(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-530920
(P2024-530920A)
(43)公表日　令和6年8月27日(2024.8.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 207/26 (2006.01)		C07D	207/26	CSP　4C086
C07D 401/12 (2006.01)		C07D	401/12	
A61K 31/4015(2006.01)		A61K	31/4015	
A61K 31/454 (2006.01)		A61K	31/454	
A61K 31/45 (2006.01)		A61K	31/45	

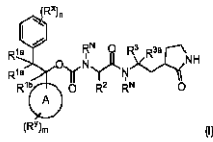
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全287頁）　最終頁に続く

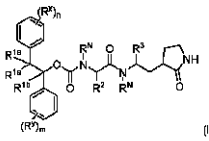
(21)出願番号　特願2024-506604(P2024-506604)
(86)(22)出願日　令和4年8月3日(2022.8.3)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月27日(2024.3.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/039233
(87)国際公開番号　WO2023/014758
(87)国際公開日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(31)優先権主張番号　63/228,908
(32)優先日　令和3年8月3日(2021.8.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

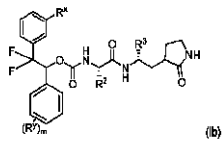
(71)出願人　517333222
コクリスタル ファーマ，インコーポレイテッド
ＣＯＣＲＹＳＴＡＬ　ＰＨＡＲＭＡ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 ９８０１１ ワシントン州，ボセル，ノース クリーク パークウェイ １９８０５
１９８０５ Ｎｏｒｔｈ Ｃｒｅｅｋ Ｐａｒｋｗａｙ，Ｂｏｔｈｅｌｌ，ＷＡ ９８０１１ Ｕ．Ｓ．Ａ．
(74)代理人　100077012
弁理士　岩谷 龍
(72)発明者　ジェイコブソン，イリーナ，シー．
アメリカ合衆国 ９８０７４ ワシントン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　コロナウイルスに対する阻害剤

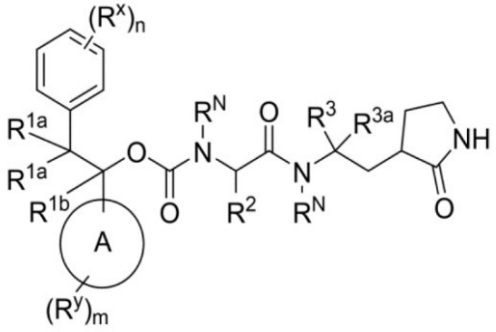
(57)【要約】
式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物と、生体試料又は患者におけるノロウイルス及びコロナウイルスの複製を阻害する方法、生体試料又は患者におけるノロウイルス又はコロナウイルスの量を低減させる方法、並びに患者におけるノロウイルス及びコロナウイルスを治療する方法であって、上記生体試料又は患者に、安全かつ有効な量の式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法と、におけるそれらの使用が提供される。
【化】


(I)


(Ia)


(Ib)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の構造を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、
【化１】



（Ｉ）

、
式中、
各Ｒ^{N}が、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{1a}が、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルキルであるか、
又は、両方のＲ^{1a}が、それらが結合している炭素とともに、任意選択で、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{N}で置換される、スピロＣ$_{3-6}$カルボシクリル若しくはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有するスピロ４～８員のヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{1b}が、水素、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、
ｎが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{x}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル、又はＣ$_{6-10}$アリールであり、前記アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、
ｍが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{y}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、前記アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、
Ｒ^{3}が、ＣＮ、ＳＯ$_{3}$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＰＯ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{2}$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨ、ＣＨＯ、又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂであり、Ｂが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、前記カルボシクリル又はヘテロシクリルが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されており、
Ｒ^{3a}が、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
環Ａが、Ｃ$_{6-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、又は１つの窒素ヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールであり、
但し、各Ｒ^{1a}が、水素であるか、又は各Ｒ^{1a}が、メチルであり、環Ａが、フェニルであり、ｍが、０若しくは１であり、Ｒ^{y}が、ハロであり、ｎが、１である場合、Ｒ^{x}が、クロロ以外であり、
但し、前記化合物が、
１，２－ジフェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－

オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（２－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ｍ－トリル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－

（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ｍ－トリル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１

－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（ジエチルアミノ）－３，４－ジオキソ）－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
エチル（Ｅ）－４－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－５－（２－オキソピロリジン－３－イル）ペント－２－エノエート、
３－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－２－オキソ－４－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４

－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート）、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘプタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オ

キソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘプタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロヘキシル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－エチル－１－フェニルブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－フルオロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロベンジル）シクロペンチル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－（（４－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－エチル－１－（４－フルオロフェニル）ブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン）－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、又は
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
各R^Nが、Ｈである、請求項１に記載の化合物又は塩。

【請求項３】
少なくとも１つのR^{1a}が、水素である、請求項１又は２に記載の化合物又は塩。

【請求項４】
少なくとも１つのR^{1a}が、ハロである、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

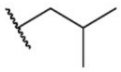
【請求項５】
各R^{1a}が、ハロである、請求項４に記載の化合物又は塩。

【請求項６】
ハロが、クロロ又はフルオロである、請求項４又は５に記載の化合物又は塩。

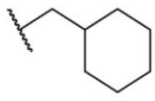
【請求項７】

ハロが、フルオロである、請求項４又は５に記載の化合物又は塩。
【請求項８】
少なくとも１つのR^{1a}が、C_{1-6}アルキルである、請求項１～４、６、及び７のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項９】
各R^{1a}が、C_{1-6}アルキルである、請求項８に記載の化合物又は塩。
【請求項１０】
C_{1-6}アルキルが、メチル又はエチルである、請求項８又は９に記載の化合物又は塩。
【請求項１１】
各R^{1a}が、それらが結合している前記炭素と一緒になって、スピロC_{3-6}カルボシクリルを形成する、請求項１又は２に記載の化合物又は塩。
【請求項１２】
前記C_{3-6}カルボシクリルが、シクロプロピル、シクロブチル、又はシクロヘキシルである、請求項１１に記載の化合物又は塩。
【請求項１３】
前記C_{3-6}カルボシクリルが、シクロプロピルである、請求項１２に記載の化合物又は塩。
【請求項１４】
前記C_{3-6}カルボシクリルが、シクロブチルである、請求項１２に記載の化合物又は塩。
【請求項１５】
前記C_{3-6}カルボシクリルが、シクロヘキシルである、請求項１２に記載の化合物又は塩。
【請求項１６】
ｎが、０である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１７】
ｎが、１である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項１８】
R^{x}が、メタ位にある、請求項１７に記載の化合物又は塩。
【請求項１９】
R^{x}が、ハロである、請求項１７又は１８に記載の化合物又は塩。
【請求項２０】
R^{x}が、クロロである、請求項１９に記載の化合物又は塩。
【請求項２１】
R^{x}が、フルオロである、請求項１９に記載の化合物又は塩。
【請求項２２】
ｎが、２である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項２３】
少なくとも１つのR^{x}が、ハロである、請求項２２に記載の化合物又は塩。
【請求項２４】
ｍが、０である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項２５】
ｍが、１である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項２６】
R^{y}が、メタ位にある、請求項２５に記載の化合物又は塩。
【請求項２７】
R^{y}が、パラ位にある、請求項２５に記載の化合物又は塩。
【請求項２８】
R^{y}が、ハロである、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項２９】
ハロが、クロロである、請求項２８に記載の化合物又は塩。
【請求項３０】
ハロが、フルオロである、請求項２８に記載の化合物又は塩。
【請求項３１】
ｍが、２である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項３２】
１つのR^yが、メタ位にある、請求項３１に記載の化合物又は塩。
【請求項３３】
１つのR^yが、パラ位にある、請求項３１又は３２に記載の化合物又は塩。
【請求項３４】
少なくとも１つのR^yが、ハロである、請求項３１～３３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項３５】
各R^yが、ハロである、請求項３４に記載の化合物又は塩。
【請求項３６】
少なくとも１つのハロが、フルオロである、請求項３４又は３５に記載の化合物又は塩。
【請求項３７】
各R^yが、フルオロである、請求項３６に記載の化合物又は塩。
【請求項３８】
少なくとも１つのハロが、クロロである、請求項３４～３６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項３９】
R^2が、C_{1-6}アルキルである、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項４０】
R^2が、
【化２】



である、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項４１】
R^2が、C_{1-6}アルキレン－C_{5-8}カルボシクリルである、請求項１～３９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項４２】
R^2が、
【化３】



である、請求項４１に記載の化合物又は塩。
【請求項４３】
R^3が、ＣＨＯである、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項４４】
R^3が、－［Ｃ（Ｏ）］$_2$－ＮＲ^N－Ｂである、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項４５】

Ｂが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3-8}$カルボシクリルである、請求項４４に記載の化合物又は塩。

【請求項４６】

Ｂが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3}$カルボシクリルである、請求項４５に記載の化合物又は塩。

【請求項４７】

Ｂが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換された、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルである、請求項４４に記載の化合物又は塩。

【請求項４８】

Ｂが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたピペリジニルを含む、請求項４７に記載の化合物又は塩。

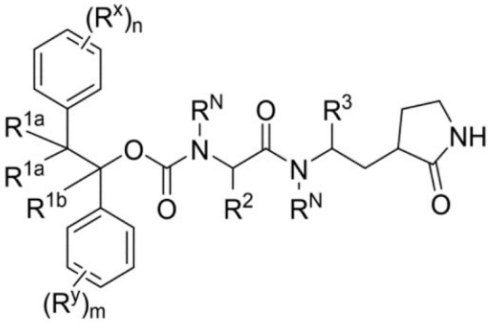
【請求項４９】

環Ａが、フェニルを含み、各Ｒ^{1a}が、Ｆであり、Ｒ^{1b}が、Ｈであり、各Ｒ^{N}が、Ｈであり、ｎが、１であり、Ｒ^{x}が、ハロであり、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、前記アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、Ｒ^{3}が、ＣＮ、ＳＯ$_{3}$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＰＯ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{2}$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨ、ＣＨＯ、又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂである、請求項１に記載の化合物又は塩。

【請求項５０】

式（Ｉａ）の構造を有し、

【化４】



（Ｉａ）

、

式中、

各Ｒ^{N}が、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

各Ｒ^{1a}が、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルキルであるか、又は両方のＲ^{1a}が、それらが結合している前記炭素とともに、スピロＣ$_{3-6}$カルボシクリルを形成し、

Ｒ^{1b}が、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、

ｎが、０、１、又は２であり、

各Ｒ^{x}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

ｍが、０、１、又は２であり、

各Ｒ^{y}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{5-8}$カルボシクリルであり、

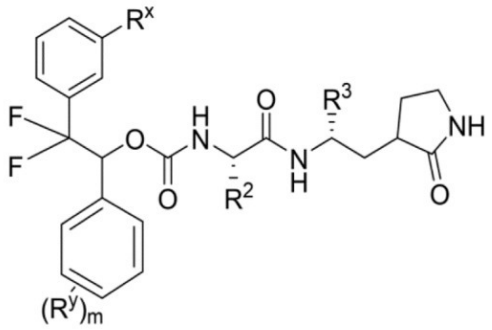
Ｒ^{3}が、ＣＨＯ又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂであり、Ｂが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、前記カルボシクリル又はヘテロシクリルが、

任意選択で、C_{1-6}アルキルで一置換されている、請求項１～４９のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項５１】

式（Ｉｂ）の構造を有する、化合物、又はその薬学的に許容される塩であって、

【化５】



（Ｉｂ）

、

式中、

R^xが、Ｃｌ、Ｆ、シクロプロピル、又はフェニルであり、

R^yが、Ｆであり、

ｍが、０又は１であり、

R^2が、C_{4-5}アルキル、C_{3-5}ハロアルキル、CH_2C_{3-6}カルボシクリル、又はベンジルであり、前記カルボシクリルが、任意選択で、メチル又はエチルで置換されており、

R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピル、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨエチルであり、

但し、R^xが、Ｃｌであり、ｍが、０であり、R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）NH_2、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピルである場合、R^2が、２－メチル－プロピルではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５２】

R^2が、２－メチル－プロピル、ブチル、ペンチル、２－メチル－ブチル、３，３－ジフルオロプロピル、CH_2－シクロプロピル、CH_2シクロブチル、CH_2シクロペンチル、CH_2－シクロヘキシル、CH_2－（１－エチルシクロプロピル）、CH_2－（１－メチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロペンチル）、又はベンジルである、請求項５１に記載の化合物又は塩。

【請求項５３】

R^2が、ブチル、ペンチル、２－メチル－ブチル、３，３－ジフルオロプロピル、CH_2－シクロプロピル、CH_2シクロブチル、CH_2シクロペンチル、CH_2－シクロヘキシル、CH_2－（１－エチルシクロプロピル）、CH_2－（１－メチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロペンチル）、又はベンジルである、請求項５２に記載の化合物又は塩。

【請求項５４】

R^xが、Ｃｌである、請求項５１～５３のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項５５】

ｍが、０である、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項５６】

R^yが、Ｆ、又はより具体的には、メタ－Ｆである、請求項５１～５４のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

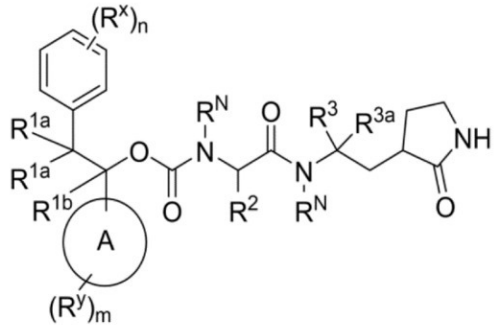
【請求項５７】

R^2が、CH_2シクロヘキシルである、請求項５１～５６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。

【請求項５８】
Ｒ^{2}が、ブチル又は２－メチル－ブチルである、請求項５１～５６のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項５９】
Ｒ^{3}が、ＣＨＯである、請求項５１～５８のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項６０】
Ｒ^{3}が、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピルである、請求項５１～５８のいずれか一項に記載の化合物又は塩。
【請求項６１】
表Ａ若しくは表Ｂに列挙された化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６２】
化合物Ａ２０及びＡ２５～Ａ２９から選択される、請求項６１に記載の化合物又は塩。
【請求項６３】
Ａ２０、Ａ２０－１、Ａ２０－２、Ａ２５－１、Ａ４８、Ａ７２、Ａ１１９、Ａ１２６、Ａ１６４、Ａ１６５、Ａ１６７、Ａ１８７、Ａ１９６、Ａ２０６、Ａ２０９、Ａ２１０、Ａ２２８、Ａ２３５、Ａ２３９、Ａ２５８、Ａ２６５、Ａ２６８、Ａ２７０、Ａ２７３、Ａ２８９、Ａ２９０、Ａ２９５、Ａ２９６、Ａ２９７、Ａ２９８、Ａ２９９、Ａ３００、Ａ３０２、Ａ３０８、Ａ３０９、Ａ３１０、Ａ３１６、Ａ３２１、及びＡ３２５から選択される、請求項６１に記載の化合物又は塩。
【請求項６４】
請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物又は塩、及び薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的製剤。
【請求項６５】
宿主におけるウイルス感染を治療又は予防するための方法であって、前記宿主に、治療量の請求項１～６３のいずれか一項に記載の化合物又は塩を投与することを含む、方法。
【請求項６６】
前記ウイルス感染が、コロナウイルス感染、カリシウイルス感染、又はピコルナウイルス感染である、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記ウイルス感染が、カリシウイルス感染である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記カリシウイルス感染が、ノロウイルス感染である、請求項６７に記載の方法。
【請求項６９】
前記ウイルス感染が、ピコルナウイルス感染である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７０】
前記ピコルナウイルス感染が、ライノウイルス感染である、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
前記ライノウイルス感染が、ライノウイルスＡ、ライノウイルスＢ、又はライノウイルスＣ感染である、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
前記ウイルス感染が、コロナウイルス感染である、請求項６６に記載の方法。
【請求項７３】
前記コロナウイルス感染が、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群（ＭＥＲＳ）、又はコロナウイルス疾患２０１９（ＣＯＶＩＤ－１９）である、請求項７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記コロナウイルスが、アルファコロナウイルスである、請求項７２に記載の方法。
【請求項７５】
前記コロナウイルスが、ベータコロナウイルスである、請求項７２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本開示は、一般に、ノロウイルス及びコロナウイルス複製の阻害剤、並びにノロウイルス及びコロナウイルス感染の治療を必要とする患者に阻害剤を投与することによってノロウイルス及びコロナウイルス感染を治療又は予防する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
ノロウイルスは、世界中で非細菌性胃腸炎の発生に関与する重要な腸内病原菌である。ノロウイルスは、主に糞口経路を介してヒトからヒトへ感染するが、汚染された食品又は水を介しても感染する。環境中のウイルスの持続性により、間接的な汚染も可能である。ヒトノロウイルスは、Ｃａｌｉｃｉｖｉｒｉｄａｅ科のノロウイルス属に属し、プラス鎖の一本鎖ＲＮＡゲノムを持つ非エンベロープ型ウイルスである。ノロウイルス株は、７つの群に分類される。ＧＩ、ＧＩＩ、及びＧＩＶ群に属するウイルスは、ヒトに感染するが、ＧＩＩ、ＧＩＩＩ、ＧＩＶ、ＧＶ、ＧＶＩ、及びＧＶＩＩ群のＮｏＶは、動物で報告されている。
【０００３】
コロナウイルスは、風邪から重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）まで、ヒトに様々な疾病を引き起こす一般的なウイルスの一種である。コロナウイルスは、動物にも様々な疾患を引き起こし得る。コロナウイルスは、エンベロープを持つプラス鎖ＲＮＡウイルスで、その名前は電子顕微鏡写真で王冠のように見える特徴に由来している。コロナウイルスは、Ｎｉｄｏｖｉｒａｌｅｓ目の科として分類され、入れ子状になったｍＲＮＡを使って複製するウイルスである。コロナウイルス亜科は更に、アルファ、ベータ、ガンマ、及びデルタコロナウイルスの４つの属に分類される。ヒトコロナウイルス（ＨＣｏＶ）は、アルファコロナウイルス（ＨＣｏＶ－２２９Ｅ及びＨＣｏＶ－ＮＬ６３を含む）並びにベータコロナウイルス（ＨＣｏＶ－ＨＫＵ１、ＨＣｏＶ－ＯＣ４３、中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２を含む）のこれらの属のうちの２つにある。
【０００４】
２０１２年、サウジアラビアで新型コロナウイルスが発生し、「中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）」として知られるようになった。ＭＥＲＳ－ＣｏＶ感染症の報告例の約半数が死亡しており、報告例の大半は、高齢から中年の男性で発生している。報告された症例のうち、軽度の呼吸器疾病を有する対象が関与したのはごく少数であった。ＭＥＲＳ－ＣｏＶのヒトからヒトへの感染は、可能であることが判明しているが、非常に限定的であった。２０１９年後半に中国の武漢で別の新しいコロナウイルスが発生した。このウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、２０１９－ｎＣｏＶ、又は武漢コロナウイルスとして知られており、２０１９年後半から２０２０年にかけての世界的大流行の原因である。
【０００５】
これらのウイルスの広範な感染及び潜在的な健康への影響を考えると、ノロウイルス及びコロナウイルス感染症を治療するための薬物が必要である。
【発明の概要】
【０００６】
本開示は、一般に、ノロウイルス及びコロナウイルスを治療する方法、ノロウイルス及びコロナウイルスの複製を阻害する方法、ノロウイルス及びコロナウイルスの量を低減させる方法、並びにそのような方法に使用し得る化合物及び組成物に関する。
【０００７】
本開示は、化合物及びその薬学的に許容される塩であって、化合物が、式（Ｉ）の構造を有し、

【化１】



（Ｉ）

、

式中、各Ｒ^{N}が、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、各Ｒ^{1a}が、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルキルであるか、又は両方のＲ^{1a}が、それらが結合している炭素とともに、任意選択で、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{N}で置換される、スピロＣ$_{3-6}$カルボシクリル若しくはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有するスピロ４～８員のヘテロシクリルを形成し、Ｒ^{1b}が、水素、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、ｎが、０、１、又は２であり、各Ｒ^{x}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル、又はＣ$_{6-10}$アリールであり、アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、ｍが、０、１、又は２であり、各Ｒ^{y}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、
Ｒ^{3}が、ＣＮ、ＳＯ$_{3}$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＰＯ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{2}$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨ、ＣＨＯ、又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂであり、Ｂが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、カルボシクリル又はヘテロシクリルが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されており、Ｒ^{3a}が、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、環Ａが、Ｃ$_{6-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、又は１つの窒素ヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールであり、但し、各Ｒ^{1a}が、水素であるか、又は各Ｒ^{1a}が、メチルであり、環Ａが、フェニルであり、ｍが、０又は１であり、Ｒ^{y}が、ハロであり、ｎが、１である場合、Ｒ^{x}が、クロロ以外であり、但し、化合物が、１，２－ジフェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（２－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキ

ソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ｍ－トリル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イ

ル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）

カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（ジエチルアミノ）－３，４－ジオキソ）－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、エチル（Ｅ）－４－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－５－（２－オキソピロリジン－３－イル）ペント－２－エノエート、３－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－２－オキソ－４－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート）、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２

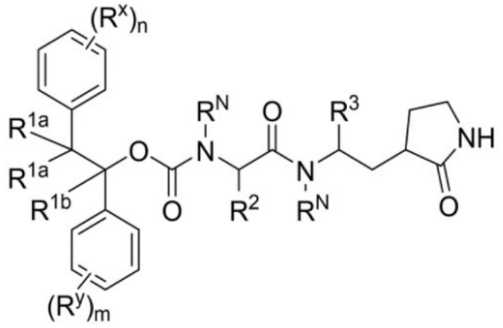
－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘプタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘプタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－クロロフェニル）シクロヘキシル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミ

ノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－（（４－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、２－（３－クロロフェニル）－２－エチル－１－（４－フルオロフェニル）ブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン）－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、１，２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、（１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、又は（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【０００８】

また、式（Ｉａ）の構造を有する、化合物、及びその薬学的に許容される塩であって、

【化２】



（Ｉａ）

、

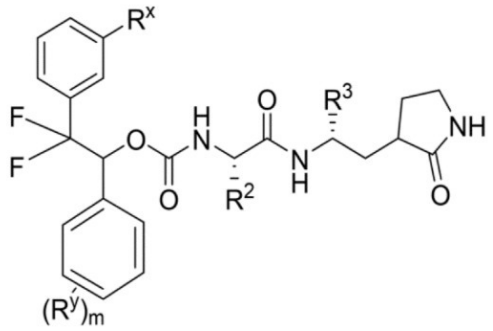
各R^Nが、独立して、Ｈ又はC_{1-6}アルキルであり、各R^{1a}が、独立して、水素、ハ

ロ、C_{1-6}アルキル、若しくはC_{1-6}ハロアルキルであるか、又は両方のR^{1a}が、それらが結合している炭素とともに、スピロC_{3-6}カルボシクリルを形成し、R^{1b}が、水素、ハロ、C_{1-6}アルキル、又はC_{1-6}ハロアルキルであり、nが、０、１、又は２であり、各R^xが、独立して、ハロ又はC_{1-6}アルキルであり、mが、０、１、又は２であり、各R^yが、独立して、ハロ又はC_{1-6}アルキルであり、R^2が、C_{1-6}アルキル又はC_{1-6}アルキレン－C_{5-8}カルボシクリルであり、R^3が、ＣＨＯ又は－[Ｃ（Ｏ）]$_2$－ＮＲ^N－Ｂであり、Ｂが、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、カルボシクリル又はヘテロシクリルが、任意選択で、C_{1-6}アルキルで一置換されている、化合物、及びその薬学的に許容される塩も提供される。

【０００９】

また、式（Ｉｂ）の構造を有する、化合物、及びその薬学的に許容される塩であって、

【化３】



（Ｉｂ）

、

式中、R^xが、Ｃｌ、Ｆ、シクロプロピル、又はフェニルであり、R^yが、Ｆであり、mが、０又は１であり、R^2が、C_{4-5}アルキル、C_{3-5}ハロアルキル、CH_2C_{3-6}カルボシクリル、又はベンジルであり、カルボシクリルが、任意選択で、メチル又はエチルで置換されており、R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピル、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨエチルであり、但し、R^xが、Ｃｌであり、mが、０であり、R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピルである場合、R^2が、２－メチル－プロピルではない、化合物、及びその薬学的に許容される塩も提供される。

【００１０】

生体試料又は患者に、安全かつ有効な量の本明細書に開示される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与する方法が、更に提供される。

【００１１】

また、生体試料又は患者に、安全かつ有効な量の本明細書に開示される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することによって、上記生体試料又は患者におけるノロウイルス又はコロナウイルスの量を低減させる方法も本明細書に提供される。

【００１２】

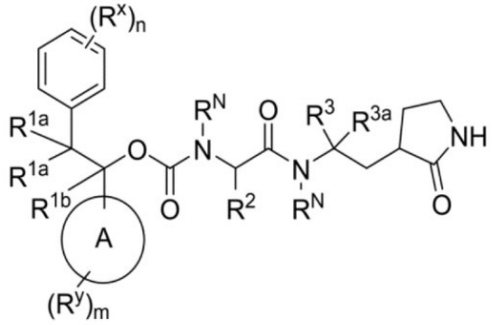
患者におけるノロウイルス又はコロナウイルス感染を治療又は予防する方法であって、上記患者に、安全かつ有効な量の本明細書に開示される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が更に提供される。

【００１３】

また、本明細書に開示される化合物、例えば、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤、担体、補助剤、又はビヒクルを含む薬学的組成物も提供される。

【００１４】
また、生体試料若しくは患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルスの複製を阻害若しくは低減させるための、生体試料若しくは患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルスの量を低減させるための、又は患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルスを治療するための、本明細書に記載の化合物の使用も提供される。
【００１５】
患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルス感染を治療するための、生体試料若しくは患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルスの量を低減させるための、又は生体試料若しくは患者におけるノロウイルス若しくはコロナウイルスの複製を阻害するための、薬剤の製造のための本明細書に記載の化合物の使用が、本明細書で更に提供される。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
化合物、及びウイルス感染（例えば、ノロウイルス又はコロナウイルス感染）の治療又は予防におけるそれらの使用が、本明細書に提供される。生体試料又は患者におけるウイルスの複製を阻害するため、生体試料又は患者におけるウイルスの量を低減させる（ウイルス力価を低減させる）ため、及び患者におけるウイルス感染を治療するための、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又はそのような化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容される組成物の使用も提供される。
【００１７】
別段で明記しない限り、本明細書に示される構造は、構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー、シス－トランス、立体配座、及び回転）の形態も含むことを意味する。例えば、各非対称中心でのＲ及びＳ配置、（Ｚ）及び（Ｅ）二重結合異性体、並びに（Ｚ）及び（Ｅ）立体配座異性体は、異性体のうちの１つのみが具体的に示されていない限り、本開示に含まれる。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体並びにエナンチオマー、ジアステレオマー、シス／トランス、立体配座、及び回転混合物は、本開示の範囲内である。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、立体異性体である。「立体異性体」とは、１つ以上の立体中心のキラリティが異なる化合物を指す。立体異性体には、エナンチオマー及びジアステレオマーが含まれる。本明細書に開示される化合物は、単一の立体異性体として又は立体異性体の混合物として存在し得る。本明細書に示される化合物の立体化学は、別段で論じていない限り、絶対立体ではなく、相対立体化学を示す。本明細書に示されるように、単一の立体異性体、ジアステレオマー、又はエナンチオマーは、示された立体異性体、ジアステレオマー、又はエナンチオマーの少なくとも５０％超、場合によっては、示された立体異性体、ジアステレオマー、又はエナンチオマーの少なくとも９０％又は９５％である化合物を指す。
【００１８】
別段で明記しない限り、本開示の化合物の全ての互変異性形態は、本開示の範囲内である。
【００１９】
追加的に、別段で明記しない限り、本明細書に示される構造には、１つ以上の同位体濃縮（ｉｓｏｔｏｐｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）原子の存在のみが異なる化合物が含まれることも意味する。例えば、重水素若しくはトリチウムによる水素の置換又は^{13}Ｃ若しくは^{14}Ｃ濃縮炭素による炭素の置換を除いて、本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。そのような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツール又はプローブとして有用である。そのような化合物、特に重水素類似体も治療的に有用であり得る。
【００２０】
本開示の化合物は、その化学構造及び／又は化学名によって本明細書で定義される。化合物が化学構造及び化学名の両方で言及され、化学構造及び化学名が矛盾する場合、化学構造が化合物の同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ）を決定する。

【００２１】
化合物
式（Ｉ）の化合物、及びその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供され、
【化４】



（Ｉ）

、
式中、
各Ｒ^{N}が、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{1a}が、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、
又は、両方のＲ^{1a}が、それらが結合している炭素とともに、任意選択で、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{N}で置換される、スピロＣ$_{3-6}$カルボシクリル若しくはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有するスピロ４～８員のヘテロシクリルを形成し、
Ｒ^{1b}が、水素、ハロ、ヒドロキシル、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、
ｎが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{x}が、独立して、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$カルボシクリル、又はＣ$_{6-10}$アリールであり、アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、
ｍが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{y}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、
Ｒ^{3}が、ＣＮ、ＳＯ$_{3}$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＰＯ（ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）$_{2}$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨ、ＣＨＯ、又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂであり、Ｂが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、カルボシクリル又はヘテロシクリルが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されており、
Ｒ^{3a}が、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
環Ａが、Ｃ$_{6-10}$シクロアルキル、Ｃ$_{6-10}$アリール、又は１つの窒素ヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールであり、
但し、各Ｒ^{1a}が、水素であるか、又は各Ｒ^{1a}が、メチルであり、環Ａが、フェニルであり、ｍが、０若しくは１であり、Ｒ^{y}が、ハロであり、ｎが、１である場合、Ｒ^{x}が、クロロ以外であり、
但し、化合物が、
１，２－ジフェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－

オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（２－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ｍ－トリル）プロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－

（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ｍ－トリル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３）－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１

－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１－（２－クロロフェニル）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロピル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（ジエチルアミノ）－３，４－ジオキソ）－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
エチル（Ｅ）－４－（２－（（（１，２－ジフェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－５－（２－オキソピロリジン－３－イル）ペント－２－エノエート、
３－（２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－（ナフタレン－２－イル）プロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－２－オキソ－４－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４

－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（４－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート）、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘプタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オ

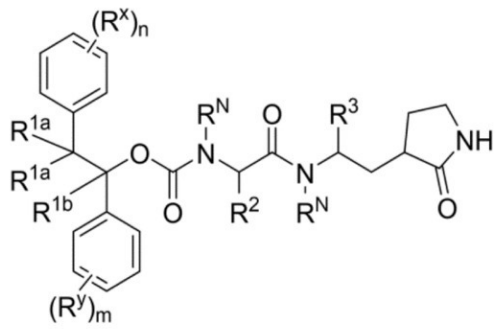
キソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）エチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－１－（３－フルオロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－ビス（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロエチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘプタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロヘキシル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－エチル－１－フェニルブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－フルオロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロベンジル）シクロペンチル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（４－メチル－１－（（４－（（１－メチルアゼチジン－３－イル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
２－（３－クロロフェニル）－２－エチル－１－（４－フルオロフェニル）ブチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン）－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（３－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロペンチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
１，２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロピル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
（１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル）（フェニル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、
１－（３－フルオロフェニル）シクロプロピル（フェニル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン）－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート、
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（４－メチル－１－オキソ－１－（（１－オキソ－３－（２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート、又は
（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロブチル）メチル（１－（（４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートではない。

【００２２】

いくつかの実施形態では、化合物及びその薬学的に許容される塩は、式（Ｉａ）の構造を有し、

【化５】



（Ｉａ）

式中、
各Ｒ^{N}が、独立して、Ｈ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
各Ｒ^{1a}が、独立して、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、若しくはＣ$_{1-6}$ハロアルキルであるか、
又は両方のＲ^{1a}が、それらが結合している炭素とともに、スピロＣ$_{3-6}$カルボシクリルを形成し、
Ｒ^{1b}が、水素、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{1-6}$ハロアルキルであり、
ｎが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{x}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
ｍが、０、１、又は２であり、
各Ｒ^{y}が、独立して、ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、
Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{5-8}$カルボシクリルであり、
Ｒ^{3}が、ＣＨＯ又は－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂであり、Ｂが、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＮ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルであり、カルボシクリル又はヘテロシクリルが、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されている。

【００２３】
本明細書で使用される「アルキル」又は「アルキレン」という用語は、飽和直鎖又は分枝鎖炭化水素を意味する。Ｃ$_{n}$という用語は、アルキル基が「ｎ」個の炭素原子を有することを意味する。例えば、Ｃ$_{4}$アルキルは、４個の炭素原子を有するアルキル基を指す。Ｃ$_{1-6}$アルキルとは、全範囲（すなわち、１～６個の炭素原子）、並びに全ての亜群（例えば、１～６、２～６、１～５、２～６、１～４、２～５、１、２、３、４、５、及び６個の炭素原子）を包含する炭素原子数を有するアルキル基を指す。特定の例には、メチル、エチル、イソプロピル、ｎ－プロピル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔ－ブチルが含まれるが、これらに限定されない。

【００２４】
本明細書で使用される場合、「ハロゲン」及び「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩを意味する。

【００２５】
本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、水素原子の１つ以上がハロゲンで置き換えられているアルキル基を指す。そのような基には、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２－フルオロエチル、１－クロロ－２－フルオロメチル、及び２－フルオロイソブチルが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、更に置換又は非置換であり得、いくつかの実施形態は、例えば、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルなどの１～６個の炭素原子を有するハロアルキルに関する。

【００２６】
「炭素環」（又は「カルボシクリル」）という用語は、環原子が炭素であり、飽和又は１つ以上の不飽和単位を有することができる非芳香族単環式、縮合、架橋、又はスピロ環

系を指す。炭素環は、３～６個の環炭素原子などの、３～８個の環炭素原子を有し得る。いくつかの実施形態では、炭素原子の数は、３～６個、又は５～８個である。いくつかの実施形態では、炭素原子の数は、６個である。「縮合」二環式環（ｂｉｃｙｃｌｉｃ ｒｉｎｇ）系は、２個の隣接する環原子を共有する２つの環を含む。架橋二環式基は、３個又は４個の隣接する環原子を共有する２つの環を含む。スピロ二環式環系は、１個の環原子を共有する。具体例には、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、及びシクロブチルが含まれるが、これらに限定されない。炭素環は、置換されていないか、又は本明細書に記載されているように置換されている。

【００２７】

本明細書で使用される「複素環」（又は「ヘテロシクリル」）という用語は、飽和であり得るか、又は１つ以上（例えば、１～３つ、又は１つ、２つ、若しくは３つ）の環原子が、Ｎ、Ｓ、及びＯから選択されるヘテロ原子である、４～１２個の環原子を有する１つ以上の不飽和単位を含有し得る、非芳香族単環式、縮合、スピロ、又は架橋環系を指す。いくつかの実施形態では、複素環は、５～６環員を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、５環員を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、６環員を含む。いくつかの実施形態では、複素環は、ピペリジニルである。複素環の例には、キヌクリジニル、ピペリジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、トリアゼパニル、アゾカニル（ａｚｏｃａｎｙｌ）、ジアゾカニル（ｄｉａｚｏｃａｎｙｌ）、トリアゾカニル（ｔｒｉａｚｏｃａｎｙｌ）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサゾカニル（ｏｘａｚｏｃａｎｙｌ）、オキサゼパニル、チアゼパニル、チアゾニカル（ｔｈｉａｚｏｃａｎｙｌ）、ベンズイミダゾロニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、モルホリノ（例えば、３－モルホリノ、４－モルホリノを含む）、２－チオモルホリノ、３－チオモルホリノ、４－チオモルホリノ、１－ピロリジニル、２－ピロリジニル、３－ピロリジニル、ピロリジン－２－オン、１－テトラヒドロピペラジニル、２－テトラヒドロピペラジニル、３－テトラヒドロピペラジニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、１－ピラゾリニル、３－ピラゾリニル、４－ピラゾリニル、５－ピラゾリニル、１－ピペリジニル、２－ピペリジニル、３－ピペリジニル、４－ピペリジニル、２－チアゾリジニル、３－チアゾリジニル、４－チアゾリジニル、１－イミダゾリジニル、２－イミダゾリジニル、４－イミダゾリジニル、５－イミダゾリジニル、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラニル、ベンゾジチアニル、３－（１－アルキル）－ベンズイミダゾール－２－オニル、及び１，３－ジヒドロ－イミダゾール－２－オニルが含まれるが、これらに限定されない。複素環は、置換されていないか、又は本明細書に記載されているように置換されている。

【００２８】

本明細書に記載されるように、本開示の化合物は、一般に示されるものなどの、又は本開示の特定のクラス、サブクラス、及び種によって例示される、１個以上の置換基で任意選択で置換され得る。「任意選択で置換された」という語句は、「置換又は非置換」という語句と互換的に使用されることを理解されたい。一般に、「置換された」という用語は、「任意選択に」という用語が前にあるか又はないかに関わらず、所与の構造における１つ以上の水素基を特定された置換基で置き換えることを指す。別段で明記しない限り、任意選択で置換された基は、基の各々の置換可能な位置に置換基を有してもよい。所与の構造における２つ以上の位置を特定の群から選択される２つ以上の置換基で置換され得るとき、置換基は、各位置において同じでも又は異なっていてもよい。

【００２９】

場合によっては、少なくとも１つのR^Nは、Ｈである。場合によっては、少なくとも１つのR^Nは、C_{1-6}アルキルである。場合によっては、各R^Nは、Ｈである。場合によっては、少なくとも１つのR^Nは、C_{1-6}アルキル、例えばメチルである。場合によっては、各R^Nは、C_{1-6}アルキル、例えばメチルである。

【００３０】

場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、水素である。場合によっては、各R^{1a}は、水素である。

【００３１】

場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、ハロである。場合によっては、各R^{1a}は、ハロである。場合によっては、ハロは、クロロ又はフルオロである。場合によっては、ハロは、フルオロである。場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、フルオロである。場合によっては、各R^{1a}は、フルオロである。場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、クロロである。場合によっては、各R^{1a}は、クロロである。

【００３２】

場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、C_{1-6}アルキルである。場合によっては、各R^{1a}は、C_{1-6}アルキルである。場合によっては、C_{1-6}アルキルは、メチル又はエチルである。場合によっては、少なくとも１つのR^{1a}は、メチル又はエチルである。場合によっては、各R^{1a}は、メチル又はエチルである。場合によっては、R^{1a}は、メチルである。

【００３３】

場合によっては、各R^{1a}が、それらが結合している炭素と一緒になって、スピロC_{3-6}カルボシクリルを形成する。場合によっては、C_{3-6}カルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルである。場合によっては、C_{3-6}カルボシクリルは、シクロプロピルである。場合によっては、C_{3-6}カルボシクリルは、シクロブチルである。場合によっては、C_{3-6}カルボシクリルは、シクロペンチルである。場合によっては、C_{3-6}カルボシクリルは、シクロヘキシルである。場合によっては、各R^{1a}は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有するスピロ４～８員のヘテロシクリルを形成し、任意選択で、Ｃ（Ｏ）OR^{N}で置換される。場合によっては、各R^{1a}は、それらが結合している炭素と一緒になって、スピロピペリジニルを形成する。場合によっては、各R^{1a}は、それらが結合している炭素と一緒になって、非置換ピペリジニルを形成する。場合によっては、各R^{1a}は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ（Ｏ）OR^{N}で置換されたスピロピペリジニルを形成する。場合によっては、各R^{1a}は、それらが結合している炭素と一緒になって、Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｔ－ブチルで置換されたスピロピペリジニルを形成する。

【００３４】

場合によっては、ｎは、０又は１である。場合によっては、ｎは、０である。場合によっては、ｎは、１である。場合によっては、ｎは、２である。

【００３５】

場合によっては、R^{x}は、メタ又はパラ位にある。場合によっては、R^{x}は、メタ位にある。場合によっては、R^{x}は、パラ位にある。場合によっては、１つのR^{x}は、メタ位にある。場合によっては、１つのR^{x}は、パラ位にある。場合によっては、１つのR^{x}は、メタ位にあり、別のR^{x}は、パラ位にある。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、ハロである。場合によっては、各R^{x}は、ハロである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、クロロである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、フルオロである。場合によっては、R^{x}は、クロロである。場合によっては、R^{x}は、フルオロである。場合によっては、各R^{x}は、フルオロである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、C_{1-6}アルキルである。場合によっては、２つのR^{x}は、C_{1-6}アルキルである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、C_{3-6}カルボシクリル又はC_{6-10}アリールであり、アリールは、ＯＨ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で任意選択で置換される。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、C_{3-6}カルボシクリルである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}は、シクロプロピルである。場合によっては、少なくとも１つのR^{x}がC_{6-10}アリールであり、アリールが、ＯＨ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、及びC_{1-6}アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基

で任意選択で置換されている。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{x}は、Ｃ$_{6-10}$アリールである。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{x}は、フェニルである。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{x}は、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されたＣ$_{6-10}$アリールである。

【００３６】

場合によっては、ｍは、０又は１である。場合によっては、ｍは、０である。場合によっては、ｍは、１である。場合によっては、ｍは、２である。

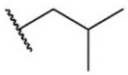
【００３７】

場合によっては、Ｒ^{y}は、メタ又はパラ位にある。場合によっては、Ｒ^{y}は、メタ位にある。場合によっては、Ｒ^{y}は、パラ位にある。場合によっては、１つのＲ^{y}は、メタ位にある。場合によっては、１つのＲ^{y}は、パラ位にある。場合によっては、１つのＲ^{y}は、メタ位にあり、別のＲ^{y}は、パラ位にある。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{y}は、ハロである。場合によっては、各Ｒ^{y}は、ハロである。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{y}は、クロロである。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{y}は、フルオロである。場合によっては、Ｒ^{y}は、クロロである。場合によっては、Ｒ^{y}は、フルオロである。場合によっては、各Ｒ^{y}は、フルオロである。場合によっては、少なくとも１つのＲ^{y}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。場合によっては、２つのＲ^{y}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【００３８】

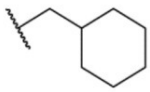
場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。場合によっては、Ｒ^{2}は、

【化６】



である。場合によっては、Ｒ^{2}は、
Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{5-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$アルキレン－Ｃ$_{5-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｒ^{2}は、

【化７】



である。場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、該アリールは、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２つの置換基で置換される。場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキルである。場合によっては、Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールである。場合によっては、Ｒ^{2}は、ベンジルである。

【００３９】

場合によっては、Ｒ^{3}は、ＣＨＯである。場合によっては、Ｒ^{3}は、－［Ｃ（Ｏ）］$_{2}$－ＮＲ^{N}－Ｂである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキル又はＣ$_{1-6}$ヒドロキシアルキルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$ヒドロキシアルキルである。場合によっては、Ｂは、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、非置換Ｃ$_{3-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3-8}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、非置換Ｃ$_{3}$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_{3}$カルボシ

クリルである。場合によっては、Ｂは、非置換Ｃ$_6$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたＣ$_6$カルボシクリルである。場合によっては、Ｂは、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換された、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルである。場合によっては、Ｂは、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する非置換の４～１２員のヘテロシクリルである。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換された、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～３個の環ヘテロ原子を有する４～１２員のヘテロシクリルである。場合によっては、Ｂは、任意選択で、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたピペリジニルを含む。場合によっては、Ｂは、非置換ピペリジニルを含む。場合によっては、Ｂは、Ｃ$_{1-6}$アルキルで一置換されたピペリジニルを含む。場合によっては、Ｂは、メチルで一置換されたピペリジニルを含む。場合によっては、Ｂは、エチルで一置換されたピペリジニルを含む。場合によっては、Ｒ^{3}は、ＣＮ、ＳＯ$_3$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＰＯ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨである。

【００４０】

場合によっては、Ｒ^{3a}は、Ｈである。場合によっては、Ｒ^{3a}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルである。場合によっては、Ｒ^{3a}は、メチルである。

【００４１】

場合によっては、環Ａは、Ｃ$_{6-10}$シクロアルキルである。場合によっては、環Ａは、シクロヘキシルである。場合によっては、環Ａは、１つの窒素ヘテロ原子を含むＣ$_{6-10}$アリール又は５～１０員のヘテロアリールである。場合によっては、環Ａは、Ｃ$_{6-10}$アリールである。場合によっては、環Ａは、フェニルである。場合によっては、環Ａは、１つの窒素ヘテロ原子を含む５～１０員のヘテロアリールである。場合によっては、環Ａは、ピリジニルである。

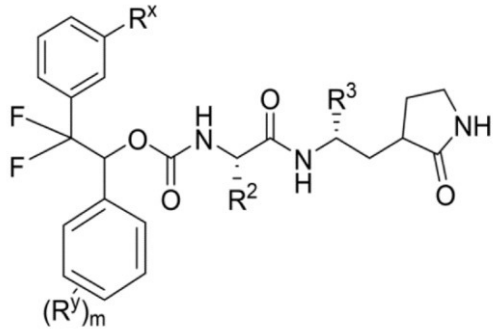
【００４２】

様々な場合では、環Ａが、フェニルを含み、各Ｒ^{1a}が、Ｆであり、Ｒ^{1b}が、Ｈであり、各Ｒ^{N}が、Ｈであり、ｎが、１であり、Ｒ^{x}が、ハロであり、Ｒ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{3-8}$カルボシクリル、又はＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｃ$_{6-10}$アリールであり、アリールが、任意選択で、ＯＨ、ハロ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及びＣ$_{1-6}$アルコキシから独立して選択される１又は２個の置換基で置換されており、Ｒ^{3}が、ＣＮ、ＳＯ$_3$Ｈで置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－Ｏ（Ｏ）Ｃ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルケニレン－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ＰＯ（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_2$で置換されたＣ$_{1-6}$アルキレン－ＯＨ、ＣＨＯ、又は－［Ｃ（Ｏ）］$_2$－ＮＲ^N－Ｂである。

【００４３】

場合によっては、化合物及びその薬学的に許容される塩は、式（Ｉｂ）の構造を有し、

【化８】



（Ｉｂ）

、

式中、

Ｒ^{x}が、Ｃｌ、Ｆ、シクロプロピル、又はフェニルであり、

R^yが、Ｆであり、
ｍが、０又は１であり、
R^2が、C_{4-5}アルキル、C_{3-5}ハロアルキル、CH_2C_{3-6}カルボシクリル、又はベンジルであり、カルボシクリルが、任意選択で、メチル又はエチルで置換されており、
R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）NH_2、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピル、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨエチルであり、
但し、R^xが、Ｃｌであり、ｍが、０であり、R^3が、ＣＨＯ、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）NH_2、又はＣ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピルである場合、R^2が、２－メチル－プロピルではない。

【００４４】
場合によっては、式（Ｉｂ）の化合物又は塩について、R^xは、Ｃｌである。場合によっては、ｍは、０である。場合によっては、ｍは、１であり、R^yは、Ｆ（例えば、メタ－Ｆ）である。

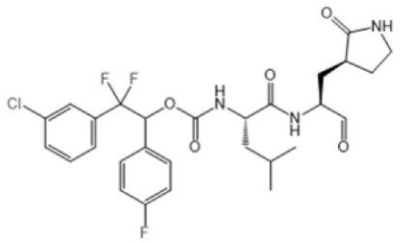
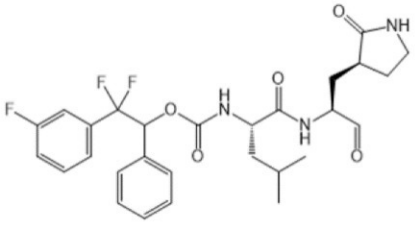
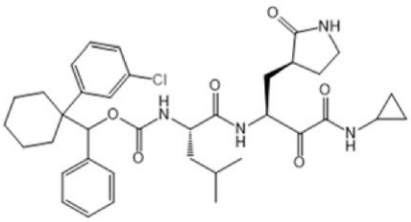
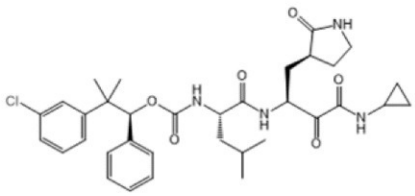
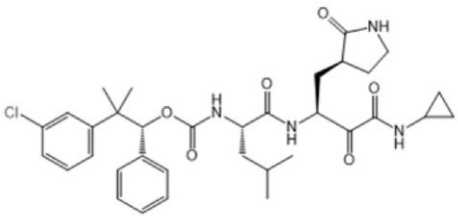
【００４５】
場合によっては、式（Ｉｂ）の化合物又は塩について、R^2は、２－メチル－プロピル、ブチル、ペンチル、２－メチル－ブチル、３，３－ジフルオロプロピル、CH_2－シクロプロピル、CH_2シクロブチル、CH_2シクロペンチル、CH_2－シクロヘキシル、CH_2－（１－エチルシクロプロピル）、CH_2－（１－メチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロペンチル）、又はベンジルである。場合によっては、R^2は、ブチル、ペンチル、２－メチル－ブチル、３，３－ジフルオロプロピル、CH_2－シクロプロピル、CH_2シクロブチル、CH_2シクロペンチル、CH_2－シクロヘキシル、CH_2－（１－エチルシクロプロピル）、CH_2－（１－メチルシクロブチル）、CH_2－（１－エチルシクロペンチル）、CH_2－（１－エチルシクロペンチル）、又はベンジルである。場合によっては、R^2は、CH_2シクロヘキシルである。場合によっては、R^2は、ブチル又は２－メチル－ブチルである。場合によっては、式（Ｉｂ）の化合物又は塩について、R^3は、ＣＨＯである。場合によっては、R^3は、Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｏ）ＮＨシクロプロピルである。

【００４６】
企図される特定の化合物には、以下の表中の化合物が含まれる。特定の立体中心を示す化合物は、少なくとも相対的な立体異性を示す。特定の立体異性を示さないキラル中心を有する化合物は、そのキラル中心での立体中心の混合物を示す。

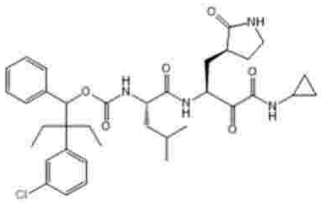
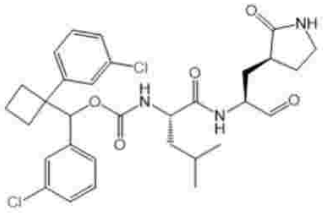
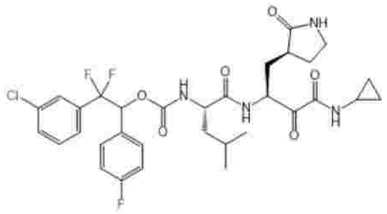
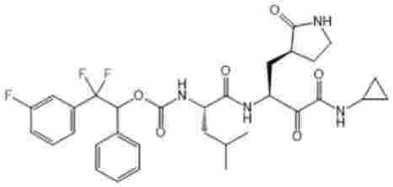
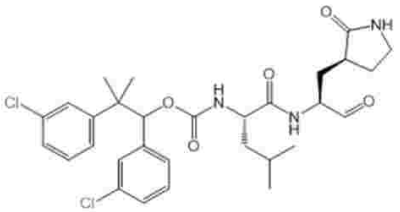
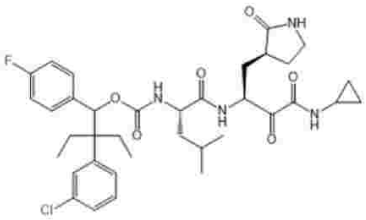
【００４７】
化合物は、表Ａ若しくは表Ｂに列挙される化合物、又はその薬学的に許容される塩であり得る。

【表１－１】

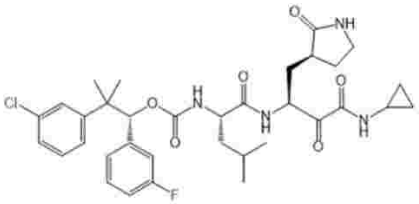
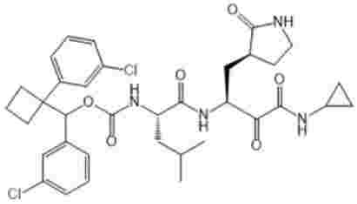
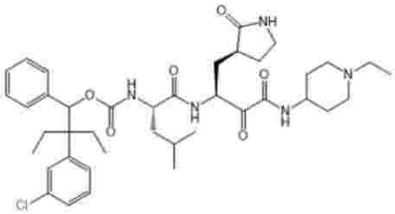
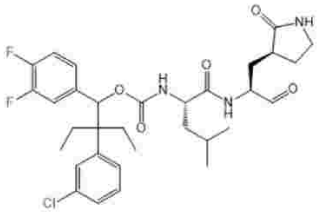
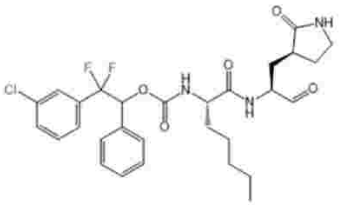
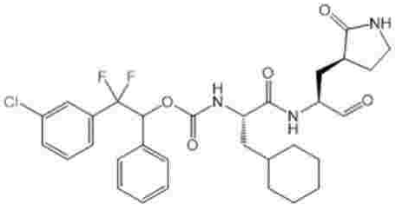
表A

化合物番号	構造
A1	
A2	
A3	
A4	
A5	

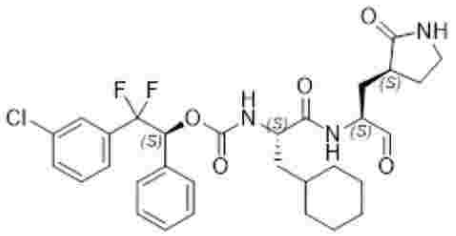
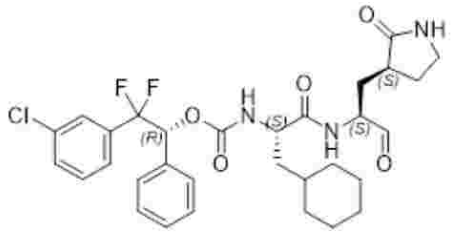
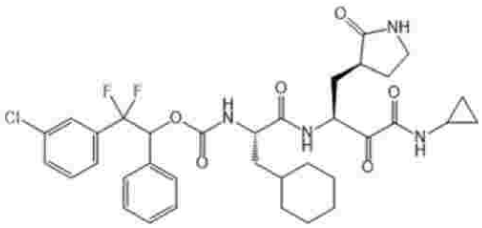
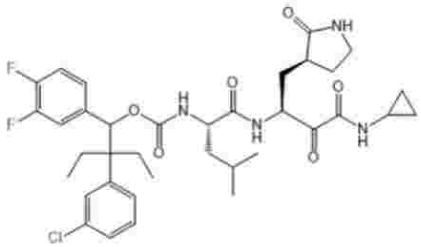
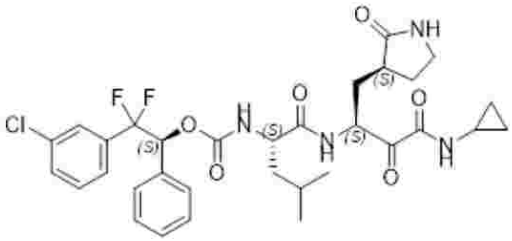
【表１－２】

化合物番号	構造
A6	
A7	
A9	
A10	
A11	
A14	

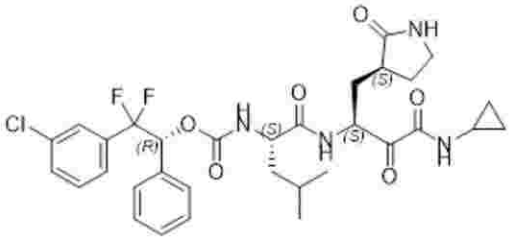
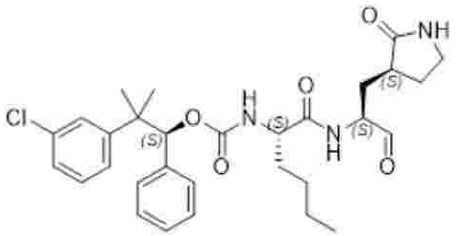
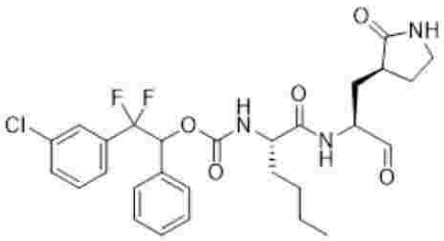
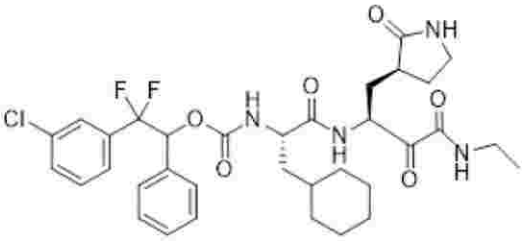
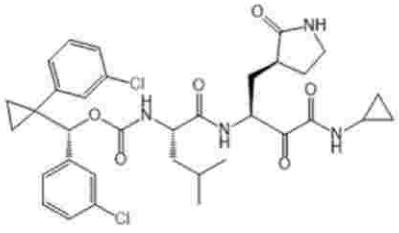
【表１－３】

化合物番号	構造
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	
A20	

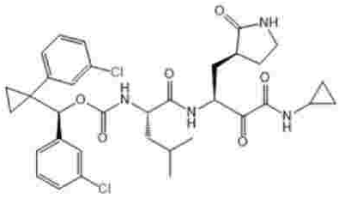
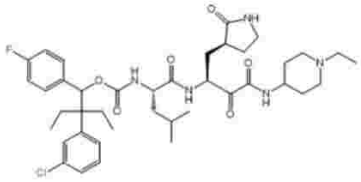
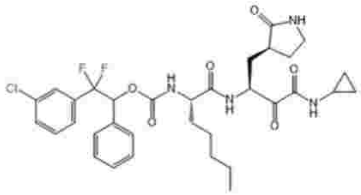
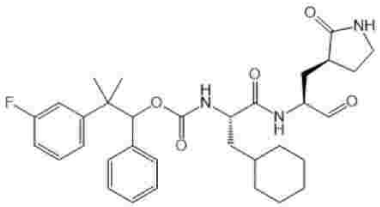
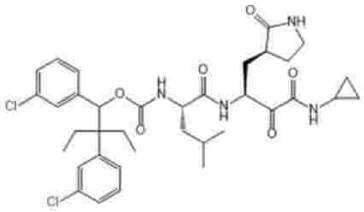
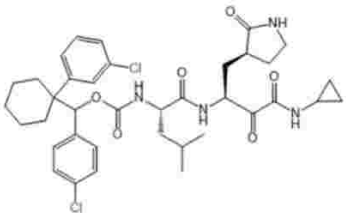
【表１－４】

化合物番号	構造
A20-1	
A20-2	
A21	
A22	
A25-1	

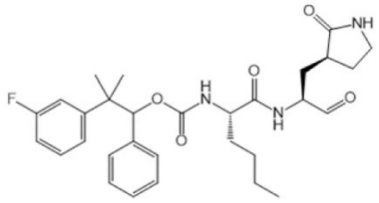
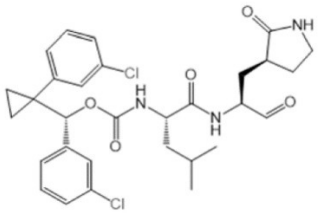
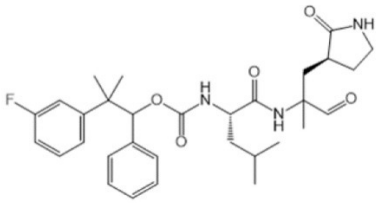
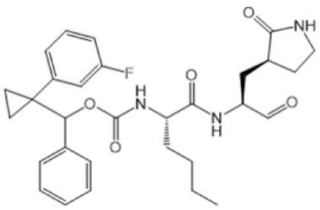
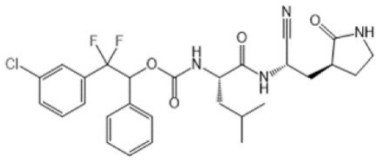
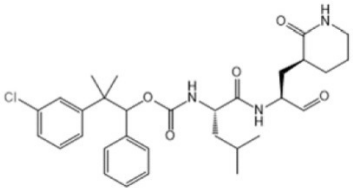
【表１－５】

化合物番号	構造
A25-2	
A26P	
A27	
A29	
A30	

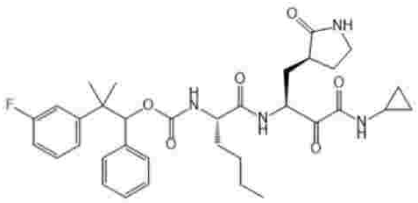
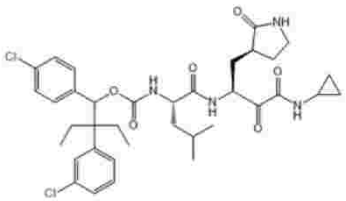
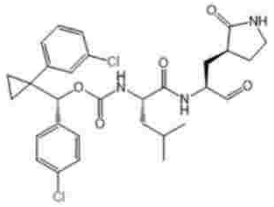
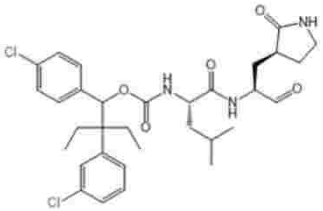
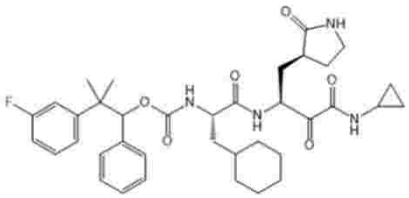
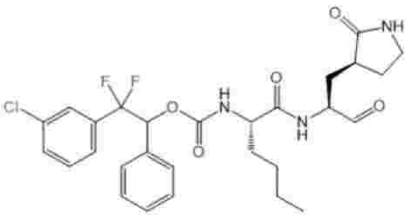
【表１－６】

化合物番号	構造
A31	
A32	
A33	
A34	
A35	
A36	

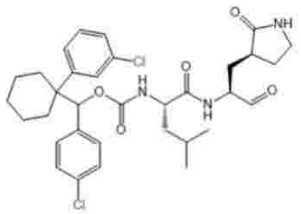
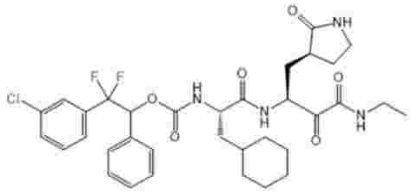
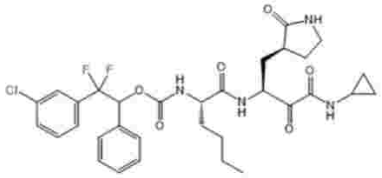
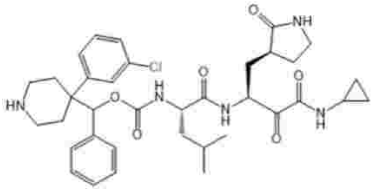
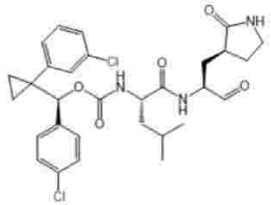
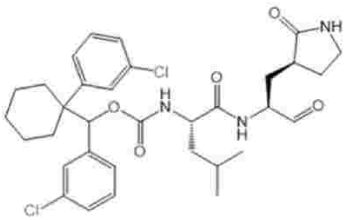
【表１－７】

化合物番号	構造
A37	
A38	
A39	
A40	
A41	
A42	

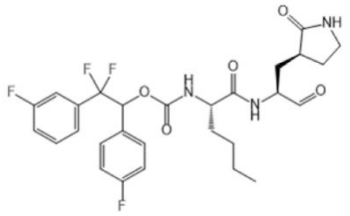
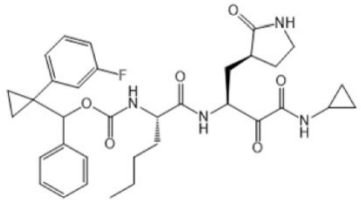
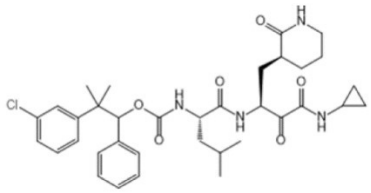
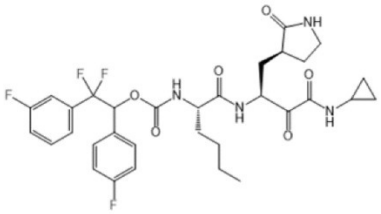
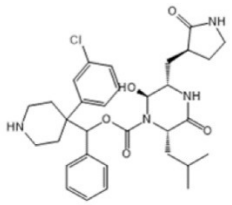
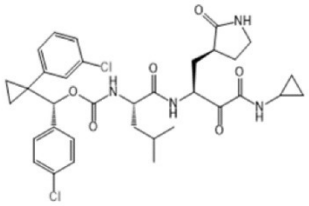
【表１－８】

