

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成28年6月23日 (2016.6.23)

【公表番号】特表2014-517035(P2014-517035A)

【公表日】平成26年7月17日 (2014.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-038

【出願番号】特願2014-515878(P2014-515878)

【国際特許分類】

C 0 7 D 249/04 (2006.01)

C 0 7 D 249/12 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/4192 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 249/04 5 0 5

C 0 7 D 249/12 5 1 2

C 0 7 D 249/12 C S P

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 K 31/4192

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 45/00

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年5月2日 (2016.5.2)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

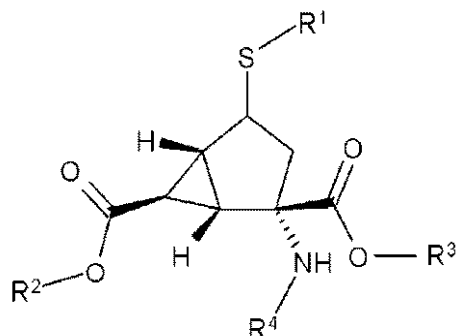
【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

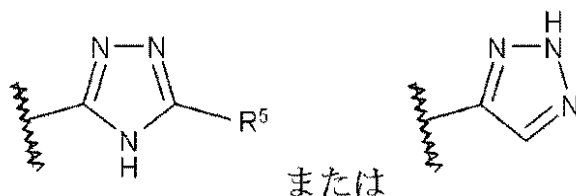
以下の式の化合物

【化 1】



(式中、  
R<sup>1</sup>は

## 【化 2】



であり；

$R^2$  は水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル、または -  $C_1 - C_3$  アルコキシである）；

$R^3$  は水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル、または -  $C_1 - C_3$  アルコキシである）；

$R^4$  は水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または2 - アミノアセチルであり；

$R^5$  は置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル（置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子）、 $-NH_2$ 、またはシクロプロピルである；

但し、 $R^2$  および / または  $R^3$  が水素でない場合、 $R^4$  は水素であり；

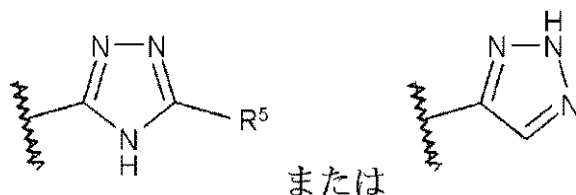
但し、硫黄原子が、S 立体配置におけるピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい）

またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 2】

$R^1$  が

## 【化 3】



であり；

$R^2$  が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル、または -  $C_1 - C_3$  アルコキシである）；

$R^3$  が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル、または -  $C_1 - C_3$  アルコキシである）；

$R^4$  が水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または2 - アミノアセチルであり；

$R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1 - C_3$  アルキル（置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子）、 $-NH_2$ 、またはシクロプロピルである；

但し、 $R^2$  および / または  $R^3$  が水素でない場合、 $R^4$  は水素である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 3】

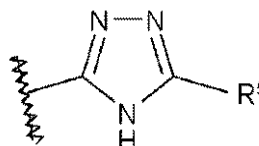
$R^2$  が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、 $-CF_3$ 、もしくは  $-OCH_3$  で置換されていてもよいベンジルであり；

$R^3$  が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、 $-CF_3$ 、もしくは  $-OCH_3$  で置換されていてもよいベンジルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 4】

$R^1$  が

## 【化 4】



である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 5】

$R^2$  が水素である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 6】

$R^3$  が水素である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 7】

$R^4$  が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

## 【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、双極性障害、統合失調症、および全般性不安障害からなる群から選択される精神疾患を治療する医薬組成物。

## 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】MGLU2 受容体アゴニストとしてのピシクロ(3, 1, 0)ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、mGlu2 受容体アゴニスト化合物、特にそれらのプロドラッグ、およびそれらの塩ならびにそのような化合物、特にプロドラッグ、およびそれらの塩の医薬組成物および治療的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

L-グルタミン酸塩は中枢神経系における主要な興奮性神経伝達物質であり、興奮性アミノ酸と称される。代謝型グルタミン酸(mGlu)受容体は神経細胞の興奮性を調節するGタンパク質共役受容体である。神経学的または精神学的障害の治療は、mGlu興奮

性アミノ酸受容体の選択的活性化と関連付けられている。種々の研究により、統合失調症を治療するためのⅠⅠ群mGlu受容体（それはmGlu2および/またはmGlu3を含む）活性化が支持されている。より特には、最近のデータにより、mGlu2/3受容体アゴニストが抗精神病特性を有し、統合失調症を治療するための新規代替法を提供し得ることが実証されている。mGlu2およびmGlu3受容体ノックアウトマウスにおける研究により、mGlu2/3受容体アゴニストの抗精神病様活性がmGlu2媒介性であることが示唆されている。また、研究により、mGlu2/3アゴニストが、抗不安、抗鬱、および神経防護特性を有することが実証されている。したがって、mGlu2受容体アゴニストは、躁鬱病、統合失調症、および全般性不安障害として知られている、双極性障害（躁鬱病障害としても知られている）などの精神疾患の治療に有用であり得る。

#### 【0003】

特許文献1は、代謝型グルタミン酸受容体のアンタゴニストまたはアゴニストであると主張されている特定の4-置換ピシクロ[3.1.0]ヘキサン化合物を開示している。特許文献2は、mGlu2受容体アゴニスト化合物のプロドラッグ形態であると主張されているピシクロ[3.1.0]ヘキサンおよびヘテロピシクロ[3.1.0]ヘキサン化合物を開示している。

#### 【0004】

過剰なグルタミン酸作動性傾向は中枢神経系の多くの疾患状態に関与しているが、このような病態生理学的状態を正すための効果的な薬剤は臨床診療を欠いている。特に、臨床応用は、適切な薬物様特性を有するmGlu2アゴニストの欠如に起因して実現されていない。したがって、有効なmGlu2アゴニストについての必要性が依然として存在する。また、効果的なmGlu2アゴニストについての必要性も存在する。本発明は、有効および効果的なmGlu2アゴニストである、臨床開発に適した高い生物学的利用能を提供する、特定のそれらのプロドラッグを含む、新規4-置換ピシクロ[3.1.0]ヘキサンを提供する。本発明のこのような新規化合物は、双極性障害、統合失調症、および全般性不安障害などの精神疾患の有効な効果的な治療についての必要性に対処し得る。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0005】

【特許文献1】国際公開第9717952号

【特許文献2】国際公開第03104217号

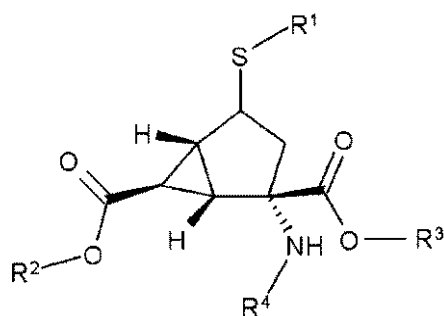
#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

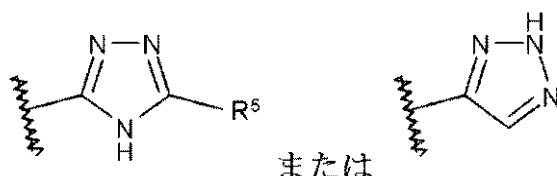
本発明は、以下の式の化合物：

#### 【化1】



（式中、R<sup>1</sup>は、

## 【化 2】



であり；

$R^2$  は水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル、または -  $C_1$  -  $C_3$  アルコキシである）； $R^3$  は、水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル、または -  $C_1$  -  $C_3$  アルコキシである）； $R^4$  は、水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または 2 - アミノアセチルであり； $R^5$  は置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル（置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子）、-  $NH_2$ 、またはシクロプロピルである；但し、 $R^2$  および / または  $R^3$  が水素でない場合、 $R^4$  は水素であり；但し、 $R^4$  が水素でない場合、 $R^2$  および / または  $R^3$  は水素であり；但し、硫黄原子が S 立体配置におけるピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい）

またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

## 【0007】

本発明は、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、双極性障害、統合失調症、および全般性不安障害からなる群から選択される精神疾患を治療する方法を提供する。

## 【0008】

本発明はまた、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、疼痛を治療する方法を提供する。

## 【0009】

本発明はまた、有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、薬物乱用を治療する方法を提供する。

## 【0010】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。本発明は、1 種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤と共に、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を提供する。特定の実施形態において、製剤はさらに、1 種以上の他の治療剤を含む。

## 【0011】

本発明は、療法に使用するため、特に精神疾患の治療のための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。さらに、本発明は、精神疾患を治療するための医薬を製造するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。本発明はまた、精神疾患の治療に使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

## 【0012】

本発明は、療法に使用するため、特に疼痛の治療のための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。さらに、本発明は、疼痛を治療するための医薬を製造するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。本発明はまた、疼痛の治療に使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

## 【0013】

本発明は、療法に使用するため、特に薬物乱用の治療のための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。さらに、本発明は、薬物乱用を治療するための医薬を製造するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。本発明はまた、薬物乱用の治療に使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

## 【0014】

さらに、本発明は、精神疾患の治療に適合した医薬製剤を提供する。さらに、本発明は、精神疾患が、双極性障害、統合失調症、および全般性不安障害からなる群から選択される、本明細書に記載される方法および使用の好ましい実施形態を提供する。

## 【0015】

さらに、本発明は、疼痛の治療に適合される医薬製剤を提供する。なおさらに、本発明は、薬物乱用の治療に適合した医薬製剤を提供する。

## 【0016】

上記の式および明細書全体にわたって使用される一般的な化学用語はそれらの通常の意味を有する。例えば、「 $-C_1-C_3$ アルキル」という用語は $-C_1-C_3$ アルキル基であり、メチル、エチル、プロピル、およびイソ-プロピルを指す。「 $-C_1-C_3$ アルコキシ」という用語は酸素原子に結合した $-C_1-C_3$ アルキル基であり、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、およびイソ-プロポキシを指す。

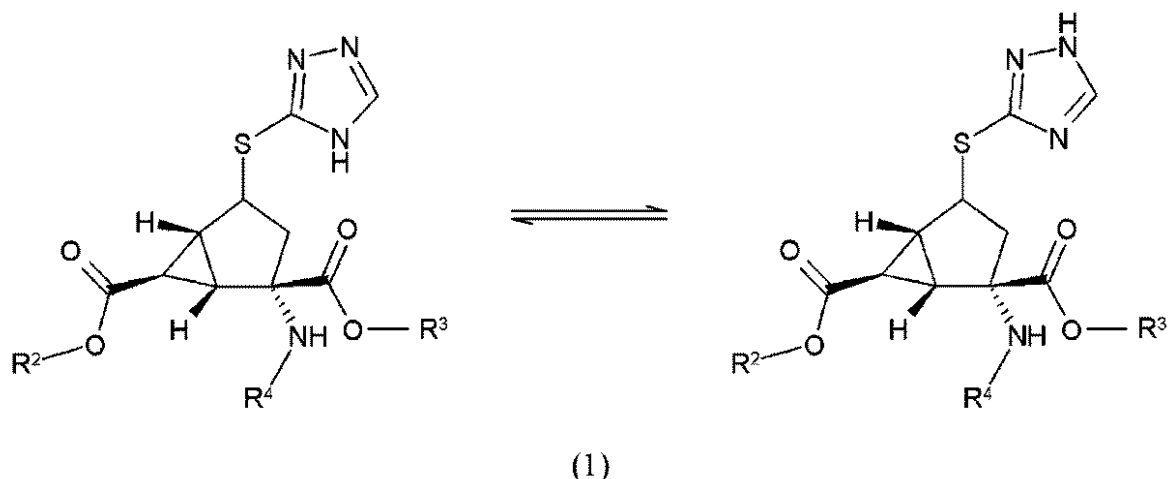
## 【0017】

「窒素保護基」または「アミノ保護基」および「酸素保護基」または「カルボキシル保護基」という用語は、計画される反応条件に対して安定であり、再生アミンまたは酸と適合する試薬および反応条件により選択的に除去され得る部分を意味すると考慮される。そのような基は当業者に周知であり、文献に記載されている。例えば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, John Wiley & Sons, Inc., (2007)を参照のこと。

## 【0018】

当業者は、例えば以下の(1)に示されているように、本発明の化合物が互変異性型で存在し得ることを理解するであろう。本明細書において本発明の化合物の特定の互変異性体の1つに対して言及する場合、互変異性型およびそれらの全ての混合物の両方を包含することは理解される。

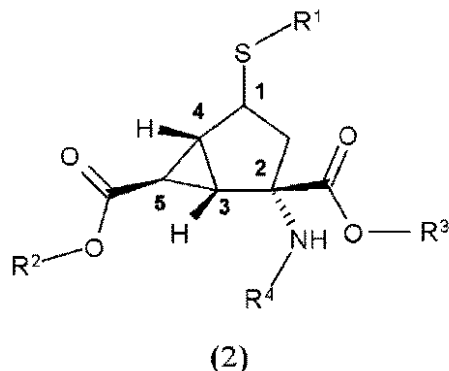
## 【化3】



## 【0019】

当業者は、本発明の化合物が、少なくとも5個のキラル中心を含有するコアからなることを理解するであろう。

## 【化 4】



## 【0020】

上記の(2)に例示したように、2～5で標識した原子において絶対配置を有する化合物が本発明の好ましい化合物である。1で標識した原子において、破線の結合によって示したように環の平面位置に対して下方位置において硫黄原子がピシクロ[3.1.0]ヘキサン環系に結合される場合、R立体配置が定義される。反対に、中実のV字形の結合により示したように環の平面位置に対して上方位置において硫黄原子がピシクロ[3.1.0]ヘキサン環系に結合される場合、S立体配置が定義される。

## 【0021】

さらに、当業者は、さらなるキラル中心が、特定の可変物を選択することによって本発明の化合物において生成され得ることを理解するであろう。このような発生において、本発明は、全ての個々の鏡像異性体またはジアステレオマー、ならびにラセミ体を含む前記化合物の鏡像異性体およびジアステレオマーの混合物を意図する。

## 【0022】

当業者はまた、全てのキラル中心についてのカーン・インゴルド・プレローグ(Cahn-Ingold-Prelog)(R)または(S)指定は、特定の化合物の置換パターンに応じて変化することを理解するであろう。単一の鏡像異性体またはジアステレオマーは、キラル試薬で開始して、または立体選択的もしくは立体特異的合成技術により調製され得る。あるいは、単一の鏡像異性体またはジアステレオマーは、本発明の化合物の合成における任意の簡便な点において標準的なキラルクロマトグラフまたは結晶化技術により混合物から単離されてもよい。本発明の化合物の単一の鏡像異性体およびジアステレオマーが本発明の好ましい実施形態である。

## 【0023】

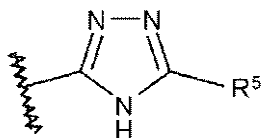
本発明の化合物は、例えば、複数の無機酸および有機酸と反応して、薬学的に許容可能な酸付加塩または塩基付加塩を形成できる。薬学的に許容可能な塩およびそれらを調製するための一般的な方法は当該技術分野において周知である。例えば、P. Stahlら, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Bergeら, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, 1977年1月を参照のこと。好ましい薬学的に許容可能な塩は塩酸と形成される塩である。

## 【0024】

本発明の化合物の全てはmGlu2のアゴニストとして有用であるが、特定のクラスの化合物が好ましい。以下の段落にそのような好ましいクラスを記載する：

R<sup>1</sup>は

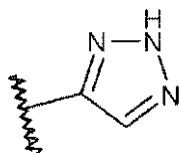
## 【化 5】



であり；

R<sup>1</sup> は

## 【化 6】



であり；

R<sup>2</sup> は水素であり；

R<sup>2</sup> は 2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>2</sup> は水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>2</sup> は 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>3</sup> は水素であり；

R<sup>3</sup> は 2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>3</sup> は 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>3</sup> は水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ~ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub> もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；

R<sup>4</sup> は水素であり；

R<sup>4</sup> は (2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または 2 - アミノアセチルであり；

R<sup>5</sup> は 1 ~ 3 個のフッ素原子、- NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルで置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキルである。

## 【0025】

本発明の化合物は薬学的に許容可能な塩である。

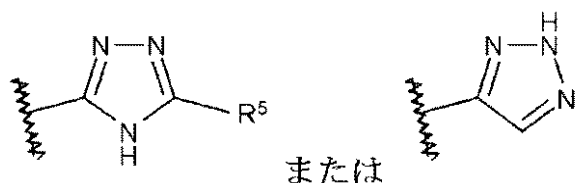
## 【0026】

本発明の化合物は塩酸塩である。

## 【0027】

好ましい実施形態は、R<sup>1</sup> が

## 【化 7】



であり；R<sup>2</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく（置換基は、1 ~ 2 個のフッ素原子、1

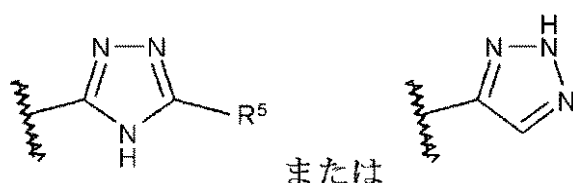


～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、または - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシである)；R<sup>3</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、またはベンジルであり、ここで、ベンジルは置換されていてもよく (置換基は、1 ～ 2 個のフッ素原子、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、または - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシである)；R<sup>4</sup> が水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または 2 - アミノアセチルであり；R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル (置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子)、- NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> が水素でない場合、R<sup>4</sup> は水素であり；但し、R<sup>4</sup> が水素でない場合、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> は水素である、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0028】

