

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5450604号  
(P5450604)

(45) 発行日 平成26年3月26日(2014.3.26)

(24) 登録日 平成26年1月10日(2014.1.10)

(51) Int.Cl.

F 1

C07K 5/10	(2006.01)	C07K 5/10
C12N 9/99	(2006.01)	C12N 9/99
A61K 45/00	(2006.01)	A61K 45/00
A61P 31/14	(2006.01)	A61P 31/14
A61P 1/16	(2006.01)	A61P 1/16

請求項の数 17 (全 84 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-511796 (P2011-511796)  
 (86) (22) 出願日 平成21年5月28日 (2009.5.28)  
 (65) 公表番号 特表2011-523651 (P2011-523651A)  
 (43) 公表日 平成23年8月18日 (2011.8.18)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2009/045384  
 (87) 國際公開番号 WO2009/146347  
 (87) 國際公開日 平成21年12月3日 (2009.12.3)  
 審査請求日 平成24年4月16日 (2012.4.16)  
 (31) 優先権主張番号 61/056,875  
 (32) 優先日 平成20年5月29日 (2008.5.29)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B  
 B C O M P A N Y  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恒生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 瞳  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

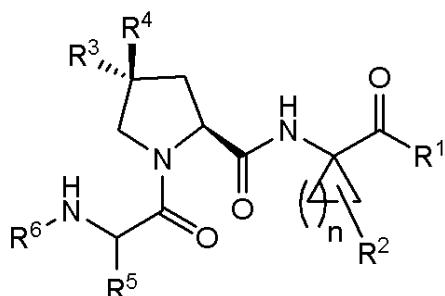
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)

【化 1】



(I)

[式中、

nは、1、2、または3であり；

R<sup>1</sup>は、ヒドロキシまたは-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>から選択され；R<sup>2</sup>は、水素、アルケニル、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；ここで、該アルケニル、該アルキル、および該シクロアルキルは1～4個のハロ基で適宜置換されており；

10

20

$R^3$ は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキルから選択され；

$R^4$ は、 $-S-R^8$ 、 $-S(O)-R^8$ 、または $-S(O)_2-R^8$ から選択され；

$R^5$ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、( $NR^aR^b$ )アルキル、または( $NR^aR^b$ )カルボニルアルキルから選択され；

$R^6$ は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、ハロアルコキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニル、( $NR^aR^b$ )カルボニル、または( $NR^aR^b$ )スルホニルから選択されるか；あるいは、

$R^6$ は、フェニル、または、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を適宜含有する5-もしくは6-員の部分もしくは完全不飽和環から選択され；ここで該環の各々は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルファニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NR^gR^h$ 、( $NR^jR^k$ )カルボニル、( $NR^jR^k$ )スルホニル、またはオキソから独立して選択される1～4個の置換基で適宜置換されており；

$R^7$ は、アルキル、アリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、または $-NR^cR^d$ から選択され；ここで、該シクロアルキルは、アルキル、ハロ、もしくはハロアルキルから選択される1個の基で適宜置換されており；

$R^8$ は、アルコキシアルキル、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルコキシアルキル、またはハロアルキルから選択され；

$R^a$ および $R^b$ は、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから独立して選択され；

$R^c$ および $R^d$ は、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから独立して選択されるか；あるいは $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって5または6員の单環式ヘテロ環を形成し；

$R^g$ および $R^h$ は、水素、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、またはハロアルキルから独立して選択され；そして、 $R^j$ および $R^k$ は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、またはヘテロシクリルから独立して選択され；ここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、もしくはハロから独立して選択される1または2個の置換基で適宜置換されている】

の化合物または医薬的に許容されるその塩。

### 【請求項2】

$R^1$ が $-NHSO_2R^7$ である、請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

$n$ が1であり；

$R^2$ がアルケニル、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；ここで、該アルケニル、該アルキル、および該シクロアルキルは1～4個のハロ基で適宜置換されており；

$R^3$ がアルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択され；

$R^4$ が $-S-R^8$ 、 $-S(O)-R^8$ 、または $-S(O)_2-R^8$ から選択され；

$R^5$ がアルケニル、アルキル、またはアリールアルキルから選択され；

$R^6$ がアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、( $NR^aR^b$ )カルボニルから選択され；

$R^7$ が無置換シクロアルキルであり；および、

$R^8$ がアルキルである、

10

20

30

40

50

請求項 2 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

【請求項 4】

$R^5$ がアルキルである、請求項 3 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

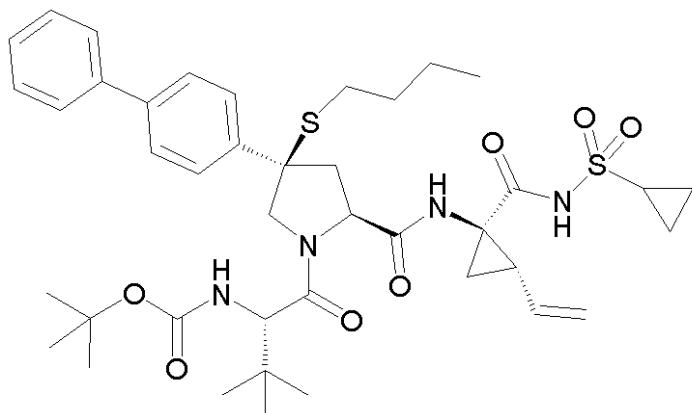
【請求項 5】

$R^3$ がアリールである、請求項 4 に記載の化合物または医薬的に許容されるその塩。

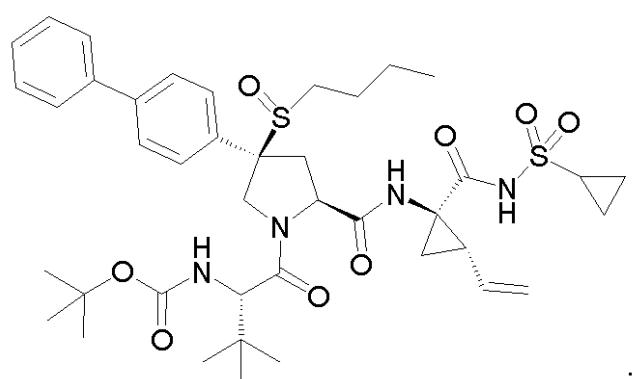
【請求項 6】

式

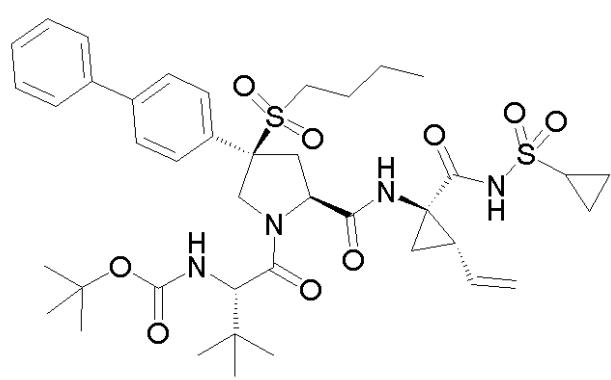
【化 2】



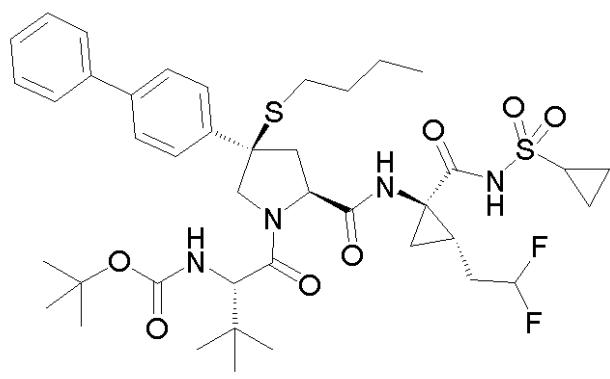
10



20

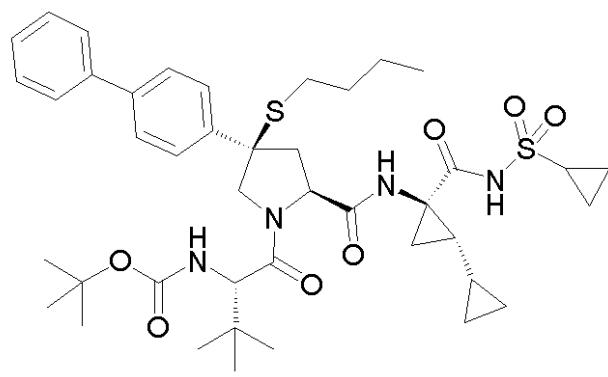


30

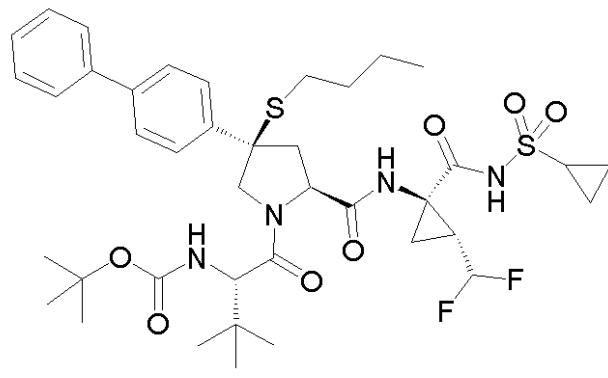


40

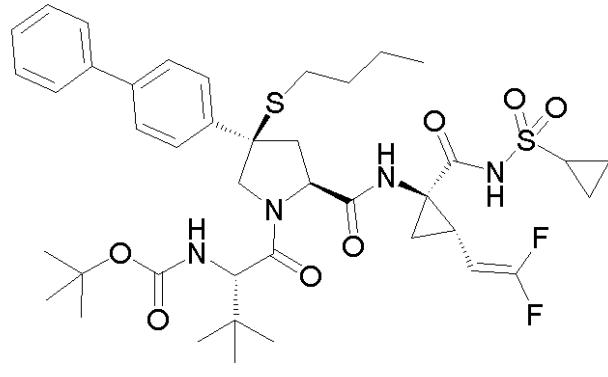
【化 3】



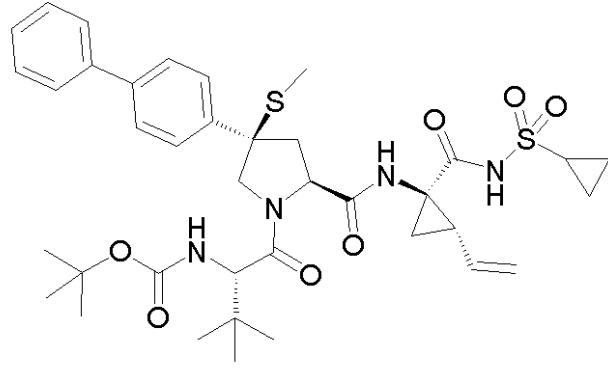
10



20

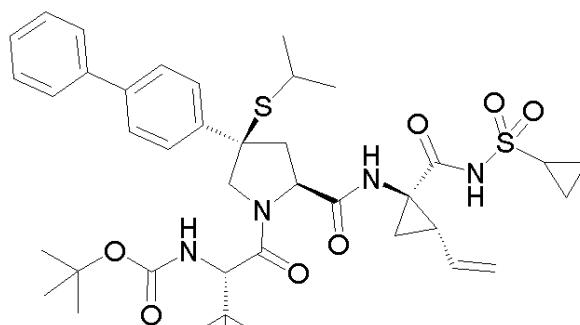


30

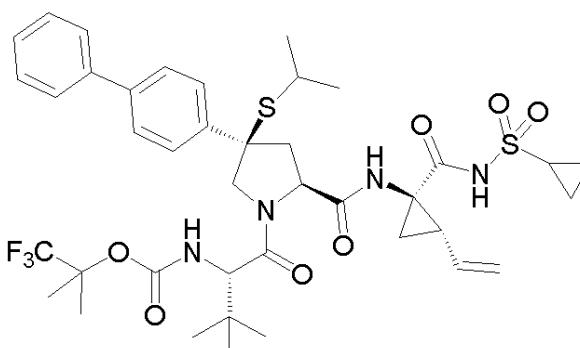


40

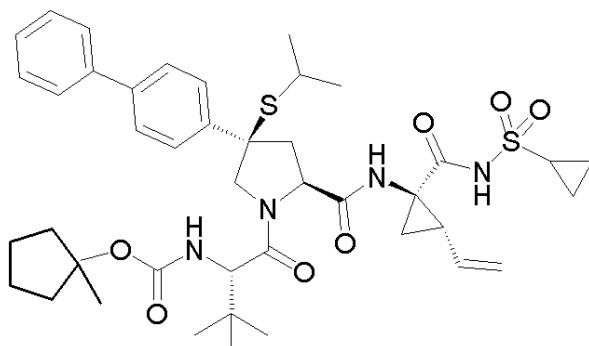
【化 4】



10

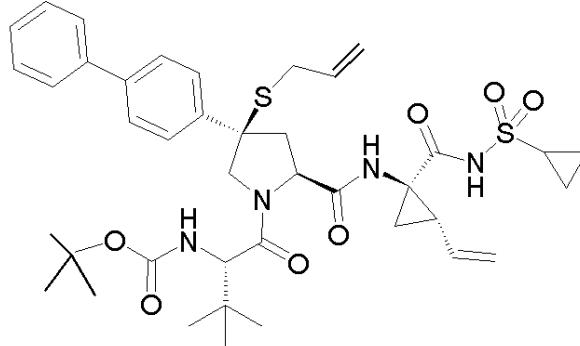


20



; または

30



;

から選択される化合物または医薬的に許容されるその塩。

40

【請求項 7】

請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩および医薬的に許容される担体を含有する、HCV感染症の治療のための医薬組成物。

【請求項 8】

抗-HCV活性を有する少なくとも 1 つのさらなる化合物をさらに含有する請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つがインターフェロンまたはリバビリンである、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

50

該インターフェロンが、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2A、またはリンパ芽球インターフェロンタウから選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 1】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つが、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5' - リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つが、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、またはIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

治療上有効な量の請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、および抗-HCV活性を有する少なくとも 1 つのさらなる化合物を組み合わせて含む、HCV感染症を治療するための剤であって、該さらなる化合物を請求項 1 に記載の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩より前、後、もしくは同時に投与することを特徴とする、該剤。

【請求項 1 4】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つがインターフェロンまたはリバビリンである、請求項 1 3 に記載の剤。

【請求項 1 5】

該インターフェロンが、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2A、またはリンパ芽球インターフェロンタウから選択される、請求項 1 4 に記載の剤。

【請求項 1 6】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つが、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5' - リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される、請求項 1 3 に記載の剤。

【請求項 1 7】

該さらなる化合物のうちの少なくとも 1 つが、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、またはIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 1 3 に記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2008年5月29日に出願された米国仮特許出願第61/056,875号の利益を主張する。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本発明は、概して抗ウイルス性化合物に関するものであり、さらに具体的には、C型肝炎ウイルス(HCV)によりコードされるNS3プロテアーゼ(本明細書において「セリンプロテアーゼ」とも称される)の機能を阻害することができる化合物、該化合物を含有する組成物、およびNS3プロテアーゼの機能を阻害する方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

HCVは主要なヒト病原体であり、世界中で推定1億7千万人が感染しており-これはヒト免

10

20

30

40

50

疫不全ウイルス1型による感染数のおよそ5倍である。これらHCV感染者のかなりの割合が、肝硬変および肝細胞癌を含む重篤な進行性肝疾患を発症する。

#### 【0004】

現在、最も有効なHCVの治療法は、-インターフェロンとリバビリンの組み合わせを用いており、40%の患者において持続的効果をもたらしている。最近の臨床結果は、ペグ-インターフェロンが単独療法としては未修飾の-インターフェロンよりも優れていることを示す。しかしながら、ペグ-インターフェロンとリバビリンの組み合わせを含む実験的な治療レジメンでも、かなりの割合の患者において、ウイルス量の持続的な減少が認められない。従って、HCV感染症の有効な治療法の開発が明確にかつ長年にわたって切実に必要とされている。

10

#### 【0005】

HCVはプラス鎖RNAウイルスである。5'非翻訳領域における推定アミノ酸配列および広範な類似性の比較に基づいて、HCVはフラビウイルス科の独立した属として分類されている。フラビウイルス科の全てのメンバーは、単一の連続したオープンリーディングフレームの翻訳を介して全ての公知のウイルス-特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含有するエンベロープに包まれたビリオンを有する。

#### 【0006】

HCVゲノム全体にわたって、ヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内に、かなりの多様性が見いだされる。6つの主要な遺伝子型がキャラクタライズされており、50を超えるサブタイプが記載されている。HCVの主要な遺伝子型は世界的な分布において異なっており、病原および治療法における遺伝子型の影響の可能性についての多くの研究にもかかわらず、HCVの遺伝的多様性の臨床的意義は依然として捉えにくい。

20

#### 【0007】

一本鎖HCV RNAゲノムは約9500ヌクレオチド長であり、約3000のアミノ酸である単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼにより複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質を生じる。HCVの場合、成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによりもたらされる。1つめのものはNS2-NS3接合部を切断し、2つめは、NS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼであり、NS3の下流、すなわちNS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位についてトランスでの両方における以降の切断の全てを仲介する。該NS4Aタンパク質は複数の機能を果たすと思われ、NS3プロテアーゼの補助因子として作用し、NS3および他のウイルスのレプリカーゼ成分の膜局在をおそらく補助している。NS3タンパク質とNS4Aとの複合体形成は、効率的なポリタンパク質プロセシング、全ての部位におけるタンパク質分解効率の増強に必要であると思われる。該NS3タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性を示す。NS5Bは、HCVの複製に関与するRNA-依存性RNAポリメラーゼである。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

40

#### 【0008】

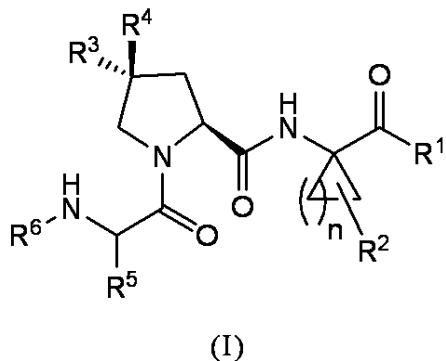
本発明は、NS3プロテアーゼが、例えばNS4Aプロテアーゼと合わさって、機能するのを阻害することができるペプチド化合物を提供する。さらに本開示は、患者への組み合わせ療法の実施について記載し、HCV NS3プロテアーゼを阻害するのに有効である本発明による化合物は、抗-HCV活性を有する1または2個のさらなる化合物とともに投与することができる。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

第1の態様において、本発明は式(1)

## 【化1】



10

[式中、

 $n$ は、1、2、または3であり； $R^1$ は、ヒドロキシまたは $-NHSO_2R^7$ から選択され； $R^2$ は、水素、アルケニル、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；ここで、該アルケニル、該アルキル、および該シクロアルキルは1～4個のハロ基で適宜置換されており； $R^3$ は、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択され； $R^4$ は、 $-S-R^8$ 、 $-S(O)-R^8$ 、または $-S(O)_2-R^8$ から選択され；

20

 $R^5$ は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $(NR^aR^b)$ アルキル、または $(NR^aR^b)$ カルボニルアルキルから選択され； $R^6$ は、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、シクロアルキルオキシカルボニル、シクロアルキル、ハロアルコキシカルボニル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニル、 $(NR^aR^b)$ カルボニル、または $(NR^aR^b)$ スルホニルから選択されるか；あるいは、 $R^6$ は、フェニル、または、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される1～4個のヘテロ原子を適宜含有する5-もしくは6-員の部分もしくは完全不飽和環から選択され；ここで、該環の各々は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルファニル、カルボキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、 $-NR^gR^h$ 、 $(NR^jR^k)$ カルボニル、 $(NR^jR^k)$ スルホニル、またはオキソから独立して選択される1～4個の置換基で適宜置換されており；

30

 $R^7$ は、アルキル、アリール、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、または $-NR^cR^d$ から選択され；ここで、該シクロアルキルは、アルキル、ハロもしくはハロアルキルから選択される1個の基で適宜置換されており； $R^8$ は、アルコキシアルキル、アルキル、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルコキシアルキル、またはハロアルキルから選択され； $R^a$ および $R^b$ は、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから独立して選択され；

40

 $R^c$ および $R^d$ は、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから独立して選択されるか；あるいは $R^c$ および $R^d$ は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって5または6員の単環式ヘテロ環を形成し； $R^g$ および $R^h$ は、水素、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、またはハロアルキルから独立して選択され；そして、 $R^j$ および $R^k$ は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、またはヘテロシクリルから独立して選択され；ここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、およ

50

び該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキルもしくはハロから独立して選択される1または2個の置換基で適宜置換されている]  
の化合物または医薬的に許容されるその塩を提供する。

## 【0010】

第1の実施態様の第1の態様において、本発明は、R<sup>1</sup>が-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>である式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を提供する。

## 【0011】

第1の実施態様の第2の態様において、本発明は、

nが1であり；

R<sup>2</sup>がアルケニル、アルキル、またはシクロアルキルから選択され；ここで、該アルケニル、該アルキル、および該シクロアルキルは1～4個のハロ基で適宜置換されており；

10

R<sup>3</sup>がアルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択され；

R<sup>4</sup>が-S-R<sup>8</sup>、-S(O)-R<sup>8</sup>、または-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>から選択され；

R<sup>5</sup>がアルケニル、アルキル、またはアリールアルキルから選択され；

R<sup>6</sup>がアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、または(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニルから選択され；

R<sup>7</sup>が無置換シクロアルキルであり；および、

R<sup>8</sup>がアルキルである、

式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を提供する。

20

## 【0012】

第1の実施態様の第3の態様において、本発明は、

R<sup>1</sup>が-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>であり；

nが1であり；

R<sup>2</sup>がアルケニル、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルから選択され；

R<sup>3</sup>がアルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択され；

R<sup>4</sup>が-S-R<sup>8</sup>、-S(O)-R<sup>8</sup>、または-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>から選択され；

R<sup>5</sup>がアルキルであり；

R<sup>6</sup>がアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、または(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニルから選択され；

30

R<sup>7</sup>がシクロアルキルであり；および、

R<sup>8</sup>がアルキルである、

式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を提供する。

## 【0013】

第1の実施態様の第4の態様において、本発明は、

R<sup>1</sup>が-NHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>であり；

nが1であり；

R<sup>2</sup>がアルケニル、アルキル、シクロアルキル、またはハロアルキルから選択され；

R<sup>3</sup>がアリールであり；

40

R<sup>4</sup>が-S-R<sup>8</sup>、-S(O)-R<sup>8</sup>、または-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>から選択され；

R<sup>5</sup>がアルキルであり；

R<sup>6</sup>がアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、または(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニルから選択され；

R<sup>7</sup>がシクロアルキルであり；および、

R<sup>8</sup>がアルキルである、

式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を提供する。

## 【0014】

第2の態様において、本発明は、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩および医薬的に許容される担体を含有する組成物を提供する。第2の態様の第1の実施態様

50

において、該組成物は、抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物をさらに含有する。第2の態様の第2の実施態様において、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つはインターフェロンまたはリバビリンである。第2の態様の第3の実施態様において、該インターフェロンは、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2A、またはリンパ芽球インターフェロンタウから選択される。

【0015】

第2の態様の第4の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、医薬的に許容される担体、および抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を含有する組成物を提供し、ここで、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つは、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される。

【0016】

第2の態様の第5の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、医薬的に許容される担体、および抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を含有する組成物を提供し、ここで、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つは、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、またはIMPDHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

【0017】

第3の態様において、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を患者に投与することを含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供する。第3の態様の第1の実施態様において、該方法は、抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩の前、後、または同時に投与することをさらに含む。第3の態様の第2の実施態様において、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つはインターフェロンまたはリバビリンである。第3の態様の第3の実施態様において、該インターフェロンは、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2A、またはリンパ芽球インターフェロンタウから選択される。

【0018】

第3の態様の第4の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩の前、後、または同時に、治療上有効な量の式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩と、抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を患者に投与することを含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供し、ここで、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つは、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、アマンタジン、またはリマンタジンから選択される。

【0019】

第3の態様の第5の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩の前、後、または同時に、治療上有効な量の式(I)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩と、抗-HCV活性を有する少なくとも1つのさらなる化合物を患者に投与することを含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供し、ここで、該さらなる化合物のうちの少なくとも1つは、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質、またはIMPDHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

10

20

30

40

50

**【0020】**

第4の態様において、本発明は、式(1)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩、抗-HCV活性を有する1～5個のさらなる化合物、および医薬的に許容される担体を含有する組成物を提供する。第4の態様の第1の実施態様において、該組成物は、抗-HCV活性を有する3または4個のさらなる化合物を含有する。第4の態様の第2の実施態様において、該組成物は、抗-HCV活性を有する1または2個のさらなる化合物を含有する。

**【0021】**

第5の態様において、本発明は、式(1)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩の前、後、または同時に、治療上有効な量の式(1)の化合物もしくは医薬的に許容されるその塩および抗-HCV活性を有する1～5個のさらなる化合物を患者に投与することを含む、患者においてHCV感染症を治療する方法を提供する。第5の態様の第1の実施態様において、該方法は、抗-HCV活性を有する3または4個のさらなる化合物を投与することを含む。第5の態様の第2の実施態様において、該方法は、抗-HCV活性を有する1または2個のさらなる化合物を投与することを含む。

10

**【0022】**

本発明の他の態様は、本明細書において開示されている実施態様の適切な組合せを含んでよい。

**【0023】**

本発明のさらに他の態様および実施態様は、本明細書の記載中に見いだされうる。

**【0024】**

20

本明細書における本発明の記載は、化学結合の法則および原理と一致して解釈すべきである。場合によっては、任意の所与の位置に置換基を配置するために、水素原子を除去することが必要であり得る。

**【0025】**

本発明により包含される化合物は、医薬品としての使用に適切に安定であるものであることが理解されるべきである。

**【0026】**

本明細書に記載の全ての特許、特許出願、および参考文献は、引用によりその全体が援用される。一貫性に欠ける場合、本出願の開示（定義を含む）を優先する。

30

**【発明を実施するための形態】****【0027】**

本明細書において用いる場合、以下の用語は以下に記載される意味を有する。

**【0028】**

本明細書において用いる単数形「a」、「an」および「the」は、他に明確に指示されない限り、複数の言及も含む。

**【0029】**

本明細書において用いる用語「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2から6個の炭素原子の直鎖または分枝鎖基を言う。

**【0030】**

本明細書において用いる用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアルキル基を言う。

40

**【0031】**

本明細書において用いる用語「アルコキシアルキル」は、1～3個のアルコキシ基で置換されたアルキル基を言う。

**【0032】**

本明細書において用いる用語「アルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルコキシ基を言う。

**【0033】**

本明細書において用いる用語「アルコキシカルボニルアルキル」は、1～3個のアルコキシカルボニル基で置換されたアルキル基を言う。

50

## 【0034】

本明細書において用いる用語「アルキル」は、1から10個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素由来の基を言う。

## 【0035】

本明細書において用いる用語「アルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を言う。

## 【0036】

本明細書において用いる用語「アルキルスルファニル」は、硫黄原子を介して親分子部分に結合したアルキル基を言う。

## 【0037】

本明細書において用いる用語「アルキルスルホニル」は、スルホニル基を介して親分子部分に結合したアルキル基を言う。

## 【0038】

本明細書において用いる用語「アリール」は、フェニル基、または1つもしくは両方の環がフェニル基である二環式縮合環系を言う。二環式縮合環系は、4-~6-員芳香族もしくは非芳香族炭素環に縮合したフェニル基から成る。本発明のアリール基は、該基中のいずれの置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合することができる。アリール基の代表的な例としては、限定はされないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。本発明のアリール基は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、第2のアリール基、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)アルコキシ、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)アルキル、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)カルボニル、またはオキソから独立して選択される1~5個の置換基で適宜置換されて得て；その中で、該第2のアリール基、該ヘテロシクリル、および該ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロから独立して選択される1~5個の置換基でさらに適宜置換され得る。

## 【0039】

本明細書において用いる用語「アリールアルキル」は、1~3個のアリール基で置換されたアルキル基を言う。

## 【0040】

本明細書において用いる用語「カルボニル」は、-C(=O)-を言う。

## 【0041】

本明細書において用いる用語「カルボキシ」は、-CO<sub>2</sub>Hを言う。

## 【0042】

本明細書において用いる用語「カルボキシアルキル」は、1~3個のカルボキシ基で置換されたアルキル基を言う。

## 【0043】

本明細書において用いる用語「シアノ」は、-CNを言う。

## 【0044】

本明細書において用いる用語「シアノアルキル」は、1~3個のシアノ基で置換されたアルキル基を言う。

## 【0045】

本明細書において用いる用語「シクロアルキル」は、3から14個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する、飽和单環式、二環式もしくは三環式の炭化水素環系を言う。シクロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロペニチル、ビシクロ[3.1.1]ヘプチル、およびアダマンチルが挙げられる。本発明のシクロアルキル基は、アルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、シクロアルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、または(NR<sup>i</sup>R<sup>k</sup>)カルボニルから独立して選択される1~4個の置換基で適宜置換され得て；その中で、R<sup>i</sup>およびR<sup>k</sup>は、水素、アルキル、アリー

10

20

30

40

50

ル、アリールアルキル、またはヘテロシクリルから独立して選択され;ここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、および該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、またはハロから独立して選択される1または2個の置換基で適宜置換される。

【0046】

本明細書において用いる用語「(シクロアルキル)アルキル」は、1~3個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を言う。

【0047】

本明細書において用いる用語「シクロアルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したシクロアルキル基を言う。

【0048】

本明細書において用いる用語「シクロアルキルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したシクロアルキル基を言う。

10

【0049】

本明細書において用いる用語「シクロアルキルオキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したシクロアルキルオキシ基を言う。

【0050】

本明細書において用いる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを言う。

【0051】

本明細書において用いる用語「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロアルキル基を言う。

20

【0052】

本明細書において用いる用語「ハロアルコキシアルキル」は、1~3個のハロアルコキシ基で置換されたアルキル基を言う。

【0053】

本明細書において用いる用語「ハロアルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したハロアルコキシ基を言う。

【0054】

本明細書において用いる用語「ハロアルキル」は、1から4個のハロゲン原子で置換されたアルキル基を言う。

30

【0055】

本明細書において用いる用語「ハロアルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合したハロアルキル基を言う。