化合物番号	構造
A43	
A44	
A45	
A46	
A47	
A48	

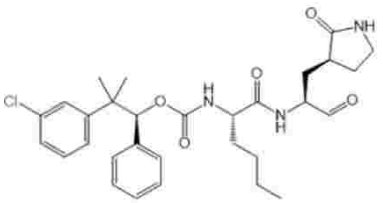
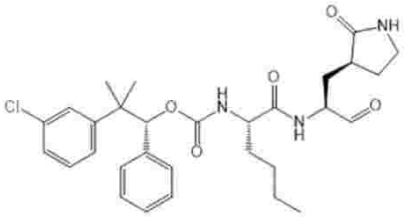
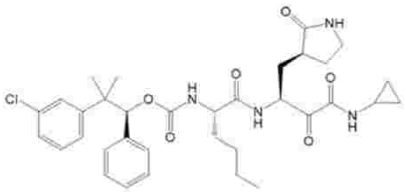
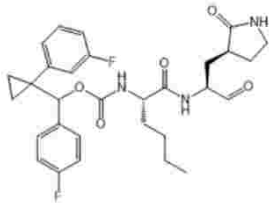
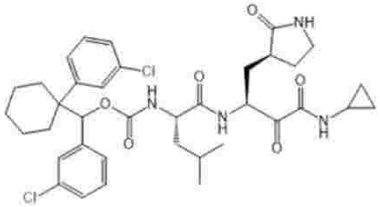
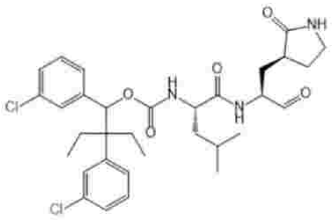
【表１－９】

化合物番号	構造
A49	
A50	
A51	
A52	
A53	
A54	

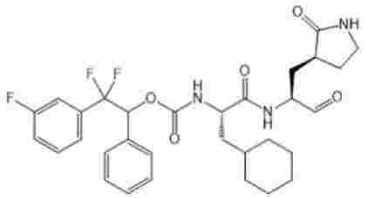
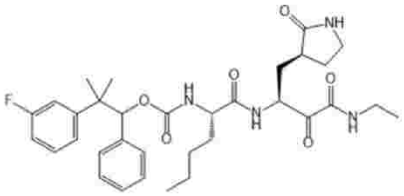
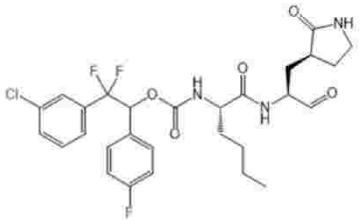
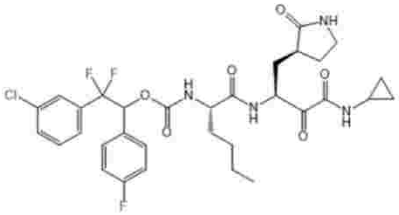
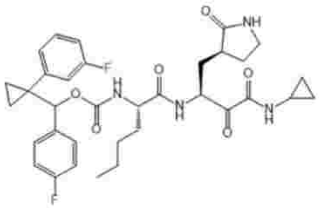
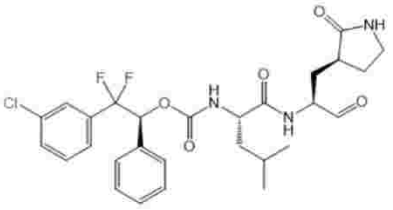
【表１－１０】

化合物番号	構造
A55	
A56	
A57	
A58	
A59	
A60	

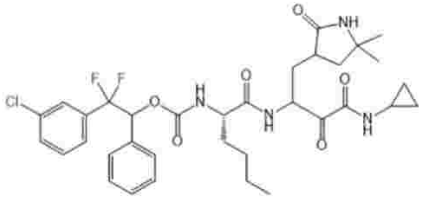
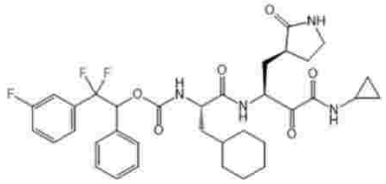
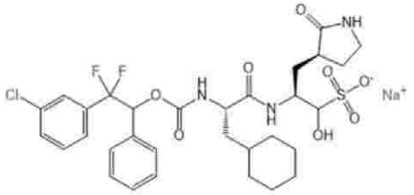
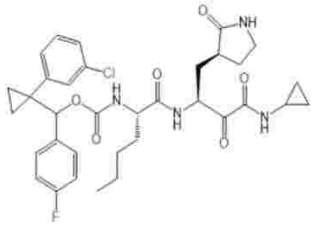
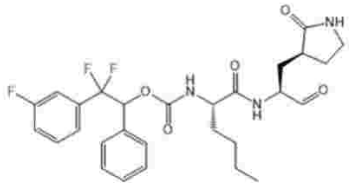
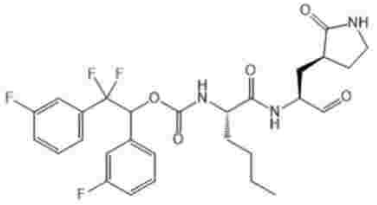
【表１－１１】

化合物番号	構造
A61	
A62	
A63	
A64	
A65	
A66	

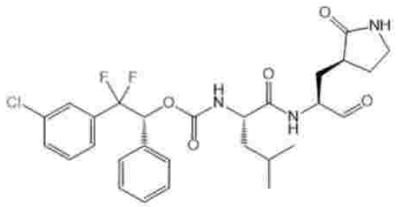
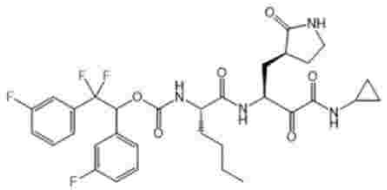
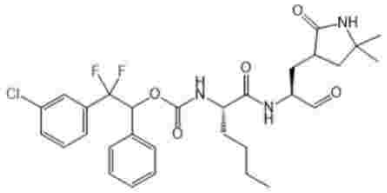
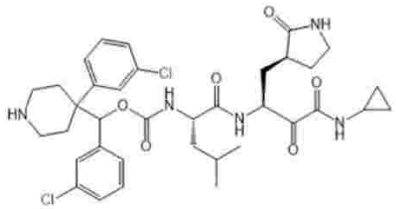
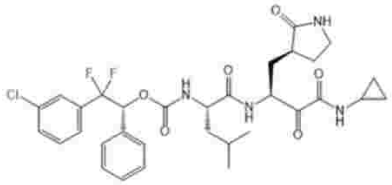
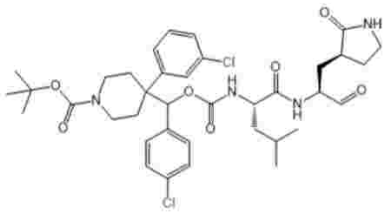
【表１－１２】

化合物番号	構造
A67	
A68	
A69	
A70	
A71	
A72	

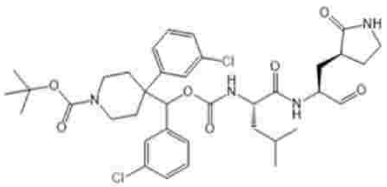
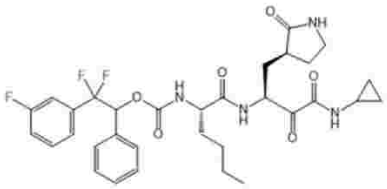
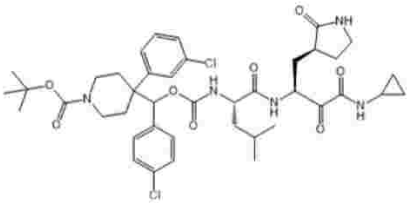
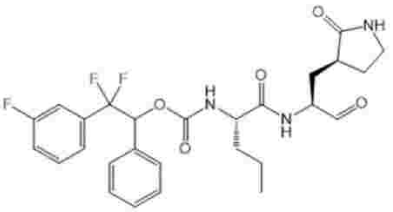
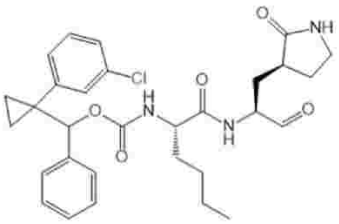
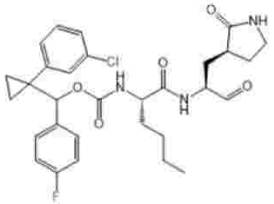
【表１－１３】

化合物番号	構造
A73	
A74	
A75	
A76	
A77	
A78	

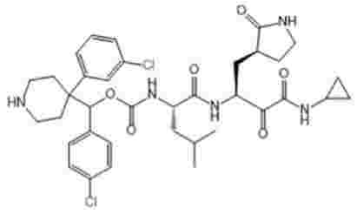
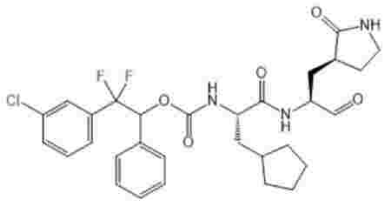
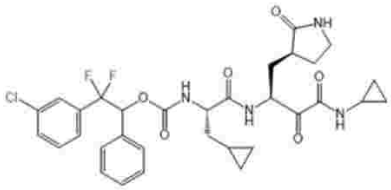
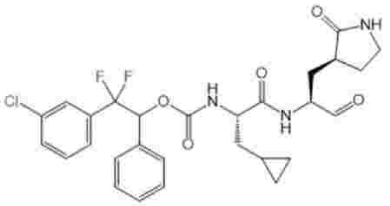
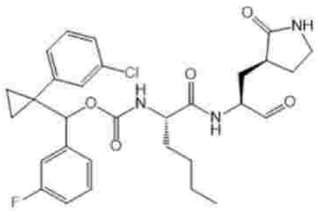
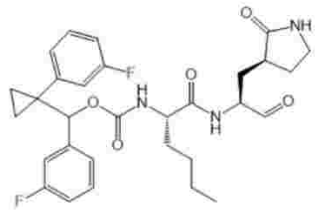
【表１－１４】

化合物番号	構造
A79	
A80	
A81	
A83	
A84	
A85	

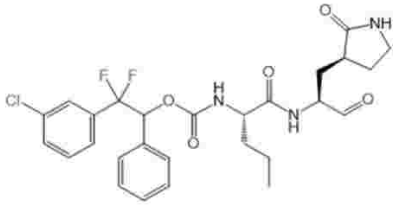
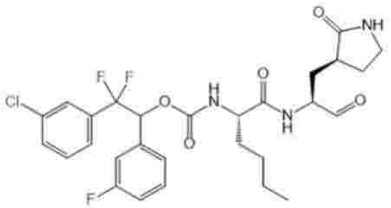
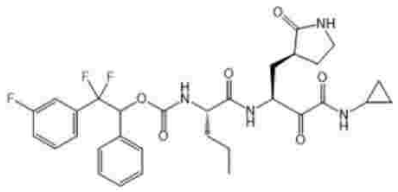
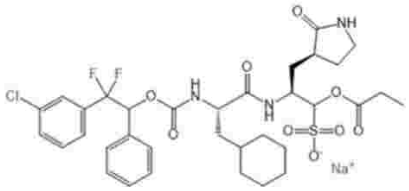
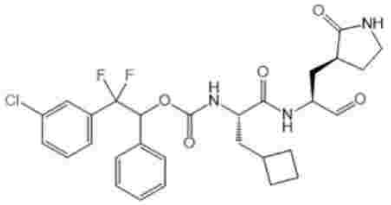
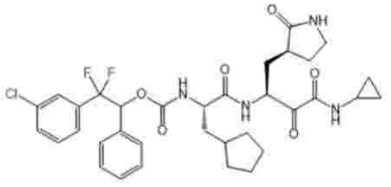
【表１－１５】

化合物番号	構造
A86	
A87	
A88	
A89	
A90	
A91	

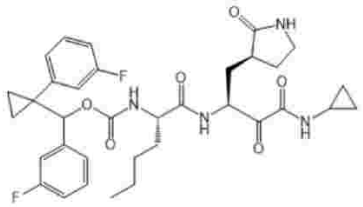
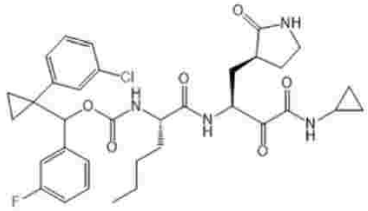
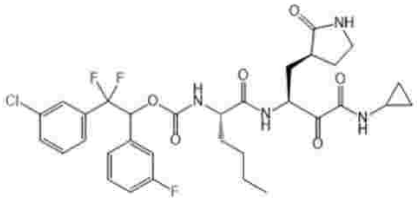
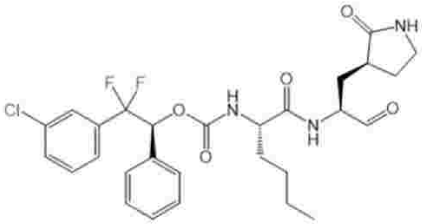
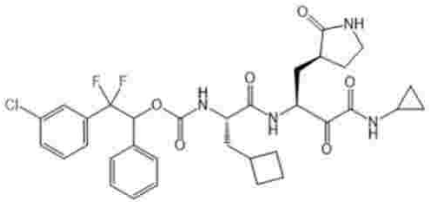
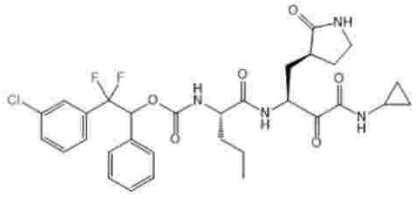
【表１－１６】

化合物番号	構造
A92	
A93	
A94	
A95	
A96	
A97	

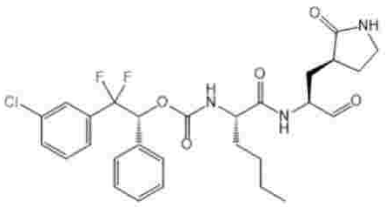
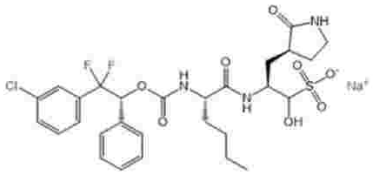
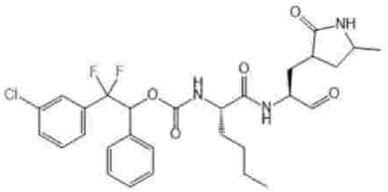
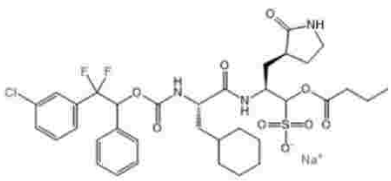
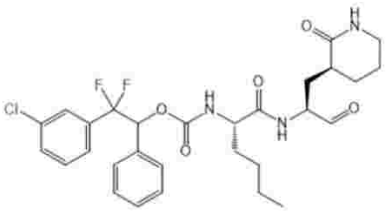
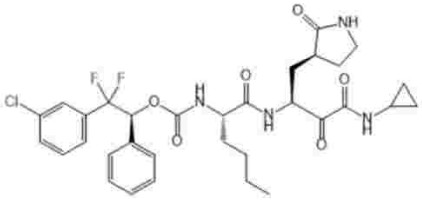
【表１－１７】

化合物番号	構造
A98	
A99	
A100	
A101	
A102	
A103	

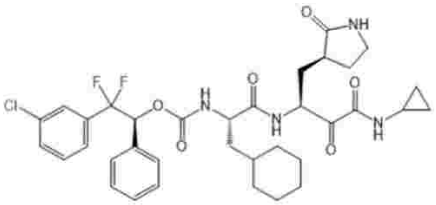
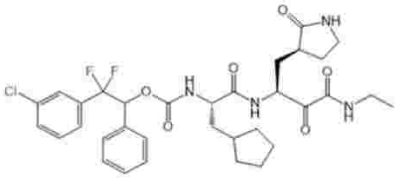
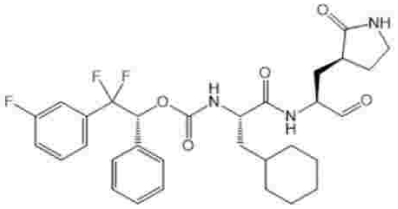
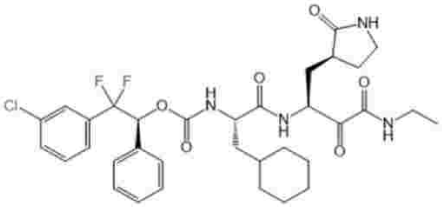
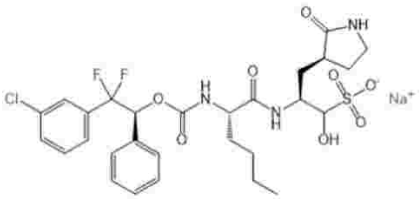
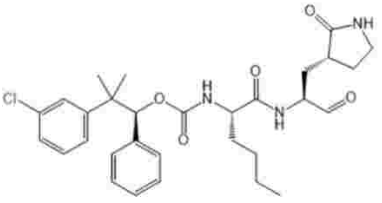
【表１－１８】

化合物番号	構造
A104	
A105	
A106	
A107	
A108	
A109	

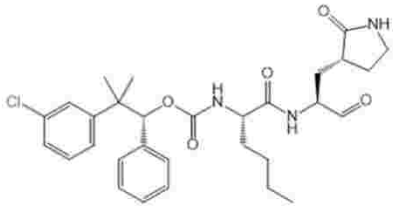
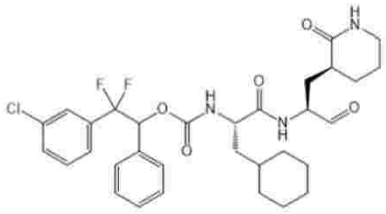
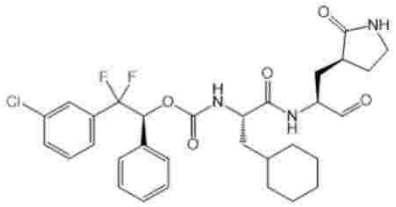
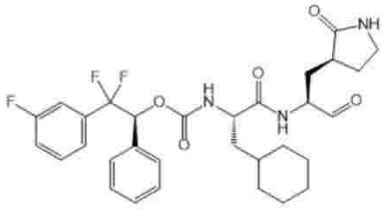
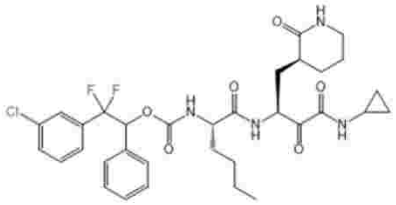
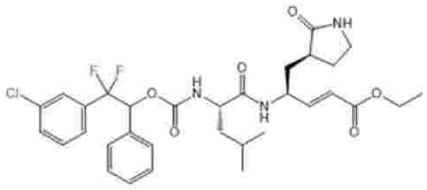
【表１－１９】

化合物番号	構造
A110	
A111	
A112	
A113	
A114	
A115	

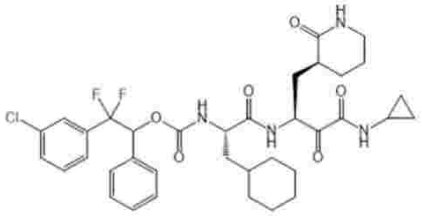
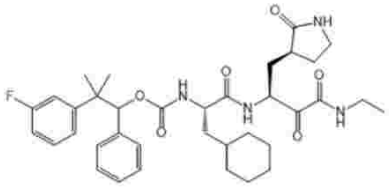
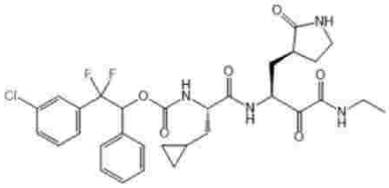
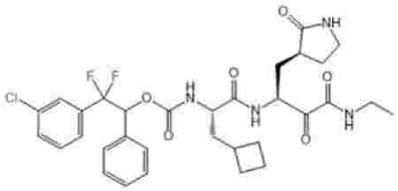
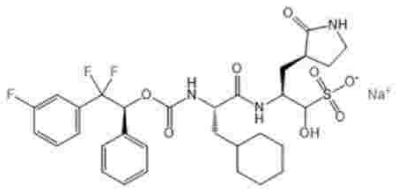
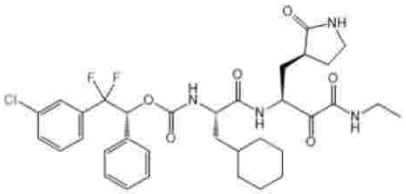
【表１－２０】

化合物番号	構造
A116	
A117	
A119	
A120	
A121	
A122	

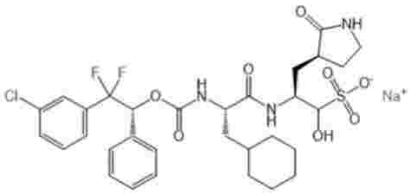
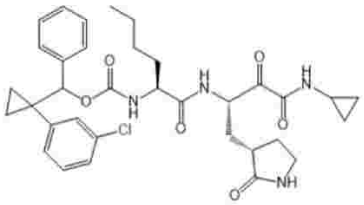
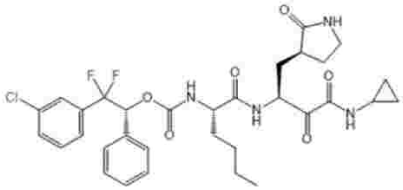
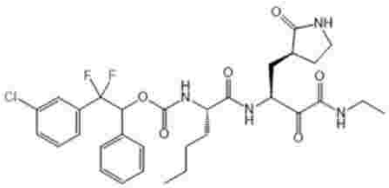
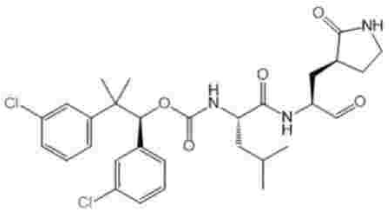
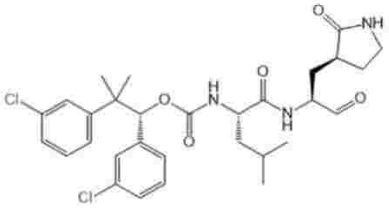
【表１－２１】

化合物番号	構造
A123	
A124	
A125	
A126	
A127	
A128	

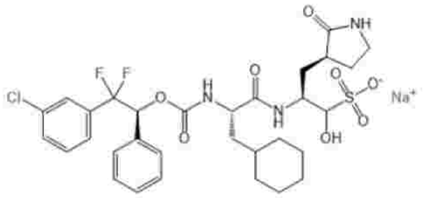
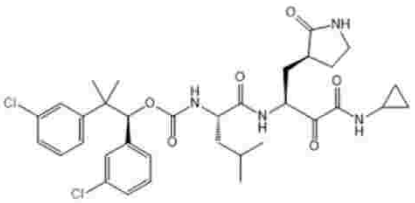
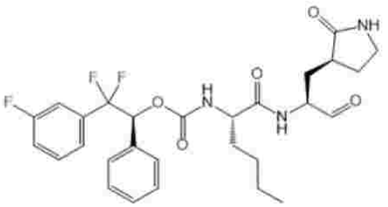
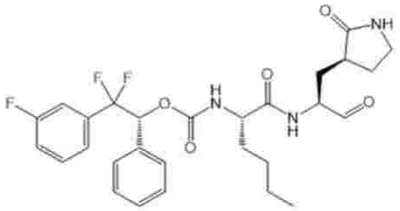
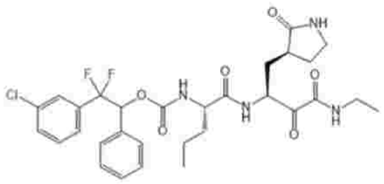
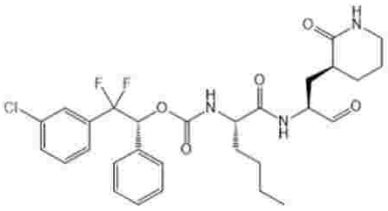
【表１－２２】

化合物番号	構造
A129	
A130	
A131	
A132	
A133	
A134	

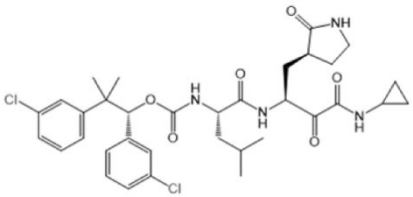
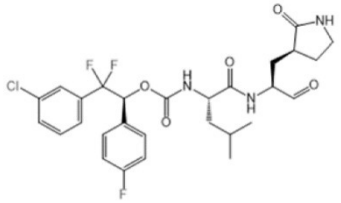
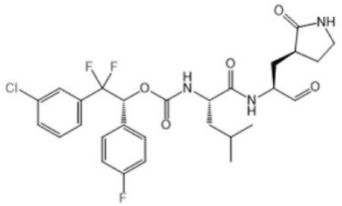
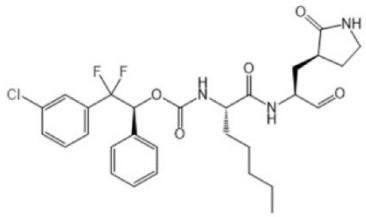
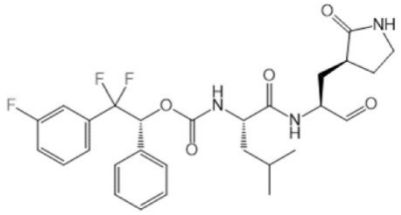
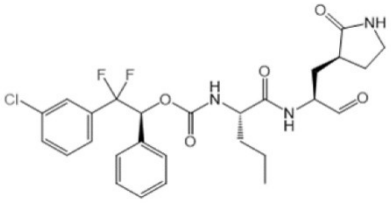
【表１－２３】

化合物番号	構造
A135	
A136	
A137	
A138	
A139	
A140	

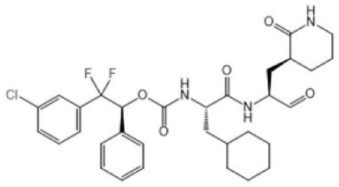
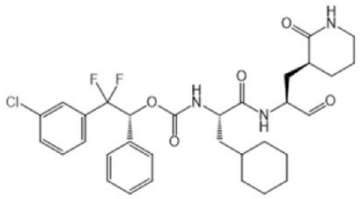
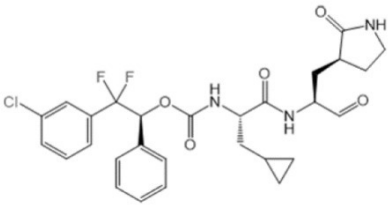
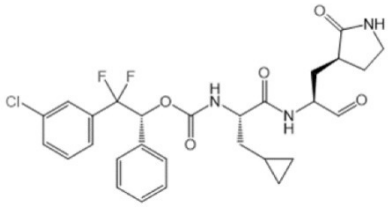
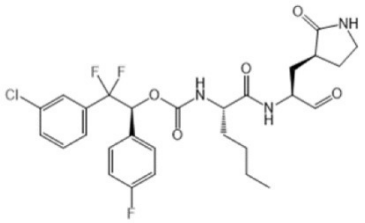
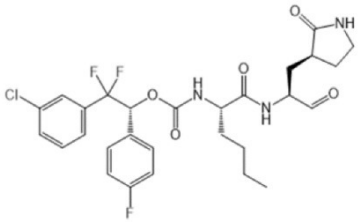
【表１－２４】

化合物番号	構造
A141	
A142	
A143	
A144	
A145	
A146	

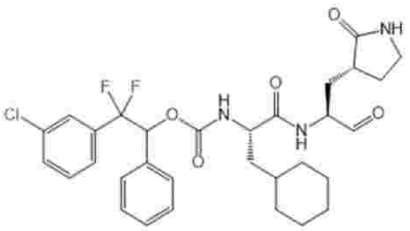
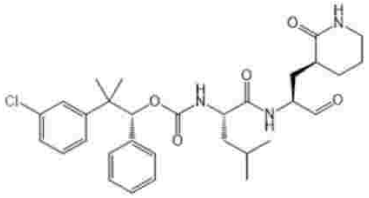
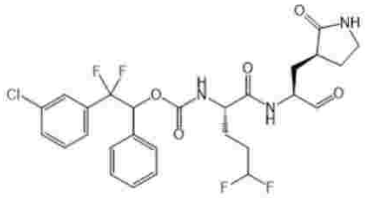
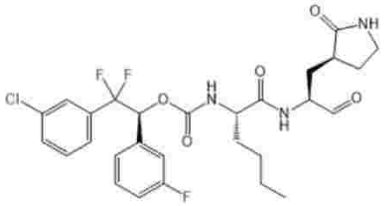
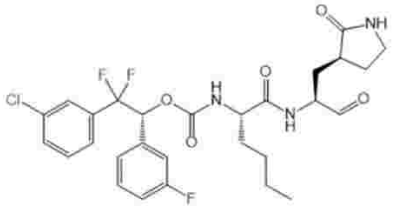
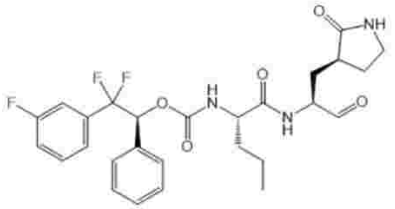
【表１－２５】

化合物番号	構造
A147	
A148	
A149	
A151	
A152	
A153	

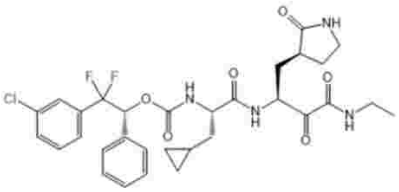
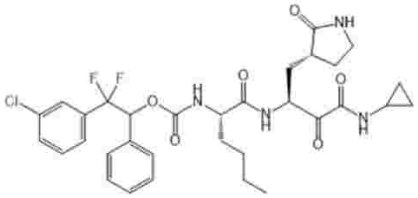
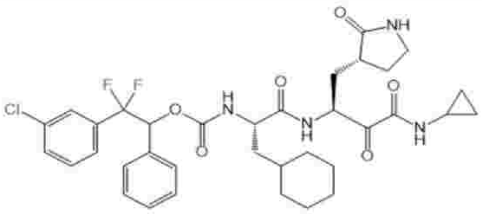
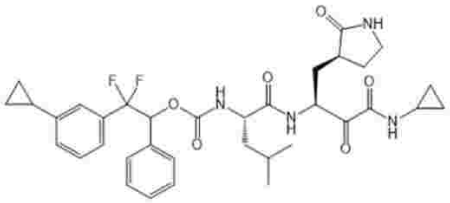
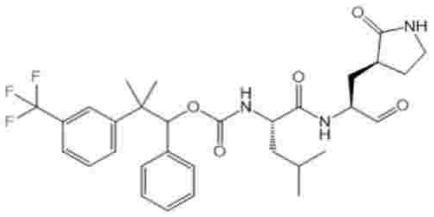
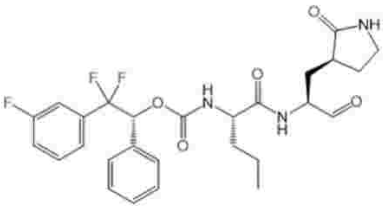
【表１－２６】

化合物番号	構造
A154	
A155	
A156	
A157	
A159	
A160	

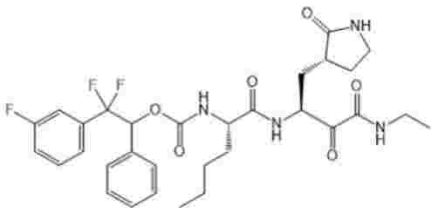
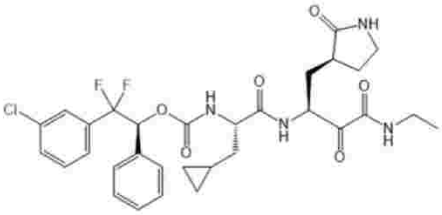
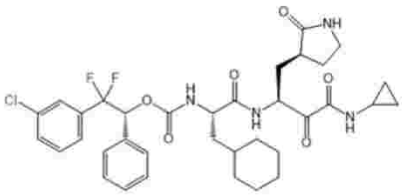
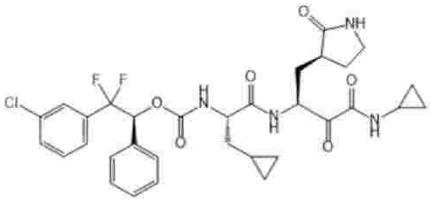
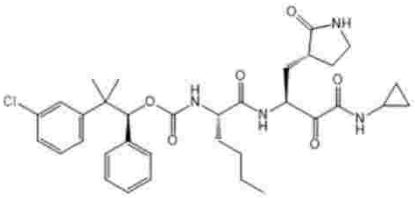
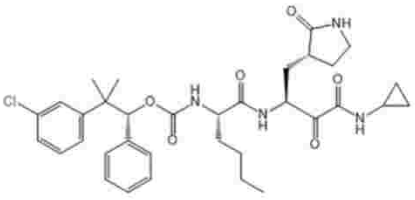
【表１－２７】

化合物番号	構造
A161	
A162	
A163	
A164	
A165	
A166	

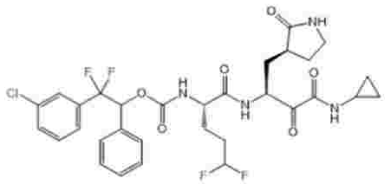
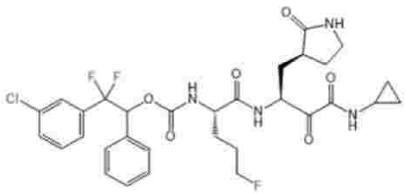
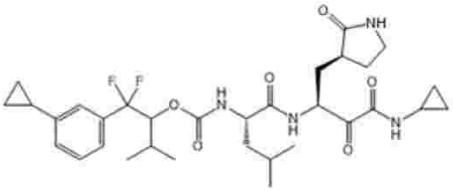
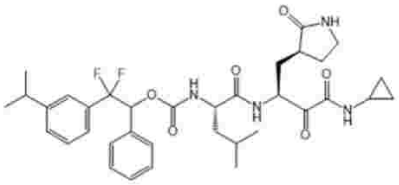
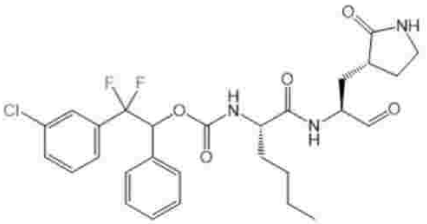
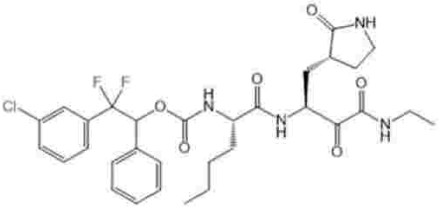
【表１－２８】

化合物番号	構造
A167	
A168	
A169	
A170	
A171	
A172	

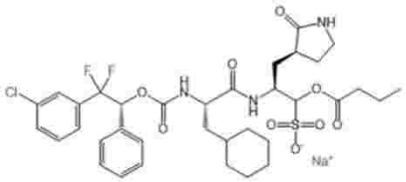
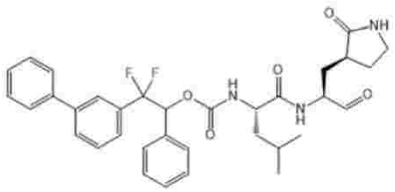
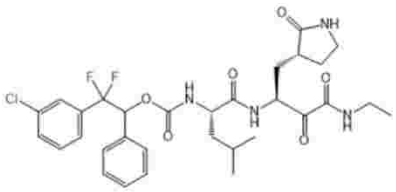
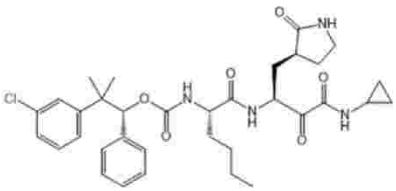
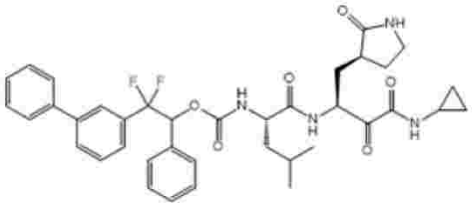
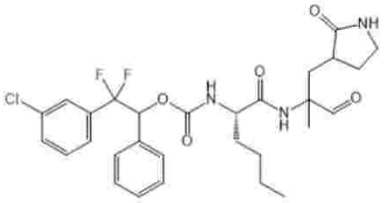
【表１－２９】

化合物番号	構造
A173	
A174	
A175	
A176	
A177	
A178	

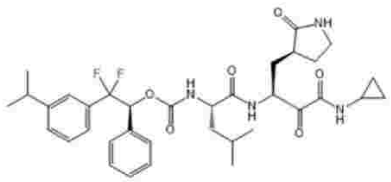
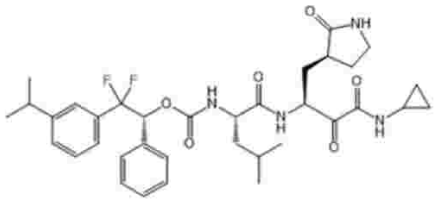
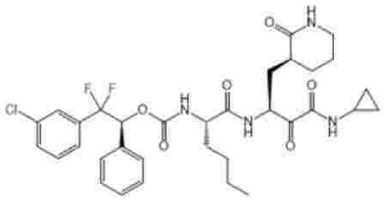
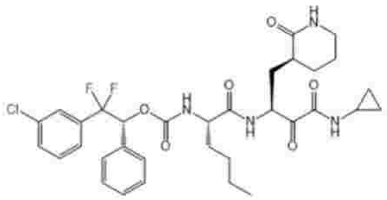
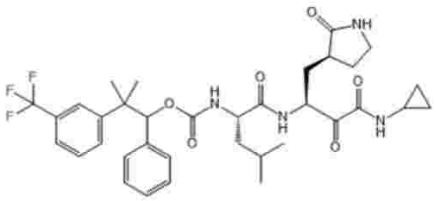
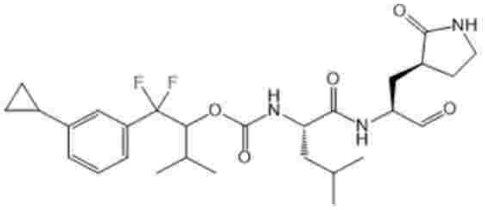
【表１－３０】

化合物番号	構造
A179	
A180	
A181	
A182	
A183	
A185	

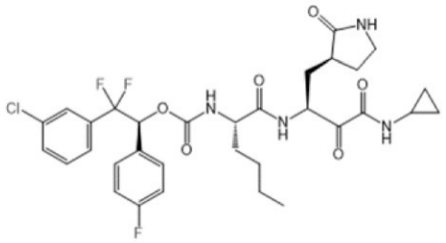
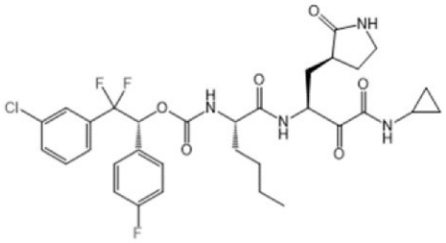
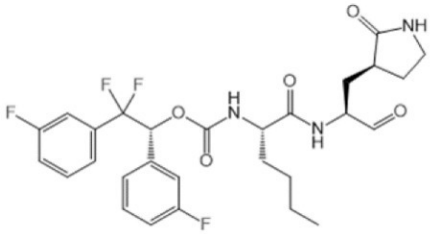
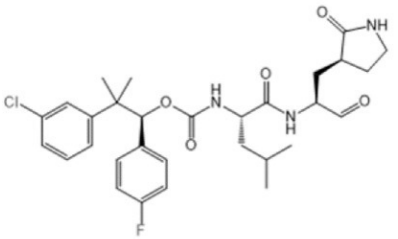
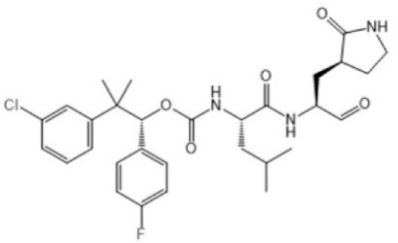
【表１－３１】

化合物番号	構造
A186	
A187	
A188	
A189	
A191	
A192	

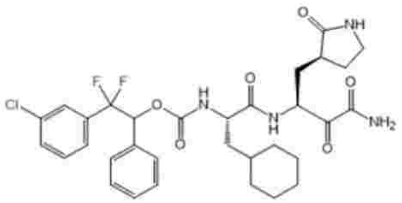
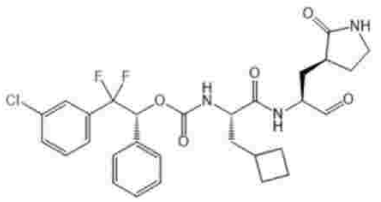
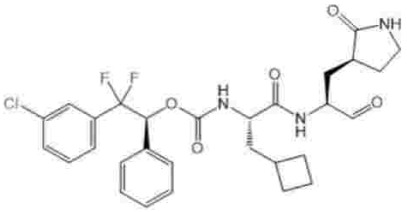
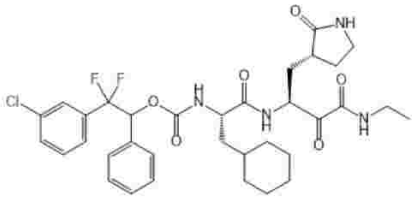
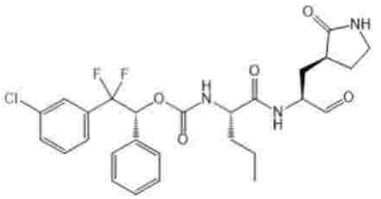
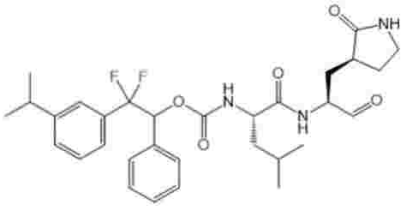
【表１－３２】

化合物番号	構造
A193	
A194	
A195	
A196	
A197	
A198	

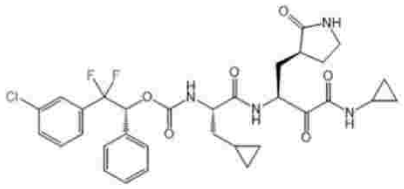
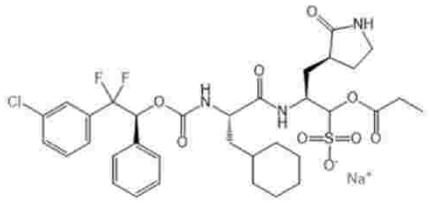
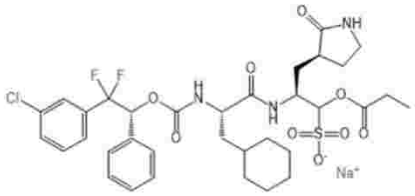
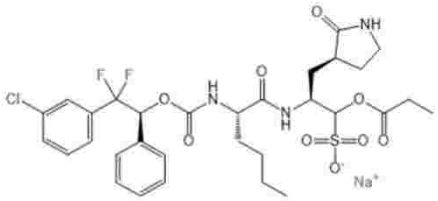
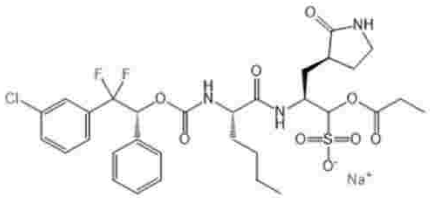
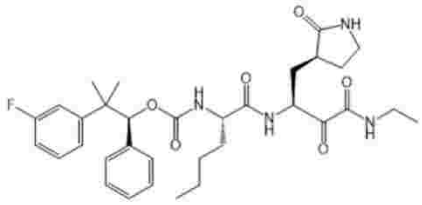
【表１－３３】

化合物番号	構造
A199	
A200	
A201	
A202	
A203	

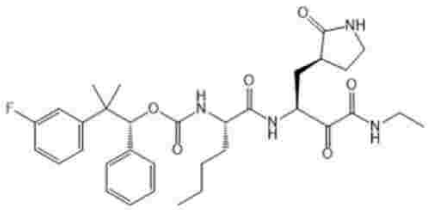
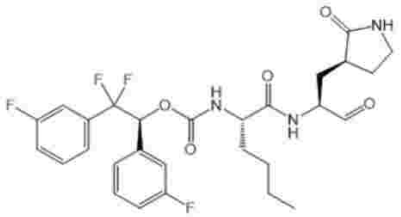
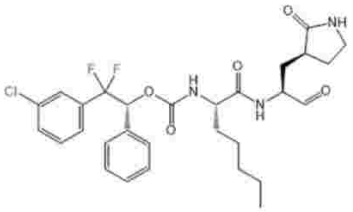
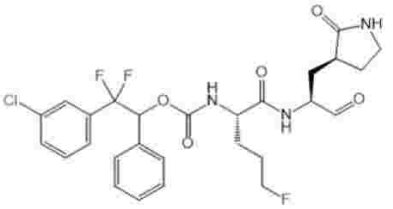
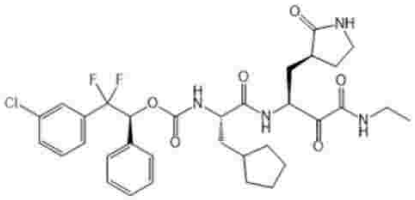
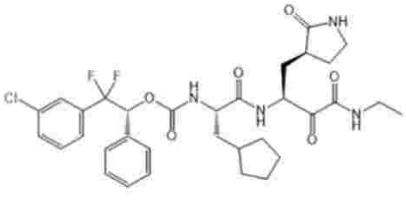
【表１－３４】

化合物番号	構造
A204	
A205	
A206	
A207	
A208	
A209	

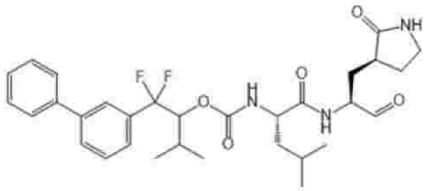
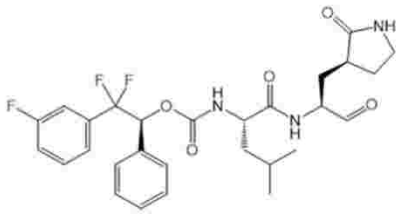
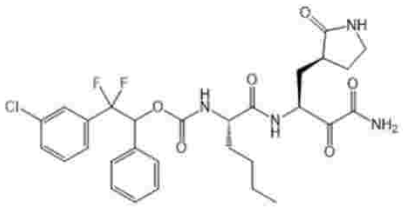
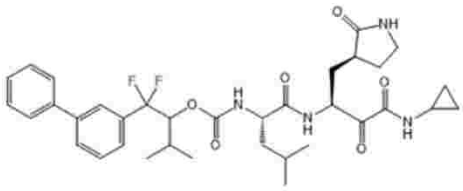
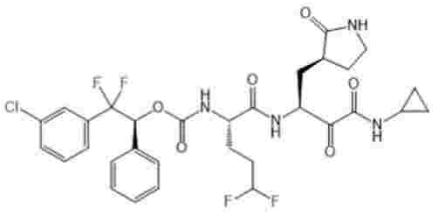
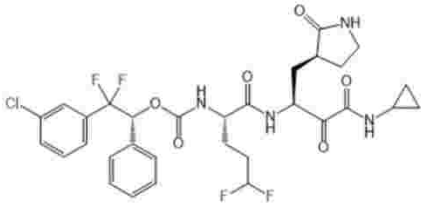
【表１－３５】

化合物番号	構造
A210	
A211	
A212	
A213	
A214	
A215	

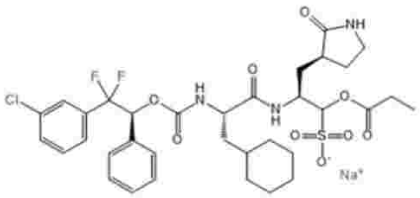
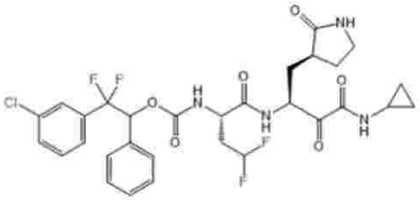
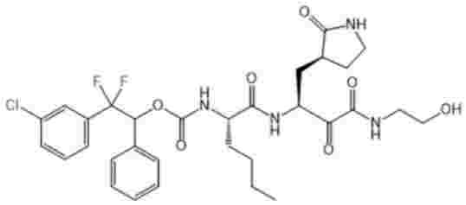
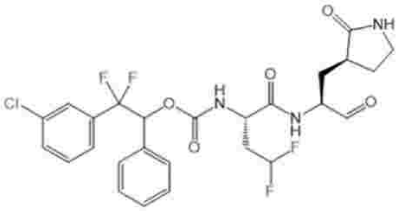
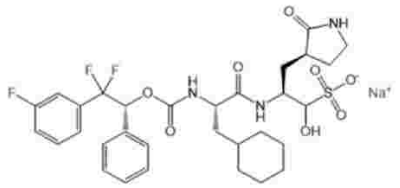
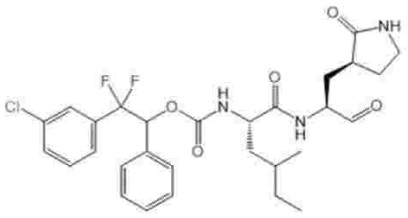
【表１－３６】

化合物番号	構造
A216	
A217	
A218	
A219	
A220	
A221	

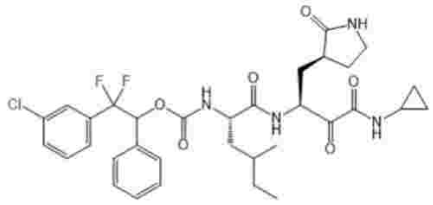
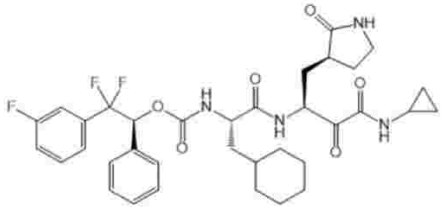
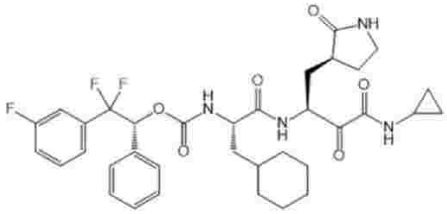
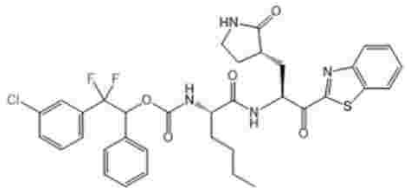
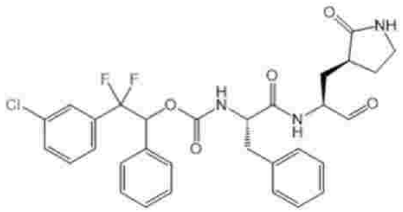
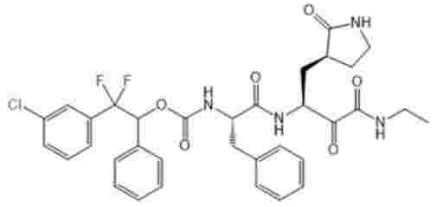
【表１－３７】

化合物番号	構造
A222	
A223	
A224	
A226	
A227	
A228	

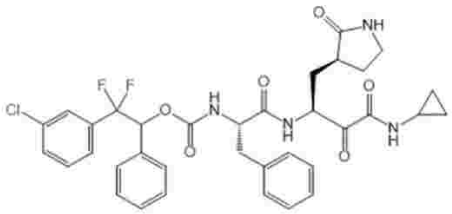
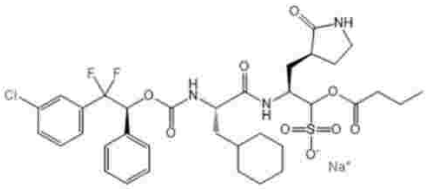
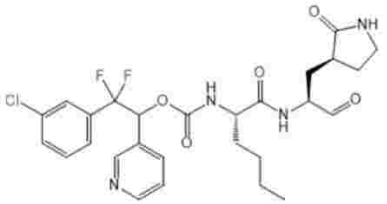
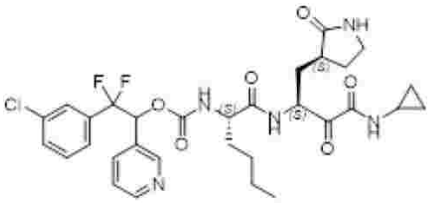
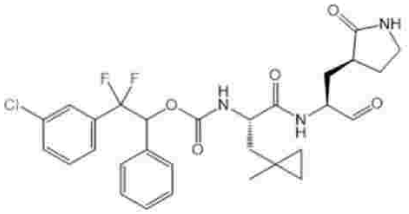
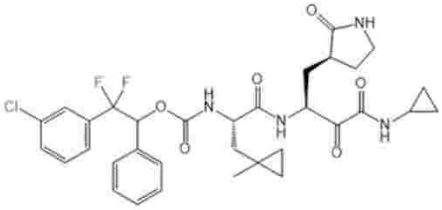
【表１－３８】

化合物番号	構造
A229	
A230	
A231	
A232	
A233	
A234	

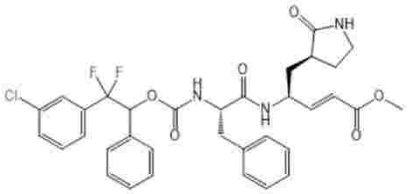
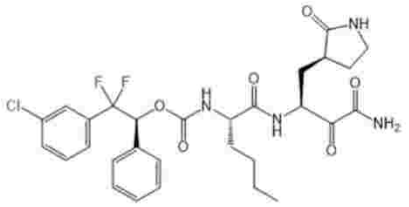
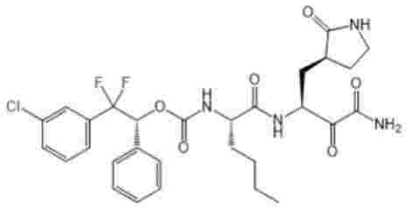
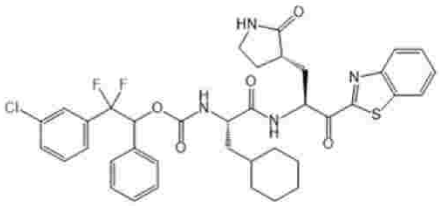
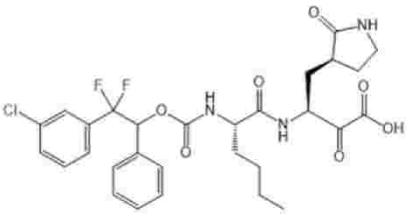
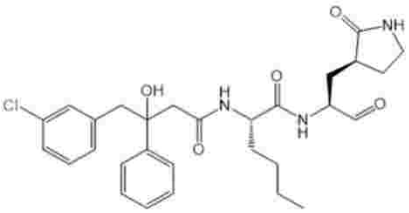
【表１－３９】

化合物番号	構造
A235	
A236	
A237	
A238	
A239	
A240	

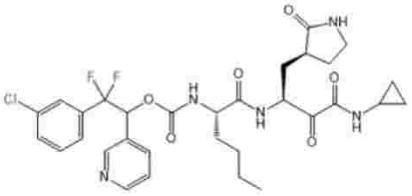
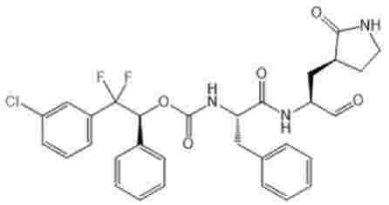
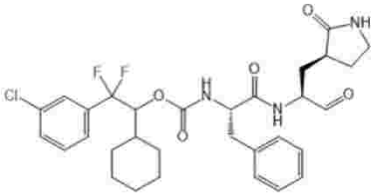
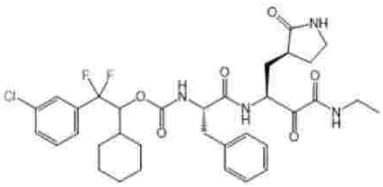
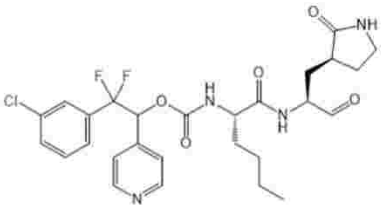
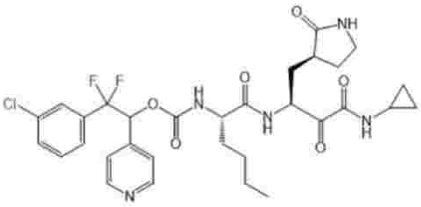
【表１－４０】

化合物番号	構造
A241	
A242	
A243	
A243	
A244	
A245	

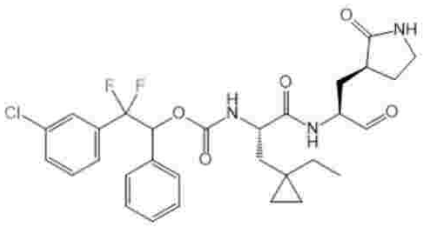
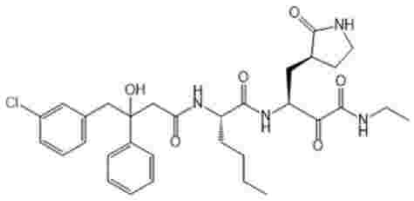
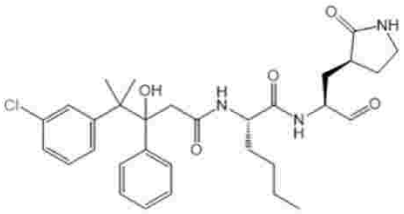
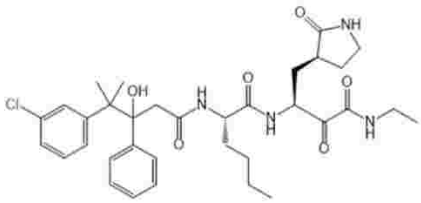
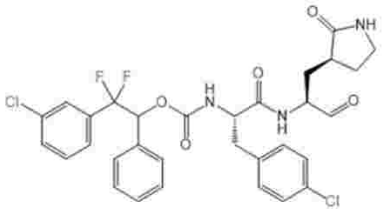
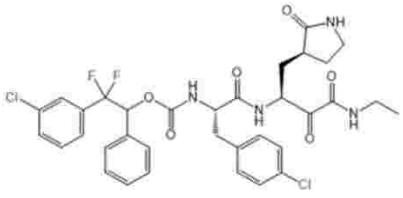
【表１－４１】

化合物番号	構造
A246	
A247	
A248	
A249	
A250	
A251	

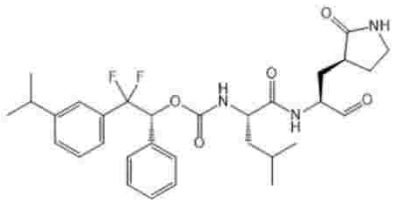
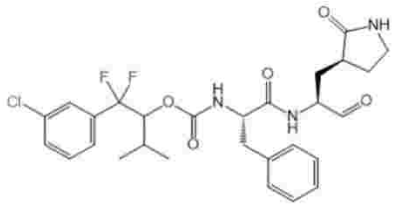
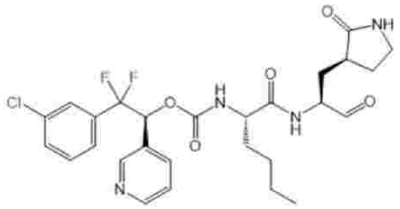
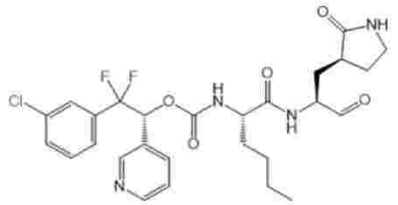
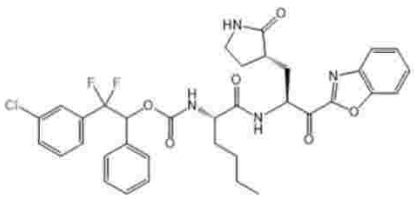
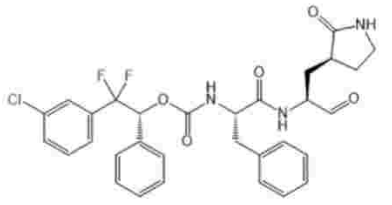
【表１－４２】

化合物番号	構造
A252	
A253	
A254	
A255	
A256	
A257	

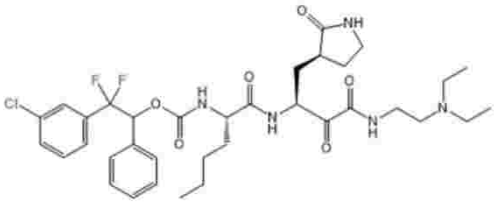
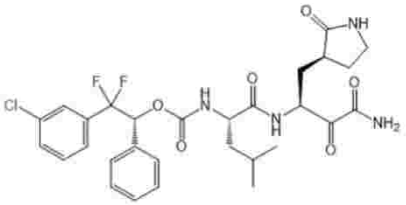
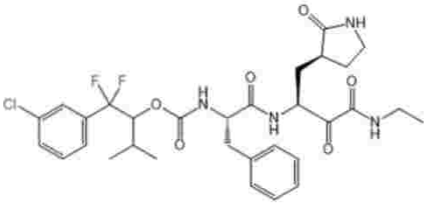
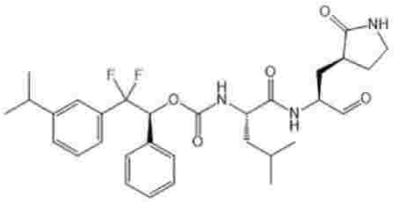
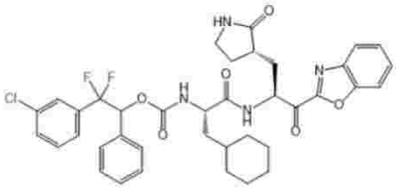
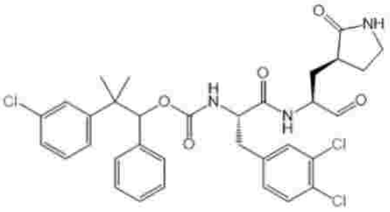
【表１－４３】

化合物番号	構造
A258	
A259	
A260	
A261	
A262	
A263	

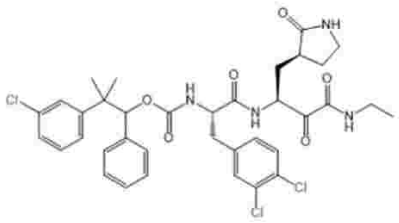
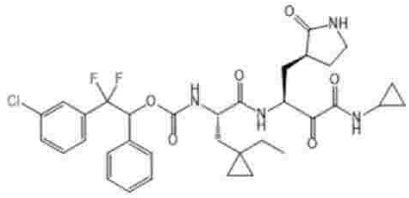
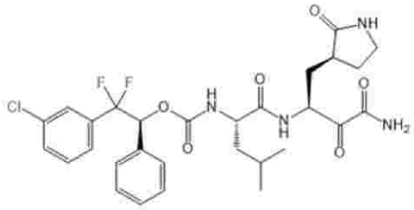
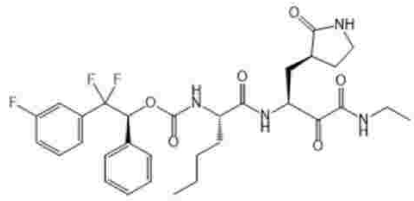
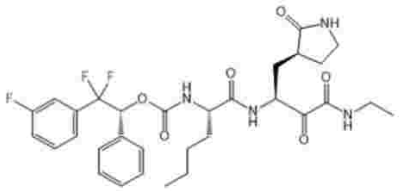
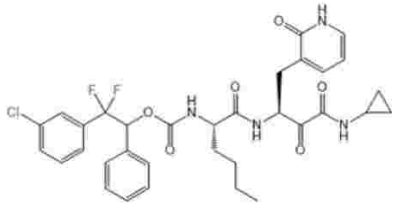
【表１－４４】

化合物番号	構造
A265	
A266	
A267	
A268	
A269	
A270	

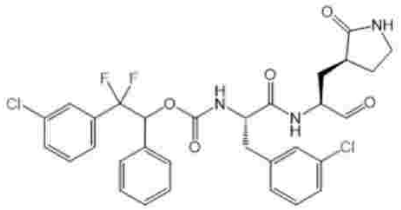
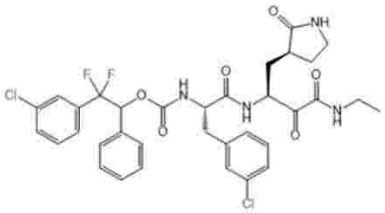
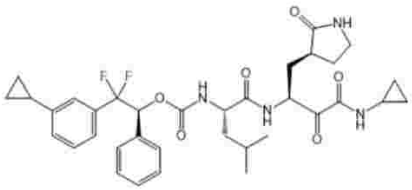
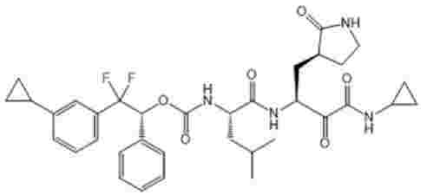
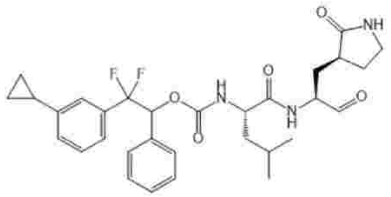
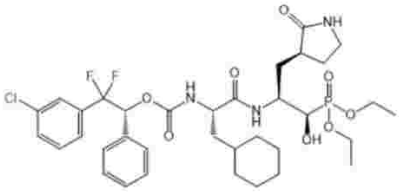
【表１－４５】