別の好ましい実施形態は、R<sup>1</sup> が

【化 8】

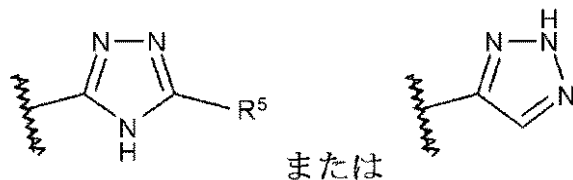


であり；R<sup>2</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ～ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>3</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ～ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>4</sup> が水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または 2 - アミノアセチルであり；R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル (置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子)、- NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> が水素でない場合、R<sup>4</sup> は水素であり；但し、R<sup>4</sup> が水素でない場合、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> が水素である、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0029】

さらに好ましい実施形態は、R<sup>1</sup> が

【化 9】



であり；R<sup>2</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ～ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>3</sup> が水素、2, 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1 ～ 2 個のフッ素原子、- CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>4</sup> が水素、(2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイル、または 2 - アミノアセチルであり；R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル (置換基は、1 ～ 3 個のフッ素原子)、- NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> が水素でない場合、R<sup>4</sup> は水素であり；但し、R<sup>4</sup> が水素でない場合、R<sup>2</sup> および / または R<sup>3</sup> は水素であり；但し、硫黄原子が S 立体配置におけるピシクロ[3.1.0]ヘキサン環系に結合される場合、R<sup>5</sup> は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその

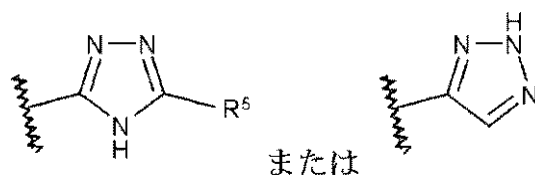
薬学的に許容可能な塩に関する。

【0030】

別の好ましい実施形態は、

R<sup>1</sup>が

【化10】

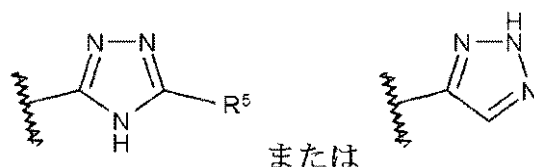


であり；R<sup>2</sup>が水素または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>、もしくは-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>3</sup>が水素または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>もしくは-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>4</sup>が水素、(2S)-2-アミノプロパノイル、(2S)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブタノイル、(2S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタノイル、または2-アミノアセチルであり；R<sup>5</sup>が置換されていてもよい-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル（置換基は、1～3個のフッ素原子）、-NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>が水素でない場合、R<sup>4</sup>は水素であり；但し、R<sup>4</sup>が水素でない場合、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>が水素である、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0031】

さらに好ましい実施形態は、R<sup>1</sup>が

【化11】

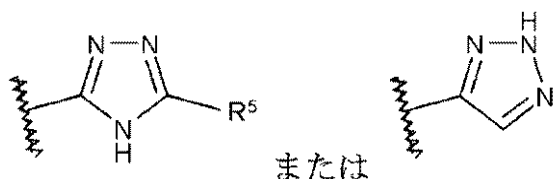


であり；R<sup>2</sup>が水素または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>、もしくは-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>3</sup>が水素または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>、もしくは-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>4</sup>が水素、(2S)-2-アミノプロパノイル、(2S)-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブタノイル、(2S)-2-アミノ-4-メチル-ペンタノイル、または2-アミノアセチルであり；R<sup>5</sup>が置換されていてもよい-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル（置換基は、1～3個のフッ素原子）、-NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>が水素でない場合、R<sup>4</sup>は水素であり；但し、R<sup>4</sup>が水素でない場合、R<sup>2</sup>および/またはR<sup>3</sup>は水素であり；但し、硫黄原子がS立体配置におけるビシクロ[3.1.0]ヘキサン環系に結合される場合、R<sup>5</sup>は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0032】

好ましい実施形態は、R<sup>1</sup>が

【化12】



であり；R<sup>2</sup>が2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル、または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>、もしくは-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>で置換されていてもよいベンジルであり；R<sup>3</sup>が2,2-ジメチル-プロピオニルオキシメチル、または1～2個のフッ素原子、-CF<sub>3</sub>、

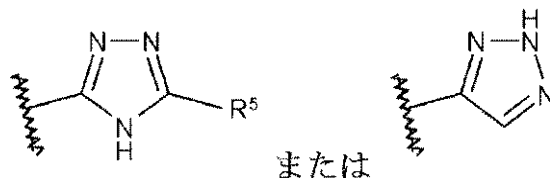
もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>4</sup> が水素であり； R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル（置換基は、1～3 個のフッ素原子）、 - NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0033】

別の好ましい実施形態は、

R<sup>1</sup> が

【化13】

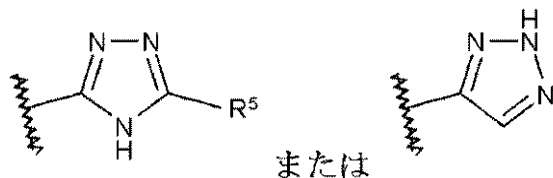


であり； R<sup>2</sup> が 2，2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>3</sup> が 2，2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル、または 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、もしくは - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>4</sup> が水素であり； R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル（置換基は、1～3 個のフッ素原子）、 - NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、硫黄原子が、S 立体配置におけるビスクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系に結合される場合、R<sup>5</sup> は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0034】

さらに好ましい実施形態は、 R<sup>1</sup> が

【化14】

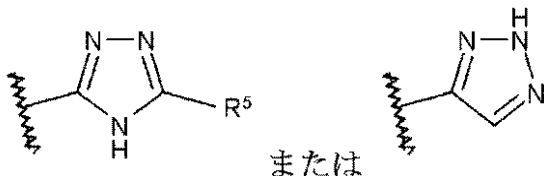


であり； R<sup>2</sup> が 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、または - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>3</sup> が 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、または - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>4</sup> が水素であり； R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル（置換基は、1～3 個のフッ素原子）、 - NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0035】

さらに好ましい実施形態は、 R<sup>1</sup> が

【化15】



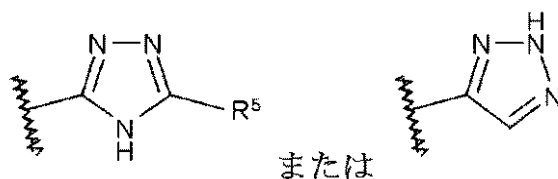
であり； R<sup>2</sup> が 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、または - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>3</sup> が 1～2 個のフッ素原子、 - CF<sub>3</sub>、または - OCH<sub>3</sub> で置換されていてもよいベンジルであり； R<sup>4</sup> が水素であり； R<sup>5</sup> が置換されていてもよい - C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル（置換基は、1～3 個のフッ素原子）、 - NH<sub>2</sub>、またはシクロプロピルである；但し、硫黄原子が、S 立体配置におけるビスクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系

に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0036】

別のさらに好ましい実施形態は、 $R^1$  が

【化16】

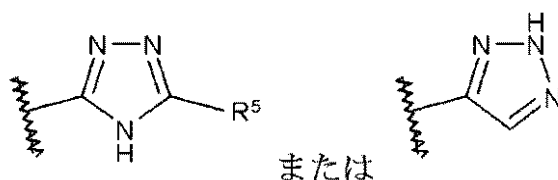


であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  が (2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ペタノイル、または 2 - アミノアセチルであり； $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル (置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子)、 $-NH_2$ 、またはシクロプロピルである、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0037】

追加のさらに好ましい実施形態は、 $R^1$  が

【化17】

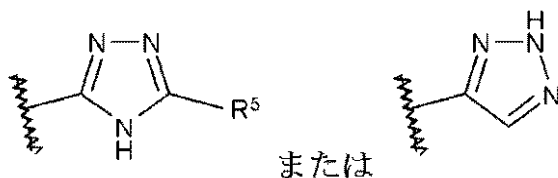


であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  が (2S) - 2 - アミノプロパノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルスルファニル - ブタノイル、(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチル - 4 - ペタノイル、または 2 - アミノアセチルであり； $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル (置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子)、 $-NH_2$ 、またはシクロプロピルである；但し、硫黄原子が S 立体配置におけるビスクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン環系に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0038】

特に好ましい実施形態は、 $R^1$  が

【化18】

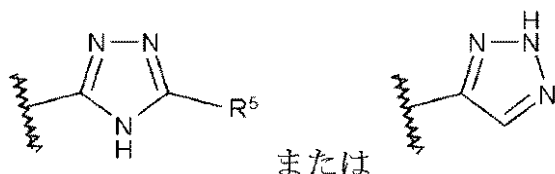


であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  が水素であり； $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル (置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子)、 $-NH_2$ 、またはシクロプロピルである、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0039】

特に好ましい実施形態は、 $R^1$  が

## 【化 19】

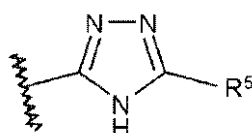


であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり； $R^4$  が水素であり； $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル（置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子）、-  $NH_2$ 、またはシクロプロピルである；但し、硫黄原子が S 立体配置におけるビスクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

## 【0040】

別の特に好ましい実施形態は、 $R^1$  が

## 【化 20】

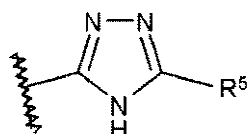


であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり、 $R^4$  が水素であり； $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル（置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子）、-  $NH_2$ 、またはシクロプロピルである、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

## 【0041】

別の特に好ましい実施形態は、 $R^1$  が

## 【化 21】



であり； $R^2$  が水素であり； $R^3$  が水素であり、 $R^4$  が水素であり  $R^5$  が置換されていてもよい -  $C_1$  -  $C_3$  アルキル（置換基は、1 ~ 3 個のフッ素原子）、-  $NH_2$ 、またはシクロプロピルである；但し、硫黄原子が S 立体配置におけるビスクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン環系に結合される場合、 $R^5$  は水素であってもよい、本発明の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩に関する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0042】

本発明の化合物、またはその塩は、当該技術分野において公知の様々な手順により調製され得、それらの一部は以下のスキーム、調製例および実施例に例示される。記載される経路の各々についての特定の合成工程は、本発明の化合物、またはその塩を調製するために、異なる方法で組み合わせられてよく、または異なるスキームからの工程と合わされてもよい。以下のスキームにおける各工程の生成物は、抽出、蒸発、沈殿、クロマトグラフィー、濾過、粉碎、および結晶化を含む、従来の方法によって回収されてもよい。

## 【0043】

特定の立体化学中心は指定されていないままであり、特定の置換基は、明確さの目的のために以下のスキームにおいて除外されており、スキームの教示を限定するものと決して解釈されるべきではない。さらに、個々の異性体、鏡像異性体、またはジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーなどの方法によって本発明の化合物の合成において任意の簡便な点で分離されてもよい。さらに、以下のスキームに記載される中間体は、カルボキシルおよびアミノ基についての複数の保護基を含有する。可変保護基は、特定の反応条件

および実施される特定の変換に応じて各発生において同じであっても、異なってもよい。保護および脱保護条件は当業者に周知であり、文献に記載されている。例えば、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 上記を参照のこと。

#### 【0044】

本明細書に使用される略語は、*Aldrichimica Acta*, Vol. 17, No. 1, 1984に従って定義される。他の略語は以下のように定義される：「トシレート」はp-トルエンスルホニルであり；「メシレート」はメタンスルホニルであり；「DIPEA」はジイソプロピルエチルアミンを指し；「DIC」はジイソプロピルカルボジイミドを指し；「HATU」は2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートメタンアミニウムを指し；「HBTU」はO-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを指し；「HOAt」は1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを指し；「PyBOP」はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートを指し；「PyBrop」はプロモ-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を指し；「DMAPI」は4-ジメチルアミノピリジンを指し；「THF」はテトラヒドロフランを指し；「SCX」は強陽イオン交換であり；「Prep No」は調製例番号であり；「Ex No」は実施例番号である。

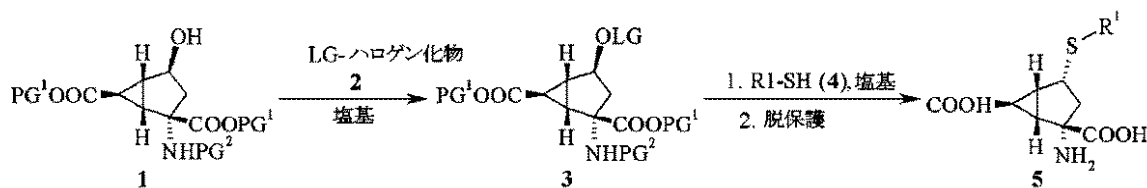
#### 【0045】

以下のスキームにおいて、他に示さない限り、全ての置換基は以前に定義した通りである。試薬および出発物質は一般に当業者に容易に利用可能である。他のものは、公知の構造的に同様の化合物の合成と類似した有機および複素環化学の標準的な技術ならびに任意の新規手順を含む以下の調製例および実施例に記載されている手順により作製され得る。

#### 【0046】

#### 【化22】

スキーム I



スキーム I は式 5 の化合物の一般的合成を例示する。「PG<sup>1</sup>」はエステルなどのカルボキシル基のために開発された保護基である。「PG<sup>2</sup>」はカルバメートおよびアミドなどのアミノ基のために開発された保護基である。そのような保護基は周知であり、当該技術分野において理解されている。「LG」はトシレートまたはメシレートなどの脱離基である。したがって、「LG-ハロゲン化合物」はパラ-トルエンスルホニルクロリドまたはメタンスルホニルクロリドなどの試薬である。

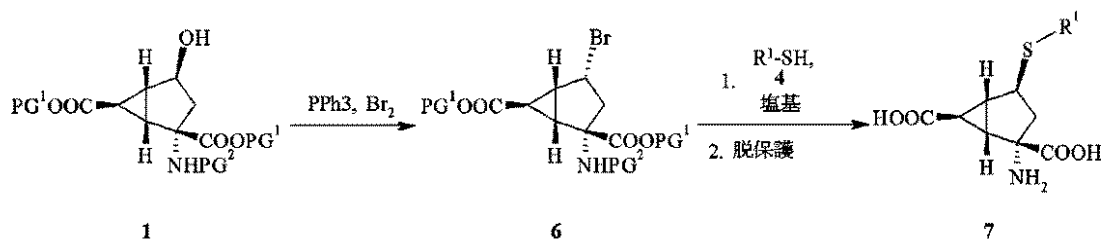
#### 【0047】

式 1 の化合物は、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中のジメチルアミノピリジンまたはトリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下で式 2 の化合物と反応して、式 3 の化合物が得られる。式 5 の化合物は、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中の炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下で式 3 の化合物と式 4 の適切な化合物との反応、その後の、当該技術分野において周知で理解されている、保護基の除去を促進する条件から得られる。式 5 の化合物は、遊離塩基または塩酸塩などの適切な塩として単離され得る。

#### 【0048】

## 【化 2 3】

## スキーム II



スキーム I I は式 7 の化合物の一般的合成を例示する。「PG<sup>1</sup>」および「PG<sup>2</sup>」は上記のスキーム 1 に定義されているものと同じである。

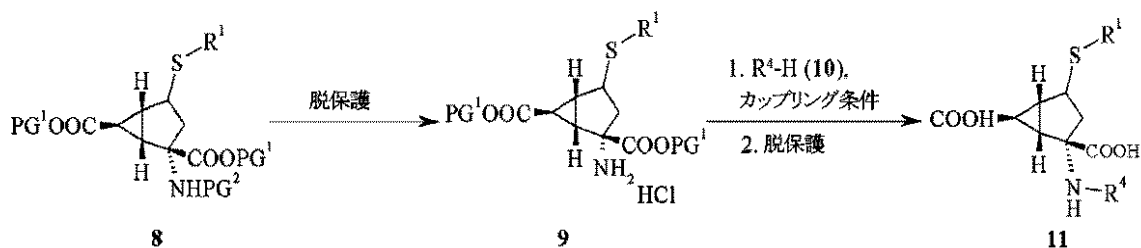
## 【0049】

式 1 の化合物は、トルエンまたはテトラヒドロフランなどの適切な溶媒中でトリフェニルホスフィン (triphenyl phosphine) および Br<sub>2</sub> と反応して、得られる式 6 のプロモ化合物が得られる。式 7 の化合物は、ジメチルホルムアミドなどの適切な溶媒中の炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下で、式 6 の化合物と式 4 の適切な化合物との反応、その後の、当該技術分野において周知で理解されている保護基の除去を促進する条件から得られる。式 7 の化合物は、遊離塩基または塩酸塩などの適切な塩として単離され得る。

## 【0050】

## 【化 2 4】

## スキーム III



スキーム I I I は式 11 の化合物を生成するための一般的合成を例示している。「PG<sup>1</sup>」および「PG<sup>2</sup>」は上記のスキーム I に定義されているものと同じである。R<sup>4</sup> は水素ではない。

