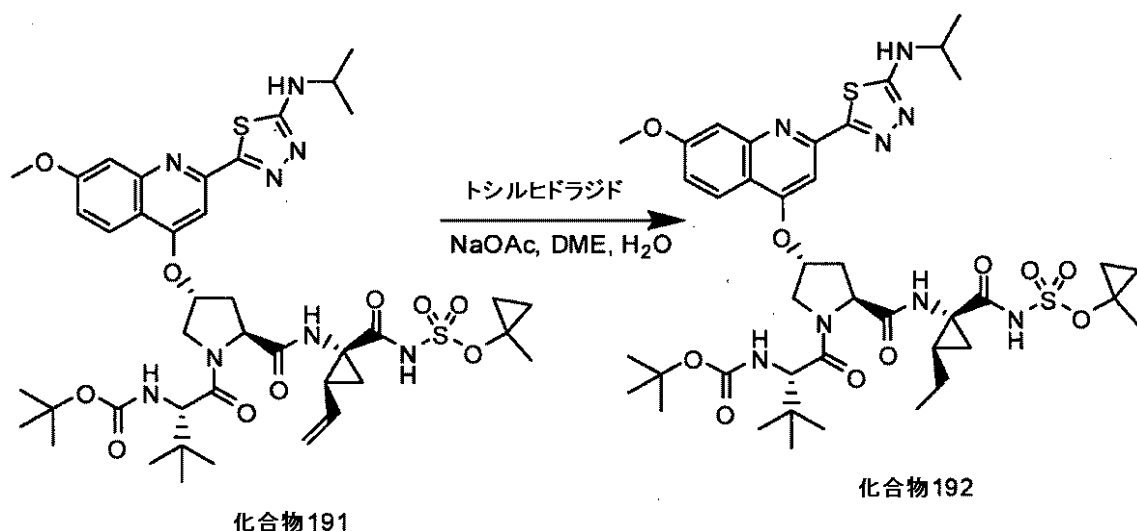
化合物 191 を、実施例 14 に記載の方法にしたがって調製した。2-（5 イソプロピ
ルアミノ- [1, 3, 4] チアジアゾール-2-イル）-7-メトキシキノリン-4-オ
ール（56 mg、0.18 mmol）およびスルファミン酸 1-メチルシクロプロピル
エステル（47 mg、0.26 mmol）の使用を除いて規模に応じて調整した同一条件
下で 1- { [4-（4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ）-1-（2-tert-ブ
トキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル）-ピロリジン-2-カルボニル
]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル（110.5 mg
、0.16 mmol）を処理した。粗生成物を逆相 HPLC（20%→85%、MeCN
/H₂O/0.1% TFA）によって精製して、化合物 191（64 mg、収率 59%
）を得た。¹H NMR（CD₃OD, 300 MHz）δ 8.14（d, 1H）, 7.5
7（s, 1H）, 7.39（s, 1H）, 7.15（d, 1H）, 5.71（m, 1H）
、5.60（br s, 1H）, 5.33（m, 1H）, 5.17（m, 1H）, 4.5
4（m, 2H）, 4.23（s, 1H）, 4.14（m, 1H）, 3.97（s, 4H）
、2.70（m, 1H）, 2.36（m, 1H）, 2.26（m, 1H）, 1.88（m
、1H）, 1.67（s, 3H）, 1.45（m, 2H）, 1.37（d, 6H）, 1.
28（s, 9H）, 1.05（s, 9H）, 0.68（m, 2H）。LCMS 実測値 88
5.04 [M+H]⁺。

【0945】

（実施例 192）

【0946】

【化 3 5 2】



10

化合物191 (58 mg、0.07 mmol) を規模に応じて調整した実施例20に概説した条件に供して、化合物192 (50 mg、85%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 (s, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 4H), 1.58 (m, 4H), 1.39 (d, 6H), 1.26 (m, 12H), 1.05 (s, 10H), 0.99 (s, 3H), 0.69 (s, 1H)。LCMS実測値 887.05 [M+H]⁺。

20

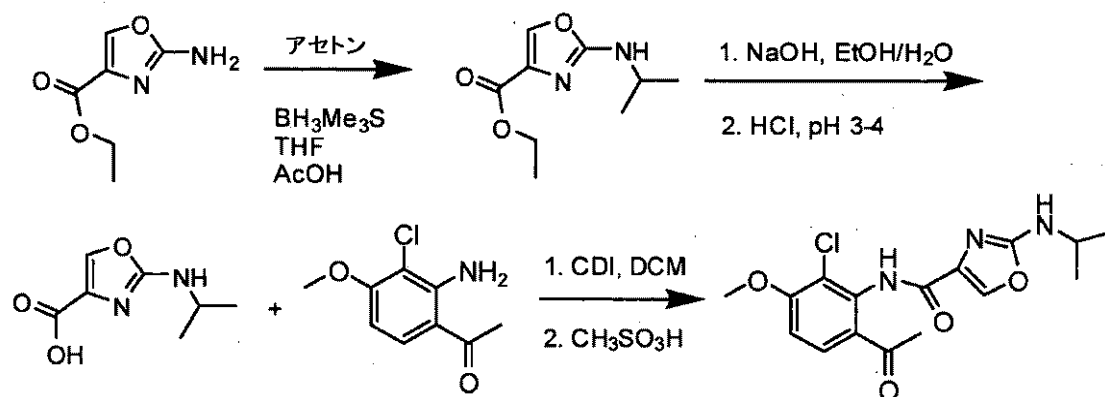
【0947】

(実施例193)

【0948】

【化 3 5 3】

30



40

2-アミノオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (500 mg、3.2 mmol) およびアセトン (2.4 mL、32 mmol) の混合物を含むTHF (6 mL) を室温で攪拌した。BH₃・SMe₂ (10 MのTHF溶液、0.64 mL、6.4 mmol) を、シリンジを介してゆっくり添加した (発熱およびガス発生が認められた)。続いてAcOH (0.36 mL、6.4 mmol) を同一の様式で添加した。18時間後、2つのさらなる等量のボランおよびAcOHを添加した。3日間の攪拌後、反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣をEtOAc (100 mL) に溶解し、飽和NH₄Cl溶液

50

、0.1 M NH_4OH 、およびブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、 EtOAc /ヘキサンで溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して、2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (0.40 g、収率64%) を得た。LCMS実測値199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0949】

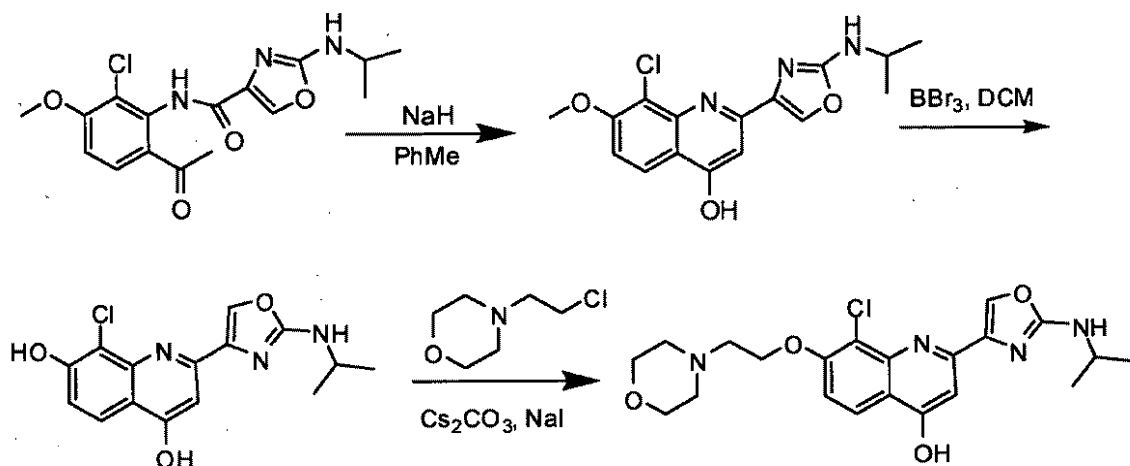
2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (2.5 g、10.9 mmol) を含む EtOH (42 mL) および水 (28 mL) に、 NaOH (3.1 g、77.4 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、氷浴中で冷却し、濃 HCl でpH3に酸性化した。混合物を真空下で濃縮してエタノールを除去した。残存する水相を CH_2Cl_2 (3×200 mL) で抽出した。有機相を合わせ、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸 (1.86 g、収率87%) を得た。LCMS実測値171 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0950】

2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸 (1.9 g、10.9 mmol) を含む DCM (10 mL) に、 CDI (1.8 g、10.9 mmol) を添加した。次いで、混合物を2時間攪拌し、その後に1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル) エタノン (Raboisson, P. J. -M. B. ら, WO2007014926, p78にしたがって調製; 1.4 g、8.7 mmol) および $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2.1 mL、32.8 mmol) を添加し、次いで、室温で18時間攪拌した。反応混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1N HCl (2×100 mL) で洗浄した。回収した DCM 層に、 K_2CO_3 (3.02 g、21.88 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。溶液を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、 EtOAc /ヘキサンで溶離するシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して、2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸 (6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル) アミド (863 mg、収率22%) を得た。LCMS実測値382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0951】

【化354】



2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-カルボン酸 (6-アセチル-2-クロロ-3-メトキシフェニル) アミド (863 mg、2.45 mmol) をトルエン (20 mL) に懸濁した。 NaH (147.3 mg、3.7 mmol) を、 H_2 発生をモニタリングしながら強く攪拌した混合物に添加した。反応物を3時間還流した (110°C)。冷却後、さらなる NaH (約80 mg) を慎重に添加し、その後に20 mLのTHFを添加して溶解を補助した。混合物をさらに2時間加熱した。室温への冷却後、反応混合物を濃 HCl でpH2に酸性化した。スラリーを室温で1時間攪拌し、次いで、10 mLの CH_3

CNを添加し、その後に5 mL H₂Oおよび20 mLのエーテルを添加した。混合物をさらに30分間攪拌し、次いで、濾過によって固体を回収し、エーテルおよびヘキサンで洗浄した。湿ったケーキを高圧下で一定重量まで乾燥させて、8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-メトキシキノン-4-オール(840 mg、収率100%)を得、これをさらに精製せずに使用した。LCMS実測値334 [M+H]⁺。

【0952】

8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-メトキシキノン-4-オールを含むDCM(50 mL)の懸濁液に、BBr₃(1 NのDCM溶液)(13.4 mL、13.4 mmol)を添加した。混合物を加熱還流し、4時間攪拌した。4 N NaOHを使用して、pH 14に調整した。水相をDCMで2回抽出し、2 N HClで約pH 4に調整した。黄色固体が沈殿し、濾過によって回収した。濾過ケーキをH₂O、Et₂Oで洗浄し、高圧下で乾燥させた。8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-キノリン-4,7-ジオールを黄色固体として回収し(0.41 g、1.28 mmol、42%)、これを次の反応で直接使用した。LCMS実測値320.3 [M+H]⁺。