化合物番号	構造
A271	
A273	
A274	
A275	
A278	
A279	

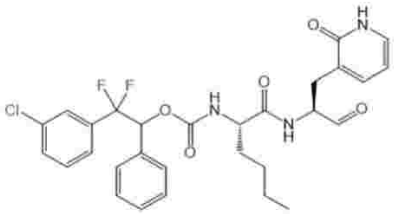
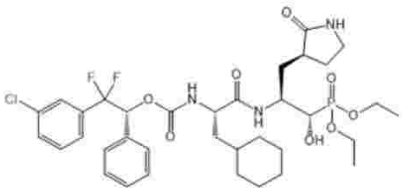
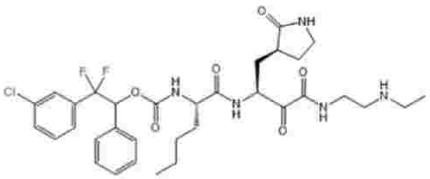
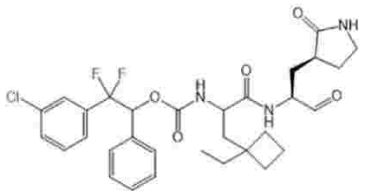
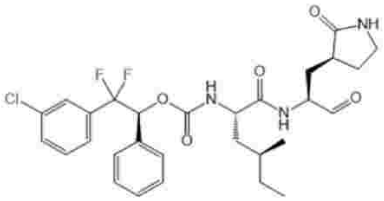
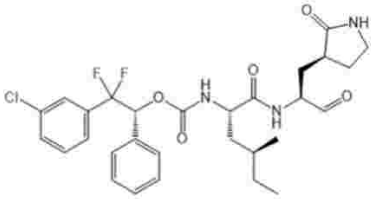
【表１－４６】

化合物番号	構造
A280	
A281	
A282	
A283	
A284	
A285	

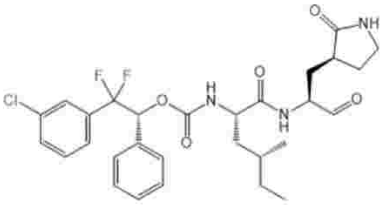
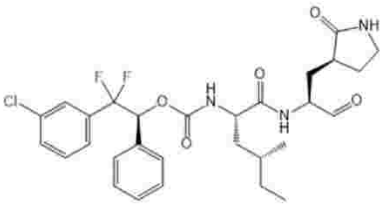
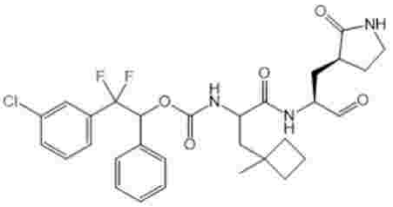
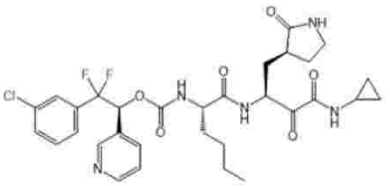
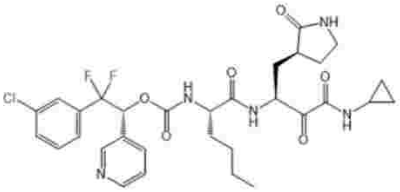
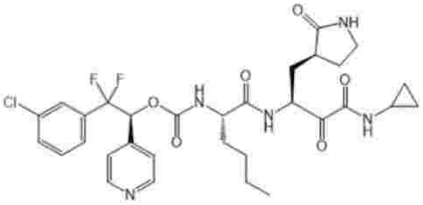
【表１－４７】

化合物番号	構造
A286	
A287	
A288	
A289	
A290	
A291	

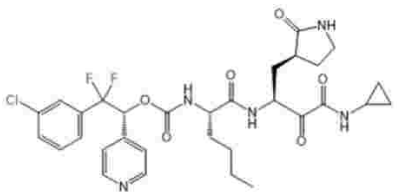
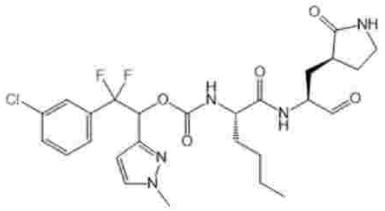
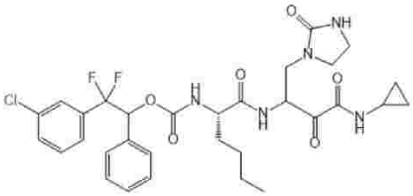
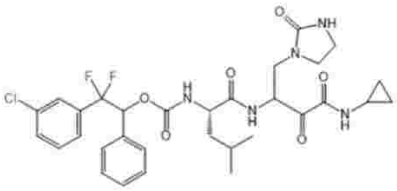
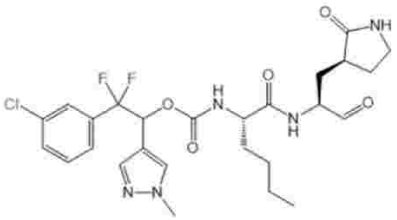
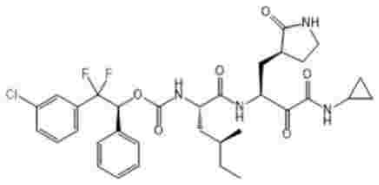
【表１－４８】

化合物番号	構造
A292	
A293	
A294	
A295	
A296	
A297	

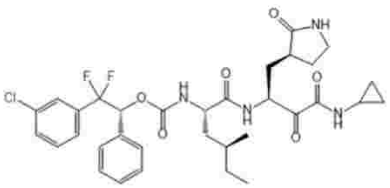
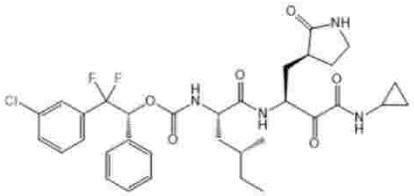
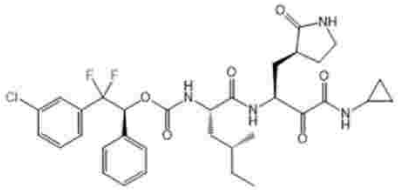
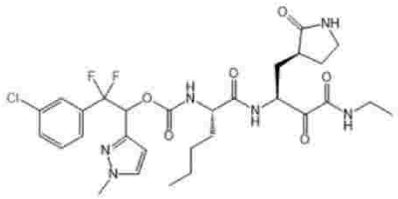
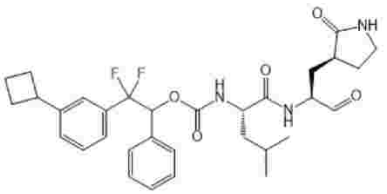
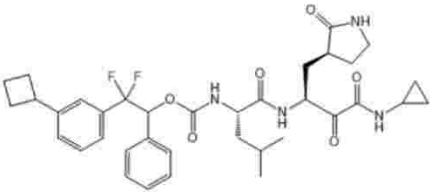
【表１－４９】

化合物番号	構造
A298	
A299	
A300	
A301	
A302	
A303	

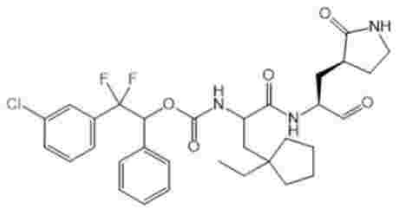
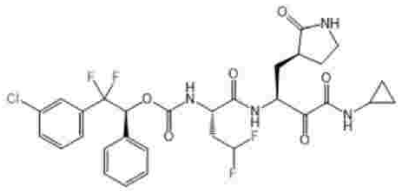
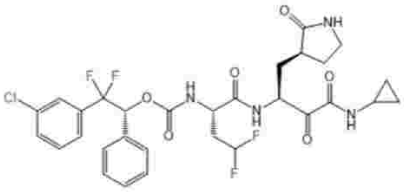
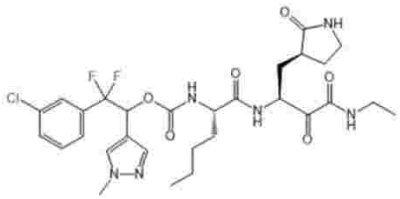
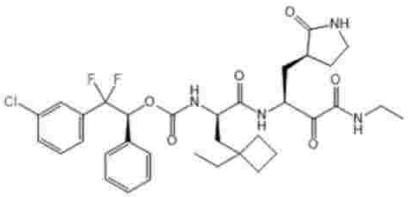
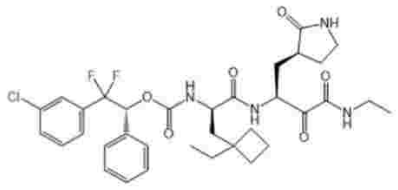
【表１－５０】

化合物番号	構造
A304	
A305	
A306	
A307	
A308	
A309	

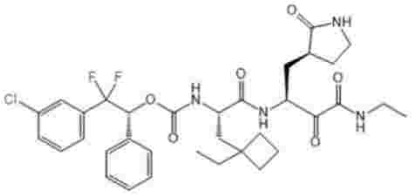
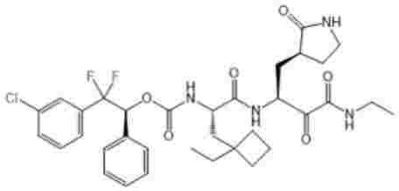
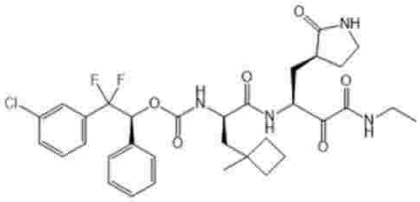
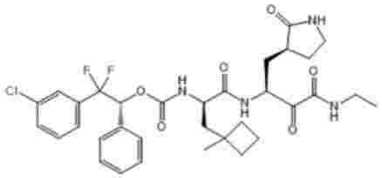
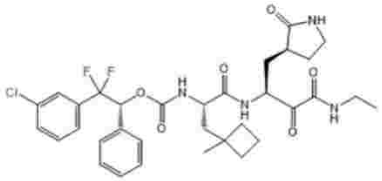
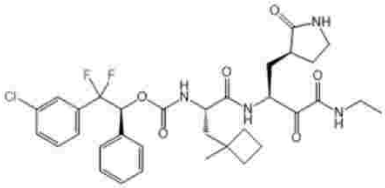
【表１－５１】

化合物番号	構造
A310	
A311	
A312	
A313	
A314	
A315	

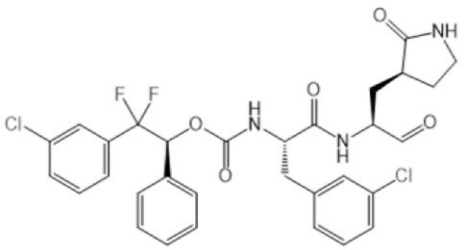
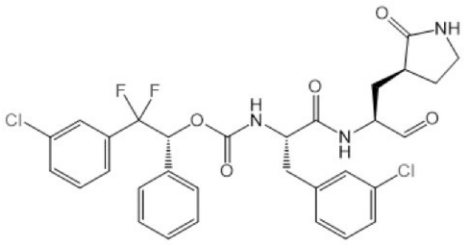
【表１－５２】

化合物番号	構造
A316	
A317	
A318	
A319	
A320	
A321	

【表１－５３】

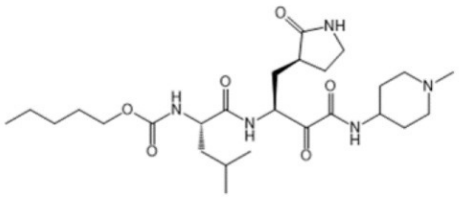
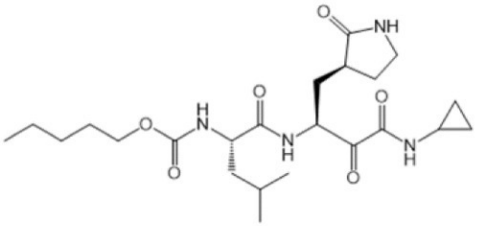
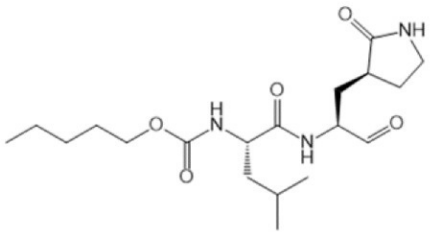
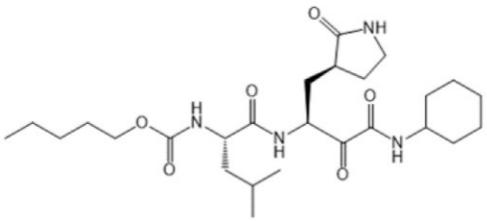
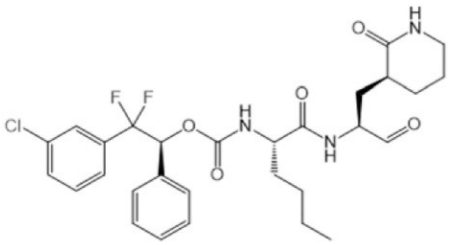
化合物番号	構造
A322	
A323	
A324	
A325	
A326	
A327	

【表１－５４】

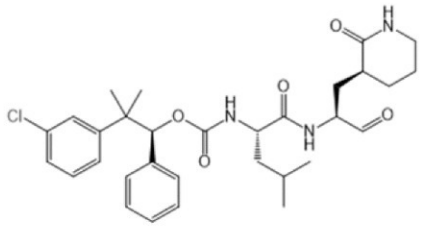
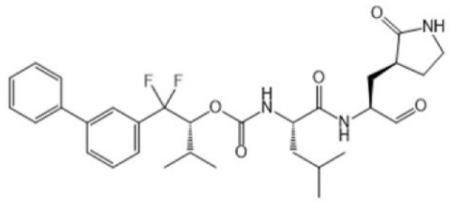
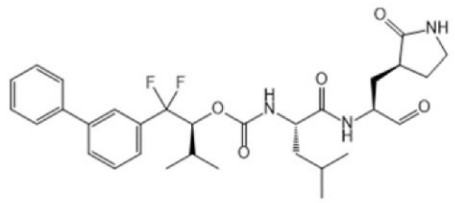
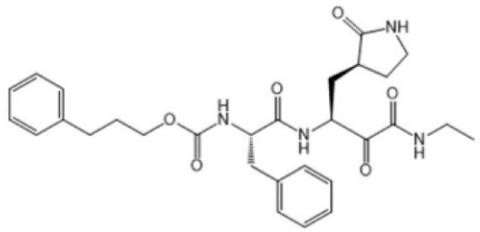
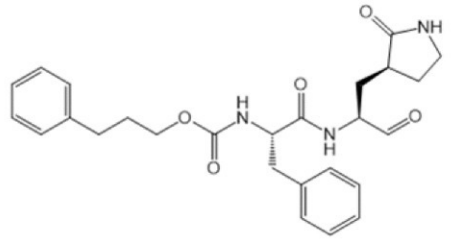
化合物番号	構造
A328	
A329	

【表２－１】

表B

化合物番号	構造
A8	
A12	
A13	
A24	
A150	

【表２－２】

化合物番号	構造
A158	
A264	
A272	
A276	
A277	

【００４８】

場合によっては、化合物は、化合物Ａ２０及びＡ２５－Ａ２９、又はその薬学的に許容される塩から選択される。場合によっては、化合物は、Ａ２０、Ａ２０－１、Ａ２０－２、Ａ２５－１、Ａ４８、Ａ７２、Ａ１１９、Ａ１２６、Ａ１６４、Ａ１６５、Ａ１６７、Ａ１８７、Ａ１９６、Ａ２０６、Ａ２０９、Ａ２１０、Ａ２２８、Ａ２３５、Ａ２３９、Ａ２５８、Ａ２６５、Ａ２６８、Ａ２７０、Ａ２７３、Ａ２８９、Ａ２９０、Ａ２９５、Ａ２９６、Ａ２９７、Ａ２９８、Ａ２９９、Ａ３００、Ａ３０２、Ａ３０８、Ａ３０９、Ａ３１０、Ａ３１６、Ａ３２１、及びＡ３２５、又は薬学的に許容されるその塩から選択される。

【００４９】

本明細書に開示される化合物は、生体試料又は患者におけるノロウイルス又はコロナウ

イルス複製の阻害剤として有用であり得る。これらの化合物はまた、生体試料又は患者におけるノロウイルス又はコロナウイルス（ウイルス力価）の量を低減させるのにも有用であり得る。それらはまた、生体試料又は患者におけるノロウイルス又はコロナウイルスによって引き起こされる感染症の治療的及び予防的治療にも有用であり得る。

【００５０】

薬学的に許容される塩

本明細書に記載の化合物は、遊離形態で、又は適切な場合には塩として存在し得る。薬学的に許容されるそれらの塩は、医療目的用の以下に記載される化合物の投与に有用であるので、特に興味深い。薬学的に許容されない塩は、単離及び精製目的のための製造プロセスにおいて有用であり、場合によっては、本開示の化合物又はその中間体の立体異性体の分離での使用に有用である。

【００５１】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、毒性、刺激、アレルギー反応などの過度の副作用なしに、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び下等動物の組織との接触での使用に好適であり、合理的な利益／リスク比に見合った、化合物の塩を指す。

【００５２】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅらは、参照により本明細書に組み込まれるＪ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９において、薬学的に許容される塩を詳細に記載している。本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩には、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが含まれる。これらの塩は、化合物の最終単離及び精製中に原位置で調製することができる。

【００５３】

本明細書に記載の化合物が塩基性基又は十分に塩基性の生物学的等価体（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）を含有する場合、１）遊離塩基形態の精製化合物を好適な有機酸又は無機酸と反応させ、２）そのようにして形成された塩を単離することにより、酸付加塩を調製することができる。実際には、酸付加塩が、使用のためにより好都合な形態である場合があり、塩の使用は遊離塩基形態の使用に等しい。

【００５４】

薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で形成される、あるいはイオン交換などの当該技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩（ｃａｍｐｈｏｒａｔｅ）、樟脳スルホン酸塩（ｃａｍｐｈｏｒｓｕｌｆｏｎａｔｅ）、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩（ｐａｌｍｏａｔｅ）、ペクチン酸塩（ｐｅｃｔｉｎａｔｅ）、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【００５５】

本明細書に記載の化合物がカルボキシ基又は十分に酸性の生物学的等価体を含有する場

合、１）酸性形態の精製化合物を好適な有機塩基又は無機塩基と反応させ、２）そのようにして形成された塩を単離することにより、塩基付加塩を調製し得る。実際には、塩基付加塩の使用がより好都合である場合があり、塩形態の使用は遊離酸形態の使用と本質的に等しい。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、リチウム、及びカリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウム）、アンモニウム、及びN^+（C_{1-4}アルキル）$_4$塩が含まれる。本開示はまた、本明細書に開示の化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も企図している。水溶性若しくは油溶性又は分散性産生物は、そのような四級化によって得られ得る。

【００５６】

塩基性付加塩には、薬学的に許容される金属塩及びアミン塩が含まれる。好適な金属塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウム、及びアルミニウムが含まれる。ナトリウム及びカリウムの塩が、通常は好ましい。更なる薬学的に許容される塩には、適切な場合、非毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及び対イオンを使用して形成されるアミンカチオン、例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などが含まれる。好適な無機塩基付加塩は、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛などを含む金属塩基から調製される。好適なアミン塩基付加塩は、低毒性及び医療用途に対する許容性のために、医薬品化学で頻繁に使用されるアミンから調製される。アンモニア、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ、Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェンアミン（ｅｐｈｅｎａｍｉｎｅ）、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ－エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、ジシクロヘキシルアミンなど。

【００５７】

他の酸及び塩基は、それ自体は薬学的に許容されないが、本明細書に記載の化合物及びその薬学的に許容される酸又は塩基付加塩を得るときの中間体として有用な塩の調製に使用され得る。

【００５８】

本明細書に開示される化合物は、異なる薬学的に許容される塩の混合物／組み合わせとして存在し得ることを理解されたい。遊離形の化合物と薬学的に許容される塩との混合物／組み合わせも企図される。

【００５９】

薬学的組成物

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤、又はビヒクルを更に含む薬学的組成物に製剤化されることができる。実施形態では、本開示は、上記の化合物若しくはその塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤、又はビヒクルを含む薬学的組成物に関する。実施形態では、薬学的組成物は、安全かつ有効な量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤、又はビヒクルを含む。薬学的に許容される担体には、例えば、意図される投与形態に関して好適に選択され、従来の製薬慣行に合致する、薬学的な希釈剤、賦形剤、又は担体が含まれる。

【００６０】

「有効量」には、「治療有効量」及び「予防有効量」が含まれる。「治療有効量」という用語は、患者におけるノロウイルス又はコロナウイルス感染の治療及び／又は改善するのに有効な量を指す。「予防有効量」という用語は、ノロウイルス又はコロナウイルス感染の発生の機会若しくはサイズを予防及び／又は実質的に減少させるのに有効な量を指す

。

【００６１】

薬学的に許容される担体は、化合物の生物活性を過度に阻害しない不活性成分を含有し得る。薬学的に許容される担体は、生体適合性、例えば、非毒性であり、非炎症性であり、非免疫原性であり、又は対象に投与したときに他の望ましくない反応若しくは副作用がないものでなければならない。標準的な薬学的製剤技術を使用することができる。

【００６２】

本明細書で使用される薬学的に許容される担体、補助剤、又はビヒクルには、望ましい特定の剤形に好適である、任意の溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、防腐剤、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｓｉｘｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８０）は、薬学的に許容される組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術を開示している。例えば、任意の望ましくない生物学的効果を生じるか、又はその他では、薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害的な様式で相互作用することにより、任意の従来の担体媒体が本明細書に記載の化合物と適合しない場合を除き、その使用は本開示の範囲内であることが企図される。本明細書で使用される場合、「副作用」という語句は、治療（例えば、予防薬又は治療剤）の望ましくない有害な効果を包含する。副作用は常に望ましくないが、望ましくない効果は必ずしも有害ではない。療法（予防剤又は治療剤など）由来の有害な効果は、害となる、若しくは不快である、又は危険であり得る。

【００６３】

薬学的に許容される担体として機能し得る材料の例には、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（ｔｗｉｎ８０、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、若しくはソルビン酸カリウムなど）、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、若しくは亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、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、羊毛脂肪、ラクトース、グルコース、及びスクロースなどの糖；トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；トラガカント粉末；麦芽；ゼラチン；タルク；ココアバター及び坐剤ワックス（ｓｕｐｐｏｓｉｔｏｒｙ ｗａｘｅｓ）などの賦形剤；落花生油、綿実油などの油；ベニバナ油；胡麻油；オリーブオイル；コーン油及び大豆油；プロピレングリコール又はポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチル及びラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張生理食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、リン酸緩衝溶液が含まれるが、これらに限定されず、並びにラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの他の非毒性適合潤滑剤、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び芳香剤、防腐剤及び酸化防止剤もまた、製剤製造者の判断に従って組成物中に存在することができる。

【００６４】

肺送達のための製剤

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、吸入により気道を通して下気道（例えば、肺）に直接投与されるように適合される。吸入による投与のための組成物は、吸入可能な粉末組成物又は液体若しくは粉末スプレーの形態をとり得、粉末吸入器又はエアロゾル分配デバイスを使用する標準形態で投与されることができる。そのようなデバイスは周知である。吸入による投与の場合、粉末製剤は、典型的には、ラクトース又はデンプンなどの不活性固体粉末希釈剤とともに活性化合物を含む。吸入可能な乾燥

粉末組成物は、ゼラチン又は同様の材料のカプセル及びカートリッジ、又は吸入器又は吹送器で使用するための積層アルミニウム箔のブリスター（ｂｌｉｓｔｅｒ）で提供され得る。各カプセル又はカートリッジは、一般に、例えば、約１０ｍｇ～約１００ｇの各活性化合物を含有してもよい。代替的に、組成物は、賦形剤なしで提供されてもよい。

【００６５】

吸入可能な組成物は、単位用量又は複数回用量送達用にパッケージ化され得る。例えば、組成物は、ＧＢ２２４２１３４、米国特許第６，６３２，６６６号、同第５，８６０，４１９号、同第５，８７３，３６０号、及び同第５，５９０，６４５号（全て「Ｄｉｓｋｕｓ」デバイスを示す）、若しくはＧＢ２ｉ７８９６５、ＧＢ２１２９６９１、ＧＢ２１６９２６５、米国特許第４，７７８，０５４号、同第４，８１１，７３１号、及び同第５，０３５，２３７号（「Ｄｉｓｋｈａｌｅｒ」デバイスを示す）、若しくはＥＰ６９７１５（「Ｔｕｒｂｕｈａｌｅｒ」デバイス）、又はＧＢ２０６４３３６及び米国特許第４，３５３，６５６号（「Ｒｏｔａｈａｌｅｒ」デバイス）に記載されている方法と同様の様式で、複数回用量用に包装され得る。

【００６６】

吸入による肺への局所送達のためのスプレー組成物は、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、特に１，１，１，２－テトラフルオロエタン、１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロ－ｎ－プロパン、及びそれらの混合物などのヒドロフルオロアルカンを含む、好適な液化噴射剤を使用して、水溶液若しくは懸濁液として、又は定量吸入器（ＭＤＩ）などの加圧パック（ｐｒｅｓｓｕｒｉｚｅｄ　ｐａｃｋ）から送達されるエアロゾルとして製剤化され得る。吸入に好適なエアロゾル組成物は、懸濁液又は溶液のいずれかとして提供されることができる。

【００６７】

吸入による投与のための医薬は、典型的には、制御された粒子サイズを有する。気管支系への吸入に最適な粒子サイズは、通常は約１～約１０μｍであり、いくつかの実施形態では約２～約５μｍである。約２０μｍ超のサイズを有する粒子は、吸入時に小さな気道に到達するには一般に大きすぎる。これらの粒子サイズを達成するために、活性成分の粒子を微粉化などのサイズ減少プロセスに供し得る。空気分級（ａｉｒ　ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ）又は篩分け（ｓｉｅｖｉｎｇ）によって望ましいサイズ画分を分離し得る。好ましくは、粒子は結晶性である。

【００６８】

鼻腔内スプレーは、増粘剤、ｐＨを調整するための緩衝塩又は酸若しくはアルカリ、等張調整剤又は抗酸化剤などの薬剤を添加した水性又は非水性ビヒクルを使用して製剤化し得る。

【００６９】

噴霧による吸入のための溶液は、酸若しくはアルカリ、緩衝塩、等張調整剤、又は抗菌剤などの剤を添加した水性ビヒクルを使用して製剤化し得る。それらは、濾過又はオートクレーブでの加熱によって滅菌されるか、又は非滅菌製品として提供され得る。噴霧器は、水性製剤から生成されたミストとしてエアロゾルを供給する。

【００７０】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、補助的な活性成分とともに製剤化され得る。

【００７１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、乾燥粉末吸入器から投与される。他の実施形態では、本明細書に開示される薬学的組成物は、任意選択で「Ｖｏｌｕｍａｔｉｃ」（登録商標）吸入チャンバーなどの吸入チャンバーと組み合わせて、エアロゾル分配デバイスによって投与される。

【００７２】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及び液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、及び／又は

植物油を含有する溶媒又は分散媒質であることができる。適切な流動性は、例えばレシチンなどのコーティング剤の使用によって、分散剤の場合には必要な粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。本明細書に開示される組成物における微生物の作用の防止は、抗菌剤及び／又は抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどを添加することにより達成される。多くの場合、等張剤、例えば、糖又は塩化ナトリウムを含むことが望ましい。注射用組成物の長時間の吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンの組成物における使用によってもたらされることができる。

【００７３】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、組成物の放出を制御するマトリックス内にあり得る。いくつかの実施形態では、マトリックスは、脂質、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリカプロラクトン、ポリ（グリコール）酸、ポリ（乳酸）酸、ポリカプロラクトン、ポリ乳酸、ポリ無水物、ポリラクチド－ｃｏ－グリコリド、ポリアミノ酸、ポリエチレンオキシド、アクリル末端（ａｃｒｙｌｉｃ　ｔｅｒｍｉｎａｔｅｄ）ポリエチレンオキシド、ポリアミド、ポリエチレン、ポリアクリロニトリル、ポリホスファゼン、ポリ（オルトエステル）、スクロースアセテートイソブチレート（ＳＡＩＢ）、及びそれらの組み合わせ、並びに例えば米国特許第６，６６７，３７１号、同第６，６１３，３５５号、同第６，５９６，２９６号、同第６，４１３，５３６号、同第５，９６８，５４３号、同第４，０７９，０３８号、同第４，０９３，７０９号、同第４，１３１，６４８号、同第４，１３８，３４４号、同第４，１８０，６４６号、同第４，３０４，７６７号、同第４，９４６，９３１号に開示されているものなどの他のポリマーを含み得、それらの各々はそれらの全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。これらの実施形態では、マトリックスは薬物を持続的に放出する。

【００７４】

薬学的に許容される担体及び／又は希釈剤は、任意の溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び／又は抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれ得る。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の媒体又は剤が活性成分と不適合である場合を除いて、薬学的組成物でのその使用が企図される。

【００７５】

薬学的組成物は、従来の技術に従って投与用に製剤化され得る。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ，Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ　Ｅｄ．２０００）を参照のこと。例えば、本開示の鼻腔内薬学的組成物は、エアロゾルとして製剤化されることができる（この用語には、液体エアロゾル及び乾燥粉末エアロゾルの両方が含まれる）。液体粒子のエアロゾルは、当業者に既知であるような、圧力駆動エアロゾル噴霧器又は超音波噴霧器などの任意の好適な手段によって生成されることができる。例えば、米国特許第４，５０１，７２９号を参照のこと。同様に、固体粒子のエアロゾル（例えば、凍結乾燥（ｌｙｏｐｈｉｌｉｚｅｄ）、フリーズドライ（ｆｒｅｅｚｅ　ｄｒｉｅｄ）など）は、製薬業界で既知の技術により、任意の固体粒子医薬品エアロゾル生成装置で生成し得る。別の例として、薬学的組成物は、薬学的組成物の凍結乾燥部分及び薬学的組成物の溶解溶液部分を提供するオンデマンドの（ｏｎ－ｄｅｍａｎｄ）溶解可能な形態として製剤化され得る。

【００７６】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、水性懸濁液の形態であり、これは溶液又は懸濁液から調製され得る。溶液又は懸濁液に関して、剤形は、親油性物質、リポソーム（リン脂質小胞／膜）、及び／又は脂肪酸（例えばパルミチン酸）のミセルから構成され得る。特定の実施形態では、薬学的組成物は、該薬学的組成物が投与、適用、及び／又は送達される組織の上皮粘膜によって分泌される液体に溶解することができる溶液又は懸濁液であり、これは吸収を有利に高めることができる。

【００７７】

薬学的組成物は、水溶液、非水性溶液、又は水溶液と非水性溶液との組み合わせであることができる。好適な水溶液には、水性ゲル、水性懸濁液、水性ミクロスフェア懸濁液、水性ミクロスフェア分散液、水性リポソーム分散液、リポソームの水性ミセル、水性マイクロエマルジョン、及び上記の任意の組み合わせ、又は鼻腔の粘膜から分泌される液体に溶解し得る任意の他の水溶液が含まれるが、これらに限定されない。例示的な非水性溶液には、非水性ゲル、非水性懸濁液、非水性ミクロスフェア懸濁液、非水性ミクロスフェア分散液、非水性リポソーム分散液、非水性エマルジョン、非水性マイクロエマルジョン、及び前述の任意の組み合わせ、又は粘膜から分泌された液体に混合若しくは溶解し得る任意の他の非水性溶液が含まれるが、これらに限定されない。

【００７８】

粉末製剤の例には、単純な粉末混合物、微粉化粉末、フリーズドライ粉末、凍結乾燥粉末、粉末ミクロスフェア、コーティングした粉末ミクロスフェア、リポソーム分散液、及び前述の任意の組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。粉末ミクロスフェアは、デンプン、メチルセルロース、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマー、アルギン酸ポリビニルアルコール、アカシア、キトサン、及びそれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない、様々な多糖類及びセルロースから形成されることができる。

【００７９】

特定の実施形態では、組成物は、吸収を促進するために、粘膜によって分泌される流体に少なくとも部分的に、又は更に実質的に（例えば、少なくとも８０％、９０％、９５％又はそれ以上）可溶性であるものである。代替的に又は追加的に、組成物は、担体並びに／又は、脂肪酸（例えば、パルミチン酸）、ガングリオシド（例えば、ＧＭ－１）、リン脂質（例えば、ホスファチジルセリン）、及び乳化剤（例えば、ポリソルベート８０）を含むがこれらに限定されない、分泌物内での剤の溶解を促進する他の物質とともに製剤化され得る。

【００８０】

当業者は、鼻腔内投与又は送達では、投与される薬学的組成物の体積は一般に小さく、鼻腔内のｐＨの範囲は５～８と広範であることができるので、鼻分泌物が投与用量のｐＨを変化させ得ることを理解するであろう。そのような変化は、吸収に利用可能な非イオン化薬物の濃度に影響を与えることができる。したがって、代表的な実施形態では、薬学的組成物は、ｐＨをインサイチュで維持又は調節するための緩衝液を更に含む。典型的な緩衝液には、アスコルビン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、プロラミン、炭酸塩、及びリン酸塩緩衝液が含まれるが、これらに限定されない。

【００８１】

実施形態では、薬学的組成物のｐＨは、投与後の粘膜組織の内部環境が酸性側から中性側になるように選択され、これは（１）吸収のために非イオン化形態の活性化合物を提供でき、（２）アルカリ性環境で発生する可能性がより高い病原菌の増殖を防ぎ、（３）粘膜の刺激の可能性を低下させる。

【００８２】

液体及び粉末スプレー又はエアロゾルのために、薬学的組成物は、任意の好適かつ望ましい粒子又は液滴サイズを有するように製剤化されることができる。例示的な実施形態では、粒子又は液滴の大部分及び／又は平均サイズは、約１、２．５、５、１０、１５、若しくは２０ミクロン以上、及び／又は約２５、３０、４０、４５、５０、６０、７５、１００、１２５、１５０、１７５、２００、２２５、２５０、２７５、３００、３２５、３５０、３７５、４００、若しくは４２５ミクロン以下（前述の全ての組み合わせを含む）の範囲である。大部分及び／又は平均の粒子又は液滴サイズの好適な範囲の代表例には、約５～１００ミクロン、約１０～６０ミクロン、約１７５～３２５ミクロン、及び約２２０～３００ミクロンが含まれるが、これらに限定されず、これらは例えば鼻腔内（例えば、嗅覚神経経路を標的とするため、鼻腔の上部３分の１、上鼻道、嗅覚領域、及び／又は副鼻腔領域）における安全かつ有効な量の活性化合物の沈着を促進する。一般に、約５ミ

クロンより小さい粒子又は液滴は、気管又は更に肺に沈着するが、約５０ミクロン以上の粒子又は液滴は一般に、鼻腔に到達せず、前鼻に沈着する。

【００８３】

国際特許公開第２００５／０２３３３５号（Ｋｕｒｖｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．）は、本明細書に開示される薬学的組成物の代表的な実施形態の実施に好適な直径サイズを有する粒子及び液滴を記載している。特定の実施形態では、粒子又は液滴は、約５～３０ミクロン、約１０～２０ミクロン、約１０～１７ミクロン、約１０～１５ミクロン、約１２～１７ミクロン、約１０～１５ミクロン、又は約１０～１２ミクロンの平均直径を有する。粒子は、本明細書に記載の平均直径又はサイズを「実質的に」有し得、すなわち、粒子の少なくとも約５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、若しくは９５％、又はそれ以上が、示された直径又はサイズ範囲のものである。

【００８４】

薬学的組成物は、上記のような液滴サイズを有する霧状又は霧状の液体として送達され得る。

【００８５】

鼻腔内送達方法を含む本開示の特定の実施形態によれば、例えば吸収を高めるために、鼻腔における（例えば、鼻腔の上部３分の１、上鼻道、嗅覚領域における、及び／又は副鼻腔領域における）薬学的組成物の滞留時間を延長することが望ましいものであり得る。したがって、薬学的組成物は、任意選択で、鼻腔での滞留時間を延ばす剤である、生体接着性ポリマー、ガム（例えば、キサンタンガム）、キトサン（例えば、高度に精製されたカチオン性多糖）、ペクチン（又は鼻粘膜に適用されたときにゲル又は乳化剤のように増粘化する任意の炭水化物）、ミクロスフェア（例えば、デンプン、アルブミン、デキストラン、シクロデキストリン）、ゼラチン、リポソーム、カルバマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、アカシア、キトサン、及び／又はセルロース（例えば、メチル又はプロピル、ヒドロキシル又はカルボキシ、カルボキシメチル又はヒドロキシルプロピル）とともに製剤化され得る。更なる手法として、製剤の粘度を増加させることによってもまた、薬剤と鼻上皮との接触を延長する手段が提供され得る。薬学的組成物は、鼻用エマルジョン、軟膏、又はゲルとして製剤化されることができ、これらは、その粘度により、局所適用に対する利点を提供する。

【００８６】

湿っていて血管の多い膜は迅速な吸収を促進し得、その結果として、薬学的組成物は、十分な鼻腔内水分含量を確保するために、特にゲルベースの組成物の場合において、保湿剤を任意選択で含み得る。好適な保湿剤の例には、グリセリン又はグリセロール、鉱油、植物油、膜調整剤（ｍｅｍｂｒａｎｅ　ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｅｒｓ）、緩和剤（ｓｏｏｔｈｉｎｇ　ａｇｅｎｔｓ）、及び／又は糖アルコール（例えば、キシリトール、ソルビトール、及び／又はマンニトール）が含まれるが、これらに限定されない。薬学的組成物中の保湿剤の濃度は、選択された薬剤及び製剤に応じて変わる。

【００８７】

薬学的組成物はまた、酵素活性を阻害し、粘液の粘度若しくは弾性を減少させ、粘液線毛クリアランス効果を減少させ、タイトジャンクションを開かせ、及び／又は活性化合物を可溶化する剤などの吸収促進剤を任意選択で含むことができる。化学的増強剤は当該技術分野で既知であり、キレート剤（例えば、ＥＤＴＡ）、脂肪酸、胆汁酸塩、界面活性剤、及び／又は防腐剤が含まれる。浸透促進剤は、低い膜透過性、親油性の欠如を示し、及び／又はアミノペプチダーゼにより分解される化合物を製剤化する場合に特に有用であることができる。薬学的組成物中の吸収促進剤の濃度は、選択された薬剤及び製剤に応じて変わる。

【００８８】

貯蔵寿命を延長するために、防腐剤を薬学的組成物に任意選択で添加することができる。好適な防腐剤には、ベンジルアルコール、パラベン、チメロサール、クロロブタノール、及び塩化ベンザルコニウム、及び前述の組み合わせが含まれるが、これらに限定されな

い。防腐剤の濃度は、使用される防腐剤、製剤化される化合物、製剤などに応じて変わる。代表的な実施形態では、防腐剤は約２重量％以下の量で存在する。

【００８９】

本明細書に記載の薬学的組成物は、嗅覚領域への送達を促進し、及び／又は嗅覚神経細胞による輸送を引き起こすために、臭気を提供して組成物の吸入を助けるための例えばＥＰ０５０４２６３Ｂ１に記載されるような付臭剤を任意選択で含有し得る。

【００９０】

別の選択肢として、組成物は、例えば組成物の対象への味及び／又は受容性を高めるために香味剤を含むことができる。

【００９１】

肺投与のための多孔質粒子

いくつかの実施形態では、粒子は、吸入器を介して投与されたときに咽喉の奥での沈着を避けるために適切な密度を有するような多孔性である。比較的大きな粒子サイズと比較的低い密度との組み合わせにより、肺での食作用が回避され、適切に標的化された送達が提供され、成分の全身送達が回避され、肺において高濃度の成分が提供される。

【００９２】

そのような粒子を調製し、そのような粒子を送達するための代表的な方法は、例えば、「Ｐａｒｔｉｃｕｌａｔｅ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｅｌｉｖｅｒｙ」という表題の米国特許第７，３８４，６４９号、「Ｐａｒｔｉｃｕｌａｔｅ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｄｅｌｉｖｅｒｙ」という表題の米国特許第７，１８２，９６１号、「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ」という表題の米国特許第７，１４６，９７８号、「Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｈａｖｉｎｇ ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ」という表題の米国特許第７，０４８，９０８号、「Ｓｔａｂｌｅ ｓｐｒａｙ－ｄｒｉｅｄ ｐｒｏｔｅｉｎ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ」という表題の米国特許第６，９５６，０２１号、「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ」という表題の米国特許第６，７６６，７９９号、及び「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ」という表題の米国特許第６，７３２，７３２号に記載されている。

【００９３】

そのような粒子を開示する追加の特許には、「Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｓｐｒａｙ－ｄｒｙｉｎｇ ｌａｒｇｅ ｐｏｒｏｕｓ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」という表題の米国特許第７，２７９，１８２号、「Ｕｓｅ ｏｆ ｓｉｍｐｌｅ ａｍｉｎｏ ａｃｉｄｓ ｔｏ ｆｏｒｍ ｐｏｒｏｕｓ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」という表題の米国特許第７，２５２，８４０号、及び「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ」という表題の米国特許第７，０３２，５９３号、「Ｍｅｔｈｏｄ ａｎｄ ａｐｐａｒａｔｕｓ ｆｏｒ ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ ｄｒｙ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」という表題の米国特許番号７，００８，６４４号、「Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ｐｒｏｃｅｓｓ ｈｕｍｉｄｉｔｙ ｔｏ ｐｒｏｄｕｃｅ ｌａｒｇｅ，ｐｏｒｏｕｓ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」という表題の米国特許番号６，８４８，１９７号、「Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ｆｏｒ ｓｐｒａｙ－ｄｒｙｉｎｇ ｌａｒｇｅ ｐｏｒｏｕｓ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ」という表題の米国特許番号６，７４９，８３５ 号が含まれる。

【００９４】

「Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｈａｖｉｎｇ ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ」という表題の米国特許第７，６７８，３６４号は、治療、予防、又は診断を必要とする患者の気道に、ａ）治療剤、予防剤、又は診断剤と複合体を形成している多価金属カチオン、ｂ）薬学的に許容される担体、及びｃ）乾燥粉末が、噴霧乾燥され、かつ剤の全重量の約１０％ｗ／ｗ以上である多価金属カチオンの総量、０．４ｇ／ｃｍ^{3}以下の約タップ密度、約５マイクロメートル～約３０マイクロメートルの幾何学的直径中央値、及び約１～約５ミクロンの空気動力学的直径を有

する、多価金属カチオン含有成分を含む、安全かつ有効な量の乾燥粉末を投与することを含む、肺系に粒子を送達するための方法を開示している。

【００９５】

粒子中に存在する本明細書に記載の化合物又はその塩の量は、約０．１重量％～約９５重量％の範囲であり得るが、場合によっては、１００％の高さでもあり得る。例えば、約１～約５０％、例えば約５～約３０％。化合物が粒子全体に分布している粒子が好ましいものであり得る。

【００９６】

いくつかの実施形態では、粒子は、上記のリン脂質以外の界面活性剤を含む。本明細書で使用される場合、「界面活性剤」という用語は、水と有機ポリマー溶液との間の界面、水／空気界面、又は有機溶媒／空気界面などの２つの非混和性相の間の界面に優先的に吸収する任意の剤を指す。界面活性剤は一般に、親水性部分及び親油性部分を有し、そのため、粒子に吸収すると、それらは同様にコーティングされた粒子を引き付けない部分を外部環境に提示する傾向があり、したがって粒子の凝集を減少させる。界面活性剤はまた、治療剤又は診断剤の吸収を促進し、薬剤の生物学的利用能を増加させ得る。

【００９７】

本明細書に開示される粒子の製造に使用され得る好適な界面活性剤には、ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの脂肪アルコール；ポリオキシエチレン－９－ラウリルエーテル；パルミチン酸又はオレイン酸などの界面活性脂肪酸；グリココール酸塩；サーファクチン；ポロキサマー；ソルビタントリオレエート（Ｓｐａｎ８５）などのソルビタン脂肪酸エステル；Ｔｗｅｅｎ（登録商標）８０及びチロキサポールが含まれるが、これらに限定されない。

【００９８】

界面活性剤は、約０～約５重量％の範囲の量で粒子中に存在し得る。好ましくは、界面活性剤は、約０．１～約１．０重量％の範囲の量で粒子中に存在し得る。

【００９９】

約０．４ｇ／ｃｍ^{3}未満のタップ密度、少なくとも約５μｍの直径中央値、及び約１μｍ～約５μｍ又は約１μｍ～約３μｍの空気動力学的直径を有する粒子は、中咽頭領域での慣性及び重力沈着をより回避することができ、気道又は肺深部に標的化される。より大きく、より多孔性の粒子の使用が有利であるが、その理由は、それらは、吸入療法のために現在使用されているものなどのより小さく、より密度の高いエアロゾル粒子よりも効率的にエアロゾル化できるからである。

【０１００】

リポソーム送達

本明細書に記載の組成物は、実際の又は潜在的なノロウイルスやコロナウイルス感染の部位で化合物を提供するように、肺に有利に送達される。これは、定量吸入器又は他の肺送達デバイスによる肺送達により達成され得、肺の肺胞を取り囲む毛細血管床に粒子を収容することによっても達成されることができる。

【０１０１】

小さな単層小胞を含むリポソームなどのナノ担体は、薬物の長期放出及び細胞特異的標的化薬物送達などの、薬物を肺に送達する他の従来の手法よりもいくつかの利点を示す。ナノサイズの薬物担体は難水溶性薬物の送達にも有利であり得、本明細書に記載の特定の化合物は難水溶性である。追加の利点には、制御された放出を提供する能力、代謝及び分解からの保護、薬物毒性の減少、及び標的化能力が含まれる。

【０１０２】

リポソーム（好ましくは単層小胞）は、肺胞を取り囲む毛細血管床にその化合物量を優先的に送達（すなわち、標的化）するのに十分な、動的光散乱により測定される２００ｎｍ未満のサイズを有し、化学的に純粋な合成リン脂質から構成され、最も好ましくは少なくとも１６個の炭素の長さの脂肪族側鎖を含むことを特徴とし、かつ、本明細書に記載の１つ以上の化合物又はその薬学的に許容される塩を含有する。小胞の直径は、例えば、へ

リウムネオン１００ｍＷ　ＮＥＣガスレーザー及びＭａｌｖｅｒｎ　Ｋ７０２７相関器を使用して動的光散乱によって測定されることができ、理想的には、各サイズ決定のために各々につき少なくとも２つ又は３つの測定を行う。

【０１０３】

「化学的に純粋なリン脂質」という表現は、有害な界面活性剤部分及び不純物（これらは、それらから形成される小さな単層小胞（ＳＵＶ）の凝集を引き起こす）を本質的に含まず、９７％超の純粋である、リン脂質を定義することを意味する。好ましくは、リポソームは、主に約５０～約１６０ｎｍの直径を有し、本質的に電荷が中性であり、１６～１８個の炭素原子の側鎖長を有するリン脂質を組み込んでいる。より好ましくは、リポソームはジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）から調製され、小胞安定剤としてコレステロール（最も好ましくは総脂質の１０～５０％の量）を含む。

【０１０４】

リポソームが体温を超える（すなわち、３７℃を超える）融点を有することも有利であり得る。この理由のために、純粋なリン脂質、好ましくは飽和であり、少なくとも１６個の炭素、好ましくは１６～１８個の炭素の炭素鎖長を有するものを使用することが有利であり得る。ジステアロイルホスファチジルコリン（ＤＳＰＣ）が好ましいリン脂質である。

【０１０５】

コレステロールはリポソームの安定化に役立ち、リポソームの安定性を提供するのに十分な量で添加することが好ましい。最も好ましくは、リポソームは、ＤＳＰＥＰＥＧなどのペグ化リン脂質を更に含む。方法は、肺胞を取り囲む肺の毛細血管床にある量の化合物を優先的に送達（すなわち、標的化）するのに十分な、２００ｎｍ未満のサイズであり、好ましくは化学的に純粋な合成リン脂質から構成され、最も好ましくは少なくとも１６個の炭素の長さの脂肪族側鎖を含むことを特徴とし、かつ、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグを含有する、ある量のリポソーム（好ましくは単層小胞）を患者の血流に導入することを含む。

【０１０６】

本明細書に記載の化合物は、他の抗ノロウイルス剤又は抗コロナウイルス剤と組み合わせることができる。そのような追加の薬剤は、リポソーム中に存在し得、異なるリポソーム中にも存在し得、又は異なる経路を介して共投与され得る。

【０１０７】

リポソームは、本明細書に記載の化合物のうちの１つ以上又はその薬学的に許容される塩を含み、他の抗ノロウイルス剤又は抗コロナウイルス剤を任意選択で含み得る。リポソームは、リン脂質及びコレステロールをクロロホルムなどの適切な有機溶媒に溶解し、溶媒を蒸発させて、脂質フィルムを形成することにより調製され得る。本明細書に記載の化合物をリポソームに充填するためにイオノフォアが使用される場合、イオノフォアは蒸発前に脂質溶液に添加され得る。次いで、乾燥された脂質フィルムは、リン酸緩衝生理食塩水又は他の生理学的に適切な溶液などの適切な水相で再水和される。水溶性薬物又は治療剤は水和溶液に含有する得るが、遠隔充填が望ましい場合、上記のキレート剤などの充填剤を水和溶液に添加して、リポソームの内部水性空間内に封入し得る。

【０１０８】

水和溶液を添加したときに、様々なサイズのリポソームが自発的に形成され、水相の一部を封入する。その後、リポソーム及び懸濁水溶液を、米国特許第４，７５３，７８８号に記載されている方法に従って、押出、超音波処理、又はホモジナイザーによる処理などの剪断力に供し、特定のサイズの小胞を生成する。

【０１０９】

次いで、リポソームは、懸濁溶液から望ましくない化合物、例えば、封入されていない薬物を除去するように処理されることができ、これは、ゲルクロマトグラフィー又は限外濾過などのプロセスによって達成し得る。

【０１１０】

標的化肺送達のための乾燥粉末エアロゾルにおけるリポソームの使用は、例えば、Ｗｉｌｌｉｓ ｅｔ ａｌ．，Ｌｕｎｇ，Ｊｕｎｅ ２０１２，１９０（３）：２５１－２６２に記載されている。１つの利点は、リポソームの調製に使用されるリン脂質が内因性肺界面活性剤に類似していることである。

【０１１１】

投与経路及び投与量

上記の化合物及び薬学的に許容される組成物は、ヒト及び他の動物に、治療される感染の重症度に応じて経口、直腸、非経口、槽内、膣内、腹腔内、局所（粉剤、軟膏剤、又は点滴剤など）、口腔、定量吸入器（ＭＤＩ）などの吸入器を使用するなどによる肺系への経口又は鼻スプレーとしてなどにより、投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、経口、吸入により、又は静脈内投与される。

【０１１２】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶剤、懸濁剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が含まれるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、液体剤形は、例えば水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物などの当該技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有してもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香味剤、及び芳香剤などの補助剤も含むことができる。

【０１１３】

注射可能な製剤、例えば、注射可能な滅菌水性又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化されることができる。滅菌された注射可能な製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の注射可能な滅菌溶液、懸濁液又はエマルジョンであり得る。使用されることができる許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、溶媒又は懸濁化媒質として滅菌不揮発性油が慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激の（ｂｌａｎｄ）不揮発性油が使用され得る。更に、オレイン酸などの脂肪酸は、注射剤の調製に使用される。

【０１１４】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過により、又は使用前に滅菌水又は他の注射可能な滅菌媒体に溶解若しくは分散されることができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を導入することにより、滅菌されることができる。

【０１１５】

本明細書に提供される化合物の効果を延長するために、皮下注射又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることがしばしば望ましい。これは、難水溶性である結晶性又はアモルファス材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度はその溶解速度に依存し、次に該溶解速度は結晶サイズ及び結晶形に依存し得る。代替的に、非経口的に投与される化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作られる。薬物とポリマーとの比及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が含まれる。注射可能なデポー製剤は、体組織に適合性であるリポソーム又はマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによっても調製される。

【０１１６】
直腸又は膣投与用の組成物は、具体的には坐剤であり、これは、本明細書に記載の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸又は膣腔で溶けて活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコール又は坐剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤又は担体と混合することにより調製されることができる。
【０１１７】
経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉剤、及び顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性な薬学的に許容される賦形剤又は担体、並びに／あるいはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸などの充填剤又は増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保湿剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶解遅延剤、ｆ）四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリン及びベントナイト粘土などの吸収剤、及びｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、及びそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含み得る。
【０１１８】
同様のタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として使用し得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティングなどのコーティング及びシェル（ｓｈｅｌｌ）、並びに薬学的製剤の技術分野で周知の他のコーティングを使用して調製されることができる。それらは乳白剤を任意選択で含有してもよく、腸管の特定の部分において、任意選択で遅延様式で、活性成分のみ又は活性成分を優先的に放出する組成物でもあることができる。使用されることができる埋め込み（ｅｍｂｅｄｄｉｎｇ）組成物の例には、高分子物質及びワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物は、賦形剤、例えば、ラクトース又は乳糖、及び高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟及び硬充填ゼラチンカプセル剤の充填剤として使用し得る。
【０１１９】
活性化合物はまた、上記のように１つ以上の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、及び顆粒剤の固体剤形は、腸溶性コーティング、放出制御コーティング、及び薬学的製剤の技術分野で周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルを使用して調製され得る。そのような固体剤形では、活性化合物は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも１つの不活性希釈剤と混合され得る。そのような剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、錠剤化滑沢剤並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの他の錠剤化助剤も含んでもよい。カプセル剤、錠剤、及び丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含んでもよい。それらは乳白剤を任意選択で含有してもよく、腸管の特定の部分において、任意選択で遅延様式で、活性成分のみ又は活性成分を優先的に放出する組成物でもあることができる。使用されることができる埋め込み（ｅｍｂｅｄｄｉｎｇ）組成物の例には、高分子物質及びワックスが含まれる。
【０１２０】
本明細書に記載の化合物の局所又は経皮投与用の剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉剤、溶剤、スプレー剤、吸入剤、又はパッチ剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体及び必要に応じて任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科製剤、点耳剤、及び点眼剤もまた、本開示の範囲内であることが企図される。追加的に、本開示は、身体への化合物の制御送達を提供する

追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図している。そのような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解又は分配することにより作成されることができる。吸収促進剤は、皮膚を通過する化合物の流れを増加させるために使用されることができる。速度は、速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることにより制御されることができる。

【０１２１】

本明細書に記載の組成物の注射可能な滅菌形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野で既知の技術に従って製剤化されることができる。滅菌された注射可能な製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の注射可能な滅菌溶液又は懸濁液であってもよい。使用され得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンガー液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、溶媒又は懸濁化媒質として滅菌不揮発性油が慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激の不揮発性油を使用し得る。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、特にポリオキシエチル化型の、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液又は懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロースなどの長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、又はエマルジョン及び懸濁剤を含む薬学的に許容される剤形の製剤化に一般的に使用される同様の分散剤を含有してもよい。薬学的に許容される固体、液体、又は他の剤形の製造に一般的に使用される、Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎ、及び他の乳化剤又は生物学的利用能増強剤などの他の一般的に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的のために使用し得る。

【０１２２】

本明細書に記載の薬学的組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤又は溶剤を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体には、乳糖及びトウモロコシデンプンが含まれるが、これらに限定されない。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的には添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤にはラクトース及び乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤が経口使用に必要な場合、活性成分を乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせる。望ましい場合、特定の甘味剤、香味剤、又は着色剤をまた添加し得る。

【０１２３】

代替的に、本明細書に記載の薬学的組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸で溶けて薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することにより調製されることができる。そのような材料には、カカオバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。

【０１２４】

本明細書に記載の薬学的組成物はまた、特に、処置の標的が、眼、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む局所適用により容易にアクセス可能な領域又は器官を含む場合に局所投与されることができる。好適な局所製剤は、これらの領域又は器官の各々について容易に調製される。

【０１２５】

下部腸管用の局所適用は、直腸坐剤製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤で行い得る。局所適用には、経皮パッチの使用も含まれる。

【０１２６】

局所適用用に、薬学的組成物は、１つ以上の担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適な軟膏剤に製剤化され得る。本開示の化合物の局所投与用の担体には、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、及び水が含まれるが、これらに限定されない。代替的に

、薬学的組成物は、１つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁又は溶解された活性成分を含有する好適なローション剤又はクリーム剤に製剤化され得る。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が含まれるが、これらに限定されない。

【０１２７】

眼科用途用では、薬学的組成物は、等張性ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の微細化懸濁液として、又は具体的には、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含む若しくは含まない等張性ｐＨ調整滅菌生理食塩水中の溶液として製剤化され得る。代替的に、眼科用途用に、薬学的組成物はワセリンなどの軟膏剤に製剤化され得る。

【０１２８】

薬学的組成物は、鼻内エアロゾル又は吸入により投与されてもよい。そのような組成物は、薬学的製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール又は他の好適な防腐剤、生体利用効率を高める吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を使用する、生理食塩水中の溶液として調製されてよい。

【０１２９】

本開示の方法で使用される化合物は、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、治療を受ける対象の単位と投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、任意選択で好適な薬学的担体を伴って、望ましい治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料を含有する。単位剤形は、１回の日用量又は複数回の日用量（例えば、１日当たり約１～４回又はそれ以上）用であり得る。複数回の日用量が使用される場合、単位剤形は各用量で同じ又は異なり得る。

【０１３０】

治療の方法

治療剤としての本明細書に記載の化合物の使用が、本明細書に提供される。本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、生体試料（例えば、感染細胞培養物）又はヒトにおけるウイルス力価（例えば、患者における肺ウイルス力価）を低減させるために使用され得る。本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩は、ウイルス感染を治療する方法で使用することができる。本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩で治療され得るウイルス感染の非限定的な例には、コロナウイルス感染、カリシウイルス感染、及びピコルナウイルス感染が含まれる。

【０１３１】

カリシウイルス感染の非限定的な例には、ノロウイルス介在状態及びノロウイルス感染が含まれる。本明細書で使用される「ノロウイルス介在状態」、「ノロウイルス感染」、及び「ノロウイルス」という用語は、ノロウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を意味するために交換可能に使用される。

【０１３２】

ノロウイルスは、哺乳動物に胃腸炎を引き起こす感染性ウイルスである。ノロウイルスは、Ｃａｌｉｃｉｖｉｒｉｄａｅ科のＲＮＡウイルスであり、以下の７つの遺伝子群：ＧＩ、ＧＩＩ、ＧＩＩＩ、ＧＩＶ、ＧＶ、ＧＶＩ、及びＧＶＩＩを含む。最も一般的なヒト遺伝子群である遺伝子群ＩＩは、現在、１９の遺伝子型を含有する。遺伝子群Ｉ、ＩＩ、及びＩＶは、ヒトに感染するが、遺伝子群ＩＩＩは、ウシ種に感染し、遺伝子群Ｖは、最近、マウスで分離された。ヒトの胃腸炎に最も関連する２つの群は、Ｎｏｒｗａｌｋウイルス、デザートシールドウイルス、及びサウサンプトンウイルスを含む遺伝子群Ｉ（ＧＩ）、並びにブリストルウイルス、ローズデールウイルス、トロントウイルス、メキシコウイルス、ハワイウイルス、スノーマウンテンウイルスを含む遺伝子群ＩＩ（ＧＩＩ）を含む。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される化合物は、胃腸炎に関連するノロウイルスの治療用である。いくつかの実施形態では、ノロウイルスは、Ｎｏｒｗａｌｋウイル

スに関連している。いくつかの実施形態では、ノロウイルスは、ＨｕＮＶ　ＧＧＩＩ．４と関連している。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ノロウイルスの治療に使用され得、化合物は、遊離ウイルスに結合するか、又はノロウイルスプロテアーゼを阻害する。場合によっては、化合物は、両方（遊離ウイルス及びプロテアーゼ）を標的化し得る。

【０１３５】

ヒトでは、ノロウイルスの一般的な症状は、吐き気、嘔吐、水様性下痢、腹痛、及び場合によっては味覚の喪失である。ノロウイルスは、免疫力が低下しているヒトに長期的に感染を定着させ得る。重症例では、持続感染は、ノロウイルス関連腸疾患、腸絨毛萎縮、吸収不良を引き起こし得る。ノロウイルス関連胃腸炎は、「冬の嘔吐虫（ｗｉｎｔｅｒ　ｖｏｍｉｔｉｎｇ　ｂｕｇ）」とも称される。

【０１３６】

ヒトは、通常、ノロウイルスに感染してから１２～４８時間後に胃腸炎の症状を発症する。全身のだるさ、脱力感、筋肉痛、頭痛、及び微熱が起こり得る。

【０１３７】

本明細書で使用される「コロナウイルス感染」という用語は、コロナウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を意味する。コロナウイルスの非限定的な例には、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ）、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ウイルス（２０１９－ｎＣｏＶ、又は武漢コロナウイルスとしても知られている）が含まれる。コロナウイルス感染の非限定的な例には、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、及びＣＯＶＩＤ－１９（すなわち、それぞれ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ感染、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ感染、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染）が含まれる。

【０１３８】

コロナウイルスは、哺乳類及び鳥類において疾患を引き起こすウイルスの科である。コロナウイルスは、Ｎｉｄｏｖｉｒａｌｅｓ目におけるＣｏｒｏｎａｖｉｒｉｄａｅ科のＯｒｔｈｏｃｏｒｏｎａｖｉｒｉｎａｅ亜科に属する。コロナウイルスには、アルファ、ベータ、ガンマ、及びデルタと呼ばれる４つの主な属がある。ヒトに影響を与えるコロナウイルスには、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ（ＨＣｏＶ－２２９Ｅ）、ヒトコロナウイルスＯＣ４３（ＨＣｏＶ－ＯＣ４３）、重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、ヒトコロナウイルスＮＬ６３（ＨＣｏＶ－ＮＬ６３、ニューヘイブンコロナウイルス）、ヒトコロナウイルスＨＫＵ１、中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、以前は新規コロナウイルス２０１２及びＨＣｏＶ－ＥＭＣとして知られていた）、並びにＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（２０１９－ｎＣｏＶ及び武漢コロナウイルスとしても知られている）が含まれる。

【０１３９】

ヒトでは、コロナウイルスは、風邪などの呼吸器感染症を引き起こし、一般的に軽症であるが、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（２０１９～２０年のＣＯＶＩＤ－１９の発生原因）などの稀な形態は致死的になり得る。ニワトリでは上気道炎を起こし、ウシ及びブタでは下痢を起こすなど、他の種では症状が異なる。ヒトのコロナウイルス感染を予防又は治療するためのワクチン又は抗ウイルス薬はない。コロナウイルスＨＣｏＶ－２２９Ｅ、－ＮＬ６３、－ＯＣ４３、及び－ＨＫＵ１は、継続的にヒトの集団を循環し、世界中の大人及び子供に呼吸器感染を引き起こす。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される化合物は、アルファコロナウイルス又はベータコロナウイルスの治療用である。場合によっては、本明細書で使用される化合物は、アルファコロナウイルスの治療用である。アルファコロナウイルスの非限定的な例には、ＨＣｏＶ－２２９Ｅ及びＨＣｏＶ－ＮＬ６３が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書で使用される化合物は、ベータコロナウイルスの治療用である。ベータコロナウ

イルスの非限定的な例は、ＨＣｏＶ－ＨＫＵ１、ＨＣｏＶ－ＯＣ４３、中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。いくつかの実施形態では、本明細書で使用される化合物は、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、及びＣＯＶＩＤ－１９に関連するノロウイルスの治療用である。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳに関連している。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、ＭＥＲＳに関連している。いくつかの実施形態では、コロナウイルスは、ＣＯＶＩＤ－１９に関連している。

【０１４１】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、コロナウイルスの治療に使用され得、化合物は、遊離ウイルスに結合するか、又はコロナウイルスプロテアーゼを阻害する。場合によっては、化合物は、両方（遊離ウイルス及びプロテアーゼ）を標的化し得る。

【０１４２】

ヒトでは、コロナウイルスの一般的な症状は、発熱、咳、息切れ、及び筋肉痛である。

【０１４３】

ピコルナウイルス感染の非限定的な例には、ライノウイルス介在状態及びライノウイルス感染が含まれる。本明細書で使用される「ライノウイルス介在状態」及び「ライノウイルス感染」という用語は、ライノウイルスによる感染によって引き起こされる疾患を意味するために交換可能に使用される。

【０１４４】

ピコルナウスは、ヒト及び動物の両方に感染し、重度の麻痺（麻痺性灰白髄炎）、無菌性髄膜炎、肝炎、胸膜炎、心筋炎、皮膚発疹、及び風邪を引き起こすが、無症状の感染が一般的である。いくつかの医学的に重要な属は、この科のメンバー、例えば、エンテロウイルス（ポリオウイルス（ＰＶ）、ライノウイルス、ヒトエンテロウイルス（例えばコクサッキーウイルス）を含む）、Ａ型肝炎ウイルス（ＨＡＶ）を含むヘパトウイルス、及び口蹄疫ウイルス（ＦＭＤＶ）を含むアフトウイルスである。ライノウイルスは、ヒトの風邪の主要な原因として認識されており、３つの異なる種：Ａ、Ｂ、及びＣを含む。伝染は、主に、エアロゾル経路によって行われ、ウイルスは鼻の中で複製される。

【０１４５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ピコルナウイルス感染の治療に使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ライノウイルス感染の治療に使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、ライノウイルス感染症の治療に使用され得、化合物は、遊離ウイルスに結合するか、又はライノウイルスプロテアーゼを阻害する。場合によっては、化合物は、両方（遊離ウイルス及びプロテアーゼ）を標的化し得る。