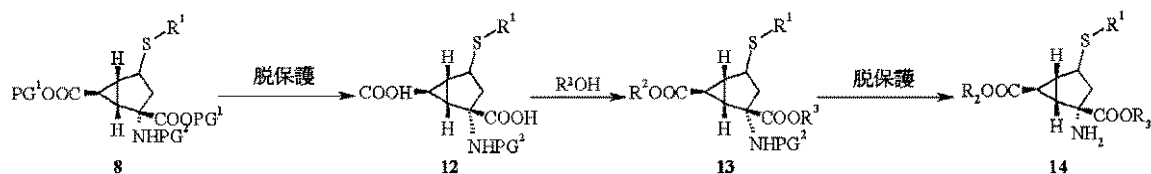
## 【0051】

式 8 の化合物は適切な脱保護条件に供されて、「PG<sup>2</sup>」の除去がもたらされ、式 9 の化合物が得られる。このような条件は当該技術分野において周知であり、理解されている。式 11 の化合物は、適切なカップリング条件下で式 9 の化合物と式 10 の化合物との反応、その後の、当該技術分野において周知で理解されている保護基の除去を促進する条件から得られる。当業者は、カルボン酸およびアミドの反応から得られるアミド形成のための複数の方法および試薬が存在することを認識するであろう。例えば、適切なカップリング条件は、カップリング試薬および D I P E A またはトリエチルアミンなどのアミン塩基の存在下で、適切な式 9 の化合物と適切な式 10 の酸との反応を含む。カップリング試薬は、D C C、D I C、E D C I などのカルボジイミド、ならびに H O B t および H O A t などの芳香族カップリング試薬を含む。さらに、ウロニウムまたは H B T U、H A T U、P y B O P、および P y B r O P などの非求核アニオンのホスホニウム塩が、多くの従来のカップリング試薬の代わりに使用されてもよい。D M A P などの添加剤が反応を向上させるために使用されてもよい。式 11 の化合物は、遊離塩基または塩酸塩などの適切な塩として単離されてもよい。

## 【0052】

【化 2 5】

## スキーム IV



スキーム IV は式 14 の化合物を生成するための一般的合成を例示する。「PG<sup>1</sup>」および「PG<sup>2</sup>」は上記のスキーム I に記載されている通りである。

【0053】

式 12 の化合物は、式 8 の化合物を、酸のみの脱保護をもたらす適切な脱保護条件に供することによって得られる。そのような条件は当該技術分野において周知であり、理解されている。式 13 の化合物は、適切な条件下で R<sup>2</sup>OH を用いた生じる遊離カルボン酸部分のエステル化により得られる。R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> であることに留意されたい。当業者は、遊離カルボン酸のエステル化をもたらす複数の方法および試薬が存在することを理解するであろう。例えば、アルコール成分などの過剰な試薬の 1 つが反応混合物に加えられてもよい。あるいは、生じる水が蒸留または脱水剤によって反応から除去されてもよい。最後に、得られる式 13 の化合物はアミンの脱保護をもたらす適切な条件に供される。そのような条件は当該技術分野において周知であり、理解されている。式 14 の化合物は、遊離塩基または塩酸塩などの適切な塩として単離され得る。

【0054】

あるいは、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> が異なるジ - エステルが、式 7 の化合物などの適切な中間体の選択および段階的な保護および脱保護により達成され得る。このような条件は当該技術分野において周知であり、理解されている。

【0055】

容易に理解されるように、式 1 の化合物は、本明細書に記載されているものと同様の方法および当該技術分野において周知で、確立されている手順によって即座に調製され得る。容易に理解されるように、本発明の化合物を調製する工程は、合成される特定の化合物、出発化合物、および置換部分の相対的不安定性に応じる。

【実施例】

【0056】

調製例および実施例

以下の調製例および実施例はさらに本発明を例示する。

【0057】

本発明の例示した化合物についての命名は SYMYX (登録商標) Draw 3.2 または ACD/Name バージョン 12 により提供する。

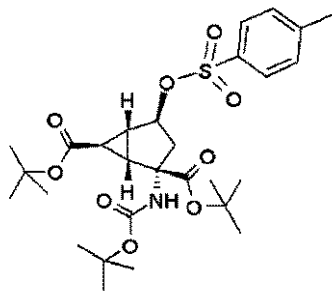
【0058】

調製例 1

Ditert - ブチル (1S, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (tert - ブトキシルカルボニルアミノ) - 4 - (p - トリルスルホニルオキシ) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート



## 【化 2 6】



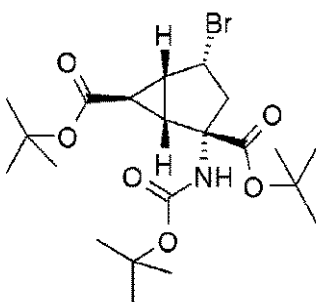
窒素雰囲気下で2口丸底フラスコに、ジクロロメタン(200 mL)中のd i t e r t - ブチル(1 S, 2 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(20.7 g、0.5 mol、詳細な合成については国際公開第03/104217/A 2号を参照のこと)、4 - ジメチルアミノピリジン(10.4 g、0.85 mol)、トリエチルアミン(6.98 mL、0.5 mol)およびp - トルエンスルホニルクロリド(10.6 g、0.55 mol)を入れ、その混合物を室温で一晩攪拌する。1 Nの硫酸水素カリウム溶液(200 mL)、水(100 mL)を加え、有機層を抽出する。水(200 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固する。テトラヒドロフラン(30 mL)次いでヘプタン(90 mL)を加える。混合物を60 で加熱し、さらにヘプタン(200 mL)をゆっくり加える。混合物を室温に冷却する。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて、白色固体(24.6 g、87%)として標題化合物を得る。MS(m/z): 590(M+23)。

## 【0059】

## 調製例 2

D i t e r t - ブチル(1 R, 2 S, 4 R, 5 R, 6 R) - 4 - ブロモ - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 2 7】

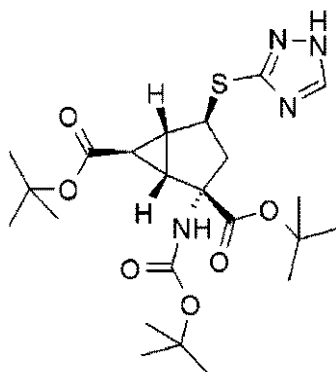


新しいトルエン(660 mL)にトリフェニルホスフィン(41.97 g、158.4 mmol)を溶解し、黄色が存続するまで臭素(8.14 mL、158.4 mmol)を加える。45分の間、トルエン(176 mL)および無水ピリジン(528 mL)中のd i t e r t - ブチル(1 S, 2 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート(32.75 g、79.2 mmol)の溶液を滴下して加える。反応物を75で一晩攪拌する。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過し、濃縮乾固する。粗物質をメチル t e r t - ブチルエーテル中でスラリーにし、濾過して、固体を除去し、濾液を濃縮乾固する。粗物質を、ヘキサン：酢酸エチル(0:100~80:20)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー(750 g)により精製して、白色固体(29.52 g、78%)として標題化合物を得る。MS(m/z): 498, 500(M+23)。

## 【0060】

## 調製例 3

D i t e r t - ブチル ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート  
【化 2 8】



ジメチルホルムアミド ( 1 0 m L ) 中の d i t e r t - ブチル ( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 4 - ブロモ - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 2 g 、 4 . 2 0 m m o l ) の溶液に、1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - チオール ( 5 2 5 m g 、 5 . 0 4 m m o l ) および炭酸カリウム ( 1 . 1 6 g 、 8 . 4 m m o l ) を加える。混合物を 8 0 にて一晚攪拌する。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、1 0 % クエン酸およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固する。ヘキサン : 酢酸エチル ( 8 0 : 2 0 ~ 0 : 1 0 0 ) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー ( 8 0 g シリカカラム ) により精製して、標題化合物 ( 1 , 6 4 g 、 7 8 % ) を得る。M S ( m / z ) : 4 9 7 ( M + 1 ) 。

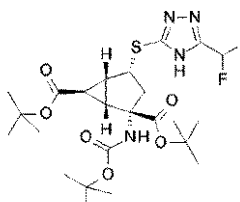
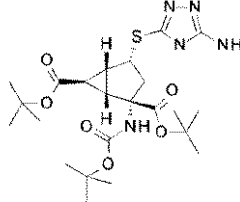
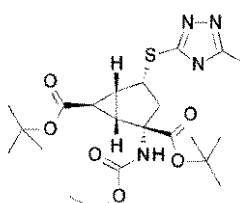
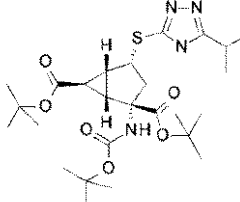
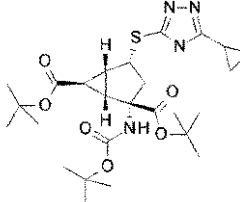
【 0 0 6 1 】

表 1 における以下の化合物を、実質的に調製例 3 の方法に従って調製例 1 または調製例 2 から調製する。

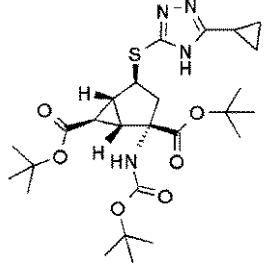
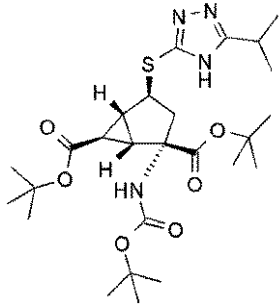
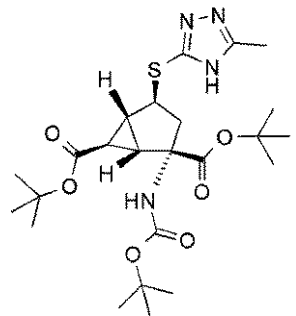
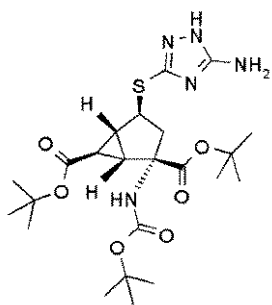
【 0 0 6 2 】

【表 1 - 1】

表 1

調製例 番号	化合物名	構造	物理データ M (m/z):
4	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )- 2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミ ノ)-4-[[5-(ジフルオロメチル)- 4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル]ス ルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキ サン-2,6-ジカルボキシレート		569 (M+23)
5	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )- 4-(5-アミノ-[1,3,4]トリアゾール -2-イルスルファニル)-2- <i>tert</i> -ブ トキシカルボニルアミノ-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキ シレート <sup>1</sup>		512 (M+1).
6	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )- 2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミ ノ)-4-[(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリ アゾール-3-イル)スルファニル]ビ シクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカ ルボキシレート		511 (M+1)
7	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )- 2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミ ノ)-4-[(5-イソプロピル-4 <i>H</i> - 1,2,4-トリアゾール-3-イル)スル ファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2,6-ジカルボキシレート		539 (M+1)
8	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )- 2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミ ノ)-4-[(5-シクロプロピル-4 <i>H</i> - 1,2,4-トリアゾール-3-イル)スル ファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2,6-ジカルボキシレート		537 (M+1)

【表 1 - 2】

9	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(5-シクロプロピル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート		537 (M+1).
10	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(5-イソプロピル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート <sup>2</sup>		539 (M+1)
11	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(5-メチル-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート <sup>2</sup>		511 (M+1)
12	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-4-[(5-アミノ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート <sup>2</sup>		512 (M+1).

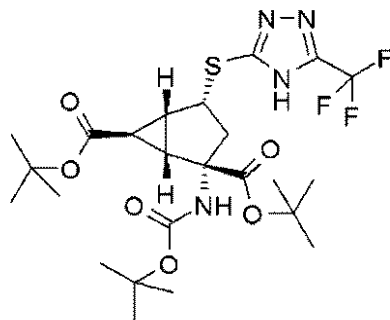
<sup>1</sup> 反応に使用した塩基はNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>である。<sup>2</sup> 電子レンジにより反応物を加熱する。

## 【0063】

## 調製例 13

*Ditert*-ブチル (1*R*, 2*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[[5-(トリフルオロメチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

## 【化 2 9】



ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の *diter*-ブチル (1*R*, 2*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (2*H* - トリアゾール - 4 - イルスルファニル) ビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート (11 . 8 mg、20 . 77 mmol) および 1*H* - メルカプト - (トリフルオロメチル) - 4*H* - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、ナトリウム塩 (7 . 7 g、38 . 5 mmol) の溶液を窒素でパージし、70 で一晩攪拌する。室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固する。イソヘキサン : 酢酸エチル (95 : 5 ~ 60 : 40) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (10 . 9 g、93 . 5 %) を得る。MS (*m/z*) : 587 (*M* + 23)。

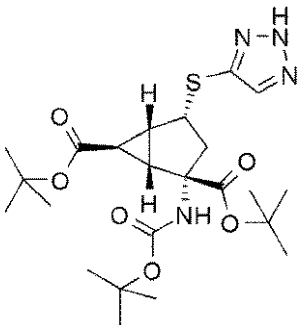
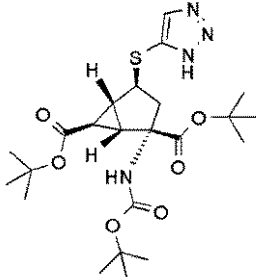
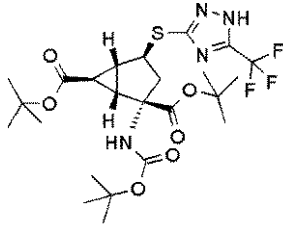
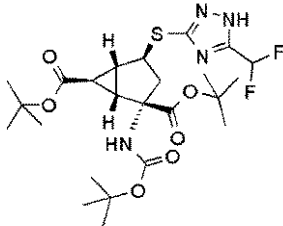
## 【0064】

表 2 における以下の化合物を実質的に調製例 13 の方法に従って調製する。

## 【0065】

【表 2】

表 2

調製例 番号	化合物名	構造	物理データ M (m/z)
14	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-(2 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-4-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		519 (M+23)
15	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-(1 <i>H</i> -1, 2, 3-トリアゾール-5-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート <sup>2</sup>		497 (M+1)
16	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-[[5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート <sup>2</sup>		587 (M+23)
17	<i>Ditert</i> -ブチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-[[5-(ジフルオロメチル)-4 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		569 (M+23)

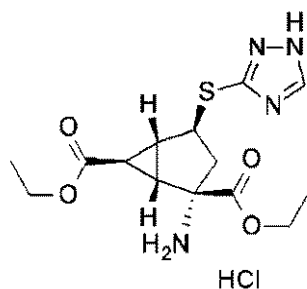
<sup>2</sup> 反応物を電子レンジにより加熱する。

## 【0066】

## 調製例 18

ジエチル (1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-2-アミノ-4-(1*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩

## 【化 3 0】



丸底フラスコに、*diter* - ブチル (1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*) - 2 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (4*H* - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (3.7 g、7.45 mmol) およびエタノール (50 mL) を入れる。塩化チオニル (2.71 mL、37.25 mmol) (45 まで発熱反応) をゆっくり加え、混合物を 80 で一晩攪拌する。溶媒を真空下で除去して、白色固体 (2.8 g、99%) として標題化合物を得る。MS (*m/z*) : 341 (*M* + 1)。

## 【0067】

表 3 における以下の化合物を実質的に調製例 18 の方法に従って調製する。

## 【0068】

## 【表 3】

表 3

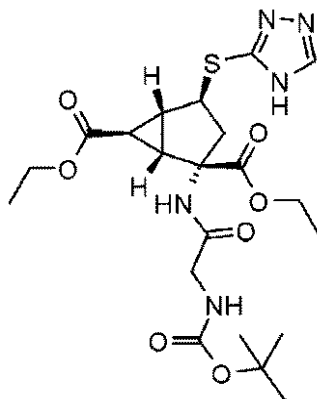
調製例 番号	化合物名	構造	物理データ (MS( <i>m/z</i> ))
19	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> ) - 2 - アミノ - 4 - (2 <i>H</i> - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスルファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート 塩酸塩	<p style="text-align: center;">HCl</p>	341 ( <i>M</i> +1), 363 ( <i>M</i> +23)
20	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> ) - 2 - アミノ - 4 - (5 - トリフルオロメチル - 1 <i>H</i> - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート 塩酸塩	<p style="text-align: center;">HCl</p>	409 ( <i>M</i> +1)

## 【0069】

## 調製例 21

ジエチル (1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*) - 2 - [ [ - 2 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) アセチル ] アミノ ] - 4 - (4*H* - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 3 1】