【0953】

4-(2-クロロエチル)モルホリン(1.4 g、7.2 mmol)の塩酸塩、ヨウ化ナトリウム0.2 g、1.3 mmol)、および炭酸セシウム(5.4 g、16.4 mmol)をDMF(25 mL)中で合わせ、室温で5分間攪拌した。8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-キノリン-4,7-ジオール(2.1 g、6.6 mmol)をDMF(25 mL)に希釈し、反応液に添加した。室温で5分後、反応物を65℃に5時間加温した。少量の濃HCl(ピペット5~6滴分)を添加し、反応物を真空下で濃縮した。残渣を水およびMeOH中に入れ、C18カラムによって最初に水で溶離して塩を除去し、次いでMeOHを使用して所望の化合物を溶離した。合わせた有機物の真空下での濃縮後、得られた残渣を逆相HPLCによって精製して、1.79 g(収率51%)の8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノン-4-オールを得た。LCMS実測値433.3 [M+H]⁺。

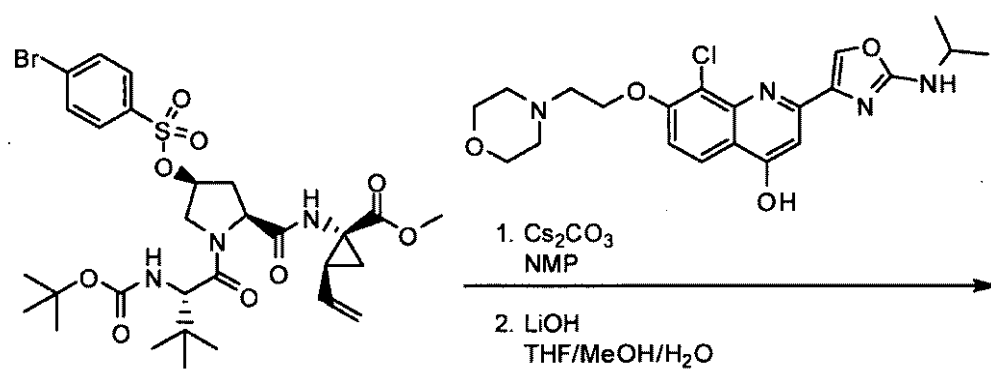
【0954】

10

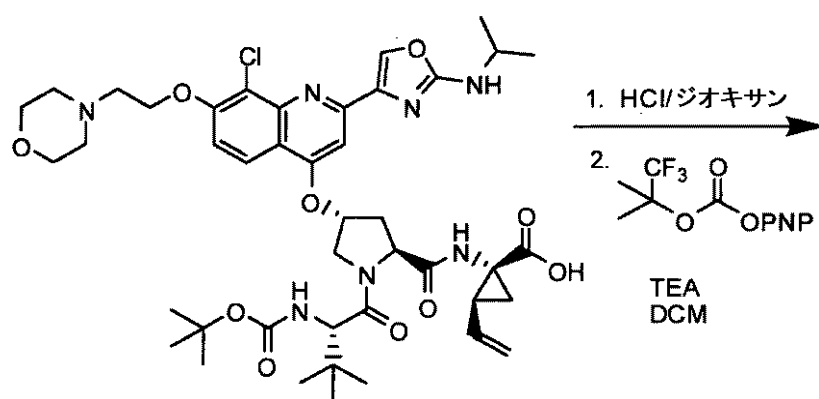
20

30

【化 3 5 5】



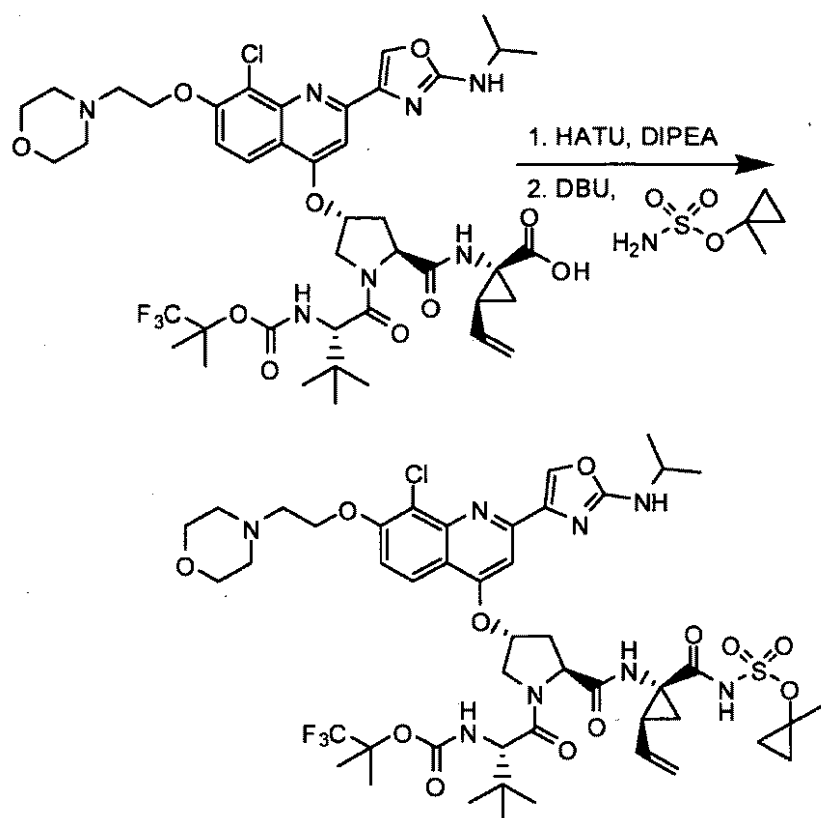
10



20

【0 9 5 5】

【化 3 5 6】



化合物 193

8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-オール (341 mg、0.63 mmol) および炭酸セシウム (1.23 g、3.78 mmol) を含む NMP の溶液に、1- { [4-(4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (432 mg、0.63 mmol) を添加し、反応物を 65℃ に加熱した。2 時間後、さらなる 0.5 当量の 1- { [4-(4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを添加し、さらに 1 時間攪拌した。反応物を、攪拌しながら EtOAc および 5% 塩化リチウムで希釈した。反応物を分液漏斗に移し、飽和重炭酸ナトリウムおよび MeOH (2 ml) を移した。層を分離し、水層を EtOAc で再度抽出した。次いで、合わせた有機層を 5% 塩化リチウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物として 747 mg (収率 99%) の 1- ({1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)キノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た。LCMS 実測値 882.11 [M+H]⁺。

【0956】

化合物 193 を、1- ({1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノオキサゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)キノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ) -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メ

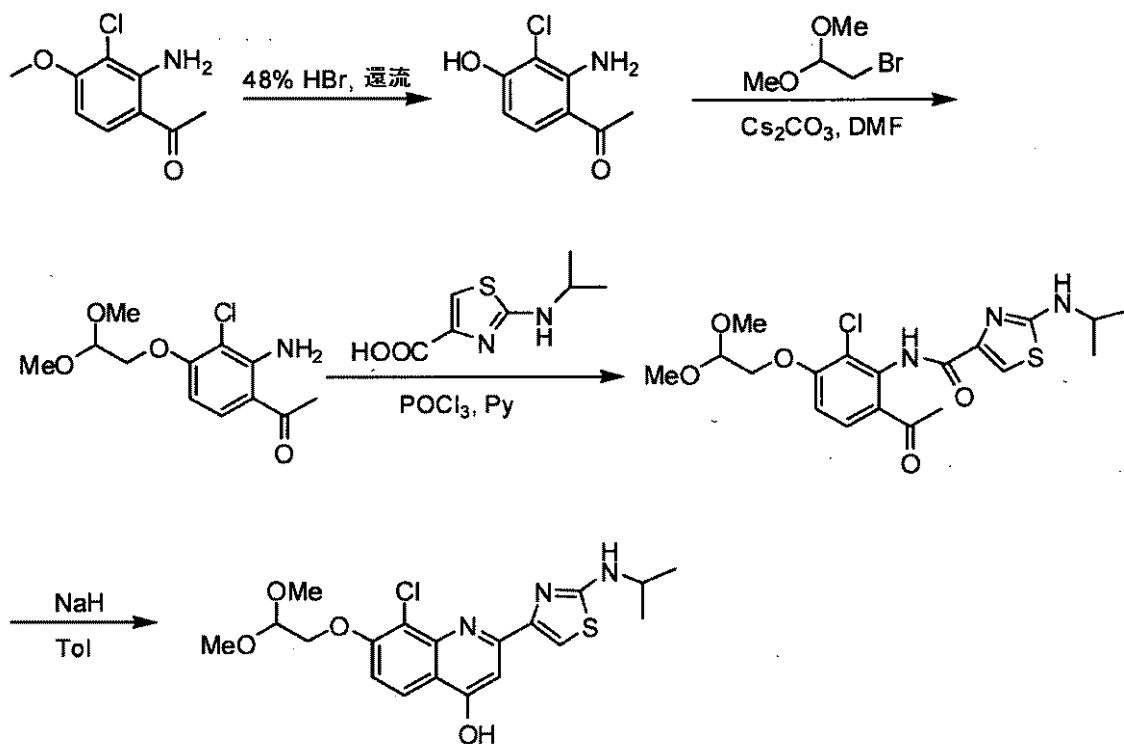
チルエステルに1- { [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル)-4- (8-クロロ-2-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例150に示すように調製して、3工程で64mg、収率18%の化合物193を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.04 (m, 1H); 8.00 (s, 1H); 7.34 (d, 1H); 7.26 (m, 1H); 7.11 (d, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.31 (m, 1H); 5.27 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.51 (m, 2H); 4.16 (d, 1H); 4.06 (d, 1H); 3.94 (q, 2H); 3.87 (m, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.20 (m, 4H); 2.52 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.19 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 1.65 (m, 1H); 1.65 (s, 3H); 1.52-1.35 (m, 1H); 1.39 (s, 3H); 1.35-1.15 (m, 2H); 1.30 (d, 6H); 1.20 (s, 3H); 1.03 (s, 9H); 0.64 (m, 2H)。LCMS実測値1056.9 [M+H]⁺。

【0957】

(実施例194)

【0958】

【化357】



1-(2-アミノ-3-クロロ-4-メトキシフェニル)エタノン (Raboisson, P. J. -M. B. ら, WO2007014926, p78にしたがって調製; 70.7g、354mmol) を、48% HBr 水溶液 (500mL) 中にて110℃で72時間攪拌した。混合物を攪拌しながら0℃に冷却した後、固体を濾過し、水で洗浄した。得られた固体を飽和NaHCO₃溶液 (約350mL) で粉碎し、濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、暗褐色固体として40g (収率61%) の1-(2-アミノ-3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノンを得た。

【0959】

1-(2-アミノ-3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノン (40g、215mmol) を、DMF (360ml) に溶解した。炭酸セシウム (140g、430mmol)

10

20

30

40

50

o 1) を添加し、その後にブromoアセトアルデヒドジメチルアセタール (54.5 g、323 mmol) を添加した。次いで、混合物を、65℃で24時間強く攪拌した。室温への冷却の際、EtOAc (1 L) およびH₂O (1 L) を混合物に添加した。有機層をEtOAc (1×400 ml) で抽出した。合わせた有機層を3% LiCl水溶液 (2×1 L)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、白色固体として1-[2-アミノ-3-クロロ-4-(2, 2-ジメトキシエトキシ) フェニル]-エタノンを得た (39 g、収率67%)。