【0056】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~7-員環を言う。該5-員環は0から2個の二重結合を有し、該6-および7-員環は0から3個の二重結合を有する。該用語「ヘテロシクリル」には、ヘテロシクリル環が4~6-員芳香族もしくは非芳香族炭素環または別の単環式ヘテロシクリル基に縮合している二環式基も含まれる。本発明のヘテロシクリル基は、該基中の炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に結合することができる。ヘテロシクリル基の例としては、限定はされないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、およびチオモルホリニルが挙げられる。本発明のヘテロシクリル基は、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、アリール、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第2のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)アルコキシ、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)アルキル、(NR<sup>X</sup>R<sup>Y</sup>)カルボニル、またはオキソから独立して選択される1~5個の置換基で適宜置換され得て;ここで、該アリール、該第2のヘテロシクリル基、および該ヘテロシクリルアルキルのヘテロシクリル部分は、アルコキシ、アルキ

40

50

ル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、またはニトロから独立して選択される1～5個の置換基でさらに適宜置換され得る。

【0057】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリルアルキル」は、1～3個のヘテロシクリル基で置換されたアルキル基を言う。

【0058】

本明細書において用いる用語「ヒドロキシ」は、-OHを言う。

【0059】

本明細書において用いる用語「ヒドロキシアルキル」は、1～3個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を言う。

10

【0060】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2個の基、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>を言う。R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、各々独立して、水素、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ハロアルコキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択される。

【0061】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)アルキル」は、1～3個の-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基で置換されたアルキル基を言う。

【0062】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合した-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基を言う。

20

【0063】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニルアルキル」は、1～3個の(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)カルボニル基で置換されたアルキル基を言う。

【0064】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)スルホニル」は、スルホニル基を介して親分子部分に結合した-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>基を言う。

【0065】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2つの基、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>を言う。R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリルアルキルから選択されるか；あるいは、R<sup>c</sup>およびR<sup>d</sup>はそれらが結合する窒素原子と一緒にになって5または6-員の单環式ヘテロ環を形成する。

30

【0066】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2つの基、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>を言う。R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、独立して、水素、アルキル、またはアリールアルキルから選択されるか；あるいは、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって、O、NR<sup>x</sup>、もしくはSから選択される1個のさらなるヘテロ原子を適宜含有する5もしくは6-員の单環式ヘテロ環を形成し；ここで、R<sup>x</sup>は水素またはアルキルから選択され；およびR<sup>e</sup>は水素またはアルキルから選択される。

40

【0067】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2つの基、R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>を言う。R<sup>g</sup>およびR<sup>h</sup>は、独立して、水素、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、またはハロアルキルから選択される。

【0068】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2つの基、R<sup>j</sup>およびR<sup>k</sup>を言う。R<sup>j</sup>およびR<sup>k</sup>は独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、またはヘテロシクリルから選択され；ここで、該アリール、該アリールアル

50

キルのアリール部分、および該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルキル、もしくはハロから独立して選択される1もしくは2個の置換基で適宜置換されている。

## 【0069】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>)カルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合した-NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>基を言う。

## 【0070】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>)スルホニル」は、スルホニル基を介して親分子部分に結合した-NR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>基を言う。

## 【0071】

本明細書において用いる用語「-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>」は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2つの基、R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>を言う。R<sup>x</sup>およびR<sup>y</sup>は、独立して、水素またはアルキルから選択される。

## 【0072】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合した(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)アルキル基を言う。

## 【0073】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)アルキル」は、1~3個の-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基で置換されたアルキル基を言う。

## 【0074】

本明細書において用いる用語「(NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>)カルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合した-NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>基を言う。

## 【0075】

本明細書において用いる用語「ニトロ」は、-NO<sub>2</sub>を言う。

## 【0076】

本明細書において用いる用語「オキソ」は、=Oを言う。

## 【0077】

本明細書において用いる用語「スルホニル」は、-SO<sub>2</sub>-を言う。

## 【0078】

本発明の化合物はプロドラッグとして存在し得る。本明細書において用いる用語「プロドラッグ」は、血液中での加水分解により、in vivoで迅速に親化合物に変換される化合物を意味する。本発明のプロドラッグとしては、親分子上のヒドロキシ基のエステル、親分子上のカルボキシ基のエステル、および親分子上のアミンのアミドが挙げられる。

## 【0079】

本発明の化合物は、医薬的に許容される塩として存在し得る。本明細書で用いる用語「医薬的に許容される塩」は、本発明の化合物の塩または双性イオン形態を意味し、それは水もしくは油-溶性もしくは分散性であり、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに患者の組織に接触して用いるのに適していて、それらの使用目的に有効である。該塩は化合物の最終的な単離および精製の間に製造することができるか、あるいは別途、適切な塩基性官能基を適切な酸と反応させることにより製造することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩(camp horate)、カンファースルホン酸塩;ジグルコン酸塩(digluconate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、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、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩(pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオ酸塩(phenylpropionate)、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、およびウ

10

20

30

40

50

ンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩の形成に用いることができる酸の例としては、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸）、および有機酸（例えばシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸）が挙げられる。

【0080】

塩基付加塩は、酸性基を適切な塩基（例えば、金属カチオンのヒドロキシド、カーボネート、もしくはビカーボネート）と反応させるか、あるいはアンモニア、または有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることによる、化合物の最終的な単離および精製の間に製造することができる。医薬的に許容される塩のカチオンとしては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム、ならびに無毒性の第四級アミンカチオン（例えばアンモニウム、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、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジクロロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、およびN,N'-ジベンジルエチレンジアミン）が挙げられる。塩基付加塩の形成に用いることができる他の代表的な有機アミンとしては、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

【0081】

本明細書において用いる用語「抗-HCV活性」は、HCVウイルスの処置に有効な化合物を意味する。

10

20

【0082】

該用語「本発明の化合物」および同等の表現は、式(1)の化合物ならびにその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および塩を包含することを意味する。同様に、中間体についての言及は、内容的に許される限りそれらの塩を包含することを意味する。

【0083】

該用語「患者」には、ヒトおよび他の哺乳動物の両方が含まれる。

【0084】

該用語「医薬組成物」は、投与方法および剤形の種類によって、少なくとも1種のさらなる医薬担体、すなわち、希釈剤、保存剤、充填剤、流動性調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および予製剤などの、アジュバント、賦形剤またはベヒクルと組み合わせた本発明の化合物を含む組成物を意味する。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)に記載された成分を用いてもよい。

30

【0085】

該フレーズ「医薬的に許容される」は本明細書において、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに患者の組織と接触する使用に適した、化合物、物質、組成物、および/または剤形を意味するように用いられる。

【0086】

該用語「治療上有効な量」は、有意義な患者利益、例えばウイルス量の持続的減少、を示すのに十分な各活性成分の総量を意味する。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、この用語はその成分単独を意味する。組合せに適用する場合は、この用語は、組合せであれ、連続的であれ、または同時投与であれ、治療効果をもたらす活性成分の合計量を意味する。

40

【0087】

該用語「治療」は:(i)疾患、障害、および/または症状に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない患者において、疾患、障害、または症状の発症を予防すること;(ii)疾患、障害、または症状の抑制、すなわち、その進行を抑止すること;ならびに/あるいは(iii)疾患、障害、または症状を軽減すること、すなわち、疾患、障害、および/また

50

は症状の退行をもたらすことを言う。

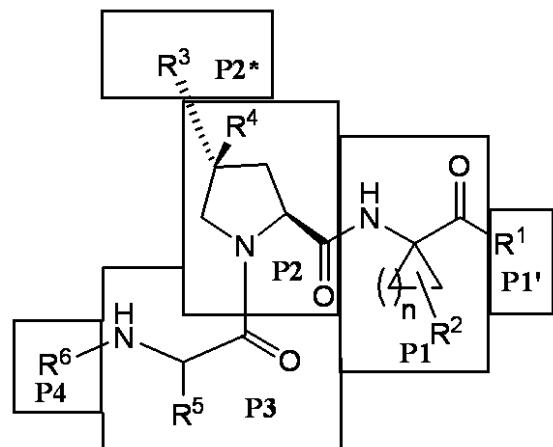
【0088】

本発明の化合物の命名において用いる場合、本明細書において用いる記号、P1'、P1、P2、P2\*、P3、およびP4は、天然ペプチド切断基質の結合に対する、結合しているプロテアーゼ阻害剤のアミノ酸残基の相対的位置を表示する。天然基質において切断はP1およびP1'間で生じ、ここで、ノンプライム位置は、ペプチド天然切断部位のC-末端終部から開始してN-末端に伸びているアミノ酸を表し；一方、プライム位置は指定切断部位のN-末端から始まってC-末端に向かって伸びる。例えば、P1'は切断部位のC-末端の右側終部からの第1の位置(すなわち、N-末端第1位置)を示し；一方、P1はC-末端切断部位の左側から番号付けを開始(P2:C-末端からの第2の位置、など)する。[Berger, A. et al., Transactions of the Royal Society London series, B257:249-264 (1970) 参照]。 10

【0089】

以下の図は、本発明の化合物の記号表示を示す。

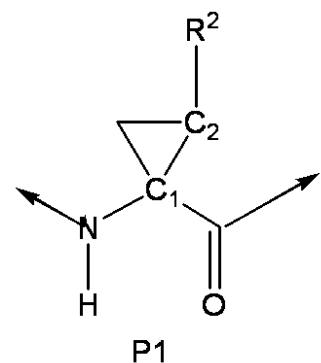
【化2】



【0090】

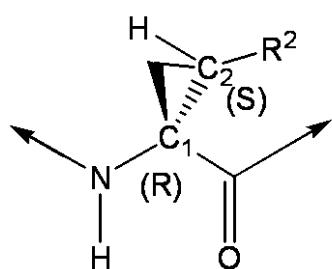
本発明の化合物には不斉中心が存在する。例えば、該化合物は、式

【化3】

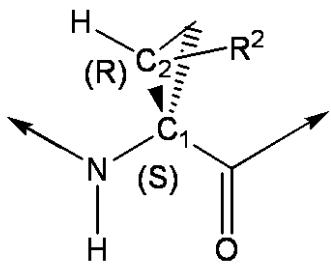


で表されるP1シクロプロピル部分を含んでもよく、上記式中、C<sub>1</sub>およびC<sub>2</sub>は各々、該シクロプロピル環の位置1および2における不斉炭素原子を示す。 40

## 【化4】



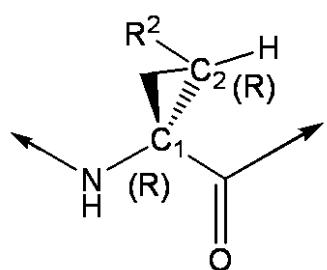
(1R, 2S)

R<sup>2</sup>はカルボニルに対してシンである

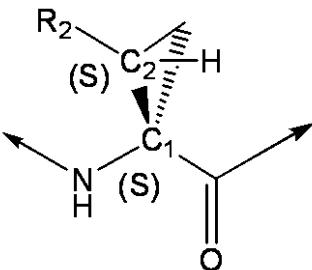
(1S, 2R)

R<sup>2</sup>はカルボニルに対してシンである

10



(1R, 2R)

R<sup>2</sup>はアミドに対してシンである

(1S, 2S)

R<sup>2</sup>はアミドに対してシンである

20

本発明は、HCVプロテアーゼを阻害する能力を有する、全ての立体化学形態またはその混合物を包含すると理解されるべきである。

## 【0091】

本発明の特定の化合物はまた、異なる安定した立体構造形態で存在していてよく、それは分離可能でありうる。非対称単結合について制限された回転に起因するねじれ非対称 (Torsional asymmetry)、例えば、立体障害または環の歪みにより、異なる配座異性体の分離が可能になり得る。本発明は、これら化合物の各配座異性体およびその混合物を含む。

30

## 【0092】

本発明の特定の化合物は双性イオン形態で存在していてよく、本発明はこれら化合物の各双性イオン形態およびその混合物を含む。

## 【0093】

治療で用いるために、治療上有効な量の式(I)の化合物ならびに医薬的に許容されるその塩を未加工の化学薬品 (raw chemical) として投与することができる場合、活性成分を医薬組成物として存在させることができる。従って、本発明は、治療上有効な量の式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩、および1つ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。該式(I)の化合物および医薬的に許容されるその塩は上記の通りである。該担体、希釈剤、または賦形剤は、製剤の他の成分に適合し、そのレシピエントに有害でないという意味で許容可能でなくてはならない。本発明の別の態様によると、式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を、1つ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤、もしくは賦形剤と混合することを含む、医薬製剤の製造方法もまた提供する。

40

## 【0094】

医薬製剤は、単位用量あたり所定の量の活性成分を含む単位剤形であってもよい。本発

50

明の化合物が1日あたり約0.01から約250ミリグラム/キログラム(「mg/kg」)体重、好ましくは1日あたり約0.05から約100mg/kg体重である投与量濃度が、HCV介在疾患の予防および治療に対する単独療法においては典型的である。通常、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1から約5回投与されるか、あるいは持続投与され得る。そのような投与は、長期治療もしくは救急治療として用いることができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造する活性成分の量は、治療する症状、症状の重篤性、投与回数、投与経路、用いた化合物の排出速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重、および状態によって変えられ得る。好ましい単位用量製剤は、本明細書において上記した、1日量もしくはそれ以下、またはその適当な画分を含むものである。通常、化合物の至適用量よりかなり少ない少用量で治療を開始する。その後、該条件下で最適な効果に達するまで投与量を少しづつ増加させる。概して、いずれの有害または有毒な副作用も伴わずに抗ウイルス効果が通常得られる濃度レベルで、該化合物を投与することが最も望ましい。

【0095】

本発明の組成物が、本発明の化合物と1つ以上のさらなる治療薬もしくは予防薬の組み合わせを含む場合、該化合物とさらなる薬剤の両者とも、通常、単独療法レジメンにおいて標準的に投与される用量の約10から150%、より好ましくは10から80%の用量レベルで存在する。

【0096】

医薬製剤は、いずれの適当な経路、例えば経口(頬側もしくは舌下を含む)、直腸、経鼻、局所的(頬側、舌下、もしくは経皮を含む)、腔、または、非経口(皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑液囊内(intrasynovial)、胸骨内、髄腔内、病巣内、静脈内、または皮内注射もしくは注入を含む)経路による投与に適応しうる。そのような製剤は、薬学の分野において公知のいずれの方法よりも(例えば活性成分と担体もしくは賦形剤を会合させることにより)、製造され得る。

【0097】

経口投与に適応した医薬製剤は、カプセル剤もしくは錠剤;粉末剤もしくは顆粒剤;水性もしくは非水性液体中の液剤もしくは懸濁剤;食用フォーム剤もしくはホイップ剤;または水中油液体エマルジョン剤もしくは油中水エマルジョン剤のような別々のユニットであつてよい。

【0098】

例えば、経口投与用の錠剤もしくはカプセル剤の形態において、活性薬剤成分は、経口で無毒の医薬的に許容される不活性担体(例えばエタノール、グリセロール、水など)と組み合わせることができる。粉末剤は、化合物を適切な微粒子サイズに細かく粉末化し、同様に粉末化された食用炭水化物(例えばデンプンまたはマンニトール)などの医薬担体と混合することにより製造される。着香剤、保存剤、分散剤、および着色剤もまた存在し得る。

【0099】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を製造し、成型ゼラチンシース(gelatin sheath)に詰めることにより製造される。充填工程の前に、流動化剤および滑沢剤(例えばコロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体のポリエチレングリコール)を粉末混合物に添加することができる。崩壊剤または可溶化剤(例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム)を添加して、カプセル剤が摂取される際の薬剤の有効性を高めることもできる。

【0100】

さらに、所望される場合もしくは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤を混合物に加えることもできる。適切な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、天然糖(例えばグルコースもしくは-ラクトース)、コーンシロップ、天然および合成ガム(例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらの剤形に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、

10

20

30

40

50

限定はしないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を製造し、顆粒化もしくは充填し、滑沢剤および崩壊剤を添加し、そして錠剤に圧縮することにより製剤化される。粉末混合物は、適切に粉末化された化合物と、上記の希釈剤もしくは塩基、ならびに適宜、結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート（aliginate）、ゼラチン（gelating）、もしくはポリビニルピロリドン）、溶解遅延剤（例えばパラフィン）、吸収促進剤（例えば第四級塩）および/または吸収剤（例えばベントナイト、カオリン、もしくはリン酸水素カルシウム）とを混合することにより製造される。結合剤（例えばシロップ、デンプン糊、アカシア粘液（acadia mucilage）、またはセルロース系物質もしくはポリマー系物質の溶液）で湿らせて、ふるいに押し通すことにより、粉末混合物を顆粒化することができる。顆粒化の代替法として、該粉末混合物を錠剤機に通して、不完全に成型されたスラグを得た後、顆粒に粉碎することができる。該顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱物油の添加により滑らかにして、錠剤成形型から離れやすくすることができる。次いで、滑らかにした混合物を錠剤へと圧縮する。本発明の化合物はまた、自由流動性不活性担体と合わせて、顆粒化工程もしくは成形工程（slugging step）を経ずに直接、錠剤へと圧縮することができる。シェラックのシールコート（sealing coat）、糖もしくはポリマー材のコーティング、およびワックスの艶出しコーティングから成る、透明もしくは不透明な保護コーティングを施すことができる。これらのコーティングに染料を添加して、異なる単位用量と区別することができる。

## 【0101】

10

経口液剤（例えば液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤）は、所定の分量が所定の量の化合物を含むように単位用量形態で製造することができる。シロップ剤は、化合物を適切に風味付けされた水溶液に溶解させることにより製造でき、一方、エリキシル剤は無毒のベヒクルを用いることにより製造される。可溶化剤および乳化剤（例えばエトキシ化イソステリアルアルコールおよびポリオキソエチレンソルビトールエーテル）、保存剤、香味添加剤（例えばペパーミント油あるいは天然甘味剤、またはサッカリンもしくは他の人工甘味剤など）を添加することもできる。

## 【0102】

20

必要に応じて、経口投与のために単位用量製剤をマイクロカプセル化することができる。該製剤はまた、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状物質をコーティングまたは組み込むことによって、放出を遅延もしくは持続するように製造することもできる。

## 【0103】

30

式(I)の化合物、および医薬的に許容されるその塩はまた、リポソームデリバリーシステム（例えば、小型の単層ベシクル、大型の単層ベシクル、および多重層ベシクル）の形態で投与することもできる。リポソームは、様々なリン脂質（phospholipid）、例えばコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンから形成することができる。

## 【0104】

40

式(I)の化合物および医薬的に許容されるその塩はまた、化合物分子が結合した個々の担体としてモノクローナル抗体を用いることによって送達してもよい。該化合物はまた、標的化可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合してもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパリトイル（palitoyl）残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、該化合物は、薬剤の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの類、例えば、ポリ乳酸、ポリイップロンカプロラクトン（polylactide）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロック共重合体に結合していてよい。

## 【0105】

50

経皮投与に適した医薬製剤は、長期間、レシピエントの表皮と密接な接触を維持することを目的とした、個別のパッチであってもよい。例えば、Pharm. Res., 3(6):318 (1986) に一般的に記載されるように、該活性成分はイオントフォレーシスによってパッチから送達されうる。

【0106】

局所投与に適した医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、粉末剤、液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤化されうる。

【0107】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療用の製剤は、局所用軟膏剤もしくはクリーム剤として塗布するのが好ましい。軟膏剤に製剤化する場合、該活性成分はパラフィン系 (paraffinic) または水-混和性のいずれかの軟膏基剤とともに用いられ得る。別法として、該活性成分は水中油型クリーム基剤もしくは油中水型基剤 (water-in oil base) を用いてクリーム剤に製剤化され得る。

【0108】

眼への局所投与に適した医薬製剤としては、該活性成分が適切な担体、とりわけ水性溶媒に溶解もしくは懸濁されている点眼剤が挙げられる。

【0109】

口への局所投与に適した医薬製剤としては、ドロップ剤 (lozenge)、トローチ剤 (pastille)、および口腔洗浄剤 (mouth wash) が挙げられる。

【0110】

直腸投与に適した医薬製剤は、坐薬または浣腸剤であってよい。

【0111】

該担体が固体である、経鼻投与に適した医薬製剤としては、例えば20~500ミクロンの粒子サイズを有する粗粉末 (course powder) が挙げられ、それは、嗅ぎ薬を摂取する方法、すなわち、鼻に近づけられた粉末剤の容器から鼻腔を介して急速吸入することにより、投与される。鼻腔用スプレーもしくは点鼻薬として投与するための、担体が液体である適切な製剤としては、活性成分の水性または油性液剤が挙げられる。

【0112】

吸入による投与に適した医薬製剤としては、微粒子粉末もしくは微粒子ミストが挙げられ、それは様々なタイプの定量加圧 (metered, dose pressurized) エアロゾル剤、ネブライザー、または吸入器を用いて発生されうる。

【0113】

腔内投与に適した医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー製剤であってよい。

【0114】

非経口投与に適した医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤 (bacteriostat)、および製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする塩 (solute) を含みうる水性および非水性の無菌注射液剤; ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性の無菌懸濁剤が挙げられる。該製剤は、単位用量もしくは複数用量 (multi-dose) 容器、例えば、密封アンプルおよびバイアルに入っていてよく、使用の直前に無菌の液体担体 (例えば注射用の水) の添加のみを必要とする凍結乾燥状態で保存してもよい。即時調製 (Extemporaneous) 注射液剤および懸濁剤は、無菌粉末剤、顆粒剤、および錠剤から調製されうる。

【0115】

具体的に上述した成分に加えて、該製剤は、当該製剤のタイプに関して当分野で通常の他の薬剤を含んでもよい (例えば経口投与に適した製剤は香味剤を含んでもよい) ことが理解されるべきである。

【0116】

以下の表1は、本発明の化合物とともに投与することができる化合物のいくつかの実例

10

20

30

40

50

を記載する。本発明の化合物は、他の抗-HCV活性化合物とともに併用療法において、一緒にまたは別個に、あるいは組成物中で該化合物と合わせることによって、投与することができる。

表 1

【表1】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調節剤	Sciclon
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9アゴニスト	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	$\beta$ -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス	抗ウイルス	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗ウイルス	HCV阻害剤	Achillion / Gilead
WO 2005/047288 (2005年5月26日)からのピラゾロピリミジン化合物および塩	抗ウイルス	HCV阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levorvirin	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗ウイルス	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
Telaprevir (VX-950, LY-570310)	抗ウイルス	NS3セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Idenix / Novartis
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis

【表2】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
2'C MeA	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
2'C メチルアデノシン	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス	RdRp阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗ウイルス	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗ウイルス	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering-Plough
Zadazim	免疫調節	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CELLCEPT (登録商標)	免疫抑制	HCV IgG 免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制	HCV IgG 免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - $\alpha$	インターフェロン	アルブミンIFN- $\alpha$ 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	インターフェロン	IFNアルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA

10

20

30

40

【表3】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Omega IFN	インターフェロン	IFN- $\omega$	Intarcia Therapeutics
IFN- $\beta$ および EMZ701	インターフェロン	IFN- $\beta$ およびEMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	インターフェロン	IFN- $\beta$ 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	インターフェロン	IFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	インターフェロン	IFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A および Zadaxin	インターフェロン	IFN- $\alpha$ 2b/ $\alpha$ 1-チモシン	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	インターフェロン	IFN- $\alpha$ 2b/ リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	インターフェロン	INF- $\gamma$	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon - $\beta$	インターフェロン	インターフェロン- $\beta$ - 1a	Serono
Multiferon	インターフェロン	持続性IFN	Viragen / Valentis
Wellferon	インターフェロン	リンパ芽球IFN- $\alpha$ n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	インターフェロン	天然IFN- $\alpha$	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	インターフェロン	ペグIFN- $\alpha$ 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys および Ceplene	インターフェロン	ペグIFN- $\alpha$ 2a/ 免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys および Ribavirin	インターフェロン	ペグIFN- $\alpha$ 2a/ リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	インターフェロン	ペグIFN- $\alpha$ 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

10

20

30

40

【表4】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
PEG-Intron / Riba virin	インターフェロン	ペグIFN- $\alpha$ 2b/ リバビリン	Schering-Plough C orporation, Kenilw orth, NJ
IP-501	肝臓保護	抗纖維化薬 (Antifibrotic)	Indevus Pharmaceu ticals Inc., Lexingt on, MA
IDN-6556	肝臓保護	カスパーーゼ阻害剤	Idun Pharmaceutica ls Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ 阻害剤	InterMune Pharmac euticals Inc., Brisb ane, CA
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ 阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス	TLR-7アゴニスト	Anadys
Boceprevir	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Schering-Plough
TMS-435	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Tibotec BVBA, Me chelen, Belgium
BI-201335	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Boehringer Ingelhei m Pharma KG, Ing elheim, Germany
MK-7009	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ 阻害剤	Merck
PF-00868554	抗ウイルス	レプリカーゼ阻害剤	Pfizer
ANA598	抗ウイルス	非核酸NS5Bポリメラ ーゼ阻害剤	Anadys Pharmaceutica ls, Inc., San Di ego, CA, USA
IDX375	抗ウイルス	非核酸レプリカーゼ 阻害剤	Idenix Pharmaceuti cals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ 阻害剤	Boehringer Ingelhei m Canada Ltd R& D, Laval, QC, Ca nada
PSI-7851	抗ウイルス	ヌクレオシドポリメラ ーゼ阻害剤	Pharmasset, Prince ton, NJ, USA
VCH-759	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ 阻害剤	ViroChem Pharma
VCH-916	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ 阻害剤	ViroChem Pharma
GS-9190	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ 阻害剤	Gilead

10

20

30

40

【表5】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Peg-interferon lamda	抗ウイルス	インターフェロン	ZymoGenetics / Bristol-Myers Squibb

## 【0117】

本発明の化合物はまた、実験室用試薬として用いてもよい。化合物は、HCV疾患メカニズムの知識をさらに高めるためのウイルス複製アッセイの設計、動物アッセイ系の検証および構造生物学研究についての研究手段の提供において有益でありうる。さらに、本発明の化合物は、例えば競合阻害により、他の抗ウイルス性化合物の結合部位の確立または決定に有用である。

## 【0118】

本発明の化合物はまた、物質のウイルス汚染を治療もしくは予防するのに用いてもよく、それにより、そのような物質（例えば血液、組織、手術器具および手術着、実験器具および実験着、ならびに採血または輸血の器具および材料）と接触する、実験または医療の関係者または患者のウイルス感染の危険性を低下させうる。

## 【0119】

本発明は、合成プロセスまたは代謝プロセス（ヒトもしくは動物の体内(*in vivo*)で生じるもの、または*in vitro*で生じるプロセスを含む）により作られる、式(I)を有する化合物を包含することを意図する。

## 【0120】

特に後述の例示的スキームおよび実施例におけるものを含めた本出願において使用される略語は、当業者には周知である。使用される略語のいくつかは以下の通り:CDIは1,1'-カルボニルジイミダゾール;THFはテトラヒドロフラン;DBUは1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン;TFAはトリフルオロ酢酸;HATUは0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムホスフェート;PyBOPはベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート;MeIはヨウ化メチル;BocもしくはBOCはtert-ブトキシカルボニル;OtBuはtert-ブトキシ;TBMEはtert-ブチルメチルエーテル;Et<sub>3</sub>Nはトリエチルアミン;DMSOはジメチルスルホキシド;OAcはアセテート;DPPAはジフェニルホスホリルアジド;Meはメチル;TBAFはテトラブチルアンモニウムフルオリド;DMAPは4-N,N-ジメチルアミノピリジン;tBuLiはtert-ブチルリチウム;LiHMDSはリチウムヘキサメチルジシラジド;Tl<sup>+</sup>はtert-ブチルロイシン(tert-ブチルグリシンとも称される);4-BiphenylMgBrは4-ビフェニルマグネシウムプロミド;DCMはジクロロメタン;MeOはメトキシ;EDACもしくはEDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩;および、HOBtは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである。

## 【0121】

本発明の化合物の合成に有用な出発物質は当業者に公知であり、容易に製造できるか、または市販されている。

## 【0122】

以下に記載の方法は、例示目的であり、特許請求の範囲を制限することを意図するものではない。それは、一般的な保護基を用いて官能基が保護されている化合物を製造し、次いで該保護基を除去して、本発明の化合物を得るのに必要でありうると認識されよう。本発明による保護基の使用に関する詳細は、当業者には公知である。

## 【実施例】

## 【0123】

## (実施例)

本開示は特定の実施態様に関連して記載されるが、それはその発明の範囲を制限することを意図するものではない。一方、本開示は、全ての代替形態、改変形態、および同等形

10

20

30

40

50

態を、特許請求の範囲内に含み得るものとして包含する。従って、特定の実施態様を含む以下の実施例は、本発明の1つの実例を説明し、該実施例は特定の実施態様の例示目的であり、そしてその方法および概念的態様の最も有用で且つ容易に理解される記載であると信じられるものを提供するために提示するものであると解される。

## 【0124】

特に断りのない限り、溶液パーセントは重量対容量の関係を表し、溶液比は容量対容量の関係を表す。核磁気共鳴(NMR)スペクトルは、Bruker 300、400、または500 MHz分光計のいずれかで記録し;化学シフト( )は百万分率で報告する。フラッシュクロマトグラフィーは、Stillのフラッシュクロマトグラフィー技術(J. Org. Chem. 43:2923 (1978))に従って、シリカゲル( $\text{SiO}_2$ )で実施した。

10

## 【0125】

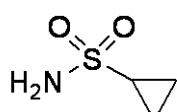
本明細書中の実施例に記載の中間体を用いて、式1の化合物を合成することができる。  
実施例1

## P1' 中間体の製造

## 1. シクロプロピルスルホンアミドの製造

方法1:

## 【化5】

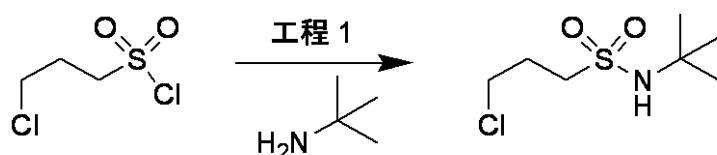


20

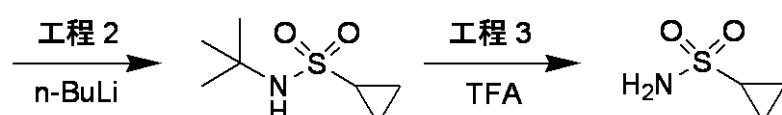
## シクロプロピルスルホンアミド

スキーム1

## 【化6】



30



## 【0126】

工程1.

tert-ブチルアミン(3.0 mol, 315 mL)をTHF(2.5 L)中に溶解させた。該溶液を-20℃に冷却した。3-クロロプロパンスルホニルクロリド(1.5 mol, 182 mL)をゆっくりと加えた。該反応混合液を室温に昇温させ、24時間攪拌した。該混合液を濾過し、該濾液を減圧濃縮した。該残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.0 L)中に溶解させた。得られた溶液を、1.0M HCl(1.0 L)、水(1.0 L)、および食塩水(1.0 L)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、黄色がかかった固体を得て、それをヘキサンから結晶化させて、生成物を白色の固体として得た(316.0 g, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (s, 9H), 2.30-2.27 (m, 2H), 3.22 (t, J = 7.35 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.35 (b, 1H).