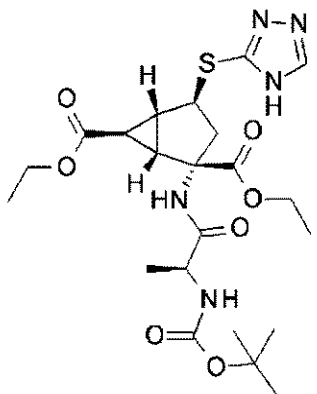
ジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩(0.869g、2.31mmol)に、テトラヒドロフラン(11.5mL)を加え、氷水浴で混合物を0～5℃に冷却する。2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン(404.9mg、2.31mmol)および(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸(0.404g、2.31mmol)を加える。N-メチルモルホリン(0.55mL、5.07mmol)をゆっくりと加え、2時間攪拌する。混合物を濾過し、白色固体をテトラヒドロフランで洗浄する。固体を捨て、溶液を濃縮乾固する。OASIS(登録商標)HLBカートリッジ(DMSO中に負荷し、炭酸アンモニウム緩衝溶液pH=9/アセトニトリル勾配で溶出する)により精製する。所望の化合物は3:1(炭酸アンモニウム/アセトニトリル)で溶出する。溶媒を除去する。残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄する。水相を捨てる。硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、白色固体(440mg、38%)として標題化合物を得る。MS(m/z): 498(M+1), 520(M+23)。

## 【0070】

## 調製例 2 2

ジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-4-(4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート

## 【化 3 2】



ジクロロメタン(9mL)中にジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩(354mg、0.894mmol)、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパン酸(257mg、1.34mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10.92mg、89μmol)、



1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (219 mg、1.41 mmol) および 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 (208 mg、1.34 mmol) を合わせ、トリエチルアミン (373  $\mu$ L、2.68 mmol) を加える。混合物を窒素雰囲気下で室温にて一晩攪拌する。10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム容器およびブラインで洗浄する。水層を捨て、珪藻土カートリッジで有機層を濾過し、真空下で溶媒を除去する。ジクロロメタン：メタノール (1 ~ 15%) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物 (412.5 mg、90.2%) を得る。MS (m/z) : 552 (M+1), 534 (M+23)。

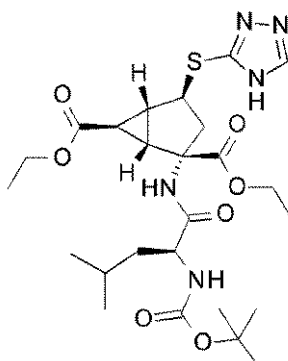
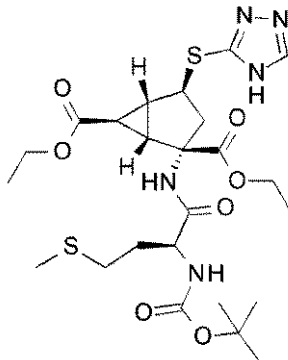
【0071】

表4における以下の化合物を実質的に調製例22の方法に従って調製する。

【0072】

【表4】

表4

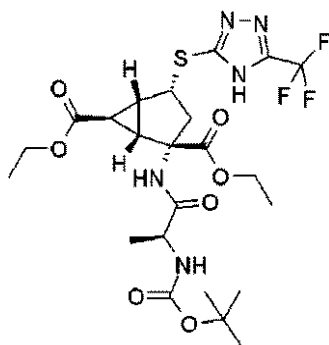
調製例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
23	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペンタノイルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート		554 (M+1), 576 (M+23)
24	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート		572 (M+1), 594 (M+23)

【0073】

調製例25

ジエチル (1*R*, 2*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-2-[2-((*S*)-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-4-(5-トリフルオロメチル-1*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート

## 【化 3 3】



室温にて無水ジメチルホルムアミド（12 mL）中にジエチル（1R, 2S, 4R, 5R, 6R）-2-アミノ-4-（5-トリフルオロメチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル）-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩（657 mg、1.48 mmol）、o-（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ヘキサフルオロホスフェート（730 mg、1.92 mmol）および（2S）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロパン酸（363 mg、1.92 mmol）を合わせ、ジイソプロピルエチルアミン（3.0 mL、17.20 mmol）を加え、混合物を窒素雰囲気下で一晩室温にて攪拌する。反応混合物を酢酸エチル（60 mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30 mL）で洗浄する。水相を酢酸エチルで抽出する。有機相を合わせ、水（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄する。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を除去する。イソヘキサン：酢酸エチル（95：5～10：90）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（110 g シリカカラム）により精製して、標題化合物（321 mg、38%）を得る。MS（m/z）：602（M+23）。

## 【0074】

表5における以下の化合物を実質的に調製例25の方法に従って調製する。

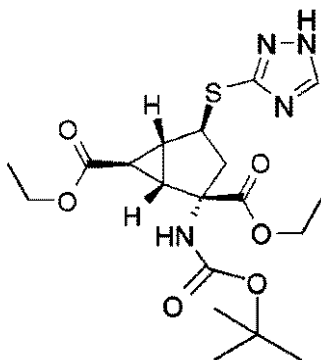
## 【0075】

【表 5】

表 5

調製例 番号	化合物名	構造	物理データ MS(m/z)
26	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルファニル-ブチリルアミノ]-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		662 (M+23)
27	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		558 (M+23)
28	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-4-(2 <i>H</i> -[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		520 (M+23)
29	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-4-(2 <i>H</i> -[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		534 (M+23)
30	ジエチル (1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルファニル-ブチリルアミノ]-4-(2 <i>H</i> -[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスクロ [3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート		572 (M+1), 594 (M+23)

ジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート  
【化34】

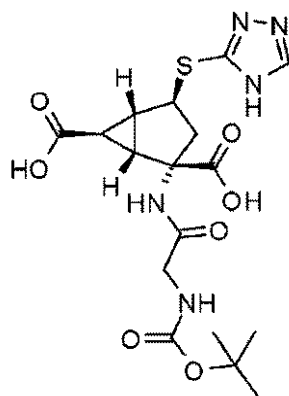


1,4-ジオキサン(27.07 mL、317.02 mmol)中のジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート塩酸塩(2.04 g、5.41 mmol)の懸濁液に、di-tert-ブチルジカルボネート(2.39 g、10.83 mmol)および炭酸カリウム(1.89 g、13.53 mmol)を加える。10分後、水(27.07 mL、1.50 mol)を加え、室温にて2日間攪拌する。ジオキサンを除去し、酢酸エチルで希釈する。層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。標題化合物を白色固体(1.97 g、83%)として得る。MS(m/z): 441(M+1)。

【0077】

#### 調製例32

(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸  
【化35】



テトラヒドロフラン(7 mL)にジエチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-[[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]-4-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート(0.420 g、0.84 mmol)を溶解し、次いで2.5 Mの水酸化リチウム(6.7 mL、16.88 mmol)を加える。混合物を室温にて3.5時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を捨てる。水相を1 Nの塩酸でpH=2に調整し、酢酸エチルで抽出する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、白色固体(250 mg、66%)として標題化合物を得る。MS(m/z): 442(M+1), 464(M+23)。

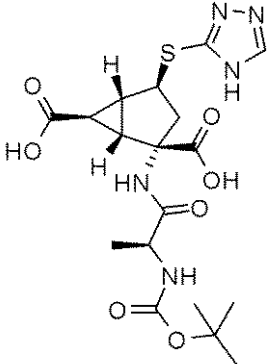
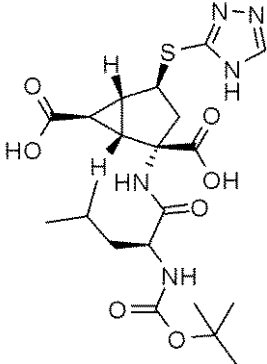
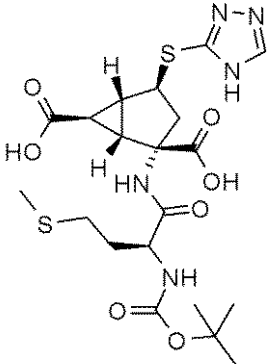
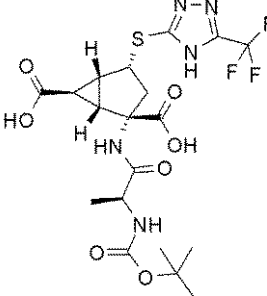
【 0 0 7 8 】

表 6 における以下の化合物を実質的に調製例 3 2 の方法に従って調製する。

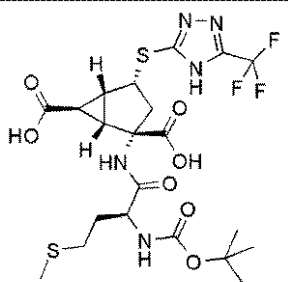
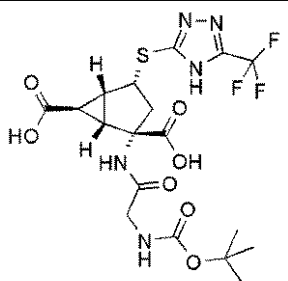
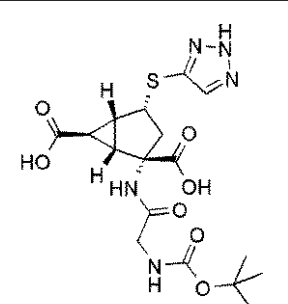
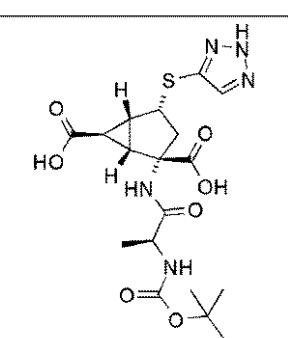
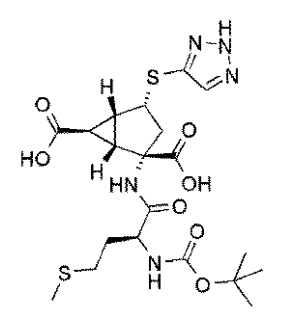
【 0 0 7 9 】

【表 6 - 1】

表 6

調製例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
33	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオニルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		456 (M+1)
34	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチル-ペンタノイルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		497 (M+1)
35	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルファニル-ブチリルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		516 (M+1)
36	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		546 (M+23)

【表 6 - 2】

37	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルファニル-プチリルアミノ]- (5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> [1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>3</sup>		584 (M+1)
38	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> [1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>3</sup>		510 (M+1), 532 (M+23)
39	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(2- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ-アセチルアミノ)-4-(2 <i>H</i> [1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>3</sup>		442 (M+1), 464 (M+23)
40	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-プロピオニルアミノ]-4-(2 <i>H</i> [1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>3</sup>		456 (M+1), 478 (M+23)
41	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[2-(( <i>S</i> )- <i>tert</i> -ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルスルファニル-プチリルアミノ]- 4-(2 <i>H</i> [1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)- ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>3</sup>		516 (M+1),

<sup>3</sup> 反応に使用した塩基は 2.0 M の LiOH である。

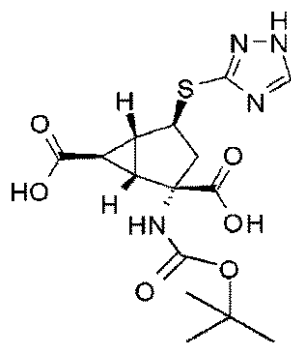
## 【0080】

## 調製例 42

(1*R*, 2*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-4-  
(1*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]

〕ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

【化 3 6】



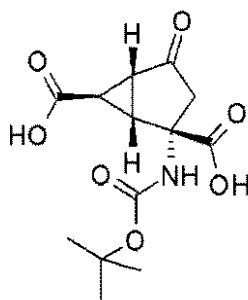
テトラヒドロフラン ( 2 0 m L ) 中のジエチル ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 1 . 9 g 、 4 . 3 1 m m o l ) に、2 . 5 M の水酸化リチウム水溶液 ( 2 0 . 7 0 m L 、 5 1 . 7 6 m m o l ) を加え、室温にて一晩攪拌する。テトラヒドロフランを蒸発させる。水で希釈し、酢酸エチルで洗浄する。有機層を捨てる。水相を 5 M の塩酸で p H = 2 に調整し、酢酸エチルで抽出する。層を分離し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。標題化合物を白色固体 ( 1 . 5 8 g 、 9 5 % ) として得る。M S ( m / z ) : 3 8 5 ( M + 1 ) 。

【 0 0 8 1 】

調製例 4 3

( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸

【化 3 7】



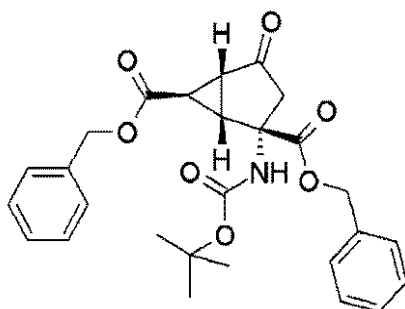
2 . 5 M の水酸化ナトリウム ( 1 5 . 5 5 m L 、 3 8 . 8 8 m m o l ) を、テトラヒドロフラン ( 2 4 . 3 m L ) およびエタノール ( 9 . 7 2 m L ) 中の d i t e r t - ブチル ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 2 . 0 g 、 4 . 8 6 m m o l ) の攪拌した溶液に加える。反応混合物を 6 0 で加熱し、一晩攪拌を維持する。4 時間加熱を継続し、次いで酢酸エチルで洗浄する。水相を氷浴中で冷却し、1 N の塩酸溶液で p H = 2 ~ 3 に酸性化する。酢酸エチルで抽出し ( 3 回 ) 、有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色の固体 ( 1 . 4 g 、 9 6 % ) として標題化合物を得る。M S ( m / z ) : 3 2 2 ( M + 2 3 ) 。

【 0 0 8 2 】

調製例 4 4

ジベンジル ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート

## 【化 3 8】

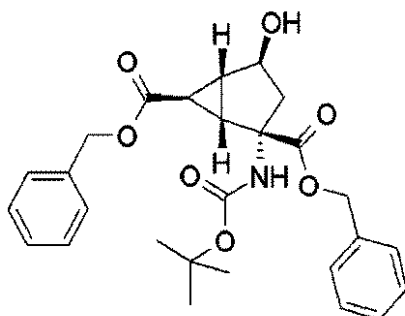


臭化ベンジル ( 8 . 6 9 m L 、 7 2 . 9 m m o l ) を、乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 0 m L ) 中の ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 ( 7 . 2 7 g 、 2 4 . 3 m m o l ) および炭酸セシウム ( 1 5 . 8 3 g 、 4 8 . 6 m m o l ) の攪拌した懸濁液に滴下して加える。得られた混合物を窒素下で一晩室温にて攪拌する。水でクエンチし、酢酸エチルで希釈する。水相を酢酸エチルで抽出し ( 3 回 ) 、有機層をブラインおよび水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗物質を薄茶色の油状物として得る。酢酸エチル : ヘキサン ( 2 0 : 8 0 ~ 3 0 : 7 0 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、ゴム状の黄色い泡状物 ( 9 . 1 5 g 、 7 8 . 5 % ) として標題化合物を得る。MS ( m / z ) : 5 0 2 ( M + 2 3 ) 。

## 【 0 0 8 3 】

## 調製例 4 5

ジベンジル ( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート  
【化 3 9】



- 7 8 にて、THF ( 3 0 m L 、 3 0 m m o l ) 中の 1 M の L - セレクトリド溶液を、テトラヒドロフラン ( 2 0 m L ) 中のビス [ ( フェニル ) メチル ] ( 1 S , 2 S , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - オキソ - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 9 . 1 5 g 、 1 9 . 0 8 m m o l ) の攪拌した溶液に滴下して加える。得られた有機混合物を窒素下で 1 時間 4 5 分攪拌する。  
- 7 8 にて、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチする。水および酢酸エチルで希釈する。層を分離し、有機相をブラインおよび水で洗浄する。硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、淡黄色の油状物として粗物質を得る。合わせた物質を、酢酸エチル : ヘキサン ( 2 0 : 8 0 ~ 5 0 : 5 0 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、単一の異性体 ( 9 . 1 9 g 、 1 0 0 % ) として標題生成物を得る。MS ( m / z ) : 5 0 4 ( M + 2 3 ) 。

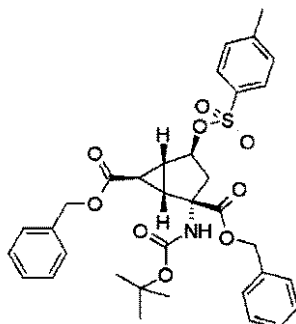
## 【 0 0 8 4 】

## 調製例 4 6

ジベンジル ( 1 S , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ( トルエン - 4 - スルホニルオキシ ) - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート



## 【化 4 0】



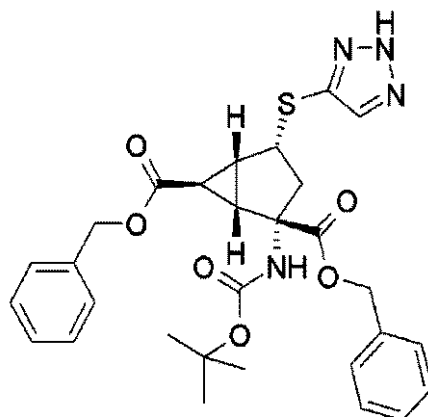
標題生成物を実質的に調製例 1 の方法に従って調製する（75% 収率）。MS ( $m/z$ ): 658 ( $M + 23$ )。

## 【0085】

## 調製例 47

ジベンジル（1R, 2S, 4R, 5R, 6R）- 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - （1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスルファニル） - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 4 1】