【0960】

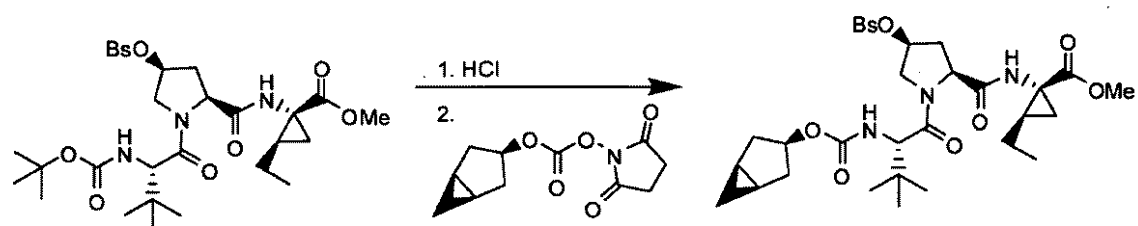
1-[2-アミノ-3-クロロ-4-(2, 2-ジメトキシエトキシ) フェニル] エタノン (13 g、47.5 mmol) およびイソプロピルアミノチアゾール-4-カルボン酸ヒドロブロミド (Ivanov, V., et al.; EP1881001A1, p. 62-63に記載のように調製; 12.6 g、47.5 mmol) の混合物を含むピリジン (150 ml) に、-40℃でオキシ塩化リン (9.47 g、61.8 mmol) をゆっくり添加した。次いで、混合物を0℃で4時間攪拌した。反応完了の際、H₂O (30 ml) を混合物に滴下した。次いで、混合物を0℃でさらに15分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、ヘキサンを溶液にゆっくり添加し、黄色固体が崩壊し始めた。さらなるヘキサンを添加して完全に沈殿させて、2-イソプロピルアミノチアゾール-4-カルボン酸 [6-アセチル-2-クロロ-3-(2, 2-ジメトキシエトキシ) フェニル] アミド (18 g、収率85%) を得た。

【0961】

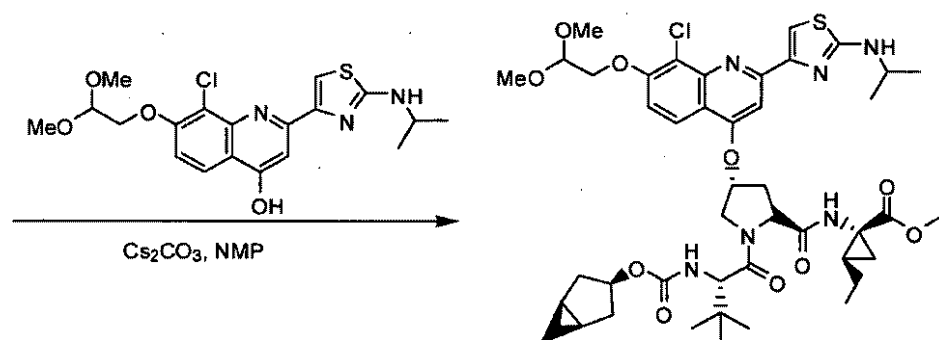
2-イソプロピルアミノチアゾール-4-カルボン酸 [6-アセチル-2-クロロ-3-(2, 2-ジメトキシエトキシ) フェニル] アミド (18 g、40.7 mmol) をトルエン (400 ml) に懸濁した。NaH (2.4 g、61 mmol) を、H₂発生をモニタリングしながら強く攪拌した混合物に添加した。反応物は、加熱還流中に透明な溶液になった。3時間の還流後、混合物を室温に冷却した。AcOH (69.2 mmol) 水溶液 (3倍体積) を混合物に添加した。0℃で1時間の強い攪拌後、固体を濾過によって回収し、H₂Oでリンスした。湿ったケーキを高圧下で一定重量まで乾燥させて、8-クロロ-7-(2, 2-ジメトキシエトキシ)-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-キノン-4-オール (15 g、収率86%) を得た。

【0962】

【化 3 5 8】



10



20

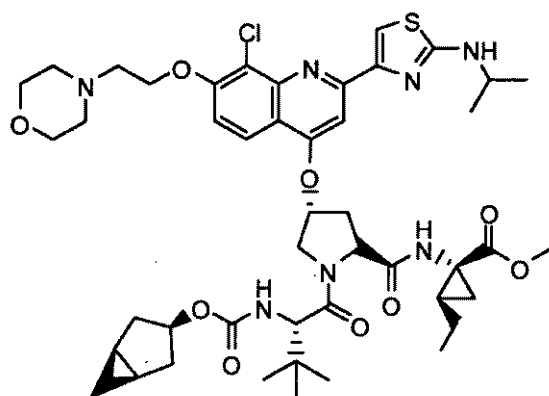
【 0 9 6 3】

【化 3 5 9】

1. H_2O 中 $\text{HOAc}/1.4\text{N HCl}$
(8:3); 60°C , 1時間

2. EtOAc/飽和 NaHCO_3

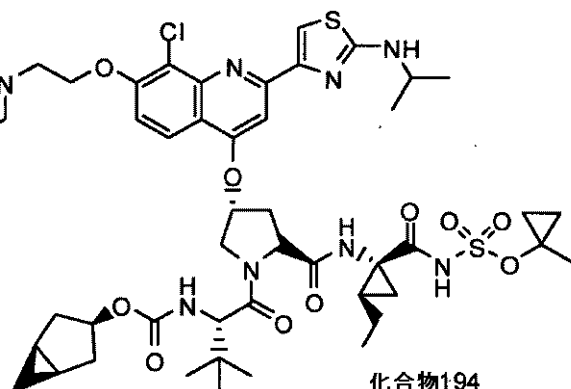
3. モルホリン
 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,
 HOAc (触媒), DCM,



30

1. LiOH

2. $\text{O}=\text{S}(=\text{O})_2$
 $\text{H}_2\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{Cyclopropyl}$
HATU, DIEA
DBU, DMF



40

50

1- { [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) -ピロリジン-2-カルボニル] アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを、室温で4N HClを含むジオキサン (300 mL) に溶解し、2時間攪拌した。次いで、真空下で濃縮し、ジクロロメタン (2×200 mL) での同時蒸発によって乾燥させた。残渣をEtOAc (600 mL) および飽和NaHCO₃水溶液 (1 L) に溶解した。これを強く攪拌した。10分後、炭酸ビスクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イルエステル2, 5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (41.4 g、173.1 mmol) を少しずつ添加した。得られていた混合物をさらに30分間攪拌した後、有機層を回収し、ブライン (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサンを使用したシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して、94.4 g (収率92%) の1- { [1- [2- (ビスクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブチリル] -4- (4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た。

【0964】

1- { [1- [2- (ビスクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブチリル] -4- (4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ) ピロリジン-2-カルボニル] アミノ} -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (15 g、35 mmol) および8-クロロ-7- (2, 2-ジメトキシエトキシ) -2- (2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル) -キノン-4-オール (27.5 g、38.5 mmol) の混合物を含むNMP (200 mL) に、炭酸セシウム (25.1 g、77 mmol) を添加した。混合物を65℃で5時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、EtOAc (600 mL) および3% LiCl水溶液 (600 mL) を混合物に添加した。有機層を3% LiCl水溶液 (1×600 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、黄色固体として1- ({1- [2- (ビスクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブチリル] -4- [8-クロロ-7- (2, 2-ジメトキシエトキシ) -2- (2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル) -キノン-4-イルオキシ] ピロリジン-2-カルボニル} アミノ) -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た (23.6 g、収率75%)。LCMS実測値900.1 [M+H]⁺。

【0965】

1- ({1- [2- (ビスクロ [3. 1. 0] ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブチリル] -4- [8-クロロ-7- (2, 2-ジメトキシエトキシ) -2- (2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル) -キノン-4-イルオキシ] ピロリジン-2-カルボニル} アミノ) -2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (23.6 g、26 mmol) を氷酢酸 (200 mL) に溶解し、1.4N HCl水溶液 (75 mL) を溶液に添加した。混合物を60℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して溶媒を除去し、その後にトルエン (2回) で同時蒸発させて残存する酢酸を除去した。次いで、残渣を、CO₂発生をモニタリングしながらEtOAc (500 mL) および飽和NaHCO₃水溶液に溶解した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣を高圧下で1時間さらに乾燥させ、これをさらに精製せずに次の工程で使した。粗物質をCH₂Cl₂ (360 mL) に溶解し、0℃でモルホリン (3.4 g、39 mmol) およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (7.2 g、34 mmol) を混合物に添加した。次いで、氷酢酸 (0.47 g、7.8 mmol) を混合物に滴下した。0℃で10分間で反応を完了させた。飽和NaHCO₃水溶液を添加して、反応を停止させた。さらに20分間の攪拌後、有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、黄色固体として1- ({1- [2- (ビスクロ [3. 1. 0] ヘク

10

20

30

40

50

スー3-イルオキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブチリル]-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)キノリン-4-イルオキシ]ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを得た(12 g、収率50%)。LCMS実測値924.63 [M+H]⁺。

【0966】

1-({1-[2-(ビスクロ[3.1.0]ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブチリル]-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)キノリン-4-イルオキシ]ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル(12 g、13 mmol)をTHF(200 ml)に溶解し、LiOH(11 g、260 mmol)水溶液(200 ml)を添加し、その後にMeOH(200 ml)を添加した。混合物の攪拌を室温で20時間保持した。反応完了の際に、0℃で4N HCl水溶液を添加してpH7に調整した。混合物をEtOAc(2×400 ml)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、黄色固体として1-({1-[2-(ビスクロ[3.1.0]ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブチリル]-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸を得た(11 g、収率93%)。LCMS実測値911.52 [M+H]⁺。

【0967】

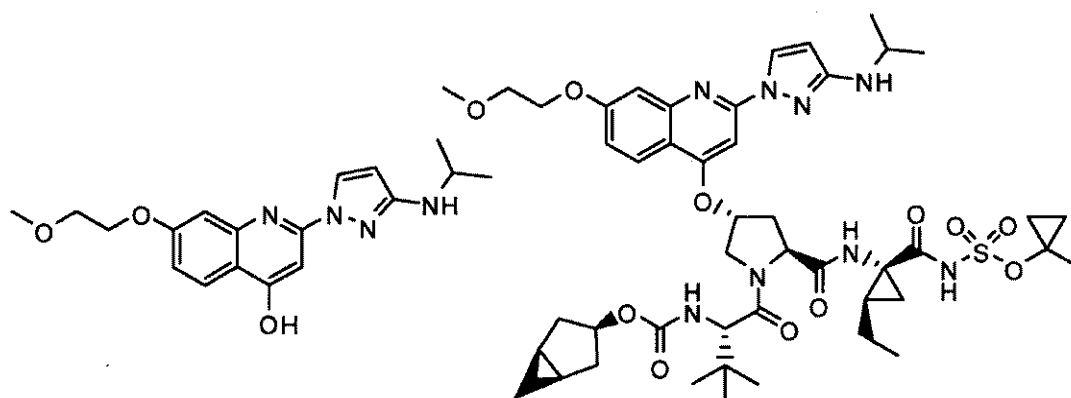
化合物194を、1-({1-[2-(ビスクロ[3.1.0]ヘクス-3-イルオキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブチリル]-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル}-アミノ)-2-エチル-シクロプロパンカルボン酸(0.20 g、0.22 mmol)から出発し、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(0.066 g、0.44 mmol)の使用を除いて規模に応じて調整した実施例2に記載の方法にしたがって調製して、0.86 g(収率37%)の化合物194を得た。¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ 7.99(m, 1H); 7.58(s, 1H); 7.46(s, 1H); 7.32(d, 1H); 6.86(d, 1H); 5.41(s, 1H); 4.73(m, 1H); 4.51(m, 3H); 4.41(d, 1H); 4.24(d, 1H); 4.10(d, 1H); 3.92(m, 1H); 3.86(m, 5H); 3.11(m, 4H); 2.56(m, 1H); 2.32(m, 1H); 2.04(m, 1H); 1.92(m, 1H); 1.76-1.40(m, 7H); 1.67(s, 3H); 1.40-1.14(m, 5H); 1.32(m, 6H); 1.02(m, 9H); 0.97(t, 3H); 0.66(s, 2H); 0.36(m, 2H)。LCMS実測値1044.9 [M+H]⁺。