40

## 【0127】

工程2.

THF(100 mL)中の工程1の生成物(2.14 g, 10.0 mmol)の溶液に、-78℃でn-BuLi(ヘキサン中の2.5 M, 8.0 mL, 20.0 mmol)を加えた。該反応混合液を、1時間かけて室温に昇温させ、減圧濃縮した。該残渣を、酢酸エチルおよび水(各々200 mL)間に分配した。分離した

50

有機相を食塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。該残渣をヘキサンから再結晶化させ、目的の生成物を白色の固体物として得た(1.0 g, 56%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.98-1.00 (m, 2H), 1.18-1.19 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 2.48-2.51 (m, 1H), 4.19 (b, 1H).

## 【0128】

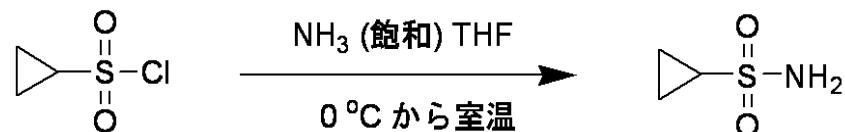
工程3.

TFA(500 mL)中の工程2の生成物(110 g, 0.62 mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌した。揮発性物質を減圧除去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(60 mL/240 mL)から再結晶化させて、目的の生成物を白色の固体物として得た(68.5 g, 91%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.84-0.88 (m, 2H), 0.95-0.98 (m, 2H), 2.41-2.58 (m, 1H), 6.56 (b, 2H).

## 【0129】

方法2:

## 【化7】



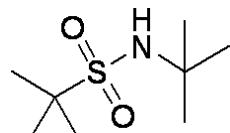
0に冷却した100 mLのTHFの溶液に、飽和に達するまで気体のアンモニアをバブルした。この溶液に、50 mLのTHF中の5 g(28.45 mmol)のシクロプロピルスルホニルクロリド(Array Biopharmaから購入)の溶液を加えた。該溶液を終夜、室温に昇温させ、さらに1日攪拌した。該混合液を、1-2 mLの溶媒が残るまで濃縮し、 $\text{SiO}_2$ の30 gプラグ(30% ~ 60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)に注ぎ入れて、3.45g(100%)のシクロプロピルスルホンアミドを白色の固体物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $\text{d}_4$ ) 0.94-1.07 (m, 4H), 2.52-2.60 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (メタノール- $\text{d}_4$ ) 5.92, 33.01.

## 【0130】

2.C1-置換シクロプロピルスルホンアミドの製造

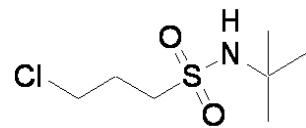
2a.N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化8】



工程1:N-tert-ブチル-(3-クロロ)プロピルスルホンアミドの製造

## 【化9】

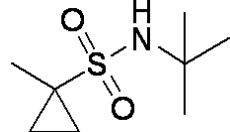


上記の通り製造した。

## 【0131】

工程2:N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化10】



工程1の生成物(4.3 g, 20 mmol)の溶液を乾燥THF(100 mL)に溶解させ、-78に冷却した。この溶液に、n-ブチルリチウム(17.6 mL, 44 mmol, 2.5M/ヘキサン)をゆっくりと加えた。ドライアイス浴を取り外し、該反応混合液を1.5時間かけて室温に昇温させた。該混合液を-78に冷却し、n-ブチルリチウム(20 mmol, 8 mL, 2.5M/ヘキサン)の溶液を加

10

20

30

40

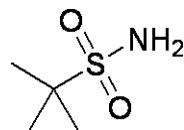
50

えた。該反応混合液を室温に昇温させ、2時間にわたって-78℃に冷却し、ヨウ化メチル(5.68 g, 40 mmol)のニート溶液で処理した。該反応混合液を、終夜、室温に昇温させ、次いで、室温にて飽和NH<sub>4</sub>Cl(100 mL)を用いてクエンチし、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機相を食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮して、黄色の油状物を得て、それをヘキサンから結晶化させて、目的の生成物を黄色がかった固体として得た(3.1 g, 81%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 4.10 (ブロードのs, 1H)。

## 【0132】

工程3:1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化11】

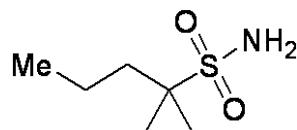


工程2の生成物(1.91 g, 10 mmol)の溶液をTFA(30 mL)中に溶解させ、該反応混合液を室温で16時間攪拌した。該溶媒を減圧除去し、黄色の油状物を得て、それを酢酸エチル/ヘキサン(1:4, 40 mL)から結晶化させて、目的の生成物を白色の固体として得た(1.25 g, 96%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.84 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 4.65 (ブロードのs, 2H)。C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>Sとして計算; 計算値: C, 35.54; H, 6.71; N, 10.36. 実測値: C, 35.67; H, 6.80; N, 10.40.

## 【0133】

2b.1-プロピルシクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化12】

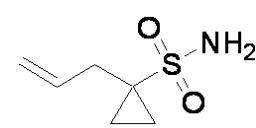


この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの製造に記載された方法を用い、この方法の第2工程におけるヨウ化メチルをプロピルハライドで置き換えて、製造した。

## 【0134】

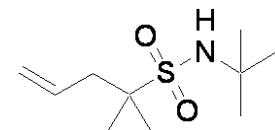
2c.1-アリルシクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化13】



工程1:N-tert-ブチル-(1-アリル)シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化14】



この化合物は、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成において記載された方法に従って、求電子剤として1.25等量のアリルブロミドを用いて、97%収率で得た。該化合物を、さらなる精製は行わずに次の反応において用いた: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.83 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 2.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.25 (ブロードのs, 1H), 5.07-5.10 (m, 2H), 6.70-6.85 (m, 1H)。

## 【0135】

工程2:1-アリルシクロプロピルスルホンアミドの製造

10

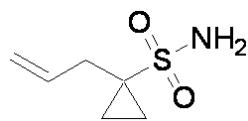
20

30

40

50

## 【化15】

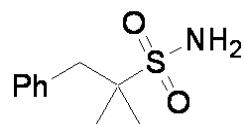


この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成において記載された方法に従って、工程1の生成物から、40%収率で得た。該化合物を、2%メタノール/ジクロロメタンを溶出液として用いて、 $\text{SiO}_2$ でのカラムクロマトグラフィーにより精製した:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.88 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 2.66 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.16 (m, 2H), 5.82 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 11.2, 35.6, 40.7, 119.0, 133.6. 10

## 【0136】

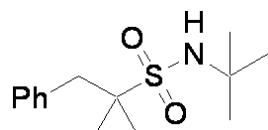
2d.1-ベンジルシクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化16】



工程1:N-tert-ブチル-(1-ベンジル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化17】

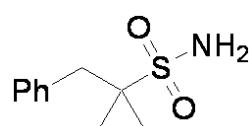


この化合物は、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法(1.05等量のベンジルプロミドを用いたことを除く)を用いた後、10%酢酸エチル/ヘキサンでトリチュレートし、60%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.92 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 3.25 (s, 2H), 4.62 (ブロードのs, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H). 20

## 【0137】

工程2:1-ベンジルシクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化18】

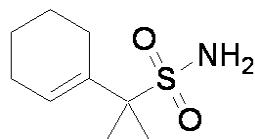


この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成に記載の方法を用いた後、最小量の10%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化することにより、N-tert-ブチル(1-ベンジル)シクロプロピルスルホンアミドから、66%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.90 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.34 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 11.1, 36.8, 41.9, 127.4, 128.8, 129.9, 136.5. 40

## 【0138】

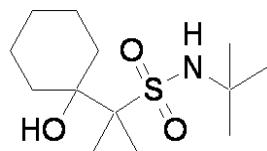
2e.1-(1-シクロヘキセニル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化19】



工程1:N-tert-ブチル-[1-(1-ヒドロキシ)シクロヘキシル]-シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化 2 0】

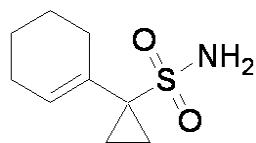


この化合物は、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法(1.30等量のシクロヘキサンを用いたことを除く)を用いた後、最小量の20%酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることにより、84%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.05 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.57-1.59 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.87 (ブロードのs, 1H), 4.55 (ブロードのs, 1H). 10

## 【0 1 3 9】

工程2:1-(1-シクロヘキセニル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化 2 1】

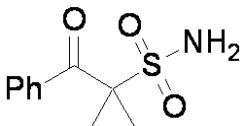


この化合物、1-(1-シクロヘキセニル)-シクロプロピルスルホンアミドは、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法を用いた後、最小量の酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶化させることにより、N-tert-ブチル-[1-(1-ヒドロキシ)シクロヘキシル]-シクロプロピルスルホンアミドから、85%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 0.82 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.46 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.6, 21.5, 22.3, 25.0, 27.2, 46.9, 131.6, 132.2; LR-MS (ESI): 200 ( $\text{M}^+-1$ ). 20

## 【0 1 4 0】

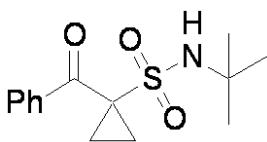
2f.1-ベンゾイルシクロ-プロピルスルホンアミドの製造

## 【化 2 2】



工程1:N-tert-ブチル-(1-ベンゾイル)シクロプロピル-スルホンアミドの製造

## 【化 2 3】

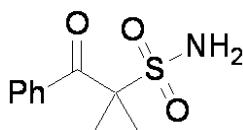


この化合物は、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法(1.2等量の安息香酸メチルを求電子剤として用いたことを除く)を用いて、66%収率で得た。該化合物を、30%~100%ジクロロメタン/ヘキサンを用いて、 $\text{SiO}_2$ でのカラムクロマトグラフィーにより精製した:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.31 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 4.16 (ブロードのs, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H). 40

## 【0 1 4 1】

工程2:1-ベンゾイルシクロ-プロピルスルホンアミドの製造

## 【化24】

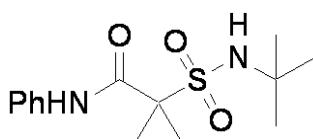


この化合物は、1-メチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法を用いた後、最小量の酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることにより、N-tert-ブチル(1-ベンゾイル)シクロプロピルスルホンアミドから、87%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ) 1.39 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.53 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.65 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ ) 12.3, 48.4, 128.1, 130.0, 133.4, 135.3, 192.0. 10

## 【0142】

2g. N-tert-ブチル-(1-フェニルアミノカルボキシ)-シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化25】



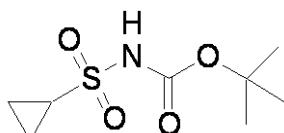
この化合物は、N-tert-ブチル-(1-メチル)シクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法(1等量のイソシアニ酸フェニルを用いる)を用いた後、最小量の酢酸エチル/ヘキサンから再結晶化させることにより、42%収率で得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.38 (s, 9H), 1.67-1.71 (m, 4H), 4.30 (ブロードのs, 1H), 7.10 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 7.53 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H). 20

## 【0143】

3.C1-置換シクロプロパンスルホンアミドの製造:N-Boc保護基の使用

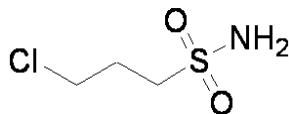
3a.C1-置換シクロプロピルスルホンアミドの製造における重要な中間体である、シクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

## 【化26】



工程1:3-シクロプロピルスルホンアミドの製造

## 【化27】

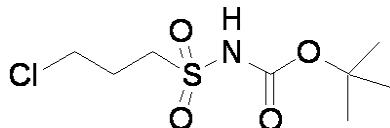


3-シクロプロパンスルホニルクロリド(55 g, 310.7 mmol)の溶液をTHF(200 mL)中に溶解させ、30分かけて、 $\text{NH}_4\text{OH}$ (200 mL)の溶液に0°で滴下した。該反応混合液を室温に昇温させ、1時間攪拌し、水層をジクロロメタン(4 x 500 mL)で抽出した。抽出物を合わせて、1N HCl(150 mL)、水(150 mL)で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させて、濾過し、減圧濃縮した。粗固体物を最小量のジクロロメタン/ヘキサンから再結晶化させて、目的の生成物を白色の固体物として得た(45.3 g, 93%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.34 (m, 2H), 3.32 (t,  $J=7.3$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 4.83 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 27.10, 42.63, 52.57. 40

## 【0144】

工程2:3-クロロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

## 【化28】

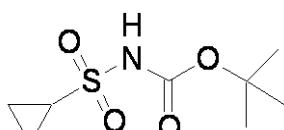


ジクロロメタン(350 mL)中の工程1の生成物(30.2 g, 191.5 mmol)、トリエチルアミン(30.2 mL, 217.0 mmol)、および4-DMAP(2.40 g, 19.6 mmol)の溶液を、0 で、30分かけて、ジ-tert-ブチルジカーボネート(47.2 g, 216.9 mmol) / デシクロロメタン(250 mL)溶液で滴下処理した。該反応混合液を室温に昇温させ、さらに3時間攪拌し、1N HCl(300 mL)、水(300 mL)、および食塩水(300 mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して粗生成物を得た。この物質を70 mLの5%ジクロロメタン/ヘキサンでトリチュレートして、目的の生成物をオフホワイト色の固体物として得た(47.2 g, 96%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.51 (s, 9H), 2.33 (m, 2H), 3.60 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.21 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 26.50, 27.95, 42.37, 50.40, 84.76, 149.53.

## 【0145】

工程3: シクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメートの製造

## 【化29】



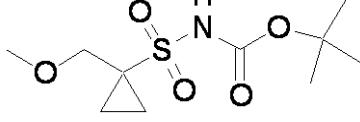
n-ブチルリチウム(74.7 mL, 119.5 mmol, 1.6M / ヘキサン)の溶液を、乾燥THF(105 mL)中に溶解させ、アルゴン雰囲気下において-78 に冷却した。この溶液に、乾燥THF(105 mL)中の工程2の生成物(14 g, 54.3 mmol)の溶液を20-30分かけて滴下した。ドライアイス浴を取り外し、該反応混合液を2時間かけて室温に昇温させた。該反応混合液を氷酢酸(3.4 mL)でクエンチし、減圧濃縮し、ジクロロメタン(100 mL)および水(100 mL)間に分配した。有機相を食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮して、目的の生成物をロウ状のオフホワイト色の固体物として得た(12.08 g, 100%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.10 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 2.88 (m, 1H), 7.43 (s, 1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 6.21, 28.00, 31.13, 84.07, 149.82.

## 【0146】

3b.1-メトキシ-メチルシクロプロピル-スルホンアミドの製造

工程1: 1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン tert-ブチルカルバメートの製造

## 【化30】



-78 に冷却したTHF(30 mL)中に溶解させたシクロプロピルスルホニルアミン tert-ブチルカルバメート(1.0 g, 4.5 mmol)の溶液に、n-ブチルリチウム(6.4 mL, 10.2 mmol, 1.6M / ヘキサン)を加え、該反応混合液を1時間攪拌した。この溶液に、クロロメチルメチルエーテルのニート溶液(0.40 mL, 5.24 mmol)を加え、該混合液を終夜、ゆっくりと室温に昇温させた。1NのHCl水溶液を用いて該溶液のpHを3に調整し、次いで、酢酸エチル(4 x 50 mL分量)で抽出した。抽出物を合わせて、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン tert-ブチルカルバメートをロウ状の固体物として得て(1.20 g, 100%)、それを、さらなる精製は行わずにそのまま次の反応に用いた: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.03 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.54 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.37, 28.29, 40.38, 58.94, 73.43, 83.61, 149.57.

## 【0147】

10

20

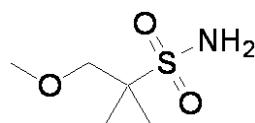
30

40

50

## 工程2:1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【化31】

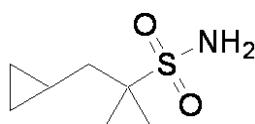


1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン *tert*-ブチルカルバメート(1.14 g, 4.30 mmol)の溶液を50%TFA/ジクロロメタン(30 mL)溶液に溶解させ、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、該残渣を80gのSiO<sub>2</sub>(0% ~ 60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)でクロマトグラフィー処理して、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドを白色の固体として得た(0.55 g, 2ステップ全体で77%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.95 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 4.85 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 11.17, 40.87, 59.23, 74.80; LRMS m/z 183 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>).

【0148】

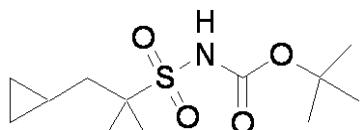
## 3c.1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホンアミドの製造

【化32】



工程1:1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメート

【化33】

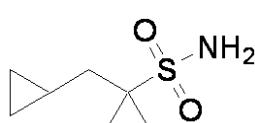


1.10等量のシクロプロピルメチルプロミドを求電子剤として用いたことを除いては1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン *tert*-ブチルカルバメートの合成において記載された方法に従って、1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメートを、92%収率で得た。該化合物を、精製は行わずにそのまま次の反応に用いた: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d, J=7.0 Hz, 2H)。

【0149】

## 工程2:1-シクロプロピルメチル-シクロプロピルスルホンアミドの製造

【化34】



この化合物を、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法に従って、1-シクロプロピルメチルシクロプロピルスルホニルアミン *tert*-ブチルカルバメートから、65%収率で得た。該化合物を、溶出液として0% ~ 60% 酢酸エチル/ヘキサンを用いたSiO<sub>2</sub>でのカラムクロマトグラフィーにより精製した: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 0.15 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d, J=7.0 Hz, 2H), 4.83 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub>).

【0150】

## 3d.1-プロピルカルバモイルシクロプロパン-スルホンアミドの製造

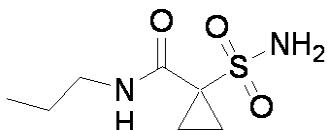
10

20

30

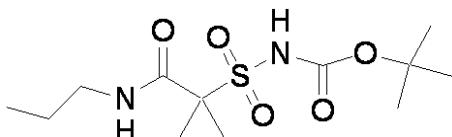
40

## 【化35】



工程1:1- プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド *tert*- ブチルカルバメートの製造

## 【化36】



10

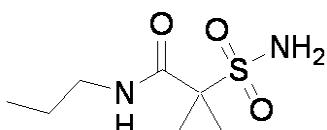
この化合物を、1.10等量のn-プロピルイソシアネートを求電子剤として用いたことを除いては1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン *tert*-ブチルカルバメートの合成について記載された方法に従って、クルドな100%収率で得た。該化合物を、精製は行わずにそのまま次の反応に用いた:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.10 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 0.67 (m, 1H), 1.10 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.87 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H)。

## 【0151】

工程2:1- プロピルカルバモイルシクロプロパン-スルホンアミドの製造

## 【化37】

20



この化合物を、最小量のジクロロメタン/ヘキサンから該物質を再結晶化させたためにはクロマトグラフィーは行わなかったことを除いては、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミドの合成について記載された方法に従って、1-プロピルカルバモイルシクロプロパンスルホンアミド *tert*-ブチルカルバメートから、50%収率で得た:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

0.15 (m, 2H), 0.51 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 1.34 (m, 3H), 1.86 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.83 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 4.65, 7.74, 11.26, 35.62, 41.21; LRMS m/z 193 ( $\text{M}^++\text{NH}_4^+$ ).

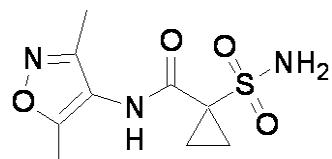
30

## 【0152】

3e.1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

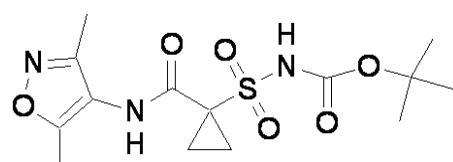
## 【化38】

40



工程1:1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミド *tert*-ブチルカルバメートの製造

## 【化39】



50

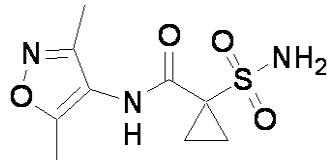
この化合物を、1.20等量の3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イソシアネートを求電子剤として用いたことを除いては、1-メトキシメチルシクロプロピルスルホンアミン *tert*-

ブチルカルバメートの合成について記載された方法に従って、クルードな100%収率を得た。該化合物を精製は行わずにそのまま次の反応に用いた。

## 【0153】

工程2:1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミドの製造

## 【化40】



10

この化合物を、1.62g(4.52 mmol)の1-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)カルバモイルシクロプロパンスルホンアミド *tert*-ブチルカルバメートから、30 mL(120 mmol)の4N HCl/ジオキサンを用いて、終夜攪拌し、濃縮し、BIOTAGE(登録商標)40Mカラム(0%~5%メタノール/ジクロロメタンで溶出)でクロマトグラフィー処理して、50%収率で得た(580 mg):  $^1\text{H}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) 1.57 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.84 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (メタノール- $d_4$ ) 9.65, 10.94, 15.01, 46.11, 114.82, 159.45, 165.55, 168.15; LRMS m/z 260 ( $\text{M}^++\text{H}$ )。

## 【0154】

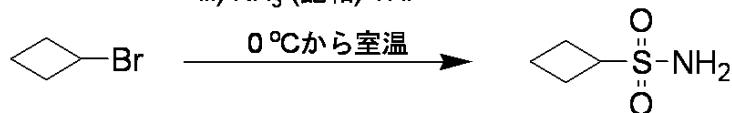
4. シクロアルキルプロミドからのシクロアルキルスルホンアミドの製造

20

4a. シクロブチルプロミドからのシクロブチルスルホンアミドの製造

## 【化41】

- i) *t*BuLi
- ii)  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$
- iii)  $\text{NH}_3$  (飽和) THF



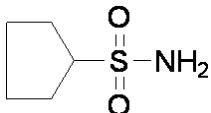
-78 に冷却した30 mLの無水ジエチルエーテル(ジエチルエーテル)中の5.0 g(37.0 mmol)のシクロブチルプロミドの溶液に、44 mL(74.8 mmol)の1.7M *tert*-ブチルリチウム/ペンタンを加えた。該溶液を1.5時間かけて-35 にゆっくりと昇温させた。この混合液を、-40 に冷却した100 mLのヘキサン中の5.0 g(37.0 mmol)の新たに蒸留した塩化スルフリルの溶液に、カニューレを用いて加え、1時間かけて0 に昇温させ、慎重に減圧濃縮した。この混合物をジエチルエーテルに再溶解させ、いくらかの水-冷水で1回洗浄し、乾燥させ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、慎重に濃縮した。この混合物を20 mLのTHFに再溶解させ、500 mLの飽和 $\text{NH}_3$  / THFに滴下し、終夜攪拌した。該混合液を減圧濃縮してクルードな黄色の固体物を得て、1-2滴のメタノールで最小量のジクロロメタン/ヘキサンから再結晶化させ、1.90 g(38%)の目的の生成物を白色の固体物として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.95-2.06 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 4H), 3.86 (p,  $J=8$  Hz, 1H), 4.75 (brs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.43, 23.93, 56.29. HRMS m/z ( $\text{M}-\text{H}$ )  $\text{C}_4\text{H}_8\text{NSO}_2$ として計算; 計算値: 134.0276, 実測値: 134.0282.

30

## 【0155】

4b. シクロペンチルスルホンアミドの製造

## 【化42】



18.5 mL(37.0 mmol)の2M シクロペンチルマグネシウムクロリド/エーテルの溶液を、-78 に冷却した100 mLのヘキサン中の3.0 mL(37.0 mmol)の新たに蒸留した塩化スルフリル(Aldrichから入手)の溶液に滴下した。該混合液を、1時間かけて0 に昇温させ、次い

40

50

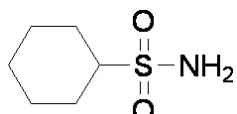
で慎重に減圧濃縮した。この混合物をジエチルエーテル(200 mL)に再溶解させ、いくらかの氷-冷水(200 mL)で1回洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、濾過し、慎重に濃縮した。この混合物を35 mLのTHFに再溶解させ、500 mLの飽和 $NH_3$  / THFに滴下し、終夜攪拌した。該混合液を減圧濃縮してクルードな黄色の固体を得て、残渣を溶出液として70%酢酸エチル-ヘキサンを用いた50gのシリカゲルにより濾過した後、該溶液を濃縮した。該残渣を、1-2滴のメタノールで最小量のジクロロメタン / ヘキサンから再結晶化させて、2.49 g(41%)の目的の生成物を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.58-1.72 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.94-2.14 (m, 4H), 3.48-3.59 (m, 1H), 4.80 (ブロードのs, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ) 25.90, 28.33, 63.54; MS m/e 148 ( $M-H$ )<sup>-</sup>.

【0156】

10

## 4c. シクロヘキシルスルホンアミドの製造

【化43】



18.5 mL(37.0 mmol)の2M シクロヘキシルマグネシウムクロリド(TCI Americas) / ジエチルエーテルの溶液を、-78 $^{\circ}C$ に冷却した100 mLのヘキサン中の3.0 mL(37.0 mmol)の新たに蒸留した塩化スルフリルの溶液に滴下した。該混合液を1時間かけて0 $^{\circ}C$ に昇温させ、次いで慎重に減圧濃縮した。この混合物をジエチルエーテル(200 mL)に再溶解させ、いくらかの氷-冷水(200 mL)で1回洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、濾過し、慎重に濃縮した。この混合物を35 mLのTHFに再溶解させ、500 mLの飽和 $NH_3$  / THFに滴下し、終夜攪拌した。該混合液を減圧濃縮し、クルードな黄色の固体を得て、残渣を溶出液として70%酢酸エチル-ヘキサンを用いた50gのシリカゲルにより濾過し、濃縮した。該濃縮物を、1-2滴のメタノールで最小量のジクロロメタン / ヘキサンから再結晶化させ、1.66 g(30%)の目的の生成物を白色の固体として得た:  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.11-1.37 (m, 3H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.91 (tt,  $J=12, 3.5$  Hz, 1H), 4.70 (ブロードのs, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ) 25.04, 25.04, 26.56, 62.74; MS m/e 162 ( $M-1$ )<sup>-</sup>.

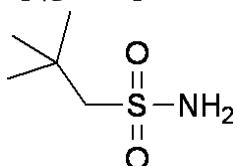
20

【0157】

## 4d. ネオペンチルスルホンアミドの製造

30

【化44】



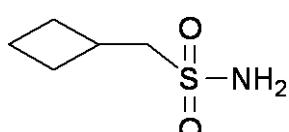
シクロヘキシルスルホンアミドの製造方法に従って、49 mL(37 mmol)の0.75M ネオペンチルマグネシウムクロリド(Alfa) / ジエチルエーテルを変換して、1.52g(27%)の目的の生成物を白色の固体として得た。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 1.17 (s, 9H), 3.12 (s, 2H), 4.74 (brs, 2H);  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ) 29.46, 31.51, 67.38; MS m/e 150 ( $M-1$ )<sup>-</sup>.

40

【0158】

## 4e. シクロブチルカルビニルスルホンアミドの製造

【化45】



150 mLのアセトン中の12.3 g(83 mmol)のシクロブチルカルビニルプロミド(Aldrich)および13.7g(91 mmol)のヨウ化ナトリウムの溶液を、終夜、還流加熱した後、室温に冷却した。該無機固体を濾過により除去し、該アセトンおよびシクロプロピルカルビニルヨー

50

ジド(8.41g, 46%)を蒸留により除去した(各々、周囲温度、および80 °Cにて150トル)。

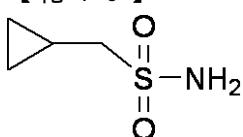
【0159】

-78 °Cに冷却した30 mLの無水ジエチルエーテル中の4.0 g(21.98 mmol)のシクロブチルカルビニルヨージドの溶液を、17 mL(21.98 mmol)の1.3M sec-ブチルリチウム/シクロヘキサン溶液に、カニューレを用いて加え、該溶液を5分間攪拌した。この混合液に、-78 °Cに冷却した110 mLのヘキサン中の3.0 g(21.98 mmol)の新たに蒸留した塩化スルフリルの溶液を、カニューレを用いて加え、該混合液を1時間かけて室温に昇温させ、次いで、慎重に減圧濃縮した。この混合物をジエチルエーテルに再溶解させ、いくらかの氷-冷水で1回洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、慎重に濃縮した。この混合物を30 mLのTHFに再溶解させ、500 mLの飽和NH<sub>3</sub>/THFに滴下し、終夜攪拌した。該混合液を減圧濃縮して、クルードな黄色の固体を得て、1-2滴のメタノールで最小量のジクロロメタン/ヘキサンから再結晶化させ、1.39 g(42%)の目的の生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-2.03 (m, 4H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 1H), 3.22 (d, J=7 Hz, 2H), 4.74 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 19.10, 28.21, 30.64, 60.93. MS m/e 148 (M-H)<sup>+</sup>.

【0160】

4f. シクロプロピルカルビニルスルホンアミドの製造

【化46】



10

20

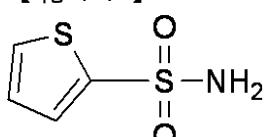
シクロブチルカルビニルスルホンアミドの製造に用いられた方法を用いて、シクロプロピルカルビニルスルホンアミドを、シクロプロピルカルビニルプロミド(Aldrich)から製造した(JACS 1981, p.442-445も参照)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.39-0.44 (m, 2H), 0.67-0.76 (m, 2H), 1.13-1.27 (m, 1H), 3.03 (d, J=7.3 Hz, 2H), 4.74 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.33, 5.61, 59.93; MS m/e 134 (M-1).