【０１４６】

本明細書で使用される「疾患」という用語は、コロナウイルス感染症関連の医学的又は病的状態を指す。

【０１４７】

本明細書で使用される場合、「対象」及び「患者」という用語は、交換可能に使用される。「対象」及び「患者」という用語は、動物（例えば、ニワトリ、ウズラ、若しくはシチメンチョウなどのトリ、又は哺乳動物）、具体的には、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ウサギ、モルモット、ラット、ネコ、イヌ、及びマウス）並びに霊長類（例えば、サル、チンパンジー、及びヒト）を含む「哺乳動物」、より具体的にはヒトを指す。一実施形態では、対象は、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタ、若しくはヒツジ）又はペット（例えば、イヌ、ネコ、モルモット、若しくはウサギ）などの非ヒト動物である。好ましい実施形態では、対象は「ヒト」である。

【０１４８】

本明細書で使用される「生体試料」という用語には、限定されないが、細胞培養物又はその抽出物；対象又はその抽出物から得られた生検材料；血液、唾液、尿、糞便、精液、

涙、又は他の体液若しくはその抽出物が含まれる。

【０１４９】

本明細書で使用される場合、「感染の多重度」又は「ＭＯＩ」は、感染標的（例えば、細胞）に対する感染因子（例えば、ファージ又はウイルス）の比である。例えば、感染性ウイルス粒子を接種した細胞群について言及する場合、感染の多重度又はＭＯＩは、ウェル中に堆積した感染性ウイルス粒子の数をそのウェル中に存在する標的細胞の数で割ることによって定義される比である。

【０１５０】

本明細書で使用される場合、「ノロウイルスの複製の阻害」及び「コロナウイルスの複製の阻害」という用語には、ウイルス複製量の低減（例えば、少なくとも１０％の低減）が含まれ、これは、ウイルス複製の完全な停止（すなわち、１００％の低減）をもたらすのに十分であり得る。いくつかの実施形態では、ノロウイルス又はコロナウイルスのウイルスの複製は、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６５％、少なくとも７５％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、又は少なくとも９５％阻害される。

【０１５１】

ノロウイルス又はコロナウイルスのウイルスの複製は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法によって測定され得る。例えば、生体試料（例えば、感染細胞培養物）又はヒト（例えば、患者における肺のウイルス力価）におけるノロウイルス又はコロナウイルスのウイルス力価が測定され得る。より具体的には、細胞ベースのアッセイについて、各々の場合で、細胞をインビトロで培養し、試験薬剤の存在下又は非存在下でウイルスを培養物に添加し、好適な時間後にウイルス依存性評価項目を評価した。そのようなアッセイは、当該技術分野で既知である。本開示で使用され得る第１のタイプの細胞アッセイは、感染された標的細胞の死、細胞変性効果（ＣＰＥ）と呼ばれるプロセスに依存し、ウイルス感染は、細胞供給源の枯渇及び最終的な細胞溶解を引き起こす。第１のタイプの細胞アッセイでは、マイクロタイタープレートのウェル中の低い割合（通常１／１０～１／１０００）の細胞が感染し、ウイルスは４８～７２時間にわたって数回の複製を行うことが可能となり、次いで、細胞死の量は、感染していない対象と比較した細胞ＡＴＰ含有量の低下を用いて測定される。本開示で使用され得る第２のタイプの細胞アッセイは、感染された細胞におけるウイルス特異的ＲＮＡ分子の増殖に依存し、ＲＮＡレベルは分枝鎖ＤＮＡハイブリダイゼーション法（ｂＤＮＡ）を使用して直接測定される。第２のタイプの細胞アッセイでは、最初に少数の細胞をマイクロタイタープレートのウェル中で感染させ、ウイルスを感染細胞中で複製し、更に細胞の追加のラウンドに広げ、次いで細胞を溶解し、ウイルスＲＮＡ含有量を測定する。このアッセイは、早期に、通常は１８～３６時間後に停止するが、全ての標的細胞はいまだ生存している。ウイルスＲＮＡは、アッセイプレートのウェルに固定された特定のオリゴヌクレオチドプローブへのハイブリダイゼーション、次いで、レポーター酵素に結合された追加のプローブとのハイブリダイゼーションによるシグナルの増幅によって定量化される。

【０１５２】

本明細書で使用される場合、「ウイルス力価（又は力価）」は、ウイルス濃度の尺度である。力価試験は、連続希釈を使用して、本質的に正又は負としてのみ評価される分析手順からおおよその定量情報を取得し得る。力価は、なおも正の読み取り値をもたらす最高希釈係数に対応する。例えば、最初の８つの連続２倍希釈での正の読み取り値は１：２５６の力価に変換される。力価を決定するために、いくつかの希釈物は、10^{-1}、10^{-2}、10^{-3}、10^{-8}のように調製されるであろう。

【０１５３】

本明細書で使用される場合、「治療する（ｔｒｅａｔ）」、「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、及び「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」という用語は、治療的治療及び予防的治療の両方を指す。例えば、治療的治療には、１つ以上の療法（例えば、本開示の化合物又は組成物などの１つ以上の治療剤）の投与によって生じる、ノロウイルス又はコロナウイ

ルス感染の進行、重症度、及び／又は持続期間の減少若しくは改善、あるいはノロウイルス又はコロナウイルス感染の１つ以上の症状（具体的には、１つ以上の認識可能な症状）の改善が含まれる。特定の実施形態では、治療的治療には、ノロウイルス又はコロナウイルス感染の少なくとも１つの測定可能な物理的パラメーターの改善が含まれる。他の実施形態では、治療的治療には、例えば、認識可能な症状の安定化によって物理的に、例えば、物理的パラメーターの安定化によって生理学的に、又はその両方で、ノロウイルス又はコロナウイルス感染の進行を阻害することが含まれる。他の実施形態では、治療的治療には、ノロウイルス又はコロナウイルスが媒介する感染の減少又は安定化が含まれる。抗ウイルス薬は、症状の重症度を軽減し、人々が病気にかかっている日数を減らすために、すでにノロウイルス又はコロナウイルスを有する人々を治療するために、共同体環境で使用され得る。

【０１５４】

「化学療法」という用語は、障害又は疾患を治療するための薬剤、例えば（「ワクチン」ではなく）低分子薬の使用を指す。

【０１５５】

本明細書で使用される「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」又は「予防的使用」及び「予防的治療」という用語は、疾患を治療又は治癒するのではなく予防することを目的とする任意の医学的又は公衆衛生手順を指す。本明細書で使用される場合、「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔ）」、「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」、及び「予防する（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」という用語は、病気ではないが疾患を有しているヒトであるか又はそのヒトの近くにいたことがある対象における、所与の状態を獲得若しくは発症するリスクの低下又は上記状態の軽減若しくは再発の阻害を指す。「化学的予防」という用語は、障害又は疾患の予防のための薬品、例えば（「ワクチン」ではなく）低分子薬の使用を指す。

【０１５６】

本明細書で使用される場合、予防的使用には、重篤なノロウイルス又はコロナウイルス合併症のリスクが高い多くの人々が互いに密接に住んでいる場所（例えば、病棟、保育所、刑務所、養護施設など）での感染の伝染又は拡散を防ぐために、発生が検出された状況での使用が含まれる。予防的使用はまた、ノロウイルス又はコロナウイルスからの保護を必要とするがワクチン接種後に保護が得られない集団（例えば、免疫系が弱いことなどによる）、若しくはワクチンがその集団に利用可能でない場合の集団、又は副作用のためにワクチンを受けることできない場合の集団の使用も含まれる。予防的使用にはまた、ワクチン接種後２週間の使用も含まれるが、その理由は、その期間中にワクチンはいまだ効果がないためである。予防的使用には、ノロウイルス又はコロナウイルスに感染し、密接に接触している高リスクのヒト（例えば、医療従事者、養護施設の労働者など）にノロウイルス又はコロナウイルスを渡す可能性を減らすために、ノロウイルス又はコロナウイルスを有するが病気ではないヒト又は合併症のリスクが高いと考えられていないヒトを治療することも含まれる。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、ノロウイルス又はコロナウイルスのウイルスによる感染に起因する合併症にかかりやすい素因を有する患者、具体的にはヒトに対する予防的（ｐｒｅｖｅｎｔａｔｉｖｅ）又は予防的（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）手段である。予防的な使用は、残りの共同体又は人口群において感染の拡大を予防するために、「初発症例」又は「発生」が確認された状況での使用を含む。

【０１５８】

実施形態では、本開示の方法は、感染の拡散を予防するために、共同体又は集団群のメンバー、特にヒトに、「予防的」手段として適用される。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、望ましい生物学的応答を誘発するのに十分な量を指す。本開示において、望ましい生物学的応答は、ノロウイルス若しくはコロナウイルスの複製を阻害すること、ノロウイルス若しくはコロナウイルスの量を低減させる

こと、又はノロウイルス若しくはコロナウイルス感染の重症度、持続期間、進行、若しくは発症を低減若しくは改善すること、ノロウイルス若しくはコロナウイルス感染の進行を予防すること、ノロウイルス若しくはコロナウイルス感染に関連する症状の再発、発生、発症、若しくは進行を予防すること、又はノロウイルス若しくはコロナウイルス感染に対して使用される別の療法の予防若しくは治療効果を増強若しくは改善することである。対象に投与される化合物の量は、投与様式、感染の種類及び重症度、並びに全身の健康状態、年齢、性別、体重、及び薬物に対する耐性などの対象の特性に依存する。当業者は、これら及び他の要因に依存して適切な投与量を決定し得るであろう。他の抗ウイルス剤と共投与される場合、例えば、抗ノロウイルス若しくは抗コロナウイルス薬と共投与される場合、第２の薬剤の「有効量」は、使用される薬剤の種類に依存する。好適な用量は、承認された薬剤については既知であり、対象の状態、治療される疾患の種類、及び使用される本明細書に記載の化合物の量に応じて当業者によって調整され得る。量が明記されていない場合は、安全かつ有効な量が想定されるべきである。例えば、本明細書に記載の化合物は、治療的又は予防的治療のために約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ体重／日の投与量範囲で対象に投与され得る。

【０１６０】

一般に、投与レジメンは、治療される障害及び障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成；患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、及び排泄速度；対象の腎及び肝機能；及び使用される特定の化合物又はその塩、治療の期間；使用される特定の化合物と組み合わせて又は同時に使用される薬物、並びに医療分野で周知の同様の要因を含む、様々な要因に従って選択され得る。当業者は、疾患の進行を治療、予防、阻害（完全若しくは部分的に）、又は停止するのに必要な本明細書に記載の化合物の有効量を容易に決定及び処方し得る。

【０１６１】

本明細書に記載の方法及び組成物における使用のための化合物（例えば、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物、又はそれらの塩）の投与量は、約０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．０１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日、約０．１～約５０ｍｇ／ｋｇ体重／日、又は約１～約２５ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲であり得る。場合によっては、本方法又は組成物は、約１ｍｇ／ｋｇ、約２ｍｇ／ｋｇ、約３ｍｇ／ｋｇ、約４ｍｇ／ｋｇ、約５ｍｇ／ｋｇ、約６ｍｇ／ｋｇ、約７ｍｇ／ｋｇ、約８ｍｇ／ｋｇ、約９ｍｇ／ｋｇ、又は約１０ｍｇ／ｋｇの用量で、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物、又はそれらの塩を含む。場合によっては、本方法又は組成物は、約５ｍｇ／ｋｇの用量で、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物、又はその塩を含む。場合によっては、本方法又は組成物は、約１０ｍｇ／ｋｇの用量で、式（Ｉ）、式（Ｉａ）、式（Ｉｂ）の化合物、又はそれらの塩を含む。

【０１６２】

治療的治療のために、本明細書に記載の化合物は、例えば、症状（例えば、鼻づまり、喉の痛み、咳、痛み、疲労、頭痛、及び悪寒／汗）の発症の４８時間以内（若しくは４０時間以内、若しくは２日未満以内、若しくは１．５日未満以内、又は２４時間以内）に患者に投与され得る。治療的治療は、例えば５日間、７日間、１０日間、１４日間などの任意の好適な期間、継続され得る。共同体での発生の際の予防的治療のためには、本明細書に記載の化合物は、例えば、初発症例では症状の発症の２日以内に患者に投与され得、任意の好適な期間、例えば、７日間、１０日間、１４日間、２０日間、２８日間、３５日間、４２日間など継続され得る。

【０１６３】

併用療法

本明細書に記載の化合物は、併用療法で、すなわち、他の抗ノロウイルス若しくは抗コロナウイルス化合物と組み合わせて、又はワクチンと組み合わせて使用され得る。併用療法は、患者が２つ以上の形態のノロウイルス又はコロナウイルスウイルスにさらされる可

能性がある場合に特に有利であり得る。

【０１６４】

安全かつ有効な量は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を単独で又は追加の好適な治療剤、例えば、抗ウイルス剤若しくはワクチンと組み合わせて使用する本開示の方法又は薬学的組成物で達成され得る。「併用療法」が用いられる場合、安全かつ有効な量は、第１の量の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び第２の量の追加の好適な治療剤（例えば、抗ウイルス剤又はワクチン）を使用して達成され得る。

【０１６５】

実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療剤は、各々、安全かつ有効な量で（すなわち、各々、単独で投与した場合に治療上有効であり得る量で）投与される。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び追加の治療剤は、各々、単独では治療効果をもたらさない量（治療量以下の用量（ｓｕｂ－ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　ｄｏｓｅ））で投与される。更に他の実施形態では、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩が安全かつ有効な量で投与され得る一方で、追加の治療剤が治療量以下の用量で投与される。更に他の実施形態では、本明細書に開示される化合物、その薬学的に許容される塩が治療量以下の用量で投与され得る一方で、追加の治療剤、例えば、好適な抗ウイルス剤治療剤が安全かつ有効な量で投与される。

【０１６６】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて」又は「同時投与」という用語は、２つ以上の療法（例えば、１つ以上の予防剤及び／又は治療剤）の使用を指すために交換可能に使用され得る。この用語の使用は、療法（例えば、予防剤及び／又は治療剤）が対象に対して投与される順序を制限しない。

【０１６７】

同時投与は、例えば、単一の薬学的組成物、例えば、固定比の第１の量及び第２の量を有するカプセル剤若しくは錠剤において、又は各々について複数の別々のカプセル剤若しくは錠剤において、本質的に同時形式での第１の量及び第２の量の同時投与の化合物の投与を包含する。更に、そのような同時投与はまた、各化合物をいずれかの順序で逐次形式で使用することも含む。

【０１６８】

実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物又は薬学的組成物、例えば、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を使用して、生体試料又は患者におけるウイルスの複製を阻害するため、あるいは患者におけるノロウイルス又はコロナウイルス感染を治療若しくは予防するための併用療法の方法に関する。したがって、薬学的組成物には、抗ノロウイルス又はコロナウイルスのウイルス活性を示す抗ウイルス化合物と組み合わせた、本明細書に開示される化合物（例えば、ウイルス複製の阻害剤）を含むものも含まれる。

【０１６９】

本明細書に開示される化合物及び組成物の使用方法には、化学療法と、本明細書に開示される化合物若しくは組成物、又はその薬学的に許容される塩との組み合わせ、あるいは本開示の化合物若しくは組成物と、別の抗ウイルス剤との組み合わせも含まれる。

【０１７０】

同時投与が、第１の量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩及び第２の量の追加の治療剤の別々の投与を含む場合、化合物は、望ましい治療効果を得るのに十分に近接した時間で投与される。例えば、望ましい治療効果をもたらし得る各投与間の期間は、数分～数時間の範囲であり得、効力、溶解性、生物学的利用能、血漿半減期、及び動態プロファイルなどの各化合物の特性を考慮して決定され得る。例えば、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩及び第２の治療剤は、互いの約２４時間以内、互いの約１６時間以内、互いの約８時間以内、互いの約４時間以内、互いの約

１時間以内、又は互いの約３０分以内に任意の順序で投与され得る。
【０１７１】
より具体的には、第１の療法（例えば、本開示の化合物などの予防剤又は治療剤）は、第２の治療剤（例えば、抗ウイルス剤などの予防剤又は治療剤）の投与の前に（例えば、５分前、１５分前、３０分前、４５分前、１時間前、２時間前、４時間前、６時間前、１２時間前、２４時間前、４８時間前、７２時間前、９６時間前、１週間前、２週間前、３週間前、４週間前、５週間前、６週間前、８週間前、又は１２週間前に）、それと同時に、又はその後に（例えば、５分後、１５分後、３０分後、４５分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、１２時間後、２４時間後、４８時間後、７２時間後、９６時間後、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、８週間後、又は１２週間後に）、対象に投与され得る。
【０１７２】
第１の量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩及び第２の量の追加の治療剤との同時投与の方法は、増強された又は相乗的な治療効果がもたらされ得、組み合わせの効果は、第１の量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩及び第２の量の追加の治療剤の別々の投与から生じ得る相加効果より大きいことが理解される。
【０１７３】
本明細書で使用される場合、「相乗的」という用語は、療法の推定される相加効果よりも効果的である、本明細書で開示される化合物と別の療法（例えば、予防剤又は治療剤）との組み合わせを指す。療法の組み合わせ（例えば、予防剤若しくは治療剤の組み合わせ）の相乗効果によって、１つ以上の療法をより低い投与量で使用すること及び／又は上記療法をより少ない頻度で対象に投与することが可能となる。より低い投与量の療法（例えば、予防剤若しくは治療剤）を利用できること、及び／又はより少ない頻度で上記療法を投与できることによって、障害の予防、管理、若しくは処置における上記療法の有効性を減少させることなく、患者への上記療法の投与に関連する毒性を減少させることができる。更に、相乗効果により、障害の予防、管理、又は処置における薬剤の有効性が向上されることができる。最後に、療法の組み合わせ（例えば、予防剤又は治療剤の組み合わせ）の相乗効果は、いずれかの療法単独の使用に伴う有害な又は望ましくない副作用を回避又は軽減し得る。
【０１７４】
本明細書に開示される化合物を使用する併用療法をウイルスワクチンと組み合わせる場合、両方の治療剤は、各投与間の期間をより長くし得るように（例えば、数日、数週間、又は数カ月）投与され得る。
【０１７５】
相乗効果の存在は、薬物相互作用を評価するための好適な方法を使用して決定されることができる。好適な方法には、例えば、Ｓｉｇｍｏｉｄ－Ｅｍａｘ式（Ｈｏｌｆｏｒｄ，Ｎ．Ｈ．Ｇ．ａｎｄ Ｓｃｈｅｉｎｅｒ，Ｌ．Ｂ．，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｋｉｎｅｔ．６：４２９－４５３（１９８１））、Ｌｏｅｗｅ相加性の式（Ｌｏｅｗｅ，Ｓ，ａｎｄ Ｍｕｉｓｃｈｎｅｋ，Ｈ．，Ａｒｃｈ．Ｅｘｐ．Ｐａｔｈｏｌ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１１４：３１３－３２６（１９２６））及び５０％有効式（ｍｅｄｉａｎ－ｅｆｆｅｃｔ ｅｑｕａｔｉｏｎ）（Ｃｈｏｕ，Ｔ．Ｃ．ａｎｄ Ｔａｌａｌａｙ，Ｐ．，Ａｄｖ．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｇｕｌ．２２：２７－５５（１９８４））が含まれる。上で言及した各式を実験データに適用して、対応するグラフを生成し、薬物組み合わせの効果の評価に役立てることができる。上で言及した式に関連する対応するグラフは、それぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線、及び併用指数曲線（ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ ｉｎｄｅｘ ｃｕｒｖｅ）である。
【０１７６】
キラル分離
本明細書に記載の化合物は、不斉中心を有し、ラセミ体、ラセミ混合物、個々のジアス

テレオマー又はエナンチオマーとして生じ得、全ての異性体が本開示に含まれる。キラル中心を有する本開示の化合物は、光学活性及びラセミ形態で存在し、単離され得る。いくつかの化合物は多型を示し得る。本開示は、本明細書に記載の有用な特性を有する本開示の化合物のラセミ体、光学活性体、多形体、若しくは立体異性体、又はそれらの混合物を包含する。光学活性体は、例えば、再結晶化技術によるラセミ体の分割、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、若しくはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離、又は酵素的分割によって調製され得る。それぞれの化合物を精製し、次いで化合物を誘導体化して本明細書に記載の化合物を形成するか、又は化合物自体を精製し得る。

【０１７７】

化合物の光学活性体は、再結晶化技術によるラセミ形態の分割、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で既知の任意の方法を使用して調製され得る。

【０１７８】

光学活性材料を得る方法の例には、少なくとも以下が含まれる。

ｉ）結晶の物理的分離：個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手動で分離する技術。この技術は、別個のエナンチオマーの結晶が存在する場合、つまり、材料が集塊（ｃｏｎｇｌｏｍｅｒａｔｅ）であり、結晶が視覚的に区別できる場合に使用され得る。

ｉｉ）同時結晶化：個々のエナンチオマーがラセミ体の溶液から別個に結晶化される技術であり、後者が固体状態の集塊である場合にのみ可能である。

ｉｉｉ）酵素的分割：エナンチオマーと酵素との反応速度が異なることによって、ラセミ体を部分的又は完全に分離する技術。

ｉｖ）酵素的不斉合成：合成の少なくとも１つの工程で酵素反応を使用して、望ましいエナンチオマーのエナンチオマー的に（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｉｃａｌｌｙ）純粋な又は濃縮された合成前駆体を得る合成技術。

ｖ）化学的不斉合成：キラル触媒又はキラル助剤を使用して達成され得る、生成物に非対称性（キラリティ）をもたらす条件下でアキラル前駆体から望ましいエナンチオマーを合成する合成技術。

ｖｉ）ジアステレオマー分離：ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換するエナンチオマー的に純粋な試薬（キラル助剤）と反応させる技術。次いで、得られたジアステレオマーを、今やより区別される構造の差異によってクロマトグラフィー又は結晶化により分離し、キラル助剤を後で除去し、望ましいエナンチオマーを取得する。

ｖｉｉ）一次及び二次非対称変換：ラセミ化合物由来のジアステレオマーが平衡して、望ましいエナンチオマー由来のジアステレオマーの溶液において優勢を生じるか、又は望ましいエナンチオマー由来のジアステレオマーの優先的結晶化が平衡を乱し、そのため、最終的には原則として、全ての材料が望ましいエナンチオマーから結晶性ジアステレオマーに変換される、技術。次いで、望ましいエナンチオマーがジアステレオマーから放出される。

ｖｉｉｉ）速度論的分割：この技術は、速度論条件下で、エナンチオマーとキラル、非ラセミ試薬、又は触媒との反応速度が等しくないことにより、ラセミ化合物の部分的又は完全な分割（又は部分的に分割された化合物の更なる分割）を達成することを指す。

ｉｘ）非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成：望ましいエナンチオマーが非キラル出発材料から得られ、立体化学的完全性が合成の過程で損なわれないか又は最小限にしか損なわれない合成技術。

ｘ）キラル液体クロマトグラフィー：ラセミ化合物のエナンチオマーが、固定相との相互作用の違いにより、液体移動相で分離される技術（キラルＨＰＬＣを含むがこれに限定されない）。固定相はキラル材料で作られ得、又は移動相は異なる相互作用を引き起こすために追加のキラル材料を含有し得る。

ｘｉ）キラルガスクロマトグラフィー：ラセミ化合物を揮発させ、固定された非ラセミキラル吸着剤相を含有するカラムとの気体移動相での相互作用の違いにより、エナンチオ

マーを分離する技術。
ｘｉｉ）キラル溶媒での抽出：１つのエナンチオマーが特定のキラル溶媒に優先的に溶解することにより、エナンチオマーが分離される技術。
ｘｉｉｉ）キラル膜を通過する輸送：ラセミ化合物を薄膜バリアと接触させて配置する技術。バリアは、典型的には２つの混和性流体を分離し、１つはラセミ化合物を含有し、濃度又は圧力差などの駆動力により、膜バリアを通過する優先的な輸送が引き起こされる。ラセミ化合物のうちの１つのエナンチオマーのみを通過させることを可能とする膜の非ラセミキラル性質の結果として、分離が起こる。

【０１７９】

一実施形態では、擬似移動床クロマトグラフィーを含むがこれに限定されないキラルクロマトグラフィーが使用される。非常に様々なキラル固定相が市販されている。

【０１８０】

本開示は、以下の非限定的な実施例を参照することによってより理解されるであろう。

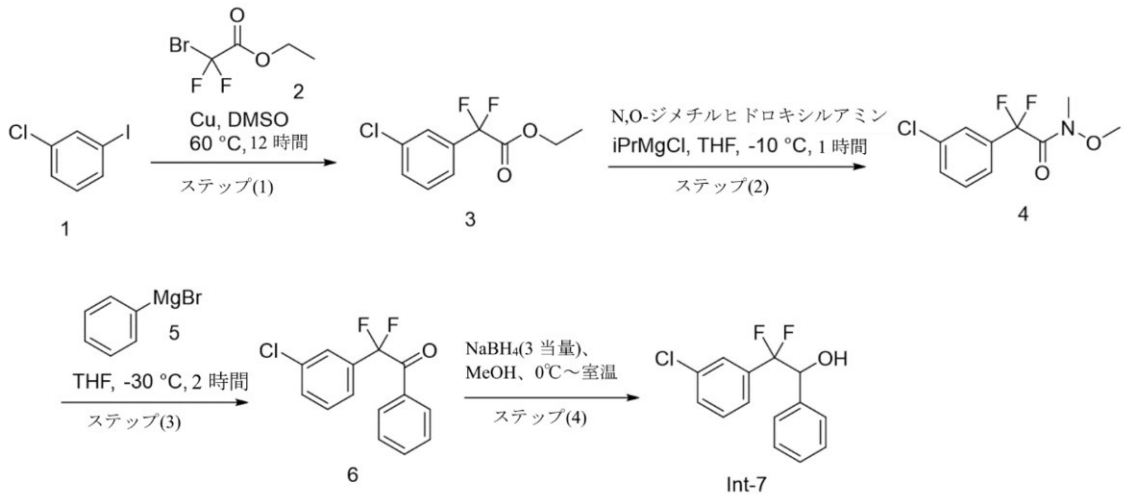
【０１８１】

化合物の合成

実施例１：Ｉｎｔ－７の合成

Ｉｎｔ－７の調製

【化９】



エチル２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）

エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロアセテート（２）（１６．９ｇ、８４．０３ｍｍｏｌ）を、N_2下でＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中の銅粉末（１０．５８ｇ、１６８．０６ｍｍｏｌ）の懸濁液に加え、反応物を室温で１時間撹拌し、次いで１－クロロ－３－ヨードベンゼン（１０ｇ、４２．０１６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をNH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（２×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２５０ｍｌ）及びブライン溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。粗残渣を、順相クロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）を得た。ＴＬＣシステム：５％酢酸エチル／石油エーテルR_f：０．２

【０１８２】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のエチル２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）（１ｇ、４．２７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン．塩酸塩（０．６２ｇ、６．４１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を－１０℃に冷却し、次いでＴＨＦ（１２．８ｍＬ、１２．８２ｍｍｏｌ）中のイソプロピルマグネシウムク

ロリド１．０Ｍをゆっくりと加え、同じ温度で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１２０ｍＬ）、続いてブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルR_f：０．２。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２５０．１０［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０１８３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オン（６）

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）（５．５ｇ、２２．０８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、フェニルマグネシウムブロミド（５）（４４ｍＬ、４４．１７ｍｍｏｌ）を－３０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（１５０ｍＬ）及びブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オン（６）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルR_f：０．５

【０１８４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）

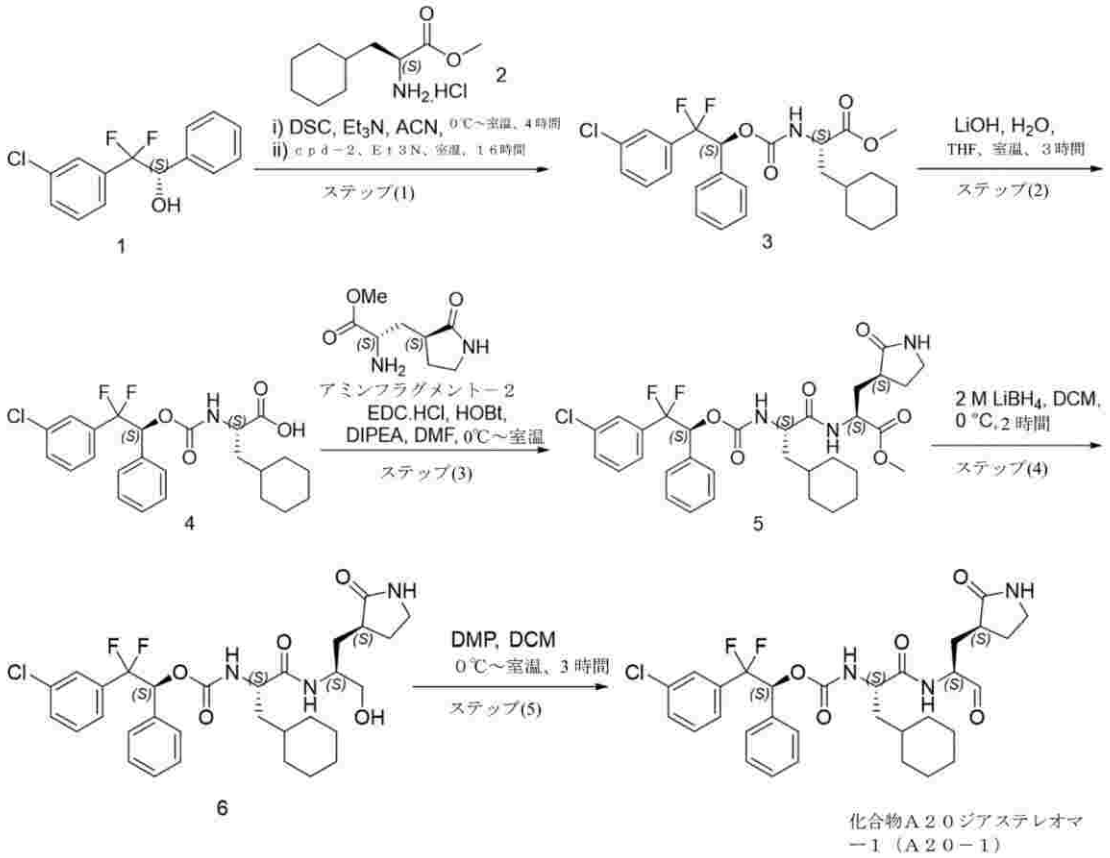
ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オン（６）（６ｇ、２２．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．５７ｇ、６７．６６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、これを室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を氷水でクエンチし、過剰なメタノールを減圧下で蒸発させた。これに１ＮのＨＣｌ（１５０ｍＬ）を加え、混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１５０ｍＬ）及びブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（６）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルR_f：０．４５

【０１８５】

実施例２：化合物Ａ２０ジアステレオマー１及び２の合成

Ａ２０ジアステレオマー１（Ａ２０－１）

【化１０】



化合物Ａ２０ジアステレオマー１（Ａ２０－１）

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール

化合物（Ｉｎｔ－７）をＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：石油エーテル中の１０％酢酸エチル Ｒｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５８．５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１８６】

メチル（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）

ＡＣＮ（３５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（１）（３．５ｇ、１３．０５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（８．３５ｇ、３２．６４ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（５．４ｍＬ、３９．１７７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０１８７】

別のＲＢフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロヘキシルプロパノエート塩酸塩（２）（５．７７ｇ、２６．１１８ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（３５ｍＬ）に取り、トリエチルアミン（５．４ｍＬ、３９．１７７ｍｍｏｌ　ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊に滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。残渣を、逆相クロマトグラフィーにより精製し

て、メチル（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５０２．４７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【０１８８】

（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）

ＴＨＦ（４０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）（４ｇ、８．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（０．７ｇ、１６．７０１ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留し、残渣を１ＮのＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、次いでジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の５０％酢酸エチルＲｆ：０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝９５３．６４［２Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【０１８９】

メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）（１．５ｇ、３．２２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＥＤＣ・ＨＣｌ（０．９２３ｇ、４．８３７５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．６５ｇ、４．８３７５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．６５ｍＬ、３５．４８１ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（０．８５ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、氷冷水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３４．５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９０】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（１．１ｇ，１．７３７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（０．８６ｍＬ、１．７３７７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた化合物を順相クロマトグラ

フィーによって精製し、エーテルで粉砕して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０６６５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９１】

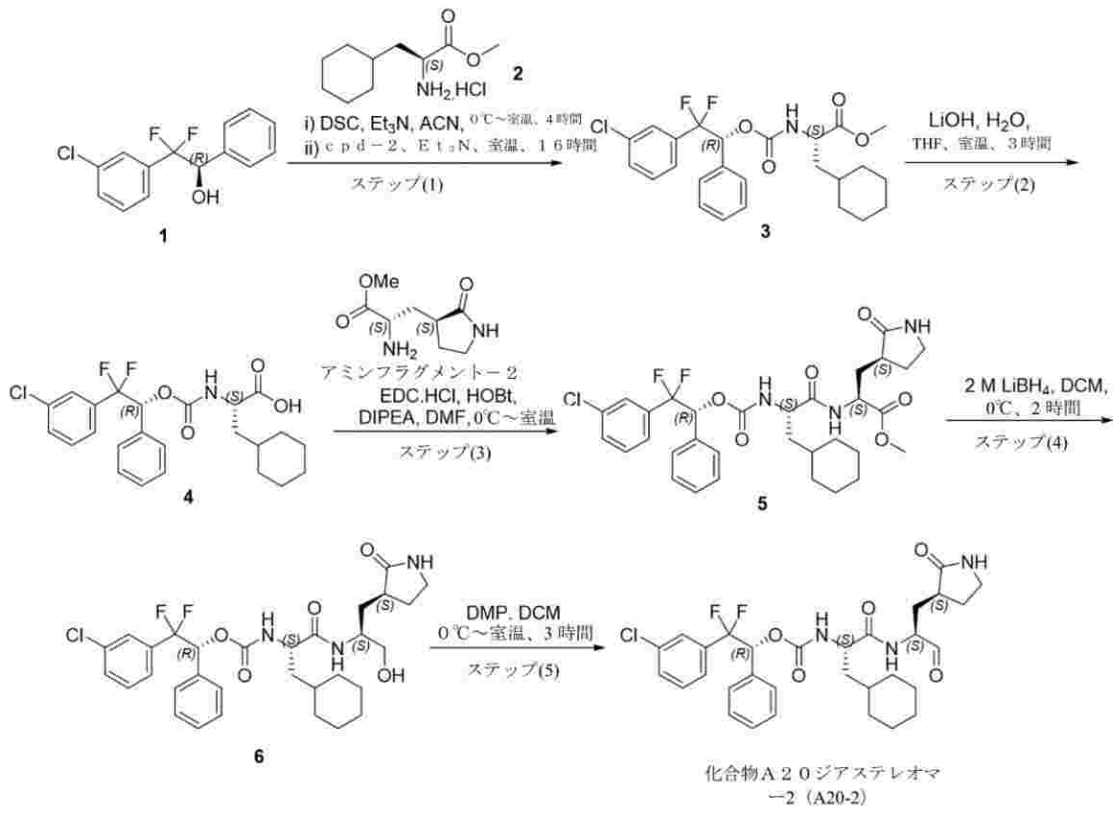
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２０－１）

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（６）（８００ｍｇ、１．３２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（８４０ｍｇ、１．９８３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、溶液を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応塊をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、これを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を１０％チオ硫酸ナトリウム溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液（２×１００ｍＬ）、水（１×１００ｍＬ）、及びブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを順相クロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２０－１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９２】

Ａ２０ジアステレオマー２（Ａ２０－２）

【化１１】



メチル（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）

ＡＣＮ（３５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（１）（３．２ｇ、１１．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（４．６ｇ、１７．９１０ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（４ｍＬ、３５．８２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０１９３】

別のフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロヘキシルプロパノエート塩酸塩（２）（２．６５ｇ、１４．３２８ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（３５ｍＬ）に取り、トリエチルアミン（４ｍＬ、３５．８２ｍｍｏｌ）で処理し、得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで、上記で調製した反応塊に滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを逆相クロマトグラフィーによって精製して、メチル（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９４】

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）

ＴＨＦ（２５ｍＬ）、水（１２．５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパノエート（３）（２．５ｇ、５．２１９ｍｍｏｌ）の

撹拌溶液に、水酸化リチウム（０．３９４ｇ、１０．７４３８ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の５０％酢酸エチルＲｆ：０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４６６．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９５】

メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（４）（０．５ｇ、１．０７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（０．３ｇ、１．６１２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．２１ｇ、１．６１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ、３．２２５ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（０．２３ｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、氷冷水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９６】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）

ジクロロメタン（５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（０．３５ｇ、０．５５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（０．５ｍＬ、１．１０５８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーによって精製し、エーテルで粉砕して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

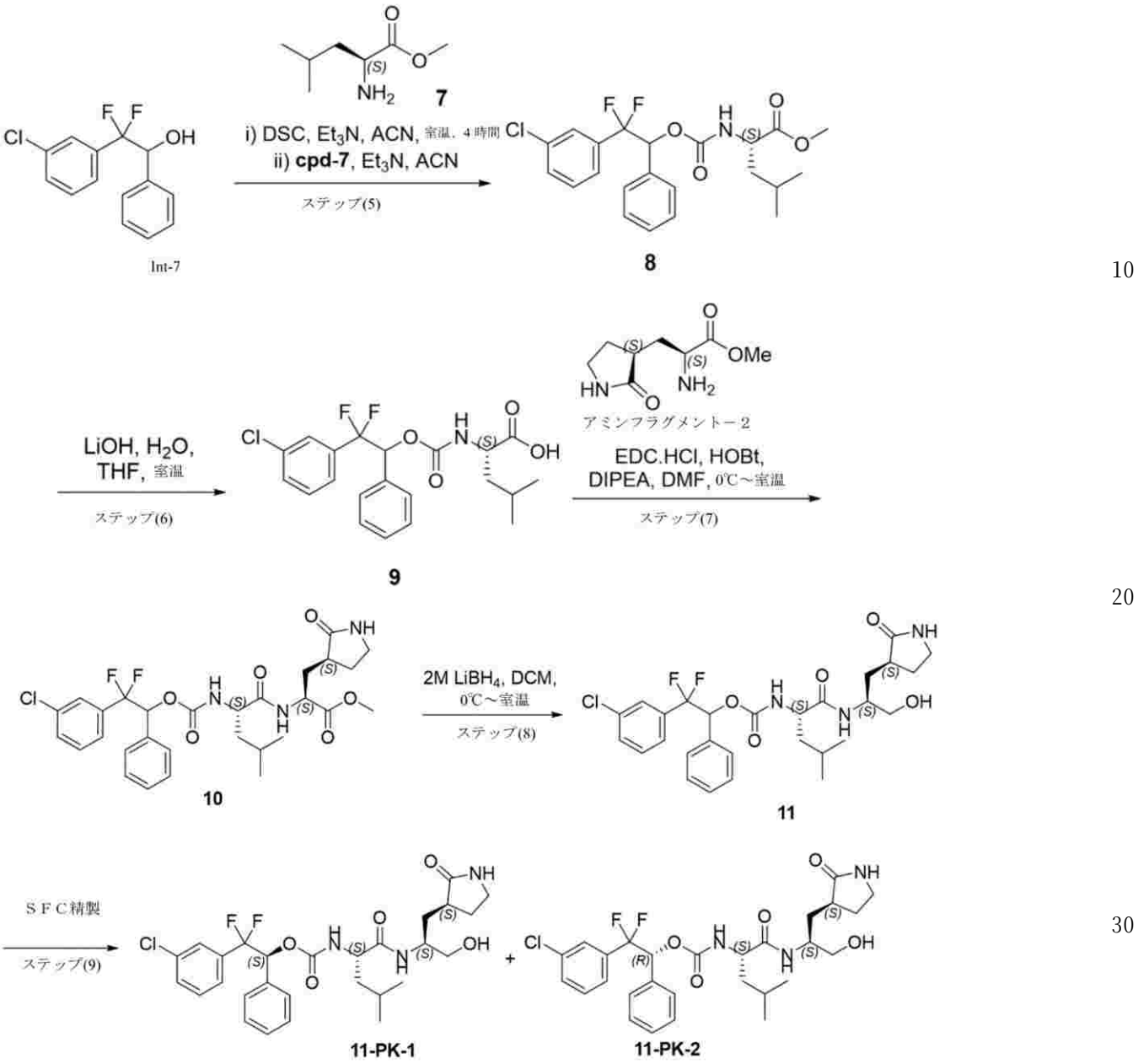
【０１９７】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カ

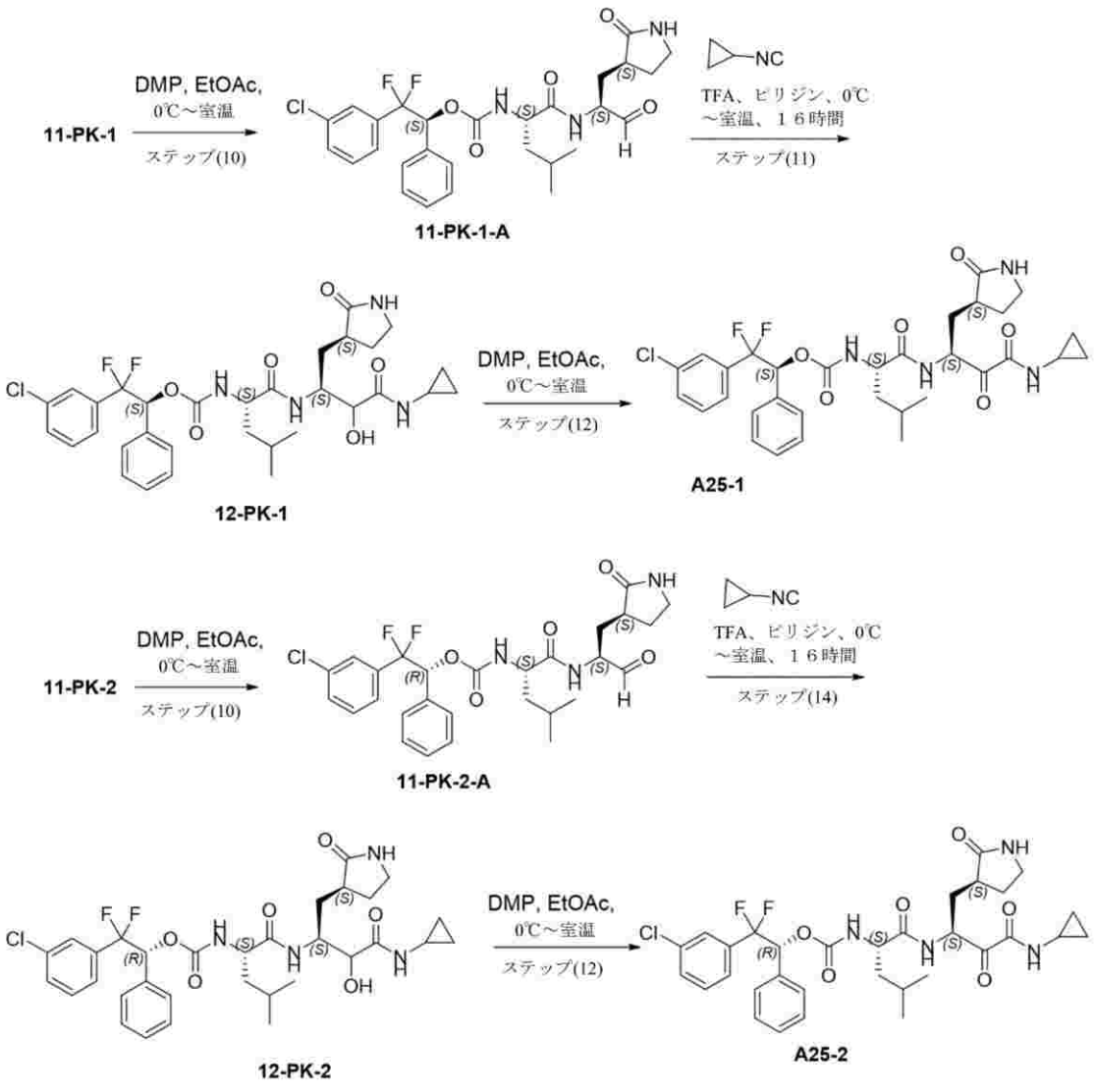
ルバメート（Ａ２０－２）
　ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）（０．３００ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（０．６３ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを逆相カラムにより精製して、（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）（４－フルオロフェニル）メチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２０－２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０３．２３［Ｍ＋Ｈ）＋

【０１９８】
実施例３：化合物Ａ２５ジアステレオマー１及び２の合成

【化１２－１】


7
i) DSC, Et3N, ACN, 室温, 4時間
ii) cpd-7, Et3N, ACN
ステップ(5)
Int-7
8
アミンフラグメント－2
LiOH, H2O,
THF, 室温
ステップ(6)
9
EDC.HCl, HOBt,
DIPEA, DMF, 0℃～室温
ステップ(7)
10
2M LiBH4, DCM,
0℃～室温
ステップ(8)
11
ＳＦＣ精製
ステップ(9)
11-PK-1
11-PK-2

【化１２－２】



メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（８）

ＡＣＮ（４０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（３．８ｇ、１４．１７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（５．４ｇ、２１．２６８ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（５．９ｍＬ、４２．５３７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０１９９】

別のフラスコで、メチルＬ－ロイシン酸塩酸塩（７）（３．８９ｇ、２１．２６８ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（４０ｍＬ）に取り、トリエチルアミン（５．９ｍＬ、４２．５３７ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、残渣を、移動相として石油エーテル及び酢酸エチルを使用することにより順相クロマトグラフィーによって精製して、メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（８）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルR_f：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．３９［Ｍ＋

Ｈ］＋
【０２００】
（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（９）
ＴＨＦ（２５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）中のメチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（８）（２．５ｇ、５．６９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（７１７ｍｇ、１７．０８４ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で除去し、得られた残渣を、１ＮＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化した。混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（１００ｍＬ）ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４８．３０［Ｍ＋Ｎａ］＋
【０２０１】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（９）（２ｇ、４．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（１．３４ｇ、７．０５８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．９５２ｇ、７．０５８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ、１４．６１１７６ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（１．５６７ｇ、７．０５８ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを順相クロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５９４．６２［Ｍ＋Ｈ］＋
【０２０２】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１）
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）（１ｇ、１．６８６ｍｍｏｌ、）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２ＭＬｉＢＨ$_4$（１．６８ｍＬ、３．３７２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６６．４９［Ｍ＋Ｈ］＋

【０２０３】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２）
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１）（７ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ）をＳＦＣ精製により精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６６．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２０４】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１－Ａ）
酢酸エチル（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１）（１．８ｇ、３．１８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４．５ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを順相精製により精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１－Ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０２０５】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－１）
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－１－Ａ）（８００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．７ｍＬ、７．１ｍｍｏｌ）、イソシアノシクロプロパン（１１４ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（８０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え

、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．２５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４９．６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０６】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２５－１）

酢酸エチル（８ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－１）（９００ｍｇ、１．３８８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．４ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×４０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２５－１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０７】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２－Ａ）

酢酸エチル（１５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２）（１．９ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５．２５ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを順相精製により精製して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２－Ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０８】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－２）

ＤＣＭ（８ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（１１－ＰＫ－２－Ａ）（１．１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．８ｍＬ、９．７５ｍｍｏｌ）、イソシアノシクロプロパン（２１４ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（１１１ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて水（２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．２５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４９．６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２０９】

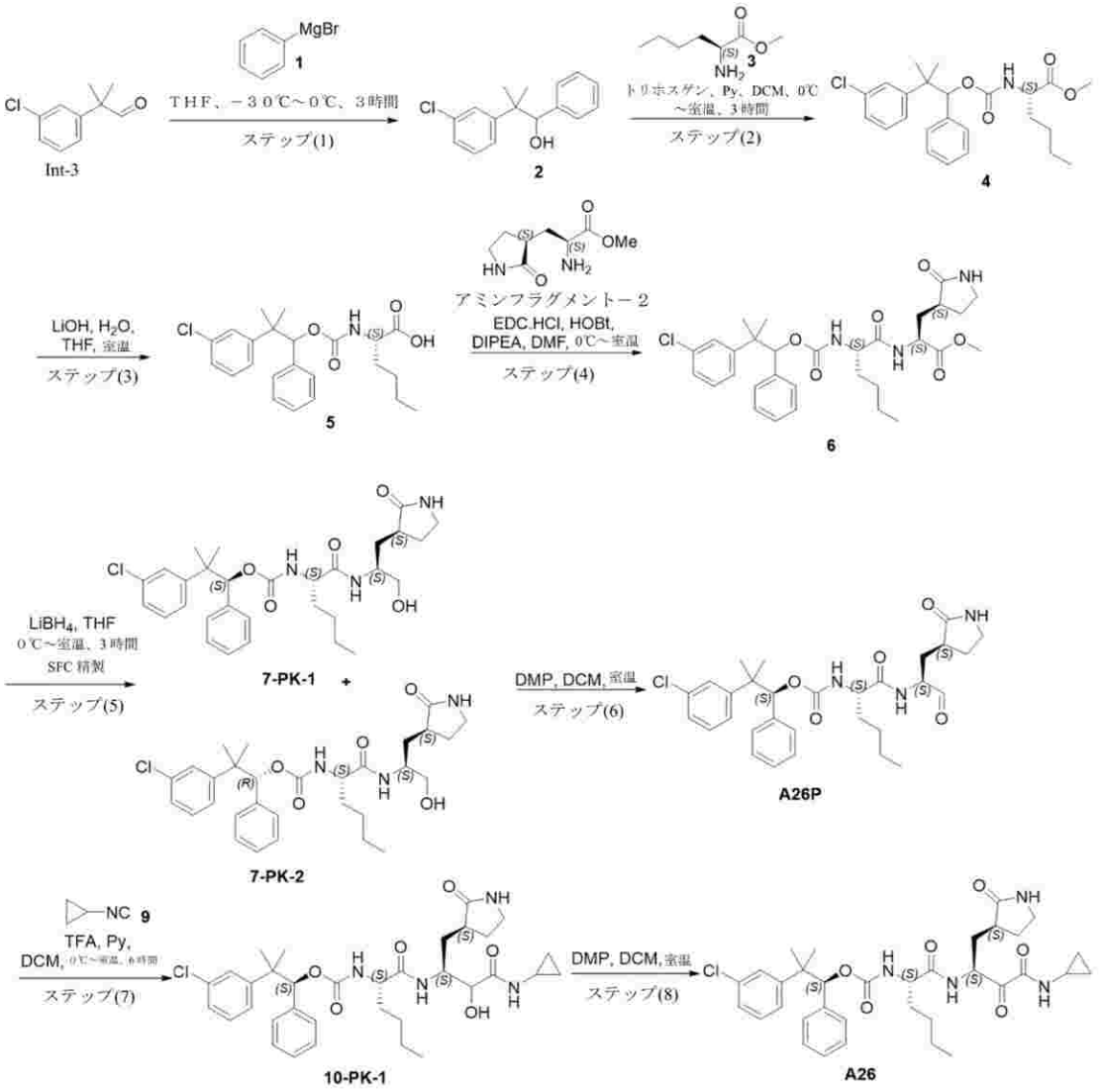
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２５－２）

酢酸エチル（１２ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２－ＰＫ－２）（１．１ｇ（粗物）、１．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２．４ｇ、５．９４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、次いで濾液をｈｙｐｏ溶液（３×４０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２５－２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１０】

実施例４：化合物Ａ２６Ｐ及びＡ２６の合成

【化１３】



２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オール（２）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチルプロパナール（Ｉｎｔ－３）（１０ｇ、５４．９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４－クロロフェニルマグネシウムブロミド（１）（１０９．８９ｍＬ、１０９．８９ｍｍｏｌ）を－３０℃で加え、反応混合物を０℃で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl（１５０ｍＬ）でクエンチし、セライト（登録商標）ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン中の５％酢酸エチルで溶出することによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オール（２）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝２４３．１８［Ｍ－ＯＨ］$^+$

【０２１１】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（４）

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オール（２）（１０ｇ、３８．４６ｍｍｏｌ）（２）の撹拌溶液に、ピリジン（７．６ｍＬ、９６．１５ｍｍｏｌ）を加えた。次に、メチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート（３）（１６．２５ｇ、５７．６９ｍｍｏｌ）及びトリホスゲン（５．６ｇ、１９．２３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行を

ＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を、１Ｎ　ＨＣｌ（２５ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュにより精製し、石油エーテル中の１０％酢酸エチルで溶出して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４３１．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１２】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（５）

ＴＨＦ（８０ｍＬ）、水（３０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（４）（１２ｇ、２７．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（２．２８ｇ、５５．６８ｍｍｏｌ）を室温で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、残渣を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化した。この溶液を酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．３８［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０２１３】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（６）

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（５）（８ｇ、２５．２３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（７．２３ｇ、３７．８５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５．１ｇ、３７．８５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１９．７９ｍＬ、１１３．５５ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８．３６ｇ、３７．８５ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、氷冷水（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５８６．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１４】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（７－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（７－ＰＫ－２）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（６）（８ｇ、１３．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（１３．６７ｍＬ

、２７．３５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（７）を得た。

【０２１５】

化合物（７）をＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（７－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（７－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５８．５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１６】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６前駆体）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の（４－クロロフェニル）（１－（３－クロロフェニル）シクロプロピル）メチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（７－ＰＫ－１）（１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．１４ｇ、２．６９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６前駆体）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１７】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１０－ＰＫ－１）

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６前駆体）（４５０ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．５ｍＬ、５体積）、イソシアノシクロプロパン（９）（８６．８３ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、及びＴＦＡ（１８４ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗

浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１０－ＰＫ－１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４１．６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１８】

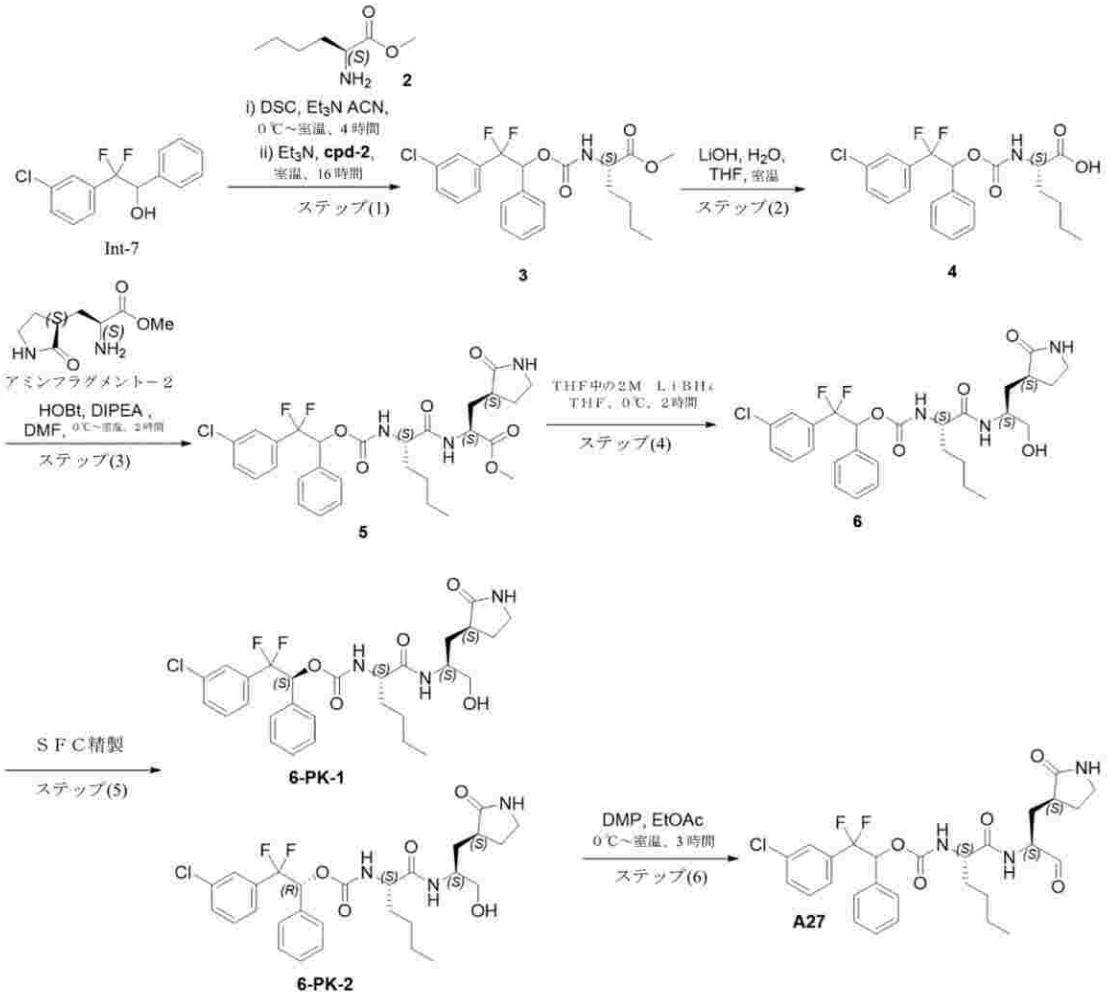
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２６）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１０ＰＫ－１）（４５０ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（７４４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２１９】

実施例５：化合物Ａ２７の合成

【化１４】



メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）

ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（１０ｇ、３７．３１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’ジスクシンアミジルカルボネート（２３．９ｇ、９３．２８３ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（１５．８ｍＬ、１１１．９３９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０２２０】

別のフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエートＨＣｌ（２）（１６．９ｇ、９３．２８３ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（６０ｍＬ）に取り、トリエチルアミン（１５．８ｍＬ、１１１．９３９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、次いで合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２１】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニル

エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）
メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）（１０ｇ、２２．７２７ｍｍｏｌ）ＴＨＦ（８０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（１．９ｇ、４５．４５４ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、次いで、残渣を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の６０％酢酸エチルＲｆ：０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【０２２２】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）
ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）（９ｇ、２１．１７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（６．０６ｇ、３１．７６４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４．３ｇ、３１．７６４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１１．３ｍＬ、６５．１４８ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（７ｇ、３１．７６４ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、氷冷水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、残渣を得、これを１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の８０％酢酸エチルＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２３】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）
ＴＨＦ（８０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（８ｇ、１３．４６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（１４ｍＬ、２６．９３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２４】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－

ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－２）

化合物（６）をＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ５６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２２５】

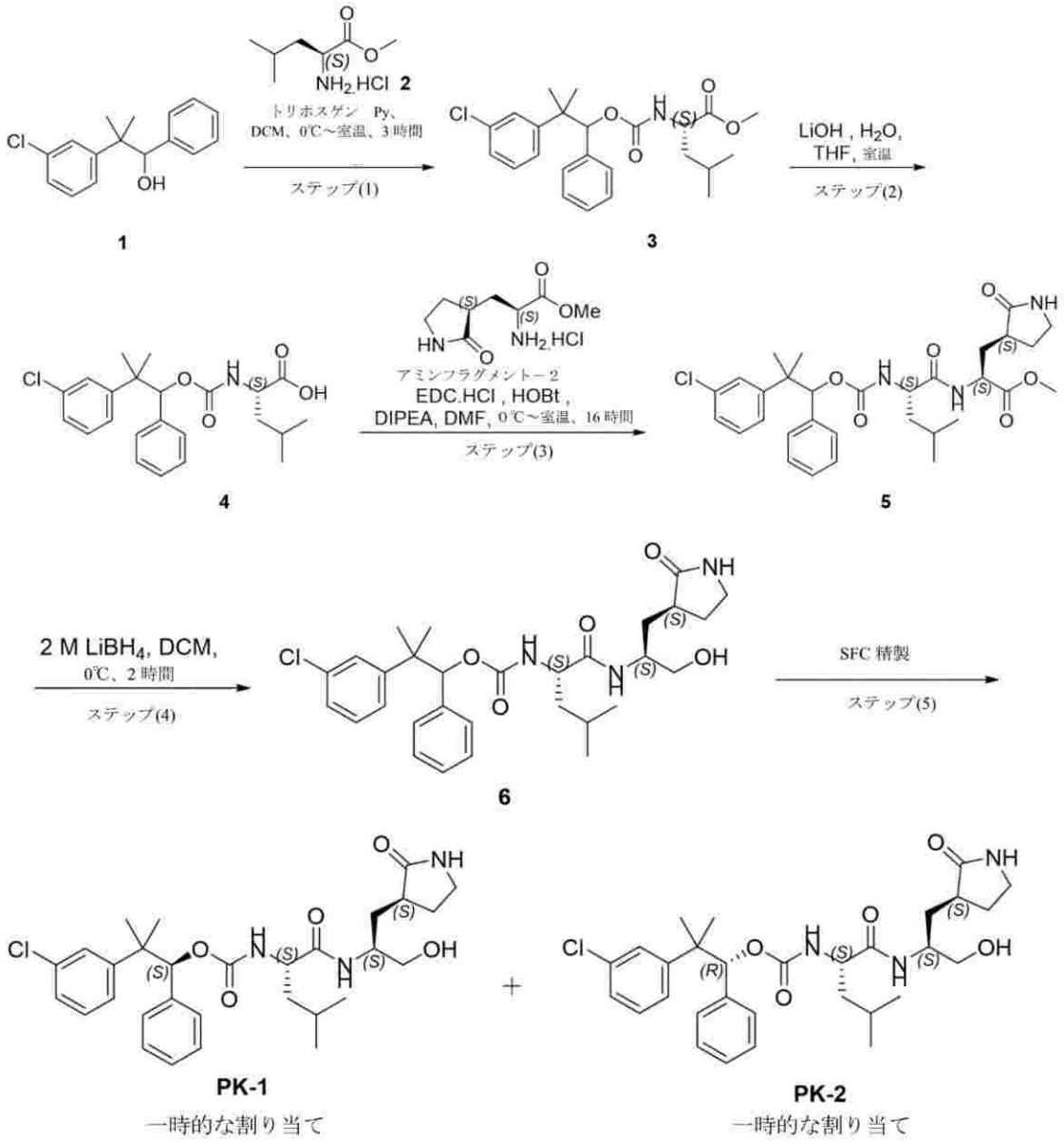
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２７）

酢酸エチル（３ｍＬ）中に溶解した２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）（３００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６７４ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

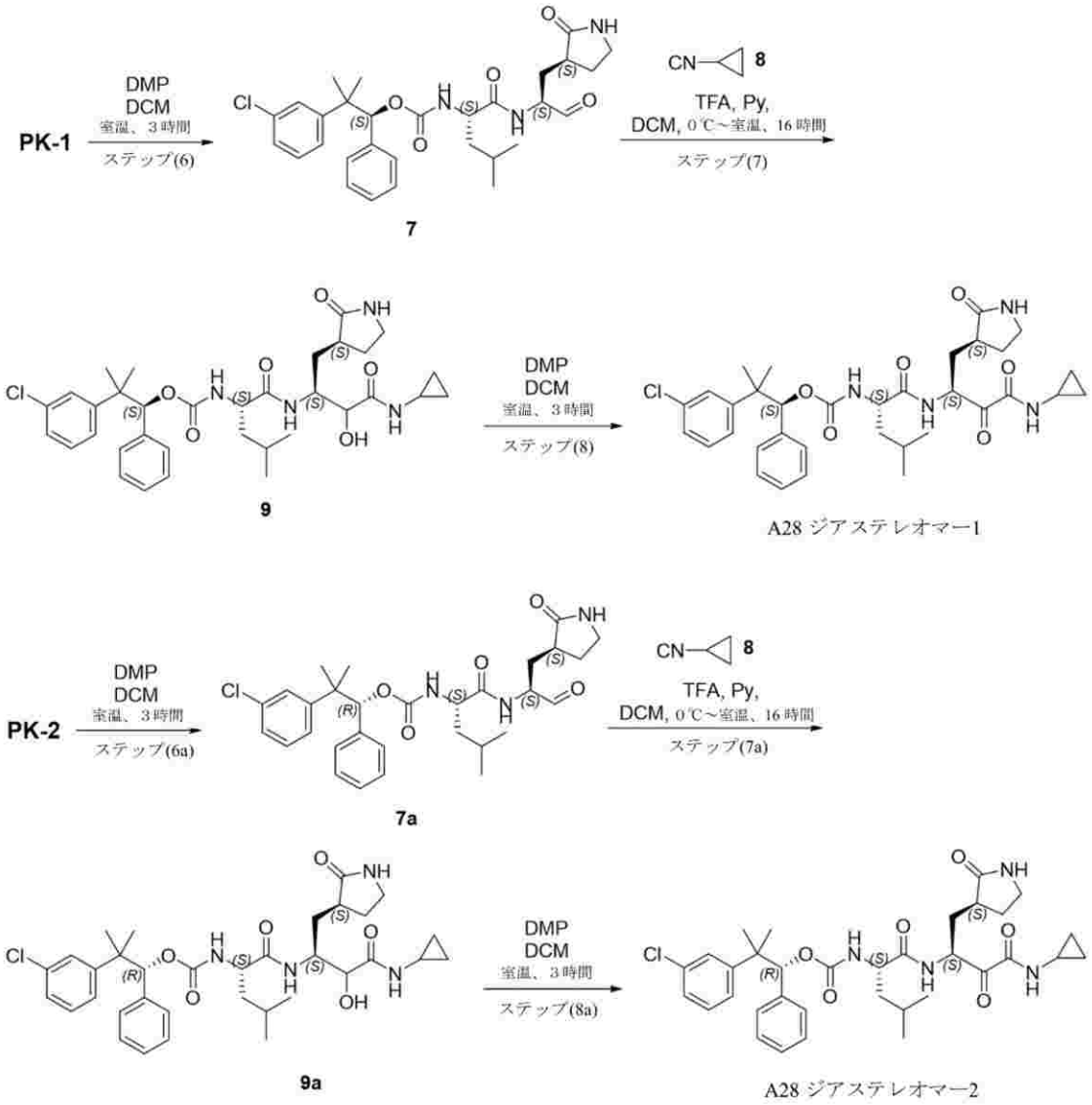
【０２２６】

実施例６：化合物Ａ２８ジアステレオマー１及び２の合成

【化１５－１】


NH2.HCl 2
トリホスゲン Py、
DCM、0℃～室温、3時間
ステップ(1)
LiOH , H2O,
THF, 室温
ステップ(2)
1
3
アミンフラグメント－2
EDC.HCl , HOBt ,
DIPEA, DMF, 0℃～室温、16時間
ステップ(3)
4
5
2 M LiBH4, DCM,
0℃、2時間
ステップ(4)
SFC 精製
ステップ(5)
6
PK-1
一時的な割り当て
PK-2
一時的な割り当て