【0968】

(実施例195)

【0969】

【化 3 6 0】



化合物 195

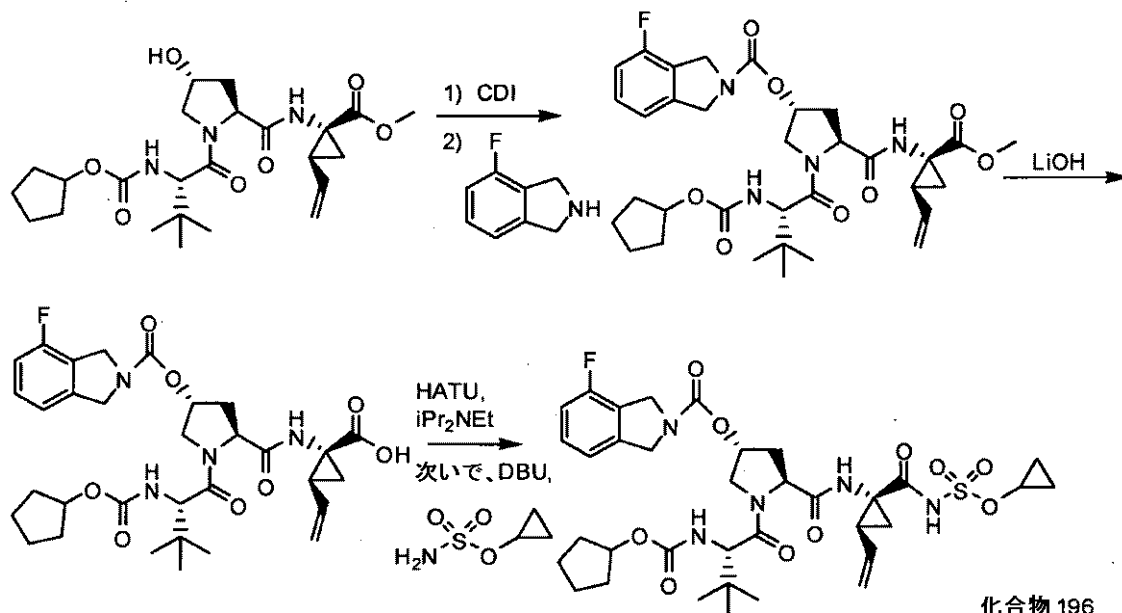
化合物 195 を、2-(3-イソプロピルアミノピラゾール-1-イル)-7-(2-メトキシエトキシ)-キノン-4-オールに 8-クロロ-7-(2,2-ジメトキシエトキシ)-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-キノン-4-オールを置き換え、規模に応じて調整した実施例 194 と同様に調整して、82 mg (収率 35%) の化合物 195 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.46 (m, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.25 (s, 2H); 7.02 (m, 1H); 6.89 (m, 1H, exchangeable); 5.98 (m, 1H); 5.48 (s, 1H); 4.77 (t, 1H); 4.55-4.44 (m, 2H); 4.27 (m, 1H); 4.25 (m, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.81 (m, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.45 (s, 3H); 2.64 (m, 1H); 2.29 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 1.97 (m, 1H); 1.76-1.48 (m, 6H); 1.68 (s, 3H); 1.47-1.15 (m, 5H); 1.29 (m, 6H); 1.03 (s, 9H); 0.96 (t, 3H); 0.68 (m, 2H); 0.41 (m, 2H)。LCMS 実測値 938.09 [M+H]⁺。

【0970】

(実施例 196)

【0971】

【化 3 6 1】



化合物 196

1- { [1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボニル]-アミノ} -2-ビニルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (530 mg、1.11 mmol) を CH_2Cl_2 (11 mL) に溶解し、CDI (234 mg、1.44 mmol) で処理した。室温で一晩の攪拌後、4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール (762 mg、5.56 mmol) を添加し、反応混合物を一晩攪拌した。次いで、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 、および飽和 NaCl 水溶液で連続的に洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (40→60% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-5- (1-メトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-3-イルエステル (563 mg、収率79%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.77 (bd, 1H), 6.92-7.27 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.55-4.85 (m, 5H), 4.26 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.40-1.65 (m, 5H), 1.02 (s, 9H)。LCMS 実測値 643.3 [M+H]⁺。

10

【0972】

20

4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-5- (1-メトキシカルボニル-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-ピロリジン-3-イルエステル (550 mg、0.86 mmol) を THF:MeOH: H_2O (1:1:1、8.7 mL) に溶解し、水酸化リチウム (180 mg、4.28 mmol) で処理した。2時間後に出発物質の完全な消費によって反応が完了したと判断し、この時点で、反応物を 1N HCl 水溶液中で中和した。有機相を EtOAc で抽出し、次いで、飽和 NaCl 水溶液中で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 5- (1-カルボキシ-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-3-イルエステル (540 mg、0.86 mmol) が得られ、これをさらに精製せずに次の反応で使用した。

30

【0973】

4-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸 5- (1-カルボキシ-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-3-イルエステル (160 mg、0.25 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、HATU (106 mg、0.28 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (53 μL 、0.30 mmol) を添加した。1.5時間の攪拌後、スルファミン酸シクロプロピルエステル (41 mg、0.24 mmol) および DBU (152 μL 、1.02 mmol) を添加し、反応物を一晩攪拌した。次いで、反応物を EtOAc で希釈し、1N HCl、飽和 NH_4Cl 水溶液、および飽和 NaCl 水溶液中で連続的に洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。逆相 HPLC (40→95% ACN/ H_2O -1% TFA) による精製により、化合物 196 (147 mg、収率77%) を得た。 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 9.12 (d, 1H), 6.94-7.32 (m, 3H), 5.69 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.66-4.85 (m, 6H), 4.34 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.81 (d, 1H), 2.40 (dd, 1H), 2.24 (q, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.85 (dd, 1H), 1.30-1.60 (m, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 実測値 747.9 [M+H]⁺

40

50

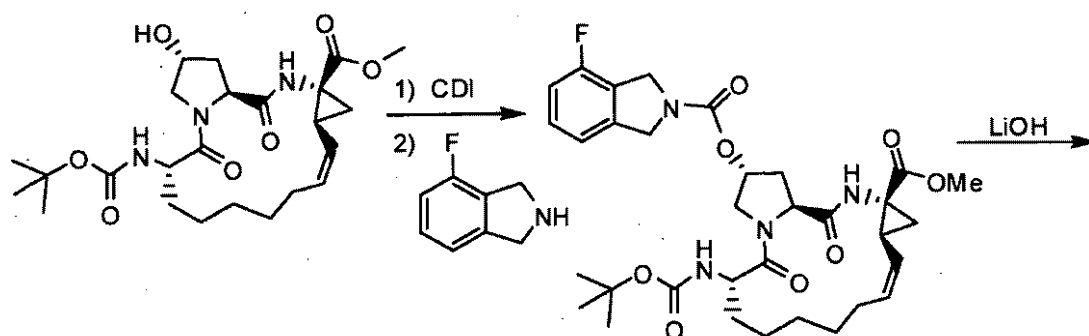
+。

【0974】

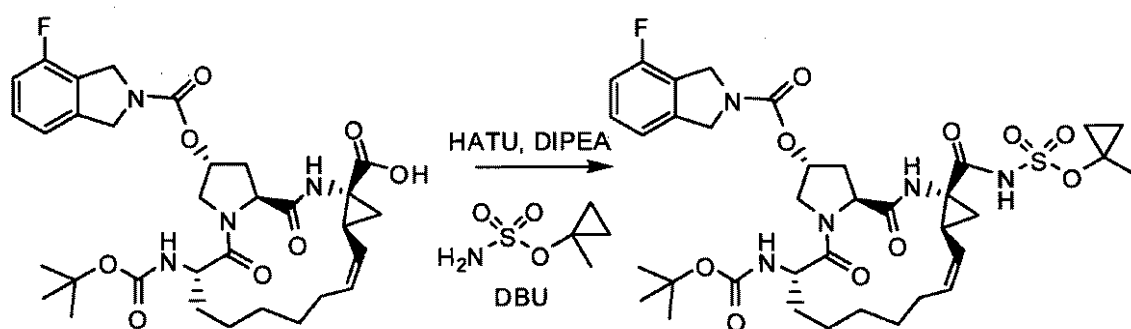
(実施例197)

【0975】

【化362】



10



20

化合物197

シクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a(5H)-カルボン酸、6-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-テトラデカヒドロ-2-ヒドロキシ-5,16-ジオキソ-,メチルエステル(1.00g、2.09mmol)を含む CH_2Cl_2 (20mL)の溶液に、CDI(372mg、2.29mmol)を添加した。室温で一晩の攪拌後、4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール(573mg、4.18mmol)およびDBU(0.937mL、6.27mmol)を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。次いで、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、1N HCl、飽和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 、および飽和NaCl水溶液で連続的に洗浄した。次いで、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ(40→60% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(916mg、収率68%)を得た。LCMS実測値642.8[M+H]⁺。

30

40

【0976】

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(916mg、1.43mmol)を含むTHF:MeOH: H_2O の1:1:1混合物(12mL)に、水酸化リチウム(299mg、41.96mmol)を添加した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、1N HClおよびブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗1

50

4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸を得た(910mg、収率100%)。LCMS実測値628.8[M+H]⁺。

【0977】

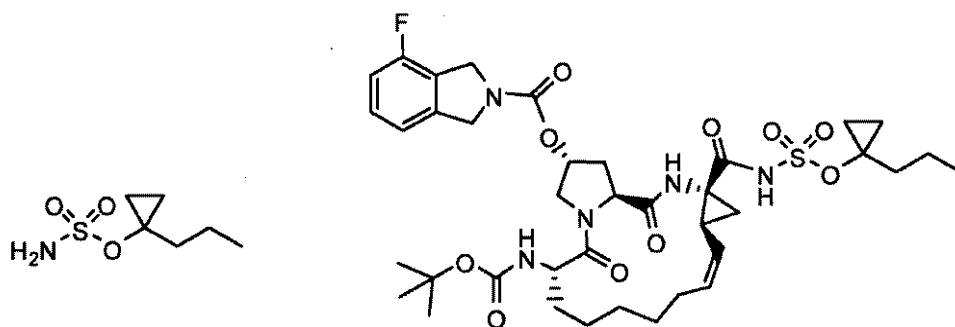
14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸(150mg、0.24mmol)を含むCH₂Cl₂(2.5mL)に、HATU(137mg、0.36mmol)およびDIPEA(0.063mL、0.36mmol)を添加した。室温で0.5時間の攪拌後、スルファミン酸1-メチル-シクロプロピルエステル(74mg、0.48mmol)およびDBU(0.144mL、0.96mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Clおよびブラインで洗浄した。残渣を逆相HPLC(30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA)によって精製して、化合物197(86mg、収率47%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.45(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.01(m, 1H), 5.66(m, 1H), 5.40(m, 1H), 5.13(t, 1H), 4.79-4.52(m, 6H), 4.06(m, 1H), 3.82(d, 1H), 2.68(m, 1H), 2.51-2.36(m, 2H), 1.75-1.15(m, 14H), 1.64(s, 3H), 1.11(s, 9H), 0.65(m, 2H)。LCMS実測値761.8[M+H]⁺。