【0161】

4g.2-チオフェンスルホンアミドの製造

【化47】

30



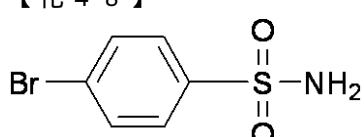
Justus Liebigs Ann. Chem., 501:174-182 (1933)に記載された方法を用いて、2-チオフェンスルホニルクロリド(Aldrichから購入)から、目的の生成物を製造した。

【0162】

4h.4-プロモベンゼンスルホンアミドの製造

【化48】

40

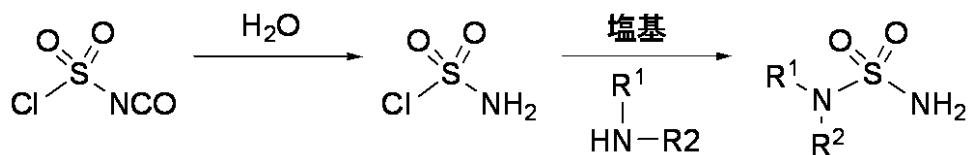


飽和アンモニア/THFを用いて市販の4-プロモスルホニルクロリドを処理することにより、4-プロモフェニルスルホンアミドを製造した。

【0163】

5. スルファミドの製造についての一般的方法

## 【化49】



水(1等量) / THFを、冷たい(-20 )攪拌したクロロスルホニルイソシアネート(1等量) / THF溶液に加えることにより、中間体スルファモイルクロリドを製造し、得られた溶液を0に昇温させた。この溶液に、無水トリエチルアミン(1等量)、続いて必要量の第二級アミン(1等量)を加えた。該反応混合液を室温に昇温させた後、濾過し、該濾液を濃縮して、目的のスルファミドを得た。 10

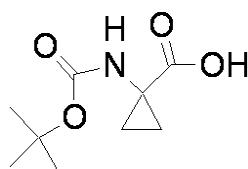
## 【0164】

## 実施例2

## P1中間体の製造

5.1-tert-ブトキシカルボニルアミノシクロプロパンカルボン酸は市販されている。

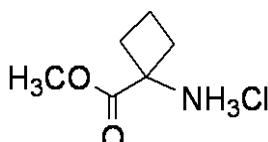
## 【化50】



20

## 6.1-アミノシクロブタンカルボン酸メチルエステル塩酸塩の製造

## 【化51】



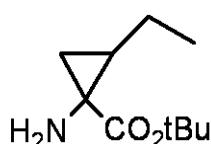
30

1-アミノシクロブタンカルボン酸(100 mg, 0.869 mmol)(Tocris)を10 mLのメタノールに溶解させた。HClガスを2時間バブルした。該反応混合液を18時間攪拌した後、減圧濃縮して、144 mgの黄色の油状物を得た。10 mLのジエチルエーテルでトリチュレートして、100 mgの目的の生成物を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 2.10-2.25 (m, 1H), 2.28-2.42 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 9.21 (ブロードのs, 3H).

## 【0165】

7a. (1R,2R)/(1S,2S) 1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 tert-ブチルエステル(ラセミ混合物)の製造

## 【化52】

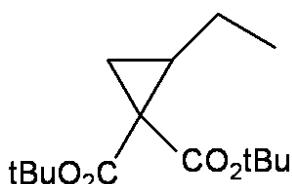


40

エチルはカルボキシに対してシンである

工程1: 以下に示す、2-エチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 ジ-tert-ブチルエステルの製造

## 【化53】



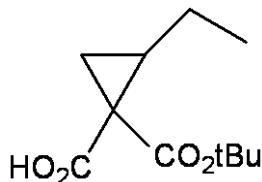
50

50% NaOH水溶液(92.4 g / 185 mL H<sub>2</sub>O)中のベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(21.0 g, 92.2 mmol)の懸濁液に、1,2-ジブロモブタン(30.0 g, 138.9 mmol)およびジ-tert-ブチルマロネート(20.0 g, 92.5 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温で18時間激しく攪拌し、氷と水の混合液で処理した。該粗生成物をジクロロメタン(3x)で抽出し、水(3x)および食塩水で連続的に洗浄した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100 g SiO<sub>2</sub>, 3%ジエチルエーテル / ヘキサン)により精製し、目的の生成物(18.3 g, 67.8 mmol, 73%収率)を得て、それを次の反応にそのまま用いた。

## 【0166】

工程2: 以下に示す、ラセミの2-エチルシクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 tert-ブチルエステルの製造 10

## 【化54】

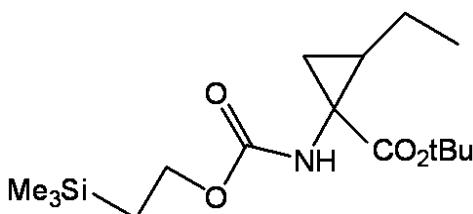


工程1の生成物(18.3 g, 67.8 mmol)を、カリウムtert-ブトキシド(33.55 g, 299.0 mmol) / 乾燥ジエチルエーテル(500 mL)懸濁液に、0℃で加え、H<sub>2</sub>O(1.35 mL, 75.0 mmol)で処理し、室温で終夜激しく攪拌した。該反応混合液を氷と水の混合液に注ぎ入れ、ジエチルエーテル(3x)で洗浄した。水層を、0℃で、10%クエン酸水溶液を用いて酸性のpHに調整し、酢酸エチル(3x)で抽出した。有機層を合わせて、水(2x)、食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮して、目的の生成物を淡黄色の油状物として得た(10 g, 46.8 mmol, 69%収率)。 20

## 【0167】

工程3: 以下に示す、(1R,2R)/(1S,2S) 2-エチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ)シクロプロパン-カルボン酸 tert-ブチルエステルの製造

## 【化55】



乾燥ベンゼン(160 mL)中の工程2の生成物(10 g, 46.8 mmol)および3gの新たに活性化した4-メレキュラーシーブの懸濁液に、トリエチルアミン(7.50 mL, 53.8 mmol)およびDPPA(11 mL, 10.21 mmol)を加えた。該反応混合液を3.5時間還流加熱し、2-トリメチルシリルエタノール(13.5 mL, 94.2 mmol)で処理し、終夜還流加熱した。該反応混合液を濾過し、ジエチルエーテルで希釈し、10%クエン酸水溶液、水、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水(2x)、および食塩水(2x)で連続的に洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧濃縮した。残渣を10gのAldrichポリイソシアネートスカベンジャー樹脂とともに120 mLのジクロロメタン中に懸濁し、室温で終夜攪拌し、濾過して、目的の生成物(8 g, 24.3 mmol; 52%)を淡黄色の油状物として得た: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.03 (s, 9H), 0.97 (m, 5H), 1.20 (ブロードのm, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.70 (m, 4H), 4.16 (m, 2H), 5.30 (ブロードのs, 1H). 40

## 【0168】

工程4: 以下に示す、(1R,2R)/(1S,2S) 1-アミノ-2-エチルシクロプロパンカルボン酸 tert-ブチルエステル(ラセミ混合物)の製造

## 【化56】



エチルはカルボニルに対してシンである

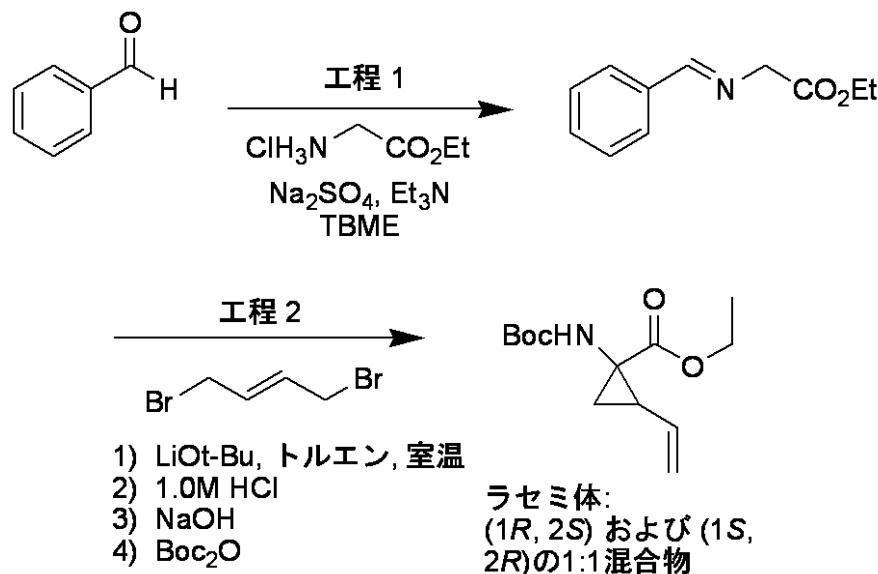
工程3の生成物(3 g, 9 mmol)に、1.0M TBAF / THF溶液(9.3 mL, 9.3 mmol)を加えた。該混合液を1.5時間還流加熱し、室温に冷却し、500 mLの酢酸エチルで希釈した。該溶液を水(2x100 mL)および食塩水(2x100 mL)で連続的に洗浄し、乾燥させ( $MgSO_4$ )、濾過し、減圧濃縮して、目的の生成物を得た。 10

## 【0169】

8. ラセミの(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

スキーム1

## 【化57】



## 工程1.

グリシンエチルエステル塩酸塩(304 g, 2.16モル)をtert-ブチルメチルエーテル(1.6 L)中に懸濁させた。ベンズアルデヒド(231 g, 2.16モル)および無水硫酸ナトリウム(155 g, 1.09モル)を加え、該混合液を氷-水浴を用いて0℃に冷却した。トリエチルアミン(455 mL, 3.26モル)を30分かけて滴下し、該混合液を室温で48時間攪拌した。次いで、該反応液を、氷-冷水(1 L)を添加することによりクエンチし、有機層を分離した。水相をtert-ブチルメチルエーテル(0.5 L)で抽出し、有機相を合わせて、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(1 L)および食塩水(1 L)の混合液で洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、2.4 gのN-ベンジルイミン生成物を濃い黄色の油状物として得て、それを次の工程でそのまま用いた。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz) δ: 1.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 4.24 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.41 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.31 (s, 1H). 40

## 【0170】

## 工程2.

リチウムtert-ブトキシド(84.1 g, 1.05 mol) / 乾燥トルエン(1.2 L)溶液に、60分かけて、乾燥トルエン(0.6 L)中のグリシンエチルエステルのN-ベンジルイミン(100 g, 0.526 mol)およびトランス-1,4-ジプロモ-2-ブテン(107 g, 0.500 mol)の混合液を滴下した。添加の完了後、濃い赤色の混合液を、水(1 L)およびtert-ブチルメチルエーテル(TBME, 1

10

20

30

40

50

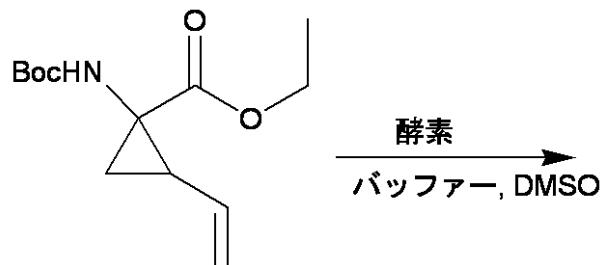
L)を添加することによりクエンチした。水相を分離し、TBME(1 L)で2回抽出した。有機相を合わせて、1.0M HCl(1 L)を加え、該混合液を室温で2時間搅拌した。有機相を分離し、水(0.8 L)で抽出した。次いで、水相を合わせて、塩(700 g)で飽和し、TBME(1 L)を加え、該混合液を0 に冷却した。その後、搅拌した混合液を、10.0M NaOHを滴下することによってpH=14まで塩基性にし、有機層を分離し、水相をTBME(2 x 500 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、1 Lの容積まで濃縮した。アミンを有しないこの溶液に、Boc<sub>2</sub>Oもしくはジ-tert-ブチルジカーボネート(131 g, 0.600 mol)を加え、該混合液を室温で4日間搅拌した。該反応液にさらなるジ-tert-ブチルジカーボネート(50 g, 0.23 mol)を加え、該混合液を3時間還流した後、終夜、室温に冷却した。該反応混合液をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、80 gの粗物質を得た。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(2.5 kgのSiO<sub>2</sub>, 1% ~ 2% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶出)により精製し、57 g(53%)のラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを黄色の油状物として得て、それを冷蔵庫で静置して固化させた: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 1H), 1.76-1.82 (ブロードのm, 1H), 2.14 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.12 (dd J = 10.3, 1.7 Hz, 1H), 5.25 (ブロードのs, 1H), 5.29 (dd, J = 17.6, 1.7 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 17.6, 10.3, 8.9 Hz, 1H); MS m/z 254.16 (M-1)。

## 【0171】

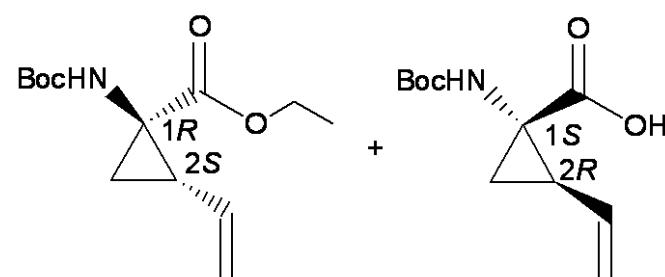
9-N-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの分割

スキーム2

## 【化58】



ラセミ体:  
(1R, 2S)および(1S,  
2R)の1:1混合物



## 分割A

12リットルのジャケット付き反応器に入れ、39 に保持し、300 rpmで搅拌したリン酸ナトリウムバッファーの水溶液(0.1 M, 4.25リットル(「L」)、pH 8)に、511グラムのAlcalase 2.4L(約425 mL)(Novozymes North America Inc.)を加えた。該混合液の温度が39 に達した後、50% NaOH / 水を加えることによって該pHを8.0に調整した。次いで、ラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(85g) / 850 mLのDMSO溶液を40分間かけて加えた。その後、該反応温度を40 で24.5時間保持した(その間、1.5時間および19.5時間の時点で、該混合液のpHを50% NaOH / 水を用い

10

20

30

40

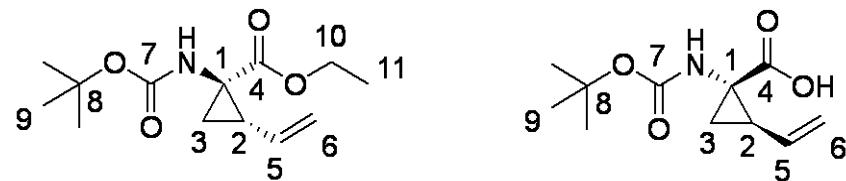
50

て8.0に調整した)。24.5時間後、該エステルのエナンチオ過剰率は97.2%であると決定され、該反応液を室温(26℃)に冷却し、終夜攪拌し(16時間)、その後該エステルのエナンチオ過剰率は100%であると決定された。次いで、該反応混合液のpHを50% NaOHで8.5に調整し、得られた混合液をMTBE(2 x 2 L)で抽出した。その後、MTBE抽出物を合わせて5% NaHCO<sub>3</sub>(3 x 100 mL)、水(3 x 100 mL)で洗浄し、減圧濃縮して、鏡像異性的に純粋なN-Bo-c-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを薄黄色の固体として得た(42.55 g; 純度: 97% @ 210 nm, 酸は含有せず; 100% エナンチオマー過剰率(「ee」)。

## 【0172】

次いで、抽出工程からの水層を50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>でpH2まで酸性化し、MTBE(2 x 2 L)で抽出した。MTBE抽出物を水(3 x 100 mL)で洗浄し、濃縮して、酸を薄黄色の固体として得た(4 2.74 g; 純度: 99% @ 210 nm, エステルを含有せず)。

## 【化59】



1R, 2S-エステル

1S,2R-酸

## 【表6】

	エステル	酸
高分解能質量スペクトル	(+) ESI, C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>4</sub> , [M+H] <sup>+</sup> , 計算値 256.1549, 実測値 256.1542	(-) ESI, C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> NO <sub>4</sub> , [M-H] <sup>-</sup> , 計算値 226.1079, 実測値 226.1089

NMRで観察した化学シフト  
溶媒: CDCl<sub>3</sub> (プロトン δ 7.24 ppm, C-13 δ 77.0 ppm)  
Bruker DRX-500C: プロトン 500.032 MHz, 炭素 125.746 MHz

10

20

30

【表7】

位置	プロトン(パターン) ppm	C-13 ppm	プロトン(パターン) ppm	C-13 ppm
1	----	40.9	----	40.7
2	2.10 (q, J = 9.0 Hz)	34.1	2.17 (q, J = 9.0 Hz)	35.0
3a	1.76 (br)	23.2	1.79 (br)	23.4
3b	1.46 (br)		1.51, (br)	
4	----	170.8	----	175.8
5	5.74 (ddd, J = 9.0, 10.0, 17.0 Hz)	133.7	5.75 (m)	133.4
6a	5.25 (d, J = 17.0 Hz)	117.6	5.28 (d, J = 17.0 Hz)	118.1
6b	5.08 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz)		5.12 (d, J = 10.5 Hz)	
7	----	155.8	----	156.2
8	----	80.0	----	80.6
9	1.43 (s)	28.3	1.43 (s)	28.3
10	4.16 (m)	61.3	----	----
11	1.23 (t, J = 7.5 Hz)	14.2	----	----

10

20

## 【0173】

## 分割B

24ウェルプレート(容量: 10 mL/ウェル)のウェル中の0.5 mLの100 mM Heps・Naバッファー(pH 8.5)に、0.1 mLのSavinase 16.0L(バチルス・クラウシイ (Bacillus clausii)からのプロテアーゼ)(Novozymes North America Inc.)および0.1 mLのDMSO中のラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(10 mg)の溶液を加えた。該プレートを密封し、40 °Cにて250 rpmでインキュベートした。18時間後、該エステルのエナンチオ過剰率を、以下のように、44.3%であると決定した:0.1 mLの該反応混合液を取り出し、1 mLのエタノールとよく混合し;遠心分離後、10マイクロリットル('μL')の上清をキラルHPLCで分析した。残りの反応混合液に、0.1 mLのDMSOを加え、該プレートを、250 rpmで40 °Cにて、さらに3日間インキュベートし、その後、4 mLのエタノールを該ウェルに加えた。遠心分離後、10 μLの上清をキラルHPLCで分析し、該エステルのエナンチオ過剰率を100%であると決定した。

30

## 【0174】

## 分割C

24ウェルプレート(容量: 10 mL/ウェル)のウェル中の0.5 mLの100 mM Heps・Naバッファー(pH 8.5)に、0.1 mLのEsperase 8.0L(バチルス・ハロデュランス (Bacillus halodurans)からのプロテアーゼ)(Novozymes North America Inc.)および0.1 mLのDMSO中のラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(10 mg)の溶液を加えた。該プレートを密封し、250 rpmで40 °Cにてインキュベートした。18時間後、該エステルのエナンチオ過剰率を、以下のように、39.6%であると決定した:0.1 mLの該反応混合液を取り出し、1 mLエタノールとよく混合し;遠心分離後、10 μLの上清をキラルHPLCで分析した。残りの反応混合液に、0.1 mLのDMSOを加え、該プレートを、250 rpmで40 °Cにてさらに3日間インキュベートし、その後、4 mLのエタノールを該ウェルに加えた。遠心分離後、10 μLの上清をキラルHPLCで分析し、該エステルのエナンチオ過剰率を100%であると決定した。

40

## 【0175】

試料分析は以下の方法で実施した。

1)試料調製:約0.5 mLの該反応混合液を10容量のエタノールとよく混合した。遠心分離後

50

、10  $\mu$ Lの上清をHPLCカラムに注入した。

2) 変換の決定:

カラム:YMC ODS A, 4.6 x 50 mm, S-5  $\mu$ m

溶媒:A, 1 mM HCl / 水; B, CH<sub>3</sub>CN

グラジエント:1分間30% B; 0.5分かけて30% ~ 45% B; 1.5分間45% B; 0.5分かけて45% ~ 30% B

流速:2 mL/分

UV検出:210 nm

保持時間:酸, 1.2分; エステル, 2.8分

3) エステルについてのエナンチオ過剰率の決定:

10

カラム:CHIRACEL OD-RH, 4.6 x 150 mm, S-5  $\mu$ m

移動相:水中のCH<sub>3</sub>CN/50 mM HClO<sub>4</sub> (67/33)

流速:0.75 mL/分

UV検出:210 nm

保持時間:

(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸 5.2分;

ラセミの(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 18.5分および20.0分;

(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 18.5分。

【0176】

20

分割D

5 Lの0.3 M リン酸ナトリウムバッファー(pH 8)を、20リットルのジャケット付き反応器中で38 °C にて保持し、130 rpmで攪拌した。4リットルのAlcalase 2.4L(Novozymes North America Inc.)および1リットルの脱イオン水を該反応器に加えた。該混合液の温度が38 °C に近づいたところで、10 N NaOHを用いてpHを7.8に調整した。ラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(500グラム) / 5リットルのDMSO溶液を、滴下漏斗によって1時間かけて該反応器に加えた。次いで、該反応温度を48 °C に調整した。21時間後、該エステルのエナンチオ過剰率は99.3%に達した。24時間で加熱を止め、該反応液をゆっくりと室温(約25 °C)に冷却し、終夜攪拌した。該反応混合液のpHを、10 N NaOHで8.5に調整し、該混合液をMTBE(2 x 4 L)で抽出した。MTBE抽出物を合わせて5% NaHCO<sub>3</sub>(3 x 400 mL)および水(3 x 400 mL)で洗浄し、濃縮して、鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを薄黄色の結晶性物質として得た(259 g; 純度: 96.9% @ 210 nm, 酸を含有せず; 10% ee)。

30

【0177】

分割E

10 Lの0.1 M リン酸ナトリウムバッファー(pH 8)を、20リットルのジャケット付き反応器中で40 °C にて保持し、360 rpmで攪拌した。1.5リットルのAlcalase 2.4L(Novozymes North America Inc.)を該反応器に加えた。該混合液の温度が38 °C に近づいたところで、10 N NaOHでpHを8.0に調整した。ラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(200グラム) / 2リットルのDMSO溶液を、滴下漏斗により1時間かけて該反応器に加えた。次いで、該反応温度を40 °C に調整した。3時間後、10 N NaOHで該pHを8.0に調整した。21時間後、該反応液を25 °C に冷却し、該反応混合液のpHを10 N NaOHで8.5に調整し、該混合液をMTBE(2 x 5 L)で抽出した。MTBE抽出物を合わせて、5% NaHCO<sub>3</sub>(3 x 500 mL)および水(3 x 200 mL)で洗浄し、濃縮して、110グラムの黄色の油状物を得た。該油状物を、室温にて一般的な減圧装置下に設置し、鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを無色の長いロッド上の結晶性物質として得た(101 g; 純度: 97.9% @ 210 nm, 酸を含有せず; 10% ee)。

40

【0178】

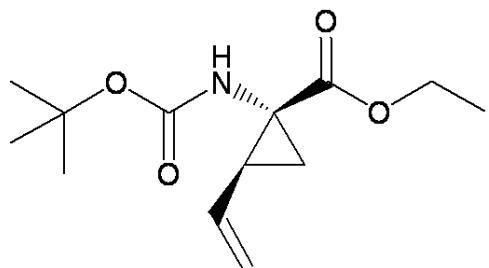
50

結晶構造である鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを、単結晶分析(X線NB#: 52795-093, 参照コード: 634592N1)によってキャラクタライズした。公知のキラル中心またはより重い原子(複数可)がないために、絶対配置は確立されない。結晶軸 (crystallographic a-axis) に沿った鎖状構造が、アミド基とカルボニル酸素原子との間の分子間の水素結合(N...O 3.159 )を介して形成される。

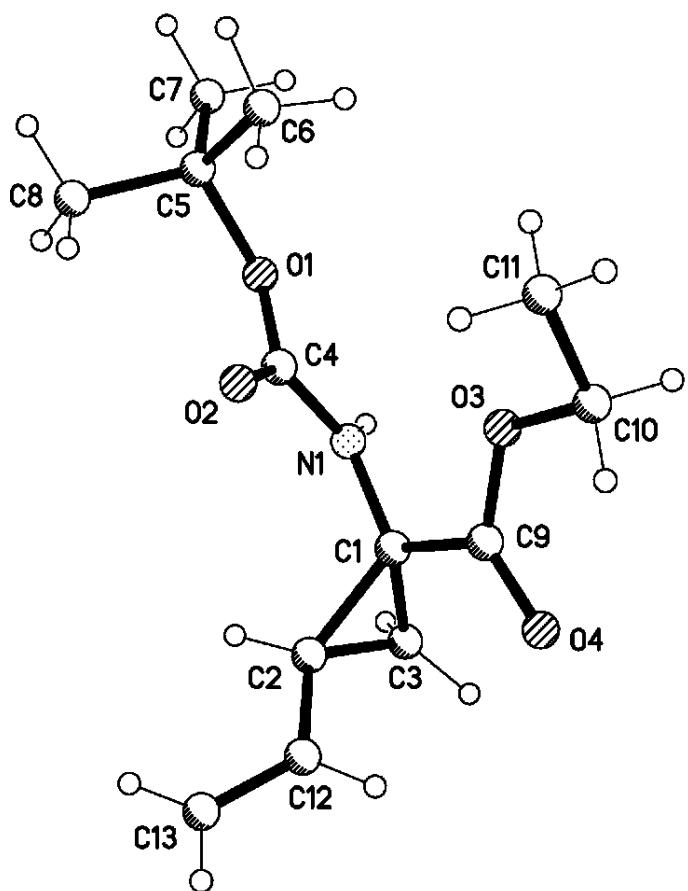
【0179】

N-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの構造:

【化60】



10



20

30

40

【表8】

結晶データ	実験
化学式: $C_{13}H_{21}N_1O_4$	結晶化
結晶系: 斜方晶	結晶源: MTBE
空間群: $P2_12_12_1$	結晶の説明: 無色のロッド
$a = 5.2902(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$	結晶のサイズ(mm): $0.12 \times 0.26 \times 0.30$
$b = 13.8946(2) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$	データ収集
$c = 19.9768(3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$	温度(K): 293
$V = 1468.40(4) \text{ \AA}^3$	$\theta_{\max} (\text{ }^\circ): 65.2$ (Cu K $\alpha$ )
$Z = 4$ $d_x = 1.155 \text{ g cm}^{-3}$	測定反射数: 7518
格子定数についての反射数: 681 7	独立反射数: 2390 ( $R_{\text{int}} = 0.0776$ )
格子定数(°)についてのθ範囲: 2.2-65.2	測定反射数( $I \geq 2\sigma$ ): 2284
吸収係数( $\text{mm}^{-1}$ ): 0.700	吸収補正( $T_{\min} - T_{\max}$ ): 0.688-1.000

10

## 【0180】

## 分割F

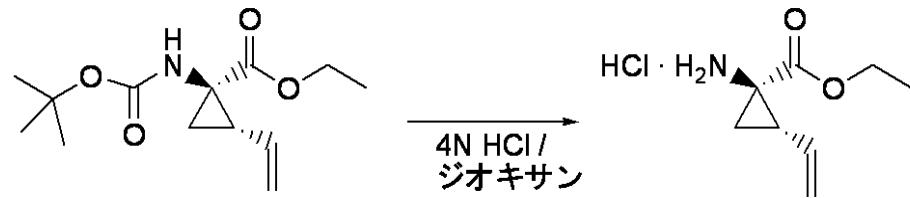
5 Lの0.2 M ホウ酸ナトリウムバッファー(pH 9)を、20リットルのジャケット付き反応器中で45℃に保持し、400 rpmで攪拌した。3リットルの脱イオン水および4リットルのavinase 16L、タイプEX(Novozymes North America Inc.)を、該反応器に加えた。該混合液の温度が45℃に近づいたところで、10 N NaOHを用いてpHを8.5に調整した。ラセミのN-Boc-(1R,2S)/(1S,2R)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(200グラム) / 2リットルのDMSOの溶液を、滴下漏斗によって40分間かけて該反応器に加えた。該反応温度を48℃に調整した。2時間後、10 N NaOHを用いてpHをpH9.0に調整した。18時間で、該エステルのエナンチオ過剰率は72%に達し、10 N NaOHを用いてpHを9.0に調整した。24時間で、温度を35℃に下げた。42時間で、該温度を48℃に上げ、10 N NaOHを用いて該pHを9.0に調整した。48時間で加熱を止め、該反応液を、室温(約25℃)にゆっくりと冷却し、終夜攪拌した。66時間で、反応混合液のpHは8.6であった。該混合液をMTBE(2 x 4 L)で抽出した。MTBE抽出物を合わせて、5% NaHCO<sub>3</sub>(6 x 300 mL)および水(3 x 300 mL)で洗浄し、濃縮して、鏡像異性的に純粋なN-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを薄黄色の結晶性物質として得た(101A g; 純度: 95.9% @ 210 nm, 酸を含有せず; 98.6% ee).

20

## 【0181】

10. キラルな(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩の製造

## 【化61】



30

(1R,2S)-N-Boc-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル(8.5 g, 3.3 mmol)を、窒素雰囲気下において、200 mLの4N HCl/ジオキサン(Aldrich)と共に、室温にて3時間攪拌した。温度を40℃以下に維持しながら、溶媒を減圧下で除去した。これにより、6.57 g(~100%)の(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を淡褐色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.31 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H), 1.69-1.82 (m, 2H), 2.38 (q,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.29 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H), 5.22 (d,  $J = 10.3 \text{ Hz}$ , 1H), 5.40 (d,  $J = 17.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.69-5.81 (m, 1H). MS m/z 15

40

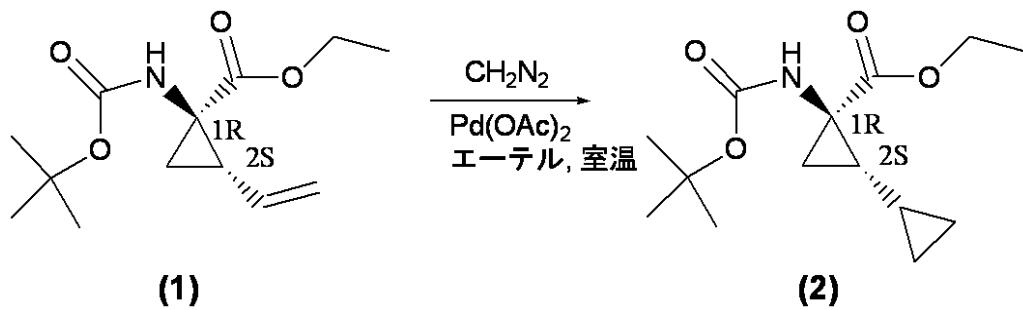
50

6 (M<sup>+</sup>+1).