【化１５－２】



メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（３）

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン１－オール（１）（１２．５ｇ、４８．０７ｍｍｏｌ）、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノエートＨＣｌ（１０．４７ｇ、５７．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（３８ｍＬ、３体積）を加え、続いてトリホスゲン（７．１ｇ、２４．０３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を２Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣を、逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）（１０％ＡＢＣ：ＡＣＮ）により精製して、メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５４．４８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　３９％＆ＰＫ－２　５６％

【０２２７】

（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（４）

ＴＨＦ（４０ｍＬ）、水（４０ｍＬ）中のメチル（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（３）（７．２ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（１．４ｇ、３３．４１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約３まで酸性化した。この溶液を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（４）を得た。ＴＬＣシステム：１００％　ＥｔＯＡｃ　Ｒｆ：　０．１；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．４７［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　３９％＆ＰＫ－２　６０％

【０２２８】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）

（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（４）（７．２ｇ、１６．７８ｍｍｏｌ）ＤＭＦ（３０ｍＬ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（４．８ｇ、２５．１７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３．３ｇ、２５．１７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８．７ｍＬ、５０．３５ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（３．７ｇ、２０．１４ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、ＲＰ－ＨＰＬＣ（１０％ＡＢＣ：ＡＣＮ）により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８６．６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　４５％＆ＰＫ－２　５４％

【０２２９】

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（６）

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（４．４ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　ＬｉＢＨ$_4$（７．５ｍＬ、１５．０４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５８．９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　４６％＆ＰＫ－２　４９％

【０２３０】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

（ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ＰＫ－２）

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（６）（４ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）を、ＳＦＣにより分離して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５８．２７［Ｍ－ＯＨ］$^{-}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　９９％キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－２　９９％

【０２３１】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７）

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ＰＫ－１）（７００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、次いでｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを順相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５６．４５［Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１　８２％

【０２３２】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（９）

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中に溶解した（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７）（５５０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．５４ｍＬ、３体積）及びイソシアノシクロプロパン（８）（０．１３ｍｌ、１．９８ｍｍｏｌ）を０℃で連続して加え、混合物を１０分間撹拌した。この溶液に、ＴＦＡ（０．０７ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を氷水（

２０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｎ ＨＣｌ（３×１５ｍＬ）、及びブライン溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ６４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１ ４９％＆ＰＫ－２ ３３％

【０２３３】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２８ジアステレオマー１）

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（９）（３５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４６３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で洗浄し、続いてｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、及び飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これをＲＰ－ＨＰＬＣ（１０％ＡＢＣ：ＡＣＮ）により精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２８ジアステレオマー１）を得た。ＴＬＣシステム：１０％メタノール／ジクロロメタンＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ６３９．２［Ｍ＋Ｈ）$^+$．キラルＨＰＬＣデータ： ＰＫ－１ ９６％

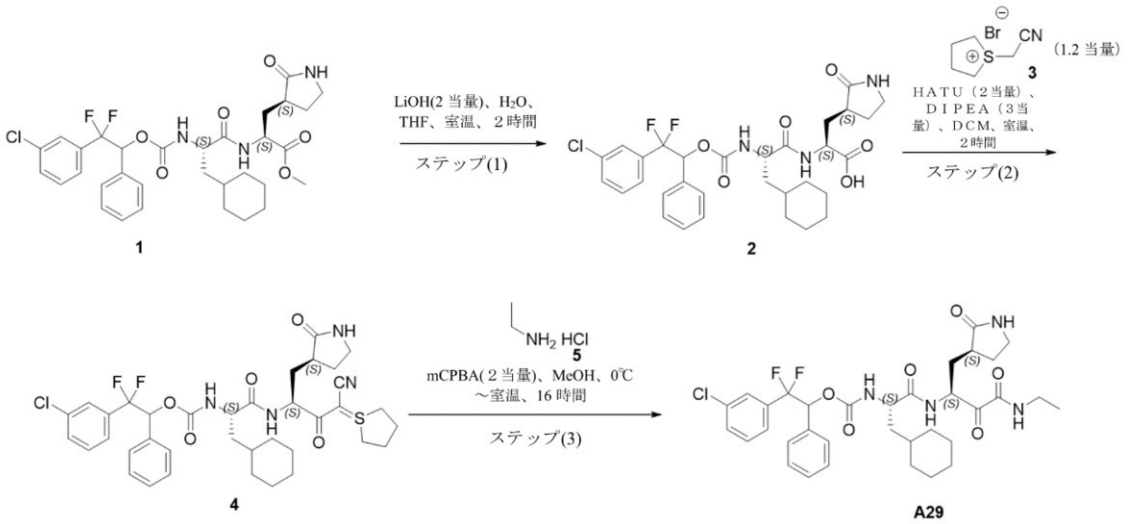
【０２３４】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７ａ）

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（ＰＫ－２）（７００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）、ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、及び飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを順相クロマトグラフィーにより精製して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ５５６．４５［Ｍ＋Ｈ）$^+$．キラルＨＰＬＣデータ： ＰＫ－１ ９３％

【０２３５】
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（９ａ）
ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（７ａ）（５２０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（０．７５ｍＬ、３体積）、及びイソシアノシクロプロパン（８）（０．１３ｍＬ、１．９８ｍｍｏｌ）を０℃で連続して加え、混合物を１０分間撹拌した。この混合物に、ＴＦＡ（０．０７ｍＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｎ　ＨＣｌ（３×１５ｍＬ）及びブライン溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、次いで無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（９ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．５；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$．キラルＨＰＬＣデータ：ＰＫ－１２７％＆ＰＫ－１　６０％
【０２３６】
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２８ジアステレオマー２）
ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（９ａ）（３５０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４６３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をセライト（登録商標）パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２５ｍＬ）、ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、及び飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これをＲＰ－ＨＰＬＣ（１０％ＡＢＣ：ＡＣＮ）により精製して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２８ジアステレオマー２）を得た。ＴＬＣシステム：１０％メタノール／ジクロロメタンＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３９．２［Ｍ＋Ｈ）$^+$．キラルＨＰＬＣデータ：　ＰＫ－１　９７％
【０２３７】
実施例７：化合物Ａ２９の合成

【化１６】



（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）

ＴＨＦ（３０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１）（１．８ｍｇ、２．８３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（３５７．６ｍｇ、８．５１６ｍｍｏｌ）を室温で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、残渣を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化した。次いで混合物を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６２０．６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３８】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１ｌ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（８）

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）（１．０ｇ、１．６１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（９０３．０９ｍｇ、３．２２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８９ｍＬ、４．８３８ｍｍｏｌ）及び１－（シアンメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－チオフェン－１－イウムブロミド（３）（５０３．４ｍｇ、２．４１９ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュＮＰにより精製し、次いでジクロロメタン中の５％メタノールで溶出して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１ｌ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル

－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７２９．６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２３９】

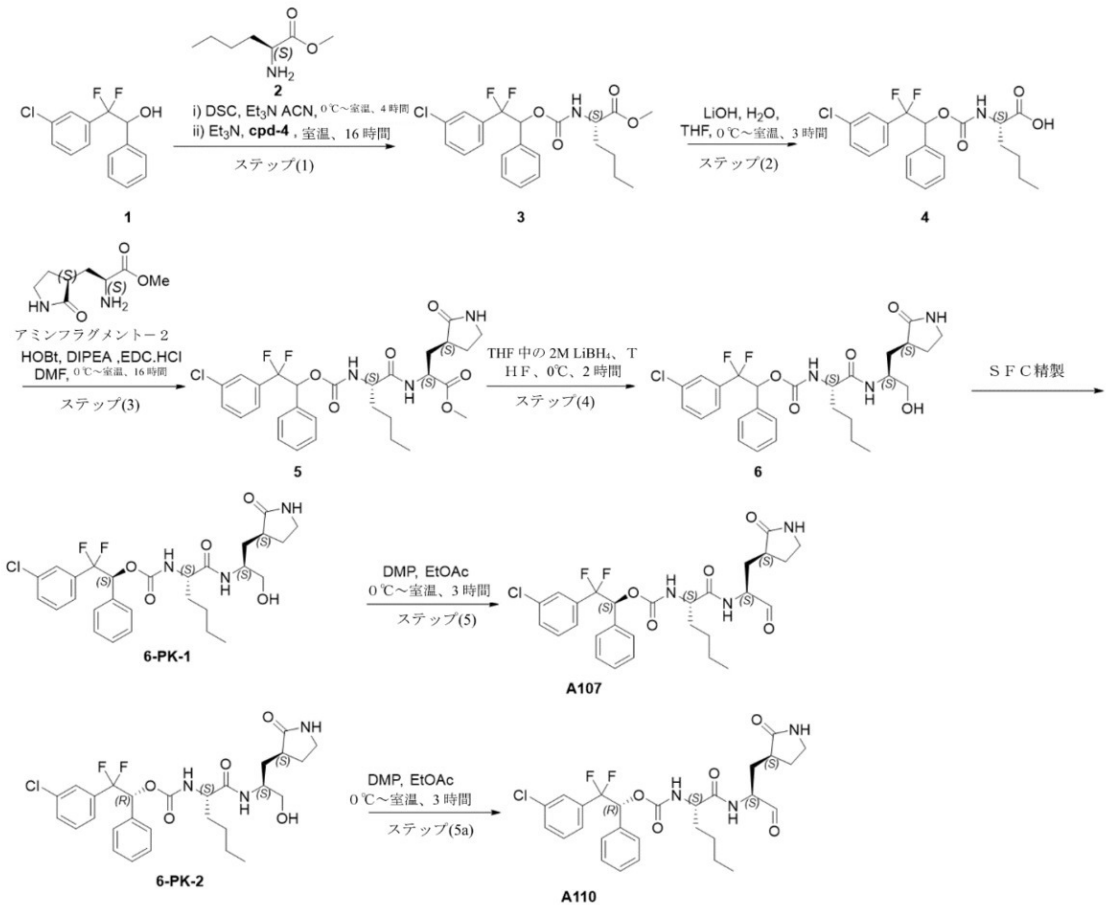
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（６）

メタノール（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１ｌ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（４）（４００ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（１８９．１３ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。これに、エチルアミンＨＣｌ（５）（１．３４ｇ、１６．４５４ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（３．０３ｍＬ、１６．４５４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、残渣を得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（化合物Ａ２９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４０】

実施例８：化合物Ａ１０７及びＡ１１０の合成

【化１７】



メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）

ＡＣＮ（５００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（１）（５０ｇ、１８６．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’ジスクシンアミジルカルボネート（１１９．４ｇ、４６６．４１ｍｍｏｌ）、続いてＥｔ$_3$Ｎ（８０．７ｍＬ、５５９．７４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０２４１】

別のＲＢフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート（２）（７０ｇ、１７１．９６ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（３５０ｍＬ）中に溶解し、Ｅｔ$_3$Ｎ（４６ｍＬ、３１８．２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これを、石油エーテル中の１０％酢酸エチルで溶出することによりシリカゲル（２００～３００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２４２】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）

ＴＨＦ（２００ｍＬ）：水（２００ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－

クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（３）（４０ｇ、９０．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（９．５６ｇ、２２７．７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、材料を得、これを、石油エーテル中の３０％酢酸エチルを使用して溶出することによるシリカゲル（２３０～３００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：５％　ＭｅＯＨ：ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４４８．２６［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$

【０２４３】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（４）（２０ｇ、４７．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１３．７２ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（９．５ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２５ｍＬ、５６．４４６ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（１５．６７ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。この反応混合物に氷水（２００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出し、氷冷水（２×１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物を得た。残渣を、１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）

ＴＨＦ（１９０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（１９ｇ、３２．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（３２ｍＬ、６４．０８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、２時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和NH_4Cl（２５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物を得た。この化合物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４５】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル

）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－２）

１５ｇの２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６）をキラルＳＦＣにより精製して、（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４６】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１０７）

酢酸エチル（８０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－１）（４ｇ、７．０６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６ｇ、１４．１３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×１００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×１００ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。この化合物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１０７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ５６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４７】

（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１１０）

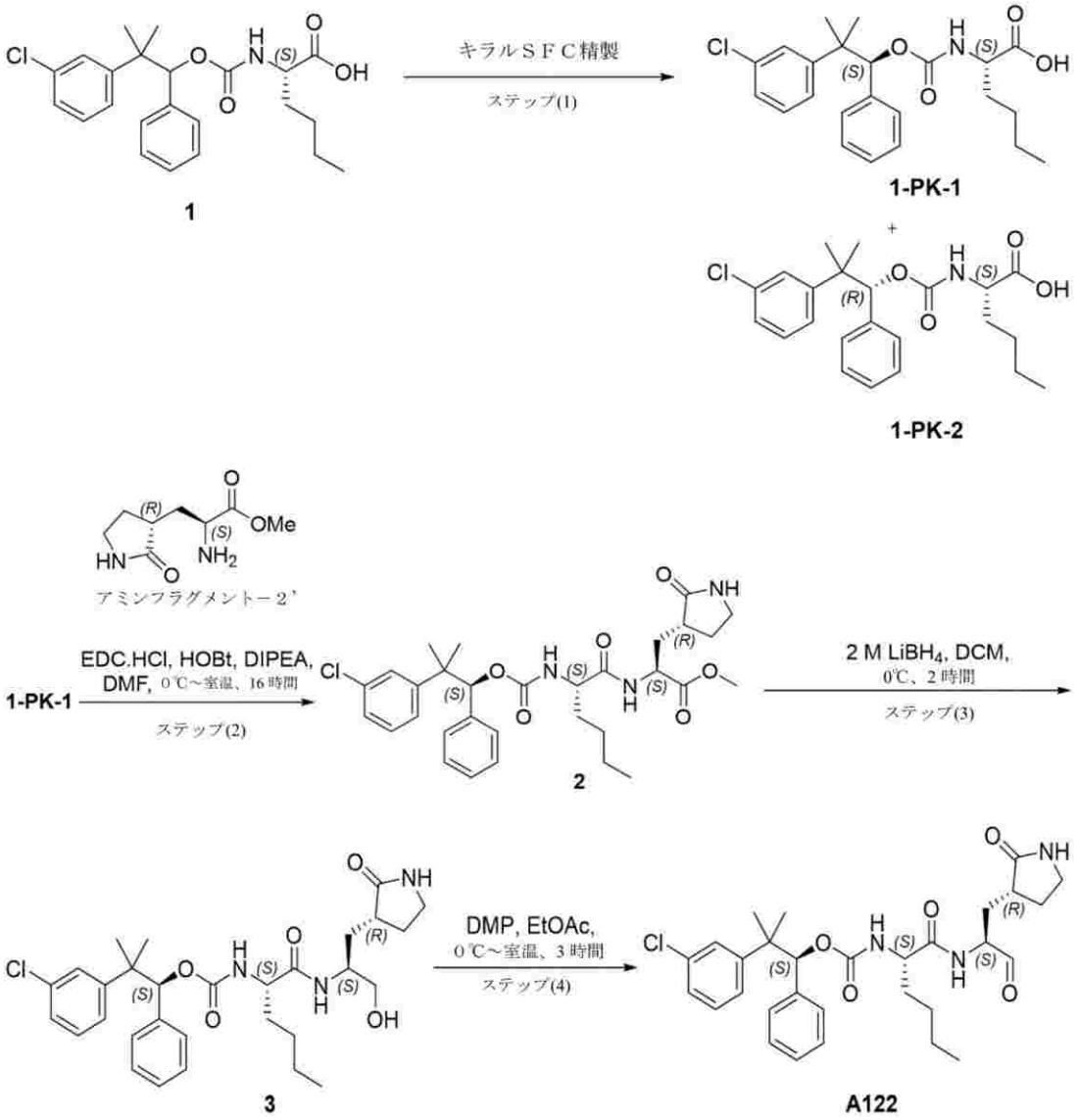
酢酸エチル（４０ｍＬ）中に溶解した（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（６－ＰＫ－２）（６ｇ、１０．６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６ｇ、１４．１３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×１００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×１００ｍＬ）及びブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。この化合物を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、（Ｒ）－２－

（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１１０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２４８】

実施例９：化合物Ａ１２２の合成

【化１８】



（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１－ＰＫ－１）及び（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１－ＰＫ－２）

１０ｇの（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１）をキラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１－ＰＫ－１）（４．２ｇ、５．９９ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ

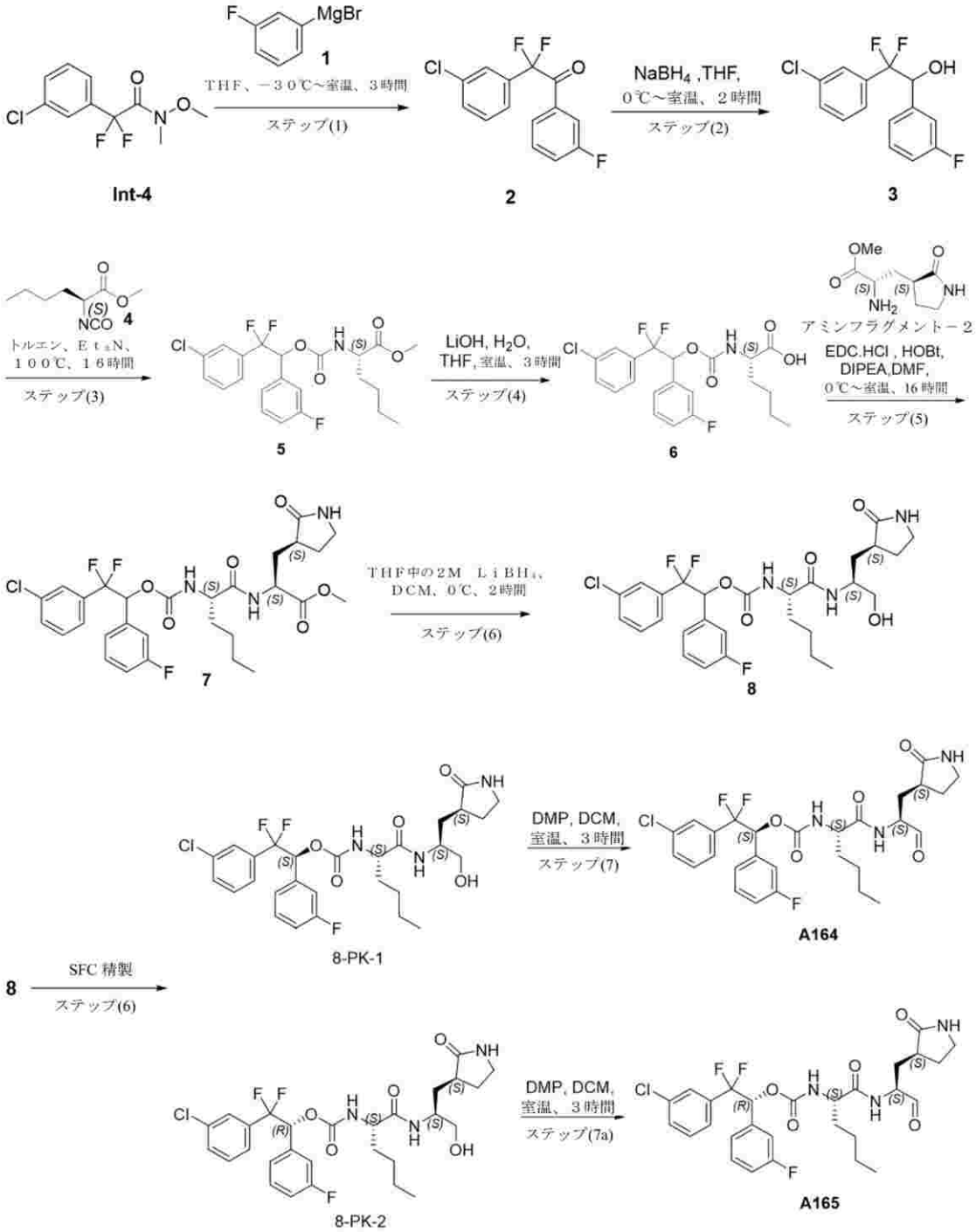
４４０．２［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$
【０２４９】
メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（２）
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（１－ＰＫ－１）（４ｇ、９．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（２．７ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．８６ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５ｍＬ、２７．６ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２’）（２．５６ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を氷水（８０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料をコンビフラッシュ（順相）によって精製し、化合物をジクロロメタン中の５％メタノールで溶出して、メチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（２）を得た。ＴＬＣシステム：１００％ＥｔＯＡｃ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０２５０】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（２）（４ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（６．８ｍＬ、１３．６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０２５１】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１２２）
酢酸エチル（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（３．５ｇ、６．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５．３ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）及びブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。この化合物を逆相コンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（

（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１２２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２５２】

実施例１０：化合物Ａ１６４及びＡ１６５の合成

【化１９】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オン（２）

０℃でジエチルエーテル中の（３－フルオロフェニル）マグネシウムブロミド（１）（Ｍｇ（４．３ｇ、２５８．４９ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－フルオロベンゼン（１５ｇ、８６．１６ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（３ｍＬ）から新たに調製した撹拌溶

液に、ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１５ｇ、６０．２４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃でゆっくりと滴下し、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×７００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ヘキサン中の５％酢酸エチルで溶出することによりシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オン（２）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３

【０２５３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オール（３）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オン（２）（９ｇ、３１．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．５９ｇ、９５．０７ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を氷水でクエンチし、減圧下で蒸発させてＴＨＦを除去した。次いで１Ｎ　ＨＣｌ（１５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１５０ｍＬ）、ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オール（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３

【０２５４】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（５）：

トルエン（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エタン－１－オール（３）（６．４ｇ、２２．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、メチル（Ｓ）－２－イソシアネートヘキサノエート（９．２ｇ、４４．７５ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（９．４ｍＬ、６７．１３ｍｍｏｌ）を室温で加え、１００℃に１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残渣を、ヘキサン中の６～７％の酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２５５】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（６）

ＴＨＦ（５０ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（５）（９．７ｇ、２１．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１．７ｇ、４２．４５ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。得られた残渣を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（６）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の５０％酢酸エチルＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４２４．２［Ｍ－１９］$^{+}$

【０２５６】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（７）
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（６）（４．０ｇ、９．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（２．５８ｇ、１３．５４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．８２ｇ、１３．５４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．８５ｍＬ、２７．０８ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（２．０ｇ、１０．８３ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷冷水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、１００％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２５７】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８）
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（７）（２．２ｇ、３．６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（３．６ｍＬ、７．２０ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、同じ温度で２時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣによってモニタリングした。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５８４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２５８】
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８－ＰＫ－２）
２ｇの２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）をキラルＳＦＣにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェ

ニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（３－ＰＫ－１）（１ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（３－ＰＫ－２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８４．５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２５９】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１６４）

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８）（４５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（９８１ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）、及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ＤＥＥ／ｎ－ペンタンで粉砕することにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１６４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８２．７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２６０】

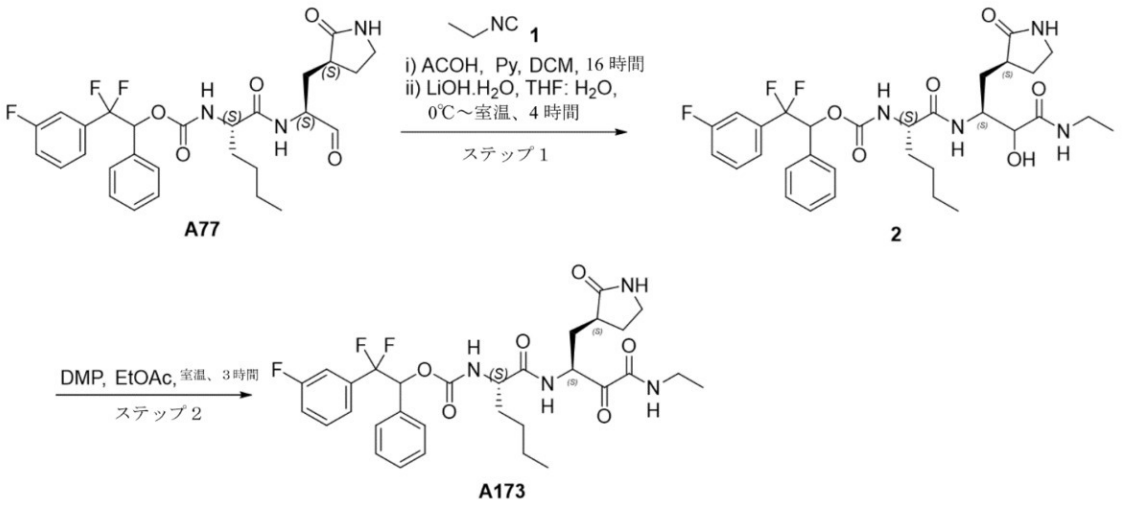
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１６５）

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（８）（４５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（９８１ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）、及びブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ＤＥＥ／ｎ－ペンタンで粉砕することにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１６５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２６１】

実施例１１：化合物Ａ１７３の合成

【化２０】



２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）：

ＤＣＭ中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ７７）（７００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（１）（１．５ｍｌ、２体積）、続いて酢酸（０．２ｍＬ、３．５６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、シリカゲル及び溶出剤としてＤＣＭ中の３％ＭｅＯＨを使用したカラムクロマトグラフィーによって精製して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－アセテート－４－オキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３６０ｍｇ、５４２．９８ｍｍｏｌ）を得、これをＴＨＦ（１０ｍＬ）、水（５ｍＬ）中に溶解させ、水酸化リチウム（７１ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２１．７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６２】

２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１７３）：

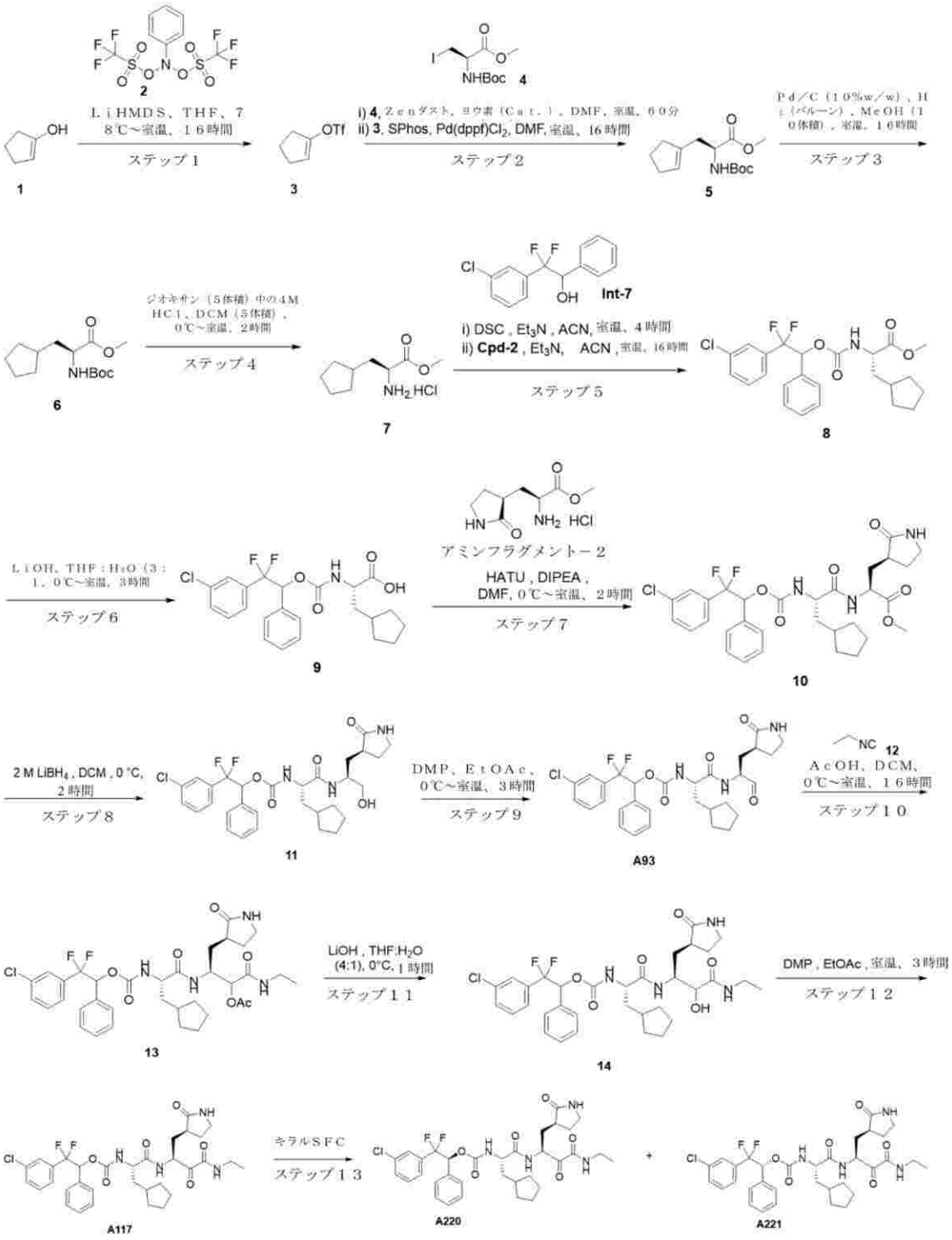
酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）

アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）（０．２５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３８１ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得、これを、逆相精製及び０．１％ギ酸水溶液中の５０％ＡＣＮにより精製して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１７３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６３】

実施例１２：化合物Ａ２２０及びＡ２２１の合成

【化２１】



シクロペント－１－エン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（３）

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のシクロペント－１－エン－１－オール（１）（４０ｇ、４７６．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（１５３ｍＬ、４２８ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加し、同じ温度で３０分間維持した。次いでＴＨＦ（２００ｍＬ）中に溶解したＮ－フェニル－Ｏ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）－Ｎ－（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ヒドロキシルアミン（１５２．９ｇ、４２８．５７ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴加し、室温で１６時間維持した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２×１００ｍＬ）及びブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下

で蒸発させた。得られたものを、２％酢酸エチル／石油エーテルで溶出する１００～２００のシリカカラムにより精製して、シクロペント－１－エン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（３）を得た。ＴＬＣシステム：２％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．６　メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロペント－１－エン－１－イル）プロパノエート（５）

【０２６４】

亜鉛ダスト（１５．６ｇ、１８２．３７ｍｍｏｌ）及び触媒量のＤＭＦ（２００ｍＬ）中のヨウ素の撹拌溶液に、メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノエート（４）（２０ｇ、６０．７９ｍｍｏｌ）を室温でゆっくり滴加し、３０分間撹拌した。その後、シクロペント－１－エン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（３）（１３．１ｇ、６０．７９ｍｍｏｌ）を室温で加え、アルゴンで１０分間脱気した。次いでＳｐｈｏｓ（４９６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８８８ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）を加え、再びアルゴンで１０分間脱気し、５０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を氷水（５００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られたものを、シリカ（１００～２００メッシュ）カラムにより精製し、５％酢酸エチル／石油エーテルで溶出して、メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロペント－１－エン－１－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：２％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．４メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（６）

【０２６５】

メタノール（１００ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（シクロペント－１－エン－１－イル）プロパノエート（５）（１０ｇ、３７．１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（２０％ｗ／ｗ）を室温で加え、窒素バルーン圧力下で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、ベッドをメタノール（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液を減圧下で蒸発させて、メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：４％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロペンチルプロパノエート塩酸塩（７）：

【０２６６】

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（６）（１９．１ｇ、７０．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、４Ｍの１，４－ジオキサン．ＨＣｌ（７６ｍＬ、４体積）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で蒸発させて、材料を得、これをジエチルエーテル（２×５０ｍＬ）で粉砕して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロペンチルプロパノエート塩酸塩（７）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．２

【０２６７】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（８）

アセトニトリル１００ｍＬ中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（２２ｇ、８２．０８９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＳＣ（４２ｇ、１６４．１７ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（２８．５ｍＬ、２０５．２２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。

【０２６８】

別のＲＢフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－シクロペンチルプロパノエート

塩酸塩（７）（１３ｇ、６２．８ｍｍｏｌ）を、アセトニトリル（１２０ｍＬ）に取り、トリエチルアミン（２１．８ｍＬ、７５．３６ｍｍｏｌ）で処理した。次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物を得た。材料を、順相クロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４６６．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２６９】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパン酸（９）

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパノエート（８）（２３ｇ、４９．６７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（５．２ｇ、１２４．１７ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（２００ｍＬ）、ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパン酸（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７０】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）

ＤＭＦ（１７０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパン酸（９）（１７ｇ、３７．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２１．４ｇ、５６．５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２０ｍＬ、１１３．０７ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（１０ｇ、４５．２３ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（４００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、順相コンビフラッシュカラムにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６２０．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７１】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（１１）

ジクロロメタン（２０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロペンチルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３

－イル）プロパノエート（１０）（１．５ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　ＬｉＢＨ$_4$（２．４ｍＬ、４．８４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、０℃で２時間撹拌した。反応の進行を、ＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９２．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７２】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ９３）

酢酸エチル（２５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１１）（２．１ｇ、３．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２．２ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ９３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（１３）

次いでＤＣＭ（４０ｍＬ）中に溶解した２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ９３）（４ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のエチルイソシアニド溶液（１４．２４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温まで６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×１５ｍＬ）で洗浄し、続いて水（２×２０ｍＬ）及びブライン（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これを逆相カラム（Ｃ１８）によって精製し、１％重炭酸アンモニウム／アセトニトリルで溶出して、（６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロペンチルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（１３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０５．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（１４）

ＴＨＦ：H_2O（３０ｍＬ）（４：１）中の（６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロペンチルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（１３）（４ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（９３９ｍｇ、２２．３５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、同じ温度で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６３．５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７５】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ１１７）

酢酸エチル（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）（５ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６．４ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）及びブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ１１７）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６１．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２７６】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２２０）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２２１）

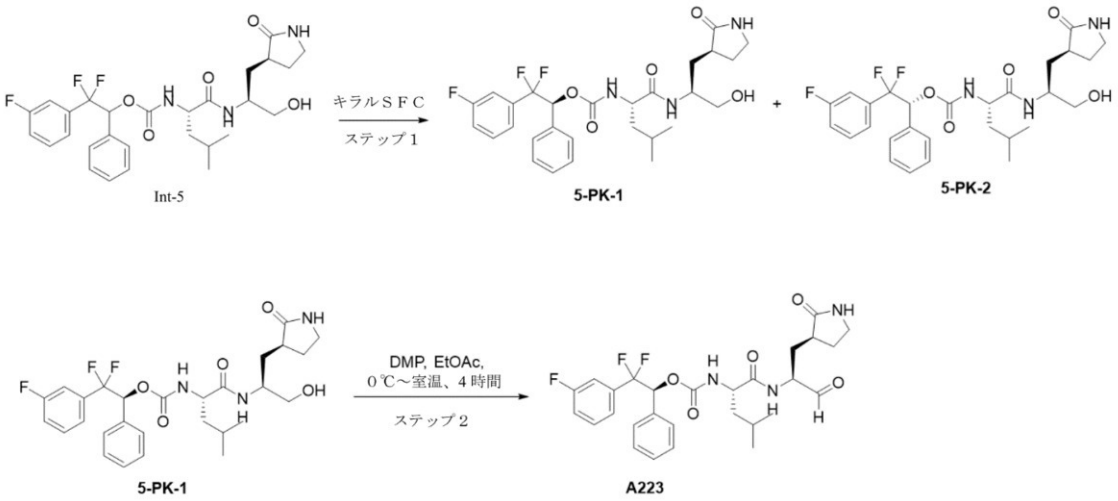
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプ

ロパン－２－イル）カルバメート（Ａ１１７）（４ｇ、６０．４ｍｍｏｌ）をＳＦＣキラル精製により精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２２０）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロペンチル－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２２１）を得た。

【０２７７】

実施例１３：化合物Ａ２２３の合成

【化２２】



（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５－ＰＫ－２）：

２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ｉｎｔ－５）（２．３ｇ）をキラルＳＦＣ精製により分離して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５－ＰＫ－１）（８００ｍｇ）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２７８】

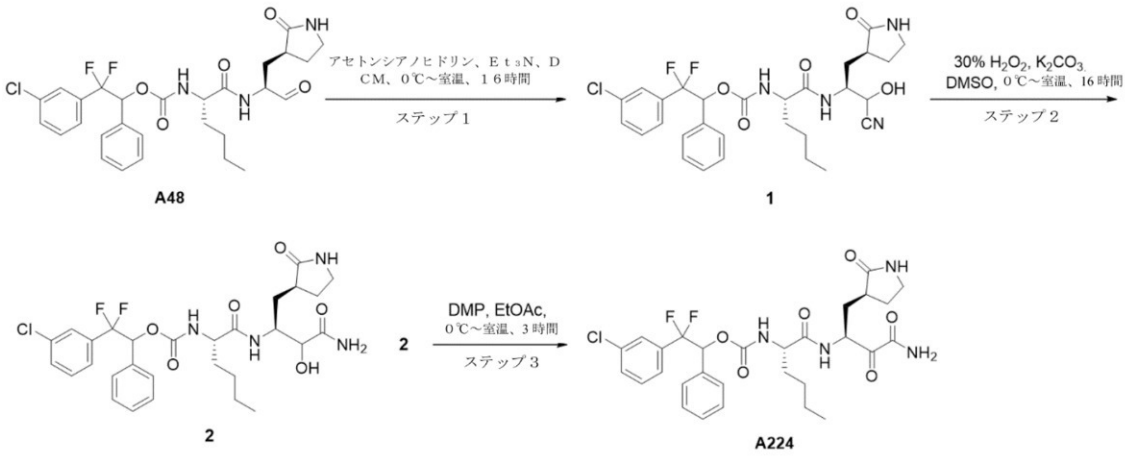
（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２３）：

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（５－ＰＫ－１）（２６０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６０２ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）及び溶出剤として使用した１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液中の４５％のＡＣＮにより精製して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメートＡ２２３を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノール　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝５４８．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$　Ｒｆ：０．５

【０２７９】

実施例１４：化合物Ａ２２４の合成

【化２３】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ４８）（６００ｍｇ、１．０６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトンシアノヒドリン（０．６ｍＬ、１体積）、Ｅｔ$_3$Ｎ（０．６ｍＬ、１体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。この材料をｎ－ペンタン（２５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９１．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８０】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）（４５０ｍｇ、０．７６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（２１０ｍｇ、１．５２５ｍｍｏｌ）を加え、続いて３０％H_2O_2（０．８ｍＬ、２体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これをｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０９．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８１】

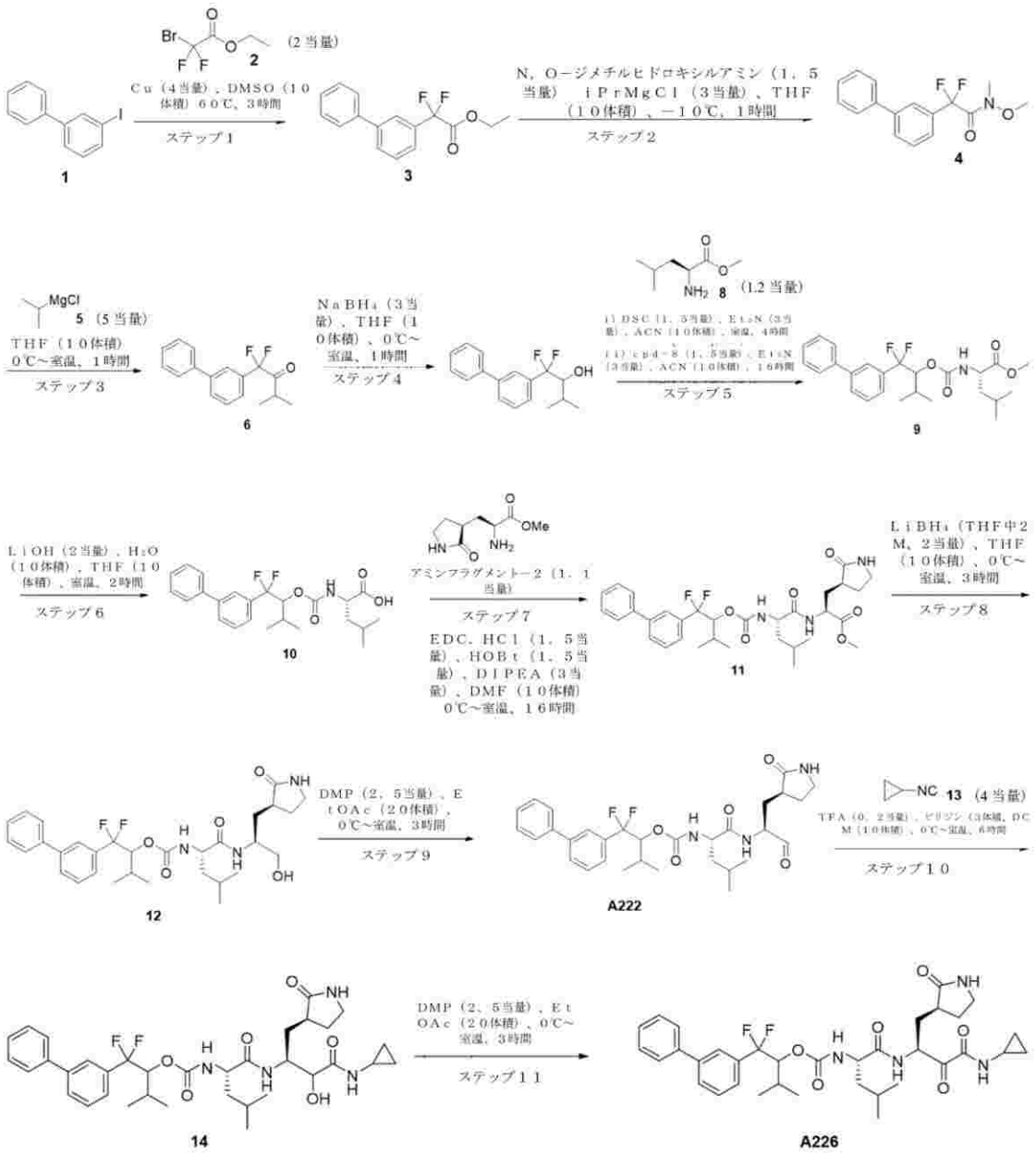
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２２４）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）（３００ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４１７ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、緩衝液として水／アセトニトリル中の０．１％炭酸アンモニウムを使用することにより逆相クロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２２４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：Ｒｆ：０．４ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８２】

実施例１５：化合物Ａ２２２及びＡ２２６の合成

【化２４】



エチル２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）

エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロアセテート（２）（２８．９７ｇ、１４２．８５７ｍｍｏｌ）を、ＤＭＳＯ（１００ｍＬ）中の銅粉末（１８．５２ｇ、２８５．６１２ｍｍｏｌ）の懸濁液にN_2下で加えた。懸濁液を室温で１時間撹拌し、次いで３－ヨード－１，１’－ビフェニル（２０ｇ、７１．４０３０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２００ｍＬ）、ブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、材料を得、これを順相クロマトグラフィーにより精製して、エチル２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２５７．０６［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０２８３】

２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロアセテート（３）（１２ｇ、４３．４７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン．塩酸塩（６．３２ｇ、６５．２１７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を－１０℃に冷却し、次いでＴＨＦ中のイソプロピルマグネシウムクロリド１．０Ｍ（１３０．４３４ｍＬ、１３０．４３４ｍｍｏｌ）をゆっくりと加え、同じ温度で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×１００ｍＬ）、続いてブライン（１×１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）を得た。ＴＬＣシステム：石油エーテル中の２０％酢酸エチルR_f：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２９２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２８４】

１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オン（６）

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（４）（１０ｇ、３４．３６４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソプロピルマグネシウムクロリド（８６ｍＬ、１７１．８２１ｍｍｏｌ）を－１０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オン（６）を得、これを次のステップにおいて直接使用した。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルR_f：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２５５．０６［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０２８５】

１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オール（７）

ＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オン（６）（７．４ｇ、２７．００７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（３．０６２ｇ、８１．０２１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を塩化アンモニウム（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１５０ｍＬ）、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得、この生成物を、石油エーテル中の１５％酢酸エチルで溶出することによりコンビフラッシュ（順相）を使用して精製して、１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オールを得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の３０％酢酸エチルR_f：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２５７．０９［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０２８６】

メチル（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（９）

ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オール（７）（３．２ｇ、１１．５９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’ジスクシンイミジルカルボネート（７．４２ｇ、２８．９８５ｍｍｏｌ）、続いてEt_3N（９．６ｍＬ、３体積）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０２８７】

別のＲＢフラスコで、メチルＬ－ロイシン酸塩酸塩（８）（５．２４ｇ、２８．９８５ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（２０ｍＬ）に取り、Et_3N（９．６ｍＬ、３体積）で処理した。

反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによる反応の完了後、反応混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これを、石油エーテル中の５％酢酸エチルで溶出することによるコンビフラッシュ（順相）により精製して、メチル（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（９）を得た。ＴＬＣシステム：３０％酢酸エチル／石油エーテルR_f：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４２８．３５［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０２８８】

（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（１０）

ＴＨＦ（１２ｍＬ）、水（１２ｍＬ）中のメチル（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン酸（９）（１．２ｇ、２．６８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（１２８．５ｍｇ、５．３６９ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（１０）を得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５６．３１［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０２８９】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１１）

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（（２－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－ロイシン（１０）（８００ｍｇ、１．８４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（５２８．７ｍｇ、２．７６８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３７３．７ｍｇ、２．７６８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．０２ｍＬ、５．５３６ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（４１１．９ｍｇ、２．２１４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物を得た。材料を順常相クロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０２．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９０】

１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２）

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）

オキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１１）（５００ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　ＬｉＢＨ$_4$（０．８３ｍＬ、１．６６１ｍｍｏｌを０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７４．４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９１】

１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２２）

酢酸エチル（３ｍＬ）中の１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１２）（１００ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１１０．８ｍｇ、０．２６１４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。懸濁液を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これをｎ－ペンタン／ジエチルエーテルにより粉砕して、１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９２】

１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１４）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２２）（１８０ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（０．０６ｍＬ、０．９４４ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．５ｍＬ、３体積）を加え、続いてＴＦＡ（０．００６ｍＬ、０．０６２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（５０ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１４）を得た。ＴＬＣ

システム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９３】

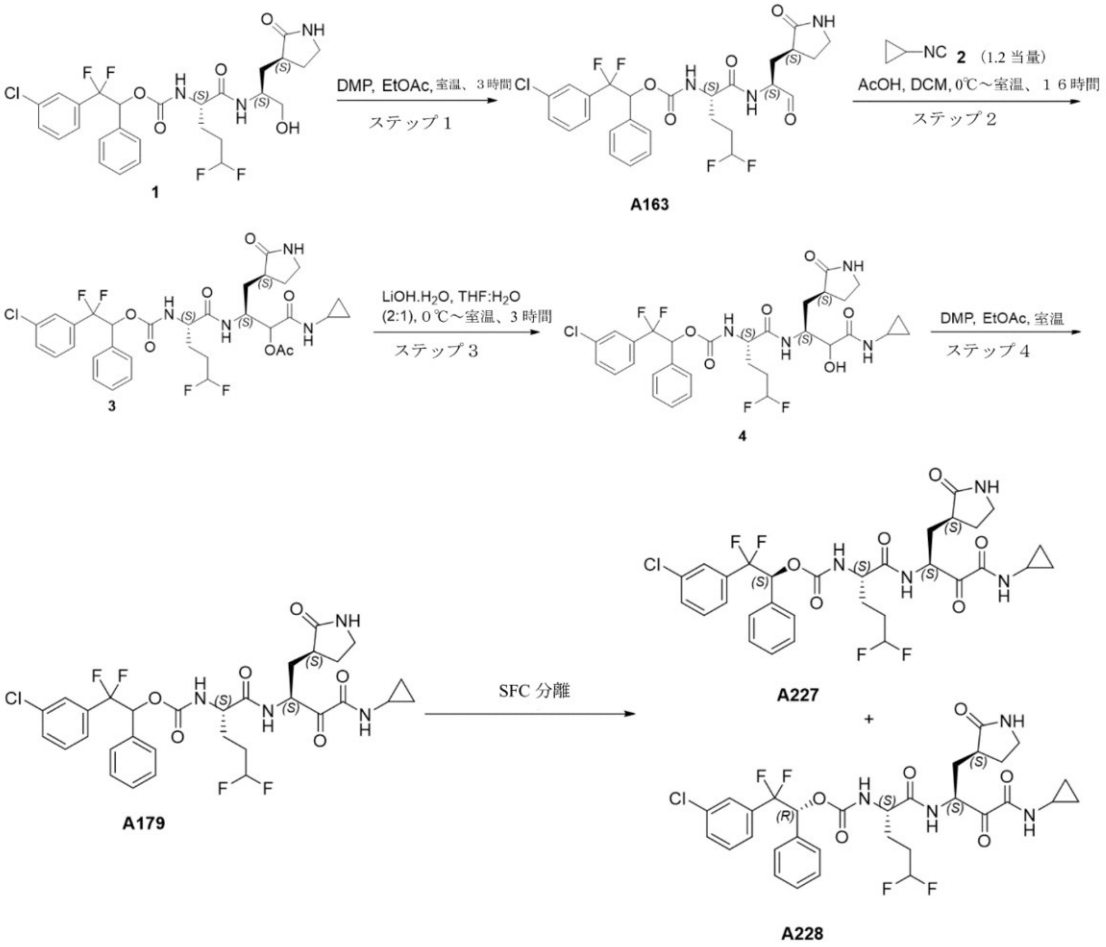
１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２６）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１４）（１７０ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１６４．６７ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。懸濁液を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得た。この化合物を、逆相（緩衝液：０．１％ＡＢＣ／ＣＡＮ）を使用して精製して、１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２６）（１５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９４】

実施例１６：化合物Ａ２２７及びＡ２２８の合成

【化２５】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１６３）：

酢酸エチル（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１）（２ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２．９ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ジエチルエーテル／ｎ－ペンタンで粉砕することにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１６３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２９５】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－５，５－ジフルオロペンタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン

－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）：
ジクロロメタン（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１６３）（１．２ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸（１ｍｌ）及びシクロプロピルイソシアニド（２）（６８７ｍｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×４０ｍＬ）及びブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンビフラッシュ、及び溶出剤として使用したジクロロメタン中の３％メタノールにより精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－５，５－ジフルオロペンタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１３．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２９６】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（４）：
ＴＨＦ（８ｍＬ）、水（４ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－５，５－ジフルオロペンタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）（１ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．１１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７１．２８［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２９７】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１７９）：
酢酸エチル（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（８）（１ｇ、１．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．２ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃

縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１７９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９８】

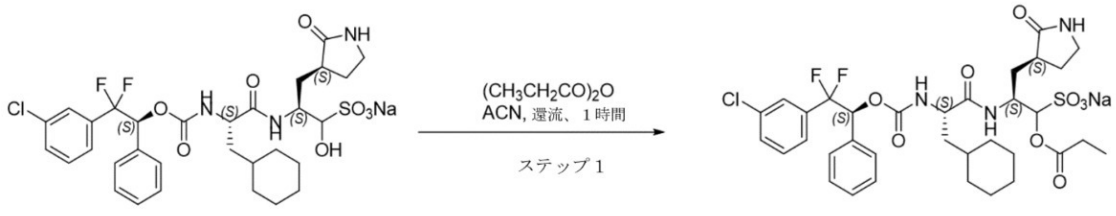
（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２７）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２８）：

化合物２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ１７９）（８００ｍｇ）を、キラルＳＦＣにより精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２７）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－５，５－ジフルオロ－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２２８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２９９】

実施例１７：化合物Ａ２２９の合成

【化２６】



A141　　A229

ナトリウム（２Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロヘキシルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１２－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３，１１－ジオキサ－５，８－ジアザテトラデカン－１０－スルホネート（Ａ２２９）

ＡＣＮ（４ｍＬ）中のナトリウム（２Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホネート（Ａ１４１）（２００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、プロピオン酸無水物（０．０６ｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリ

ングした。反応混合物を濃縮し、ペンタン（１０ｍＬ）及びジエチルエーテル（１０ｍＬ）で粉砕し、続いて分取ＨＰＬＣ／凍結乾燥して、ナトリウム（２Ｒ，６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロヘキシルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１２－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３，１１－ジオキサ－５，８－ジアザテトラデカン－１０－スルホネート（Ａ２２９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７４２．２［Ｍ－Ｎａ］$^{+}$

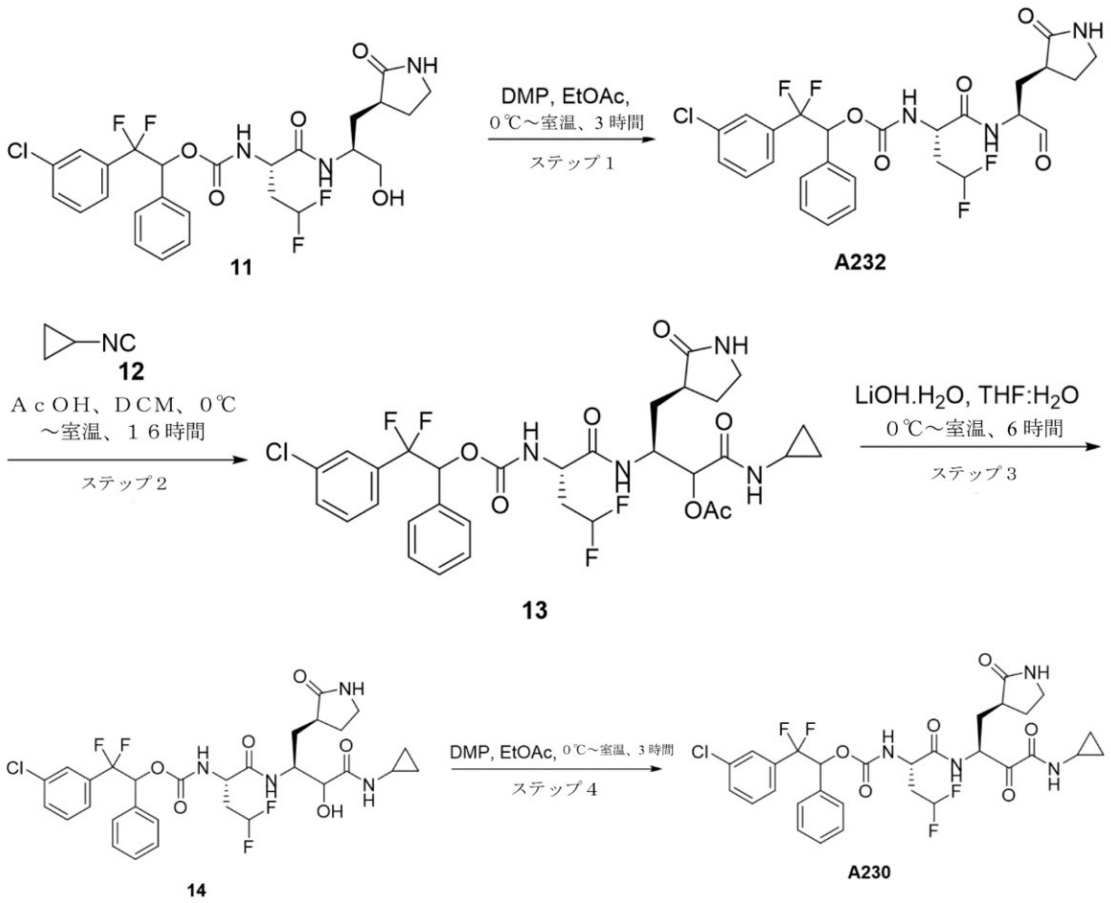
【０３００】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法Ｘ　ＢＩＲＤＧＥ　Ｃ１８（１９＊２５０、５ｕｍ）移動相Ａ：ＭＩＬＩ－Ｑ水移動相Ｂ：アセトニトリル勾配（時間／％Ｂ）：０／１０、１／１０、９／４０、１４．９／４０、１５／９８、１９．９／９８、２０／１０、２２／１０；流量：１８ｍＬ／分溶解度：アセトニトリル。

【０３０１】

実施例１８：化合物Ａ２３０の合成

【化２７】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３２）：

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１１）（７００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．２９ｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリング

した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメートを得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３０２】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）：

次いで、ＤＣＭ（８ｍＬ）中に溶解した２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３２）（５５０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（１３）（２００ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．１７ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた化合物を、溶出剤として０．１％ギ酸水溶液中の５５％ＣＡＮを使用した逆相（Ｃ１８）カラムクロマトグラフィーによって精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３０３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１４）：

ＴＨＦ（２ｍＬ）、水（０．４ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）（１５０ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（９．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、０℃で３０分間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５７．４１［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３０４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－

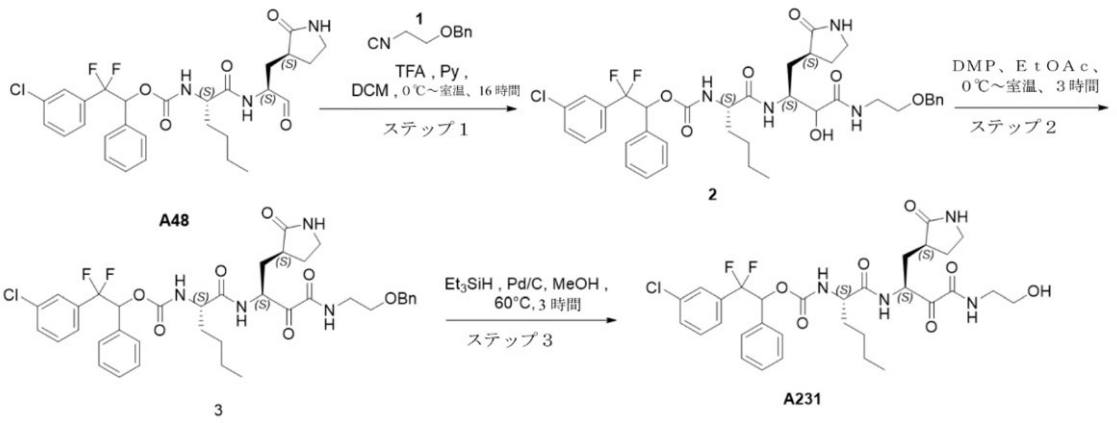
（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３０）：

酢酸エチル（２ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１４）（９０ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（８７．２ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３０）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５５．２［Ｍ＋Ｈ］＋

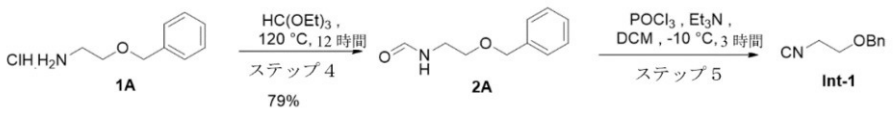
【０３０５】

実施例１９：化合物Ａ２３１の合成

【化２８】



Ｉｎｔ－１の合成：



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ４８）（２００ｍｇ、０．３５５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（（２－イソシアノエトキシ）メチル）ベンゼン（１）（６ｍＬ、３体積）、ピリジン（６ｍＬ、３体積）及びＴＦＡ（０．０１ｍＬ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタ

ン（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（３×２０ｍＬ）水溶液で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７４３．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３０６】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）

酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）（１９０ｍｇ、０．２５６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２１７ｍｇ、０．５１２１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。懸濁液を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７４１．２［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３０７】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３１）

ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－（ベンジルオキシ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）（１７０ｍｇ、０．２２９７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３４ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）及びトリエチルシラン（８０ｍｇ、０．６８９１ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を、珪藻土のパッドを通して濾過した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。材料を、分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４

【０３０８】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法ＫＲＯＭＯＳＩＬ（２５＊１５０、）１０ｕｍ移動相Ａ：水中の１０ｍＭのＡＢＣ（水性）移動相Ｂ：１０ＭｍのＡＢＣ（１：１）ＡＣＮ及びＭｅＯＨ勾配（時間／％Ｂ）：０／４０、１／４０、１８／９８、２２／９８、２２．１

／４０、２５／４０流量：２５ｍＬ／分。溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋水、ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５１．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３０９】

Ｉｎｔ－１－合成：Ｎ－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ホルムアミド

　オルトギ酸トリエチル（２ｇ、１０．６８９ｍｍｏｌ）中の２－（ベンジルオキシ）エタン－１－アミン塩酸塩（１Ａ）の混合物に室温で。反応混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を真空下で濃縮して、Ｎ－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ホルムアミド（２Ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１８０．２［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３１０】

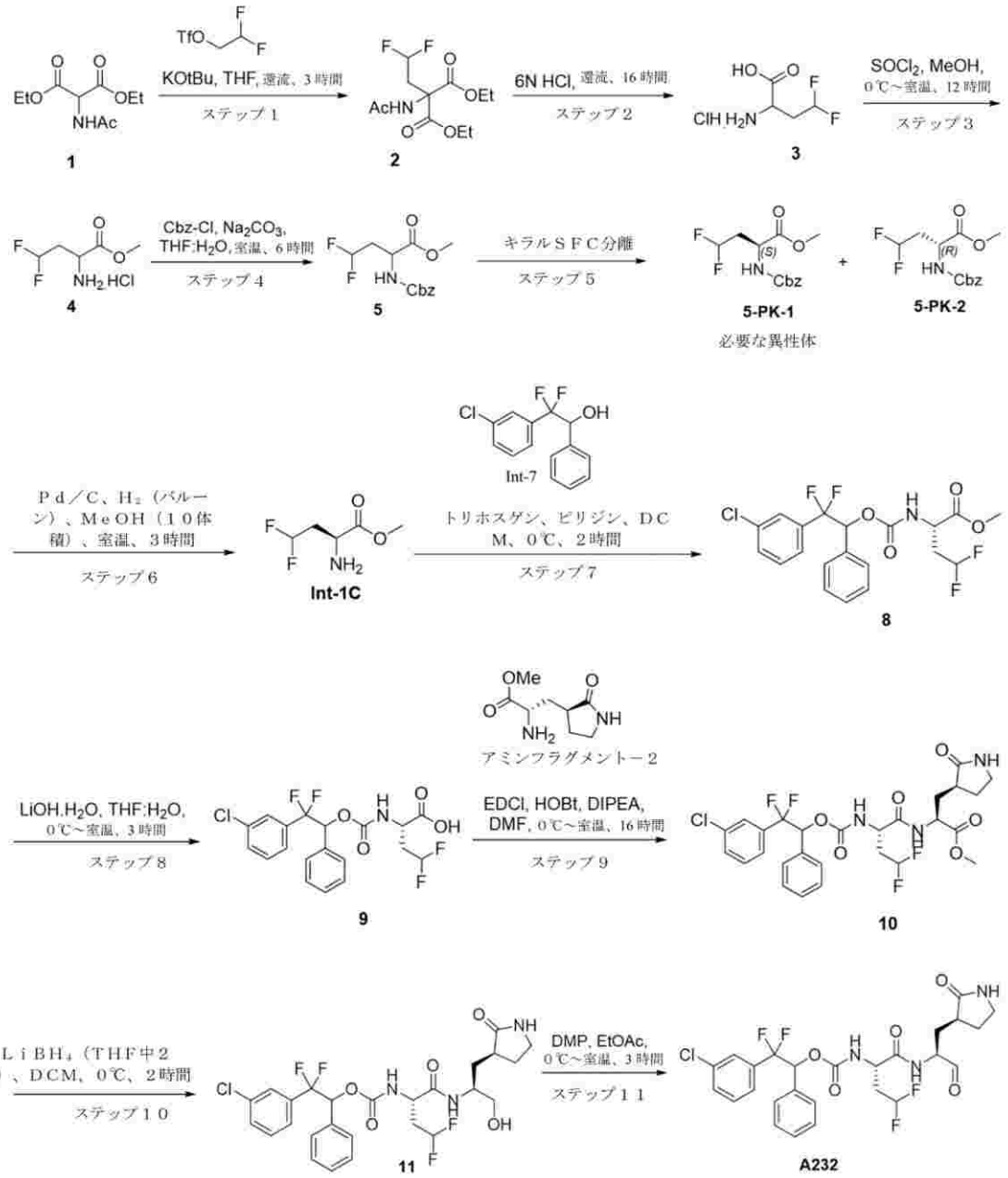
（（２－イソシアノエトキシ）メチル）ベンゼン

　ＤＣＭ（４．５ｍＬ）中のＮ－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ホルムアミド（２Ａ）（１．５ｇ、８．３７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$POCl_3$（０．５ｍＬ、６．２８４ｍｍｏｌ）、Et_3N（２．１ｍＬ、２０．９３ｍｍｏｌ）を－１０℃で加えた。反応混合物を－１０℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を、飽和$NaHCO_3$溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、（（２－イソシアノエトキシ）メチル）ベンゼン（Ｉｎｔ－１）（１０ｍＬ）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６１．９９［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３１１】

実施例２０：化合物Ａ２３２の合成

【化２９】



ジエチル２－アセトアミド－２－（２，２－ジフルオロエチル）マロネート（２）：

ＴＨＦ（１０００ｍＬ）中のジエチル２－アセトアミドマロネート（１）（５０ｇ、２３０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＫＯｔＢｕ（２５．８ｇ、２３０ｍｍｏｌ）を加え、２時間還流した。その後、２，２－ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート（７４ｇ、３４５ｍｍｏｌ）を７０℃でゆっくりと滴加し、同じ温度で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を濃縮し、得られた残渣をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、０．５ＮのＨＣｌ（２×５００ｍＬ）、１ＮのＮａＯＨ水溶液（２×５００ｍＬ）、及びブライン溶液（５００ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を－２０℃でＤＥＥを使用した再結晶化により精製し、固体を濾過して、ジエチル２－アセトアミド－２－（２，２－ジフルオロエチル）マロネート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の５０％酢酸エチルＲｆ：０．６　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３１２】