【0978】

(実施例198)

【0979】

【化363】



化合物198

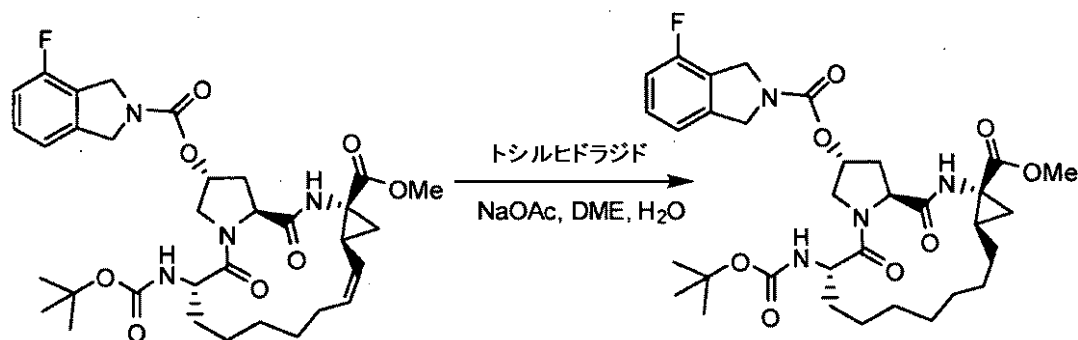
化合物198を、規模に応じて調整し、14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸(150mg、0.24mmol)から開始し、スルファミン酸1-プロピル-シクロプロピルエステル(86mg、0.48mmol)の使用を除いて実施例29に記載の方法にしたがって調製し、逆相HPLCによる精製後に化合物198を得た(95.1mg、収率50%)。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.65(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.13(d, 1H), 7.01(m, 1H), 5.66(q, 1H), 5.40(s, 1H), 5.12(t, 1H), 4.79-4.52(m, 6H), 4.06(m, 1H), 3.82(d, 1H), 2.68(m, 1H), 2.51-2.35(m, 2H), 2.00-1.94(m, 1H), 1.77-1.15(m, 17H), 1.11(s, 9H), 0.96(t, 3H), 0.67(m, 2H)。LCMS実測値789.8[M+H]⁺。

【0980】

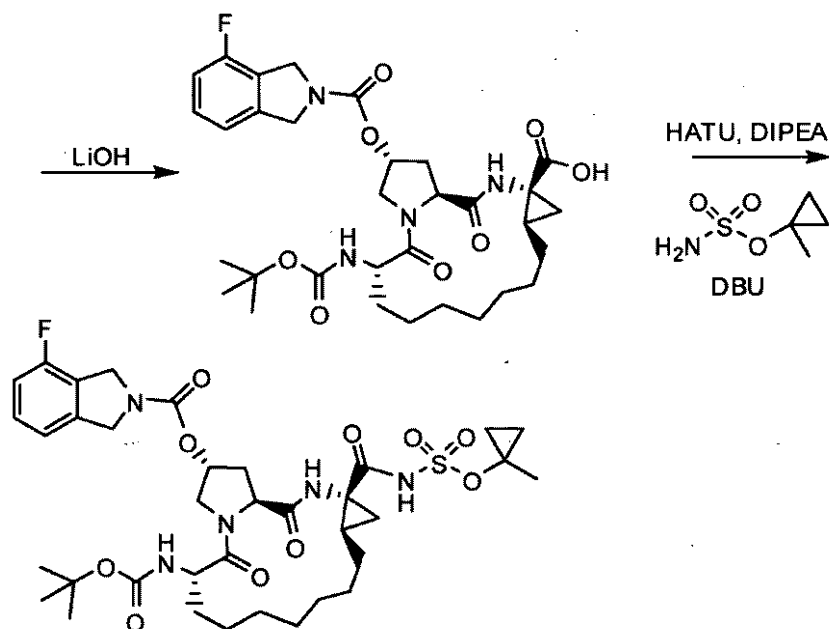
(実施例 199)

【0981】

【化364】



10



20

化合物 199

30

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(392mg、0.61)を含むDME(3mL)および水(1mL)に、トシルヒドラジド(682mg、3.66mmol)および酢酸ナトリウム(600mg、7.32mmol)を添加した。反応物を95℃に加熱し、1時間攪拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ(40→60% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(319mg、収率81%)を得た。LCMS実測値644.8[M+H]⁺。

40

【0982】

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2,15-ジオキソ-3,16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル(319mg、0.49mmol)を含むTHF:MeOH:H₂Oの1:1:1混合物(

50

6 mL) に、水酸化リチウム (104 mg、2.47 mmol) を添加した。得られたスラリーを室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc で希釈し、1 N HCl およびブラインで洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ [14.3.0.04, 6] ノナデカン-4-カルボン酸 (300 mg、収率 97%) を得た。LCMS 実測値 630.8 [M+H]⁺。

【0983】

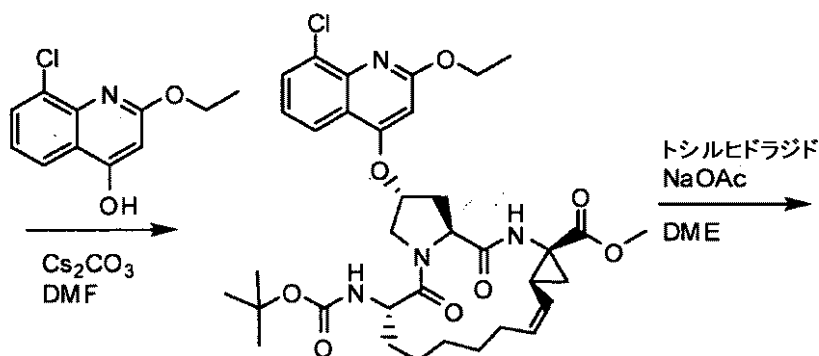
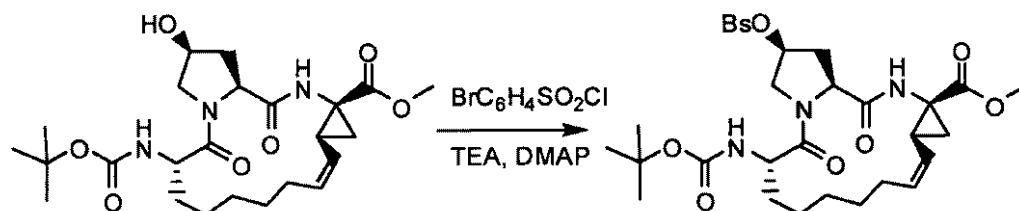
14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(4-フルオロ-1, 3-ジヒドロイソインドール-2-カルボニルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ [14.3.0.04, 6] ノナデカン-4-カルボン酸 (150 mg、0.24 mmol) を含む DMF (2.5 mL) に、HATU (137 mg、0.36 mmol) および DIPEA (0.063 mL、0.36 mmol) を添加した。室温で 0.5 時間の攪拌後、スルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステル (74 mg、0.48 mmol) および DBU (0.144 mL、0.96 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、EtOAc で希釈し、1 N HCl、飽和 NH₄Cl 水溶液、およびブラインで洗浄した。粗残渣を逆相 HPLC (30→90% MeCN/H₂O/0.1% TFA) によって精製して、化合物 199 (79 mg、収率 45%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.93 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.80-4.68 (m, 4H), 4.60 (q, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.75-1.20 (m, 18H), 1.66 (s, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.70 (m, 2H)。LCMS 実測値 763.8 [M+H]⁺。

【0984】

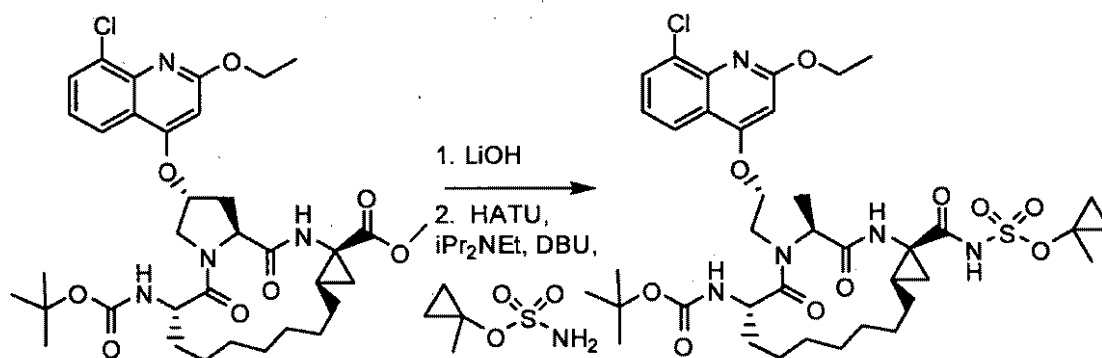
(実施例 200)

【0985】

【化 3 6 5】



10



20

化合物 200

30

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-ヒドロキシ-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸メチルエステル (Org. Lett. 2004, 6(17), 2901に記載の方法によって合成)を、規模に応じて調整した実施例1に記載の方法によってプロシラートに変換した(570mg、54%)。LCMS実測値697.7 [M+H]⁺。

【0986】

14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデク-7-エン-4-カルボン酸メチルエステルを、規模に応じて調整した実施例138に記載の方法にしたがって合成して、所望のアリールエーテル大環状分子(472mg、84%)を得た。LCMS実測値685.1 [M+H]⁺。

40

【0987】

飽和大環状分子を、規模に応じて調整した実施例20に記載の方法にしたがって還元して、完全飽和した14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(8-クロロ-2-エトキシキノ-4-イルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-4-カルボン酸メチルエステルを得た。LCMS実測値687.1 [M+H]⁺。

【0988】

化合物200を、化合物29の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(8-

50

クロロ-2-エトキシ-キノン-4-イルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-4-カルボン酸メチルエステルを処理し、逆相HPLCによる精製後に化合物200(150mg、58%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.96(s, 1H), 8.06(d, 1H), 7.73(d, 1H) 7.23(t, 1H), 6.54(d, 1H), 5.47(b r s, 1H), 4.77(dd, 1H), 4.61(m, 3H), 4.20(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 2.74(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.2-1.8(m, 22H), 1.68(s, 3H), 1.28(s, 9H), 0.72(m, 2H)。LCMS実測値806.0 [M+H]⁺。