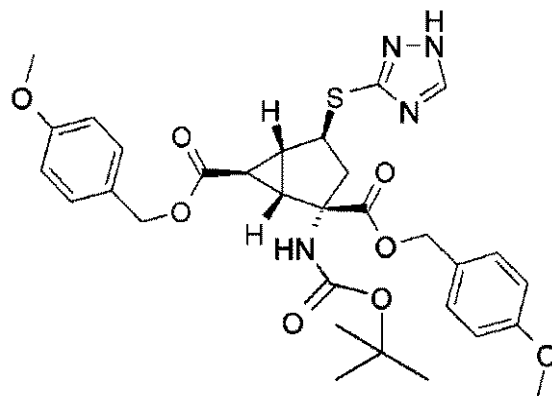
1H - 5 - メルカプト - 1, 2, 3 - トリアゾール、ナトリウム塩二水和物（0.174 g、1.42 mmol）を、無水ジメチルホルムアミド（8 mL）中の（1S, 2S, 4S, 5R, 6R）- 2 - （tert - ブトキシカルボニルアミノ） - 4 - （トシルオキシ）ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジベンジルエステル（0.6 g、0.943 mmol）の攪拌した溶液に加え、70 で一晩加熱する。反応混合物を酢酸エチル（60 mL）で希釈し、有機層を  $\text{NaHCO}_3$ （30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、濃縮し、イソヘキサン中の 0 ~ 60% の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（40 g シリカカラム）により精製して、無色のゴム状物（0.405 g、76% 収率）として標題化合物を得る。MS ( $m/z$ ): 587 ( $M + 23$ )。

## 【0086】

## 調製例 48

ビス - （4 - メトキシ - ベンジル） - （1R, 2S, 4S, 5R, 6R）- 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - （1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル） - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 4 2】



ジクロロメタン (9.60 mL) 中の (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 (369 mg、0.959 mmol)、O - (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ヘキサフルオロホスフェート (0.985 g、2.59 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.920 mL) の懸濁液を 15 分間攪拌する。次いで、ベンゼンメタノール、4 - メトキシ (0.365 g、2.59 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌する。溶媒を除去し、ジクロロメタン/メタノール勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g シリカゲルカートリッジ) により精製して、標題化合物 (240 mg、40%) を得る。MS (m/z) : 625 (M+1)。

## 【0087】

表 7 における以下の化合物を実質的に調製例 48 の方法に従って調製する。

## 【0088】

## 【表 7】

表 7

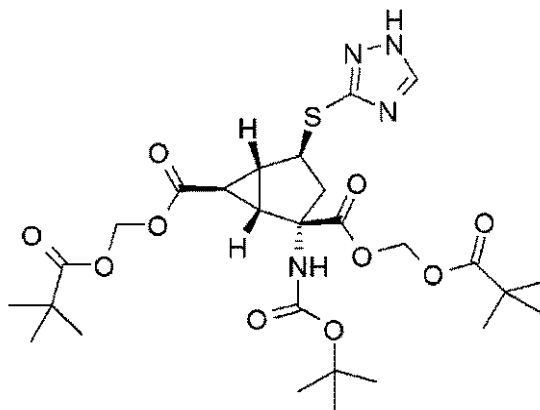
調製例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
49	ビス [[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル] (1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-ブ トキシカルボニルアミノ)-4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イ ルスルファニル) ビシクロ [3.1.0]ヘキサン 2,6-ジカルボ キシレート		701 (M+1)

## 【0089】

## 調製例 50

ビス (2, 2 - ジメチルプロパノイルオキシメチル) (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 4 3】



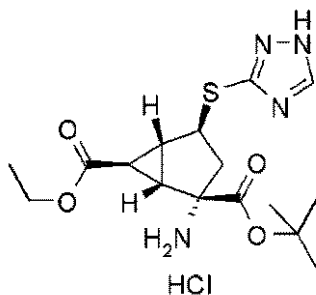
炭酸水素ナトリウム (0.393 g、4.68 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.351 g、2.34 mmol) およびプロパン酸、2,2-ジメチル-クロロメチルエステル (352.60 mg、2.34 mmol) を、3 mL の乾燥ジメチルホルムアミド中の (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 (0.300 g、0.780 mmol) の溶液に加える。得られた不均一の混合物を18時間攪拌する。真空下で溶媒を除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。層を分離し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。粗生成物を、50%ヘキサン：酢酸エチル混合物で溶出する5 gのPhenomenex STRATA (商標) 順相カートリッジで精製して、標題化合物 (96 mg、20%) を得る。MS (m/z) : 613 (M+1)。

## 【0090】

## 調製例 51

2-tert-ブチル-6-エチル (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2-アミノ-4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボキシレート塩酸塩

## 【化 4 4】



塩化アセチル (1.12 mL、15.71 mmol) を、エタノール (9.14 mL) 中のdi-tert-ブチル (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-4,6-ジカルボキシレート (1.3 g、2.62 mmol) の溶液に滴下して加える。混合物を密閉管中で50℃にて2時間加熱する。溶媒を除去して、標題化合物 (950 mg、90%) を得る。MS (m/z) : 369 (M+1)。

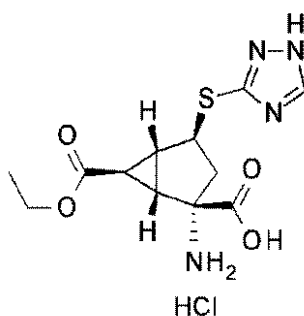
## 【0091】

## 調製例 52

(1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 4-アミノ-6-エトキシカルボニル-2-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサ

## ン - 4 - カルボン酸塩酸塩

## 【化 4 5】



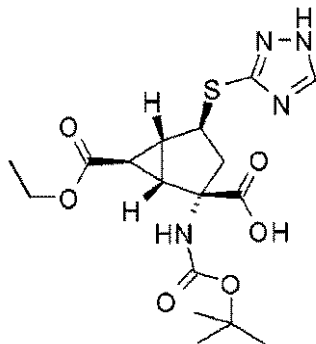
酢酸エチル（8 mL）中の塩化水素ガスの飽和溶液に、2 - *tert* - ブチル - 6 - エチル（1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R） - 2 - アミノ - 4 - （1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル） - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩（946 mg、2 . 34 mmol）を溶解し、室温にて25時間攪拌する。溶媒を除去して、標題化合物（831 mg、101%）を得る。MS（*m/z*）：313（*M* + 1）。

## 【0092】

## 調製例 53

（1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R） - 2 - （*tert* - ブトキシカルボニルアミノ） - 6 - エトキシカルボニル - 4 - （1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル）ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 - カルボン酸

## 【化 4 6】



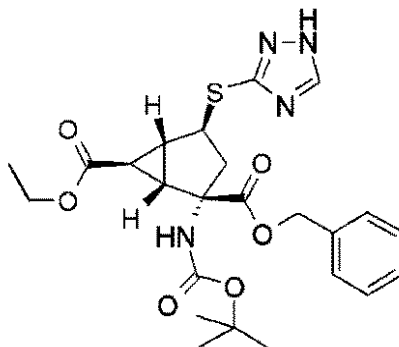
*d tert* - ブチルジカルボネート（935 . 39 mg、4 . 24 mmol）および炭酸カリウム（888 . 5 mg、6 . 36 mmol）を、1 , 4 - ジオキサン（10 . 61 mL）中の（1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R） - 4 - アミノ - 6 - エトキシカルボニル - 2 - （1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル）ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 4 - カルボン酸塩酸塩（740 mg、2 . 12 mmol）の懸濁液に加える。混合物を室温で攪拌する。10分後、水（10 . 61 mL）を加え、室温にて2日間攪拌する。ジオキサンを除去し、酢酸エチルで希釈し、pHを5 MのHClで酸性に調整する。層を分離し、有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題化合物（270 mg、31%）を得る。MS（*m/z*）：413（*M* + 1）。

## 【0093】

## 調製例 54

2 - ベンジル - 6 - エチル（1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R） - 2 - *tert* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - （1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル） - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート

## 【化 4 7】



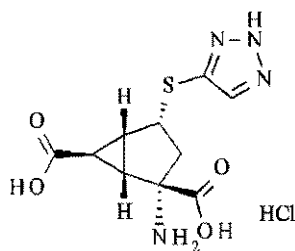
ジクロロメタン (6.55 mL) 中の (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 6 - エトキシカルボニル - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 (270 mg、0.654 mmol)、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.373 g、0.982 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.342 mL、1.96 mmol) の懸濁液を、室温にて 15 分間攪拌し、ベンジルアルコール (0.101 mL、0.982 mmol) を加える。室温にて一晩攪拌する。溶媒を除去し、最初に、ジクロロメタン / メタノール勾配 (所望の化合物は 6 % のメタノールで溶出する) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィー (4 g シリカゲルカートリッジ) により精製し、次いで、3 : 1 アセトニトリル / 水で溶出する Waters OASIS (登録商標) HLB カートリッジにより精製する。標題化合物を白色固体 (100 mg、30 %) として得る。MS (m/z) : 503 (M + 1)。

## 【0094】

## 実施例 1

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - (2H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸塩酸塩

## 【化 4 8】



二臭化亜鉛 (0.88 g、3.91 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) 中の di-tert - ブチル (1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (2H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (194 mg、0.39 mmol) の攪拌した溶液に加える。50 にて一晩攪拌する。さらに二臭化亜鉛 (0.44 g、1.95 mmol) を加え、出発物質が完全に消費されるまで 50 で攪拌を継続する。溶媒を蒸発させ、所望の生成物のみが存在するまで、残渣を 2 M の塩酸水溶液 (5 mL) 中で 50 にて攪拌する。反応混合物を冷却し、残渣を、陽イオン交換クロマトグラフィー (DOWEX (登録商標) 50WX8 - 100) により精製する。化合物を 1 ~ 2 秒ごとに約 1 滴の滴下速度でカラムに流す。開始負荷容積を樹脂表面に滴下した後、水 (5 ~ 10 mL) でリンスし、3 回繰り返す。流出物の pH をモニターし、適用が完了するまで水でのリンスを継続する (pH サイクルを観察した : カラムからの溶出物は最初 pH

= 7 で、次いで  $\text{pH} = 1$  に下がり、 $\text{pH} = 7$  に戻る)。カラムを、水、水：テトラヒドロフラン (1 : 1) 次いで水の各々の少なくとも 1 つのカラム容積で洗浄する。10 % ピリジン：水を用いて樹脂から生成物を移動する。さらなる生成物が検出されなくなるまで、10 % ピリジン：水での溶出を継続する。生成物を含有する画分を濃縮して、無色の固体を得る。固体を乾燥させる。2 M の塩酸に溶解し、蒸発させて、白色固体 (94 mg、75 %) として標題化合物を得る。MS ( $m/z$ ) : 285 ( $M + 1$ )。

【0095】

表 8 における以下の化合物を実質的に実施例 1 の方法に従って調製する。

【0096】

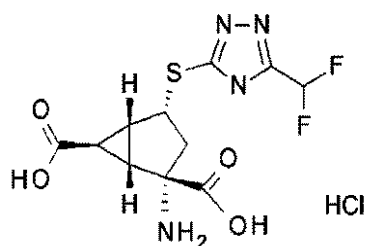
【表 8】

表 8

実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
2	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩		353 (M+1)
3	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-(5-アミノ-[1, 3, 4]トリアゾール-2-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>4</sup>		300 (M+1)
4	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-[(5-メチル 4 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>4</sup>		299 (M+1)
5	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-(5-アミノ-1 <i>H</i> -[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩		300 (M+1).
6	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-[(5-イソプロピル-4 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩		327 (M+1).
7	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4-[(5-シクロプロピル-4 <i>H</i> -1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルファニル]ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 <sup>4</sup>		325 (M+1)

<sup>4</sup> 最終化合物は陽イオン交換クロマトグラフィーから直接単離し、濃縮乾固する。

(1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - (5 - ジフルオロメチル - 1H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルスルファニル) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸塩酸塩  
【化49】



1, 4 - ジオキサン (1.63 mL) 中の di tert - ブチル (1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - [[5 - (ジフルオロメチル) - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル]スルファニル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (0.356 g、651.3 μmol) を、塩化水素溶液 (ジオキサン中に 4 M) に加える。攪拌しながら混合物を 50 で加熱する。加熱開始後すぐに固体を溶液から沈殿させる。反応混合物を冷却し、減圧下で濃縮する。残渣を、40 mL / 分の流速で 60 分にわたってアセトニトリル勾配中の 0 ~ 20 % の塩酸 (0.01 M 水溶液) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (40 g SiO<sub>2</sub>) により精製する。減圧下で濃縮して、油状物として粗物質を得る。同じ条件を使用して再精製する。減圧下で濃縮して、白色固体 (0.196 g、93 %) として標題化合物を得る。MS (m/z) : 335 (M + 1)。

【0098】

表 9 における以下の化合物を実質的に実施例 8 の方法に従って調製する。

【0099】

【表 9】

表 9

実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
9	(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4- [[5-(ジフルオロメチル)-4H- 1,2,4-トリアゾール-3-イル]スル ファニル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩	 HCl	335 (M+1)

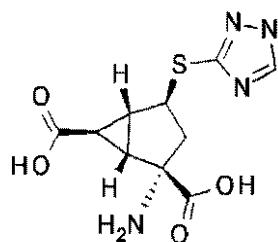
【0100】

実施例 10

(1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸



## 【化 5 0】



1, 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 中の 4 M の塩化水素を、1, 4 - ジオキサン ( 2 0 m L ) 中の *d i t e r t* - ブチル ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - *t e r t* - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 1 . 6 4 g 、 3 . 3 0 m m o l ) の溶液に加え、混合物を 5 0 で一晩振盪する。濃縮乾固する。陽イオン交換 ( D O W E X ( 登録商標 ) M a r a t h o n C , N A <sup>+</sup> 形態強酸性 ) により精製する。残渣を最小量の水に溶解して、物質を可溶化し、樹脂上に負荷する。樹脂を 2 カラム体積の水、次いで 2 カラム体積の水 : テトラヒドロフラン ( 1 : 1 ) および 2 カラム体積の水で連続して洗浄する。2 カラム体積の水中の 1 0 % ピリジンで所望の生成物を溶出して、白色固体として標題化合物を得る。MS ( *m/z* ) : 2 8 5 ( *M* + 1 ) 。 <sup>1</sup> H NMR ( 3 0 0 M H z , D <sub>2</sub> O ) : 4 , 2 5 ( d , *J* = 7 , 3 H z , 1 H ) , 2 , 5 3 - 2 , 3 8 ( m , 3 H ) , 2 , 2 3 ( d d , *J* = 8 , 1 , 1 6 , 1 H z , 1 H ) , 1 , 9 5 ( t , *J* = 3 , 3 H z , 1 H ) 。

## 【 0 1 0 1 】

表 1 0 における以下の化合物を実質的に実施例 1 0 の方法に従って調製する。

## 【 0 1 0 2 】

## 【表 1 0】

表 1 0

実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS ( <i>m/z</i> )
11	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4- (1 <i>H</i> -トリアゾール-4-イルスルファ ニル) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン- 2, 6-ジカルボン酸塩酸塩 <sup>5</sup>	 HCl	285 ( <i>M</i> +1)
12	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-アミノ-4- [[5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> - 1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]スル ファニル] ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ ン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩 <sup>5</sup>	 HCl	353 ( <i>M</i> +1)

<sup>5</sup> 得られた溶液に 2 M の H C l を加え、減圧下で濃縮する。

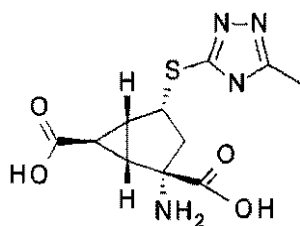
## 【 0 1 0 3 】

## 実施例 1 3

( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - [ ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) スルファニル ] ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 ,

## 6 - ジカルボン酸

## 【化 5 1】



d i t e r t - ブチル ( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - [ ( 5 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ) スルファニル ] ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 8 5 m g 、 0 . 1 6 6 m m o l ) 、 酢酸 ( 1 m L ) および水 ( 1 m L ) を溶解する。混合物を、6 分間、B I O T A G E ( 登録商標 ) I n i t i a t o r マイクロ波合成装置において約 4 0 ワットにて 1 6 0 で加熱する。減圧下で反応混合物を濃縮する。水を加え、減圧下で 2 回除去して、過剰な酢酸を除去し、白色固体 ( 4 0 m g 、 8 8 . 6 % ) として標題化合物を得る。M S ( m / z ) : 2 9 9 ( M + 1 ) 。

## 【 0 1 0 4 】

表 1 1 における以下の化合物を実質的に実施例 1 3 の方法に従って調製する。

## 【 0 1 0 5 】

## 【表 1 1】

表 1 1

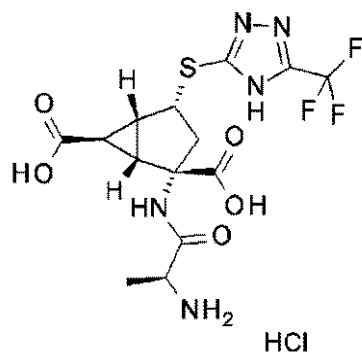
実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
14	(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-アミノ-4-[[5-(1-メチルエチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]スルファニル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		327 (M+1)
15	(1R, 2S, 4R, 5R, 6R)-2-アミノ-4-[[5-(シクロプロピル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]スルファニル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸		325 (M+1)