## 【0182】

11. N-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルの製造

## 【化62】



N-Boc-(1R,2S)-1-アミノ-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸(255 mg, 1.0 mmol) / ジエチルエーテル(10 mL)溶液を、酢酸パラジウム(5 mg, 0.022 mmol)で処理した。該オレンジ/赤色の溶液をビニルシクロプロパン下に置いた。過剰量のジアゾメタン / ジエチルエーテルを、1時間かけて滴下した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。過剰量のジアゾメタンを、窒素気流を用いて除去し、得られた溶液をロータリーエバポレーターにより濃縮して粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル/ヘキサン)により、210 mg(78%)の(1R,2S)-N-Boc-1-アミノ-2-シクロプロピルシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを無色の油状物として得た。MS m/z 270 (M<sup>+</sup> + H).

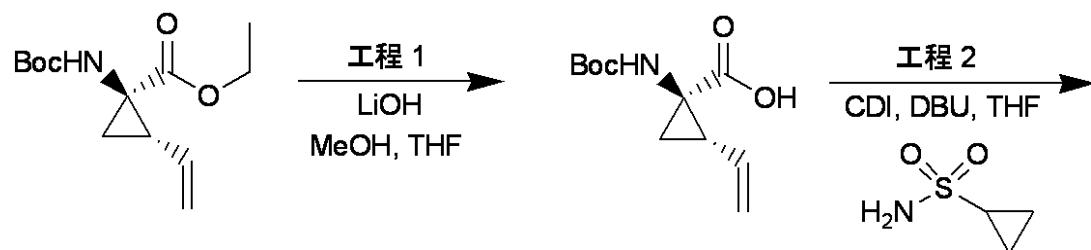
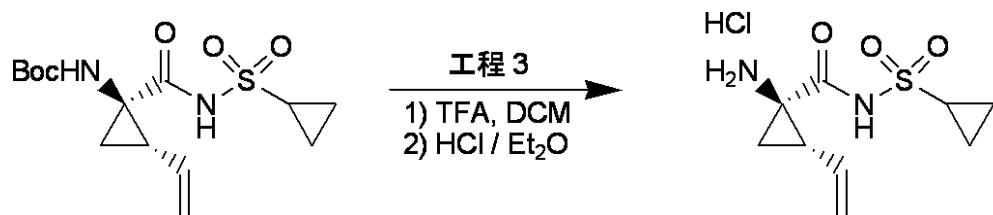
## 【0183】

P1'-P1中間体の製造

12. P1P1'の製造

スキーム1

## 【化63】

酵素的に分離した  
单一の異性体

工程1.

THF(7 mL)およびメタノール(7 mL)中の1(R)-tert-ブトキカルボニルアミノ-2(S)-ビニル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステル(3.28 g, 13.2 mmol)の溶液に、LiOH(1.27 g, 53.0 mmol) / 水(14 mL)懸濁液を加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該混合液に、1.0M NaOH(15 mL)、水(20 mL)および酢酸エチル(20 mL)を加えた。該混合液を振盪させ、相を分離し、有機相を20 mLの0.5M NaOHで再度抽出した。水相を合わせて、1.0M HClを用いてpH=4まで酸性化し、酢酸エチル(3 x 40mL)で抽出した。有機抽出物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、目的の生成物を白色の固形物として得た(

50

2.62 g, 87%).  $^1\text{H}$  NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22-1.26 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.50-1.52 (m, 1H), 2.05 (q, J = 9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 7.18, 7.53 (s, NH (回転異性体), 12.4 (プロードのs, 1H)); LC-MS MS m/z 228 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0184】

工程2.

THF(40 mL)中の工程1の生成物(2.62 g, 11.5 mmol)およびCDI(2.43 g, 15.0 mmol)の溶液を、窒素下において50分間、還流加熱した。該溶液を室温に冷却し、シクロプロピルスルホンアミド(1.82 g, 15.0 mmol) / THF(10 mL)溶液に、カニューレによって移し入れた。得られた溶液に、DBU(2.40 mL, 16.1 mmol)を加え、20時間攪拌を続けた。該混合液を1.0M HClでクエンチしてpH=1にし、THFを減圧エバポレートした。該懸濁液を酢酸エチル(2 x 50 mL)で抽出し、有機抽出物を合わせて、乾燥させた(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。濾過し、濃縮し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1)からの再結晶化により精製して、目的の生成物(2.4 g)を白色の固体として得た。母液をBIOTAGE (登録商標) 40Sカラム(9%アセトン / ジクロロメタンで溶出)により精製して、目的の生成物の第2のバッチ(1.1 g)を得た。両方のバッチを合わせた(総収率92%)。 $^1\text{H}$  NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.96-1.10 (m, 4H), 1.22 (dd, J = 5.5, 9.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.19-2.24 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 5.08 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.85, 7.22 (s, NH (回転異性体)); LC-MS, MS m/z 331 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0185】

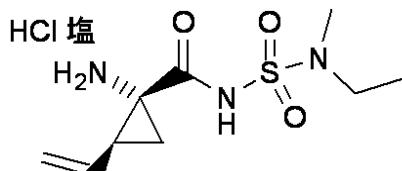
工程3.

ジクロロメタン(35 mL)およびTFA(32 mL)中の工程2の生成物(3.5 g, 10.6 mmol)の溶液を室温で1.5時間攪拌した。揮発性物質を減圧除去し、残渣を1.0M HCl / ジエチルエーテル(20 mL)に懸濁させ、減圧濃縮した。この手順をもう一度繰り返した。得られた混合液をペンタンでトリチュレートし、濾過して、表題の化合物を吸湿性のオフホワイト色の固体として得た(2.60 g, 92%)。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.01-1.15 (m, 4H), 1.69-1.73 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.38 (q, J = 9 Hz, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 5.20 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.52-5.59 (m, 1H), 9.17 (プロードのs, 3H); LC-MS, MS m/z 231 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0186】

13.P1-P1'スルファミド誘導体の製造

## 【化64】



(1R, 2S)-1-tert-ブトキカルボニルアミノ-2-ビニル-シクロプロパンカルボン酸(217 mg, 1.194 mmol) / THF(5 mL)溶液に、CDI(290 mg, 1.791 mmol)を加え、該反応混合液を45分間還流加熱した。別の丸底フラスコ中において、LiHMDS(ヘキサン中の1.0M溶液, 2.4 mL, 2.4 mmol)をN-エチルメチルスルファミド(330 mg, 2.388 mmol) / THF(5 mL)溶液に加え、該反応混合液を室温で1時間攪拌した。該2つの反応混合液を合わせて室温で2時間攪拌した。水を加えて該反応液をクエンチし、該反応溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。濾過および濃縮して粗生成物を得て、それをプレパラティブHPLCにより精製して、目的のN-Boc保護N-アシルスルファミドを得た。次いで、該化合物をジオキサン中の4N HCl溶液(2mL)に溶解させて室温で4時間攪拌することで、該Boc保護基を除去した。濃縮して、HCl塩として、茶色がかった油状物を得た(112mg, 33%収率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 1.16 (t, J=7.21 Hz, 3H), 1.68 (dd, J=10.03, 7.83 Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.31 (d, J=10.27 Hz, 1H), 5.42 (d, J=17.12 Hz, 3H), 5.68 (m, 1H). LC-MS (保持時間: 0.883 分),

10

20

30

40

50

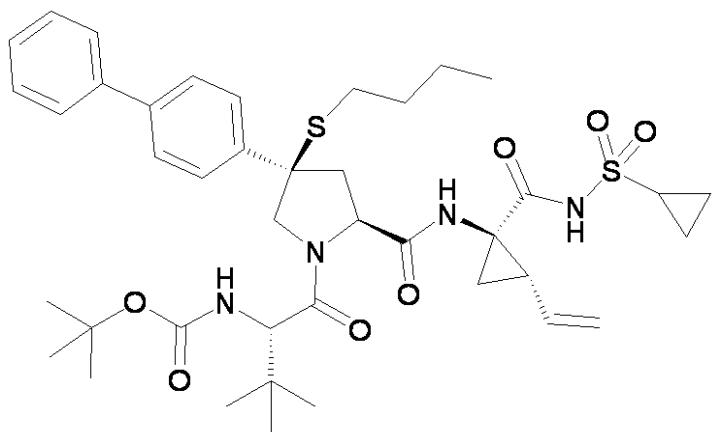
MS m/z 270 (M + Na<sup>+</sup>).

【 0 1 8 7 】

## 化合物の製造：

### 实施例1: 化合物1

### 【化 6 5】

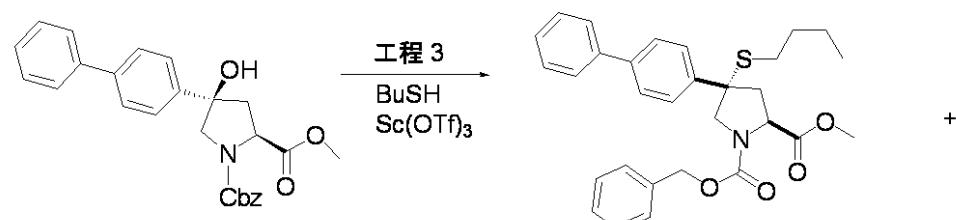
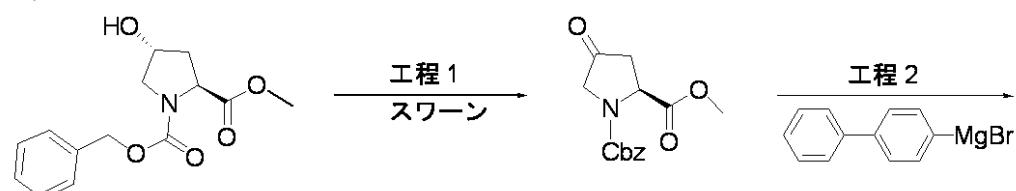


### 化合物 1

スキーム1

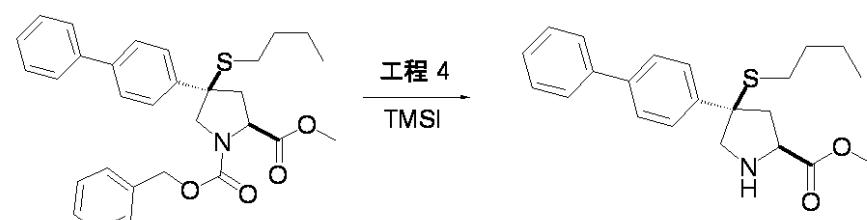
10

## 【化66】

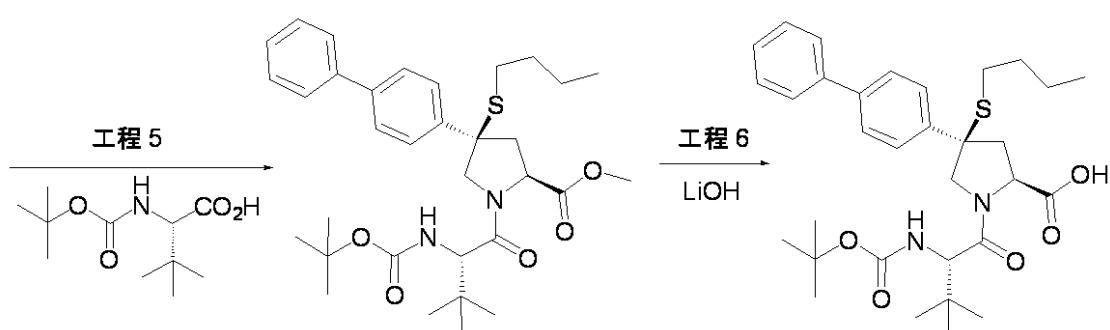


10

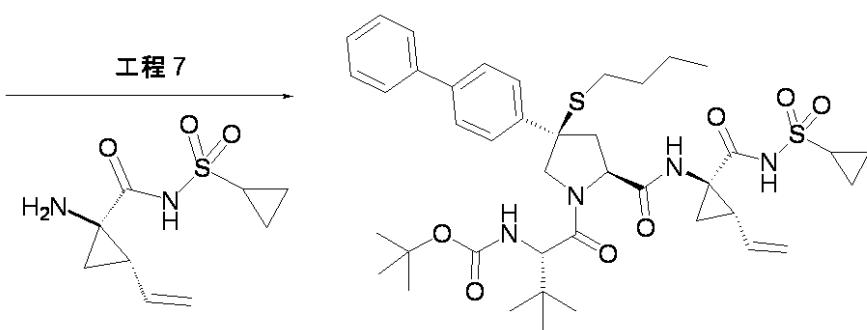
副生成物



20



30



40

## 工程1.

メチルスルホキシド(28.0 ml, 395 mmol) / DCM(150 ml)溶液に、-78°で、塩化オキサリル(99 ml, 198 mmol)を滴下した。得られた溶液をこの温度で30分間攪拌した。(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(25.08 g, 90 mmol) / DCM(150 ml)溶液を-78°で滴下した。得られた白色のスラリーを-78°で2時間攪拌した後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(78 ml, 449 mmol)を滴下した。最終的なピンク色の溶液を室温で3時間攪拌した。氷冷した1M HCl、5% クエン酸、および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバボレートした。残った薄茶色の油状物をカラムにより精製し、4:1、3:1、次いで2:1のヘキサン-EtOAcで溶出して、目的の生成物(17.8 g, 72%收率)を得た。

50

% 収率)を薄茶色の粘稠性の油状物として得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.58-2.63 (m, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.62, 3.77 (s, 3 H, 回転異性体), 3.95-4.02 (m, 2 H), 4.82-4.89 (m, 1 H), 5.11-5.24 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 5 H).

## 【0188】

工程2.

(S)-1-ベンジル 2-メチル 4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (13.24 g, 47.8 mmol) / トルエン (400 mL) 溶液に、0 度で、ビフェニル-4-イルマグネシウムプロミド (12.4 mL, 62.1 mmol) を滴下した。得られた薄黄色の溶液を、この温度で1時間攪拌した。 $\text{NH}_4\text{Cl}$  でクエンチし、有機層を分離した。該水層 (aqueous) を  $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣を、シリカゲルプラグ (4:1, 3:1, 次いで2:1、最後に3:2のヘキサン- $\text{EtOAc}$  で溶出) を通すことにより精製し、10.50 g の白色の固体を得て、それを  $\text{EtOAc}$ -ヘキサン (50 mL-150 mL) から再結晶化させて、7.50 g の目的の生成物を小さなピンク色の針状物質として得た。母液を濃縮し、BIOTAGE (登録商標) カラム (5% ~ 50%  $\text{EtOAc}$ -ヘキサンで溶出) により精製して、さらなる1.89 g の目的の生成物を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.39-2.45 (m, 1 H), 2.70-2.75 (m, 1 H), 3.66, 3.86 (s, 3 H, 回転異性体), 3.80-3.90 (m, 1 H), 4.00-4.07 (m, 1 H), 4.62 (dd,  $J_{1,2} = 9.5$ , 28 Hz, 1 H), 5.09-5.15 (m, 1 H), 5.21-5.25 (m, 1 H), 7.31-7.38 (m, 6 H), 7.42-7.45 (m, 2 H), 7.54-7.59 (m, 6 H); LC-MS (保持時間: 2.77分, 方法B), MS  $m/z$  414 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 370 ( $\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2$ ).

## 【0189】

工程3.

アセトニトリル (30 mL) 中の (2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (2.59 g, 6 mmol) および 1-ブタンチオール (0.773 mL, 7.20 mmol) の透明な溶液に、固体のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム (III) (0.295 g, 0.600 mmol) を室温で一度に加えた。得られたピンク色の溶液をこの温度で26時間攪拌した。TLC分析により、出発物質が完全に消費されたことが示された。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、 $\text{EtOAc}$  で抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、減圧エバポレートした。残渣を BIOTAGE (登録商標) カラム (グラジエント 5~40%  $\text{EtOAc}$ -ヘキサンで溶出) により精製して、ジアステレオマーの混合物 2.54 g (84%) を得た。この油状の混合物を、再度、BIOTAGE (登録商標) (グラジエント 0~20%  $\text{EtOAc}$ -トルエンで溶出) により精製した。カラムから第1ピークを採取し、副生成物 (2S,4S)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (1.54 g, 2.60 mmol, 43.3% 収率) をロウ状物質として得た。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.77 (t,  $J=7.17$ , 3 H), 1.21-1.24 (m, 2 H), 1.28 - 1.34 (m, 2 H), 2.20 - 2.29 (m, 2 H), 2.41-2.46 (m, 1 H), 2.86 (dd,  $J=12.82$ , 7.32 Hz, 1 H), 3.53, 3.75 (s, 回転異性体, 3 H), 3.89 (dd,  $J=17.09$ , 11.29 Hz, 1 H), 4.23 - 4.36 (m, 1 H), 4.69 - 4.77 (m, 1 H), 5.22 - 5.30 (m, 2 H), 7.28 - 7.44 (m, 10 H), 7.53 - 7.60 (m, 4 H). LC-MS (保持時間: 3.28分, 方法B), MS  $m/z$  504 ( $\text{M}^+ \text{H}$ ).

## 【0190】

目的の生成物 (2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (0.96 g, 1.620 mmol, 27.0% 収率) を、カラムからの第2ピークとして、ロウ状物質として採取した。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.77 (t,  $J=7.17$ , 3 H), 1.18 - 1.26 (m, 2 H), 1.27 - 1.35 (m, 2 H), 2.15 - 2.24 (m, 2 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.76 - 2.84 (m, 1 H), 3.61, 3.77 (s, 回転異性体, 3 H), 3.93 - 3.95 (m, 1 H), 4.16 - 4.30 (m, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 5.03 - 5.15 (m, 1 H), 5.22 (dd,  $J=16.02$ , 12.36 Hz, 1 H), 7.25 - 7.41 (m, 3 H), 7.33 - 7.39 (m, 4 H), 7.41 - 7.46 (m, 3 H), 7.51 - 7.60 (m, 4 H). LC-MS (保持時間: 3.28分, 方法B), MS  $m/z$  504 ( $\text{M}^+ \text{H}$ ).

## 【0191】

10

20

30

40

50

## 工程4.

(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.19 g, 2.363 mmol) / アセトニトリル(20 mL)の氷冷した溶液に、ヨードトリメチルシラン(0.404 mL, 2.84 mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で2時間攪拌した。氷浴で冷却し、チオフェノール(0.314 mL, 3.07 mmol)および飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾過物を塩酸(3.54 mL, 7.09 mmol)で処理し、減圧エバポレートした。残った油状物をエーテルでトリチュレートし、エーテル層をデカンテーションした。残ったガム状物質を乾固するまでポンピングして、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, HCl(952 mg, 1.876 mmol, 79 % 収率)を薄黄色の固体として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.23 - 1.32 (m, 4 H), 2.33 (dt, J=11.67, 7.13 Hz, 1 H), 2.37 - 2.43 (m, 1 H), 2.98 (dd, J=14.19, 10.22 Hz, 1 H), 3.13 (dd, J=14.04, 1.83 Hz, 1 H), 3.81 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.02 (d, J=11.90 Hz, 1 H), 4.79 (dd, J=10.38, 2.75 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 4 H), 7.63 - 7.71 (m, 4 H). LC-MS (保持時間: 2.27分, 方法B), MS m/z 370 (M+ H). 10

## 【0192】

## 工程5.

DCM(20 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, HCl(700 mg, 1.724 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(439 mg, 1.897 mmol)、およびHATU(983 mg, 2.586 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.903 mL, 5.17 mmol)を加えた。得られた無色のスラリーを室温で5時間攪拌した(薄茶色の溶液になった)。DCMで希釈し、5 % クエン酸でクエンチした。有機層を、0.1 M NaOHおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバポレートした。残渣をBIOTAGE(登録商標)カラム(5~35% EtOAc-ヘキサンで溶出)により精製し、白色の泡状物質を得た。TLC分析(トルエン-EtOAc)によって、その中に少量の望ましくない副生成物が依然として存在することが示された。そのため、BIOTAGE(登録商標)カラム(5~25% EtOAc-トルエンで溶出)により精製して、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(600 mg, 0.875 mmol, 50.8% 収率)を白色の泡状物質として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.78 (t, J=7.22 Hz, 3 H), 1.12 (s, 9 H), 1.24 - 1.33 (m, 2 H), 1.32 - 1.40 (m, 2 H), 1.47 (s, 9 H), 2.22 - 2.40 (m, 2 H), 2.56 (dd, J=12.82, 7.32 Hz, 1 H), 2.92 (dd, J=12.97, 7.78 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.09 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 4.36 (t, J=7.48 Hz, 1 H), 4.41 - 4.51 (m, 1 H), 4.76 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.63 Hz, 3 H), 7.52 - 7.73 (m, 5 H). LC-MS (保持時間: 3.63分, 方法B), MS m/z 583 (M+ H). 20 30

## 【0193】

## 工程6.

THF(4 mL)およびMeOH(4.00 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(430 mg, 0.738 mmol)の溶液に、予め製造した、水酸化リチウム-水和物(61.9 mg, 1.476 mmol) / 水(4 mL)溶液を加えた。得られた濁った溶液を、室温で5時間攪拌した。5 % クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(409 mg, 0.611 mmol, 83% 収率)を白色の泡状物質として得た。 LC-MS (保持時間: 3.49分, 方法B), MS m/z 569 (M+ H). 40

## 【0194】

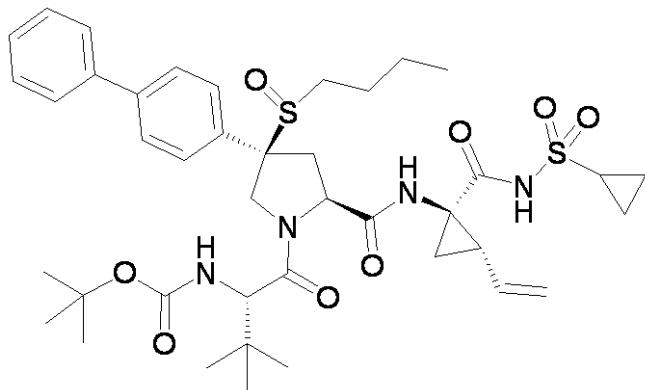
## 工程7.

DCM(2 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(60 mg, 0.105 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、p-トルエンスルホン酸塩、H<sub>2</sub>O(53.1 mg, 0.127 mmol)、およびHATU(60.1 mg, 0.158 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.055 mL, 0.316 mmol)を加えた。得られた無色のスラリーを室温で5時間攪拌した(薄黄色の溶液になった)。DCMで希釈し、5%クエン酸でクエンチした。有機層を分離して飽和クエン酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバポレートした。残渣を、BIOTAGE(登録商標)カラム(グラジエント5%-40%アセトン-ヘキサンで溶出)により精製して、目的の生成物tert-ブチル(S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(69 mg, 0.082 mmol, 78%収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.83 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.03 - 1.12 (m, 10 H), 1.19 - 1.36 (m, 4 H), 1.35 - 1.49 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H), 1.88 (s, J=7.93, 5.49 Hz, 3 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 2.23 - 2.30 (m, 1 H), 2.35 (t, J=11.60 Hz, 1 H), 2.39 - 2.53 (m, 1 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 2.89 - 3.00 (m, 1 H), 3.93 (dd, J=10.68, 6.41 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=10.07 Hz, 1 H), 5.06 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 5.10 - 5.19 (m, 1 H), 5.29 (d, J=17.09 Hz, 1 H), 5.69 - 5.83 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 4 H), 7.64 - 7.77 (m, 2 H). LC-MS(保持時間: 3.48分, 方法B), MS m/z 781 (M+ H). 10

【0195】

実施例2: 化合物2

【化67】

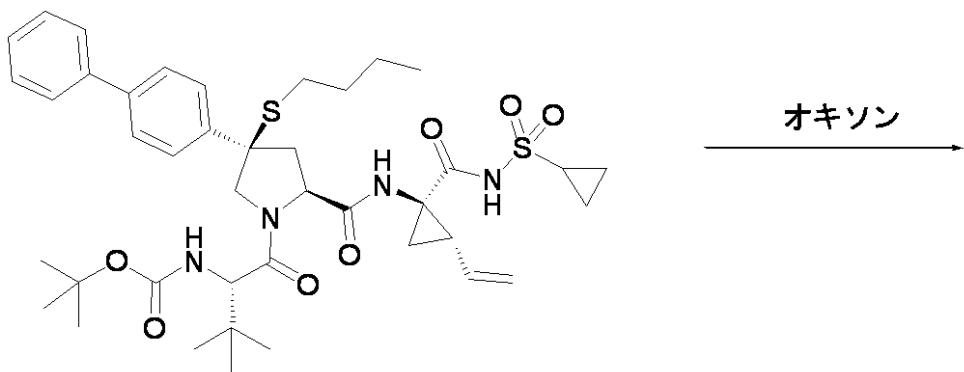


30

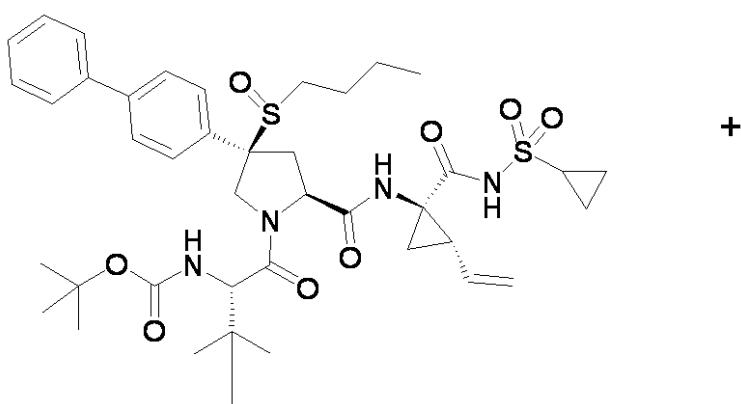
化合物2

スキーム2

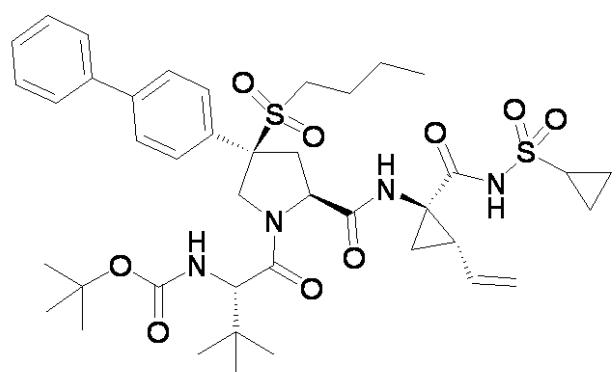
【化 6 8】



オキソ



+



tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1R,2S)-1-シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(25 mg, 0.032 mmol) / MeOH(2 mL)溶液に、予め製造した、ペルオキソ-硫酸カリウム (potassium peroxomonosulfate) 化合物(89 mg, 0.144 mmol) / 水(4 mL)溶液を加えた。得られたスラリーを室温で終夜攪拌した。5% クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。プレパラティブHPLCカラムから第1ピークを採取し、tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-((R)-ブチルスルフィニル)-2-((1R,2S)-1-シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(2.3 mg, 2.89 μmol, 9.02% 収率)およびtert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルスルホニル)-2-((1R,2S)-1-シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(1.9 mg, 2.337 μmol, 7.30% 収率)を白色の固体として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.86

40

50

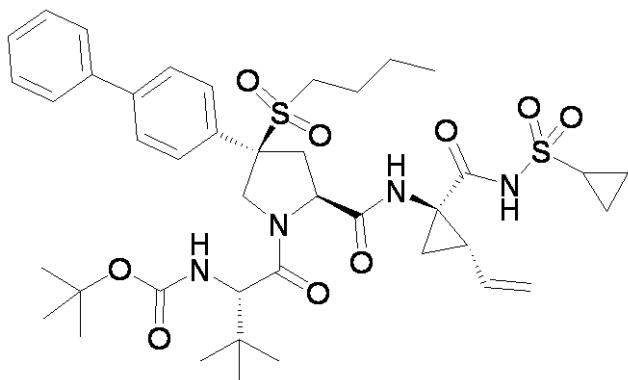
(t,  $J=7.48$  Hz, 3 H), 1.01 - 1.16 (m, 12 H), 1.20 - 1.29 (m, 2 H), 1.28 - 1.48 (m, 3 H), 1.54 (s, 9 H), 1.66 - 1.71 (m, 1 H), 1.87 (dd,  $J=7.93$ , 5.49 Hz, 1 H), 2.17 - 2.22 (m, 1 H), 2.35 - 2.42 (m, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 2.74 - 2.83 (m, 2 H), 2.92 - 2.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.13 (m, 1 H), 4.35 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 4.50 - 4.61 (m, 1 H), 4.98 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 5.12 (d,  $J=10.38$  Hz, 1 H), 5.28 (d,  $J=17.09$  Hz, 1 H), 5.74 - 5.81 (m, 1 H), 7.40 (t,  $J=7.17$  Hz, 1 H), 7.48 (t,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 7.61 (d,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 7.66 - 7.82 (m, 4 H). LC-MS (保持時間: 3.22分, 方法B), MS  $m/z$  797 ( $M+H$ ).

【0196】

実施例3: 化合物3

10

【化69】



20

### 化合物3

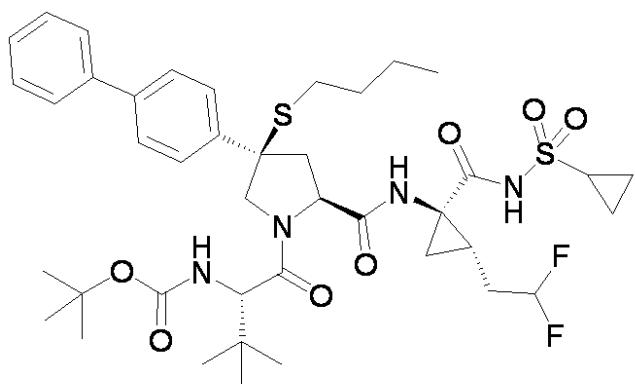
化合物3、tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルスルホニル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(1.9 mg, 2.337  $\mu$ mol, 7.30% 収率)もまた、スキーム2から、HPLC分離工程中にカラムから第2ピークを採取することによって、白色の固体として得た。 $^1H$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.87 (t,  $J=7.32$  Hz, 3 H), 0.98 - 1.14 (m, 11 H), 1.19 - 1.29 (m, 2 H), 1.29 - 1.43 (m, 3 H), 1.49 (s, 9 H), 1.51 - 1.74 (m, 2 H), 1.90 (dd,  $J=8.24$ , 5.49 Hz, 1 H), 2.24 (q,  $J=8.85$  Hz, 1 H), 2.69 - 2.84 (m, 1 H), 2.84 - 3.00 (m, 3 H), 3.11 (dd,  $J=12.82$ , 6.41 Hz, 1 H), 3.99 (dd,  $J=10.83$ , 6.56 Hz, 1 H), 4.37 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 4.50 (d,  $J=9.77$  Hz, 1 H), 5.06 - 5.24 (m, 2 H), 5.31 (dd,  $J=17.09$ , 1.22 Hz, 1 H), 5.71 - 5.85 (m, 1 H), 7.40 (t,  $J=7.32$  Hz, 1 H), 7.49 (t,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 7.63 (d,  $J=7.32$  Hz, 2 H), 7.73 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H), 7.91 (d,  $J=8.55$  Hz, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.51分, 方法B), MS  $m/z$  813 ( $M+H$ ).