２－アミノ－４，４－ジフルオロブタン酸塩酸塩（３）：

ジエチル２－アセトアミド－２－（２，２－ジフルオロエチル）マロネート（２）（２５ｇ、８８．９ｍｍｏｌ）に、６ＮのＨＣｌ（２５０ｍＬ）を室温で加え、混合物を１００℃で１６時間還流した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応塊をＤＥＥで洗浄し、水層を減圧下で濃縮して、２－アミノ－４，４－ジフルオロブタン酸塩酸塩（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の５０％酢酸エチルＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３１３】

メチル２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート塩酸塩（４）：

メタノール（１１０ｍＬ）中の２－アミノ－４，４－ジフルオロブタン酸塩酸塩（３）（１１ｇ、６３．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$SOCl_2$（５５ｍＬ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で１２時間撹拌した。反応の進行をＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で直接濃縮して、メチル２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート塩酸塩（４）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５４．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３１４】

メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（５）：

ＴＨＦ（６６ｍＬ）及び水（３３ｍＬ）中の２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート塩酸塩（４）（１１ｇ、５８．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（１４．８ｇ、１７５．５ｍｍｏｌ）を室温で加え、続いてＣｂｚ－Ｃｌ（１５ｇ、８７．７ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を氷冷水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、ブライン溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、コンビフラッシュカラムにより、及び溶出剤として石油エーテル中の１５％酢酸エチルで精製して、メチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（５）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３１５】

メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（５－ＰＫ－１）：

１５ｇのメチル２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（５）を、キラルＳＦＣにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエートを得た。

【０３１６】

メチル（Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート（Ｉｎｔ－１Ｃ）：

メタノール（３５ｍＬ）中の窒素によるメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（５－ＰＫ－１）（３．５ｇ　１２．１ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３５０ｍｇ）を室温で加え、バルーンH_2圧力下で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応塊を、珪藻土パッドを通して濾過し、ベッドをメタノールで洗浄し、得られた濾液を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート（Ｉｎｔ－１Ｃ）を得た。

【０３１７】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（８）

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（１５ｍｌ）を加え、続いてトリホスゲン（３．３ｇ、１１．１９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、同じ温度で３０分間撹拌した。次いで、メチル（Ｓ）－２－アミノ－４，４－ジフルオロブタノエート（Ｉｎｔ－１Ｃ）（３．４ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）を

同じ温度で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を１ＮのＨＣｌ（１０ｍｌ）でクエンチし、ＤＣＭ（２００ｍｌ）で抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２００ｍｌ）、続いてブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、溶出剤として石油エーテル中の５％酢酸エチルを使用することによる順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４８．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３１８】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタン酸（９）：

ＴＨＦ（１５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタノエート（８）（２．９ｇ、６．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．８ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。ＴＨＦ溶媒を減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン水溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタン酸（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４１４．２２［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０３１９】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）：

ＤＭＦ（２６ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタン酸（９）（２．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．７２ｇ、９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．３７ｇ、９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．１ｍＬ、１８ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（１．６ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び石油エーテル中の９５％酢酸エチルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－ジフルオロブタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２０】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１１）：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４，４－

ジフルオロブタンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）（２．４ｇ、３．９ｍｍｏｌに、ＬｉＢＨ$_4$（ＴＨＦ中の２Ｍ、３．９８ｍＬ、７．９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた材料を、逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）及び溶出剤として０．１％の水性ＴＦＡ中の５０％ＡＣＮにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７４．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２１】

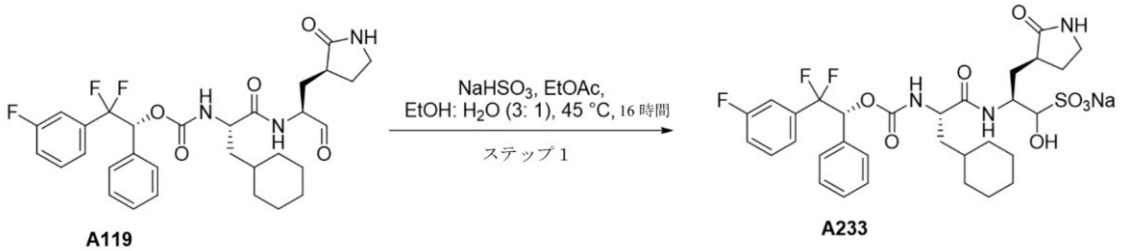
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３２）：

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソブタン－２－イル）カルバメート（１１）（３６０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３９９ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、逆相カラム（Ｃ１８）クロマトグラフィー、及び０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液中の４５％ＣＡＮによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４，４－ジフルオロ－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン－２－イル）カルバメート（Ａ２３２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２２】

実施例２１：化合物Ａ２３３の合成

【化３０】



ナトリウム（２Ｓ）－２－（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（（（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホネート（Ａ２３３）

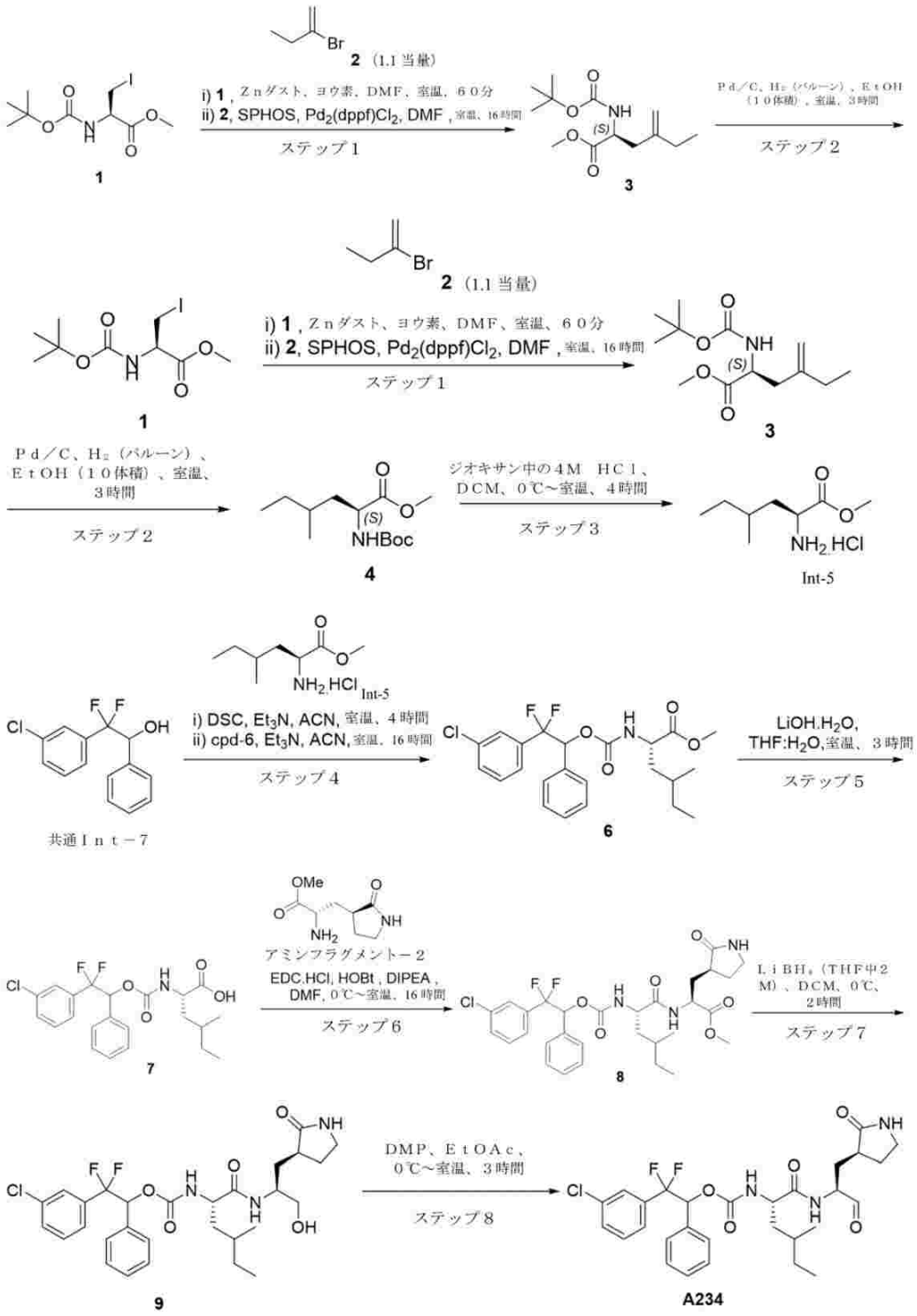
酢酸エチル（１．２ｍＬ）、エタノール（１．３５ｍＬ）、水（０．４５ｍＬ）中の（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ

）－３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ１１９、１５０ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、重硫酸ナトリウム（５３ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を室温で加え、４５℃の温度で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体化合物をアセトニトリル、ジエチルエーテルで粉砕して、ナトリウム（２Ｓ）－２－（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（（（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホネート（Ａ２３３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６６７．９７［Ｍ－Ｎａ］⁻

【０３２３】

実施例２２：化合物Ａ２３４の合成

【化３１】



メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）：

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の活性亜鉛（７．７５ｇ、９１．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、触媒量のヨウ素を室温で加え、１０分間撹拌し、次いで、メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノエート（１）（１０ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）を同じ温度で滴加し、続いて触媒量のヨウ素を加え、同じ温度で６０分間撹拌した。反応塊をアルゴンバルーンで１５分間脱気し、２－ブロモブト－１－エン（２）（４．４６ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（４４２．９ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＳＰＨＯＳ（２４６ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃に１

２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、ベッドを酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を水（２５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．６　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８０．２２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０３２４】

メチル（２Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（４）：

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）（５．０ｇ、１９．３ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、２０％ｗ／ｗ）を室温で加え、H_2バルーン圧力下で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応塊を、珪藻土パッドを通して濾過し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）でベッドを洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、メチル（２Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の３０％酢酸エチルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８２．２３［Ｍ＋Ｎａ］$^+$

【０３２５】

メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－メチルヘキサノエート塩酸塩（ｉｎｔ－５）：

ＤＣＭ（２４．５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（４）（４．０ｇ、１８．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（２４．５ｍＬ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－メチルヘキサノエート塩酸塩（ｉｎｔ－５）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１６０．４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２６】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（６）

ＡＣＮ（４０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（８．０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（１９ｇ、７４．５ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（１９．４ｍＬ、１５０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０３２７】

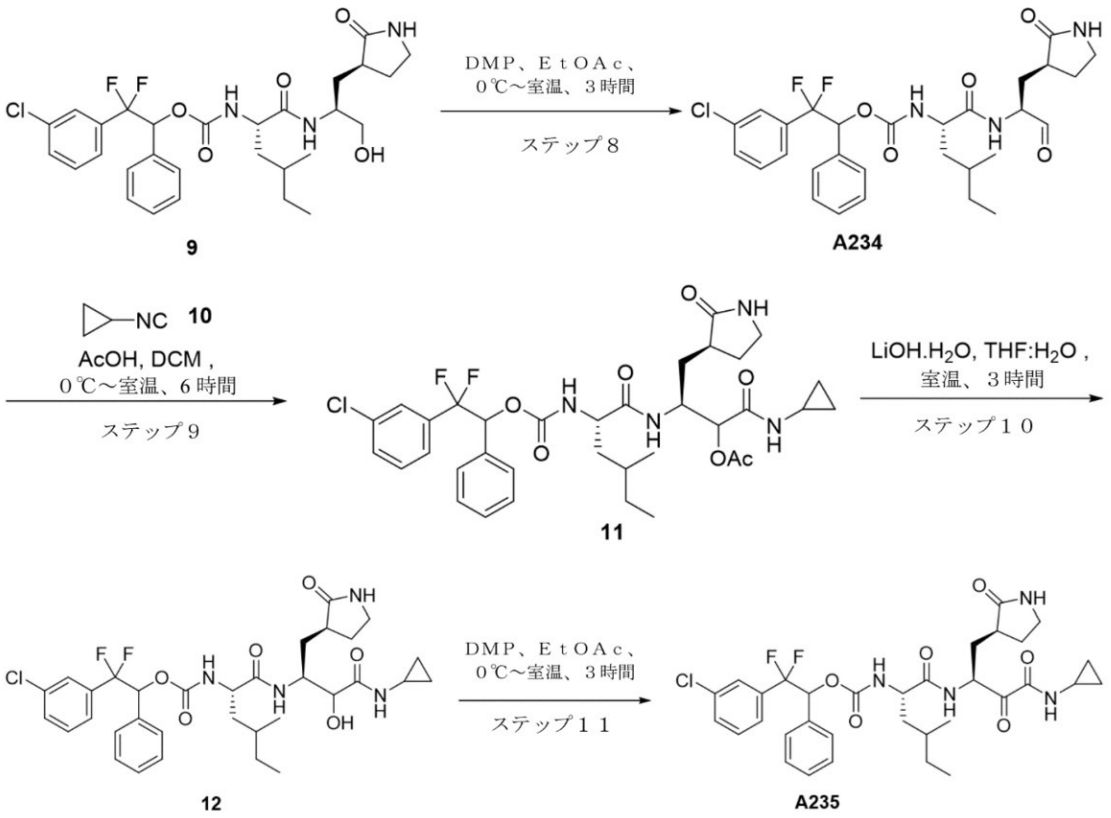
別のＲＢフラスコで、メチル（２Ｓ）－２－アミノ－４－メチルヘキサノエート塩酸塩（ｉｎｔ－５）ＡＣＮ（４０ｍＬ）を得、トリエチルアミン（１９．４ｍｌ、１５０．６６ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。これをシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の３０％酢酸エチルＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３２８】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサン酸（７）：
ＴＨＦ（３４ｍＬ）及び水（３４ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサノエート（６）（６．８ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（１．８８ｇ、４５ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサン酸（７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３２９】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）：
ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサン酸（７）（５．０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（３．２ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．５６ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．８８ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（３．２８ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）を使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：　５％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：　０．４５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６０８．４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３３０】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）：
ＤＣＭ（４０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）（４．０ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＢＨ$_4$（ＴＨＦ中に２Ｍ、６．５８ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮで溶出する逆相カラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８０．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３１】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）：
酢酸エチル（４ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）（４００ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５８５ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３２】
実施例２３：化合物Ａ２３５の合成
【化３２】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ

２３４）：
　酢酸エチル（７ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）（０．７ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．０２ｇ　２．４１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）を得、これを次のステップに直接使用した。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３３】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）：
　ＤＣＭ（４．８ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）（０．４８ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（１０）（１６０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．１５ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、溶出剤として水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）により精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０５．３３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３３４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）：
　ＴＨＦ（３．１ｍＬ）及び水（１．０５ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１（３５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（３１．２ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ

－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６３．４［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３３５】

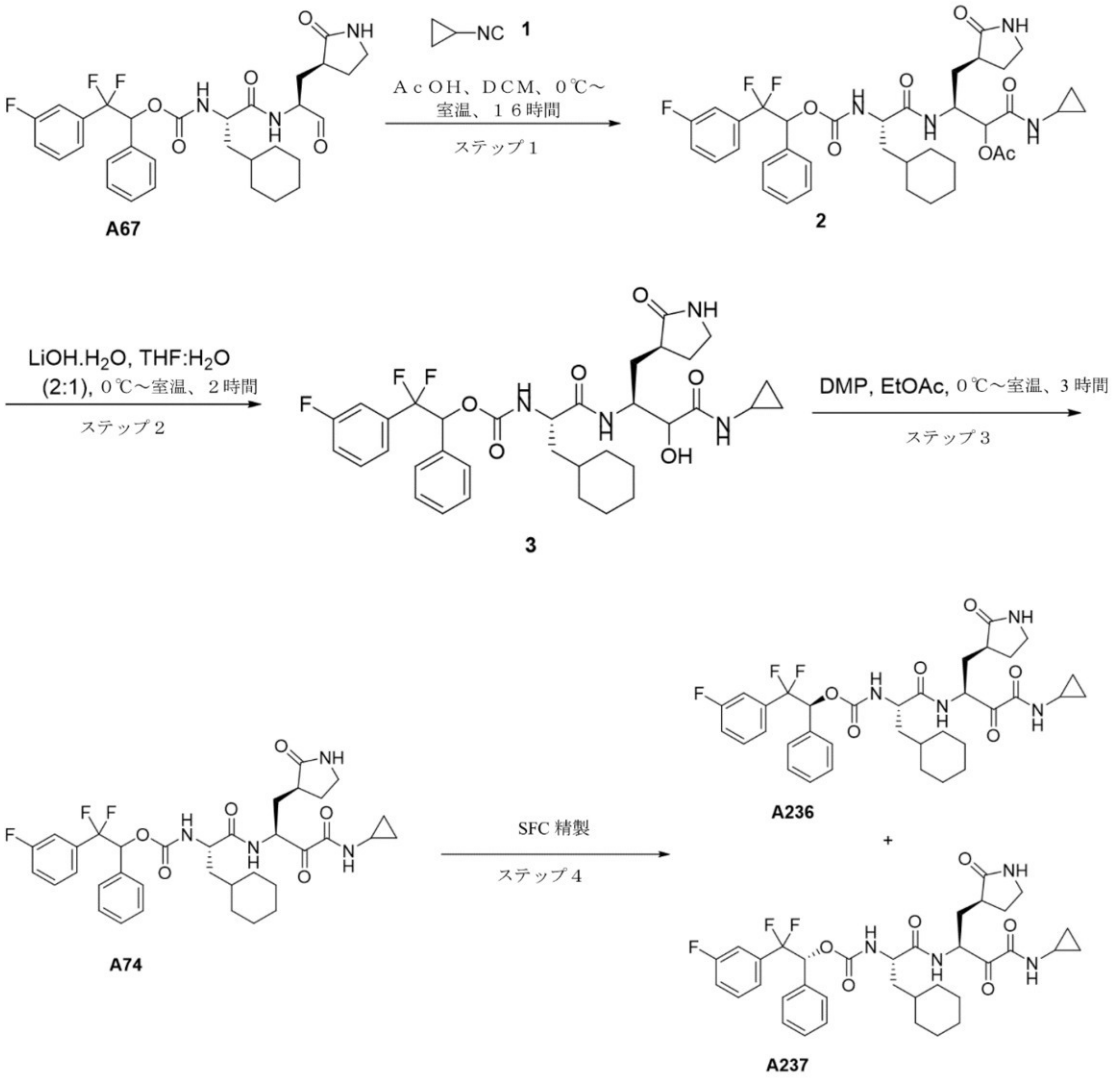
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３５）：

得られた酢酸エチル（２．５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）（２５０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３２０．２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６１．３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３３６】

実施例２４：化合物Ａ２３６及びＡ２３７の合成

【化３３】



（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（（（２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（２）：

ジクロロメタン（６ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ６７）（６００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸（０．１８ｍｌ、３．０６ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルイソシアニド（１）（２００ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×４０ｍＬ）及びブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、逆相コンビフラッシュ（Ｃ１８）及び水中の４５％のＡＣＮ／０．１％ＦＡ、並びに溶出剤として使用したジクロロメタン中の３％メタノールによって精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（（（２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（２）を得た。ＴＬＣシステム：酢酸エチル中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１５．５［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３３７】
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３）：
ＴＨＦ（３．６ｍＬ）、水（０．９ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－２－（（（２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（２）（４５０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（５２ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、同じ温度で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：酢酸エチル中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７３．９２［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３３８】
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ７４）：
酢酸エチル（５ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（３）（３５０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４４０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ７４）を得た。ＴＬＣシステム：酢酸エチル中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

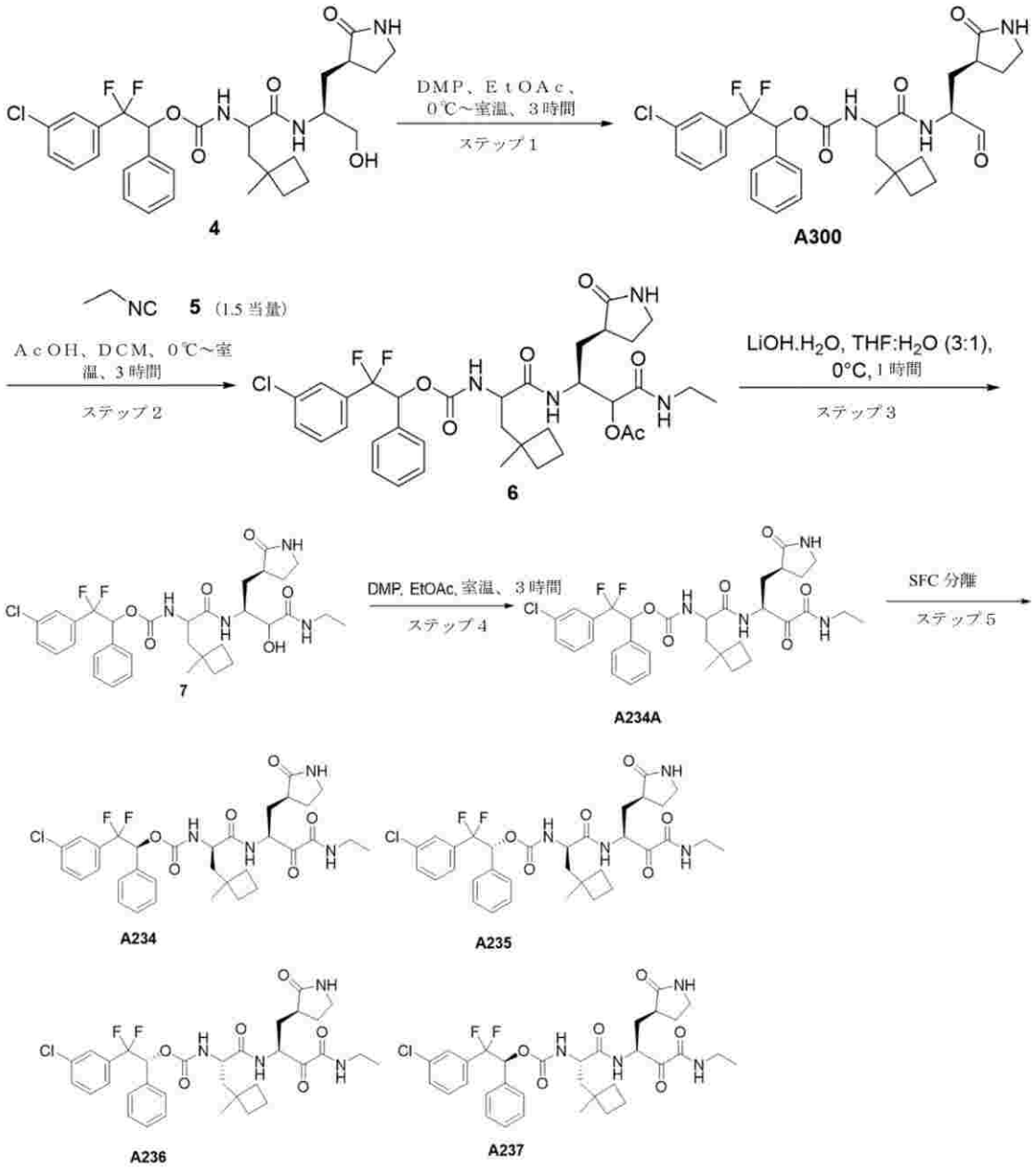
【０３３９】
（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３６）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３７）：

化合物２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ７４）（２５０ｍｇ）を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３６）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－シクロヘキシル－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３７）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３４０】

実施例２５：化合物Ａ２３４、Ａ２３５、Ａ２３６、及びＡ２３７の合成

【化３４】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ３００）：

ＥｔＯＡｃ（４５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（４）（４．５ｇ、７．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（６．４ｇ、１５．２ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、ｎ－ペンタンにより粉砕し、濾過して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（３－（１－メチルシクロブ

チル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ３００）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３４１】

（９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－６－（（１－メチルシクロブチル）メチル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（６）：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ３００）（３．０ｇ、５．０１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（５）（１．２ｇ、２５．４５ｍｍｏｌ）（ＤＣＭ溶液中で新たに調製した）を加え、続いて酢酸（６ｍＬ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、溶出剤として水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－６－（（１－メチルシクロブチル）メチル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０５．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３４２】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（７）：

ＴＨＦ（１３ｍＬ）、水（４ｍＬ）中の（９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－６－（（１－メチルシクロブチル）メチル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（６）（１．３ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（９２．９４ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、同じ温度で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（６０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６３．４５［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３４３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４Ａ）：

酢酸エチル（９ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フ

ェニルエチル（１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（７）（０．９ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．１５ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、濾液を飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×１００ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×７０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／Ｅｔ$_2$Ｏによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４Ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ Ｒｆ：０．６５ ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ６６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

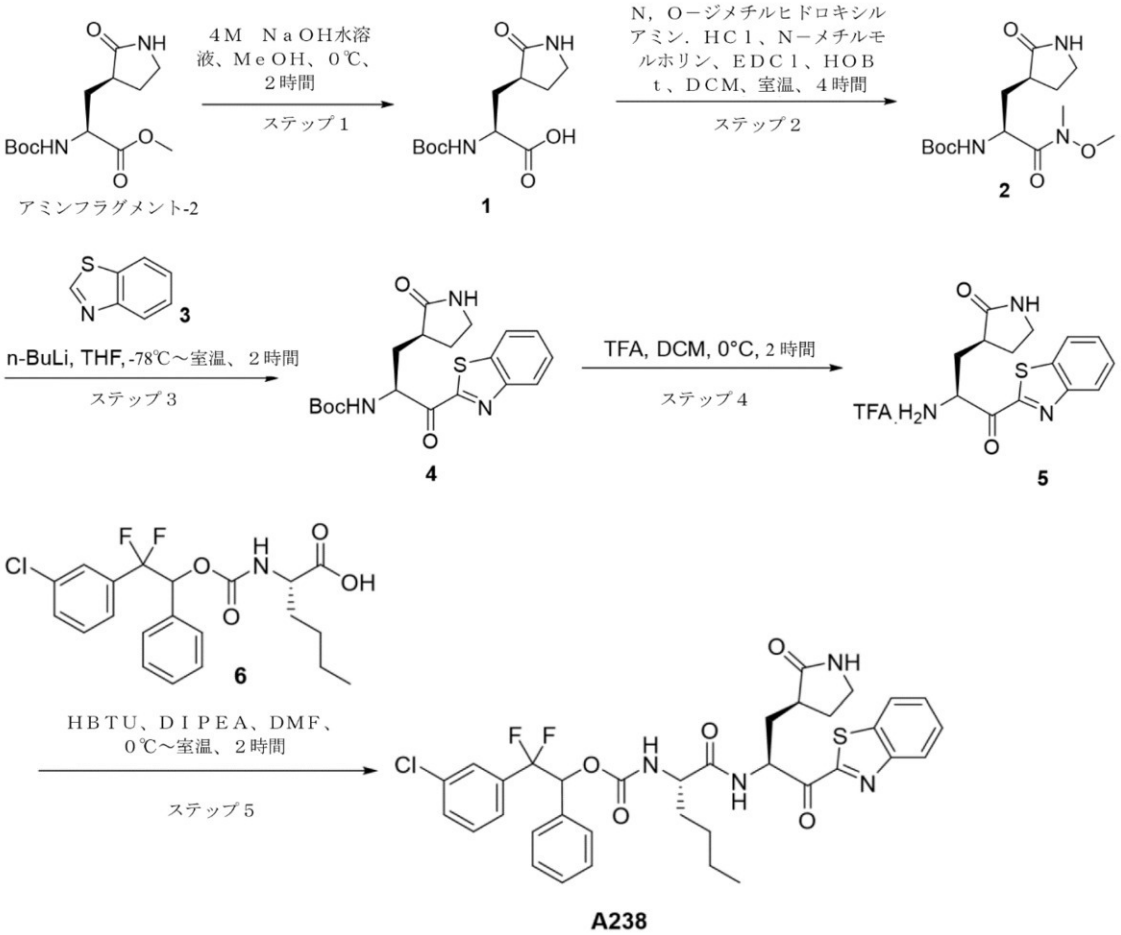
【０３４４】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３５）、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３６）、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３７）：０．６ｇの２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２３４Ａ）を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３４）、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３５）、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３６）及び（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロブチル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３７）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ６６１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３４５】

実施例２６：化合物Ａ２３８の合成

【化３５】



（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（１）：

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（１５ｇ、５２．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、－１０℃で、８０ｍＬの水中に溶解したＮａＯＨ（８．３９、２６２．２３ｍｍｏｌ）を加え、内部温度を上昇させることなく滴加した。得られた反応混合物を－５℃で１時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を減圧下で蒸発させて、残渣材料を得、これを水（２００ｍＬ）で希釈し、０℃で（ｐＨ約２まで）１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノール　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝１７３．０１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$　Ｒｆ：０．５

【０３４６】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２）：

ＤＣＭ（１４０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）（１４ｇ、５１．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の撹拌溶液に、ＥＤＣＩ（１０．８１ｇ、５６．６１ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＨＯＢｔ（６．９４ｇ、５１．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ－メチルモルホリン（１６．９５ｍｌ、１５４．４１ｍｍｏｌ、３．０当量）、続いてＮ，Ｏ

－ジメチルヒドロキシルアミン．ＨＣｌ（４．９９ｇ、５１．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で加えた。得られた反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮し、溶出剤としてＤＣＭ中の０～５％メタノールを使用したシリカゲル（１００～２００）カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノール　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝２１６．０９２（Ｍ＋Ｈ）$^+$　Ｒｆ：０．５

【０３４７】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）：

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（メトキシ（メチル）アミノ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２）（０．５ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（８．４ｍｌ、１５．８７ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、３０分間撹拌した。その後、ベンゾ［ｄ］チアゾール（３）（１．６４ｍｌ、１５．８７ｍｍｏｌ）を－７８℃で加え、－６０～－５０℃で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。材料を、溶出剤としてＤＣＭ中の０～５％ＭｅＯＨを使用したシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４１２．１２［Ｍ＋Ｎａ）$^+$

【０３４８】

ＴＦＡ塩（５）としての（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－２－オン：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）（０．５ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留して、（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－２－オンをＴＦＡ塩（５）として得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２９０．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３４９】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３８）：

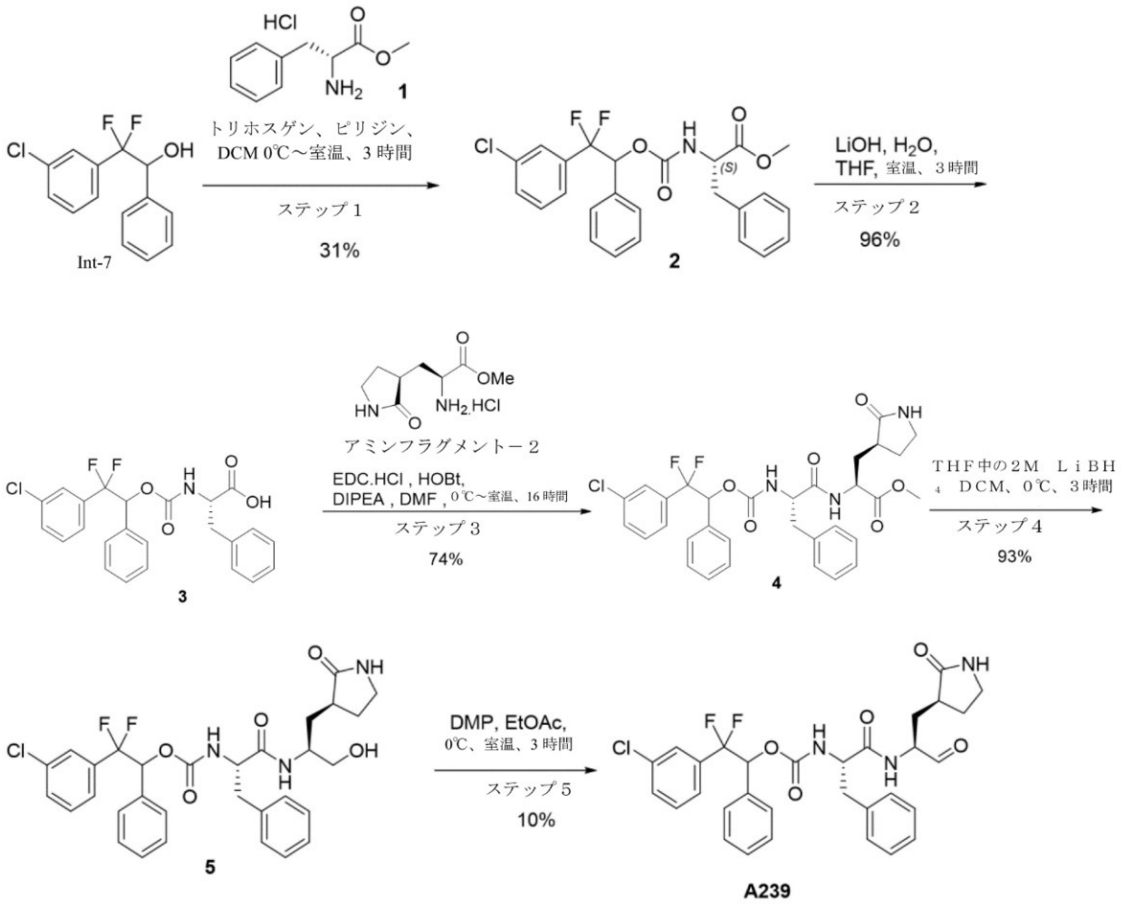
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（（Ｓ）－３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）プロピル）ピロリジン－２－オン（３）（０．２５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（０．２６ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（０．２３ｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＤＩＰＥＡ（０．３３ｍＬ、１

．８６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させた。得られた材料を、分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２３８）を得た。ＴＬＣシステム：　１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：　０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２６９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５０】

実施例２７：化合物Ａ２３９の合成

【化３６】



メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（２）

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（５ｇ、１８．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（１５ｍＬ、３体積）及びメチルＬ－フェニルアラニネート塩化水素（１）（６ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリホスゲン（８．２５ｇ、２７．９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、石油エーテル中の１０％酢酸エチルで溶出するコンビフラッシュ化合物により精製して、メチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサ

ン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４９６．１［Ｍ＋Ｎａ］＋

【０３５１】

（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（３）

ＴＨＦ（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）中のメチル（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（２）（２．７ｇ、５．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（７１９ｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。溶媒を減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４８２．２［Ｍ＋Ｎａ］＋

【０３５２】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（４）

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（３）（２ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．２７ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（８８１ｍｇ、６．５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ、１３．０５ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（１．２ｇ、６．５３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物に、氷水（１５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、ジクロロメタン中の３％メタノールで溶出するコンビフラッシュ（順相）化合物により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２８．３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３５３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（５）

ＴＨＦ（１７ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（４）（１．７ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　ＬｉＢＨ$_4$（２．７１ｍＬ、５．４２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ

）：ｍ／ｚ　６００．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３５４】

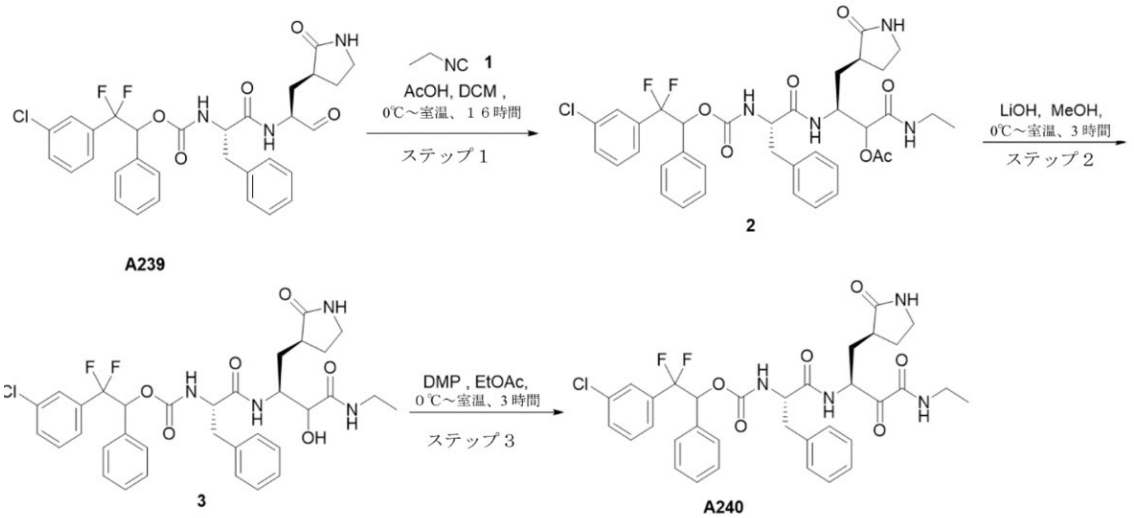
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３９）

酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（５）（２００ｍｇ、０．３３３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２８３ｍｇ、０．６６７７ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液層を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。材料を逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメートを得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９８．２［Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３５５】

実施例２８：化合物Ａ２４０の合成

【化３７】



（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３９）（２００ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（１）（０．７ｍＬ、０．６７００ｍｍｏｌ）、続いて酢酸（０．２ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで

希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３×２５ｍＬ）、続いてブライン（１×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１３．８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５６】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）

メタノール（５ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）２１０ｍｇ、０．２９４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（２５ｍｇ、０．５８９８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７１．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３５７】

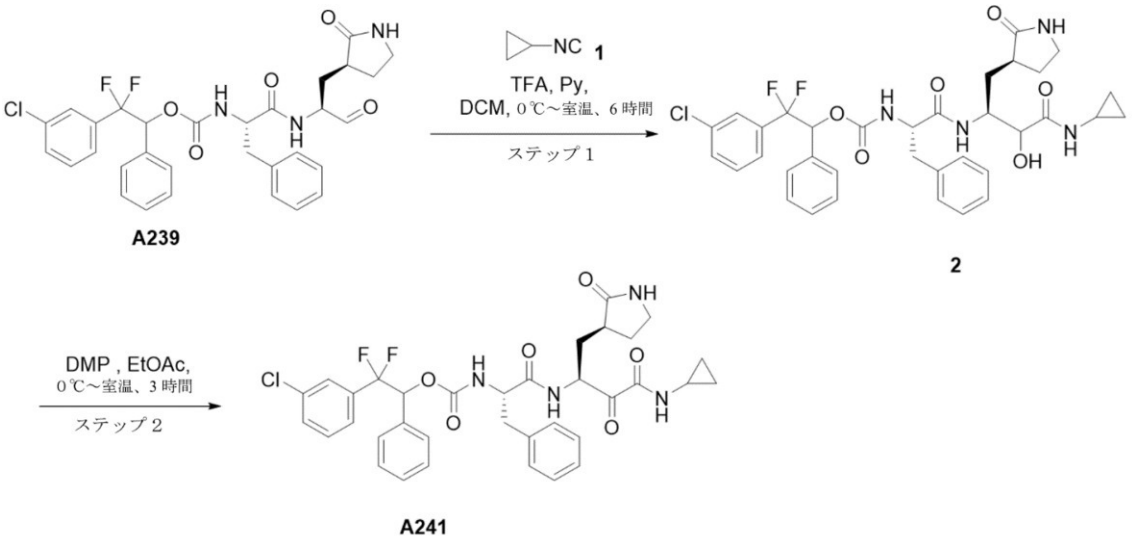
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４０）

酢酸エチル（６ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）（１９０ｍｇ、０．２８３５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２４０ｍｇ、０．５６７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、懸濁液を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及び最後にブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。化合物を、逆相カラムクロマトグラフィー（水／アセトニトリル中の緩衝液：０．１％ＡＢＣ）を使用することによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６９．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３５８】

実施例２９：化合物Ａ２４１の合成

【化３８】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（２）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２３９）（２００ｍｇ、０．３３４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（１．２ｍＬ、６体積）、イソシアノシクロプロパン（１）（０．０４ｍＬ、０．６７００ｍｍｏｌ）、続いてＴＦＡ（０．０１ｍＬ、０．１６７５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３５９】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４１）

酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（２）（１９０ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２３６ｍｇ、０．５５７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。懸濁液を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無

水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。化合物を、コンビフラッシュ（逆相）により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６８１．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３６０】

実施例３０：化合物Ａ２４２の合成

【化３９】



A141　　A242

ナトリウム（２Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロヘキシルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１２－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３，１１－ジオキサ－５，８－ジアザペンタデカン－１０－スルホネート（Ａ２４２）

ＡＣＮ（４ｍＬ）中のナトリウム（２Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパンアミド）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－１－スルホネート（Ａ１４１）（２００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、無水酪酸（０．０６ｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を濃縮して、材料を得、これをペンタン及びジエチルエーテルにより粉砕し、続いて分取ＨＰＬＣ／凍結乾燥して、ナトリウム（２Ｓ，６Ｓ，９Ｓ）－１－（３－クロロフェニル）－６－（シクロヘキシルメチル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１２－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３，１１－ジオキサ－５，８－ジアザペンタデカン－１０－スルホネート（Ａ２４２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の２０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７５６．３［Ｍ－Ｎａ］$^+$

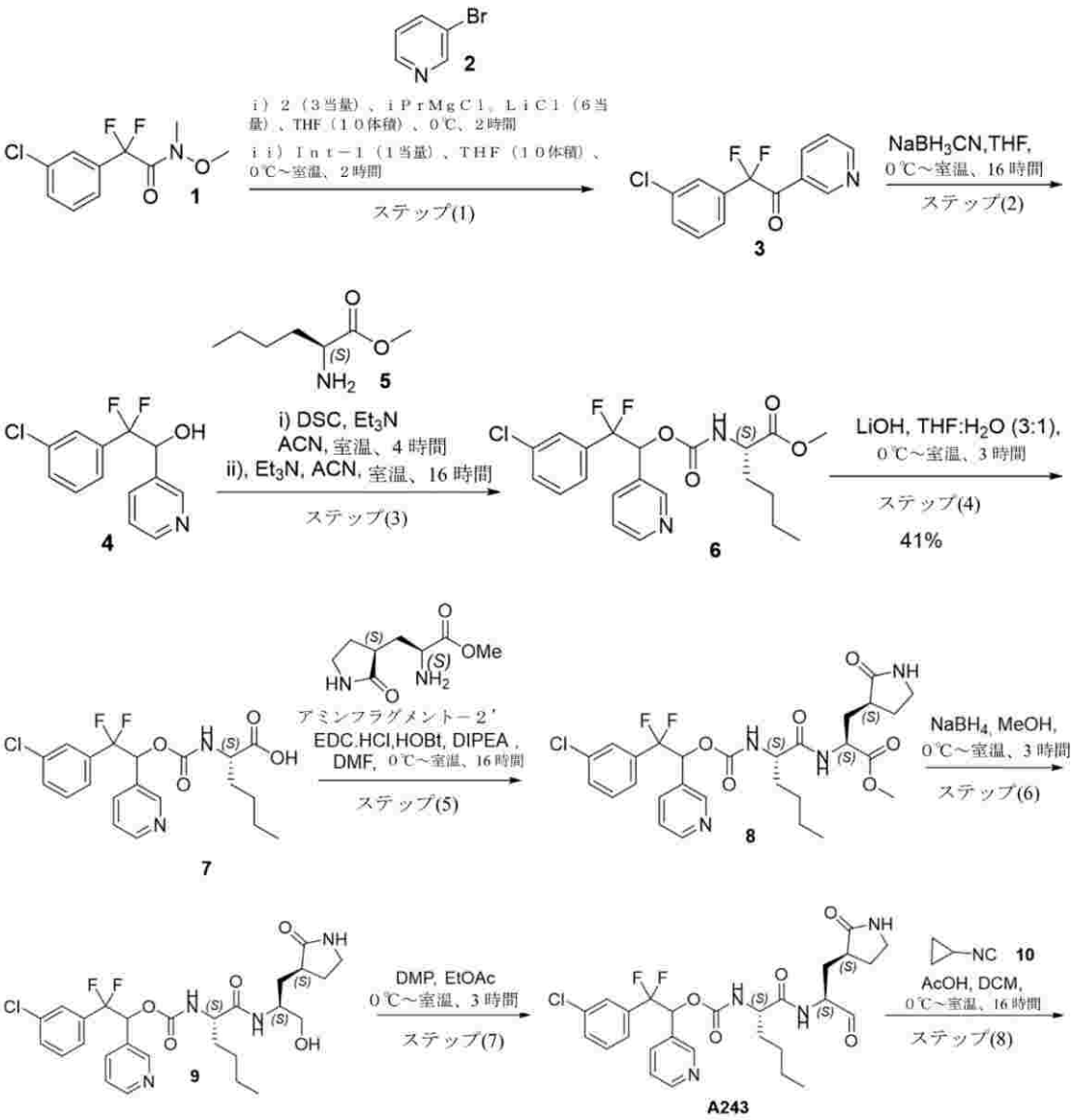
【０３６１】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法ＫＲＯＭＯＳＩＬ　ＰＡＣＫＥＤ（２５＊１５０ｍｍ）１０ｕｍ移動相Ａ：Ｍｉｌｌｉ－Ｑ－水（水性）移動相Ｂ：アセトニトリル勾配（時間／％Ｂ）：０／１０、１／１０、１０／４０、１５．８／４０、１５．８１／９８、２３．９０／９８、２４．０／１０、２７／１０流量：２４ｍｌ／分。溶解度：ＡＣＮ＋水。

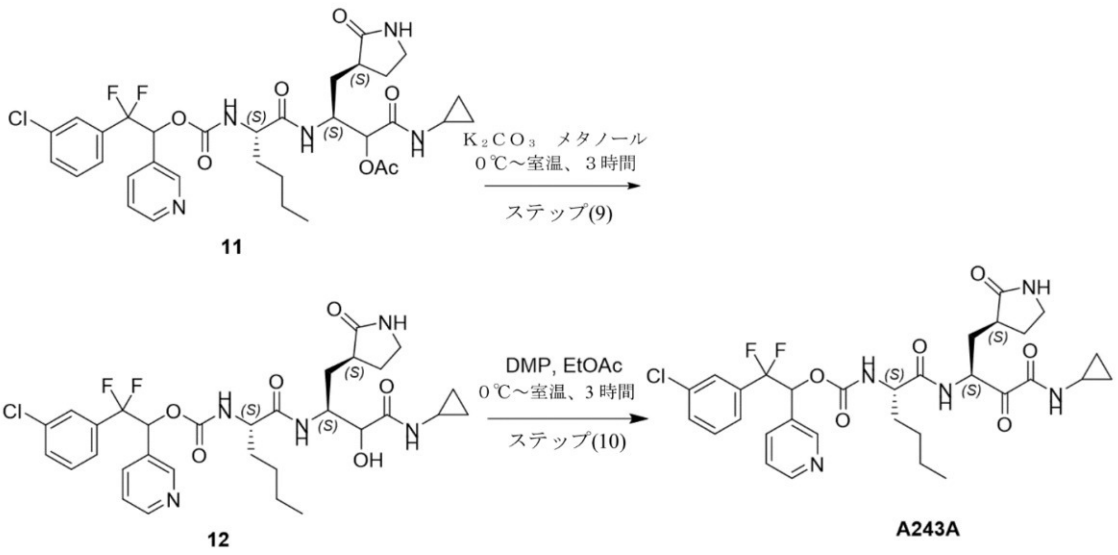
【０３６２】

実施例３１：化合物Ａ２４３及びＡ２４３Ａの合成

【化４０－１】



【化４０－２】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３）

ＴＨＦ中の３－ブロモピリジン（２）（５．０ｇ、３２．０５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｉＰｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（５０ｍＬ、６４．１０２ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。２時間後、次いで２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１）（８．０ｇ、３２．０５１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×５０ｍＬ）、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３）を得た。ＴＬＣシステム：０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５ ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ２８６．１［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ］$^+$

【０３６３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（４）

メタノール（６０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（３）（６ｇ、２２．４７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＣＮＢＨ$_3$（５．６６ｇ、８９．８８７ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×２０ｍＬ）、ブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（４）を得た。ＴＬＣシステム：３０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３ ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ２７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６４】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）

ＡＣＮ（４２ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エタン－１－オール（４）（４．２ｇ、１５．６１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’ジスクシンアミジルカルボネート（９．９９ｇ、３９．０３３ｍｍｏｌ）を加え、続いてＥｔ$_3$Ｎ（６．４ｍＬ、４６．８３９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌した。ＴＬＣにより、非極性スポットの形成を確認する。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０３６５】

別のＲＢフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート塩酸塩（５）（５．６５ｇ、３１．２２６ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（５６ｍＬ）に取り、Ｅｔ$_3$Ｎ（６．４ｍＬ、４６．８３９ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、残渣を、移動相として石油エーテル及び酢酸エチルを使用することによる順相クロマトグラフィーによって精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３ ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ４４１．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６６】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）

ＴＨＦ（３０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）（４．０ｇ、９．０９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸

化リチウム（６５４ｍｇ、２７．２７２ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物をクエン酸溶液で酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）を得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６７】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）

ＤＭＦ（１６ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）（１．６ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．０８１ｇ、５．５３２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．７６０ｇ、５．６３２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．９ｍＬ、１１．１２ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（１．３７ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、コンビフラッシュ（Ｃ－１８）により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６８】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）（９００ｍｇ、１．５１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（８６２ｍｇ、２２．６８９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、生成物を得、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）により粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６７．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３６９】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ

２４３）
酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）（３５０ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５２３ｍｇ、１．２３４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、カラムクロマトグラフィーコンビフラッシュ（ＲＰ、緩衝液：０．１％ＡＢＣ／ＡＣＮ）により精製して、２－（３－シクロプロピルフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２４３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７０】
（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）
ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２４３）（１５０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（１０）（３６ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．２ｍＬ、０．５３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６９２．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７１】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）
ＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）（１５０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６０ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留し、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２

－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５０．７［Ｍ＋Ｈ］

【０３７２】

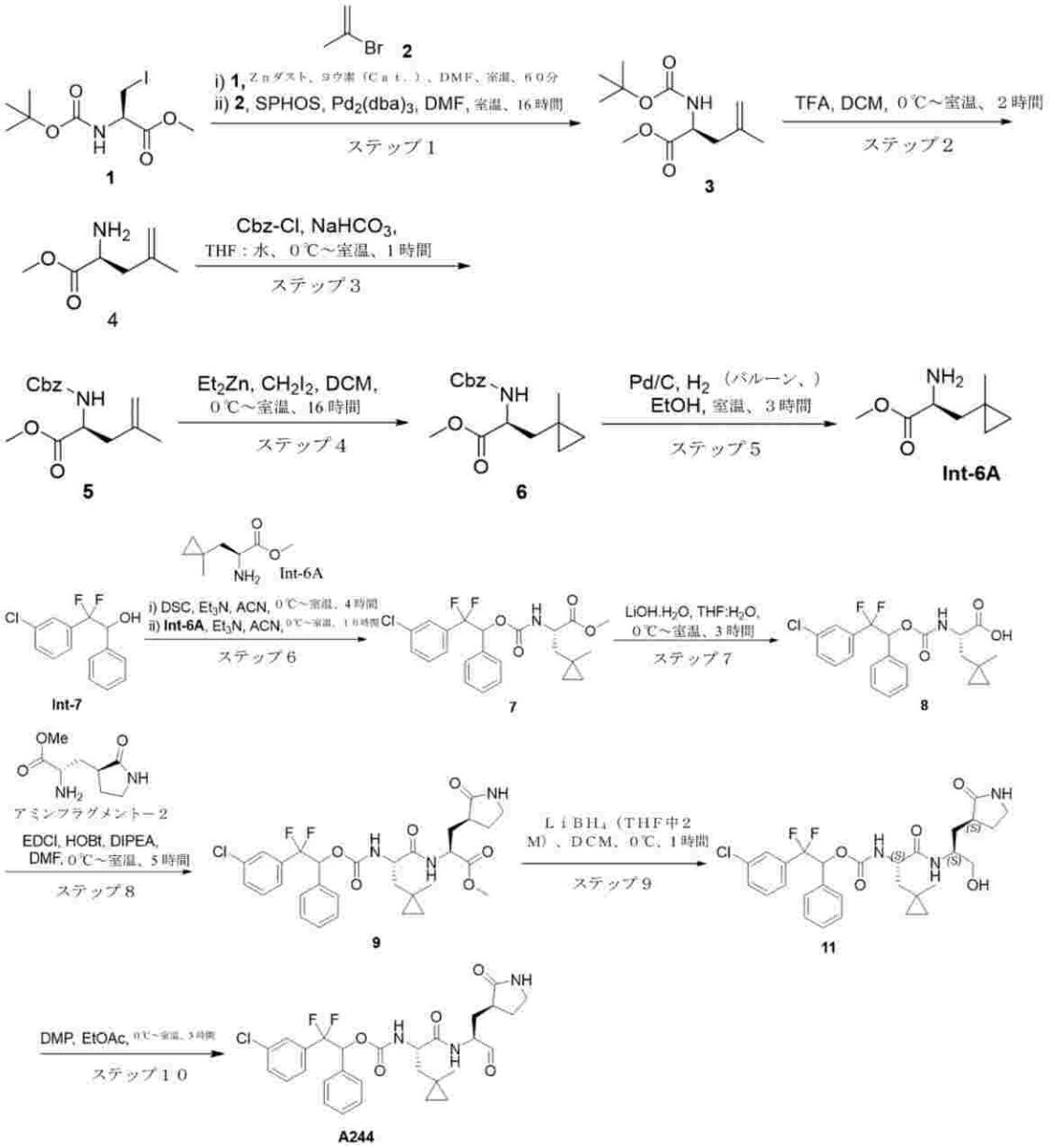
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２４３Ａ）

酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）（１００ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１３０ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。懸濁液を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、０．１％ＡＢＣ／ＡＣＮ）により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２４３Ａ）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３７３】

実施例３２：化合物Ａ２４４の合成

【化４１】



メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－エノエート（３）：

ＤＭＦ（５０ｍｌ）中の活性亜鉛（６．０７ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）の懸濁液に、触媒量のヨウ素を室温で加え、１０分間撹拌し、次いで、メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノエート（１）（１ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を同じ温度で滴加し、続いて触媒量のヨウ素を加え、同じ温度で６０分間撹拌した。反応塊をアルゴンバルーンで１５分間脱気し、２－ブロモプロプ－１－エン（２）（３６１ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（５５ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）及びＳＰＨＯＳ（２４ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃に１２時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、ベッドを酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として１０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－

エノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．６
メチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペント－４－エノエート（４）：
【０３７４】
ＤＣＭ（７０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－エノエート（４）（７．０ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（２０ｍＬ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペント－４－エノエート（４）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１４４．４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルＲｆ：０．１
【０３７５】
メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－エノエート（５）：
ＴＨＦ（８ｍｌ）及び水（２ｍｌ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチルペント－４－エノエート（４）（５００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（７２０ｍｇ、８．６８ｍｍｏｌ）を室温で加え、Ｃｂｚ－Ｃｌ（８８０ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）で０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として１５％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルを使用して、順相クロマトグラフィーにより精製して、メチルメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－エノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２７８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０３７６】
メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（６）：
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペント－４－エノエート（５）（１０ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_2Zn（ＴＨＦ中に１Ｍ、１４４ｍＬ、１４４．４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、０℃で１０分間撹拌した。その後、CH_2I_2（２．８ｇ、１０８．３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）で０℃でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として２０％酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２９２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０３７７】
メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロピオネート（Ｉｎｔ－６Ａ）：
ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（６）（４ｇ、１３．７ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、５０％ｗ／ｗ）を室温で加え、H_2バルーン圧力下で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応塊を、珪藻土パッドを通して濾過し、ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）でベッドを洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（Ｉｎｔ－６）を得た　ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％

酢酸エチルＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　１５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０３７８】
メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（７）
　ＡＣＮ（４０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（共通のＩｎｔ－７）（６．０ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（８．５９ｇ、３３．５ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（１２ｍＬ、８９．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。
【０３７９】
　別のＲＢフラスコで、ＡＣＮ（４０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（Ｉｎｔ－６Ａ）（ｉｎｔ－５）を、トリエチルアミン（１２ｍｌ、８９．５ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として２０％酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（７）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５２．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０３８０】
（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸（８）：
　ＴＨＦ（１４ｍＬ）及び水（７ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパノエート（７）（３ｇ、６．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（５５８ｍｇ、１３．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸（８）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０３８１】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）：
　ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパン酸（８）（３ｇ、６．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．５ｇ、８．２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．６ｍＬ、２０．５ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｒ）－２－オ

キソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（２．２ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で５時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を４０％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３８２】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０）：

得られたＴＨＦ（４０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）（２．０ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）の溶液に、$LiBH_4$（ＴＨＦ中に２Ｍ、３．３ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、０℃で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた材料を、水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮで溶出する逆相カラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７８．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３８３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４４）：

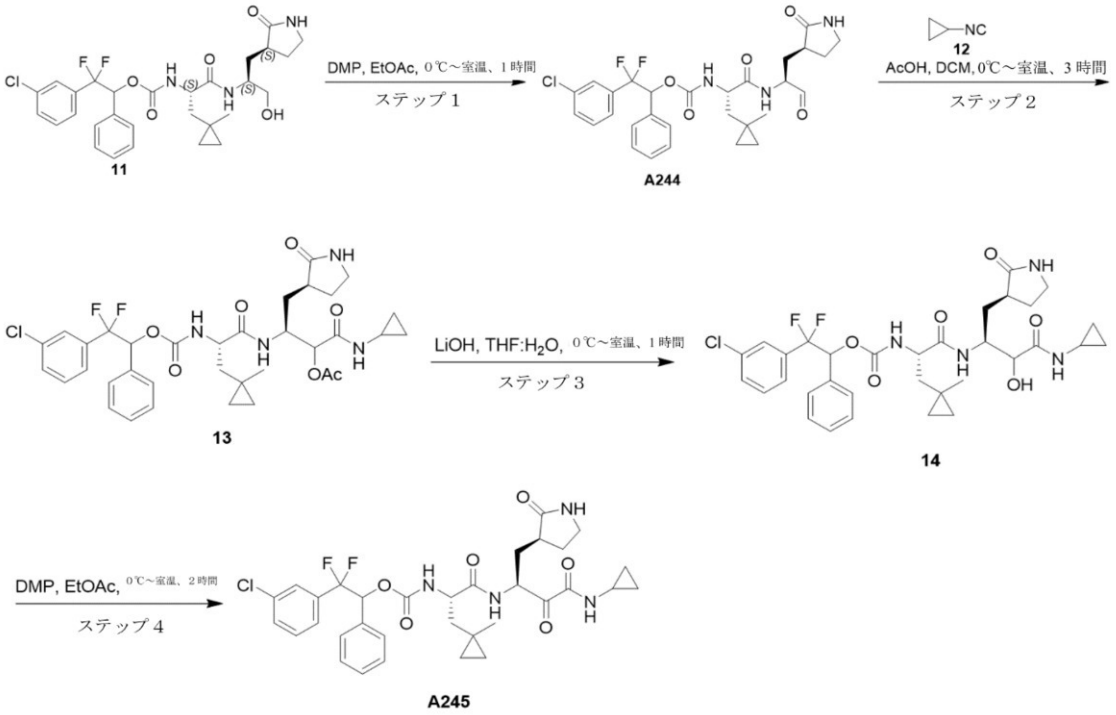
酢酸エチル（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０）（７００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．０２ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノー

ルＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７６．３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３８４】

実施例３３：化合物Ａ２４５の合成

【化４２】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４４）：

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１１）（７００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．０２ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過した。得られた濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７６．２［Ｍ＋Ｈ］＋

【０３８５】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）：

ジクロロメタン（７ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（

（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４４）（７００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸（０．６ｍｌ）及びシクロプロピルイソシアニド（１２）（６８７ｍｇ、１０．２５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×４０ｍＬ）、ブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０３．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３８６】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（１４）：

ＴＨＦ（４ｍＬ）、水（２ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）（４００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（４７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６１．７［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３８７】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４５）：

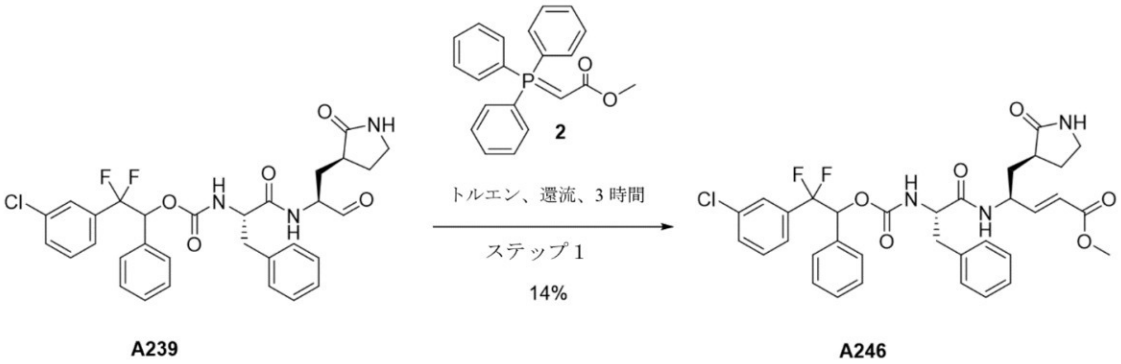
酢酸エチル（１５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）（３２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４１１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－

（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－メチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２４５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３８８】

実施例３４：化合物Ａ２４６の合成

【化４３】



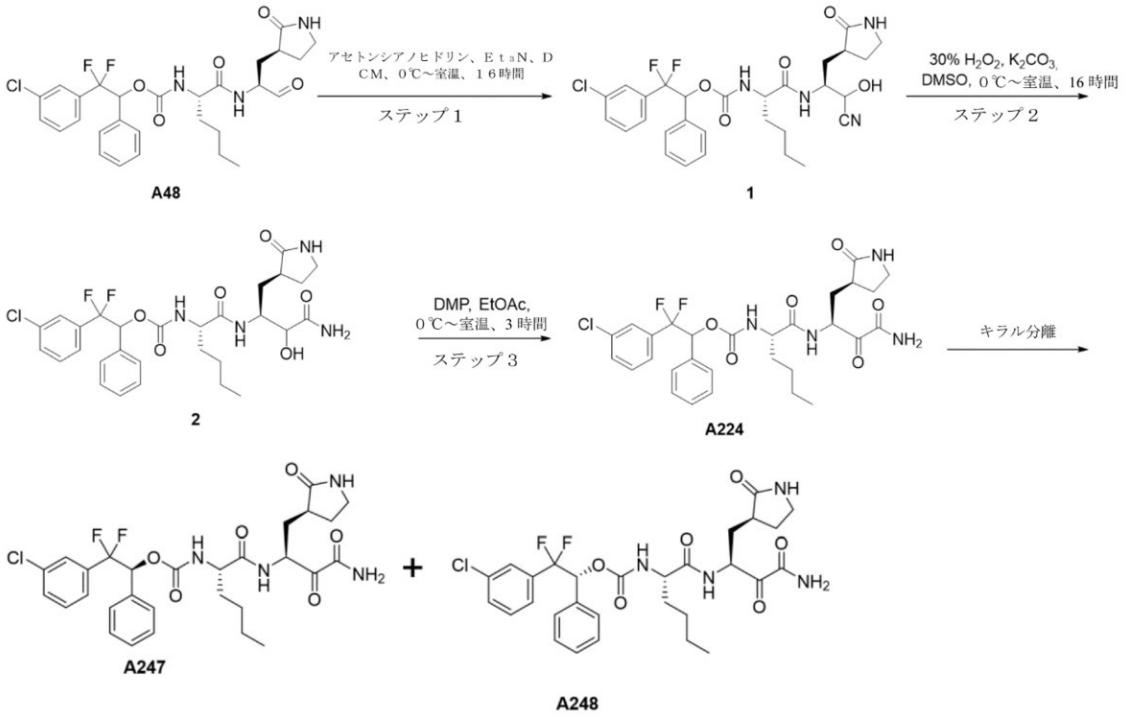
メチル（４Ｓ，Ｅ）－４－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－５－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ペント－２－エノエート（Ａ２４６）

トルエン（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２３９）（１００ｍｇ、０．１６７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、メチル２－（トリフェニル－ホスファネリデン）アセテート（２）（５５．８ｍｇ、０．１６７２ｍｍｏｌ）を加え、３時間還流した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製して、メチル（４Ｓ，Ｅ）－４－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－５－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ペント－２－エノエート（Ａ２４６）を得た。ＴＬＣシステム：石油エーテル中の５０％ＥｔＯＡｃ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３８９】

実施例３５：化合物Ａ２４７及びＡ２４８の合成

【化４４】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ４８）（５００ｍｇ、０．８８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトンシアノヒドリン（０．５ｍＬ、１体積）、Et_3N（０．５ｍＬ、１体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。この材料をｎ－ペンタン（２５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９０】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）（１ｇ、０．８４７４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（３５０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）、続いて３０％H_2O_2（４ｍＬ、４体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×

５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これをｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０９．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９１】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２２４）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（２）（６４０ｍｇ、１．０５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．１１３ｇ、２．６２７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、緩衝液として水／アセトニトリル中の０．１％炭酸アンモニウムを使用することにより逆相クロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２２４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