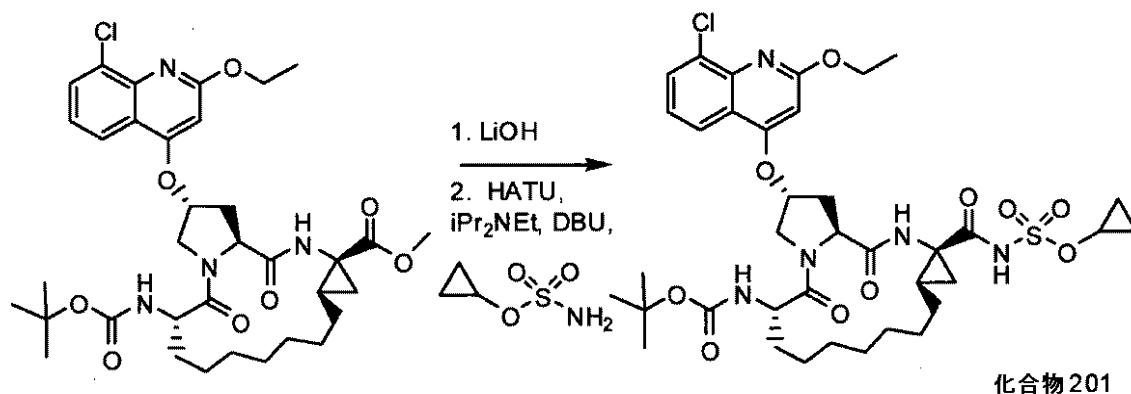
【0989】

10

(実施例201)

【0990】

【化366】



20

化合物201を、化合物27の合成について記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で14-tert-ブトキシカルボニルアミノ-18-(8-クロロ-2-エトキシ-キノン-4-イルオキシ)-2, 15-ジオキソ-3, 16-ジアザトリシクロ[14.3.0.04,6]ノナデカン-4-カルボン酸メチルエステルを処理して、化合物201(65mg、26%)を得た。¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 8.94(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.73(d, 1H) 7.25(t, 1H), 6.54(d, 1H), 5.46(b r s, 1H), 4.77(dd, 1H), 4.61(m, 3H), 4.29(m, 1H), 4.20(dd, 1H), 4.03(dd, 1H), 2.75(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.3-1.8(m, 20H), 1.18(s, 9H), 0.94(m, 2H), 0.72(m, 2H)。LCMS実測値792.0 [M+H]⁺。

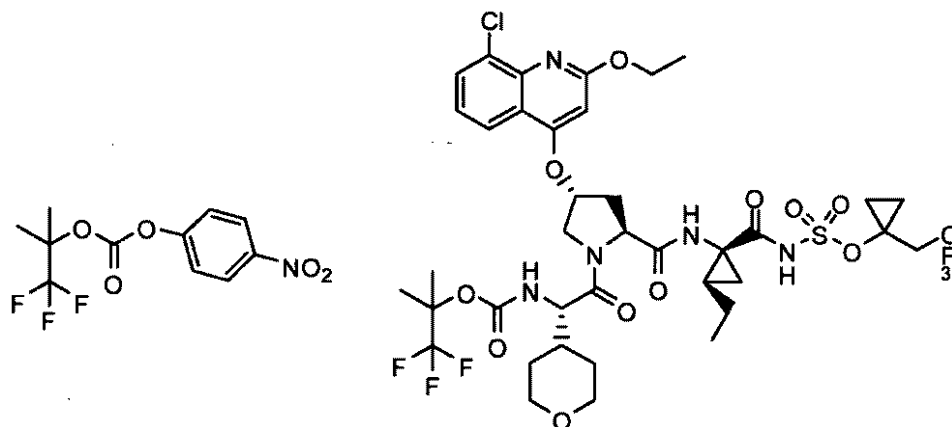
30

【0991】

(実施例202)

【0992】

【化 3 6 7】



化合物 202

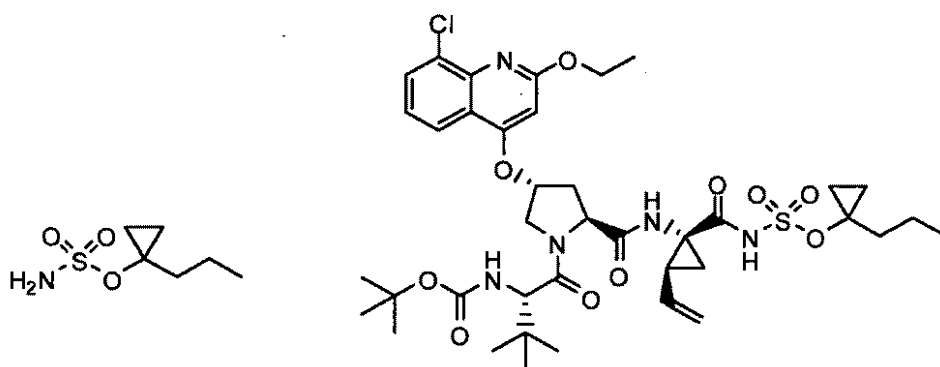
化合物 202 を、実施例 77 に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で化合物 170 (100 mg、0.11 mmol) を処理して、化合物 202 (85 mg、80%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 9.34 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.06–3.87 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.76–1.18 (m, 18H), 1.10 (m, 3H), 0.95 (m, 6H)。LCMS 実測値 945 [M+H]⁺。

【0993】

(実施例 203)

【0994】

【化 3 6 8】



化合物 203

化合物 203 を、スルファミン酸 1-プロピル-シクロプロピルエステルにスルファミン酸 1-メチル-シクロプロピルエステルを置き換え、規模に応じて適切に調整した実施例 29 に記載の方法にしたがって調製した。化合物を、逆相 HPLC を使用して精製して、無定形白色固体として 142.9 mg (57%) の化合物 203 を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.94 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.20 (m, 1H); 6.47 (s, 1H); 5.68 (m, 1H); 5.37 (s, 1H); 5.26 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 4.51 (m, 4H); 4.18 (s, 1H); 4.02 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 1.79 (m, 2H); 1.54 (m, 1H); 1.41 (m, 5H); 1.21 (m, 11H); 0.99 (s, 9H); 0.92 (m, 5H); 0.64 (s, 2H)。LCMS

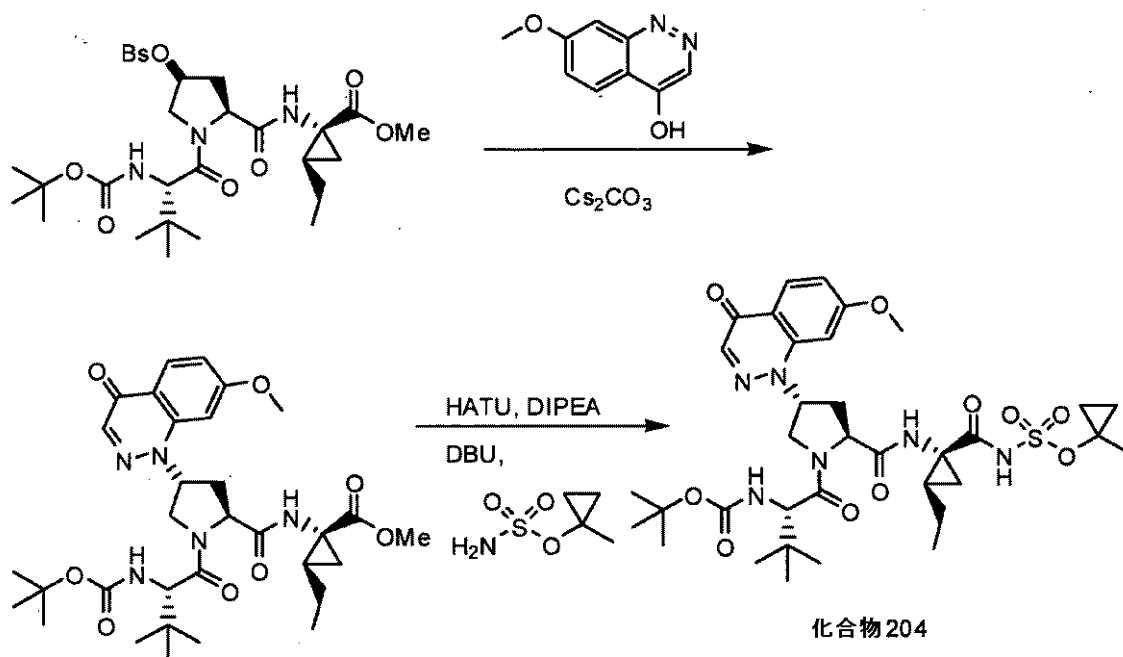
実測値 820.0 [M+H]⁺。

【0995】

(実施例 204)

【0996】

【化369】



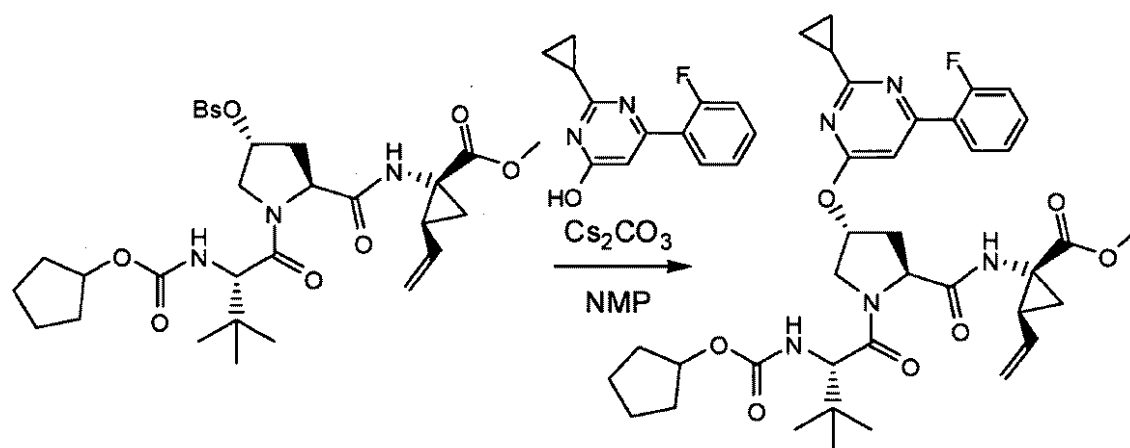
化合物 204 を、実施例 14 に記載の方法にしたがって調製した。7-メトキシシン
ノリン-4-オール (229 mg、1.30 mmol)、スルファミン酸 1-メチル-シ
クロプロピルエステル (50 mg、0.33 mmol) の使用を除いて規模に応じて調整
した同一条件下で 1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-
tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-ブチリル) -ピロリジン-2-
カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (8
00 mg、1.16 mmol) を処理し、メチルエステルを 40℃ で 3 時間加水分解して
、化合物 204 (50 mg、8%) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz)
δ 9.12 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.15 (s
, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.
51 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.77 (m, 1H
) , 2.49 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.50-1.62 (m, 3H),
1.30 (s, 9H), 1.29 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (m,
3H), 0.67 (m, 2H)。

【0997】

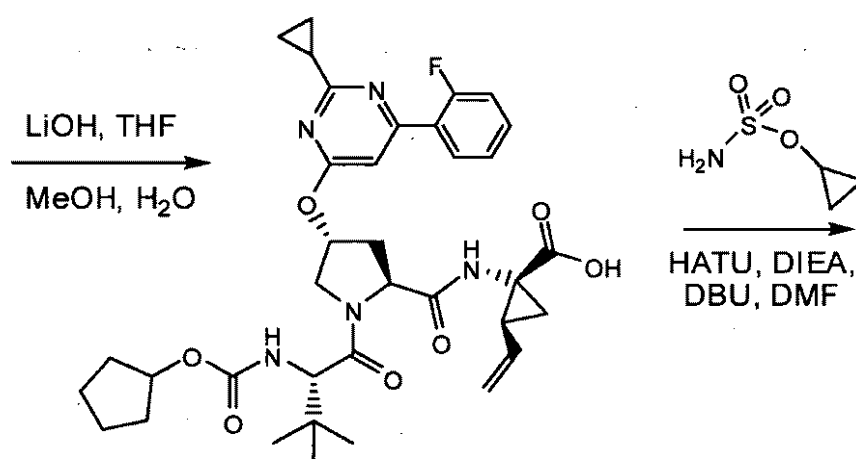
(実施例 205)