## 【 0 1 0 6 】

## 実施例 1 6

( 1 R , 2 S , 4 R , 5 R , 6 R ) - 2 - [ [ ( 2 S ) - 2 - アミノプロパノイル ] アミノ - 4 - [ [ 5 - ( トリフルオロメチル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] チオ ] ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩

## 【化 5 2】



塩酸水溶液（2 M、7 mL）で（1 R，2 S，4 R，5 R，6 R）- 2 - [ 2 - （（S）- tert - ブトキシカルボニルアミノ）- プロピオニルアミノ ] - 4 - （5 - トリフルオロメチル - 1 H - [ 1，2，4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル）- ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2，6 - ジカルボン酸（340 mg、0.65 mmol）を処理し、室温にて一晩攪拌する。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を陽イオン交換クロマトグラフィー（DOWEX（登録商標）50WX8 - 100）により精製する。化合物を水に溶解し、pH = 2 に調整する。化合物を1 ~ 2 秒毎に約1 滴の滴下速度でカラムに流す。最初の負荷体積が樹脂表面に滴下した後、水（5 ~ 10 mL）でリンスし、3 回繰り返す。溶出物のpHをモニターし、適用が完了するまで水でのリンスを継続する（pHサイクルを観測した：カラムからの溶出物は最初にpH = 7 次いでpH = 1 そしてpH = 7 に戻る）。カラムを、水、水：テトラヒドロフラン（1：1）次いで水の各々の少なくとも1 つのカラム体積で洗浄する。10 %ピリジン：水で樹脂から生成物を移動させる。さらなる生成物が溶出しなくなるまで10 %ピリジン：水で溶出を継続する。生成物を含有する画分を濃縮して、無色の固体（204 mg）を得る。固体を水に溶解し、2 Mの塩酸（1.5 eq）を加え、48 時間溶液を凍結乾燥して、白色固体（225 mg、75.4 %）として標題化合物を得る。MS（m/z）：424（M + 1）。

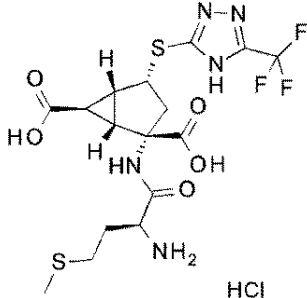
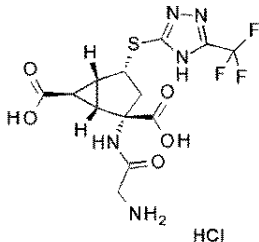
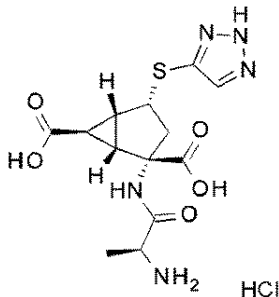
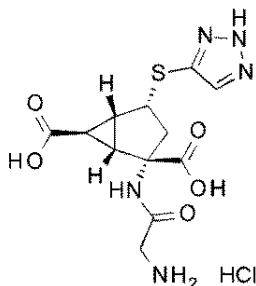
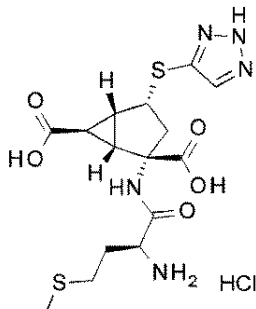
## 【0107】

表12における以下の化合物を実質的に実施例16の方法に従って調製する。

## 【0108】

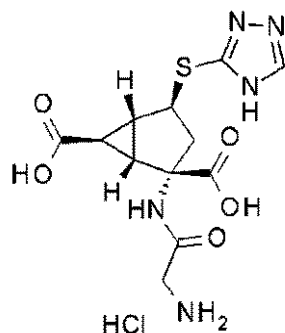
【表 12】

表 12

実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
17	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-4-(5-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -[1,2,4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩		484 (M+1)
18	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(グリシルアミノ)-4-{[5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-イル]スルファニル}ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩		411 (M+1)
19	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-[[( <i>2S</i> )-2-アミノプロパノイル]アミノ]4-(2 <i>H</i> -1,2,3-トリアゾール-4-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩		356 (M+1).
20	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(2-アミノ-アセチルアミノ)-4-(2 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩		342 (M+1), 364 (M+23)
21	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-(( <i>S</i> )-2-アミノ-4-メチルスルファニル-ブチルアミノ)-4-(2 <i>H</i> -[1,2,3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 塩酸塩		416 (M+1), 438 (M+23)

## 実施例 2 2

( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ ( - 2 - アミノアセチル ) アミノ ] - 4 -  
 ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ  
 キサン - 2 , 6 - ジカルボン酸塩酸塩  
 【化 5 3】



酢酸エチル ( 7 m L ) 中の塩化水素ガスの飽和溶液に ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - [ [ - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) アセチル ] アミノ ] - 4 -  
 ( 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ  
 キサン - 2 , 6 - ジカルボン酸 ( 2 2 0 m g 、 0 . 4 9 m m o l ) を溶解し、室温にて 2  
 時間攪拌する。溶媒を除去して白色固体 ( 1 8 0 m g 、 9 8 % ) として標題化合物を得る。  
 M S ( m / z ) : 3 4 2 ( M + 1 ) 。

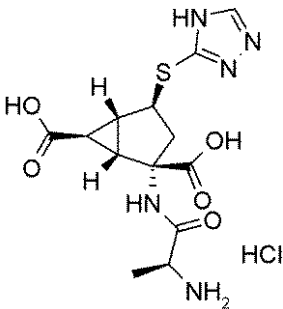
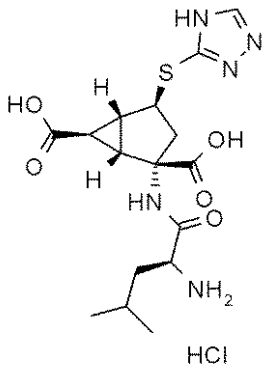
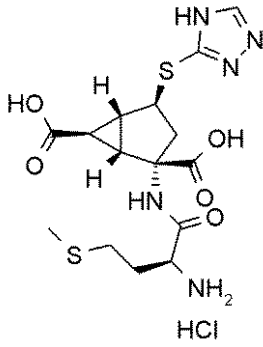
【 0 1 1 0 】

表 1 3 における以下の化合物を実質的に実施例 2 2 の方法に従って調製する。

【 0 1 1 1 】

【表 13】

表 13

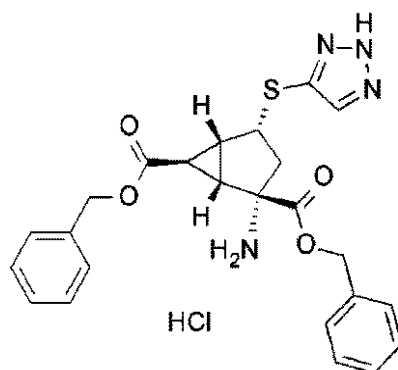
実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
23	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>L</i> -アラ ニルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -1, 2, 4-ト リアゾール-3-イルスルファ ニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩		356 (M- +1), 378 (M+23)
24	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>L</i> -ロイ シルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -1, 2, 4-ト リアゾール-3-イルスルファ ニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸塩		398 (M+1)
25	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>R</i> )-2-( <i>L</i> -メチ オニルアミノ)-4-(4 <i>H</i> -1, 2, 4-ト リアゾール-3-イルスルファ ニル) ビシクロ[3.1.0]ヘキサ ン-2, 6-ジカルボン酸 塩酸 塩		416 (M+1)

【0112】

## 実施例 26

ジベンジル(1*R*, 2*S*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-2-アミノ-4-(1*H*-[1, 2, 3]トリアゾール-4-イルスルファニル)-ビスシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩

## 【化 5 4】



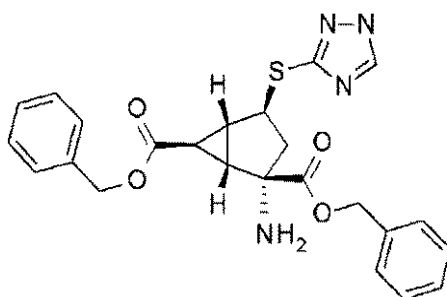
トリフルオロ酢酸 (3 mL、40 mmol) を、ジクロロメタン (12 mL) 中の (1R, 2S, 4R, 5R, 6R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - (1H - [1, 2, 3] トリアゾール - 4 - イルスルファニル) - ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸ジベンジルエステル (0.4 g、0.71 mmol) の溶液に加え、室温にて 4.5 時間攪拌する。減圧下で反応混合物を濃縮し、アセトニトリル (10 mL) に溶解し、10 g の SCX - 2 カートリッジ (アセトニトリルで事前に調整した) 上に負荷する。アセトニトリル (20 mL) でカートリッジを洗浄し、次いで 90 : 10 v / v のアセトニトリル / 水酸化アンモニウム (5 × 20 mL 画分) の溶液で溶出する。生成物を含む画分を蒸発させ、90 : 10 : 1 のジクロロメタン / メタノール / 水酸化アンモニウムで溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (12 g シリカカラム) により精製して、無色のガム状物として生成物遊離塩基を得る。ガム状物をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、塩酸 (0.25 mL のジエチルエーテル中の 2 M 溶液; 0.5 mmol) を加え、溶媒を蒸発させて、白色固体 (0.2 g、56.3%) として標題化合物を得る。MS (m / z) 465 (M + 1)。

## 【0113】

## 実施例 27

ジベンジル (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート

## 【化 5 5】



密閉管中で、p - トルエンスルホン酸 (5 eq) を、ベンジルアルコール (0.15 M) 中の di tert - ブチル (1R, 2S, 4S, 5R, 6R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル) ビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボキシレート (1.00 g、2.01 mmol) の攪拌溶液に加える。反応混合物を攪拌しながら 80 で 4 日間加熱する。反応混合物を室温で冷却する。SCX - 2 カラム (10 g) により再精製する。反応混合物をメタノールで予め調整したカラム上に負荷し、メタノール (× 3) で洗浄して、過剰な対応するベンジル型アルコールを除去し、メタノール中の 2 N のアンモニア溶液で溶出する。減圧下で溶媒を蒸発させて、油状物を得る。得られた油状物を酢酸エチルに溶解

し、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、反応において形成されるモノエステルを除去する。有機層を乾燥させ、濃縮して、油状物を得る。油状物を、ジクロロメタン / 2 N のアンモニウム：メタノール（98：2）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、固体として標題化合物を得る。（270 mg、28%）MS（m/z）：465（M+1）。

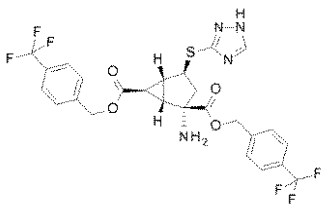
【0114】

表14における以下の化合物は実質的に実施例27の方法に従って調製する。

【0115】

【表14】

表14

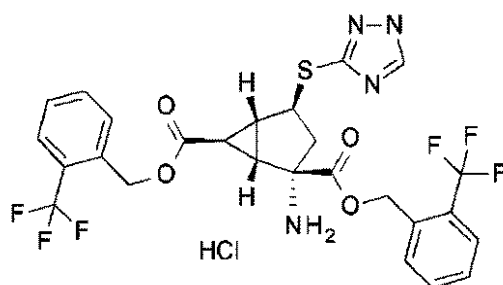
実施例番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
28	ビス[[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル] (1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル スルファニル)ビスクロ[3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレー ト		601 (M+1)

【0116】

実施例29

ビス[[2-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル](1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩

【化56】



密閉管中で、p-トルエンスルホン酸（3 eq）を、2-トリフルオロメチルベンジルアルコール（30 eq）中のdi-tert-ブチル（1R, 2S, 4S, 5R, 6R）-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート（500 mg、1.01 mmol）の攪拌溶液に加える。反応混合物を攪拌しながら88にて4時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却する。反応混合物をメタノールで予め調整したSCX-2カラム（10 g）上に負荷し、メタノール（×3）で洗浄し、過剰な対応するベンジル型アルコールを除去し、次いでメタノール中の2Nのアンモニア溶液で溶出する。溶媒を減圧下で蒸発させて、油状物を得る。油状物を酢酸エチルで処理して、モノエステルである固体沈殿物が生じる。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して油状物を得る。油状物を、ジクロロメタン：メタノール（95：5）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、油状物（40 mg、6%）として標題化合物を得る。

【0117】



酢酸エチル ( 1 m L ) 中の塩化水素ガスの飽和溶液にビス [ [ 2 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 0 . 0 7 m m o l ) を溶解する。室温にて混合物を攪拌する ( 3 0 分 ) 。減圧下で溶媒を除去し、得られた固体を 5 0 にて一晚真空オーブン中で乾燥させる。 ( 3 0 m g 、 6 5 % ) M S ( m / z ) : 6 0 1 ( M + 1 ) 。

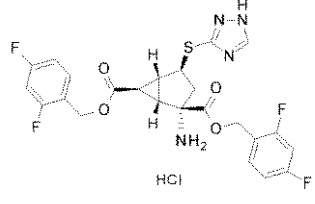
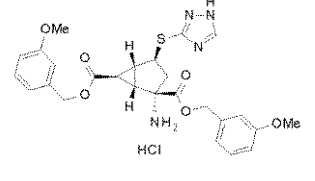
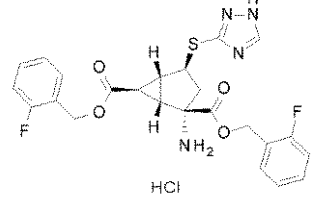
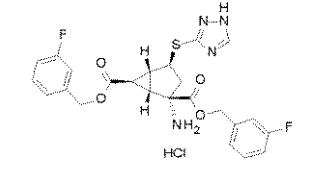
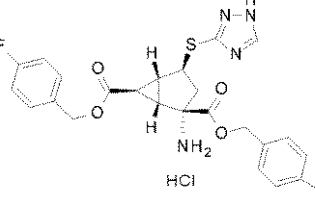
【 0 1 1 8 】

表 1 5 における以下の化合物を実質的に実施例 2 9 の方法に従って調製する。

【 0 1 1 9 】

【 表 1 5 】

表 1 5

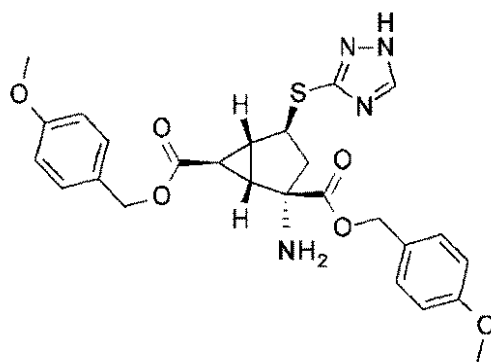
実施例 番号	化合物名	構造	物理データ MS (m/z)
30	ビス [ ( 2 , 4 - ジフルオロフェニル ) メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩		537 (M+1)
31	ビス [ ( 3 - メトキシフェニル ) メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩		525 (M+1)
32	ビス [ ( 2 - フルオロフェニル ) メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩		501 (M+1)
33	ビス [ ( 3 - フルオロフェニル ) メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩		501 (M+1)
34	ビス [ ( 4 - フルオロフェニル ) メチル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩		501 (M+1)

【 0 1 2 0 】

実施例 3 5

ビス [ ( 4 - メトキシベンジル ) ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ]

】ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート  
【化 5 7】



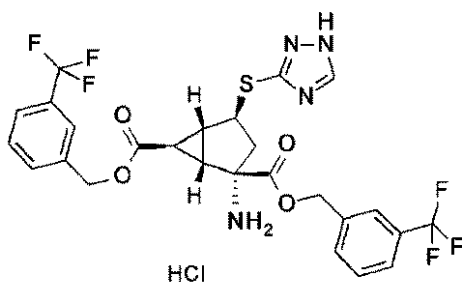
ビス - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート ( 1 0 2 m g 、 1 6 3 . 3  $\mu$  m o l ) を、酢酸エチル ( 0 . 5 m L ) 中の塩化水素ガスの飽和溶液に溶解し、室温にて 1 0 分間攪拌する。溶媒を除去する。反応混合物をアセトニトリルで予め調整した S C X カラム上に負荷し、アセトニトリル (  $\times$  2 ) で洗浄し、次いでメタノール : アセトニトリル中の 2 N のアンモニア溶液 ( 2 カラム体積 ) で溶出し、次いで減圧下で溶媒を蒸発させる。粗残渣を、ジクロロメタン / 6 % のメタノール中の 2 N アンモニア溶液の勾配で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー ( 4 g ) により精製して、標題化合物 ( 3 0 m g 、 3 7 % ) を得る。MS ( m / z ) : 5 2 5 ( M + 1 ) 。