30

【0197】

実施例4: 化合物4

【化 7 0】

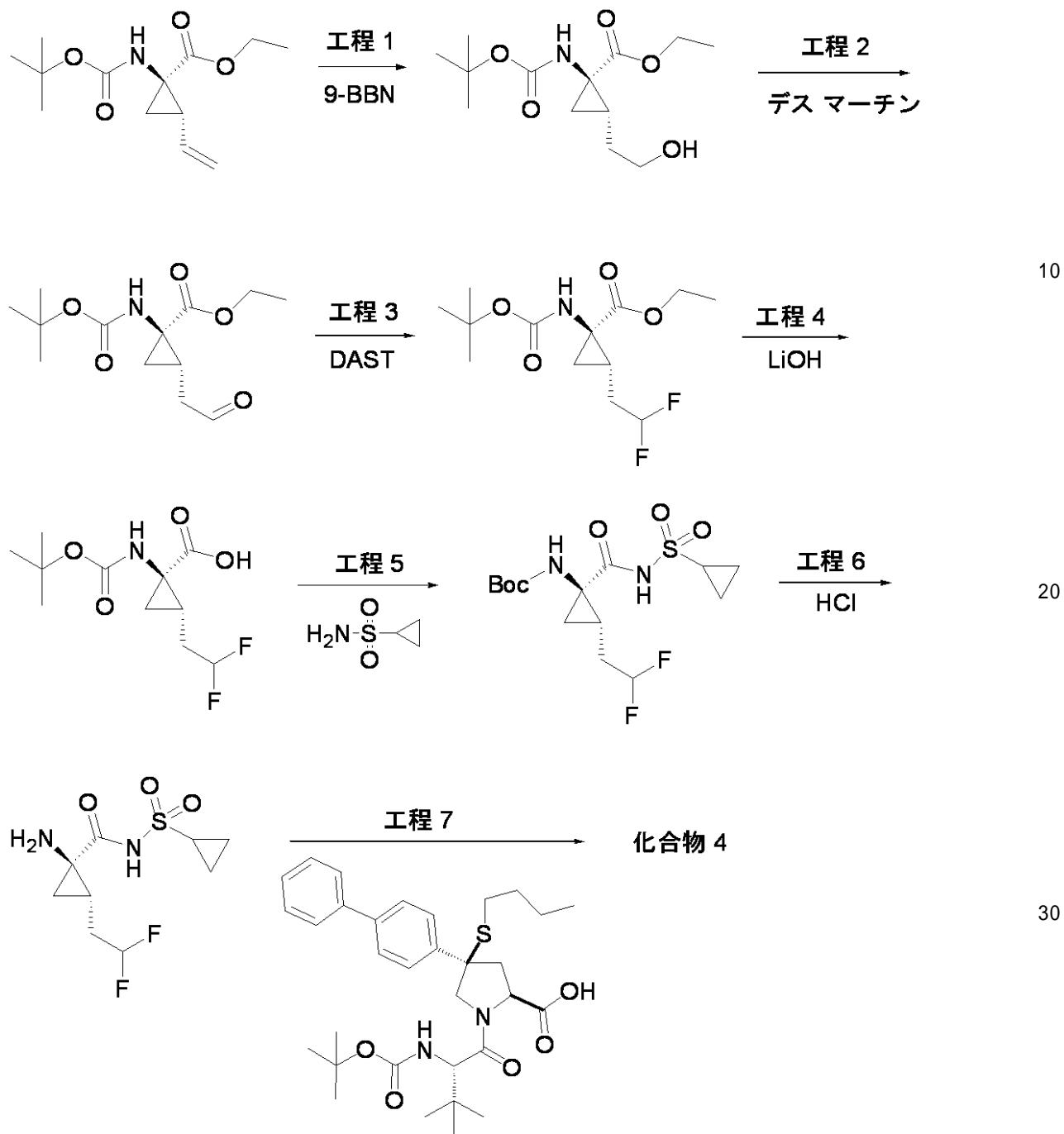


10

化合物 4

スキ-ム3

## 【化71】



## 工程1:

(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート(15.3 g, 59.9 mmol) / THF(100 ml) 溶液に、9-BBN(180 ml, 90 mmol)を、0 40 で滴下した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。最終溶液を0 に冷却し戻し、3 M 酢酸、ナトリウム塩(180 ml, 540 mmol)を加えた。よく攪拌したこの混合液に、過酸化水素(89 ml, 869 mmol)を滴下した(該添加は発熱性であったため注意を払うべきである)。得られた温和な2つの層の混合液を終夜攪拌した。上部の有機層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせて食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバボレートした。残渣をシリカゲルカラム(4:1, 3:1, 2:1、次いで3:2のヘキサン-EtOAcで溶出)により精製して、目的の生成物(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパンカルボキシレート(11.50 g, 42.1 mmol, 70.2% 収率)を粘稠性の油状物として得て、それをベンチ上に静置して固化させた。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.18-1.21 (m, 1 H), 1.25 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.35-1.40 (m, 1 H), 1.44 (s, 50

9 H), 1.61-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.75 (m 1 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 3.61-3.65 (m, 1 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 4.10-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H).

【 0 1 9 8 】

工程2.

(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(2-ヒドロキシエチル)シクロプロパンカルボキシレート(1.37 g, 5.01 mmol) / DCM(50 ml)溶液に、0 で、デス-マーチンペルヨージナン(2.55 g, 6.01 mmol)を加えた。得られたスラリーを室温で終夜攪拌した。セライト(登録商標)により濾過した。濾液を濃縮し、再度濾過した。該濾液をシリカゲルカラム(2:1 ヘキサン-EtOAcで溶出)に移し、目的の生成物(1.01 g, 74% 収率)を無色の油状物として得て、それをベンチ上で静置して固化させた。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.24 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.40-1.45 (m, 11 H), 1.65-1.69 (m, 1 H), 2.75-2.80 (m, 2 H), 4.09-4.19 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 9.76 (s, 1 H). 10

【 0 1 9 9 】

工程3.

(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(2-オキソエチル)シクロプロパンカルボキシレート(862 mg, 3.18 mmol) / DCM(30 ml)溶液に、0 で、(ジエチルアミノ)スルファートリフルオリド(0.840 ml, 6.35 mmol)を加えた。得られたスラリーを室温で終夜攪拌した。濃塩化アンモニウム(ammonia chloride)でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラム(4:1、次いで2:1 ヘキサン-EtOAcで溶出)に移し、目的の生成物(210 mg, 22% 収率)を薄黄色の油状物として得た。また、300 mgの出発物質がカラム分離後に回収された。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.26 (t, J = 7 Hz, 3 H), 1.35-1.39 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.46-1.50 (m, 1 H), 1.55-1.60 (m, 1 H), 2.18-2.24 (m, 2 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 5.17 (b, 1 H), 5.73, 5.85, 5.99 (b, 1 H). 20

【 0 2 0 0 】

工程4.

THF(2 ml)およびMeOH(2.000 ml)中の(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロパンカルボキシレート(210 mg, 0.716 mmol)の溶液に、25 で、予め製造した、水酸化リチウム-水和物(0.040 ml, 1.432 mmol) / 水(2 ml)溶液を加えた。得られた濁った懸濁液を室温で終夜攪拌した。揮発性物質を減圧除去した。5% クエン酸で希釀し、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。残渣を終夜ポンピングして、目的の生成物(172 mg, 91% 収率)をオフホワイト色の固体物として得て、粗製物のままで用いた。  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD) 1.25-1.28 (m, 1 H), 1.42-1.43 (m, 10 H), 1.46-1.53 (m, 1 H), 2.12-2.14 (m, 2 H), 4.15-4.21 (m, 2 H), 5.73, 5.85, 6.00 (b, 1 H). 30

【 0 2 0 1 】

工程5.

(1R,2S)-1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロパンカルボン酸(1.50 g, 5.6 mmol) / THF(50 ml)溶液に、CDI(1.14 g, 7.0 mmol)を室温で加えた。得られた溶液をこの温度で3時間攪拌した。シクロプロパンスルホンアミド(1.37 g, 11.2 mmol)およびDBU(1.65 ml, 11.2 mmol)を連続的に加えた。最終混合液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釀し、5% クエン酸で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラム(1-5% iPrOH/CHCl<sub>3</sub>で溶出)に移し、目的の生成物(1.20 g, 58% 収率)をオフホワイト色の固体物として得た。  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.08-1.10 (m, 2 H), 1.28-1.35 (m, 2 H), 1.45-1.46 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H), 1.60-1.65 (m, 1 H), 1.70-1.71 (m, 1 H), 2.07-2.15 (m, 2 H), 2.92-2.94 (m, 1 H), 5.16 (b, 1 H), 5.79, 5.89, 6.02 (b, 1 H), 9.35 (b, 1 H). LC-MS (保持時間: 0.1-0.80分, 方法B), MS m/z 369 (M<sup>+</sup>+ H). 40

【 0 2 0 2 】

工程6.

tert-ブチル (1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロピルカルバメート(55 mg, 0.149 mmol) / 1,4-ジオキサン(1.3 mL)溶液に、4M HCl(0.746 mL, 2.99 mmol) / 1,4-ジオキサンを加えた。得られた溶液を25 °Cで3時間攪拌した。LC/MS分析によって、出発物質が目的の生成物に完全に変換されたことが示された。溶媒を減圧除去した。残渣を終夜ポンピングし、さらなる精製は行わずに次の反応に用いた。 LC-MS (保持時間: 0.38分, 方法B), MS m/z 269 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0203】

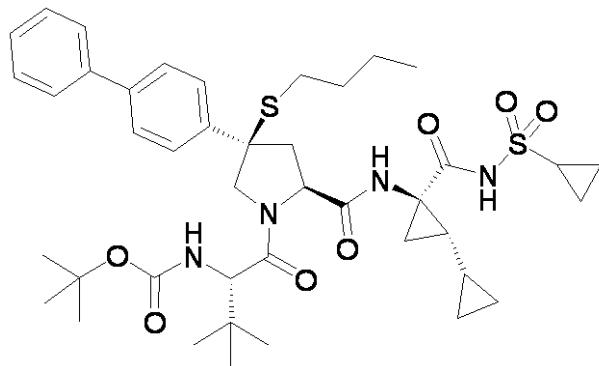
工程7.

DMF(1 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(15 mg, 0.026 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロパンカルボキサミド(8.84 mg, 0.029 mmol)、およびHATU(15.03 mg, 0.040 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.014 mL, 0.079 mmol)を加えた。得られた薄黄色の溶液を室温で5時間攪拌した。MeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)シクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(14 mg, 0.015 mmol, 58.3%収率)を白色の固体として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.83 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 1.09 - 1.12 (m, 10 H), 1.22 - 1.45 (m, 7 H) 1.47 - 1.52 (m, 10 H), 1.66 (s, 2 H), 2.07 - 2.38 (m, 4 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 2.91 - 3.04 (m, 1 H), 3.85 - 4.06 (m, 2 H), 4.51 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 5.73 - 6.09 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.02 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 4 H), 7.68 (d, J=8.24 Hz, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.48分, 方法B), MS m/z 819 (M<sup>+</sup> + H).

## 【0204】

実施例5: 化合物5

## 【化72】



化合物5

DMF(1 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(14 mg, 0.025 mmol)、(1S,2R)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ビ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド, HCl(7.60 mg, 0.027 mmol)、およびHATU(14.03 mg, 0.037 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.013 mL, 0.074 mmol)を加えた。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。MeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1S,2R)-2-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)ビ(シクロプロパン)-2-イルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(6 mg, 7.02 μmol, 28.5%収率)を白色の固体として得て、同様に、30%の出発物質も回収した。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.25 - 0.35 (m, 2 H), 0.47 - 0.55 (m, 1 H), 0.55 - 0.64 (m, 1 H), 0.83 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 1.09 - 1.12 (m, 10 H), 1.22 - 1.45 (m, 7 H) 1.47 - 1.52 (m, 10 H), 1.66 (s, 2 H), 2.07 - 2.38 (m, 4 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 2.76 - 2.87 (m, 1 H), 2.91 - 3.04 (m, 1 H), 3.85 - 4.06 (m, 2 H), 4.51 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 5.73 - 6.09 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.02 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 4 H), 7.68 (d, J=8.24 Hz, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.48分, 方法B), MS m/z 819 (M<sup>+</sup> + H).

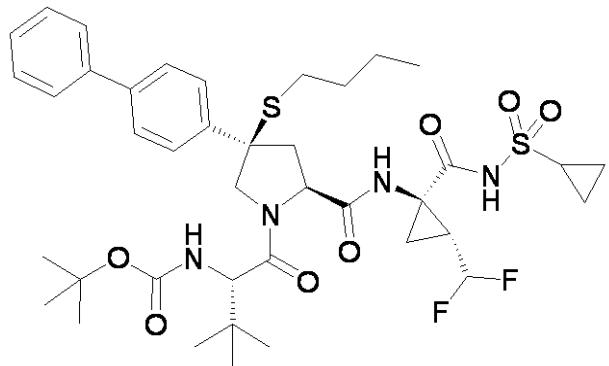
, 1 H), 0.79 - 0.87 (m, 3 H), 1.02 - 1.14 (m, 11 H), 1.19 - 1.50 (m, 9 H), 1.50 - 1.55 (m, 9 H), 1.76 (dd,  $J=8.24, 5.49$  Hz, 1 H), 2.16 - 2.37 (m, 2 H), 2.37 - 2.51 (m, 1 H), 2.79 (dd,  $J=12.05, 6.26$  Hz, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 1 H), 3.91 (dd,  $J=10.68, 6.41$  Hz, 1 H), 3.98 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 4.50 (d,  $J=9.77$  Hz, 1 H), 5.05 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 7.37 (t,  $J=7.48$  Hz, 1 H), 7.46 (t,  $J=7.63$  Hz, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 4 H), 7.64 - 7.75 (m, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.57分, 方法B), MS  $m/z$  795 ( $M+H$ ).

## 【0205】

## 実施例6: 化合物6

## 【化73】

10



20

## 化合物6

DMF(1 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(15 mg, 0.026 mmol)、(1R,2R)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド, HCl(7.67 mg, 0.026 mmol)、およびHATU(15.03 mg, 0.040 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.014 mL, 0.079 mmol)を加えた。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。MeOHで希釈し、プレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1R,2R)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(12 mg, 0.015 mmol, 56.5%収率)を白色の固体物として得た。 $^1H$  NMR (500 MHz,  $M_e$ OD) ppm 0.83 (t,  $J=7.02$  Hz, 3 H), 1.04 - 1.16 (m, 11 H), 1.23 - 1.45 (m, 6 H), 1.45 - 1.59 (m, 10 H), 1.96 - 2.10 (m, 2 H), 2.20 - 2.38 (m, 2 H), 2.38 - 2.51 (m, 1 H), 2.81 (dd,  $J=12.36, 6.26$  Hz, 1 H), 2.90 - 3.02 (m, 1 H), 3.91 (dd,  $J=10.38, 6.41$  Hz, 1 H), 3.99 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 4.51 (d,  $J=9.77$  Hz, 1 H), 5.07 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 5.79 - 6.02 (m, 1 H), 7.37 (t,  $J=7.02$  Hz, 1 H), 7.46 (t,  $J=7.48$  Hz, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 4 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.50分, 方法B), MS  $m/z$  805 ( $M+H$ ).

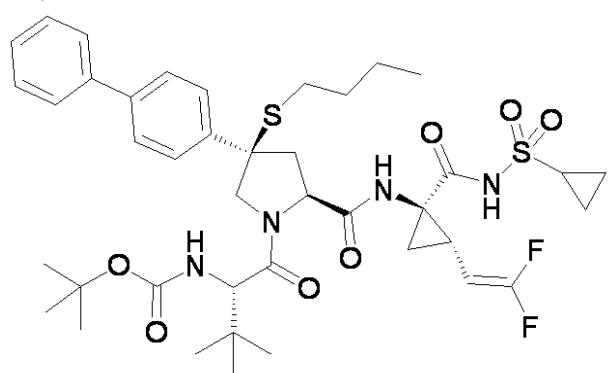
30

## 【0206】

## 実施例7: 化合物7

40

【化 7 4】

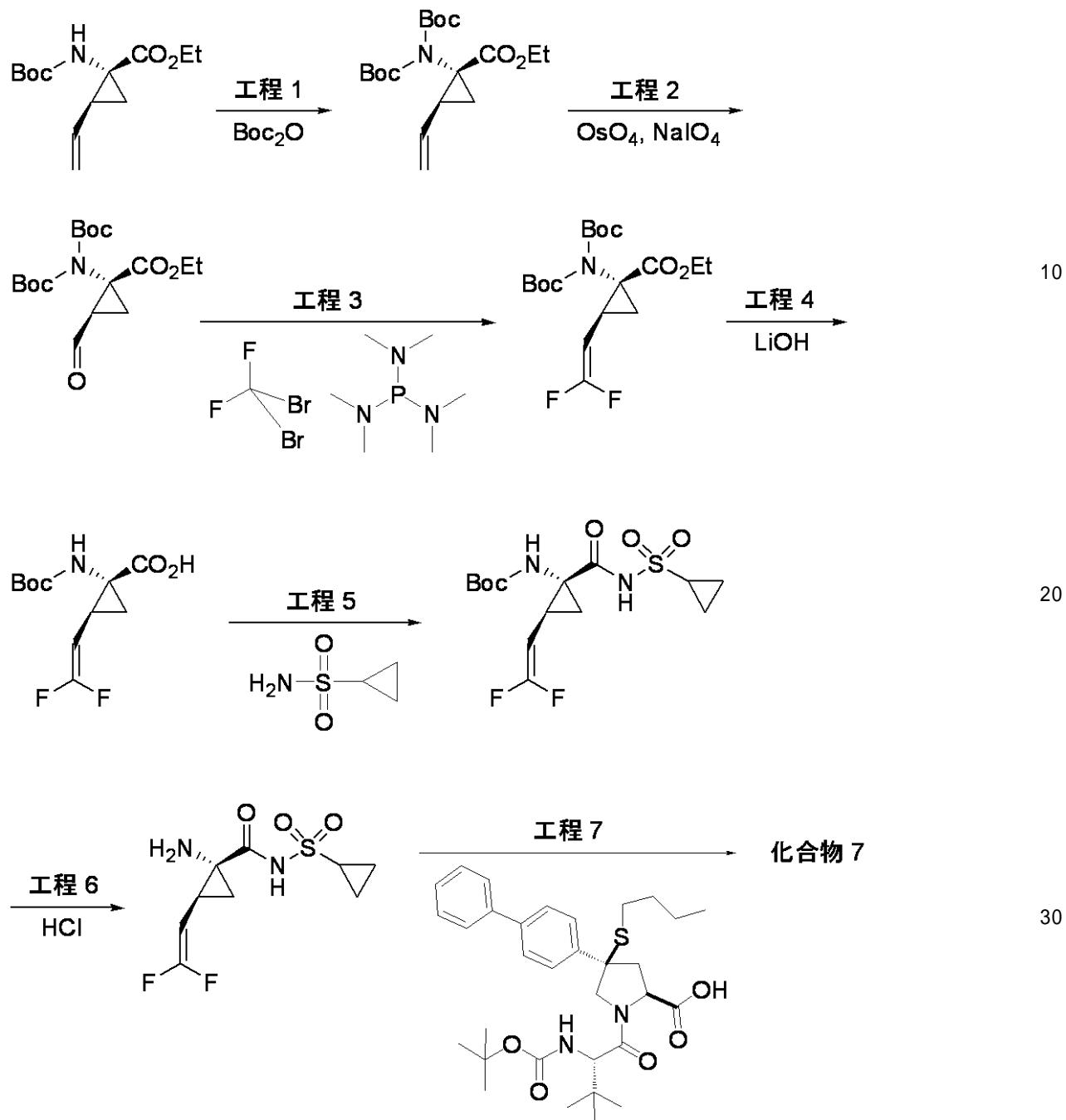


10

化合物 7

スキ-ム4

## 【化75】



## 工程1.

アセトニトリル(200 mL)中の(1R,2S)-エチル 1-(tert-ブトキカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート(24 g, 94 mmol)、BOC<sub>2</sub>O(39.3 mL, 169 mmol)、およびDMAP(2.297 g, 18.80 mmol)の溶液を、終夜、65℃に加熱した(該反応液を加熱し過ぎると、約50-60℃で二酸化炭素が発生)。次いで、該反応液を冷却し、濃縮し、BIOTAGE(登録商標)(15-25% EtOAc/ヘキサン)で精製して、目的の生成物を薄く色づいた油状物として得た(32.6 g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.24 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 1.38 - 1.56 (m, 19 H) 1.89 (dd, J=8.70, 5.95 Hz, 1 H) 2.26 (q, J=9.05 Hz, 1 H) 4.08 - 4.28 (m, 2 H) 5.15 (dd, J=10.38, 1.53 Hz, 1 H) 5.28 (dd, J=17.24, 1.68 Hz, 1 H) 5.87 (ddd, J=17.17, 10.15, 9.00 Hz, 1 H).

## 【0207】

## 工程2.

OsO<sub>4</sub>(4重量% / 水)(1.7 mL, 0.281 mmol)を、THF(50 mL)およびt-ブタノール(500 mL)

40

50

中の(1R,2S)-エチル 1-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボキシレート(10 g, 28.1 mmol)の溶液に加え、0 で、メカニカルスターーラーを用いて攪拌した。これに、NaIO<sub>4</sub>(15.04 g, 70.3 mmol) / 水(40 mL)溶液を加えた。該反応液は白色の沈殿物の濃いスラリーに変化した。15分後、氷浴を取り外し、該反応液を室温に昇温させ、終夜攪拌した。該反応液を、EtOAcを用いてセライト(登録商標)により濾過した後、濃縮した。残渣をEtOAcに溶解させ、食塩水で洗浄した。有機物を乾燥させ、濾過し、エバポレートして、粗物質を得た。該粗製物をBIOTAGE(登録商標)(15-20% EtOAc/ヘキサン)で精製して、目的の生成物を無色の油状物として得た(8.05 g, 80%)。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.27 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.50 (s, 18 H) 1.78 (dd, J=9.51, 6.22 Hz, 1 H) 2.30 (td, J=9.06, 5.67 Hz, 1 H) 2.48 (dd, J=8.42, 6.22 Hz, 1 H) 4.16 - 4.33 (m, 2 H) 9.47 (d, J=5.86 Hz, 1 H). 10

## 【0208】

工程3.

ヘキサメチルホスホラストリアミド(16.42 mL, 90 mmol)を、THF(100 mL)中のジブロモジフルオロメタン(4.09 mL, 44.8 mmol)および4A モレキュラーシーブ(2 g)の混合液に、-78 でゆっくりと加えた。これを-78 で30分間攪拌した(該混合液は濃いスラッジに変化した)後、0 に昇温させた。(1R,2R)-エチル 1-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ホルミルシクロプロパンカルボキシレート(8 g, 22.38 mmol) / THF(30 mL)を加え、0 で1時間攪拌を続けた後、室温で1時間攪拌を続けた。TLC分析によって出発物質の消費が示された。該反応液をエーテルおよびリン酸バッファー(pH 7)で希釈した。水層をエーテルで抽出し、有機物を合わせて乾燥させ、濾過し、エバポレートして、粗(臭い)物質を得た。これをBIOTAGE(登録商標)(5-15% EtOAc/ヘキサン)で精製し、目的の生成物を無色の油状物として得た(4.7 g, 54%)。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.26 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.39 - 1.54 (m, 19 H) 1.81 (dd, J=8.60, 6.04 Hz, 1 H) 2.26 (q, J=9.51 Hz, 1 H) 4.10 - 4.29 (m, 2 H) 4.50 (ddd, J=24.88, 9.51, 1.83 Hz, 1 H). 20

## 【0209】

工程4.

2.0M LiOH(24 mL, 48.0 mmol)を、THF(50 mL)およびMeOH(50 mL)中の(1R,2S)-エチル 1-(ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(2,2-ジフルオロビニル)シクロプロパンカルボキシレート(4.7 g, 12.01 mmol)の溶液に加えた。これを室温で終夜攪拌した。該反応液をEt<sub>2</sub>Oおよび1.0M HClで希釈した。水層をEt<sub>2</sub>O(2x)で抽出し、有機物を合わせて乾燥させ、濾過し、エバポレートして粗生成物を得た。該粗製物をBIOTAGE(登録商標)(5-20% アセトン/ヘキサン)で精製して、目的の生成物を白色の泡状物質として得た(2.6 g, 82%)。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.25 - 1.40 (m, 10 H) 1.40 - 1.51 (m, 1 H) 1.99 (q, J=8.78 Hz, 1 H) 4.32 - 4.61 (m, 1 H) 7.24 & 7.58 (NHBoc, 1 H) 12.64 (ブロード. s., 1 H). 30

## 【0210】

工程5.

((1R,2S)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(2,2-ジフルオロビニル)シクロプロパンカルボン酸(1.1 g, 4.18 mmol)およびジ(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン(0.813 g, 5.01 mmol)を、THF(30 mL)中に室温で溶解させ、薄黄色の溶液を得た。2時間攪拌した。該溶液に、シクロプロパンスルホニアミド(0.861 g, 7.10 mmol)、続いて2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(1.260 mL, 8.36 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌した。水-10 mLで希釈し、氷浴で冷却し、6N HClを用いてPH~1に酸性化し、酢酸エチルで2回(2X10 mL)抽出した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。得られた茶色の固体物を、シリカ(グラジエント 5-20% アセトン/ヘキサンで溶出)により精製した。1.25 g(78%)の目的の生成物を得た。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 9.44 (1 H, ブロード. s.), 5.26 (1 H, m), 2.86 - 2.98 (1 H, m), 2.09 - 2.20 (1 H, m), 1.77 - 1.89 (1 H, 1.38 - 1.49 (11 H, m), 1.02 - 1.14 (2 H, m). 40

## 【0211】

工程6.

4.0M HCl / ジオキサン(25 mL, 100 mmol)をtert-ブチル (1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(2,2-ジフルオロビニル)シクロプロピルカルバメート(1.5 g, 4.09 mmol)に加え、室温で2時間攪拌した。該反応液を濃縮し、減圧下で乾燥させて、目的の生成物を、薄く色づいたパリパリの(crunchy)泡状物質として得た(1.20 g, 97%)。LC-MS(保持時間: 0.52分, 方法B), MS m/z 267 (M+ H).

## 【0212】

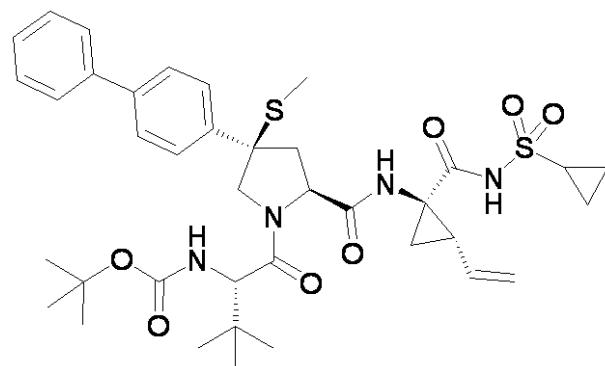
工程7.

DMF中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ブチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(15 mg, 0.026 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(2,2-ジフルオロビニル)シクロプロパンカルボキサミド, HCl(8.78 mg, 0.029 mmol)、およびHATU(15.04 mg, 0.040 mmol)の氷冷した溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.018 mL, 0.105 mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で終夜攪拌した。MeOHで希釈し、プレバラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(ブチルチオ)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-(2,2-ジフルオロビニル)シクロプロピルカルバメート)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(8 mg, 9.11  $\mu$ mol, 34.5%収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz, MeOD) ppm 0.83 (t, J=7.17 Hz, 3 H), 1.02 - 1.14 (m, 11 H), 1.21 - 1.35 (m, 4 H), 1.36 - 1.45 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.74 - 1.83 (m, 1 H), 2.16 - 2.30 (m, 2 H), 2.35 (t, J=11.44 Hz, 1 H), 2.44 (dd, J=12.36, 6.56 Hz, 1 H), 2.75 - 2.87 (m, 1 H), 2.92 - 3.00 (m, 1 H), 3.93 (dd, J=10.22, 6.26 Hz, 1 H), 3.99 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 4.38 - 4.53 (m, 2 H), 5.06 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 7.37 (t, J=6.87 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.63 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 4 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H)。LC-MS(保持時間: 3.60分, 方法B), MS m/z 817 (M+ H).