【0998】

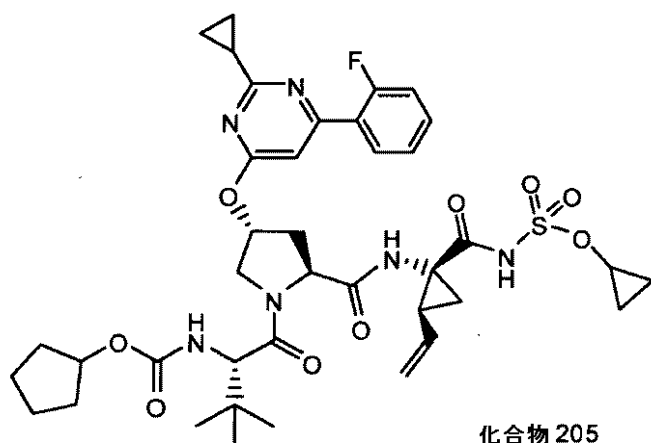
【化 3 7 0】



10



20



30

化合物 205

40

丸底フラスコに、1- { [4- (4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (150 mg、0.21 mmol)、1.5 ml NMP、2-シクロプロピル-6- (2-フルオロフェニル) -ピリミジン-4-オール (48 mg、0.21 mmol)、 Cs_2CO_3 (102.6 mg、0.31 mmol) を充填し、一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、アリールエーテルを得て、これを次の反応でそのまま使用した。LCMS実測値 692.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0999】

50

1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) - 4- [2-シクロプロピル-6- (2-フルオロフェニル) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) - 2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (100 mg、0.14 mmol) を含む 5 ml THF、2 ml メタノール、および 2 ml 水に、水酸化リチウム (10 mg、0.41 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで、1 N HCl で反応を停止させ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を逆相 HPLC によって精製して、所望の酸 (2 工程で 71.8 mg、51 %)。LCMS 実測値 678.10 [M+H]⁺。

【1000】

10

化合物 204 を、実施例 27 に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- ({ 1- (2-シクロペンチルオキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチルブチリル) - 4- [2-シクロプロピル-6- (2-フルオロフェニル) -ピリミジン-4-イルオキシ] -ピロリジン-2-カルボニル } -アミノ) - 2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸を処理して、所望の生成物 (1.5 mg、2 %) を得た。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz, 診断ピーク) δ 9.27 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 0.93 (m, 2H), 0.75 (m, 2H); LCMS 実測値 797.11 [M+H]⁺。

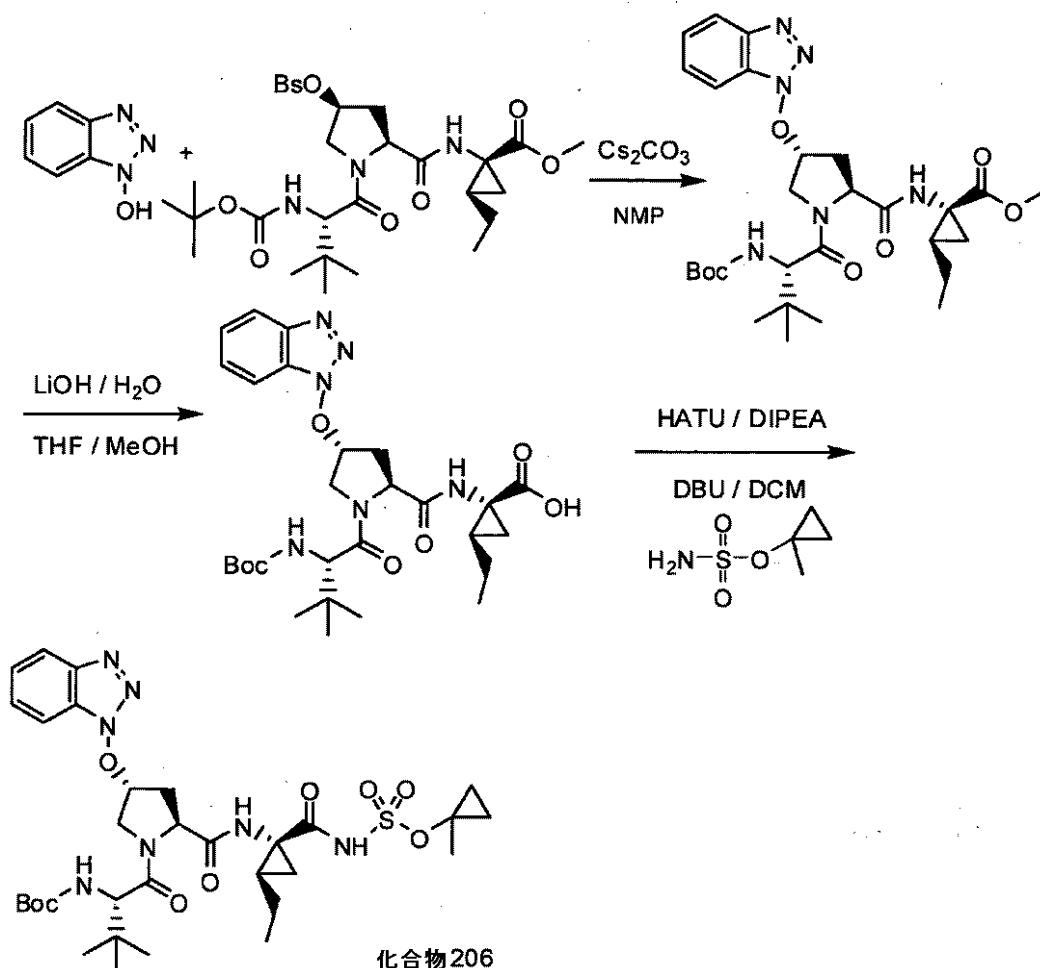
【1001】

20

(実施例 206)

【1002】

【化371】



ベンゾトリアゾール-1-オール (68 mg、0.5 mmol) を NMP (2.5 mL

50

に溶解し、 Cs_2CO_3 (245 mg、0.75 mmol) で処理し、その後に 1- { [4- (4-ブromo-ベンゼンスルホニルオキシ) -1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (345 mg、0.5 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ に 16 時間加熱し、その後、反応物を室温に冷却し、5% LiCl 水溶液で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (75~95% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アリールエーテル (253 mg、86%) を得た。LCMS 実測値 588 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 10

【1003】

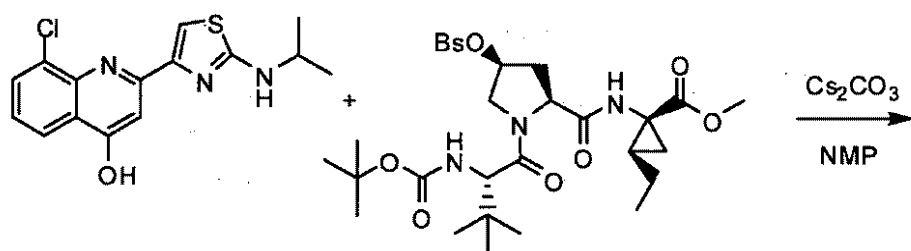
化合物 205 を、実施例 29 に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1- { [4- (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) -1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3, 3-ジメチル-ブチル) -ピロリジン-2-カルボニル] -アミノ} -2-エチル-シクロプロパンカルボン酸メチルエステルを処理し、逆相 HPLC 精製後に化合物 206 (164 mg、72%) を得た。 ^1H MNR (300 MHz, CD_3OD) : δ 9.36 (s, 1H), δ 8.01 (d, 1H), δ 7.90 (d, 1H), δ 7.65 (m, 1H), δ 7.50 (m, 1H), δ 5.52 (s, 1H), δ 4.67 (m, 1H), δ 4.48 (m, 1H), δ 4.32 (s, 1H), δ 4.08 (m, 1H), δ 2.63 (m, 1H), δ 2.21 (m, 1H), δ 1.70-0.99 (m, 33H), δ 0.70 (m, 2H)。LCMS 実測値 707 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 20

【1004】

(実施例 207)

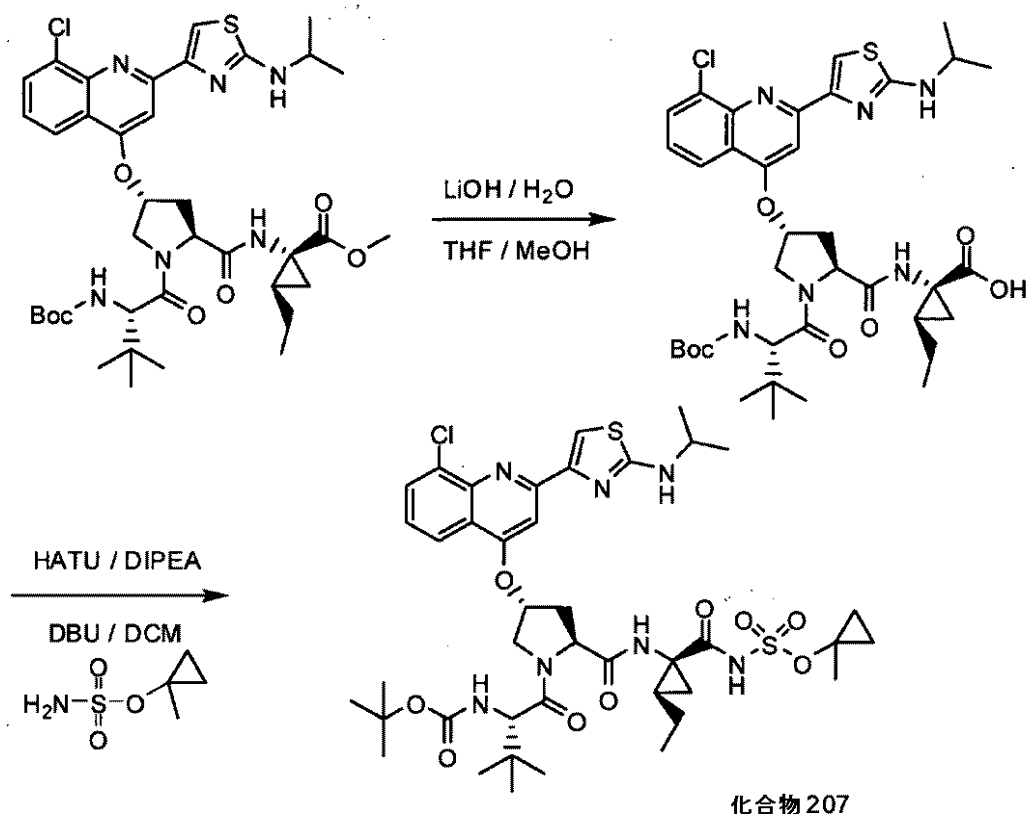
【1005】

【化 372】



【1006】

【化 3 7 3】



8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-キノン-4-オール (50 mg, 0.16 mmol) を NMP (1 mL) に溶解し、 Cs_2CO_3 (76 mg, 0.23 mmol) で処理し、その後に 1-{[4-(4-ブromo-ベンゼンホルニルオキシ)-1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステル (129 mg, 0.23 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ に 16 時間加熱し、その後、反応物を室温に冷却し、5% LiCl 水溶液で希釈した。溶液を EtOAc で抽出し、飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去後、粗生成物をシリカでのカラムクロマトグラフィ (75~95% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、アリールエーテル (97 mg, 81%) を得た。LCMS 実測値 772 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 30