【 0 1 2 1 】

実施例 3 6

ビス [ 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボキシレート塩酸塩

【化 5 8】



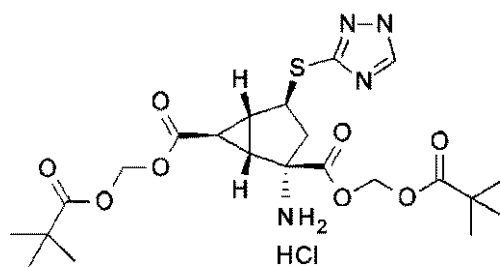
( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル ) - ビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボン酸ビス - ( 3 - トリフルオロメチル - ベンジル ) エステル ( 2 0 0 m g 、 2 8 5  $\mu$  m o l ) を、酢酸エチル ( 2 m L ) 中の塩化水素ガスの飽和溶液に溶解し、室温にて攪拌する。2 時間後、所望の生成物への変換が完了する。したがって溶媒を v a q u o 中で除去する。固体を酢酸エチルで洗浄し、5 0 にて一晚 v a q u o 中で乾燥させて、標題化合物を得る、0 . 1 7 g ( 9 4 % ) , % ) 。MS ( m / z ) : 6 0 1 ( M + 1 ) 。

【 0 1 2 2 】

実施例 3 7

ビス - ( 2 , 2 - ジメチル - プロピオニルオキシメチル ) ( 1 R , 2 S , 4 S , 5 R , 6 R ) - 2 - アミノ - 4 - ( 1 H - [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾール - 3 - イルスルファニル

) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート  
【化59】



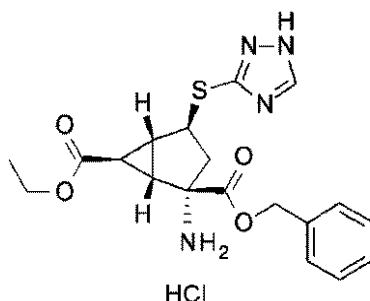
ビス(2, 2-ジメチルプロパノイルオキシメチル)(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート(98 mg、156  $\mu$ mol)を、酢酸エチル(2 mL)中の塩化水素ガスの飽和溶液に溶解し、室温にて2時間攪拌する。溶媒を除去する。白色固体を所望の化合物(68 mg、79%)について得た。MS(m/z): 399(M+1)。

【0123】

#### 実施例38

4-ベンジル-6-エチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-アミノ-4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルスルファニル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート塩酸塩

【化60】



2-ベンジル-6-エチル(1R, 2S, 4S, 5R, 6R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルスルファニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボキシレート(78 mg、155.20  $\mu$ mol)を、酢酸エチル(2 mL)中の塩化水素ガスの飽和溶液に溶解し、室温にて2時間攪拌する。溶媒を除去する。標題化合物を白色固体(60 mg、91%)として得る。MS(m/z): 403(M+1)。

【0124】

mGlu受容体は、神経細胞の興奮性を調節するGタンパク質共役受容体である。調節不全のグルタミン酸神経伝達は統合失調症に関連しているが、全ての一般的に処方される抗精神病薬はドーパミン受容体に作用する。種々の研究により、統合失調症を治療するためのII型mGlu受容体(それはmGlu2、mGlu3、または両方を含む)活性化が支持されている。特に、最近のデータにより、mGlu2/3受容体アゴニストが抗精神病効果を有し、統合失調症を治療するための新規代替法を提供できることが実証されている(Patilaら, Nature Medicine(2007)13(3), 1102-1107)。遺伝子欠失マウスを使用した前臨床研究により、mGlu2/3アゴニストの抗精神病様活性が、主にmGlu2受容体媒介性であることが示唆されている。さらなる前臨床効果モデルは、mGlu2/3受容体アゴニストの精神安定剤、抗鬱剤、および神経保護作用を示す。したがって、mGlu2アゴニストは、双極性障害、統合失調症、鬱病、および全般性不安障害などの精神疾患の治療に有用であり得る。

## 【0125】

ヒトmGlu2アゴニストFLIPR（登録商標）アッセイ

Syrianハムスター線維芽細胞由来で、ヒトmGlu2受容体を安定に発現し、ラットグルタミン酸輸送体EAAT1（興奮性アミノ酸輸送体1）およびG15サブユニットで共トランスフェクトされたAV-12細胞株をこれらの研究に使用する。G15の発現により、Gi共役受容体がホスホリパーゼC経路を介してシグナル伝達を可能にし、蛍光カルシウム応答アッセイによって受容体活性化を測定する能力を生じる。細胞株を、5%の透析ウシ胎仔血清、1mMのピルビン酸ナトリウム、10mMのHEPES[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸]、1mMのL-グルタミン、および5μg/mLのブラストサイジンで補足した高グルコースおよびピリドキシン塩酸塩を有するダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）中で培養することによって維持する（全ての培地はInvitrogenから購入する）。コンフルエントな培地を、酵素を含まない解離溶液（ChemiconS-004-B）を使用して週2回継代する。細胞をアッセイの24時間前に収集し、250（mGlu2）または125（mGlu3）μMのL-グルタミン（新しく加えられる）のみを含有する培地入りの96ウェル、黒壁ポリ-D-リジン-コーティングプレート（BD BioCoat#354640）中に、85,000個（mGlu2）または115,000個（mGlu3）の細胞/ウェルにてMatrix Well-Mate細胞播種器を使用して分配する。

## 【0126】

蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR（登録商標）、Molecular Devices）を使用して化合物を添加する前後に細胞内カルシウムレベルをモニターする。アッセイ緩衝液は、20mMのHEPESを補足したハanks緩衝塩溶液（HBSS；Sigma）からなる。培地を除去し、細胞を、90分間25℃にて、アッセイ緩衝液中の8μMのFluo-3AM（Molecular Probes, F-1241；50μL/ウェル）と共にインキュベートする。色素溶液を除去し、新たなアッセイ緩衝液（50μL/ウェル）と置き換える。アゴニストグルタミン酸塩（Fisher A125-100）について11点濃度反応曲線（10μMで開始する3倍希釈）を生成する単一添加FLIPR（登録商標）アッセイを各実験の前に実施して、典型的なEC<sub>50</sub>反応を確認する。PRISM（登録商標）v4.03（GraphPadソフトウェア）を使用して結果を分析する。本発明の例示した化合物を、25μMの最終濃度で開始する3倍希釈を使用して10点濃度反応プロファイルを使用して単一添加FLIPR（登録商標）アッセイにおいて試験する。本発明の例示した化合物を0.1NのNaOH中の10mMストックとして可溶化し、-20℃で保存する。それらをアッセイ緩衝液中で3倍希釈系列により希釈する。最初の5秒の蛍光をFLIPR（登録商標）機器で読み取った後、本発明の化合物を細胞プレート（50μL/ウェル）に加える。アゴニスト活性を検出するために、最初の30秒間1秒毎に、次いで90秒の全時間3秒毎にデータを収集する。最大反応はEC<sub>max</sub>（100μMのグルタミン酸塩）により誘導されるものと定義する。グルタミン酸塩の非存在下で測定した基礎蛍光を補正した相対蛍光単位（RFU）において最大-最小ピーク高さとして化合物効果を測定する。単一のプレートを使用して測定を実施する。アゴニスト効果を、最大グルタミン酸反応に対して化合物のみにより誘発される刺激のパーセントとして定量する。全てのデータは、4-パラメータロジスティック曲線フィッティングプログラム（ACTIVITY BASE（登録商標）v5.3.1.22）を使用して相対EC<sub>50</sub>値として計算する。

## 【0127】

本明細書に例示した化合物を実質的に上記のように試験し、hMGLUR2 FLIPR（登録商標）アッセイにおいて0.5μM未満の相対EC<sub>50</sub>値を示した。

## 【0128】

表16における以下の例示した化合物を実質的に上記のように試験し、以下の活性を示した：

## 【0129】

【表 16】

表 16

hMGLUR2 FLIPR (登録商標) アッセイの要約		
実施例番号	相対 EC <sub>50</sub> (nM)	相対的効力%
1	46	92.6
2	57.2	78.5
10	69.1	89.0
12	5.18	92.1

## 【0130】

これらのデータは、h m G l u 2 F L I P R (登録商標) アッセイにおいて機能的アゴニスト活性について表 16 の化合物の活性をまとめ、化合物が m G l u 2 アゴニストであることを実証する。

## 【0131】

ラットにおけるフェンシクリジン ( P C P ) 誘導性自発運動亢進 ( h y p e r l o c o m o t o r ) 活性の反転

ケタミンまたはフェンシクリジン ( P C P ) などの N M D A 受容体アンタゴニストの投与は、統合失調症を有する患者において観察されるそれらの病状と同様であるヒトにおける精神異常様作用を生じる。N M D A アンタゴニストの運動刺激作用を反転させる薬剤の能力は、多くの場合、精神病の動物モデルとして使用され、統合失調症および双極性障害についての医薬の臨床効果を検出することに対する十分な予測妥当性を示している。

## 【0132】

個々のオスの S p r a g u e - D a w l e y ( H a r l a n , I n d i a n a p o l i s , I N ) ラットを、寝具類として 1 c m 深さの木質チップ、およびケージの上部に金属グリルを有する、45 × 25 × 20 c m 寸法の透明なプラスチックのシューボックス ( s h o e - b o x ) ケージに入れることによって運動活性をモニターする。運動モニター ( K i n d e r S c i e n t i f i c ) は、15 c m の高さで第 2 のラック (飼育行動を測定するため) を有し、5 c m の高さで 8 × 4 の構成、(または 15 × 7 パターンにおける 22 の高密度群) で配置される 12 光束の矩形ラックから構成される。シューボックスケージは、隔離した部屋において 3 フィートの高さのテーブルトップ上にラックを有する、これらのラックの内側に配置される。本発明の化合物は、フェンシクリジン ( P C P ) の 5 m g / k g チャレンジ投与の 30 分前に、0.3 ~ 10 m g / k g の範囲内で (腹腔内経路 ( i . p . )、非プロドラッグにより) 投与される。本発明の化合物は、一晚絶食させたラットにおいて、P C P の 5 m g / k g チャレンジ投与の 4 時間前に、0.3 ~ 30 m g / k g の範囲内で投与 (経口経路、プロドラッグ) される。試験日に、ラットを試験ケージに入れ、P C P チャレンジの前に 30 分間順応させ、P C P 投与の後、さらに 60 分間、ラットをモニターする。

## 【0133】

データ解析および E D<sub>50</sub> 算出を、G r a p h P a d P R I S M (登録商標) ( S a n D i e g o , C A . U S A ) を用いて実施する。検出力解析により、1 群あたり 8 ~ 10 匹のラットは、治療差 (検出力 = 0.8) を検出するために適切な統計的検出力を有することが必要とされると決定される。事後ダネット多重比較検定 ( p o s t - h o c D u n n e t t ' s m u l t i p l e c o m p a r i s o n t e s t ) を用いる一元配置分散分析 ( A N O V A ) を、合計 60 分の運動活性で実施する。E D<sub>50</sub> 算出を、各用量について反転した変換データのパーセントで非線形回帰曲線フィッティングを用いて実施する。

## 【0134】

実施例 10 の化合物およびその対応するプロドラッグ (実施例 25) は、上記のように

実質的に実施したこのアッセイにおいて、 $0.9 \text{ mg/kg}$  (*i.p.* 投与) および  $6.4 \text{ mg/kg}$  (経口投与) のそれぞれの  $ED_{50}$  を生じると測定した。これらの結果は、活性親およびそのプロドラッグ形態が、統合失調症および双極性障害を罹患している患者における効果を予測するこの薬理学的モデルにおいて強力な効果を示すことを実証する。

#### 【0135】

マウスにおけるフェンシクリジン (PCP) 誘発性自発運動亢進活性の反転

マウスにおけるフェンシクリジン (PCP) 誘導性自発運動亢進活性の反転についてのこのアッセイは、ラットの代わりにマウスを用いて、以下に示すように変更して、上記のラットにおけるフェンシクリジン (PCP) 誘導性自発運動亢進活性の反転のアッセイのように実質的に実施する。

#### 【0136】

個々のオスの ICR (CD-1)、(Harlan, Indianapolis, IN) マウスを、寝具類として  $0.5 \text{ cm}$  深さの木質チップ、およびケージの上部にプラスチックの蓋を有する、 $45 \times 25 \times 20 \text{ cm}$  寸法の透明なプラスチックのシューボックスケージに入れることによって運動活性をモニターする。運動モニター (Kinder Scientific) は、 $2.5 \text{ cm}$  の高さで  $8 \times 4$  の構成、(または  $15 \times 7$  パターンにおける  $22$  の高密度群) で配置される  $12$  光束の矩形ラックから構成される。シューボックスケージは、隔離した部屋において  $3$  フィートの高さのテーブルトップ上にラックを有する、これらのラックの内側に配置される。本発明の化合物は、フェンシクリジン (PCP) の  $7.5 \text{ mg/kg}$  チャレンジ投与の  $30$  分前に、より高い用量が使用され得るが、通常、 $0.3 \sim 30 \text{ mg/kg}$  の範囲内で (腹腔内経路、非プロドラッグにより) 投与される。試験日に、マウスを試験ケージに入れ、PCP チャレンジの前に  $45$  分間順応させ、PCP 投与の後、さらに  $60$  分間、マウスをモニターする。

#### 【0137】

検出力解析により、1群あたり  $7 \sim 8$  匹のマウスは、治療差 (検出力 =  $0.8$ ) を検出するために適切な統計的検出力を有することが必要とされると決定される。

#### 【0138】

*i.p.* 投与後、実施例 1、2、3、および 11 において用量反応実験を実施した。 $ED_{50}$  値は以下の通りであった：実施例 1 =  $18.4 \text{ mg/kg}$ ；実施例 2 =  $14.4$  および  $14.3$  (2 回の独立した実験)；実施例 3 =  $17.1 \text{ mg/kg}$ ；実施例 11 =  $1.2 \text{ mg/kg}$ 。最後に、実施例 8 は、 $10 \text{ mg/kg}$  の単回投与後、PCP 誘発性自発運動亢進活性を  $52\%$  反転させた。これらの結果は、例示した本発明の範囲内の化合物が、統合失調症および双極性障害についての有用な医薬であることを実証する。

#### 【0139】

ラットにおけるストレス誘発性異常高熱の減衰

異常高熱、中核体温の上昇は、ストレスに対する反応において、ヒトを含む、多くの哺乳動物において正確に実証されている一般的現象である。多くの不安障害において、異常高熱は病状の一部として生じ、疾患の症状とみなされる。動物におけるストレス誘発性異常高熱を減衰する化合物は、ヒトにおける不安障害を治療するのに有用であると考えられている。全般性不安障害は、このような化合物を用いて治療され得るこのような障害の一例である。ストレス誘発性異常高熱を分析するための従来の低侵襲性方法は、直腸体温計による、体温、およびストレス誘発性による体温の増加を測定することによる。 $275 \sim 350 \text{ g}$  の体重のオスの Fischer F-344 ラット (Harlan, Indianapolis, IN, USA) を試験する。全ての動物は、食物および自動化された水を自由に入手可能であるように個々に収容し、 $12$  時間の明/暗サイクル ( $06:00$  に点灯) で維持する。明期の間に実施する、実験の前に動物を約  $12 \sim 18$  時間絶食させる。実験の  $1$  時間前に、 $1 \text{ mL/kg}$  の用量体積で腹腔内 (*i.p.*) 投与経路によりラットに投与する。使用したビヒクルは  $\text{pH } 5 \sim 7$  を達成するのに加えた十分な  $\text{NaOH}$  を含む水であった。 $\text{mGluR5}$  アンタゴニスト MTEP ( $3 - [(2 - \text{メチル} - 1, 3 - \text{チアゾール} - 4 - \text{イル}) \text{エチニル}] \text{ピリジン}$ ) および  $\text{mGlu2/3}$  アゴニスト LY317

206を品質コントロールとして使用し、それらが投与後すぐにこのモデルにおいて信頼できる効果を生じたならば、ラットをそれらのホームケージに戻し、実験者がライトを消し、部屋を出る。1時間の前処置時間の残りの間、投薬部屋は暗くする。

#### 【0140】

前処置時間の後、明るく照らされた隣の部屋にラットを個々に連れていき、ベースライン体温を、鉱油で潤滑させた直腸プローブの挿入により測定する。PHYSITEMP RET-2（登録商標）ラット直腸プローブ（Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, USA）を有するPHYSITEMP BAT-12（登録商標）マイクロプローブ体温計を用いて体温を評価する。直腸内にプローブを約2cm挿入して、中核体温を測定する（これはベースライン体温、 $T_1$ （ ）である）。10分後、2回目の体温測定を記録する（ $T_2$ ）。体温の相違（ $T_2 - T_1$ ）をストレス誘発性体温上昇反応と定義する。本発明の化合物が、ビヒクル反応と比べて、ストレス誘発性体温上昇反応の35%減少を生じる用量を $T_{35}$ 用量と定義する。

#### 【0141】

実施例10の化合物は、上記のように実質的に実施したこのアッセイにおいて、1.7mg/kgの $T_{35}$ および10mg/kgにて75%のストレス誘発性体温上昇の最大減少を有すると測定された。比較すると、MTEP（3mg/kg）およびLY317206（20mg/kg）はそれぞれ53%および32%、ストレス誘発性体温上昇を減少させた。これらの結果は、mGlu2アゴニスト活性が、ストレス誘発性不安のこのラットモデルにおいて抗不安様効果を生じ、前臨床（Imre（2007）CNS Drug Rev. 13: 444-464）および臨床（Dunayevichら,（2008）Neuropsychopharm. 33: 1603-1610）研究におけるmGlu2/3アゴニストの報告されている抗不安活性と一致することを実証する。これらの結果は、不安障害の治療に対するmGlu2アゴニズムの潜在的な臨床的有用性を示唆している。