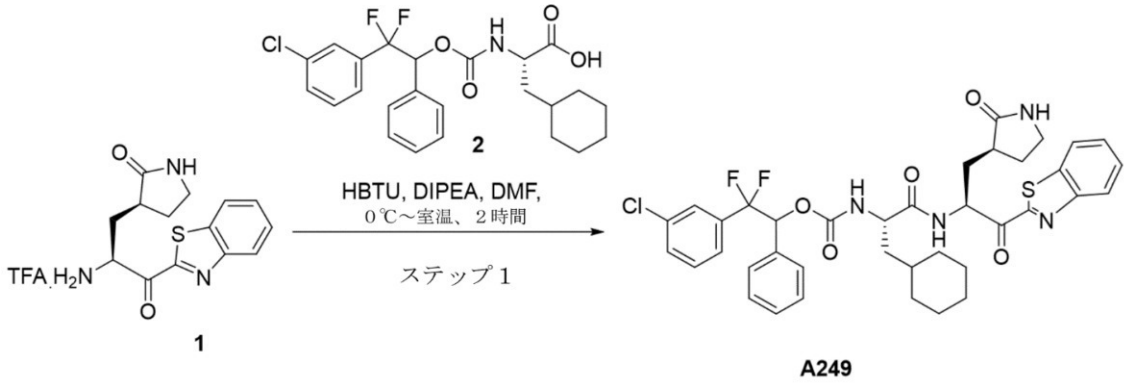
【０３９２】

ＳＦＣ精製；得られたラセミ体（５００ｍｇ）を、キラルＳＦＣによって精製して、２つの異性体を得た。（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２４７）。（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２４８）、Ａ２４７；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$，Ａ２４８；ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９３】

実施例３６：化合物Ａ２４９の合成

【化４５】



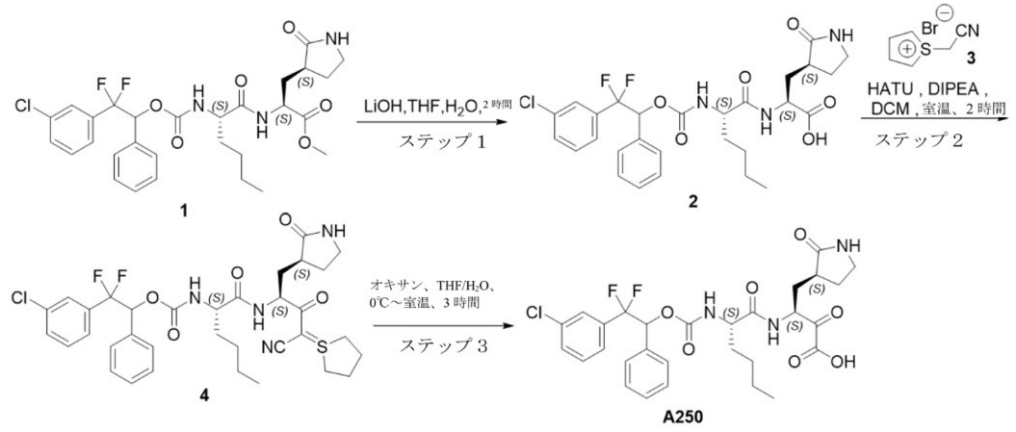
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２４９）：

ＴＦＡ塩（１）（０．３０ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）としてのＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－アミノ－３－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－３－オキソプロピル）ピロリジン－２－オンの撹拌溶液に、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（２）（０．３６ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（０．２９ｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、及びＤＩＰＥＡ（０．４２ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。得られた材料を、分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２４９）を得た。ＴＬＣシステム：石油エーテル中の８０％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９４】

実施例３７：化合物Ａ２５０の合成

【化４６】



（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２

－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）
　ＴＨＦ（３０ｍＬ）水（３０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１）（５．５ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（５６９ｍｇ、１３．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）で酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。この材料をｎ－ペンタン（５０ｍＬ）で粉砕して、（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９５】
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１λ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（４）
　ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン酸（２）（４．８ｇ、８．２７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４．７ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）、１－（シアノメチル）テトラヒドロ－１Ｈ－チオフェン－１－イウムブロミド（３）（２ｇ、９．９３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．３ｍＬ、２４．８２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×４０ｍＬ）、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、石油エーテル中の酢酸エチルを使用することによる順相クロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１ｌ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３９６】
（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸：Ａ２５０
　ＴＨＦ（２０ｍＬ）水（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－シアノ－３－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－４－（テトラヒドロ－１ｌ４－チオフェン－１－イリデン）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（４）（３．５ｇ、５．０７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、オキソン（４．６７ｇ、１５．２３９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸（Ａ２５０）を得た。１００ｍｇのこ

の材料を、分取ＨＰＬＣにより精製して、Ａ２５０を得た。

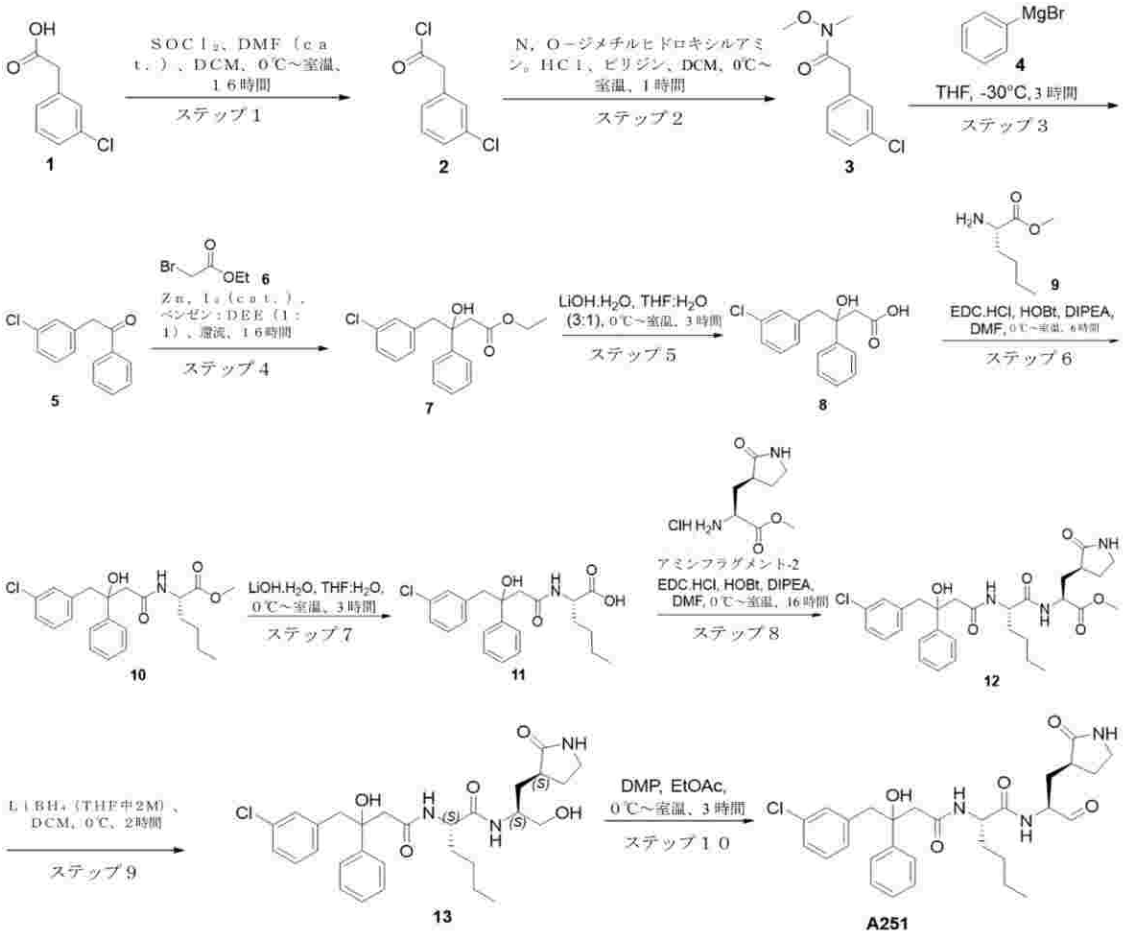
【０３９７】

分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法Ｘ　ＢＲＩＤＧＥフェニル（１９＊２５０）５μｍ移動相Ａ：水中の１０ｍＭ　ＡＢＣ　移動相Ｂ：１０ｍＭ　ＡＢＣアセトニトリル：ＭｅＯＨ（１：１）勾配（時間／％Ｂ）：０／５、１／５、８／３５、１３．５／３５、１３．５１／９８、１９／９８、１９．０１／５、２２／５；流量：１８ｍＬ／分。溶解度：ＡＣＮ。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３９８】

実施例３８：化合物Ａ２５１の合成

【化４７】



２－（３－クロロフェニル）アセチルクロリド（２）：

ＤＣＭ（４００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）酢酸（１）（４０ｇ、２３５．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、触媒量のＤＭＦ及び$SOCl_2$（２５．６ｍＬ、３５２．９４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をアルゴン雰囲気の存在下で減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）アセチルクロリド（２）を得、これを次のステップに直接使用した。

【０３９９】

２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（３）：

ＤＣＭ（４４０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）アセチルクロリド（２）（４４ｇ、２３２．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン．ＨＣｌ（１７．０３ｇ、２７９．３１ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。これに、ピリジン（５１ｍＬ、４６５．５２ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をブライン溶液：Ｄ

ＣＭ：ＤＥＥ（２：１：１）（１６０ｍＬ）の混合物で希釈した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（３）を得た。ＴＬＣシステム：３０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエタン－１－オン（５）：

【０４００】

ＴＨＦ（４８０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（３）（４８ｇ、２２４．６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＰｈＭｇＢｒ（ＴＨＦ中に１Ｍ、４５０ｍＬ、４４９．３ｍｍｏｌ）を－３０℃でゆっくりと滴加し、４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、酢酸エルチル（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を１％ＥｔｏＡｃ：ヘキサンで溶出して、２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエタン－１－オン（５）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２３１．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０１】

エチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタノエート（７）：

ベンゼン：ＤＥＥ（１：１）（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエタン－１－オン（５）（１０ｇ、４３．４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、亜鉛（新たに活性化した、２１．１９ｇ、３２６．０８ｍｍｏｌ）、エチル２－ブロモアセテート（１９．２３ｍＬ、１７３．８８ｍｍｏｌ）、続いてI_2（Ｃａｔ．）を加え、反応物を７０℃で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を室温に冷却し、珪藻土ベッド上で濾過し、ＤＥＥ（５０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を、水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、コンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を５％ＥｔｏＡｃ：ヘキサンで溶出して、エチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタノエート（７）を得た。ＴＬＣシステム：１０％ＥｔｏＡｃ：ヘキサンＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３０１．１０［Ｍ－ＯＨ］$^+$

【０４０２】

４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタン酸（８）：

ＴＨＦ（６０ｍＬ）及び水（２０ｍＬ）中のエチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタノエート（７）（８．０ｇ、２５．０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（１．５８ｇ、３７．７３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタン酸（８）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８８．９９［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４０３】

メチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサノエート（１０）：

ＤＭＦ（７０ｍＬ）中の４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタン酸（８）（７ｇ、２４．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（７ｇ、３６．２０６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４．９ｇ、３６．２０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１２．６ｍＬ、７２．４１ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート塩酸塩（５．２５ｇ、２８．９６ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物を氷水（１４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２ｘ１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を１００％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサノエート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４１６．１５［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４０４】

（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサン酸（１１）：

ＴＨＦ（４５ｍＬ）及び水（１５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサノエート（１０）（６ｇ、１４．３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（９０６．４７ｍｇ、２１．５８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサン酸（１１）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４０２．１３［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４０５】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１２）：

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサン酸（１１）（５ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（３．６ｇ、１８．５７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．５ｇ、１８．５７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６．５ｍＬ、３７．１４ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２’）（３．３ｇ、１４．８５ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を１００％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１２）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７０．５６［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４０６】

（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１３）：

ＴＨＦ（４５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１２）（３ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（５．２５ｍＬ、１０．５０７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として６０％ＡＣＮ：水を使用することによる逆相コンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－

フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１３）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４２．１９［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４０７】

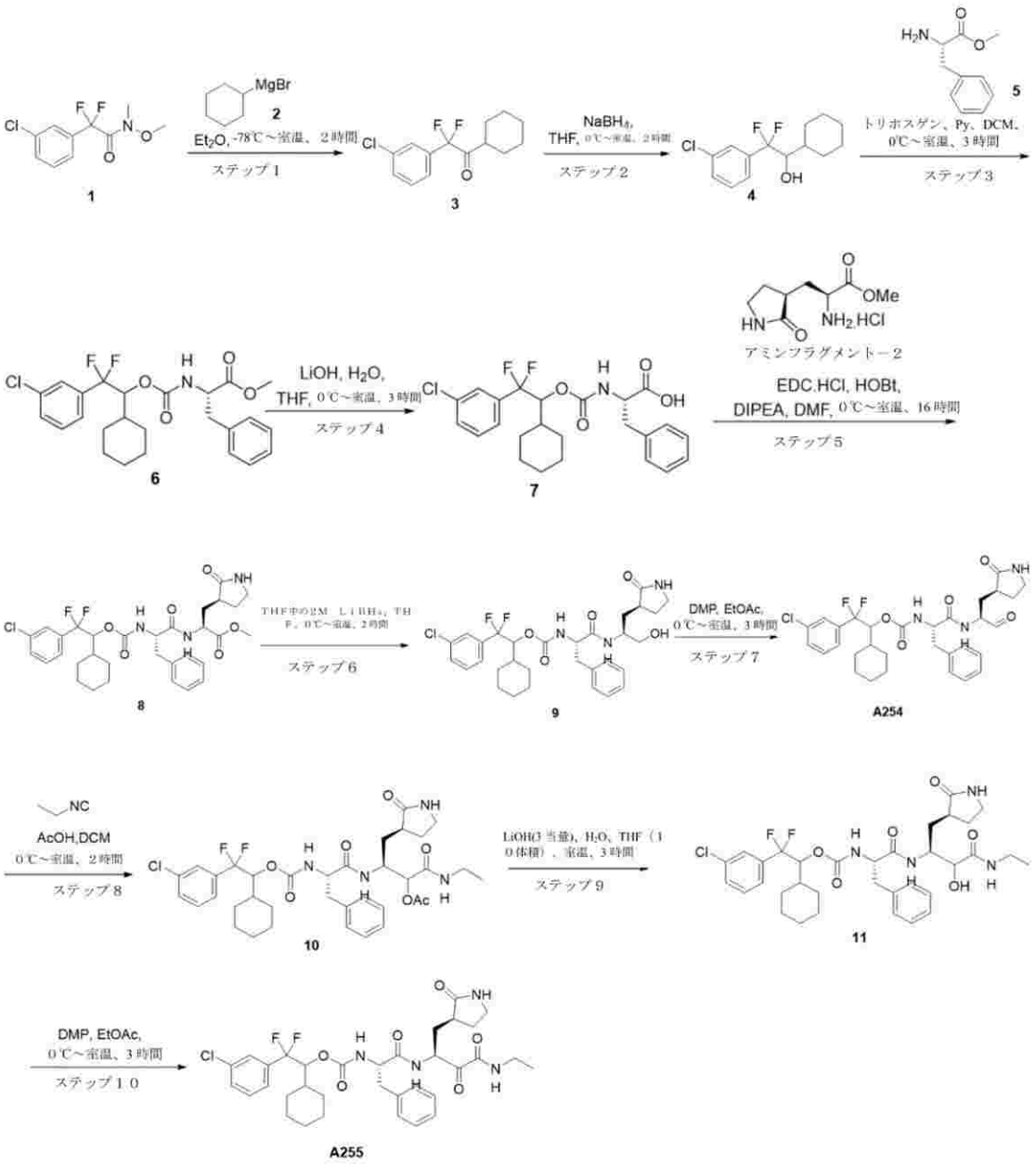
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５１）：

酢酸エチル（１５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１３）（１．５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．７５ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物を、逆相カラムにより精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４０８】

実施例３９：化合物Ａ２５４及びＡ２５５の合成

【化４８】



２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オン

ジエチルエーテル（６５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１）（６．５ｇ、２６．１０ｍｍｏｌ）（１）の撹拌溶液に、シクロヘキシルマグネシウムブロミド（５２ｍＬ、５２．２０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×５０ｍＬ）、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オン（３）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３１３．１４［Ｍ＋ＣＨ$_3$ＣＮ）$^+$

【０４０９】

２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（４）

ＴＨＦ（５５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オン（３）（５．５ｇ、２０．２２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．２９ｇ、６０．６６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（４）を得た。ＴＬＣシステム：３０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２９７．１５［Ｍ＋Ｎａ）$^+$

【０４１０】

メチル（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）

ＤＣＭ（７０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエタン－１－オール（４）（７．０ｇ、２５．５４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（２１ｍＬ、３体積）及びメチルＬ－フェニルアラニネート（５）（１７．０ｇ、５１．０９ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリホスゲン（１５．１２ｇ、５１．０９ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、ヘキサン中の２０％酢酸エチルで溶出することによるコンビフラッシュ（順相）により精製して、メチル（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４６０．４８［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０４１１】

（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）

ＴＨＦ（４０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）中のメチル（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）（４．０ｇ、８．３７０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（１．０５２ｇ、２５．０５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）を得た。ＴＬＣシステム：５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４６．５０［Ｍ－Ｆ］$^+$

【０４１２】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）（３．８ｇ、８．１７２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（２．３４１ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．６５ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．２ｍＬ、２４．５１ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（１．８２ｇ、９．８０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン

（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、コンビフラッシュ（順相）により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３４．６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４１３】

２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）（３．０ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＢＨ$_4$（４．７ｍＬ、９．４７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、生成物を得、これをジエチルエーテル（５０ｍＬ）により粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４１４】

２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５４）

酢酸エチル（２０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）（１．０ｇ、１．６５２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．４ｇ、３．３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水：アセトニトリル中の０．１％重炭酸アンモニウム）により精製し、続いて凍結乾燥させて、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２５４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４１５】

（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－２－シクロヘキシル－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（１０）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２５４）（２５０ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（１ｍＬ、４体積）を０℃で加え、続いて酢酸（０．０５ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタン（２０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×１０ｍＬ）、続いてブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－２－シクロヘキシル－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１９．４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４１６】

２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１１）

ＴＨＦ（１．６ｍＬ）、水（０．８ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－６－ベンジル－１－（３－クロロフェニル）－２－シクロヘキシル－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（１０）（１６０ｍｇ、０．２２２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（２８ｍｇ、０．６６８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。溶媒を減圧下で除去し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７７．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０４１７】

２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２５５）

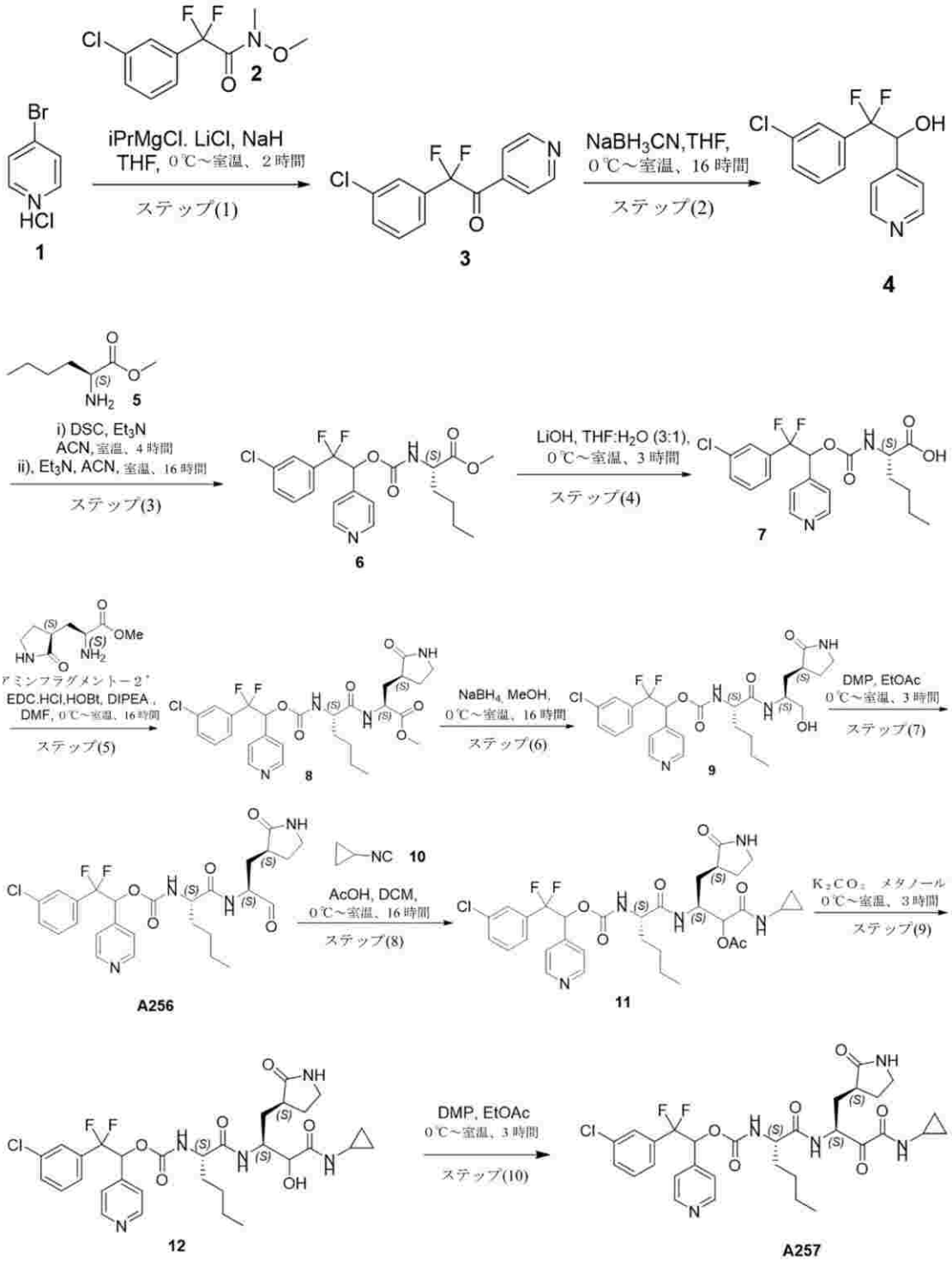
酢酸エチル（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（１１）（１００ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１５６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。懸濁液を、珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及びブライン（２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、材料を得、これを、Ｅｔ２Ｏ／ペンタン（１０ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－１－シクロヘキシル－２，２－ジフルオロエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－

２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７５．３［Ｍ＋Ｈ）＋

【０４１８】

実施例４０：化合物Ａ２５６及びＡ２５７の合成

【化４９】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オン（３）

ＴＨＦ中の４－ブロモピリジン塩酸塩（１）（５．０ｇ、２５．７７３ｍｍｏｌ）の撹

拌溶液に、ｉＰｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（４０ｍＬ、５１．５４６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。２時間後、次いで２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（２）（６．４１ｇ、２５．７７３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×５０ｍＬ）、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オン（３）を得た。ＴＬＣシステム：４０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２８６．０２［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｏ］$^+$

【０４１９】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オール（４）

メタノール（１５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オン（３）（１．５ｇ、５．６１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１．４１ｇ、２２．４７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１×４０ｍＬ）、ブライン（１×４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オール（４）を得た。ＴＬＣシステム：３０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２７０．１［Ｍ＋Ｈ］

【０４２０】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エタン－１－オール（４）（１ｇ、３．７０３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’ジスクシンアミジルカルボネート（２．４ｇ、９．２５９ｍｍｏｌ）、続いてＥｔ$_3$Ｎ（１．５６ｍＬ、１１．１０９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０４２１】

別のＲＢフラスコで、メチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート塩酸塩（５）（１．３４ｇ、７．４０７ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（１０ｍＬ）に取り、Ｅｔ$_3$Ｎ（１．５６ｍＬ、１１．１０９ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を１０分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これを、移動相として酢酸エチル及び石油エーテルを使用したコンビフラッシュ（順相）により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：５０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４１．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２２】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）

ＴＨＦ（１３ｍＬ）、水（５ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサノエート（６）（１．３ｇ、２．９４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（１４２ｍｇ、５．８９５ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反

応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）を得た。ＴＬＣシステム：７０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４２７．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２３】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）

ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（７）（１．２ｇ、２．８１０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（８０５ｍｇ、４．２１５ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（５７０ｍｇ、４．２１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ、８．４３０ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（７５０ｍｇ、３．３７２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、コンビフラッシュ（順相）により精製し、化合物を８０％酢酸エチルで溶出して、エチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）（９００ｍｇ、１．５１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（８６２ｍｇ、２２．６８９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、生成物を得、これをジエチルエーテル（１０ｍＬ）により粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６７．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２５】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２５６）

酢酸エチル（１０．５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（９）（３５０ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５２３ｍｇ、１．２３４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水：アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣ）により精製して、２－（３－シクロプロピルフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２５６）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２６】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２５６）（１５０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（１０）（３６ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．２ｍＬ、０．５３０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×１０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６９２．３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２７】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）

ＭｅＯＨ（４．５ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１１）（１５０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、K_2CO_3（６０ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留し、水で希釈し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メ

タノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５０．７［Ｍ＋Ｈ］

【０４２８】

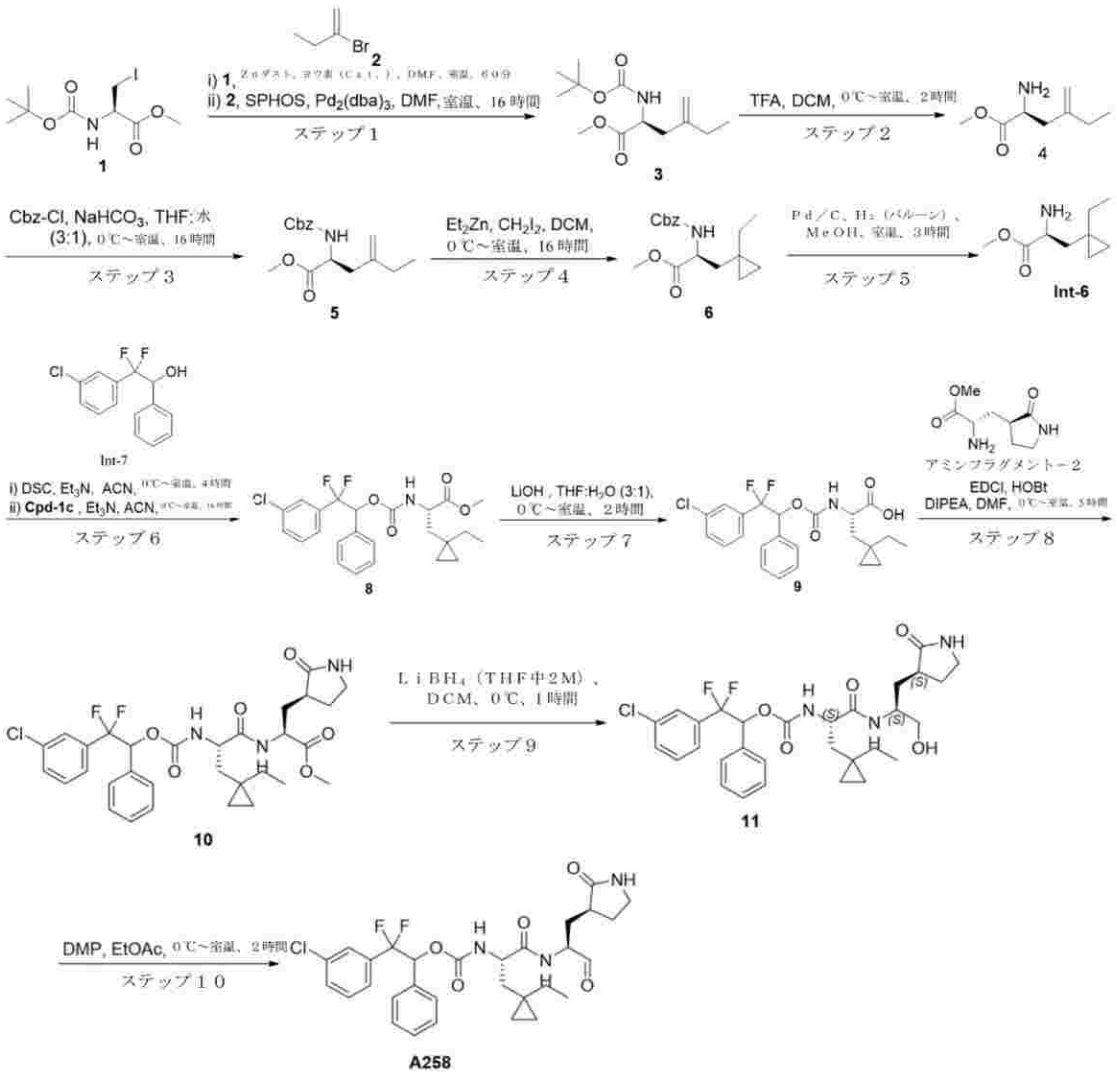
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２５７）

酢酸エチル（３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）（１００ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１３０ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×１５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水、アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣ）により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－４－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２５７）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４２９】

実施例４１：化合物Ａ２５８の合成

【化５０】



メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）：

ＤＭＦ（５０ｍｌ）中の活性亜鉛（７．６ｇ、９１．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、触媒量のヨウ素を室温で加え、１０分間撹拌し、次いで、メチル（Ｒ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－ヨードプロパノエート（１）（１０ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）を同じ温度で滴加し、続いて触媒量のヨウ素を加え、同じ温度で６０分間撹拌した。反応塊をアルゴンバルーンで１５分間脱気し、２－ブロモブト－１－エン（２）（４．８ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（４４０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）及びＳＰＨＯＳ（２４０ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を室温で加え、５０℃に１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、ベッドを酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を水（３００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として１０％ＥｔＯＡｃ：石油エーテルを使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．６　メチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチレンヘキサノエート（４）：

【０４３０】

ＤＣＭ（７０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミ

ノ）－４－メチレンヘキサノエート（３）（１５．０ｇ、５８．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１５ｍＬ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチレンヘキサノエート（４）をＴＦＡ塩として得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルＲｆ：０．１

【０４３１】

メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（５）

ＴＨＦ（６０ｍＬ）及び水（３０ｍｌ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－４－メチレンヘキサノエート（４）（１０．０ｇ、６３．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（２１．３７ｇ、２５４．４ｍｍｏｌ）を室温で加え、Ｃｂｚ－Ｃｌ（１１．８ｇ　６９．９６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として１５％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルを使用して、順相クロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５

【０４３２】

メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（６）

ＤＣＭ（１１０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチレンヘキサノエート（５）（１１ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Et_2Zn（ＴＨＦ中に１Ｍ、１５０ｍＬ、１５０ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、１０分間撹拌した。その後、CH_2I_2（２４．８ｇ、９３．７５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を０℃で１Ｎ　ＨＣｌ溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として石油エーテル中の２０％酢酸エチルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（６）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４３３】

メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（Ｉｎｔ－６）：

ＭｅＯＨ（２９ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（６）（２．９ｇ、９．５ｍｍｏｌ）の脱気溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５８０ｍｇ、２０％ｗ／ｗ）を室温で加え、H_2バルーン圧力下で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応塊を、珪藻土パッドを通して濾過し、ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）でベッドを洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（Ｉｎｔ－６）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の２０％酢酸エチルＲｆ：０．１

【０４３４】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（８）

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（Ｉｎｔ－７）（２．０ｇ、７．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ’－ジスクシンアミジルカルボネート（４．７６ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（４．９ｍＬ、３７．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応塊を次の反応において直接使用した。

【０４３５】

別のＲＢフラスコで、ＡＣＮ（２０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（Ｉｎｔ－６）（１．５３ｇ、８．９ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（４．９ｍｌ、３７．３ｍｍｏｌ）で処理した。得られた反応混合物を５分間撹拌し、次いで上記で調製した反応塊を０℃で滴加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル（１００～２００メッシュ）及び溶出剤として２０％酢酸エチル／石油エーテルを使用したカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４６６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４３６】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパン酸（９）：

ＴＨＦ（１２ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパノエート（８）（１．８ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（４８７ｍｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパン酸（９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４３７】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）：

ＤＭＦ（１４ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパン酸（９）（１．４ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（０．８９ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．７１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．７ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（０．８９ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で５時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュカラム

により精製し、化合物を石油エーテル中の４０％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２０．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４３８】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１１）：

ＤＣＭ（２．６ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１０）（２６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiBH_4$（ＴＨＦ中に２Ｍ）（０．４ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、０℃で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮで溶出する逆相カラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４３９】

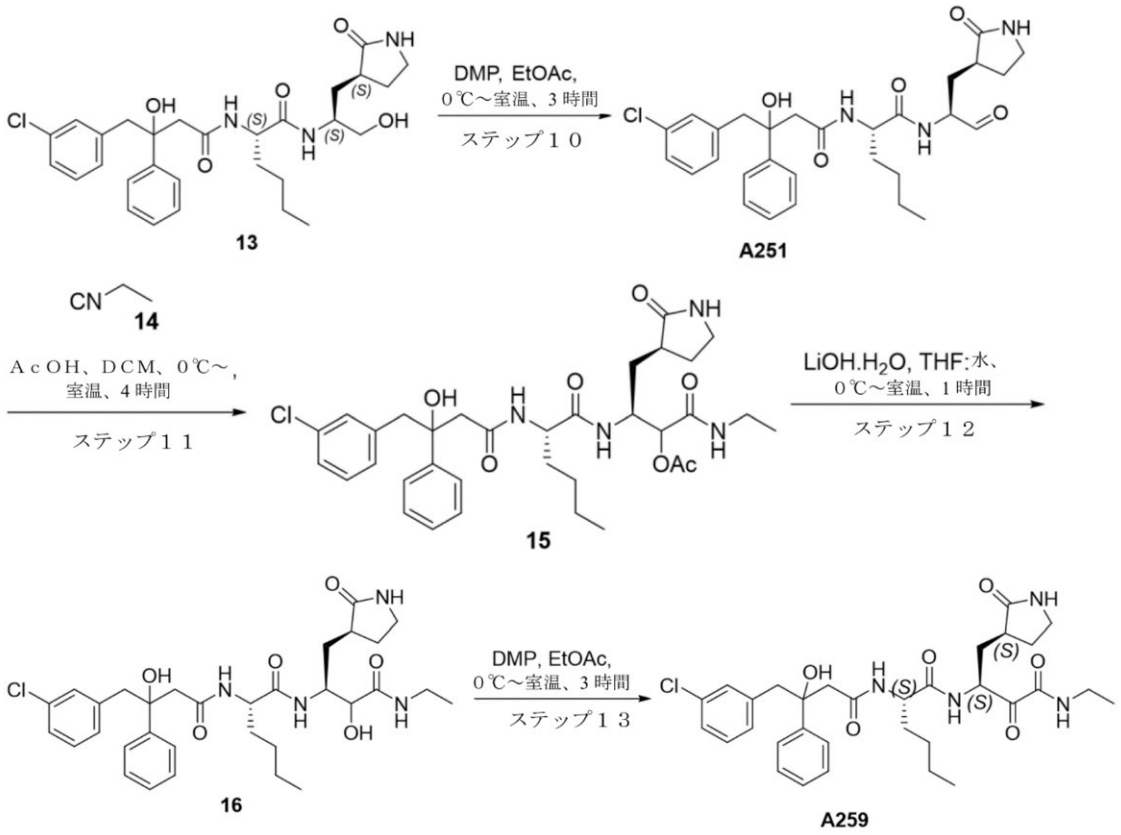
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５８）：

酢酸エチル（１．３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１０）（１３０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１８６ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４０】

実施例４２：化合物Ａ２５９の合成

【化５１】



（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５１）：

酢酸エチル（１５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１３）（１．５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．７５ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$　ＴＬＣ　ｓｙｓｔｅｍ：　ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５３６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４１】

（（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－１－（エチルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１５）：

ＤＣＭ（７．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５１）（７５０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（１４）（２２８ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ）、続いて酢酸（０．３２ｍＬ、５．５４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で

４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。４時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、溶出剤として６０％のＡＣＮ／水を使用して溶出することによる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた固体をペンタン／ジエチルエーテルで粉砕して、（（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－１－（エチルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５７．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４２】

（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（１６）：

ＴＨＦ（３．７５ｍＬ）、水（１．２５ｍＬ）中の（（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）ヘキサンアミド）－１－（エチルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１５）（５００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（４８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残渣を、溶出剤として６０％のＡＣＮ／水を使用して溶出することによる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた固体をペンタン／ジエチルエーテルで粉砕して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（１６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１５．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４３】

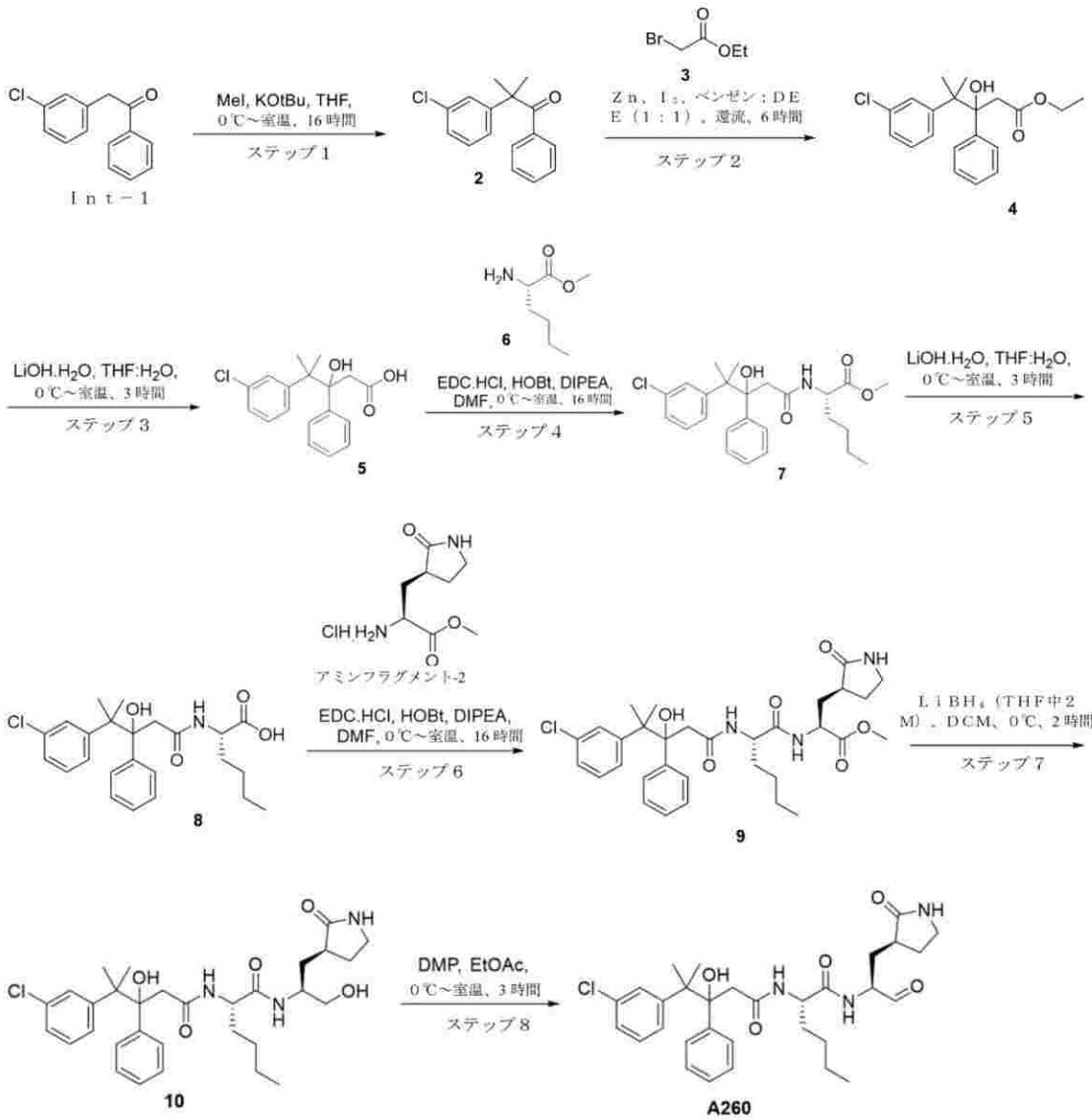
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５９）：

酢酸エチル（３．０ｍＬ）中に溶解した（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（１６）（３００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３１０ｍｇ、０．７３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥで粉砕することによって精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－３－フェニルブタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２５９）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４４】

実施例４３：化合物Ａ２６０の合成

【化５２】



２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン１－オン（２）：

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－１－フェニルエタン－１－オン（Ｉｎｔ－１）（７ｇ、３０．４３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８．５２ｇ、７６．０７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、同じ温度で３０分間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル（５．６ｍＬ、９１．３ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オン（２）を得た。ＴＬＣシステム：５％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２５９．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４４５】

エチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタノエート（４）：

ベンゼン：ジエチルエーテル（１：１、１２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オン（２）（６．０ｇ　２３．７１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、予め活性化された亜鉛（１１．５ｇ、１７７．８６ｍｍｏｌ）、ｃａｔ．ヨウ素及びエチルブロモアセテート（３）（１５．７ｇ、９４．８６ｍｍｏｌ）を室温

で同時に加え、８０℃で６時間還流した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を、珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、水（２５０ｍＬ）、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、エチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタノエート（４）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３２９．４０［Ｍ－ＯＨ］$^-$

【０４４６】

４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン酸（５）：

ＴＨＦ（２２．５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中のエチル４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタノエート（４）（４ｇ、１１．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１．２ｇ、２８．６５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン酸（５）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３１７．３１［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０４４７】

メチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサノエート（７）：

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタン酸（５）（５．０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（３．３ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２．３ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．８ｍＬ、３４．８ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノヘキサノエート（６）（３．３４ｇ、１５．０８ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷水（２×１００ｍＬ）、ブライン溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を石油エーテル中の８０％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサノエート（７）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４６．５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４４８】

（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサン酸（８）：

得られたＴＨＦ（２２．５ｍＬ）及び水（４ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサノエート（７）（６．５ｇ、１４．５７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（２．４４ｇ、５８．２９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、エチル１０％メタノール／ＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサン酸（８）を得た。ＴＬＣシステム：１０％メタノール／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４３２．５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

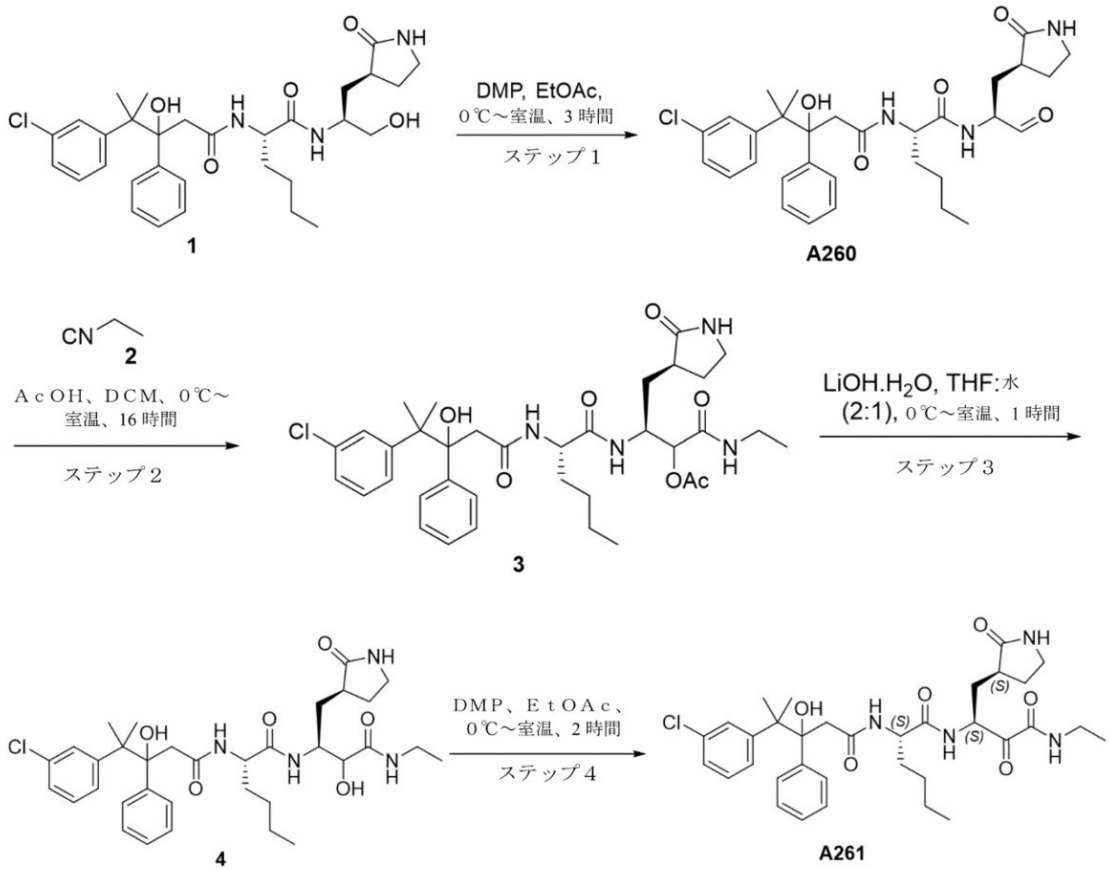
【０４４９】
メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）：
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサン酸（８）（２．７ｇ、６．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．８ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．２６ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３ｍＬ、１８．７８ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（２ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（８０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を１００％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６００．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５０】
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１０）：
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（９）（３ｇ、５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　$LiBH_4$（５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（４０ｍＬ）で０℃でクエンチし、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、ブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮し、１００％酢酸エチルを使用することによる順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１０）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５１】
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２６０）
酢酸エチル（１５ｍＬ）中に溶解した（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１０）（１．０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．４８ｇ、３．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。この化合物を、逆相カラムにより精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）

ヘキサンアミド（Ａ２６０）を得た。それから２５０ｍｇの材料を、逆相カラムクロマトグラフィーによって精製し、４０％ＡＣＮ／０．１％NH_4CO_3水溶液で溶出して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２６０）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５２】

実施例４４：化合物Ａ２６１の合成

【化５３】



（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２６０）：

酢酸エチル（３０ｍＬ）中に溶解した（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）ヘキサンアミド（１）（２．０ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４．４ｇ、１０．５０７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×４０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。この化合物を、逆相カラムにより精製して、１－（３－シクロプロピルフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２６０）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ

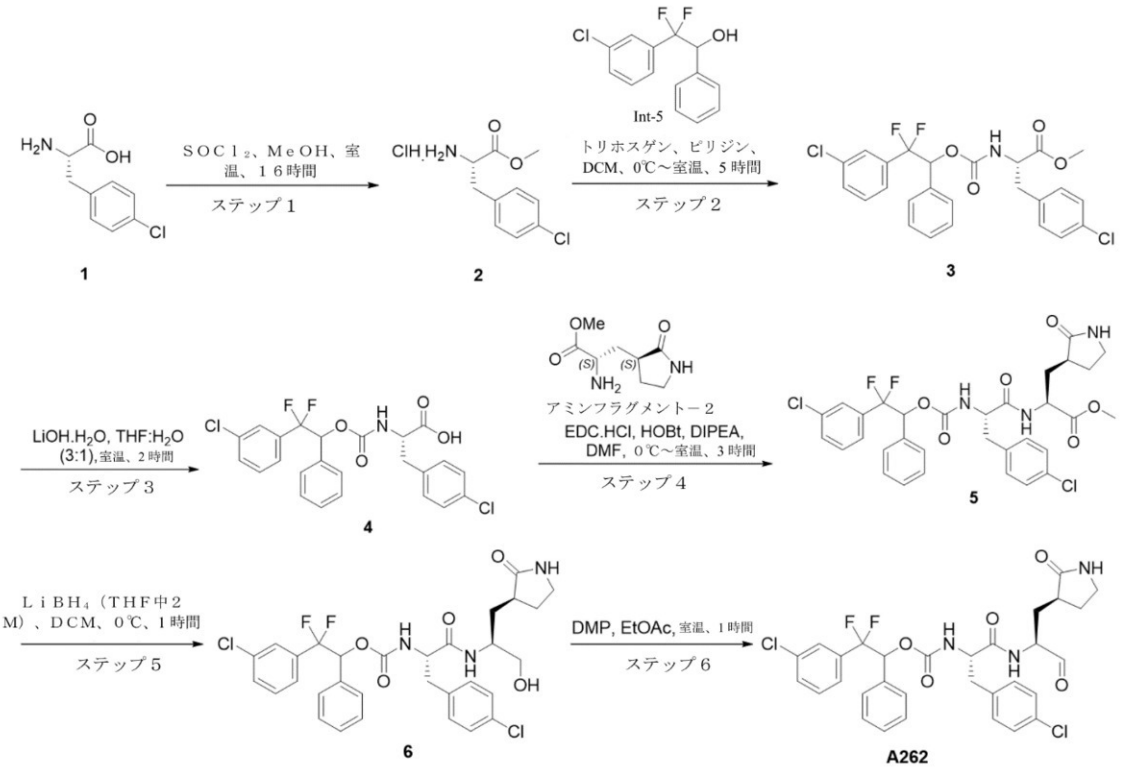
５７０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５３】
（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）ヘキサンアミド）－１－（エチルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）：
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の１－（３－シクロプロピルフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２６０）（０．６ｇ、１．０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（２）（８６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ（３ｍＬのＤＣＭ）を加え、続いて酢酸（０．１２ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。４時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残渣を、５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを使用して溶出することによる順相カラムクロマトグラフィーにより精製し、得られた固体をペンタン／ジエチルエーテルで粉砕して、（３Ｓ）－１－（シクロプロピルアミノ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（３－シクロプロピルフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）を得た。ＴＬＣシステム：酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６８５．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５４】
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（４）：
ＴＨＦ（４ｍＬ）、水（１ｍＬ）中の（３Ｓ）－１－（シクロプロピルアミノ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（３－シクロプロピルフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－４－メチルペンタンアミド）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（３）（０．５ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（６１ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（４）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４３．４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０４５５】
（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２６１）：
酢酸エチル（５ｍＬ）中に溶解した（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（４）（３５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（４７５ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を０℃で

加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、化合物を得た。残渣を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥで粉砕することにより精製して、（２Ｓ）－２－（４－（３－クロロフェニル）－３－ヒドロキシ－４－メチル－３－フェニルペンタンアミド）－Ｎ－（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）ヘキサンアミド（Ａ２６１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５６】

実施例４５：化合物Ａ２６２の合成

【化５４】



メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパノエート塩酸塩（ｉｎｔ－５）：

ＭｅＯＨ（９０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパン酸（１）（９．０ｇ、４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（１８ｍＬ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、材料をジエチエーテル（５０ｍＬ）で洗浄して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパノエート塩酸塩（２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５７】

メチル（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート（３）

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタン－１－オール（ｉｎｔ－７）（５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（３５ｍＬ、３体積）、続いてメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（４－クロロフェニル）プロパノエート塩酸塩（５．９ｇ、２７．９８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。これにトリホスゲン（５．５ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で５時間撹

拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を直接濃縮した。得られた残渣をＤＣＭで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣を、コンビフラッシュにより精製し、化合物を石油エーテル中の１０％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の３０％酢酸エチルＲｆ：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５８】

（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（４）：

ＴＨＦ（３４ｍＬ）及び水（１７ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート（２）（４ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（６５９ｍｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１００ｍＬ）ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロピオン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４９４．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４５９】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）：

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロピオン酸（４）（４ｇ、８．１１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．８ｇ、９．７３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０ｇ、９．７３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５．９ｍＬ、３２．４４ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｒ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２’）（２．６ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で３時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を氷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュＮＰにより精製し、化合物を４０％酢酸エチルで溶出して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６６２．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４６０】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（６）：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキ

シ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（３．０ｇ、５．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＢＨ$_4$（ＴＨＦ中に２Ｍ、４．５ｍＬ、９．０７ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、０℃で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮで溶出する逆相カラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４６１】

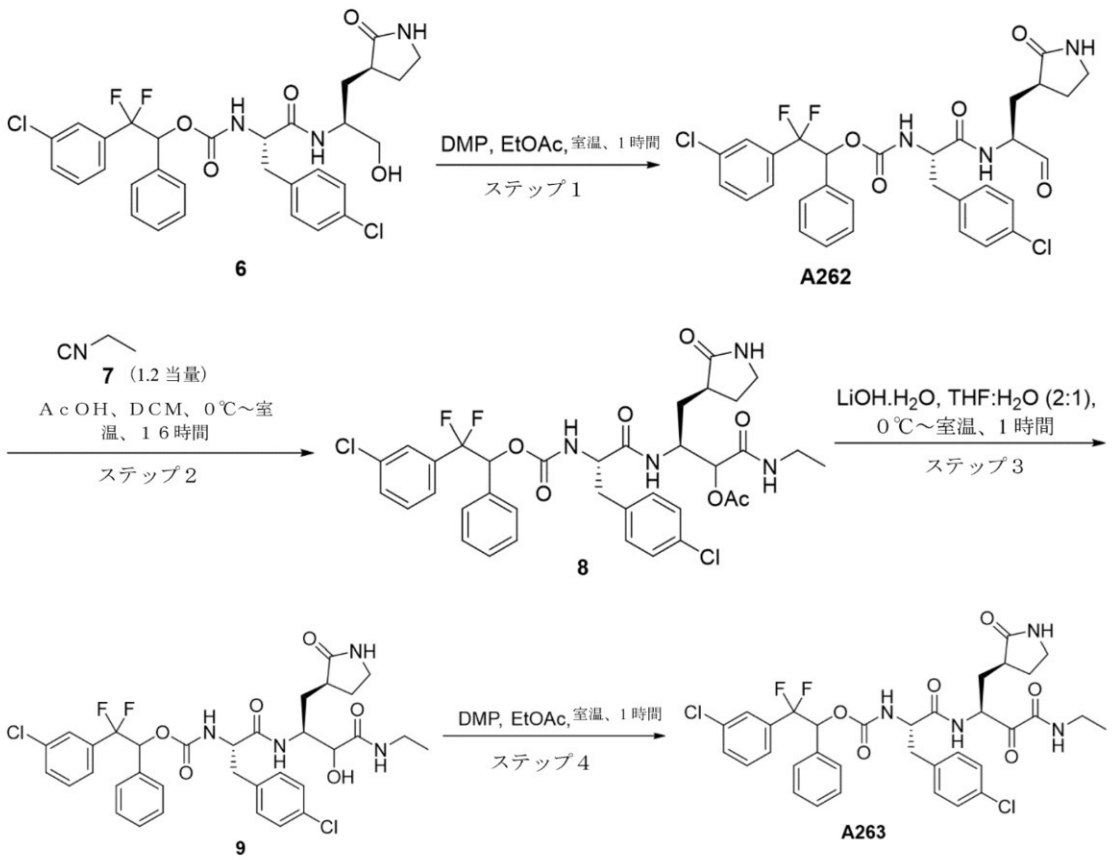
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６２）：

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）（２．０ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２．７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４６２】

実施例４６：化合物Ａ２６３の合成

【化５５】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６２）：

酢酸エチル（２０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）（２．０ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２．７ｇ、６．３ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発物質の完了後、反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％ＮＨ$_4$ＣＯ$_3$水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４６３】

（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－クロロベンジル）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（８）：

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６２）（８００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（７）（ＤＣＭ（２体積）中の溶液を加え、続いて酢酸（０．８ｍＬ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、溶出剤として水中の０．１％ＦＡ中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－クロロベンジル）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７４７．３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０４６４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（９）：

ＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（１．５ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－クロロベンジル）－１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（８）（２００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（２２．７ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９）を得た　ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０５．４［Ｍ＋Ｈ］＋

【０４６５】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６３）：

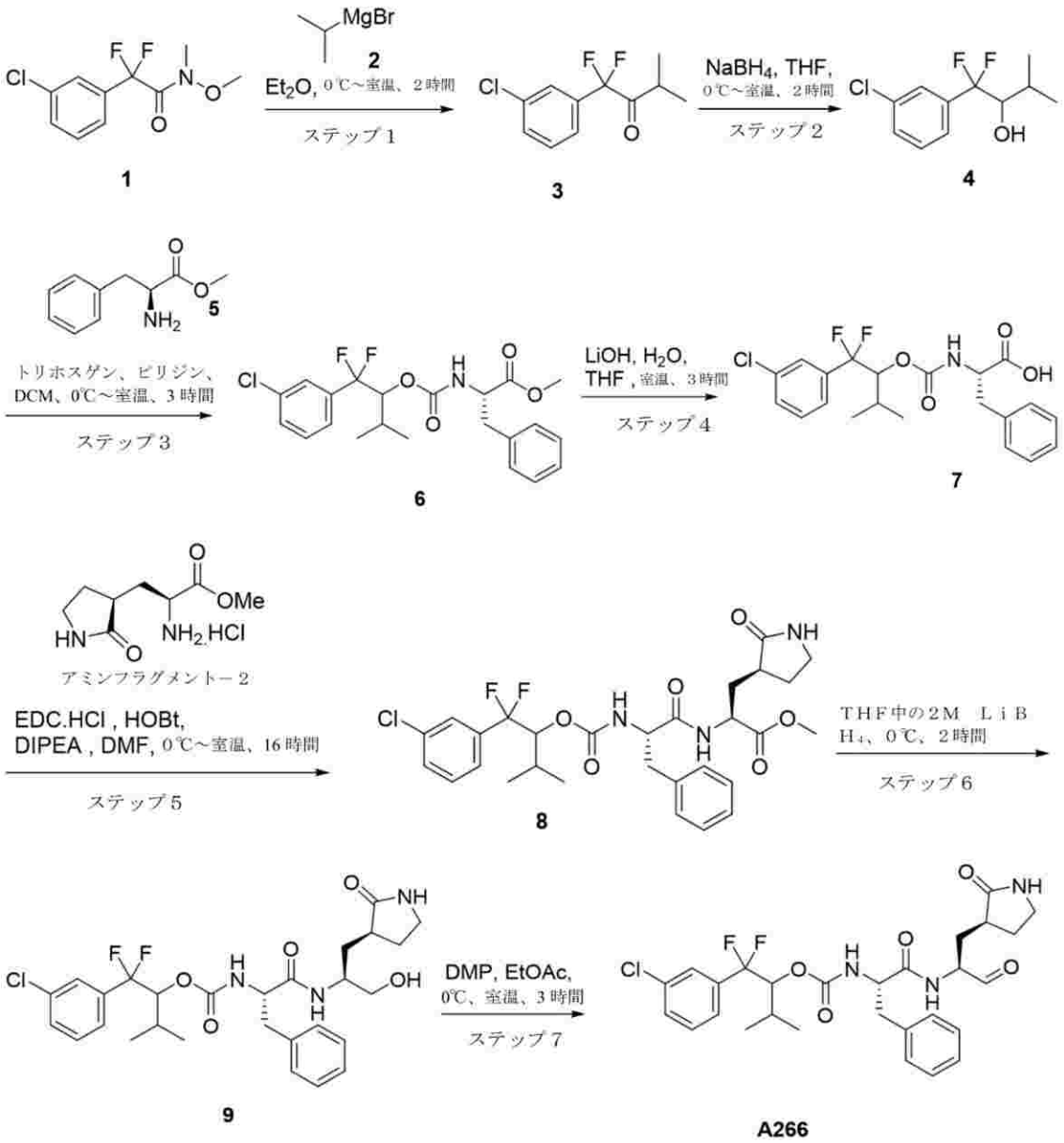
酢酸エチル（３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９）（１８０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２１６ｍｇ、０．５１１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ｎ－

ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（４－クロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２６３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０３．２［Ｍ＋Ｈ］＋

【０４６６】

実施例４７：化合物Ａ２６６の合成

【化５６】



１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オン（３）

ジエチルエーテル中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１）（５．０ｇ、２０．０６９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｉＰｒＭｇＣｌ（７７ｍＬ、１００．４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、酢酸エチル（２ｘ５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（１×５０ｍＬ）、ブライン溶液（１×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチル

ブタン－２－オン（３）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：イオン化なし

【０４６７】

１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オール（４）

ＴＨＦ（４５ｍＬ）中の１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オン（３）（４．５ｇ、１９．３９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（２．２ｇ、５８．１８９ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（４０ｍＬ）、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オール（４）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：イオン化なし

【０４６８】

メチル（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－オール（４）（３．０ｇ、１２．８２０ｍｍｏｌ）、メチルＬ－フェニルアラニネート（５）（６．０９２ｇ、２８．２０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（９ｍＬ、３体積）、続いてトリホスゲン（８．３０ｇ、２８．２０４ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、ヘキサン中の２０％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）を得た。ＴＬＣシステム：２０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４４０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４６９】

（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）

ＴＨＦ（３０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）中のメチル（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（６）（３．８ｇ、８．６５６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（６２３ｍｇ、２５．９６８ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。過剰のＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１ＮＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）を得た。ＴＬＣシステム：１００％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４０６．２［Ｍ－Ｆ］$^{+}$

【０４７０】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（７）（２．

５ｇ、５．８８２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．６９４ｇ、８．８２３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．１９１ｇ、８．８２３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．０６ｍＬ、１７．６４６ｍｍｏｌ）、及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（アミンフラグメント－２）（１．５６７ｇ、７．０５８ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物に水（１５０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、０．１％ＡＢＣ：アセトニトリル）により精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７１】

１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）

ＴＨＦ（２２ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（（１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３－フェニルプロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（８）（２．２ｇ、３．７０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiBH_4$（５．５ｍＬ、１１．１２９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、材料を得、これをジエチルエーテル（２５ｍＬ）により粉砕して、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７２】

１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６６）

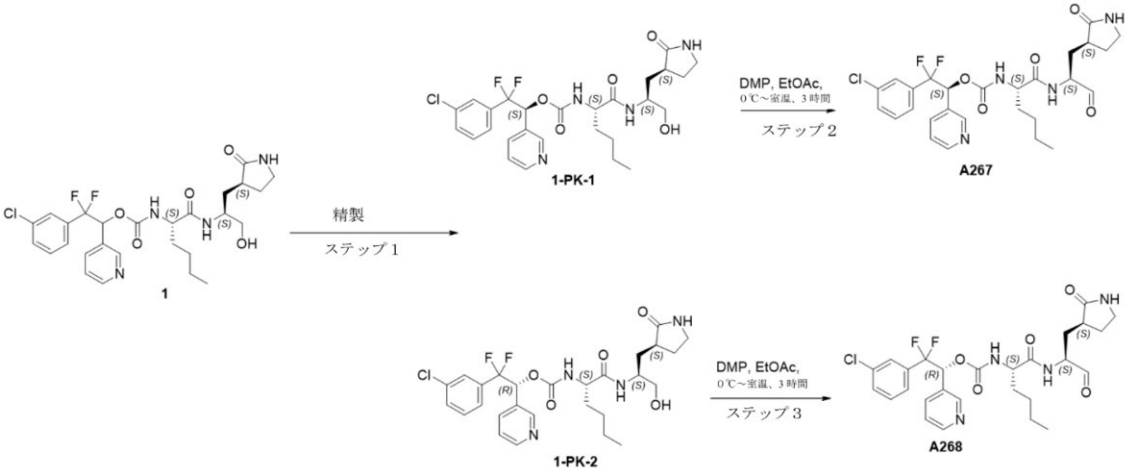
酢酸エチル（１０ｍＬ）中の１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）（５００ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．１ｇ、２．６５４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、材料を得、これを、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、０．１％ＡＢＣ：アセトニトリル）により精製して、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン２－イル）カルバメート（Ａ２６６）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ

ｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７３】

実施例４８：化合物Ａ２６７及びＡ２６８の合成

【化５７】



（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）

８００ｍｇの２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１）を、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水：アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣ）により精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７４】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６７）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（２５０ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５６３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、Et_2O：ペンタ

ン（１：１、１５ｍＬ）を使用して粉砕して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６７）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７５】

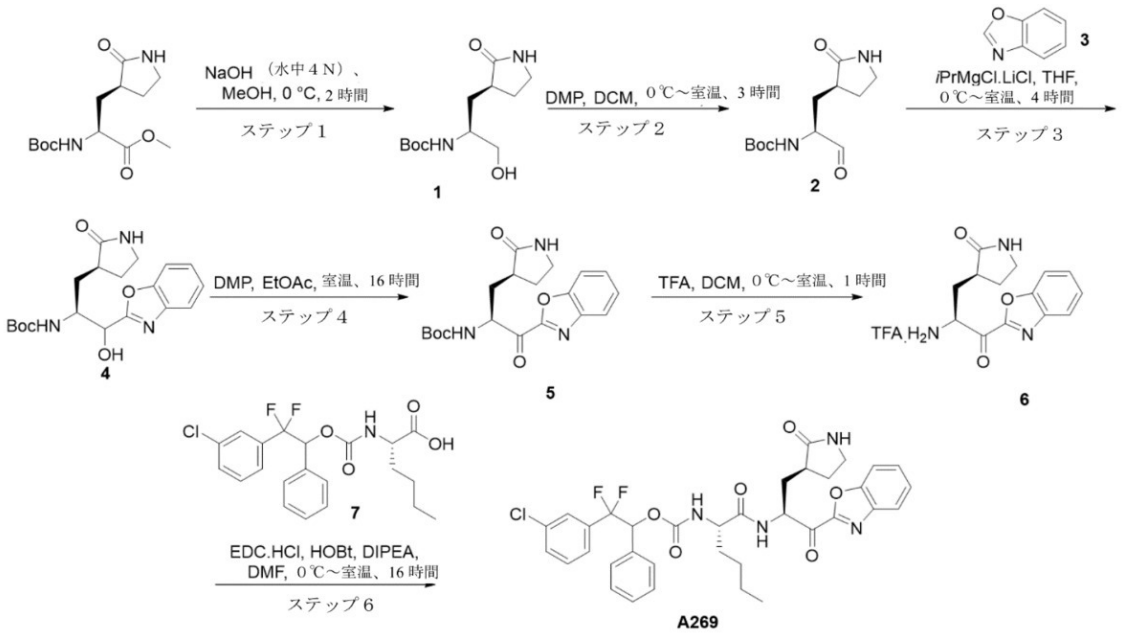
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６８）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）（２５０ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５６３ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、Ｅｔ$_2$Ｏ：ペンタン（１：１、１５ｍＬ）を使用して粉砕して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－（ピリジン－３－イル）エチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５６５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４７６】

実施例４９：化合物Ａ２６９の合成

【化５８】



ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１）：

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（１５ｇ、５

２．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＯＨ（８．３９、２６２．２３ｍｍｏｌ、８０ｍＬの水中に溶解した）を－１０℃で加え、内部温度を上昇させることなく滴加した。得られた反応混合物を－５℃で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣによってモニタリングした）、反応混合物を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を水（２００ｍＬ）で希釈し、０℃で１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し（ｐＨ約２まで）、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝２７１．１４［Ｍ－Ｈ）$^+$

【０４７７】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２）：

ＤＣＭ（１４０ｍＬ中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（１）（１４ｇ、５４．２６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＰ（３４．５１ｇ、８１．３９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加した）。得られた反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、（１０％Ｍ／ＤＣＭ）で洗浄した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム（３００ｍＬ）で洗浄し、飽和$NaHCO_{3溶液}$（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５

【０４７８】

ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）：

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のベンゾ［ｄ］オキサゾール（３）（６．９７ｇ、５８．５９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｉＰｒＭｇＣｌ．ＬｉＣｌ（ＴＨＦ中の１．３Ｍ、３６．０５ｍｌ、４６．８７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、２時間撹拌した。その後、この溶液をＴＨＦ（７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（２）（１．５ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）の溶液に０℃で加え、０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤としてＤＣＭ中の０～１０％ＭｅＯＨを使用したシリカゲル（１００～２００メッシュ）カラムクロマトグラフィーによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３７６．６１［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０４７９】

ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５）：

ＥｔＯＡｃ（２１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（２Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（４）（０．７５ｇ、２．００ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＭＰ（１．６９ｇ、４．００ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた反応混合物を

室温で１６時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、（１０％Ｍ／ＤＣＭ）で洗浄した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム（３００ｍＬ）で洗浄し、飽和ＮａＨＣＯ３（３００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で濃縮した。材料を、０～５０％（ＣＡＮ／水）を使用した逆相カラムによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝３９６．１７［Ｍ＋Ｎａ＋Ｈ）$^{+}$

【０４８０】

ＴＦＡ塩（６）としての（Ｓ）－３－（（Ｓ）－３－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－３－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）プロピル）ピロリジン－２－オン：

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５）（０．５ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を減圧下で完全に蒸留して、（Ｓ）－３－（（Ｓ）－３－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－３－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）プロピル）ピロリジン－２－オンをＴＦＡ塩（６）として得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２７４．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８１】

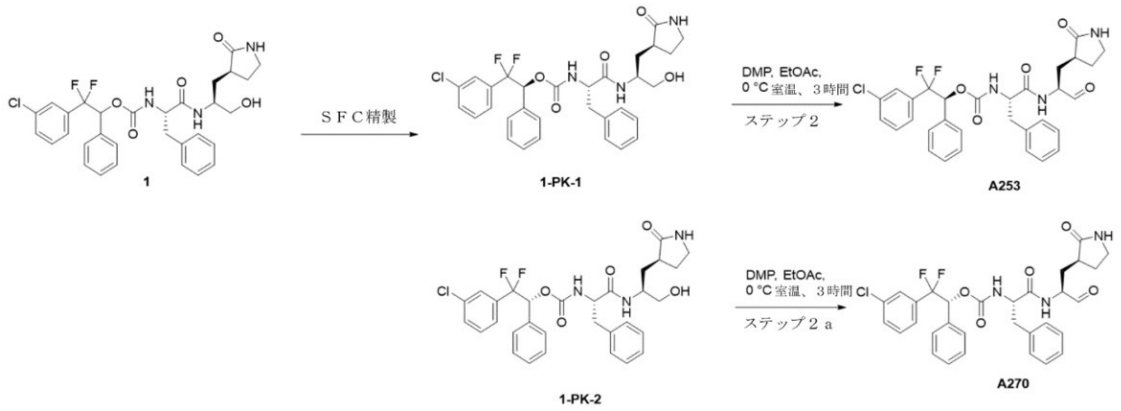
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６９）：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のＴＦＡ塩（６）（０．２５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）としての（Ｓ）－３－（（Ｓ）－３－（（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－３－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）プロピル）ピロリジン－２－オンの撹拌溶液に、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサン酸（０．２８ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（０．２５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．３７ｍＬ、２．０２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。得られた材料を、分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２６９）を得た。ＴＬＣシステム：石油エーテル中の８０％酢酸エチルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８２】

実施例５０：化合物Ａ２５３及びＡ２７０の合成

【化５９】



（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）

４００ｍｇの２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１）を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６００．３［Ｍ＋Ｈ］＋

【０４８３】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５３）

酢酸エチル（７ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（１４０ｍｇ、０．２３３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２９８ｍｇ、０．７００９ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（２×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×２５ｍＬ）、及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。材料を、ｎ－ペンタン／Ｅｔ$_2$Ｏにより粉砕して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５３

）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９８．２［Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４８４】

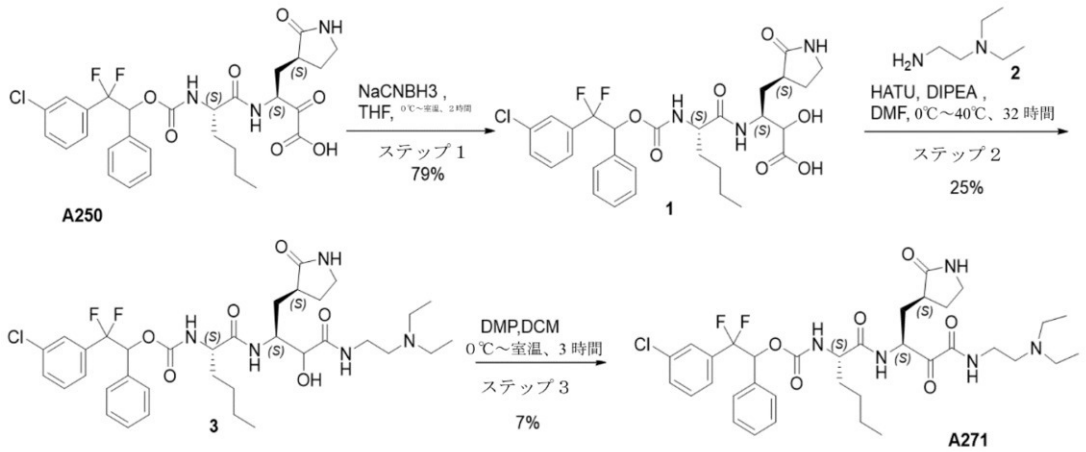
（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７０）

酢酸エチル（６．５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）（１３０ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２７６ｍｇ、０．６５１ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、反応混合物を、珪藻土のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液層を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（２×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（２×２５ｍＬ）、及びブライン（２×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、化合物を得た。材料を、ｎ－ペンタン／Ｅｔ$_2$Ｏにより粉砕して、（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７０）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９８．３［Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４８５】

実施例５１：化合物Ａ２７１の合成

【化６０】



（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－ヒドロキシ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸（１）

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸（Ａ２５０、１ｇ、１．６４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＮａＣＮＢＨ$_3$（２．４６６ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。この材料をｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフル

オロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－ヒドロキシ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸（１）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１５％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８６】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－２－ヒドロキシ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン酸（１）（５００ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４６７ｍｇ、１．２２９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４３ｍＬ、２．４５ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジエチルエタン－１，２－ジアミン（２）（１１５ｍｇ、０．９８３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、４０℃で３２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×１０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して材料を得、これを、アセトニトリル中の水中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１５％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８７】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート－Ａ２７１

ＤＣＭ（７．５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）（１５０ｍｇ　０．２１２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１３４ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによる反応の完了後、反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和$Na_2S_2O_3$（２×２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（２×２０ｍＬ）、及びブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して材料を得、これを、分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（（２－（ジエチルアミノ）エチル）アミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２７１）を得た。

【０４８８】

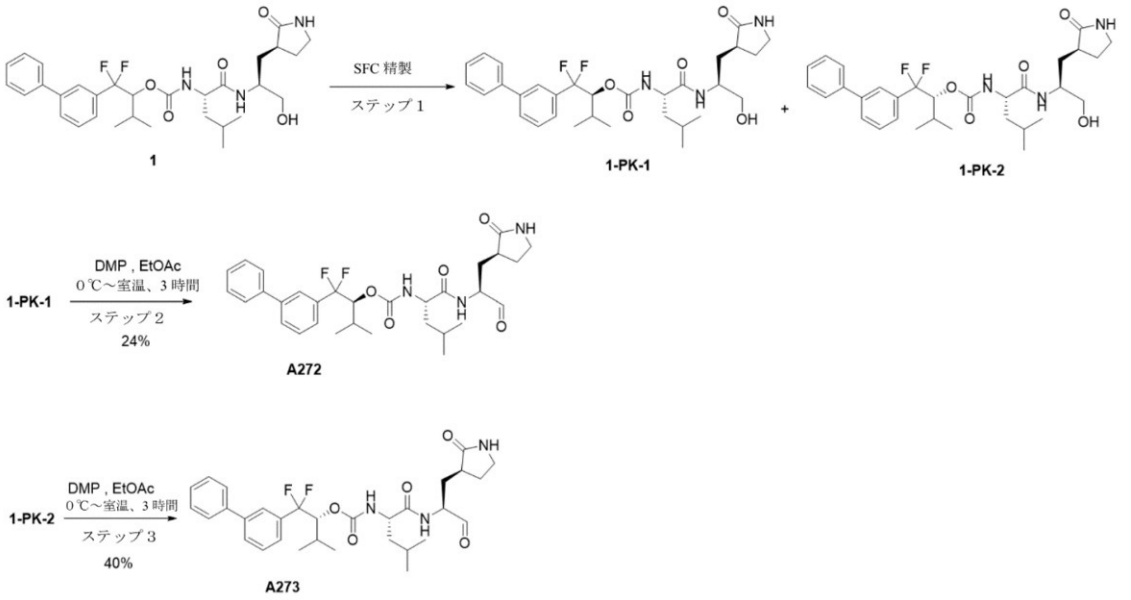
分取ＨＰＬＣ条件：カラム／寸法Ｘ　ＢＲＩＤＧＥ　ＰＨＥＮＹＬ－（１９＊２５０、５μｍ）移動相Ａ：水中の１０ＭＭ　ＡＢＣ；移動相Ｂ：ＡＣＮ／ＭｅＯＨ（８０：２０）中の５ＭＭ　ＡＢＣ　勾配（時間／％Ｂ）０／３０、１／３０、１５／６５、１９／６５、１９．０５／９８、２４／９８、２４．０５／３０、２７／３０。流量：１６ｍＬ／分；溶解度：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋水。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％

メタノールＲｆ：０．４　ＬＣ－ＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４８９】

実施例５２：化合物Ａ２７２及びＡ２７３の合成

【化６１】



（Ｓ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）

２．５ｇ（１）の１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（１．２ｇ、２．０９１７ｍｍｏｌ、５０％収率）及び（Ｒ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７４．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４９０】

（Ｓ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７２）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ

）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（５００ｍｇ、０．８７１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（７３９．３４ｍｇ、１．７４３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応後、珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得た。得られた化合物を、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水：アセトニトリル中の０．１％重炭酸アンモニウムを使用して精製して、（Ｓ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９１】

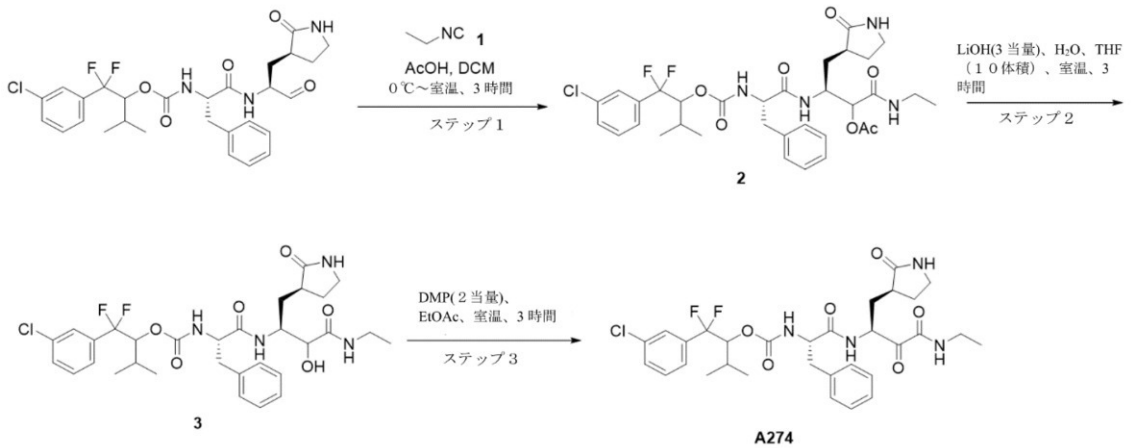
（Ｒ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７３）

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）（５００ｍｇ、０．８７１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（７３９．３４ｍｇ、１．７４３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。懸濁液を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得た。得られた化合物を、コンビフラッシュ（Ｃ－１８、水：アセトニトリル中の０．１％重炭酸アンモニウムにより精製して、（Ｒ）－１－（［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９２】

実施例５３：化合物Ａ２７４の合成

【化６２】



（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－１３－（（３－クロロフェニル）ジフルオロメチル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（２）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２６６）（１５０ｍｇ、０．２４８７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、エチルイソシアニド（１）（７ｍＬ、４Ｖ）を０℃で連続して加え、続いて酢酸（０．０４ｍＬ、０．７４６２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和$NaHCO_3$（３×１０ｍＬ）溶液、続いてブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－１３－（（３－クロロフェニル）ジフルオロメチル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９３】

１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）

ＴＨＦ（１．６ｍＬ）、水（１．６ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－１３－（（３－クロロフェニル）ジフルオロメチル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（２）１６０ｍｇ、０．２２２８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（２８ｍｇ、０．６６８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３７．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０４９４】

１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７４）

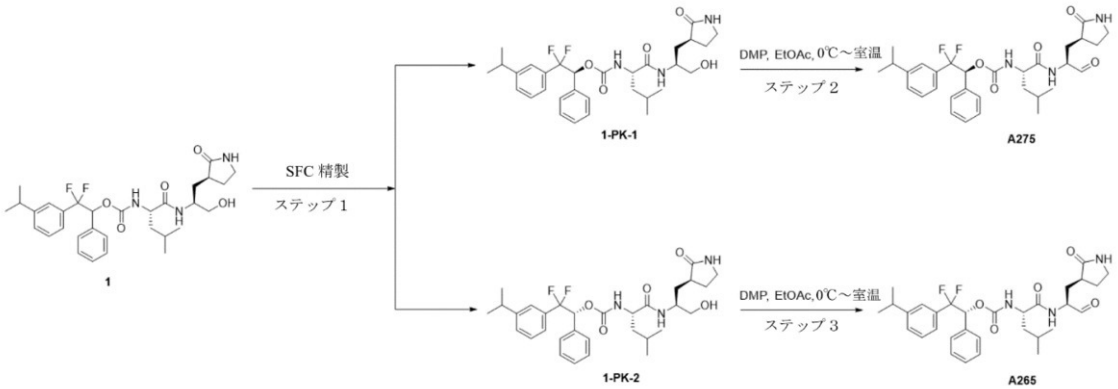
酢酸エチル（７．５ｍＬ）中の１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（３）（１５０ｍｇ、０．２２１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２８２ｍｇ、０．６６５６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。ＴＬＣによる反応の完了後、懸濁液を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液層を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２５ｍＬ）で洗浄し、続いて飽

和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２５ｍＬ）、及びブライン（３×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮して、材料を得、これを、Ｅｔ$_2$Ｏ：ペンタンを使用して粉砕して、１－（３－クロロフェニル）－１，１－ジフルオロ－３－メチルブタン－２－イル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６３５．３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０４９５】

実施例５４：化合物Ａ２７５及びＡ２６５の合成

【化６３】



（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）：

　０．６ｇの２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１）を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９６】

（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７５）：

　酢酸エチル（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－

オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－１）（１８０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（０．２ｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、珪藻土のパッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ－１８）及び水中の１％重炭酸アンモニウム中の５５％のＡＣＮにより精製して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９７】

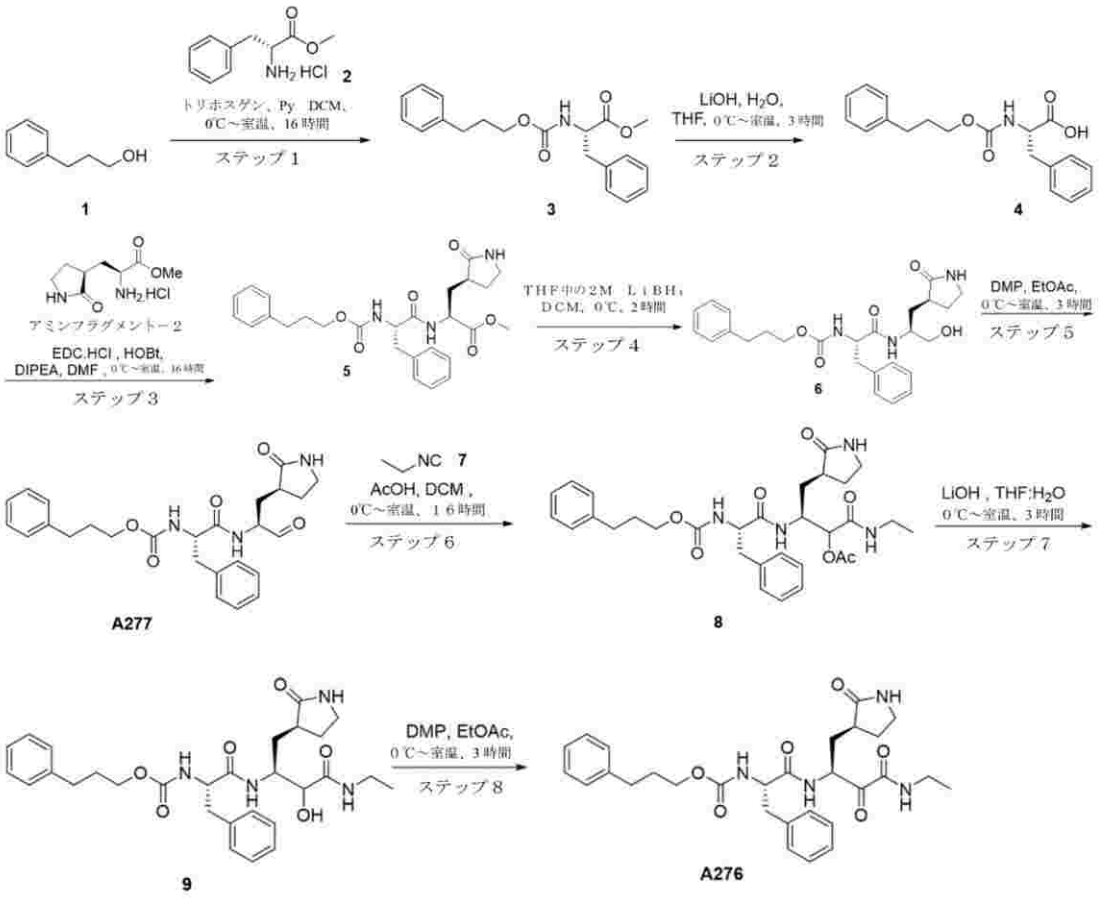
（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）：

酢酸エチル（２ｍＬ）中の（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１－ＰＫ－２）（１７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１８９ｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、珪藻土のパッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ－１８）及び水中の１％重炭酸アンモニウム中の５５％のＡＣＮにより精製して、（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－イソプロピルフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２６５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０４９８】

実施例５５：化合物Ａ２７６及びＡ２７７の合成

【化６４】



メチル（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（３）

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の３－フェニルプロパン１－オール（１）（５ｇ、３６．７１３ｍｍｏｌ）、メチルＳ－フェニルアラニネート塩酸塩（８．５ｇ、４４．０５５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（１５ｍＬ、３体積）、続いてトリホスゲン（５．４ｇ、１８．３５ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、１ＮＨＣｌ水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、次いでＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出し、ブライン（１×５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料を、ヘキサン中の５％酢酸エチルで溶出することによるシリカゲル（２３０～４００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（３）を得た。ＴＬＣシステム：１０％酢酸エチル／石油エーテルＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３４２．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４９９】

（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（４）

ＴＨＦ（４０ｍＬ）、水（１０ｍＬ）中のメチル（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニネート（３）（５ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（７０１ｍｇ、２９．２９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を水（５０ｍＬ）ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（４）を得た。ＴＬＣシステム：１００％ＥｔＯＡｃ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　３２８．４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５００】

メチル（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－３－

フェニル－２－（（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）プロパノエート（５）

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン（４）（２ｇ、６．１０９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．７５ｇ、９．１６３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．２３ｇ、９．１６３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．１ｍＬ、１８．３２７ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（１．６３ｇ、７．３３０ｍｍｏｌ）を０℃で同時に加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、化合物を得た。残渣をシリカゲル（２３０～４００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－３－フェニル－２－（（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝４９６．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５０１】

３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（６）

ジクロロメタン（１５ｍＬ）中のメチル（Ｓ）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）－２－（（Ｓ）－３－フェニル－２－（（（３－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパンアミド）プロパノエート（５）（１ｇ、２．０１７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＴＨＦ中の２Ｍ　ＬｉＢＨ$_4$（２．０ｍＬ、４．０３５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５０２】

３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７７）

酢酸エチル（５ｍＬ）中の３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（６）（１００ｍｇ、２．１４７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１４０ｍｇ、２．５７７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）で希釈し、珪藻土ベッドを通して濾過した。濾液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、この材料を、水：アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーにより精製して、３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７７）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　４６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５０３】

（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１５－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７７）（２５０ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＡｃＯＨ（０．２ｍＬ、１．６１０ｍｍｏｌ）、イソシアノシクロプロパン（６０ｍｇ、１．０７２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタン（１０ｍＬ）で希釈し、水（１５ｍＬ）及びブライン（１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１５－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５８１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０４】

３－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）

ＴＨＦ：H_2O（３ｍＬ：１ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－９－ベンジル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１５－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）（２９０ｍｇ、０．４９９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（１８ｍｇ、０．７４９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得た。この材料を、水：アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーによって精製して、純粋な３－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５３９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０５】

３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７６）

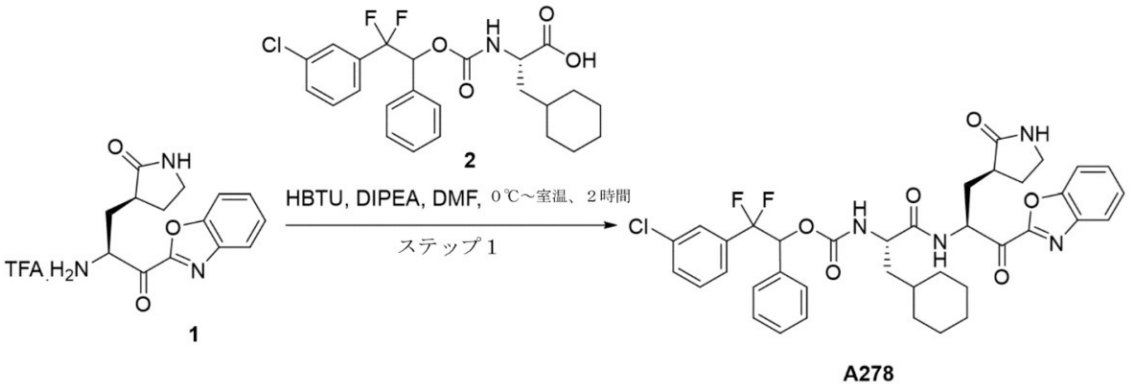
酢酸エチル（５ｍＬ）中の３－フェニルプロピル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（９）（１００ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１５７ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で洗浄し、濾液をｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。この化合物を、水：アセトニトリル中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーによって精製して、３－フェニルプロピル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７６）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）

：ｍ／ｚ　５３７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５０６】

実施例５６：化合物Ａ２７８の合成

【化６５】



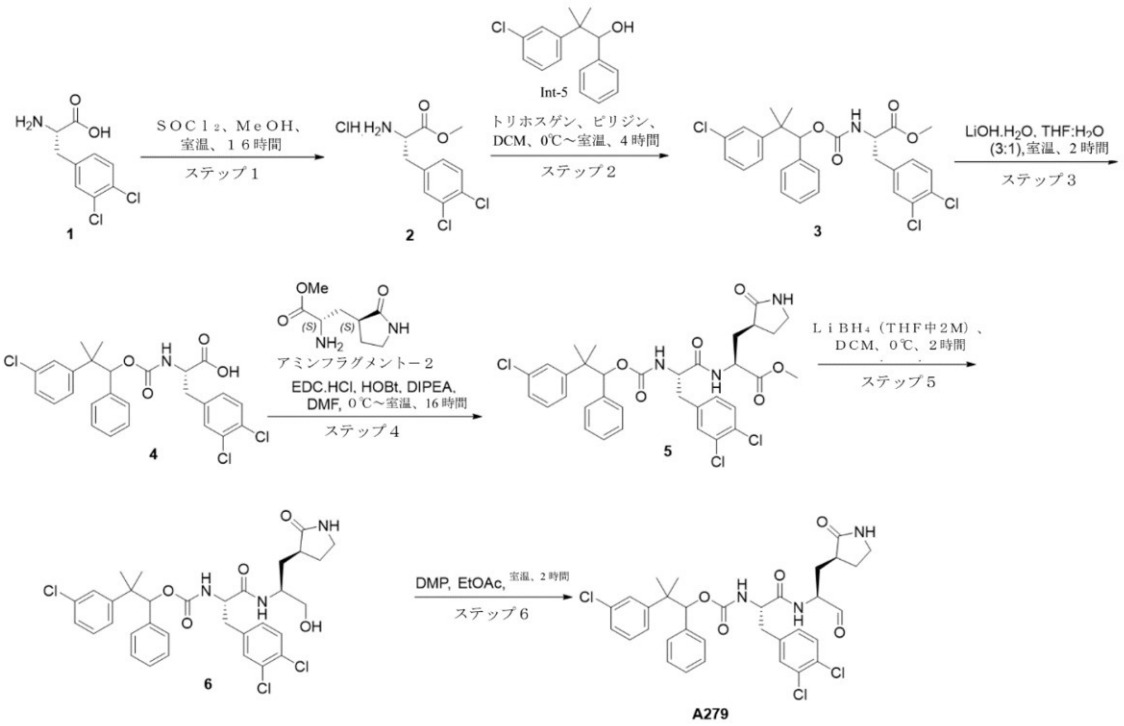
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７８）：

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（ＴＦＡ塩）（１）としての（Ｓ）－３－（（Ｓ）－３－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－３－オキソ－２－（（２，２，２－トリフルオロアセチル）－ｌ４－アザネイル）プロピル）ピロリジン－２－オン（０．１４ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－シクロヘキシルプロパン酸（０．１７６ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、ＨＢＴＵ（０．１４３ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（０．６２ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応の完了後（ＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした）、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、減圧下で濃縮した。得られた材料を、分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－（ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イル）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－３－シクロヘキシル－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７８）を得た。ＴＬＣシステム：８０％ＥＡ／石油エーテルＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７２１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５０７】

実施例５７：化合物Ａ２７９の合成

【化６６】



メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパノエート塩酸塩（２）：

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパン酸（１）（５．０ｇ、２１．４５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＳＯＣｌ$_2$（４．６７ｍＬ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパノエート塩酸塩（２）を得た。ＴＬＣシステム：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　２４７．９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５０８】

メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパノエート（３）：

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロパン－１－オール（Ｉｎｔ－５）（３．０ｇ、１１．５３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ピリジン（９ｍＬ、１１５．３８ｍｍｏｌ）、及びＣｐｄ－２（３．９ｇ、１３．８４ｍｍｏｌ）、続いてトリホスゲン（２．７３ｇ、９．２２ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。材料をシリカゲル（２３０～４００メッシュ）カラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパノエート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ヘキサン中の１０％酢酸エチルＲｆ：０．５５

【０５０９】

（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパン酸（４）：

ＴＨＦ（２０ｍＬ）及び水（７ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロ

ロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパノエート（３）（２．９ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（０．３４ｇ、８．１６ｍｍｏｌ）を室温で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。ＴＨＦを減圧下で蒸留し、化合物を、１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約２まで酸性化し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパン酸（４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５１８．２６［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０５１０】

メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）：

ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパン酸（４）（２．５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＥＤＣ．ＨＣｌ（１．３８ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（０．９７２ｇ　７．２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．５ｍＬ、１４．４ｍｍｏｌ）及びメチル（Ｓ）－２－アミノ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート塩酸塩（アミンフラグメント－２）（１．２８ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物を氷水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、シリカゲル（２３０～４００メッシュ）を使用してカラムクロマトグラフィーにより精製して、メチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロポキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）を得た。ＴＬＣシステム：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ＝６８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１１】

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）：

ＴＨＦ（２３ｍＬ）中のメチル（２Ｓ）－２－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）プロパンアミド）－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパノエート（５）（２．３ｇ、３．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiBH_4$（ＴＨＦ中に２Ｍ、３．３４ｍＬ、６．６９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、０℃で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、水中の０．１％ＦＡ中の６０％ＡＣＮで溶出する逆相カラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．３５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１２】

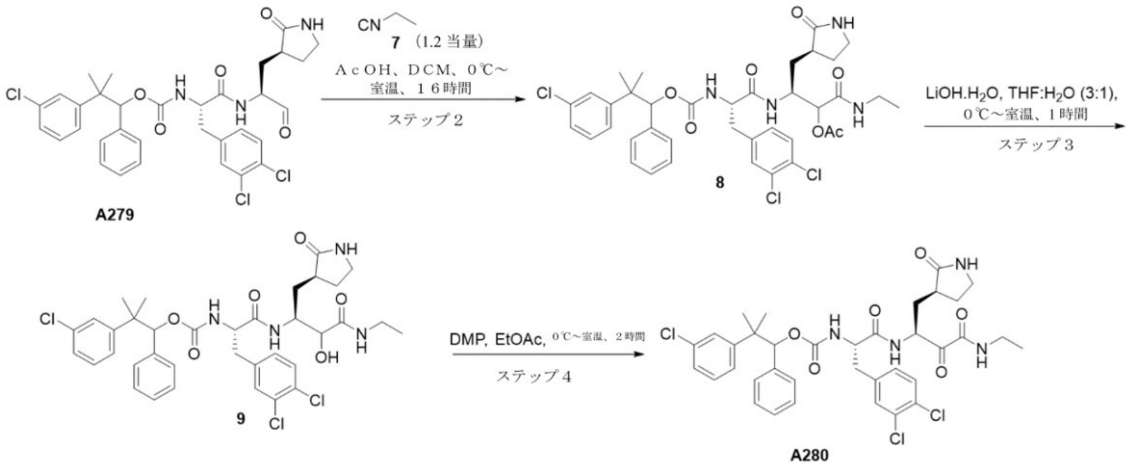
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７９）：

酢酸エチル（４ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６）（４００ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３８６ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の６０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１３】

実施例５８：化合物Ａ２８０の合成

【化６７】



（６Ｓ，９Ｓ）－１４－（３－クロロフェニル）－９－（３，４－ジクロロベンジル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１３－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）：

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２７９）（０．６ｇ、０．９１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノエタン（７）（１５０ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．２２ｍＬ、３．６５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。出発材料の完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、溶出剤として水中の０．１％ＦＡ中の６０％ＡＣＮを使用し

た逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（６Ｓ，９Ｓ）－１４－（３－クロロフェニル）－９－（３，４－ジクロロベンジル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１３－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７７３．４２［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５１４】

２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９）：

ＴＨＦ（３ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－１４－（３－クロロフェニル）－９－（３，４－ジクロロベンジル）－１４－メチル－４，８，１１－トリオキソ－６－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－１３－フェニル－１２－オキサ－３，７，１０－トリアザペンタデカン－５－イルアセテート（８）（４００ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（３２．６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７３１．６［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５１５】

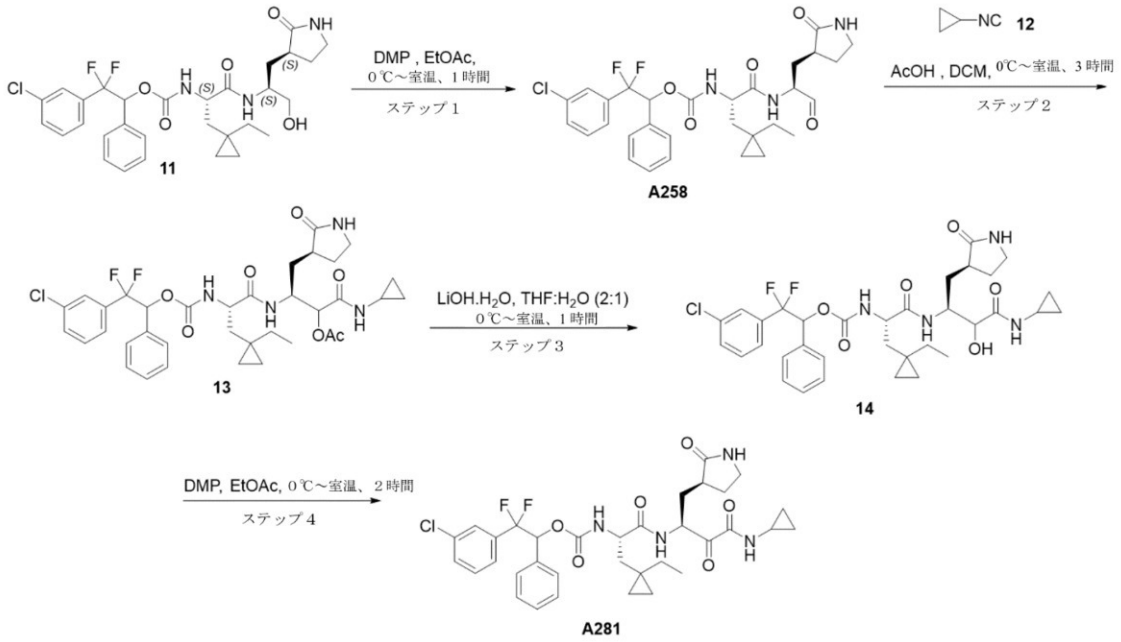
２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２８０）：

酢酸エチル（２．５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（２Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（９）（２３０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２－メチル－１－フェニルプロピル（（Ｓ）－３－（３，４－ジクロロフェニル）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２８０）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．６５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７２９．２［Ｍ＋Ｈ］＋

【０５１６】

実施例５９：化合物Ａ２８１の合成

【化６８】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５８）：

酢酸エチル（５．８ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１１）（５８０ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（８３０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと滴加し、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５８）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲ$_f$：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５１７】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）：

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２５８）（５００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸（１５２．７ｍｇ　２．５４ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルイソシアニド（１２）（１７０．５ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反

応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈し、水（３×４０ｍＬ）、ブライン溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７１７．６３［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０５１８】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）：

ＴＨＦ（２ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）プロパンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１３）（３３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（２９ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、水（３０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７５．５８［Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０５１９】

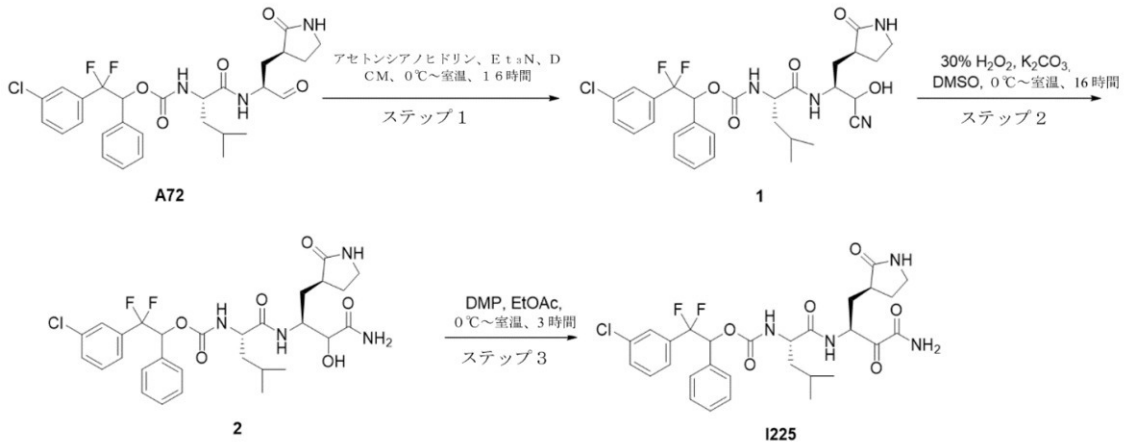
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２８１）：

酢酸エチル（３ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（１４）（３００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３７７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で２時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、方解石パッドを通して濾過した。得られた濾液を、飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた化合物を、ｎ－ペンタン／ＤＥＥによる粉砕により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－３－（１－エチルシクロプロピル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（Ａ２８１）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２０】

実施例６０：中間体Ｉ２２５の合成

【化６９】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ７２）（４２０ｍｇ、７．４４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトンシアノヒドリン（０．４２ｍＬ、１体積）、Et_3N（０．４２ｍＬ、１体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。これをｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．６　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９１．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２１】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１）３００ｍｇ、５．０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（９０ｍｇ、７．６１４ｍｍｏｌ）、続いて３０％H_2O_2（０．８ｍＬ、２体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得、これをｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを

得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０９．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５２２】

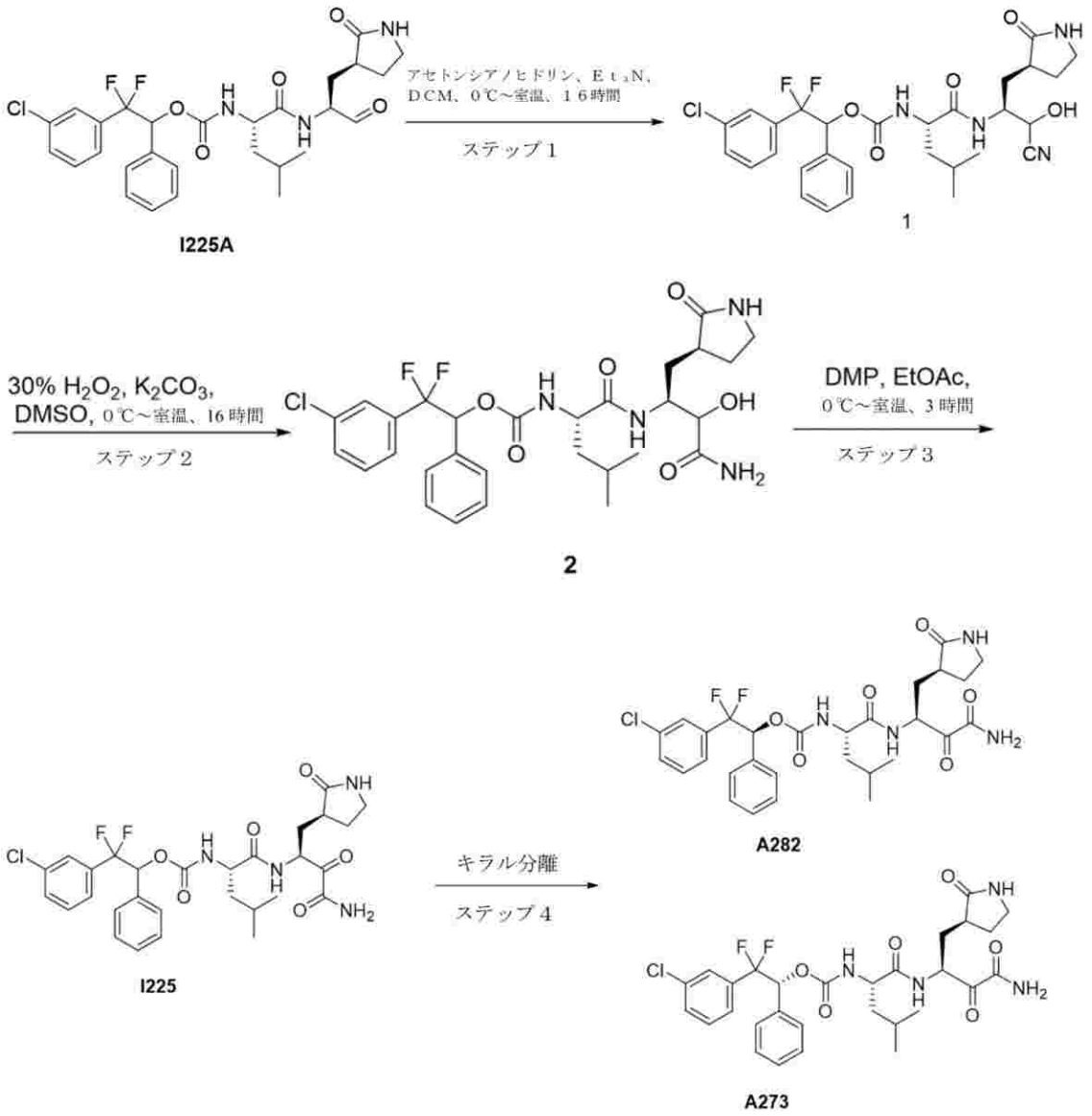
２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（２）（２５０ｍｇ、４．１０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（５２２ｍｇ、１．２３１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した反応の進行をＴＬＣ及びＬＣ－ＭＳによってモニタリングした。反応混合物を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、緩衝液としてアセトニトリル中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ｉ２２５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５２３】

実施例６１：化合物Ａ２８２及びＡ２７３の合成

【化７０】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－４－メチル－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ペンタン－２－イル）カルバメート（Ｉ２２５Ａ）（１．０ｇ、１．７７６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、アセトンシアノヒドリン（１ｍＬ、１体積）、Et_3N（１ｍＬ、１体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）で希釈し、水（２×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、生成物を得た。この材料をｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５９１．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（２）ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－１－シアノ－１－ヒドロキシ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（１）１．０ｇ、１．６９４９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（３５０ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を加え、続いて３０％H_2O_2（４ｍＬ、４体積）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１５ｍＬ）、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、材料を得た。この材料をｎ－ペンタン（１５ｍＬ）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメートを得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０９．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２５】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート

酢酸エチル（１４ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－アミノ－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（２）（７００ｍｇ、１．１５１３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．４６ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。懸濁液を珪藻土ベッドを通して濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を飽和Ｈｙｐｏ溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、飽和$NaHCO_3$溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×１５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、緩衝液としてアセトニトリル中の０．１％ＡＢＣを使用することによる逆相クロマトグラフィーにより精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ｉ２２５）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５２６】

（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２８２）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７３）

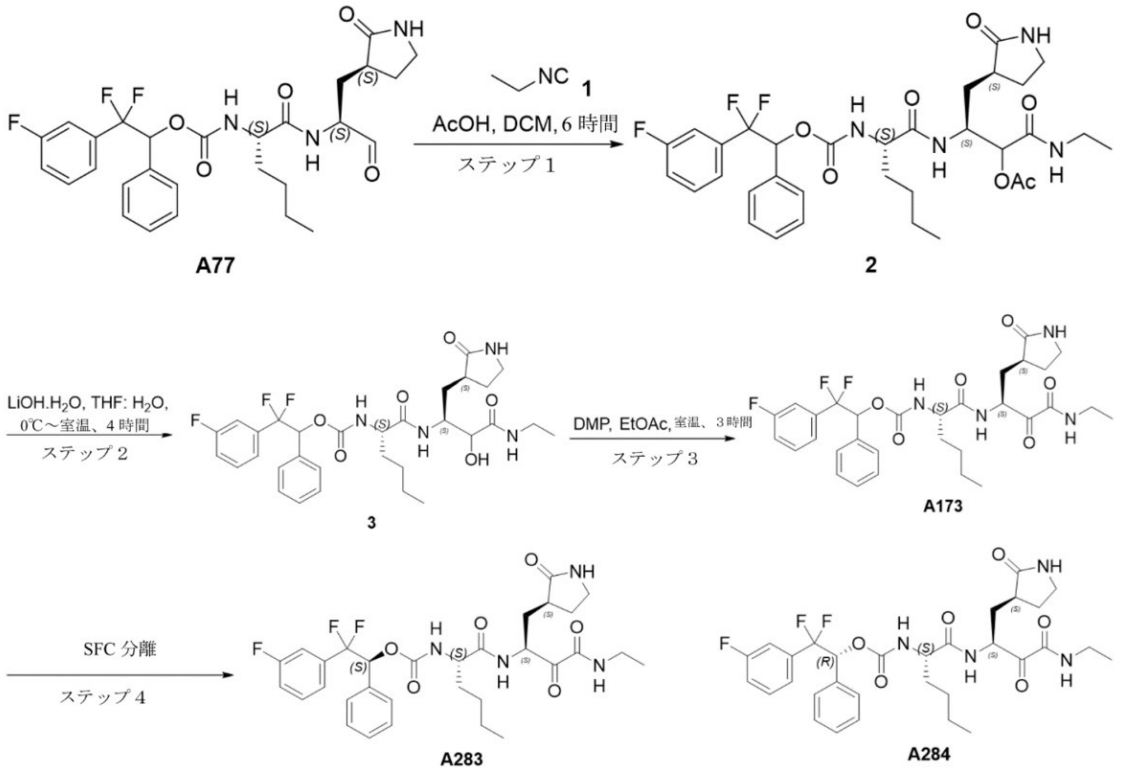
中間体Ｉ２２５を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イ

ル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２８２）（１５０ｍｇ、０．２４７５ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－アミノ－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－４－メチル－１－オキソペンタン－２－イル）カルバメート（Ａ２７３）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールＲｆ：０．３　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５２７】

実施例６２：化合物Ａ２８３及びＡ２８４の合成

【化７１】



（６Ｓ，９Ｓ）－６－ブチル－１，１－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）：

ＤＣＭ（３７ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ７７）（３．７ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＤＣＭ（１７ｍＬ）中のイソシアノエタン（１）（１．１ｇ、２０．２８ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（１．６２ｍＬ、２７．０５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（２×４０ｍＬ）で洗浄し、続いてブライン（１×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。得られた材料を、逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、０．１％重炭酸アンモニウム水溶液中の４０％のＡＣＮで溶出して、（６Ｓ，９Ｓ）－６－ブチル－１，１－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．２　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６６３．４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

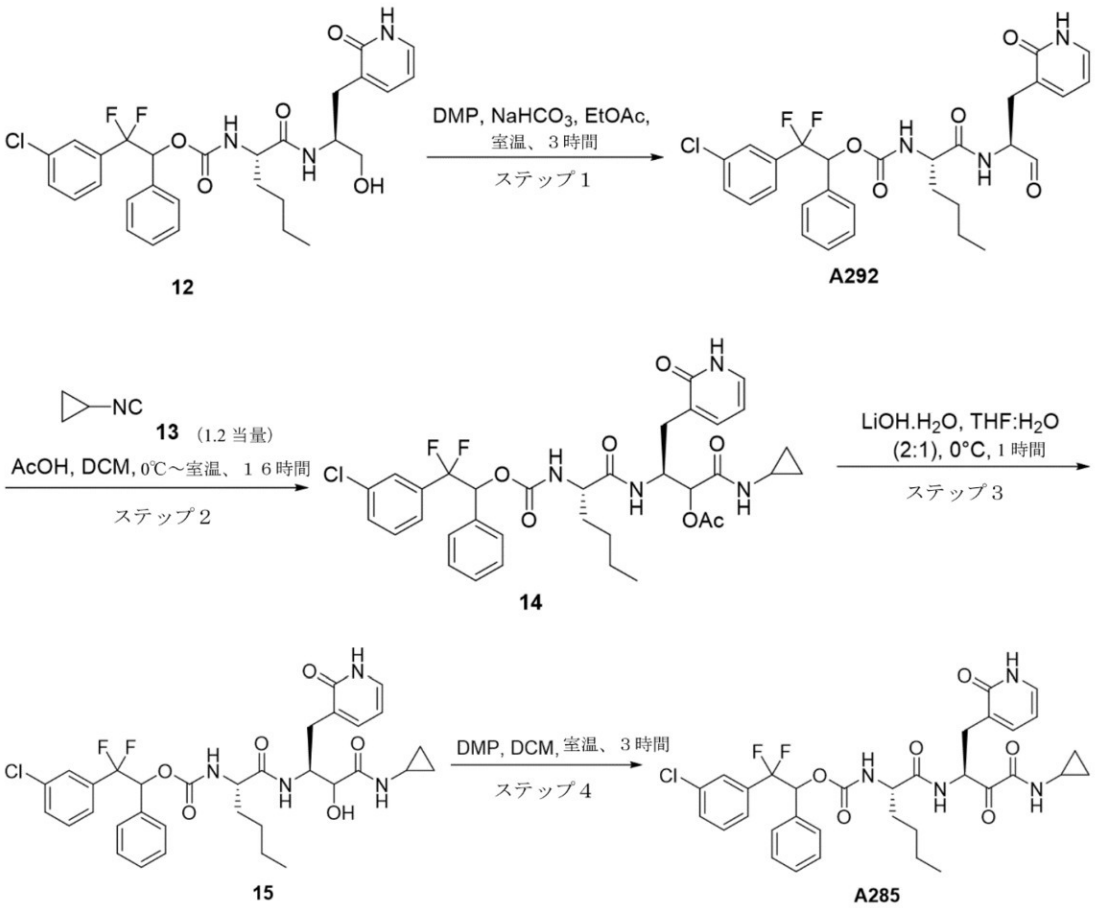
【０５２８】
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）：
ＴＨＦ（２０ｍＬ）、水（２ｍＬ）中の（６Ｓ，９Ｓ）－６－ブチル－１，１－ジフルオロ－１－（３－フルオロフェニル）－４，７，１１－トリオキソ－９－（（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）メチル）－２－フェニル－３－オキサ－５，８，１２－トリアザテトラデカン－１０－イルアセテート（２）（２ｇ、３．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１９０ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の５％メタノールＲｆ：０．１　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６２１．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５２９】
２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１７３）：
酢酸エチル（１０ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（３）（１ｇ、１．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（１．３６ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、ベッドを酢酸エチル（３０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液をｈｙｐｏ溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和ＮａＨＣO_3水溶液（３×２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、材料を得、これを、逆相精製及び０．１％ギ酸水溶液中の５０％ＡＣＮにより精製して、２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ１７３）を得た。ＴＬＣシステム：ジクロロメタン中の１０％メタノールＲｆ：０．４　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１９．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０５３０】
（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８３）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８４）：
６００ｍｇの２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン

－２－イル）カルバメート（Ａ１７３）を、キラルＳＦＣによって精製して、（Ｓ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８３）及び（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－２－（３－フルオロフェニル）－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（エチルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（（Ｓ）－２－オキソピロリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８４）を得た。ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０５３１】

実施例６３：化合物Ａ２８５の合成

【化７２】



２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２９２）：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１２）（５００ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$NaHCO_3$（１４６ｍｇ、１．７３９ｍｍｏｌ）及びデス－マーチンペルヨージナン（７３７ｍｇ、１．７３９ｍｍｏｌ）をゆっくりと０℃で滴加し、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無

水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、ＤＥＥ／ペンタン（５０％）で粉砕して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２９２）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　５７４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３２】

（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１４）：

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－オキソ－１－（（（Ｓ）－１－オキソ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）プロパン－２－イル）アミノ）ヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２９２）（５００ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、イソシアノシクロプロパン（１３）（０．５ｇ、７．８５ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．４７ｍＬ、７．８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。１６時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残渣を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）によって精製して、（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１４）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　７０１．６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３３】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１５）：

ＴＨＦ（３．０ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（（２Ｓ）－２－（（（２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエトキシ）カルボニル）アミノ）ヘキサンアミド）－１－（シクロプロピルアミノ）－１－オキソ－４－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イルアセテート（１４）（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$LiOH.H_2O$（２６．９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を０℃で加え、同じ温度で１時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ及びＬＣＭＳによってモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１５）を得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５９．６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０５３４】

２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８５）：

ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中の２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（２Ｓ）－１－（（（２Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３－ヒドロキシ－４－オキソ－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（１５）（２５０ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（３２２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣによってモニタリングした。反応混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、珪藻土パッドを通して濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて飽和$NaHCO_3$溶液（３×３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた材料を、溶出剤として０．１％NH_4CO_3水溶液中の５０％ＡＣＮを使用した逆相コンビフラッシュカラム（Ｃ１８）により精製して、２－（３－クロロフェニル）－２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－４－（シクロプロピルアミノ）－３，４－ジオキソ－１－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ブタン－２－イル）アミノ）－１－オキソヘキサン－２－イル）カルバメート（Ａ２８５）を得て得た。ＴＬＣシステム：ＤＣＭ中の１０％メタノールR_f：０．５５　ＬＣＭＳ［ＥＳＩ）：ｍ／ｚ　６５７．３［Ｍ＋Ｈ］

【０５３５】

化合物の活性試験

インビトロ抗ウイルスアッセイ

コロナウイルス抗ウイルスアッセイ：

細胞ベースの抗ウイルスアッセイ：阻害剤の抗ウイルス効果は、Ｎｏｒｗａｌｋウイルスのレプリコンを保持する細胞（ＨＧ２３細胞）で検査される。簡潔に述べると、コンフルエント及びセミコンフルエントの細胞を、ＤＭＳＯ（＜０．１％）又は各化合物（最大１００μＭ）を含有する培地で４８時間インキュベートする。インキュベーション後、全ＲＮＡを抽出し、ウイルスゲノムをリアルタイム定量ＲＴ－ＰＣＲ（ｑＲＴ－ＰＣＲ）で定量化する。EC_{50}値は、ＧｒａｐｈＰａｄＰｒｉｓｍソフトウェアによって決定される。Ｎｏｒｗａｌｋウイルスのレプリコンに加えて、阻害剤のＣＰＥ（細胞変性効果）の抗ウイルス活性は、ＦＣｏＶ（ネココロナウイルス）、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ（中東呼吸器症候群関連コロナウイルス）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ（重症急性呼吸器症候群関連コロナウイルス）、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ、マウスノロウイルス、及びヒトライノウイルスを使用して決定される。

【０５３６】

ウイルスプロテアーゼアッセイ：阻害剤の抗ウイルス活性は、ＦＲＥＴ（蛍光共鳴エネルギー移動）アッセイによって決定された。精製したウイルスプロテアーゼを、プロテアーゼ基質ペプチド（Ｅｄａｎｓ－ＤＦＨＬＱ／ＧＰ－Ｄａｂｃｙｌ）及び阻害剤とともにインキュベートし、その後蛍光シグナルによってIC_{50}値を決定した。

【０５３７】

ＳＡＲＳ２　ＦＲＥＴプロテアーゼアッセイは、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ－Ｎａ　ｐＨ７、１２０ｍＭのＮａＣｌ、０．４ｍＭのＥＤＴＡ、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ、５％グリセロール、及び４ｍＭのＤＴＴで実施した。自己消光ペプチド基質５－ＦＡＭ－ＴＳＡ　ＶＬＱ　ＳＧＦ　ＲＫＫ（５ＴＡＭＲＡ）－ＮＨ２を、Ａｎａｓｐｅｃによってカスタム合成した。化合物を、４倍連続希釈で最終濃度２０μＭ～０．０７５ｎＭになるまで希釈した。酵素活性レベルに応じて、ＳＡＲＳ２プロテアーゼを最終濃度３０ｎＭになるまで加え、ペプチド基質を最終濃度１．３μＭになるまで加えた。アッセイを３７℃で１２０分間インキュベートし、４９２ｎｍでの励起及び５１８ｎｍでの発光測定でＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎで読み取った。

【０５３８】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２プロテアーゼ阻害アッセイの結果を、以下の表Ｃに示す。

【表３－１】

表C

化合物番号	IC_{50} (μM)
A1	0.0001
A2	0.004
A3	0.52
A4	0.80
A5	2.79
A6	0.24
A7	0.12
A8	15.03
A9	0.0001
A10	0.005
A11	0.0001
A12	0.876
A13	0.08
A14	0.09
A15	0.31
A16	0.38
A17	30.29
A18	0.01
A19	0.007

化合物番号	IC_{50} (μM)
A20	0.0003
A20-2	0.0000002
A21	0.06
A22	0.32
A24	21.41
A25-1	0.000001
A30	0.10
A31	0.007
A32	10.10
A33	0.30
A34	0.0001
A35	1.07
A36	1.15
A37	0.91
A38	0.0034
A39	2.30
A40	0.003
A41	2.29
A42	0.009

化合物番号	IC_{50} (μM)
A43	0.26
A44	0.74
A45	0.02
A46	1.74
A47	0.62
A48	0.00003
A49	0.38
A50	0.01
A51	0.13
A52	1.42
A53	0.00
A54	0.14
A55	0.01
A56	0.56
A57	1.13
A58	0.16
A59	16.15
A60	1.91
A61	<0.0001

【表３－２】

化合物番号	IC_{50} (μM)
A62	0.1479
A63	0.0001
A64	0.003
A65	0.571
A66	0.259
A67	0.002
A68	0.029
A69	0.008
A70	0.028
A71	0.222
A72	<0.00001
A73	1.395
A74	0.186
A75	0.009
A76	0.053
A77	0.009
A78	0.009
A79	0.013
A80	0.14
A81	0.47
A83	0.51
A84	0.02
A85	0.46
A86	0.37
A87	0.09
A88	0.63
A89	0.02
A90	0.04
A91	0.01

化合物番号	IC_{50} (μM)
A92	1.12
A93	0.0003
A94	0.0123
A95	0.0009
A96	0.0070
A97	0.0021
A98	0.0019
A99	0.0006
A100	0.25
A101	0.178
A102	0.0001
A103	0.156
A104	0.309
A105	0.51
A106	0.17
A107	0.001
A108	0.41
A109	0.17
A110	0.0002
A111	0.0028
A112	0.1788
A113	0.2411
A114	0.0003
A115	0.8049
A116	0.0289
A117	0.0028
A119	0.00001
A120	< 0.00001
A121	0.018

化合物番号	IC_{50} (μM)
A122	<0.0001
A123	5.3
A124	0.0001
A125	0.0042
A126	<0.00001
A127	0.01
A128	3.95
A129	0.13
A130	0.088
A131	0.0002
A132	0.066
A133	0.002
A134	1.18
A135	0.0022
A136	0.083
A137	0.0005
A138	0.028
A139	0.003
A140	0.045
A141	0.055
A142	0.032
A143	0.004
A144	0.023
A145	0.150
A146	0.038
A147	0.558
A148	0.007
A149	0.0001
A150	<0.0001

【表３－３】

化合物番号	IC_{50} (μM)
A151	0.0002
A152	0.0078
A153	0.0006
A154	0.334
A155	0.611
A156	0.289
A157	0.0002
A158	0.002
A159	0.003
A160	0.470
A161	0.582
A162	0.0000004
A163	0.017
A164	0.0000090
A165	0.0000001
A166	0.00250
A167	0.000002
A168	0.75
A169	1.25
A170	0.0002
A171	0.0001
A172	0.0185
A173	0.0386
A174	0.0014
A175	1.357
A176	0.002
A177	1.670
A178	1.036
A179	0.006

化合物番号	IC_{50} (μM)
A180	0.095
A181	0.520
A182	0.001
A183	0.019
A185	0.910
A186	0.319
A187	0.00001
A188	0.392
A189	1.373
A191	0.006
A192	0.978
A193	0.135
A194	0.005
A195	0.211
A196	0.000006
A197	0.027
A198	0.006
A199	0.494
A200	0.0004
A201	0.001
A202	0.021
A203	0.00000001
A204	0.001
A205	0.0002
A206	0.0000004
A207	0.764
A208	0.004
A209	0.00001
A210	0.00001

化合物番号	IC_{50} (μM)
A211	0.504
A212	4.148
A213	5.016
A214	1.855
A215	1.009
A216	0.006
A217	0.010
A218	0.001
A219	0.160
A220	0.183
A221	0.00001
A222	0.003
A223	0.007
A224	0.0001
A226	0.062
A227	0.412
A228	0.00005
A229	20.000
A230	0.007
A231	0.089
A232	0.022
A233	0.025
A234	0.001
A235	0.00003
A236	0.817
A237	0.003
A238	1.165
A239	0.00001
A240	0.638

【表３－４】

化合物番号	IC_{50} (μM)
A241	0.614
A242	1.199
A243	0.0004
A248	0.0004
A250	0.036
A251	0.000
A252	0.002
A253	0.002
A254	0.002
A255	0.208
A256	0.001
A257	0.0001
A258	0.0000001
A259	0.413
A260	0.002
A261	1.087
A262	0.203
A263	7.02
A264	0.00002
A265	0.0000001
A266	0.0001
A267	0.009
A268	0.00008
A269	0.418
A270	0.00005
A271	0.936
A272	0.001
A273	0.000002

化合物番号	IC_{50} (μM)
A274	2.880
A275	0.001
A276	4.154
A277	0.218
A278	0.249
A279	0.423
A280	4.502
A281	0.001
A282	0.001
A283	0.122
A284	0.008
A285	1.303
A286	0.0001
A287	1.063
A288	0.260
A289	0.00004
A290	0.000001
A291	> 20
A292	0.159
A293	16.120
A294	0.486
A295	0.00001
A296	0.000001
A297	0.000000006
A298	0.000002
A299	0.0000002
A300	0.00004
A301	0.03620

化合物番号	IC_{50} (μM)
A302	0.00007
A303	0.055
A304	0.00002
A305	0.0004
A306	4.41
A307	4.44
A308	0.000001
A309	0.000001
A310	0.00002
A311	0.181
A312	0.640
A313	0.139
A314	0.001
A315	0.051
A316	0.00003
A317	0.0004
A318	0.139
A319	0.001
A320	0.0001
A321	0.0000001
A322	1.722
A323	3.839
A324	0.0003
A325	0.00000002
A326	0.367
A327	5.329

【０５３９】

本明細書に提供される全ての参考文献は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。本明細書で使用される場合、全ての略語、記号、及び規定は、現代の科学文献で使用されているものと一致する。例えば、Ｊａｎｅｔ　Ｓ．Ｄｏｄｄ，ｅｄ．，ＴｈｅＡＣＳ　Ｓｔｙｌｅ　Ｇｕｉｄｅ：Ａ　Ｍａｎｕａｌ　ｆｏｒ　Ａｕｔｈｏｒｓ　ａｎｄＥｄｉｔｏｒｓ，２ｎｄ　Ｅｄ．，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，Ｄ．Ｃ．：ＡｍｅｒｉｃａｎＣｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ，１９９７を参照されたい。

【０５４０】

本開示をその詳細な説明と併せて記載したが、前述の記載は、添付の特許請求の範囲に

よって定義される本開示の範囲を例示し、これを限定するものではないことを理解されたい。他の態様、利点、及び修正は、以下の特許請求の範囲内である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/039233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/26 C07D401/12 C07D403/12 A61P31/14 A61K31/4015
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PERERA KRISHANI DINALI ET AL: "Protease inhibitors broadly effective against feline, ferret and mink coronaviruses", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER BV, NL, vol. 160, 19 October 2018 (2018-10-19), pages 79-86, XP085534519, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2018.10.015 the whole document -----	1-75
A	WO 2005/113580 A1 (PFIZER [US]; HOFFMAN ROBERT LOUIS [US] ET AL.) 1 December 2005 (2005-12-01) page 80 - page 87; claim 1 -----	1-75
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 October 2022	21/10/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Seelmann, Ingo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/039233

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2021/206876 A1 (COCRYSTAL PHARMA INC [US]) 14 October 2021 (2021-10-14) paragraph [002237]; claim 1; examples C238, C241, C242	1-75
X,P	DAMPALLA CHAMANDI S. ET AL: "Structure-Guided Design of Potent Inhibitors of SARS-CoV-2 3CL Protease: Structural, Biochemical, and Cell-Based Studies", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 64, no. 24, 23 December 2021 (2021-12-23), pages 17846-17865, XP055970275, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01037 Retrieved from the Internet: URL:https://chemrxiv.org/engage/api-gateway/chemrxiv/assets/orp/resource/item/60c9e3b1712264d445a4e48f/original/structure-guided-design-of-potent-inhibitors-of-sars-cov-2-3cl-protease-structural-biochemical-and-cell-based-studies.pdf> compounds 14,24	1-75

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/039233

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005113580 A1	01-12-2005	NONE	
WO 2021206876 A1	14-10-2021	TW 202204318 A	01-02-2022
		WO 2021206876 A1	14-10-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 211/76 (2006.01)	C07D	211/76	
C07D 417/06 (2006.01)	C07D	417/06	
A61K 31/428 (2006.01)	A61K	31/428	
C07D 413/06 (2006.01)	C07D	413/06	
A61K 31/423 (2006.01)	A61K	31/423	
A61K 31/4412 (2006.01)	A61K	31/4412	
C07D 213/64 (2006.01)	C07D	213/64	
C07D 403/12 (2006.01)	C07D	403/12	
A61K 31/4155 (2006.01)	A61K	31/4155	
A61K 31/4166 (2006.01)	A61K	31/4166	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P	31/12	
A61P 31/14 (2006.01)	A61P	31/14	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

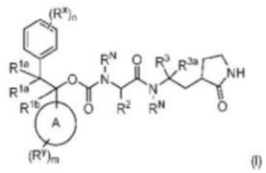
１．ＴＲＩＴＯＮ

２．ＳＰＡＮ

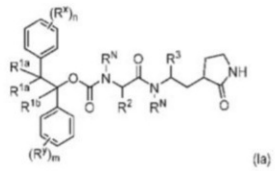
州，サマミッシュ，ノースイースト，２２６番 プレイス ２７２５

Ｆターム（参考） 4C086 BC08 BC17 BC21 BC36 BC38 BC70 BC84 GA07 GA08 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 NA14 ZB33

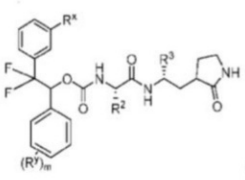
【要約の続き】



(I)



(Ia)



(Ib)

【選択図】 なし