【1007】

化合物 207 を、実施例 29 に記載の方法にしたがって調製した。規模に応じて調整した同一条件下で 1-({1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチルブチリル)-4-[8-クロロ-2-(2-イソプロピルアミノチアゾール-4-イル)-キノン-4-イルオキシ]-ピロリジン-2-カルボニル} -アミノ)-2-エチルシクロプロパンカルボン酸メチルエステルを処理し、逆相 HPLC 精製後に化合物 207 (12 mg, 62%) を得た。LCMS 実測値 892 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.23 (s, 1H), δ 7.50 (d, 1H), δ 7.31 (d, 1H), δ 7.21 (m, 1H), δ 5.86 (m, 1H), δ 5.47 (m, 2H), δ 4.61-3.84 (m, 5H), δ 2.62 (m, 1H), δ 2.33 (m, 1H), δ 1.69-0.99 (m, 40H), δ 0.69 (m, 2H)。 40

【1008】

生物学的アッセイ

NS3 酵素の力価：精製 NS3 プロテアーゼを NS4A ペプチドと複合体化し、次いで、化合物の連続希釈物 (溶媒として DMSO を使用) とインキュベートした。二重標識ペ 50

プチド基質の添加によって反応を開始させ、得られた動的な蛍光増加を測定する。速度データの非線型回帰を行って IC_{50} を計算する。遺伝子型 1b プロテアーゼに対する活性を最初に試験する。遺伝子型 1b に対して得られた力価に応じて、さらなる遺伝子型 (1a、2a、3) および／またはプロテアーゼインヒビター耐性酵素 (D168Y、D168V、または A156T 変異体) を試験することができる。BILN-2061 を、全アッセイ中のコントロールとして使用する。代表的な本発明の化合物を本アッセイで評価し、典型的には、約 $1\mu\text{m}$ 未満の IC_{50} 値を有することが見い出された。

【1009】

レプリコンの力価および細胞傷害性：Huh-1uc 細胞 (Bartenschlager の I3891uc-ubi-neo/NS3-3'/ET 遺伝子型 1b レプリコンを安定に複製する) を、化合物の連続希釈物 (溶媒として DMSO を使用) で 72 時間処理する。レプリコンのコピー数を生物発光によって測定し、非線型回帰を行って EC_{50} を計算する。同一の薬物希釈物で処理した並行プレートを、Promega Cell Titer-Glo 細胞生存アッセイを使用して細胞傷害性についてアッセイする。1b レプリコンに対して達成された力価に応じて、化合物を遺伝子型 1a レプリコンおよび／または D168Y または A156T 変異をコードするインヒビター耐性レプリコンに対して試験することができる。BILN-2061 を、全アッセイ中のコントロールとして使用する。代表的な本発明の化合物を本アッセイで評価し、典型的には、約 $5\mu\text{m}$ 未満の EC_{50} 値を有することが見い出された。

【1010】

レプリコン力価に及ぼす血清タンパク質の影響

生理学的濃度のヒト血清アルブミン (40mg/mL) または α 酸糖タンパク質 (1mg/mL) を補足した通常の細胞培養場培地 (DMEM+10% FBS) 中でレプリコンアッセイを行う。ヒト血清タンパク質の存在下での EC_{50} を、通常培地中の EC_{50} と比較して、力価の変化倍率 (fold shift) を決定する。

【1011】

酵素選択性：哺乳動物プロテアーゼ (ブタ膵臓エラスターゼ、ヒト白血球エラスターゼ、プロテアーゼ 3、およびカテプシン D が含まれる) の阻害を、各酵素のそれぞれの基質についての K_m で測定する。各酵素の IC_{50} を NS3-1b プロテアーゼを使用して得た IC_{50} と比較して選択性を計算する。代表的な本発明の化合物は、活性を示した。

【1012】

MT-4 細胞の細胞傷害性：MT-4 細胞を、化合物の連続希釈物で 5 日間処理する。細胞生存性を、Promega Cell Titer-Glo アッセイを使用して処理期間の終了時に測定し、非線型回帰を行って CC_{50} を計算する。

【1013】

EC_{50} での細胞に関連する化合物濃度：Huh-1uc 培養物を、 EC_{50} と同濃度の化合物とインキュベートした。複数の時点で (0~72 時間)、細胞を冷培地で 2 回洗浄し、85% アセトニトリルで抽出した。各時点での培地サンプルも抽出する。細胞および培地抽出物を LC/MS/MS によって分析して、各画分中の化合物のモル濃度を決定する。代表的な本発明の化合物は活性を示した。

【1014】

溶解性および安定性：安定性を、 10mM の DMSO 保存液のアリコートを取り、総 DMSO 濃度 1% を使用して試験液 (PBS (pH 7.4) および 0.1N HCl (pH 1.5)) 中に最終濃度 $100\mu\text{M}$ の化合物を調製することによって決定する。試験液を、浸透しながら室温で 1 時間インキュベートする。次いで、溶液を遠心分離し、回収した上清を HPLC/UV でアッセイする。溶解性を、定義された試験液中で検出された化合物の量を同一濃度の DMSO 中で検出された量と比較することによって計算する。PBS との 37°C で 1 時間のインキュベーション後の化合物の安定性も決定する。

【1015】

凍結保存されたヒト、イヌ、およびラットの肝細胞における安定性：各化合物を、肝細胞

10

20

30

40

50

胞懸濁液（100 μl、80,000細胞／ウェル）中にて37℃で1時間までインキュベートする。凍結保存された肝細胞を、無血清インキュベーション培地中で再構成する。懸濁液を、96ウェルプレートに移す（50 μl／ウェル）。化合物を、インキュベーション培地中で2 μMに希釈し、次いで、肝細胞懸濁液に添加してインキュベーションを開始する。インキュベーション開始から0、10、30、および60分後にサンプルを取り、0.3%ギ酸を含む90%アセトニトリル／10%水からなる混合物で反応を停止させる。各サンプル中の化合物濃度を、LC／MS／MSを使用して分析する。肝細胞懸濁液中の化合物の消失半減期を、濃度－時間データを単相性（monophasic）指数方程式に当てはめることによって決定する。データをスケールアップして、固有の肝臓クリアランスおよび／または総肝臓クリアランスも示す。

10

【1016】

ヒト、イヌ、およびラット由来の肝臓S9画分における安定性：各化合物を、S9懸濁液（500 μl、3mgタンパク質／mL）中にて37℃で1時間までインキュベートする（n=3）。化合物をS9懸濁液に添加して、インキュベーションを開始する。インキュベーション開始から0、10、30、および60分後にサンプルを取る。各サンプル中の化合物濃度を、LC／MS／MSを使用して分析する。S9懸濁液中の化合物の消失半減期を、濃度－時間データを単相性指数方程式に当てはめることによって決定する。

【1017】

Caco-2透過性：化合物を、契約業者（contract service）（Absorption Systems, Exton, PA）がアッセイした。契約業者に内容を知らせずに化合物を提供する。順方向（AからB）および逆方向（BからA）の両方の透過性を測定する。Caco-2単層を、12ウェルCostar Transwell（登録商標）プレート中のコラーゲンコーティングした微小孔性ポリカーボネート膜上でコンフルエンスまで成長させる。化合物を、順方向透過性（AからB）については頂端側に投与し、逆方向透過性（BからA）については基底外側に投与した。細胞を、5%

20

CO₂を含む加湿インキュベーター中にて37℃でインキュベートする。インキュベーションの開始時ならびにインキュベーションの1時間後および2時間後に、受け取りチャンバー（receiver chamber）から200 μLアリコートを取り、新鮮なアッセイ緩衝液と交換する。各サンプル中の化合物濃度を、LC／MS／MSで決定する。見かけ上の透過性（Papp）を計算する。

30

【1018】

血漿タンパク質の結合：

血漿タンパク質の結合を、平衡透析によって測定する。各化合物は、最終濃度2 μMでブランク血漿にスパイクされる。スパイクされた血清およびリン酸緩衝液を、アセンブリした透析セルの反対側に入れ、次いで、37℃の水浴中でゆっくり回転させる。インキュベーション後、血漿およびリン酸緩衝液中の化合物濃度を決定する。非結合率を、以下の式を使用して計算する。

【1019】

【数1】

$$\text{非結合率(\%)} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

40

式中、C_fおよびC_bは、それぞれ、透析後の緩衝液濃度および血漿濃度として決定した遊離濃度および結合濃度である。

【1020】

CYP450プロファイリング：

各化合物を、NADPHの存在下および非存在下で5つの各組換えヒトCYP450酵素（CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6、およびCYP2C19が含まれる）とインキュベートする。連続サンプルを、インキュベーションの開始時なら

50

びにインキュベーションの5、15、30、45、および60分後のインキュベーション混合物から取る。インキュベーション混合物中の化合物濃度を、LC/MS/MSで決定する。各時点でインキュベーション後に残存する化合物の比率を、インキュベーション開始時のサンプルとの比較によって計算する。

【1021】

ラット、イヌ、サル、およびヒトの血漿における安定性：

化合物を、血漿（ラット、イヌ、サル、またはヒト）中にて37℃で2時間までインキュベートする。化合物を、最終濃度1および10 µg/mLで血漿に添加する。化合物添加から0、5、15、30、60、および120分後にアリコートを取る。各時点での化合物および主な代謝産物の濃度を、LC/MS/MSによって測定する。

10

【1022】

全ての刊行物、特許、および特許書類は、個別に参考として援用されるかのように本明細書中で参考として援用される。本発明は、種々の特定の実施形態および好ましい実施形態および技術を参照して記載されている。しかし、本発明の精神および範囲を保持しながら多数の変更形態および修正形態を得ることができると理解すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	45/06	(2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	47/48	(2006.01)	A 6 1 K	47/48	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/7056	(2006.01)	A 6 1 K	31/7056	

- (72)発明者 コーテル, ジェロミー ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94065, レッドウッド シティ, バルティック サークル 701 ナンバー719
- (72)発明者 リンク, ジョン オー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, プロスペクト アベニュー 74
- (72)発明者 シュローダー, スコット ディー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア, フォスター シティ, カタマラン ストリート 817 ナンバー2
- (72)発明者 タイラー, ジェイムス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94010, バーリンゲーム, ベイズウォーター アベニュー 812, アpartment 1
- (72)発明者 ツェー, ウィンストン シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, サン マテオ, ショアライン ドライブ 1128
- (72)発明者 ビビアン, ランダール ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, サン マテオ, ビア ビスタ 1430
- (72)発明者 ヤン, チェンユー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, エル カーメロ アベニュー 338

審査官 伊藤 佑一

- (56)参考文献 国際公開第2007/009109 (WO, A1)
国際公開第2004/032827 (WO, A1)
国際公開第2007/044933 (WO, A1)
国際公開第2006/020276 (WO, A1)
国際公開第2004/094452 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00-5/12

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS (STN)

WPI