## 【0213】

実施例8: 化合物8

## 【化76】



化合物8

スキーム5

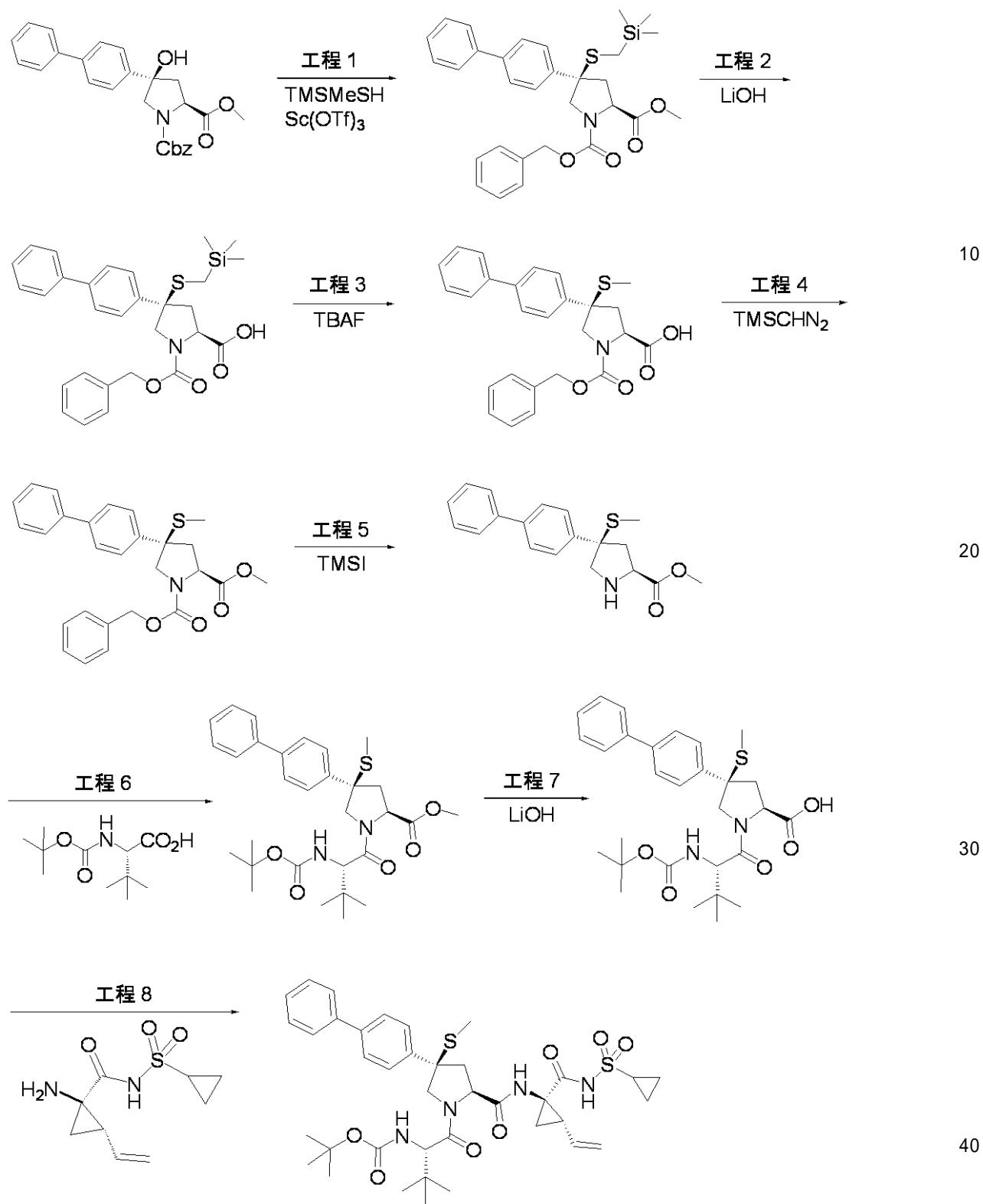
10

20

30

40

## 【化77】



## 工程1.

アセトニトリル(30 mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.59 g, 6.00 mmol)およびトリメチルシリルメタンチオール(1.019 mL, 7.20 mmol)の透明な溶液に、固体のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)(0.295 g, 0.600 mmol)を室温で一度に加えた。得られたピンク色の溶液を、この温度で26時間攪拌した。TLC分析によって、出発物質が完全に消費されたことが示された。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をBIOTAGE

(登録商標)カラム(グラジエント5~40%EtOAc-ヘキサンで溶出)により精製し、ジアステレオマーの混合物3.10g(97%)を得た。この油状の混合物をBIOTAGE(登録商標)(グラジエント0~20%EtOAc-トルエンで溶出)により再度精製し、副生成物(2S,4S)-1-ベンジル2-メチル4-(ビフェニル-4-イル)-4-((トリメチルシリル)メチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.40g, 2.62mmol, 43.7%収率)を口ウ状物質として得て、目的の生成物(2S,4R)-1-ベンジル2-メチル4-(ビフェニル-4-イル)-4-((トリメチルシリル)メチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.25g, 2.108mmol, 35.1%収率)を白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, クロロホルム-d) ppm -0.03(s, 9H), 1.33(dd, J=28.08, 11.29Hz, 1H), 1.49(dd, J=17.70, 11.29Hz, 1H), 2.62-2.85(m, 2H), 3.62, 3.77(s, 3H), 3.97(t, J=11.60Hz, 1H), 4.16(dd, J=74.62, 11.44Hz, 1H), 4.35-4.56(m, 1H), 4.99-5.19(m, 1H), 5.17-5.27(m, 1H), 7.27-7.40(m, 8H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.49-7.67(m, 4H). LC-MS(保持時間: 3.62分, 方法B), MS m/z 534 (M+H). 10

## 【0214】

工程2.

THF(10mL)およびMeOH(10mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル2-メチル4-(ビフェニル-4-イル)-4-((トリメチルシリル)メチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(472mg, 0.884mmol)の溶液に、予め製造した、水酸化リチウム一水和物(74.2mg, 1.769mmol)/水(10mL)溶液を加えた。得られた白色のスラリーを室温で3日間攪拌した。5%クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-((トリメチルシリル)メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(460mg, 0.797mmol, 90%収率)を口ウ状物質として得た。この生成物を、さらなる精製は行わずに次の反応に用いた。LC-MS(保持時間: 3.43分, 方法B), MS m/z 520 (M+H). 20

## 【0215】

工程3.

(2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-((トリメチルシリル)メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(453mg, 0.872mmol)/THF(10mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(2.61mL, 2.61mmol)を加えた。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釈し、5%クエン酸および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(390mg, 0.784mmol, 90%収率)を白色の泡状物質として得た。LC-MS(保持時間: 3.14分, 方法B), MS m/z 448 (M+H), 400 (M- MeSH). 30

## 【0216】

工程4.

MeOH(5mL)中の(2S,4R)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(288mg, 0.644mmol)の氷冷した無色の溶液に、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(3.54mL, 7.08mmol)を、薄黄色に変化するまで滴下した(気泡が発生した)。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釈し、5%クエン酸および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-1-ベンジル2-メチル4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(267mg, 0.578mmol, 90%収率)を白色の口ウ状物質として得た。LC-MS(保持時間: 3.25分, 方法B), MS m/z 462 (M+H), 414 (M- MeSH). 40

## 【0217】

工程5.

アセトニトリル(3mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル2-メチル4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(267mg, 0.578mmol)の氷冷した溶液に、ヨードトリメチルシラン(0.123mL, 0.868mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で2時間攪拌した。氷浴で冷却し、MeOHでクエンチした。最終的な薄茶色の溶液をプレ 50

パラティブ-HPLCにより精製し、画分を集めてspeed-vacシステムでエバボレートし、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, TFA(174 mg, 0.355 mmol, 61.3%収率)を薄黄色の固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.89 (s, 3 H), 2.96 (dd,  $J=13.73, 10.68$  Hz, 1 H), 3.13 (d,  $J=14.04$  Hz, 1 H), 3.80 (d,  $J=11.90$  Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.03 (d,  $J=11.90$  Hz, 1 H), 4.76 - 4.81 (m, 1 H), 7.38 (t,  $J=7.48$  Hz, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 4 H) 7.65 (d,  $J=8.24$  Hz, 2 H) 7.70 (d,  $J=7.63$  Hz, 2 H). LC-MS (保持時間: 2.36分, 方法B), MS m/z 328 (M+ H).

## 【0218】

工程6.

DCM(5 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, TFA(174 mg, 0.394 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(100 mg, 0.434 mmol)、およびHATU(225 mg, 0.591 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.207 mL, 1.182 mmol)を加えた。得られた無色のスラリーを室温で終夜攪拌した。DCMで希釈し、5%クエン酸でクエンチした。有機層を0.1 M NaOHおよび食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をBIOTAGE (登録商標) カラム (5 ~ 35% EtOAc-ヘキサンで溶出) により精製して、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(178 mg, 0.296 mmol, 75%収率)を白色の固体として得た。  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.12 (s, 9 H), 1.46 (s, 9 H), 1.86 (s, 3 H), 2.60 (dd,  $J=12.97, 6.87$  Hz, 1 H), 2.90 (dd,  $J=12.82, 7.93$  Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 4.11 (d,  $J=11.29$  Hz, 1 H), 4.35 - 4.48 (m, 2 H), 4.73 (d,  $J=10.99$  Hz, 1 H), 7.36 (t,  $J=7.02$  Hz, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 3 H), 7.54 - 7.71 (m, 5 H). LC-MS (保持時間: 3.34分, 方法B), MS m/z 541 (M+ H).

## 【0219】

工程7.

THF(2 mL)およびMeOH(2.000 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(164 mg, 0.303 mmol)の溶液に、予め製造した、水酸化リチウム一水和物(25.5 mg, 0.607 mmol) / 水(2 mL)溶液を加えた。得られた濁った溶液を室温で終夜攪拌した。5%クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、エバボレートして、目的の生成物(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(136 mg, 0.232 mmol, 77%収率)を白色の泡状物質として得た。 LC-MS (保持時間: 3.25分, 方法B), MS m/z 527 (M+ H).

## 【0220】

工程8.

DCM(1 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(26 mg, 0.049 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド, p-トルエンスルホン酸塩,  $\text{H}_2\text{O}$ (24.85 mg, 0.059 mmol)、およびHATU(28.1 mg, 0.074 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.026 mL, 0.148 mmol)を加えた。得られた無色のスラリーを室温で終夜攪拌した(薄黄色の溶液になつた)。DCMで希釈し、5%クエン酸でクエンチした。分離した有機層を飽和クエン酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をプレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(18 mg, 0.024 mmol, 49.3%収率)を白色の固体として得た。

10

20

30

40

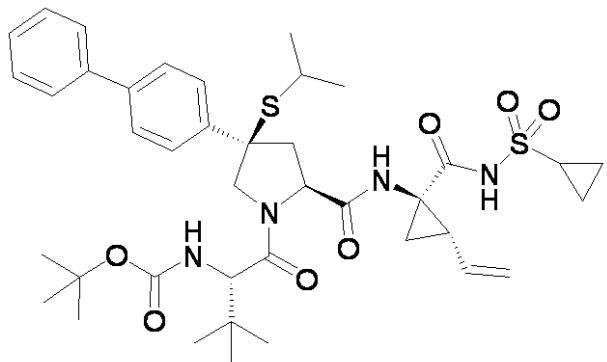
50

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.03 - 1.12 (m, 11 H), 1.25 (d, J=3.36 Hz, 2 H), 1.43 - 1.48 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.88 (dd, J=8.09, 5.34 Hz, 1 H), 1.92 (s, 3 H), 2.16 - 2.27 (m, 1 H), 2.38 (t, J=11.29 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J=11.90, 6.10 Hz, 1 H), 2.90 - 2.99 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.53 (m, 1 H), 5.03 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 5.13 (d, J=10.68 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=17.40 Hz, 1 H), 5.70 - 5.81 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.02 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.48 Hz, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 4 H), 7.64 - 7.73 (m, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.28分, 方法B), MS m/z 739 (M+ H).

【0221】

実施例9: 化合物9

【化78】



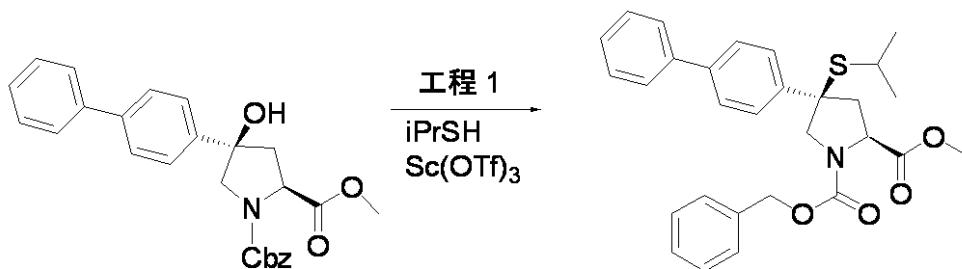
10

20

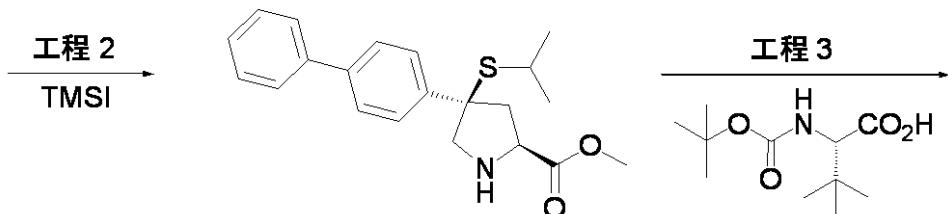
化合物9

スキーム6

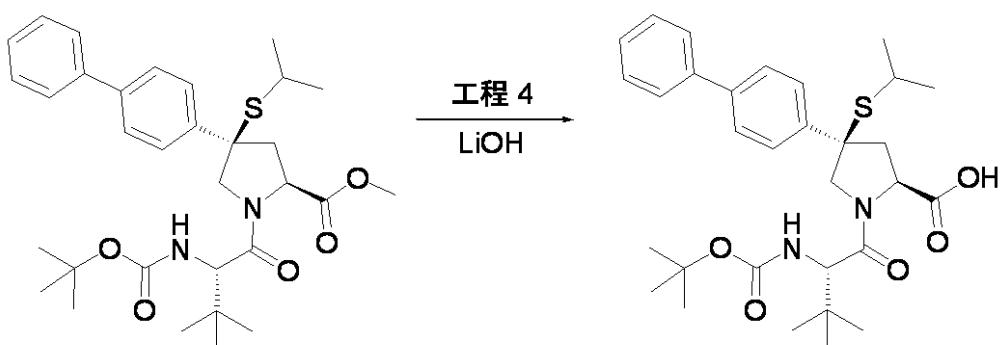
【化79】



10

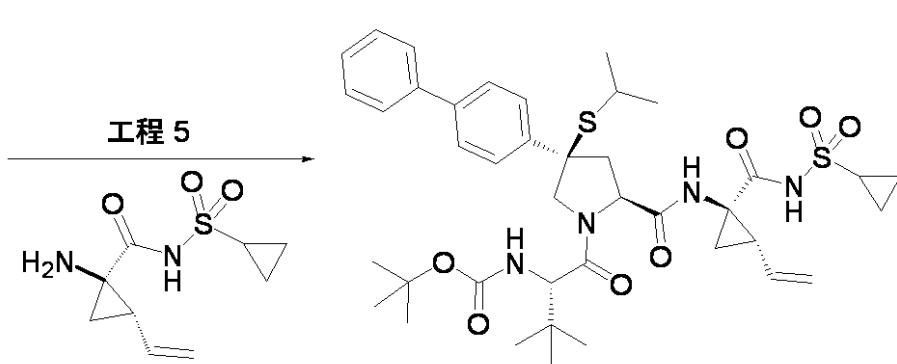


工程3



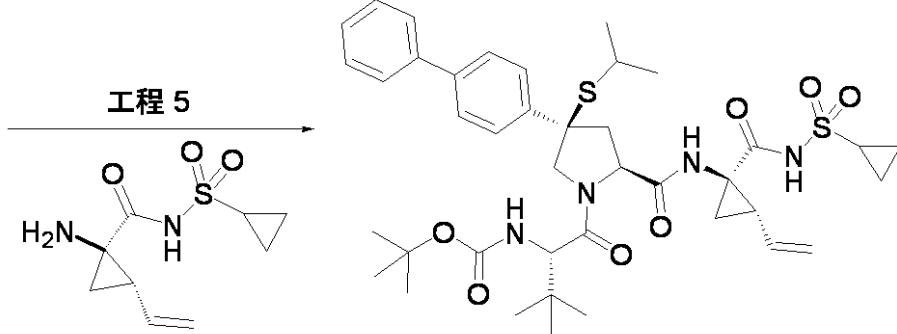
20

工程4



30

工程5



工程1.

40

アセトニトリル(20 mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.82 g, 4.22 mmol)および2-プロパンチオール(0.470 mL, 5.06 mmol)の澄明な溶液に、固体のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)(0.208 g, 0.422 mmol)を室温で一度に加えた。得られたピンク色の溶液をこの温度で26時間攪拌した。TLC分析によって、出発物質が完全に消費されたことが示された。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をBIOTAGE(登録商標)カラム(グラジエント5~40% EtOAc-ヘキサンで溶出)により精製して、ジアステレオマーの混合物 1.44 g (70%)を得た。この油状の混合物をBIOTAGE(登録商標)(グラジエント0~20% EtOAc-トルエンで溶出)により再度精製して、副生成物(2S,4S)-1-ベンジル 2-メ

50

チル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.05 g, 1.930 mmol, 45.8% 収率)を白色の泡状物質として得て、目的の生成物(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(450 mg, 0.827 mmol, 19.61% 収率)を白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.96 (d, J=6.71 Hz, 1.5 H, 回転異性体), 1.00 (d, J=6.71 Hz, 1.5 H, 回転異性体), 1.07 (d, J=7.02 Hz, 3 H), 2.48 - 2.57 (m, 1 H), 2.57 - 2.68 (m, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.65 (s, 1.5 H, 回転異性体), 3.77 (s, 1.5 H, 回転異性体), 3.82 - 3.91 (m, 1 H), 4.26 - 4.42 (m, 2 H), 5.00 - 5.28 (m, 2 H), 7.25 - 7.72 (m, 14 H). LC-MS (保持時間: 3.39分, 方法B), MS m/z 490 (M+ H).

## 【0222】

10

工程2.

アセトニトリル(4 mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(372 mg, 0.760 mmol)の氷冷した溶液に、ヨードトリメチルシラン(0.162 mL, 1.140 mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で2時間攪拌した。氷浴で冷却し、MeOHでクエンチした。最終的な薄茶色の溶液をプレパラティブHPLCにより精製した。画分を集めてspeed-vacシステムでエバポレートし、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, TFA(259 mg, 0.496 mmol, 65.3% 収率)を茶色の泡状物質として得た。LC-MS (保持時間: 2.52分, 方法B), MS m/z 356 (M+ H).

## 【0223】

20

工程3.

DCM(8 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート, TFA(255 mg, 0.543 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(138 mg, 0.597 mmol)、およびHATU(309 mg, 0.814 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.285 mL, 1.629 mmol)を加えた。得られた無色のスラリーを室温で終夜攪拌した。DCMで希釈し、5%クエン酸でクエンチした。有機層を0.1 M NaOHおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバポレートした。残渣をBIOTAGE (登録商標) カラム (5~35% EtOAc-ヘキサンで溶出)により精製して、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(240 mg, 0.380 mmol, 69.9% 収率)を白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.06 (d, 3 H), 1.09 - 1.13 (m, 12 H), 1.48 (s, 9 H), 2.48 (dd, J=12.82, 8.24 Hz, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 2.97 (dd, J=12.51, 7.63 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 4.03 (d, J=11.29 Hz, 1 H), 4.25 (t, J=7.93 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.88-4.91 (m, 1 H), 7.36 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 7.58 - 7.73 (m, 6 H). LC-MS (保持時間: 3.50分, 方法B), MS m/z 569 (M+ H).

## 【0224】

30

工程4.

THF(2 mL)およびMeOH(2.000 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキシレート(208 mg, 0.366 mmol)の溶液に、予め製造した、水酸化リチウム-水和物(30.7 mg, 0.731 mmol) / 水(2 mL)溶液を加えた。得られた濁った溶液を室温で終夜攪拌した。5%クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(202 mg, 0.328 mmol, 90% 収率)を白色の泡状物質として得た。LC-MS (保持時間: 3.39分, 方法B), MS m/z 555 (M+ H).

## 【0225】

40

工程5.

DCM(1 mL)中の(2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルア

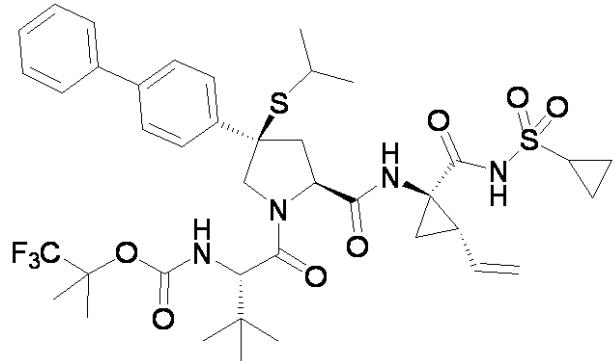
50

ミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸(28 mg, 0.050 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド, pTSA, 0.68 H<sub>2</sub>O(23.03 mg, 0.056 mmol)、およびHATU(28.5 mg, 0.075 mmol)の氷冷したスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.035 mL, 0.202 mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釈し、5%クエン酸および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。得られた残渣をプレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(23 mg, 59%収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.03 - 1.07 (m, 3 H), 1.09 - 1.12 (m, 11 H), 1.21 - 1.28 (m, 4 H), 1.40 - 1.51 (m, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.87 (dd, J=7.93, 5.49 Hz, 1 H), 2.20 (q, J=8.85 Hz, 1 H), 2.30 (t, J=11.60 Hz, 1 H), 2.54 - 2.62 (m, 1 H), 2.81 (dd, J=12.05, 6.26 Hz, 1 H), 2.90 - 2.98 (m, 1 H), 3.87 (dd, J=10.99, 6.41 Hz, 1 H), 3.97 (d, J=10.99 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=9.77 Hz, 1 H), 5.08 - 5.19 (m, 2 H), 5.29 (d, J=17.09 Hz, 1 H), 5.69 - 5.81 (m, 1 H), 7.37 (t, J=7.32 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=7.78 Hz, 2 H), 7.60 (dd, J=10.68, 7.93 Hz, 4 H), 7.71 (d, J=8.55 Hz, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.42分, 方法B), MS m/z 767 (M+ H). 10

## 【0226】

実施例10: 化合物10 20

## 【化80】

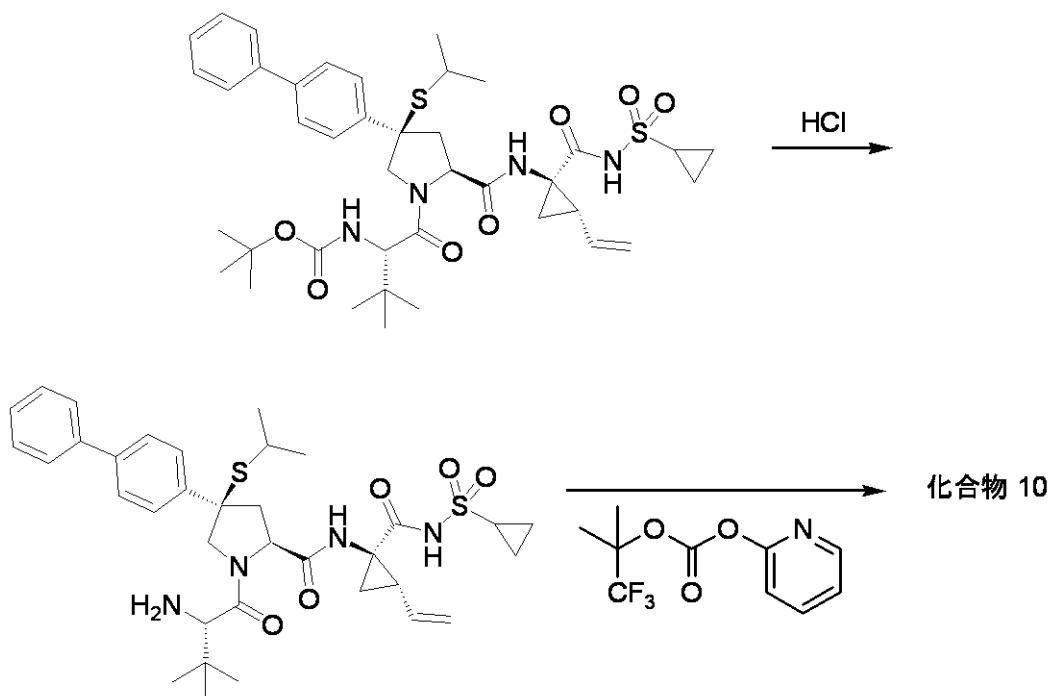


化合物 10

スキ-ム7

30

## 【化 8 1】



## 工程1.

4.0M HCl / ジオキサン(3.1 mL, 12.47 mmol)を、tert-ブチル (S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(155 mg, 0.202 mmol)に加え、室温で2時間攪拌した。該反応液を濃縮し、減圧下で乾燥させて、目的の生成物(2S,4R)-1-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ビフェニル-4-イル)-N-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキサミド、HCl(141 mg, 0.180 mmol, 89% 収率)を薄黄色の粉末として得た。LC-MS (保持時間: 2.77分, 方法B), MS m/z 667 (M+ H). 30

## 【0227】

## 工程2.

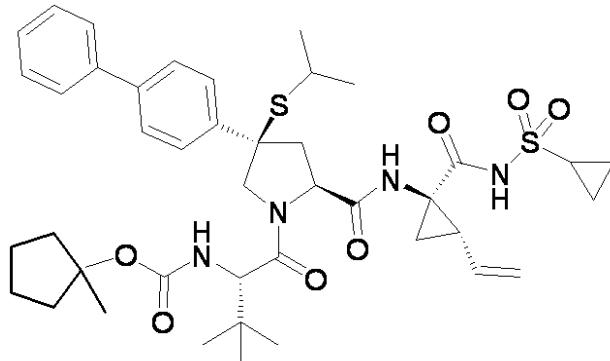
THF(1 mL)中の(2S,4R)-1-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ビフェニル-4-イル)-N-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキサミド、HCl(14 mg, 0.020 mmol)およびピリジン-2-イル1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イルカーボネート(7.44 mg, 0.030 mmol)のスラリーに、0 度で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.014 mL, 0.080 mmol)を滴下した。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釈し、5% クエン酸および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。該濾液を減圧濃縮した。白色の残渣をプレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル(S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(11 mg, 0.013 mmol, 65.3% 収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.99 - 1.15 (m, 13 H) 1.15 - 1.34 (m, 6 H) 1.36 - 1.50 (m, 1 H) 1.72 (dd, J=12.36, 6.26 Hz, 5 H) 1.80 - 1.94 (m, 1 H) 2.15 - 2.23 (m, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 1 H) 2.49 - 2.63 (m, 1 H) 2.86 (ブロード. s., 1 H) 2.93 (td, J=8.32, 4.12 Hz, 1 H) 3.84 - 3.92 (m, 1 H) 3.93 - 4.03 (m, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 1 H) 4.60 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 5.02 - 5.18 (m, 2 H) 5.20 - 5.35 (m, 1 H) 5.65 - 5.82 (m, 1 H) 7.37 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 7.41 - 7.53 (m, 3 H) 7.55 - 7.66 (m, 4 H) 7.66 - 7.77 (m, 2 H). LC-MS 40

(保持時間: 3.47分, 方法B), MS m/z 821 (M+ H).

【0228】

実施例11: 化合物11

【化82】



10

### 化合物 11

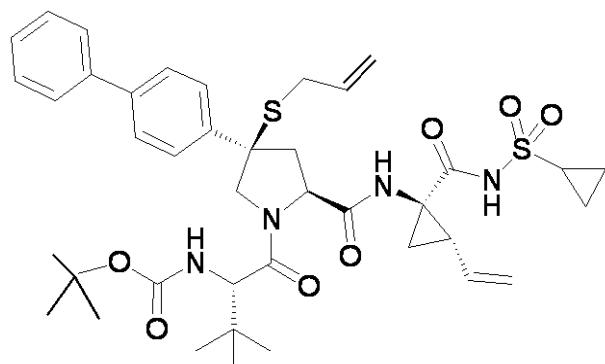
THF(1 mL)中の(2S,4R)-1-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-(ビフェニル-4-イル)-N-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-2-カルボキサミド, HCl(14 mg, 0.020 mmol)および1-メチルシクロペンチルピリジン-2-イルカーボネート(13.21 mg, 0.060 mmol)のスラリーに、0 °C で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.017 mL, 0.100 mmol)を滴下した。得られた薄黄色の溶液を室温で終夜攪拌した。EtOAcで希釈し、5% クエン酸および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧濃縮した。白色の残渣をプレパラティブHPLCにより精製して、目的の生成物1-メチルシクロペンチル(S)-1-((2S,4R)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)-4-(イソプロピルチオ)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(8.5 mg, 10.40 μmol, 52.2% 収率)を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.98 - 1.17 (m, 14 H) 1.24 (t, J=6.10 Hz, 5 H) 1.44 (dd, J=9.46, 5.19 Hz, 1 H) 1.58 - 1.83 (m, 9 H) 1.88 (dd, J=7.93, 5.49 Hz, 1 H) 2.06 - 2.39 (m, 4 H) 2.54 - 2.66 (m, 1 H) 2.82 (dd, J=11.75, 5.95 Hz, 1 H) 2.89 - 3.01 (m, 1 H) 3.80 - 3.94 (m, 1 H) 3.92 - 4.04 (m, 1 H) 4.47 - 4.58 (m, 1 H) 4.58 - 4.66 (m, 1 H) 5.13 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 5.23 - 5.37 (m, 1 H) 5.75 (dt, J=17.17, 9.58 Hz, 1 H) 6.90 - 7.03 (m, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 1 H) 7.46 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.56 - 7.68 (m, 4 H) 7.71 (d, J=8.55 Hz, 2 H).