#### 【0142】

##### 嚙歯動物における強制水泳試験

嚙歯動物の強制水泳試験アッセイは十分に特徴付けられており、大鬱病性障害についての現在の医薬の抗鬱剤様活性を検出するための十分な予測妥当性を示す。このアッセイにおいて、目的とする抗鬱剤様活性を有する機構は、短時間の回避できない強制水泳事象において不動性を減少させる。

#### 【0143】

強制水泳試験を、マウス（オスのNIH-Swissマウス、20~25g、Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN）で実施する。マウスを、6分間、22~25℃の水を6cm満たした透明なプラスチックシリンダ（直径10cm；高さ：25cm）に入れる。6分の試験の最後の4分の間、不動時間を記録する。試験の60分前に、腹腔内投与をした後、実施例2、3、8、11、および12の化合物を試験する。イミプラミンをこれらの研究についての陽性コントロールとして使用する。最小量のNaOH加えて、水ビヒクル中で化合物を製剤化する。不動に費やした時間（被験体の頭を水の上で維持するためだけの必要な動きと定義する）は依存する測定値であり、被験体の薬物治療に関して知らされていない観察者により記録される。データを、0.05に設定したアルファレベルを用いて事後ダネット検定（post-hoc Dunnett's test）により解析する。 $ED_{60}$ 値（ビヒクルコントロールに対して60%の不動時間）を算出して、試験化合物の有効性を推定する。

#### 【0144】

実施例2を2つの独立した実験で試験し、9.8および4.2mg/kgの $ED_{60}$ 値を生じた。実施例3はより有効であり、 $ED_{60}$ 値は3mg/kgの試験した最も低い用量未満であると推定した。実施例8についての $ED_{60}$ は7.95mg/kgであった。実施例11は0.88mg/kgの $ED_{60}$ を有したが、有効性は第2の研究で失い、より高い用量（3~30mg/kg）を評価した。実施例12は3.31mg/kgの $ED$

60を生じた。これらの結果は、本発明の範囲内の化合物が鬱病のための潜在的に有用な医薬であることを実証する。

【0145】

インビトロでのPepT1 GlySar阻害スクリーニングおよびIC<sub>50</sub>測定  
PepT1アッセイを、腸管吸収輸送体PepT1と相互作用するアミノ酸プロドラッグ化合物の能力を試験するために確立する。

【0146】

ヒトの癌細胞由来のHeLa細胞（アメリカンタイプカルチャーコレクション）を、5%CO<sub>2</sub>加湿雰囲気中で37℃にて、10%ウシ胎仔血清（FBS）、0.1mM非必須アミノ酸（NEAA）、および100μg/mLストレプトマイシンを有する100ユニット/mLペニシリンを含有するハイクローン培地（HyClone Medium）（Invitrogen, カタログ番号SH30243）中で増殖させる。細胞株を40継代まで使用し、次いで捨てる。1mLバイアル中の凍結細胞を1～2分間水浴中で解凍させ、37℃にて5mLの細胞培地に加える。Tフラスコの各々に、8.5mLの新鮮な培地および1.5mLの細胞ストックを与える。細胞を1週間の間に2回継代する。これは、10mLのリン酸緩衝生理食塩水-エチレンジアミン四酢酸（PBS-EDTA）でフラスコをリンスし、細胞を分離するために、2～5分間、2mLのトリプシンを加え、トリプシンのさらなる活性を阻害するために8mLの新鮮な培地を加えることによって達成される。1:6細胞希釈を得るために、各々の新しいフラスコに、8.5mLの新鮮な培地と1.5mLの細胞ストックとの混合物を入れる。取込実験の準備まで、細胞を37℃にてインキュベートする。

【0147】

Tフラスコ中の70～80%コンフルエントな細胞をトランスフェクション処理の1日前に播種する。細胞ストックを有するフラスコをPBS-EDTAおよびトリプシンで処理して、細胞を分離させ、この時点からトランスフェクション培地を使用する。トランスフェクション培地は、ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）+NEAAからなる。各ウェルに、0.5mLの細胞混合物を加え（ $1.3 \times 10^5$ が所望の細胞濃度である）、細胞を37℃にて一晩インキュベートする。このアッセイの24時間前に、細胞をPEPT1でトランスフェクトする。トランスフェクション混合物を、600μLの無血清トランスフェクション培地、18μLのFuGene6（登録商標）（Roche Diagnostics）、および11μgのPepT1 DNAを混合することによって調製する。トランスフェクション試薬-DNA複合体を20分間インキュベートし、24μLの試薬-DNA複合体を各ウェルに加える。

【0148】

PEPT1媒介性[グリシル-1-2-<sup>14</sup>C]グリシルサルコシン（GlySar）取込活性の阻害を、既に公開されているように（Zhangら, 2004, J. Pharm. Exper. Ther. 310:437-445）、トランスフェクションの24時間後、24ウェルプレートで培養した細胞中で測定する。[<sup>14</sup>C]Gly-Sarの取込を阻害する本発明の化合物の能力を測定するために、プロドラッグ化合物を、5μMの[<sup>14</sup>C]Gly-Sar（Moravsek Biochemicals）および20μMの冷Gly-Sarの存在下でpH6.0の取込培地中で5mMにてHeLa細胞を一過性にトランスフェクトした80～90%のコンフルエントなPepT1とインキュベートする。取込培地は、140mMのNaCl、5.4mMのKCl、1.8mMのCaCl<sub>2</sub>、0.8mMのMgSO<sub>4</sub>、5mMのグルコース、25mMのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝液（TRIS）からなる。次いで2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸を用いて溶液をpH6.0にする。インキュベーション体積は500μLであり、室温にて3分間実施する。インキュベーション時間の終わりに取込を停止するために、取込培地を細胞単層から吸引し、500μLの氷冷PBSをウェルに加える。Ca<sup>2+</sup>およびMg<sup>2+</sup>を含まない500μLの室温PBSで細胞を3回洗浄する。次いで300μLの1%Triton（登録商標）X100H<sub>2</sub>O溶液で細胞を溶解させる。200μ



Lのアリコート除去し、液体シンチレーション計数により放射線を定量し、インキュベーションウェルの各々に存在する $[^{14}\text{C}]$  Gly-Sarを測定する。阻害剤なしのコントロールを確立し、各プロドラッグの阻害パーセントをこのコントロールに対して算出する。ネガティブコントロール（グリシン）および2つのポジティブコントロール（セファドロキシルおよびセファレキシン）を各実験で並行して実施して、アッセイ系の実行可能性を決定する。セファレキシンと等しいか、またはそれより良いGlySar取込阻害を有するプロドラッグ化合物は許容可能とみなす。平均値 $\pm$ 標準偏差は、グリシンについて $10.1 \pm 9.5\%$  ( $n = 19$ )、セファドロキシルについて $53.2 \pm 13.2\%$  ( $n = 19$ )、およびセファレキシンについて $37.5 \pm 14.7\%$  ( $n = 18$ )である。

【0149】

Pept IC<sub>50</sub> アッセイに関して、プロドラッグ化合物を、 $5\mu\text{M}$   $[^{14}\text{C}]$  Gly-Sarおよび $20\mu\text{M}$  冷 Gly-Sarの存在下で、種々の濃度（ $0.0625 \sim 25\text{mM}$ ）でインキュベートする。インキュベーションおよびサンプリング処理は、上記のPept1スクリーニングと全く同じである。 $[^{14}\text{C}]$  Gly-Sar取込データをプロドラッグ化合物濃度の各々について評価し、IC<sub>50</sub>値を算出する。

【0150】

以下の化合物を実質的に上記のように試験し、以下の活性を示した：

【0151】

【表17】

表17

実施例	平均 GlySar 取り込み阻害%
16	53.9%
21	57.4%
22	46.7%
24	47.1%

【0152】

これらの結果は、表17の化合物が、Pept1輸送体を介して経口吸収でき、セファドロキシルおよびセファレキシン（Zhangら，2004，JPET310：437-445）と同じかまたはそれらより良いことを実証し、これにより、Pept1輸送体を介するヒト経口吸収が予測される。

【0153】

インビトロでの腸プロドラッグ加水分解アッセイ

凍結したヒト十二指腸ホモジネート（ $100\text{mM}$ リン酸トリス緩衝液、 $\text{pH}7.4$ を用いる1：2の組織：緩衝液比）をCelsius In Vitro Technologies（Baltimore，MD）から得、それはフェニルメチルスルホニルフルオリド（PMSF）およびEDTAの両方を含まなかった。

【0154】

ヒト十二指腸の各ロットを単一のドナーから得て、腸を小片にし、その部分を別個に凍結する。全ての元の組織採集を4にて実施し、即座に $-70^\circ\text{C}$ にて凍結する。ヒト腸ホモジネートを解凍し、インキュベーションの直前に、 $100\text{mM}$  PBS緩衝液、 $\text{pH}7.4$ 中で $0.5\text{mg/mL}$ の最終タンパク質濃度に希釈する。

【0155】

インキュベーションを96ウェルプレート中で実施し、全てのプロドラッグ化合物を各日に2連で実施する。ストックプロドラッグ化合物溶液を $1\text{mM}$ の濃度にて水中で調製する。 $200\mu\text{L}$ アリコートの $0.5\text{mg/mL}$ 腸ホモジネートおよび $196\mu\text{L}$ の $100\text{mM}$  PBS緩衝液を37の水浴中の96ウェルプレートに入れる。加水分解が化学的不安定性に起因していないことを確実にするために、プロドラッグ化合物もまた、腸ホモ

ジネートを有さないPBS緩衝液とインキュベートする。96ウェルピペッターを用いて、4  $\mu$ Lの1 mMプロドラッグ化合物溶液をホモジネートに移す。プロドラッグ化合物の添加直後(0時)および1時間のインキュベーション後、インキュベーション混合物の50  $\mu$ Lサンプルを、自動使い捨て同時96ウェルピペッターを用いて除去し、100 ng/mLの内部標準物を含む200  $\mu$ Lのメタノールクエンチ溶液に直接加える。次いでサンプルを10 で5分間、3500 rpmにて遠心分離する。上清(200  $\mu$ L)を最終96ウェルPCRプレートに移し、LC/MS/MSによる分析のために密閉する。

#### 【0156】

インキュベーション混合物中の本発明の加水分解化合物の濃度を、アナリストバージョン1.4.2、ターボイオンスプレー(登録商標)、陽イオン化、および選択反応モニタリング(SRM)を備えるSciex API 4000(商標)四重極質量分析計でLC/MS/MS検出を用いて決定する。Waters ATLANTIS(登録商標)T3(20  $\times$  2.1 mm、5  $\mu$ M)HPLCカラムを、1.0 mL/分の流速および0.1%移動相A~99%移動相Aの移動相勾配を用いて周囲温度にて使用する。移動相Aは1000:5の水:ヘプタフルオロ酪酸であり、移動相Bは1:1のメタノール:氷酢酸である。

#### 【0157】

腸インキュベーション混合物中の本発明の加水分解化合物の濃度を、100 mM PBS pH 7.4中で10  $\mu$ Mにて開始する反復2倍希釈によって調製した標準曲線から決定し、その後、サンプルと同一のメタノール-内部標準溶液でクエンチする。平均および標準偏差を、MICROSOFT(登録商標)Office EXCEL(登録商標)2007を用いて算出する。加水分解の量を、加えたプロドラッグ化合物濃度に対して形成した化合物のモルパーセントとして決定する。ポジティブコントロール、内部プロドラッグ化合物Aから内部化合物薬物Aの加水分解は、各バッチにおいて実施すると、平均75.3%になる(n=20)。次いで最後の値を内部化合物薬物Aの形成に対して正規化する。

#### 【0158】

以下の化合物を実質的に上記のように試験し、以下の活性を示した:

#### 【0159】

#### 【表18】

表18

実施例 番号	インビトロでのヒト腸内加水分解% (ポジティブコントロールに対して)
17	63.3%
18	65.5%
19	58.1%
21	63.8%

#### 【0160】

これらの結果は、表18の化合物がヒトの腸において加水分解され得ることを実証する。

#### 【0161】

インビトロでのヒト肝臓S-9ホモジネート加水分解アッセイ

肝臓S9画分をXenotech LLC(Lenexa, MO)から得る。ロットは2人のドナー、1人は男性、1人は女性のプール由来のものである。肝臓S9画分を調製し、EDTAを含まない4 での50 mMトリス、pH 7.4、および150 mM塩化カリウムからなる均一化緩衝液を用いて希釈する。プロドラッグ化合物を37 にて2時間、肝臓ホモジネート中でインキュベートし、その後、化合物の濃度をLC/MS/MSにより決定する。クロピドグレルからクロピドグレルカルボン酸への加水分解をアッセイポジティブコントロールとして利用する。

## 【 0 1 6 2 】

インキュベーションを 96 ウェルフォーマット中で実施し、全てのプロドラッグ化合物を各日に 2 連で実施する。ストックプロドラッグ化合物溶液を 1 mM の濃度にて水中で調製する。ヒト肝臓 S9 画分を、100 mM PBS 緩衝液、pH 7.4 中で 0.5 mg / ml の最終タンパク質濃度に希釈する。

## 【 0 1 6 3 】

200  $\mu$ L アリコートの 0.5 mg / ml ヒト肝臓 S - 9 ホモジネートおよび 196  $\mu$ L の 100 mM PBS 緩衝液を、37 の水浴中で 96 ウェルプレートに入れる。96 ウェルピペッターを用いて、4  $\mu$ L の 1 mM プロドラッグ溶液をホモジネートに移す。加水分解が化学的不安定性に起因しないことを確実にするために、プロドラッグ化合物も肝臓 S - 9 を含まない PBS 緩衝液のみとインキュベートする。プロドラッグ化合物の添加直後 (0 時)、および 1 時間のインキュベーション後、インキュベーション混合物の 50  $\mu$ L のサンプルを、自動使い捨て同時 96 ウェルピペッターを用いて除去し、100 ng / ml の内部標準物を含む 200  $\mu$ L のメタノールクエンチ溶液に直接加える。次いでサンプルを 10 にて 5 分間、3500 rpm で遠心分離する。上清 (200  $\mu$ L) を最後の 96 ウェル PCR プレートに移し、LC / MS / MS による解析のために密閉する。

## 【 0 1 6 4 】

インキュベーションの間に形成した化合物の LC / MS / MS 定量化を、Sciex API 4000、アナリストバージョン 1.4.2、ターボイオンスプレー (登録商標)、陽イオン化、および選択反応モニタリング (SRM) で実施する。使用した HPLC カラムは、1.0 mL / 分の移動相流速を用いて周囲温度で Waters ATLANTIS (登録商標) T3 (20  $\times$  2.1 mm、5  $\mu$ M) である。移動相 A は 1000 : 5 の水 : ヘプタフルオロ酪酸であり、移動相 B は 1 : 1 のメタノール : 氷酢酸である。移動相勾配は、99.9 / 0.1 の開始移動相比 A / B および 1 / 99 の最終を利用する。

## 【 0 1 6 5 】

インキュベーション混合物中の加水分解化合物の濃度を、100 mM PBS pH 7.4 中の 10  $\mu$ M で開始する反復 2 倍希釈により調製し、その後、サンプルと同一のメタノール - 内部標準溶液でクエンチした標準曲線から決定する。平均および標準偏差を、MICROSOFT (登録商標) Office EXCEL (登録商標) 2007 を用いて算出する。最後の値を、加えたプロドラッグ化合物濃度に対して形成した化合物のモルパーセントとして示す。クロビドグレルからクロビドグレルカルボン酸への加水分解をポジティブコントロールとして使用し、平均すると 73.0 % (n = 27) になる。

## 【 0 1 6 6 】

以下の化合物を実質的に上記のように試験し、以下の活性を示した：

## 【 0 1 6 7 】

## 【表 19】

表 19

実施例 番号	インビトロでのヒト肝臓 S9 加水分解%
26	41.2%
30	15.9%
32	19.6%
37	32.7%

## 【 0 1 6 8 】

これらの結果は、表 19 の化合物がヒトの肝臓において加水分解され得ることを実証する。

## 【 0 1 6 9 】

本発明の化合物は好ましくは、1 種以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、または賦形剤を使用して医薬組成物として製剤化され、種々の経路により投与される。好ましくは

、このような組成物は経口または静脈内投与用である。このような医薬組成物およびそれらを調製するためのプロセスは当該技術分野において周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaroら, eds., 21st ed., Mack Publishing Co., 2005)を参照のこと。

【0170】

本発明の化合物は概して広い投薬範囲にわたって効果的である。例えば、1日当たりの投薬は通常、約0.3～約30mg/kg体重の範囲内である。一部の場合、上述の範囲の下限值未満の投薬レベルが十分以上であってもよく、一方、他の場合、さらに多くの用量が利用されてもよく、したがって、上記の投薬範囲は本発明の範囲を限定するものと決して解釈されるべきではない。実際に投与される化合物の量は、治療される病態、選択される投与経路、投与される実際の化合物（複数も含む）、個々の患者の年齢、体重、および反応、ならびに患者の症状の重症度を含む、関連する状況を考慮して医師により決定されることは理解されるであろう。