20

【0229】

実施例12: 化合物12

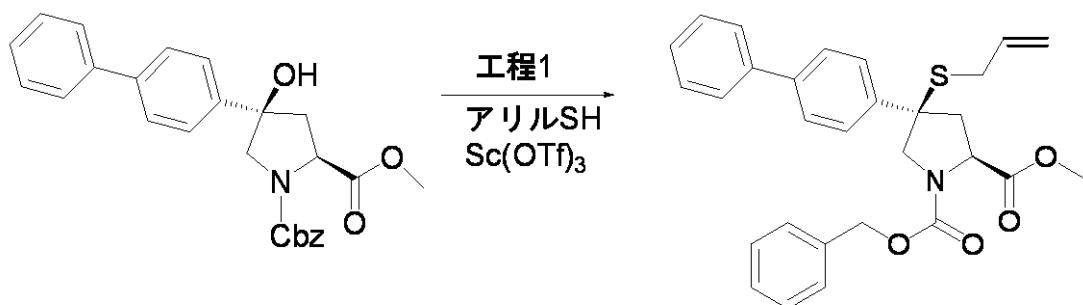
【化83】



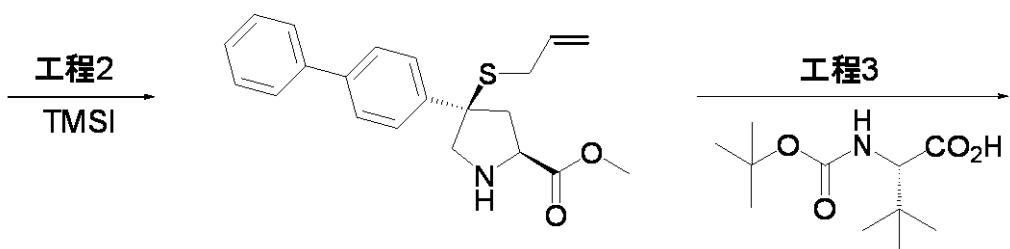
30

### 化合物 12

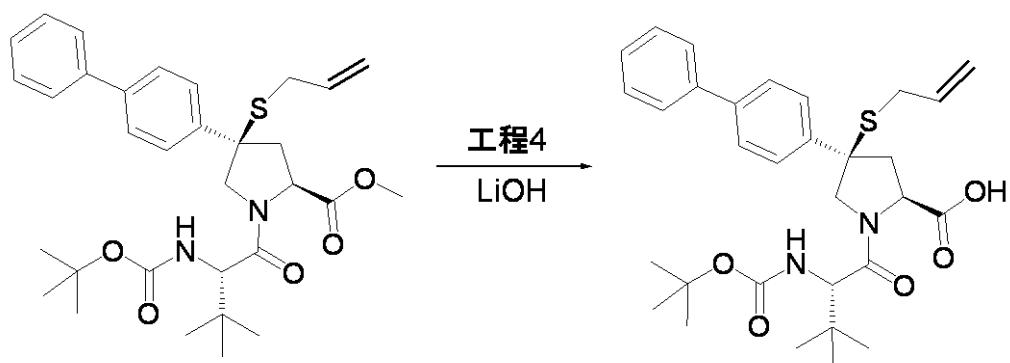
## 【化 8 4】



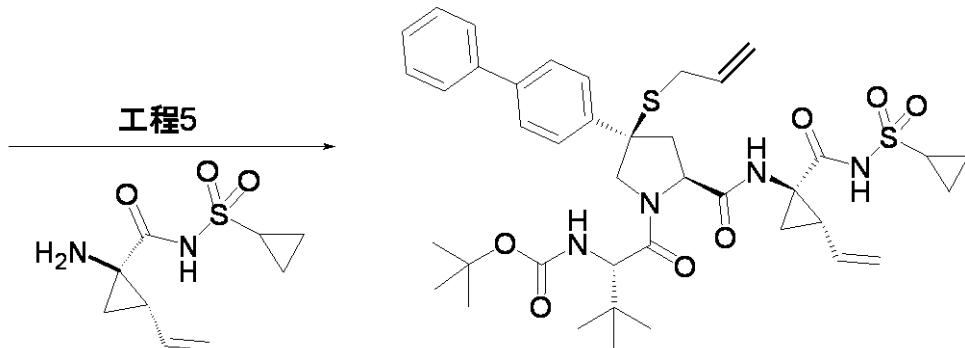
10



20



30



工程1.

40

アセトニトリル(70 mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(ビフェニル-4-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(6.48 g, 15.02 mmol)およびプロパ-2-エン-1-チオール(3.18 g, 30.0 mmol)の澄明な溶液に、固体のトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム(III)(0.739 g, 1.502 mmol)を室温で一度に加えた。得られたピンク色の溶液をこの温度で20時間攪拌した。LC/MSおよびTLC分析によって、出発物質が完全に消費され、目的の生成物が形成されたことが示された。飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバボレートした。残渣をBIOTAGE(登録商標)カラム(5% ~ 50% EtOAc-ヘキサンで溶出)により精製してジアステレオマー(2.88 g, 79%)および出発物質(0.600 g, 18%)の混合物を得た。この混合物をBIOTAGE(登録商標)カラム(2% ~ 8% EtOAc-トルエンで溶出)により

50

再度精製し、目的の生成物(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.85 g, 3.41 mmol, 22.74% 収率)を粘稠性の油状物として得て、目的でないジアステレオマーといくらかの重複した画分(1.80 g)を粘稠性の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.59 - 2.75 (m, 1 H) 2.77 - 2.94 (m, 3 H) 3.55, 3.80 (s, 3 H) 3.92 (d, J=11.60 Hz, 1 H) 4.19 - 4.31 (m, 1 H) 4.35 - 4.50 (m, 1 H) 4.89 - 5.07 (m, 3 H) 5.09 - 5.25 (m, 2 H) 5.51 - 5.76 (m, 1 H) 5.63 (ddd, J=17.01, 9.69, 7.17 Hz, 1 H) 7.22 - 7.41 (m, 7 H) 7.40 - 7.49 (m, 3 H) 7.48 - 7.66 (m, 12 H) 7.49 - 7.66 (m, 4 H). LC-MS (保持時間: 3.32分, 方法A), MS m/z 488 (M+ H).

## 【0230】

10

工程2.

アセトニトリル(20 mL)中の(2S,4R)-1-ベンジル 2-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.85 g, 3.79 mmol)の氷冷した溶液に、ヨードトリメチルシラン(0.810 mL, 5.69 mmol)を加えた。得られた薄茶色の溶液を室温で2時間攪拌した。氷浴で冷却し、メチルアルコール(7.68 mL, 190 mmol)でクエンチした。得られた薄茶色の溶液をプレパラティブ-HPLCにより精製し、画分を集めてspeed-vacシステムでエバポレートした。黄色の残渣をDCMに溶解させ、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート(664 mg, 1.878 mmol, 49.5% 収率)を粘稠性の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 2.93 - 3.08 (m, 3 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 1 H) 3.92 - 3.99 (m, 3 H) 4.04 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 4.72 - 4.80 (m, 1 H) 5.02 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.09 (dd, J=16.94, 1.37 Hz, 1 H) 5.54 - 5.70 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.43 - 7.56 (m, 4 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.69 - 7.77 (m, 2 H). LC-MS (保持時間: 2.21分, 方法A), MS m/z 354 (M+ H).

## 【0231】

20

工程3.

DCM(10 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート(355 mg, 1.004 mmol)、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(256 mg, 1.105 mmol)、およびHATU(573 mg, 1.506 mmol)のスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.526 mL, 3.01 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。1M HCl、1M NaOH、および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣をBIOTAGE (登録商標) カラム (グラジエント 5% ~ 50% アセトン-ヘキサンで溶出)により精製して、目的の生成物(2S,4R)-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート(416 mg, 0.661 mmol, 65.8% 収率)を白色の泡状物質として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.10 (s, 8 H) 1.41 - 1.54 (m, 9 H) 2.54 (dd, J=12.80, 7.78 Hz, 1 H) 2.85 - 3.02 (m, 3 H) 3.63 - 3.80 (m, 3 H) 4.00 - 4.13 (m, 1 H) 4.30 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 4.92 - 5.14 (m, 2 H) 5.63 - 5.79 (m, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 1 H) 7.44 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.56 - 7.70 (m, 6 H). LC-MS (保持時間: 3.09分, 方法B), MS m/z 567 (M+ H).

30

## 【0232】

40

工程4.

THF(5 mL)およびMeOH(5.00 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート(362 mg, 0.639 mmol)の溶液に、予め製造した、水酸化リチウム水和物 (lithium hydroxide hydrate) (80 mg, 1.916 mmol) / 水(5 mL)溶液を加えた。得られた濁った溶液を室温で24時間攪拌した。5%クエン酸でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートして、目的の生成物(2S,4R)-4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルア

50

ミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸(312 mg, 0.553 mmol, 87% 収率)を白色の固体物として得た。 LC-MS (保持時間: 2.96分, 方法B), MS m/z 553 (M+ H)

【 0 2 3 3 】

工程5.

DCM(1 mL)中の(2S,4R)-4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)-1-((S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸(16 mg, 0.029 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド, pTSA, 0.68 H<sub>2</sub>O(15.01 mg, 0.036 mmol)、およびHATU(16.51 mg, 0.043 mmol)のスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.025 mL, 0.145 mmol)を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌した。DCMで希釈し、1M HClおよび食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、エバポレートした。残渣をBIOTAGE (登録商標) カラム (グラジエント 5% ~ 50% アセトン-ヘキサンで溶出) により精製して、目的の生成物tert-ブチル(S)-1-((2S,4R)-4-(アリルチオ)-4-(ビフェニル-4-イル)-2-((1R,2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イルカルバメート(13 mg, 0.016 mmol, 55.2% 収率)を白色の泡状物質として得た。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 0.99 - 1.15 (m, 10 H) 1.24 (d, J=4.52 Hz, 2 H) 1.42 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.49 (s, 9 H) 1.86 (dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 2.19 (q, J=8.78 Hz, 1 H) 2.34 (t, J=11.54 Hz, 1 H) 2.81 (dd, J=12.17, 6.40 Hz, 1 H) 2.87 - 3.07 (m, 3 H) 3.89 (dd, J=10.54, 6.27 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.48 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 4.97 - 5.15 (m, 4 H) 5.27 (d, J=17.07 Hz, 1 H) 5.64 - 5.88 (m, 2 H) 6.75 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 1 H) 7.45 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 7.54 - 7.63 (m, 4 H) 7.64 - 7.74 (m, 2 H). LC-MS (保持時間: 3.00分, 方法B), MS m/z 765 (M+ H).

方法AについてのLC/MS条件:

開始 %B = 0

最終 %B = 100

グラジエント時間 = 3分

停止時間 = 4分

流速 = 4 mL/分

波長 = 220

溶媒A = 90% 水 -10% メタノール-0.1% TFA

溶媒B = 10% 水 -90% メタノール-0.1% TFA

カラム3 = (3) PHENOMENEX (登録商標) -LUNA 4.6 x 50mm S10

方法BについてのLC/MS条件:

開始 %B = 30

最終 %B = 100

グラジエント時間 = 3分

停止時間 = 4分

流速 = 4 mL/分

波長 = 220

溶媒A = 90% 水 -10% メタノール-0.1% TFA

溶媒B = 10% 水 -90% メタノール-0.1% TFA

カラム3 = (3) PHENOMENEX (登録商標) -LUNA 4.6 x 50mm S10

【 0 2 3 4 】

生物学的研究

HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体酵素アッセイおよび細胞ベースのHCVレプリコンアッセイを本発明において用い、下記の通り調製し、実施し、確認した。

【 0 2 3 5 】

組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の產生

10

20

30

40

50

BMS株、H77株またはJ4L6S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体を、下記のとおり產生した。これらの精製した組換えタンパク質を、均一アッセイ(下記参照)において使用するために產生し、HCV NS3タンパク質分解活性の阻害において本発明の化合物がいかに有効であるかを示した。

【0236】

HCV感染患者からの血清を、サンフランシスコ病院のT.Wright医師から得た。HCVゲノム(BMS株)の設計された完全長cDNA(相補デオキシリボ核酸)鑄型を、血清RNA(リボ核酸)の逆転写-PCR(RT-PCR)によって得たDNAフラグメントから、他の遺伝子型1a株の間の相同性に基づいて選択したプライマーを使用して作製した。全ゲノム配列の決定から、HCV分離株に対して遺伝子型1aを Simmondsらの分類に従って割り当てた(Simmonds, P. et al., J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)参照)。非構造領域NS2-5Bのアミノ酸配列は、HCV遺伝子型1a(H77)に>97%同一であり、遺伝子型1b(J4L6S)に87%同一であることが示された。感染性クローリンH77(1a遺伝子型)およびJ4L6S(1b遺伝子型)は、R. Purcell(NIH)から得たが、該配列はGENBANK(登録商標)において公開されている(AAB67036, Yanagi, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 94(16):8738-8743 (1997)参照; AF054247, Yanagi, M. et al., Virology, 244(1):161-172 (1998)参照)。

【0237】

組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の產生のために、該H77およびJ4L6S株を用いた。これらの株について組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体(アミノ酸1027~1711)をコードするDNAを、P. Gallinariらによる記載の通りに操作した(Gallinari, P. et al., Biochemistry, 38(17):5620-5632 (1999)参照)。手短に言うと、3つのリシンの可溶化尾部を、NS4Aコード領域の3'-末端に付加した。NS4A-NS4B切断部位のP1位置におけるシステイン(アミノ酸1711)をグリシンに変えて、リシntag(lysine tag)のタンパク分解性切断を回避した。さらに、システインからセリンへの変異を、アミノ酸ポジション1454にPCRによって導入し、NS3ヘリカーゼドメインにおける自己分解性切断を防いだ。P. Gallinariらにより記載されたプロトコール(Gallinari, P. et al., J. Virol., 72(8):6758-6769 (1998)参照)(改变を加えた)に従って、該変異DNAフラグメントをpET21b細菌発現ベクター(Novagen)においてクローニングし、該NS3/4A複合体を大腸菌株BL21(DE3)(Invitrogen)において発現させた。手短に言うと、該NS3/4Aプロテアーゼ複合体発現を、0.5ミリモル(mM)のイソプロピル-D-1-チオガラクトピラノシド(IPTG)を用いて、20℃で22時間(h)誘導した。典型的な発酵(1リットル(L))によって、約10グラム(g)の湿細胞ペーストを得た。該細胞を、25 mM N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)、pH 7.5, 20% グリセロール、500 mM 塩化ナトリウム(NaCl)、0.5% Triton X-100、1マイクログラム/ミリリットル('μg/mL')リゾチーム、5 mM 塩化マグネシウム(MgCl<sub>2</sub>)、1 μg/ml DnaseI、5 mM -メルカプトエタノール(ME)、プロテアーゼ阻害剤-エチレンジアミン四酢酸(EDTA)非含有(Roche)から成る溶解バッファー(10 mL/g)に再懸濁させ、ホモジナイズし、4℃で20分(min)間インキュベートした。該ホモジネートを超音波処理し、4℃にて、235000 gで1時間(h)超遠心処理することによって清澄にした。イミダゾールを上清に加えて15 mMの最終濃度にし、pHを8.0に調整した。粗タンパク質抽出物を、バッファーB(25 mM HEPES, pH 8.0, 20% グリセロール, 500 mM NaCl, 0.5% Triton X-100, 15 mM イミダゾール, 5 mM ME)で予め平衡化したニッケル-ニトリロ三酢酸(Ni-NTA)カラムにロードした。試料を、流速1 mL/分でロードした。カラムを15カラム容量のバッファーC(0.2% Triton X-100以外はバッファーBと同一)で洗浄した。タンパク質を5カラム容量のバッファーD(200 mM イミダゾール以外はバッファーCと同一)で溶出した。

【0238】

NS3/4Aプロテアーゼ複合体-含有画分をプールし、バッファーD(25 mM HEPES, pH 7.5, 20% グリセロール, 300 mM NaCl, 0.2% Triton X-100, 10 mM ME)で予め平衡化した脱塩カラムSuperdex-S200にロードした。試料を流速1 mL/分でロードした。NS3/4Aプロテアーゼ複合体-含有画分をプールし、約0.5 mg/mlまで濃縮した。BMS、H77およびJ4L6S株由来のNS3/4Aプロテアーゼ複合体の純度は、SDS-PAGEおよび質量分析によって、90%超であ

10

20

30

40

50

ると判断した。酵素は-80°で保存し、アッセイバッファーに使用する前に、氷上で解凍して希釈した。

【0239】

HCV NS3/4Aタンパク質分解活性をモニターするためのFRETペプチドアッセイ

このin vitroアッセイは、本発明の化合物による、上記のBMS株、H77株もしくはJ4L6S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体の阻害を測定することを目的とした。このアッセイにより、HCV NS3タンパク質分解活性の阻害において本発明の化合物がいかに有効であるかが示された。

【0240】

HCV NS3/4Aプロテアーゼ活性をモニターするために、NS3/4Aペプチド基質を用いた。該基質は、Anal. Biochem., 240(2):60-67 (1996)においてTalianiらにより記載されたRET S1(共鳴エネルギー移動デブシペプチド基質;AnaSpec, Inc. cat # 22991)(FRETペプチド)であった。このペプチドの配列は、切断部位においてアミド結合ではなくエステル結合が存在すること以外は、HCV NS3プロテアーゼのNS4A/NS4B天然切断部位に大まかに基づいている。該ペプチドはまた、ペプチドの一端近くに蛍光供与体EDANSを、および他端の近くに受容体DABCYLを含有する。ペプチドの蛍光は、供与体と受容体間の分子間の共鳴エネルギー移動(RET)によってクエンチされるが、NS3プロテアーゼがペプチドを切断するにつれ、生成物がRET消光から放出され、供与体の蛍光が明らかになる。

【0241】

該ペプチド基質を、本発明の化合物の非存在下もしくは存在下において、3つの組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体のうちの1つと共にインキュベートした。CYTOFLUOR(登録商標) Series 4000を用いて、蛍光性の反応生成物をリアルタイムでモニターすることによって、化合物の阻害作用を決定した。

【0242】

試薬は以下の通りであった。HEPESおよびグリセロール(Ultrapure)は、GIBCO-BRLから入手した。ジメチルスルホキシド(DMSO)はSigmaから入手した。-メルカプトエタノールはBioRadから入手した。

【0243】

アッセイバッファー:50 mM HEPES, pH 7.5;0.15 M NaCl;0.1% Triton;15% グリセロール;10 mM ME。基質:2 μMの最終濃度(-20°で保存したDMSO中の2 mMストック溶液から)。HCV NS3/4A プロテアーゼ1a(1b)型、2-3 nM 最終濃度(25 mM HEPES, pH 7.5, 20% グリセロール, 300 mM NaCl, 0.2% Triton-X100, 10 mM ME中の5 μMストック溶液から)。アッセイ限界に近づいた効力を有する化合物については、50 μg/ml ウシ血清アルブミン(Sigma)をアッセイバッファーに加え、最終プロテアーゼ濃度を300 pMに下げるこことによって、該アッセイの感受性を高めた。

【0244】

該アッセイは、Falconの96-ウェルのポリスチレンブラックプレート中で実施した。各ウェルは、アッセイバッファー中の25 μlのNS3/4Aプロテアーゼ複合体、10% DMSO/アッセイバッファー中の50 μlの本発明の化合物、およびアッセイバッファー中の25 μlの基質を含有した。同一のプレート上に対照(化合物を含まない)も調製した。酵素複合体を化合物もしくは対照溶液と1分間混合した後、基質を添加して酵素反応を開始させた。該アッセイプレートを、CYTOFLUOR(登録商標) Series 4000(Perspective Biosystems)を使用して直ちに読み取った。25°にて340 nmの発光および490 nmの励起を読み取るように装置を設定した。通常、約15分間反応させた。

【0245】

以下の式:

$$100 - [ ( F_{inh} / F_{con} ) \times 100 ]$$

(式中、Fは曲線の線形範囲にわたる蛍光の変化である)を用いて阻害率を算出した。非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、Excel XLfit ソフトウェアの使用により、式  $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$  を用いて、50% 有効濃度( $IC_{50}$ )を算出した。

10

20

30

40

50

## 【0246】

試験した化合物の全てが、73 nM以下のIC<sub>50</sub>で、NS3/4Aプロテアーゼ複合体の活性を阻害することが見い出された。さらに、2以上のタイプのNS3/4A複合体に対して試験した本発明の化合物は、同様の阻害特性を有することが見出されたが、該化合物は1a株に比べて1b株に対してより大きな効力を一様に示した。

## 【0247】

## 特異性アッセイ

HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の阻害における本発明の化合物のin vitro選択性を示すために、他のセリンもしくはシステインプロテアーゼと比較した、特異性アッセイを実施した。

10

## 【0248】

様々なセリンプロテアーゼ:ヒト好中球エラスターーゼ(HNE)、ブタ臍臓エラスターーゼ(PPE)およびヒト臍臓キモトリプシン、ならびに1種のシステインプロテアーゼ:ヒト肝臍カテプシンBに対する、本発明の化合物の特異性を決定した。全ての場合において、セリンプロテアーゼアッセイについていくらか改変を加えて以前の記載のとおり(PCT特許出願第WO 00/09543号)、各酵素に特異的な蛍光分析のアミノ-メチル-クマリン(AMC)基質を用いた9-6-ウェルプレートフォーマットプロトコールを用いた。全ての酵素はSigma、EMDbiosciencesから購入し、一方、基質はBachem、SigmaおよびEMDbiosciencesから購入した。

## 【0249】

化合物濃度は、その効力によって100から0.4 μMで変動した。該酵素アッセイは、各々、室温で10分間プレインキュベートした酵素-阻害剤に基質を加えることによって開始し、CYTOFLUOR(登録商標)による測定として15%変換まで加水分解させた。

20

## 【0250】

各アッセイについての最終条件は下記の通りであった。  
5 μM LLVY-AMCおよび1 nM キモトリプシンを含有する、50 mM トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩酸塩(トリス-HCl) pH 8、0.5 M 硫酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、50 mM NaCl、0.1 mM EDTA、3% DMSO、0.01% Tween-20。

50mM トリス-HCl、pH 8.0、50 mM NaCl、0.1mM EDTA、3% DMSO、0.02% Tween-20、5 μM succ-AAPV-AMC、および20 nM HNEもしくは8 nM PPE;

100 mM NaOAC(酢酸ナトリウム) pH 5.5、3% DMSO、1 mM TCEP(トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩)、5 nM カテプシンB(酵素ストックは使用の前に20 mM TCEPを含有するバッファー中に活性化させた)、およびH<sub>2</sub>O中に希釈した2 μMのZ-FR-AMC。

30

## 【0251】

阻害率は、式:

$$[1 - ((UV_{inh} - UV_{blank}) / (UV_{ctrl} - UV_{blank}))] \times 100$$

を用いて算出した。

## 【0252】

非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、Excel XLfitソフトウェアを用いて50%有効濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。

## 【0253】

40

## HCVレプリコンの產生

HCVレプリコン全細胞系(whole cell system)を、Lohmann, V. et al., Science, 285 (5424):110-113 (1999)による記載のとおり確立した。この系により、本発明者は、HCV RNA複製における本発明のHCVプロテアーゼ化合物の効果を評価することができた。簡単に述べると、Lohmannの論文に記載されたHCV株1b配列(受託番号:AJ238799)を用いて、HCV cDNAをOperon Technologies, Inc. (Alameda, CA)が合成し、次いで、完全長レプリコンを標準的な分子生物学的技法を用いてプラスミドpGem9zf(+) (Promega, Madison, WI)中に構築した。該レプリコンは、(i)カブシドタンパク質の最初の12個のアミノ酸に融合したHCV 5' UTR、(ii)ネオマイシンホスホランスフェラーゼ遺伝子(neo)、(iii)脳心筋炎ウイルス(EMCV)からのIRES、ならびに(iv)HCV NS3からNS5B遺伝子およびHCV 3' UTRから成

50

る。プラスミドDNAをScalで直線化し、RNA転写物を、メーカーの説明書に従ってT7 MegaScript転写キット(Ambion, Austin, TX)を用いて、in vitroで合成した。cDNAのin vitro転写物を、ヒト肝癌細胞株であるHUH-7にトランスフェクトした。HCVレプリコンを恒常的に発現している細胞の選択を、選択マーカーであるネオマイシン(G418)の存在下において行った。得られた細胞株を、プラス鎖およびマイナス鎖RNA生成ならびにタンパク質生成についてキャラクタライズした。

【0254】

HCVレプリコンFRETアッセイ

HCVレプリコンFRETアッセイを、HCVウイルス複製における本発明に記載の化合物の阻害効果をモニターするために開発した。HCVレプリコンを恒常的に発現するHUH-7細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS)(Sigma)および1 mg/ml G418(Gibco-BRL)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(Gibco-BRL)中で増殖させた。細胞を、前夜に、96-ウェル組織培養無菌プレート中に播種した( $1.5 \times 10^4$  細胞/ウェル)。化合物、および化合物を含有しない対照を、希釈プレートにおいて、4% FCS、1:100 ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco-BRL)、1:100 L-グルタミンおよび5% DMSOを含有するDMEM中で調製した(アッセイにおいて0.5% DMSO 最終濃度)。化合物/DMSO混合物を細胞に加え、37°Cで4日間インキュベートした。4日後、 $CC_{50}$ 読み取りのためにアラマーブルー(Trek Diagnostic Systems)を用いて、まず最初に細胞毒性について細胞を評価した。細胞をインキュベートしている培地に1/10の容量のアラマーブルーを加えることにより、化合物の毒性( $CC_{50}$ )を決定した。4時間後、CYTOFLUOR(登録商標)Series 4000(Perspective Biosystems)を用いて、530 nmの励起波長および580 nmの発光波長で、各ウェルからの蛍光シグナルを読み取った。次いで、プレートをリン酸緩衝生理食塩水(PBS)(3回、150 μl)で完全にすすいだ。該細胞を、HCVプロテアーゼ基質、蒸留水で1倍に希釈した5X細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬(ROMEGA(登録商標) #E153A)、150 mMの最終濃度まで加えたNaCl、100% DMSO中の2 mMストックから10 μMの最終濃度まで希釈したFRETペプチド基質(上記の酵素アッセイについて説明した通り)を含む、25 μlの溶解アッセイ試薬で溶解した。その後、該プレートを、340 nm励起/490 nm発光、21サイクルの自動モードに設定されたCYTOFLUOR(登録商標)4000装置に設置し、プレートを運動モードで読み取った。 $IC_{50}$ 決定についての記載の通り、 $EC_{50}$ 決定を行った。

【0255】

HCVレプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイ

二次的アッセイとして、レプリコンFRETアッセイからの $EC_{50}$ 決定を、レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて確認した。レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、Kriegerらによって最初に記載された(Krieger, N. et al., J. Virol., 75(10):4614-4624 (2001))。本発明者らのFRETアッセイに記載のレプリコンコンストラクトを、Renillaルシフェラーゼ遺伝子のヒト化形態およびルシフェラーゼ遺伝子の3'-末端に直接融合しているリンカー配列をコードするcDNAを挿入することによって改変した。この挿入物は、ネオマイシンマーカー遺伝子の直接上流のコア中に位置するAsc1制限部位を用いて、レプリコンコンストラクトに導入された。1179位での適応的変異(セリンからイソロイシン)も導入した(Blight, K.J. et al., Science, 290(5498):1972-1974)。このHCVレプリコンコンストラクトを恒常的に発現している安定な細胞株を、上記の通り產生した。ルシフェラーゼレポーターアッセイを、以下のとおり改変してHCVレプリコンFRETアッセイについての記載の通り設定した。37°C/5% CO<sub>2</sub>インキュベーター中で4日間の後、Promega DUAL-GLO(登録商標)ルシフェラーゼアッセイシステムを使用して、Renillaルシフェラーゼ活性について細胞を分析した。細胞を含有する各ウェルから培地(100 μl)を除去した。残った50 μlの培地に、50 μlのDUAL-GLO(登録商標)ルシフェラーゼ試薬を加え、プレートを室温で10分～2時間振動させた。次いで、DUAL-GLO(登録商標)Stop & Glo試薬(50 μl)を各ウェルに加え、プレートを室温でさらに10分～2時間再び振動させた。発光プログラムを用いて、Packard TOPCOUNT(登録商標)NXTにおいて、プレートを読み取った。

10

20

30

40

50

## 【0256】

阻害率を以下の式:

$$\% \text{対照} = \frac{\text{実験ウェル (+ 化合物) における平均ルシフェラーゼシグナル}}{\text{DMSO対照ウェル (- 化合物) における平均ルシフェラーゼシグナル}}$$

を用いて算出した。

XLfitを用いて値をグラフ化し、分析して、EC<sub>50</sub>値を得た。

## 【0257】

HCV酵素アッセイ、HCVレブリコン細胞アッセイおよび/または概説した特異的アッセイのいくつかにおいて、本発明の代表的化合物を評価した。例えば、化合物1は酵素アッセイにおいて、NS3/4A BMS株に対して4.6ナノモル(nM)のIC<sub>50</sub>を有することが見いだされた。公表されたH77(1.7 nMのIC<sub>50</sub>)およびJ4L6S(1.1 nMのIC<sub>50</sub>)株について同様の力価値を得た。レブリコンFRETアッセイにおけるEC<sub>50</sub>値は7.3 nMであり、レブリコンルシフェラーゼアッセイにおいては6.0 nMであった。

10

## 【0258】

特異性アッセイにおいて、同一の化合物は下記の活性を有することが見いだされた: HL E > 12.1 μM; PPE > 25 μM; キモトリプシン = 13.2 μM; カテプシン B 7.5 μM。これらの結果は、化合物のこのファミリーがNS3プロテアーゼについて高度に特異的であり、これらのメンバーの多くがHCレブリコン複製を阻害することを示す。

## 【0259】

本発明の化合物を試験し、下記のような範囲の活性を有することが見い出された。

20

IC<sub>50</sub>活性範囲(NS3/4A BMS株):Aは>0.2 μM;Bは0.02-0.2 μM;Cは1-20 nM。

EC<sub>50</sub>活性範囲(試験した化合物について):Aは>1 μM;Bは0.1-1 μM;Cは6-100 nM。

表 2

## 【表 9】

実施例番号	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>
1	3.0 nM	7.2-22 nM
2	C	C
3	1.0 nM	6.6 nM
4	C	C
5	C	C
6	2.0 nM	18-36 nM
7	C	C
8	C	C
9	C	C
10	C	C
11	C	C
12	C	C

30

## 【0260】

40

本発明は前述の例示的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができるが当業者には明白であろう。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、そして、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲を参照すべきであり、従って、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内となる全ての変更を包含すると意図することが望ましい。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	38/21 (2006.01)	A 6 1 K	37/66 G
A 6 1 K	31/7052 (2006.01)	A 6 1 K	31/7052
A 6 1 K	31/7088 (2006.01)	A 6 1 K	31/7088
A 6 1 K	31/4745 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745
A 6 1 K	31/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/13
A 6 1 K	38/43 (2006.01)	A 6 1 K	37/48
A 6 1 K	38/00 (2006.01)	A 6 1 K	37/02

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 アラン・シアンドン・ワン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ポール・マイケル・スコラ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 2 1 8 7 1 (WO, A 2)

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 9 9 8 2 5 (US, A 1)

特表 2 0 0 5 - 5 3 3 0 2 8 (JP, A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 2 5 5 4 (JP, A)

特表 2 0 0 1 - 5 1 2 7 4 3 (JP, A)

特表 2 0 1 0 - 5 1 0 2 3 3 (JP, A)

POUPART, M.-A., et al., J. Org. Chem., 2 0 0 1 年, 66(14), pp.4743-4751

GOUDREAU, N., et al., EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, 2 0 0 5 年, 14(9), pp.1 129-1144

WHITE, P.W., et al., PROGRESS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 2 0 0 6 年, V44, pp.65-107

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 K 1 / 0 0 - 5 / 1 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 4 3

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 1 2 N 1 / 0 0 - 9 / 9 9

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )